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

2.5　臨床に関する概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.5　臨床に関する概括評価 1
2.5.1　製品開発の根拠 2
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
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 4
2.5.1.3　臨床開発の経緯 4
2.5.1.3.1　強直性脊椎炎を対象とした臨床試験計画 4
2.5.1.3.2　日本での強直性脊椎炎の開発経緯 8
2.5.1.4　規制当局によるガイダンス及び助言 8
2.5.1.5　本申請の臨床データパッケージ 9
2.5.1.6　今回申請する効能又は効果、並びに用法及び用量 10
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 11
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 12
2.5.3.1　背景 12
2.5.3.2　薬物動態 12
2.5.3.2.1　外因性要因の影響 12
2.5.3.2.1.1　併用薬がイキセキズマブの薬物動態に及ぼす影響 12
2.5.3.2.1.2　イキセキズマブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響 12
2.5.3.3　曝露量−反応関係 12
2.5.3.3.1　曝露量−有効性関係 12
2.5.3.3.2　曝露量−安全性関係 13
2.5.3.4　免疫原性 13
2.5.4　有効性の概括評価 16
2.5.4.1　有効性評価項目及び統計手法 16
2.5.4.1.1　有効性の評価指標 16
2.5.4.1.2　有効性の統計解析 17
2.5.4.2　対象患者 18
2.5.4.3　有効性の結果 19
2.5.4.3.1　ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率 19
2.5.4.3.2　その他の有効性評価項目 20
2.5.4.3.3　健康関連 QOL 21
2.5.4.3.4　初回投与量別の有効性の解析 22
2.5.4.3.5　継続投与期間での有効性 22
2.5.4.3.6　日本部分集団での有効性 23
2.5.4.3.7　有効性の結論 23
2.5.5　安全性の概括評価 24
2.5.5.1　安全性解析方法、曝露状況、治験対象集団 24
2.5.5.2　有害事象の要約 25
2.5.5.3　比較的よく見られる有害事象 26
2.5.5.4　死亡及び重篤な有害事象 28
2.5.5.4.1　死亡 28
2.5.5.4.2　重篤な有害事象 28
2.5.5.5　事前に規定した注目すべき有害事象 28
2.5.5.5.1　感染症 30
2.5.5.5.2　血球減少症 30
2.5.5.5.3　アレルギー反応／過敏症 31
2.5.5.5.4　注射部位反応 32
2.5.5.5.5　脳心血管イベント 33
2.5.5.5.6　悪性腫瘍 33
2.5.5.5.7　肝関連事象 34

2.5.5.5.8 うつ病及び自殺／自傷行為 34
2.5.5.5.9 炎症性腸疾患 34
2.5.5.5.10 間質性肺疾患 35
2.5.5.6 臨床検査値の評価 35
2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性 37
2.5.5.8 安全性の結論 38
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 40
2.5.6.1 治療の背景 40
2.5.6.1.1 疾患又は症状 40
2.5.6.1.2 現行の治療 40
2.5.6.2 ベネフィット 40
2.5.6.3 リスク 42
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 44
2.5.7 参考文献 45

2.5　臨床に関する概括評価

略語及び定義一覧

4MSU	4 months safety update
ADA	抗イキセキズマブ抗体（anti-drug antibody）
All Ixe AS	All axSpA Ixekizumab Exposures Integrated Analysis Set
AS	強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis）
ASAS	国際脊椎関節炎評価学会（Assessment of Spondyloarthritis International Society）
ASAS20	ASAS20%改善基準
ASAS40	ASAS40%改善基準
ASAS HI	ASAS Health Index
ASDAS	強直性脊椎炎疾患活動性スコア（Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score）
axSpA	体軸性脊椎関節炎（axial spondyloarthritis）
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
cDMARD	従来の疾患修飾性抗リウマチ薬（conventional disease-modifying antirheumatic drug）
COX	シクロオキシゲナーゼ（cyclooxygenase）
CRP	C 反応性蛋白（C-reactive protein）
EMA	欧州医薬品庁（European Medicines Agency）
EULAR	欧州リウマチ学会（European League Against Rheumatism）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
HLA-B27	ヒト白血球型抗原-B27（human leukocyte antigen B27）
HLT	高位語（high-level term）
hs-CRP	高感度 C 反応性蛋白（high-sensitivity C-reactive protein）
IBD	炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease）
IgG4	免疫グロブリン G サブクラス 4（immunoglobulin G subclass 4）
IL	インターロイキン（interleukin）
ITT	intent-to-treat
IXE80 mg Q2W	イキセキズマブ 80 mg の 2 週に 1 回
IXE80 mg Q4W	イキセキズマブ 80 mg の 4 週に 1 回
MACE	主要心血管イベント（major adverse cerebro-cardiovascular events）
MedDRA	ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
MMRM	繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed model for repeated measures）
mNY	改訂ニューヨーク（modified New York）
MRI	磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging）
MRI SIJ SPARCC	SPARCC の仙腸関節の MRI スコア
MRI Spine SPARCC	SPARCC の脊椎の MRI スコア
NSAID	非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drug）
nr-axSpA	X 線所見を伴わない体軸性脊椎関節炎（nonradiographic axial spondyloarthritis）
NRI	ノンレスポンダーの欠測値補完法（non-responder imputation）
NRS	点数評価スケール（numeric rating scale）

PCS	身体的健康度のサマリースコア（physical component summary）
Primary AS PC	Primary Radiographic axSpA Placebo-Controlled Integrated Analysis Set
Ps	尋常性乾癬（psoriasis vulgaris）
PsA	関節症性乾癬（psoriatic arthritis）
Q2W	2 週に 1 回（once every 2 weeks）
Q4W	4 週に 1 回（once every 4 weeks）
QOL	クォリティ・オブ・ライフ（quality of life）
SF-36	Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey
SIJ	仙腸関節（sacroiliac joint）
SpA	脊椎関節炎（spondyloarthritis）
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
TE-ADA	治験薬投与後の抗イキセキズマブ抗体（treatment-emergent ADA）
TEAE	treatment-emergent adverse events
Th	ヘルパーT 細胞（T helper cell）
TNFi	腫瘍壊死因子阻害剤（tumor necrosis factor inhibitor）
既提出申請資料（Ixe Ps/PsA）	尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する初回申請資料（2016 年 7 月 4 日承認）
既提出申請資料（Ixe Q2W）	12 週時点で効果が不十分な場合での用法及び用量の一部変更申請時の申請資料（2018 年 8 月 21 日承認）

2.5.1 製品開発の根拠

本申請は、強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis：AS）の効能又は効果に対するイキセキズマブの承認事項一部変更承認申請である。

イキセキズマブは、ヒト化免疫グロブリン G サブクラス 4（immunoglobulin G subclass 4：IgG4）モノクローナル抗体であり、炎症性サイトカインのインターロイキン（interleukin：IL）-17A に対して特異的かつ高親和性で結合する。日本では既存治療で効果不十分な尋常性乾癬（psoriasis vulgaris：Ps）、関節症性乾癬（psoriatic arthritis：PsA）、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する治療薬として承認されている［2016 年 7 月 4 日承認、既提出申請資料（Ixe Ps/PsA）］。さらに、12 週時点で効果が不十分な場合での用法及び用量の一部変更が承認されている［2018 年 8 月 21 日承認、既提出申請資料（Ixe Q2W）］。

今回、イキセキズマブの AS を対象とした第 III 相プラセボ対照国際共同試験 2 試験［生物学的製剤による治療経験がない AS 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（I1F-MC-RHBV、以下 RHBV 試験）及び腫瘍壊死因子阻害剤（tumor necrosis factor inhibitor：TNFi）による治療経験を有する AS 患者を対象とした海外第 III 相試験（I1F-MC-RHBW、以下 RHBW 試験）］を実施し、イキセキズマブの有効性及び安全性が確認されたことから、承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

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

AS は、体軸性脊椎関節炎（axial spondyloarthritis：axSpA）という単独の疾病単位の亜集団の 1 つである。脊椎関節炎研究・治療ネットワーク（Spondyloarthritis Research and Treatment Network）及び国際脊椎関節炎評価会議（Assessment of Spondyloarthritis International Society：ASAS）による統一見解によると、同じ axSpA の亜集団である、X 線所見を伴わない体軸性脊椎関節炎

（nonradiographic axial spondyloarthritis：nr-axSpA）とは異なり、AS は単純 X 線写真により明確な構造的損傷の存在が確認できるという特徴がある（Deodhar et al. 2014）。

AS は体軸骨格［仙腸関節（sacroiliac joint：SIJ）及び脊椎］の慢性炎症を特徴とする疾患であり、末梢関節の炎症の程度は様々である（Braun and Sieper 2009）。本疾患は、進行とともに、主に体軸骨格で靭帯骨棘形成や関節強直をもたらす。AS 患者は、骨付着部炎、前部ブドウ膜炎、Ps、及び炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease：IBD）等の関節外症状や大動脈炎及び心臓伝導異常等の合併症を有することがある（Han et al. 2006、Ozkan 2016、Sieper and Poddubnyy 2017）。また、AS は顕著な健康状態の悪化及び行動の制限と関連している。一般集団と比較すると、AS 患者では勤労不能者の割合、失業率及び死亡率が高いため、AS は社会経済的に重要な問題の 1 つと考えられている（Boonen and van der Linden 2006、Malinowski and Kawalec 2015）。このような状況から、日本では、AS は 2015 年に指定難病に指定されている。

AS の有病率は、白人成人集団では 0.1%～1.1%と報告されている（Braun and Sieper 2007、Raychaudhuri and Deodhar 2014、Dean et al. 2014）。病因は不明であるが、遺伝的素因が報告されており、90%～95%の患者がヒト白血球型抗原-B27（human leukocyte antigen B27：HLA-B27）対立遺伝子を有する。HLA-B27 陽性者のうち、約 5%が AS を発症するリスクがあり、AS の家族歴があると高くなる（Braun and Sieper 2007）。日本人での AS の有病率は、0.0065%（Hukuda et al. 2001）、患者数は約 4500 人とされており（JIDIC 2017）、白人に比較して日本人の AS 有病率は低いと考えられている。日本では HLA-B27 陽性者の割合が 0.4%～0.5%（JSHI 1997）と白人の 4%～8%（Ehrenfeld 2010、Reveille et al. 2012）と比較して低く、こうした背景が日本人と白人の疾患頻度の差に関与していると考えられている。

AS は臨床的な症状及び徴候、並びに X 線画像上の変化に基づき診断され、改訂ニューヨーク（modified New York：mNY）基準が疾患の分類に使用されており、これは日本及び海外で同様である。

2017 年に、ASAS と欧州リウマチ学会（European League Against Rheumatism：EULAR）が、AS を含む axSpA の治療及び疾患管理のゴールに関する推奨を改訂した（van der Heijde et al. 2017）。それによると、未治療による疾患の活性化や治療による合併症を最小化しながら、患者ごとに異なる AS の症状を踏まえて、可能な限り疾患の活動性を抑えるとともに、健康関連のクォリティ・オブ・ライフ（quality of life：QOL）を最大化することが、治療のゴールとされている。この治療のゴールは、炎症を抑え、症状を軽減し、構造的損傷の進展を防止し、さらに身体機能や社会参加を保持又は正常化することによって達成され、現在の標準治療も、このゴールに沿ったものとなっている（van der Heijde et al. 2017）。

ASAS 及び EULAR による治療ガイドラインでは、AS の治療では定期的運動及び理学療法、並びに（nonsteroidal anti-inflammatory drug：NSAID）、TNFi 及び IL-17 阻害薬による薬物治療が推奨されている（Ward et al. 2016、van der Heijde et al. 2017）。NSAID は軽度の AS 患者に対する第一選択薬ではあるものの、効果が得られない又は不忍容の患者も存在する（Braun and Sieper 2009）。そして、NSAID で十分な効果が得られない患者に対して、メトトレキサートのような従来の疾患修飾性抗リウマチ薬（conventional disease-modifying antirheumatic drug：cDMARD）を用いても AS に対する効果は得られない（Braun and Sieper 2009、Haibel and Specker 2009）。さらに、生物学的製剤を必要とするような病状の進行した患者では、治療選択肢は限られている。

TNFi は有効ではあるが、40%に及ぶ患者は十分な病勢のコントロールができない、又は不忍容である（Dougados and Baeten 2011、Sepriano et al. 2017）。また、TNFi は脱髄疾患及び心疾患のリスクと関連している可能性がある（van der Heijde et al. 2006、Heiberg et al. 2008、Inman et al. 2008、Glintborg et al. 2010）。TNFi による治療で効果が得られなかった患者では、さらに治療選択肢が限られており、（1）有害事象のリスクが高まるものの TNFi の用量を増量する、（2）効果は得られないかもしれないが異なる TNFi に変更する（Lie et al. 2011）、又は（3）IL-17 阻害薬（海外ではセクキヌマブ）のような異なる作用機序を有する薬物により治療する、といった選択をせざるを得ない。

日本での薬物治療も海外とほぼ同様である。AS 患者に対する第一選択薬は NSAID であり、効果が得られなかった患者では TNFi が使用される（JIDIC 2017、JCR 2010）。しかし、日本で承認されている TNFi はインフリキシマブ及びアダリムマブのみである。また、2018 年 11 月現在、日本で AS に対して承認されている IL-17 阻害薬はない。

AS に対する薬物治療はいくつかあるものの、多くの患者は十分な効果が得られず、治療中の症状の再燃を経験している状況である。AS による炎症の軽減、症状及び徴候の臨床的に意義のある改善を通じて、身体機能の制限を減弱し、QOL を改善することで、安全性上のリスクを上回る長期に亘るベネフィットが得られる治療法は、ASAS 及び EULAR による治療ガイドライン及びそのゴールを踏まえると、臨床的に非常に有益であると考える。

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

イキセキズマブは、尋常性乾癬、関節症性乾癬、及び AS の発症に関与する炎症性サイトカインである 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 IgG4 モノクローナル抗体である。イキセキズマブは IL-17 ファミリーに属する他のサイトカイン IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E、IL-17F には結合しない。

IL-17A は、ヘルパーT 細胞（T helper cell：Th）のサブセットである Th17 から主に産生される炎症性サイトカインであり、他の T 細胞、好中球、及び肥満細胞からも産生される。IL-17 経路は、強直性の付着部炎、骨リモデリングに関与していることが動物を用いた研究から明らかにされている（Abe et al. 2009、Glatigny et al. 2012）。AS 患者では、末梢血中の IL-17A 産生細胞の数が増加しているとともに、血清及び滑膜中の IL-17A 濃度の上昇が認められている（Wendling et al. 2007、Shen et al. 2009、Mei et al. 2011、Zhang et al. 2012、Liu et al. 2015、Paine and Ritchlin 2016）。また、その IL-17A を中和することで、前述の AS 発症に関与する細胞レベルでの反応が阻害されるとともに、AS 患者での疾患活動性が低下することが示されている（Baeten et al. 2013、Baeten et al. 2015、Sieper et al. 2017、Deodhar et al. 2018、van der Heijde et al. 2018）。

2.5.1.3 臨床開発の経緯

2.5.1.3.1 強直性脊椎炎を対象とした臨床試験計画

イキセキズマブの AS に関する臨床開発で実施された、AS 患者を対象とした臨床試験を表 2.5.1-1 に示す。イキセキズマブの AS に関する臨床開発では、生物学的製剤による治療経験がない AS 患者を対象とした国際共同第 III 相試験である RHBV 試験及び TNFi による治療経験を有する AS 患者を対象とした海外第 III 相試験である RHBW 試験の、2 つの 16 週間の盲検投与期間が

設定された第 III 相プラセボ対照国際共同試験を実施し、AS 患者でのイキセキズマブの有効性及び安全性を評価した。

第 III 相試験（RHBV 試験及び RHBW 試験）の試験デザイン

いずれの第 III 相試験も、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験であり、AS 患者を対象としてイキセキズマブの有効性及び安全性を評価した。RHBV 試験では、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。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 試験又は RHBW 試験を完了した被験者で組み入れ基準を満たす被験者は、さらに 2 年間、長期延長試験である（I1F-MC-RHBY、以下 RHBY 試験）（第 2.7.4.7.2 項）に参加することができた。

いずれの第 III 相試験でも、有効性の主要評価項目である ASAS40%改善基準（ASAS40）を達成した被験者の割合（ASAS40 反応率）及びその他の主要な副次主要評価項目は、既に AS に対して承認されている治療及び規制当局［欧州医薬品庁（European Medicines Agency：EMA）］のガイドラインに沿って（EMA 2009、EMA 2017）、16 週時に評価した。これまでに実施した、乾癬、関節リウマチ、又は関節症性乾癬患者を対象としたイキセキズマブの臨床試験の結果から、AS 患者でも設定した 16 週の間に、イキセキズマブ用法及び用量（80 mg Q4W、80 mg Q2W）で、最大又はそれに近い臨床効果が得られると考えた。

なお、両試験は主要評価項目として ASAS40 反応率を設定した、初めての AS 患者を対象とした試験である（第 2.5.4.1.1 項）。また、RHBV 試験は TNFi を参照薬として設定した初めての AS 患者を対象とした試験である。

第 III 相試験（RHBV 試験及び RHBW 試験）の対象患者

RHBV 試験及び RHBW 試験の対象患者は、AS の診断がなされ ASAS 基準［mNY 基準に従った X 線画像読影による仙腸関節炎、及び脊椎関節炎（spondyloarthritis：SpA）所見が 1 つ以上ある］を満たす患者とした（X 線画像読影は、中央判定期間にて第三者により実施し、より厳格な基準を適用した）。ASAS 基準を満たす患者は、mNY 基準も満たしていた。対象患者は、活動性の AS 患者であり、スクリーニング時及びベースライン時の Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（BASDAI）が 4 以上かつ点数評価スケール（numeric rating scale：NRS）の全般背部痛が 4 以上を満たすとともに、3 ヵ月以上の背部痛の既往歴を有し、発症時の年齢が 45 歳未満の者とした。また、2 種類以上の非ステロイド性抗炎症薬 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とともに、スクリーニング前に 12 週間以上の axSpA 治療歴を有する患者を対象とした。

RHBV 試験では生物学的製剤による治療経験がない患者を対象とした。一方、RHBW 試験では TNFi による治療経験がある患者を対象とし、1 又は 2 剤の TNFi による前治療を受け、不忍容又は 12 週間以上の TNFi による治療に対して効果不十分と医師が判断した患者を組み入れた。

RHBW 試験は、AS 患者を対象とした臨床試験の中でも、長期間罹患し、疾患活動性が高いと考えられる TNFi による治療経験を有する患者のみを対象とした初めての臨床試験である。

RHBW 試験では、現時点での標準治療とは異なる作用機序を有する薬剤による治療を必要としている集団で、イキセキズマブを評価することが可能である。

RHBV 試験及び RHBW 試験の被験者の被験者背景、ベースライン特性、疾患活動性、及び合併症は、AS 患者を対象とした他剤の臨床試験のものと同様であった（Inman et al. 2008、Baeten et al. 2015）。詳細は、第 2.5.4.2 項及び第 2.5.5.1 項に示す。

第 III 相試験（RHBV 試験及び RHBW 試験）でのイキセキズマブの投与量及び投与方法

いずれの第 III 相試験でも、イキセキズマブの投与量及び投与方法として以下の 2 群を設定した。

- 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 0 週時に皮下投与し、その後、イキセキズマブ 80 mg を 4 週間隔で投与した。
- 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 0 週時に皮下投与し、その後、イキセキズマブ 80 mg を 2 週間隔で投与した。

第 III 相試験での、これらのイキセキズマブの投与量及び投与方法は以下の情報及び第 2.5.1.4 項に示す規制当局からの助言をもとに、安全性と有効性の評価を可能とするものとして、関連するベネフィット・リスクバランスも考慮したうえで決定した。

- 生物学的製剤による治療経験がない又は TNFi で効果不十分な関節リウマチ患者を対象としたイキセキズマブの第 II 相試験［既提出申請資料（Ixe Ps/PsA）］での用量反応性
- 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象としたイキセキズマブの第 II 相試験［既提出申請資料（Ixe Ps/PsA）］での用量反応性
- 中等症～重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第 III 相試験及び活動性の関節症性乾癬患者を対象とした第 III 相試験で設定した投与量及び投与方法

なお、第 III 相試験では、トレーニングとして 0 週時の初回の投与は実施医療機関の担当者が行い、それ以降、被験者又は介護者が皮下投与を行うこととした。ただし、RHBV 試験では、日本でのみ、自己投与を十分行えると治験担当医師が判断するまで、実施医療機関にて治験担当医師の監督下でトレーニングを受けることとし、それ以降、被験者又は介護者（日本では被験者の家族）による自宅での自己投与を可とした。

AS 患者を対象にイキセキズマブの有効性及び安全性を評価した RHBV 試験及び RHBW 試験、並びに長期延長試験である RHBY 試験は、いずれも医薬品の臨床試験の実施に関する基準（Good Clinical Practice）に準拠して実施された。

表 2.5.1-1　イキセキズマブの AS を対象とした臨床試験一覧

試験の種類 (評価・参考資料)	試験番号	試験報告書の 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬及び対照薬の 投与量・投与方法	被験者数	対象被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
国際共同第 III 相試験 （評価資料）	I1F-MC-RHBV	第 5.3.5.1.1.1 項 （16 週時） 第 5.3.5.1.1.2 項 （24 週時） 第 5.3.5.1.1.3 項 （52 週時） 第 5.3.5.1.1.4 項 （52 週時）	16 週間の盲検投与期間でのイキセキズマブの有効性及び安全性をプラセボ投与と比較する。 さらに、52 週までの継続投与期間でイキセキズマブの長期投与での有効性及び安全性を評価する。	多施設共同、無作為化、実薬及びプラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験 盲検投与期間終了後、継続投与期間に移行する。	盲検投与期間（0[a]～16 週時）： • IXE80 mgQ4W　皮下投与 • IXE80 mgQ2W　皮下投与 • アダリムマブ 40 mgQ2W　皮下投与[b] • プラセボ Q2W　皮下投与 継続投与期間（16～52 週時）： • IXE80 mgQ4W　皮下投与 • IXE80 mgQ2W　皮下投与	合計 341 例 • IXE80 mgQ4W 群：81 例 • IXE80 mgQ2W 群：83 例 • アダリムマブ群：90 例 • プラセボ群：87 例	生物学的製剤による治療経験がない活動性の AS 患者［ASAS 基準：X 線画像読影による仙腸関節炎（mNY 基準）及び SpA 所見が 1 つ以上ある患者］	盲検投与期間：16 週間 継続投与期間：36 週間	継続中 16 週時の総括報告書 24 週時の簡略化した報告書[c] 52 週時の総括報告書 52 週時の簡略化した報告書[c]
国際共同第 III 相試験 （評価資料）	I1F-MC-RHBW	第 5.3.5.1.2.1 項 （16 週時） 第 5.3.5.1.2.2 項 （52 週時）	16 週間の盲検投与期間でのイキセキズマブの有効性及び安全性をプラセボ投与と比較する。 さらに、52 週までの継続投与期間でイキセキズマブの長期投与での有効性及び安全性を評価する。	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験 盲検投与期間終了後、継続投与期間に移行する。	盲検投与期間（0[a]～16 週時）： • IXE80 mgQ4W　皮下投与 • IXE80 mgQ2W　皮下投与 • プラセボ Q2W　皮下投与 継続投与期間（16～52 週時）： • IXE80 mgQ4W　皮下投与 • IXE80 mgQ2W　皮下投与	合計 316 例 • IXE80 mgQ4W 群：114 例 • IXE80 mgQ2W 群：98 例 • プラセボ群：104 例	TNFi による治療経験のある活動性の AS 患者[d]［ASAS 基準：X 線画像読影による仙腸関節炎（mNY 基準）及び SpA 所見が 1 つ以上ある患者］	盲検投与期間：16 週間 継続投与期間：36 週間	継続中 16 週時の総括報告書 52 週時の総括報告書

Abbreviations: AS = ankylosing spondylitis; ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society; IXE80 mg Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE80 mg Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; mNY = modified New York; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SpA = spondyloarthritis; TNFi = tumor necrosis factor inhibitor.

a　Patients randomized to an ixekizumab treatment group received a 160 mg or 80 mg starting dose at Week 0 (randomized at a 1:1 ratio).

b　Adalimumab was included as an active reference group. Study RHBV was not powered to test equivalence or noninferiority of ixekizumab vs. adalimumab.

c　Including data during extended treatment period in Japanese Population.

d　TNFi-experienced patients are those who have had prior treatment with 1-2 TNFis and discontinued at least 1 TNFi due to intolerance or, in the opinion of the investigator, an inadequate response following at least 12 weeks of treatment.

2.5.1.3.2 日本での強直性脊椎炎の開発経緯

AS 患者を対象とした第 III 相試験のうち、TNFi による治療経験を有する AS 患者を対象とした RHBW 試験には日本から参加せず、生物学的製剤による治療経験がない AS 患者を対象とした RHBV 試験に日本から参加し、AS 患者での有効性及び安全性を評価した。

RHBW 試験に関しては、日本での AS 患者数が少ないこと、さらに TNFi で効果不十分又は不忍容の患者のみを対象とした試験であることから、日本で組み入れ可能な被験者数は非常に少ないと考えられ、日本からは参加しなかった。

RHBV 試験開始にあたって、AS 患者でのイキセキズマブの外因性及び内因性の民族的要因を検討した。AS は臨床的な症状及び徴候、並びに X 線画像上の変化に基づき診断され、mNY 基準が疾患の分類に使用されており、これは日本及び海外で同様である。また、AS に対する第一選択薬は、日本でも海外でも NSAID であり、NSAID で効果不十分又は不忍容の場合に TNF 阻害薬といった生物学的製剤が日本でも使用されている［日本リウマチ学会「強直性脊椎炎（AS）に対する TNF 阻害療法施行ガイドライン」（JCR 2010）］。これらの状況より、AS に関する外因性要因という点で、日本と海外で違いはないと考えた。

日本及び海外の AS 患者の多くは、重要な内因性要因である HLA-B27 が陽性である（第 2.5.1.1 項）。この他の AS の臨床的な特徴である、SIJ 及び軸骨格に対する影響にも、日本と海外で意味のある違いは認められていない。これらの状況より、AS に関する内因性要因という点でも、日本と海外で違いはないと考えた。また、イキセキズマブは、ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体であり、内因性 IgG と同様に生体内でペプチド及びアミノ酸に分解されると推測されるため、内因性要因が薬物動態に影響を与える可能性は低いと考えられる。実際に、イキセキズマブの初回申請時に提出した、局面型皮疹を有する乾癬患者及び活動性 PsA 患者の成績では、薬物動態に民族による違いは認められていない［既提出資料（Ixe Ps/PsA）第 2.5.3.1 項］。以上より、RHBV 試験にのみ日本から参加し、当該試験の成績から、日本で組み入れられた被験者（日本部分集団）での有効性及び安全性を評価することは妥当と考えた。

2.5.1.4 規制当局によるガイダンス及び助言

イキセキズマブの AS を対象とした臨床開発の実施に関する規制当局からの主要な助言を、以下にまとめる。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）との [redacted] meeting を実施した。この中で、AS の臨床開発計画として、[redacted]試験を [redacted]実施するのは妥当との見解を得た。一方、[redacted]での[redacted]を確認するための[redacted]試験を実施しないことから、[redacted]試験の実施又は[redacted]試験で[redacted]ことを推奨された。また、[redacted]に関して、[redacted]試験で[redacted]、又は[redacted]試験で[redacted]には[redacted]に加えて[redacted]ように推奨された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に PMDA との医薬品[redacted]相談（[redacted]）を実施した。この中で、相談時点で[redacted] 試験に[redacted]は受け入れ可能であり、[redacted] 試験に[redacted]という計画もやむを得ないとの見解を得た。また、相談時点

で[redacted]を[redacted]とする承認申請に必要な[redacted]を、提示した臨床試験の成績を以て構築できる可能性があるとの見解を得た。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に PMDA との AS に関する医薬品[redacted]相談（[redacted]）を実施した。この中で、医薬品[redacted]相談（[redacted]）で提示した[redacted]に含まれる試験のうち、[redacted]を構築することは受け入れ可能との見解を得た。

2.5.1.5 本申請の臨床データパッケージ

申請時

申請時には、評価資料として、日本から参加した生物学的製剤による治療経験がない AS 患者を対象とした国際共同第 III 相試験である RHBV 試験及び海外で実施した TNFi による治療経験がある AS 患者を対象とした海外第 III 相試験の 16 週時の成績を提出した。また、日本から参加した RHBV 試験では、イキセキズマブの長期の安全性を評価するため、すべての被験者が盲検投与期間開始から 24 週時を完了した時点の中間固定データを用いた継続投与期間の安全性の成績を提出した。

この他に、RHBV 試験及び RHBW 試験の 16 週時のデータを併合した Primary Radiographic axSpA Placebo-Controlled Integrated Analysis Set（Primary AS PC）を用いた有効性及び安全性の併合解析結果を提出した。また、AS 患者を対象とした全試験の安全性データを併合した All axSpA Ixekizumab Exposures Integrated Analysis Set（All Ixe AS）の併合解析結果を提出した。All Ixe AS には、評価資料である RHBV 試験、RHBW 試験のデータとともに、長期延長試験である RHBY 試験での非盲検の導入期間及び無作為化投与中止・再投与期間への組入れ基準を満たさず非盲検で投与を継続した被験者のデータも含む。

臨床データパッケージに含まれる臨床薬理試験はないものの、第 III 相試験の 16 週時点までのデータを用いた母集団薬物動態解析及び曝露量-反応解析の結果を提出した。

審査期間中

審査期間中に、評価資料である RHBV 試験及び RHBW 試験の 52 週時の成績を追加提出した。また、RHBV 試験の 24 週時の中間固定データを、52 週時の成績をもって更新した。

さらに、All Ixe AS を用いた安全性の併合解析結果の更新データ［4 month safety update（4MSU）］を追加提出した。

最終的な、本承認申請での臨床データパッケージを表 2.5.1-2 に示す。

表 2.5.1-2 強直性脊椎炎効能追加申請に係わる臨床データパッケージ

試験名	試験概要	提出データ	評価／参考	試験報告書の添付場所
RHBV	生物学的製剤による治療経験がない AS 患者を対象とした国際共同第 III 相試験	● 16 週時有効性・安全性 ● 24 週時安全性（申請時に提出） ● 52 週時有効性・安全性	評価	第 5.3.5.1.1.1 項（16 週時） 第 5.3.5.1.1.2 項（24 週時） 第 5.3.5.1.1.3 項（52 週時） 第 5.3.5.1.1.4 項（52 週時）
RHBW	TNF 阻害薬による治療経験がある AS 患者を対象とした海外第 III 相試験	● 16 週時有効性・安全性 ● 52 週時有効性・安全性	評価	第 5.3.5.1.2.1 項（16 週時） 第 5.3.5.1.2.2 項（52 週時）

日本から参加した生物学的製剤による治療歴がない AS 患者を対象とした RHBV 試験では、症例数は限られているものの、日本部分集団の盲検投与期間での有効性及び安全性を評価した。また、盲検投与期間でプラセボ群又はアダリムマブ群であった被験者も、継続投与期間ではイキセキズマブを投与され、有効性も評価したことから、本試験の主要な目的ではなかったものの限られた日本部分集団での盲検投与期間の成績の参考になると考え、日本部分集団での継続投与期間での有効性及び安全性も評価した。その結果、RHBV 試験の盲検投与期間で日本部分集団でのイキセキズマブの有効性が認められ、日本部分集団の継続投与期間の結果からもイキセキズマブの有効性が支持された（第 2.5.4.3.5 項）。また、日本部分集団と全体集団の間でイキセキズマブの安全性プロファイルの明らかな違いは認められなかった（第 2.5.5.8 項）。さらに、TNFi による治療経験がある患者を対象とした RHBW 試験には日本から参加していないものの、RHBW 試験及び RHBV 試験のいずれでも、有効性、安全性ともに用法間の結果は一貫していた。したがって、RHBV 試験、RHBW 試験、及びそれらの併合解析結果の全体集団の結果をもとに、イキセキズマブの日本での有効性及び安全性を評価することが可能と考えた。

2.5.1.6 今回申請する効能又は効果、並びに用法及び用量

今回申請する効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである（下線部追加）。

効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

<u>強直性脊椎炎</u>

用法及び用量

<u>〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉</u>

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。

<u>〈強直性脊椎炎〉</u>

<u>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。</u>

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

本申請のため新たに実施した生物薬剤学試験はない。

イキセキズマブの市販製剤には、1 シリンジ中にイキセキズマブ 80 mg を含有するオートインジェクター製剤及びシリンジ製剤がある。本申請にて、市販製剤からの製剤変更はない。

本申請のために実施した AS 患者を対象とした 2 つの第 III 相試験（RHBV 試験及び RHBW 試験）では、市販製剤と同一のイキセキズマブ製剤を使用した。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　背景

本申請を支持する臨床薬理学的検討結果は、AS 患者を対象とした 2 つの第 III 相試験（RHBV 試験及び RHBW 試験）から得られた。本申請では、主に、RHBV 試験及び RHBW 試験のデータを併合して実施した AS 患者での母集団薬物動態解析及び曝露量−反応解析を用いて臨床薬理学的評価を行った。また、RHBV 試験において、日本の実施医療機関で組み入れられた被験者（日本部分集団）について評価した。主要な結果及び結論を以下に示す。

なお、Ps 及び PsA 患者におけるイキセキズマブの臨床薬理学的検討の概括評価を、初回申請時提出資料及び用法用量の一部変更申請時提出資料に記載している［既提出申請資料（Ixe Ps/PsA）第 2.5.3 項、既提出申請資料（Ixe Q2W）第 2.5.3 項］。

2.5.3.2　薬物動態

AS、Ps 及び PsA 患者集団でのイキセキズマブの主要な薬物動態パラメータを、母集団薬物動態モデルにより推定して比較した。その結果、総じて、AS 患者、中等症から重症の Ps 患者、及び活動性 PsA 患者でイキセキズマブの薬物動態は同様であることが示された（第 2.7.2.3.1.1 項）。

AS 患者にイキセキズマブを投与したときの血清中濃度は、日本部分集団とそれ以外の被験者集団で類似していた。AS、Ps 及び PsA 患者集団のいずれにおいてもイキセキズマブの薬物動態に明らかな民族差は認められなかった（第 2.7.2.3.1.1.1 項）。

2.5.3.2.1　外因性要因の影響

2.5.3.2.1.1　併用薬がイキセキズマブの薬物動態に及ぼす影響

母集団薬物動態解析の結果、併用薬［経口副腎皮質ステロイド、COX-2 阻害剤を含む非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drug：NSAID）、従来の疾患修飾性抗リウマチ薬（cDMARD）（サラゾスルファピリジン、メトトレキサート及びヒドロキシクロロキンを 1 つのグループとして合計した）、サラゾスルファピリジン単独、及びメトトレキサート単独］は、イキセキズマブのクリアランスに影響を及ぼさなかった（第 2.7.2.3.1.1 項）。

2.5.3.2.1.2　イキセキズマブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

イキセキズマブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響は、AS 患者では評価しなかった。

2.5.3.3　曝露量−反応関係

2.5.3.3.1　曝露量−有効性関係

ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率を指標とした有効性は、曝露量−反応モデルを用いて適切に記述できた。ASAS40/20 の 16 週時での静的モデル及び ASAS40/20 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範囲では平坦な曝露量−反応関係を示し、IXE80 mg Q4W 投与は IXE80 mg Q2W 投与と同様の治療効果を有することが示唆された。この結果は、AS 患者での推奨用法・用量を 80 mg Q4W とすることを支持するものであった（第 2.7.2.3.1.1 項）。

ASAS40/20 の静的モデル及び／又は経時モデルでの解析において、有意な共変量は、患者集団（生物学的製剤による治療経験がない、又は TNFi による治療経験がある）、年齢、性別、及び

ベースラインの高感度 C 反応性蛋白（high-sensitivity C-reactive protein：hs-CRP）であることが示された。しかし、ASAS40/20 の経時モデルを用いてシミュレーションを実施した結果、共変量の各部分集団において、初回投与量にかかわらず IXE80 mg Q4W 投与と IXE80 mg Q2W 投与で反応率は同様と予測され、IXE80 mg Q4W 投与がいずれの患者においても適切であることが示唆された。これは、有効性の統計解析（RHBV 試験、RHBW 試験、及び両試験の併合解析）から得られた知見と一致した（第 2.5.4 項）。

イキセキズマブの初回投与量（0 週時：160 mg 又は 80 mg）の有効性への影響を評価するため、曝露量−反応モデルを用いてシミュレーションを実施した。ASAS40/20 の 16 週時での静的モデルにおける共変量として初回投与量の影響を評価した結果、16 週時の有効性に対する初回投与量の有意な影響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 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、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。臨床成績全体の結果を踏まえた、推奨用法・用量についての詳細は第 2.7.3.4 項に記す。

2.5.3.3.2　曝露量−安全性関係

AS 患者で観察された血清中イキセキズマブ濃度範囲において、イキセキズマブの 16 週時のトラフ濃度と、盲検投与期間中の有害事象である treatment-emergent adverse events（TEAE）の発現割合に関連はみられなかった。イキセキズマブの 16 週時のトラフ濃度と、注射部位反応に関連する TEAE、感染症に関連する TEAE、及びアレルギー反応／過敏症に関連する TEAE の発現割合にも、関連はみられなかった。

評価した他の注目すべき有害事象［感染症に関連する TEAE のうちカンジダ感染、ヘルペスウイルス感染、ブドウ球菌感染、及び感染に関連した重篤な有害事象、並びにアナフィラキシー、好中球減少症、主要心血管イベント（major adverse cerebro-cardiovascular events：MACE）、及び炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease：IBD）に関連する TEAE］の発現割合は非常に低く、血清中イキセキズマブ濃度との関係を評価することはできなかった。

Ps 及び PsA 患者を評価した初回申請時では、血清中イキセキズマブ濃度が高い場合に注射部位反応に関連する TEAE の発現割合が高いことが報告され、血清中イキセキズマブ濃度と当該事象に関連が認められたが［既提出申請資料（Ixe PS/PsA）第 2.5.3.7.2 項］、今回の AS 患者集団では認められなかった。AS 患者集団での注射部位反応に関連する TEAE の発現割合は、既承認の適応症で報告された発現割合よりも低かった（第 2.5.5.5.4 項）。

2.5.3.4　免疫原性

AS 患者を対象とした臨床試験において、治験薬投与後の抗イキセキズマブ抗体（treatment-emergent anti-drug antibody：TE-ADA）及び中和抗体の発現を評価し、免疫原性の薬物動態、有効性、及び安全性に対する影響を検討した。

<u>発現割合</u>

IXE80 mg Q4W を 16 週間投与した AS 患者 194 例での、TE-ADA 陽性例の割合は 5.2%（10 例）であり、そのほとんど（8 例）が低抗体価を示した。中和抗体陽性例の割合は 1.5%（3 例）であ

った。AS 患者に IXE80 mg Q2W を 16 週間投与したとき、TE-ADA 陽性例の割合は 3.3%（6 例）であり、そのほとんど（4 例）が低抗体価を示した。中和抗体陽性例はいなかった。

なお、RHBV 試験及び RHBW 試験の継続投与期間（16 週から 52 週）では、盲検投与期間と同様に TE-ADA の発現割合は低かった。

薬物動態に及ぼす免疫原性の影響

盲検投与期間中での免疫原性評価可能な全 2113 試料のうち、ほとんど（2078 試料、98.3%）が抗イキセキズマブ抗体（anti-drug antibody: ADA）陰性であり、1.7%（35 試料）が TE-ADA 陽性であった。TE-ADA 陽性試料の多く（68.6%、24 試料）は低抗体価を示し、中程度抗体価は 10 試料（28.6%）、高抗体価は 1 試料で認められた。

IXE80 mg Q4W 群で TE-ADA 陽性を示した 28 試料のうち、低抗体価を示した全 19 試料でのイキセキズマブ濃度は ADA 陰性試料でのイキセキズマブ濃度と重なっていた。中程度抗体価を示した 8 試料及び高抗体価を示した 1 試料のイキセキズマブ濃度は、ADA 陰性試料で認められた濃度範囲の下端又はそれ以下の濃度を示す傾向にあった。中和抗体陽性は 3 例の異なる被験者から得られた 3 試料（中程度抗体価：2 試料、高抗体価：1 試料）で認められた。中和抗体陽性試料はいずれも、同一 Visit での他の試料と比較してイキセキズマブ濃度は低値を示した。

IXE80 mg Q2W 群で TE-ADA 陽性を示した全 7 試料（低抗体価：5 試料、中程度抗体価：2 試料）でのイキセキズマブ濃度は ADA 陰性試料でのイキセキズマブ濃度と重なっていた。高抗体価及び中和抗体陽性を示した試料はなかった。

要約すると、TE-ADA 陽性試料のほとんどであった低抗体価を示した試料は、ADA 陰性試料でのイキセキズマブ濃度と重なるイキセキズマブ濃度を示した。一貫した影響は認められなかったが、中程度抗体価を示した 10 試料及び高抗体価を示した 1 試料でのイキセキズマブ濃度は、ADA 陰性試料のイキセキズマブ濃度範囲の下端又はそれ以下を示す傾向にあった。しかし、中程度抗体価又は高抗体価を示した試料は少数であり、これらの抗体価（特に高抗体価）が薬物動態へ及ぼす影響について明確な結論を得ることはできなかった。

免疫原性が有効性に及ぼす影響

IXE80 mg Q4W を 16 週間投与された AS 患者において、TE-ADA 陽性例と TE-ADA 陰性例の間で ASAS40 反応率は同様であったが、ASAS20 反応率は TE-ADA 陽性例で低かった。16 週時に ASAS40 及び ASAS20 を達成しなかった 7 例の TE-ADA 陽性例のうち、ほとんど（5 例）が低抗体価を示した。中和抗体陽性は 3 例で認められた。さらに、7 例の TE-ADA 陽性例のうち 4 例は、16 週間にわたり ADA 陰性例で観察された範囲内のイキセキズマブ濃度を維持したが、TE-ADA の発現の有無にかかわらず試験期間中のいずれの時点でも ASAS40 及び ASAS20 を達成しなかった。しかし、全投与群にわたって TE-ADA 陽性例は少数であったことから、TE-ADA 抗体価が有効性へ及ぼす影響について明確な結論を得ることはできなかった。

免疫原性が安全性に及ぼす影響

TE-ADA 陽性の AS 患者に、アナフィラキシー並びにアレルギー反応／過敏症の重篤な有害事象及び注射部位反応の重篤な有害事象の発現はみられなかった。また、TE-ADA の発現とアレルギー反応／過敏症に関連する TEAE 及び注射部位反応に関連する TEAE の発現に、一貫した時間的関係は認められなかった。さらに、これらの有害事象の種類又は重症度に対して TE-ADA の抗

体価の影響は認められなかった。以上の結果から、アレルギー反応／過敏症に関連する TEAE 及び注射部位反応に関連する TEAE は、TE-ADA 発現によるものではないことが示唆された。

結論

IXE80 mg Q4W を 16 週間投与した AS 患者での TE-ADA 陽性例の割合は 5.2%であり、そのほとんどが低抗体価を示した。中和抗体陽性例の割合は 1.5%であった。低抗体価を示した試料は、ADA 陰性試料でのイキセキズマブ濃度と重なるイキセキズマブ濃度を示した。中程度抗体価又は高抗体価を示した試料は少数であり、これらの抗体価（特に高抗体価）が薬物動態へ及ぼす影響については明確な結論を得ることはできなかった。AS 患者を対象とした臨床試験で得られた結果から、有効性及び安全性プロファイルに対する、免疫原性の臨床的に意味のある影響は示されなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

AS 患者での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の結果をもとに評価した。日本部分集団での有効性の評価にあたっても、RHBV 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の結果を評価した。さらに、RHBV 試験及び RHBW 試験の 16 週時から 52 週時までの継続投与期間の結果をもとに、イキセキズマブを 52 週間継続投与した際の有効性を評価するとともに、プラセボ又はアダリムマブからイキセキズマブに移行した際の有効性も評価した。

また、RHBV 試験及び RHBW 試験はデータを併合することが可能な試験デザインであり、さらに、各試験から得られた有効性の結果は類似していた（第 2.7.3.2.1 項及び第 2.7.3.2.2 項）。そこで、イキセキズマブの各投与群の比較や初回投与量及び部分集団の検討の参考とするため、補足的に、各投与群の被験者数を大きくした併合解析を行った。併合解析では、RHBV 試験及び RHBW 試験の盲検投与期間［ベースライン（0 週時）から 16 週時］のデータを併合した Primary AS PC を用いた。なお、継続投与期間のデータを用いた併合解析は行っていない。

2.5.4.1 有効性評価項目及び統計手法

2.5.4.1.1 有効性の評価指標

RHBV 試験及び RHBW 試験で使用した有効性の主要評価指標及び主な副次的評価指標を表 2.5.4-1 に示す。第 2.7.3.1.3 項に示すとおり、いずれの第 III 相試験でも ASAS40 を有効性の主要な評価指標とし、16 週時の ASAS40 を達成した被験者の割合（ASAS40 反応率）を主要評価項目とした。また、様々な徴候や症状を呈する疾患である AS の改善を評価するため、副次的な評価指標には複数の指標を設定した。

これらの評価指標は、ASAS、EULAR、及び Outcome Measures in Rheumatology などのガイドラインに沿ったものである。そのほとんどは、他の薬剤の AS を対象とした検証試験で使用されたものと同じである。医師及び患者報告アウトカムを含む有効性の評価指標は、AS の評価に対して妥当性が確立されたものであった。

表 2.5.4-1 第 III 相検証試験で使用した有効性の主要な評価指標及び主な副次的評価指標（RHBV 試験、RHBW 試験）

評価事項	有効性評価指標
徴候と症状	ASAS40, ASAS20
疾患活動性	BASDAI, ASDAS
身体機能	BASFI, SF-36 PCS
可動性	BASMI
炎症の客観的指標	hs-CRP, MRI spine SPARCC
健康関連 QOL	SF-36 MCS and PCS, ASAS HI

Abbreviations: ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society; ASAS20 = a ≥20% improvement and an absolute improvement from baseline of ≥1 unit (range 0–10) in ≥3 of 4 domains (Patient Global, Spinal Pain, Function, and Inflammation) and no worsening of ≥20%, and ≥1 unit in the remaining domain; ASAS40 response = a ≥40% improvement and an absolute improvement from baseline of ≥2 units

(range 0–10) in ≥3 of 4 domains (Patient Global, Spinal Pain, Function, and Inflammation) without any worsening in the remaining domain; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; ASAS HI = ASAS Health Index; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI = Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; QOL = quality of life; hs-CRP = high-sensitivity C-reactive protein; MCS = Mental Component Summary; MRI spine SPARCC = magnetic resonance imaging of spine Spondyloarthritis Research Consortium of Canada score; PCS = Physical Component Summary; SF-36 = Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey.

AS 患者を対象としたこれまでの第 III 相検証試験では、一般的に ASAS20 反応率が主要評価指標として使用されてきた。しかし、ASAS40 反応率の方がより臨床的に重要な評価指標であり、EMA の axSpA に対する薬剤の開発に関するガイドライン案で ASAS40 反応率は ASAS20 反応率よりも望ましいとされたことから、イキセキズマブの第 III 相試験では、ASAS40 反応率を主要評価指標とした。なお、イキセキズマブの第 III 相試験の治験実施計画書作成時点では、EMA のガイドラインは作成中であったが、その後、正式に改訂されている（EMA 2017）。

強直性脊椎炎疾患活動性スコア（Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score：ASDAS）は、より最近になって開発されその妥当性が確立された複合評価指標であり、患者による評価だけではなく、血清中の炎症マーカー［例：C 反応性蛋白（C-reactive protein：CRP）又は赤血球沈降速度］も評価に含まれる（Machado et al. 2011a,b）。この客観的な炎症マーカーとして、イキセキズマブの AS を対象とした臨床開発では、血清中 CRP 濃度を使用した。ASDAS を使用し、患者による疾患改善評価及び血清学的な疾患改善評価を行うことで、ASAS での評価を補完することができる。また、AS を対象とした臨床試験で、ASDAS が使用されることも増加してきている（Landewé et al. 2014、Deodhar et al. 2018）。

磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging：MRI）は、解剖学的に AS の影響が認められる SIJ 及び脊椎の炎症の状況に関する客観的な情報を得ることができるため、イキセキズマブの AS を対象とした臨床開発で使用した。MRI のデータは、全身性の炎症の指標である CRP のデータを補完するものである。

Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey（SF-36）及び ASAS Health Index（ASAS HI）は、健康関連 QOL を評価するために第 III 相試験で使用した。SF-36 は、健康状態を評価する汎用されている指標であり、AS を含むリウマチ性疾患の臨床試験で、妥当性、信頼性、反応性をもつ有益な指標であることが示されている。ASAS HI は、International Classification of Functioning, Disability, and Health Core Set に基づいた健康状態の評価指標であり、より最近になってその妥当性が確立された。この指標は、特に AS 患者での身体機能、身体障害及び健康状態を評価するように設計されている（Kiltz et al. 2014）。SF-36 及び ASAS HI は、患者の立場から AS の状態をより適切に評価するために、疾患活動性や反応の基準とは異なる観点からの情報が得られる指標である。

2.5.4.1.2　有効性の統計解析

RHBV 試験及び RHBW 試験の盲検投与期間の統計解析計画は事前に規定され、統計解析計画書として各試験の盲検解除の前に最終化された。また、Primary AS PC を用いた併合解析でも、統計解析計画書を作成した。

RHBV 試験及び RHBW 試験の盲検投与期間の解析では、被験者を割り付けられた投与群に従って解析した［intent-to-treat（ITT）解析対象集団］。これらの試験の継続投与期間の解析では、

継続投与期間にイキセキズマブを 1 回以上投与したすべての被験者（継続投与期間解析対象集団）を対象とした。Primary AS PC での併合解析では、RHBV 試験又は RHBW 試験でプラセボ群、IXE80 mg Q4W 群、IXE80 mg Q2W 群のいずれかに割り付けられた被験者を、割り付けられた投与群に従って解析した。なお、Primary AS PC での併合解析では、アダリムマブ群を含めなかった。

RHBV 試験及び RHBW 試験の主要評価項目は 16 週時点の ASAS40 反応率であり、欠測値の補完はノンレスポンダーの欠測値補完法（non-responder imputation：NRI）を用いた。臨床反応性の評価基準を満たさなかった被験者、又は解析時点で臨床反応性のデータがない被験者を、NRI 解析でのノンレスポンダーとみなした。

各試験では、Family-wise の第 1 種の過誤確率を両側有意水準 5%に制御するため、第 2.7.3.1.2.3 項に示す主要評価項目及び主な副次的評価項目に対して多重検定を用いた。多重検定にはグラフィカル・アプローチを用いた。グラフィカル・アプローチを用いた方法は閉検定手順であるため、family-wise の第 1 種の過誤確率を厳密に制御する。その他の評価項目には、多重性の調整を行わなかった。Primary AS PC での併合解析では、多重性の調整を行わなかった。別途規定する場合を除き、RHBV 試験及び RHBW 試験の解析、並びに Primary AS PC での併合解析では、プラセボ群と比較する際に、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群の初回投与量（80 mg 又は 160 mg）を分けずに解析を行った。

データの種類（カテゴリーデータ、連続データ）に応じて、割り付け時の層別因子を含む統計モデルを選択した。カテゴリーデータの有効性指標の群間比較では、NRI を用いて、ロジスティック回帰分析を行い、主要な解析方法とした。連続データの有効性指標の群間比較では、別途規定する場合を除き、繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed model for repeated measures：MMRM）を主要な解析方法とした。また、一部の有効性評価項目で実施した部分集団解析では、特定の部分集団での有効性の治療効果への影響を評価するために、投与群―部分集団の交互作用を検定した。

2.5.4.2 対象患者

RHBV 試験及び RHBW 試験では、RHBV 試験でアダリムマブ群に割り付けられた 90 例を除く、日本を含む 20 ヵ国で組み入れられた 567 例がプラセボ又はイキセキズマブの 2 つの投与群に割り付けられた。RHBV 試験では、日本で 7 例の被験者が組み入れられ、プラセボ群に 3 例、IXE80 mg Q4W 群に 1 例（初回投与量 80 mg）、アダリムマブ群に 3 例割り付けられた。IXE80 mg Q2W 群に割り付けられた被験者はいなかった。

第 2.7.3.3.1.2 項に示すとおり、RHBV 試験及び RHBW 試験に組み入れられた被験者の被験者背景、ベースライン特性、及び疾患活動性は、おおむね投与群間で均衡していた。また、RHBV 試験では生物学的製剤による治療経験がない AS 患者を対象とし、RHBW 試験では TNFi による治療経験を有する AS 患者を対象としたことによる違いを除き、両試験の間でおおむね被験者背景等は同様であった。さらに、両試験に組み入れられた被験者の被験者背景、ベースライン特性、疾患活動性、及び合併症は、AS 患者を対象とした他剤の臨床試験の患者とも同様であった（Inman et al. 2008、Baeten et al. 2015）。

Primary AS PC での結果から、両試験で組み入れられた被験者の平均年齢は 44.2 歳であり、男性（80.6%）、白人（72.6%）、HLA-B27 陽性（85.5%）の被験者が多かった。罹病期間の平均値は 17.4 年であった。ベースラインの疾患活動度は、BASDAI の平均値は 7.1、ASDAS の平均値は 4.0 であり、さらに hs-CRP の平均値は 16.1 mg/L で、66.1%の被験者が 5.00 mg/L を上回っており、ベースラインの疾患活動性は高い又は極めて高かった。ベースラインでサラゾスルファピリジンによる治療を受けていた 119 例（21.0%）を含む 180 例（31.8%）の被験者が、cDMARD による治療を受けていた。ベースラインで 59 例（10.4%）が経口の副腎皮質ステロイド、471 例（83.2%）が NSAID、142 例（25.1%）が鎮痛薬による治療を受けていた。RHBW 試験では、ベースラインで 62.9%の被験者が 1 剤の TNFi による前治療を受け、37.1%が 2 剤の TNFi による前治療を受けていた。また、89.8%の被験者が TNFi による治療に対して効果不十分であり、10.2%の被験者が不忍容であった。

RHBV 試験では、日本部分集団の人口統計学的データ及びベースライン特性（ベースラインの SpA 特性を含む）は、おおむね全体集団と類似していた（第 2.7.3.3.3.2.2 項）。

2.5.4.3　有効性の結果

第 III 相試験のうち、RHBV 試験では、16 週時の主要評価項目及びすべての主な副次的評価項目（事前に規定したグラフィカル・アプローチにより多重性を調整）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統計学的に有意な改善かつ臨床的に意義のある改善が認められた（表 2.7.6.1-2、表 2.7.6.1-3）。また、RHBW 試験では、16 週時の主要評価項目及び主な副次的評価項目（事前に規定したグラフィカル・アプローチにより多重性を調整）のうち、IXE80 mg Q2W 群の ASAS HI のベースラインからの変化量を除くすべての項目で、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統計学的に有意な改善かつ臨床的に意義のある改善が認められた（表 2.7.6.2-2、表 2.7.6.2-3）。

2.5.4.3.1　ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率

RHBV 試験及び RHBW 試験では、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 16 週時の ASAS40 反応率（主要評価項目）及び ASAS20 反応率（主な副次的評価項目）に優越性が認められた（第 2.7.3.3.2.1 項、表 2.7.3.3-4）。また、Primary AS PC では、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 16 週時の ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率に優越性が認められた。一方、Primary AS PC の IXE80 mg Q4W 群と IXE80mg Q2W 群との間では、16 週時の ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率に統計学的に有意な差は認められなかった。

ASAS40 反応率の経時推移では、RHBV 試験では、IXE80mg Q4W 群及び IXE80mg Q2W 群のいずれも、2 週時にプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められ、以降 16 週時まで統計学的な有意差を維持した。RHBW 試験では、1 週時と早い時期から 16 週時まで 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統計学的に有意に高かった。ASAS20 反応率について、両試験で 1 週時と早い時期から 16 週時まで 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統計学的に有意に高かった（図 2.7.3.3-1）。

Primary AS PC での 16 週時の ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率を用いて、被験者の人口統計学的データ及びベースラインの疾患活動性が臨床反応性に影響を与える可能性を検討した（第 2.7.3.3.3.1 項）。その結果、部分集団解析の結果は全体集団の結果とおおむね一貫しており、イキセキズマブ投与による治療効果は部分集団を通じておおむね一貫していた。大部分の部分集団で、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有効性が高いことが示された。また、IXE80 mg Q4W 群と IXE80 mg Q2W 群との間で有効性に差は認められなかった。

以上より、部分集団解析の結果、イキセキズマブの治療効果に重要な影響を及ぼす人口統計学的データ及びベースライン特性は特定されなかった。さらに、RHBW 試験では、前治療で使用した TNFi の数によらず、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 ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率が数値的に高かった。

RHBV 試験及び RHBW 試験では、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群のいずれも、16 週時の ASAS の各評価項目｛患者による疾患活動性の全般的評価、脊椎痛、身体機能［Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index（BASFI）を用いた評価］及び炎症（BASDAI 質問 5 及び 6 の平均スコアを用いた評価）｝のベースラインからの変化量に、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。また、Primary AS PC でも、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群の両群で、16 週時の ASAS の各評価項目のいずれもベースラインからの変化量に、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。一方、IXE80 mg Q4W 群と IXE80 mg Q2W 群との間では、16 週時の ASAS の各評価項目のいずれもベースラインからの改善に差は認められなかった（第 2.7.3.3.2.1.2 項）。

2.5.4.3.2　その他の有効性評価項目

RHBV 試験及び RHBW 試験では、以下に示す疾患の改善を評価する様々な有効性評価項目について、RHBW 試験での IXE80 mg Q2W 群の Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index（BASMI）のベースラインからの変化量を除き、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群のいずれも、16 週時にプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。また、Primary AS PC でも、これらの有効性評価項目すべてについて、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群のいずれも、16 週時にプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

- 疾患活動性
  - ASDAS のベースラインからの変化量（第 2.7.3.3.2.4.1 項）
  - BASDAI のベースラインからの変化量（第 2.7.3.3.2.3.1 項）
  - BASDAI が 50%改善した被験者の割合（BASDAI50 反応率）（第 2.7.3.3.2.3.2 項）
  - ASDAS が 2.1 未満であった被験者の割合（ASDAS<2.1 達成率）（第 2.7.3.3.2.4.2 項）
- 身体機能
  - Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index（BASFI）のベースラインからの変化量（第 2.5.4.3.1 項、第 2.7.3.3.2.1.2 項）

- SF-36 の身体的健康度のサマリースコア（physical component summary : PCS）のベースラインからの変化量（第 2.5.4.3.3 項、第 2.7.3.3.2.7.1.1 項）

- 可動性
  - BASMI のベースラインからの変化量（第 2.7.3.3.2.5 項）
- 炎症の客観的指標
  - Spondyloarthritis Research Consortium of Canada（SPARCC）の脊椎の磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging : MRI）スコア（MRI Spine SPARCC）のベースラインからの変化量（第 2.7.3.3.2.6 項）
  - hs-CRP のベースラインからの変化量（第 2.7.3.3.2.2 項）

また、ASDAS による疾患活動性の評価の結果、RHBV 試験及び RHBW 試験では、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群のいずれも、16 週時の臨床的に重要な改善及び大幅な改善を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。これは、Primary AS PC でも同様であった。なお、臨床的に重要な改善は 1.1 単位以上の変化、大幅な改善は 2.0 単位以上の変化とした（Machado et al. 2011b）（第 2.7.3.3.2.4.2 項）。

さらに、RHBV 試験及び RHBW 試験での MRI Spine SPARCC の結果と同様に、RHBV 試験のみで収集された SPARCC の SIJ の MRI スコア（MRI SIJ SPARCC）のベースラインからの変化量は、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、16 週時に統計学的に有意な改善が認められた（第 2.7.3.3.2.6 項）。

2.5.4.3.3　健康関連 QOL

RHBV 試験及び RHBW 試験では、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群のいずれも、16 週時の SF-36 PCS のベースラインからの変化量に、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。Primary AS PC では、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群のいずれも、16 週時の SF-36 PCS のベースラインからの変化量に、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（第 2.7.3.3.2.7.1.1 項）。

RHBV 試験、RHBW 試験及び Primary AS PC のいずれも、ベースラインの SF-36 MCS はすべての投与群で正常範囲内であった。したがって、イキセキズマブ投与が SF-36 MCS に与える影響は、限定的にしか確認できなかった。RHBV 試験及び RHBW 試験では、IXE80mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群のいずれも、16 週時の SF-36 MCS のベースラインからの変化量に、プラセボ群と比較して数値的な改善が認められたものの、統計学的に有意なものではなかった。また、Primary AS PC でも、SF-36 MCS のベースラインからの改善で同様の結果が得られ、さらに、IXE80 mg Q4W 群と IXE80 mg Q2W 群との間に差は認められなかった（第 2.7.3.3.2.7.1.2 項）。

RHBV 試験では、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群のいずれも、16 週時の ASAS HI スコアのベースラインからの変化量に、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。RHBW 試験では、16 週時の ASAS HI スコアのベースラインからの変化量に、プラセボ群と比較して IXE80 mg Q4W 群で統計学的に有意な改善が認められたが、IXE80 mg Q2W 群で統計学的に有意な改善は認められなかった。Primary AS PC では、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群のいずれも、16 週時の ASAS HI スコアのベースラインからの変化量に、プラセボ群と比較して

統計学的に有意な改善が認められた。一方、IXE80 mg Q4W 群と IXE80 mg Q2W 群との間では、ASAS HI スコアのベースラインからの変化量に差は認められなかった（第 2.7.3.3.2.7.2.1 項）。

2.5.4.3.4　初回投与量別の有効性の解析

RHBV 試験及び RHBW 試験では、IXE80 mg Q4W 群又は IXE80 mg Q2W 群に割り付けられた被験者を、さらに初回投与量 80 mg 又は 160 mg に 1：1 の比で無作為化した。被験者は割り付けられた初回投与量に従って、0 週時に初回投与量 160 mg 又は 80 mg を皮下投与された。この初回投与量の違いが有効性に及ぼす影響を検討するため、個別試験の解析に加え、より大きなデータである Primary AS PC を用いて初回投与量別の解析も実施した。

RHBV 試験、RHBW 試験及び Primary AS PC のいずれも、盲検投与期間（0～16 週時）を完了した被験者の割合及び中止した被験者の割合は、初回投与量の違いによらず同様であった（第 2.7.3.3.1.1 項）。

RHBV 試験及び RHBW 試験では、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群のいずれも、初回投与量にかかわらず、複数の有効性の評価項目（徴候及び症状の評価、疾患活動性など）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（第 2.7.6.1.2.3.2.2 項、第 2.7.6.2.2.3.2.2 項）。Primary AS PC で解析した結果、重要な有効性の指標を通じて、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群のいずれも、初回投与量 160 mg と 80 mg との間に、すべての評価時点で臨床効果に明らかな差は認められなかった（第 2.7.3.3.2.8 項）。

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（第 2.7.3.4.1 項）、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さらに検討した。その結果、TNFi に対して効果不十分又は不忍容である AS 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。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 群並びに生物学的製剤による治療経験がない AS 患者を対象とした RHBV 試験の IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群では認められなかった（第 2.7.3.4.2 項）。なお、RHBW 試験単独では被験者数が限られており、初回投与量間の差の統計学的な検討はできなかった。また、ベースラインの疾患活動性に基づいた解析でも、初回投与量が早期の有効性に影響した患者集団は特定できなかった（5.3.5.3.4-Additional analysis）。

2.5.4.3.5　継続投与期間での有効性

RHBV 試験及び RHBW 試験の継続投与期間（16～52 週）では、ASAS40 反応率を含む複数の評価項目で 16 週時に認められた効果が 52 週時まで維持されており、IXE80 mg Q4W 継続群及び IXE80 mg Q2W 継続群での長期投与による有効性（徴候及び症状の評価、身体機能、健康関連の QOL、疾患活動性、並びに炎症の客観的測定を含む）の維持が示された（第 2.7.3.3.2 項）。

また、プラセボから IXE80 mg Q4W 又は IXE80 mg Q2W への移行群については、52 週時の有効性は IXE80 mg Q4W 継続群及び IXE80 mg Q2W 継続群と同様であった（第 2.7.3.5 項）。

なお、RHBV 試験及び RHBW 試験のいずれでも、IXE80 mg Q4W 継続群及び IXE80 mg Q2W 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ていた（第 2.7.3.5 項）。

2.5.4.3.6　日本部分集団での有効性

日本部分集団では、RHBV 試験の盲検投与期間で IXE80 mg Q4W を投与された 1 例で複数の有効性評価項目（ASAS40、ASAS20、BASDAI50、ASDAS、及び BASFI）で改善が認められた（第 2.7.3.3.3.2.3.1 項）。一方、プラセボ群であった 3 例全例で、有効性評価項目の達成や改善は得られなかった。RHBV 試験の継続投与期間でイキセキズマブを投与された日本部分集団でも、ASAS40 及び ASAS20 の達成又は維持が認められ、BASDAI50、ASDAS、及び BASFI でも同様に有効性を示す結果が得られた。また、IXE80 mg Q4W 継続群の 1 例では、16 週で認められた効果は 52 週時まで維持された（第 2.7.3.3.3.2.3.2 項）。

なお、RHBV 試験の継続投与期間で、日本部分集団のうち 4 例がすべてのイキセキズマブの投与で自己投与した。自己投与した 4 例のうち、2 例がイキセキズマブの投与開始後 16 週時に ASAS40 を達成又は維持し、3 例が ASAS20 を達成又は維持し、2 例が BASDAI50 を維持した。また、これら 4 例のうち、継続投与期間の 52 週時に 1 例が ASAS40 を達成し、2 例が ASAS20 を維持し、1 例が BASDAI50 を維持した（第 2.7.3.3.3.2.3.2 項）。

2.5.4.3.7　有効性の結論

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、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。一方、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、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。

RHBV 試験及び Primary AS PC では、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群のいずれも、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、すべての評価時点で臨床効果に明らかな差は認められなかった。一方、RHBW 試験の対象患者である TNFi で効果不十分又は不忍容であった被験者では、初回投与量 80 mg と比較して、初回投与量 160 mg（その後 80 mg Q4W 投与）の方が、評価した主な有効性評価項目の早期の評価時点で、数値的に高い改善を示した。しかし、初回投与量が早期の有効性に影響した特定の患者集団は認められず、初回投与量 160mg を投与することが有益である患者集団は特定されなかった。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性解析方法、曝露状況、治験対象集団

安全性の併合解析対象集団

AS 患者でのイキセキズマブの安全性は、2 つの併合解析[Primary AS PC（N = 566）及び All Ixe AS（申請時 N = 639、4MSU N = 641）]の結果をもとに評価した。また、日本から参加した日本部分集団での安全性は、日本から参加した RHBV 試験の結果［盲検投与期間及び継続投与期間］を用いて、同試験に参加した全体集団と比較して評価した。2 つの併合データセットの詳細を以下に示す。また、安全性解析対象集団は、無作為化された被験者のうち、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義し、各併合解析に用いた。

- Primary AS PC：AS 患者を対象とした 2 つのプラセボ対照の第 III 試験（RHBV 試験及び RHBW 試験）の、スクリーニング時点から 16 週時点までのデータを含む併合解析セット。アダリムマブ群は RHBV 試験のみで、RHBW 試験には含まれないことから、アダリムマブ群のデータはこの併合解析セットには含まれない。このデータセットは、イキセキズマブ群とプラセボ群間の比較、及び各イキセキズマブ群間の比較が可能となる。
- All Ixe AS：RHBV 試験及び RHBW 試験から得られるイキセキズマブのすべてのデータ、並びに RHBY 試験の非盲検投与期間から得られるイキセキズマブのすべてのデータが含まれる。それほど多く認められない有害事象の評価のため、長期のより多くの被験者を含む解析対象集団で解析を行った。

本承認申請では、有害事象は発現割合［各カテゴリーで 1 件以上の TEAE を発現した被験者の割合（未調整値）］、及び TEAE と事前に規定した注目すべき有害事象では曝露期間で調整した発現率（試験治療の 100 人年当たりの 1 件以上の有害事象を発現した被験者数）を 12 週間隔で要約した。Primary AS PC では TEAE の発現割合を評価した。また、All Ixe AS では、イキセキズマブの曝露期間は被験者により異なっていたため、曝露期間で調整した発現率を 12 週間隔で評価し、最初の 12 週間の発現率が長期の治療期間における発現率と同等であるかどうかを評価した。TEAE のそれぞれについて、治験担当医師評価により有害事象の重症度（軽度、中等度又は高度）を記録した。また、本承認申請では、重篤な有害事象は Code of Federal Regulation（CFR）に従い定義し、International Council of Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（ICH）ガイドラインも準拠した。

解析方法及び解析内容の詳細は 5.3.5.3.2- Integrated Summary of Safety PSAP Version 8 に記載した。

全般的な曝露状況

曝露状況の詳細は、第 2.7.4.1.2 項に示す。

治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

ベースラインの人口統計学的特性及びその他の特性、疾患の重症度、及び合併症は、ゴリムマブ（Inman et al. 2008）及びセクキヌマブ（Baeten et al. 2015）の第 III 相試験で組み入れられた AS 患者と一貫していた。AS 患者でよく見られる合併症として、心血管疾患、精神疾患（例えば、

うつ病）、メタボリックシンドローム、炎症性腸疾患、癌及びリンパ腫、並びに前部ブドウ膜炎が報告されている（Malesci et al. 2007、Villa-Forte and Mandell 2011、Kilic et al. 2014、Haroon et al. 2015、Stolwijk et al. 2015、Deng et al. 2016、Essers et al. 2016、Bae et al. 2017、Eriksson et al. 2017）。主要な第 III 相試験では、許容できないリスクを持つ重大な疾患のある患者を除外したが、文献で報告されている、AS 患者でよく見られる多様な合併症を持つ患者の参加を許容した。

被験者の内訳

Primary AS PC では、イキセキズマブ群に割り付けられた 346 例（92.0%）［IXE80 mg Q2W 群 169 例（93.4%）、IXE80 mg Q4W 群 177 例（90.8%）］及びプラセボ群に割り付けられた 179 例（94.2%）が、RHBV 試験又は RHBW 試験の盲検投与期間を完了した。RHBV 試験又は RHBW 試験の盲検投与期間では、全イキセキズマブ群の 30 例（8.0%）［IXE80 mg Q2W 群 12 例（6.6%）、IXE80 mg Q4W 群 18 例（9.2%）］及びプラセボ群の 11 例（5.8%）が治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止例数の割合について、投与群間に大きな差は認められなかった。治験薬の主な投与中止理由は被験者の意思及び有害事象であった。被験者の内訳の詳細は、第 2.7.4.1.2.1 項に示す。

2.5.5.2　有害事象の要約

Primary AS PC の盲検投与期間（0 週～16 週時）に発現した有害事象の要約を表 2.5.5-1 に示す。大部分の TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、1 件以上で発現した高度の TEAE は、IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群とプラセボ群との間に大きな差は認められなかった。IXE80 mg Q2W 群で 1 例（0.6%）の死亡（自殺既遂）が報告された（本被験者の叙述は第 2.7.4.7.1 項に記載した）。1 件以上で重篤な有害事象が発現した被験者の割合において、IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群とプラセボ群との間に大きな差は認められなかった。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、全イキセキズマブ投与群がプラセボ群より高かった。

加えて、All Ixe AS（4MSU 含む）において、曝露期間で調整した TEAE（1 件以上で認められた）の発現率を、12 週間隔で 60 週時まで評価した結果、TEAE の発現率は時間の経過とともに減少しており（5.3.5.3.2- Integrated Summary of Safety Figure ISS.4.5）、長期のイキセキズマブの曝露に伴う TEAE の発現率は増加傾向になかった。これらの安全性プロファイルは既提出申請資料（Ixe Ps /PsA）第 2.5.5 項及び既提出申請資料（Q2W）第 2.5.5 項と一貫していた。

有害事象の詳細については、第 2.7.4.2.4 項に示す。

表 2.5.5-1　有害事象の要約（Primary AS PC：0 週～16 週時）

Treatment Group	PBO N = 190	IXE Q4W N = 195	IXE Q2W N = 181	Total IXE N = 376
Category, n (%)				
Patients with ≥1 TEAE	85 (44.7)	110 (56.4)[a]	96 (53.0)	206 (54.8)[a]
Mild	40 (21.1)	58 (29.7)	52 (28.7)	110 (29.3)
Moderate	37 (19.5)	48 (24.6)	38 (21.0)	86 (22.9)
Severe	8 (4.2)	4 (2.1)	6 (3.3)	10 (2.7)
Death	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Patients with ≥1 SAE	5 (2.6)	5 (2.6)	4 (2.2)	9 (2.4)
Discontinuation due to AE	2 (1.1)	10 (5.1)[a]	6 (3.3)	16 (4.3)[a]

Abbreviations: AE = adverse event; IXE = ixekizumab; IXE Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; Primary AS PC = Primary Radiographic AxSpA Placebo-Controlled Integrated Analysis Set; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; vs. = versus.

[a] p<.05 vs. PBO.

2.5.5.3　比較的よく見られる有害事象

Primary AS PC における、全イキセキズマブ群で 1%以上の被験者に発現した TEAE を表 2.5.5-2 に示す。全イキセキズマブ群で最も多く認められた TEAE（5%以上の被験者に発現）は、上気道感染及び上咽頭炎であった。

比較的よく見られる有害事象の詳細は、第 2.7.4.2.4 項に示す。

表 2.5.5-2　全イキセキズマブ群の被験者の 1%以上に発現した因果関係を問わない有害事象

（Primary AS PC：0 週～16 週時）

Treatment Group	PBO N = 190	IXE Q4W N = 195	IXE Q2W N = 181	Total IXE N = 376
Patients with ≥1 TEAE, n (%)	85 (44.7)	110 (56.4)[a]	96 (53.0)	206 (54.8)[a]
MedDRA PT, n (%)				
Upper respiratory tract infection / 上気道感染	7 (3.7)	16 (8.2)	8 (4.4)	24 (6.4)
Nasopharyngitis / 上咽頭炎	8 (4.2)	11 (5.6)	9 (5.0)	20 (5.3)
Injection site reaction / 注射部位反応	3 (1.6)	3 (1.5)	15 (8.3)[a,b]	18 (4.8)
Diarrhoea / 下痢	2 (1.1)	6 (3.1)	6 (3.3)	12 (3.2)
Arthralgia / 関節痛	3 (1.6)	9 (4.6)	3 (1.7)	12 (3.2)
Injection site pain / 注射部位疼痛	4 (2.1)	4 (2.1)	5 (2.8)	9 (2.4)
Pharyngitis / 咽頭炎	2 (1.1)	3 (1.5)	5 (2.8)	8 (2.1)
Headache / 頭痛	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (2.2)	7 (1.9)
Injection site erythema / 注射部位紅斑	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (2.2)	7 (1.9)
Pruritus / そう痒症	0	2 (1.0)	4 (2.2)[a]	6 (1.6)
Iridocyclitis / 虹彩毛様体炎	0	3 (1.5)	3 (1.7)	6 (1.6)
Back pain / 背部痛	3 (1.6)	1 (0.5)	4 (2.2)	5 (1.3)
Hypertension / 高血圧	5 (2.6)	2 (1.0)	3 (1.7)	5 (1.3)
Bronchitis / 気管支炎	1 (0.5)	3 (1.5)	2 (1.1)	5 (1.3)
Musculoskeletal pain / 筋骨格痛	2 (1.1)	4 (2.1)	1 (0.6)	5 (1.3)
Alanine aminotransferase increased / アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	5 (2.6)	0	5 (1.3)
Oropharyngeal pain / 口腔咽頭痛	0	5 (2.6)[a]	0	5 (1.3)
Vulvovaginal mycotic infection[c] / 外陰腟真菌感染	0	0	1 (2.4)	1 (1.3)
Dry eye / 眼乾燥	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.7)	4 (1.1)
Rhinorrhoea / 鼻漏	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.7)	4 (1.1)

Treatment Group	PBO N = 190	IXE Q4W N = 195	IXE Q2W N = 181	Total IXE N = 376
Dyspepsia / 消化不良	0	1 (0.5)	3 (1.7)	4 (1.1)
Malaise / 倦怠感	0	1 (0.5)	3 (1.7)	4 (1.1)
Urinary tract infection / 尿路感染	0	1 (0.5)	3 (1.7)	4 (1.1)
Eczema / 湿疹	0	2 (1.0)	2 (1.1)	4 (1.1)

Abbreviations: ADR = adverse drug reaction; IXE = ixekizumab; IXE Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; Primary AS PC= Primary Radiographic AxSpA Placebo-Controlled Integrated Analysis Set; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] p<.05 vs. PBO.

[b] p<.05 vs. IXE Q4W.

[c] Denominator adjusted because event is gender-specific for females: N = 42 (placebo), N = 36 (IXE Q4W), N = 32 (IXE Q2W).

2.5.5.4 死亡及び重篤な有害事象

2.5.5.4.1 死亡

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の併合解析のデータ固定時点では、全体で 1 例の死亡例（自殺既遂）が認められ、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の 4MSU のデータ固定時点までに、他の死亡例は認められていない。この死亡例の叙述を第 2.7.4.7.1 項に記載した。

2.5.5.4.2 重篤な有害事象

Primary AS PC では、全イキセキズマブ群の 9 例（2.4%）［IXE80 mg Q2W 群 4 例（2.2%）、IXE80 mg Q4W 群 5 例（2.6%）］及びプラセボ群の 5 例（2.6%）に、重篤な有害事象が発現した（表 2.5.5-1）。重篤な有害事象の発現割合に投与群間で差は認められなかった。

All Ixe AS（4MSU）では、51 例（8.0%）に重篤な有害事象が発現した。また、All Ixe AS（申請時）で、曝露期間で調整した重篤な有害事象（1 件以上で認められた）の発現率を 12 週間隔で 60 週時まで評価した結果、長期のイキセキズマブの曝露に伴う重篤な有害事象の発現率に増加傾向は認められなかった。重篤な有害事象に関する安全性プロファイルは All Ixe AS と Primary AS PC で同様であり、既提出申請資料（Ixe Ps /PsA）第 2.5.5 項及び既提出申請資料（Q2W）第 2.5.5 項と一貫していた。

死亡及び重篤な有害事象の詳細は第 2.7.4.2.6 項に示す。

2.5.5.5 事前に規定した注目すべき有害事象

事前に規定した注目すべき有害事象の要約を表 2.5.5-3 に示す。

表 2.5.5-3　事前に規定した注目すべき TEAE［Primary AS PC 及び All Ixe AS（4MSU）］

Treatment Group	Primary AS PC (Weeks 0 to 16) PBO N = 190	IXE Q4W N = 195	IXE Q2W N = 181	Total IXE N = 376	All Ixe AS (4 month safety update) Total IXE N = 641 PY = 749.6
AESI, n (%) [EAIR, for All Ixe AS]					
Infections	23 (12.1)	50 (25.6) [a]	40 (22.1)[a]	90 (23.9)[a]	295 (46.0) [39.4]
Cytopenias[c]	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (0.8)	9 (1.4) [1.2]
Allergic reactions/hypersensitivities	2 (1.1)	6 (3.1)	9 (5.0)[a]	15 (4.0)	50 (7.8) [6.7]
Potential anaphylaxis	0	0	0	0	1 (0.2)[f] [0.1]
Non-anaphylaxis	2 (1.1)	6 (3.1)	9 (5.0)[a]	15 (4.0)	49 (7.6) [6.5]
Injection Site Reactions (HLT)	10 (5.3)	12 (6.2)	27 (14.9)[a,b]	39 (10.4)[a]	85 (13.3) [11.3]
Cerebro-cardiovascular events	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (0.5)	7 (1.1) [0.9]
MACE	0	0	0	0	1 (0.2) [0.1]
Malignancies	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	3 (0.5) [0.4]
Hepatic events (narrow terms)	3 (1.6)	7 (3.6)	3 (1.7)	10 (2.7)	40 (6.2) [5.3]
Depression	5 (2.6)	0[a]	2 (1.1)	2 (0.5)[a]	6 (0.9) [0.8]
Suicide	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.2) [0.1]
IBD	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.6)	4 (1.1)	13 (2.0) [1.7]
Specific IBD (narrow terms)[d]	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.6)	3 (0.8)	10 (1.6) [1.3]
Non-specific IBD (broad terms)[e]	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	3 (0.5) [0.4]
Interstitial lung disease	0	0	0	0	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; All Ixe AS= All AxSpA Ixekizumab Exposures Integrated Analysis Set; EAIR = exposure-adjusted incidence rate (per 100 patient-years); HLT = High Level Term; IBD = inflammatory bowel disease; IXE = ixekizumab; IXE Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; MACE = major adverse cerebro-cardiovascular event; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; Primary AS PC = Primary Radiographic AxSpA Placebo-Controlled Integrated Analysis Set; PY = total patient-years; vs. = versus.

[a] p<.05 vs. PBO.

[b] p<.05 vs. IXE Q4W.

[c] Cytopenias include Neutropenia, Leukopenia, Neutrophil count decreased, and White blood cell count decreased.

[d] The following IBD-specific terms (narrow terms) were reported: Colitis ulcerative, Crohn's disease, Inflammatory bowel disease, and Proctitis ulcerative.

[e] The following IBD-nonspecific term (broad term) was reported: Colitis.

[f] One potential anaphylaxis (Criterion 2) allergic reaction/hypersensitivity TEAE occurred before the cutoff date for the submission for AS. This event was considered as a non-anaphylactic event upon medical review.

2.5.5.5.1 感染症

Primary AS PC では、感染症に関連する TEAE の発現割合は IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群のいずれもプラセボ群に比べて高く、IXE80 mg Q2W 群と IXE80 mg Q4W 群では同程度であった[IXE80 mg Q2W 群 40 例 （22.1%）、IXE80 mg Q4W 群 50 例 （25.6%）、プラセボ群 23 例 （12.1%）]（表 2.5.5-3）。感染症に関連する TEAE の大部分は軽度又は中等度であり、感染症に関連する TEAE により治験薬の投与を早期に中止した被験者はいなかった。全イキセキズマブ群で最も多く認められた感染症に関連する TEAE は、上気道感染及び上咽頭炎であった。感染症に関連する重篤な有害事象は、全イキセキズマブ群の 4 例（1.1%、IXE80 mg Q2W 群の胃腸炎、IXE80 mg Q4W 群の腹膜炎、咽頭炎及び尿路感染）に認められた。日和見感染が、全イキセキズマブ群の 2 例（0.5%、IXE80 mg Q2W 群の食道カンジダ症、IXE80 mg Q4W 群の帯状疱疹）に認められた。カンジダ感染が全イキセキズマブ投与群の 3 例（0.8%）に認められ、いずれも軽度であり、すべてが IXE80 mg Q2W 群に認められた（外陰腟真菌感染、性器カンジダ症、食道カンジダ症）。

All Ixe AS （4MSU） では、295 例 （46.0%） に感染症に関連する TEAE が発現した（表 2.5.5-3）。これらの感染症に関連する TEAE の大部分は軽度又は中等度であり、8 例（1.2%）が感染症に関連する有害事象により治験薬の投与を中止した（蜂巣炎、結膜炎、感染性下痢、憩室炎、感染性湿疹、食道カンジダ症、腹膜炎、膿疱性皮疹が各 1 例）。最も多く認められた感染症に関連する TEAE は、上気道感染、上咽頭炎、及び咽頭炎であった。感染症に関連する重篤な有害事象は、13 例（2.0%）に認められ、2 例以上に認められた事象は蜂巣炎（2 例、0.3%）、尿路感染（2 例、0.3%）及び胃腸炎（2 例、0.3%）であった。13 例（2.0%）に広義の日和見感染が、11 例（1.7%）に狭義の日和見感染が認められた。狭義の日和見感染が発現した 11 例のうち、4 例（0.6%）にカンジダ症が、7 例（1.1%）に帯状疱疹が発現した。1 例（0.2%）に侵襲的なヘルペスウイルス感染（広義語）の可能性のある事象が報告されたが、この被験者は顔面に限局する軽度のヘルペス病変が生じたのみで、治験薬の投与を中断することなく回復した。また、カンジダ感染は 9 例（1.4%）に認められた。

Primary AS PC 及び All Ixe AS（4MSU）で、カンジダ血流感染症及び深部器官カンジダ感染のいずれも認められず、特定地域における土着真菌症、侵襲性アスペルギウス感染及び深部真菌感染、及び活動性結核並びに結核の再発は認められなかった。

以上により、感染症に関連する安全性プロファイルは Primary AS PC 及び All Ixe AS（4MSU 含む）で同様であり、既提出申請資料（Ixe Ps /PsA）第 2.5.5 項及び既提出申請資料（Q2W）第 2.5.5 項と一貫していた。結核及び潜在性結核を含む感染症に関する情報は、現在承認されている日本の添付文書に記載されており、適切に注意喚起がなされている。感染症に関連する TEAE の詳細は、第 2.7.4.2.7.2.1 項に示す。

2.5.5.5.2 血球減少症

Primary AS PC では、全イキセキズマブ群の 3 例（0.8%）[IXE80 mg Q2W 群 2 例 （1.1%）; IXE80 mg Q4W 群 1 例（0.5%）]とプラセボ群の 1 例（0.5%）に SMQ で定義した 1 件以上の血球減少症に関連する TEAE（好中球減少症又は白血球減少症）が発現した（表 2.5.5-3）。血小板減少症を発現した被験者はいなかった。

All Ixe AS（4MSU）では、9 例（1.4%）に血球減少症に関連する TEAE（好中球減少症又は白血球減少症）が発現したが、血小板減少症を発現した被験者はいなかった（表 2.5.5-3）。

Primary AS PC 及び All Ixe AS（4MSU）で、血球減少症に関連する重篤な有害事象及び血球減少症に関連する TEAE により治験薬の投与を中止した被験者は認められなかった。

以上により、血球減少症に関連する安全性プロファイルは Primary AS PC 及び All Ixe AS（4MSU 含む）で同様であり、既提出申請資料（Ixe Ps /PsA）第 2.5.5 項及び既提出申請資料（Q2W）第 2.5.5 項と一貫していた。好中球減少症は現在承認されている日本の添付文書に記載されており、適切に注意喚起がなされている。血球減少症に関連する TEAE の詳細は、第 2.7.4.2.7.2.2 項に示す。

2.5.5.5.3　アレルギー反応／過敏症

Primary AS PC 及び All Ixe AS（4MSU）では、発現したアレルギー反応／過敏症に関連する TEAE は、すべて非アナフィラキシーに分類されるものであった（表 2.5.5-3）[1]。

Primary AS PC では、アレルギー反応／過敏症に関連する TEAE の発現割合は、IXE80 mg Q2W 群（9 例、5.0%）及び IXE80 mg Q4W 群（6 例、3.1%）のいずれもプラセボ群（2 例 、1.1%）に比べ数値的に高かった（表 2.5.5-3）。湿疹と発疹が最も多く認められたアレルギー反応／過敏症に関連する TEAE であった。ほとんどの TEAE は非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。アレルギー反応／過敏症に関連する重篤な有害事象（多形紅斑）は IXE 80 mg Q2W 群の 1 例で発現した。非重篤なアレルギー／過敏症（全身性皮疹）により IXE80 mg Q2W 群 1 例（0.2%）が治験薬の投与を中止した。全イキセキズマブ群の 4 例（1.1%）［IXE80 mg Q2W 群の 3 例（1.7%）及び IXE80 mg Q4W 群の 1 例（0.5%）］に治験薬投与後 1 日以内にアレルギー反応／過敏症が発現し、プラセボ群では発現しなかった。全イキセキズマブ群の 11 例（2.9%）［IXE80 mg Q2W 群の 6 例（3.3%）、IXE80 mg Q4W 群の 5 例（2.6%）］及びプラセボ群の 2 例（1.1%）に、治験薬投与後 1 日を超えてアレルギー反応／過敏症が発現した。

All Ixe AS（4MSU）では、50 例（7.8%）で 1 件以上のアレルギー反応／過敏症に関連する TEAE が発現した（表 2.5.5-3）。大部分のアレルギー反応／過敏症に関連する TEAE は軽度又は中等度であり、1 例（0.2%）に高度のアレルギー反応／過敏症に関連する TEAE が発現した。アレルギー反応／過敏症に関連する重篤な有害事象（多形紅斑）が IXE80 mg Q2W 群で 1 例（0.2%）に発現し、治験薬の投与を中止した。14 例（2.2%）に、治験薬投与後 1 日以内にアレルギー反応／過敏症が発現し、38 例（5.9%）に 1 日を超えてアレルギー反応／過敏症が発現した。

Primary AS PC 及び All Ixe AS（4MSU 含む）で、TE-ADA とアレルギー反応／過敏症反応に関連する TEAE との関連は認められなかった。

以上により、アレルギー反応／過敏症反応に関連する安全性プロファイルは Primary AS PC 及び All Ixe AS（4MSU 含む）で同様であり、既提出申請資料（Ixe Ps /PsA）第 2.5.5 項及び既提出申請資料（Q2W）第 2.5.5 項と一貫していた。過敏症は、現在承認されている日本の添付文書に記載されており、適切に注意喚起がなされている。詳細については、第 2.7.4.2.7.2.3 項に示す。

---

[1] 申請時のデータ固定日よりも前に、1 件のアナフィラキシーの可能性がある事象（基準 2）が報告されていたが、その後の評価により、非アナフィラキシーの事象と判断された。

2.5.5.5.4　注射部位反応

Primary AS PC では、全イキセキズマブ群でプラセボ群に比べ、1 件以上の注射部位反応（HLT）に関連する TEAE を発現した被験者の割合が多かった［全イキセキズマブ群 39 例（10.4%）、プラセボ群 10 例（5.3%）］。また、IXE80 mg Q2W 群は、IXE80 mg Q4W 群及びプラセボ群に比べ、注射部位反応に関連する TEAE を発現した被験者の割合が高かった［IXE80 mg Q2W 群 27 例（14.9%）、IXE80 mg Q4W 群 12 例（6.2%）］（表 2.5.5-3）。全イキセキズマブ群の注射部位反応（PT）及び注射部位疼痛の発現例数は、それぞれ 18 例（4.8%）及び 9 例（2.4%）であり、MedDRA 基本語の中で最も多く発現し、TEAE 全体の発現割合に影響を与えた。大部分の注射部位反応に関連する TEAE は軽度又は中等度であり、IXE80 mg Q2W 群の 1 例（0.6%）に、高度 の注射部位反応（PT）が発現したが、注射部位反応に関連する重篤な有害事象を発現した被験者はいなかった。IXE80 mg Q2W 群の 3 例[1.7%、3 例とも注射部位反応（PT）]、IXE80 mg Q4W 群の 1 例（0.5%、注射部位疼痛）が注射部位反応に関連する TEAE により、治験薬の投与を中止した。全イキセキズマブ群で少なくとも 1 件以上で注射部位反応に関連する TEAE を発現した 39 例のうち、注射部位反応に関連する TEAE の発現が 1 件であった被験者は 16 例（41.0%）、2 又は 3 件であった被験者は 13 例（33.3%）、4 件以上であった被験者は 10 例（25.6%）であった。1 件もしくは複数件で注射部位反応に関連する TEAE の発現割合は、IXE80 mg Q4W 群[1 件、7 例（3.6%）; 複数件、5 例（2.6%）]及びプラセボ群[1 件、5 例（2.6%）; 複数件、5 例（2.6%）]に比べて、IXE80 mg Q2W 群[1 件、9 例（5.0%）; 複数件、18 例（9.9%）]で数値的に高かった。

All Ixe AS（4MSU）では、85 例（13.3%）が 1 件以上の注射部位反応（HLT）に関連する TEAE を発現した（表 2.5.5-3）。大部分の注射部位反応に関連する TEAE は軽度又は中等度であり、3 例（0.5%）が高度の注射部位反応を発現した。注射部位反応に関連する重篤な有害事象は発現せず、5 例（0.8%、注射部位反応が 4 例、注射部位疼痛が 1 例）が注射部位反応に関連する TEAE により、治験薬の投与を中止した。また、All Ixe AS（4MSU）において、曝露期間で調整した注射部位反応に関連する TEAE の発現率（100 人年当たりの発現率）は、0～12 週で 45.3 及び 48～60 週で 5.5 であり、経時的に大きく減少した。

Primary AS PC 及び All Ixe AS（4MSU 含む）で、TE-ADA と注射部位反応（HLT）に関連する TEAE との関連は認められなかった。

以上により、注射部位反応（HLT）に関連する TEAE の結果は Primary AS PC 及び All Ixe AS（4MSU 含む）で一貫していた。注射部位反応に関連する TEAE の発現割合及び発現率は、中等症又は重症の Ps 患者を対象とした主要な試験（RHAZ、RHBA 及び RHBC 試験）のプラセボ対照期の併合解析セット（発現割合 14.9%、100 人年当たりの発現率 64.7、以下同様）及び PsA 患者を対象とした主要な試験（RHAP 及び RHBE 試験）のプラセボ対照期の併合解析セット（21.4%、50.1）と比べて、Primary AS PC の全イキセキズマブ群（10.4%、34.3）のほうが数値的に低かった。これらは、注射部位反応に関連する TEAE の発現割合及び発現率はイキセキズマブ群のほうがプラセボ群より高かったという点で一貫していた。注射部位反応は、日本の添付文書に記載されており、適切に注意喚起がなされている。

注射部位反応に関連する TEAE の詳細は、第 2.7.4.2.7.2.4 項に示す。

2.5.5.5.5　脳心血管イベント

Primary AS PC では、全イキセキズマブ群の 2 例（0.5%）［IXE80 mg Q2W 群 1 例（0.6%）、IXE80 mg Q4W 群 1 例（0.5%）］及びプラセボ群の 2 例（1.1%）に、1 件以上の脳心血管関連の TEAE が発現した（表 2.5.5-3）。脳心血管関連の重篤な有害事象の発現はなく、脳心血管関連の有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。Primary AS PC で主要心血管イベント（major cerebro-cardiovascular event：MACE）の発現は認められなかった（表 2.5.5-3）。

All Ixe AS（4MSU）では、8 例（1.2%）が脳心血管関連の TEAE を発現した（表 2.5.5-3）。脳心血管関連の重篤な有害事象は 5 例（0.8%）に発現し（急性心筋梗塞、完全房室ブロック、徐脈、脳出血及び心房頻脈）、脳心血管関連の有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。All Ixe AS（4MSU）で、既往歴として冠動脈疾患（2013 年）及び脂質異常症（2017 年）を持つ 1 例が、MACE（急性心筋梗塞）と判断され（表 2.5.5-3）、重篤な有害事象と判断されたが、治験薬の投与は中止しなかった。曝露期間で調整した脳心血管関連の TEAE 及び MACE の発現率は、60 週までイキセキズマブ曝露期間が増えても、経時的に大きく変化することはなかった。

以上により、脳心血管関連の安全性プロファイルは Primary AS PC 及び All Ixe AS（4MSU 含む）で同様であり、既提出申請資料（Ixe Ps /PsA）第 2.5.5 項及び既提出申請資料（Q2W）第 2.5.5 項と一貫していた。現時点のデータからはイキセキズマブ治療により心筋梗塞又は脳卒中のような脳心血管イベントの発現の潜在リスクを増大させる根拠は認められなかった。また、2 つの併合データセットにおける MACE の基準（血管死、非致死性の心筋梗塞及び非致死性の脳卒中）に合致しなかった脳心血管関連の TEAE（冠動脈血行再建術、末梢動脈に関連する事象、重篤な不整脈等）についても、安全性の懸念は認められなかった。

脳心血管関連に関連する TEAE の詳細は、第 2.7.4.2.7.2.5 項に示す。

2.5.5.5.6　悪性腫瘍

Primary AS PC において、悪性腫瘍に関連する TEAE が 1 例（0.2%）に認められた。本被験者（IXE80 mg Q4W 群）は、急性前骨髄球性白血病を発現し、それにより治験薬の投与を中止した（表 2.5.5-3）。非黒色腫皮膚癌の発現はなかった。

All Ixe AS（4MSU）では、悪性腫瘍に関連する TEAE が 3 例（0.5%）（卵巣癌、膀胱癌及び急性前骨髄球性白血病）に認められた（表 2.5.5-3）。2 例（0.3%）に悪性腫瘍に関連する重篤な有害事象（卵巣癌及び膀胱癌）が発現し、悪性腫瘍に関連する TEAE（卵巣癌、膀胱癌及び急性前骨髄球性白血病）により、3 例（0.5%）が治験薬の投与を中止した。非黒色腫皮膚癌の発現はなかった。曝露期間で調整した悪性腫瘍に関連する TEAE の発現率は一定であり、イキセキズマブ曝露期間が増えても、悪性腫瘍の事象の発現率は上昇しないことが示唆された。

以上により、悪性腫瘍に関連する安全性プロファイルは Primary AS PC 及び All Ixe AS（4MSU 含む）で同様であり、既提出申請資料（Ixe Ps /PsA）第 2.5.5 項及び既提出申請資料（Q2W）第 2.5.5 項と一貫していた。悪性腫瘍の事象発現の潜在性と発現率の低さから、現行の医薬品リスク管理計画に基づいて監視活動とリスク最小化策を行っていく。

悪性腫瘍に関連する TEAE の詳細は、第 2.7.4.2.7.2.6 項に示す。

2.5.5.5.7 肝関連事象

Primary AS PC では、全イキセキズマブ群の 10 例（2.7%）［IXE80 mg Q2W 群 3 例（1.7%）、IXE80 mg Q4W 群 7 例（3.6%）］及びプラセボ群の 3 例（1.6%）に 1 件以上の肝関連の TEAE が発現した。全イキセキズマブ群で最も多く認められた肝関連の TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加であった。

All Ixe AS（4MSU）では、40 例（6.2%）に 1 件以上の肝関連の TEAE が認められ（表 2.5.5-3）、最もよく見られた肝関連の TEAE は、ALT 増加及び AST 増加であった。しかし、Primary AS PC 及び All Ixe AS（4MSU）において、異なるグレードへの上昇はほとんど見られず、薬物性肝障害の基準に抵触した被験者は見られなかった。また、重篤な有害事象及び中止に至った肝関連の有害事象は認められなかった。

以上により、肝関連事象に関連する安全性プロファイルは Primary AS PC 及び All Ixe AS（4MSU 含む）で同様であり、既提出申請資料（Ixe Ps /PsA）第 2.5.5 項及び既提出申請資料（Q2W）第 2.5.5 項と一貫していた。これらのデータから、イキセキズマブによる薬物性肝障害のリスク増大は示唆されなかった。

肝関連事象に関連する TEAE の詳細は、第 2.7.4.2.7.2.7 項に示す。

2.5.5.5.8 うつ病及び自殺／自傷行為

Primary AS PC では、自己記入式簡易抑うつ症状尺度 16 項目の自己評価（QIDS-SR16）総合スコアで評価した結果、プラセボと比較し全イキセキズマブ群でうつ病の増悪が認められた被験者の割合は数値的に低かった。うつ病及び自殺／自傷行為に関連する TEAE（狭義語）は、全イキセキズマブ群で 2 例（0.5%）及びプラセボ群 5 例（2.6%）で発現した（表 2.5.5-3）。IXE80 mg Q2W 群の 2 例（1.1%）でうつ病又は自殺に関連する重篤な有害事象（うつ病及び自殺既遂）が発現した。IXE80 mg Q2W 群の 1 例に、自殺既遂が認められた（第 2.5.5.4.1 項）。

All Ixe AS（4MSU）では、6 例（0.9%）でうつ病及び自殺／自傷行為に関連する TEAE が発現した（表 2.5.5-3）。All Ixe AS（4MSU）において、上述した 2 例の他に、新たに発現したうつ病に関連する TEAE 3 例はいずれも非重篤であり、うつ病及び自殺／自傷行為に関連する TEAE により治験薬の投与中止に至るものではなかった。曝露期間で調整したうつ病及び自殺／自傷行為に関連する TEAE の発現率は上昇しなかった。

以上により、うつ病及び自殺／自傷行為に関連する安全性プロファイルは Primary AS PC 及び All Ixe AS（4MSU 含む）同様であり、既提出申請資料（Ixe Ps /PsA）第 2.5.5 項及び既提出申請資料（Q2W）第 2.5.5 項と一貫していた。これらのデータから、イキセキズマブによるうつ病及び自殺／自傷行為のリスク増大は示唆されなかった。

うつ病及び自殺／自傷行為に関連する TEAE の詳細は、第 2.7.4.2.7.2.8 項に示す。

2.5.5.5.9 炎症性腸疾患

Primary AS PC では、全イキセキズマブ群の 4 例（1.1%）［IXE80 mg Q2W 群 1 例 （0.6%）; IXE80 mg Q4W 群 3 例 （1.5%）］及びプラセボ群の 1 例（0.5%）に、1 件以上の炎症性腸疾患（Inflammatory Bowel Disease、以下 IBD）に関連する特異的又は非特異的な TEAE が発現した（表 2.5.5-3）。これら 5 例の被験者すべてが、外部の Cleveland Clinic の臨床事象判定委員会で

クローン病又は潰瘍性大腸炎の可能性があると判定された。5 例のうち、2 例には潰瘍性大腸炎の既往があり（IXE80 mg Q4W 群の 1 例及びプラセボ群の 1 例）、2 例には IBD とともに起こりうる有害事象の既往があった（IXE80 mg Q4W 群の 2 例）。IBD に関連する重篤な有害事象は、全イキセキズマブ群の 2 例（0.5%）（クローン病、IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群で各 1 例）、プラセボ群の 1 例（0.5%）（IBD）で発現し、IXE80 mg Q4W 群の 3 例が IBD に関連する TEAE により、治験薬の投与を中止した。

All Ixe AS（4MSU）では、13 例（2.0%）に 1 件以上の IBD に関連する特異的又は非特異的な TEAE が発現した（表 2.5.5-3）。IBD に関連する特異的又は非特異的 TEAE を発現した 13 例のうち、11 例は可能性がある又は確定したクローン病又は潰瘍性大腸炎と臨床事象判定委員会により判定された（5 例は可能性がある、1 例は確定したクローン病；3 例は可能性がある、2 例は確定した潰瘍性大腸炎）[2]。また、曝露期間で調整した IBD に関連する TEAE の発現率を 12 週間隔で 60 週時まで評価した結果、イキセキズマブの長期投与期間中に IBD に関連する TEAE の発現率は上昇しないことが示された。更に、曝露期間で調整した臨床事象判定委員会により判定された IBD に関連する TEAE の発現率は、All Ixe AS（4MSU）で 100 人年当たり 1.5 で（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.46）、TNFi の治療を受けた AS 患者における発現率（100 人年当たり 0.2~2.3）と同程度であった（Braun et al. 2007）。

以上により、イキセキズマブ使用に伴う IBD の新規発現又は再燃のリスク増大は示唆されず、IBD に関連する安全性プロファイルは Primary AS PC 及び All Ixe AS（4MSU 含む）で一貫していた。IBD は、現在承認されている日本の添付文書に記載されており、適切に注意喚起がなされている。

IBD に関連する TEAE の詳細は、第 2.7.4.2.7.2.9 項に示す。

2.5.5.5.10　間質性肺疾患

Primary AS PC 及び All Ixe AS（4MSU）のいずれにおいても、間質性肺炎（Interstitial lung disease，以下 ILD）に関連する TEAE は認められなかった。現時点のデータからはイキセキズマブ治療は ILD に関連する TEAE の発現の潜在リスクを増大させる根拠は認められず、安全性の懸念は認められなかった。

間質性肺疾患に関連する TEAE の詳細は、第 2.7.4.2.7.2.10 項に示す。

2.5.5.6　臨床検査値の評価

<u>血液学的検査の結果</u>

Primary AS PC では、IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群で、プラセボ群に比べ白血球数及び好中球数の減少が認められ、一度でも低値となった被験者の割合は高かった。他の白血球分画には IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群とプラセボ群との間に臨床的に意味のある違いは認められなかった。IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群で、プラセボ群に比べ血小板数の減少が認められたが、臨床的に意味があるものではなく、血小板数が一度でも低値となった被験者

[2] 4MSU で追加された 1 例は、4MSU データカットオフ後に 確定した潰瘍性大腸炎と判定された。

の割合は各投与群とも低かった。赤血球及び赤血球関連パラメータの変化量は小さく、臨床的に意味があるものではなかった。

IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群のいずれも、プラセボ群に比べ、白血球数、好中球数及び血小板数が基準範囲下限より下回った被験者の割合が数値的に高かったものの、大部分の被験者はグレード 1 の白血球減少症（≥3.0x10^9/L and <4.0x10^9/L）、好中球減少症（≥1.5x10^9/L and <2.0x10^9/L）、血小板減少症（≥75x10^9/L and <150x10^9/L）であった。全体的に、好中球減少症及び感染症、並びに血小板減少症及び出血関連事象に時間的な関連性は認められなかった。

All Ixe AS（4MSU）では、白血球数、好中球数、血小板数が一度でも基準範囲下限より下回った被験者の割合は、Primary AS PC と同様であった。また、All Ixe AS（4MSU）でも、好中球減少症及び感染症、並びに血小板減少症及び出血関連事象に時間的な関連性は認められなかった。

以上により、好中球減少症と血小板減少症の結果は Primary AS PC 及び All Ixe AS（4MSU 含む）で同様であり、既提出申請資料（Ixe Ps /PsA）第 2.5.5 項及び既提出申請資料（Q2W）第 2.5.5 項と一貫していた。現在承認されている日本の添付文書には好中球数減少が副作用として記載されており、適切に注意喚起がなされている。

血液学的検査の詳細については、第 2.7.4.3.1 項に示す。

生化学検査の結果

Primary AS PC において、生化学検査値のベースライン時からベースライン後の最終観察時までの変化量及び生化学検査項目が一度でも低値もしくは高値となった被験者の割合に、臨床的に重要な変化があるとは考えられなかった。生化学検査の結果は Primary AS PC 及び All Ixe AS（4MSU 含む）で同様であり、既提出申請資料（Ixe Ps /PsA）第 2.7.4 項及び既提出申請資料（Q2W）第 2.7.4 項と一貫していた。

生化学検査の詳細については、第 2.7.4.3 項に示す。

肝機能検査

Primary AS PC では、ALT、AST、総ビリルビン、 ALP、及びγ-GTP について、ベースライン時からベースライン後の最終観察時までの変化量に、いずれの投与群でも臨床的に意味のある違いは認められなかった。ALT、AST 又は総ビリルビンの値が他のカテゴリーに上昇した割合は、IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群とプラセボ群との間で同様であった。大部分の被験者は ALT、AST 又は総ビリルビンの値が他のカテゴリーにシフト変化することはなかった。

All Ixe AS（4MSU）においても、肝機能について新たな安全性の所見は認められなかった。また、薬剤性の肝損傷の基準（ALT が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上）に合致した被験者はいなかった。これらのデータにより、イキセキズマブ投与による薬物性肝障害のリスク増大は示唆されなかった。肝機能検査の結果は、Primary AS PC 及び All Ixe AS（4MSU 含む）で同様であり、既提出申請資料（Ixe Ps /PsA）第 2.7.4 項及び既提出申請資料（Q2W）第 2.7.4 項と一貫していた。

肝機能検査の詳細については、第 2.7.4.3.3 項に示す。

バイタルサイン及び体重

Primary AS PC では、バイタルサイン及び体重に関連する結果に、臨床的に意味のある変化はなかった。バイタルサイン及び体重の結果は、Primary AS PC 及び All Ixe AS（4MSU 含む）で同様であり、既提出申請資料（Ixe Ps /PsA）第 2.7.4 項及び既提出申請資料（Q2W）第 2.7.4 項と一貫していた。

詳細については、第 2.7.4.4 項に示す。

2.5.5.7　特別な患者集団及び状況下における安全性

内因性及び外因性

Primary AS PC において、内因性及び外因性要因が TEAE の発現に与える影響について、部分集団解析（性別、年齢、民族、人種、地理的地域、体重、BMI、cDMARD の併用、経口コルチコイド剤の併用、NSAID の併用、鎮痛剤の併用）を実施し評価した。概して、各部分集団解析での TEAE プロファイルは IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群のいずれもプラセボ群と同様であった。

初回投与量別の有害事象

RHBV 試験と RHBW 試験、及び Primary AS PC では、イキセキズマブの初回投与量（第 0 週時の 160 mg と 80 mg）は、TEAE（高度の有害事象）、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び事前に規定した注目すべき有害事象を評価した結果、全体としての安全性プロファイルに影響を与えなかった。

薬物相互作用

イキセキズマブに他の薬物との既知の相互作用はない。

妊娠及び授乳時の使用

AS 患者に関わらず、直接又はイキセキズマブの投与を受けた男性パートナーを介してイキセキズマブに曝露した妊娠女性におけるイキセキズマブの使用に関する安全性データは限られている。動物実験では、妊娠、胚／胎児の発達、出産、授乳及び出産後の発達に関し、イキセキズマブの有害作用は示されなかった。しかしながら、その他の発現頻度の低い事象と同様に、妊娠及び授乳時のイキセキズマブの影響はイキセキズマブの開発プログラム及び通常の安全性監視活動で評価していく。

過量投与

イキセキズマブの単回投与用の注入器は、過量投与の可能性を最小限にする。過量投与には複数回の追加注射が必要であると考えられるため、偶発的過量投与の可能性は重大なリスクとは考えられない。All Ixe AS（4MSU）で、3 例がイキセキズマブの解析計画書に規定されている過量投与（治験実施計画書に規定されている同じ時点での注射回数より多くの注射を受けた）に該当することが確認されたが、安全性に懸念がある症例は認められなかった。

薬物乱用

イキセキズマブの薬物依存に関する動物実験は実施されていない。また、公表文献やイキセキズマブの臨床試験において、イキセキズマブが身体的又は精神的依存を引き起こすという報告はない。非合法な目的でのイキセキズマブの誤用の可能性は本項における薬物乱用のリスクとみなさなかった。イキセキズマブなどのヒト化免疫グロブリン G サブクラス 4（IgG4）モノクローナル抗体が嗜癖をもたらす乱用又は依存に関連する報告は認められず、公表文献やイキセキズマブの臨床試験における報告はされていない。

離脱症状及び反跳現象

RHBV 試験及び RHBW 試験は、本承認申請のためのデータカットオフ日時点でともに継続中である。そのため、後観察期間の安全性データは不十分であり、反跳現象については予備的な観察のみ可能である。発現した事象の追跡調査より、反跳現象の可能性が示唆される 1 例が確認された。本被験者は第 2 週に潰瘍性大腸炎を発現して治験薬の投与を中止し、治験薬最終投与の約 5 ヵ月後に軽度の両側膝関節痛を発現した。両側膝関節痛は治験薬最終投与の約 9 ヵ月後（データカットオフ日時点）で回復中であった。

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

イキセキズマブの投与による自動車運転及び機械操作能力に影響を及ぼす作用は認められなかった。現時点までのイキセキズマブの臨床試験では、自動車運転又は機械操作に影響を及ぼす有害事象及び精神機能の障害の報告はなかった。

日本部分集団の結果

日本から参加した RHBV 試験の結果（盲検投与期間及び継続投与期間）を用いて評価した結果、例数に限りはあるものの、盲検投与期間を通じて、日本部分集団特有の問題は認められず、継続投与期間においても、日本部分集団の IXE80 mg Q4W 群と IXE80 mg Q2W 群に大きな差はなく、日本部分集団の結果は全体集団の結果とも同様であった。また、自己投与を経験した被験者においても、新たな安全性の所見は認められなかった。

2.5.5.8　安全性の結論

Primary AS PC の安全性の結果は、IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群とプラセボ群の間で大きな差はないことが示された。有害事象の多くは重症度が軽度又は中等度であり、有害事象の割合、重篤な有害事象、及び試験中止に至った有害事象の発現割合に投与群間で臨床的に意味のある差はなく、イキセキズマブの良好な忍容性が確認された。事前に規定した注目すべき有害事象（感染症、血球減少症、アレルギー反応／過敏症、注射部位反応、脳心血管イベント、悪性腫瘍、肝関連事象、うつ病及び自殺／自傷行為、炎症性腸疾患、間質性肺疾患）については、概ね、投与群間に大きな差は認められなかった。そのうち、感染症に関連する TEAE の発現割合は、IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群のいずれもプラセボ群に比べて高く、注射部位反応に関連する TEAE の発現割合は IXE80 mg Q2W 群で、IXE80 mg Q4W 群及びプラセボ群に比べて高か

った。なお、感染症及び注射部位反応については、日本の添付文書に記載されており、適切に注意喚起がなされている。

さらに、All Ixe AS（4MSU 含む）における安全性プロファイルは Primary AS PC で同様であり、全体的に安全性の評価項目において、臨床的に問題となる事象は認められなかった。これらの AS 患者における安全性プロファイルは、既提出申請資料（Ixe Ps /PsA）及び既提出申請資料（Q2W）と一貫していた。

以上により、AS 患者における IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群で、新たな安全性の所見は認められなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

AS は体軸骨格（SIJ 及び脊椎）の慢性炎症を特徴とする疾患であり、末梢関節の炎症の程度は様々である（Braun and Sieper 2009）。本疾患は進行とともに、主に体軸骨格で靭帯骨棘形成や関節強直をもたらす。AS 患者は、骨付着部炎、前部ブドウ膜炎、Ps、及び IBD 等の関節外症状や大動脈炎及び心臓伝導異常等の合併症を有することがある（Han et al. 2006、Ozkan 2016、Sieper and Poddubnyy 2017）。AS は、顕著な健康状態の悪化及び行動の制限と関連している。一般集団と比較すると、AS 患者では勤労不能者の割合、失業率及び死亡率が高いため、AS は社会経済的に重要な問題の 1 つと考えられている（Boonen and van der Linden 2006、Malinowski and Kawalec 2015）。日本では、海外と比較すると患者数は少ないものの、臨床実態に大きな差異はなく、疾患による困難が大きいという点も同様である。

2.5.6.1.2 現行の治療

海外の治療ガイドラインでは、AS の治療では定期的運動及び理学療法、並びに NSAID、TNFi 及び IL-17 阻害薬による薬物治療が推奨されている（Ward et al. 2016、van der Heijde et al. 2017）。NSAID は軽度の AS 患者に対する第一選択薬ではあるものの、効果が得られない又は不忍容の患者も存在する（Braun and Sieper 2009）。NSAID で十分な効果が得られない患者に対して、メトトレキサートのような cDMARD を用いても効果は得られない（Braun and Sieper 2009、Haibel and Specker 2009）。さらに、生物学的製剤を必要とするような病状の進行した患者では、治療選択肢は限られている。TNFi は有効ではあるが、40%に及ぶ患者は十分な病勢のコントロールができない、又は不忍容である（Dougados and Baeten 2011、Sepriano et al. 2017）。また、TNFi は脱髄疾患及び心疾患のリスクと関連している可能性がある（van der Heijde et al. 2006、Heiberg et al. 2008、Inman et al. 2008、Glintborg et al. 2010）。TNFi による治療で効果が得られなかった患者では、さらに治療選択肢が限られており、（1）有害事象のリスクが高まるものの TNFi の用量を増量する、（2）効果は得られないかもしれないが異なる TNFi に変更する（Lie et al. 2011）、又は（3）IL-17 阻害薬（海外ではセクキヌマブ）のような異なる作用機序を有する薬物により治療する、といった選択をせざるを得ない。したがって、TNFαを介さない新たな AS 治療薬に対するニーズが存在する。

日本での薬物治療も海外とほぼ同様である。AS 患者に対する第一選択薬は NSAID であり、効果が得られなかった患者では TNFi が使用される（JIDIC 2017、JCR 2010）。しかし、日本で承認されている TNFi はインフリキシマブ及びアダリムマブのみである。また、2018 年 11 月現在、日本で AS に対して承認されている IL-17 阻害薬はない。

2.5.6.2 ベネフィット

RHBV 試験及び RHBW 試験の 2 つの第 III 相試験で、AS の症状と徴候、機能、客観的な炎症の指標、健康関連 QOL といった AS の改善を評価する複数の主要な指標に対して、イキセキズマブ 80 mg 4 週間に 1 回投与の有効性が示されている（図 2.5.6-1）。

- 症状と徴候の改善

- ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率によって評価した有意な改善
- ASDAS の臨床的に重要な改善（ベースラインからの変化量 1.1 以上）、ASDAS での低い疾患活動性（ASDAS<2.1 達成率）、及び BASDAI（ベースラインからの変化量及び BASDAI50 反応率）によって評価した有意な改善

- 身体機能及び健康関連 QOL の改善
  - BASFI、ASAS HI 及び SF-36 PCS のベースラインからの変化量で評価した有意な改善
- 客観的な炎症指標の軽減
  - MRI Spine SPARCC により評価した脊椎での骨髄浮腫のベースラインからの有意な軽減
  - MRI SIJ SPARCC により評価した SIJ での浮腫のベースラインからの有意な軽減
  - hs-CRP のベースラインからの有意な減少
- 効果の早期発現
  - ASAS20 反応率及び ASDAS の臨床的に重要な改善（ベースラインからの変化量 1.1 以上）、並びに BASDAI、BASFI、hs-CRP、ASDAS のベースラインからの変化量は 1 週時から有意に改善
  - ASAS40 反応率及び BASDAI50 反応率は 2 週時から有意に改善

また、16 週時に認められた効果は、52 週時まで維持された。

<u>ベネフィットに関連するエビデンスの強さ及び限界</u>

AS に対するイキセキズマブの臨床開発では、適切な管理のもと、厳密な試験デザインのプラセボ対照国際共同試験を 2 試験実施した。RHBV 試験及び RHBW 試験はいずれも、AS 患者を対象とした臨床試験として初めて、患者登録時の仙腸関節炎の画像を中央判定機関で評価し、より厳格な基準を適用した。また、主要評価項目として、従来の ASAS20 反応率ではなく、より高い治療目標である ASAS40 反応率を設定した。さらに、RHBV 試験は、本試験の分析感度を検討する目的で参照薬としてアダリムマブを設定した AS 患者を対象とした初めての試験であり、イキセキズマブの有効性をより適切に評価しうる。各第 III 相試験では、それぞれ異なった集団（RHBV 試験では生物学的製剤による治療経験のない患者、RHBW 試験では TNFi による治療経験を有する患者）を対象としており、それぞれの集団に対して十分な検出力がある状況で、イキセキズマブの有効性をより厳密に評価することを可能としている。各試験では、イキセキズマブの 2 つの用法を比較するのに十分な検出力は有していなかったものの、事前に規定したこれら 2 つの試験の併合解析によって、用法間の統計学的な比較を行った。

なお、2018 年 11 月現在、日本では AS に対して承認されている IL-17 阻害薬はなく、IL-17 阻害薬に対して効果不十分な AS 患者での本剤の有効性は確認されていない。

<u>日本でのベネフィット</u>

AS に対するイキセキズマブの臨床開発に、日本から組み入れられた被験者は限られていたものの、RHBV 試験の盲検投与期間に IXE80 mg Q4W を投与された日本部分集団 1 例で有効性が認められ、継続投与期間からイキセキズマブの投与を開始した日本部分集団（自己投与した被験者

を含む）でも、イキセキズマブの有効性を示す結果が得られたことから、同様のベネフィットが日本の患者に対しても期待される。

2.5.6.3 リスク

AS 患者を対象としたイキセキズマブの臨床開発で実施した安全性の解析では、既に承認されている Ps 患者及び PsA 患者で特定されているものとは異なる安全性上のリスクは認められていない。Ps 患者及び PsA 患者と同様に、AS 患者に対するイキセキズマブの主要なリスクは感染症、特に重篤な感染症である（図 2.5.6-1）。しかし、曝露期間で調整した発現率の結果からは、イキセキズマブを長期間投与することによって感染症のリスクの増大や、感染症のタイプの変化は認められていない。初回投与量（160 mg、80 mg）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。さらに、第 III 相試験で特定されたリスクは、これまでに特定されているものと同じであり、既に添付文書にて注意喚起を行っている。

リスクに関連するエビデンスの強さ及び限界

本申請では、イキセキズマブを投与された 641 例（総曝露期間 749.6 人年）の安全性を評価した。さらに、RHBV 試験では参照薬としてアダリムマブ群が設定されており、生物学的製剤による治療歴がない AS 患者でのイキセキズマブの安全性をより適切に評価しうる。

AS 患者でのイキセキズマブのリスクに関する結論は、これまでに承認された Ps 患者及び PsA 患者を含むイキセキズマブの臨床試験で集積された安全性データと矛盾がないものであった。この安全性データには、20[redacted] 年 [redacted] 月までに、イキセキズマブを投与された 9006 例の被験者のデータが含まれている（第 5.3.6.1 項）。

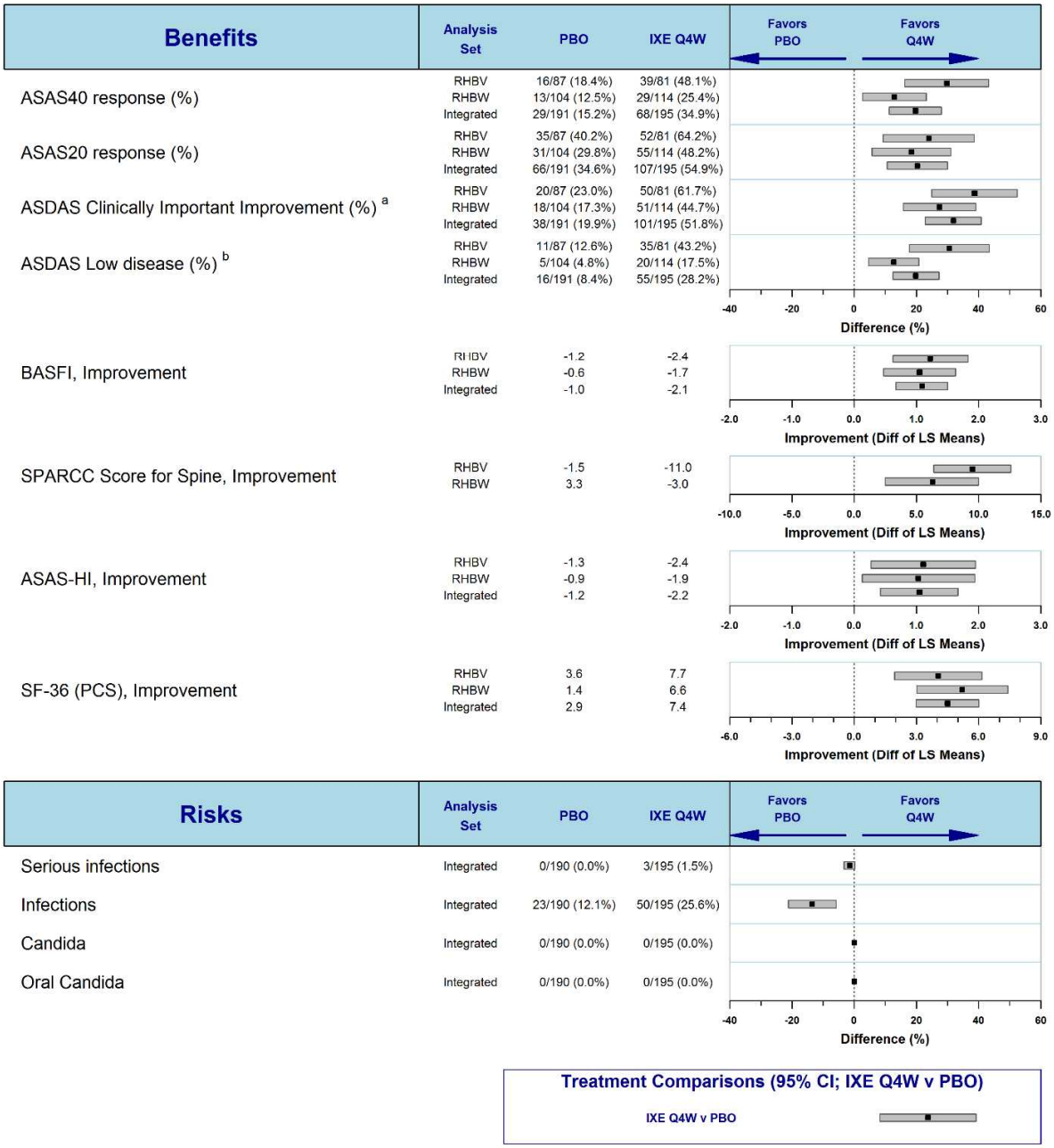
情報が限られているものとして、妊娠及び重篤かつコントロールが困難な病状の患者は、第 III 相試験に組み入れられなかった。また、2018 年 11 月現在、日本では AS に対して承認されている IL-17 阻害薬はなく、IL-17 阻害薬に対して効果不十分な AS 患者での本剤の安全性は確認されていない。

日本でのリスク

AS に対するイキセキズマブの臨床開発に、日本から組み入れられた被験者は限られていたもの、日本部分集団（自己投与した被験者を含む）と全体集団での安全性プロファイルは同様であり、日本部分集団でのリスクは特定されていない。

日本でのリスク管理

以上のように、AS 患者を対象としたイキセキズマブの臨床開発で実施した安全性の解析では、既に承認されている Ps 患者及び PsA 患者で特定されているものとは異なる安全性上のリスクは認められていない。したがって、Ps 及び PsA の承認（その後の用量変更を含む）時に作成した現行の医薬品リスク管理計画を遂行することで、リスクは十分管理できると考える。一方、治験で得られている日本部分集団のデータが限られていることを考慮すると、市販後に一定数の市販後調査を行うことは意義があると考える。以上、追加の市販後調査を加え、現行の医薬品リスク管理計画を遂行する。



Abbreviations: ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society; ASAS20 response = a ≥20% improvement and an absolute improvement from baseline of ≥1 unit (range 0 to10) in ≥3 of 4 domains (Patient Global, Spinal Pain, Function, and Inflammation) and no worsening of ≥20%; and ≥1 unit in the remaining domain; ASAS40 response = a ≥40% improvement and an absolute improvement from baseline of ≥2 units (range 0 to10) in ≥3 of 4 domains (Patient Global, Spinal Pain, Function, and Inflammation) without any worsening in the remaining domain; ASAS HI = Assessment of Spondyloarthritis International Society Health Index; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; CI = confidence interval; Diff = difference; HLT = High Level Term; IXE Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; LS Means = least squares means; PBO = placebo; PT = preferred term; rad-axSpA = radiographic axial spondyloarthritis; SF-36 PCS = Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey physical component summary; SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; v = versus.

a A clinically important improvement in ASDAS is defined as a change from baseline in ASDAS of ≥1.1 units (Machado et al. 2011a).

b ASDAS Low disease is defined by a cutoff of ASDAS <2.1 (Machado et al. 2018).

Notes: Candida infection includes all PTs under the Candida infections HLT and 10 fungal infections likely to represent Candida infections (i.e., Fungal oesophagitis, Oral fungal infections, Oropharyngitis fungal, Vulvovaginal mycotic infection, Anal fungal infection, Genital infection fungal, Fungal balanitis, Fungal tracheitis, Respiratory moniliasis, and

Proctitis monilial). Oral Candida includes the following PTs: Oral candidiasis, Oral fungal infection, and Oropharyngeal candidiasis.

図 2.5.6-1　AS 患者を対象とした第 III 相試験の結果に基づく、イキセキズマブ 80 mg 4 週間隔投与とプラセボ投与での、主要なベネフィット（16 週時）及び好ましくない効果（主要なリスク）の比較

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

AS 患者は、疾患による疼痛及び全身性の消耗による障害を有しており、その結果、身体機能や健康関連 QOL が低下している。AS に対する治療として、NSAID 及び TNFi、並びに IL-17 阻害薬（2018 年 11 月現在、日本で AS に対して承認されていない）が利用可能である。しかし、TNFi による治療では十分な効果が得られない又は有害事象のために忍容でない患者が存在する（Dougados and Baeten 2011、Lie et al. 2011、Sepriano et al. 2017）。したがって、TNFα経路を標的としない新たな AS 治療薬に対するニーズが存在する。

イキセキズマブは、IL-17A に対して特異的かつ高い親和性を有するヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。イキセキズマブ 80 mg を 4 週間隔で投与することで、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複数の主要な指標（症状と徴候、身体機能、健康関連 QOL）に対して認められた。さらに、hs-CRP 並びに MRI による脊椎及び SIJ の評価から、イキセキズマブの投与による客観的な炎症指標の有意な軽減も示された。これらの症状及び徴候の改善は、投与開始 1 週間後から認められた。AS 患者では新しいリスクは特定されず、既存の適応症でのリスクと一致していた。

これまでに得られている結果から、イキセキズマブは、早期の症状軽減及び長期投与可能な安全性プロファイルという、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 AS 患者に対して好ましいベネフィット・リスクバランスを有しており、生物学的製剤の利用を開始する AS 患者及び TNFi に対して効果不十分又は不忍容な AS 患者、並びにその治療に携わる医師にとって新たな治療の選択肢であると考える。

2.5.7 参考文献

参考文献	文献添付の有無
Abe Y, Ohtsuji M, Ohtsuji N, Lin Q, Tsurui H, Nakae S, Shirai T, Sudo K, Hirose S. Ankylosing enthesitis associated with up-regulated IFN-gamma and IL-17 production in (BXSB x NZB) F(1) male mice: a new mouse model. *Mod Rheumatol.* 2009;19(3):316-322.	有
Bae JM, Choo JY, Kim KJ, Park KS. Association of inflammatory bowel disease with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis: A nationwide population-based study. *Mod Rheumatol.* 2017;27(3):435-440.	有
Baeten D, Baraliakos X, Braun J, Sieper J, Emery P, van der Heijde D, McInnes I, van Laar JM, Landewé R, Wordsworth P, Wollenhaupt J, Kellner H, Paramarta J, Wei J, Brachat A, Bek S, Laurent D, Li Y, Wang YA, Bertolino AP, Gsteiger S, Wright AM, Hueber W. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [published correction appears in: *Lancet*. 2014;383(9928):1548]. *Lancet*. 2013;382(9906):1705-1713.	有
Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, Deodhar A, Porter B, Martin R, Andersson M, Mpofu S, Richards HB; MEASURE 1 Study Group; MEASURE 2 Study Group. Secukinumab, and interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2534-2548.	有
Boonen A, van der Linden SM. The burden of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol Suppl.* 2006;78:4-11.	有
Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet.* 2007;369(9570):1379-1390.	有
Braun J, Sieper J. Treatment of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(4 suppl 55):S146-S147.	有
Deng C, Li W, Fei Y, Li Y, Zhang F. Risk of malignancy in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:32063.	有
Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(4):650-657.	有
Deodhar A, Reveille JD, van den Bosch F, Braun J, Burgos-Vargas R, Caplan L, Clegg DO, Colbert RA, Gensler LS, van der Heijde D, van der Horst-Bruinsma IE, Inman RD, Maksymowych WP, Mease PJ, Raychaudhuri S, Reimold A, Rudwaleit M, Sieper J, Weisman MH, Landewé RB. 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. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(10):2649-2656.	有
Deodhar A, Reveille JD, Harrison DD, Kim L, Lo KH, Leu JH, Hsia EC. Safety and efficacy of golimumab administered intravenously in adults with ankylsoing spondylitis: results through week 28 of the GO-ALIVE study. *J Rheumatol.* 2018;45(3):341-348.	有
Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet.* 2011;377(9783):2127-2137.	有
Ehrenfeld M. Geoepidemiology: the environment and spondyloarthropathies. *Autoimmun Rev.* 2010;9(5):A325-329.	有
[EMA] European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of ankylosing spondylitis. 2009. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-ankylosing-spondylitis-first-version_en.pdf. Accessed November 22, 2018.	無
[EMA] European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of ankylosing spondylitis. 2017. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-axial-spondyloarthritis-revision-1_en.pdf. Accessed November 22, 2018.	無

参考文献	文献添付の有無
Eriksson JK, Jacobsson L, Bengtsson K, Askling J. Is ankylosing spondylitis a risk factor for cardiovascular disease, and how do these risks compare with those in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):364-370.	有
Essers I, Stolwijk C, Boonen A, De Bruin ML, Bazelier MT, de Vries F, van Tubergen A. Ankylosing spondylitis and risk of ischaemic heart disease: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):203-209.	有
Glatigny S, Fert I, Blaton MA, Lories RJ, Araujo LM, Chiocchia G, Breban M. Proinflammatory Th17 cells are expanded and induced by dendritic cells in spondylarthritis-prone HLA-B27-transgenic rats. *Arthritis Rheum.* 2012;64(1):110-120.	有
Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. 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. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(11):2002-2008.	有
Haibel H, Specker C. Disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009:27(4 suppl 55):S159-S163.	有
Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patient with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2006;33(11):2167-2172.	有
Haroon NN, Paterson JM, Li P, Inman RD, Haroon N. Patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality: a population-based study. *Ann Intern Med.* 2015;163(6):409-416.	有
Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Rødevand E, Kaufmann C, Mowinckel P, Kvien TK. 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. *Arthritis Rheum.* 2008;59(2):234-240.	有
Hukuda S, Minami M, Saito T, Mitsui H, Matsui N, Komatsubara Y, Makino H, Shibata T, Shingu M, Sakou T, Shichikawa K. Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. *J Rheumatol.* 2001;28(3):554-559.	有
Inman RD, Davis JC Jr, Heijde Dv, Diekman L, Sieper J, Kim SI, Mack M, Han J, Visvanathan S, Xu Z, Hsu B, Beutler A, Braun J. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3402-3412.	有
[JCR] 日本リウマチ学会. 強直性脊椎炎（AS）に対する TNF 阻害療法施行ガイドライン（2010 年 10 月改訂版）. October 2010. Available at: http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_AS_101124.html [Japanese]. Accessed November 22, 2018.	無
[JIDIC]難病情報センター. 診断・治療指針（医療従事者向け） 強直性脊椎炎（指定難病 271）. April 2017. Available at: http://www.nanbyou.or.jp/entry/4848. [Japanese]. Accessed November 22, 2018.	無
[JSHI]日本組織適合性学会. 日本人の HLA 抗原遺伝子頻度表. October 1997. Available at: http://jshi.umin.ac.jp/databank/hla_freq.txt. Accessed November 22, 2018.	無
Kilic G, Kilic E, Ozgocmen S. Relationship between psychiatric status, self-reported outcome measures, and clinical parameters in axial spondyloarthritis. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(29):e337.	有
Kiltz U, van der Heijde D, Boonen A, Braun J. The ASAS Health Index (ASAS HI) – a new tool to assess the health status of patients with spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(suppl 85):S105-S108.	有
Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, Reveille J, Rudwaleit M, van der Heijde D, Stach C, Hoepken B, Fichtner A, Coteur G, de Longueville M, Sieper J. 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. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):39-47.	有
Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rodevand E, Koldingsnes W, Kaufmann C, Kvien TK. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):157-163.	有

参考文献	文献添付の有無
Liu W, Wu YH, Zhang L, Liu Xy, Xue B, Wang Y, Liu B, Jiang Q, Kwang HW, Wu DJ. Elevated serum levels of IL-6 and IL-17 may associate with the development of ankylosing spondylitis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(10):17362-17376.	有
Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, van der Heijde D. Assessment of SpondyloArthritis International Society. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis.* 2011a;70(1):47-53.	有
Machado PM, Landewé RB, van der Heijde DM. Endorsement of definitions of disease activity states and improvement scores for the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score: results from OMERACT 10. *J Rheumatol.* 2011b;38(7):1502-1506.	有
Malesci D, Niglio A, Mennillo GA, Buono R, Valentini G, La Montagna G. High prevalence of metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2007;26(5):710-714.	有
Malinowski KP, Kawalec P. The indirect costs of ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2015;15(2):285-300.	有
Mei Y, Pan F, Gao J, Ge R, Duan Z, Zeng Z, Liao F, Xia G, Wang S, Xu S, Xu J, Zhang L, Ye D. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2011;30(2):269-273.	有
Ozkan Y. Cardiac involvement in ankylosing spondylitis. *J Clin Med Res.* 2016;8(6):427-430.	有
Paine A, Ritchlin CT. Targeting the interleukin-23/17 axis in axial spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(4):359-367.	有
Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J Autoimmun.* 2014;48-49:128-133.	有
Reveille JD, Wittier JP, Weisman MH. Prevalence of axial spondylarthritis in the United States: estimates from a cross-sectional survey. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(6):905-910.	有
Sepriano A, Regel A, van der Heijde D, Braun J, Baraliakos X, Landewé R, Van den Bosch F, Falzon L, Ramiro S. 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. *RMD Open.* 2017;3(1):e000396.	有
Shen H, Goodall JC, Hill Gaston JS. Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(6):1647-1656.	有
Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet.* 2017;390(10089):73-84.	有
Stolwijk C, Essers I, van Tubergen A, Boonen A, Bazelier MT, De Bruin ML, de Vries F. The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(7):1373-1378.	有
van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, Dougados M, Reveille JD, Wong RL, Kupper H, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(7):2136-2146.	有
van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, Regel A, Ciurea A, Dagfinrud H, Dougados M, van Gaalen F, Géher P, van der Horst-Bruinsma I, Inman RD, Jongkees M, Kiltz U, Kvien TK, Machado PM, Marzo-Ortega H, Molto A, Navarro-Compàn V, Ozgocmen S, Pimentel-Santos FM, Reveille J, Rudwaleit M, Sieper J, Sampaio-Barros P, Wiek D, Braun J. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):978-991.	有

参考文献	文献添付の有無
van der Heijde D, Wei JCC, Dougados M, Mease PJ, Deodhar AA, Maksymocych WP, van Den Bosch F, Sieper J, Tomita T, Landewé RMB, Mallbris L, Zhao F, Adams D, Pangallo B, Carlier H. Ixekizumab significantly improves signs, symptoms, and spinal inflammation of active ankylosing spondylitis/radiographic axial spondyloarthritis: 16-week results of a phase 3 randomized, active and placebo-controlled trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(suppl 10). Available at: https://acrabstracts.org/abstract/ixekizumab-significantly-improves-signs-symptoms-and-spinal-inflammation-of-active-ankylosing-spondylitis-radiographic-axial-spondyloarthritis-16-week-results-of-a-phase-3-randomized-active-a/. Accessed November 22, 2018.	無
Villa-Forte A, Mandell BF. Cardiovascular disorders and rheumatic disease. *Rev Esp Cardiol (English Edition).* 2011;64(9):809-817.	有
Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, Smith JA, Borenstein D, Hiratzka J, Weiss PF, Inman RD, Majithia V, Haroon N, Maksymowych WP, Joyce J, Clark BM, Colbert RA, Figgie MP, Hallegua DS, Prete PE, Rosenbaum JT, Stebulis JA, van den Bosch F, Yu DT, Miller AS, Reveille JD, Caplan L. 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. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(2):282-298.	有
Wendling D, Cedoz JP, Racadot E, Dumoulin G. Serum IL-17, BMP-7, and bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine.* 2007;74(3):304-305.	有
Zhang L, Li YG, Li YH, Qi L, Liu XG, Yuan CZ, Hu NW, Ma DX, Li ZF, Yang Q, Li W, Ji M. Increased frequencies of Th22 cells as well as Th17 cells in the peripheral blood of patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *PloS One.* 2012;7(4):e31000.	有