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

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 1
2.7.1.1 背景及び概観 2
2.7.1.1.1 製剤開発の概要 2
2.7.1.1.1.1 臨床試験に使用した製剤 2
2.7.1.1.2 分析法の概観 2
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 2
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 3

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

略語及び定義一覧

AS	強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis）
ELISA	酵素免疫測定法（enzyme-linked immunosorbent assay）
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）

2.7.1.1 背景及び概観

強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis：AS）などの慢性免疫疾患をコントロールする治療法において、インターロイキン（interleukin：IL）-17A の阻害は新しい作用機序である。

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 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、関節症性乾癬、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（平成 28 年 7 月 4 日承認）。さらに、同効能・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 週間に 1 回投与を継続可能とする用法・用量の承認事項一部変更承認申請を行い、承認されている（平成 30 年 8 月 21 日承認）。

本申請は、AS の効能・効果を目的とした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り、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、第 III 相試験 2 試験［I1F-MC-RHBV 試験（以下 RHBV 試験）及び I1F-MC-RHBW 試験（以下 RHBW 試験）］を実施した。本申請で新たに実施した生物薬剤学試験はなかった。

2.7.1.1.1 製剤開発の概要

2.7.1.1.1.1 臨床試験に使用した製剤

RHBV 試験及び RHBW 試験では、市販製剤と同一の 1 シリンジ中にイキセキズマブ 80 mg を含有するシリンジ製剤を使用した。本申請の臨床試験で使用したイキセキズマブの製剤に、これまでに承認された製剤からの変更はなかった。RHBV 試験及び RHBW 試験で使用した製剤の製造ロット番号を表 2.7.1.4-1 に示す。

2.7.1.1.2 分析法の概観

臨床試験で得られた血清中イキセキズマブ濃度は、バリデーションを実施した酵素免疫測定法（enzyme-linked immunosorbent assay：ELISA）を使用して測定した。分析法は、当初 [redacted] 社（旧 [redacted] 社）（以下 [redacted] 社、米国）で開発及びバリデーションを実施した。RHBV 試験及び RHBW 試験の実施中に、分析法は [redacted] 社（以下 [redacted] 社、米国）に移管され、バリデーションを実施した。また、[redacted] 社の分析法と [redacted] 社の分析法はクロスバリデーションを実施した。

各分析法のバリデーション結果の要約を表 2.7.1.4-2 に、各試験での定量分析の詳細を表 2.7.1.4-3 に示す。[redacted] 社で実施した分析法の概略を表 2.7.1.4-4 に、クロスバリデーションの概略を表 2.7.1.4-5 に示す。なお、[redacted] 社で実施した分析法の概略は、既提出申請資料（Ixe Ps/PsA）第 2.7.1.1.3 項に示した。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

新たに実施した生物製剤学試験はない。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

新たに実施した生物製剤学試験はない。

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

2.7.2　臨床薬理試験

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.2　臨床薬理試験 3
2.7.2.1　背景及び概観 3
2.7.2.1.1　AS 患者における臨床薬理学的検討の結論 5
2.7.2.2　個々の試験結果のまとめ 8
2.7.2.2.1　RHBV 試験 8
2.7.2.2.2　RHBW 試験 9
2.7.2.3　試験の結果の比較と分析 10
2.7.2.3.1　イキセキズマブの薬物動態 10
2.7.2.3.1.1　AS 患者での薬物動態 10
2.7.2.3.1.1.1　薬物動態に与える人種／民族の影響 17
2.7.2.3.2　曝露量−反応関係 21
2.7.2.3.2.1　曝露量−有効性関係（ASAS40/20） 21
2.7.2.3.2.1.1　ASAS40/20 の 16 週時静的モデル 21
2.7.2.3.2.1.2　ASAS40/20 経時モデル 22
2.7.2.3.2.2　曝露量−安全性関係 25
2.7.2.3.3　臨床開発における用法・用量選択 28
2.7.2.3.3.1　推奨用法・用量を支持する薬物動態及び曝露量−反応関係 29
2.7.2.4　特別な試験 30
2.7.2.4.1　免疫原性 30
2.7.2.4.1.1　危険因子の分析 30
2.7.2.4.1.2　免疫原性の分析法 30
2.7.2.4.1.2.1　抗イキセキズマブ抗体分析法 30
2.7.2.4.1.2.2　中和抗体分析法 31
2.7.2.4.1.3　免疫原性：定義及び解析対象集団 31
2.7.2.4.1.3.1　免疫原性の定義 31
2.7.2.4.1.3.2　解析対象集団と解析法 33
2.7.2.4.1.3.2.1　解析対象集団 33
2.7.2.4.1.3.2.2　解析法 33
2.7.2.4.1.4　試験結果 36
2.7.2.4.1.4.1　抗イキセキズマブ抗体の発現割合 36
2.7.2.4.1.4.1.1　ベースライン 36
2.7.2.4.1.4.1.2　ベースライン後 36
2.7.2.4.1.4.2　抗イキセキズマブ抗体の経時変化 37
2.7.2.4.1.4.3　薬物動態に及ぼす免疫原性の影響 37
2.7.2.4.1.4.4　免疫原性が有効性に及ぼす影響 41
2.7.2.4.1.4.5　免疫原性が安全性に及ぼす影響 42
2.7.2.4.1.5　免疫原性の結論 43

略語及び定義一覧

ACE	acid capture and elution
ACR	米国リウマチ学会（American College of Rheumatology）
ACR20	ACR の 20%改善基準
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：ASAS）
ASAS20	ASAS20%改善基準
ASAS40	ASAS40%改善基準
axSpA	体軸性脊椎関節炎（axial spondyloarthritis）
cDMARD	従来の疾患修飾性抗リウマチ薬（conventional disease-modifying antirheumatic drug）
CL	クリアランス（total body clearance）
CV	変動係数（coefficient of variation）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
ELISA	酵素免疫測定法（enzyme-linked immunosorbent assay）
EMA	欧州医薬品庁（European Medicines Agency）
F	バイオアベイラビリティ（bioavailability）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
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 週間に 1 回
IXE80 mg Q4W	イキセキズマブ 80 mg の 4 週間に 1 回
LOCF	最終観測値の代入による欠測値の補完（last observation carried forward）
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）
MHLW	厚生労働省（Ministry of Health, Labour and Welfare）
NAb	中和抗体（neutralizing anti-drug antibody）
NSAID	非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drug）
NRI	ノンレスポンダーの欠測値補完法（non-responder imputation）
PASI	乾癬の面積と重症度の指標（Psoriasis Area and Severity Index）
PASI 75	PASI スコアにおけるベースラインから 75%以上の改善
PASI 90	PASI スコアにおけるベースラインから 90%以上の改善
Ps	尋常性乾癬（psoriasis vulgaris）
PsA	関節症性乾癬（psoriatic arthritis）
Q	コンパートメント間クリアランス（inter-compartmental clearance）
Q2W	2 週に 1 回（once every 2 weeks）
Q4W	4 週に 1 回（once every 4 weeks）

Primary AS PC	Primary Radiographic axSpA Placebo-Controlled Integrated Analysis Set
RA	関節リウマチ（rheumatoid arthritis）
$t_{1/2}$	消失半減期（half-life）
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
TNFi	腫瘍壊死因子阻害剤（tumor necrosis factor inhibitor）
TNF-IR	腫瘍壊死因子阻害剤の前治療で効果不十分（tumor necrosis factor inadequate response）
V_2	中央コンパートメントの分布容積（central volume of distribution）
V_3	末梢コンパートメントの分布容積（peripheral volume of distribution）
V_{SS}	定常状態における分布容積（volume of distribution at steady state）

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

イキセキズマブは、ヒト化免疫グロブリン G サブクラス 4（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（平成 28 年 7 月 4 日承認）。さらに、12 週時点で効果が不十分な場合での用法・用量の一部変更が承認されている（平成 30 年 8 月 21 日承認）。

Ps 及び PsA 患者を対象としたイキセキズマブの臨床薬理学的検討結果は、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 2.7.2 項及び既提出申請資料（Ixe Q2W）第 2.7.2 項］。両申請時の提出資料に含めた試験の一覧は表 2.7.2.5-1 に示した。

本申請では、強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis：AS）患者に対するイキセキズマブの臨床薬理学的評価を行った。以下に臨床薬理学的評価の目的を示す。

- AS 患者でのイキセキズマブの薬物動態が、Ps 及び PsA 患者の薬物動態と同様であるかを評価する。
- AS 患者において、有効性指標［国際脊椎関節炎評価学会（Assessment of Spondyloarthritis International Society：ASAS）40%改善基準（ASAS40）及び ASAS20%改善基準（ASAS20）］及び安全性指標（複数の注目すべき有害事象）に関するイキセキズマブの曝露量−反応関係を評価する。
- 抗イキセキズマブ抗体（anti-drug antibody：ADA）の発現割合及び経時変化、並びに中和抗体の発現割合を評価する。免疫原性と薬物動態との関係を評価し、免疫原性がイキセキズマブの有効性及び安全性に及ぼす影響を検討する。
- AS 患者を対象とした第 III 相試験のデータに基づく母集団薬物動態解析及び曝露量−反応解析からイキセキズマブの推奨用法・用量を検討する。

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［I1F-MC-RHBV（以下 RHBV）試験及び I1F-MC-RHBW（以下 RHBW）試験］から得た。このうち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）の結果は RHBV 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。以降、AS 患者での母集団薬物動態解析を AS 母集団薬物動態解析と記す。

イキセキズマブの臨床薬理学的検討に用いた報告書及び解析の一覧を表 2.7.2.1-1 に示した。

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

報告書／添付場所	試験の相／試験の種類	目的（評価期間）	用法・用量
治験総括報告書 RHBV 試験 （評価資料） 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）	第 III 相 国際共同	血清中トラフ濃度（52 週） 免疫原性（16 週）	**RHBV 試験：** イキセキズマブ • 初回投与量 160 mg 又は 80 mg を 0 週時（1 日目）に皮下投与 • 盲検投与期間：IXE80 mg Q2W 又は IXE80 mg Q4W を 16 週時まで皮下投与 • 継続投与期間：IXE80 mg Q2W 又は IXE80 mg Q4W を 16 週時から 52 週時まで皮下投与 プラセボ • プラセボ Q2W を 16 週時まで皮下投与、16 週時に IXE80 mg Q4W 又は IXE80 mg Q2W 皮下投与に再無作為化 アダリムマブ • アダリムマブ Q2W を 16 週時まで皮下投与、16 週時に IXE80 mg Q4W 又は IXE80 mg Q2W 皮下投与に再無作為化
治験総括報告書 RHBW 試験 （評価資料） 第 5.3.5.1.2.1 項（16 週時） 第 5.3.5.1.2.2 項（52 週時）	第 III 相 外国	血清中トラフ濃度（52 週） 免疫原性（16 週）	**RHBW 試験：** イキセキズマブ • 初回投与量 160 mg 又は 80 mg を 0 週時（1 日目）に皮下投与 • 盲検投与期間：IXE80 mg Q2W 又は IXE80 mg Q4W を 16 週時まで皮下投与 • 継続投与期間：IXE80 mg Q2W 又は IXE80 mg Q4W を 16 週時から 52 週時まで皮下投与 プラセボ • プラセボ Q2W を 16 週時まで皮下投与、16 週時に IXE80 mg Q4W 又は IXE80 mg Q2W 皮下投与に再無作為化
AS 患者での母集団薬物動態解析及び曝露量−反応解析 （RHBV 試験及び RHBW 試験） 第 5.3.3.5.1 項	−	母集団薬物動態 [a]、 曝露量-有効性 [a]、 曝露量-安全性 [a]、 免疫原性 [b]	RHBV 試験 同上 RHBW 試験 同上

略語：AS = 強直性脊椎炎、IXE = イキセキズマブ、Q2W = 2 週間に 1 回、Q4W = 4 週間に 1 回、RHBV = I1F-MC-RHBV、RHBW = I1F-MC-RHBW

a　RHBV 試験及び RHBW 試験の 16 週時までのデータを、AS 患者での母集団薬物動態解析及び曝露量−反応解析のために併合した。

b　免疫原性分析は、16 週時までのデータ及びすべての投与期間のデータを使用した。

2.7.2.1.1 AS 患者における臨床薬理学的検討の結論

AS 患者におけるイキセキズマブの薬物動態並びに有効性及び安全性に関する曝露量−反応解析の主要な結果及び結論を以下に示す。

- **薬物動態**

AS 患者での post-hoc 推定したクリアランス（CL）、定常状態における分布容積（V_{SS}）、及び消失半減期（$t_{1/2}$）の幾何平均値［幾何変動係数（coefficient of variation：CV）%］は、それぞれ 0.0144 L/hr（38%）、6.13 L（19%）、及び 12 日（36%）であった。これらのパラメータ及びその個体間変動は、Ps 及び PsA での母集団薬物動態モデルから得られたパラメータ推定値と同様であり、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が同様であることが示された（表 2.7.2.3-2 及び第 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推移は、日本部分集団とそれ以外の被験者集団で類似していた（第 2.7.2.3.1.1.1 項）。

- **併用薬がイキセキズマブの薬物動態に及ぼす影響**

AS 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（non-steroidal anti-inflammatory drug：NSAID）、従来の疾患修飾性抗リウマチ薬（conventional disease modifying anti-rheumatic drug：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 CL に影響を及ぼさなかった（第 2.7.2.3.1.1 項）。

- **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。イキセキズマブは IL-17A に対して高い特異性を有しており、初回申請時［既提出申請資料（Ixe Ps/PsA）第 2.7.2.3.1.7.1 項］に記したように、in vitro 試験で IL-17A はチトクローム P450（cytochrome P450：CYP）の mRNA 発現量及び活性に対して明らかな影響を及ぼさないことが示されている。したがって、イキセキズマブが CYP 薬物代謝酵素に直接的又は間接的な影響を与える可能性は低く、イキセキズマブにより併用薬と薬物動態学的相互作用が生じるリスクは低いと考えられる。

- **曝露量−有効性関係**

ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率（以下 ASAS40/20 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、イキセキズマブ 80 mg を 4 週間に 1 回（IXE80 mg Q4W）投与及びイキセキズマブ 80 mg を 2 週間に 1 回（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 2.7.2.3.2.1 項）。

両モデルにおいて、患者集団［生物学的製剤による治療経験がない、又は腫瘍壊死因子阻害剤（tumor necrosis factor inhibitor : TNFi）による治療経験がある[1)]］及び年齢が、ベースラインの疾患パラメータに対する有意な共変量であった。さらに、ベースラインの高感度 C 反応性蛋白（high-sensitivity C-reactive protein : hs-CRP）及び性別が、ASAS40/20 経時モデルにおける薬効パラメータに対する有意な共変量であった。16 週時の ASAS40/20 反応率は、TNFi 治療経験がある患者と比較し生物学的製剤治療経験がない患者で、高齢患者と比較し若年患者で、女性患者と比較し男性患者で、ベースライン hs-CRP が低い患者と比較し高い患者で、より高値を示すことが予測された。これは、主にこれらの部分集団でのベースライン疾患活動性の差異の結果であると考えられた。これらの 4 つの共変量による影響は、IXE80 mg Q4W 投与時、IXE80 mg Q2W 投与時共に認められた。また、生物学的製剤治療経験がない患者及び TNFi 治療経験がある患者のそれぞれの集団において、その他の共変量（年齢、性別、及びベースライン hs-CRP）による影響が認められた。しかし、ASAS40/20 経時モデルを用いてシミュレーションを実施した結果、上述の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 投与がいずれの部分集団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 2.7.3.3.2.1.1.項）。

イキセキズマブの初回投与量（0 週時での 160 mg 又は 80 mg）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ものの、このことは有効性の迅速な発現には結びつかないと、ASAS40/20 経時モデルを用いた評価から示唆された。臨床成績全体の結果を踏まえた、初回投与量を含む推奨用法・用量に関する詳細は第 2.7.3.4 項に記す。

- **曝露量–安全性関係**

観察された濃度範囲において、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）、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 の発現割合に明らかな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。AS 患者集団で認められたこれらの結果は、Ps 及び PsA 患者集団での結果とおおむね類似していた。

1) TNFi による治療経験がある患者は、1 又は 2 剤の TNFi による前治療を受け、不耐性又は TNFi 投与後 12 週以上で効果不十分（治験責任医師の判断による）のために 1 剤以上の TNFi を中止した患者とした。

Ps 及び PsA 患者を評価した初回申請では、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［既提出申請資料（Ixe Ps/PsA）第 2.7.2.3.2.3 項］。一方、AS 患者集団では、注射部位反応に関連する TEAE の発現割合が IXE80 mg Q4W 群と比較して IXE80 mg Q2W 群で高かったが、血清中イキセキズマブ濃度との関連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 2.7.4.2.7.2.4.5 項）

- **推奨用法・用量**

以上の母集団薬物動態解析及び曝露量−反応解析の結果は、AS 患者でのイキセキズマブの推奨用法・用量を 1 回 80 mg を Q4W で皮下投与とすることを支持するものであった。臨床成績全体の結果を踏まえた、AS 患者での推奨用法・用量に関する詳細は第 2.7.3.4 項に記す。

- **免疫原性**

AS 患者における治験薬投与後の抗イキセキズマブ抗体（treatment-emergent ADA：TE-ADA）及び中和抗体の発現について評価した。IXE80 mg Q4W を 16 週間投与された 194 例（初回投与量が 160 mg と 80 mg の患者の合計）の AS 患者での 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。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。16 週間の盲検投与期間中で免疫原性評価可能であった全 2113 試料のほとんど（2078 試料、98.3%）は ADA 陰性であり、1.7%（35 試料）が TE-ADA 陽性（IXE80 mg Q4W 群：10 例での 28 試料、IXE80 mg Q2W 群：6 例での 7 試料）であった。TE-ADA 陽性試料の多く（68.6%、24 試料）は低抗体価であり、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 7 試料は低抗体価（5 試料）又は中程度抗体価（2 試料）を示し、7 試料でのイキセキズマブ濃度はいずれも、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。

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、3 例は中和抗体陽性であった。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。

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、TE-ADA 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。

2.7.2.2 個々の試験結果のまとめ

2.7.2.2.1 RHBV 試験

RHBV 試験は、生物学的製剤による治療経験がない AS 患者 340 例（男性 276 例及び女性 64 例）を対象にイキセキズマブの有効性及び安全性を評価した第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬及びプラセボ対照、並行群間試験である。なお、日本で RHBV 試験に組み入れられた被験者数は 7 例（男性 5 例及び女性 2 例）であった。

本試験の 16 週間の盲検投与期間では、4 種類の投与群を設定した。0 週時に被験者を IXE80 mg Q4W 群、IXE80 mg Q2W 群、プラセボ群、及びアダリムマブ群のいずれかに 1：1：1：1 の比で無作為化した。IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群の被験者を、さらに初回投与量 160 mg 又は 80 mg に 1：1 の比で無作為化した。盲検投与期間に続く継続投与期間（16 週から 52 週）では、盲検投与期間にイキセキズマブの投与を受けた被験者はその投与を継続し、プラセボ又はアダリムマブの投与を受けた被験者は IXE80 mg Q4W 又は IXE80 mg Q2W に 1：1 の比で再無作為化された（アダリムマブ群にはウォッシュアウト期間を設けた）。イキセキズマブの薬物動態解析用の血液試料は 0、1、2、4、8、12、16、24、28、36 及び 52 週時に採取した。16 週時までの全体集団の結果を本項で示し、24 週時及び 52 週時までの日本部分集団とそれ以外の被験者集団の比較を第 2.7.2.3.1.1.1 項に示す。52 週時までの全体集団の結果に関しては、RHBV 試験の治験総括報告書（52 週）［5.3.5.1.1.3-RHBV Clinical Study Report (Week 52) Section 11.4.4］に示した。

薬物動態の結果

1 週時のイキセキズマブ血清中トラフ濃度は、初回投与量 160 mg の被験者集団（12.8～13.0 μg/mL）では初回投与量 80 mg の被験者集団（6.0～6.5 μg/mL）の約 2 倍であった（表 2.7.2.2-1 及び図 2.7.6.1-6）。IXE80 mg Q4W 群のイキセキズマブ血清中トラフ濃度は、いずれの初回投与量でも 8 週時までに約 3～4 μg/mL で安定し、16 週時までそのまま維持された。同様に IXE80 mg Q2W 群のイキセキズマブ血清中トラフ濃度も、いずれの初回投与量でも 8 週時から 16 週時の間は約 10～12 μg/mL で維持された。

表 2.7.2.2-1 各時点のイキセキズマブ血清中濃度（μg/mL）（盲検投与期間）（RHBV 試験）

	Week 1	Week 2[a]	Week 4[b]	Week 8[b]	Week 12[b]	Week 16[b]
Ixekizumab 80 mg Q4W with a 80 mg starting dose (N = 42)	6.43 (32)	4.58 (28)	2.24 (55)	3.34 (49)	3.73 (44)	3.56 (56)
Ixekizumab 80 mg Q4W with a 160 mg starting dose (N = 39)	13.0 (31)	8.93 (51)	4.80 (46)	3.84 (56)	3.74 (54)	3.88 (55)
Ixekizumab 80 mg Q2W with a 80 mg starting dose (N = 45)	6.03 (63)	4.24 (56)	7.80 (29)	10.4 (33)	11.6 (36)	11.6 (54)
Ixekizumab 80 mg Q2W with a 160 mg starting dose (N = 38)	12.8 (38)	8.90 (38)	9.28 (45)	9.91 (37)	10.1 (52)	11.3 (43)

Abbreviations: %CV = percent coefficient of variation; N = total number of patients per treatment group; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Note: Data are presented as geometric mean and %CV. Only samples that were taken within the protocol defined visit window are included in the summary. Number of samples may differ by protocol time point. Data that are below the limit of quantification of the assay (0.0075 μg/mL) are excluded from the calculation of summary statistics.
a Trough concentration for Q2W dosing arms only.
b Trough concentrations for Q2W and Q4W regimens.

2.7.2.2.2 RHBW 試験

RHBW 試験は、TNFi による治療経験がある AS 患者 316 例（男性 253 例及び女性 63 例）を対象にイキセキズマブの有効性及び安全性を評価した第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験である。

本試験の 16 週間の盲検投与期間では、3 種類の投与群を設定した。0 週時に被験者を IXE80 mg Q4W 群、IXE80 mg Q2W 群、及びプラセボ群のいずれかに 1：1：1 の比で無作為化した。IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群の被験者を、さらに初回投与量 160 mg 又は 80 mg に 1：1 の比で無作為化した。盲検投与期間に続く継続投与期間（16 週から 52 週）では、盲検投与期間にイキセキズマブの投与を受けた被験者はその投与を継続し、プラセボの投与を受けた被験者は IXE80 mg Q4W 又は IXE80 mg Q2W に 1：1 の比で再無作為化された。イキセキズマブの薬物動態解析用の血液試料は 0、1、2、4、8、12、16、24、28、36 及び 52 週時に採取した。16 週時までの結果を本項に示す。52 週時までの結果に関しては、RHBW 試験の治験総括報告書（52 週）［5.3.5.1.2.2-RHBW Clinical Study Report (Week 52) Section 11.4.4］に示した。

薬物動態の結果

1 週時のイキセキズマブ血清中トラフ濃度は、初回投与量 160 mg の被験者集団（約 12～13 μg/mL）では初回投与量 80 mg の被験者集団（約 5.5～6.0 μg/mL）の約 2 倍であった（表 2.7.2.2-2 及び図 2.7.6.2-6）。IXE80 mg Q4W 群のイキセキズマブ血清中トラフ濃度は、いずれの初回投与量でも 8 週時までに約 2～2.6 μg/mL で安定し、16 週時までそのまま維持された。同様に IXE80 mg Q2W 群のイキセキズマブ血清中トラフ濃度も、いずれの初回投与量でも 8 週時から 16 週時の間は約 6～9 μg/mL で維持された。

表 2.7.2.2-2 各時点のイキセキズマブ血清中濃度（μg/mL）（盲検投与期間）（RHBW 試験）

	Week 1	Week 2[a]	Week 4[b]	Week 8[b]	Week 12[b]	Week 16[b]
Ixekizumab 80 mg Q4W with a 80 mg starting dose (N = 60)	5.37 (39)	3.61 (51)	1.44 (112)	1.96 (84)	2.14 (83)	2.10 (106)
Ixekizumab 80 mg Q4W with a 160 mg starting dose (N = 54)	11.9 (32)	6.79 (98)	3.24 (100)	2.56 (73)	2.40 (91)	2.47 (101)
Ixekizumab 80 mg Q2W with a 80 mg starting dose (N = 48)	5.77 (34)	3.75 (37)	6.08 (51)	6.62 (74)	7.84 (69)	6.27 (158)
Ixekizumab 80 mg Q2W with a 160 mg starting dose (N = 50)	12.5 (39)	8.42 (45)	8.72 (40)	8.92 (42)	8.69 (48)	8.52 (50)

Abbreviations: %CV = percent coefficient of variation; N = total number of patients per treatment group; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Note: Data are presented as geometric mean and %CV. Only samples that were taken within the protocol defined visit window are included in the summary. Number of samples may differ by protocol time point. Data that are below the limit of quantification of the assay (0.0075 or 0.0063 μg/mL) are excluded from the calculation of summary statistics.
a Trough concentration for Q2W dosing arms only.
b Trough concentrations for Q2W and Q4W regimens.

2.7.2.3 試験の結果の比較と分析

本項では、RHBV 試験及び RHBW 試験の 16 週時までのデータの併合解析から得られた結果に基づき、AS 患者でのイキセキズマブの薬物動態及び曝露量−反応関係（有効性及び安全性）の重要な成績について記載する。詳細は、AS 母集団薬物動態解析及び曝露量−反応解析報告書（第 5.3.3.5.1 項）を参照のこと。AS 母集団薬物動態解析に含めなかった被験者の一覧は同報告書に示した。

2.7.2.3.1 イキセキズマブの薬物動態

2.7.2.3.1.1 AS 患者での薬物動態

AS 患者におけるイキセキズマブの薬物動態特性を検討するため、RHBV 試験及び RHBW 試験の 16 週時までの二重盲検プラセボ対照投与期間のイキセキズマブ濃度データを併合解析した。

AS の母集団薬物動態モデルは、Ps/PsA 母集団薬物動態解析における最終モデルを基本モデルとして、AS データセットを用いて最適化した。構造モデルは 2-コンパートメント線形モデルとし、1 次 CL、中央コンパートメントの分布容積（central volume of distribution : V_2）、末梢コンパートメントの分布容積（peripheral volume of distribution : V_3）、コンパートメント間クリアランス（inter-compartmental clearance : Q）、及びバイオアベイラビリティ（bioavailability : F）をパラメータに含んだ。

Ps/PsA 母集団薬物動態解析での最終モデルに組み入れた共変量［体重（CL 及び分布容積に対する影響）、ADA 抗体価及び中和抗体の有無（CL に対する影響）、腹部、腕、又は大腿部の投与部位（F に対する影響）］と同一の共変量を、AS 母集団薬物動態モデルに組み入れた。CL 及び分布容積に対する体重の影響並びに CL に対する ADA 抗体価の影響は、AS 母集団薬物動態モデルにおいても有意であった。中和抗体陽性試料は少数（3 試料）であったため、AS 患者集団における中和抗体の影響を評価することはできなかった。AS 患者を対象とした母集団薬物動態解析において、投与部位は F の有意な共変量ではなかった。

AS 母集団薬物動態モデルでは、更に、患者集団（生物学的製剤治療経験なし又は TNFi 治療経験あり）、ベースライン時罹病期間、ベースライン疾患活動性、ベースライン hs-CRP、人種及び併用薬（特に、NSAID、経口副腎皮質ステロイド及び cDMARD）の CL に対する影響を評価した。

ベースライン hs-CRP 及び患者集団（生物学的製剤治療経験なし又は TNFi 治療経験あり）は、CL に対する有意な共変量であった。他の因子は有意ではなく、CL に影響しないことが示唆された。最終モデルでの母集団薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-1 に示す。

表 2.7.2.3-1 AS 患者の母集団薬物動態解析の最終モデルにおける薬物動態パラメータ及び共変量因子

Parameter Description	Population Estimate (95% CI, %SEE)[a]	Inter-Individual Variability (%SEE)[b]
Rate of Absorption		
Parameter for Ka (hr^{-1})	0.00816 (0.00673 – 0.0124, 11.1)	---
Clearance		
Parameter for CL (L/hr)	0.0161 (0.0152 – 0.0170, 2.76)	29.0% (25.9% - 31.3%, 8.86)
Effect of baseline hs-CRP on CL[c]	0.00875 (0.00627 – 0.0114, 15.0)	
Titer effect on CL[c]	0.0838 (0.0406 – 0.148, 30.9)	
Study effect on CL[c]	-0.148 (-0.197 – (-0.0947), 17.6)	
Parameter for Q (L/hr)	0.0274 (0.0194 – 0.0440, 20.3)	---
Weight effect on CL and Q[c, d]	0.813 (0.653 – 0.977, 10.2)	---
Volume of Distribution		
Parameter for V_2 (L)	2.50 (1.56 – 3.94, 22.2)	---
Parameter for V_3 (L)	4.23 (3.44 – 4.83, 7.80)	33.1% (20.7% - 46.8%, 31.0)
Weight effect on V_2 and V_3[e]	0.673 (0.499 – 0.844, 12.6)	---
Bioavailability		
Parameter for F	0.72 (FIXED)[f]	---
Residual Error (proportional)	20.1% (17.9% - 22.2%, 5.67)	

Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; AS = ankylosing spondylitis; baseline hs-CRP = baseline high sensitivity C-reactive protein; bDMARD = biological disease-modifying antirheumatic drug; CI = confidence interval; CL = clearance; F=bioavailability; IV = intravenous; Ka = absorption rate constant; LOG_e = natural logarithm; Ps = plaque psoriasis; PsA = psoriatic arthritis; Q = inter-compartmental clearance; SEE = standard error of the estimate; V_2 = volume of distribution for central volume of distribution; V_3 = volume of distribution for peripheral volume of distribution.

a. The CI was estimated by bootstrap.
b. Inter-individual variability (IIV) was calculated using the following equation for log-normal distributions of the random effects (for CL and V_3): $\%IIV = 100 \times \sqrt{(exp^{OMEGA_N} - 1)}$, where $OMEGA_N$ is the variance of the relevant parameter.
c. The table provides the population estimate. To obtain individual clearance estimates, use the following equation: $CL_{individual}$ = CL*(bodyweight/89.9)$^{0.813}$*(1+0.00875*(hs-CRP-8.32))*(1+0.0838*LOG_e(ADA titer))*(1+STDY*-0.148) where 8.32 is the median baseline hs-CRP of the population given ixekizumab as treatment in Period 2 and STDY is 1 for Study RHBV (bDMARD-naïve patients) and 0 for Study RHBW (TNFi-experienced patients).
d. $Q_{individual}$ = Q * (bodyweight/89.9)$^{0.813}$
e. $V_{2,individual}$ = V_2 * (bodyweight/89.9)$^{0.673}$, $V_{3,individual}$ = V_3 * (bodyweight/89.9)$^{0.673}$
f. Bioavailability was fixed to the mean value across the Ps and PsA Phase 3 trials from the existing Ps/PsA model (F = 0.72) as the same formulation was utilized in all studies and no IV data are included in the AS analysis.

それぞれの適応症のデータを用いた母集団薬物動態解析から得られた、AS 患者、Ps 患者及び PsA 患者での主要な薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-2 に示す。これらの薬物動態パラメータの比較から、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唆された。

AS 患者での post-hoc 推定した CL、V_{SS} 及び $t_{1/2}$ の幾何平均値（幾何 CV%）は、それぞれ 0.0144 L/hr（38%）、6.13 L（19%）及び 12 日（36%）であった。これらのパラメータ及びその個体間変動は、Ps 及び PsA の薬物動態モデルで得られたパラメータ推定値と同程度であり、

3 つの適応症間での薬物動態は一貫していることが示唆された。それぞれの適応症のデータを用いた解析での最終モデルの結果を表 2.7.2.5-2 に示した。

表 2.7.2.3-2 AS 患者、乾癬患者及び関節炎性乾癬患者でのイキセキズマブの薬物動態パラメータモデル推定値の比較 a

PK Parameter	AS PK Analysis	Ps PK Analysis[b]	PsA PK Analysis[c]
CL (L/hr)	0.0144 (38%)	0.0161 (37%)	0.0147 (33%)
V_{ss} (L)	6.13 (19%)	7.11 (29%)	6.02 (18%)
$t_{1/2}$ (days)	12 (36%)	13 (40%)	12 (32%)
%F (range)	72 FIXED[d]	60 to 90	61 to 84[d]

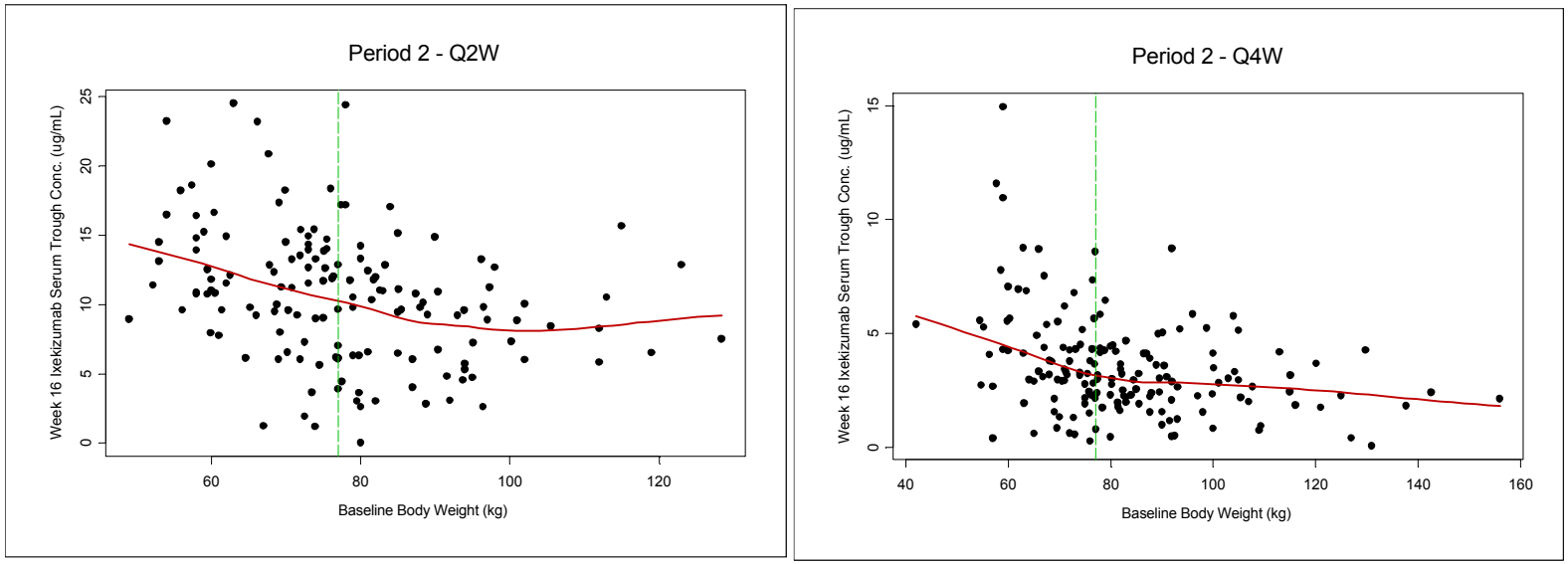
Abbreviations: AS = ankylosing spondylitis; CL = systemic clearance; F = bioavailability; IV = intravenous; PK = pharmacokinetics; Ps = plaque psoriasis; PsA = psoriatic arthritis; SC = subcutaneous; $t_{1/2}$ = half-life calculated as $0.693*(V_2+V_3)/(CL*24)$; V_{ss} = volume of distribution at steady state calculated as V_2+V_3; V_2 = volume of distribution for central volume of distribution; V_3 = volume of distribution for peripheral volume of distribution.

a. Data are summarized using the first occurrence of time varying post hoc individual PK parameters in each analysis. Data are reported as geometric mean (geometric CV%).
b. Parameters estimated with data from 3 Ps studies (I1F-MC-RHAG [RHAG], I1F-MC-RHAJ [RHAJ], and I1F-MC-RHAZ [RHAZ]) for analysis (reported in the Ps submission).
c. The data from the 2 PsA studies (I1F-MC-RHAP and I1F-MC-RHBE) were combined with data from 3 Ps studies (RHAG, RHAJ, and RHAZ) for analysis, parameters were calculated and summarized using post hoc values from patients in the 2 PsA studies.
d. Only SC administration was evaluated in Studies I1F-MC-RHBV and I1F-MC-RHBW, therefore the typical value of bioavailability was fixed to the mean value across the Ps and PsA Phase 3 trials from the existing Ps/PsA model (F = 0.72) as the same formulation was utilized in all studies and no IV data are included in the AS analysis.

以降に、AS 母集団薬物動態解析の最終モデルに含まれた有意な共変量の詳細を示す。AS 患者ではイキセキズマブの用量調整が必要となる因子は認められていない。

体重が CL と分布容積に及ぼす影響

AS 患者において、体重が重いほど CL と分布容積は大きく、イキセキズマブの血清中濃度は低かった（図 2.7.2.3-1）。これは Ps/PsA モデルで認められた体重の影響と同様であった。ASAS40/20 経時モデルで体重の影響を評価した結果、予測された ASAS40/20 反応率は高体重患者と低体重患者の間で同様であり、イキセキズマブの薬物動態に対する体重の影響は ASAS40/20 反応率には影響を及ぼさないことが示された（図 2.7.2.5-1）。体重が有効性に影響を及ぼさないことは、2 種類の用法・用量（IXE80mg Q2W 及び IXE80mg Q4W）及び両方の患者集団（生物学的製剤治療経験がない患者及び TNFi 治療経験がある患者）においても確認された。



Abbreviations: Conc. = concentration; IXE = ixekizumab; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; RHBV = Study I1F-MC-RHBV; RHBW = Study I1F-MC-RHBW.
Note: Red line represents lowess-fitted line; green dotted line represents median baseline weight of the study population of 77 kg. Data are combined across Studies RHBV and RHBW for the purposes of plotting the data.

図 2.7.2.3-1　各用法［IXE80 mg Q2W（左図）と IXE80 mg Q4W（右図）］での、16 週時のイキセキズマブトラフ濃度とベースライン時体重との関係（RHBV 試験と RHBW 試験の併合）

免疫原性が CL に及ぼす影響

第 2.7.2.4.1.4.3 項に示す。

ベースライン hs-CRP が CL に及ぼす影響

ベースライン hs-CRP が高値であるほどイキセキズマブの CL は高かった。AS 患者対象試験におけるベースライン hs-CRP の 10～90 パーセンタイルの範囲での、ベースライン hs-CRP の違いが CL に及ぼす影響を表 2.7.2.3-3 に示す。ベースライン hs-CRP が中央値である患者と比較して、10～75 パーセンタイルの範囲にある患者での CL の差異は 10%未満であり、90 パーセンタイルである患者では 26.7%の増加を示した。ASAS40/20 経時モデルを用いたシミュレーションによって評価を行った結果、Q4W 投与時及び Q2W 投与時共にベースライン hs-CRP が低い患者と比較して高い患者で ASAS40/20 反応率が高く、ベースライン hs-CRP の全般的な影響は一貫していた（図 2.7.2.5-2）。しかし、ベースライン hs-CRP が低い患者と高い患者それぞれの集団で、Q4W 投与時と Q2W 投与時の ASAS40/20 反応率は同様であると予測され、IXE80 mg Q4W 投与はベースラインの hs-CRP 値にかかわらず有用であると考えられた。

表 2.7.2.3-3 イキセキズマブの CL に対するベースライン hs-CRP の影響

	Estimated clearance (L/hr)	% change from typical[a]
“Typical” clearance (hs-CRP = 8.32 mg/L)	0.0161	0
10th percentile (hs-CRP = 1.24 mg/L)	0.0151	-6.20
25th percentile (hs-CRP = 3.29 mg/L)	0.0154	-4.40
75th percentile (hs-CRP = 19.6 mg/L)	0.0177	9.87
90th percentile (hs-CRP = 38.8 mg/L)	0.0204	26.7

Abbreviations: CL = clearance; hs-CRP = high sensitivity C-reactive protein; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic.

a. Typical is defined as a patient with the median baseline hs-CRP in the PK/PD analysis dataset (8.32 mg/L).

患者集団（生物学的製剤治療経験なし又は TNFi 治療経験あり）が CL に及ぼす影響

TNFi 治療経験がある患者と比較して、生物学的製剤治療経験がない患者での血清中イキセキズマブ濃度は高かった。CL の平均値は TNFi 治療経験がある患者が約 17%高かった。患者集団が及ぼす影響の程度を、ASAS40/20 経時モデルを用いたシミュレーションによって評価した。TNFi 治療経験がある患者と比較して生物学的製剤治療経験がない患者では ASAS40/20 反応率は高いものの、それぞれの患者集団で、Q4W 投与時と Q2W 投与時の ASAS40/20 反応率は同様であると予測された。このことから IXE80 mg Q4W 投与は、AS 治療での生物学的製剤の使用経験の有無にかかわらず、いずれの患者集団においても有用であることが示唆された（図 2.7.2.3-6）。

併用薬がイキセキズマブの薬物動態に及ぼす影響

AS 母集団薬物動態モデルにおいて CL に対する以下の併用薬の影響を評価した［COX-2 阻害剤（全患者の 22.6%、以下同様）を含む NSAID（82.2%）、経口副腎皮質ステロイド（10.4%）、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から構成

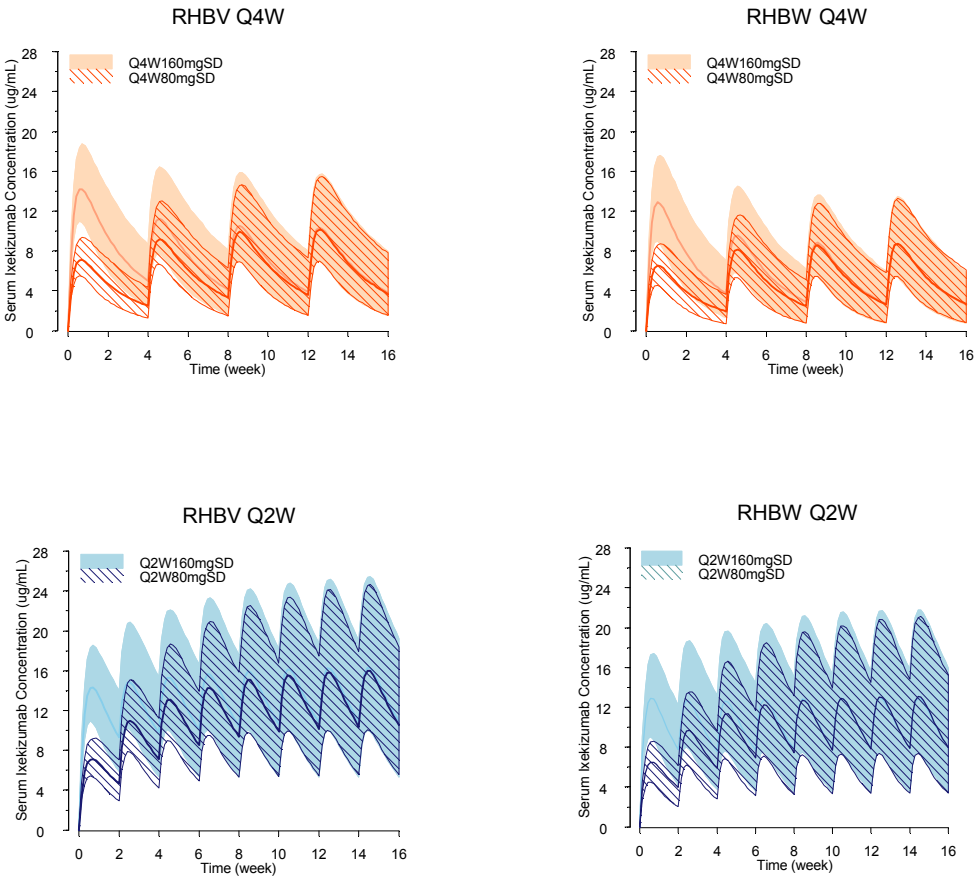
される cDMARD 群（30.9%）、サラゾスルファピリジン単独（22.1%）、及びメトトレキサート単独（9.04%）］。これらの併用薬はいずれも CL に対して有意な影響を及ぼさなかったため、最終モデルに組み入れなかった。これらの併用薬がイキセキズマブの CL に影響を及ぼさないことが図 2.7.2.5-3 においても示されている。

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。イキセキズマブは IL-17A に対して高い特異性を有しており、初回申請時［既提出申請資料（Ixe Ps/PsA）第 2.7.2.3.1.7.1 項］に記したように、in vitro 試験で IL-17A は CYP の mRNA 発現量及び活性に対して明らかな影響を及ぼさないことが示されている。したがって、イキセキズマブが、CYP 薬物代謝酵素に直接的又は間接的な影響を与える可能性は低く、イキセキズマブにより併用薬と薬物動態学的相互作用が生じるリスクは低いと考えられる。

初回投与量がイキセキズマブの薬物動態に及ぼす影響

AS 母集団薬物動態解析の最終モデルを用いてシミュレーションを行い、RHBV 試験及び RHBW 試験において、異なる用法・用量での AS 患者の血清中イキセキズマブ濃度推移を予測した（図 2.7.2.3-2）。両試験において、160 mg の初回投与量は 80 mg の場合と比較して投与開始後数週間はより高い濃度を示し、約 8 週時までその傾向は持続した。その後は、Q4W、Q2W それぞれの用法で初回投与量にかかわらず血清中イキセキズマブ濃度は同様となった。



Abbreviations: IXE = ixekizumab; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; RHBV = Study I1F-MC-RHBV; RHBW = Study I1F-MC-RHBW; SD = starting dose.
Note: Plots are stratified by study (RHBV and RHBW), dosing frequency (Q4W and Q2W) and starting dose (80 mg and 160 mg). The middle solid line depicts the median predicted concentration profile for each stratified group and the shaded area defines the 90% prediction interval around the median of the simulated data.

図 2.7.2.3-2　IXE80 mg Q2W 投与及び IXE80 mg Q4W 投与における初回投与量（160 mg 又は 80 mg）の影響に関する薬物動態シミュレーション（RHBV 試験及び RHBW 試験）

結論として、AS 患者での薬物動態の解析結果は、イキセキズマブの薬物動態が AS 患者、中等症から重症の Ps 患者、及び活動性 PsA 患者で同様であることを支持するものであった。

2.7.2.3.1.1.1　　薬物動態に与える人種／民族の影響

イキセキズマブの初回申請時及び用法・用量一変申請時に提出した Ps 患者及び活動性 PsA 患者の成績において、薬物動態での民族による違いは認められてない［既提出申請資料（Ixe Ps/PsA）第 2.7.2.3.3 項、及び既提出申請資料（Ixe Q2W）第 2.7.2.3.1.1 項］。

AS 患者を対象とした RHBV 試験では、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）は 7 例、それ以外の被験者は 333 例であった。16 週時までの盲検投与期間では、日

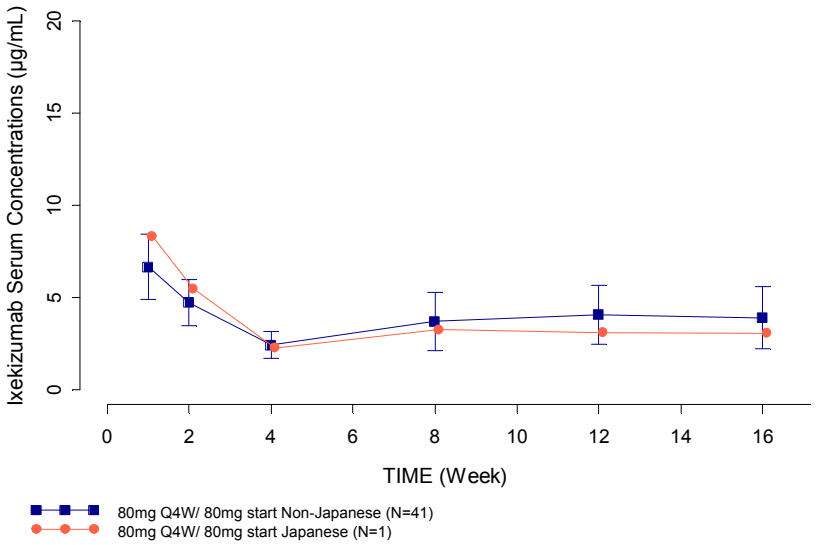
本部分集団は IXE80 mg Q4W 群に 1 例（初回投与量 80 mg）、IXE80 mg Q2W 群に 0 例、プラセボ群に 3 例、アダリムマブ群に 3 例が割り付けられた。

初回投与量が 80 mg でありその後 IXE80 mg Q4W 投与された日本部分集団及びそれ以外の被験者集団での、16 週時までの血清中イキセキズマブ濃度を、図 2.7.2.3-3 及び表 2.7.2.5-3 に示す。16 週時までの濃度推移から、日本部分集団での血清中イキセキズマブ濃度はそれ以外の被験者集団と類似していた。

なお、試験開始後 24 週時（継続投与期間の開始後 8 週時）でのデータを参考データとして以下に記す。継続投与期間では、試験開始後 16 週時までの盲検投与期間にイキセキズマブの投与を受けた被験者はその投与を継続し、プラセボ又はアダリムマブの投与を受けた被験者は IXE80 mg Q4W 又は IXE80 mg Q2W に 1：1 の比で再無作為化された。盲検投与期間でプラセボ投与を受けた被験者は、試験開始後 16 週時に初回投与量としてイキセキズマブ 160 mg を投与され、以降イキセキズマブ 80 mg を割り付けられた用法に従い投与された。盲検投与期間でアダリムマブ群であった被験者は、試験開始後 14 週時点でアダリムマブの最終投与を行い、6 週間のウォッシュアウト期間後、試験開始後 20 週時に初回投与量としてイキセキズマブ 80 mg を投与され、以降 80 mg を割り付けられた用法に従い投与された。日本部分集団は、盲検投与期間に IXE80 mg Q4W 群であった 1 例は継続投与期間でその投与を継続し、プラセボ群であった 3 例は継続投与期間では IXE80 mg Q4W 群に全 3 例が、アダリムマブ群であった 3 例は継続投与期間では IXE80 mg Q4W 群に 2 例、IXE80 mg Q2W 群に 1 例が割り付けられた。

日本部分集団及びそれ以外の被験者集団において、継続投与期間にイキセキズマブの投与を受けた被験者における投与群ごとの試験開始後 24 週時点での血清中イキセキズマブ濃度を、図 2.7.2.3-4 に示す。試験開始後 24 週時点での血清中イキセキズマブ濃度比較からも、日本部分集団とそれ以外の被験者集団での血清中イキセキズマブ濃度が類似していることが確認された。また、試験開始後 52 週時点での血清中イキセキズマブ濃度比較からも、同様の結果が確認された［5.3.5.1.1.4-RHBV Clinical Study Report (Week 52 addendum) Section 5.4］。

以上の結果から、Ps 患者及び活動性 PsA 患者の結果と同様、AS 患者においてイキセキズマブの薬物動態に明らかな民族の影響は認められなかった。

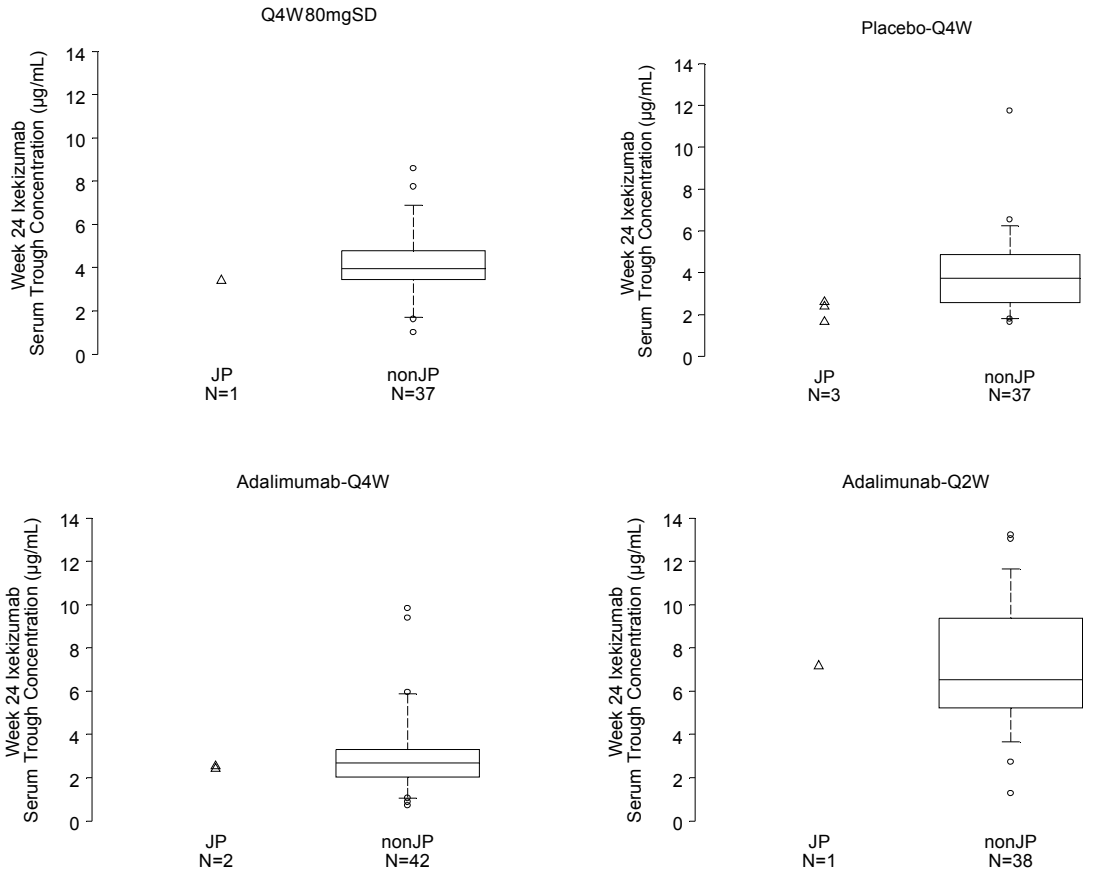


Abbreviations: BQL = below the quantifiable lower limit of the assay; IXE = ixekizumab; Japanese = patient enrolled from Japan; N = number of patients; Non-Japanese = patients enrolled from outside Japan Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation; start = starting dose.

Notes: If concentrations were reported as BQL (<0.0075 µg/mL or <0.0063 µg/mL), they were set to 0.00375 µg/mL and included in the summary statistical calculation for the purposes of plotting the data.

Samples collected at Week 1 and Week 2 were non-troughs for the Q4W groups. All other samples were trough samples.

図 2.7.2.3-3　初回投与量が 80 mg でありその後 IXE80 mg Q4W 投与された日本部分集団の血清中イキセキズマブ濃度推移と、それ以外の被験者集団での血清中イキセキズマブ濃度推移（平均値±SD）の比較（RHBV 試験）



Abbreviations: Adalimumab-Q2W = adalimumab 40 mg Q2W in blinded treatment dosing period and ixekizumab 80 mg Q2W started at Week 20 in extended treatment period; Adalimumab-Q4W = adalimumab 40 mg Q2W in blinded treatment dosing period and ixekizumab 80 mg Q4W started at Week 20 in extended treatment period; BQL = below the quantifiable lower limit of the assay; JP = patients enrolled from Japan; N = number of patients; nonJP = patients enrolled from outside Japan; Placebo-Q4W = placebo Q2W in blinded treatment dosing period and ixekizumab 80 mg Q4W with a 160 mg starting dose at Week 16 in extended treatment period; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Q4W80mg SD = ixekizumab 80 mg Q4W with 80 mg starting dose in blinded treatment dosing period and ixekizumab 80 mg Q4W in extended treatment period.

Notes: The box plots summarize the distribution of ixekizumab concentrations at Week 24, where the top and bottom margins of the boxes represent the 75th and 25th percentiles and the middle bar represents the median; the whiskers extend to the 95th and 5th percentiles and the dots are outliers.

If concentrations were reported as BQL (<0.0075 µg/mL or <0.0063 µg/mL), they were set to 0.00375 µg/mL and included in the summary statistical calculation for the purposes of plotting the data.

図 2.7.2.3-4　日本部分集団及びそれ以外の被験者集団での試験開始後 24 週時のイキセキズマブ血清中トラフ濃度（RHBV 試験）

2.7.2.3.2　曝露量−反応関係

本項での曝露量−反応関係の記載は、AS 曝露量−反応解析から得られた主要な結果である。結果の詳細は、AS 母集団薬物動態解析及び曝露量−反応解析報告書（第 5.3.3.5.1 項）に示した。AS 曝露量−反応解析は、RHBV 試験及び RHBW 試験の 16 週時までの併合データを用いて実施した。

16 週時の ASAS40 及び ASAS20 のデータ並びに定常状態である 16 週時のイキセキズマブのトラフ濃度（実測値）を用いて、ASAS40/20 の 16 週時静的モデルを構築した。また、16 週時までに観察された ASAS40 及び ASAS20 のデータ並びに曝露量情報としてモデル推定した薬物動態パラメータを用いて、ASAS40/20 経時モデルを構築した。

2.7.2.3.2.1 曝露量−有効性関係（ASAS40/20）

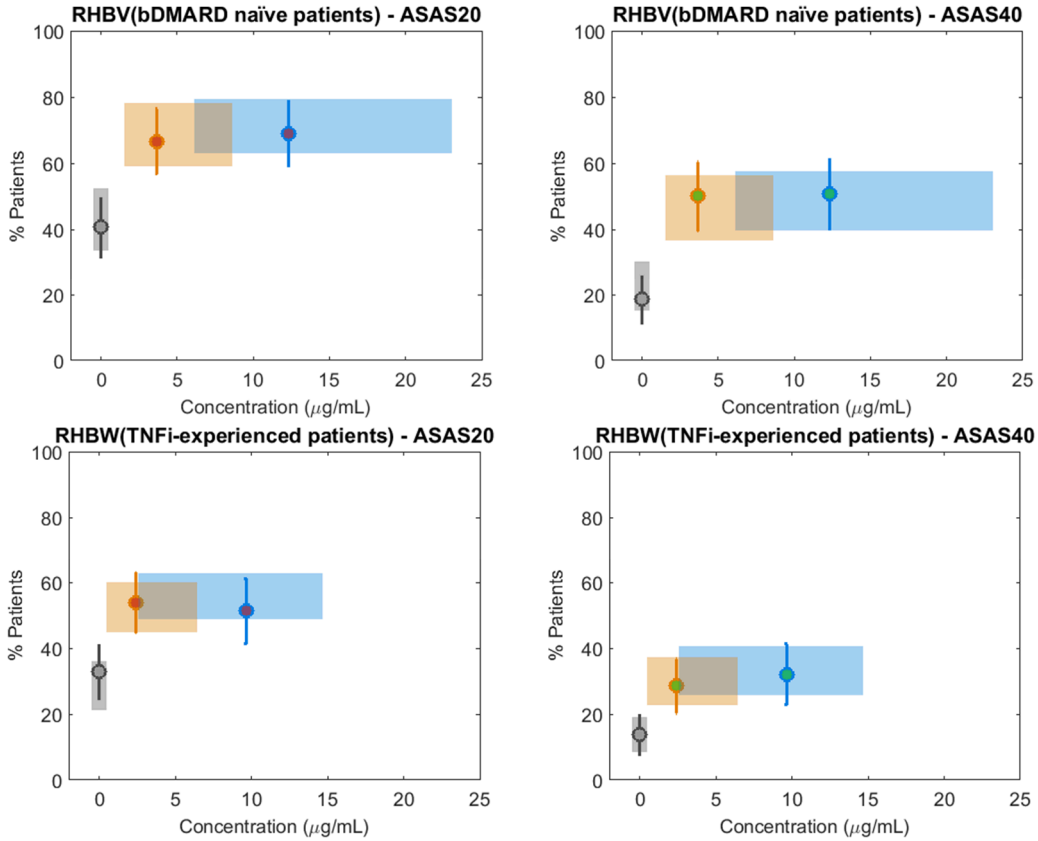
2.7.2.3.2.1.1　ASAS40/20 の 16 週時静的モデル

ASAS40/20 の 16 週時静的モデルを用いて、16 週時の ASAS40 及び ASAS20 と 16 週時のイキセキズマブトラフ濃度（実測値）との関係を評価した。実測値データに基づく検討結果から、RHBV 試験の患者と比較して RHBW 試験の患者はより高いベースライン疾患活動性を有することが示された。よって、ベースモデルにおいて、試験［RHBV 試験（生物学的製剤治療経験なし）又は RHBW 試験（TNFi 治療経験あり）］がベースライン疾患パラメータに及ぼす影響を評価した結果、有意な共変量であることが見いだされた。第 2.7.2.3.1.1 項で述べたように、TNFi 治療経験がある患者と比較して生物学的製剤治療経験がない患者では ASAS40/20 反応率は高いものの、それぞれの集団で Q4W 投与時と Q2W 投与時の ASAS40/20 反応率は同様であると予測された。このことから IXE80 mg Q4W 投与は、AS 治療での生物学的製剤の使用経験の有無にかかわらず、いずれの患者においても有用であることが示唆された。

最終モデルにおいて有意であった他の共変量は、ベースライン疾患パラメータに対する年齢であった。高齢患者は若年患者と比較して、試験組み入れ時により高い疾患活動性を有する傾向があった。シミュレーションの結果、若年患者と高齢患者はイキセキズマブ投与後に同様の ASAS40/20 反応率を示した。RHBV 試験及び RHBW 試験では、高齢患者は若年患者と比較してより高いベースライン疾患活動性を有していた（図 2.7.2.5-4）。

本モデルでのシミュレーションから、IXE80 mg Q4W 投与及び IXE80 mg Q2W 投与で観察された濃度範囲で ASAS40/20 反応率はプラトーに達し、Q2W 投与でより高い濃度範囲が認められたにもかかわらず ASAS40/20 反応率は両用法で同様であることが示された（図 2.7.2.3-5）。モデルから予測された ASAS40/20 反応率は実測値データと一致していた。初回投与量 160 mg 又は 80 mg の影響を共変量として評価した結果、有意ではないことが明らかとなり、初回投与量は 16 週時の ASAS40/20 反応率に影響しないことが示唆された。

全体として、これらの解析結果は、いずれの AS 患者に対しても IXE80 mg Q4W を用いることを支持するものであった。



Abbreviations: ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society; bDMARD = biological disease-modifying antirheumatic drug; CI = confidence interval; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; RHBV = Study I1F-MC-RHBV; RHBW = Study I1F-MC-RHBW; TNFi = tumor necrosis factor inhibitor.
Note: Plots are stratified by study (RHBV and RHBW). The blue, orange, and grey shaded areas show the predicted 90% CI for ixekizumab Q2W and Q4W dosing regimens and placebo at Week 16, respectively. Starting dose groups (160 mg versus 80 mg) are combined for the Q2W and Q4W treatments. The range of observed steady-state trough concentrations for Q2W and Q4W dosing at Week 16 is shown on the x-axis. The overlap in concentration is indicated by the darker shaded area in the middle. Circles are the observed percentage of patients achieving ASAS20 (left) and ASAS40 (right) response in Q2W, Q4W, and placebo groups, respectively; the error bars represent the 90% CI of the observed percentage response. The position of the observed response data points and error bars on the x-axis occurs at the median observed steady-state trough concentrations for the corresponding dosing regimen group. Observed ASAS Response rates: RHBV: Placebo (N = 86): 40.7%/18.6% ASAS40/20 response; Q2W (N = 71): 69.0%/50.7% ASAS40/20 response; Q4W (N = 72): 66.7%/50.0% ASAS40/20 response. RHBW: Placebo (N = 94): 33.0%/13.9% ASAS40/20 response; Q2W (N = 78): 51.3%/32.1% ASAS40/20 response; Q4W (N = 91): 53.9%/28.6% ASAS40/20 response.

図 2.7.2.3-5　16 週時の ASAS40/20 反応率に対するイキセキズマブの用法・用量の影響を示した曝露量−反応プロファイル［実測値（シンボル）、予測値（水平バンド）］

2.7.2.3.2.1.2　ASAS40/20 経時モデル

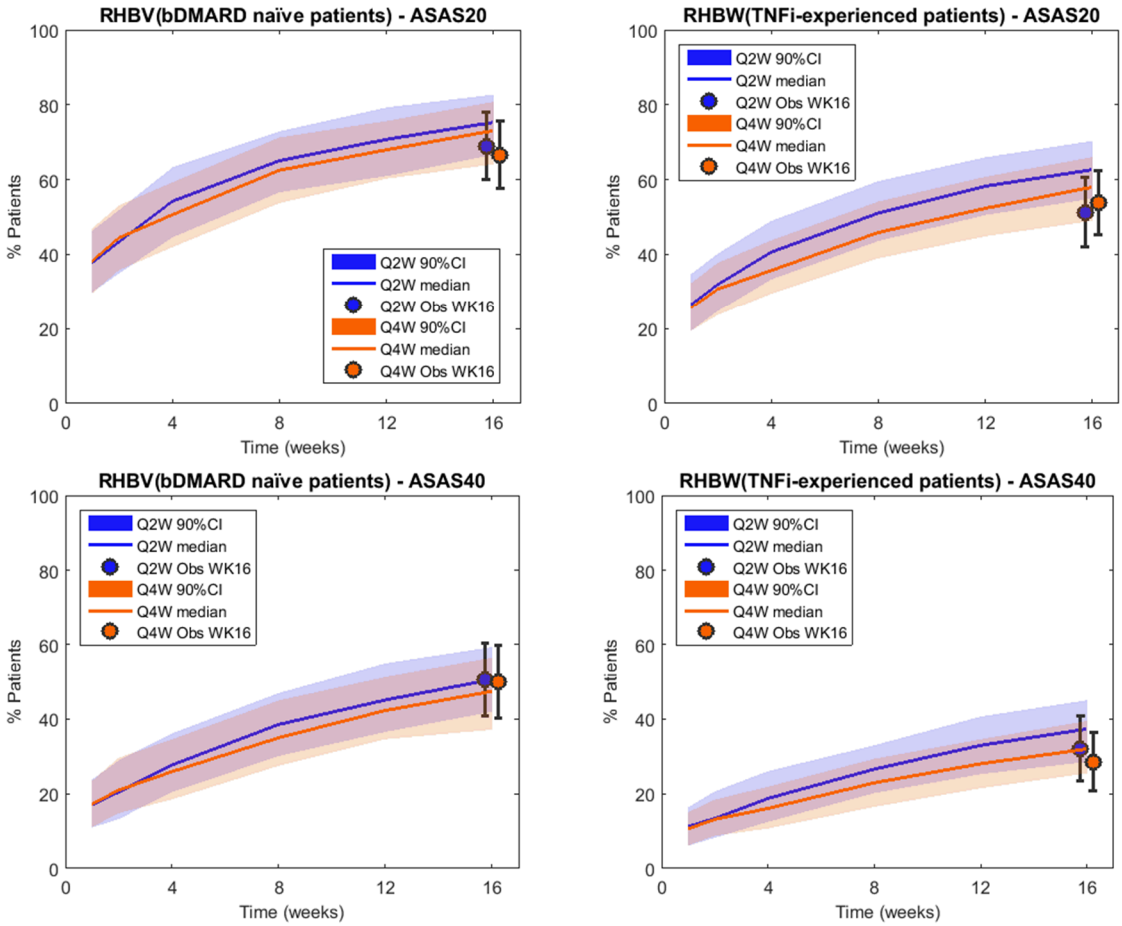
ASAS40/20 経時モデルは、モデル推定したイキセキズマブ濃度と 16 週時までの ASAS40 及び ASAS20 の実測値との関係を記述した。各被験者での post-hoc 推定した薬物動態パラメータをモデルへ入力し使用した。ASAS40/20 の 16 週時静的モデルでの結果と一致して、

ASAS40/20 経時モデルの解析結果から、患者集団及び年齢がベースライン疾患パラメータに対する有意な共変量であることが示された。TNFi 治療経験がある患者及び高齢患者でのベースライン疾患活動性は、それぞれ生物学的製剤治療経験がない患者及び若年患者よりも高かった。さらに、ベースライン hs-CRP 及び性別が、薬効パラメータに対する有意な共変量であることが示された。ベースライン hs-CRP が低い患者及び女性患者はそれぞれ、ベースライン hs-CRP が高い患者及び男性患者と比較して 16 週時により低い ASAS40/20 反応率を示したが、すべての部分集団はおおむね類似した反応率を示し、両方の共変量が薬効パラメータに及ぼす影響は全般的に小さいことが示唆された。

16 週時の ASAS40/20 反応率は、TNFi 治療経験がある患者と比較し生物学的製剤治療経験がない患者で、高齢患者と比較し若年患者で、女性患者と比較し男性患者で、ベースライン hs-CRP が低い患者と比較し高い患者で、より高値を示すと予測された。これは、主にこれらの部分集団でのベースライン疾患活動性の差異の結果であると考えられた。IXE80 mg Q4W 投与時、IXE80 mg Q2W 投与時共に、これらの 4 つの共変量による影響が認められた。また、生物学的製剤治療経験がない患者及び TNFi 治療経験がある患者のそれぞれの集団において、その他の共変量（年齢、性別及びベースライン hs-CRP）による影響が認められた。しかし、ASAS40/20 経時モデルを用いたシミュレーションの結果、上述の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、IXE 80 mg Q4W 投与がいずれの患者においても有用であることが示唆された。

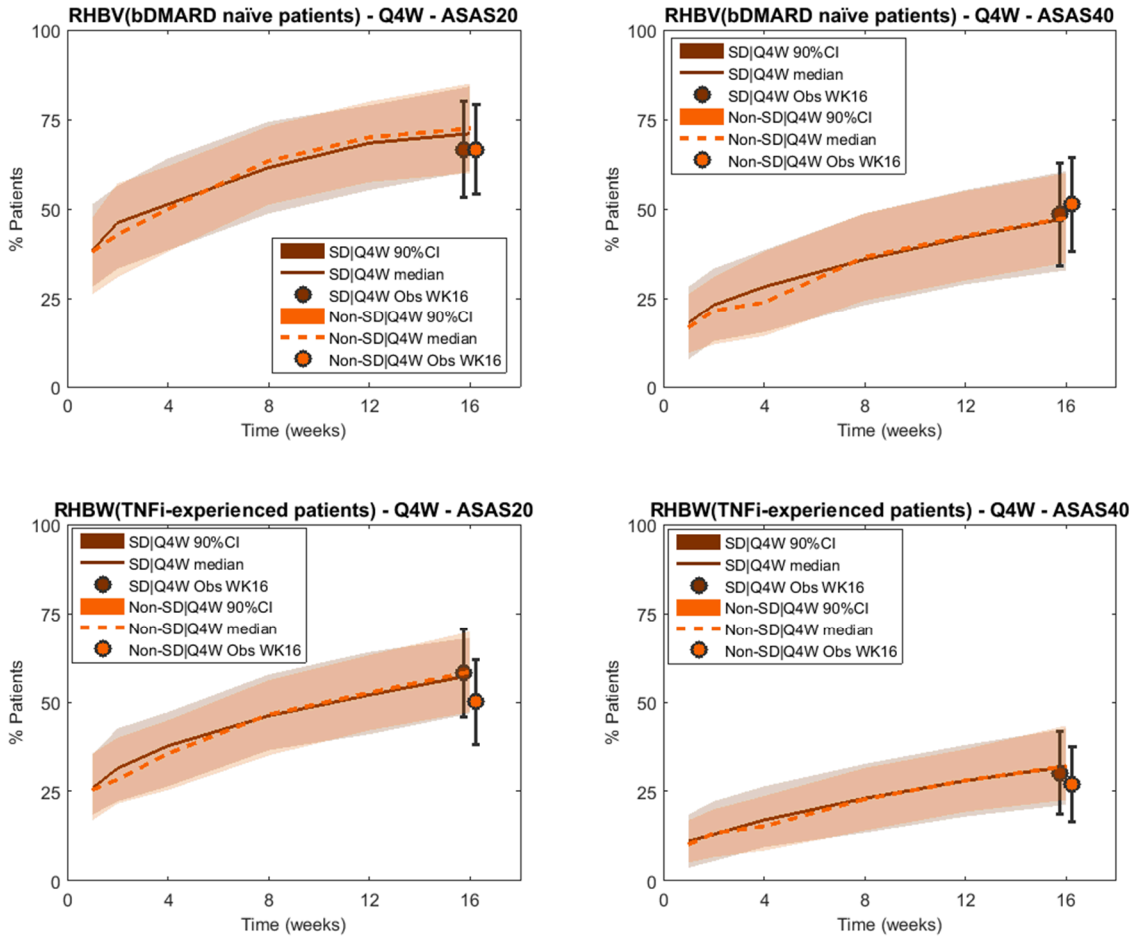
ASAS40/20 の 16 週時静的モデルの結果と同様に、IXE80 mg Q4W 投与と IXE80 mg Q2W 投与での ASAS40/20 反応率の予測区間は大きく重なりこれらの反応率は同様であると考えられ（図 2.7.2.3-6）、Q4W 投与は Q2W 投与と同様の有効性を示すことが示唆された。薬物動態シミュレーションの結果から、初回投与量 160 mg を投与したとき 80 mg と比較して最初の数週間に高いイキセキズマブ濃度を示すと推測された一方、ASAS40/20 経時モデルを用いた評価からは、初回投与量 160 mg の投与は有効性の迅速な発現には結びつかないことが示唆された。IXE80 mg Q4W 投与で行ったシミュレーションは、0 週時に投与される初回投与量にかかわらず ASAS40/20 反応率の経時推移が同様であることを示した（図 2.7.2.3-7）。ASAS40/20 経時モデルの最終モデルでの視覚的事後予測性能の評価結果は、本モデルが RHBV 試験及び RHBW 試験での経時的な ASAS40/20 反応率をおおむね予測可能であることを示した（図 2.7.2.5-5 及び図 2.7.2.5-6）。

要約すると、ASAS40/20 経時モデルの解析結果は、ASAS40/20 の 16 週時静的モデルの結果と一致し、IXE80 mg Q4W 投与がいずれの AS 患者に対しても有用であることを支持するものであった。



Abbreviations: ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society; bDMARD = biological disease-modifying antirheumatic drug; CI = Confidence interval; Obs = observed; IXE = ixekizumab; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; RHBV = Study I1F-MC-RHBV; RHBW = Study I1F-MC-RHBW; TNFi = tumor necrosis factor inhibitor; WK = week.
Note: The shaded area is the predicted 90% CI from the model for percentage of patients on ixekizumab Q2W (blue) and ixekizumab Q4W (orange) achieving ASAS20 (upper panels) and ASAS40 (lower panels) responses over time. Dosing regimens are not separated out by starting dose in these plots. Solid lines correspond to the median response of the simulated Q2W and Q4W arms. Symbols represent the observed response rates at Week 16 and the error bar represents the observed 90% CI of the response.

図 2.7.2.3-6　IXE80 mg Q4W 投与及び IXE80 mg Q2W 投与での 16 週間の投与期間にわたる ASAS40/20 反応率のモデルシミュレーション（RHBV 試験及び RHBW 試験）



Abbreviations: ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society; bDMARD = biological disease-modifying antirheumatic drug; CI = confidence interval; IXE = ixekizumab; Non-SD = starting dose of 80 mg; Obs = observed; Q4W = every 4 weeks; RHBV = Study I1F-MC-RHBV; RHBW = Study I1F-MC-RHBW; SD = starting dose of 160 mg; TNFi = tumor necrosis factor inhibitor; WK = week.
Note: The shaded area is the predicted 90% CI from the model for percentage of patients achieving ASAS20 (left) and ASAS40 (right) by time (weeks) for ixekizumab 80 mg Q4W (orange). bDMARD-naïve patients are shown on the upper plots. TNFi-experienced patients are shown on the lower plots. Solid lines corresponds to the median response of simulated arms with the 160 mg starting dose (darker color). Dashed lines represent median response of the simulated arms with the 80 mg starting dose (lighter color). The points are the observed percentage of patients achieving ASAS20 and ASAS40 at Week 16 per treatment group: 160 mg starting dose [darker color] and 80 mg starting dose [lighter color]. Error bars represent the observed 90% CI of the response.

図 2.7.2.3-7　IXE80 mg Q4W 投与での初回投与量 160 mg 及び 80 mg の ASAS40/20 反応率に対する影響のモデル予測（RHBV 試験及び RHBW 試験）

2.7.2.3.2.2　曝露量−安全性関係

本解析に用いる血清中イキセキズマブ濃度は、RHBV 試験及び RHBW 試験の盲検投与期間に参加した患者から得られた 16 週時のイキセキズマブのトラフ濃度（実測値）とした。IXE80 mg Q4W 投与された患者と IXE80 mg Q2W 投与された患者の、16 週時のイキセキズマブのトラフ濃度データを併合して解析した。プラセボ投与患者のデータも評価に組み入れた。可能な場合には、曝露量の四分位ごとに TEAE を示し、曝露量−安全性関係の傾向を視覚的に評価した。注目すべき有害事象から、注射部位反応に関連する TEAE、感染症（感染症に関連する TEAE、カンジダ感染、ヘルペスウイルス感染、ブドウ球菌感染、感染に関連した重篤な有

害事象）、アレルギー反応／過敏症に関連する TEAE（アナフィラキシー及び非アナフィラキシー）、好中球減少症、MACE 及び IBD に関連する TEAE に関する曝露量−安全性関係を検討した。

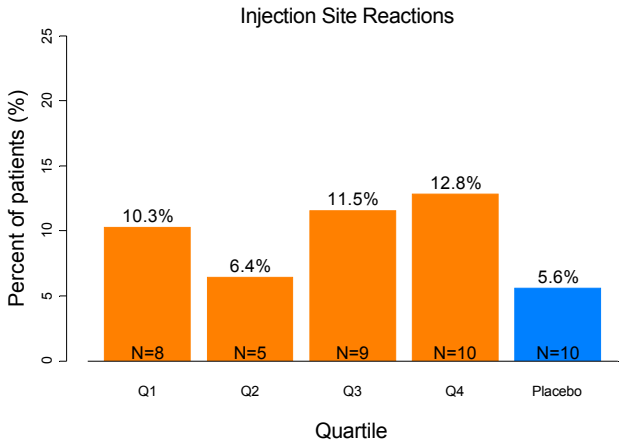
TEAE の発現割合は、16 週時の血清中イキセキズマブのトラフ濃度（実測値）を四分位で層別したいずれの区分でも同様であり、イキセキズマブ濃度と TEAE の発現割合に関連は認められなかった（図 2.7.2.5-7）。注射部位反応に関連する TEAE、感染症に関連する TEAE 及びアレルギー反応／過敏症に関連する TEAE（非アナフィラキシー）以外の注目すべき有害事象は発現割合が低く、イキセキズマブのトラフ濃度との関係を評価することはできなかった。

注射部位反応に関連する TEAE の発現割合は、イキセキズマブのトラフ濃度を四分位で層別した区分 1、3、4（Q1、3、4）で同様であり、区分 2（Q2）及びプラセボ群では低かった（図 2.7.2.3-8）。

注射部位反応に関連する TEAE の発現割合を IXE80 mg Q4W 投与と IXE80 mg Q2W 投与の用法間で比較した場合、Q2W 投与された被験者は Q4W の被験者と比較して、より多くの注射部位反応に関連する TEAE を発現した［IXE80 mg Q4W 群：10 例（6.13%）、IXE80 mg Q2W 群：22 例（14.8%）］。Q2W 投与された被験者は Q4W の被験者と比較しイキセキズマブ投与の回数が 2 倍であった。そのため、IXE80 mg Q2W 群で認められた注射部位反応に関連する TEAE のより高い発現割合は、血清中イキセキズマブ濃度が高かったことが要因となった可能性も否定できないが、IXE80 mg Q4W 群と比較してイキセキズマブ投与の回数が多かったことが要因となったと考えられる。

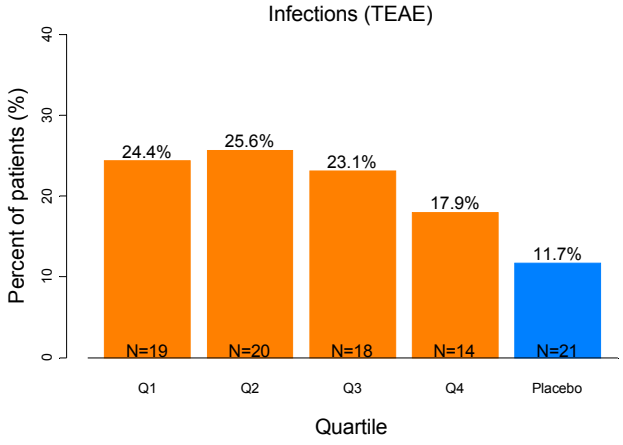
本試験で観察された濃度範囲内で、感染症に関連する TEAE 及びアレルギー反応／過敏症に関連する TEAE と血清中イキセキズマブ濃度に明らかな関連は認められなかった（図 2.7.2.3-9、図 2.7.2.3-10）。

以上より、AS 患者において注目すべき有害事象とイキセキズマブ曝露量に関連がないことが結論付けられた。



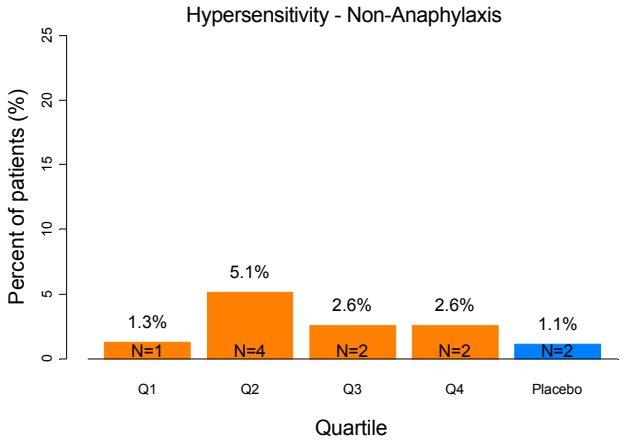
Abbreviations: N = number of patients who experienced the adverse event; Q = Quartile; RHBV = Study I1F-MC-RHBV; RHBW = Study I1F-MC-RHBW; TEAE = treatment-emergent adverse events.
Note: Trough concentration quartiles: Q1: <2.91 µg/mL. Q2: ≥2.91 - <5.34 µg/mL. Q3: ≥5.34 - <10.6 µg/mL. Q4: ≥10.6 µg/mL.

図 2.7.2.3-8　16 週時イキセキズマブトラフ濃度の四分位ごとの注射部位反応に関連する TEAE の発現割合（RHBV 試験と RHBW 試験の併合）



Abbreviations: N = number of patients who experienced the adverse event; Q = Quartile; RHBV = Study I1F-MC-RHBV; RHBW = Study I1F-MC-RHBW; TEAE = treatment-emergent adverse events.
Note: Trough concentration quartiles: Q1: <2.91 µg/mL. Q2: ≥2.91 - <5.34 µg/mL. Q3: ≥5.34 - <10.6 µg/mL. Q4: ≥10.6 µg/mL.

図 2.7.2.3-9 16 週時イキセキズマブトラフ濃度の四分位ごとの感染症に関連する TEAE の発現割合（RHBV 試験と RHBW 試験の併合）



Abbreviations: N = number of patients who experienced the adverse event; Q = Quartile; RHBV = Study I1F-MC-RHBV; RHBW = Study I1F-MC-RHBW; TEAE = treatment-emergent adverse events.
Note: Trough concentration quartiles: Q1: <2.91 µg/mL. Q2: ≥2.91 - <5.34 µg/mL. Q3: ≥5.34 - <10.6 µg/mL. Q4: ≥10.6 µg/mL.

図 2.7.2.3-10　16 週時イキセキズマブトラフ濃度の四分位ごとのアレルギー反応／過敏症に関連する TEAE の発現割合（RHBV 試験と RHBW 試験の併合）

2.7.2.3.3　臨床開発における用法・用量選択

AS 患者を対象とした第 III 相試験（RHBV 試験及び RHBW 試験）では、初回投与量が 160 mg 又は 80 mg である IXE80 mg Q4W 皮下投与及び IXE80 mg Q2W 皮下投与という 2 種類の用法・用量を評価した。この 2 種類の用法・用量は、Ps 及び関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）の用量設定試験から得られた臨床データ及び曝露量−反応データ、並びに治験計画書案に対する規制当局からの意見を考慮し選択した。

IXE80 mg Q4W 及び IXE80 mg Q2W の用法・用量は、以下の根拠に基づいて選択された。

1. Ps 患者及び RA 患者を対象とした第 II 相用量設定試験において、類似した用法・用量が検討され、高い有効性が認められている。
    a. Ps 患者を対象とした第 II 相試験である I1F-MC-RHAJ（以下 RHAJ）試験では、イキセキズマブ（10、25、75 又は 150 mg）又はプラセボを 0、2、4、8、12 及び 16 週時に皮下投与した。12 週時の乾癬の面積と重症度の指標（Psoriasis Area and Severity Index：PASI）スコアにおけるベースラインから 75%以上の改善（PASI 75）を達成した被験者の割合（PASI 75 達成率）に、統計学的に有意な用量反応性が認められ、25 mg 以上の投与群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた。PASI 75 達成率は 75 mg 群及び 150 mg 群で同様であったが、PASI スコアにおけるベースラインから 90%以上の改善（PASI 90）を達成した被験者の割合（PASI 90 達成率）は 150 mg 群で数値的に高い反応がみられた。

b. RA 患者を対象とした第 II 相試験である I1F-MC-RHAK（以下 RHAK 試験）では、イキセキズマブ（3、10、30、80 又は 180 mg）又はプラセボを Q2W で投与した。生物学的製剤治療経験がない患者において、主要評価項目である 12 週時の米国リウマチ学会（American College of Rheumatology : ACR）の 20%改善基準（ACR20）を達成した被験者の割合（ACR20 改善率）に統計学的に有意な用量反応性が認められた。TNFi の前治療で効果不十分（tumor necrosis factor inadequate response : TNF-IR）な患者での 12 週時の ACR20 改善率は、プラセボ群よりイキセキズマブ 80 mg 群及び 180 mg 群で顕著に高かった。

2. 初回投与量が 160 mg である IXE80 mg Q4W 及び IXE80 mg Q2W の用法・用量はいずれも、Ps（Griffiths et al. 2015）及び PsA（Gottlieb et al. 2018; Mease et al. 2017）の第 III 相試験で検証され、良好なベネフィット／リスクプロファイルが示されている。Ps 患者において、IXE80 mg Q4W 投与と比較して IXE80 mg Q2W 投与では、より高い有効性指標の達成率を示した。PsA 患者では、IXE80 mg Q2W 投与時に高い血清中イキセキズマブ濃度が確認されたが、IXE80 mg Q2W 投与と IXE80 mg Q4W 投与は同様の有効性反応を示した。しかしながら、Ps を併存した PsA 患者においては、IXE80 mg Q2W 投与によって、皮膚症状に関して更なるベネフィットが得られることが示された。
3. AS 患者でのイキセキズマブの薬物動態が、Ps 又は PsA 患者に類似していることを前提とした場合、AS 患者は、IXE80 mg Q4W 投与時と IXE80 mg Q2W 投与時では、異なる曝露量を呈することが予測された。定常状態におけるイキセキズマブの平均血清中濃度は、IXE80 mg Q2W 投与（7.74 μg/mL）と比較し IXE80 mg Q4W 投与（3.67 μg/mL）では、約 50%低下すると予測された。したがって、これらの 2 種類の用法・用量を検討することにより、AS 患者での推奨用量並びに有効性及び安全性の曝露−反応関係を評価することが可能となる。
4. TNFi 及びセクキヌマブをはじめとする他の治療薬では、様々なリウマチ性疾患［RA、PsA、AS］で、共通の用法・用量での有効性が実証されてきている（シンポニー、シムジア、コセンティクス、ヒュミラ、及びエンブレルの米国添付文書 2018）。

イキセキズマブ初回投与（160 mg 及び 80 mg）の影響は、AS 患者を対象とした第 III 相試験（RHBV 試験及び RHBW 試験）において評価した。イキセキズマブの効果発現の速さ及び 16 週時の有効性主要評価項目の成績に対する初回投与量の影響について、IXE80mg Q4W 群及び IXE80mg Q2W 群のそれぞれで、被験者を 160 mg 又は 80 mg の初回投与量に 1：1 の比で無作為化することにより評価した。

2.7.2.3.3.1 推奨用法・用量を支持する薬物動態及び曝露量−反応関係

AS 患者を対象とした第 III 相試験（RHBV 試験及び RHBW 試験）より得られたデータに基づく薬物動態及び曝露量−反応解析の結果は、AS 患者でのイキセキズマブの推奨用法・用量を 1 回 80 mg を Q4W で皮下投与とすることを支持するものであった。

160 mg 又は 80 mg の初回投与量を 1：1 の比で割り付けられた、IXE80 mg Q4W 皮下投与及び IXE80 mg Q2W 皮下投与の 2 種類の用法を、AS 患者を対象とした 2 つの臨床試験（RHBV

試験と RHBW 試験）で評価した。2 種類の用法は共に、AS に関する種々の有効性評価項目で統計学的に有意で臨床的に重要な改善を達成し、安全でかつ高い忍容性を示した。

ASAS40/20 の 16 週時静的モデル及び ASAS40/20 経時モデルを用いた曝露量−有効性解析から得られた結果は、有効性の結果と一貫していた。すなわち、IXE 80 mg Q4W 投与及び IXE80 mg Q2W 投与のイキセキズマブ血清中濃度範囲では平坦な曝露量−反応関係が認められ、IXE80 mg Q4W 投与は、IXE80 mg Q2W 投与と同様の有効性を示すことが示唆された。

イキセキズマブの初回投与量（0 週時：160 mg 又は 80 mg）の評価のため、ASAS40/20 曝露量−反応モデルを用いたシミュレーションを実施した。16 週時の有効性の反応に、初回投与量の影響は認められなかった。イキセキズマブの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 160mg 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。

IXE80 mg Q4W 群と比較し IXE80 mg Q2W 群で注射部位反応に関連する TEAE の発現がより多くみられたが、イキセキズマブ曝露量と安全性に関連は認められなかった。

薬物動態及び曝露量−反応関係並びに有効性及び安全性を含む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。

2.7.2.4　特別な試験

2.7.2.4.1　免疫原性

イキセキズマブは、炎症性サイトカイン IL-17A に対するヒト化モノクローナル抗体である。免疫原性反応の可能性があるため、臨床試験でイキセキズマブを投与されたすべての被験者で ADA を評価した。

2.7.2.4.1.1 危険因子の分析

本申請で、市販使用されている既承認のイキセキズマブの原薬、製剤製造プロセス及び製剤から、免疫原性リスクに潜在的に影響を及ぼすと考えられる変更はなかった。これまでの申請で評価された患者集団と比較して、AS 患者集団に、イキセキズマブに対する特定の種類の免疫応答の素因となる危険因子は想定されなかった。

2.7.2.4.1.2 免疫原性の分析法

AS 患者を対象とした RHBV 試験及び RHBW 試験の盲検投与期間での 0、1、2、4、8、12 及び 16 週時、並びに継続投与期間での 24、28、36 及び 52 週時に、免疫原性評価のための血液試料を採取して ADA の発現を検討した。被験者から採取した試料の ADA 評価は、評価法のフローチャートに従って 4 段階で行った（図 2.7.2.5-8）。評価法の詳細は、既提出申請資料（Ixe Ps/PsA）第 2.7.2.4.1.1 項に記載している。

2.7.2.4.1.2.1　抗イキセキズマブ抗体分析法

ADA を検出するための、acid capture and elution（ACE）酵素免疫測定法（enzyme-linked immunosorbent assay：ELISA）を用いた分析法は、当初 20[redacted] 年にバリデーションされた［既提

出申請資料（Ixe Ps/PsA）第 2.7.2.4.1.1.1 項］。ADA 分析法は当初の方法から変更されず、バリデーションパッケージ全体を更に頑健にするため追加のバリデーション試験が実施されてきた。分析法の性能をより詳述し、また米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）ガイダンス（FDA 2016）を含む直近の規制当局の方針に準拠するため更新したバリデーションパッケージを表 2.7.2.5-4 に示す。

追加のバリデーションにおいて、ADA 分析法でのスクリーニングに用いる体軸性脊椎関節炎（axial spondyloarthritis：axSpA）（AS 及び non-radiographic axSpA を含む）患者の血清試料での閾値を確立した。axSpA 患者の血清試料での閾値は既に確立されている Ps 及び PsA 患者での閾値と同一であった。現在の ADA 分析法のパラメータを表 2.7.2.5-8 に要約する。

2.7.2.4.1.2.2 中和抗体分析法

中和抗体を検出するための分析法は、当初 20[redacted] 年に開発され、バリデーションされた［既提出申請資料（Ixe Ps/PsA）第 2.7.2.4.1.1.2 項］。続いて追加のバリデーションとして、バリデーション試験を実施し追加の補足データを作成し、axSpA 患者の血清試料で中和抗体陽性を判断するための閾値を確立した（表 2.7.2.5-5）。axSpA 患者の血清試料での閾値は [redacted]%であった。既に確立されている Ps 患者及び PsA 患者の血清試料での閾値はそれぞれ [redacted]%、[redacted]%である。バリデーションは、各地域のガイダンス／ガイドライン［FDA 2016、欧州医薬品庁（European Medicines Agency：EMA）2016、厚生労働省（Ministry of Health, Labour and Welfare：MHLW）2014］に準拠し、分析法の性能の実証を目的として実施した。現在の中和抗体分析法のパラメータを表 2.7.2.5-9 に要約する。

2.7.2.4.1.3 免疫原性：定義及び解析対象集団

2.7.2.4.1.3.1 免疫原性の定義

測定試料の免疫原性の有無のカテゴリー、免疫原性の結果に基づく被験者カテゴリー、ADA に関する被験者カテゴリー、中和抗体に関する被験者カテゴリー及び TE-ADA 抗体価の被験者カテゴリーを表 2.7.2.4-1 に示す。

免疫原性のベースラインは、治験薬の初回投与の最直前日又は直前の測定データと定義した（表 2.7.2.5-6）。

表 2.7.2.4-1　免疫原性の定義

測定試料の免疫原性	
評価不能試料	試料の紛失、取扱いの誤り、又は採血、処理及び保管上の誤りなどのために ADA が測定できなかった試料
ADA 陽性試料	スクリーニングで ADA が検出され、第 2 段階で ADA がイキセキズマブ特異的であることが確定された試料を ADA 陽性試料と判断する。陽性試料では、抗体価を測定する。
中和抗体陽性試料	中和抗体が検出された試料
ADA 陰性試料	ADA が検出されず、かつ試料中のイキセキズマブ濃度が分析法で許容している共存薬物濃度範囲内の試料
中和抗体陰性試料	中和抗体が検出されず、かつ試料中のイキセキズマブ濃度が中和抗体分析法で許容している共存薬物濃度範囲内の試料
未確定試料	ADA 又は中和抗体は検出されないが、試料中のイキセキズマブ濃度が分析法で許容している共存薬物濃度範囲を超える試料。すなわち、ADA 又は中和抗体の結果を陰性と判断することができず、未確定と判断すべき試料
免疫原性の結果に基づく被験者カテゴリー	
評価不能例	評価可能なベースライン試料がなく、かつベースライン後に評価可能な試料がない被験者
	評価可能なベースライン試料はあるが、ベースライン後の評価可能な試料がない被験者
	評価可能なベースライン試料がなく、ベースライン後の評価可能な試料がすべて ADA 陽性又は陽性／陰性の両方の結果がある被験者
	（注：ベースライン後の試料がすべて ADA 陰性の場合、この被験者を「評価可能例」として扱い、「TE-ADA 陰性例」に分類する）
評価可能例	評価可能なベースライン試料があり、治験薬投与後の評価可能な試料が 1 試料以上ある被験者
	評価可能なベースライン試料がなく、かつ治験薬投与後の評価可能な試料がすべて ADA 陰性と判断された被験者
ADA に関する被験者カテゴリー	
ベースライン ADA 陽性例	ベースライン試料で ADA が検出された被験者
ベースライン ADA 陰性例	ベースライン試料で ADA が検出されなかった被験者
治験薬投与後の抗イキセキズマブ抗体（Treatment-emergent anti-drug antibody：TE-ADA）陽性例	ベースラインに ADA 陽性であった被験者のうち、治験薬投与後の試料の抗体価が、ベースラインと比較して 4 倍以上の上昇を認めた被験者と定義した。ベースラインに ADA 陰性であった被験者では、治験薬投与後の試料の抗体価が、≥1：10 の被験者と定義した。
TE-ADA 未確定例	TE-ADA 陽性と判断された試料がなく、1 時点以上の試料でイキセキズマブ濃度が分析法で許容している共存薬物濃度範囲を超える被験者
TE-ADA 陰性例	免疫原性評価可能例であり、TE-ADA 陽性と判断された試料がなく、TE-ADA 未確定例にも該当しない被験者
中和抗体に関する被験者カテゴリー	
中和抗体陽性例	1 時点以上の TE-ADA 陽性試料で中和抗体が検出された被験者
中和抗体未確定例	中和抗体陽性と判断された試料はなく、1 時点以上の試料でイキセキズマブ濃度が分析法で許容している共存薬物濃度範囲を超える被験者
中和抗体陰性例	免疫原性評価可能例であり、中和抗体陽性と判断された試料がなく、中和抗体未確定例にも該当しない被験者
TE-ADA 抗体価の被験者カテゴリー	
低抗体価 TE-ADA 陽性例	TE-ADA 抗体価［最終観測値の代入による欠測値の補完（last observation carried forward：LOCF）］が、<1：160 の被験者
中程度抗体価 TE-ADA 陽性例	TE-ADA 抗体価（LOCF）が、≥1：160 及び<1：1280 の被験者
高抗体価 TE-ADA 陽性例	TE-ADA 抗体価（LOCF）が、≥1：1280 の被験者

2.7.2.4.1.3.2 解析対象集団と解析法

2.7.2.4.1.3.2.1 解析対象集団

免疫原性の発現割合並びに免疫原性の薬物動態、有効性、及び安全性に対する影響の評価に用いた、解析データセット及び解析対象集団を下記に示す。

AS 患者における免疫原性を、以下のデータセットを用いて評価した。

- RHBV 試験及び RHBW 試験のプラセボ対照期間（0～16 週）の併合解析セット［Primary Radiographic axSpA Placebo-Controlled Integrated Analysis Set（Primary AS PC）］

薬物動態に対する免疫原性の影響を、以下の方法で評価した。

- 散布図を用いた視覚的評価を、RHBV 試験及び RHBW 試験の 16 週時までのデータを用いて実施した。
- イキセキズマブ CL に対する免疫原性の影響を、AS 母集団薬物動態解析で検討した。

AS 患者における有効性に対する免疫原性の影響を、以下のデータセットを用いて評価した。

- Primary AS PC

AS 患者の安全性に対する免疫原性の影響を、以下のデータセットを用いて評価した。

- Primary AS PC
- イキセキズマブを投与されたすべての AS 患者のデータを含む併合解析セット［All axSpA Ixekizumab Exposures Integrated Analysis Set（All Ixe AS）］。

解析データセットについての詳細は、表 2.7.2.5-7 及び第 2.7.4.1 項に記した。

2.7.2.4.1.3.2.2 解析法

- **TE-ADA**

免疫原性評価可能なデータを有する被験者を、表 2.7.2.4-1 に示した基準に従い、ADA に関する被験者カテゴリー、中和抗体に関する被験者カテゴリー、及び TE-ADA 抗体価の被験者カテゴリーで分類した。さらに、被験者を、以下に示す特定期間における TE-ADA の変化に関する被験者カテゴリーで分類した。

特定期間における TE-ADA の変化に関する被験者カテゴリー

ADA 反応は動的過程を示すので、TE-ADA は試験期間中に断続的に発現し、抗体価が経時的に変化することがある。したがって、特定の期間、すなわち特に注目すべき有害事象が発現した期間で TE-ADA 抗体価を分析し、両者の時間的関係を評価した。

特に注目すべき有害事象の発現時間を表す期間 *t* での TE-ADA 発現状況は、期間 *t* 以前の最後の測定値から期間 *t* 以後の最初の測定値までの期間においての最大抗体価（範囲：ADA 陰性から高抗体価まで）を用いることと定めた。TE-ADA 陽性の被験者は、TE-ADA 発現状況に関する以下の 3 つのカテゴリーに従い分類した。

1. TE-ADA（低、中程度、又は高抗体価）が発現した期間にのみ、特に注目すべき有害事象を発現した被験者
2. TE-ADA（低、中程度、又は高抗体価）が発現した期間及び TE-ADA が発現しなかった期間の両方において、特に注目すべき有害事象を発現した被験者

3. TE-ADA が発現しなかった期間にのみ、特に注目すべき有害事象を発現した被験者

加えて、試験期間全体における TE-ADA の発現結果から、被験者を以下のカテゴリーに分類した。

a) 常に TE-ADA 陰性
b) 少なくとも 1 回は TE-ADA 陽性
c) 最大で低抗体価の TE-ADA 陽性
d) 少なくとも 1 回は、中程度又は高抗体価の TE-ADA 陽性
e) 少なくとも 1 回は、高抗体価の TE-ADA 陽性

- **TE-ADA の経時変化**

TE-ADA（TE-ADA 陽性、低抗体価、中程度抗体価、高抗体価及び中和抗体陽性）の初回発現までの期間を以下の方法で算出した。

TE-ADA/中和抗体の発現までの期間（週単位）＝（TE-ADA/中和抗体の発現日－治験薬の初回投与日+1）/7

TE-ADA 又は中和抗体を発現していない被験者は、最後の免疫原性評価日を評価の打ち切り日とした。

さらに、TE-ADA の経時変化を各 TE-ADA 陽性例を詳細にレビューすることによって評価した。各被験者で試験期間中に認められた最大の TE-ADA 抗体価に関して、16 週時に、抗体価を維持していた被験者、より低い抗体価を示した被験者、抗体価が検出されなかった被験者の例数及び割合を算出した。

- **薬物動態に及ぼす TE-ADA の影響**

薬物動態に対する TE-ADA の影響を、血清中イキセキズマブ濃度の実測値の散布図及び母集団薬物動態解析を用いて評価した。血清中イキセキズマブ濃度の測定に用いた分析法及びバリデーション結果は第 2.7.1.4 項に記す。

散布図を用いた評価には、RHBV 試験及び RHBW 試験の 16 週時までのデータを用いた。薬物動態のデータは、免疫原性評価可能な試料（TE-ADA 陽性又は ADA 陰性に該当した試料と定義）に関して示した。ADA 陽性であるが TE-ADA 陰性であったベースライン後の試料 56 個は、散布図には含めなかった。TE-ADA 陽性試料は更に抗体価（低、中程度、又は高）別に分類した。薬物動態データは治験実施計画書上の時点に従い示した。時間が一致した薬物濃度データを有する試料のみを散布図に示した。

散布図を用いた評価に加えて、AS 母集団薬物動態解析でイキセキズマブ CL に対する ADA 抗体価の影響を評価した。解析方法の詳細は、AS 母集団薬物動態解析及び曝露量−反応解析報告書（第 5.3.3.5.1 項）に示す。

- **有効性に及ぼす TE-ADA の影響**

Primary AS PC の intent-to-treat（ITT）集団における免疫原性評価可能な全被験者を対象として、盲検投与期間の有効性を解析した。

主要評価項目での反応に ADA 発現状況が及ぼす影響を検討するため解析を実施した。有効性に関連する可能性がある、中和抗体と抗体価（低、中程度又は高）について評価するため、方法論は類似しているが 2 つの異なる解析を実施した。2 つの解析には以下の部分集団を設けた。

- TE-ADA に関する部分集団
  - TE-ADA 陰性
  - TE-ADA 陽性
  - TE-ADA 未確定
- 中和抗体に関する部分集団
  - TE-ADA 陽性の中和抗体陽性
  - TE-ADA 陽性の中和抗体陰性
  - TE-ADA 陽性の中和抗体未確定
  - TE-ADA 陰性
- 抗体価別の部分集団
  - TE-ADA 陽性、低抗体価（<1：160）
  - TE-ADA 陽性、中程度抗体価（≥1：160～<1：1280）
  - TE-ADA 陽性、高抗体価（≥1：1280）
  - TE-ADA 陰性

16 週時の ASAS40/20 反応率を、上記の TE-ADA、中和抗体、及び抗体価に関する各部分集団で要約した。欠損値はノンレスポンダーの欠測値補完法（non-responder imputation：NRI）を用いて補完した。

投与群－TE-ADA 発現有無の交互作用を、投与群、試験、TE-ADA 発現有無、投与群－TE-ADA 発現有無の交互作用を因子として含むロジスティック回帰モデルを用いて評価した。TE-ADA 発現状況全体を通しての治療効果の一貫性を、交互作用に関連する p 値を用いて評価した。投与群－部分集団の交互作用は有意水準 10%で検定した。投与群間の差は、交互作用の統計学的有意性にかかわらず、試験によって層別化された Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて各部分集団内で評価した。さらに、TE-ADA 発現と治療反応の欠如との時間的関係を評価するため各被験者の詳細なレビューを実施した。

- **安全性に及ぼす TE-ADA の影響**

イキセキズマブの安全性プロファイルに及ぼす TE-ADA の影響を、TE-ADA とアレルギー反応／過敏症及び注射部位反応に関連する TEAE との潜在的な関連性を検討することによって評価した。アレルギー反応／過敏症に関連する TEAE は、アナフィラキシー又は非アナフィラキシー、及び治験薬投与後 1 日以内に発現した事象又は 2 日目以降に発現した事象に分類して評価した。これらの特に注目すべき有害事象は、免疫原性との潜在的な関連性に関する生物学的蓋然性に基づき選択した。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 を特定するために用いた検索方法の詳細は Program safety analysis plan Version 8 第 5.6.5 項及び第 5.6.6 項（第 5.3.5.3.2 項）に示した。

本解析では、始めに、TE-ADA 陽性及び陰性例における特に注目すべき有害事象の発現割合を示した。TE-ADA とこれらの有害事象は、試験期間中に同一被験者で報告された場合でも数週間離れて独立して発現する可能性があるため、経時的解析を行って特に注目すべき有害事象と TE-ADA との時間的関係を評価した。具体的には、試験期間中の任意の時点で少なくとも 1 度の TE-ADA 陽性を示し、試験期間中の任意の時点で少なくとも 1 つの特に注目すべき有害事象を発現した被験者について、カテゴリーに従い分類した。用いたカテゴリーは、上述の特定期間における TE-ADA の変化に関する被験者カテゴリーの項に示している。

2.7.2.4.1.4 試験結果

2.7.2.4.1.4.1 抗イキセキズマブ抗体の発現割合

16 週時までのデータで構成される Primary AS PC での IXE80 mg Q4W 群、IXE80 mg Q2W 群及びプラセボ群における評価可能な AS 患者のデータを用いて免疫原性を評価した。結果の詳細は表 2.7.2.5-10 に示した。

なお、RHBV 試験及び RHBW 試験で得られた継続投与期間（16 週から 52 週）の結果は、それぞれ第 2.7.6.1.2.5.2.9 項及び第 2.7.6.2.2.5.2.9 項に示した。いずれの試験とも、継続投与期間では、盲検投与期間と同様に TE-ADA の発現割合は低かった。

2.7.2.4.1.4.1.1 ベースライン

全投与群でのベースライン試料を欠損していない 561 例の免疫原性評価可能な被験者のうち、ベースライン ADA 陽性例は 33 例（5.9%）であった［IXE80 mg Q4W 群：13 例（6.8%）、IXE80 mg Q2W 群：10 例（5.5%）、プラセボ群：10 例（5.3%）］。これらの被験者はいずれも、ベースライン中和抗体陰性であった。すべてのベースライン ADA 陽性例は、低抗体価を示した。日本部分集団の被験者（IXE80mg Q4W 群：1 例、プラセボ群：3 例）はいずれも、ベースラインにおいて ADA 陰性であった。

ベースライン ADA 陽性例のうち、イキセキズマブを投与された 23 例中 2 例（共に IXE80 mg Q2W 群）及びプラセボを投与された 10 例中 2 例が、TE-ADA 陽性を示した。

2.7.2.4.1.4.1.2 ベースライン後

IXE80 mg Q4W を 16 週間投与された 194 例の免疫原性評価可能な被験者のうち、TE-ADA 陽性例は 10 例（5.2%）であった。TE-ADA 未確定例はいなかった。中和抗体陽性例は 3 例（1.5%）であった。中和抗体未確定例は 6 例であり、この 6 例は試験期間中のいずれの時点でも中和抗体は検出されなかったが、1 時点以上の試料で中和抗体分析法が許容している共存薬物濃度範囲を超えるイキセキズマブ濃度を示した。TE-ADA 陽性例のほとんど（10 例中 8 例）は低抗体価を示し、中程度抗体価は 1 例、高抗体価は 1 例であった。

IXE80 mg Q2W を 16 週間投与された 181 例の免疫原性評価可能な被験者のうち、TE-ADA 陽性例は 6 例（3.3%）であった。TE-ADA 未確定例はいなかった。中和抗体を検出された TE-ADA 陽性例はおらず、TE-ADA 陽性の 6 例はすべて中和抗体未確定例であった。TE-ADA 陽性例のほとんど（6 例中 4 例）は低抗体価を示し、中程度抗体価は 2 例、高抗体価は認められなかった。

プラセボ投与された 190 例の免疫原性評価可能な被験者のうち、TE-ADA 陽性例は 5 例（2.6%）であった。すべての TE-ADA 陽性例は、中和抗体陰性であり低抗体価を示した。

日本部分集団の被験者（IXE80mg Q4W 群：1 例、プラセボ群：3 例）に、TE-ADA 陽性例は認められなかった。

2.7.2.4.1.4.2 抗イキセキズマブ抗体の経時変化

IXE80 mg Q4W 群では、TE-ADA 陽性例のほとんど（10 例中 8 例）は投与開始後 4 週間以内に最初の TE-ADA 陽性を示し、残り 2 例は 12 週時と 16 週時に最初の TE-ADA 陽性を示した（表 2.7.2.5-11 及び図 2.7.2.5-9）。ベースライン後の最大抗体価は、10 例の TE-ADA 陽性例のうち、6 例が低抗体価、3 例が中程度抗体価、1 例が高抗体価を示した。2 例の被験者は、16 週間の試験期間中の 1 時点に TE-ADA 陽性が検出された（1 例は 2 週時、1 例は 16 週時）。抗体価は 1：10 であった。他の 8 例は、複数の時点で TE-ADA 陽性が検出された。そのうち、4 例は 16 週時までに抗体価が減少又は陰性となった。1 例は 16 週時まで TE-ADA 抗体価を維持し、3 例は 16 週間にわたって抗体価がそれぞれ 1：20、1：80、1：1280 まで上昇した。

IXE80 mg Q2W 群では、TE-ADA 陽性例のほとんど（6 例中 4 例）が投与開始後 4 週間以内に最初の TE-ADA 陽性を示し、残り 2 例は 12 週時と 16 週時に最初の TE-ADA 陽性を示した。ベースライン後の最大抗体価は、6 例の TE-ADA 陽性例のうち、4 例は低抗体価、2 例は中程度抗体価であった。5 例の被験者は、16 週間の試験期間中の 1 時点に TE-ADA 陽性が検出された（3 例は 2 週時、1 例は 4 週時、1 例は 16 週時）。抗体価の範囲は 1：10～1：160 であった。他の 1 例は、2 回の時点に TE-ADA 陽性が検出されたが、16 週時までに抗体価は 1：10 に低下した。

プラセボ群では、TE-ADA 陽性例全 5 例が投与開始後 4 週間以内に最初の TE-ADA 陽性を示した。ベースライン後の最大抗体価は、5 例の TE-ADA 陽性例のうち、4 例が低抗体価、1 例が中程度抗体価を示した。2 例の被験者は、16 週間の試験期間の 1 時点で TE-ADA 陽性が検出された（1 例は 1 週時、他の 1 例は 4 週時）。抗体価は 1：20 及び 1：40 であった。他の 3 例は、複数回の時点に TE-ADA 陽性が検出されたが、いずれの被験者も抗体価は 16 週間の期間に低下した。

2.7.2.4.1.4.3 薬物動態に及ぼす免疫原性の影響

IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群での ADA 陰性試料と比較した TE-ADA 陽性試料でのイキセキズマブ濃度データ（実測値）を、それぞれ図 2.7.2.4-1 及び図 2.7.2.4-2 に示す。TE-ADA 陽性試料は、低抗体価（<1：160）、中程度抗体価（≥1：160～<1：1280）、高抗体価（≥1：1280）で層別して示した。

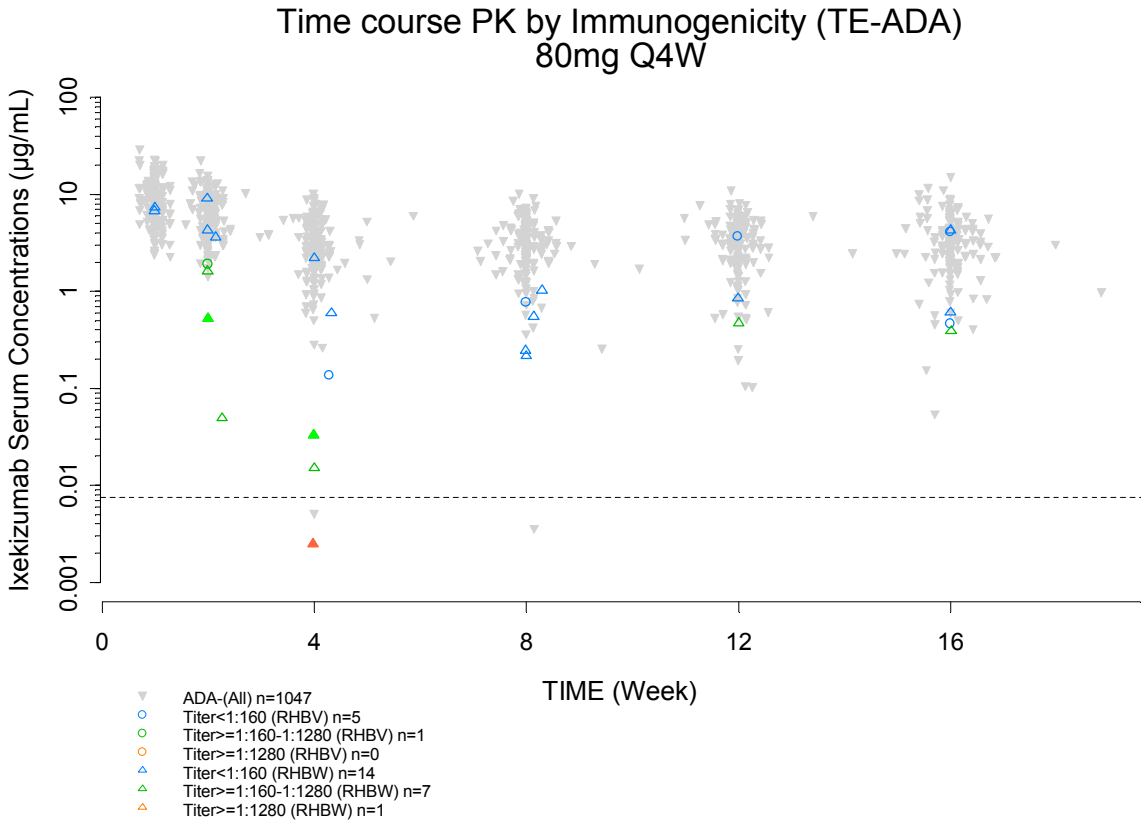
盲検投与期間中での免疫原性評価可能な全 2113 試料のうち、ほとんど（2078 試料、98.3%）が ADA 陰性であり、1.7%が TE-ADA 陽性であった（IXE80 mg Q4W 群：28 試料、IXE80 mg Q2W 群：7 試料）。これらの試料は、イキセキズマブ投与群の被験者 16 例（4.26%）から得られた（RHBV 試験から 4 例、RHBW 試験から 12 例）。TE-ADA 陽性試料でのベースライン後の最大抗体価は、1：10～1：1280 の範囲であった。TE-ADA 陽性試料の多く（68.6%、24 試料）は低抗体価を示し、中程度抗体価は 10 試料（28.6%）、高抗体価は 1 試料で認められた。中和抗体陽性の試料は 3 試料であり、免疫原性評価可能な全試料の 0.142%であった。これら試料は 3 例の

異なる被験者から得られた。TE-ADA 陽性の 35 試料のうち 3 試料（8.6%）が中和抗体陽性であり、中和抗体陽性試料は 2 試料が中程度抗体価、1 試料が高抗体価を示した。

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と重なっていた（図 2.7.2.4-1）。中程度抗体価を示した 8 試料及び高抗体価を示した 1 試料で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以下の濃度を示す傾向にあった。中和抗体陽性の試料は 3 試料（中程度抗体価：2 試料、高抗体価：1 試料）が 3 例の異なる被験者から認められたが、いずれの試料とも同一 Visit の他の試料と比較して低いイキセキズマブ濃度を示した。

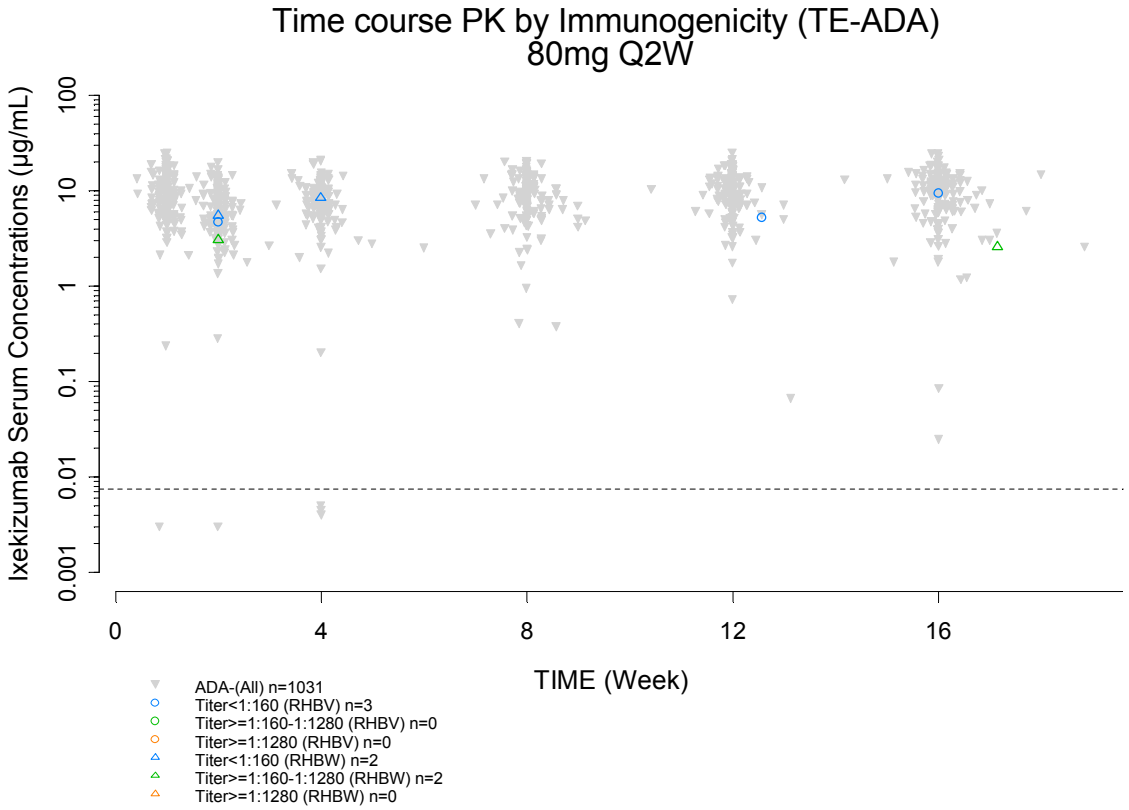
IXE80 mg Q2W 群では、低抗体価を示した 5 試料及び中程度抗体価を示した 2 試料はいずれも、ADA 陰性試料と重なるイキセキズマブ濃度を有していた（図 2.7.2.4-2）。高抗体価及び中和抗体陽性を示した試料はなかった。

なお、RHBV 試験及び RHBW 試験で得られた継続投与期間（16 週から 52 週）での結果は、それぞれ RHBV 試験の治験総括報告書（52 週）［5.3.5.1.1.3-RHBV Clinical Study Report (Week 52) Section 14］及び RHBW 試験の治験総括報告書（52 週）［5.3.5.1.2.2-RHBW Clinical Study Report (Week 52) Section 14］に示した。



Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; IXE = ixekizumab; n = number of samples; NAb = neutralizing anti-drug antibody; PK = pharmacokinetic; Q4W = every 4 weeks; RHBV = Study I1F-MC-RHBV; RHBW = Study I1F-MC-RHBW; TE-ADA = treatment-emergent anti-drug antibody.
Notes: NAb positive samples are represented by the solid symbols. Data that are below the limit of quantification (BQL) of the assay (0.0075 or 0.0063 µg/mL) are set to a randomly assigned nominal value <BQL µg/mL for the purposes of plotting the data.
The dotted horizontal line represents the lower limit of the assay.
The drug tolerance limit of the ADA assay is 480.5 µg/mL and 1.55 µg/mL for the NAb assay.

図 2.7.2.4-1　IXE80 mg Q4W 群における TE-ADA 抗体価別の血清中イキセキズマブ濃度（RHBV 試験と RHBW 試験の併合）



Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; IXE = ixekizumab; n = number of samples; NAb = neutralizing anti-drug antibody; PK = pharmacokinetic; Q2W = every 2 weeks; RHBV = Study I1F-MC-RHBV; RHBW = Study I1F-MC-RHBW; TE-ADA = treatment-emergent anti-drug antibody.
Notes: NAb positive samples are represented by the solid symbols. Data that are below the limit of quantification (BQL) of the assay (0.0075 or 0.0063 µg/mL) are set to a randomly assigned nominal value <BQL µg/mL for the purposes of plotting the data.
The dotted horizontal line represents the lower limit of the assay.
The drug tolerance limit of the ADA assay is 480.5 µg/mL and 1.55 µg/mL for the NAb assay.

図 2.7.2.4-2　IXE80 mg Q2W 群における TE-ADA 抗体価別の血清中イキセキズマブ濃度（RHBV 試験と RHBW 試験の併合）

AS 母集団薬物動態解析では、中和抗体ではなく ADA 抗体価の有無を用いて、CL に対する免疫原性の影響を評価した。これは、AS 患者の免疫原性評価可能試料での中和抗体陽性割合は 0.142%であり、中和抗体の有無が CL に及ぼす影響を評価するにはデータが不十分であったためである。3 例の異なる被験者で報告された中和抗体陽性の 3 試料（中程度抗体価：2 試料、高抗体価：1 試料）は、同一 Visit の他の試料と比較して低いイキセキズマブ濃度を示した。

母集団薬物動態パラメータ推定値に基づいて、中程度抗体価の範囲（≥1：160～<1：1280）を示す被験者では ADA 陰性例と比較して CL が 42.5～54.1%増加すると推定された。一方、低抗体価（<1：160）を示す被験者は ADA 陰性例と比較して CL が 13.5～36.7%増加すると推定された。しかしながら、免疫原性の発現割合は低く、この評価結果は少数の陽性例のデータのみに基づいていることに留意する必要がある。

2.7.2.4.1.4.4 免疫原性が有効性に及ぼす影響

本項は、免疫原性が有効性に及ぼす影響の評価結果の概要を記す。結果の詳細は第 2.7.3.3.4 項に記した。

イキセキズマブを投与された 375 例のうち、16 週時に、

- TE-ADA 陽性例の 6 例（37.5%）及び TE-ADA 陰性例の 134 例（37.3%）が ASAS40 を達成した。
  - IXE80 mg Q4W 群：TE-ADA 陽性例の 3 例（30.0%）、TE-ADA 陰性例の 64 例（34.8%）
  - IXE80 mg Q2W 群：TE-ADA 陽性例の 3 例（50.0%）、TE-ADA 陰性例の 70 例（40.0%）
- TE-ADA 陽性例の 6 例（37.5%）及び TE-ADA 陰性例の 203 例（56.5%）が ASAS20 を達成した。
  - IXE80 mg Q4W 群：TE-ADA 陽性例の 3 例（30.0%）、TE-ADA 陰性例の 103 例（56.0%）
  - IXE80 mg Q2W 群：TE-ADA 陽性例の 3 例（50.0%）、TE-ADA 陰性例の 100 例（57.1%）

プラセボを投与された 190 例のうち、16 週時に、

- TE-ADA 陽性例の 2 例（40.0%）及び TE-ADA 陰性例の 27 例（14.6%）が ASAS40 を達成した。
- TE-ADA 陽性例の 2 例（40.0%）及び TE-ADA 陰性例の 64 例（34.6%）が ASAS20 を達成した。

イキセキズマブ又はプラセボを投与され、16 週時に ASAS40 又は ASAS20 を達成した TE-ADA 陽性の全被験者は、低抗体価を示し、中和抗体は陰性又は未確定であった。イキセキズマブを投与され、16 週時にこれらの反応を達成しなかった 10 例の TE-ADA 陽性例のうち、16 週時に 6 例は低抗体価、3 例は中程度抗体価、1 例は高抗体価を示した。3 例は中和抗体陽性を示し、16 週時にそのうち 1 例は高抗体価を、1 例は中程度抗体価を、1 例は低抗体価を示した。16 週時に低抗体価を示した 1 例は、中和抗体が検出された時点では中程度抗体価を示した。

結論として、イキセキズマブの投与群（IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群）を通して、16 週時の ASAS40 反応率は TE-ADA 陽性例［37.5%（6/16 例）］と TE-ADA 陰性例［37.3%（134/359 例）］で同様であった。IXE80 mg Q4W 群では、TE-ADA 陽性例［30.0%（3/10 例）］の 16 週時の ASAS20 反応率は、TE-ADA 陰性例［56.0%（103/184 例）］と比較して低かった。16 週時に治療反応を示さなかった 10 例の TE-ADA 陽性例（IXE80 mg Q4W 群：7 例、IXE80 mg Q2W 群：3 例）のうち、6 例は低抗体価を示し、7 例は 16 週間にわたって 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ていたが、TE-ADA の有無にかかわらず試験期間中のいずれの時点でも上述の評価指標を達成しなかった。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。

2.7.2.4.1.4.5 免疫原性が安全性に及ぼす影響

本項は、Primary AS PC 及び All Ixe AS（申請時）での評価結果の概要を記す。安全性データが更新された All Ixe AS（4 month safety update）での結果を含む、免疫原性が安全性に及ぼす影響の評価結果の詳細については、第 2.7.4.2.7.3 項に記した。

TE-ADA と TEAE との関連性の解析は、2 つの注目すべき有害事象で実施した。すなわち、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 で実施した。アレルギー反応／過敏症については、アナフィラキシー又は非アナフィラキシー、及び治験薬投与後 1 日以内に発現した事象又は 2 日目以降に発現した事象に、分類して評価した。これらの特に注目すべき有害事象は、TE-ADA と TEAE の発現との間の起こり得る因果関係の生物学的蓋然性に基づいて選択した。

アレルギー反応／過敏症に関連する TEAE

いずれの解析セットでもアナフィラキシーの報告はなかった。アレルギー反応／過敏症に関連する TEAE を発現した TE-ADA 陽性例の割合は、TE-ADA 陰性例での割合よりも低かった。なお、アレルギー反応／過敏症に関連する TEAE には、治験薬投与後 1 日以内に発現した事象及び 2 日目以降に発現した事象をいずれも含めて集計した。

- Primary AS PC
  - TE-ADA 陽性例は 0 例、TE-ADA 陰性例は 17 例（3.0%）
- All Ixe AS
  - TE-ADA 陽性例は 1 例（2.3%）、TE-ADA 陰性例は 44 例（7.6%）
    （TE-ADA 陽性の 1 例に、治験薬投与後 2 日目以降に発現した重症度が中等度の発疹がみられた。当該事象は TE-ADA の発現の数ヶ月前に起こった。TE-ADA 発現後での事象の再発はなかった。）

注射部位反応に関連する TEAE

TE-ADA と有害事象の潜在的な時間的関係を考慮せずに評価を行った場合、TE-ADA 陽性例での注射部位反応に関連する TEAE の発現割合は、陰性例と比較し高かった。

- Primary AS PC
  - TE-ADA 陽性例で 7 例（33.3%）、TE-ADA 陰性例で 42 例（7.7%）
- All Ixe AS
  - TE-ADA 陽性例で 13 例（29.5%）、TE-ADA 陰性例で 72 例（12.4%）

注射部位反応に関連する TEAE の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、重篤な有害事象の発現はなかった。注射部位反応に関連する TEAE と TE-ADA の発現を評価した結果、時間的関係は認められなかった。試験開始後 15 日目に 1 度 TE-ADA 陽性（抗体価 1：10）を示した 1 例の TE-ADA 陽性例のみが、TE-ADA が発現していた時期の 13 日目及び 15 日目に軽度の注射部位過敏反応［ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）基本語］を発現した。3 例の TE-ADA 陽性例では、注射部位反応に関連する TEAE は TE-ADA 発現以前に発現した。TE-ADA 発現後での事象の再発はなかった。他の 9 例の TE-ADA 陽性例では、注射部位反応に関連する TEAE は TE-ADA 発現以前に起こり、TE-ADA 発現後は抗体価の値にかかわらず注射部位反応に関連する TEAE の種類及び重症度に変化はなかったが、その後も事象の発現は持

続した。また、試験期間中全体で最も高い TE-ADA 抗体価を示した被験者で、注射部位反応に関連する TEAE の発現はなかった。

結論として、TE-ADA 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 との因果関係は示唆されなかった。時間的関係は認められず、抗体価と当該事象との関連も示されなかったことから、これらの TEAE は TE-ADA 発現によるものではないことが示唆された。

2.7.2.4.1.5　免疫原性の結論

IXE80 mg Q4W を 16 週間投与した AS 患者（初回投与量が 160 mg と 80 mg の患者の合計）の 5.2%（10/194 例）が TE-ADA 陽性例であった。そのほとんどは低抗体価を示した。中和抗体陽性例は 1.5%（3 例）であった。

IXE 80 mg Q4W 又は IXE80 mg Q2W を投与した被験者での薬物動態データの視覚的評価の結果、TE-ADA 陽性のほとんどでみられ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。幾つかの試料が、中程度抗体価（10 試料）又は高抗体価（1 試料）を示した。これらの試料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以下のイキセキズマブ濃度を示す傾向があった。中和抗体陽性試料は 3 試料（中程度抗体価：2 試料、高抗体価：1 試料）認められ、3 例の異なる被験者から得られた。いずれの試料もイキセキズマブ濃度は低値を示した。中和抗体の有無が CL に及ぼす影響を、母集団薬物動態モデルにおいて評価するためにはデータが不十分であった。

ADA 抗体価が CL に及ぼす影響を、母集団薬物動態モデルで評価した。中程度抗体価（≥1：160～<1：1280）を示す被験者は ADA 陰性例と比較して CL が 42.5～54.1%増加すると推定された。低抗体価（<1：160）を示す被験者は ADA 陰性例と比較して CL が 13.5～36.7%増加すると推定された。しかしながら、上述のように免疫原性の発現割合は低く、この評価結果は少数の陽性例から得られたデータに基づいていることに注意が必要である。

IXE80 mg Q4W を 16 週間投与した AS 患者では、TE-ADA 陽性例と TE-ADA 陰性例の ASAS40 反応率は同様だったが、ASAS20 反応率は TE-ADA 陰性例と比較して陽性例で低かった。16 週時に ASAS40 及び ASAS20 を達成しなかった TE-ADA 陽性例 7 例のうち、ほとんどは低抗体価（5 例）を示し、3 例は中和抗体陽性であった。さらに、7 例のうち 4 例は、16 週間にわたり ADA 陰性例で観察されたイキセキズマブ濃度範囲内のイキセキズマブ濃度を維持したが、TE-ADA の有無にかかわらず試験期間中のいずれの時点でも上述の評価指標を達成しなかった。しかしながら、全投与群にわたって TE-ADA 陽性例は少数であり、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。

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された。

以上のように、イキセキズマブの免疫原性の臨床的意義を評価する、すなわち免疫原性が曝露量、有効性及び安全性に及ぼす影響を評価するため、AS 患者を対象とした臨床試験で複数の解析を実施した。その結果、免疫原性と有効性の減弱又は有害事象リスクの増加との間に関連は認められなかった。

【参考文献】

[Cimzia USPI] Cimzia® (certolizumab pegol) prescribing information. Smyrna, GA: UCB, Inc.; 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125160s283lbl.pdf. Accessed September 21, 2018.

[Cosentyx USPI] Cosentyx® (secukinumab) prescribing information. East Hanover, New Jersey: Novartis; 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125504s013lbl.pdf. Accessed September 20, 2018.

[EMA] European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. 24 September 2015. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev 1. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-guideline-immunogenicity-assessment-biotechnology-derived-therapeutic-proteins-revision-1_en.pdf. Accessed September 13, 2018.

[Enbrel USPI] Enbrel® (etanercept) prescribing information. Thousand Oaks, CA: Amgen; 2018. Available at: https://www.pi.amgen.com/~/media/amgen/repositorysites/pi-amgen-com/enbrel/enbrel_pi.pdf. Accessed September 21, 2018.

[FDA] Food and Drug Administration. Draft guidance for industry: Assay development and validation for immunogenicity testing of therapeutic protein products. 2016. Available at: http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm192750.pdf. Accessed September 13, 2018.

Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, Cameron GS, Erickson J, Zhang L, Secrest RJ, Ball S, Braun DK, Osuntokun OO, Heffernan MP, Nickoloff BJ, Papp K; UNCOVER-2 and UNCOVER-3 investigators. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet*. 2015;386(9993):541-551.

Gottlieb AB, Strand V, Kishimoto M, Mease P, Thaçi D, Birt J, Lee CH, Shuler CL, Lin CY, Gladman DD. Ixekizumab improves patient-reported outcomes up to 52 weeks in bDMARD-naïve patients with active psoriatic arthritis (SPIRIT-P1). *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(10):1777-1788.

[Humira USPI] Humira® (adalimumab) prescribing information. North Chicago, IL: AbbVie Inc.; 2018. Available at: https://www.rxabbvie.com/pdf/humira.pdf. Accessed September 21, 2018.

Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL, Lin CY, Braun DK, Lee CH, Gladman DD; SPIRIT-P1 Study Group. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):79-87.

[MHLW] 厚生労働省. 医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法（リガンド結合法）のバリデーションに関するガイドライン（薬食審査発 0401 第 1 号, 平成 26 年 4 月 1 日）. 2014 年 4 月 1 日. Available at: https://www.pmda.go.jp/files/000206206.pdf. Accessed September 21, 2018.

[Simponi USPI] Simponi® (golimumab) prescribing information. Horsham, PA: Janssen Biotech, Inc.; 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125289s139lbl.pdf. Accessed September 21, 2018.

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

2.7.3　臨床的有効性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性 1
2.7.3.1 背景及び概観 2
2.7.3.1.1 体軸性脊椎関節炎に対する臨床試験 2
2.7.3.1.2 主な試験デザイン 4
2.7.3.1.2.1 試験対象集団 4
2.7.3.1.2.2 試験デザイン 4
2.7.3.1.2.3 有効性の評価項目 5
2.7.3.1.2.3.1 ASAS40 及び ASAS20 6
2.7.3.1.2.3.2 hs-CRP 7
2.7.3.1.2.3.3 BASDAI 7
2.7.3.1.2.3.4 ASDAS 8
2.7.3.1.2.3.5 BASMI 8
2.7.3.1.2.3.6 MRI SIJ SPARCC 及び MRI Spine SPARCC 9
2.7.3.1.2.3.7 SF-36 9
2.7.3.1.2.3.8 ASAS HI 9
2.7.3.1.3 統計解析 9
2.7.3.1.3.1 個々の試験の解析方法 10
2.7.3.1.3.2 Primary AS PC の解析方法 11
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.3.2.1 RHBV 試験 13
2.7.3.2.2 RHBW 試験 14
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 17
2.7.3.3.1 試験対象集団 17
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 17
2.7.3.3.1.2 人口統計学的データ及びベースライン特性 22
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 24
2.7.3.3.2.1 ASAS 反応率 25
2.7.3.3.2.1.1 ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率 25
2.7.3.3.2.1.1.1 効果発現時期 25
2.7.3.3.2.1.2 ASAS の各評価項目 26
2.7.3.3.2.2 hs-CRP 30
2.7.3.3.2.3 BASDAI 31
2.7.3.3.2.3.1 BASDAI（ベースラインからの変化量） 32
2.7.3.3.2.3.2 BASDAI50 反応率 32
2.7.3.3.2.4 ASDAS 32
2.7.3.3.2.4.1 ASDAS（ベースラインからの変化量） 33
2.7.3.3.2.4.2 ASDAS（疾患活動性） 33
2.7.3.3.2.5 BASMI Linear 34
2.7.3.3.2.6 MRI SIJ SPARCC 及び MRI Spine SPARCC 34
2.7.3.3.2.7 健康関連アウトカム 38
2.7.3.3.2.7.1 SF-36 38
2.7.3.3.2.7.1.1 身体的健康度のサマリースコア（PCS） 38
2.7.3.3.2.7.1.2 精神的健康度のサマリースコア（MCS） 38
2.7.3.3.2.7.2 ASAS HI 38
2.7.3.3.2.7.2.1 ベースラインからの変化量 38
2.7.3.3.2.7.2.2 ベースラインから 3 点以上（検出可能な最小変化量）改善した被験者の割合 39
2.7.3.3.2.8 初回投与量別の有効性の解析 41
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 43
2.7.3.3.3.1 Primary AS PC での部分集団解析 43

2.7.3.3.3.2 日本部分集団での解析（RHBV 試験） 46
2.7.3.3.3.2.1 被験者の内訳 46
2.7.3.3.3.2.2 人口統計学的データ及びベースライン特性 46
2.7.3.3.3.2.3 有効性の結果 47
2.7.3.3.3.2.3.1 日本部分集団での盲検投与期間の有効性 47
2.7.3.3.3.2.3.2 日本部分集団での継続投与期間の有効性 47
2.7.3.3.4 免疫原性が有効性に与える影響 54
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 57
2.7.3.4.1 投与頻度の妥当性 57
2.7.3.4.2 初回投与量の妥当性 60
2.7.3.4.3 日本部分集団の用法・用量に関連した臨床情報 63
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 65

2.7.3 臨床的有効性

略語及び定義一覧

ADA	抗イキセキズマブ抗体（anti-drug antibody）
ANCOVA	共分散分析（analysis of covariance）
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）
ASAS40	ASAS40%改善基準
ASAS20	ASAS20%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）
CMH	Cochran Mantel Haenszel
CRP	C 反応性蛋白（C-reactive protein）
hs-CRP	高感度 C 反応性蛋白（high-sensitivity C-reactive protein）
IEAP	併合統計解析計画書（integrated statistical analysis plan）
ISE	併合概括有効性情報（integrated summary of efficacy）
ITT	intent-to-treat
IXE	イキセキズマブ（ixekizumab）
MASES	Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score
mBOCF	ベースライン値による欠測値の補完（modified baseline observation carried forward）
MCS	精神的健康度のサマリースコア（mental component summary）
MMRM	繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed model for repeated measures）
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 SIJ SPARCC）
MRI Spine SPARCC	SPARCC の脊椎の MRI スコア（MRI Spine SPARCC）
NRI	ノンレスポンダーの欠測値補完法（non-responder imputation）
NSAID	非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drug）
NRS	点数評価スケール（numeric rating scale）
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
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
Q2W	2 週に 1 回（once every 2 weeks）
Q4W	4 週に 1 回（once every 4 weeks）
QOL	クオリティ・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
TNFi	腫瘍壊死因子阻害剤（tumor necrosis factor inhibitor）

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 体軸性脊椎関節炎に対する臨床試験

活動性の X 線所見が認められる体軸性脊椎関節炎（axial spondyloarthritis：axSpA）［以下、強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis：AS）］患者を対象としたイキセキズマブの有効性は、主に以下に示す 2 つの主要な第 III 相試験の 16 週時までの結果に基づいて評価した。

- I1F-MC-RHBV（以下 RHBV）試験：生物学的製剤による治療経験がない活動性の AS 患者を対象とした無作為化、実薬及びプラセボ対照、二重盲検試験
- I1F-MC-RHBW（以下 RHBW）試験：腫瘍壊死因子阻害剤（tumor necrosis factor inhibitor：TNFi）による治療経験がある活動性の AS 患者を対象とした無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験
  - TNFi による治療経験がある患者は、1 又は 2 剤の TNFi による前治療を受け、不忍容又は TNFi 投与後 12 週以上で効果不十分（治験担当医師の判断による）のために 1 剤以上の TNFi を中止した患者とした。

上記 2 試験の治験デザインの概要及び有効性主要評価項目を表 2.7.3.1-1 に示す。RHBV 試験及び RHBW 試験の主な治験デザインを第 2.7.3.1.2 項に示す。各試験の主な有効性の結果の要約を第 2.7.3.2 項に示す。また、各試験の有効性の結果を詳細に比較検討した結果を第 2.7.3.3 項に示す。各試験のデザイン及び試験結果の詳細は、RHBV 試験の治験総括報告書（16 週）［5.3.5.1.1.1-RHBV Clinical Study Report (Week 16) Section 9, Section 11.4］及び RHBW 試験の治験総括報告書（16 週）［5.3.5.1.2.1-RHBW Clinical Study Report (Week 16) Section 9, Section 11.4］に示す。

RHBV 試験及び RHBW 試験の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）。また、両試験の試験デザインは、データを併合することが可能なものであった。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、各投与群の被験者数を大きくした併合解析を、補足的に行った。

本承認申請の併合解析では、Primary Radiographic axSpA Placebo-Controlled Integrated Analysis Set（Primary AS PC）を用いて有効性データを要約した。Primary AS PC には、2 つの AS 患者を対象とした第 III 相無作為化プラセボ対照試験（RHBV 試験及び RHBW 試験）のスクリーニング時から 16 週時までの患者データを含めた。アダリムマブ群は RHBV 試験のみに含まれており、RHBW 試験には含まれていないため、アダリムマブ群は Primary AS PC に含めていない。有効性の併合解析結果は、Integrated Summary of Efficacy（ISE）（5.3.5.3.1-Integrated Summary of Efficacy）に示す。

また、イキセキズマブの長期投与による有効性の維持は、RHBV 試験及び RHBW 試験の 52 週時までの結果に基づいて評価した。この試験結果の詳細は、RHBV 試験の治験総括報告書（52 週）［5.3.5.1.1.3-RHBV Clinical Study Report (Week 52) Section 11.4］及び RHBW 試験の治験総括報告書（52 週）［5.3.5.1.2.2-RHBW Clinical Study Report (Week 52) Section 11.4］に示す。

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧

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
第 III 相比較試験									
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]
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; IXE 80 mg Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE 80 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.

2.7.3.1.2 主な試験デザイン

RHBV 試験及び RHBW 試験は、以下の基準に従って適切かつ十分管理されたデザインであった。

- 試験目的及び解析方法は、治験実施計画書及び統計解析計画書に明確に規定した。
- 試験デザインは、プラセボ対照群との適切な比較を可能とした。
- 被験者が試験対象疾患を有していることを確実にする選択基準であった。
- 各治験薬への割り付けは、無作為化及び層別化によりバイアスを最小限にし、投与群間比較を可能とした。
- 盲検化の方法は、被験者、治験担当医師及び治験依頼者によるバイアスを最小限にする適切なものであった。
- 臨床反応性を評価するために、科学的に妥当性が確立された指標を用いた。
- 試験結果の解析方法は、治験薬の効果の評価に適切であった。

以下の項に、RHBV 試験及び RHBW 試験の試験デザインを簡潔に示す。

2.7.3.1.2.1 試験対象集団

RHBV 試験及び RHBW 試験の対象集団は、18 歳以上の国際脊椎関節炎評価学会（Assessment of Spondyloarthritis International Society：ASAS）基準を満たす AS 患者［改訂ニューヨーク基準に従った X 線画像読影による仙腸関節炎（van der Linden et al. 1984）及び脊椎関節炎（Spondyloarthritis：SpA）所見が 1 つ以上ある（Rudwaleit et al. 2009、Sieper et al. 2009）患者］、3 ヵ月以上の背部痛の既往歴を有し、発症時の年齢が 45 歳未満の患者、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、及び 2 種類以上の非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drug：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とした。また、RHBV 試験では生物学的製剤による治療経験がない患者を、RHBW 試験では TNFi による治療経験がある患者を対象とした。さらに、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 以上を満たす必要があった。主な除外基準には、脊椎の完全強直、感染症の罹患又は既往、もしくは悪性腫瘍の罹患又は既往を有する患者を含めた。

仙腸関節（sacroiliac joint：SIJ）の X 線画像読影は、中央判定機関の 2 名の読影者によって実施され、必要に応じて治験参加の適格性を判断した。

被験者の無作為化は、参加国、ベースライン時の高感度 C 反応性蛋白（high-sensitivity C-reactive protein：hs-CRP）［正常又は上昇（>5.00 mg/L）］、及び TNFi による治療［1 又は 2 剤（RHBW 試験のみの層別化因子）］で層別した。

2.7.3.1.2.2 試験デザイン

RHBV 試験では、スクリーニング後、0 週時に被験者をイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与群（IXE80 mg Q4W 群）、イキセキズマブ 80 mg Q2W 投与群（IXE80 mg Q2W 群）、参照薬であるアダリムマブ 40 mg Q2W 投与群（アダリムマブ群）及びプラセボ投与群（プラセボ群）のいずれ

かに 1：1：1：1 の比で無作為化した。RHBW 試験では、0 週時に被験者を IXE80 mg Q4W 群、IXE80 mg Q2W 群及びプラセボ群のいずれかに 1：1：1 の比で無作為化した。盲検投与期間（0～16 週時）では、割り付けられた投与を継続した。いずれの試験でも、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群の被験者を、さらに初回投与量 80 mg 又は 160 mg（80 mg を 2 回皮下投与）に 1：1 の比で無作為化した。

盲検投与期間では、治験実施計画書で許可された併用薬を服用していた患者は、16 週時までベースライン時（0 週時）の用量と同じ用量で服用することとした。16 週時まで、被験者は有害事象又は安全性上の理由で変更が必要な場合を除き併用薬の変更を不可とした。

継続投与期間（16～52 週時）では、16 週時に IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群の被験者は、それぞれ同じ用法・用量を継続した（それぞれ、IXE80 mg Q4W 継続群及び IXE80 mg Q2W 継続群、また併合では IXE80 mg 継続併合群）。16 週時にプラセボ群の被験者を IXE80 mg Q4W 群又は IXE80 mg Q2W 群に 1：1 の比で再無作為化し、初回投与量として 160 mg を投与（80 mg を 2 回皮下投与）し、その後はイキセキズマブ 80 mg を Q4W 又は Q2W で投与した（それぞれ、プラセボ/IXE80 mg Q4W 群及びプラセボ/IXE80 mg Q2W 群、また併合ではプラセボ/IXE80 mg 併合群）。RHBV 試験では、盲検投与期間にアダリムマブ群の被験者は 14 週時にアダリムマブの最終投与を行い、16 週時に IXE80 mg Q4W 群又は IXE80 mg Q2W 群に再無作為化した。これらの被験者には 6 週間のウォッシュアウト期間後、20 週時にイキセキズマブ 80 mg の初回投与を行い、その後は 20～52 週時まで割り付けられた用法・用量に従ってイキセキズマブを投与した（それぞれ、アダリムマブ/IXE80 mg Q4W 群及びアダリムマブ/IXE80 mg Q2W 群、また併合ではアダリムマブ/IXE80 mg 併合群）。

2.7.3.1.2.3 有効性の評価項目

主要目的及び主要評価項目

RHBV 試験及び RHBW 試験の主要目的は、活動性の AS 患者を対象とし、16 週時に ASAS40% 改善基準（ASAS40）を達成した被験者の割合（ASAS40 反応率）を評価することにより、イキセキズマブの 2 種類の用法・用量（80 mg Q4W 投与又は 80 mg Q2W 投与）とプラセボ投与を比較することとした。

主な副次的目的及び副次的評価項目

RHBV 試験及び RHBW 試験の主な副次的目的は、活動性の AS 患者を対象として、16 週時に、以下の副次的評価項目を評価することにより、イキセキズマブの 2 種類の用法・用量（80 mg Q4W 投与又は 80 mg Q2W 投与）とプラセボ投与を比較することとした。

以下の主な副次的評価項目を設定した。

- RHBV 試験
  - ASAS20%改善基準（ASAS20）を達成した被験者の割合（ASAS20 反応率）
  - ASDAS のベースラインからの変化量
  - BASDAI が 50%改善した被験者の割合（BASDAI50 反応率）
  - Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index（BASFI）のベースラインからの変化量

- ASDAS inactive disease（1.3 未満）を達成した被験者の割合（ASDAS IN 達成率）
- 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
- Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey（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
- ASAS Health Index（ASAS-HI）のベースラインからの変化量

- RHBW 試験
  - ASAS20 反応率
  - ASDAS のベースラインからの変化量
  - BASDAI のベースラインからの変化量
  - BASFI のベースラインからの変化量
  - ASDAS が 2.1 未満であった被験者の割合（ASDAS<2.1 達成率）
  - MRI Spine SPARCC のベースラインからの変化量
  - SF-36 PCS のベースラインからの変化量
  - ASAS-HI のベースラインからの変化量

その他の副次的評価項目

16 週間の盲検投与期間中でのその他の副次的評価項目（ASAS20 反応率、ASAS40 反応率、BASDAI50 反応率、ASDAS IN 達成率及び ASDAS<2.1 達成率、並びに ASAS 評価基準の各項目、BASDAI、ASDAS、Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index（BASMI）、MRI Spine SPARCC、SF-36 PCS、SF-36 精神的健康度のサマリースコア（mental component summary：MCS）、及び ASAS-HI のベースラインからの変化量など）を評価することにより、イキセキズマブの 2 種類の用法・用量（80 mg Q4W 投与又は 80 mg Q2W 投与）とプラセボ投与を比較する。

2.7.3.1.2.3.1 ASAS40 及び ASAS20

ASAS40 及び ASAS20（Anderson et al. 2001、Brandt et al. 2004、Sieper et al. 2009）は、以下の患者報告評価に基づいて評価した。

患者による疾患活動性の全般的評価

ASAS のハンドブック（Sieper et al. 2009）から、以下の質問に回答するよう被験者に依頼した。

「過去 1 週間のあなたの脊椎炎の活動性は、平均してどのくらいでしたか。」

回答は NRS 上で記録し、「0」（活動的ではなかった）から「10」（とても活動性が高かった）で評価した。

脊椎痛

ASAS のハンドブック（Sieper et al. 2009）から、以下の 2 つの質問に回答するよう被験者に依頼した（前週の平均）。

質問 1：「強直性脊椎炎による脊椎の痛みがどのくらいありますか。」

質問 2：「夜間に、強直性脊椎炎による脊椎の痛みがどのくらいありますか。」

回答は NRS 上で記録し、「0」（痛みなし）から「10」（最もひどい痛み）でそれぞれ評価した。質問 1 を用いて ASAS40 又は ASAS20 の脊椎痛の項目を判定した。

身体機能（BASFI）

BASFI は、患者のベースライン時の身体機能とその後の臨床反応性を確立する患者報告評価である（Calin et al. 1995）。BASFI を完了するために、10 項目の基本的な日常生活動作に関連する困難を評価するよう被験者に依頼した。被験者は NRS 尺度（範囲：0～10）を用いてそれぞれの質問に回答し、スコアが高いほど身体機能が悪いことを示した。被験者の最終的な BASFI スコアは、NRS で記入された 10 項目のスコアの平均値とした。

炎症（BASDAI 質問 5 及び 6 の平均）

BASDAI は、AS に関連する 5 つの主要な症状の 6 つの質問からなる患者報告評価である（Garrett et al. 1994、Sieper et al. 2009）。以下の質問 5 及び 6 を用いて ASAS40 又は ASAS20 の脊椎痛の項目を判定した。

質問 5：朝のこわばりの程度

質問 6：朝のこわばりの継続時間

被験者は、0～10 のスコア（NRS）で各項目を評価した。

ASAS40 は、4 項目（患者による全般的評価、脊椎痛、身体機能及び炎症）のうち 3 項目以上で、ベースラインから 40%以上の改善、かつ 2 単位（範囲：0～10）以上の絶対的改善が認められ、残りの 1 項目で悪化が認められないことと定義した。

ASAS20 は、4 項目（患者による全般的評価、脊椎痛、身体機能及び炎症）のうち 3 項目以上において、ベースラインから 20%以上の改善、かつ 1 単位（範囲：0～10）以上の絶対的改善が認められ、残りの 1 項目で 20%以上及び 1 単位（範囲：0～10）以上の悪化が認められないことと定義した。

2.7.3.1.2.3.2 hs-CRP

hs-CRP は急性期反応の指標として用いた。中央測定機関で高感度の解析法を用いて測定し、イキセキズマブが疾患活動性に及ぼす影響の評価に利用した。

2.7.3.1.2.3.3 BASDAI

BASDAI は、AS に関連する 5 つの主要な症状の 6 つの以下の質問からなる患者報告評価である（Garrett et al. 1994、Sieper et al. 2009）。

質問 1：疲労感の程度

質問 2：脊椎痛

質問 3：末梢関節炎

質問 4：腱付着部炎

質問 5：朝のこわばりの程度

質問 6：朝のこわばりの継続時間

被験者は、0～10 のスコア（NRS）で各項目を評価した。

BASDAI50 は、BASDAI スコアがベースライン時のスコアと比べて 50%以上改善したことを示す。

2.7.3.1.2.3.4 ASDAS

ASDAS は、AS の疾患活動性を評価するための複合指標である（Machado et al. 2011a、Machado et al. 2011b、Zochling 2011）。ASDAS に使用したパラメータ（急性反応の指標を hs-CRP とした）は以下のとおりである。

- 全般背部痛（BASDAI の質問 2）
- 患者による全般的評価
- 末梢疼痛／腫脹（BASDAI の質問 3）
- 朝のこわばりの継続時間（BASDAI の質問 6）
- hs-CRP（mg/L）

ASDAS は、CRP を用いて次の数式で算出した。

0.121×全般背部痛 + 0.110×患者による全般的評価 + 0.073×末梢疼痛／腫脹 + 0.058×朝のこわばりの継続時間 + 0.579×Ln (CRP + 1)（Machado et al. 2015）

ASDAS に基づく 4 段階の疾患活動性は、ASAS コンセンサスによって定義されている（Machado et al. 2011c、Machado et al. 2018）。

- ASDAS が 1.3 未満であれば inactive disease とする。
- ASDAS が 1.3 以上 2.1 未満であれば低い疾患活動性とする*。
- ASDAS が 2.1 以上 3.5 以下であれば高い疾患活動性とする。
- ASDAS が 3.5 超であれば極めて高い疾患活動性とする。

* 2018 年 ASAS 年次学術集会で、ASDAS が 1.3 以上 2.1 未満の疾患活動性に対する表記が改訂された（Machado et al. 2018）。医師及び患者の意見を基に、ASDAS が 1.3 以上 2.1 未満の疾患活動性をより適切に反映させるために、その表記を「中等度の疾患活動性」から「低い疾患活動性」に改訂された。

臨床的に重要な改善は 1.1 単位以上の変化、大きな改善は 2.0 単位以上の変化とした（Machado et al. 2011b）。

2.7.3.1.2.3.5 BASMI

BASMI は、AS 患者の脊椎の可動性に関する以下の 5 つの臨床評価項目からなる複合指標である（Jenkinson et al. 1994）。

- 側屈方向の腰椎可動域制限
- 壁から耳珠までの距離
- 前屈方向の腰椎可動域制限（改変 Schrober）
- 内顆間距離

・ 頸部回旋

BASMI は上記 5 つの評価項目からなり、評価結果に応じて 0～10 のスコアで各評価項目を採点する（BASMI linear）。5 つの評価項目の平均スコアから BASMI linear の結果を得る（van der Heijde et al. 2008、Sieper et al. 2009）。

2.7.3.1.2.3.6 MRI SIJ SPARCC 及び MRI Spine SPARCC

左右両方の SIJ について、骨髄の浮腫を採点した。SPARCC の仙腸関節の MRI スコア（MRI SIJ SPARCC）は 0～72 の範囲であり、スコアが高いほど疾患が悪いことを示す（Maksymowych et al. 2005a）。また、脊椎の 23 ヵ所すべての椎間板―椎骨単位（disco-vertebral unit：DVU）（C2～S1）について、骨髄の浮腫を採点した。MRI Spine SPARCC は DVU あたり 0～18 の範囲で、最大合計スコアは 414 であり、スコアが高いほど疾患が悪いことを示す（Maksymowych et al. 2005b）。SIJ 及び脊椎の採点は、中央測定機関の読影者が実施した。

2.7.3.1.2.3.7 SF-36

SF-36 は、身体機能、日常役割機能（身体）、日常役割機能（精神）、体の痛み、活力、社会生活機能、心の健康、及び全体的健康感を評価するためにデザインされた 36 項目の患者回答式質問票である。精神的健康及び身体的健康の包括的な 2 つの領域は、MCS 及び PCS によって記録される。被験者は、期間が変動する Likert スケールを用いて各項目に回答した。SF-36 第 2 版（短期版）を使用し、直近 1 週間の状態から質問に回答した（Ware 2000）。

2.7.3.1.2.3.8 ASAS HI

ASAS HI は、身体機能、身体障害及び健康状態を評価するためにデザインされた 17 項目の axSpA に特異的な患者報告評価尺度である。ASAS HI は、全般的な身体機能及びクオリティ・オブ・ライフ（quality of life：QOL）での臨床的に意義のある改善の評価に対して良好な反応性を有し、バリデートされた信頼できる評価尺度である（Kiltz et al. 2018）。

17 項目の評価尺度には 0（good health）から 17（poor health）の範囲のスコアがある（Kiltz et al. 2015）。各項目は 1 つの質問からなり、被験者は「同意する」（1 点）又は「同意しない」（0 点）のいずれかで回答する。質問が支持される場合は「1 点」が加算され、健康状態が不良であることを示す。すべての項目のスコアを合計し、合計点又は指数を得る。

2.7.3.1.3 統計解析

第 2.7.3 項では、第 III 相試験の有効性データを次のとおり示す。1 つ目は、生物学的製剤による治療経験がない集団と TNFi による治療経験がある集団との間の試験結果の再現性及び比較可能性を明らかにするために、RHBV 試験と RHBW 試験の結果を表中に併記する。2 つ目は、イキセキズマブの各投与群の比較や初回投与量を含む部分集団の検討の参考とするため、より大きな集団から結果を得るために補足的に実施した、上記 2 つの集団を併合した解析結果を示す。

統計解析方法の概要を以下に示す。詳細な方法は RHBV 試験の統計解析計画書［5.3.5.1.1.1-RHBV Clinical Study Report (Week 16) Statistical Analysis Plan］及び RHBW 試験の統計解析計画書

［5.3.5.1.2.1-RHBW Clinical Study Report (Week 16) Statistical Analysis Plan］に示す。また、併合解析の詳細な方法は、integrated statistical analysis plan（IEAP）（5.3.5.3.1-Integrated Summary of Efficacy IEAP）に示す。

別途規定する場合を除き、盲検投与期間（0～16 週時）の解析は、ITT 解析対象集団を用いて実施した。ITT 解析対象集団は、被験者が割り付けられた投与を受けたか、正しく投与されたか、又は治験実施計画書を遵守したかにかかわらず、無作為化されたすべての被験者と定義した。被験者は、割り付けられた投与群に従って解析された。継続投与期間（16～52 週時）の解析は、継続投与期間解析対象集団を用いて実施した。継続投与期間解析対象集団は、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と定義した。

ベースラインは、0 週時の治験薬の初回投与日以前における最新の測定値と定義した。ほとんどの場合、ベースラインは 0 週時に測定された値であった。治験薬の初回投与日のデータが欠測した場合は、無作為割り付けした日の測定値をベースラインに用いた。

2.7.3.1.3.1 個々の試験の解析方法

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、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（Bretz et al. 2011）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（Alosh et al. 2014）。その他の評価項目には、多重性の調整を行わなかった。別途規定する場合を除き、プラセボ群と比較する際に、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群の解析では、初回投与量（80 mg 又は 160 mg）を分けずに解析を行った。

有効性評価項目のカテゴリーデータでの群間比較の主要解析は、投与群、地域（欧州及び欧州以外）、使用された TNFi の剤数（RHBW 試験のみ）及びベースラインの CRP［正常又は上昇（>5.00 mg/L）］をモデルに含めたロジスティック回帰分析を用いて実施した。副次的解析は Fisher の直接確率計算を用いて実施した。推定値の収束の問題でロジスティック回帰分析による統計解析ができない場合は、Fisher の直接確率計算を用いて検定した。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）を用いて行った。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。また、解析時点よりも前に治験薬投与を中止した被験者（理由を問わない）もノンレスポンダーとみなした。

MRI に関する評価項目以外の有効性評価項目の連続データでの主要解析は、繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed model for repeated measures : MMRM）を用いて実施した。このモデルには、投与群、地域、使用された TNFi の剤数（RHBW 試験のみ）、ベースラインの CRP（正常又は上昇）、ベースライン値、評価時点、投与群―評価時点の交互作用、及びベースライン値―評価時点の交互作用を固定効果として含めた。なお、CRP の解析では、ベースライン値及びベースライン値―評価時点の交互作用は、このモデルに含めなかった。

MRI に関する評価項目の主要解析は、観測値データを使用した共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）を用いて実施した。ANCOVA モデルには投与群、地域、使用された TNFi の剤数（RHBW 試験のみ）、ベースラインの CRP（正常又は上昇）、及びベースライン値を含めた。

欠測値の補完は、カテゴリーデータの解析については NRI を用いて行った。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。また、解析時点よりも前に治験薬投与を中止した被験者（理由を問わない）もノンレスポンダーとみなした。MRI に関する評価項目以外の有効性評価項目における連続データの解析（MMRM を除く）では、Modified Baseline Observation Carried Forward（mBOCF）を用いて欠測値を補完した。

目的変数がカテゴリーデータの解析では、16 週時の部分集団解析に、投与群、部分集団及び投与群―部分集団の交互作用を固定効果としてモデルに含めたロジスティック回帰分析を用いた。投与群―部分集団の交互作用を有意水準 10%で検定した。各部分集団での群間差は、交互作用が統計学的に有意であるかを問わず、Fisher の直接確率計算を用いて評価した。部分集団内で投与群のいずれかが全集団の 10%未満である場合は、記述統計量のみで示した（すなわち、統計的推測を行わなかった）。

0 週時のイキセキズマブの初回投与量（80 mg 又は 160 mg）が 16 週時の臨床反応性に及ぼす影響を、徴候・症状、疾患活動性、身体機能及び疾患状態の QOL を示す連続データ（目的変数）、並びにカテゴリーデータ（目的変数）に対して評価した。目的変数がカテゴリーデータの解析では、イキセキズマブの各投与群（IXE80 mg Q4W 群又は IXE80 mg Q2W 群）の初回投与量の比較に、投与群、初回投与量及び投与群―初回投与量の交互作用を含めたロジスティック回帰モデルを用いた。目的変数が連続データの解析では、イキセキズマブの各投与群（IXE80 mg Q4W 群又は IXE80 mg Q2W 群）の初回投与量の比較に、投与群、初回投与量、ベースライン値、評価時点、並びにベースライン値―評価時点、投与群―評価時点、投与群―初回投与量、初回投与量―評価時点、及び投与群―初回投与量―評価時点の交互作用を固定効果として含めた MMRM を用いた。初回投与量の解析には、IXE80 mg Q4W 群又は IXE80 mg Q2W 群のみを含めた。

RHBV 試験では、日本で組み入れられた被験者（日本部分集団）から得られた主要評価項目及び一部の主な副次的評価項目のデータを、記述統計量で示した。

2.7.3.1.3.2 Primary AS PC の解析方法

すべての統計学的検定は、両側有意水準 5%で実施した。また、部分集団と投与群との交互作用を、両側有意水準 10%で検定した。なお、併合解析では、多重性の調整は行わなかった。

別途規定する場合を除き、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群の解析では、初回投与量を考慮しなかった。

目的変数がカテゴリーデータの解析では、群間比較の評価に、投与群及び試験をモデルに含めたロジスティック回帰分析を用いた。推定値の収束の問題でロジスティック回帰分析による統計解析ができない場合は、試験を層別因子とした Cochran Mantel Haenszel（CMH）法を用いて検定した。欠測値の補完は、NRI を用いて行った。

目的変数が連続データの解析では、群間比較の評価の主要解析法として MMRM を用いた。

MMRM には、投与群、試験、ベースライン値、評価時点、投与群―評価時点の交互作用、及びベースライン値―評価時点の交互作用を固定効果として含めた。

RHBV 試験と RHBW 試験との間で、ベースラインの脊椎の炎症に明らかな違いがあるため、これら 2 試験での MRI による脊椎の評価結果を併合しなかった。

目的変数がカテゴリーデータである場合、16 週時の部分集団解析には、投与群、試験、部分集団、投与群―部分集団の交互作用をモデルに含めたロジスティック回帰分析を用いた。投与群―部分集団の交互作用を有意水準 10%で検定した。各部分集団内での群間差は、交互作用が統計学的に有意であるかを問わず、試験を層別因子とした CMH 法を用いて評価した。部分集団内で投与群のいずれかが全集団の 10%未満である場合は、記述統計量のみで示した（すなわち、統計的推測を行わなかった）。

0 週時のイキセキズマブの初回投与量（80 mg 又は 160 mg）が 16 週時の臨床反応性に及ぼす影響を、徴候・症状、疾患活動性、身体機能及び疾患状態の QOL を示す連続データ（目的変数）並びにカテゴリーデータ（目的変数）に対して評価した。目的変数がカテゴリーデータの解析では、イキセキズマブの各投与群（IXE80 mg Q4W 群又は IXE80 mg Q2W 群）の初回投与量の比較に、試験、投与群、初回投与量、並びに試験―投与群、投与群―初回投与量、及び試験―初回投与量の交互作用を含めたロジスティック回帰モデルを用いた。目的変数が連続データの解析では、イキセキズマブの各投与群（IXE80 mg Q4W 群又は IXE80 mg Q2W 群）の初回投与量の比較に、試験、投与群、初回投与量、ベースライン値、評価時点、並びにベースライン値―評価時点、投与群―評価時点、投与群―初回投与量、初回投与量―評価時点、及び投与群―初回投与量―評価時点の交互作用を固定効果として含めた MMRM を用いた。初回投与量の解析には、IXE80 mg Q4W 群又は IXE80 mg Q2W 群のみを含めた。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　RHBV 試験

RHBV 試験は、生物学的製剤による治療経験がない活動性の AS 患者を対象とした、第 III 相、多施設共同、無作為化、実薬及びプラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験である。本試験は、16 週間の盲検投与期間中にイキセキズマブの 2 種類の用法・用量（IXE80 mg Q4W 投与又は IXE80 mg Q2W 投与）での有効性及び安全性をプラセボ投与と比較した。また、アダリムマブの承認用法・用量である 40 mg Q2W 投与を実薬対照として選択し、プラセボと比較した。継続投与期間（16～52 週時）では、すべての被験者にイキセキズマブを 2 種類の用法・用量（IXE80 mg Q4W 投与又は IXE80 mg Q2W 投与）で投与し、イキセキズマブの有効性の維持及び長期安全性を評価した。有効性主要評価項目は、16 週時の ASAS40 反応率とした。

本試験では、合計 341 例（IXE80 mg Q4W 群：81 例、IXE80 mg Q2W 群：83 例、アダリムマブ群：90 例、プラセボ群：87 例）が無作為化された。盲検投与期間を完了した被験者の割合は、無作為化された被験者の 97.1%であり、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

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（図 2.7.3.2-1、表 2.7.6.1-2、表 2.7.6.1-3）、生物学的製剤による治療経験がない AS 患者に対するイキセキズマブの有効性の頑健性が示された。

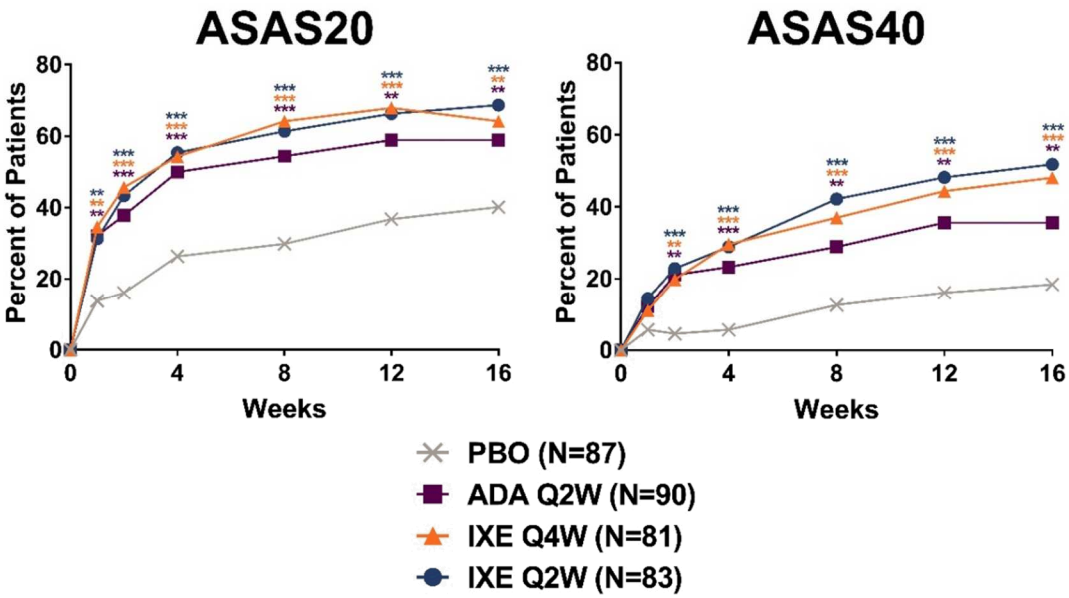
その他の副次評価項目では、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群は、16 週時の ASAS の重要な 4 項目［患者による疾患活動性の全般的評価、脊椎痛、身体機能（BASFI を用いた評価）及び炎症（BASDAI 質問 5 及び 6 の平均スコアを用いた評価）］のいずれも、ベースラインからの変化量にプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

アダリムマブ群の ASAS40 反応率は、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められ、AS 患者を対象としたアダリムマブの治験で報告された ASAS 反応率と一貫していた。

継続投与期間（16～52 週時）では、ASAS40 反応率を含む複数の評価項目（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）において、IXE80 mg Q4W 継続群及び IXE80 mg Q2W 継続群における長期投与による有効性の維持が示された。アタリムマブから IXE80 mg Q4W 又は IXE80 mg Q2W への移行群及びプラセボから 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 継続群と同様であった（第 2.7.6.1.2.3.2.3 項）。

以上より、生物学的製剤による治療経験がない AS 患者では、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群のいずれも、複数の評価項目（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）を通じて臨床的に意義のある改善が示され、イキセキズマブの頑健な有効性が示された。また、イキセキズマブの長期投与による有効性の維持が示された。

安全性を含む詳細な結果は第 2.7.6.1 項に示した。



Abbreviations: ADA Q2W = adalimumab 40 mg Q2W; ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society; ITT = intent-to-treat; IXE Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; N = number of patients in the analysis population;; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo; RHBV = Study I1F-MC-RHBV; vs. = versus.
*** p<.001 vs. PBO (unadjusted p-value).
** p<.01 vs. PBO (unadjusted p-value).
Notes: ASAS40 at Week 16 was the primary endpoint for Study RHBV. ASAS20 at Week 16 was a major secondary endpoint for Study RHBV.
Source: RHBV Clinical Study Report (Week 16) sections 11.4.6.1.1 and 11.4.6.1.2.

図 2.7.3.2-1　16 週時までの ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率の経時的変化（NRI、ITT 解析対象集団）（RHBV 試験）

2.7.3.2.2　RHBW 試験

RHBW 試験は、TNFi による治療経験がある活動性の AS 患者を対象とした、第 III 相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験である。本試験は、16 週間の盲検投与期間中にイキセキズマブの 2 種類の用法・用量（IXE80 mg Q4W 投与又は IXE80 mg Q2W 投与）での有効性及び安全性をプラセボ投与と比較した。継続投与期間（16～52 週時）では、すべての被験者にイキセキズマブを 2 種類の用法・用量（IXE80 mg Q4W 投与又は IXE80 mg Q2W 投与）で投与し、イキセキズマブの有効性の維持及び長期安全性を評価した。

本試験では合計 316 例（IXE80 mg Q4W 群：114 例、IXE80 mg Q2W 群：98 例、プラセボ群：104 例）が無作為化された。盲検投与期間を完了した被験者の割合は、無作為化された被験者の 89.2%であり、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。有効性主要評価項目は、16 週時の ASAS40 反応率とした。

16 週時の主要評価項目及び主な副次的評価項目のうち、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（図

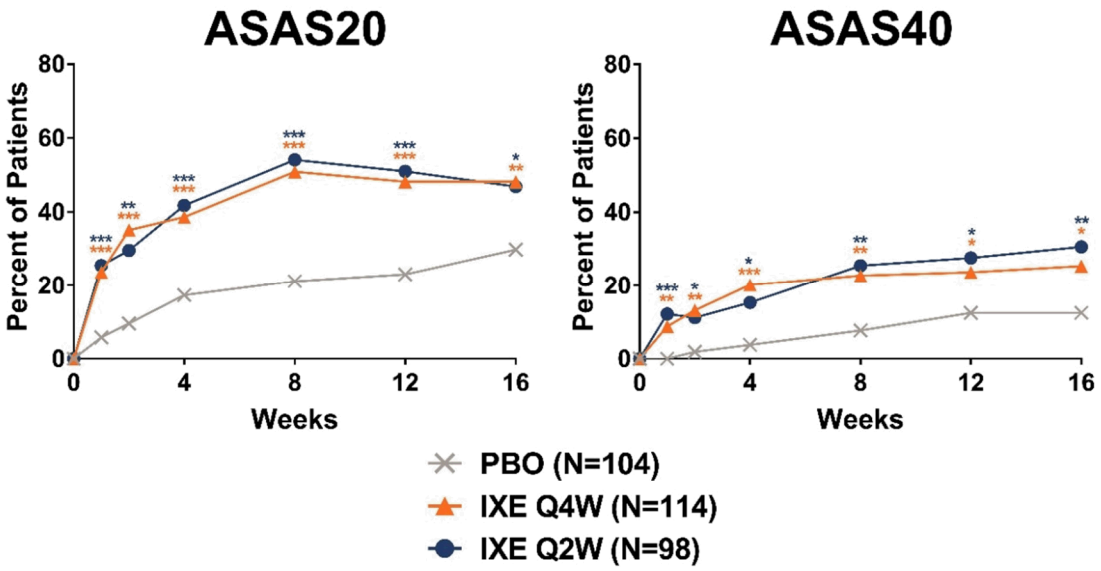
2.7.3.2-2、表 2.7.6.2-2、表 2.7.6.2-3）、TNFi による治療経験がある AS 患者に対するイキセキズマブの有効性の頑健性が示された。

その他の副次評価項目では、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群は、16 週時の ASAS の重要な 4 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（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。

継続投与期間（16～52 週時）では、ASAS40 反応率を含む複数の評価項目（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）において、IXE80 mg Q4W 継続群及び IXE80 mg Q2W 継続群における長期投与による有効性の維持が示された。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 継続群と同様であった（第 2.7.6.2.2.3.2.3 項）。

以上より、TNFi による治療経験がある AS 患者では、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群のいずれも、複数の評価項目（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）を通じて臨床的に意義のある改善が示され、イキセキズマブの頑健な有効性が示された。また、イキセキズマブの長期投与による有効性の維持が示された。

安全性を含む詳細な結果は第 2.7.6.2 項に示した。



Abbreviations: ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society; ITT = intent-to-treat; IXE Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; N = number of patients in the analysis population; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo; RHBW = Study I1F-MC-RHBW; vs. = versus.

*** p<.001 vs. PBO (unadjusted p-value).

** p<.01 vs. PBO (unadjusted p-value).

* p<.05 vs. PBO (unadjusted p-value).

Notes: ASAS40 at Week 16 was the primary endpoint for Study RHBW. ASAS20 at Week 16 was a major secondary endpoint for Study RHBW.

Source: RHBW Clinical Study Report (Week 16) sections 11.4.6.1.1 and 11.4.6.1.2.

図 2.7.3.2-2　16 週時までの ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率の経時的変化（NRI、ITT 解析対象集団）（RHBW 試験）

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

AS 患者でのイキセキズマブの有効性は、主に 2 つの主要な第 III 相試験（RHBV 試験及び RHBW 試験）の結果をもとに評価することとし、本 2.7.3.3 項でも、試験結果の再現性及び比較可能性を明確にするため、これらの試験の結果を表中に併記する。

また、イキセキズマブの各投与群の比較や初回投与量を含む部分集団の検討の参考とするため、補足的に実施した Primary AS PC を用いた 2 試験のデータを併合した結果を示す。Primary AS PC の被験者数は、各試験の被験者数よりも大きく、IXE80 mg Q4W 群と IXE80 mg Q2W 群の比較、及び事前に規定した部分集団の解析で、より精度の高い推定を可能とする。Primary AS PC の詳細については、第 2.7.3.1.3.2 項を参照すること。

RHBV 試験、RHBW 試験の詳細な結果は、RHBV 試験の治験総括報告書（16 週）［5.3.5.1.1.1-RHBV Clinical Study Report (Week 16) Section 11.4］、RHBV 試験の治験総括報告書（52 週）［5.3.5.1.1.3-RHBV Clinical Study Report (Week 52) Section 11.4］、RHBW 試験の治験総括報告書（16 週）［5.3.5.1.2.1-RHBW Clinical Study Report (Week 16) Section 11.4］、RHBW 試験の治験総括報告書（52 週）［5.3.5.1.2.2-RHBW Clinical Study Report (Week 52) Section 11.4］及び ISE（5.3.5.3.1-Integrated Summary of Efficacy）に示す。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

RHBV 試験及び RHBW 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 に示す。

盲検投与期間を完了したイキセキズマブ群の被験者の割合は、RHBV 試験で 95.2%～96.3%、RHBW 試験で 86.8%～91.8%の範囲であった。治験薬投与を中止した被験者の割合は、プラセボ群を含むすべての投与群を通じて、RHBV 試験（生物学的製剤による治療経験がない患者）よりも RHBW 試験（TNFi による治療経験がある患者）の方が高かった。両試験を通じて最も多かった治験薬投与を中止した理由は、有害事象及び同意撤回であった。RHBW 試験では、有害事象により治験薬投与を中止した被験者の割合は、IXE80 mg Q2W 群とプラセボ群で類似していたが、IXE80 mg Q4W 群でプラセボ群よりも高かった。この IXE80 mg Q4W 群とプラセボ群との差を生じさせる特定の有害事象は認められなかった。有害事象により治験薬投与を中止した被験者の割合は、投与回数の多い IXE80 mg Q2W 群でプラセボ群とほぼ同様であったことから、IXE80 mg Q4W 群とプラセボ群との差は治験薬の作用によるものではなく、偶然によるものと考えられる。さらに、RHBV 試験（生物学的製剤による治療経験がない患者）では、有害事象により治験薬投与を中止した被験者は、IXE80 mg Q4W 群で認められなかった。

詳細な結果は、RHBV 試験の治験総括報告書（16 週）［5.3.5.1.1.1-RHBV Clinical Study Report (Week 16) Table RHBV.14.81.］、RHBW 試験の治験総括報告書（16 週）［5.3.5.1.2.1-RHBW Clinical Study Report (Week 16) Table RHBW.14.82.］及び ISE（5.3.5.3.1-Integrated Summary of Efficacy Table ISE.5.3.）に示す。

なお、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（表 2.7.3.6-1）。

RHBV 試験の継続投与期間において、329 例が少なくとも 1 回の治験薬の投与を受け、そのうち継続投与期間を完了した被験者は、309 例（継続投与期間解析対象集団の 93.9%）であった（表 2.7.3.3-2）。最も多かった治験薬投与を中止した理由は、同意撤回であった。中止した被験者の詳細は、RHBV 試験の治験総括報告書（52 週）［5.3.5.1.1.3-RHBV Clinical Study Report (Week 52) 16. Appendices Discontinued Patients］に示す。

RHBW 試験の継続投与期間において、281 例が少なくとも 1 回の治験薬の投与を受け、そのうち継続投与期間を完了した被験者は、250 例（継続投与期間解析対象集団の 89.0%）であった（表 2.7.3.3-3）。最も多かった治験薬投与を中止した理由は、有効性の欠如であった。中止した被験者の詳細は、RHBW 試験の治験総括報告書（52 週）［5.3.5.1.2.2-RHBW Clinical Study Report (Week 52) 16. Appendices Discontinued Patients］に示す。

表 2.7.3.3-1 被験者の内訳（ITT 解析対象集団）（RHBV 試験、RHBW 試験、Primary AS PC）

	RHBV				RHBW			Primary AS PC		
Disposition n (%)	**PBO N=87**	**ADA Q2W N=90**	**IXE Q4W N=81**	**IXE Q2W N=83**	**PBO N=104**	**IXE Q4W N=114**	**IXE Q2W N=98**	**PBO N=191**	**IXE Q4W N=195**	**IXE Q2W N=181**
Completed Blinded Treatment Dosing Period	86 (98.9)	88 (97.8)	78 (96.3)	79 (95.2)	93 (89.4)	99 (86.8)	90 (91.8)	179 (93.7)	177 (90.8)	169 (93.4)
Discontinued Blinded Treatment Dosing Period	0	2 (2.2)	3 (3.7)	4 (4.8)	11 (10.6)	15 (13.2)	8 (8.2)	11 (5.8)	18 (9.2)	12 (6.6)
Adverse event	0	1 (1.1)	0	3 (3.6)	2 (1.9)	9 (7.9)	2 (2.0)	2 (1.0)	9 (4.6)[a]	5 (2.8)
Death	-	-	-	-	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.6)
Lack of efficacy	0	0	1 (1.2)	0	2 (1.9)	1 (0.9)	1 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.6)
Lost to follow up	-	-	-	-	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.5)	0
Physician decision	-	-	-	-	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.5)	0
Subject decision	0	1 (1.1)	2 (2.5)	1 (1.2)	7 (6.7)	3 (2.6)	4 (4.1)	7 (3.7)	5 (2.6)	5 (2.8)

Abbreviations: ADA Q2W = adalimumab 40 mg every 2 weeks; AS = ankylosing spondylitis; axSpA = axial spondyloarthritis; IXE Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE Q4W = ixekizumab 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; RHBV = Study I1F-MC-RHBV; RHBW = Study I1F-MC-RHBW.
Note: Patient[redacted] was a screen fail patient, who was accidentally randomized into the study (placebo group) and discontinued at Week 0 (Visit 2) prior to receiving study drug. Therefore, the patient was not counted as completing the Blinded Treatment Dosing Period nor discontinuing study drug.
a $p \leq .05$ versus PBO.
Source: RHBV Clinical Study Report (Week 16) Table RHBV.14.2., RHBW Clinical Study Report (Week 16) Table RHBW.14.2., ISE Table ISE.5.3.

表 2.7.3.3-2　被験者の内訳（継続投与期間解析対象集団）（RHBV 試験）

Disposition n (%)	PBO/ IXE80Q4W (N=42)	PBO/ IXE80Q2W (N=44)	ADA40Q2W/ IXE80Q4W (N=44)	ADA40Q2W/ IXE80Q2W (N=42)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=78)	IXE80Q2W/ IXE80Q2W (N=79)
Completed study treatment	42 (100.0)	41 (93.2)	42 (95.5)	38 (90.5)	72 (92.3)	74 (93.7)
Discontinued study treatment	0	3 (6.8)	2 (4.5)	4 (9.5)	6 (7.7)	5 (6.3)
Reason for study treatment discontinuation						
Adverse event	0	2 (4.5)	1 (2.3)	2 (4.8)	1 (1.3)	2 (2.5)
Lack of efficacy	0	0	1 (2.3)	0	0	0
Withdrawal by subject	0	1 (2.3)	0	2 (4.8)	5 (6.4)	3 (3.8)

Disposition n (%)	PBO/IXE (N=86)	ADA40Q2W/ IXE (N=86)	IXE/IXE (N=157)	Total IXE80Q4W (N=164)	Total IXE80Q2W (N=165)	Total (N=329)
Completed study treatment	83 (96.5)	80 (93.0)	146 (93.0)	156 (95.1)	153 (92.7)	309 (93.9)
Discontinued study treatment	3 (3.5)	6 (7.0)	11 (7.0)	8 (4.9)	12 (7.3)	20 (6.1)
Reason for study treatment discontinuation						
Adverse event	2 (2.3)	3 (3.5)	3 (1.9)	2 (1.2)	6 (3.6)	8 (2.4)
Lack of efficacy	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Withdrawal by subject	1 (1.2)	2 (2.3)	8 (5.1)	5 (3.0)	6 (3.6)	11 (3.3)

Abbreviations: ADA40Q2W = Adalimumab 40 mg Q2W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo.
Note: 'PBO/IXE' is a pooled group of 'PBO/IXE80Q4W' and 'PBO/IXE80Q2W'; 'ADA40Q2W/IXE' is a pooled group of 'ADA40Q2W/IXE80Q4W' and 'ADA40Q2W/IXE80Q2W'; 'IXE/IXE' is a pooled group of 'IXE80Q4W/IXE80Q4W' and 'IXE80Q2W/IXE80Q2W'; 'Total IXE80Q4W' is a pooled group of 'PBO/IXE80Q4W', 'ADA40Q2W/IXE80Q4W' and 'IXE80Q4W/IXE80Q4W'; 'Total IXE80Q2W' is a pooled group of 'PBO/IXE80Q2W', 'ADA40Q2W/IXE80Q2W' and 'IXE80Q2W/IXE80Q2W'.
Note: Percentage is calculated by n/N*100%.
Source: RHBV Clinical Study Report (Week 52) Table RHBV.14.2.

表 2.7.3.3-3　被験者の内訳（継続投与期間解析対象集団）（RHBW 試験）

Disposition n (%)	PBO/ IXE80Q4W (N=46)	PBO/ IXE80Q2W (N=47)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=98)	IXE80Q2W/ IXE80Q2W (N=90)	Total (N=281)
Completed study treatment	39 (84.8)	42 (89.4)	89 (90.8)	80 (88.9)	250 (89.0)
Discontinued study treatment	7 (15.2)	5 (10.6)	9 (9.2)	10 (11.1)	31 (11.0)
Reason for study treatment discontinuation					
Adverse event	1 (2.2)	0	4 (4.1)	5 (5.6)	10 (3.6)
Lack of efficacy	5 (10.9)	2 (4.3)	2 (2.0)	2 (2.2)	11 (3.9)
Lost to follow-up	0	1 (2.1)	0	0	1 (0.4)
Physician decision	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)
Withdrawal by subject	1 (2.2)	2 (4.3)	2 (2.0)	3 (3.3)	8 (2.8)

Abbreviations: PBO = Placebo; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.
Note: Percentage is calculated by n/N*100%.
Note: Patient [redacted] completed Week 16 visit, but discontinued at Visit 9 due to reason of 'Adverse Event' without at least one dose of IP during extended treatment period. Therefore this patient doesn't belong to Extended Treatment Period Population and is not included in this table.
Source: RHBW Clinical Study Report (Week 52) Table RHBW.14.2.

2.7.3.3.1.2　人口統計学的データ及びベースライン特性

試験対象集団（AS 患者）の人口統計学的データ及びベースライン特性を表 2.7.3.3-4 及び表 2.7.3.3-5 に示す。

人口統計学的データ及びベースライン特性の主要項目は、両試験でおおむね同様であったが、RHBV 試験と RHBW 試験とで対象集団が異なるため、一部の項目に違いが認められた。RHBW 試験では 1 又は 2 剤の TNFi による治療で効果不十分又は不忍容であった被験者を対象集団としたため、RHBV 試験の対象集団（生物学的製剤による治療経験がない被験者）と比べて、axSpA の罹病期間は長く、疾患活動性スコア（ASDAS、BASDAI など）及び CRP は高値で、身体機能（BASFI）は悪く、SF-36 PCS スコアは低値であるという結果であった。

主要な第 III 相試験（RHBV 試験及び RHBW 試験）では、人口統計学的データ、病歴及びベースライン特性は、RHBW 試験の一部のデータを除き投与群間で均衡していた。RHBW 試験では、IXE80 mg Q2W 群の平均体重は、IXE80 mg Q4W 群及びプラセボ群よりも低かった。しかし、部分集団解析では、ベースラインの体重が ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率に影響を及ぼさないことが確認された［5.3.5.1.2.1-RHBW Clinical Study Report (Week 16) Section 11.4.9.］。また、RHBW 試験では、ベースラインの疾患特性の一部で投与群間に統計学的に有意な差が認められた。測定したベースラインの疾患特性全般及び群間差の程度を考慮すると、上述の群間差は意義のある差ではないと判断され、本試験の結論に影響を及ぼさなかった。

RHBV 試験の治験総括報告書（16 週）、RHBW 試験の治験総括報告書（16 週）及び ISE に、axSpA 分類の ASAS 基準に基づく SpA 疾患特性［5.3.5.1.1.1-RHBV Clinical Study Report (Week 16) Table RHBV.14.7.、5.3.5.1.2.1-RHBW Clinical Study Report (Week 16) Table RHBW.14.7.、5.3.5.3.1-Integrated Summary of Efficacy Table ISE.5.5.］、axSpA の治療歴［5.3.5.1.1.1-RHBV Clinical Study Report (Week 16) Table RHBV.14.12.、5.3.5.1.2.1-RHBW Clinical Study Report (Week 16) Table RHBW.14.12.、5.3.5.3.1-Integrated Summary of Efficacy Table ISE.5.7.］及び以前の axSpA の治療中止理由［5.3.5.1.1.1-RHBV Clinical Study Report (Week 16) Table RHBV.14.13.、5.3.5.1.2.1-RHBW Clinical Study Report (Week 16) Table RHBW.14.13.、5.3.5.3.1-Integrated Summary of Efficacy Table ISE.5.8.］のベースライン特性の要約を示す。

なお、RHBV 試験、RHBW 試験及び Primary AS PC のいずれも、人口統計学的データ及びベースライン特性に、初回投与量間で明らかな違いは認められなかった［5.3.5.1.1.1-RHBV Clinical Study Report (Week 16) Table RHBV.14.8.、5.3.5.1.2.1-RHBW Clinical Study Report (Week 16) Table RHBW.14.8.、 5.3.5.3.1-Integrated Summary of Efficacy Table ISE.5.6.］。

RHBV 試験及び RHBW 試験いずれも、継続投与期間における投与群別の人口統計学的データ及びベースライン特性は、投与群間で均衡が取れており、ITT 解析対象集団と同様であった。［5.3.5.1.1.3-RHBV Clinical Study Report (Week 52) Table RHBV.14.5., Table RHBV.14.6.、5.3.5.1.2.2-RHBW Clinical Study Report (Week 52) Table RHBW.14.5., Table RHBW.14.6.］。また、AS の患者集団の特性（Inman et al. 2008; Baeten et al. 2015）とも一貫していた。

表 2.7.3.3-4　人口統計学的データ及びベースライン特性（連続変数、ITT 解析対象集団）
（RHBV 試験、RHBW 試験、Primary AS PC）

	RHBV N=341 Mean (SD)	**RHBW N=316 Mean (SD)**	**Primary AS PC N=567 Mean (SD)**
Age (years)	41.7 (11.66)	46.1 (12.43)	44.2 (12.33)
Weight (kg)	78.09 (15.804)	83.20 (18.705)	80.92 (17.459)
BMI (kg/m^2)	26.49 (4.925)	28.67 (6.239)	27.69 (5.701)
Age of onset of axSpA (years)	26.1 (8.20)	28.1 (9.46)	27.1 (8.93)
Baseline sulfasalzine dosage (g/day)	1.60 (0.557)	1.85 (0.684)	1.69 (0.626)
Baseline methotrexate dosage (mg/week)	15.31 (4.515)	15.79 (4.823)	15.48 (4.657)
Duration of symptoms since axSpA onset (years)	15.95 (10.250)	18.44 (11.070)	17.39 (10.917)
Patient global assessment of disease activity (NRS)	7.0 (1.63)	7.9 (1.69)	7.5 (1.70)
Spinal pain due to AS	7.2 (1.47)	7.9 (1.46)	7.6 (1.48)
Spinal pain at night due to AS	7.0 (1.64)	7.7 (1.71)	7.4 (1.69)
BASFI score	6.18 (1.961)	7.26 (1.662)	6.80 (1.849)
BASDAI inflammation score (mean of questions 5 and 6)	6.66 (1.695)	7.29 (1.734)	7.02 (1.739)
CRP concentration (mg/L)	13.512 (17.1034)	17.801 (26.6486)	16.074 (22.9370)
BASDAI score	6.72 (1.398)	7.44 (1.298)	7.13 (1.375)
ASDAS	3.76 (0.782)	4.13 (0.815)	3.98 (0.806)
BASMI linear score	4.16 (1.497)	4.77 (1.553)	4.49 (1.553)
MRI of spine SPARCC score	16.76 (23.745)	8.62 (16.109)	-
SF-36 PCS score	33.38 (7.957)	28.61 (7.898)	30.70 (8.220)
SF-36 MCS score	48.71 (12.101)	45.58 (12.513)	47.02 (12.387)
ASAS HI score	8.05 (3.558)	9.70 (3.625)	8.95 (3.665)

Abbreviations: AS = ankylosing spondylitis; ASAS HI = ASAS health index; ASDAS = assessment of disease activity; axSpA = axial spondyloarthritis; BASDAI = bath ankylosing spondylitis disease activity index; BASFI = bath ankylosing spondylitis functional index; BASMI = bath ankylosing spondylitis metrology index; BMI = body mass index; CRP = C-reactive protein; ITT = intent-to-treat; MCS = mental component summary; MRI = magnetic resonance imaging; N = number of patients in the ITT population; NRS = numeric rating scale; PCS = physical component summary; Primary AS PC = Primary Radiographic axSpA Placebo-Controlled Integrated Analysis Set; RHBV = Study I1F-MC-RHBV; RHBW = Study I1F-MC-RHBW; SD = standard deviation; SF-36 = Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey; SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada.
Source: RHBV Clinical Study Report (Week 16) Section 11.2. and Table RHBV.14.6., RHBW Clinical Study Report (Week 16) Section 11.2. and Table RHBW.14.6., ISE Table ISE.5.4..

表 2.7.3.3-5 人口統計学的データ及びベースライン特性（カテゴリー変数、ITT 解析対象集団）（RHBV 試験、RHBW 試験、Primary AS PC）

			RHBV N=341 n (%)	RHBW N=316 n (%)	Primary AS PC N=567 n (%)
Gender	Male		276 (81.2)	253 (80.1)	456 (80.6)
Race	American Indian or Alaska Native		14 (4.1)	12 (3.8)	24 (4.2)
	Asian		107 (31.5)	40 (12.7)	118 (20.9)
	Black or African American		0	5 (1.6)	5 (0.9)
	Native Hawaiian/Other Pacific Islander		0	0	0
	White		213 (62.6)	254 (80.6)	410 (72.6)
	Multiple		6 (1.8)	4 (1.3)	8 (1.4)
Geographic region	America		54 (15.9)	138 (43.7)	179 (31.6)
	Asia		105 (30.9)	34 (10.8)	110 (19.4)
	Europe		181 (53.2)	128 (40.5)	261 (46.1)
DMARD use	Methotrexate		29 (8.5)	41 (13.0)	62 (11.0)
	Sulfasalazine		97 (28.5)	46 (14.6)	119 (21.0)
	Hydroxychloroquine		2 (0.6)	0	2 (0.4)
Prior TNFi	Used 1 TNFi		-	198 (62.9)	198 (35.0)
	Used 2 TNFi		-	117 (37.1) [a]	117 (20.7) [a]
	Inadequate Response		-	283 (89.8) [a]	-
	Intolerance		-	32 (10.2) [a]	-
NSAID/COX-2 inhibitor use		Yes	312 (91.8)	241 (76.3)	471 (83.2)
Oral corticosteroid use		Yes	32 (9.4)	36 (11.4)	59 (10.4)
HLA-B27 positive		Yes	308 (90.9)	257 (81.3)	483 (85.5)
CRP category		>5.00 mg/L	219 (64.4)	207 (65.5)	374 (66.1)
Analgesic use		Yes	45 (13.2)	97 (30.7)	142 (25.1)

Abbreviations: AS = ankylosing spondylitis; axSpA = axial spondyloarthritis; COX-2 = cyclooxygenase-2; CRP = C-reactive protein; DMARD = Disease-modified antirheumatic drug; HLA = human leukocyte antigen; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the ITT population; n = number of patients within each specific category; NSAID = nonsteroid anti-inflammatory drug; Primary AS PC = Primary Radiographic axSpA Placebo-Controlled Integrated Analysis Set; RHBV = Study I1F-MC-RHBV; RHBW = Study I1F-MC-RHBW; TNFi = tumor necrosis factor alpha inhibitors.
a One patient didn't take prior TNFi, the denominator for percentages is 315.
Source: RHBV Clinical Study Report (Week 16) Section 11.2., Table RHBV.14.6. and Table RHBV.14.7., RHBW Clinical Study Report (Week 16) Section 11.2., Table RHBW.14.6. and Table RHBW.14.7., ISE Table ISE.5.4. and Table ISE.5.5..

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

主要評価項目及び主な副次的評価項目に対して、多重性の調整を用いた有意差検定を実施した結果を表 2.7.6.1-2 及び表 2.7.6.2-2 に示す。主要評価項目（16 週時の ASAS40 反応率）及び副次的評価項目である ASAS20 反応率、ASDAS のベースラインからの変化量、BASFI のベースラインからの変化量、MRI Spine SPARCC のベースラインからの変化量、SF-36 PCS のベースラインからの変化量及び ASAS HI のベースラインからの変化量は、RHBV 試験と RHBW 試験で共通している。

2.7.3.3.2.1　ASAS 反応率

16 週時の ASAS40 反応率、ASAS20 反応率及び ASAS の各評価項目のベースラインからの平均変化量を表 2.7.3.3-6 に示す。

2.7.3.3.2.1.1　ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率

主要な第 III 相試験（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 反応率及び ASAS20 反応率は高く、優越性が認められた（表 2.7.3.3-6）。RHBV 試験では、アダリムマブ群のプラセボ群に対する治療効果の程度は、AS を対象としたアダリムマブの治験の結果と類似していた（van der Heijde et al. 2006）。RHBV 試験の継続投与期間（16～52 週時）では、IXE80 mg Q4W 継続群及び IXE80 mg Q2W 継続群のいずれも、16 週で認められた効果は 52 週時まで維持された（図 2.7.3.5-1）。RHBW 試験の継続投与期間（16～52 週）においても同様であった（図 2.7.3.5-2）。

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 反応率は高く、優越性が認められた。一方、IXE80 mg Q4W 群と IXE80 mg Q2W 群との間では、16 週時の 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。

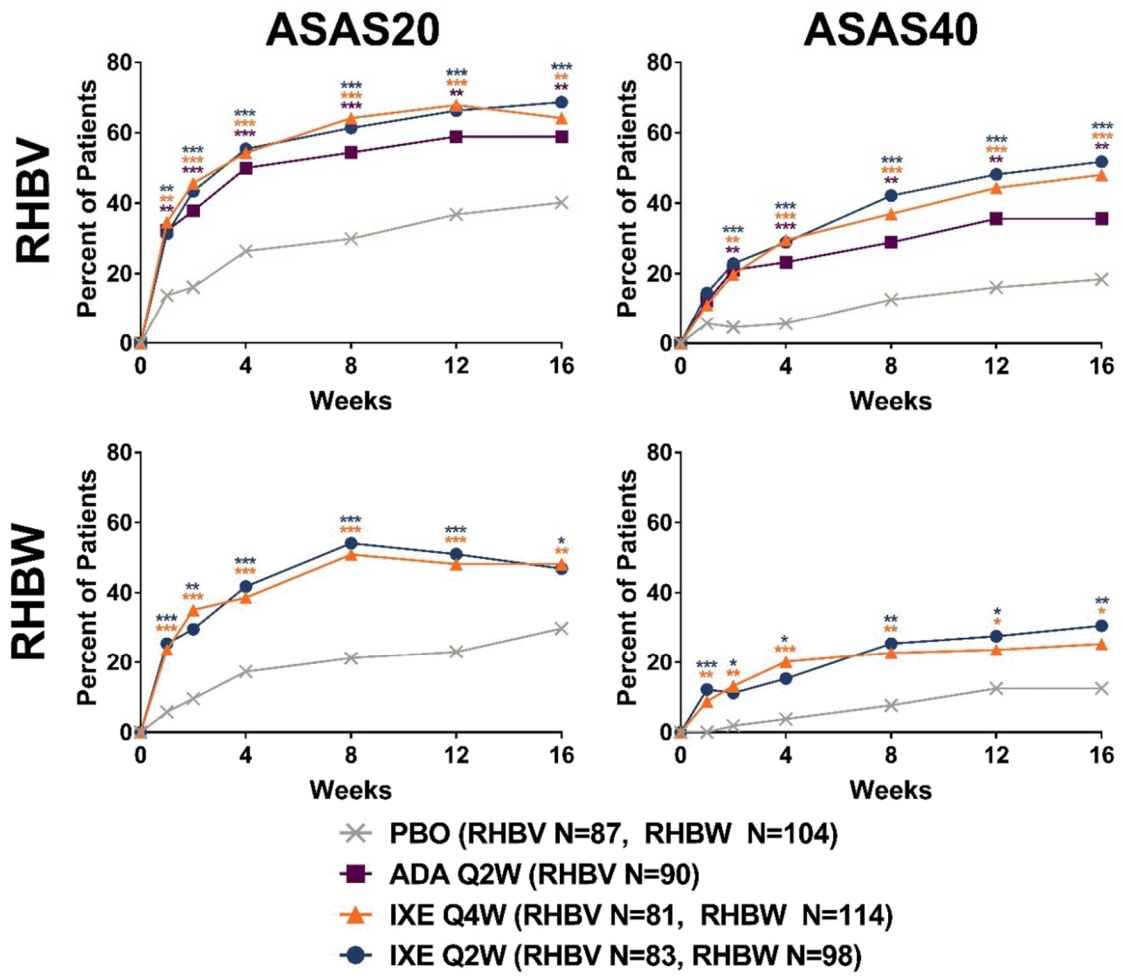
カテゴリー変数を目的変数とした MMRM モデル［5.3.5.1.1.1-RHBV Clinical Study Report (Week 16) Table RHBV.14.20.、5.3.5.1.2.1-RHBW Clinical Study Report (Week 16) Table RHBW.14.20.、5.3.5.3.1-Integrated Summary of Efficacy Table ISE.5.10.］、プラセボ多重代入法［5.3.5.1.1.1-RHBV Clinical Study Report (Week 16) Table RHBV.14.21.、5.3.5.1.2.1-RHBW Clinical Study Report (Week 16) Table RHBW.14.21.、5.3.5.3.1-Integrated Summary of Efficacy Table ISE.5.11.］及び tipping point analysis 法［5.3.5.1.1.1-RHBV Clinical Study Report (Week 16) Table RHBV.14.22.、5.3.5.1.2.1-RHBW Clinical Study Report (Week 16) Table RHBW.14.22.、5.3.5.3.1-Integrated Summary of Efficacy Table ISE.5.12.］を用いて副次的解析を実施した結果は、上述の ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率の結論を裏付けるものであった。

2.7.3.3.2.1.1.1　効果発現時期

ASAS40 反応率について、RHBV 試験では、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg 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に高く、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）。

詳細な経時的変化のデータは RHBV 試験の治験総括報告書（16 週）［5.3.5.1.1.1-RHBV Clinical Study Report (Week 16) Section 11.4.6.1.1.、Section 11.4.6.1.2.］及び RHBW 試験の治験総括報告書（16 週）［5.3.5.1.2.1-RHBW Clinical Study Report (Week 16) Section 11.4.6.1.1.、Section 11.4.6.1.2.］に要約した。



Abbreviations: ADA Q2W = adalimumab 40 mg Q2W; ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society; ITT = intent-to-treat; IXE Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; N = number of patients in the analysis population; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo; RHBV = Study I1F-MC-RHBV; RHBW = Study I1F-MC-RHBW; vs. = versus.
***p<.001 vs. PBO.
** p<.01 vs. PBO.
* p<.05 vs. PBO.
Notes: ASAS40 at Week 16 was the primary endpoint for both Studies RHBV and RHBW. ASAS20 at Week 16 was a major secondary endpoint for both Studies RHBV and RHBW.
Source: RHBV Clinical Study Report (Week 16) Section 11.4.6.1.1. and Section 11.4.6.1.2., RHBW Clinical Study Report (Week 16) Section 11.4.6.1.1 and Section 11.4.6.1.2.

図 2.7.3.3-1　16 週時までの ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率の経時的変化（NRI、ITT 解析対象集団）（RHBV 試験、RHBW 試験）

2.7.3.3.2.1.2　ASAS の各評価項目

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 週時の患者による疾患活動性の全般的評価、脊椎痛、身体機能（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（表 2.7.3.3-6）。RHBV 試験の継続投与期間

（16～52 週）では、IXE80 mg Q4W 継続群及び IXE80 mg Q2W 継続群のいずれも、16 週で認められた効果は 52 週時まで維持された（表 2.7.3.3-7）。RHBW 試験の継続投与期間（16～52 週）においても同様であった（表 2.7.3.3-7）。

Primary AS PC では、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。

ASAS の各評価項目の経時的変化の詳細は、RHBV 試験の治験総括報告書（16 週）［5.3.5.1.1.1-RHBV Clinical Study Report (Week 16) Section 11.4.6.1.5.］、RHBV 試験の治験総括報告書（52 週）［5.3.5.1.1.3-RHBV Clinical Study Report (Week 52) Section 11.4.3.2.］、RHBW 試験の治験総括報告書（16 週）［5.3.5.1.2.1-RHBW Clinical Study Report (Week 16) Section 11.4.6.1.5.］及び RHBW 試験の治験総括報告書（52 週）［5.3.5.1.2.2-RHBW Clinical Study Report (Week 52) Section 11.4.3.2.］に要約した。患者による疾患活動性の全般的評価、脊椎痛、身体機能及び炎症のベースラインからの変化量の経時的変化を検討した結果、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群のいずれも、1 週時と早い時期から盲検投与期間を通してプラセボ群よりも高い改善が認められた。

ベースライン値による欠測値の補完（modified baseline observation carried forward：mBOCF）法を使用した ANCOVA を用いて ASAS の各評価項目の副次的解析を実施した結果は、MMRM を用いた主要解析の結果と一貫していた［5.3.5.1.1.1-RHBV Clinical Study Report (Week 16) Table RHBV.14.27.、Table RHBV.14.29.、Table RHBV.14.33.、5.3.5.1.2.1-RHBW Clinical Study Report (Week 16) Table RHBW.14.27.、Table RHBW.14.29.、Table RHBW.14.33.、5.3.5.3.1-Integrated Summary of Efficacy Table ISE.5.14.、Table ISE.5.16.、Table ISE.5.18.］。

表 2.7.3.3-6 16 週時の ASAS40 反応率、ASAS20 反応率及び ASAS の各評価項目のベースラインからの平均変化量（ITT 解析対象集団）（RHBV 試験、RHBW 試験、Primary AS PC）

	RHBV				RHBW			Primary AS PC		
	PBO N=87	ADA Q2W N=90	IXE Q4W N=81	IXE Q2W N=83	PBO N=104	IXE Q4W N=114	IXE Q2W N=98	PBO N=191	IXE Q4W N=195	IXE Q2W N=181
ASAS40 (NRI)										
Response, n (%)	16 (18.4)	32 (35.6)	39 (48.1)	43 (51.8)	13 (12.5)	29 (25.4)	30 (30.6)	29 (15.2)	68 (34.9)	73 (40.3)
Diff., %		17.2 [b]	29.8 [a]	33.4 [a]		12.9 [c]	18.1 [b]		19.7 [a]	25.1 [a]
ASAS20 (NRI)										
Response, n (%)	35 (40.2)	53 (58.9)	52 (64.2)	57 (68.7)	31 (29.8)	55 (48.2)	46 (46.9)	66 (34.6)	107 (54.9)	103 (56.9)
Diff., %		18.7 [b]	24.0 [b]	28.4 [a]		18.4 [b]	17.1 [c]		20.3 [a]	22.4 [a]
Patient Global (MMRM)										
Baseline										
Mean (SD)	7.1 (1.67)	7.1 (1.71)	6.9 (1.52)	7.1 (1.64)	7.8 (1.63)	8.0 (1.63)	7.8 (1.81)	7.5 (1.68)	7.5 (1.67)	7.5 (1.77)
Change from Baseline										
LSM (SE)	-1.4 (0.24)	-2.6 (0.24)	-2.5 (0.25)	-2.8 (0.25)	-0.7 (0.23)	-2.4 (0.22)	-2.1 (0.24)	-1.1 (0.17)	-2.6 (0.17)	-2.5 (0.17)
Diff.		-1.2 [a]	-1.2 [b]	-1.5 [a]		-1.8 [a]	-1.4 [a]		-1.5 [a]	-1.4 [a]
Spinal Pain (MMRM)										
Baseline										
Mean (SD)	7.4 (1.43)	7.0 (1.56)	7.2 (1.33)	7.1 (1.52)	7.8 (1.35)	7.9 (1.48)	7.9 (1.56)	7.6 (1.40)	7.6 (1.47)	7.5 (1.58)
Change from Baseline										
LSM (SE)	-1.7 (0.24)	-2.7 (0.23)	-3.2 (0.25)	-3.2 (0.24)	-1.0 (0.24)	-2.4 (0.23)	-2.5 (0.25)	-1.4 (0.17)	-2.8 (0.17)	-2.9 (0.17)
Diff.		-1.0 [b]	-1.5 [a]	-1.5 [a]		-1.4 [a]	-1.5 [a]		-1.4 [a]	-1.5 [a]
Function (BASFI, MMRM)										
Baseline										
Mean (SD)	6.35 (1.893)	6.06 (2.085)	6.06 (1.793)	6.27 (2.064)	7.01 (1.728)	7.35 (1.779)	7.41 (1.421)	6.71 (1.830)	6.81 (1.891)	6.88 (1.830)
Change from Baseline										
LSM (SE)	-1.16 (0.215)	-2.14 (0.209)	-2.39 (0.222)	-2.43 (0.219)	-0.64 (0.215)	-1.69 (0.205)	-1.92 (0.225)	-0.97 (0.151)	-2.06 (0.150)	-2.24 (0.155)
Diff.		-0.97 [b]	-1.22 [a]	-1.27 [a]		-1.05 [a]	-1.28 [a]		-1.09 [a]	-1.27 [a]
Inflammation (MMRM)										
Baseline										
Mean (SD)	6.76 (1.554)	6.58 (1.718)	6.51 (1.631)	6.77 (1.876)	7.20 (1.771)	7.21 (1.770)	7.47 (1.654)	7.00 (1.686)	6.92 (1.744)	7.15 (1.789)
Change from Baseline										
LSM (SE)	-1.27 (0.228)	-2.67 (0.221)	-3.18 (0.235)	-2.85 (0.232)	-0.70 (0.236)	-2.42 (0.226)	-2.41 (0.246)	-1.07 (0.163)	-2.84 (0.162)	-2.72 (0.167)
Diff.		-1.40 [a]	-1.91 [a]	-1.58 [a]		-1.72 [a]	-1.71 [a]		-1.77 [a]	-1.66 [a]

Abbreviations: ADA Q2W = adalimumab 40 mg Q2W; AS = ankylosing spondylitis; ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society; axSpA = axial spondyloarthritis; BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; Diff. = difference (active minus placebo); ITT = intent-to-treat; IXE Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; LSM = least-squares mean; MMRM = mixed-effects model repeated measures; N = number of patients in the ITT population; n= number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo; Primary AS PC = Primary Radiographic

axSpA Placebo-Controlled Integrated Analysis Set; RHBV = Study I1F-MC-RHBV; RHBW = Study I1F-MC-RHBW; SD = standard deviation; SE = standard error.
a p<.001 versus PBO.
b p<.01 versus PBO.
c p<.05 versus PBO.
Notes: ASAS40 at Week 16 was the primary endpoint for both Studies RHBV and RHBW. ASAS20 at Week 16 was a major secondary endpoint for both Studies RHBV and RHBW. Comparisons between ixekizumab 80 mg Q2W and 80 mg Q4W, using the Primary AS PC, were not statistically significant for any endpoint.
Source: RHBV Clinical Study Report (Week 16) Table RHBV.14.6., Table RHBV.14.18., Table RHBV.14.26., Table RHBV.14.28., Table RHBV 14.32., RHBW Clinical Study Report (Week 16) Table RHBW.14.6., Table RHBW.14.18., Table RHBW.14.26., Table RHBW.14.28., Table RHBW.14.32., ISE Table ISE.5.4., Table ISE.5.9., Table ISE.5.13., Table ISE.5.15., Table ISE.5.17., Figure ISE.5.1..

表 2.7.3.3-7 52 週時の ASAS40 反応率、ASAS20 反応率及び ASAS の各評価項目のベースラインからの平均変化量（継続投与期間解析対象集団）（RHBV 試験、RHBW 試験）

	RHBV		RHBW	
	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=78)	IXE80Q2W/ IXE80Q2W (N=79)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=98)	IXE80Q2W/ IXE80Q2W (N=90)
ASAS40 (NRI)				
Response, n (%)	43 (55.1)	42 (53.2)	39 (39.8)	30 (33.3)
ASAS20 (NRI)				
Response, n (%)	53 (67.9)	59 (74.7)	60 (61.2)	47 (52.2)
Patient Global (mBOCF) *a				
Baseline				
Mean (SD)	6.9 (1.51)	7.1 (1.61)	7.9 (1.65)	7.8 (1.71)
Change from Baseline				
Mean (SD)	-3.2 (2.79)	-3.4 (2.48)	-3.0 (2.83)	-2.6 (2.77)
Spinal Pain (mBOCF) *a				
Baseline				
Mean (SD)	7.2 (1.32)	7.2 (1.50)	7.9 (1.46)	7.8 (1.56)
Change from Baseline				
Mean (SD)	-3.8 (2.67)	-3.7 (2.46)	-3.1 (2.73)	-2.8 (2.72)
Function (BASFI, mBOCF) *a				
Baseline				
Mean (SD)	6.14 (1.756)	6.28 (2.078)	7.18 (1.788)	7.40 (1.390)
Change from Baseline				
Mean (SD)	-2.93 (2.412)	-2.88 (2.426)	-2.38 (2.475)	-2.29 (2.333)
Inflammation (mBOCF) *a				
Baseline				
Mean (SD)	6.56 (1.616)	6.82(1.874)	7.10 (1.643)	7.37 (1.655)
Change from Baseline				
Mean (SD)	-3.51 (2.716)	-3.53 (2.347)	-2.85 (2.541)	-2.99 (2.641)

Abbreviations: ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society; BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; mBOCF = modified baseline observation carried forward; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; SD = standard deviation.
*a - Baseline is defined as the last non-missing assessment recorded on or prior to the date of first study drug injection at Week 0 (Visit 2).
Source: RHBV Clinical Study Report (Week 52) Table RHBV.14.24., Table RHBV.14.27., Table RHBV.14.28., Table RHBV.14.30.
Source: RHBW Clinical Study Report (Week 52) Table RHBW.14.22., Table RHBW.14.26., Table RHBW.14.27., Table RHBW.14.29.

2.7.3.3.2.2 hs-CRP

16 週時の hs-CRP のベースラインからの平均変化量を表 2.7.3.3-8 に示す。

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 hs-CRP 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。RHBV 試験の継続投与期間（16～52 週）では、IXE80 mg Q4W 継続群及び IXE80 mg Q2W 継続群のいずれも、16 週で認められた効果は 52 週時まで維持された（表 2.7.3.3-9）。RHBW 試験の継続投与期間（16～52 週）においても同様であった。

Primary AS PC では、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群のいずれも、16 週時の hs-CRP 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、hs-CRP のベースラインからの改善に差は認められなかった。

詳細な経時的変化のデータは、RHBV 試験の治験総括報告書（16 週）［5.3.5.1.1.1-RHBV Clinical Study Report (Week 16) Table RHBV.14.30.］、RHBV 試験の治験総括報告書（52 週）［5.3.5.1.1.3-RHBV Clinical Study Report (Week 52) Table RHBV.14.14.］、RHBW 試験の治験総括報告書（16 週）［5.3.5.1.2.1-RHBW Clinical Study Report (Week 16) Table RHBW.14.30.］、RHBW 試験の治験総括報告書（52 週）［5.3.5.1.2.2-RHBW Clinical Study Report (Week 52) Table RHBW.14.28.］及び ISE（5.3.5.3.1-Integrated Summary of Efficacy Table ISE.5.19.）に要約した。hs-CRP のベースラインからの変化量の経時的変化を検討した結果、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群のいずれも、1 週時と早い時期から 16 週時までの盲検投与期間を通してプラセボ群よりも高い改善が認められた。

表 2.7.3.3-8 16 週時の hs-CRP のベースラインからの平均変化量（MMRM、ITT 解析対象集団）（RHBV 試験、RHBW 試験、Primary AS PC）

	RHBV				RHBW			Primary AS PC		
	PBO N=87	ADA Q2W N=90	IXE Q4W N=81	IXE Q2W N=83	PBO N=104	IXE Q4W N=114	IXE Q2W N=98	PBO N=191	IXE Q4W N=195	IXE Q2W N=181
hs-CRP										
Baseline										
Mean (SD)	15.97 (21.026)	12.46 (17.614)	12.19 (13.296)	13.40 (15.251)	16.02 (22.333)	20.16 (34.349)	16.95 (19.782)	16.00 (21.694)	16.85 (27.851)	15.32 (17.889)
Change from Baseline										
LSM (SE)	1.43 (1.924)	-7.20 (1.869)	-5.21 (1.980)	-6.57 (1.958)	9.72 (2.738)	-11.10 (2.619)	-8.12 (2.883)	4.18 (1.302)	-9.73 (1.293)	-10.07 (1.331)
Diff.		-8.63 [b]	-6.64 [c]	-7.99 [b]		-20.82 [a]	-17.84 [a]		-13.90 [a]	-14.25 [a]

Abbreviations: ADA Q2W = adalimumab 40 mg Q2W; AS = ankylosing spondylitis; axSpA = axial spondyloarthritis; hs-CRP = high sensitivity C-reactive protein; ITT = intent-to-treat; IXE Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; LSM = least-squares mean; MMRM = mixed-effects model repeated measures; N = number of patients in the ITT population; PBO = placebo; Primary AS PC = Primary Radiographic axSpA Placebo-Controlled Integrated Analysis Set; RHBV = Study I1F-MC-RHBV; RHBW = Study I1F-MC-RHBW; SD = standard deviation; SE = standard error.
a p<.001 versus PBO.
b p<.01 versus PBO.
c P<.05 versus PBO.
Notes: Comparisons between ixekizumab 80 mg Q2W and 80 mg Q4W, using the Primary AS PC, were not statistically significant for any endpoint.
Source: RHBV Clinical Study Report (Week 16) Table RHBV.14.6., Table RHBV.14.30., RHBW Clinical Study Report (Week 16) Table RHBW.14.6., Table RHBW.14.30., ISE Table ISE.5.4., Table ISE.5.19..

表 2.7.3.3-9 52 週時の hs-CRP のベースラインからの平均変化量（mBOCF、継続投与期間解析対象集団）（RHBV 試験、RHBW 試験）

	RHBV		RHBW	
	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=78)	IXE80Q2W/ IXE80Q2W (N=79)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=98)	IXE80Q2W/ IXE80Q2W (N=90)
hs-CRP (mBOCF)				
Baseline				
Mean (SD)	12.50 (13.451)	13.03 (15.171)	19.48 (34.136)	17.08 (20.441)
Change from Baseline				
Mean (SD)	-9.52 (12.511)	-9.99 (14.774)	-11.80 (33.259)	-10.48 (19.602)

Abbreviations: hs-CRP = high sensitivity C-reactive protein; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; mBOCF = modified baseline observation carried forward; N = number of patients in the analysis population; SD = standard deviation.
Note: Baseline is defined as the last non-missing assessment recorded on or prior to the date of first study drug injection at Week 0 (Visit 2).
Source: RHBV Clinical Study Report (Week 52) Table RHBV.14.29.
Source: RHBW Clinical Study Report (Week 52) Table RHBW.14.28.

2.7.3.3.2.3 BASDAI

16 週時の BASDAI のベースラインからの平均変化量及び BASDAI50 反応率を表 2.7.3.3-10 に示す。

2.7.3.3.2.3.1 BASDAI（ベースラインからの変化量）

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 BASDAI 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（表 2.7.3.3-10）。RHBV 試験の継続投与期間（16～52 週）では、IXE80 mg Q4W 継続群及び IXE80 mg Q2W 継続群のいずれも、16 週で認められた効果は 52 週時まで維持された（表 2.7.3.3-11）。RHBW 試験の継続投与期間（16～52 週）においても同様であった（表 2.7.3.3-11）。

Primary AS PC では、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群のいずれも、16 週時の BASDAI 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、BASDAI のベースラインからの改善に差は認められなかった。

詳細な経時的変化のデータは、RHBV 試験の治験総括報告書（16 週）［5.3.5.1.1.1-RHBV Clinical Study Report (Week 16) Table RHBV.14.32.］、RHBV 試験の治験総括報告書（52 週）［5.3.5.1.1.3-RHBV Clinical Study Report (Week 52) Table RHBV.14.15.］、RHBW 試験の治験総括報告書（16 週）［5.3.5.1.2.1-RHBW Clinical Study Report (Week 16) Table RHBW.14.32.］、RHBW 試験の治験総括報告書（52 週）［5.3.5.1.2.2-RHBW Clinical Study Report (Week 52) Table RHBW.14.29.］及び ISE（5.3.5.3.1-Integrated Summary of Efficacy Table ISE.5.17.）に要約した。

2.7.3.3.2.3.2 BASDAI50 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、16 週時の BASDAI50 反応率は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.3.3-10）。RHBV 試験の継続投与期間（16～52 週）では、IXE80 mg Q4W 継続群及び IXE80 mg Q2W 継続群のいずれも、16 週で認められた効果は 52 週時まで維持された（表 2.7.3.3-11）。RHBW 試験の継続投与期間（16～52 週）においても同様であった（表 2.7.3.3-11）。

Primary AS PC では、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群のいずれも、16 週時の BASDAI50 反応率は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。一方、IXE80 mg Q4W 群と IXE80 mg Q2W 群との間では、BASDAI50 反応率に差は認められなかった。

詳細な経時的変化のデータは、RHBV 試験の治験総括報告書（16 週）［5.3.5.1.1.1-RHBV Clinical Study Report (Week 16) Table RHBV.14.34.］、RHBV 試験の治験総括報告書（52 週）［5.3.5.1.1.3-RHBV Clinical Study Report (Week 52) Table RHBV.14.16.］、RHBW 試験の治験総括報告書（16 週）［5.3.5.1.2.1-RHBW Clinical Study Report (Week 16) Table RHBW.14.34.］、RHBW 試験の治験総括報告書（52 週）［5.3.5.1.2.2-RHBW Clinical Study Report (Week 52) Table RHBW.14.30.］及び ISE（5.3.5.3.1-Integrated Summary of Efficacy Table ISE.5.21.）に要約した。

2.7.3.3.2.4 ASDAS

16 週時の ASDAS のベースラインからの平均変化量及び ASDAS の疾患活動性別の達成率を表 2.7.3.3-10 に示す。

2.7.3.3.2.4.1 ASDAS（ベースラインからの変化量）

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 ASDAS 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（表 2.7.3.3-10）。RHBV 試験の継続投与期間（16～52 週）では、IXE80 mg Q4W 継続群及び IXE80 mg Q2W 継続群のいずれも、16 週で認められた効果は 52 週時まで維持された（表 2.7.3.3-11）。RHBW 試験の継続投与期間（16～52 週）においても同様であった（表 2.7.3.3-11）。

Primary AS PC では、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群のいずれも、16 週時の ASDAS 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、ASDAS のベースラインからの改善に差は認められなかった。

詳細な経時的変化のデータは、RHBV 試験の治験総括報告書（16 週）［5.3.5.1.1.1-RHBV Clinical Study Report (Week 16) Table RHBV.14.36.］、RHBV 試験の治験総括報告書（52 週）［5.3.5.1.1.3-RHBV Clinical Study Report (Week 52) Table RHBV.14.17.］、RHBW 試験の治験総括報告書（16 週）［5.3.5.1.2.1-RHBW Clinical Study Report (Week 16) Table RHBW.14.36.］、RHBW 試験の治験総括報告書（52 週）［5.3.5.1.2.2-RHBW Clinical Study Report (Week 52) Table RHBW.14.31.］及び ISE（5.3.5.3.1-Integrated Summary of Efficacy Table ISE.5.23.）に要約した。

2.7.3.3.2.4.2 ASDAS（疾患活動性）

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 ASDAS<2.1 達成率、並びに臨床的に重要な改善及び大き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（表 2.7.3.3-10）。なお、臨床的に重要な改善は 1.1 単位以上の変化、大きな改善は 2.0 単位以上の変化とした（Machado et al. 2011b）。また、RHBV 試験では、16 週時の ASDAS IN 達成率は、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統計学的に有意に高かった。

RHBV 試験の継続投与期間（16～52 週）では、IXE80 mg Q4W 継続群及び IXE80 mg Q2W 継続群のいずれも、16 週で認められた効果は 52 週時まで維持された（表 2.7.3.3-11）。RHBW 試験の継続投与期間（16～52 週）においても同様であった（表 2.7.3.3-11）。

Primary AS PC では、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群のいずれも、16 週時の ASDAS<2.1 達成率、ASDAS IN 達成率、並びに臨床的に重要な改善及び大き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。一方、IXE80 mg Q4W 群と IXE80 mg Q2W 群との間では、ASDAS の各指標の達成率、又は改善の指標を満たした被験者の割合のいずれでも差は認められなかった。

詳細な経時的変化のデータは、RHBV 試験の治験総括報告書（16 週）［5.3.5.1.1.1-RHBV Clinical Study Report (Week 16) Table RHBV.14.40.、Table RHBV.14.41.、Table RHBV.14.42.］、RHBV 試験の治験総括報告書（52 週）［5.3.5.1.1.3-RHBV Clinical Study Report (Week 52) Table RHBV.14.18.、 Table RHBV.14.19.］、及び RHBW 試験の治験総括報告書（16 週）［5.3.5.1.2.1-RHBW Clinical Study Report (Week 16) Table RHBW.14.40. 、 Table RHBW.14.41. 、 Table RHBW.14.43.］、RHBW 試験の治験総括報告書（52 週）［5.3.5.1.2.2-RHBW Clinical Study Report

(Week 52) Table RHBW.14.32.、Table RHBW.14.33.］、並びに ISE（5.3.5.3.1-Integrated Summary of Efficacy Table ISE.5.27.）に要約した。

2.7.3.3.2.5　BASMI Linear

16 週時の BASMI Linear スコアのベースラインからの平均変化量を表 2.7.3.3-10 に示す。

RHBV 試験では、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群のいずれも、16 週時の BASMI linear 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、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群のいずれも、16 週時の BASMI linear スコアのベースラインからの変化量に数値的な改善が認められ、IXE80 mg Q4W 群で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。

RHBV 試験の継続投与期間（16～52 週）では、IXE80 mg Q4W 継続群及び IXE80 mg Q2W 継続群のいずれも、16 週で認められた効果は 52 週時まで維持された（表 2.7.3.3-11）。RHBW 試験の継続投与期間（16～52 週）においても同様であった（表 2.7.3.3-11）。

Primary AS PC では、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群のいずれも、16 週時の BASMI linear 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、BASMI linear 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。

2.7.3.3.2.6　MRI SIJ SPARCC 及び MRI Spine SPARCC

16 週時の MRI SIJ SPARCC 及び MRI Spine SPARCC のベースラインからの平均変化量を表 2.7.3.3-10 に示す。

MRI SIJ SPARCC は RHBV 試験のみで収集された。一方、MRI Spine SPARCC は RHBV 試験及び RHBW 試験のいずれでも収集された。MRI で評価されたベースラインの脊椎の炎症は、RHBW 試験の TNFi による治療経験がある被験者集団でより低かった。ベースラインの脊椎の炎症は RHBV 試験と RHBW 試験の間で明らかに差があるため、これら 2 試験の MRI による評価結果を併合しなかった。また、RHBW 試験の MRI による評価は、別途規定した一部の被験者（ITT 解析対象集団の約 50%）のみで実施した。

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 MRI Spine SPARCC 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、RHBV 試験では、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群のいずれも、16 週時の MRI SIJ SPARCC 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。

RHBV 試験の継続投与期間（16～52 週）では、IXE80 mg Q4W 継続群及び IXE80 mg Q2W 継続群のいずれも、16 週で認められた効果は 52 週時まで維持された（表 2.7.3.3-11）。

表 2.7.3.3-10　16 週時の BASDAI のベースラインからの平均変化量、BASDAI50 反応率、ASDAS のベースラインからの平均変化量、ASDAS の疾患活動性別の達成率、BASMI Linear スコアのベースラインからの平均変化量、並びに MRI SIJ SPARCC 及び MRI Spine SPARCC のベースラインからの平均変化量（ITT 解析対象集団）（RHBV 試験、RHBW 試験、Primary AS PC）

	RHBV				RHBW			Primary AS PC		
	PBO N=87	ADA Q2W N=90	IXE Q4W N=81	IXE Q2W N=83	PBO N=104	IXE Q4W N=114	IXE Q2W N=98	PBO N=191	IXE Q4W N=195	IXE Q2W N=181
BASDAI (MMRM)										
Baseline										
Mean (SD)	6.81 (1.222)	6.65 (1.468)	6.75 (1.320)	6.69 (1.576)	7.32 (1.256)	7.54 (1.343)	7.46 (1.292)	7.09 (1.263)	7.21 (1.386)	7.11 (1.475)
Change from Baseline										
LSM (SE)	-1.39 (0.217)	-2.45 (0.211)	-2.92 (0.224)	-2.68 (0.220)	-0.92 (0.212)	-2.17 (0.202)	-2.09 (0.221)	-1.23 (0.150)	-2.57 (0.149)	-2.45 (0.153)
Diff.		-1.06 [a]	-1.54 [a]	-1.29 [a]		-1.24 [a]	-1.16 [a]		-1.34 [a]	-1.23 [a]
BASDAI50 (NRI)										
Response, n (%)	15 (17.2)	29 (32.2)	34 (42.0)	36 (43.4)	10 (9.6)	25 (21.9)	23 (23.5)	25 (13.1)	59 (30.3)	59 (32.6)
Diff., %		15.0 [c]	24.7 [a]	26.1 [a]		12.3 [c]	13.9 [c]		17.2 [a]	19.5 [a]
ASDAS (MMRM)										
Baseline										
Mean (SD)	3.89 (0.737)	3.68 (0.849)	3.71 (0.739)	3.77 (0.787)	4.05 (0.811)	4.15 (0.858)	4.19 (0.767)	3.98 (0.781)	3.97 (0.838)	4.00 (0.802)
Change from Baseline										
LSM (SE)	-0.46 (0.099)	-1.30 (0.096)	-1.43 (0.102)	-1.37 (0.101)	-0.11 (0.099)	-1.16 (0.094)	-1.13 (0.103)	-0.33 (0.068)	-1.33 (0.068)	-1.31 (0.070)
Diff.		-0.84 [a]	-0.97 [a]	-0.91 [a]		-1.05 [a]	-1.03 [a]		-1.00 [a]	-0.98 [a]
ASDAS<2.1 (NRI)										
Response, n (%)	11 (12.6)	34 (37.8)	35 (43.2)	35 (42.2)	5 (4.8)	20 (17.5)	16 (16.3)	16 (8.4)	55 (28.2)	51 (28.2)
Diff., %		25.1 [a]	30.6 [a]	29.5 [a]		12.7 [b]	11.5 [b]		19.8 [a]	19.8 [a]
ASDAS Inactive Disease (NRI)										
Response, n (%)	2 (2.3)	14 (15.6)	13 (16.0)	9 (10.8)	1 (1.0)	4 (3.5)	5 (5.1)	3 (1.6)	17 (8.7)	14 (7.7)
Diff., %		13.3 [b]	13.8 [b]	8.5 [c]		2.5	4.1		7.1 [b]	6.2 [c]
ASDAS Clinically Important Improvement from Baseline (NRI)										
Response, n (%)	20 (23.0)	49 (54.4)	50 (61.7)	50 (60.2)	18 (17.3)	51 (44.7)	48 (49.0)	38 (19.9)	101 (51.8)	98 (54.1)
Diff., %		31.5 [a]	38.7 [a]	37.3 [a]		27.4 [a]	31.7 [a]		31.9 [a]	34.2 [a]
ASDAS Major Improvement from Baseline (NRI)										
Response, n (%)	4 (4.6)	21 (23.3)	24 (29.6)	19 (22.9)	4 (3.8)	18 (15.8)	21 (21.4)	8 (4.2)	42 (21.5)	40 (22.1)
Diff., %		18.7 [a]	25.0 [a]	18.3 [b]		11.9 [b]	17.6 [b]		17.3 [a]	17.9 [a]
BASMI (MMRM)										
Baseline										
Mean (SD)	4.51 (1.482)	4.21 (1.542)	3.87 (1.477)	4.02 (1.427)	4.88 (1.555)	4.68 (1.538)	4.76 (1.577)	4.72 (1.530)	4.34 (1.561)	4.42 (1.550)
Change from Baseline										
LSM (SE)	-0.08 (0.083)	-0.45 (0.080)	-0.50 (0.086)	-0.41 (0.084)	-0.05 (0.094)	0.35 (0.090)	-0.22 (0.098)	-0.10 (0.062)	-0.44 (0.061)	-0.34 (0.063)
Diff.		-0.37 [b]	-0.42 [a]	-0.33 [b]		0.30 [c]	-0.17		-0.35 [a]	-0.24 [b]

	RHBV				RHBW			Primary AS PC		
	PBO N=87	ADA Q2W N=90	IXE Q4W N=81	IXE Q2W N=83	PBO N=104	IXE Q4W N=114	IXE Q2W N=98	PBO N=191	IXE Q4W N=195	IXE Q2W N=181
MRI SIJ SPARCC Score (ANCOVA)										
Baseline										
Mean (SD)	4.98 (9.574)	4.73 (11.204)	4.53 (9.051)	6.43 (10.873)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Change from Baseline										
LSM (SE)	0.92 (0.582)	-4.21 (0.568)	-3.97 (0.590)	-4.25 (0.591)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Diff.		-5.13 [a]	-4.89 [a]	-5.17 [a]	NA	NA	NA	NA	NA	NA
MRI Spine SPARCC Score (ANCOVA)										
Baseline										
Mean (SD)	15.80 (21.197)	19.98 (28.438)	14.53 (20.555)	16.60 (23.836)	6.37 (10.246)	8.30 (16.002)	11.14 (20.254)	NA	NA	NA
Change from Baseline										
LSM (SE)	-1.51 (1.147)	-11.57 (1.113)	-11.02 (1.160)	-9.58 (1.168)	3.29 (1.402)	-2.99 (1.384)	-3.97 (1.534)	NA	NA	NA
Diff.		-10.07 [a]	-9.51 [a]	-8.08 [a]		-6.29 [b]	-7.27 [a]	NA	NA	NA

Abbreviations: ADA Q2W = adalimumab 40 mg Q2W; ANCOVA = analysis of covariance; AS = ankylosing spondylitis; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; axSpA = axial spondyloarthritis; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASMI = Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; Diff. = difference (active minus placebo); ITT = intent-to-treat; IXE Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; LSM = least-squares mean; MMRM = mixed-effects model repeated measures; MRI = magnetic resonance imaging; N = number of patients in the ITT population; n= number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo; Primary AS PC = Primary Radiographic axSpA Placebo-Controlled Integrated Analysis Set; RHBV = Study I1F-MC-RHBV; RHBW = Study I1F-MC-RHBW; SD = standard deviation; SE = standard error; SIJ = sacroiliac joint; SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada.

a p<.001 versus PBO.

b p<.01 versus PBO.

c p<.05 versus PBO.

Notes: Change from baseline in BASDAI at Week 16 was a major secondary endpoint for Study RHBW. BASDAI50 at Week 16 was a major secondary endpoint for Study RHBV. Change from baseline in ASDAS at Week 16 was a major secondary endpoint for both Studies RHBV and RHBW. The percentage of patients achieving ASDAS inactive disease at Week 16 was a major secondary endpoint for Study RHBV. The percentage of patients achieving ASDAS<2.1 at Week 16 was a post-hoc analysis for Study RHBV and a major secondary endpoint for Study RHBW. Comparisons between ixekizumab 80 mg Q2W and 80 mg Q4W, using the Primary AS PC, were not statistically significant for any endpoint. Only patients with baseline and Week 16 MRI scores are included in analyses of MRI SIJ and Spine SPARCC scores. Change from baseline in MRI Spine SPARCC Score at Week 16 was a major secondary endpoint for both Studies RHBV and RHBW.

Source: RHBV Clinical Study Report (Week 16) Table RHBV.14.6., Table RHBV.14.32., Table RHBV.14.34., RHBV.14.36., Table RHBV.14.40., Table RHBV.14.41., Table RHBV.14.42., Table RHBV.14.43., Table RHBV.14.45., Table RHBV.14.47., RHBW Clinical Study Report (Week 16) Table RHBW.14.6., Table RHBW.14.32., Table RHBW.14.34., RHBW.14.36., Table RHBW.14.40., Table RHBW.14.41., Table RHBW.14.43., Table RHBW.14.44., Table RHBW.14.46., ISE Table ISE.5.4., Table ISE 5.17., Table ISE.5.21., Table ISE.5.23., Table ISE.5.27., Table ISE.5.29., Figure ISE.5.2., Figure ISE.5.3..

表 2.7.3.3-11 52 週時の BASDAI のベースラインからの平均変化量、BASDAI50 反応率、ASDAS のベースラインからの平均変化量、ASDAS の疾患活動性別の達成率、BASMI Linear スコアのベースラインからの平均変化量、並びに MRI SIJ SPARCC 及び MRI Spine SPARCC のベースラインからの平均変化量（継続投与期間解析対象集団）（RHBV 試験、RHBW 試験）

	RHBV		RHBW	
	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=78)	IXE80Q2W/ IXE80Q2W (N=79)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=98)	IXE80Q2W/ IXE80Q2W (N=90)
BASDAI (mBOCF)				
Baseline*a				
Mean (SD)	6.81 (1.297)	6.72 (1.585)	7.42 (1.286)	7.37 (1.237)
Change from Baseline				
Mean (SD)	-3.42 (2.413)	-3.16 (2.302)	-2.77 (2.327)	-2.53 (2.331)
BASDAI50 (NRI)				
Response, n (%)	43 (55.1)	38 (48.1)	31 (31.6)	27 (30.0)
ASDAS (mBOCF)				
Baseline*a				
Mean (SD)	3.74 (0.733)	3.77 (0.784)	4.10 (0.821)	4.17 (0.774)
Change from Baseline				
Mean (SD)	-1.70 (1.138)	-1.65 (1.021)	-1.35 (1.100)	-1.36 (1.185)
ASDAS<2.1 (NRI)				
Response, n (%)	43 (55.1)	43 (54.4)	27 (27.6)	24 (26.7)
ASDAS Inactive Disease (NRI)				
Response, n (%)	18 (23.1)	16 (20.3)	10 (10.2)	4 (4.4)
ASDAS Clinically Important Improvement from Baseline (NRI)				
Response, n (%)	51 (65.4)	51 (64.6)	53 (54.1)	44 (48.9)
ASDAS Major Improvement from Baseline (NRI)				
Response, n (%)	30 (38.5)	29 (36.7)	27 (27.6)	26 (28.9)
BASMI Linear (mBOCF)				
Baseline*a				
Mean (SD)	3.90 (1.486)	4.00 (1.417)	4.61 (1.528)	4.71 (1.492)
Change from Baseline				
Mean (SD)	-0.57 (1.022)	-0.54 (0.844)	-0.30 (1.052)	-0.45 (0.920)
MRI SIJ SPARCC Score (mBOCF)				
Baseline*b				
Mean (SD)	4.50 (8.639)	5.21 (8.261)	NA	NA
Change from Baseline				
Mean (SD)	-3.01 (8.354)	-4.00 (7.303)	NA	NA
MRI Spine SPARCC Score (mBOCF)				
Baseline*b				
Mean (SD)	12.79 (18.638)	13.66 (24.759)	NA	NA
Change from Baseline				
Mean (SD)	-8.46 (16.698)	-8.59 (16.014)	NA	NA

Abbreviations: ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASMI = Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; mBOCF = modified baseline observation carried forward; MRI = magnetic resonance imaging; N = number of patients in the analysis population; n= number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; SD = standard deviation; SIJ = sacroiliac joint; SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada.
*a - Baseline is defined as the last non-missing assessment recorded on or prior to the date of first study drug injection at Week 0 (Visit 2).
*b - Baseline refers to data obtained within the window of Week 0 injection date - 42 days and Week 0 injection date + 14 days.
Week 52 refers to the data obtained during Week 52 injection date +/- 30 days.
Source: RHBV Clinical Study Report (Week 52), Table RHBV.14.30., Table RHBV.14.31., Table RHBV.14.32., Table RHBV.14.33., Table RHBV.14.34., Table RHBV.14.35., Table RHBV.14.36., Table RHBV.14.37.

Source: RHBW Clinical Study Report (Week 52) Table RHBW.14.29., Table RHBW.14.30., Table RHBW.14.31., Table RHBW.14.32., Table RHBW.14.33., Table RHBW.14.34.

2.7.3.3.2.7 健康関連アウトカム

16 週時の SF-36 PCS、SF-36 MCS 及び ASAS HI のベースラインからの平均変化量、ASAS HI がベースラインから 3 点以上改善した被験者の割合、並びに ASAS HI で良好な健康状態（ベースライン後に 5 点以下）を達成した被験者の割合を表 2.7.3.3-12 に示す。

2.7.3.3.2.7.1 SF-36

2.7.3.3.2.7.1.1 身体的健康度のサマリースコア（PCS）

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（表 2.7.3.3-12）。RHBV 試験の継続投与期間（16～52 週）では、IXE80 mg Q4W 継続群及び IXE80 mg Q2W 継続群のいずれも、16 週で認められた効果は 52 週時まで維持された（表 2.7.3.3-13 ）。RHBW 試験の継続投与期間（16～52 週）においても同様であった（表 2.7.3.3-13）。

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。一方、IXE80 mg Q4W 群と IXE80 mg Q2W 群との間では、SF-36 PCS のベースラインからの改善に差は認められなかった。

2.7.3.3.2.7.1.2 精神的健康度のサマリースコア（MCS）

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 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統計学的に有意な改善は認められなかったが、数値的な改善が認められた（表 2.7.3.3-12）。RHBV 試験の継続投与期間（16～52 週）では、IXE80 mg Q4W 継続群及び IXE80 mg Q2W 継続群のいずれも、16 週で認められた効果は 52 週時まで維持された（表 2.7.3.3-13）。RHBW 試験の継続投与期間（16～52 週）においても同様であった（表 2.7.3.3-13）。

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 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統計学的に有意な改善は認められなかったが、数値的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、SF-36 MCS のベースラインからの改善に差は認められなかった。

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 はすべての投与群を通じていずれも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。

2.7.3.3.2.7.2 ASAS HI

2.7.3.3.2.7.2.1 ベースラインからの変化量

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

（表 2.7.3.3-12）。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。RHBV 試験の継続投与期間（16～52 週）では、IXE80 mg Q4W 継続群及び IXE80 mg Q2W 継続群のいずれも、16 週で認められた効果は 52 週時まで維持された（表 2.7.3.3-13）。RHBW 試験の継続投与期間（16～52 週）においても同様であった（表 2.7.3.3-13）。

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。

2.7.3.3.2.7.2.2 ベースラインから 3 点以上（検出可能な最小変化量）改善した被験者の割合

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 スコアがベースラインから 3 点以上（検出可能な最小変化量）改善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（表 2.7.3.3-12）。IXE80 mg Q4W 群と IXE80 mg Q2W 群との間で、ASAS HI スコアがベースラインから 3 点以上改善した被験者の割合に差は認められなかった。

表 2.7.3.3-12 16 週時の SF-36 PCS、SF-36 MCS 及び ASAS HI のベースラインからの平均変化量、ASAS HI がベースラインから 3 点以上改善した被験者の割合、並びに ASAS HI で良好な健康状態（ベースライン後に 5 点以下）を達成した被験者の割合（ITT 解析対象集団）（RHBV 試験、RHBW 試験、Primary AS PC）

	RHBV				RHBW			Primary AS PC		
	PBO N=87	ADA Q2W N=90	IXE Q4W N=81	IXE Q2W N=83	PBO N=104	IXE Q4W N=114	IXE Q2W N=98	PBO N=191	IXE Q4W N=195	IXE Q2W N=181
SF-36 PCS, Change from Baseline (MMRM)										
Baseline										
Mean (SD)	31.95 (8.331)	33.49 (8.254)	33.99 (7.490)	34.14 (7.618)	30.56 (7.755)	27.47 (8.263)	27.86 (7.280)	31.19 (8.030)	30.18 (8.560)	30.74 (8.053)
Change from Baseline										
LSM (SE)	3.64 (0.753)	6.90 (0.731)	7.70 (0.777)	7.97 (0.767)	1.36 (0.815)	6.58 (0.776)	6.12 (0.847)	2.91 (0.545)	7.40 (0.543)	7.38 (0.556)
Diff.		3.26 [b]	4.05 [a]	4.33 [a]		5.21 [a]	4.76 [a]		4.50 [a]	4.47 [a]
SF-36 MCS, Change from Baseline (MMRM)										
Baseline										
Mean (SD)	49.85 (10.825)	48.37 (12.424)	50.38 (12.255)	46.28 (12.638)	46.21 (12.630)	45.92 (12.328)	44.53 (12.664)	47.86 (11.955)	47.77 (12.463)	45.34 (12.647)
Change from Baseline										
LSM (SE)	2.12 (0.843)	2.56 (0.823)	2.75 (0.876)	2.57 (0.865)	2.74 (0.945)	3.51 (0.907)	3.65 (0.992)	2.63 (0.628)	3.31 (0.627)	3.39 (0.642)
Diff.		0.43	0.63	0.45		0.77	0.91		0.68	0.75
ASAS HI, Change from Baseline (MMRM)										
Baseline										
Mean (SD)	8.12 (3.506)	8.22 (3.741)	7.48 (3.343)	8.36 (3.611)	9.00 (3.492)	9.96 (3.701)	10.13 (3.600)	8.60 (3.517)	8.93 (3.754)	9.32 (3.702)

Change from Baseline										
LSM (SE)	-1.25 (0.300)	-2.30 (0.292)	-2.36 (0.311)	-2.74 (0.306)	-0.89 (0.338)	-1.92 (0.322)	-1.58 (0.352)	-1.19 (0.225)	-2.23 (0.223)	-2.27 (0.229)
Diff.		-1.05 [c]	-1.11 [c]	-1.49 [a]		-1.03 [c]	-0.69		-1.05 [b]	-1.09 [a]
ASAS HI, ≥3 Improvement from Baseline (NRI)										
Response, n (%)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	52 (27.7)	74 (38.3)	76 (43.2)
Diff., %	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		10.7 [c]	15.5 [b]
ASAS HI, Percent of patients reaching good health state (≤5postbaseline) (NRI)										
Response, n (%)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	29 (19.6)	49 (32.0)	46 (29.7)
Diff., %	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		12.4 [b]	10.1 [c]

Abbreviations: ADA Q2W = adalimumab 40 mg Q2W; AS = ankylosing spondylitis; ASAS HI = Assessment of Spondyloarthritis International Society Health Index; axSpA = axial spondyloarthritis; Diff. = difference (active minus placebo); ITT = intent-to-treat; IXE Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; LSM = least-squares mean; MCS = mental component summary; MMRM = mixed-effects model repeated measures; N = number of patients in the ITT population; n = number of patients within each specific category; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo; Primary AS PC = Primary Radiographic axSpA Placebo-Controlled Integrated Analysis Set; PCS = physical component summary; RHBV = Study I1F-MC-RHBV; RHBW = Study I1F-MC-RHBW; SD = standard deviation; SE = standard error; SF-36 = Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey.

a p<.001 versus PBO.

b p<.01 versus PBO.

c p<.05 versus PBO.

Notes: Comparisons between ixekizumab 80 mg Q2W and 80 mg Q4W, using the Primary AS PC, were not statistically significant for any endpoint.

Source: RHBV Clinical Study Report (Week 16), Table RHBV.14.6., Table RHBV.14.56., Table RHBV.14.58., RHBW Clinical Study Report (Week 16), Table RHBW.14.6., Table RHBW.14.55., Table RHBW.14.57., ISE Table ISE.5.4., Table ISE.5.31., Table ISE.5.33., Table ISE.5.35., Table ISE.5.36..

表 2.7.3.3-13 52 週時の SF-36 PCS、SF-36 MCS 及び ASAS HI のベースラインからの平均変化量（継続投与期間解析対象集団）（RHBV 試験、RHBW 試験）

	RHBV		**RHBW**	
	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=78)	**IXE80Q2W/ IXE80Q2W (N=79)**	**IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=98)**	**IXE80Q2W/ IXE80Q2W (N=90)**
SF-36 PCS, Change from Baseline (mBOCF)				
Baseline*a				
Mean (SD)	36.2309 (6.9589)	36.4880 (7.1746)	31.0174 (7.8435)	31.0597 (6.5484)
Change from Baseline				
Mean (SD)	8.7158 (9.2564)	8.3730 (7.5210)	7.3266 (8.6127)	7.5626 (7.6833)
SF-36 MCS, Change from Baseline (mBOCF)				
Baseline*a				
Mean (SD)	50.4860 (11.4875)	46.8573 (12.0911)	47.4588 (11.4059)	45.7691 (11.9509)
Change from Baseline				
Mean (SD)	2.5203 (9.6670)	4.7199 (8.7795)	4.5114 (9.7585)	4.0576 (9.4683)
ASAS HI, Change from Baseline (mBOCF)				
Baseline*a				
Mean (SD)	7.49 (3.306)	8.38 (3.684)	9.58 (3.705)	9.90 (3.620)
Change from Baseline				
Mean (SD)	-2.69 (3.292)	-3.43 (3.608)	-2.73 (3.773)	-2.63 (3.558)

Abbreviations: ASAS HI = Assessment of Spondyloarthritis International Society Health Index; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; mBOCF = modified baseline observation carried forward; MCS = mental component summary; N = number of patients in the analysis population; PCS =

physical component summary; SD = standard deviation; SF-36 = Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey.
Note : SF-36 Physical Component Summary Score and Mental Component Summary Score are summarized using the t-scores.
*a - Baseline is defined as the last non-missing assessment recorded on or prior to the date of first study drug injection at Week 0 (Visit 2).
Source: RHBV Clinical Study Report (Week 52), Table RHBV.14.44., Table RHBV.14.45.
Source: RHBW Clinical Study Report (Week 52) Table RHBW.14.43., Table RHBW.14.44.

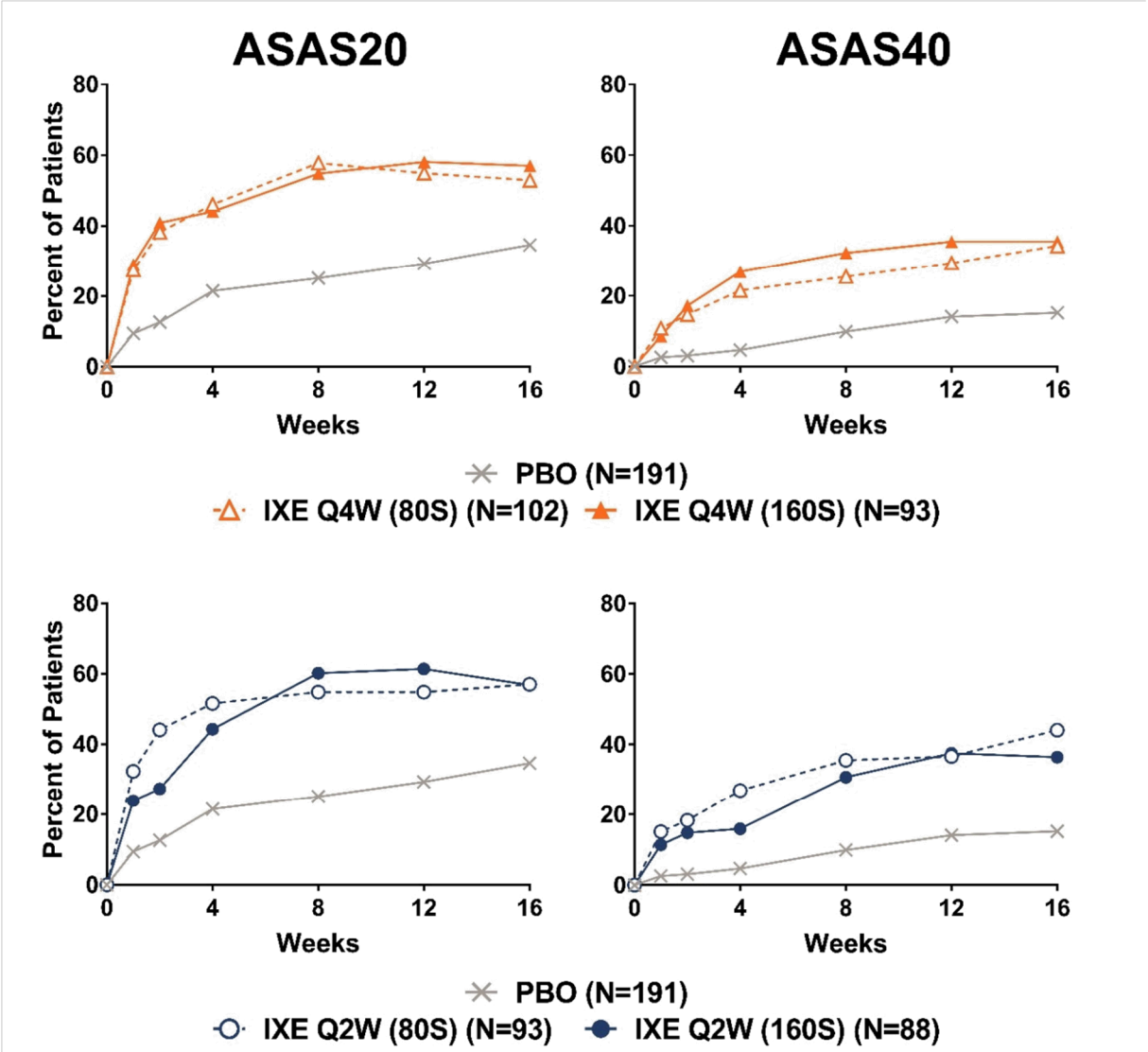
2.7.3.3.2.8 初回投与量別の有効性の解析

RHBV 試験及び RHBW 試験では、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群のいずれも、16 週時の ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率に、初回投与量 160 mg と 80 mg との間に明らかな差は認められなかった。また、他の有効性評価項目でも同様に、初回投与量 160 mg と 80 mg との間に、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 では、重要な有効性の指標（徴候及び症状の評価、疾患活動性など）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。

Primary AS PC でのイキセキズマブの初回投与量別の ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率の経時的変化を図 2.7.3.3-2 及び ISE（5.3.5.3.1-Integrated Summary of Efficacy Table ISE.5.37.、Figure ISE.5.4.）に示す。また、ISE に、BASDAI、患者による疾患活動性の全般的評価、脊椎痛及び夜間の脊椎痛のベースラインからの平均変化量（5.3.5.3.1-Integrated Summary of Efficacy Table ISE.5.38.、Figure ISE.5.5.）、BASDAI が 4 未満を達成した被験者の割合（BASDAI<4 達成率）（5.3.5.3.1-Integrated Summary of Efficacy Table ISE.5.39.、Figure ISE.5.6.）、BASDAI50 反応率（5.3.5.3.1-Integrated Summary of Efficacy Table ISE.5.40.、Figure ISE.5.7.）、ASDAS<2.1 達成率（5.3.5.3.1-Integrated Summary of Efficacy Table ISE.5.41.、Figure ISE.5.8.）、並びに hs-CRP のベースラインからの平均変化量（5.3.5.3.1-Integrated Summary of Efficacy Table ISE.5.42.、Figure ISE.5.9.）を示す。

なお、初回投与量に関する検討結果は第 2.7.3.4.2 項に記載した。



Abbreviations: 80S = 80 mg starting dose at Week 0; 160S = 160 mg starting dose at Week 0; ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society; axSpA = axial spondyloarthritis; ITT = intent-to-treat; IXE Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; N = number of patients in the analysis population; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo; Primary AS PC = Primary Radiographic axSpA Placebo-Controlled Integrated Analysis Set.
Source: ISE Table ISE.5.9., Table ISE.5.37..

図 2.7.3.3-2　初回投与量別の ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率の経時的変化（16 週時まで、NRI、ITT 解析対象集団）（Primary AS PC）

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1　Primary AS PC での部分集団解析

Primary AS PC での主な部分集団別の ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率を図 2.7.3.3-3 に示す。

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。臨床的に関連のある重要な部分集団として、人口統計学的データ［性別、年齢、体重、人種/民族など］、疾患関連特性（ベースラインの CRP、ベースラインの ASDAS、ベースラインの BASDAI、axSpA の罹病期間など）、及びベースライン時の併用薬の使用［従来の疾患修飾性抗リウマチ薬（conventional disease-modifying antirheumatic drug : cDMARD）、NSAID、経口副腎皮質ステロイド、鎮痛薬など］を含めた。

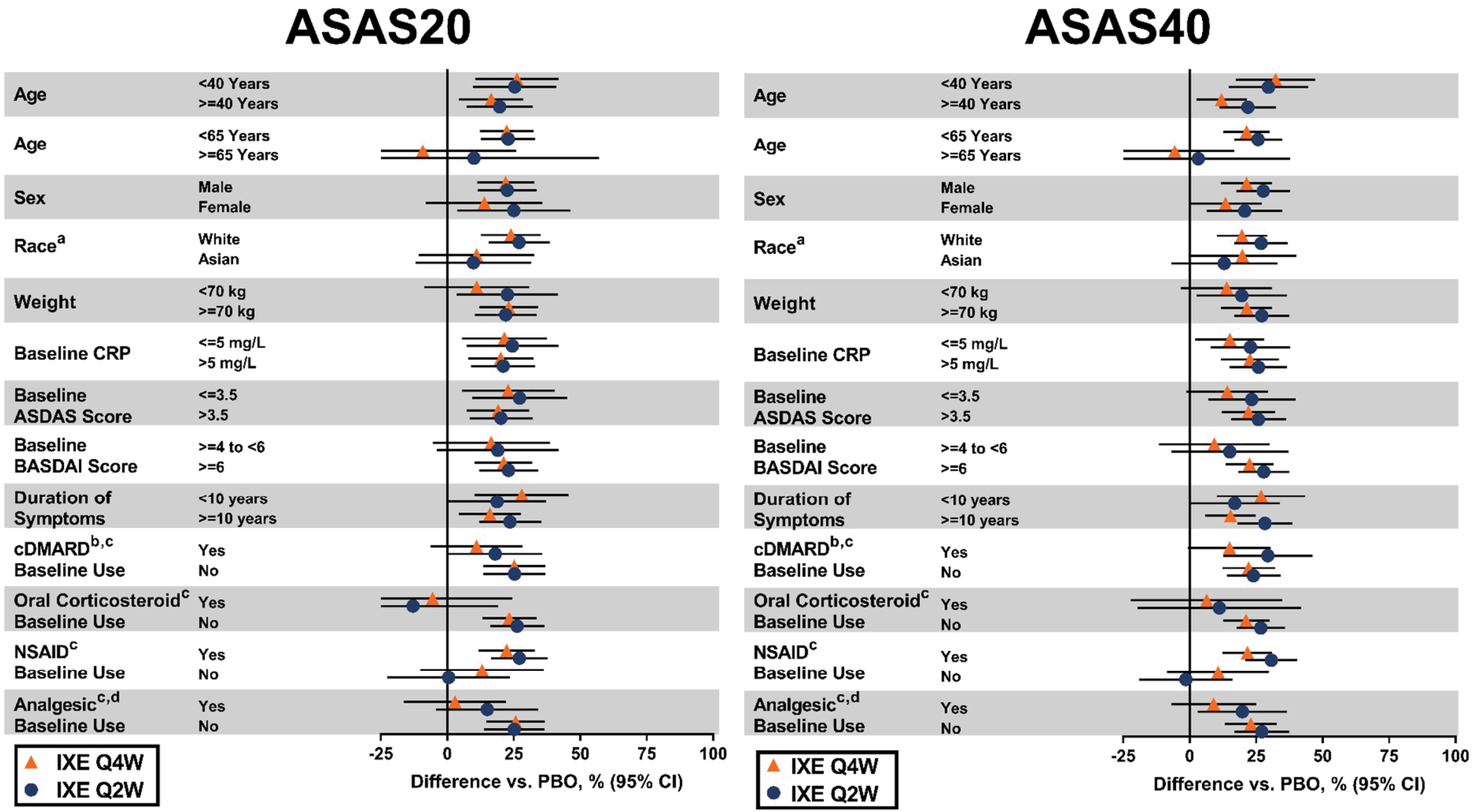
部分集団解析の結果は全体集団の結果とおおむね一貫しており、イキセキズマブ投与による治療効果は部分集団を通じておおむね一貫していた。大部分の部分集団で、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群のいずれも、プラセボ群と比較して有効性が高いことが示された。また、IXE80 mg Q4W 群と IXE80 mg Q2W 群との間で有効性に差は認められなかった。

なお、65 歳以上の部分集団（ITT 集団の 6.0%）では、IXE80 mg Q4W 群の ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率がプラセボ群を下回り、ベースライン時に経口副腎皮質ステロイドを使用していた部分集団（ITT 集団の 10.4%）では、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群で、ASAS20 反応率はプラセボ群を下回った。しかし、これらの結果の解釈にあたっては、これらの部分集団の被験者数が少なかったことに留意する必要がある。

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（表 2.7.3.6-2）。

詳細なデータは、ISE（5.3.5.3.1-Integrated Summary of Efficacy Appendix 6）に示す。


ASAS20
Age
<40 Years
>=40 Years
Age
<65 Years
>=65 Years
Sex
Male
Female
Race[a]
White
Asian
Weight
<70 kg
>=70 kg
Baseline CRP
<=5 mg/L
>5 mg/L
Baseline ASDAS Score
<=3.5
>3.5
Baseline BASDAI Score
>=4 to <6
>=6
Duration of Symptoms
<10 years
>=10 years
cDMARD[b,c] Baseline Use
Yes
No
Oral Corticosteroid[c] Baseline Use
Yes
No
NSAID[c] Baseline Use
Yes
No
Analgesic[c,d] Baseline Use
Yes
No
IXE Q4W
IXE Q2W
-25
0
25
50
75
100
Difference vs. PBO, % (95% CI)
ASAS40
Age
<40 Years
>=40 Years
Age
<65 Years
>=65 Years
Sex
Male
Female
Race[a]
White
Asian
Weight
<70 kg
>=70 kg
Baseline CRP
<=5 mg/L
>5 mg/L
Baseline ASDAS Score
<=3.5
>3.5
Baseline BASDAI Score
>=4 to <6
>=6
Duration of Symptoms
<10 years
>=10 years
cDMARD[b,c] Baseline Use
Yes
No
Oral Corticosteroid[c] Baseline Use
Yes
No
NSAID[c] Baseline Use
Yes
No
Analgesic[c,d] Baseline Use
Yes
No
IXE Q4W
IXE Q2W
-25
0
25
50
75
100
Difference vs. PBO, % (95% CI)

Abbreviations: ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; axSpA = axial spondyloarthritis; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; cDMARD = conventional disease-modifying antirheumatic drug; CI = confidence interval; CRP = C-reactive protein; ITT = intent-to-treat; IXE Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; NRI = nonresponder imputation; NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug; PBO = placebo; Primary AS PC = Primary Radiographic axSpA Placebo-Controlled Integrated Analysis Set.

a　Additional races include American Indian/Alaska Native (n=24), Black/African American (n=5), and Multiple Races (n=8) ; however, they are not plotted due to the small number in each subgroup.

b　In this subgroup analysis, cDMARDs include hydroxychloroquine, methotrexate, and sulfasalazine.

c　Patients were to be on stable doses from baseline visit through Week 16 (double-blind period); therefore, ‘Baseline Use: Yes’ can also be considered concomitant use during the Blinded Treatment Dosing Period.

d　In this subgroup analysis, analgesics include systemic opioids and/or short-acting analgesics with no anti-inflammatory effect.

Source: ISE Table ISE.5.47., Table ISE.5.48., Table ISE.5.49., Table ISE.5.50..

図 2.7.3.3-3　部分集団別の ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率（NRI、ITT 解析対象集団）（Primary AS PC）

2.7.3.3.3.2　日本部分集団での解析（RHBV 試験）

2.7.3.3.3.2.1　被験者の内訳

日本部分集団（日本で RHBV 試験に組み入れられた被験者集団）の被験者数は、合計 7 例［IXE80 mg Q4W 群：1 例（初回投与量 80 mg）、IXE80 mg Q2W 群：0 例、アダリムマブ群：3 例、プラセボ群：3 例］であった。すべての日本部分集団の被験者は盲検投与期間を完了した。その後、継続投与期間に移行し、7 例全例がイキセキズマブの投与を受け、全例が継続投与期間を完了した。

2.7.3.3.3.2.2　人口統計学的データ及びベースライン特性

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を表 2.7.3.3-14 に示す。

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。

日本部分集団の平均年齢は 45.1 歳であり、男性（71.4%）及び HLA-B27 陽性（71.4%）の被験者が多かった。ベースラインの疾患活動性は高い又は極めて高く、BASDAI は 7.0、ASDAS は 3.4、hs-CRP の平均値は 5.9 mg/L であった。ベースラインでは、被験者の 71.4%が NSAID、28.6%が cDMARD（メトトレキサート、サラゾスルファピリジン）を併用しており、経口副腎皮質ステロイドを併用していた被験者はいなかった。

表 2.7.3.3-14　人口統計学的データ及びベースライン特性（全体集団、日本部分集団、ITT 解析対象集団）（RHBV 試験）

	Overall (N=341)	**Japanese Population (N=7)**
Male, n (%)	276 (81.2) [a]	5 (71.4)
Age (years), mean (SD)	41.7 (11.66)[a]	45.1 (12.10)
Weight (kg), mean (SD)	78.09 (15.804)[a]	69.97 (10.801)
Race, n (%)		
American Indian or Alaska Native	14 (4.1) [a]	0 (0)
Asian	107 (31.5) [a]	7 (100.0)
White	213 (62.6) [a]	0 (0)
Multiple	6 (1.8) [a]	0 (0)
Duration and onset of axSpA (years), mean (SD)		
Age of onset of axSpA	26.1 (8.20) [a]	31.1 (10.00)
Duration of symptoms since axSpA onset	15.95 (10.250) [a]	14.38 (11.131)
Duration of disease since axSpA diagnosis	7.72 (8.436) [a]	5.48 (11.096)
SpA features, n (%)		
Positive for HLA-B27	308 (90.9) [b]	5 (71.4)
Screening CRP > 5.00 mg/L		
Due to back pain	224 (65.9) [a]	4 (57.1)
Due to a cause other than back pain	1 (0.3) [a]	0 (0)
Baseline CRP (mg/L), mean (SD)	13.512 (17.1034) [a]	5.886 (6.3383)
Previous AS therapy, n (%)		

	Overall (N=341)	Japanese Population (N=7)
Patients with ≥ previous AS therapy	339 (99.4)	6 (85.7)
Non-biologic systemic agent	339 (99.4)	6 (85.7)
Biologic agent	0 (0)	0 (0)
Non-biologic non-systemic agent	27 (7.9)	0 (0)
Baseline Disease activity, mean (SD)		
BASDAI score	6.72 (1.398) [a]	7.03 (1.543)
ASDAS score	3.764 (0.7815) [a]	3.398 (0.6806)
Patient's global assessment of disease activity	7.0 (1.63) [a]	5.0 (3.27)
Total spinal pain (BASDAI question 2)	7.3 (1.52) [a]	8.0 (1.29)
Spinal pain due to AS	7.2 (1.47) [a]	7.6 (1.40)
Spinal pain due to AS at night	7.0 (1.64) [a]	7.7 (1.38)
BASFI score	6.18 (1.961) [a]	4.20 (2.501)

Abbreviations: AS = ankylosing spondylitis; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; axSpA = axial spondyloarthritis; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; CRP = C-reactive protein; HLA-B27 = human leukocyte antigen B27; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; Nx = number of patients with non-missing values; RHBV = Study I1F-MC-RHBV; SD= standard deviation; SpA = spondyloarthritis.

a Nx=340

b Nx=339

Source: RHBV Clinical Study Report (Week 16) Table RHBV.14.6., Table RHBV.14.7., Table RHBV.14.12., RHBV Clinical Study Report (Week 24 addendum) Table RHBV.5.2., Table RHBV.5.3., Table RHBV.5.4..

2.7.3.3.3.2.3 有効性の結果

2.7.3.3.3.2.3.1 日本部分集団での盲検投与期間の有効性

RHBV 試験の日本部分集団のうち、IXE80 mg Q4W 群の 1 例（初回投与量 80 mg）は 16 週時に ASAS40 を達成した。主な副次的評価項目では、16 週時に ASAS20 及び BASDAI50 を達成し、ASDAS のベースラインからの変化量及び BASFI のベースラインからの変化量でも改善が認められた（表 2.7.3.3-15）。一方、プラセボ群では、3 例とも有効性評価項目の改善は認められなかった。

2.7.3.3.3.2.3.2 日本部分集団での継続投与期間の有効性

RHBV 試験の継続投与期間では、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イキセキズマブを投与され、有効性も評価した。このことから、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の有効性を評価した。

なお、盲検投与期間で IXE80 mg Q4W 群であった被験者は、16 週以降も同じ用法・用法でイキセキズマブの投与を継続した。盲検投与期間でプラセボ群であった被験者は、16 週時に初回投与量としてイキセキズマブ 160 mg を投与され、以降イキセキズマブ 80 mg を割り付けられた用法（IXE80 mg Q4W 群：3 例）に従い投与された。盲検投与期間でアダリムマブ群であった被験者は、14 週時点でアダリムマブの最終投与を行い、6 週間のウォッシュアウト期間後、20 週時に初回投与量としてイキセキズマブ 80 mg を投与され、以降 80 mg を割り付けられた用法（IXE80 mg Q4W 群：2 例、IXE80 mg Q2W 群：1 例）に従い投与された。

RHBV 試験の日本部分集団での盲検投与期間 16 週時及び継続投与期間 16 週時（盲検投与期間と併せて 32 週時）の有効性評価項目の結果を表 2.7.3.3-17 及び表 2.7.3.3-18 に示す。なお、アダリムマブ群では、ウォッシュアウト期間があるため、盲検投与期間開始から 36 週時点（イキセキズマブ投与開始から 16 週時点）のデータを示す。

日本部分集団 7 例のうち、継続投与期間でイキセキズマブ 80 mg Q4W を投与された被験者は 6 例、イキセキズマブ 80 mg Q2W を投与された被験者は 1 例であった。

継続投与期間でイキセキズマブ 80 mg Q4W を 16 週間投与された 6 例のうち、2 例が ASAS40 を達成又は維持し、3 例が ASAS20 を達成又は維持した。継続投与期間でイキセキズマブ 80 mg Q2W を 16 週間投与された 1 例も、ASAS40 及び ASAS20 を維持した。また、継続投与期間でイキセキズマブ 80 mg Q4W を 16 週間投与された 6 例のうち 2 例、及び 80 mg Q2W を 16 週間投与された 1 例が BASDAI50 を維持した（表 2.7.3.3-17）。

継続投与期間でイキセキズマブ 80 mg Q4W 又は Q2W を 16 週間投与された日本部分集団の多く（7 例中 4 例）は、盲検投与期間 16 週時よりも、さらに ASDAS が低下した。継続投与期間でイキセキズマブが 16 週間投与された時点での日本部分集団の ASDAS のベースラインからの変化量は、盲検投与期間 16 週時での全体集団（IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群）の ASDAS のベースラインからの変化量と同程度であった。また、継続投与期間でイキセキズマブが 16 週間投与された時点での日本部分集団の BASFI のベースラインからの変化量も、盲検投与期間 16 週時での全体集団（IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群）の BASFI のベースラインからの変化量と同程度であった。

継続投与期間（16～52 週）では、IXE80 mg Q4W 継続群において、16 週で認められた効果は 52 週時まで維持された（表 2.7.3.3-16、表 2.7.3.3-17、表 2.7.3.3-18 ）。

<u>自己投与について</u>

全体集団では、治験薬投与は、0 週時に実施医療機関の担当者によるトレーニングの後で、被験者又は介護者が皮下投与を行うこととした。治験期間中、被験者又は介護者が治験薬投与を実施できない場合、実施医療機関の担当者が投与を行うことを可とした。日本では、被験者はすべての投与のために実施医療機関に来院し、被験者が自己投与を十分行えると治験責任医師又は治験分担医師が判断するまで治験責任医師又は治験分担医師の監督下で治験薬の自己投与のトレーニングを受けることとした。トレーニングを受けた後、被験者が自宅で自己投与することを可とした。介護者は被験者の家族とした。治験期間中、被験者又は介護者が治験薬投与を実施できない場合、実施医療機関の担当者が投与を行うことを可とした。

継続投与期間で、日本部分集団の 7 例のうち 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（表 2.7.3.3-17）。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（表 2.7.3.3-17）。

表 2.7.3.3-15 16 週時の ASAS40 反応率（主要評価項目）及び主な副次的評価項目（全体集団、日本部分集団、ITT 解析対象集団）（RHBV 試験）

	Overall Population				Japanese Population			
	PBO (N=87)	ADA Q2W (N=90)	IXE Q4W (N=81)	IXE Q2W (N=83)	PBO (N=3)	ADA Q2W (N=3)	IXE Q4W (N=1)	IXE Q2W (N=0)
Primary: ASAS40 at Week 16 (NRI)								
n (%)	16 (18.4)	32 (35.6)	39 (48.1)	43 (51.8)	0 (0)	2 (66.7)	1 (100.0)	---
95%CI [a]	(10.3, 26.5)	(25.7, 45.4)	(37.3, 59.0)	(41.1, 62.6)	(0.0, 0.0)	(13.3, 100.0)	(100.0, 100.0)	---
Diff (95%CI) vs PBO[a]	---	17.2 (4.4, 30.0)	29.8 (16.2, 43.3)	33.4 (19.9, 46.9)	---	66.7 (13.3, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)	---
p-value [b]	---	0.005	<0.001	<0.001	---	---	---	---
ASAS20 at Week 16 (NRI)								
n (%)	35 (40.2)	53 (58.9)	52 (64.2)	57 (68.7)	0 (0)	2 (66.7)	1 (100.0)	---
95%CI [a]	(29.9, 50.5)	(48.7, 69.1)	(53.8, 74.6)	(58.7, 78.7)	(0.0, 0.0)	(13.3, 100.0)	(100.0, 100.0)	---
Diff (95%CI) vs PBO[a]	---	18.7 (4.2, 33.1)	24.0 (9.3, 38.6)	28.4 (14.1, 42.8)	---	66.7 (13.3, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)	---
p-value [b]	---	0.007	0.001	<0.001	---	---	---	---
ASDAS Change from Baseline at Week 16 [c]								
Nx	84	88	78	80	3	3	1	---
LSM (SE) [d, e]	−0.46 (0.099)	−1.30 (0.096)	−1.43 (0.102)	−1.37 (0.101)	−0.54 (0.339)	−1.04 (0.644)	−2.61 (---)	---
p-value [d]	---	<0.001	<0.001	<0.001	---	---	---	---
BASDAI50 at Week 16 (NRI)								
n (%)	15 (17.2)	29 (32.2)	34 (42.0)	36 (43.4)	0 (0)	2 (66.7)	1 (100.0)	---
95%CI [a]	(9.3, 25.2)	(22.6, 41.9)	(31.2, 52.7)	(32.7, 54.0)	(0.0, 0.0)	(13.3, 100.0)	(100.0, 100.0)	---
Diff (95%CI) vs PBO[a]	---	15.0 (2.5, 27.5)	24.7 (11.4, 38.1)	26.1 (12.8, 39.4)	---	66.7 (13.3, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)	---
p-value [b]	---	0.012	<0.001	<0.001	---	---	---	---
BASFI Change from Baseline at Week 16 [c]								
Nx	86	88	78	81	3	3	1	---
LSM (SE) [d, e]	−1.16 (0.215)	−2.14 (0.209)	−2.39 (0.222)	−2.43 (0.219)	0.13 (1.097)	−1.90 (2.685)	−4.70 (---)	---
p-value[d]	---	0.001	<0.001	<0.001	---	---	---	---

Abbreviations: ADA Q2W = adalimumab 40 mg every 2 weeks; ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; IXE Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; IXE Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; LSM = least squares mean; mBOCF = modified baseline observation carried forward; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; Nx = number of patients with non-missing values; PBO = placebo; RHBV = Study I1F-MC-RHBV; SE = standard error.

a Confidence intervals are constructed using the simple asymptotic method, without continuity correction (that is, normal approximation to the binomial distribution).

b Logistic regression analysis with treatment, geographic region, and baseline CRP status in the model.

c Baseline is defined as the last non-missing assessment recorded on or prior to the date of first study drug injection at Week 0 (Visit 2).

d　For Overall Population, the MMRM model includes treatment, geographic region, baseline CRP status, baseline value, visit, baseline value-by-visit, and treatment-by-visit interaction as fixed factors.
e　For Japan, mean (SD) (change from baseline [mBOCF]) are shown.
Source: RHBV Clinical Study Report (Week 16) Table RHBV.14.18., Table RHBV.14.28., Table RHBV.14.34., Table RHBV.14.36., RHBV Clinical Study Report (Week 24 addendum) Table RHBV.5.5., Table RHBV.5.6., Table RHBV.5.8., Table RHBV.5.9..

表 2.7.3.3-16 52 週時の ASAS40 反応率及びその他の有効性評価項目（全体集団、日本部分集団、継続投与期間解析対象集団）（RHBV 試験）

	Overall Population						Japanese Population					
	PBO/ IXE80Q4W (N=42)	PBO/ IXE80Q2W (N=44)	ADA40Q2W/ IXE80Q4W (N=44)	ADA40Q2W/ IXE80Q2W (N=42)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=78)	IXE80Q2W/ IXE80Q2W (N=79)	PBO/ IXE80Q4W (N=3)	PBO/ IXE80Q2W (N=0)	ADA40Q2W/ IXE80Q4W (N=2)	ADA40Q2W/ IXE80Q2W (N=1)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=1)	IXE80Q2W/ IXE80Q2W (N=0)
ASAS40 at Week 52 (NRI)												
n (%)	20 (47.6)	20 (45.5)	24 (54.5)	20 (47.6)	43 (55.1)	42 (53.2)	0	NA	1 (50.0)	0	1 (100.0)	NA
ASAS20 at Week 52 (NRI)												
n (%)	28 (66.7)	30 (68.2)	33 (75.0)	25 (59.5)	53 (67.9)	59 (74.7)	1 (33.3)	NA	1 (50.0)	0	1 (100.0)	NA
ASDAS Change from Baseline at Week 52 (mBOCF) *a												
Mean (SD)	-1.44 (0.942)	-1.69 (1.097)	-1.40 (1.015)	-1.65 (1.147)	-1.70 (1.138)	-1.65 (1.021)	-1.38 (0.847)	NA	-0.95 (0.332)	-0.30 (NA)	-2.73 (NA)	NA
BASDAI50 at Week 52 (NRI)												
n (%)	20 (47.6)	20 (45.5)	21 (47.7)	18 (42.9)	43 (55.1)	38 (48.1)	1 (33.3)	NA	1 (50.0)	0	1 (100.0)	NA
BASFI Change from Baseline at Week 52 (mBOCF) *a												
Mean (SD)	-2.34 (2.306)	-2.47 (2.103)	-2.49 (2.220)	-2.84 (2.414)	-2.93 (2.412)	-2.88 (2.426)	-1.20 (0.361)	NA	-0.10 (0.141)	-4.30 (NA)	-4.70 (NA)	NA

Abbreviations: ADA40Q2W = Adalimumab 40 mg Q2W; ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; mBOCF = modified baseline observation carried forward; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; PBO = Placebo; SD = standard deviation.
*a - Baseline is defined as the last non-missing assessment recorded on or prior to the date of first study drug injection at Week 0 (Visit 2).
Source: [RHBV Clinical Study Report (Week 52)] Table RHBV.14.24., Table RHBV.14.28., Table RHBV.14.31., Table RHBV.14.32. [RHBV Clinical Study Report Japan addendum(Week 52)] Table RHBV.5.2., Table RHBV.5.3., Table RHBV.5.4., Table RHBV.5.5.

表 2.7.3.3-17　盲検投与期間又は継続投与期間にイキセキズマブの投与を受けた被験者の ASAS40、ASAS20 及び BASDAI50（日本部分集団、ITT 解析対象集団、継続投与期間解析対象集団）（RHBV 試験）

Patient ID	Treatment		ASAS40			ASAS20			BASDAI50		
	盲検投与期間（自己投与した回数の割合）	継続投与期間（自己投与した回数の割合）	盲検投与期間 16 週時	継続投与期間 イキセキズマブ投与開始 16 週時 a	継続投与期間 52 週時	盲検投与期間 16 週時	継続投与期間 イキセキズマブ投与開始 16 週時 a	継続投与期間 52 週時	盲検投与期間 16 週時	継続投与期間 イキセキズマブ投与開始 16 週時 a	継続投与期間 52 週時
[redacted]	PBO (0%)	IXE Q4W (11%)	No	No	No	No	No	No	No	No	Yes
[redacted]	PBO (0%)	IXE Q4W (0%)	No	No	No	No	No	No	No	No	No
[redacted]	PBO (82%)	IXE Q4W (100%)	No	Yes	No	No	Yes	Yes	No	No	No
[redacted]	ADA Q2W (82%)	IXE Q2W (100%)	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No
[redacted]	ADA Q2W (82%)	IXE Q4W (100%)	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
[redacted]	ADA Q2W (94%)	IXE Q4W (100%)	No	No	No	No	No	No	No	No	No
[redacted]	IXE Q4W (0%)	IXE Q4W (0%)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

Abbreviations: ADA Q2W = adalimumab 40 mg every 2 weeks; ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ITT = intent-to-treat; IXE Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; IXE Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; PBO = placebo; RHBV = Study I1F-MC-RHBV.
a　Week 32 for PBO and IXE, Week 36 for ADA during Blinded Period as patients in ADA received their first IXE at Week 20 after 6-week wash-out period.
Notes: Yes = Achieved, No = Not achieved.
Note: ITT analysis population at week 16 during Blinded Period and at week 16 after IXE treatment during Extended Period, extended treatment period population at week 52 during Extended Period.
Source: RHBV l_rand.rtf, l_asas.rtf, l_basdai.rtf, j_l_exp.rtf.

表 2.7.3.3-18　盲検投与期間又は継続投与期間にイキセキズマブの投与を受けた被験者の ASDAS 及び BASFI のベースラインからの変化量（日本部分集団、ITT 解析対象集団、継続投与期間解析対象集団）（RHBV 試験）

Patient ID	Treatment		ASDAS Change from Baseline				BASFI Change from Baseline			
	盲検投与期間（自己投与した回数の割合）	継続投与期間（自己投与した回数の割合）	0 週時	盲検投与期間 16 週時	継続投与期間 イキセキズマブ投与開始 16 週時 a	継続投与期間 52 週時	0 週時	盲検投与期間 16 週時	継続投与期間 イキセキズマブ投与開始 16 週時 a	継続投与期間 52 週時
[redacted]	PBO (0%)	IXE Q4W (11%)	4.26	−0.93	−1.24	−2.05	3.2	0.5	0	−1.3
[redacted]	PBO (0%)	IXE Q4W (0%)	3.55	−0.35	−0.45	−0.43	8.4	−1.1	−1.8	−0.8
[redacted]	PBO (82%)	IXE Q4W (100%)	4.24	−0.34	−1.94	−1.67	4.2	1	−1.9	−1.5
[redacted]	ADA Q2W (82%)	IXE Q2W (100%)	3.05	−1.63	−1.16	−0.30	5.8	-5	−4.7	−4.3
[redacted]	ADA Q2W (82%)	IXE Q4W (100%)	2.64	−1.12	−1.12	−1.19	1.4	−0.4	0.3	0
[redacted]	ADA Q2W (94%)	IXE Q4W (100%)	2.61	−0.36	−0.54	−0.72	1.4	−0.3	−0.5	−0.2
[redacted]	IXEQ4W (0%)	IXE Q4W (0%)	3.43	−2.61	−2.51	−2.73	5	−4.7	−4.6	−4.7

Abbreviations: ADA Q2W = adalimumab 40 mg every 2 weeks; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; ITT = intent-to-treat; IXE Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; IXE Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; PBO = placebo; RHBV = Study I1F-MC-RHBV.
a　Week 32 for PBO and IXE, Week 36 for ADA during Blinded Period as patients in ADA received their first IXE at Week 20 after 6-week wash-out period.
Note: ITT analysis population at week 16 during Blinded Period and at week 16 after IXE treatment during Extended Period, extended treatment period population at week 52 during Extended Period.
Source: RHBV l_rand.rtf, l_asdas.rtf, l_basfi.rtf, j_l_exp.rtf.

2.7.3.3.4 免疫原性が有効性に与える影響

免疫原性の分析法及びその性能、中和抗体を含む抗イキセキズマブ抗体（anti-drug antibody：ADA）の発現割合及びその経時変化、並びに免疫原性と薬物動態との関連性の詳細を、第 2.7.2 項に示す。

本項では、免疫原性の評価可能なイキセキズマブ群（IXE80 mg Q4W 群又は IXE80 mg Q2W 群）及びプラセボ群の Primary AS PC での免疫原性の発現割合の概要を示す。また、免疫原性が 16 週時の有効性（ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率）に与える影響の概要も示す。

免疫原性の評価可能な被験者は、計 565 例（IXE80 mg Q4W 群：194 例、IXE80 mg Q2W 群：181 例、プラセボ群：190 例）であった。詳細なデータは、ISE（5.3.5.3.1-Integrated Summary of Efficacy Appendix 7）に示す。

盲検投与期間での治験薬投与後の抗イキセキズマブ抗体（treatment-emergent ADA：TE-ADA）及び中和抗体の発現割合は、次のとおりである。IXE80 mg Q4W 群では、10 例（5.2%）が TE-ADA 陽性であった。このうち、3 例が中和抗体陽性、1 例が中和抗体陰性、6 例が中和抗体未確定であった。IXE80 mg Q2W 群では、6 例（3.3%）が TE-ADA 陽性であり、いずれも中和抗体未確定であった。プラセボ群では、5 例（2.6%）が TE-ADA 陽性であり、いずれも中和抗体陰性であった。

IXE80 mg Q4W 群では、TE-ADA 陽性例 10 例のうち、8 例が低抗体価（抗体価<1：160）、1 例が中程度抗体価（抗体価≥1：160 及び<1：1280）、1 例が高抗体価（抗体価≥1：1280）を示した。IXE80 mg Q2W 群では、TE-ADA 陽性例 6 例のうち、4 例が低抗体価、2 例が中程度抗体価を示した。プラセボ群では、TE-ADA 陽性例 5 例のいずれも低抗体価を示した。

盲検投与期間中に中和抗体陽性が認められた IXE80 mg Q4W 群の 3 例はいずれも、治験期間全体の測定時点で 1 試料に中和抗体が検出され、抗体価はそれぞれ 1：160、1：640 及び 1：1280 であった。

イキセキズマブ群 375 例（IXE80 mg Q4W 群：194 例、IXE80 mg Q2W 群：181 例）での 16 週時の ASAS40 反応率は、TE-ADA 陽性例で 37.5%（6/16 例）、TE-ADA 陰性例で 37.3%（134/359 例）であった。IXE80 mg Q4W 群の ASAS40 反応率は、TE-ADA 陽性例で 30.0%（3/10 例）、TE-ADA 陰性例で 34.8%（64/184 例）であった。IXE80 mg Q2W 群の ASAS40 反応率は、TE-ADA 陽性例で 50.0%（3/6 例）、TE-ADA 陰性例で 40.0%（70/175 例）であった。また、イキセキズマブ群での 16 週時の ASAS20 反応率は、TE-ADA 陽性例で 37.5%（6/16 例）、TE-ADA 陰性例で 56.5%（203/359 例）であった。IXE80 mg Q4W 群の ASAS20 反応率は、TE-ADA 陽性例で 30.0%（3/10 例）、TE-ADA 陰性例で 56.0%（103/184 例）であった。IXE80 mg Q2W 群の ASAS20 反応率は、TE-ADA 陽性例で 50.0%（3/6 例）、TE-ADA 陰性例で 57.1%（100/175 例）であった。プラセボ群 190 例の 16 週時の ASAS40 反応率は、TE-ADA 陽性例で 40.0%（2/5 例）、TE-ADA 陰性例で 14.6%（27/185 例）であった。また、16 週時の ASAS20 反応率は、TE-ADA 陽性例で 40.0%（2/5 例）、TE-ADA 陰性例で 34.6%（64/185 例）であった。

TE-ADA 陽性が認められたイキセキズマブ群の 6 例（IXE80 mg Q4W 群：3 例、IXE80 mg Q2W 群：3 例）及びプラセボ群の 2 例は、16 週時に ASAS40 又は ASAS20 を達成した。IXE80 mg Q4W 群では、3 例がいずれも低抗体価を示し、中和抗体未確定であった。IXE80 mg Q2W 群では、

3 例がいずれも低抗体価を示し、中和抗体未確定であった。プラセボ群では、2 例がいずれも低抗体価を示し、中和抗体陰性であった。

TE-ADA 陽性が認められたイキセキズマブ群の 10 例（IXE80 mg Q4W 群：7 例、IXE80 mg Q2W 群：3 例）及びプラセボ群の 3 例は、16 週時に ASAS40 又は ASAS20 を達成しなかった。IXE80 mg Q4W 群では、5 例が低抗体価、1 例が中程度抗体価、1 例が高抗体価を示した。また、3 例が中和抗体陽性、1 例が中和抗体陰性、3 例が中和抗体未確定であった。IXE80 mg Q2W 群では、1 例が低抗体価、2 例が中程度抗体価を示した。また、3 例が中和抗体未確定であった。プラセボ群では、3 例がいずれも低抗体価を示し、中和抗体陰性であった。

16 週時に ASAS40 及び ASAS20 を達成しなかったイキセキズマブ群の TE-ADA 陽性例 10 例（IXE80 mg Q4W 群：7 例、IXE80 mg Q2W 群：3 例）について、被験者ごとに詳細に検討した結果は、以下のとおりである。

- 4 例（IXE80 mg Q4W 群：1 例、IXE80 mg Q2W 群：3 例）のいずれも 1 時点で TE-ADA 陽性（抗体価≤1：160）が認められ、イキセキズマブのトラフ濃度は、盲検投与期間中に TE-ADA 陽性が認められなかった被験者で観察されたトラフ濃度の範囲内を維持していた。
  - 3 例（IXE80 mg Q4W 群：1 例、IXE80 mg Q2W 群：2 例）は、TE-ADA の有無にかかわらず、いずれの測定時点でも ASAS40 及び ASAS20 を達成しなかった。
  - 1 例（IXE80 mg Q2W 群）は、4 週時のみ ASAS20 を達成し、16 週時の 1 時点で TE-ADA 陽性が認められた。

- 2 例（IXE80 mg Q4W 群）は、2 時点以上で TE-ADA 陽性（抗体価≤1：40）が認められ、イキセキズマブのトラフ濃度は、盲検投与期間中に TE-ADA 陽性が認められなかった被験者で観察されたトラフ濃度の範囲内を維持していた。
  - 2 例は、TE-ADA の有無にかかわらず、いずれの時点でも ASAS40 及び ADAS20 を達成しなかった。

- 4 例（IXE80 mg Q4W 群）は、2 時点以上で TE-ADA 陽性（抗体価 1：50～1：1280）が認められ、イキセキズマブのトラフ濃度との関連性が認められた。これら 4 例のイキセキズマブのトラフ濃度は、盲検投与期間中に TE-ADA 陽性が認められなかった被験者で観察されたトラフ濃度の最小値（1 例）又はそのトラフ濃度未満（3 例）であった。
  - 4 例は、TE-ADA の有無にかかわらず、いずれの時点でも ASAS40 及び ADAS20 を達成しなかった。

なお、RHBV 試験の継続投与期間での治験薬投与後の TE-ADA 陽性は、測定可能であった 327 例のうち 21 例（6.4%）に認められ、それぞれ、IXE80 mg 継続併合群で 8.3%（13/156 例）、アダリムマブ/IXE80 mg 併合群で 4.7%（4/86 例）、プラセボ/IXE80 mg 併合群で 4.7%（4/85 例）であった。TE-ADA 陽性であった 21 例における ASAS20 反応率は、IXE80 mg 継続併合群で 61.5%（8/13 例）、アダリムマブ/IXE80 mg 併合群で 75.0%（3/4 例）、プラセボ/IXE80 mg 併合群で 50.0%（2/4 例）であった。ASAS40 反応率は、IXE80 mg 継続併合群で 53.8%（7/13 例）、アダリムマブ/IXE80 mg 併合群で 75.0%（3/4 例）、プラセボ/IXE80 mg 併合群で 50.0%（2/4 例）であった。

また、RHBW 試験の継続投与期間での治験薬投与後の TE-ADA 陽性は、測定可能であった 279 例のうち 18 例（6.5%）に認められ、それぞれ、IXE80 mg 継続併合群で 7.5%（14/186 例）、プ

ラセボ/IXE80 mg 併合群で 4.3%（4/93 例）であった。TE-ADA 陽性であった 18 例における ASAS20 反応率は、IXE80 mg 継続併合群で 50.0%（7/14 例）、プラセボ/IXE80 mg 併合群で 75.0%（3/4 例）であった。ASAS40 反応率は、IXE80 mg 継続併合群で 35.7%（5/14 例）、プラセボ/IXE80 mg 併合群で 25.0%（1/4 例）であった。

以上より、2 つのイキセキズマブ群（IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群）を通じて、16 週時の ASAS40 反応率は、TE-ADA 陽性例［37.5%（6/16 例）］と TE-ADA 陰性例［37.3%（134/359 例）］で類似していた。IXE80 mg Q4W 群では、TE-ADA 陰性例［56.0%（103/184 例）］と比較して、TE-ADA 陽性例［30.0%（3/10 例）］で 16 週時の ASAS20 反応率は低かった。16 週時に ASAS40 又は ASAS20 を達成しなかったイキセキズマブ群の TE-ADA 陽性例 10 例（IXE80 mg Q4W 群：7 例、IXE80 mg Q2W 群：3 例）を被験者ごとに詳細に検討した結果、大部分の被験者（6/10 例）は低抗体価の TE-ADA を示し、10 例中 7 例でのイキセキズマブのトラフ濃度は、TE-ADA 陰性例で観察されたトラフ濃度の範囲内を 16 週の盲検投与期間を通して維持していた。しかし、10 例中 9 例は、TE-ADA の有無にかかわらず、いずれの時点でも ASAS40 又は ASAS20 を達成しなかったこと、及び全投与群を通じて TE-ADA 陽性例は少数であったことから、TE-ADA 抗体価が有効性に与える影響について明確な結論を得ることはできなかった。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

第 2.5.1.6 項に示す用法及び用量（案）の妥当性を以下に要約する。

2.7.3.4.1　投与頻度の妥当性

イキセキズマブの用法及び用量（案）として、イキセキズマブ 80 mg を 4 週間隔で皮下投与することが推奨される。以下に検討した結果を示す。

活動性の AS 患者を対象とした RHBV 試験及び RHBW 試験では、IXE80mg 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。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（第 2.7.3.3.2 項、表 2.7.3.4-1）。

これらの試験を併合した Primary AS PC の解析でも、16 週時の有効性評価項目に対して、2 種類のイキセキズマブの用法及び用量（IXE80 mg Q4W 投与及び IXE80 mg Q2W 投与）のいずれも、プラセボ投与と比較して臨床的に意義のある改善かつ統計学的に有意な改善を示した。様々な有効性評価項目を通じて、16 週時及びそれ以前の評価時点では、IXE80 mg Q4W 群と IXE80 mg Q2W 群との間で臨床的に意義のある差は認められなかった（第 2.7.3.3.2 項、表 2.7.3.4-1）。

また、Primary AS PC では、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群の有効性は、部分集団を通じて一貫していた。多くの部分集団で ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率は、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統計学的に有意に高かった（図 2.7.3.3-3）。さらに、検討した様々な部分集団（年齢、性別、人種／民族、体重、ベースラインの疾患の重症度、又は cDMARD、経口副腎皮質ステロイド、NSAID もしくは鎮痛薬の併用の有無によって定義された部分集団を含む）を通じて、ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率は、IXE80 mg Q4W 群と IXE80 mg Q2W 群との間で臨床的に意義のある差は検出されなかった（図 2.7.3.3-3）。免疫原性が有効性に与える影響を解析した結果から、IXE80 mg Q4W 群と IXE80 mg Q2W 群との間で臨床的に意義のある差は認められなかった（第 2.7.3.3.4 項）。

以上より、有効性の面では、2 種類のイキセキズマブの用法及び用量（IXE80 mg Q4W 投与及び IXE80 mg Q2W 投与）のいずれも、疾患の徴候及び症状の評価、身体機能、炎症の客観的測定、並びに健康関連 QOL などの複数の有効性の指標に対して、一貫してかつ臨床的に意義がある治療ベネフィットを有していた。また、イキセキズマブの投与回数が少ない用法及び用量（IXE80 mg Q4W 投与）は、投与回数が多い用法及び用量（IXE80 mg Q2W 投与）と比較して治療ベネフィットは類似していた。したがって、AS の治療には、有効性の観点からはイキセキズマブ 80 mg を 4 週間隔で投与することが推奨される。

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、IXE80mg 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、AS 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（第 2.5.5.8 項）。

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（第 2.7.2 項）。

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。

表 2.7.3.4-1 有効性評価項目におけるイキセキズマブの用法及び用量の比較（16 週時、ITT 解析対象集団）（RHBV 試験、RHBW 試験、Primary AS PC）

	RHBV		RHBW		Primary AS PC	
	IXE Q4W N=81	**IXE Q2W N=83**	**IXE Q4W N=114**	**IXE Q2W N=98**	**IXE Q4W N=195**	**IXE Q2W N=181**
ASAS40 Response Rate (NRI)						
Response, n (%)	39 (48.1)	43 (51.8)	29 (25.4)	30 (30.6)	68 (34.9)	73 (40.3)
Diff., %		NA		NA		5.5
p-value vs. IXE Q4W		NA		NA		0.346
ASAS20 Response Rate (NRI)						
Response, n (%)	52 (64.2)	57 (68.7)	55 (48.2)	46 (46.9)	107 (54.9)	103 (56.9)
Diff., %		NA		NA		2.0
p-value vs. IXE Q4W		NA		NA		0.793
hs-CRP Change from Baseline (MMRM)						
LSM (SE)	-5.21 (1.980)	-6.57 (1.958)	-11.10 (2.619)	-8.12 (2.883)	-9.73 (1.293)	-10.07 (1.331)
Diff.		NA		NA		-0.346
p-value vs. IXE Q4W		NA		NA		0.852
BASDAI Change from Baseline (MMRM)						
LSM (SE)	-2.92 (0.224)	-2.68 (0.220)	-2.17 (0.202)	-2.09 (0.221)	-2.57 (0.149)	-2.45 (0.153)
Diff.		NA		NA		0.11
p-value vs. IXE Q4W		NA		NA		0.590
BASDAI50 Response Rate (NRI)						
Response, n (%)	34 (42.0)	36 (43.4)	25 (21.9)	23 (23.5)	59 (30.3)	59 (32.6)
Diff., %		NA		NA		2.3
p-value vs. IXE Q4W		NA		NA		0.745

	RHBV		RHBW		Primary AS PC	
	IXE Q4W N=81	IXE Q2W N=83	IXE Q4W N=114	IXE Q2W N=98	IXE Q4W N=195	IXE Q2W N=181
ASDAS Change from Baseline (MMRM)						
LSM (SE)	-1.43 (0.102)	-1.37 (0.101)	-1.16 (0.094)	-1.13 (0.103)	-1.33 (0.068)	-1.31 (0.070)
Diff.		NA		NA		0.02
p-value vs. IXE Q4W		NA		NA		0.798
ASDAS Inactive Disease Response Rate (NRI)						
Response, n (%)	13 (16.0)	9 (10.8)	4 (3.5)	5 (5.1)	17 (8.7)	14 (7.7)
Diff., %		NA		NA		-1.0
p-value vs. IXE Q4W		NA		NA		0.625
ASDAS<2.1 Response Rate (NRI)						
Response, n (%)	35 (43.2)	35 (42.2)	20 (17.5)	16 (16.3)	55 (28.2)	51 (28.2)
Diff., %		NA		NA		0
p-value vs. IXE Q4W		NA		NA		0.804
BASMI Change from Baseline (MMRM)						
LSM (SE)	-0.50 (0.086)	-0.41 (0.084)	0.35 (0.090)	-0.22 (0.098)	-0.44 (0.061)	-0.34 (0.063)
Diff.		NA		NA		0.10
p-value vs. IXE Q4W		NA		NA		0.237
SF-36 PCS Change from Baseline (MMRM)						
LSM (SE)	7.70 (0.777)	7.97 (0.767)	6.58 (0.776)	6.12 (0.847)	7.40 (0.543)	7.38 (0.556)
Diff.		NA		NA		-0.03
p-value vs. IXE Q4W		NA		NA		0.970
ASAS HI Change from Baseline (MMRM)						
LSM (SE)	-2.36 (0.311)	-2.74 (0.306)	-1.92 (0.322)	-1.58 (0.352)	-2.23 (0.223)	-2.27 (0.229)
Diff. (SE)		NA		NA		-0.04
p-value vs. IXE Q4W		NA		NA		0.897

Abbreviations: AS = ankylosing spondylitis; ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society; ASAS HI = ASAS Health Index; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; axSpA = axial spondyloarthritis; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASMI = Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; Diff. = difference (IXE Q2W minus IXE Q4W); hs-CRP = high-sensitivity C-reactive protein; ITT = intent-to-treat; IXE Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; LSM = least-squares mean; MMRM = mixed-effects model repeated measures; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo; PCS = physical component summary; Primary AS PC = Primary Radiographic axSpA Placebo-Controlled Integrated Analysis Set; RHBV = Study I1F-MC-RHBV; RHBW = Study I1F-MC-RHBW; SE = standard error; SF-36 = Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey; vs. = versus.

Source: RHBV Clinical Study Report (Week 16) Table RHBV.14.18., Table RHBV.14.30., Table RHBV.14.32., Table RHBV.14.34., RHBV.14.36., Table RHBV.14.41., Table RHBV.14.42., Table RHBV.14.43., Table RHBV.14.56. Table RHBV.14.58., RHBW Clinical Study Report Table RHBW.14.18., Table RHBW.14.30., RHBW.14.32., Table RHBW.14.34., RHBW.14.36., Table RHBW.14.41., Table RHBW.14.43., Table RHBW.14.44., Table RHBW.14.55., Table RHBW.14.57., ISE Table ISE.5.9., Table ISE.5.17., Table ISE.5.19., Table ISE.5.21., Table ISE.5.23., Table ISE.5.27., Table ISE.5.29., Table ISE.5.31., Table ISE.5.33..

2.7.3.4.2　初回投与量の妥当性

イキセキズマブの推奨される初回投与量として 80 mg を皮下投与し、以降 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する。以下に検討した結果を示す。

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（第 2.7.3.3.2.8 項）。また、より大きいデータセットである Primary AS PC を用いた評価でも、評価したすべての有効性の指標を通じて、IXE80mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群のいずれも、初回投与量にかかわらず、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）。

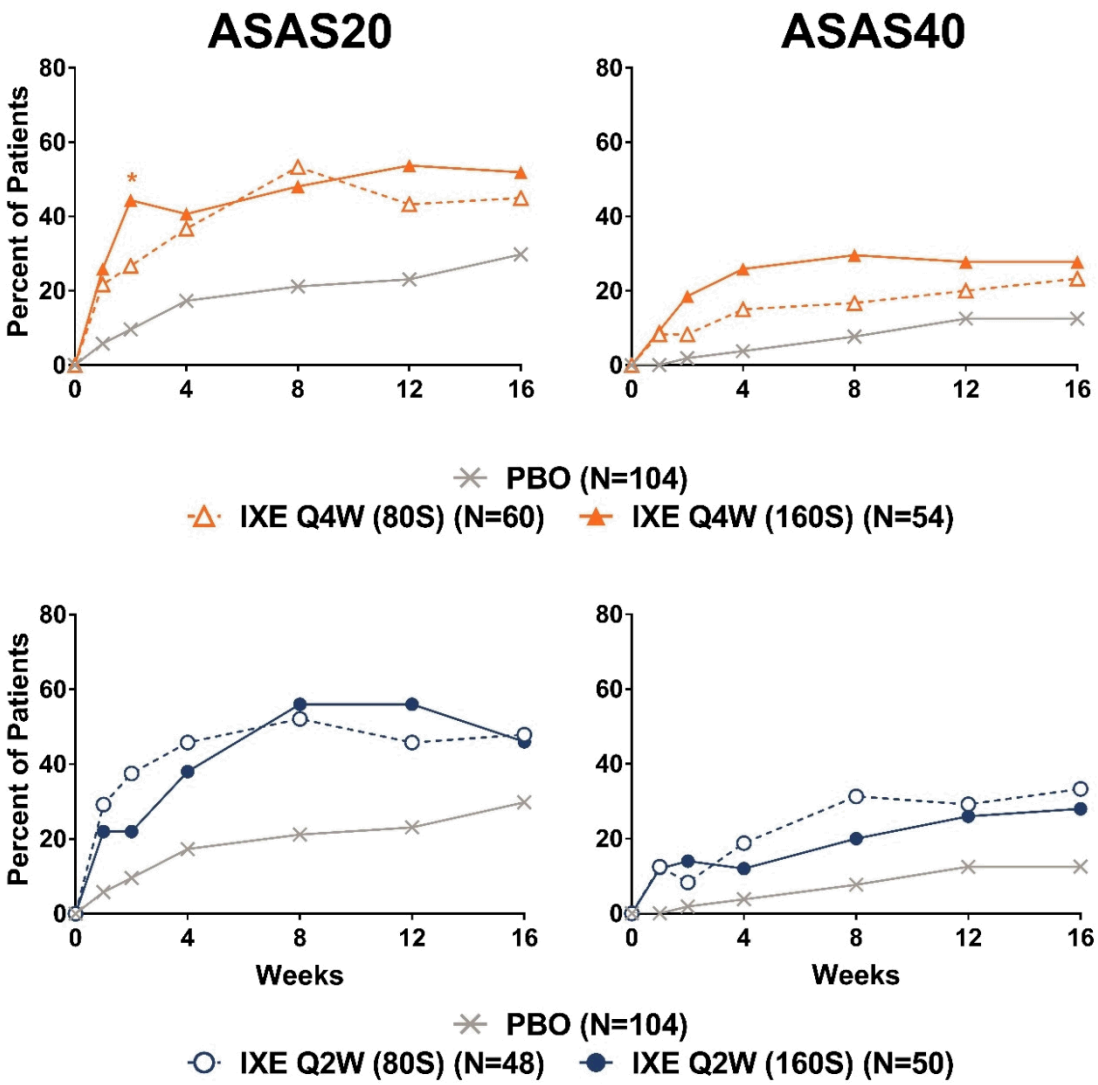
安全性の面では、RHBV 試験及び RHBW 試験のいずれも、初回投与量ごとに treatment-emergent adverse event、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、及び注目すべき有害事象を評価した結果、初回投与量の違いによる、イキセキズマブの安全性プロファイルへの影響は認められなかった。また、Primary AS PC でも同様に、初回投与量の違いによる、イキセキズマブの安全性プロファイルへの影響は認められなかった（第 2.7.4.5.3 項）。

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（図 2.7.2.3-7）。

第 2.7.3.4.1 項で示すとおり、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一方、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 試験では、これらの所見は認められなかった。以下に、初回投与量 160 mg で追加のベネフィットが得られる可能性を示唆する所見を示す。

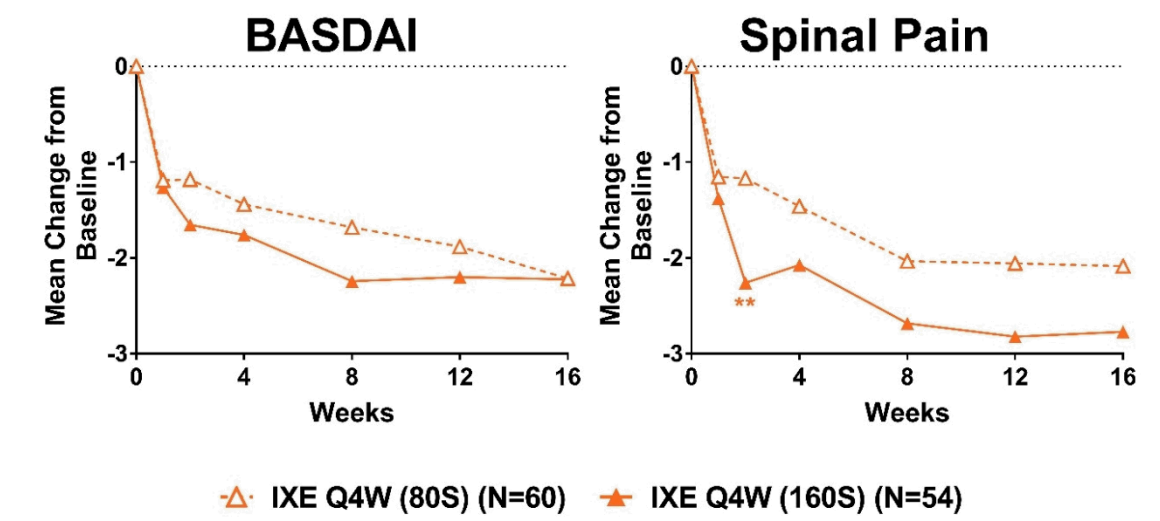
- IXE80 mg Q4W 群の初回投与量 160 mg 投与後の 2 週時と 4 週時の ASAS40 反応率は、初回投与量 80 mg 投与後の ASAS40 反応率よりも高かった。この ASAS40 反応率の差は、2 週時と 4 週時の初回投与量 80 mg 投与時とプラセボ群との ASAS40 反応率の差と同程度であった（図 2.7.3.4-1 右上）。
- BASDAI の評価では、16 週時には、IXE80 mg Q4W 群の初回投与量 160 mg 投与時と 80 mg 投与時で同様の効果が認められているものの、2～12 週時では、初回投与量 160 mg 投与時の方がより大きな疾患活動性の低下が認められた（図 2.7.3.4-2）
- AS に特徴的な症状である脊椎痛では、2 週時に IXE80 mg Q4W 群の初回投与量 160 mg 投与時の方が、80 mg 投与時と比べて改善した。IXE80 mg Q4W 群の初回投与量 160 mg 投与時と 80 mg 投与時の脊椎痛の改善の数値的な差は 16 週時まで維持された（図 2.7.3.4-2）。

- 症状と徴候（ASAS40 反応率）、疾患活動性（BASDAI）、疼痛（脊椎痛）で認められた、初回投与量 80 mg 投与時よりも高い、初回投与量 160 mg 投与時の改善は、機能評価（BASFI）及び健康関連 QOL（SF-36 PCS）でも認められた（図 2.7.3.4-3）



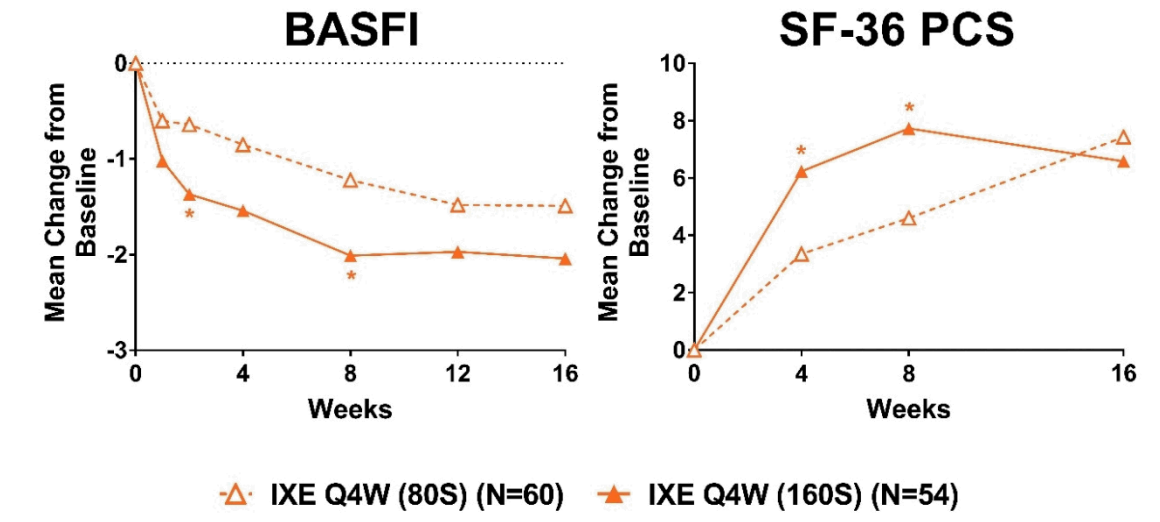
Abbreviations: 80S = 80 mg starting dose at Week 0; 160S = 160 mg starting dose at Week 0; ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society; ITT = intent-to-treat; IXE Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; N = number of patients in the analysis population; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo; RHBW = Study I1F-MC-RHBW.
* p<.05: IXE Q4W (160S) vs. IXE Q4W (80S).
Source: Clinical Study Report (Week 16) Table RHBW.14.17., Table RHBW.14.66..

図 2.7.3.4-1　イキセキズマブの初回投与量別 ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率の経時的変化（16 週時まで、NRI、ITT 解析対象集団）（RHBW 試験）



Abbreviations: 80S = 80-mg starting dose at Week 0; 160S = 160-mg starting dose at Week 0; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ITT = intent to treat; IXE Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; MMRM = mixed effects model of repeated measures; N = number of patients in the analysis population; PBO = placebo.
** p<.01: IXE Q4W (160S) vs. IXE Q4W (80S).
Source: Table ISE.5.38.

図 2.7.3.4-2　IXE80 mg Q4W 投与群での初回投与量別の 16 週時までの BASDAI のベースラインからの変化量及び脊椎痛のベースラインからの変化量の経時的変化（MMRM、ITT 解析対象集団）（RHBW 試験）



Abbreviations: 80S = 80-mg starting dose at Week 0; 160S = 160-mg starting dose at Week 0; BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; ITT = intent-to-treat; IXE Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; MMRM = mixed-effects model of repeated measures; N = number of patients in the analysis population; PBO = placebo; SF-36 PCS = Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey physical component summary.
* p<.05: IXE Q4W (160S) vs. IXE Q4W (80S).
Source: Table ISE.5.43 and Table ISE.5.44.

図 2.7.3.4-3　IXE80 mg Q4W 投与群での初回投与量別の 16 週時までの BASFI のベースラインからの変化量及び SF-36 PCS の経時的変化（MMRM、ITT 解析対象集団）（RHBW 試験）

このように、TNFi による治療歴を有する AS 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（図 2.7.3.4-1）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（5.3.5.1.1.1-RHBV Clinical Study Report (Week 16) Figure RHBV.14.7）。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）。

したがって、TNFi による治療経験を問わず、AS 患者に対する初回投与量を 80 mg とすることとした。

なお、RHBW 試験で検討した、イキセキズマブの初回投与量別の ASAS40 反応率及び ASAS20 反応率の経時的変化を図 2.7.3.4-1 及び ISE（5.3.5.3.1-Integrated Summary of Efficacy Table ISE.5.37.、Figure ISE.5.4.）に示す。また、BASDAI、患者による疾患活動性の全般的評価、脊椎痛及び夜間の脊椎痛のベースラインからの変化量（5.3.5.3.1-Integrated Summary of Efficacy Table ISE.5.38.、Figure ISE.5.5.）、BASDAI が 4 未満を達成した被験者の割合（BASDAI<4 達成率）（5.3.5.3.1-Integrated Summary of Efficacy Table ISE.5.39.、Figure ISE.5.6.）、BASDAI50 反応率（5.3.5.3.1-Integrated Summary of Efficacy Table ISE.5.40.、Figure ISE.5.7.）、ASDAS<2.1 達成率（5.3.5.3.1-Integrated Summary of Efficacy Table ISE.5.41.、Figure ISE.5.8.）、hs-CRP のベースラインからの変化量（5.3.5.3.1-Integrated Summary of Efficacy Table ISE.5.42.、Figure ISE.5.9.）、BASFI のベースラインからの変化量（5.3.5.3.1-Integrated Summary of Efficacy Table ISE.5.43.、Figure ISE.5.10.）、並びに SF-36 PCS のベースラインからの変化量（5.3.5.3.1-Integrated Summary of Efficacy Table ISE.5.44.、Figure ISE.5.11.）を ISE に示す。

2.7.3.4.3 日本部分集団の用法・用量に関連した臨床情報

AS 患者を対象としたイキセキズマブの臨床開発の中で、日本から参加した第 III 相試験である生物学的製剤による治療歴がない活動性の AS 患者を対象とした RHBV 試験では、全体集団でイキセキズマブの有効性が確認され、安全性の面でも IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群はおおむね同様の結果が得られており、新たな安全性上の懸念は確認されていない。一方、RHBV 試験に組み入れられた日本部分集団の症例数は 7 例であり、盲検投与期間に推奨用法及び用量である IXE80 mg Q4W を投与されたのは 1 例（初回投与量が 80 mg）であった。

RHBV 試験の日本部分集団 7 例のうち、RHBV 試験の盲検投与期間に IXE80 mg Q4W を投与された 1 例［初回投与量が 80 mg（用法及び用量（案）と同じ）］では複数の評価項目で改善が認められ、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の一部の患者でも、イキセキズマブの有効性を示す結果が得られた（第 2.7.3.3.3.2.3 項）。

RHBV 試験の日本部分集団での盲検投与期間及び継続投与期間の安全性の結果からは、症例数は限られているものの、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はおおむね同様であった（第 2.7.4.5.10 項）。

また、RHBV 試験の血清中イキセキズマブ濃度推移は、日本部分集団とそれ以外の被験者集団で類似していた（第 2.5.3.2 項）。

このように、症例数は限られているものの、RHBV 試験の盲検投与期間で日本部分集団で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有効性が支持されている。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は同様であった。さらに、RHBW 試験には日本から参加していないものの、TNFi での治療経験がある患者集団（RHBW 試験）と治療経験がない患者集団（RHBV 試験）のいずれでも、プラセボ群に対する両用法の結果は、有効性、安全性ともに一貫していた。したがって、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 試験の全体集団、TNFi による治療経験がある AS 患者を対象とした RHBW 試験の全体集団、及びそれらの併合解析をもとに設定されたイキセキズマブの用法及び用量を、日本でも設定することは適切であると考える。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

本申請のデータ固定時点では、RHBV 試験及び RHBW 試験の全例での継続投与期間 16 週時（盲検投与期間と併せて 32 週時）の有効性データは利用可能ではなかった。ただし、RHBV 試験の日本部分集団では、データ固定時点で 7 例全例が継続投与期間でのイキセキズマブ投与が 16 週間を上回っていたため、継続投与期間での有効性も評価した（第 2.7.3.3.3.2.3.2 項）。

審査期間中に RHBV 試験及び RHBW 試験の継続投与期間（16～52 週時）のデータが得られたため、その有効性を評価した。

RHBV 試験の継続投与期間では、すべての有効性評価項目で、IXE80 mg Q4W 継続群及び IXE80 mg Q2W 継続群における長期投与による有効性の維持が示された（図 2.7.3.5-1）。アダリムマブから IXE80 mg Q4W 又は IXE80 mg Q2W への移行群及びプラセボから 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 2.7.6.1.2.3.2.3 項）。

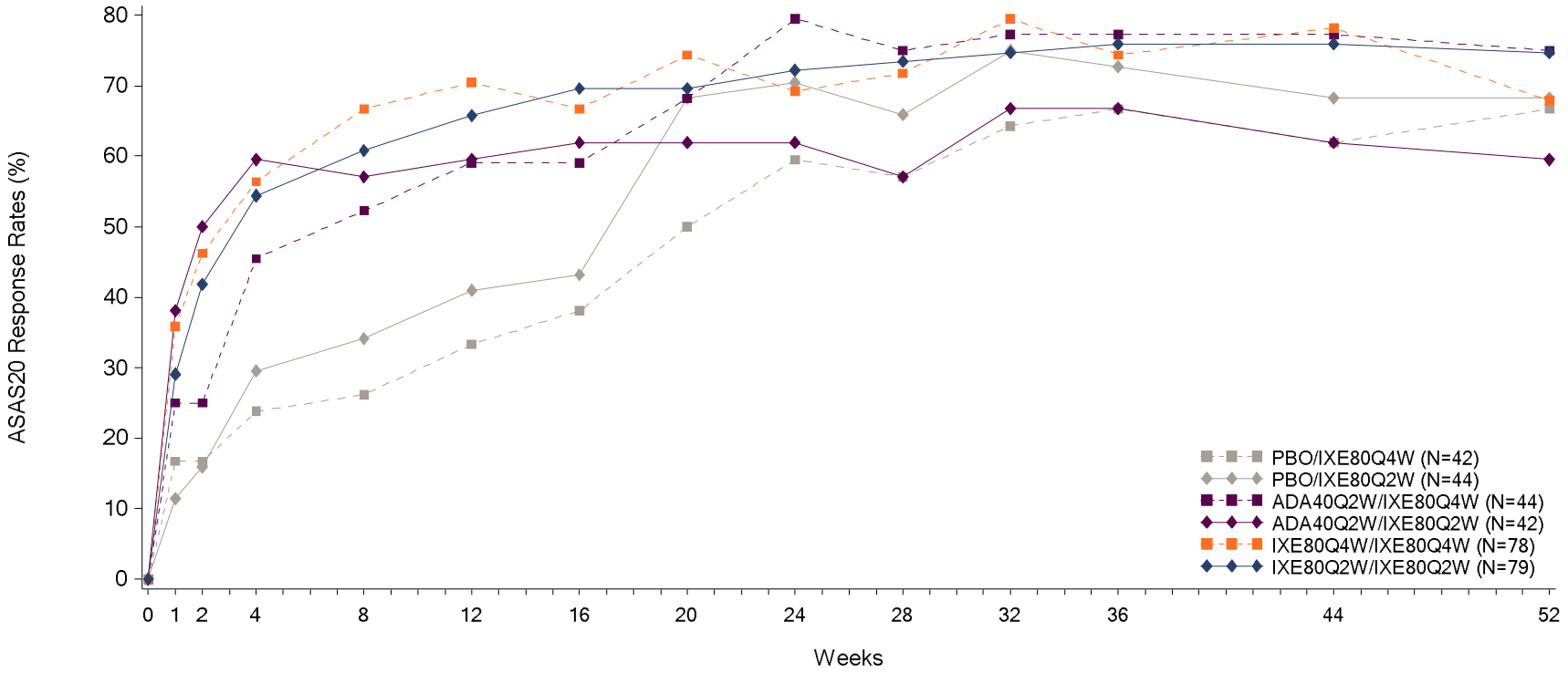
RHBW 試験の継続投与期間でも同様に、すべての有効性評価項目で、IXE80 mg Q4W 継続群及び IXE80 mg Q2W 継続群における長期投与による有効性の維持が示された（図 2.7.3.5-2）。プラセボから IXE80 mg Q4W 又は IXE80 mg Q2W への移行群については、52 週時の有効性は IXE80 mg Q4W 継続群及び IXE80 mg Q2W 継続群と同様であった（第 2.7.6.2.2.3.2.3 項）。

また、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。

I1F-MC-RHBY（以下 RHBY 試験）は、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、投与中止及び再投与期間を含む長期延長試験である（第 2.7.4.7.2 項）。RHBY 試験には、RHBV 試験、RHBW 試験又は RHBX 試験（すなわち、AS 又は X 線所見が認められない axSpA 患者を対象とした試験）を完了した被験者を組み入れている。RHBY 試験は、本申請のデータ固定時点で継続中であり、無作為化投与中止・再投与期間を含む延長期間の有効性及び安全性データは、盲検を維持するために本申請には含めていない。

Categorical Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI)
Extended Treatment Period Population
I1F-MC-RHBV - Combined Blinded Treatment Dosing and Extended Treatment Periods

Parameter: ASAS20

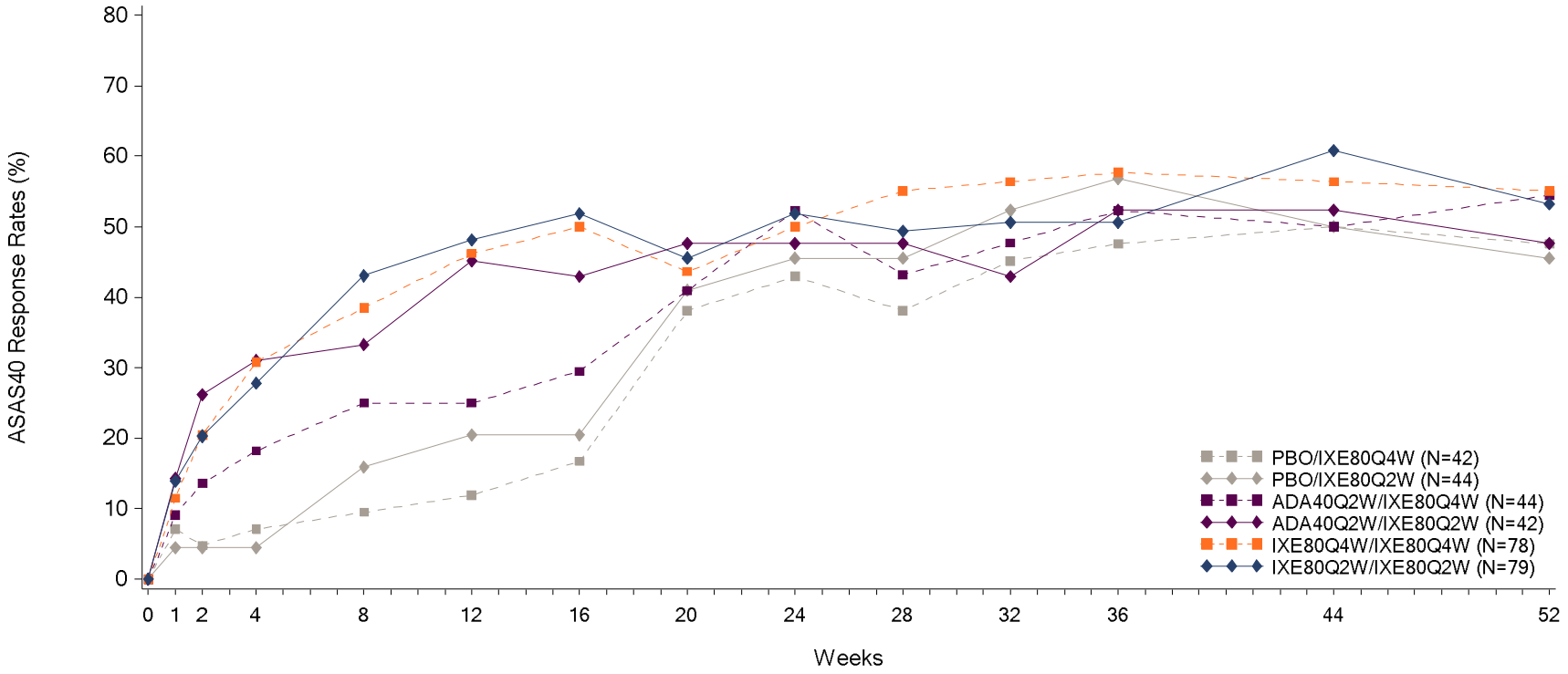


Abbreviations: PBO = Placebo; ADA40Q2W = Adalimumab 40 mg Q2W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; N = number of patients in the analysis population; NRI = nonresponder imputation.
Note: ADA40Q2W/IXE80Q4W and ADA40Q2W/IXE80Q2W patients were on washout period from Weeks 14 to 20. Their first ixekizumab injection started on Week 20, therefore Week 24 data represented the first data after they were exposed to ixekizumab.

[redacted]

Categorical Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI)
Extended Treatment Period Population
I1F-MC-RHBV - Combined Blinded Treatment Dosing and Extended Treatment Periods

Parameter: ASAS40

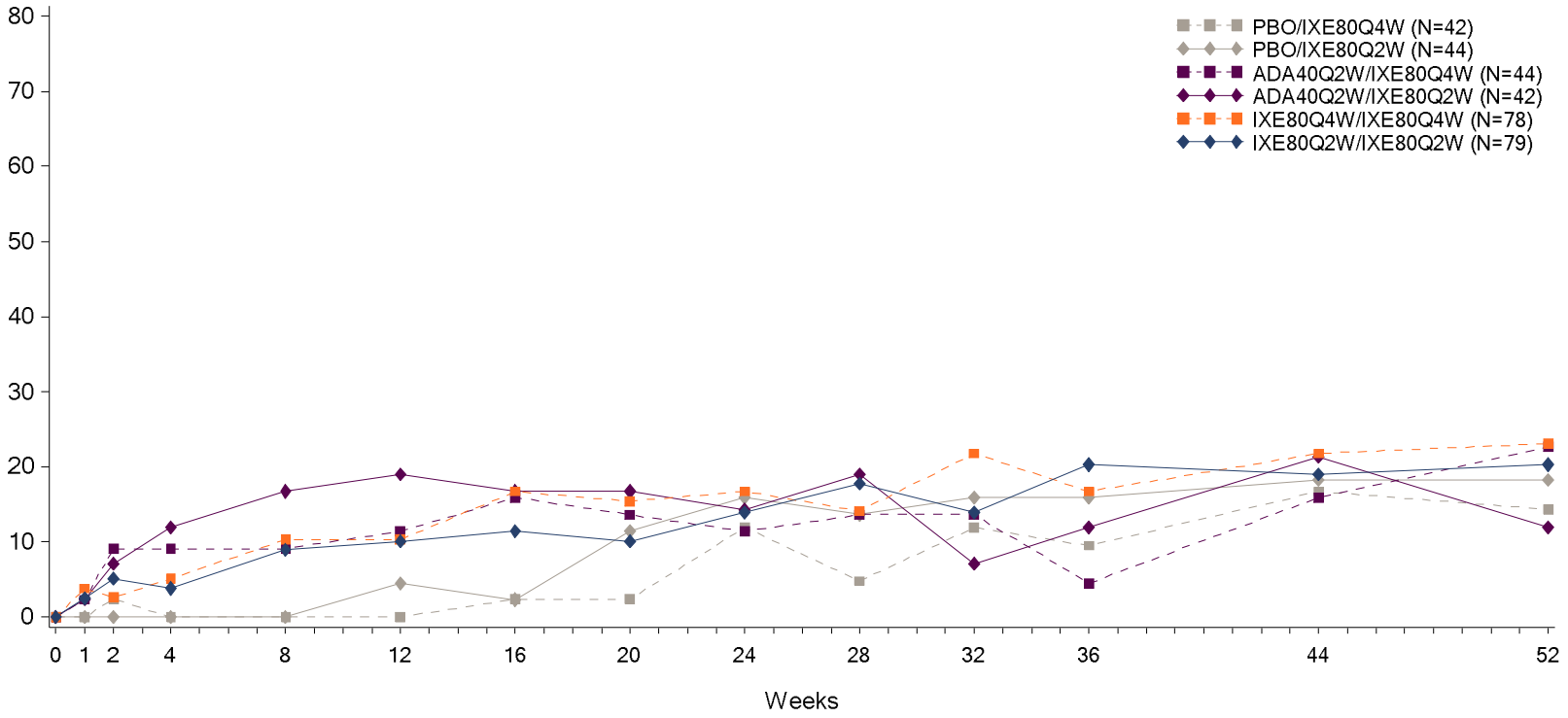


Abbreviations: PBO = Placebo; ADA40Q2W = Adalimumab 40 mg Q2W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; N = number of patients in the analysis population; NRI = nonresponder imputation.
Note: ADA40Q2W/IXE80Q4W and ADA40Q2W/IXE80Q2W patients were on washout period from Weeks 14 to 20. Their first ixekizumab injection started on Week 20, therefore Week 24 data represented the first data after they were exposed to ixekizumab.

[redacted]

Categorical Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI)
Extended Treatment Period Population
I1F-MC-RHBV - Combined Blinded Treatment Dosing and Extended Treatment Periods

Parameter: ASDAS Inactive Disease

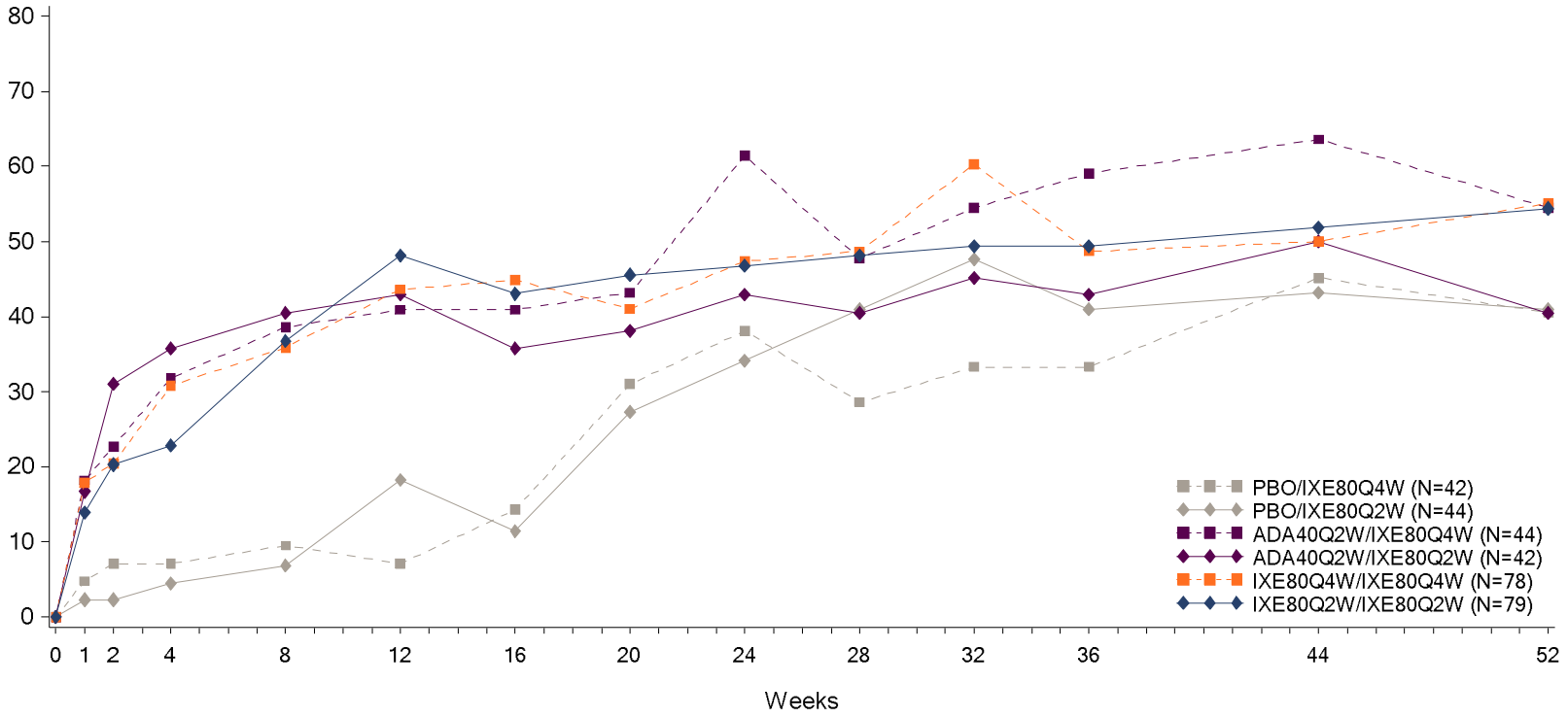


Abbreviations: PBO = Placebo; ADA40Q2W = Adalimumab 40 mg Q2W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; N = number of patients in the analysis population; NRI = nonresponder imputation.
Note: ADA40Q2W/IXE80Q4W and ADA40Q2W/IXE80Q2W patients were on washout period from Weeks 14 to 20. Their first ixekizumab injection started on Week 20, therefore Week 24 data represented the first data after they were exposed to ixekizumab.

[redacted]

Categorical Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI)
Extended Treatment Period Population
I1F-MC-RHBV - Combined Blinded Treatment Dosing and Extended Treatment Periods

Parameter: ASDAS < 2.1



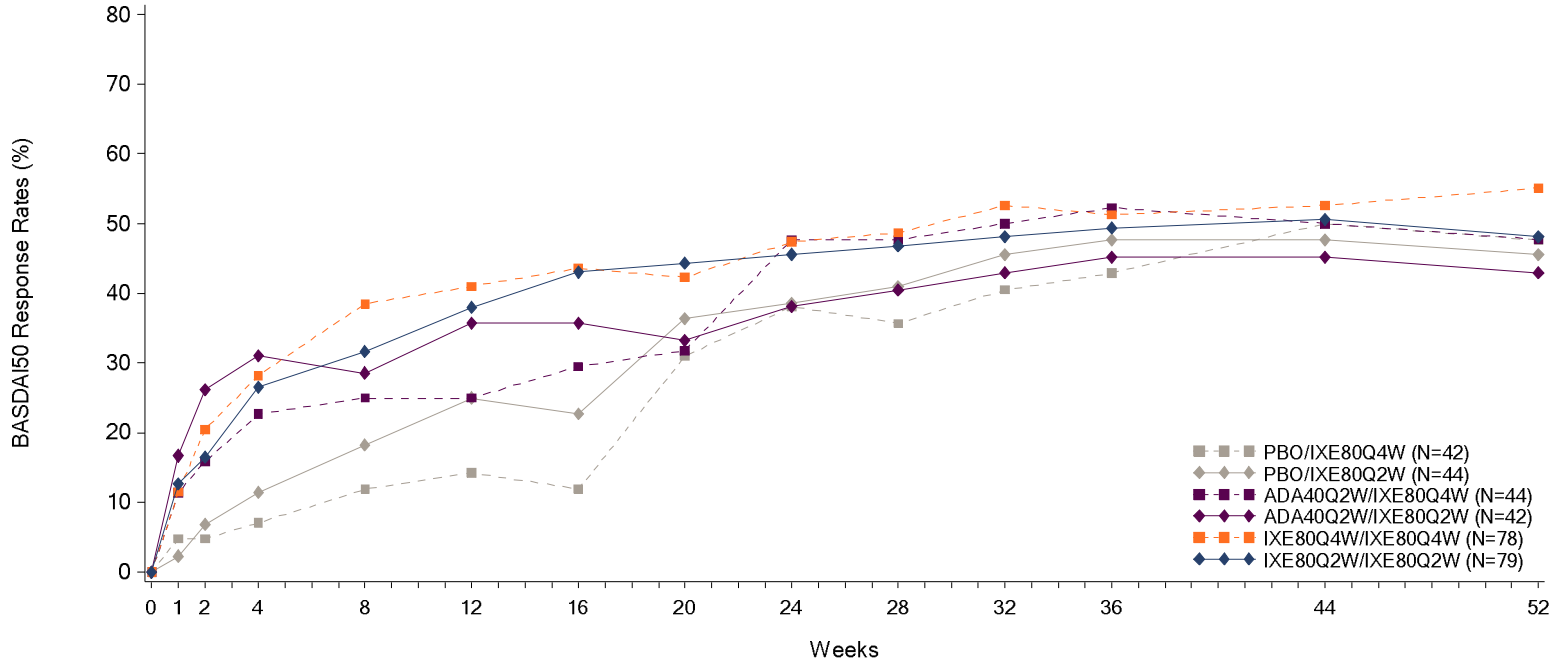
Abbreviations: PBO = Placebo; ADA40Q2W = Adalimumab 40 mg Q2W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; N = number of patients in the analysis population; NRI = nonresponder imputation.
Note: ADA40Q2W/IXE80Q4W and ADA40Q2W/IXE80Q2W patients were on washout period from Weeks 14 to 20. Their first ixekizumab injection started on Week 20, therefore Week 24 data represented the first data after they were exposed to ixekizumab.

[redacted]

Categorical Response Rates at Each Post-Baseline Visit (NRI)
Extended Treatment Period Population
I1F-MC-RHBV - Combined Blinded Treatment Dosing and Extended Treatment Periods

Page 5 of 5
[redacted]20
PDPM

Parameter: BASDAI50

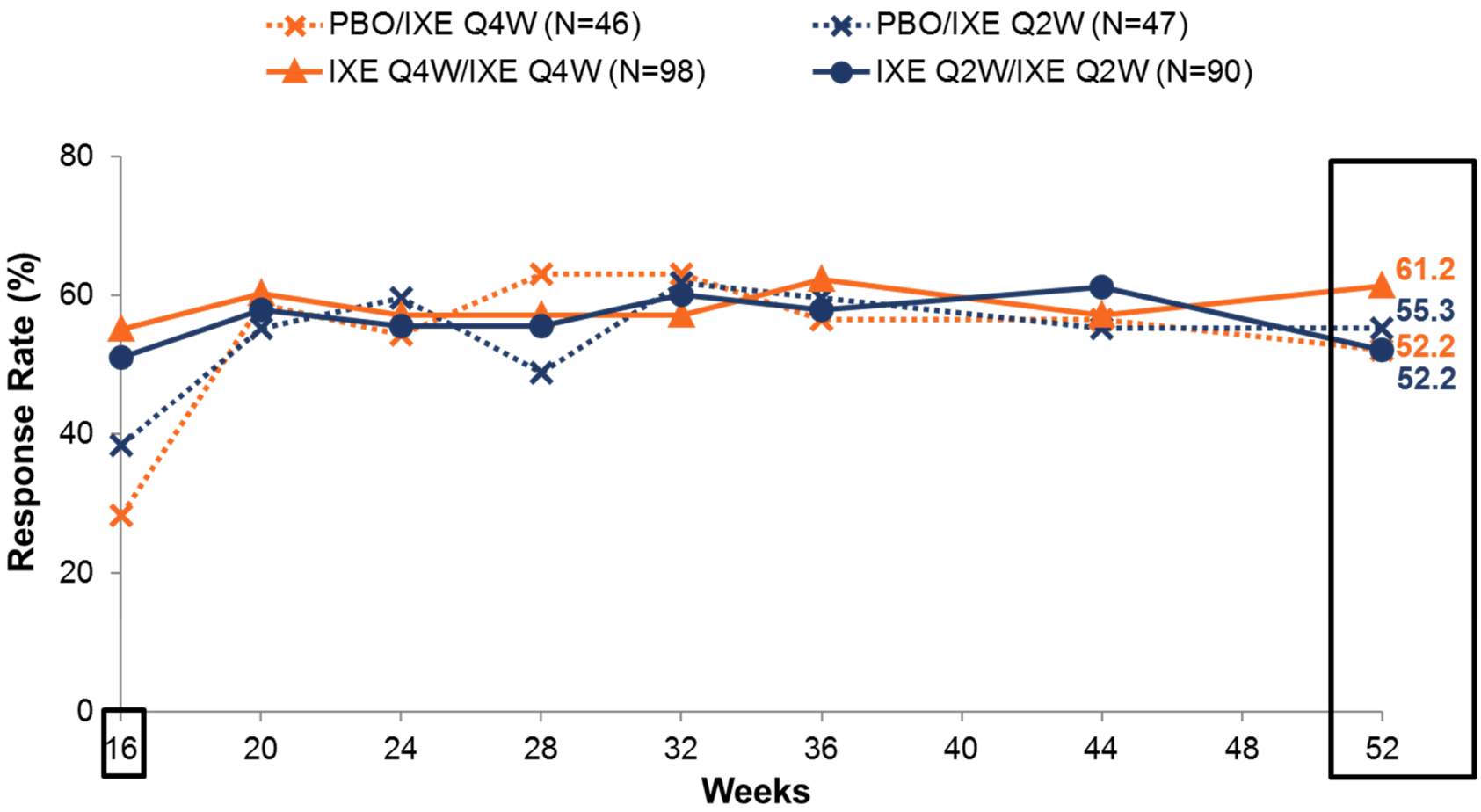


Abbreviations: PBO = Placebo; ADA40Q2W = Adalimumab 40 mg Q2W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; N = number of patients in the analysis population; NRI = nonresponder imputation.
Note: ADA40Q2W/IXE80Q4W and ADA40Q2W/IXE80Q2W patients were on washout period from Weeks 14 to 20. Their first ixekizumab injection started on Week 20, therefore Week 24 data represented the first data after they were exposed to ixekizumab.

[redacted]

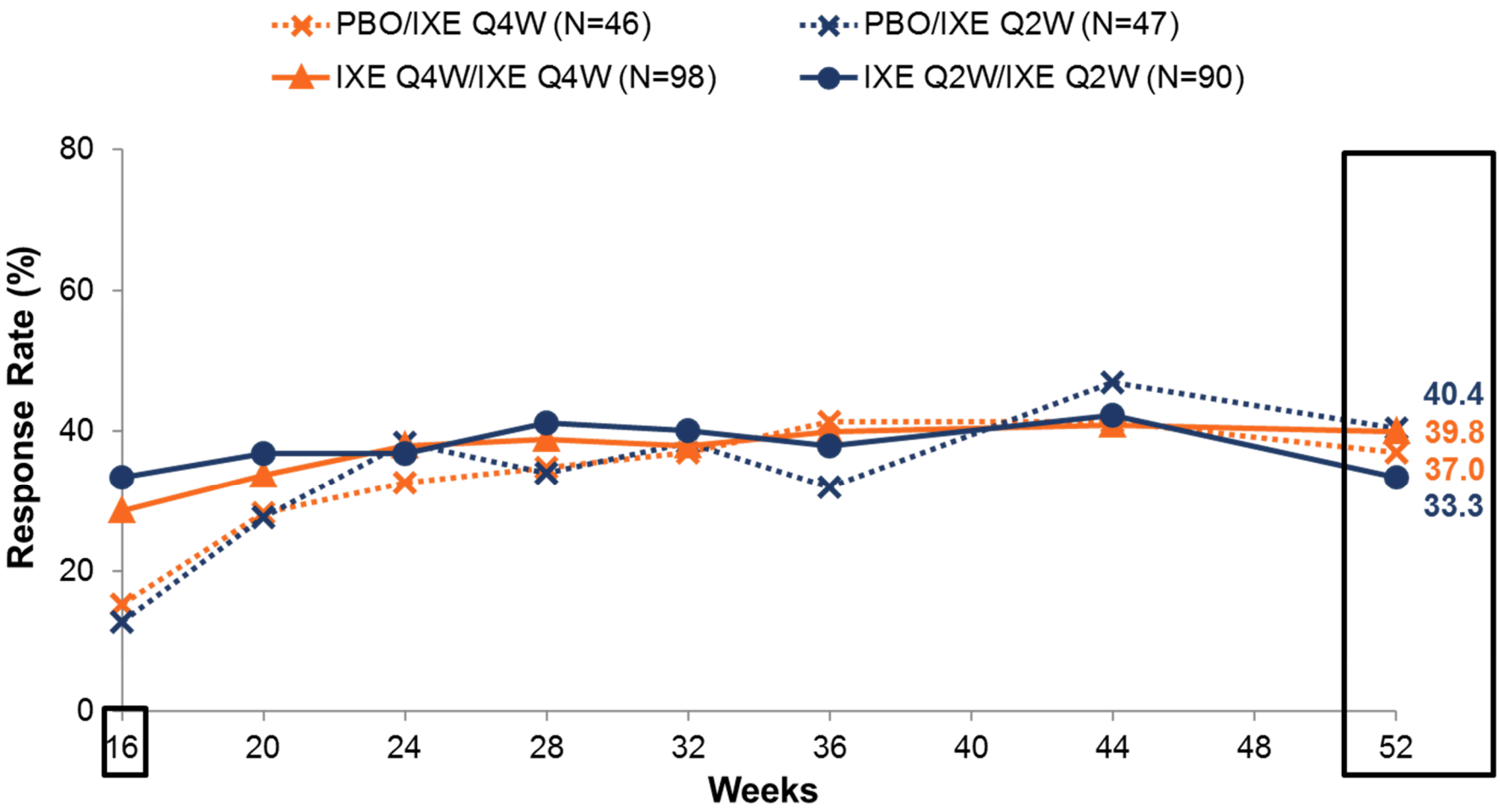
図 2.7.3.5-1　52 週時までのカテゴリーデータにおける有効性評価項目の経時的変化（NRI、継続投与期間解析対象集団）（RHBV 試験）

Parameter: ASAS20



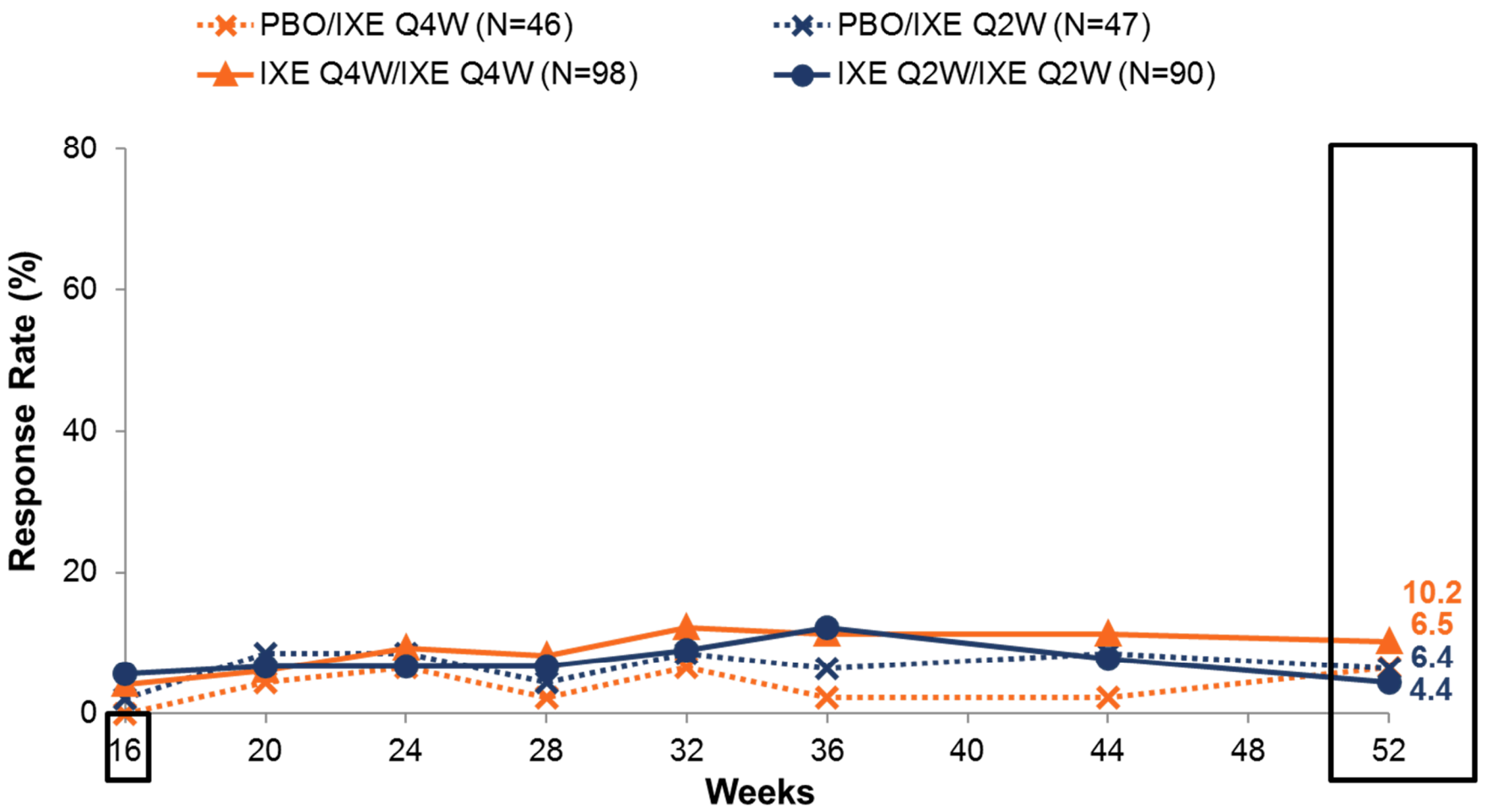
Abbraviations: ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; N = number of patients in the analysis population; PBO = Placebo

Parameter: ASAS40



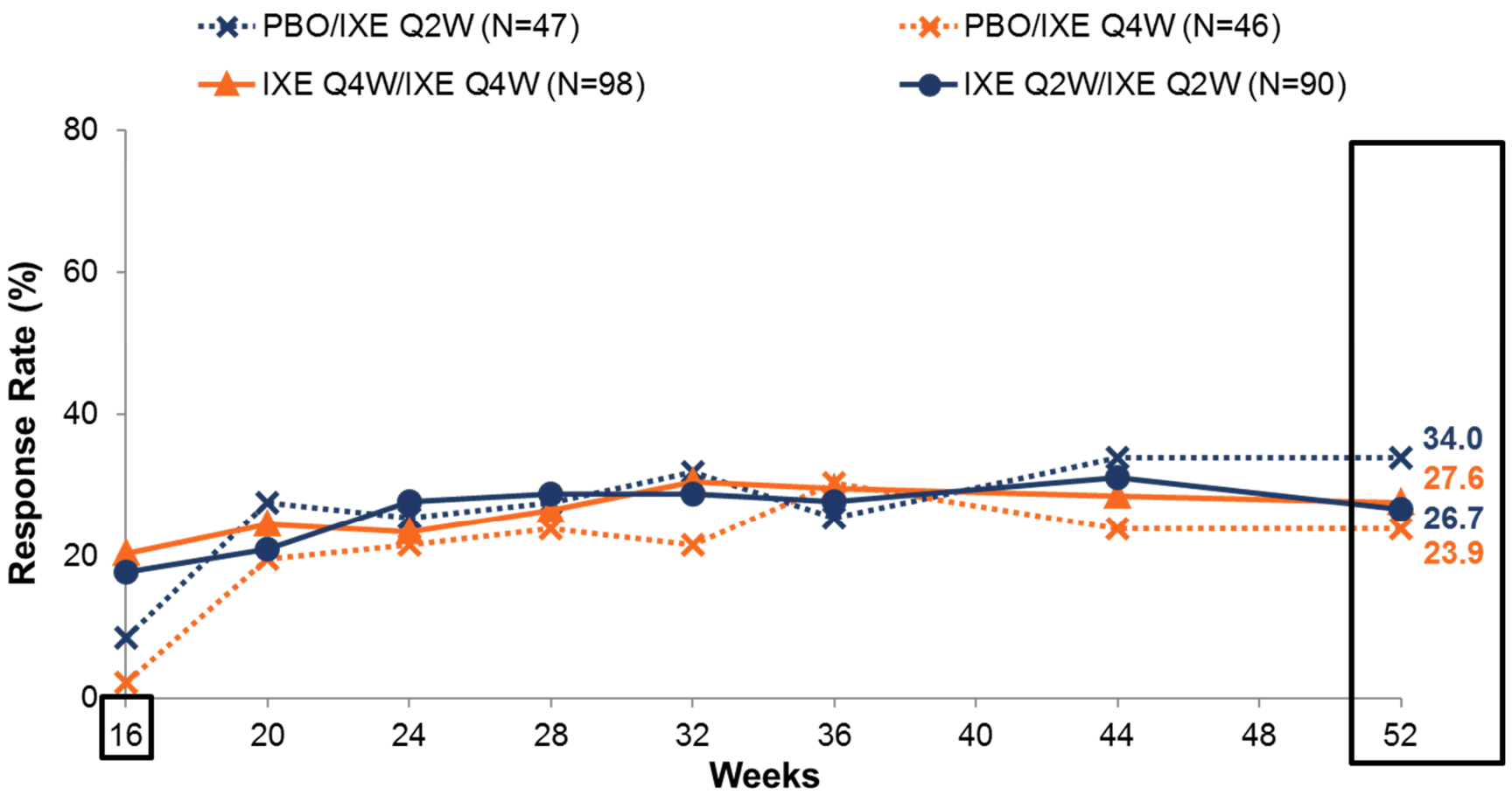
Abbraviations: ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; N = number of patients in the analysis population; PBO = Placebo

Parameter: ASDAS Inactive Disease



Abbraviations: ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; N = number of patients in the analysis population; PBO = Placebo

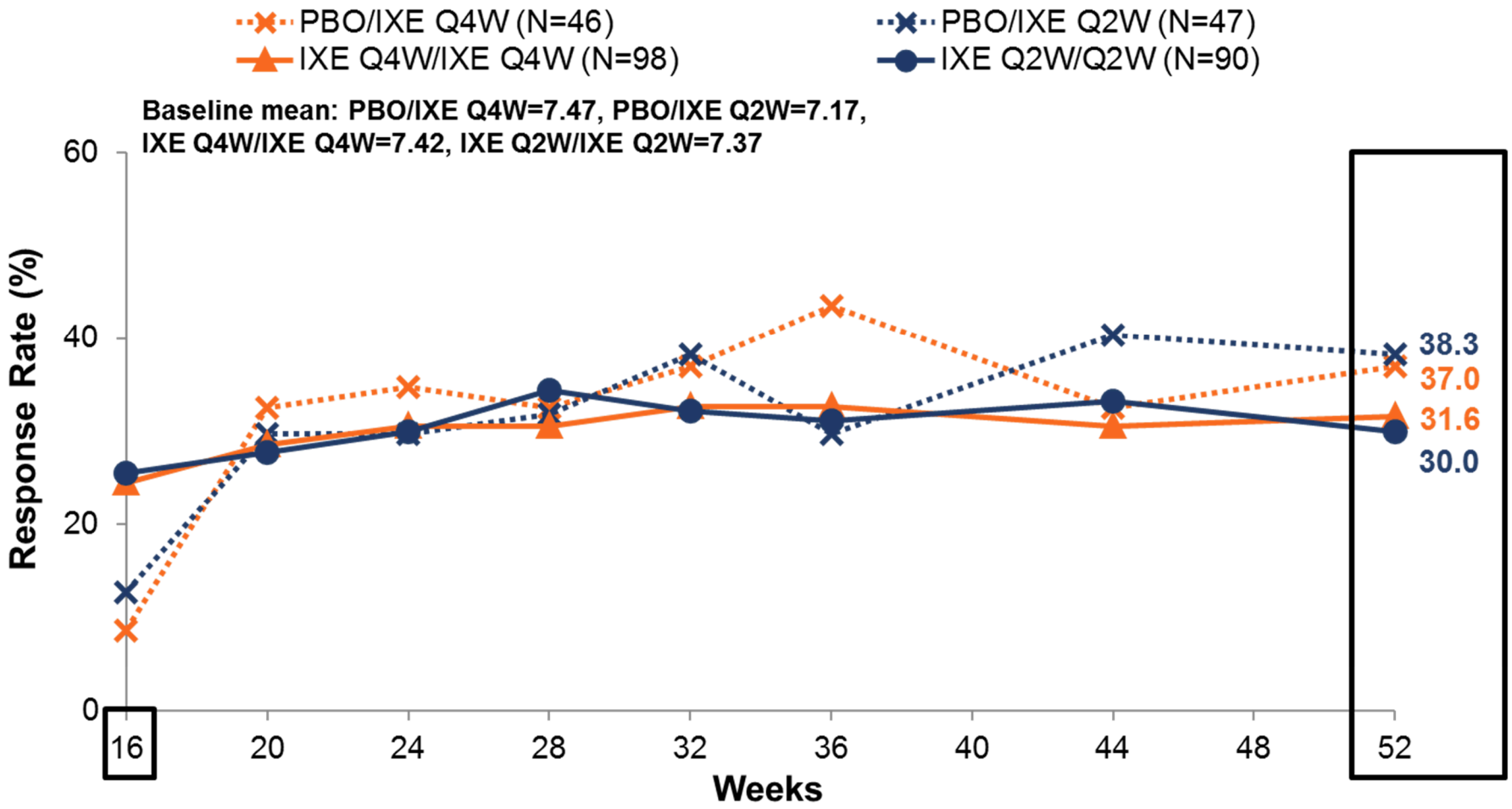
Parameter: ASDAS <2.1



Note: There are 4 ASDAS disease activity states: <1.3 (inactive disease); 1.3-<2.1 (moderate disease activity); 2.1-≤3.5 (high disease activity); >3.5 (very high disease activity).
Data on file, Eli Lilly and Company.

Abbraviations: ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; N = number of patients in the analysis population; PBO = Placebo

Parameter: BASDAI50



Abbraviations: BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; N = number of patients in the analysis population; PBO = Placebo

図 2.7.3.5-2　16～52 週時までのカテゴリーデータにおける有効性評価項目の経時的変化（NRI、継続投与期間解析対象集団）（RHBW 試験）

【参考文献】

Alosh M, Bretz F, Huque M. Advanced multiplicity adjustment methods in clinical trials. *Stat Med*. 2014;33(4):693-713.

Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2001;44(8):1876-1886.

Brandt J, Listing J, Sieper J, Rudwaleit M, van der Heijde D, Braun J. Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF alpha treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(11):1438-1444.

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.

Bretz F, Posch M, Glimm E, Klinglmueller F, Maurer W, Rohmeyer K. Graphical approaches for multiple comparison procedures using weighted Bonferroni, Simes, or parametric tests. *Biom J*. 2011;53(6):894-913.

Boonen A, van der Linden SM. The burden of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol Suppl*. 2006;78:4-11.

Calin A, Jones SD, Garrett SL, Kennedy LG. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *Br J Rheumatol*. 1995;34(8):793-794.

Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2286-2291.

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.

Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol*. 1994;21(9):1694-1698.

Kiltz U, van der Heijde D, Boonen A, Cieza A, Stucki G, Khan MA, Maksymowych WP, Marzo-Ortega H, Reveille J, Stebbings S, Bostan C, Braun J. Development of a health index in patients with ankylosing spondylitis (ASAS HI): final result of a global initiative based on the ICF guided by ASAS. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):830-835.

Kiltz U, van der Heijde D, Boonen A, Akkoc N, Bautista-Molano W, Burgos-Vargas R, Wei JC, Chiowchanwisawakit P, Dougados M, Duruoz MT, Elzorkany BK, Gaydukova I, Gensler LS, Gilio M, Grazio S, Gu J, Inman RD, Kim TJ, Navarro-Compan V, Marzo-Ortega H, Ozgocmen S, Pimentel Dos Santos F, Schirmer M, Stebbings S, Van den Bosch FE, van Tubergen A, Braun J. Measurement properties of the ASAS Health Index: results of a global study in patients with axial and peripheral spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(9):1311-1317.

López-Medina C, Garrido-Castro JL, Castro-Jiménez J, González-Navas C, Calvo-Gutiérrez J, Castro-Villegas MC, Ortega-Castro R, Escudero-Contreras A, Font-Ugalde P, Collantes-Estévez E. Evaluation of quality of life in patients with axial spondyloarthrits and its association with disease activity, functionality, mobility, and structural damange. *Clin Rheumatol*. 2018;37(6):1581-1588.

Machado P, Castrejon I, Katchamart W, Koevoets R, Kuriya B, Schoels M, Silva-Fernández L, Thevissen K, Vercoutere W, Villeneuve E, Aletaha D, Carmona L, Landewé R, van der Heijde D, Bijlsma JW, Bykerk V, Canhão H, Catrina AI, Durez P, Edwards CJ, Mjaavatten MD, Leeb BF, Losada B, Martín-Mola EM, Martinez-Osuna P, Montecucco C, Müller-Ladner U, Østergaard M, Sheane B, Xavier RM, Zochling J, Bombardier C. Multinational evidence-based recommendations on how to investigate and follow-up undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2011a;70(1):15-24.

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.

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*. 2011c;70(1):47-53.

Machado P, Navarro-Compán V, Landewé R, van Gaalen FA, Roux C, van der Heijde D. Calculating the ankylosing spondylitis disease activity score if the conventional c-reactive protein level is below the limit of detection or if high-sensitivity c-reactive protein is used: an analysis in the DESIR cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(2):408-413.

Machado PM, Landewé R, Heijde DV; Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(10):1539-1540.

Maksymowych WP, Inman RD, Salonen D, Dhillon SD, Williams M, Stone M, Conner-Spady B, Palsat J, Lambert RGW. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada magnetic resonance imaging index for assessment of sacroiliac joint inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2005a;53(5):703-709.

Maksymowych WP, Inman RD, Salonen D, Dhillon SS, Krishnananthan R, Stone M, Conner-Spady B, Palsat J, Lambert RGW. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada magnetic resonance imaging index for assessment of spinal inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2005b;53(4):502-509.

Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowych WP, Mielants H, Sørensen IJ, Ozgocmen S, Roussou E, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-783.

Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Dougados M, Hermann KG, Landewé R, Maksymowych W, van der Heijde D. The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(suppl 2):ii1-ii44.

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.

van der Heijde D, Landewé R, Feldtkeller E. Proposal of a linear definition of the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) and comparison with the 2-step and 10-step definitions. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(4):489-493.

van der Heijde D, Deodhar A, Braun J, Mack M, Hsu B, Gathany TA, Inman RD, Han C; GO-RAISE investigators. The effect of golimumab therapy on disease activity and health related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: 2-year of the GO-RAISE trial. *J Rheumatol*. 2014;41(6):1095-1103.

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.

van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361-368.

Ware JE Jr. SF-36 health survey update. *Spine*. 2000;25(24):3130-3139.

Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(suppl 11):S47-S58.