

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

2.7.4 臨床的安全性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.4	臨床的安全性	1
2.7.4.1	医薬品への曝露	3
2.7.4.1.1	総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述	3
2.7.4.1.1.1	イキセキズマブの安全性評価のための臨床開発計画の概観	3
2.7.4.1.1.2	安全性の併合解析対象集団	5
2.7.4.1.1.3	解析方法及び評価方法	7
2.7.4.1.2	全般的な曝露状況	8
2.7.4.1.2.1	Primary AS PC	8
2.7.4.1.2.2	All Ixe AS	10
2.7.4.1.3	治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	12
2.7.4.1.3.1	Primary AS PC	12
2.7.4.1.3.2	All Ixe AS	12
2.7.4.2	有害事象	15
2.7.4.2.1	有害事象の解析	15
2.7.4.2.2	個々の臨床試験での有害事象の要約	15
2.7.4.2.3	併合解析セットでの有害事象の要約	34
2.7.4.2.4	比較的良好に見られる有害事象	36
2.7.4.2.4.1	Primary AS PC	36
2.7.4.2.4.2	All Ixe AS	39
2.7.4.2.4.3	結論	47
2.7.4.2.5	死亡	47
2.7.4.2.6	重篤な有害事象	49
2.7.4.2.6.1	Primary AS PC	49
2.7.4.2.6.2	All Ixe AS	51
2.7.4.2.6.3	結論	51
2.7.4.2.7	その他の重要な有害事象	57
2.7.4.2.7.1	治験薬の投与中止に至った有害事象	57
2.7.4.2.7.1.1	Primary AS PC	57
2.7.4.2.7.1.2	All Ixe AS	57
2.7.4.2.7.1.3	結論	57
2.7.4.2.7.2	事前に規定した注目すべき有害事象	58
2.7.4.2.7.2.1	感染症	58
2.7.4.2.7.2.1.1	背景	58
2.7.4.2.7.2.1.2	過去申請時のイキセキズマブの主要な安全性に関する結論 (感染症)	58
2.7.4.2.7.2.1.3	定義及び検索方法	58
2.7.4.2.7.2.1.4	結果	60
2.7.4.2.7.2.1.4.1	Primary AS PC	60
2.7.4.2.7.2.1.4.2	All Ixe AS	60
2.7.4.2.7.2.1.5	結論	62
2.7.4.2.7.2.2	血球減少症	62
2.7.4.2.7.2.2.1	背景	62
2.7.4.2.7.2.2.2	過去申請時のイキセキズマブの主要な安全性に関する結論 (血球減少症)	62
2.7.4.2.7.2.2.3	定義及び検索方法	63
2.7.4.2.7.2.2.4	結果	63
2.7.4.2.7.2.2.4.1	Primary AS PC	63
2.7.4.2.7.2.2.4.2	All Ixe AS	64
2.7.4.2.7.2.2.5	結論	64
2.7.4.2.7.2.3	アレルギー反応／過敏症	64

2.7.4.2.7.2.3.1	背景	64
2.7.4.2.7.2.3.2	過去申請時のイキセキズマブの主要な安全性に関する結論 （アレルギー反応／過敏症）	65
2.7.4.2.7.2.3.3	定義及び検索方法.....	65
2.7.4.2.7.2.3.4	結果	66
2.7.4.2.7.2.3.4.1	Primary AS PC	66
2.7.4.2.7.2.3.4.2	All Ixe AS.....	67
2.7.4.2.7.2.3.5	結論	68
2.7.4.2.7.2.4	注射部位反応	68
2.7.4.2.7.2.4.1	背景	68
2.7.4.2.7.2.4.2	過去申請時のイキセキズマブの主要な安全性に関する結論 （注射部位反応）	69
2.7.4.2.7.2.4.3	定義及び検索方法.....	69
2.7.4.2.7.2.4.4	結果	69
2.7.4.2.7.2.4.4.1	Primary AS PC	69
2.7.4.2.7.2.4.4.2	All Ixe AS.....	70
2.7.4.2.7.2.4.5	結論	71
2.7.4.2.7.2.5	脳心血管イベント.....	71
2.7.4.2.7.2.5.1	背景	71
2.7.4.2.7.2.5.2	過去申請時のイキセキズマブの主要な安全性に関する結論 （脳心血管イベント）	72
2.7.4.2.7.2.5.3	定義及び検索方法.....	72
2.7.4.2.7.2.5.4	結果	73
2.7.4.2.7.2.5.4.1	Primary AS PC	73
2.7.4.2.7.2.5.4.2	All Ixe AS.....	74
2.7.4.2.7.2.5.5	結論	75
2.7.4.2.7.2.6	悪性腫瘍	75
2.7.4.2.7.2.6.1	背景	75
2.7.4.2.7.2.6.2	過去申請時のイキセキズマブの主要な安全性に関する結論 （悪性腫瘍）	76
2.7.4.2.7.2.6.3	定義及び検索方法.....	76
2.7.4.2.7.2.6.4	結果	76
2.7.4.2.7.2.6.4.1	Primary AS PC	76
2.7.4.2.7.2.6.4.2	All Ixe AS.....	77
2.7.4.2.7.2.6.5	結論	77
2.7.4.2.7.2.7	肝関連事象	78
2.7.4.2.7.2.7.1	背景	78
2.7.4.2.7.2.7.2	過去申請時のイキセキズマブの主要な安全性に関する結論 （肝関連事象）	78
2.7.4.2.7.2.7.3	定義及び検索方法.....	78
2.7.4.2.7.2.7.4	結果	78
2.7.4.2.7.2.7.4.1	Primary AS PC	79
2.7.4.2.7.2.7.4.2	All Ixe AS.....	79
2.7.4.2.7.2.7.5	結論	80
2.7.4.2.7.2.8	うつ病及び自殺／自傷行為.....	80
2.7.4.2.7.2.8.1	背景	80
2.7.4.2.7.2.8.2	過去申請時のイキセキズマブの主要な安全性に関する結論 （うつ病及び自殺／自傷行為）	80
2.7.4.2.7.2.8.3	定義及び検索方法.....	81
2.7.4.2.7.2.8.4	結果	81
2.7.4.2.7.2.8.4.1	Primary AS PC	81
2.7.4.2.7.2.8.4.2	All Ixe AS.....	82
2.7.4.2.7.2.8.5	結論	83

2.7.4.2.7.2.9	炎症性腸疾患	83
2.7.4.2.7.2.9.1	背景	83
2.7.4.2.7.2.9.2	過去申請時のイキセキズマブの主要な安全性に関する結論 （炎症性腸疾患）	84
2.7.4.2.7.2.9.3	定義及び検索方法.....	84
2.7.4.2.7.2.9.4	結果	84
2.7.4.2.7.2.9.4.1	Primary AS PC	84
2.7.4.2.7.2.9.4.2	All Ixe AS.....	85
2.7.4.2.7.2.9.5	結論	86
2.7.4.2.7.2.10	間質性肺疾患	87
2.7.4.2.7.2.10.1	背景	87
2.7.4.2.7.2.10.2	過去申請時のイキセキズマブの主要な安全性に関する結論 （間質性肺疾患）	87
2.7.4.2.7.2.10.3	定義及び検索方法.....	87
2.7.4.2.7.2.10.4	結果	87
2.7.4.2.7.2.10.4.1	Primary AS PC	87
2.7.4.2.7.2.10.4.2	All Ixe AS.....	88
2.7.4.2.7.2.10.5	結論	88
2.7.4.2.7.3	TE-ADA の発現状況と有害事象	88
2.7.4.2.7.3.1	アレルギー反応／過敏症.....	88
2.7.4.2.7.3.1.1	Primary AS PC.....	90
2.7.4.2.7.3.1.2	All Ixe AS	90
2.7.4.2.7.3.2	注射部位反応	90
2.7.4.2.7.3.2.1	Primary AS PC.....	92
2.7.4.2.7.3.2.2	All Ixe AS	92
2.7.4.2.7.3.3	結論	93
2.7.4.2.7.4	TEAE と薬物動態の関係.....	93
2.7.4.3	臨床検査値の評価.....	94
2.7.4.3.1	血液学的検査の結果.....	94
2.7.4.3.1.1	Primary AS PC.....	94
2.7.4.3.1.1.1	ベースラインからの平均変化量及びベースライン後に発現した 検査値の異常	94
2.7.4.3.1.1.2	ベースラインからのカテゴリーの変化.....	96
2.7.4.3.1.1.3	時間的に好中球減少症又は血小板減少症と関連した事象.....	97
2.7.4.3.1.2	All Ixe AS	97
2.7.4.3.1.2.1	ベースラインからのカテゴリーの変化.....	97
2.7.4.3.1.2.2	時間的に好中球減少症又は血小板減少症と関連した事象.....	99
2.7.4.3.1.3	結論.....	100
2.7.4.3.2	生化学検査の結果.....	100
2.7.4.3.2.1	Primary AS PC.....	100
2.7.4.3.2.2	All Ixe AS	101
2.7.4.3.2.3	結論.....	101
2.7.4.3.3	肝機能検査.....	101
2.7.4.3.3.1	Primary AS PC.....	101
2.7.4.3.3.1.1	ベースラインからの変化量.....	101
2.7.4.3.3.1.2	ベースラインからのカテゴリー変化.....	102
2.7.4.3.3.2	All Ixe AS	103
2.7.4.3.3.2.1	ベースラインからのカテゴリー変化.....	103
2.7.4.3.3.3	結論.....	104
2.7.4.4	バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	105
2.7.4.4.1	Primary AS PC.....	105
2.7.4.4.2	All Ixe AS	105
2.7.4.4.3	結論.....	105
2.7.4.5	特別な患者集団及び状況下における安全性	106

2.7.4.5.1	内因性要因	106
2.7.4.5.2	外因性要因	107
2.7.4.5.3	初回投与量別の有害事象	107
2.7.4.5.4	薬物相互作用	112
2.7.4.5.5	妊娠及び授乳時の使用	112
2.7.4.5.6	過量投与	113
2.7.4.5.7	薬物乱用	113
2.7.4.5.8	離脱症状及び反跳現象	113
2.7.4.5.9	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	114
2.7.4.5.10	日本部分集団の結果	114
2.7.4.5.10.1	RHBV 試験（16 週時）	114
2.7.4.5.10.1.1	被験者の内訳	114
2.7.4.5.10.1.2	被験者背景	114
2.7.4.5.10.1.3	治験薬への曝露	114
2.7.4.5.10.1.4	有害事象	116
2.7.4.5.10.1.4.1	有害事象の要約	116
2.7.4.5.10.1.4.2	比較的よく見られる有害事象	118
2.7.4.5.10.1.4.3	死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象	120
2.7.4.5.10.1.4.4	事前に規定した注目すべき有害事象	120
2.7.4.5.10.1.5	免疫原性	120
2.7.4.5.10.1.6	臨床検査値	120
2.7.4.5.10.1.6.1	血液学的検査値	120
2.7.4.5.10.1.6.2	生化学検査値	120
2.7.4.5.10.1.6.3	肝機能検査値	120
2.7.4.5.10.1.7	バイタルサイン、身体的所見及びその他の安全性に関する所見	121
2.7.4.5.10.1.8	結論	121
2.7.4.5.10.2	RHBV 試験（継続投与期間：16～52 週）	121
2.7.4.5.10.2.1	被験者の内訳	121
2.7.4.5.10.2.2	治験薬への曝露	123
2.7.4.5.10.2.3	有害事象	126
2.7.4.5.10.2.3.1	有害事象の要約	126
2.7.4.5.10.2.3.2	比較的よく見られる有害事象	129
2.7.4.5.10.2.3.3	死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象	134
2.7.4.5.10.2.3.4	事前に規定した注目すべき有害事象	134
2.7.4.5.10.2.4	免疫原性	134
2.7.4.5.10.2.5	臨床検査値	134
2.7.4.5.10.2.5.1	血液学的検査値	134
2.7.4.5.10.2.5.2	生化学検査値	135
2.7.4.5.10.2.5.3	肝機能検査値	135
2.7.4.5.10.2.6	バイタルサイン、身体的所見及びその他の安全性に関する所見	135
2.7.4.5.10.2.7	結論	135
2.7.4.6	市販後データ	136

2.7.4 臨床的安全性

略語一覧

略語	定義
4MSU	4 month safety update
ADA	抗イキシズマブ抗体（anti-drug antibody）
All Ixe AS	All axSpA Ixekizumab Exposures Integrated Analysis Set
ALP	アルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
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）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）
bDMARD	疾患修飾性抗リウマチ薬の生物学的製剤（biologic disease-modifying antirheumatic drug）
bDMARD-naive	bDMARD による治療経験のない患者
BMI	体格指数（body mass index）
CEC	臨床事象判定委員会（Clinical Endpoint Committee）
CI	信頼区間（confidence interval）
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CTCAE	有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events）
DMARD	疾患修飾性抗リウマチ薬（disease-modifying antirheumatic drug）
HLT	高位語（high level term）
HR	Hazard ratio
IBD	炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease）
IL-17	インターロイキン-17（interleukin-17）
IRR	Incidence rate ratio
IXE80Q2W	イキシズマブ 80 mg を 2 週に 1 回投与
IXE80Q4W	イキシズマブ 80 mg を 4 週に 1 回投与
LLN	基準範囲下限（lower limit of normal）
LSS	Lilly Safety System
MACE	主要心血管イベント（Major adverse cerebro-cardiovascular event）
MedDRA	ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
mNY	改訂ニューヨーク（modified New York）
nr-axSpA	X 線所見が認められない体軸性脊椎関節炎（nonradiographic axial spondyloarthritis）
NSAID	非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drug）
OR	オッズ比（odds ratio）
PBO	プラセボ（placebo）
Primary AS PC	Primary Radiographic axSpA Placebo-Controlled Integrated Analysis Set
PSAP	program safety analysis plan
PT	基本語（preferred term）
QIDS-SR16	自己記入式簡易抑うつ症状尺度 16 項目の自己評価（quick inventory of depressive symptomatology 16 items self report）
Q2W	2 週に 1 回（once every 2 weeks）
Q4W	4 週に 1 回（once every 4 weeks）
Rad-axSpA	X 線所見が認められる体軸性脊椎関節炎（radiographic axial

	spondyloarthritis)
RR	relative risk
SD	標準偏差 (standard deviation)
SMQ	MedDRA 標準検索式 (standardised MedDRA queries)
SOC	器官別大分類 (system organ class)
SpA	脊椎関節炎 (spondyloarthritis)
TE-ADA	治験薬投与後の抗イキセキズマブ抗体 (treatment-emergent antidrug antibody)
TEAE	治験薬投与後で、かつ投与期間の最終来院時までには発現又は悪化した有害事象 (Treatment-emergent Adverse Event)
TNFi	腫瘍壊死因子阻害剤 (tumor necrosis factor inhibitor)

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 イキセキズマブの安全性評価のための臨床開発計画の概観

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）〕患者に対するイキセキズマブの臨床的安全性は、主として以下の主要な 2 つの第 III 相試験で評価した。両試験の概要を表 2.7.4.1-1 に示す。

- IIF-MC-RHBV（以下、RHBV）試験：生物学的製剤による治療経験のない活動性の AS 患者を対象とした多施設共同、無作為化、実薬及びプラセボ対照、二重盲検試験
- IIF-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 患者を対象とした多施設共同、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とは、1 又は 2 剤の TNFi による前治療を受け、不耐容又は 12 週間以上の治療でも効果が不十分であると治験担当医師が判断し、1 剤以上の TNFi を中止した患者とした。

RHBV 試験及び RHBW 試験に参加したすべての被験者の安全性データを本承認申請の安全性データに含めた。

さらに、長期延長試験である IIF-MC-RHBY（以下、RHBY）試験のデータを AS 患者の安全性併合解析に含めた。RHBY 試験の概要及び試験デザインを第 2.7.4.7.2 項に示す。

表 2.7.4.1-1 安全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
国際共同第 III 相 試験 (評価資料)	IIF-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 期間でのイクセキ 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 でイクセキズマブ の長期投与での有 効性及び安全性を 評価する。	多施設共同、無作為 化、実薬及びプラセ ボ対照、二重盲検、 並行群間比較試験 盲検投与期間終了 後、継続投与期間に 移行する。	盲検投与期間（0 ^a ～16 週時）： • IXE80 mgQ4W 皮下投与 • IXE80 mgQ2W 皮下投与 • アダリムマブ 40 mgQ2W 皮下 投与 ^b • プラセボ Q2W 皮下投与 継続投与期間（16～52 週時）： • IXE80 mgQ4W 皮下投与 • IXE80 mgQ2W 皮下投与	合計 341 例 • IXE80 mgQ4W 群：81 例 • IXE80 mgQ2W 群：83 例 • アダリムマブ 群：90 例 • プラセボ群：87 例	生物学的製剤によ る治療経験がない 活動性の AS 患者 [ASAS 基準：X 線 画像読影による仙 腸関節炎（mNY 基 準）及び SpA 所見 が 1 つ以上ある患 者]	盲検投与 期間：16 週間 継続投与 期間：36 週間	継続中 16 週時の総括 報告書 24 週時の簡略 化した報告書 ^c 52 週時の総括 報告書 52 週時の簡略 化した報告書 ^c
国際共同第 III 相 試験 (評価資料)	IIF-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 期間でのイクセキ 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 でイクセキズマブ の長期投与での有 効性及び安全性を 評価する。	多施設共同、無作為 化、プラセボ対照、 二重盲検、並行群間 比較試験 盲検投与期間終了 後、継続投与期間に 移行する。	盲検投与期間（0 ^a ～16 週時）： • IXE80 mgQ4W 皮下投与 • IXE80 mgQ2W 皮下投与 • プラセボ Q2W 皮下投与 継続投与期間（16～52 週時）： • IXE80 mgQ4W 皮下投与 • IXE80 mgQ2W 皮下投与	合計 316 例 • IXE80 mgQ4W 群：114 例 • IXE80 mgQ2W 群：98 例 • プラセボ群： 104 例	TNFi による治療経 験のある活動性の AS 患者 ^d [ASAS 基 準：X 線画像読影に よる仙腸関節炎 （mNY 基準）及び SpA 所見が 1 つ以上 ある患者]	盲検投与 期間：16 週間 継続投与 期間：36 週間	継続中 16 週時の総括 報告書 52 週時の総括 報告書

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

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

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

c Including data during extended treatment period in Japanese Population.

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

2.7.4.1.1.2 安全性の併合解析対象集団

申請者は、安全性データを Program safety analysis plan (PSAP) Version 8 に記載した方法で併合した。

本申請では、2つの併合データセット、Primary Radiographic axSpA Placebo-Controlled Integrated Analysis Set (Primary AS PC) 及び All axSpA Ixekizumab Exposures Integrated Analysis Set (All Ixe AS) を用いて安全性データを要約した（表 2.7.4.1-2）。また、安全性解析対象集団は、無作為化された被験者のうち、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義し、各併合解析に用いた。

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

RHBV 試験、RHBW 試験、Primary AS PC 及び All Ixe AS の全ての結果は、表による概要も含め、RHBV 試験総括報告書（16 週） [5.3.5.1.1.1-RHBV Clinical Study Report (Week 16)]、RHBV 試験総括報告書（24 週） [5.3.5.1.1.2-RHBV Clinical Study Report (Week 24)]、RHBV 試験総括報告書（52 週） [5.3.5.1.1.3-RHBV Clinical Study Report (Week 52)、5.3.5.1.1.4-RHBV Clinical Study Report (Week 52 addendum)]、RHBW 試験総括報告書（16 週） [5.3.5.1.2.1-RHBW Clinical Study Report (Week 16)]、RHBW 試験総括報告書（52 週） [5.3.5.1.2.2-RHBW Clinical Study Report (Week 52)]、及び Integrated Summary of Safety (ISS) (5.3.5.3.2- Integrated Summary of Safety) にそれぞれ示す。

また、追加提出する 52 週間投与を含んだ All Ixe AS を用いた安全性の併合解析結果を 4 month safety update (4MSU) (5.3.5.3.3-4 month safety update) に示す。

表 2.7.4.1-2 強直性脊椎炎患者に対するイクセキズマブの安全性評価に用いた併合解析セット

Integrated Analysis Set	Studies	Treatment Period	Analysis Population	Treatment Groups	Treatment Comparisons
Primary Radiographic axSpA Placebo-Controlled Integrated Analysis Set (Primary AS PC)	RHBV RHBW	Blinded Treatment Dosing Period	axSpA Safety Population: All randomized patients who received ≥ 1 dose of their assigned study treatment. Patient data were analyzed according to the treatment to which the patients were assigned.	Pooled placebo Pooled IXE 80 mg Q4W Pooled IXE 80 mg Q2W Pooled IXE	Pooled IXE vs. Pooled placebo Pooled IXE 80 mg Q4W vs. Pooled placebo Pooled IXE 80 mg Q2W vs. Pooled placebo Pooled IXE 80 mg Q2W vs. Pooled 80 mg Q4W (dose-response relationship)
All axSpA Ixekizumab Exposures Integrated Analysis Set (All Ixe AS)	RHBV RHBW RHBV	All treatment periods where ixekizumab is administered	All axSpA Ixekizumab Exposures Safety Population: All patients who received ≥ 1 dose of ixekizumab in studies for the AS indication.	Pooled IXE For exposure only: Pooled IXE Pooled IXE 80 mg Q4W Pooled IXE 80 mg Q2W	NA

Abbreviations: axSpA = axial spondyloarthritis; IXE = ixekizumab; IXE 80 mg Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE 80 mg Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; NA = not applicable; vs. = versus.

2.7.4.1.1.3 解析方法及び評価方法

各種定義については 5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety PSAP に記載した。

特に断らない限り、各投与期間の安全性解析には以下に定義したベースラインを用いた。

- ・ 有害事象（Treatment-emergent adverse events）：
 - ・ 前の期間で薬剤の投与を受けていない時（スクリーニング期間等）は、ベースラインは評価対象の投与期間の前の期間全体とした。
 - ・ 前の投与期間で薬剤の投与を受けている時は、ベースラインの有害事象は評価対象の投与期間の最初の治験薬の投与開始日前から発現し、投与以降も継続している事象とした。
 - ・ 治験薬投与後に発現した異常な臨床検査値及びバイタルサイン並びにベースライン時の最小値／最大値から治験薬投与後の臨床検査値及びバイタルサインの最小値／最大値への変化量：
 - ・ 前の期間で薬剤の投与を受けていない時（スクリーニング期間等）は、ベースラインは評価対象の投与期間の前の期間全体とした。
 - ・ 前の投与期間で薬剤の投与を受けている時は、ベースラインは評価対象の投与期間の前の欠測のない直近の測定値とした。
- ・ ベースラインからベースライン後の各測定時及び最終観測値への変化量：
 - ・ ベースラインは、評価対象の投与期間の前の欠測のない直近の測定値とした。

特に断らない限り、All Ixe AS では、以下に定義したベースラインを用いた。

- ・ イキセキズマブが 0 週時に投与され、試験期間中も継続投与された場合は、上記に記載した前の期間で薬剤の投与を受けていない時のベースラインの定義を用いた。
- ・ アダリムマブ（RHBV 試験の実薬対照）が 0 週時に投与された場合は、ベースラインはイキセキズマブの初回投与を受ける来院前の欠測のない直近の測定値とした。
- ・ プラセボが 0 週時に投与された場合は、ベースラインはイキセキズマブの初回投与を受ける来院前の欠測のない直近の測定値とした。

特に断らない限り、ベースラインからの変化量及びシフト解析にはベースライン及びベースライン後の測定値をともに有する被験者のみを用いた。

解析方法として、カテゴリー変数の投与群間の比較は、試験で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて解析した。CMH 検定に加え、Mantel-Haenszel のオッズ比及びオッズ比の均一性を確認するために Breslow-Day 検定を用いた。オッズ比は、イキセキズマブによる治療を分子に、プラセボを分母として算出した。

連続変数の平均変化量に関する投与群間の比較には共分散分析（ANCOVA）を用い、投与群及び各試験、及びベースライン時の連続変数の共変量をモデルに含めた。Type III 平方和に基づく検定を用いた。投与群内の変化量について、最小二乗平均値の変化量が、t-検定を用いて 0 と異なるかどうかを検定することにより評価した。これらに加え、標準偏差、最小値、第 1 四分位点、中央値、第 3 四分位点及び最大値を示す。

本承認申請では、注目すべき有害事象として 10 事象を評価した。PSAP に注目すべき有害事象の解析方法及び解析内容を詳述した。

全ての解析で、臨床的関連性を評価した。これらの解析は記述的なものであり、多重性を考慮したものではなかったことから、p 値の解釈には注意を要する。信頼区間（Confidence intervals : CI）及び P 値が示された場合は、これらは所見の強さを示すひとつの指標である。

本承認申請では、有害事象は発現割合〔各カテゴリーで 1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合（未調整値）〕、及び TEAE と注目すべき有害事象では曝露期間で調整した発現率（試験治療の 100 人年当たりの 1 件以上の TEAE を発現した被験者数）を 12 週間隔で要約した。未調整の有害事象の発現割合は、主要な第 III 相試験の盲検投与期間が 16 週間と同一であり、早期中止例の割合も低く投与群間で同様であったことから、盲検投与期間の有害事象の主要な評価に用いた。安全性データには 20 年 月時点までの全てのデータが含まれているため、All Ixe AS のイクセキズマブの曝露期間は被験者により異なっていた。そのため、曝露期間で調整した発現率を 12 週間隔で評価した。TEAE のそれぞれについて、治験担当医師評価により有害事象の重症度（軽度、中等度又は高度）を記録した。また、本承認申請では、重篤な有害事象は Code of Federal Regulation（CFR）に従い定義し、International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（ICH）ガイドラインに準拠した。

なお、追加提出する 4MSU での安全性データには 20 年 月時点までのデータが含まれる。

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

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 Primary AS PC

被験者の内訳

Primary AS PC には、566 例の被験者が含まれた（IXE80 mg Q2W 群 181 例、IXE80 mg Q4W 群 195 例、プラセボ群 190 例）（表 2.7.4.1-3）。全イクセキズマブ群の 346 例（92.0%）〔IXE80 mg Q2W 群 169 例（93.4%）、IXE80 mg Q4W 群 177 例（90.8%）〕及びプラセボ群の 179 例（94.2%）が、RHBV 試験又は RHBW 試験の盲検投与期間を完了した。

Primary AS PC では、30 例（8.0%）のイクセキズマブ投与例〔IXE80 mg Q2W 群 12 例（6.6%）、IXE80 mg Q4W 群 18 例（9.2%）〕及び 11 例（5.8%）のプラセボ投与例が治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止例数の割合について、投与群間に差はなかった。治験薬の主な投与中止理由は被験者の意思及び有害事象であり、有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、全イクセキズマブ群がプラセボ群より高かった（表 2.7.4.1-3）。

表 2.7.4.1-3 被験者の内訳（盲検投与期間）（Primary AS PC）

	PBO (N=190) n (%)	IXE80Q4W (N=195) n (%)	IXE80Q2W (N=181) n (%)	Total IXE (N=376) n (%)	Total (N=566) n (%)
Number of Patients					
Completed Period 2	179 (94.2)	177 (90.8)	169 (93.4)	346 (92.0)	525 (92.8)
Discontinued from Period 2	11 (5.8)	18 (9.2)	12 (6.6)	30 (8.0)	41 (7.2)
Reason for Treatment Discontinuation					
Adverse Event	2 (1.1)	9 (4.6)	5 (2.8)	14 (3.7)	16 (2.8)
Subject Decision	7 (3.7)	5 (2.6)	5 (2.8)	10 (2.7)	17 (3.0)
Lack of Efficacy	2 (1.1)	2 (1.0)	1 (0.6)	3 (0.8)	5 (0.9)
Death	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.2)
Lost to Follow Up	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Physician Decision	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)

Abbreviations: IXE = Ixekizumab; 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; Primary AS PC = Primary Radiographic axSpA Placebo-Controlled Integrated Analysis Set.

Note: Percentage is calculated by $n/N \times 100\%$.

Note: Period 2 in the table refers to the Blinded Treatment Dosing Period

Source: ISS, Table ISS.4.4.

治験薬への曝露

イクセキズマブの 2 投与群及びプラセボ群の曝露期間は同様であった〔曝露期間（平均値）は、IXE80 mg Q2W 群が 111.7 日、IXE80 mg Q4W 群が 109.5 日及びプラセボ群が 110.8 日であり、総曝露期間は、IXE80 mg Q2W 群が 55.4 人年、IXE80 mg Q4W 群が 58.4 人年及びプラセボ群が 57.7 人年であった〕（表 2.7.4.1-4）。

表 2.7.4.1-4 治験薬への曝露の要約（盲検投与期間：0 週時～16 週時）
（Primary AS PC）

Analysis Set	Primary AS PC			
Studies Included	RHBV, RHBW			
Treatment Group	PBO (N=190)	IXE80Q4W (N=195)	IXE80Q2W (N=181)	Total IXE (N=376)
Days of Exposure, n (%)				
>0	190 (100.0)	195 (100.0)	181 (100.0)	376 (100.0)
≥7	190 (100.0)	195 (100.0)	181 (100.0)	376 (100.0)
≥14	189 (99.5)	195 (100.0)	181 (100.0)	376 (100.0)
≥30	188 (98.9)	191 (97.9)	181 (100.0)	372 (98.9)
≥60	184 (96.8)	187 (95.9)	176 (97.2)	363 (96.5)
≥90	182 (95.8)	180 (92.3)	174 (96.1)	354 (94.1)
≥112	158 (83.2)	154 (79.0)	158 (87.3)	312 (83.0)
Mean days exposure	110.8	109.5	111.7	110.6
Total Patient-Years	57.7	58.4	55.4	113.8

Abbreviations: ISS = Integrated Summary of Safety; IXE = ixekizumab; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; Primary AS PC= Primary Radiographic axSpA Placebo-Controlled Integrated Analysis Set; RHBV = Study IIF-MC-RHBV; RHBW = Study IIF-MC-RHBW.

Note: Percentage is calculated by $n/N \times 100\%$

Note: Total patient-years are calculated as sum of duration of exposure in days (for all patients in treatment group)/365.25.

Source: ISS, Table ISS.4.2.

2.7.4.1.2.2 All Ixe AS

実施中の AS の臨床試験では 639 例の被験者がイクセキズマブの投与を受け（総曝露期間は 628.0 人年）（表 2.7.4.1-5）、そのうち 175 例（総曝露期間は 238.8 人年）は AS での推奨用法・用量であるイクセキズマブ 80 mg の Q4W の投与を 1 年以上受けていた（Table ISS.4.3）。

4MSU では、641 例の被験者がイクセキズマブの投与を受けた（総曝露期間は 749.6 人年）（表 2.7.4.1-5）。そのうち、215 例の被験者がイクセキズマブ 80 mg Q4W の投与を 1 年以上受けた（総曝露期間は 318.7 人年）（4MSU Table 7.4）。

表 2.7.4.1-5 イキセキズマブの曝露量の要約（全投与期間）（All Ixe AS）

Analysis Set	All Ixe AS	
Studies Included	RHBV, RHBW, RHBV	
Treatment Group	Pooled AS IXE	
	申請時 (N=639)	4 Month Safety Update (N=641)
Days of Exposure, n (%)		
>0	639 (100.0)	641 (100.0)
≥7	639 (100.0)	640 (99.8)
≥14	639 (100.0)	640 (99.8)
≥30	632 (98.9)	636 (99.2)
≥60	614 (96.1)	624 (97.3)
≥90	596 (93.3)	611 (95.3)
≥120	581 (90.9)	600 (93.6)
≥183	510 (79.8)	563 (87.8)
≥365	341 (53.4)	427 (66.6)
≥548	83 (13.0)	167 (26.1)
≥730	0	23 (3.6)
Total Patient-Years	628.0	749.6

Abbreviations: All Ixe AS = All axSpA Ixekizumab Exposures Integrated Analysis Set; axSpA = axial spondyloarthritis; IXE = ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; RHBV = Study I1F-MC-RHBV; RHBW = Study I1F-MC-RHBW; RHBV = Study I1F-MC-RHBV.

Note: Total patient-years are calculated as sum of duration of exposure in days (for all patients in treatment group)/365.25.

Source: [REDACTED] 4MSU
Table 7.3

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 Primary AS PC

Primary AS PC の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.4.1-6 に要約し、詳細を Table ISS.4.5. に示す。また、10%以上で報告されている器官別大分類による既存疾患を表 2.7.4.7-2 に示す。人口統計学的特性、罹病歴及びベースライン特性は各投与群間で均衡していた。

その他の特性については、ISS Appendix 3 に示す。

2.7.4.1.3.2 All Ixe AS

All Ixe AS の人口統計学的特性及びベースライン特性は、申請時及び 4MSU とともに、Primary AS PC と同様であった（表 2.7.4.1-6 及び 5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety ISS table 4.10）。

表 2.7.4.1-6 人口統計学的特性及びベースライン特性（Primary AS PC 及び All Ixe AS）

	Primary AS PC				All Ixe AS	
	PBO (N=190)	IXE80Q4W (N=195)	IXE80Q2W (N=181)	Total Ixe (N=376)	Pooled AS Ixe 申請時 (N=639)	4 Month Safety Update (N=641)
Male, n (%)	158 (83.2)	159 (81.5)	139 (76.8)	298 (79.3)	515 (80.6)	516 (80.5)
Age (years), mean (SD)	44.8 (12.53)	44.7 (13.22)	42.9 (11.04)	43.8 (12.23)	43.8 (12.27)	43.8 (12.26)
Weight (kg), mean (SD)	82.30 (17.637)	82.22 (18.486)	78.06 (15.807)	80.22 (17.350)	80.62 (17.381)	80.65 (17.386)
BMI (kg/m ²), mean (SD)	28.30 (5.682)	27.93 (6.370)	26.79 (4.809)	27.38 (5.693)	27.55 (5.675)	27.57 (5.691)
Race, n (%) ^a						
American Indian or Alaska Native	8 (4.2)	8 (4.1)	8 (4.4)	16 (4.3)	25 (3.9)	26 (4.1)
Asian	41 (21.6)	39 (20.1)	38 (21.0)	77 (20.5)	142 (22.3)	142 (22.2)
Black or African American	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (1.1)	4 (1.1)	4 (0.6)	4 (0.6)
White	137 (72.1)	143 (73.7)	130 (71.8)	273 (72.8)	457 (71.6)	458 (71.6)
Multiple	3 (1.6)	2 (1.0)	3 (1.7)	5 (1.3)	10 (1.6)	10 (1.6)
Duration and onset of axSpA (years), mean (SD)						
Age of onset of axSpA	26.8 (8.59)	27.5 (9.00)	27.1 (9.24)	27.3 (9.11)	27.0 (8.88)	27.0 (8.88)
Duration of symptoms since AxSpA onset	18.38 (11.061)	17.56 (11.496)	16.18 (10.032)	16.89 (10.823)	17.18 (10.764)	17.17 (10.751)
Duration of disease since AxSpA diagnosis	10.20 (9.784)	9.37 (8.653)	10.11 (9.030)	9.73 (8.832)	9.55 (8.987)	9.55 (8.984)
SpA features, n (%)						
HLA-B27 Positive ^b	162 (85.7)	166 (85.1)	155 (85.6)	321 (85.4)	549 (86.1)	551 (86.1)
Baseline CRP (mg/L), mean (SD)	15.998 (21.6942)	16.848 (27.8507)	15.319 (17.8886)	16.112 (23.5682)	15.810 (22.5354)	15.808 (22.5029)
Previous AS therapy, n (%)						
Non-biologic systemic agent	189 (99.5)	195 (100.0)	180 (99.4)	375 (99.7)	637 (99.7)	639 (99.7)
Non-biologic non-systemic agent	14 (7.4)	19 (9.7)	11 (6.1)	30 (8.0)	51 (8.0)	51 (8.0)
Baseline Concomitant Medication use, n (%)						
NSAID	162 (85.3)	159 (81.5)	150 (82.9)	309 (82.2)	539 (84.4)	541 (84.4)
DMARDs	64 (33.7)	63 (32.3)	53 (29.3)	116 (30.9)	207 (32.4)	208 (32.4)
Oral Corticosteroid	20 (10.5)	22 (11.3)	17 (9.4)	39 (10.4)	65 (10.2)	68 (10.6)

Abbreviations: All Ixe AS = All axSpA Ixekizumab Exposures Integrated Analysis Set; AxSpA = axial spondyloarthritis; CRP = C-reactive protein; DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; Ixe = Ixekizumab; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; N = number of patients in the analysis population; NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug; n = number of patients in the specified; PBO = Placebo; Primary AS PC= Primary Radiographic axSpA Placebo-Controlled Integrated Analysis Set; SD = standard deviation.

LY2439821

トルツ皮下注（強直性脊椎炎）

2.7.4 臨床的安全性

Note: Percentage is calculated by $n/N \times 100\%$.

Note: For weight, BMI, baseline is defined as the safety baseline for each period.

Note: Duration of Symptoms is calculated as: (date of informed consent - date of onset of symptoms)/365.25.

a <Primary AS PC> IXE80Q4W N = 194; Total IXE N = 375; <All Ixe AS> Pooled AS IXE N = 638.

b <Primary AS PC> PBO N = 189; <All Ixe AS 申請時> Pooled AS IXE N = 638; <All Ixe AS 4 Month Safety Update> Pooled AS IXE N = 640.

Source: ISS, Table ISS.4.5, Table ISS.4.10; 4 month safety update Table 7.5.

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

有害事象に関する用語を以下のように定義した。

- **有害事象**：薬剤が投与された被験者に生じた、予期しない医学的な発現事象で、必ずしも治療との因果関係を必要としない事象を有害事象と定義する。
- **Treatment-emergent adverse event (TEAE)**：有害事象のサブセットであり、治験薬投与後に発現又は悪化した予期しない医学的な発現事象。
- **重篤な有害事象**：有害事象のサブセットであり、重症度に変化があるかないかにかかわらず、重篤であるとする ICH の基準に合致した有害事象。
- **有害事象の因果関係**：重篤でない TEAE について、申請者は治験担当医師の因果関係評価を採用する。重篤な有害事象の因果関係については、治験担当医師及び会社側の因果関係評価を用いる。
- **事前に規定した注目すべき有害事象**：申請者が以下の点に基づいて注目すべき有害事象であると特定した有害事象；標準的な医薬品登録情報（例えば、有害な肝臓への作用）、イキシセキズマブの臨床開発から得られた安全性の所見、添付文書や文献等に記載されている生物学的製剤に関連した潜在的リスク、及び並存疾患や対象疾患の患者集団での一般的なリスク因子〔例えば、悪性腫瘍〕。

2.7.4.2.2 個々の臨床試験での有害事象の要約

RHBV 試験及び RHBW 試験の盲検投与期間に認められた有害事象の概要を表 2.7.4.2-1、全イキシセキズマブ群で 2%以上に認められた TEAE を表 2.7.4.2-2 に、事前に規定した注目すべき有害事象を表 2.7.4.2-3 に示す。RHBV 試験及び RHBW 試験の盲検投与期間における安全性成績は、それぞれ第 2.7.6.1.2.5.1 項及び第 2.7.6.2.2.5.1 項に示す。

RHBV 試験及び RHBW 試験で、おおむね被験者背景等は同様であった。なお、RHBW 試験では TNFi による治療経験を有する AS 患者を対象としていたことから、被験者の罹病期間が長く、より疾患が難治性で活動的な傾向があった[RHBW 試験及び RHBV 試験の AS の確定診断からの期間の平均はそれぞれ 11.6 年及び 7.7 年、ベースライン時の hs-CRP の平均値はそれぞれ 17.80 mg/L 及び 13.51 mg/L、ベースライン時の ASDAS の平均値はそれぞれ 4.13 及び 3.76、ベースライン時の BASDAI の平均値はそれぞれ 7.44 及び 6.72 であった[RHBV の試験総括報告書 5.3.5.1.1.1-RHBV Clinical Study Report (Week 16) Table RHBV.14.6 及び RHBW の試験総括報告書 5.3.5.1.2.1-RHBW Clinical Study Report (Week 16) Table RHBW.14.6]。

RHBV 試験及び RHBW 試験で 1 件以上の TEAE の発現割合は 42.7%及び 62.3%、高度の TEAE は 1.2%及び 3.8%、重篤な有害事象は 1.2%及び 3.3%、並びに治験薬の投与中止に至った有害事象は 1.8%及び 6.1%であった。個々の臨床試験において、認められた TEAE の大部分は軽度もしくは中等度で管理可能であり、特定の有害事象の発現傾向に大きな違いはなく、概して、イキシセキズマブの安全性プロファイルに臨床的に意味のある違いは認められなかった。

RHBV 試験及び RHBW 試験の継続投与期間（16～52 週）に認められた有害事象の概要を表 2.7.4.2-4 に、全イクセキズマブ群で 2%以上に認められた TEAE を表 2.7.4.2-5 に、事前に規定した注目すべき有害事象を表 2.7.4.2-6 に示す。RHBV 試験及び RHBW 試験の継続投与期間（16～52 週）における安全性成績は、第 2.7.6.1.2.5.2 項及び第 2.7.6.2.2.5.2 項に示す。

RHBV 試験及び RHBW 試験の継続投与期間（16～52 週）での 1 件以上の TEAE の発現割合は 61.1%及び 63.7%、高度の TEAE は 4.0%及び 6.4%、重篤な有害事象は 5.5%及び 3.2%、並びに治験薬の投与中止に至った有害事象は 2.4%及び 3.6%であった。継続投与期間の IXE80 mg Q4W 併合群及び IXE80 mg Q2W 併合群の安全性プロファイルは、盲検投与期間のイクセキズマブの安全性プロファイルと一貫していた。継続投与期間で新たに認められた安全性の所見はなかった。

なお、RHBV 試験の盲検投与期間及び継続投与期間（52 週時まで）で重篤な有害事象を発現した症例の一覧を表 2.7.4.2-7 に示す。また、RHBW 試験において、盲検投与期間及び継続投与期間（52 週時まで）で重篤な有害事象を発現した症例の一覧を表 2.7.4.2-8 に示す。

表 2.7.4.2-1. RHBV 試験及び RHBW 試験の有害事象の概要 [安全性解析対象集団、盲検投与期間（0 週～16 週時）]

Treatment Group	Study IIF-MC-RHBV					Study IIF-MC-RHBW			
	PBO N=86	ADA Q2W N=90	IXE Q4W N=81	IXE Q2W N=83	Total IXE N=164	PBO N=104	IXE Q4W N=114	IXE Q2W N=98	Total IXE N=212
Category, n (%)									
Patients with ≥1 TEAE	34 (39.5)	44 (48.9)	34 (42.0)	36 (43.4)	70 (42.7)	51 (49.0)	73 (64.0) ^a	59 (60.2)	132 (62.3)
Mild	22 (25.6)	28 (31.1)	22 (27.2)	28 (33.7)	50 (30.5)	18 (17.3)	34 (29.8)	23 (23.5)	57 (26.9)
Moderate	11 (12.8)	14 (15.6)	12 (14.8)	6 (7.2)	18 (11.0)	26 (25.0)	35 (30.7)	32 (32.7)	67 (31.6)
Severe	1 (1.2)	2 (2.2)	0	2 (2.4)	2 (1.2)	7 (6.7)	4 (3.5)	4 (4.1)	8 (3.8)
Death	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Patient with ≥1 SAE	0	3 (3.3)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	5 (4.8)	4 (3.5)	3 (3.1)	7 (3.3)
Discontinuation due to AE	0	1 (1.1)	0	3 (3.6)	3 (1.8)	2 (1.9)	10 (8.8) ^a	3 (3.1)	13 (6.1)

Abbreviations: ADA Q2W = adalimumab 40 mg every 2 weeks; AE = adverse event; CSR = clinical study report; IXE = ixekizumab; IXE Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: Patients may be counted in more than 1 category. Event types are not mutually exclusive; for example, deaths are displayed separately but are also counted among SAEs. Patients with multiple occurrences of the same event are categorized by the highest severity.

Study RHBV was not powered to test equivalence or noninferiority of ixekizumab versus adalimumab.

For both studies, the Safety Population was defined as all randomized patients who received at least 1 dose of study drug. Patients were analyzed according to the treatment to which they were assigned at Week 0.

In the individual studies, the Total IXE was not compared with PBO.

This table summarizes adverse events that occurred in Blinded Treatment Dosing Period and were reported by cutoff for each clinical study report (16 weeks).

^a p<.05 vs. PBO.

Sources: RHBV CSR, Table RHBV.14.75; RHBW CSR, Table RHBW.14.75.

トルツ皮下注（強直性脊椎炎）

表 2.7.4.2-2. RHBV 試験及び RHBW 試験で全イクセキズマブ群の 2%以上に認められた有害事象 [安全性解析対象集団、盲検投与期間（0 週～16 週時）]

Treatment Group		Study I1F-MC-RHBV					Study I1F-MC-RHBW			
		PBO N=86	ADA Q2W N=90	IXE Q4W N=81	IXE Q2W N=83	Total IXE N=164	PBO N=104	IXE Q4W N=114	IXE Q2W N=98	Total IXE N=212
MedDRA Preferred Term, 基本語, n (%)										
Nasopharyngitis	上咽頭炎	6 (7.0)	6 (6.7)	6 (7.4)	5 (6.0)	11 (6.7)	2 (1.9)	5 (4.4)	4 (4.1)	9 (4.2)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	4 (4.7)	2 (2.2)	7 (8.6)	4 (4.8)	11 (6.7)	3 (2.9)	9 (7.9)	4 (4.1)	13 (6.1)
Injection site reaction	注射部位反応	2 (2.3)	3 (3.3)	0	7 (8.4)	7 (4.3)	1 (1.0)	3 (2.6)	8 (8.2) ^a	11 (5.2)
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.2)	3 (3.6)	4 (2.4)	0	0	0	0
Injection site erythema	注射部位紅斑	0	1 (1.1)	2 (2.5)	2 (2.4)	4 (2.4)	1 (1.0)	1 (0.9)	2 (2.0)	3 (1.4)
Diarrhoea	下痢	2 (2.3)	4 (4.4)	0	2 (2.4)	2 (1.2)	0	6 (5.3) ^a	4 (4.1)	10 (4.7)
Arthralgia	関節痛	0	0	2 (2.5)	0	2 (1.2)	3 (2.9)	7 (6.1)	3 (3.1)	10 (4.7)
Injection site pain	注射部位疼痛	2 (2.3)	3 (3.3)	0	1 (1.2)	1 (0.6)	2 (1.9)	4 (3.5)	4 (4.1)	8 (3.8)
Headache	頭痛	0	3 (3.3)	0	1 (1.2)	1 (0.6)	1 (1.0)	3 (2.6)	3 (3.1)	6 (2.8)
Iridocyclitis	虹彩毛様体炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0	2 (1.8)	3 (3.1)	5 (2.4)
Pharyngitis	咽頭炎	2 (2.3)	2 (2.2)	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (1.8)	0	2 (1.8)	3 (3.1)	5 (2.4)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	1 (1.1)	0	0	0	2 (1.9)	4 (3.5)	1 (1.0)	5 (2.4)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	6 (4.4)	0	5 (2.4)
Vulvovaginal mycotic infection ^b	外陰膺真菌感染 ^b	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (2.2)

Abbreviations: ADA Q2W = adalimumab 40 mg every 2 weeks; CSR = clinical study report; IXE = ixekizumab; IXE Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo.

Note: In the individual studies, the Total IXE was not compared with PBO.

Note: This table summarizes adverse events that occurred in Blinded Treatment Dosing Period and were reported by cutoff for each clinical study report (16 weeks).

^a p<.05 vs. PBO.

^b Denominator adjusted sex-specific event for females. No events in Study RHBV. RHBW: N=17 (PBO), N=23 (IXE Q4W), N=23 (IXE Q2W).

Sources: RHBV CSR, Table RHBV.14.76; RHBW CSR, Table RHBW.14.76.

表 2.7.4.2-3. RHBV 試験及び RHBW 試験の事前に規定した注目すべき有害事象 [安全性解析対象集団、盲検投与期間（0 週～16 週時）]

Treatment Group	Study I1F-MC-RHBV					Study I1F-MC-RHBW			
	PBO N=86	ADA Q2W N=90	IXE Q4W N=81	IXE Q2W N=83	Total IXE N=164	PBO N=104	IXE Q4W N=114	IXE Q2W N=98	Total IXE N=212
AESI, n (%)									
Infections	13 (15.1)	19 (21.1)	16 (19.8)	17 (20.5)	33 (20.1)	10 (9.6)	34 (29.8) ^a	23 (23.5) ^a	57 (26.9)
Cytopenias ^b	1 (1.2)	2 (2.2)	1 (1.2)	0	1 (0.6)	0	0	2 (2.0)	2 (0.9)
Allergic reactions/Hypersensitivities	1 (1.2)	4 (4.4)	3 (3.7)	3 (3.6)	6 (3.7)	1 (1.0)	3 (2.6)	6 (6.1)	9 (4.2)
Potential anaphylaxis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Non-anaphylaxis	1 (1.2)	4 (4.4)	3 (3.7)	3 (3.6)	6 (3.7)	1 (1.0)	3 (2.6)	6 (6.1)	9 (4.2)
Injection site reactions (HLT)	4 (4.4)	7 (7.8)	3 (3.7)	11 (13.3)	14 (8.5)	6 (5.8)	9 (7.9)	16 (16.3) ^a	25 (11.8)
Cerebro-cardiovascular events	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (0.5)
MACE	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Malignancies	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
Hepatic events (narrow terms)	1 (1.2)	2 (2.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	2 (1.9)	5 (4.4)	1 (1.0)	6 (2.8)
Depression	0	1 (1.1)	0	0	0	5 (4.8)	0 ^a	2 (2.0)	2 (0.9)
Suicide	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)
IBD	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	1 (1.0)	3 (2.6)	0	3 (1.4)
Specific IBD (narrow terms) ^c	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	1 (1.0)	2 (1.8)	0	2 (0.9)
Non-specific IBD (broad terms) ^d	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
Intersitial lung disease	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: ADA Q2W = adalimumab 40 mg every 2 weeks; AESI = adverse event of special interest; CSR = clinical study report; HLT = High Level Term; IBD = inflammatory bowel disease; IXE = ixekizumab; IXE Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; MACE = major adverse cerebro-cardiovascular event; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo.

Note: In the individual studies, the Total IXE was not compared with PBO.

Note: This table summarizes adverse events that occurred in Blinded Treatment Dosing Period and were reported by cutoff for each clinical study report (16 weeks).

^a p<.05 vs. PBO.

^b Cytopenias include neutropenia (Studies RHBV and RHBW), and leukopenia (Study RHBW).

^c The following IBD-specific terms (narrow terms) were reported: colitis ulcerative, Crohn's disease, inflammatory bowel disease, and proctitis ulcerative.

^d The following IBD-non-specific terms (broad terms) were reported: colitis.

Sources: RHBV CSR, Table RHBV.14.75, Table RHBV.14.95, Table RHBV.14.97, Table RHBV.14.98; RHBW CSR, Table RHBW.14.75, Table RHBW.14.95, Table RHBW.14.98, Table RHBW.14.99.

表 2.7.4.2-4. RHBV 試験及び RHBW 試験の有害事象の概要 [継続投与期間解析対象集団、継続投与期間（16～52 週時）]

Treatment Group	Study I1F-MC-RHBV			Study I1F-MC-RHBW		
	Total IXE80 Q4W (N=164)	Total IXE80 Q2W (N=165)	Total (N=329)	Total IXE80 Q4W (N=144)	Total IXE80 Q2W (N=137)	Total (N=281)
Category, n (%)						
Patients with ≥1 TEAE	106 (64.6)	95 (57.6)	201 (61.1)	91 (63.2)	88 (64.2)	179 (63.7)
Mild	69 (42.1)	56 (33.9)	125 (38.0)	41 (28.5)	34 (24.8)	75 (26.7)
Moderate	30 (18.3)	33 (20.0)	63 (19.1)	42 (29.2)	44 (32.1)	86 (30.6)
Severe	7 (4.3)	6 (3.6)	13 (4.0)	8 (5.6)	10 (7.3)	18 (6.4)
Death	0	0	0	0	0	0
Patient with ≥1 SAE	8 (4.9)	10 (6.1)	18 (5.5)	4 (2.8)	5 (3.6)	9 (3.2)
Discontinuation due to AE	2 (1.2)	6 (3.6)	8 (2.4)	5 (3.5)	5 (3.6)	10 (3.6)

Abbreviations: ADA40Q2W = adalimumab 40 mg every 2 weeks; AE = adverse event; CSR = clinical study report; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an event that first occurred or worsened in severity after baseline and on or prior to the date of the last visit within the study period.

Note: Patients with multiple occurrences of these categories are counted once for each category. Patients may be counted in more than one category. Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.

Note: '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 $n/N \times 100\%$. Sources: RHBV CSR (52 week) Table RHBV.14.55, RHBW CSR (52 week) Table RHBW.14.54.

表 2.7.4.2-5. RHBV 試験及び RHBW 試験で全イキセキズマブ群の 2%以上に認められた有害事象 [継続投与期間解析対象集団、継続投与期間（16～52 週）]

Treatment Group		Study I1F-MC-RHBV			Study I1F-MC-RHBW		
		Total IXE80 Q4W (N=164)	Total IXE80 Q2W (N=165)	Total (N=329)	Total IXE80 Q4W (N=144)	Total IXE80 Q2W (N=137)	Total (N=281)
MedDRA Preferred Term, 基本語, n (%)							
Nasopharyngitis	上咽頭炎	23 (14.0)	16 (9.7)	39 (11.9)	6 (4.2)	4 (2.9)	10 (3.6)
Injection site reaction	注射部位反応	10 (6.1)	15 (9.1)	25 (7.6)	2 (1.4)	8 (5.8)	10 (3.6)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	9 (5.5)	11 (6.7)	20 (6.1)	7 (4.9)	10 (7.3)	17 (6.0)
Back pain	背部痛	3 (1.8)	2 (1.2)	5 (1.5)	6 (4.2)	5 (3.6)	11 (3.9)
Arthralgia	関節痛	0	3 (1.8)	3 (0.9)	4 (2.8)	6 (4.4)	10 (3.6)
Iridocyclitis	虹彩毛様体炎	2 (1.2)	3 (1.8)	5 (1.5)	5 (3.5)	5 (3.6)	10 (3.6)
Bronchitis	気管支炎	3 (1.8)	2 (1.2)	5 (1.5)	5 (3.5)	4 (2.9)	9 (3.2)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	3 (1.8)	3 (0.9)	3 (2.1)	6 (4.4)	9 (3.2)
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	0	3 (2.1)	6 (4.4)	9 (3.2)
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)	3 (2.1)	5 (3.6)	8 (2.8)
Inflammatory pain	炎症性疼痛	2 (1.2)	7 (4.2)	9 (2.7)	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	4 (2.4)	5 (3.0)	9 (2.7)	3 (2.1)	2 (1.5)	5 (1.8)
Injection site erythema	注射部位紅斑	3 (1.8)	5 (3.0)	8 (2.4)	0	3 (2.2)	3 (1.1)
Diarrhoea	下痢	2 (1.2)	5 (3.0)	7 (2.1)	3 (2.1)	3 (2.2)	6 (2.1)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.4)	2 (1.2)	6 (1.8)	3 (2.1)	3 (2.2)	6 (2.1)

Abbreviations: ADA40Q2W = adalimumab 40 mg every 2 weeks; CSR = clinical study report; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: '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: A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an event that first occurred or worsened in severity after baseline and on or prior to the date of the last visit within the treatment period.

Note: Percentage is calculated by $n/N \times 100\%$.

Note: MedDRA Version 21.0 (RHBV), Version 21.1 (RHBW).

Sources: RHBV CSR (52 week) Table RHBV.14.57, RHBW CSR (52 week) Table RHBW.14.56.

表 2.7.4.2-6. RHBV 試験及び RHBW 試験の事前に規定した注目すべき有害事象 [継続投与期間解析対象集団、継続投与期間（16～52 週）]

Treatment Group	Study I1F-MC-RHBV			Study I1F-MC-RHBW		
	Total IXE80 Q4W (N=164)	Total IXE80 Q2W (N=165)	Total (N=329)	Total IXE80 Q4W (N=144)	Total IXE80 Q2W (N=137)	Total (N=281)
AESI, n (%)						
Infections	57 (34.8)	46 (27.9)	103 (31.3)	43 (29.9)	51 (37.2)	94 (33.5)
Cytopenias	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
Allergic reactions/Hypersensitivities	8 (4.9)	6 (3.6)	14 (4.3)	7 (4.9)	5 (3.6)	12 (4.3)
Potential anaphylaxis	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0
Non-anaphylaxis	8 (4.9)	5 (3.0)	13 (4.0)	7 (4.9)	5 (3.6)	12 (4.3)
Injection site reactions (HLT)	15 (9.1)	27 (16.4)	42 (12.8)	5 (3.5)	13 (9.5)	18 (6.4)
Cerebro-cardiovascular events	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
MACE	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Malignancies	1 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0
Hepatic events (narrow terms)	8 (4.9)	6 (3.6)	14 (4.3)	3 (2.1)	5 (3.6)	8 (2.8)
Depression	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
Suicide	0	0	0	0	0	0
IBD (narrow terms)	3 (1.8)	1 (0.6)	4 (1.2)	0	0	0
Interstitial lung disease	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: ADA40Q2W = adalimumab 40 mg every 2 weeks; AESI = adverse event of special interest; CSR = clinical study report; HLT = High Level Term; IBD = inflammatory bowel disease; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; MACE = major adverse cerebro-cardiovascular event; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = Placebo; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an event that first occurred or worsened in severity after baseline and on or prior to the date of the last visit within the study period.

Note: Patients with multiple occurrences of these categories are counted once for each category. Patients may be counted in more than one category. Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.

Note: '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 $n/N \times 100\%$.

Sources: RHBV CSR (52 weeks) Table RHBV.14.55., Table RHBV.14.82., Table RHBV.14.90, RHBW CSR (52 weeks) Table RHBW.14.54., Table RHBW.14.80., Table RHBW.14.86.

表 2.7.4.2-7 重篤な有害事象発現症例の一覧 [RHBV 試験、盲検投与期間及び継続投与期間（52 週時まで）]

投与群	症例番号	人種	イキセキズマブ 投与量	性別	年齢	有害事象(基本語)	有害事象 発現までの日数	持続期間 (日)	因果 関係	重症度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
PBO/IXE80Q4W (N=42)	■	白人	80mg	女性	5■	歯膿瘍	136	8	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						高血圧	141	(未回復)	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						咳嗽	214	19	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						ビタミンB12欠乏	262	(未回復)	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						潰瘍性大腸炎	303	(未回復)	あり	中等度	非重篤	なし	未回復
						完全房室ブロック	309	2	なし	高度	重篤	なし	後遺症
						徐脈	309	2	なし	中等度	非重篤	なし	回復
PBO/IXE80Q2W (N=44)	■	日本人以外のアジア人	80mg	男性	3■	注射部位反応	114	5	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						注射部位反応	128	4	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						注射部位反応	145	6	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						注射部位反応	155	6	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						帯状疱疹	164	13	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						蜂巣炎	175	9	あり	中等度	重篤	なし	回復
						蜂巣炎	183	22	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						丘疹性皮疹	187	5	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						注射部位反応	204	4	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						注射部位反応	212	4	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						足部白癬	219	39	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						リンパ節炎	252	10	あり	中等度	重篤	なし	回復
						蜂巣炎	252	10	あり	中等度	重篤	投与中止	回復
						リンパ節炎	261	35	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						蜂巣炎	261	35	あり	軽度	非重篤	なし	回復
ADA40Q2W/IXE80Q4W (N=44)	■	白人	80mg	男性	3■	頸椎骨折	284	(未回復)	なし	高度	重篤	投与中止	軽快
	■	白人	80mg	女性	6■	変形性関節症	340	5	なし	中等度	重篤	なし	回復
	■	白人	80mg	女性	5■	全身性そう痒症	10	16	なし	軽度	非重篤	なし	回復

投与群	症例番号	人種	イキシキズマブ 投与量	性別	年齢	有害事象(基本語)	有害事象 発現までの日数	持続期間 (日)	因果 関係	重症度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
ADA40Q2W/IXE8 0Q2W (N=42)						皮膚カンジダ	27	25	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						気管支炎	63	40	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						上咽頭炎	136	11	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						尿管結石症	154	34	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						腎結石症	188	27	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						腎結石症	215	30	なし	中等度	重篤	なし	回復
						腎結石症	245	100	なし	軽度	非重篤	なし	回復
	■	日本人以外のアジア人	80mg	男性	7■	膀胱癌	276	6	なし	高度	非重篤	投与中止	未回復
						膀胱癌	281	4	なし	高度	重篤	投与中止	未回復
						膀胱癌	284	(未回復)	なし	高度	非重篤	投与中止	未回復
	■	日本人以外のアジア人	0mg	女性	4■	下痢	32	2	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						腹痛	34	13	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						貧血	61	53	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						子宮付属器捻転	69	29	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						子宮平滑筋腫	69	(未回復)	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						子宮付属器捻転	97	17	なし	高度	重篤	なし	回復
						処置による疼痛	98	5	なし	軽度	非重篤	なし	回復
	■	アメリカインディアン又はアラスカ原住民	0mg	男性	3■	虫垂炎	68	3	なし	高度	重篤	なし	回復
						アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	253	(未回復)	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	253	(未回復)	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						虹彩毛様体炎	266	15	なし	軽度	非重篤	なし	回復
	■	日本人以外のアジア人	80mg	男性	3■	良性副甲状腺腫瘍	151	13	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						副甲状腺機能亢進症	163	(未回復)	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						良性副甲状腺腫瘍	163	3	なし	中等度	重篤	なし	回復
	■	複数選択	80mg	男性	7■	頭痛	4	6	なし	中等度	非重篤	なし	回復

投与群	症例番号	人種	イキシキズマブ 投与量	性別	年齢	有害事象(基本語)	有害事象 発現までの日数	持続期間 (日)	因果 関係	重症度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
IXE80Q4W/IXE80 Q4W (N=78)						呼吸困難	18	1	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						節足動物咬傷	107	5	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						接触皮膚炎	130	5	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						くも膜下出血	164	5	なし	高度	重篤	なし	回復
						手骨折	164	40	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						脳出血	164	5	なし	高度	重篤	なし	回復
						上気道感染	197	7	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						糖尿病	311	54	なし	中等度	非重篤	なし	回復
		白人	80mg	女性	2■	注射部位過敏反応	157	13	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						注射部位反応	185	3	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						クローン病	290	(未回復)	なし	中等度	重篤	投与中止	軽快
		白人	80mg	男性	3■	精索静脈瘤修復	73	1	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						水瘤手術	171	1	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						処置後血腫	205	4	なし	高度	重篤	なし	回復
		白人	80mg	男性	5■	注射部位反応	71	1	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						注射部位反応	99	1	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						ヘモフィルス性肺炎	173	8	あり	中等度	重篤	なし	回復
		白人	0mg	男性	4■	足関節部骨折	20	53	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						足関節部骨折	72	8	なし	中等度	重篤	なし	回復
						背部痛	218	21	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						嘔吐	250	4	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						急性副鼻腔炎	338	11	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						リンパ節症	361	12	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						汗腺炎	361	9	なし	軽度	非重篤	なし	回復
		日本人以外のア ジア人	80mg	男性	2■	橈骨骨折	171	85	なし	中等度	重篤	なし	回復
						関節炎	112	36	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						脂質異常症	113	(未回復)	あり	軽度	非重篤	なし	未回復
						関節炎	148	1	なし	中等度	重篤	なし	回復
						出血性貧血	149	21	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						尿路感染	84	2	なし	軽度	非重篤	なし	未回復

投与群	症例番号	人種	イキシキズマブ 投与量	性別	年齢	有害事象(基本語)	有害事象 発現までの日数	持続期間 (日)	因果 関係	重症度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
	■	白人	80mg	男性	3■	腎嚢胞	85	(未回復)	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						尿路感染	85	14	なし	中等度	重篤	なし	回復
						アレルギー性皮膚炎	107	15	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						尿路感染	111	13	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						気道感染	43	5	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						上気道感染	109	7	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						アスパラギン酸アミノトランス フェラーゼ増加	225	19	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						血中クレアチンホスホキナ ーゼ増加	225	94	あり	高度	重篤	なし	回復
						アラニンアミノトランスフェラ ーゼ増加	232	12	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						アスパラギン酸アミノトランス フェラーゼ増加	311	50	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						アラニンアミノトランスフェラ ーゼ増加	311	50	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						血中クレアチンホスホキナ ーゼ増加	318	(未回復)	なし	中等度	非重篤	なし	軽快
	■	日本人以外のア ジア人	80mg	男性	4■	全身性皮疹	64	183	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						頸部痛	151	187	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						交通事故	151	8	なし	中等度	重篤	なし	回復
IXE80Q2W (N=83)	■	白人	80mg	男性	4■	感染性下痢	37	19	なし	軽度	非重篤	投与中止	回復
						胃腸炎	60	8	あり	高度	重篤	なし	回復
						多形紅斑	63	5	あり	高度	重篤	なし	回復
						消化不良	70	4	あり	高度	重篤	なし	回復
						クローン病	74	7	あり	中等度	非重篤	なし	軽快
						クローン病	80	(未回復)	あり	高度	重篤	なし	軽快
IXE80Q2W/IXE80 Q2W (N=79)	■	白人	80mg	男性	2■	上気道感染	27	7	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						皮膚乳頭腫	184	69	なし	中等度	非重篤	なし	軽快
						皮膚乳頭腫	252	3	なし	中等度	重篤	なし	回復

投与群	症例番号	人種	イキセキズマブ 投与量	性別	年齢	有害事象(基本語)	有害事象 発現までの日数	持続期間 (日)	因果 関係	重症度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
	■	日本人以外のアジア人	80mg	男性	3■	鼻漏	5	116	なし	軽度	非重篤	なし	後遺症
						薬疹	8	84	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						眼乾燥	24	(未回復)	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						背部痛	98	50	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						そう痒症	210	(未回復)	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						たな症候群	250	3	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						剥離骨折	250	3	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						たな症候群	252	28	なし	高度	重篤	なし	回復
						処置による疼痛	252	14	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						剥離骨折	252	28	なし	高度	重篤	なし	回復
	不眠症	258	1	なし	軽度	非重篤	なし	回復					
	■	日本人以外のアジア人	80mg	男性	2■	呼吸困難	41	1	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						注射部位紅斑	43	2	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						頭痛	43	1	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						呼吸困難	46	1	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						鼻漏	50	13	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						発熱	102	6	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						肛門周囲痛	105	3	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						注射部位紅斑	154	3	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						注射部位腫脹	154	3	あり	軽度	非重篤	なし	回復
扁桃炎						251	17	あり	高度	重篤	なし	回復	

N = 全被験者数

事象名: MedDRA/J Version 21.0

投与群は、継続投与期間に移行した症例については盲検投与期間および継続投与期間の投与群を併記して表示した。

イキセキズマブ投与量は、重篤な有害事象の発現時投与量を示し、重篤な有害事象が複数発現している場合には、初発時の投与量を示した。

有害事象発現までの日数は、盲検投与期間の投与開始日を 1 日目として起算、有害事象の重症度は最悪時の重症度を示した。ただし、同一事象で重篤度が変化している場合には変化前後の状況を区別して示した。

Date: 20- - - -

表 2.7.4.2-8 重篤な有害事象発現症例の一覧 [RHBW 試験、盲検投与期間及び継続投与期間（52 週時まで）]

投与群	症例番号	人種	イキシキズマブ 投与量	性別	年齢	有害事象 (基本語)	有害事象 発現までの日数	持続期間 (日)	因果 関係	重症度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
PBO (N=104)	■	日本人以外のアジア人	0mg	女性	3■	関節炎	2	2	なし	高度	非重篤	投与中止	未回復
						関節炎	2	2	なし	高度	非重篤	なし	未回復
						関節炎	2	84	なし	高度	非重篤	なし	未回復
						関節炎	3	16	なし	高度	重篤	投与中止	未回復
						関節炎	3	16	なし	高度	重篤	なし	未回復
						関節炎	18	68	なし	高度	非重篤	投与中止	未回復
						関節炎	18	68	なし	高度	非重篤	なし	未回復
						上咽頭炎	28	5	なし	軽度	非重篤	なし	回復
PBO/IXE80Q4W (N=46)	■	白人	0mg	男性	3■	血管炎	22	(未回復)	なし	高度	重篤	投与中止	軽快
						注射部位知覚異常	1	1	あり	軽度	非重篤	なし	回復
	■	白人	80mg	女性	5■	上腹部痛	15	5	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						関節炎	136	8	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						尿路感染	154	15	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						変形性関節症	180	4	なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復
						変形性関節症	183	(未回復)	なし	高度	重篤	投与中止	未回復
						変形性関節症	183	(未回復)	なし	高度	重篤	投与中止	未回復
	■	白人	0mg	男性	5■	単径ヘルニア	36	87	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						単径ヘルニア	122	2	なし	高度	重篤	なし	回復
						単径ヘルニア	220	55	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						単径ヘルニア	274	9	なし	高度	重篤	なし	回復
						気管支炎	295	7	なし	中等度	非重篤	なし	回復
PBO/IXE80Q2W (N=47)	■	白人	80mg	男性	7■	失神	38	1	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						失神	39	1	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						陰嚢水腫	71	(未回復)	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						化膿性肉芽腫	120	57	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	141	(未回復)	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	141	(未回復)	なし	中等度	非重篤	なし	未回復

投与群	症例番号	人種	イキシセキズマブ 投与量	性別	年齢	有害事象（基本語）	有害事象 発現までの日数	持続期間 （日）	因果 関係	重症度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
	■	白人	80mg	女性	6■	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	141	（未回復）	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						血中アルカリホスファターゼ増加	141	（未回復）	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						血尿	148	3	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						狭心症	167	1	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						急性心筋梗塞	176	22	なし	高度	重篤	なし	回復
						徐脈	217	9	なし	高度	重篤	なし	回復
						転倒発作	355	1	なし	中等度	重篤	なし	回復
						乾癬	28	68	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						歯感染	151	79	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						副鼻腔炎	151	59	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						副鼻腔炎	209	21	なし	中等度	重篤	なし	回復
						副鼻腔手術	214	1	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						食欲減退	8	19	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						潰瘍性大腸炎	18	18	なし	高度	重篤	なし	回復
						筋力低下	29	311	なし	軽度	非重篤	なし	回復
	■	白人	0mg	男性	6■	末梢性ニューロパチー	65	228	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						末梢性感覚運動ニューロパチー	65	（未回復）	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						ビタミンD欠乏	88	（未回復）	なし	中等度	非重篤	なし	軽快
						糖尿病性代謝代償不全	88	（未回復）	なし	中等度	非重篤	なし	軽快
						便秘	112	1	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						関節痛	218	4	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						胃腸炎	221	1	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						肺炎	163	4	なし	高度	非重篤	なし	未回復
						肺炎	166	6	なし	高度	重篤	なし	回復
						呼吸困難	195	10	なし	中等度	重篤	なし	回復
	■	白人	80mg	男性	4■	うつ病	14	170	あり	中等度	非重篤	なし	軽快
						感覚異常性大腿神経痛	32	116	なし	中等度	非重篤	なし	軽快
						感覚消失	32	277	なし	中等度	非重篤	なし	回復

投与群	症例番号	人種	イキシキズマブ 投与量	性別	年齢	有害事象（基本語）	有害事象 発現までの日数	持続期間 （日）	因果 関係	重症度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
						尿失禁	32	（未回復）	なし	中等度	非重篤	なし	軽快
						肛門失禁	32	（未回復）	なし	中等度	非重篤	なし	軽快
						排尿困難	36	（未回復）	あり	軽度	非重篤	なし	軽快
						不全単麻痺	93	（未回復）	なし	中等度	非重篤	なし	軽快
						注射部位紅斑	127	8	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						感覚異常性大腿神経痛	147	198	なし	高度	重篤	なし	軽快
						結膜炎	147	19	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						注射部位反応	147	8	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						くも膜嚢胞	155	（未回復）	なし	中等度	非重篤	なし	軽快
						高血圧	275	（未回復）	なし	軽度	非重篤	なし	軽快
						嚢胞ドレナージ	285	22	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						処置による疼痛	303	（未回復）	なし	中等度	非重篤	なし	軽快
						嚥下障害	305	（未回復）	なし	軽度	非重篤	なし	軽快
						眼痛	10	216	なし	中等度	非重篤	なし	回復
IXE80Q4W (N=114)		アメリカインディ アン又はアラス カ原住民	0mg	男性	4	注射部位皮膚炎	15	15	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						異物感	51	175	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						眼そう痒症	51	175	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						大腿骨骨折	96	39	なし	高度	重篤	なし	回復
						心拍数増加	128	（未回復）	なし	軽度	非重篤	なし	軽快
						ウイルス性胃腸炎	189	5	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						腱付着部症	310	（未回復）	なし	高度	非重篤	なし	軽快
						注射部位疼痛	1	1	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						下痢	12	4	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						身体的診察結果異常	15	8	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						クローン病	23	6	あり	高度	重篤	投与中止	軽快
						クローン病	28	（未回復）	あり	中等度	非重篤	投与中止	未回復
						アスパラギン酸アミノトランス フェラーゼ増加	29	（未回復）	なし	高度	非重篤	なし	未回復

投与群	症例番号	人種	イキシセキズマブ 投与量	性別	年齢	有害事象（基本語）	有害事象 発現までの日数	持続期間 （日）	因果 関係	重症度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
IXE80Q4W/IXE80 Q4W (N=98)	■	白人	80mg	男性	2■	アラニンアミノトランスフェラ ーゼ増加	29	（未回復）	なし	高度	非重篤	なし	未回復
						下痢	102	7	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						腹痛	102	7	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						消化管感染	105	12	あり	中等度	非重篤	なし	回復
	■	白人	0mg	男性	5■	腹膜炎	108	9	あり	高度	重篤	投与中止	回復
						気道感染	55	13	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						憩室炎	102	48	あり	中等度	非重篤	投与中止	後遺症
						低カリウム血症	109	14	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						意識消失	124	1	なし	高度	重篤	なし	回復
						失神	124	1	なし	高度	重篤	なし	回復
						肺塞栓症	124	26	あり	高度	重篤	なし	回復
	■	白人	0mg	男性	4■	ウイルス性結膜炎	28	7	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						急性前骨髄球性白血病	29	68	あり	中等度	非重篤	投与中止	軽快
						急性前骨髄球性白血病	96	（未回復）	なし	高度	重篤	投与中止	軽快
	■	白人	80mg	男性	5■	頭痛	2	1	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						高血圧	140	196	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						徐脈	190	1	なし	高度	非重篤	なし	回復
						植込み型心臓モニター挿入	210	1	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						急性腎障害	220	4	なし	高度	重篤	なし	回復
						高カリウム血症	220	4	なし	中等度	重篤	なし	回復
						徐脈	220	4	なし	高度	重篤	なし	回復
						腎結石症	220	（未回復）	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						腎結石症	220	（未回復）	なし	高度	非重篤	なし	未回復
						水腎症	220	（未回復）	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
	■	白人	80mg	男性	3■	咽頭炎	76	3	あり	中等度	重篤	なし	回復
	■	日本人以外のア ジア人	80mg	女性	3■	歯痛	6	4	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						口腔内潰瘍形成	78	（未回復）	あり	軽度	非重篤	なし	未回復
						筋力低下	126	（未回復）	なし	中等度	非重篤	なし	未回復

投与群	症例番号	人種	イキシセキズマブ 投与量	性別	年齢	有害事象（基本語）	有害事象 発現までの日数	持続期間 （日）	因果 関係	重症度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
		日本人以外のアジア人	80mg	男性	3	食道カンジダ症	180	（未回復）	あり	中等度	非重篤	投与中止	軽快
						尿閉	180	11	なし	軽度	重篤	なし	回復
						尿路感染	185	8	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						水疱性膿痂疹	22	22	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						骨折痛	105	27	なし	高度	重篤	なし	軽快
						腹部膨満	142	2	なし	軽度	非重篤	なし	回復
IXE80Q2W (N=98)		白人	80mg	男性	3	自殺既遂	54	1	なし	高度	重篤	投与中止	死亡
IXE80Q2W/IXE80 Q2W (N=90)		白人	80mg	男性	3	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	114	12	なし	高度	重篤	なし	回復
						下痢	186	7	なし	軽度	非重篤	なし	回復
		白人	0mg	男性	5	下痢	51	5	あり	軽度	非重篤	なし	回復
						気管支炎	69	24	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						不安	117	25	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						頸部痛	122	76	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						レイノー現象	125	17	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						直腸出血	159	39	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						湿疹	186	40	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						気管支炎	356	16	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						肺腺癌	408	（未回復）	あり	高度	重篤	なし	不明
						胸部不快感	29	3	なし	軽度	非重篤	なし	回復
		日本人以外のアジア人	80mg	男性	3	発熱	279	1	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						胃腸炎	280	3	なし	高度	重篤	なし	軽快
						胃腸炎	282	3	なし	軽度	重篤	なし	軽快
						胃腸炎	284	5	なし	軽度	非重篤	なし	回復
		白人	80mg	男性	4	背部痛	9	7	なし	中等度	非重篤	なし	回復
						うつ病	44	69	あり	高度	重篤	なし	回復
						心房頻脈	78	3	あり	高度	重篤	なし	回復
						尿路感染	82	11	なし	軽度	非重篤	なし	回復

投与群	症例番号	人種	イキセキズマブ 投与量	性別	年齢	有害事象(基本語)	有害事象 発現までの日数	持続期間 (日)	因果 関係	重症度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
						うつ病	113	(未回復)	なし	中等度	非重篤	なし	軽快
						心不全	131	37	あり	中等度	非重篤	なし	回復
						背部痛	197	(未回復)	なし	中等度	非重篤	なし	軽快
						骨痛	238	(未回復)	なし	中等度	非重篤	なし	軽快
						腎結石症	253	(未回復)	なし	中等度	非重篤	なし	軽快

N = 全被験者数

事象名: MedDRA/J Version 21.1

投与群は、継続投与期間に移行した症例については盲検投与期間および継続投与期間の投与群を併記して表示した。

イキセキズマブ投与量は、重篤な有害事象の発現時投与量を示し、重篤な有害事象が複数発現している場合には、初発時の投与量を示した。

有害事象発現までの日数は、盲検投与期間の投与開始日を1日目として起算、有害事象の重症度は最悪時の重症度を示した。ただし、同一事象で重篤度が変化している場合には変化前後の状況を区別して示した。

Date: 20- - -

2.7.4.2.3 併合解析セットでの有害事象の要約

Primary AS PC 及び All Ixe AS の有害事象の概要を表 2.7.4.2-9 及び表 2.7.4.2-10 に示す。

表 2.7.4.2-9 有害事象の要約（Primary AS PC）

	PBO (N=190) n (%)	IXE80Q4W (N=195) n (%)	IXE80Q2W (N=181) n (%)	Total IXE (N=376) n (%)
TEAE	85 (44.7)	110 (56.4)	96 (53.0)	206 (54.8)
Severity ^a				
Mild	40 (21.1)	58 (29.7)	52 (28.7)	110 (29.3)
Moderate	37 (19.5)	48 (24.6)	38 (21.0)	86 (22.9)
Severe	8 (4.2)	4 (2.1)	6 (3.3)	10 (2.7)
Death	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.3)
SAE ^b	5 (2.6)	5 (2.6)	4 (2.2)	9 (2.4)
TEAE related to study treatment	34 (17.9)	48 (24.6)	39 (21.5)	87 (23.1)
Discontinuation due to AE (including death)	2 (1.1)	10 (5.1)	6 (3.3)	16 (4.3)
TEAE of special interest				
Cytopenias - based on SMQ	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (0.8)
Hepatic	3 (1.6)	7 (3.6)	3 (1.7)	10 (2.7)
Infections	23 (12.1)	50 (25.6)	40 (22.1)	90 (23.9)
Injection-site reactions	10 (5.3)	12 (6.2)	27 (14.9)	39 (10.4)
Allergic reactions/hypersensitivities	2 (1.1)	6 (3.1)	9 (5.0)	15 (4.0)
Anaphylaxis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Non-anaphylaxis	2 (1.1)	6 (3.1)	9 (5.0)	15 (4.0)
Cerebro-cardiovascular events	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (0.5)
MACE confirmed events	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Malignancies	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.3)
Depressions	5 (2.6)	0 (0)	2 (1.1)	2 (0.5)
Interstitial lung disease	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Specific Inflammatory bowel disease	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.6)	3 (0.8)

Abbreviations: IXE = Ixekizumab; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; MACE = major adverse cerebro-cardiovascular Events; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients with at least one adverse event at the specified category; PBO = Placebo; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: Adverse event is considered Treatment-Emergent Adverse Event if it first occurs or worsens following the start of treatment during a study.

Note: Patients with multiple occurrences of these categories are counted once for each category. Patients may be counted in more than one category.

Note: Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.

a: Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.

b: The data collection for the clinical trial database does not contain specification on when events become serious, the numbers may represent more events considered serious than what was actually serious during the treatment period.

Source: ISS, Table ISS4.11

表 2.7.4.2-10 有害事象の要約（All Ixe AS）

	Frequency				Incidence Rate			
	申請時 (N=639)		4 Month Safety Update (N=641)		申請時 Total Patient-Year = 628		4 Month Safety Update Total Patient-Year = 749.6	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	IR	95% CI	IR	95% CI
TEAE	467 (73.1)	(69.6, 76.5)	489 (76.3)	(73.0, 79.6)	74.4	(67.9, 81.4)	65.2	(59.7, 71.3)
Severity ^a								
Mild	207 (32.4)	(28.8, 36.0)	209 (32.6)	(29.0, 36.2)	33.0	(28.8, 37.8)	27.9	(24.3, 31.9)
Moderate	219 (34.3)	(30.6, 38.0)	230 (35.9)	(32.2, 39.6)	34.9	(30.5, 39.8)	30.7	(27.0, 34.9)
Severe	41 (6.4)	(4.5, 8.3)	50 (7.8)	(5.7, 9.9)	6.5	(4.8, 8.9)	6.7	(5.1, 8.8)
Death	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)	0.1	(0.0, 0.9)
SAE ^b	43 (6.7)	(4.8, 8.7)	51 (8.0)	(5.9, 10.1)	6.8	(5.1, 9.2)	6.8	(5.2, 9.0)
TEAE related to study treatment	192 (30.0)	(26.5, 33.6)	202 (31.5)	(27.9, 35.1)	30.6	(26.5, 35.2)	26.9	(23.5, 30.9)
Discontinuation due to AE (including death)	35 (5.5)	(3.7, 7.2)	38 (5.9)	(4.1, 7.8)	5.6	(4.0, 7.8)	5.1	(3.7, 7.0)
TEAE of special interest								
Cytopenias - based on SMQ	7 (1.1)	(0.3, 1.9)	9 (1.4)	(0.5, 2.3)	1.1	(0.5, 2.3)	1.2	(0.6, 2.3)
Hepatic	33 (5.2)	(3.4, 6.9)	40 (6.2)	(4.4, 8.1)	5.3	(3.7, 7.4)	5.3	(3.9, 7.3)
Infections	275 (43.0)	(39.2, 46.9)	295 (46.0)	(42.2, 49.9)	43.8	(38.9, 49.3)	39.4	(35.1, 44.1)
Injection-site reactions	85 (13.3)	(10.7, 15.9)	85 (13.3)	(10.6, 15.9)	13.5	(10.9, 16.7)	11.3	(9.2, 14.0)
Allergic reactions/hypersensitivities	45 (7.0)	(5.1, 9.0)	50 (7.8)	(5.7, 9.9)	7.2	(5.3, 9.6)	6.7	(5.1, 8.8)
Anaphylaxis	0	(0.0, 0.5)	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.0	(0.0, 1.3)	0.1	(0.0, 0.9)
Non-anaphylaxis	45 (7.0)	(5.1, 9.0)	49 (7.6)	(5.6, 9.7)	7.2	(5.3, 9.6)	6.5	(4.9, 8.6)
Cerebro-cardiovascular events	5 (0.8)	(0.1, 1.5)	7 (1.1)	(0.3, 1.9)	0.8	(0.3, 1.9)	0.9	(0.4, 2.0)
MACE confirmed events	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)	0.1	(0.0, 0.9)
Malignancies	3 (0.5)	(0.0, 1.0)	3 (0.5)	(0.0, 1.0)	0.5	(0.2, 1.5)	0.4	(0.1, 1.2)
Depressions	5 (0.8)	(0.1, 1.5)	6 (0.9)	(0.2, 1.7)	0.8	(0.3, 1.9)	0.8	(0.4, 1.8)
Interstitial lung disease	0	(0.0, 0.5)	0	(0.0, 0.5)	0.0	(0.0, 1.3)	0.0	(0.0, 1.1)
Inflammatory bowel disease	9 (1.4)	(0.5, 2.3)	10 (1.6)	(0.6, 2.5)	1.4	(0.7, 2.8)	1.3	(0.7, 2.5)

Abbreviations: CI = confidence interval; IR = incidence rate per 100 patient-years; IXE = Ixekizumab; MACE = major adverse cerebro-cardiovascular events; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients with at least one treatment-emergent adverse event (TEAE) in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event; Total Patient-Years = total time patients were in the treatment period.

Note: Percentage is calculated by $n/N \times 100\%$.

Note: Confidence intervals of percentage are from binomial model.

Note: Confidence intervals of incidence rate are from likelihood ratio test of treatment effect from the Poisson regression.

*a Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.

*b The data collection for the clinical trial database does not contain specification on when events become serious, the numbers may represent more events considered serious than what was actually serious during the treatment period.

Source: ISS, Table ISS4.12; 4MSU Table 7.6

2.7.4.2.4 比較的良好に見られる有害事象

2.7.4.2.4.1 Primary AS PC

全イクセキズマブ群の 206 例（54.8%）〔IXE80 mg Q2W 群 96 例（53.0%）、IXE80 mg Q4W 群 110 例（56.4%）〕及びプラセボ群の 85 例（44.7%）に 1 件以上の因果関係を問わない TEAE が発現した。全イクセキズマブ群及びプラセボ群で発現した TEAE の大部分は軽度及び中等度であった。高度の TEAE は全イクセキズマブ群の 10 例（2.7%）〔IXE80 mg Q2W 群 6 例（3.3%）、IXE80 mg Q4W 群 4 例（2.1%）〕及びプラセボ群の 8 例（4.2%）に認められた。

Primary AS PC の全イクセキズマブ群で 1%以上の被験者に発現した TEAE を表 2.7.4.2-11 に示す。

全イクセキズマブ群で最も多く認められた TEAE（5%以上の被験者に発現）は、上気道感染〔全イクセキズマブ群 6.4%（IXE80 mg Q2W 群 4.4%、IXE80 mg Q4W 群 8.2%）、プラセボ群 3.7%、以下同順〕及び上咽頭炎〔5.3%（5.0%、5.6%）、4.2%〕であった（表 2.7.4.2-11）。プラセボ群と比べて各イクセキズマブ群で発現割合が高い傾向が見られた TEAE は、注射部位反応（IXE80 mg Q2W 群 8.3%、IXE80 mg Q4W 群 1.5%、プラセボ群 1.6%、以下同順）、そう痒症（2.2%、1.0%、0.0%）、及び口腔咽頭痛（0.0%、2.6%、0.0%）であった。

1%以上の被験者に発現した TEAE の相対リスク（Relative Risk：RR）を以下の図に示した。

- 5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Figure ISS.4.1 は全イクセキズマブ群で 1%以上の被験者に発現した TEAE についてプラセボ群に対する RR を示した。これらの TEAE の RR について、イクセキズマブ群とプラセボ群の間に概して大きな違いは認められなかった。
- 5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Figure ISS.4.3 は IXE 80 mg Q4W 群で 1%以上の被験者に発現した TEAE についてプラセボ群に対する RR を示した。これらの TEAE の RR について、IXE 80 mg Q4W 群とプラセボ群の間に概して大きな違いは認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、全イクセキズマブ群で 23.1%（IXE80 mg Q2W 群 21.5%、IXE80 mg Q4W 群 24.6%）に発現した（表 2.7.4.2-11）。

表 2.7.4.2-11 全イクセキズマブ群の被験者の 1%以上に発現した因果関係を問わない有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（Primary AS PC）

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		PBO (N=190)	IXE80Q4W (N=195)	IXE80Q2W (N=181)	Total IXE (N=376)	PBO (N=190)	IXE80Q4W (N=195)	IXE80Q2W (N=181)	Total IXE (N=376)
有害事象発現例数 (%)		85 (44.7)	110 (56.4)	96 (53.0)	206 (54.8)	34 (17.9)	48 (24.6)	39 (21.5)	87 (23.1)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	23 (12.1)	50 (25.6)	40 (22.1)	90 (23.9)	10 (5.3)	22 (11.3)	7 (3.9)	29 (7.7)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	7 (3.7)	16 (8.2)	8 (4.4)	24 (6.4)	4 (2.1)	7 (3.6)	1 (0.6)	8 (2.1)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	8 (4.2)	11 (5.6)	9 (5.0)	20 (5.3)	1 (0.5)	4 (2.1)	1 (0.6)	5 (1.3)
咽頭炎	Pharyngitis	2 (1.1)	3 (1.5)	5 (2.8)	8 (2.1)	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (1.1)	4 (1.1)
気管支炎	Bronchitis	1 (0.5)	3 (1.5)	2 (1.1)	5 (1.3)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.6)	3 (0.8)
外陰膺真菌感染 *a	Vulvovaginal mycotic infection *a	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	Urinary tract infection	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (1.7)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	14 (7.4)	19 (9.7)	33 (18.2)	52 (13.8)	11 (5.8)	13 (6.7)	28 (15.5)	41 (10.9)
注射部位反応	Injection site reaction	3 (1.6)	3 (1.5)	15 (8.3)	18 (4.8)	3 (1.6)	3 (1.5)	14 (7.7)	17 (4.5)
注射部位疼痛	Injection site pain	4 (2.1)	4 (2.1)	5 (2.8)	9 (2.4)	4 (2.1)	4 (2.1)	5 (2.8)	9 (2.4)
注射部位紅斑	Injection site erythema	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (2.2)	7 (1.9)	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (2.2)	7 (1.9)
倦怠感	Malaise	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (1.7)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	10 (5.3)	19 (9.7)	16 (8.8)	35 (9.3)	0 (0.0)	6 (3.1)	3 (1.7)	9 (2.4)
下痢	Diarrhoea	2 (1.1)	6 (3.1)	6 (3.3)	12 (3.2)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (0.8)
消化不良	Dyspepsia	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (1.7)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	21 (11.1)	18 (9.2)	16 (8.8)	34 (9.0)	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (0.5)
関節痛	Arthralgia	3 (1.6)	9 (4.6)	3 (1.7)	12 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
背部痛	Back pain	3 (1.6)	1 (0.5)	4 (2.2)	5 (1.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)

トルツ皮下注（強直性脊椎炎）

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		PBO (N=190)	IXE80Q4W (N=195)	IXE80Q2W (N=181)	Total IXE (N=376)	PBO (N=190)	IXE80Q4W (N=195)	IXE80Q2W (N=181)	Total IXE (N=376)
筋骨格痛	Musculoskeletal pain	2 (1.1)	4 (2.1)	1 (0.6)	5 (1.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	9 (4.7)	14 (7.2)	16 (8.8)	30 (8.0)	2 (1.1)	4 (2.1)	5 (2.8)	9 (2.4)
そう痒症	Pruritus	0 (0.0)	2 (1.0)	4 (2.2)	6 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (0.6)	3 (0.8)
湿疹	Eczema	0 (0.0)	2 (1.0)	2 (1.1)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	Eye disorders	6 (3.2)	11 (5.6)	12 (6.6)	23 (6.1)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (1.7)	4 (1.1)
虹彩毛様体炎	Iridocyclitis	0 (0.0)	3 (1.5)	3 (1.7)	6 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (0.5)
眼乾燥	Dry eye	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.7)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	Investigations	9 (4.7)	8 (4.1)	5 (2.8)	13 (3.5)	2 (1.1)	4 (2.1)	1 (0.6)	5 (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	1 (0.5)	5 (2.6)	0 (0.0)	5 (1.3)	1 (0.5)	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (2.1)	8 (4.1)	5 (2.8)	13 (3.5)	2 (1.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
口咽頭痛	Oropharyngeal pain	0 (0.0)	5 (2.6)	0 (0.0)	5 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
鼻漏	Rhinorrhoea	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.7)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	Nervous system disorders	7 (3.7)	6 (3.1)	6 (3.3)	12 (3.2)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
頭痛	Headache	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (2.2)	7 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
血管障害	Vascular disorders	7 (3.7)	3 (1.5)	4 (2.2)	7 (1.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
高血圧	Hypertension	5 (2.6)	2 (1.0)	3 (1.7)	5 (1.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)

Abbreviations: PBO = Placebo; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population.

事象名：MedDRA ver21.0

因果関係の判定基準：因果関係は、「なし」、「あり」の2段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

*a: 女性特異的な事象に対する分母：N=32 (PBO), N=36 (IXE80Q4W), N=42 (IXE80Q2W)

Date: 20■■-■■-■■

2.7.4.2.4.2 All Ixe AS

All Ixe AS では、467 例（73.1%）が 1 件以上の TEAE を発現した（表 2.7.4.2-12）。

- TEAE の大部分は軽度又は中等度であり、高度の TEAE は 41 例（6.4%）に認められた（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.18）。
- イキセキズマブが投与された被験者で最もよく見られた TEAE（5%以上の被験者に発現）は、上咽頭炎（11.3%）、上気道感染（10.2%）及び注射部位反応（6.9%）であった（表 2.7.4.2-12）。

4MSU の All Ixe AS では、489 例（76.3%）が 1 件以上の TEAE を発現した（表 2.7.4.2-13）。

- TEAE の大部分は軽度又は中等度であり、高度の TEAE は 50 例（7.8%）に認められた（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.8）。
- イキセキズマブが投与された被験者で最もよく見られた TEAE（5%以上の被験者に発現）は、上咽頭炎（12.2%）、上気道感染（10.9%）、注射部位反応（7.0%）及び下痢（5.3%）であった（表 2.7.4.2-13）。

12 週間隔の TEAE 発現状況：5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.21、Table ISS.4.22 及び Figure ISS.4.5 に、イキセキズマブ投与時の TEAE の器官別大分類別の発現割合及び曝露期間で調整した発現率を、12 週間隔で 60 週時まで示した。イキセキズマブの長期曝露に伴う器官別大分類別の TEAE の発現率は増加傾向になかった。また、5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.11、Table 7.12 及び Figure 7.1 に、4MSU でのイキセキズマブ投与時の TEAE の器官別大分類別の発現割合及び曝露期間で調整した発現率を、12 週間隔で 60 週時まで示した。イキセキズマブの長期曝露に伴う器官別大分類別の TEAE の発現率は増加傾向になかった。

なお、表 2.7.4.2-12 に、イキセキズマブ投与時の TEAE の基本語別の発現例数を 3 ヶ月間隔で示す。また、表 2.7.4.2-13 に、4MSU でのイキセキズマブ投与時の TEAE の基本語別の発現例数を 3 ヶ月間隔で示す。これらのデータから、概して、イキセキズマブの曝露期間による TEAE の発現例数の増加は認められなかった。

表 2.7.4.2-12 3 ヶ月間隔の有害事象の発現状況（All Ixe AS、申請時）

器官別大分類 基本語		合計 (N=639) n (%)	Total Ixe				
			～3 ヶ月 *c (N=639) n	4～6 ヶ月 *c (N=597) n	7～9 ヶ月 *c (N=511) n	10～12 ヶ月 *c (N=427) n	12 ヶ月～ *c (N=351) n
全有害事象		467 (73.1)	292	98	40	21	16
死亡に至った有害事象		1 (0.2)	1	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象		42 (6.6)	17	12	8	4	4
治験薬の中止に至った有害事象		35 (5.5)	14	14	3	4	0
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	275 (43.0)	124	70	37	20	24
上咽頭炎	Nasopharyngitis	72 (11.3)	30	18	12	4	8
上気道感染	Upper respiratory tract infection	65 (10.2)	26	16	7	9	7
咽頭炎	Pharyngitis	23 (3.6)	11	7	3	0	2
気管支炎	Bronchitis	20 (3.1)	9	3	2	3	3
尿路感染	Urinary tract infection	14 (2.2)	5	2	3	2	2
副鼻腔炎	Sinusitis	13 (2.0)	5	2	3	1	2
胃腸炎	Gastroenteritis	12 (1.9)	3	5	2	1	1
足部白癬	Tinea pedis	10 (1.6)	2	6	1	0	1
結膜炎	Conjunctivitis	8 (1.3)	3	1	4	0	0
鼻炎	Rhinitis	7 (1.1)	3	3	0	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	124 (19.4)	86	15	14	3	6
注射部位反応	Injection site reaction	44 (6.9)	33	5	5	1	0
注射部位紅斑	Injection site erythema	18 (2.8)	13	4	1	0	0
炎症性疼痛	Inflammatory pain	14 (2.2)	3	0	6	1	4
注射部位疼痛	Injection site pain	10 (1.6)	9	0	1	0	0
疲労	Fatigue	9 (1.4)	5	2	0	1	1

器官別大分類 基本語		Total IXE					
		合計 (N=639) n (%)	～3 ヲ月 *c (N=639) n	4～6 ヲ月 *c (N=597) n	7～9 ヲ月 *c (N=511) n	10～12 ヲ月 *c (N=427) n	12 ヲ月～ *c (N=351) n
注射部位発疹	Injection site rash	9 (1.4)	7	0	1	1	0
注射部位腫脹	Injection site swelling	8 (1.3)	3	3	2	0	0
非心臓性胸痛	Non-cardiac chest pain	7 (1.1)	3	2	2	0	0
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	106 (16.6)	39	26	12	16	13
下痢	Diarrhoea	31 (4.9)	13	6	3	6	3
腹痛	Abdominal pain	9 (1.4)	1	2	1	3	2
消化不良	Dyspepsia	7 (1.1)	3	3	0	0	1
胃炎	Gastritis	7 (1.1)	0	2	0	4	1
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	101 (15.8)	35	29	19	9	9
関節痛	Arthralgia	25 (3.9)	12	4	4	3	2
背部痛	Back pain	18 (2.8)	4	3	3	3	5
筋骨格痛	Musculoskeletal pain	12 (1.9)	6	2	2	2	0
頸部痛	Neck pain	9 (1.4)	3	3	1	0	2
四肢痛	Pain in extremity	9 (1.4)	2	2	1	1	3
強直性脊椎炎	Ankylosing spondylitis	7 (1.1)	3	2	1	1	0
関節炎	Arthritis	7 (1.1)	2	4	0	0	1
腱付着部症	Enthesopathy	7 (1.1)	1	1	3	1	1
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	83 (13.0)	32	25	10	5	11
湿疹	Eczema	11 (1.7)	3	3	1	1	3
発疹	Rash	11 (1.7)	4	2	2	0	3
そう痒症	Pruritus	10 (1.6)	4	5	1	0	0
眼障害	Eye disorders	61 (9.5)	22	20	8	5	6
虹彩毛様体炎	Iridocyclitis	22 (3.4)	7	9	1	3	2
眼乾燥	Dry eye	7 (1.1)	4	2	1	0	0

トルツ皮下注（強直性脊椎炎）

器官別大分類 基本語		Total IXE					
		合計 (N=639) n (%)	～3 ヶ月 *c (N=639) n	4～6 ヶ月 *c (N=597) n	7～9 ヶ月 *c (N=511) n	10～12 ヶ月 *c (N=427) n	12 ヶ月～ *c (N=351) n
臨床検査	Investigations	48 (7.5)	18	10	8	5	7
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	20 (3.1)	10	3	4	0	3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	16 (2.5)	7	3	3	1	2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	10 (1.6)	1	3	2	0	4
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	9 (1.4)	4	0	1	1	3
神経系障害	Nervous system disorders	45 (7.0)	18	8	5	8	6
頭痛	Headache	13 (2.0)	10	1	0	1	1
浮動性めまい	Dizziness	7 (1.1)	2	3	0	0	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	44 (6.9)	19	6	6	6	7
咳嗽	Cough	12 (1.9)	2	3	1	2	4
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	10 (1.6)	5	2	2	1	0
精神障害	Psychiatric disorders	28 (4.4)	11	7	4	2	4
不眠症	Insomnia	13 (2.0)	4	2	3	1	3
不安	Anxiety	8 (1.3)	3	4	1	0	0
血管障害	Vascular disorders	21 (3.3)	10	3	3	3	2
高血圧	Hypertension	16 (2.5)	8	2	2	2	2

N = 全被験者数、n = 発現例数

事象名：MedDRA ver21.0

治験薬投与期間に発現した有害事象を集計対象とした。

死亡・死亡以外の重篤な有害事象・中止に至った有害事象については、当該期間での報告例を示す。同一被験者で同一の有害事象が複数回発現した際は、初発のみ集計する。各評価期間の全被験者数は、当該期間の1日目の評価被験者数を示す。

*c: ～3 ヶ月は1～90日の期間を、4～6 ヶ月は91～180日の期間を、7～9 ヶ月は181～270日の期間を、10～12 ヶ月は271～360日の期間を、12 ヶ月～は361日～の期間を集計対象とした。ただし、死亡・死亡以外の重篤な有害事象・中止に至った有害事象について、治験薬投与前に発現した場合には～3 ヶ月の期間に含めた。

1.0%以上の発現割合で認められた有害事象を示す。



Date: 20██-██-██

表 2.7.4.2-13 3 ヶ月間隔の有害事象の発現状況（All Ixe AS、4MSU）

器官別大分類 基本語		Total Ixe					
		合計 (N=641) n (%)	～3 ヶ月 *c (N=641) n	4～6 ヶ月 *c (N=612) n	7～9 ヶ月 *c (N=563) n	10～12 ヶ月 *c (N=482) n	12 ヶ月～ *c (N=434) n
全有害事象		489 (76.3)	294	102	43	25	25
死亡に至った有害事象		1 (0.2)	1	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象		50 (7.8)	17	13	9	6	10
治験薬の中止に至った有害事象		38 (5.9)	14	14	3	5	2
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	295 (46.0)	125	75	40	23	32
上咽頭炎	Nasopharyngitis	78 (12.2)	30	19	13	6	10
上気道感染	Upper respiratory tract infection	70 (10.9)	26	17	8	9	10
咽頭炎	Pharyngitis	27 (4.2)	11	8	3	0	5
気管支炎	Bronchitis	23 (3.6)	9	4	2	3	5
尿路感染	Urinary tract infection	17 (2.7)	5	3	4	3	2
胃腸炎	Gastroenteritis	16 (2.5)	3	5	4	2	2
副鼻腔炎	Sinusitis	14 (2.2)	5	2	3	1	3
外陰部腔カンジダ症 *b	Vulvovaginal candidiasis *b	2 (1.6)	1	0	0	0	1
足部白癬	Tinea pedis	10 (1.6)	2	6	1	0	1
結膜炎	Conjunctivitis	8 (1.2)	3	1	4	0	0
口腔ヘルペス	Oral herpes	8 (1.2)	3	1	1	2	1
扁桃炎	Tonsillitis	8 (1.2)	1	0	2	4	1
帯状疱疹	Herpes zoster	7 (1.1)	4	0	1	1	1
鼻炎	Rhinitis	7 (1.1)	2	3	0	0	2
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	137 (21.4)	86	18	20	3	10
注射部位反応	Injection site reaction	45 (7.0)	33	6	5	1	0

トルツ皮下注（強直性脊椎炎）

器官別大分類 基本語		Total IXE					
		合計 (N=641) n (%)	～3 カ月 *c (N=641) n	4～6 カ月 *c (N=612) n	7～9 カ月 *c (N=563) n	10～12 カ月 *c (N=482) n	12 カ月～ *c (N=434) n
炎症性疼痛	Inflammatory pain	24 (3.7)	3	1	12	1	7
注射部位紅斑	Injection site erythema	18 (2.8)	13	4	1	0	0
疲労	Fatigue	10 (1.6)	5	2	0	1	2
注射部位疼痛	Injection site pain	10 (1.6)	9	0	1	0	0
注射部位発疹	Injection site rash	9 (1.4)	7	0	1	1	0
注射部位腫脹	Injection site swelling	9 (1.4)	3	3	2	0	1
非心臓性胸痛	Non-cardiac chest pain	8 (1.2)	3	3	2	0	0
発熱	Pyrexia	8 (1.2)	0	4	2	1	1
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	120 (18.7)	35	29	22	9	25
関節痛	Arthralgia	31 (4.8)	12	4	7	3	5
背部痛	Back pain	22 (3.4)	4	3	3	3	9
筋骨格痛	Musculoskeletal pain	15 (2.3)	6	2	2	2	3
四肢痛	Pain in extremity	11 (1.7)	2	2	2	1	4
頸部痛	Neck pain	10 (1.6)	3	3	1	0	3
強直性脊椎炎	Ankylosing spondylitis	8 (1.2)	3	2	1	1	1
関節炎	Arthritis	8 (1.2)	2	4	0	0	2
腱付着部症	Enthesopathy	7 (1.1)	1	1	3	1	1
筋肉痛	Myalgia	7 (1.1)	3	1	0	0	3
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	109 (17.0)	39	26	12	16	16
下痢	Diarrhoea	34 (5.3)	13	6	3	6	6
腹痛	Abdominal pain	9 (1.4)	1	2	1	3	2
消化不良	Dyspepsia	8 (1.2)	3	3	0	0	2
胃炎	Gastritis	7 (1.1)	0	2	0	4	1

トルツ皮下注（強直性脊椎炎）

器官別大分類 基本語		Total IXE					
		合計 (N=641) n (%)	～3 カ月 *c (N=641) n	4～6 カ月 *c (N=612) n	7～9 カ月 *c (N=563) n	10～12 カ月 *c (N=482) n	12 カ月～ *c (N=434) n
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	90 (14.0)	33	26	11	6	14
発疹	Rash	13 (2.0)	4	3	2	0	4
湿疹	Eczema	11 (1.7)	3	3	1	1	3
そう痒症	Pruritus	10 (1.6)	4	5	1	0	0
眼障害	Eye disorders	72 (11.2)	22	20	11	7	12
虹彩毛様体炎	Iridocyclitis	29 (4.5)	7	9	2	4	7
眼乾燥	Dry eye	7 (1.1)	4	2	1	0	0
臨床検査	Investigations	54 (8.4)	18	10	9	6	11
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	21 (3.3)	10	2	4	0	5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	18 (2.8)	7	3	3	1	4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	11 (1.7)	1	3	2	1	4
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	11 (1.7)	4	0	2	1	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	51 (8.0)	20	6	7	7	11
咳嗽	Cough	13 (2.0)	2	3	1	2	5
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	11 (1.7)	5	2	3	1	0
神経系障害	Nervous system disorders	47 (7.3)	18	8	5	8	8
頭痛	Headache	13 (2.0)	10	1	0	1	1
浮動性めまい	Dizziness	8 (1.2)	2	3	0	0	3
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	41 (6.4)	10	12	7	5	7
脂質異常症	Dyslipidaemia	7 (1.1)	2	3	1	0	1
精神障害	Psychiatric disorders	30 (4.7)	11	7	4	3	5
不眠症	Insomnia	14 (2.2)	4	2	3	2	3
不安	Anxiety	8 (1.2)	3	4	1	0	0

器官別大分類 基本語		Total IXE					
		合計 (N=641) n (%)	～3 カ月 *c (N=641) n	4～6 カ月 *c (N=612) n	7～9 カ月 *c (N=563) n	10～12 カ月 *c (N=482) n	12 カ月～ *c (N=434) n
血管障害	Vascular disorders	22 (3.4)	10	4	3	3	2
高血圧	Hypertension	17 (2.7)	8	3	2	2	2

事象名: MedDRA ver21.0

死亡・死亡以外の重篤な有害事象・中止に至った有害事象については、当該期間での報告例を示す。同一被験者で同一の有害事象が複数回発現した際は、初発のみ集計する。各評価期間の全被験者数は、当該期間の1日目の評価被験者数を示す。

*b: 女性特異的な事象に対する分母: N = 125

1.0%以上の発現割合で認められた有害事象を示す。

Date: 20- - -

2.7.4.2.4.3 結論

Primary AS PCにおいて、1件以上のTEAEが発現した被験者の割合は、全イキシセキズマブ群でプラセボ群に比べ高かったものの、IXE80 mg Q2W群とIXE80 mg Q4W群との間に差は認められなかった。TEAEの大部分は軽度又は中等度であり、各投与群で高度のTEAEが発現した割合に差は認められなかった。

All Ixe AS（4MSU含む）において、安全性プロファイルはPrimary AS PCと同様であった。また長期曝露に伴うTEAEの発現率は増加傾向になかった。

これらの結果は、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬（psoriasis vulgaris : Ps）及び関節症性乾癬（psoriatic arthritis : PsA）における既提出申請資料（Ixe Ps /PsA）第2.7.4項及び既提出申請資料（Q2W）第2.7.4項と一貫していた。

2.7.4.2.5 死亡

20■■年■■月■■日の併合解析のデータ固定日時点では、全体で1例（RHBW試験）の死亡例（自殺既遂）が認められ（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.23）、本承認申請のカットオフ日（20■■年■■月■■日）までに、他の死亡例は認められていない。その後、4MSUの併合解析のデータ固定日時点でも、他の死亡例は認められていない。RHBW試験における死亡例一覧を表2.7.4.2-14に示す。被験者の叙述を第2.7.4.7.1項に記載した。

表 2.7.4.2-14 死亡例一覽 (RHBW 試験)

投与群	症例番号	人種	イキセキズマブ 投与量	性別	年齢	有害事象(基本語)	有害事象 発現までの日数	持続期間 (日)	因果 関係	重症度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
IXE80Q2W (N=98)	■	白人	80mg	男性	3■	自殺既遂	54	1	なし	高度	重篤	投与中止	死亡

N = 全被験者数

事象名: MedDRA/J Version 21.0

投与群は、継続投与期間に移行した症例については盲検投与期間および継続投与期間の投与群を併記して表示した。

イキセキズマブ投与量は、重篤な有害事象の発現時投与量を示し、重篤な有害事象が複数発現している場合には、初発時の投与量を示した。

有害事象発現までの日数は、盲検投与期間の投与開始日を1日目として起算、有害事象の重症度は最悪時の重症度を示した。

Date: 20██-██-██

2.7.4.2.6 重篤な有害事象

2.7.4.2.6.1 Primary AS PC

全イクセキズマブ群の9例（2.4%）及びプラセボ群の5例（2.6%）に、1件以上の重篤な有害事象が発現した（表 2.7.4.2-15）。IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群における重篤な有害事象の内訳は、IXE80 mg Q2W 群で4例（2.2%）に8件〔1例にクローン病、消化不良、多形紅斑及び胃腸炎（第 2.7.4.7.1 項）、他の1例にうつ病及び心房頻脈、他の2例にそれぞれ血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び自殺既遂（第 2.7.4.7.1 項）〕、IXE80 mg Q4W 群で5例（2.6%）に5件〔尿路感染、咽頭炎、クローン病（第 2.7.4.7.1 項）、腹膜炎（第 2.7.4.7.1 項）及び骨折痛〕及びプラセボ群で5例（2.6%）に5件〔炎症性腸疾患、大腿骨骨折、鼠径ヘルニア、血管炎及び関節炎〕であった。

表 2.7.4.2-15 重篤な有害事象の要約（Primary AS PC）

基本語	Preferred Term	PBO (N=190) n (%)	IXE80Q4W (N=195) n (%)	IXE80Q2W (N=181) n (%)	Total IXE (N=376) n (%)
	Patients with ≥1 SAE	5 (2.6)	5 (2.6)	4 (2.2)	9 (2.4)
クローン病	Crohn's disease	0	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (0.5)
心房頻脈	Atrial tachycardia	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
自殺既遂	Completed suicide	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
うつ病	Depression	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
消化不良	Dyspepsia	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
多形紅斑	Erythema multiforme	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
胃腸炎	Gastroenteritis	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
骨折痛	Fracture pain	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
腹膜炎	Peritonitis	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
咽頭炎	Pharyngitis	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
尿路感染	Urinary tract infection	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
関節炎	Arthritis	1 (0.5)	0	0	0
大腿骨骨折	Femur fracture	1 (0.5)	0	0	0
炎症性腸疾患	Inflammatory bowel disease	1 (0.5)	0	0	0
鼠径ヘルニア	Inguinal hernia	1 (0.5)	0	0	0
血管炎	Vasculitis	1 (0.5)	0	0	0

Abbreviations: IXE = Ixekizumab; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients with at least one serious adverse event (SAE) in the specified category; PBO = Placebo; Primary AS PC = Primary Radiographic axSpA Placebo-Controlled Integrated Analysis Set; SAE = serious adverse event.

Note: Percentage is calculated by n/N*100%.

Note: AE is coded using MedDRA Version 21.0.



2.7.4.2.6.2 All Ixe AS

All Ixe AS では、43 例（6.7%）が 1 件以上の重篤な有害事象を発現した。2 例以上に発現した重篤な有害事象は、クローン病 [3 例（0.5%）]、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、徐脈、蜂巣炎、変形性関節症及び尿路感染 [各 2 例（0.3%）] であった（表 2.7.4.2-16）。

4MSU の All Ixe AS では、51 例（8.0%）が 1 件以上の重篤な有害事象を発現した。2 例以上に発現した重篤な有害事象は、クローン病、変形性関節症 [各 3 例（0.5%）]、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、徐脈、蜂巣炎、潰瘍性大腸炎、胃腸炎、高カリウム血症及び尿路感染 [各 2 例（0.3%）] であった（表 2.7.4.2-17）¹。

12 週間隔の重篤な有害事象の発現状況：5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.28、Table ISS.4.29 及び Figure ISS.4.6 に、イクセキズマブ投与時の重篤な有害事象の発現割合及び曝露期間で調整した発現率を、12 週間隔で 60 週時まで示した。イクセキズマブの長期曝露に伴う重篤な有害事象の発現率に増加傾向は認められなかった。

2.7.4.2.6.3 結論

Primary AS PC において、投与群間で重篤な有害事象の発現割合に差は認められなかった。All Ixe AS（4MSU 含む）において、重篤な有害事象に関する安全性プロファイルは Primary AS PC と同様であり、長期曝露に伴う重篤な有害事象の発現率に増加傾向を認めなかった。

これらの結果は、Ps 及び PsA における既提出申請資料（Ixe Ps /PsA）第 2.7.4 項及び既提出申請資料（Q2W）第 2.7.4 項と一貫していた。

¹ 4MSU で追加された重篤な有害事象のうち、卵巣癌（ovarian cancer、RHBV 試験移行後に発現）は、申請時のデータ固定日までに報告されていたものの申請時のデータセットには含まれていなかったため、4MSU にて追加された。

表 2.7.4.2-16 重篤な有害事象の要約（All Ixe AS、申請時）

基本語	Preferred Term	Frequency (N=639)		Incidence Rate Total Patient-Years = 628.0	
		n (%)	95% CI	IR	95% CI
	Patients with ≥1 SAE	43 (6.7)	(4.8, 8.7)	6.8	(5.1, 9.2)
クローン病	Crohn's disease	3 (0.5)	(0.0, 1.0)	0.5	(0.2, 1.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	2 (0.3)	(0.0, 0.7)	0.3	(0.1, 1.3)
徐脈	Bradycardia	2 (0.3)	(0.0, 0.7)	0.3	(0.1, 1.3)
蜂巣炎	Cellulitis	2 (0.3)	(0.0, 0.7)	0.3	(0.1, 1.3)
変形性関節症	Osteoarthritis	2 (0.3)	(0.0, 0.7)	0.3	(0.1, 1.3)
尿路感染	Urinary tract infection	2 (0.3)	(0.0, 0.7)	0.3	(0.1, 1.3)
急性腎障害	Acute kidney injury	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
関節炎	Arthritis	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
心房頻脈	Atrial tachycardia	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
完全房室ブロック	Atrioventricular block complete	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
剥離骨折	Avulsion fracture	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
背部痛	Back pain	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
膀胱癌	Bladder cancer	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
尿路結石	Calculus urinary	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
脳出血	Cerebral haemorrhage	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
頸椎骨折	Cervical vertebral fracture	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
急性胆嚢炎	Cholecystitis acute	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	Clostridium difficile colitis	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
潰瘍性大腸炎	Colitis ulcerative	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
自殺既遂	Completed suicide	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
うつ病	Depression	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
転倒発作	Drop attacks	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
消化不良	Dyspepsia	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
呼吸困難	Dyspnoea	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
多形紅斑	Erythema multiforme	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
骨折痛	Fracture pain	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)

基本語	Preferred Term	Frequency (N=639)		Incidence Rate Total Patient-Years = 628.0	
		n (%)	95% CI	IR	95% CI
胃腸炎	Gastroenteritis	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
高血糖	Hyperglycaemia	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
高カリウム血症	Hyperkalaemia	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
低血糖性意識消失	Hypoglycaemic unconsciousness	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
単径ヘルニア	Inguinal hernia	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
リンパ節炎	Lymphadenitis	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
感覚異常性大腿神経痛	Meralgia paraesthetica	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
腎結石症	Nephrolithiasis	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
良性副甲状腺腫瘍	Parathyroid tumour benign	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
腹膜炎	Peritonitis	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
咽頭炎	Pharyngitis	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
たな症候群	Plica syndrome	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
肺炎	Pneumonia	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
ヘモフィルス性肺炎	Pneumonia haemophilus	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
処置後血腫	Post procedural haematoma	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
橈骨骨折	Radius fracture	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
交通事故	Road traffic accident	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
副鼻腔炎	Sinusitis	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
皮膚乳頭腫	Skin papilloma	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
脊椎靱帯骨化症	Spinal ligament ossification	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
くも膜下出血	Subarachnoid haemorrhage	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
腱鞘炎	Tenosynovitis	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
扁桃炎	Tonsillitis	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)
尿閉	Urinary retention	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.2	(0.0, 1.1)

Abbreviations: All Ixe AS = All axSpA Ixekizumab Exposures Integrated Analysis Set; CI = confidence interval; IR = incidence rate per 100 patient-years; IXE = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients with at least one adverse event at the specified category; SAE = serious adverse event; Total Patient-Years = total time at risk in years.

Note: Percentage is calculated by $n/N \times 100\%$.

Note: AE is coded using MedDRA Version 21.0.

Note: Patients with multiple occurrences of these categories are counted once for each category. Patients may be counted in more than one category.

Note: Confidence intervals of percentage are from binomial model.

Note: Confidence intervals of incidence rate are from likelihood ratio test of treatment effect from the Poisson regression.



表 2.7.4.2-17 重篤な有害事象の要約（All Ixe AS、4MSU）

基本語	Preferred Term	Frequency (N=641)		Incidence Rate Total Patient-Years = 749.6	
		n (%)	95% CI	IR	95% CI
	Patients with ≥1 SAE	51 (8.0)	(5.9, 10.1)	6.8	(5.2, 9.0)
卵巣癌	Ovarian cancer* ^b	1 (0.8)	(0.0, 2.4)	0.7	(0.1, 5.0)
クローン病	Crohn's disease	3 (0.5)	(0.0, 1.0)	0.4	(0.1, 1.2)
変形性関節症	Osteoarthritis	3 (0.5)	(0.0, 1.0)	0.4	(0.1, 1.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	2 (0.3)	(0.0, 0.7)	0.3	(0.1, 1.1)
徐脈	Bradycardia	2 (0.3)	(0.0, 0.7)	0.3	(0.1, 1.1)
蜂巣炎	Cellulitis	2 (0.3)	(0.0, 0.7)	0.3	(0.1, 1.1)
潰瘍性大腸炎	Colitis ulcerative	2 (0.3)	(0.0, 0.7)	0.3	(0.1, 1.1)
胃腸炎	Gastroenteritis	2 (0.3)	(0.0, 0.7)	0.3	(0.1, 1.1)
高カリウム血症	Hyperkalaemia	2 (0.3)	(0.0, 0.7)	0.3	(0.1, 1.1)
尿路感染	Urinary tract infection	2 (0.3)	(0.0, 0.7)	0.3	(0.1, 1.1)
急性腎障害	Acute kidney injury	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
関節炎	Arthritis	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
心房頻脈	Atrial tachycardia	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
完全房室ブロック	Atrioventricular block complete	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
剥離骨折	Avulsion fracture	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
背部痛	Back pain	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
膀胱癌	Bladder cancer	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
尿路結石	Calculus urinary	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
脳出血	Cerebral haemorrhage	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
頸椎骨折	Cervical vertebral fracture	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
急性胆嚢炎	Cholecystitis acute	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	Clostridium difficile colitis	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
自殺既遂	Completed suicide	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
嚢胞ドレナージ	Cyst drainage	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
うつ病	Depression	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
転倒発作	Drop attacks	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)

基本語	Preferred Term	Frequency (N=641)		Incidence Rate Total Patient-Years = 749.6	
		n (%)	95% CI	IR	95% CI
消化不良	Dyspepsia	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
呼吸困難	Dyspnoea	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
多形紅斑	Erythema multiforme	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
骨折痛	Fracture pain	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
高血糖	Hyperglycaemia	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
低血糖性意識消失	Hypoglycaemic unconsciousness	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
鼠径ヘルニア	Inguinal hernia	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
虹彩毛様体炎	Iridocyclitis	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
腰部脊柱管狭窄症	Lumbar spinal stenosis	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
リンパ節炎	Lymphadenitis	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
感覚異常性大腿神経痛	Meralgia paraesthetica	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
腎結石症	Nephrolithiasis	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
良性副甲状腺腫瘍	Parathyroid tumour benign	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
腹膜炎	Peritonitis	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
咽頭炎	Pharyngitis	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
たな症候群	Plica syndrome	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
肺炎	Pneumonia	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
ヘモフィルス性肺炎	Pneumonia haemophilus	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
処置後血腫	Post procedural haematoma	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
橈骨骨折	Radius fracture	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
交通事故	Road traffic accident	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
副鼻腔炎	Sinusitis	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
皮膚乳頭腫	Skin papilloma	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
脊椎靱帯骨化症	Spinal ligament ossification	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
絞扼性臍ヘルニア	Strangulated umbilical hernia	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
くも膜下出血	Subarachnoid haemorrhage	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
腱鞘炎	Tenosynovitis	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
扁桃炎	Tonsillitis	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)
尿閉	Urinary retention	1 (0.2)	(0.0, 0.5)	0.1	(0.0, 0.9)

Abbreviations: IXE = Ixekizumab; N = number of patients in the analysis population; SAE = serious adverse event; n = number of patients with at least one adverse event at the specified category; CI = confidence interval; IR = incidence rate per 100 patient-years; Total Patient-Years = total time at risk in years.

LY2439821

トルツ皮下注（強直性脊椎炎）

2.7.4 臨床的安全性

Note: AE is coded using MedDRA Version 21.0.

Note: Percentage is calculated by $n/N \times 100\%$.

Note: Patients with multiple occurrences of these categories are counted once for each category. Patients may be counted in more than one category.

Note: Confidence intervals of percentage are from binomial model.

Note: Confidence intervals of incidence rate are from likelihood ratio test of treatment effect from the Poisson regression.

*b: Denominator adjusted because gender-specific event for females: $N = 125$ PY = 142.8 (Pooled AxSpA IXE)

[REDACTED]

2.7.4.2.7 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.7.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.7.1.1 Primary AS PC

有害事象による治験薬の投与中止は、全イクセキズマブ群で 16 例（4.3%）、プラセボ群で 2 例（1.1%）であった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.30）。内訳は、IXE80 mg Q2W 群が 6 例（3.3%）〔注射部位反応が 3 例、感染性下痢、全身性皮疹及び自殺既遂（第 2.7.4.7.1 項）が各 1 例〕、IXE80 mg Q4W 群が 10 例（5.1%）〔急性前骨髄球性白血病（第 2.7.4.7.1 項）、クローン病（第 2.7.4.7.1 項）、注射部位疼痛、憩室炎、腹膜炎（第 2.7.4.7.1 項）、亜イレウス、潰瘍性大腸炎、脾腫、大腸炎及び貧血が各 1 例〕及びプラセボ群が 2 例（1.1%）〔血管炎、及び関節炎が各 1 例〕であった。なお、IXE80 mg Q4W 群の急性前骨髄球性白血病を発現した被験者は、本事象により盲検投与期間中に治験薬の投与は中止され、その後、後観察期間中に入院となった（その時点で重篤な有害事象と報告された）。

2.7.4.2.7.1.2 All Ixe AS

All Ixe AS では、35 例（5.5%）が有害事象により治験薬の投与を中止した。2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、注射部位反応〔4 例（0.6%）〕、潰瘍性大腸炎及びクローン病〔各 2 例（0.3%）〕であった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.31）。

4MSU の All Ixe AS では、38 例（5.9%）が有害事象により治験薬の投与を中止した。2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、注射部位反応〔4 例（0.6%）〕、潰瘍性大腸炎、クローン病及び虹彩毛様体炎〔各 2 例（0.3%）〕であった（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.18）²。

12 週間隔の治験薬の投与中止に至った有害事象（死亡を含む）の発現状況：5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.28、Table ISS.4.29 及び Figure ISS.4.7 に、イクセキズマブ治療時の治験薬の投与中止に至った有害事象（死亡を含む）の発現割合及び曝露期間で調整した発現率を、12 週間隔で 60 週時まで示した。また、5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.13、Table 7.14 及び Figure 7.3 に、4MSU でのイクセキズマブ治療時の治験薬の投与中止に至った有害事象（死亡を含む）の発現割合及び曝露期間で調整した発現率を、12 週間隔で 60 週時まで示した。イクセキズマブの長期曝露に伴い、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率に増加傾向は認められなかった。

2.7.4.2.7.1.3 結論

Primary AS PC では、有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、全イクセキズマブ群がプラセボ群より高かったものの、IXE80 mg Q2W 群と IXE80 mg Q4W 群との間に差はな

² 4MSU で追加された治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、卵巣癌は、申請時のデータ固定日後に中止されたため 4MSU にて追加された（上記注釈 1 と同じ）。また、申請時の治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、潰瘍性大腸炎 1 件の事象名が潰瘍性直腸炎に変更されたため、4MSU では変更された事象名で集計された。

かった。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は注射部位反応 [IXE80 mg Q2W 群で 3 例 (0.8%)] のみであった。

All Ixe AS (4MSU 含む) において、治験薬の投与中止に至った有害事象のプロファイルは Primary AS PC と同様であり、また長期曝露に伴う治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象の発現率は増加傾向になかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の結果は、Ps 及び PsA における既提出申請資料 (Ixe Ps /PsA) 第 2.7.4 項及び既提出申請資料 (Q2W) 第 2.7.4 項と一貫していた。

2.7.4.2.7.2 事前に規定した注目すべき有害事象

2.7.4.2.7.2.1 感染症

2.7.4.2.7.2.1.1 背景

TNFi は AS 患者に対し改善効果を示すが、免疫系の抑制により感染症への感受性が高くなる (Xu et al. 2017)。複数の試験において、生物学的製剤の使用によって全体的な感染症のリスクが増大されることが示唆されている。発現割合の高かった感染症は、上咽頭炎、上気道感染、単純ヘルペス、インフルエンザ、カンジダ感染及び肺炎であった。これらは概して非重篤な事象であり、自然にもしくは適切な抗生剤又は抗真菌療法により消失し、生物学的製剤の投与中止は少なかった (Bergman and Lundholm, 2018)。

カンジダ感染症は、カンジダ・アルビカンズに対する宿主防御を担うインターロイキン-17 (interleukin-17 : IL-17) の役割において特に注目すべき事象である (Gaffen et al. 2011)。日常臨床において IL-17 阻害剤を投与された axSpA 患者のカンジダ感染症の発現率のデータはない。しかし、セクキヌマブの MEASURE-1 試験及び MEASURE-2 試験の統合データ (571 例) より、発現率は 100 人年当たり 0.9 であることが示された。MEASURE-2 試験の 2 年に及ぶ追跡調査 (211 例) においても、発現率は 100 人年当たり 0.9 であった (Marzo-Ortega et al. 2017)。

2.7.4.2.7.2.1.2 過去申請時のイクセキズマブの主要な安全性に関する結論 (感染症)

中等症から重症の Ps 及び PsA の第 III 相試験において、感染症は全イクセキズマブ群でプラセボより高い頻度で認められたが、ほとんどの有害事象は非重篤であり、軽度から中等度の上気道感染であった。侵襲性真菌感染症は認められなかった。

Ps 及び PsA 試験のプラセボ対照期間における粘膜皮膚カンジダ症は、プラセボ群と比較しイクセキズマブ群で高い頻度で認められ、イクセキズマブの作用メカニズムから考えられる有害事象と考えられた。しかしながら、カンジダ血流感染症及び深部器官カンジダ感染のいずれもイクセキズマブの臨床開発プログラムで過去に報告はなく、特定地域における土着真菌症、侵襲性アスペルギウス感染及び深部真菌感染も報告はなかった。

2.7.4.2.7.2.1.3 定義及び検索方法

感染症に関連する TEAE は、すべての感染症 (MedDRA の器官別大分類「感染症および寄生虫症」に含まれる基本語と定義)、重篤な感染症及び日和見感染症の可能性のある有害事象と定義した。器官別大分類「感染症および寄生虫症」に含まれる TEAE、重篤な有害事象及び治験薬の

投与中止に至った有害事象が認められた被験者数及び発現割合を、投与群別に MedDRA 基本語を用いて要約した。

日和見感染症の可能性のある感染症を同定するために、あらかじめ定義した MedDRA の基本語の一覧を 5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety PSAPV8 の Appendix 10 に示した。この一覧には器官別大分類「感染症および寄生虫症」及び「臨床検査」から、日和見感染症の可能性のある有害事象を同定するための基本語が、カテゴリー（狭義または広義）別に含まれている。狭義の基本語では、報告された有害事象が被験者の病歴／臨床所見／臨床経過と一貫しないと医学的評価により判断されない限り、日和見感染症とした。広義の基本語では、日和見感染症の可能性のある有害事象の定義に合致するかの最終判断には医学的評価を必要とした。日和見感染症の可能性のある TEAE が認められた被験者数及び発現割合は、投与群別及び上記カテゴリー別に MedDRA 基本語を用いて要約した。

他の感染症関連の有害事象のグループを以下に示す：

- ウイルス肝炎
 - ・ 器官別大分類「感染症及び寄生虫症」のうち、肝炎ウイルス感染（High Level Term、HLT）に含まれるすべての基本語
- カンジダ感染：カンジダ感染は、カンジダ菌により引き起こされたと報告された感染症と、カンジダ菌によって主に引き起こされる真菌（fungal 又は mycotic）による感染症とした。
 - ・ カンジダ感染（HLT）に含まれるすべての基本語及び真菌感染の 10 基本語（真菌性食道炎、口腔真菌感染、真菌性口腔咽頭炎、外陰腔真菌感染、真菌性肛門感染、真菌性生殖器感染、真菌性龟头炎、真菌性気管炎、呼吸器モニリア症及びモニリア性直腸炎）
 - ・ カンジダ感染症の下位カテゴリーを以下の定義とした：
 - ・ (1) 口腔カンジダ（口腔カンジダ症、口腔真菌感染及び中咽頭カンジダ症の 3 基本語と定義）
 - ・ (2) 性器カンジダ（性器カンジダ症、真菌性性器感染、外陰部腔カンジダ症、外陰腔真菌感染、カンジダ性子宮頸管炎、カンジダ性龟头炎及び真菌性龟头炎の 7 基本語と定義）
 - ・ (3) 皮膚カンジダ（皮膚カンジダ、腋窩カンジダ症及びカンジダ性外耳炎の 3 基本語と定義）
 - ・ (4) 食道カンジダ症（食道カンジダ症及び真菌性食道炎の 2 基本語と定義）
 - ・ (5) 爪カンジダ症（爪カンジダ症の基本語と定義）
 - ・ (6) その他の粘膜皮膚カンジダ症（鼻カンジダ症、肛門カンジダ症、真菌性肛門感染、気管カンジダ症、真菌性気管炎、ストーマ部カンジダ、粘膜皮膚カンジダ症、呼吸器モニリア症及びモニリア性直腸炎の 9 基本語と定義）
 - ・ (7) 不特定のカンジダ（カンジダ感染の基本語と定義）
 - ・ (8) その他のカンジダ感染症（上記の 7 カテゴリーの基本語に含まれないその他のすべてのカンジダ感染）
 - ・ 重症度別のカンジダ感染

感染症に関する詳細な定義及び検索方法は 5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety PSAP V8 Section 5.6.3 に記載した。

2.7.4.2.7.2.1.4 結果

臨床的に重要な症例の叙述を第 2.7.4.7.1 項に示した。

2.7.4.2.7.2.1.4.1 Primary AS PC

全イクセキズマブ群の 90 例（23.9%）が 1 件以上の感染症に関連する TEAE を発現し、プラセボ群の 23 例（12.1%）に比べ発現割合が高かった。IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群のいずれも、感染症に関連する TEAE の発現割合がプラセボ群に比べて高かった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.32）。

- IXE80 mg Q2W 群：40 例（22.1%）
- IXE80 mg Q4W 群：50 例（25.6%）
- プラセボ群：23 例（12.1%）

全イクセキズマブ群で最も多く認められた感染症に関連する TEAE は、上気道感染及び上咽頭炎であった。活動性の結核が確認された被験者はいなかった。IXE80 mg Q4W 群の 1 例（0.5%）に中等度の帯状疱疹が、IXE80 mg Q2W 群の 1 例（0.6%）に軽度の食道カンジダ症が発現した（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.32）。感染症に関連する TEAE の多くは軽度又は中等度であった。

重篤な有害事象：感染症に関連する重篤な有害事象は、全イクセキズマブ群の 4 例（1.1%、IXE80 mg Q2W 群の胃腸炎、IXE80 mg Q4W 群の腹膜炎、咽頭炎及び尿路感染）に認められた（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.24）。

治験薬の投与中止：全イクセキズマブ群の 3 例（0.8%）が感染症に関連する有害事象により治験薬の投与を中止した（IXE80 mg Q2W 群の感染性下痢、IXE80 mg Q4W 群の憩室炎及び腹膜炎）（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.30）。

日和見感染：日和見感染が、全イクセキズマブ群の 2 例（0.5%、IXE80 mg Q2W 群の食道カンジダ症、IXE80 mg Q4W 群の帯状疱疹）に認められた（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.33）。

カンジダ感染：カンジダ感染が全イクセキズマブ群の 3 例（0.8%）に認められた。感染症はいずれも軽度であり、すべて IXE80 mg Q2W 群に認められた（外陰膺真菌感染、性器カンジダ症、食道カンジダ症）。深部器官感染や血流感染症は認められなかった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.34）。

2.7.4.2.7.2.1.4.2 All Ixe AS

All Ixe AS では、275 例（43.0%）に感染症に関連する TEAE が発現した。これらの感染症に関連する TEAE の大部分は軽度又は中等度で、1 件以上の高度の感染症が発現したのは 8 例（1.3%）であった（肺炎が 2 例、咽頭炎、胃腸炎、足部白癬、扁桃炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎及び腹膜炎が各 1 例）。最も多く発現した感染症は、上咽頭炎、上気道感染及び咽頭炎であった。活動性の結核が確認された被験者はいなかった。帯状疱疹が 6 例（0.9%）に認められた（3 例が軽度、3 例が中等度）（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.35）。

4MSU の All Ixe AS では、295 例（46.0%）に感染症に関連する TEAE が発現した。これらの感染症に関連する TEAE の大部分は軽度又は中等度で、1 件以上の高度の感染症が発現したのは 9

例（1.4%）であった（肺炎及び胃腸炎が2例、咽頭炎、足部白癬、扁桃炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎及び腹膜炎が各1例）。最も多く発現した感染症は、上咽頭炎、上気道感染及び咽頭炎であった。活動性の結核が確認された被験者はいなかった。帯状疱疹が7例（1.1%）に認められた（3例が軽度、4例が中等度）（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.19）。

重篤な有害事象：感染症に関連する重篤な有害事象は、12例（1.9%）に認められ（Table ISS.4.36）、2例以上に認められた事象は蜂巣炎（2例、0.3%）及び尿路感染（2例、0.3%）であった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.26）。4MSUでは、感染症に関連する重篤な有害事象は、13例（2.0%）に認められ、2例以上に認められた事象は蜂巣炎（2例、0.3%）、尿路感染（2例、0.3%）及び胃腸炎（2例、0.3%）であった（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.17）。

治験薬の投与中止：8例（1.3%）が感染症に関連する有害事象により治験薬の投与を中止した（蜂巣炎、結膜炎、感染性下痢、憩室炎、感染性湿疹、食道カンジダ症、腹膜炎、膿疱性皮疹が各1例）（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.31）。4MSUでは、治験薬の投与中止に至った感染症に関連する有害事象の追加はなく、8例（1.2%）が感染症に関連する有害事象により治験薬の投与を中止した（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 4.3）。

カンジダ感染：カンジダ感染が9例（1.4%）に認められた。そのうち5例が、下記の日和見感染であった。残りの4例は、軽度の性器カンジダ症、軽度のカンジダ感染（後に口腔カンジダ症であると報告された）、中等度の性器感染、中等度の外陰部腔カンジダ症であった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.37）。4MSUではカンジダ感染の追加はなく、カンジダ感染が9例（1.4%）に認められた（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.21）³。

日和見感染：11例（1.7%）に狭義の日和見感染が、1例（0.2%）に広義の日和見感染の可能性のある事象が認められた（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.38）。

- 狭義の日和見感染が11例に発現した：
 - ・ 5例（0.8%）にカンジダ症が発現した〔3例（0.5%）が食道カンジダ症（2例が軽度、1例が中等度）、1例が中等度の真菌性食道炎、1例が軽度の口腔カンジダ症〕
 - ・ 軽度の口腔カンジダ症が発現した被験者は、軽度のカンジダ感染（広義語）の可能性のある事象も発現した。
 - ・ 中等度の食道カンジダ症を発現した被験者は、本 TEAE により治験薬の投与を中止した。
- ・ 6例（0.9%）に帯状疱疹が発現し、これらはすべて軽度又は中等度の事象であった。
- 1例（0.2%）に侵襲的なヘルペスウイルス感染（広義語）の可能性のある事象が報告されたが、この被験者は顔面に限局する非侵襲性の軽度のヘルペス病変が生じたのみで、治験薬の投与を中断することなく回復した。

4MSUでは、狭義の日和見感染が1件追加された。本被験者はT11-T12の皮膚分節に中等度の帯状疱疹が報告された。（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.20）。

³ 申請時に、狭義のカンジダ感染の定義に従い軽度の口腔カンジダと報告された1例は、その後、再評価され広義の定義に従い分類しなおされ、5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.21に掲載された。

感染症に関連する TEAE、重篤な感染症、及びカンジダ感染を、好中球減少症のカテゴリー別に、5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.36 に要約した。

12 週間隔の感染症に関連する TEAE の発現状況：5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.28、Table ISS.4.29 及び Figure ISS.4.8 に、イクセキズマブ治療時の感染症に関連する TEAE の発現割合及び曝露期間で調整した発現率を、12 週間隔で 60 週時まで示した。また、5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.13、Table 7.14 及び Figure 7.4 に、4MSU でのイクセキズマブ治療時の感染症に関連する TEAE の発現割合及び曝露期間で調整した発現率を、12 週間隔で 60 週時まで示した。イクセキズマブの長期曝露に伴う感染症に関連する TEAE の発現率は増加傾向になかった。

2.7.4.2.7.2.1.5 結論

Primary AS PC において、1 件以上の感染症に関連する TEAE の発現割合は、全イクセキズマブ群でプラセボ群に比べ高かったものの、IXE80 mg Q2W 群と IXE80 mg Q4W 群との間に差は認められなかった。感染症に関連する TEAE の大部分は軽度又は中等度であり、各投与群で高度の TEAE が発現した割合に差は認められなかった。感染症に関連する重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、日和見感染、カンジダ感染は、IXE80 mg Q2W 群と IXE80 mg Q4W 群との間で差はなかった。また、深部真菌感染は認められなかった。

All Ixe AS（4MSU 含む）において、感染症に関連する安全性プロファイルは Primary AS PC と同様であった。また長期曝露に伴う TEAE の発現率は増加傾向になかった。

これらの結果は、Ps 及び PsA における既提出申請資料（Ixe Ps /PsA）第 2.7.4 項及び既提出申請資料（Q2W）第 2.7.4 項と一貫していた。

2.7.4.2.7.2.2 血球減少症

2.7.4.2.7.2.2.1 背景

IL-17 は、好中球特異的なケモカインの放出を介して、好中球を動員する役割を担うことが報告されているため（Witowski et al. 2000）、好中球数及びその機能に対する抗 IL-17 モノクローナル抗体の役割の評価は重要である。セクキヌマブの臨床試験である MEASURE-1 試験及び MEASURE-2 試験で観察された好中球減少症の発現率は、セクキヌマブ治療を受けた AS 患者において 100 人年当たり 0.7 であった（Baeten et al. 2015）。

また、現在承認されている AS 治療薬（TNFi）において、因果関係は不明であったものの、ごく希に汎血球減少症及び再生不良性貧血が報告されていた（Hyrich et al. 2004; Scheinfeld 2005; Lee and Kavanaugh 2006; Kerensky et al. 2012）。加えて、AS 患者における血球減少症の文献情報は限られており、赤血球及び血小板についても注目すべきと考えられる。

2.7.4.2.7.2.2.2 過去申請時のイクセキズマブの主要な安全性に関する結論（血球減少症）

中等症から重症の Ps 及び PsA 患者を対象とした第 III 相試験において、MedDRA 標準検索式（standardised MedDRA queries : SMQ）の血球減少症に関連する有害事象の発現割合は低かった。しかし臨床検査では、低 grade の好中球減少症がイクセキズマブを投与された被験者で多く報告された。grade 3 以上（好中球数 1000/mm³ 未満）の好中球減少症の発現割合は、低頻度で報告さ

れた。概して、好中球減少症の発現は一過性であり、イキシキズマブの投与中止には至らず、感染症頻度の上昇との関連はなかった。血小板減少症は好中球減少症と比べて発現割合はさらに低く、概して低 grade であり、出血事象とのあきらかな関連はなかった。

2.7.4.2.7.2.2.3 定義及び検索方法

血球減少症に関連する TEAE は、造血障害による血球減少症（SMQ）（20000027）の下位レベルの造血障害による白血球減少症（SMQ）（20000030）及び造血障害による血小板減少症（SMQ）（20000031）の SMQ に含まれる基本語を使用することとした。

血球減少症の影響についても、臨床検査値及び関連する可能性がある TEAE である感染症により評価した。後者の解析では、好中球減少症は 5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety PSAP V8 に記載した grade により定義した。これらの grade の好中球数測定日の前後 14 日以内に発現した感染症は、時間的に好中球減少症と関連していると考えた。

同様の解析を、血小板減少症に遅れてまたは同時に発現する出血関連事象〔出血関連用語（臨床検査用語を除く）（SMQ）（20000039）に含まれるすべての基本語と定義〕についても実施した。

血球減少症に関する詳細な定義及び検索方法は 5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety PSAP V8 Section 5.6.2 に記載した。

2.7.4.2.7.2.2.4 結果

本項では、上記に述べた造血障害による血球減少症の SMQ を用いて、血球減少症に関連する TEAE を要約した。血球減少症を含む血液学的検査結果を第 2.7.4.3.1 項に要約し、血液学的検査結果の異常値を第 2.7.4.3.1.1 項に要約した。

2.7.4.2.7.2.2.4.1 Primary AS PC

全イキシキズマブ群の 3 例（0.8%）とプラセボ群の 1 例（0.5%）に 1 件以上の好中球減少症又は白血球減少症が発現した（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.39）。

- IXE80 mg Q2W 群：2 例（1.1%）
- IXE80 mg Q4W 群：1 例（0.5%）
- プラセボ群：1 例（0.5%）

IXE80 mg Q2W 群の 2 例が好中球減少症を発現し、そのうち 1 例は白血球減少症も発現した。IXE80 mg Q4W 群では 1 例が好中球減少症を発現した。プラセボ群では、1 例が好中球減少症を発現した。イキシキズマブ群とプラセボ群の間に、血球減少症に関連する TEAE の発現割合について臨床的に意味のある違いは認められなかった。

重篤な有害事象：血球減少症に関連する重篤な有害事象は認められなかった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.24）。

治験薬の投与中止：血球減少症に関連する有害事象で治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.30）。

2.7.4.2.7.2.2.4.2 All Ixe AS

All Ixe AS では、7 例（1.1%）に好中球減少症又は白血球減少症が発現した（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.40）。4MSU の All Ixe AS では、9 例（1.4%）に好中球減少症又は白血球減少症が発現した（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 4.4）。

重篤な有害事象：血球減少症に関連する重篤な有害事象は認められなかった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.26）。4MSU でも、血球減少症に関連する重篤な有害事象は認められなかった（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 4.4）。

治験薬の投与中止：血球減少症に関連する有害事象で治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.31）。4MSU でも、血球減少症に関連する有害事象で治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 4.4）。

12 週間隔の血球減少症に関連する TEAE の発現状況：5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.28 及び Table ISS.4.29 に、イクセキズマブ治療時の血球減少症に関連する TEAE の発現割合及び曝露期間で調整した発現率を、12 週間隔で 60 週時まで示した。また、5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.13 及び Table 7.14 に、4MSU でのイクセキズマブ治療時の血球減少症に関連する TEAE の発現割合及び曝露期間で調整した発現率を、12 週間隔で 60 週時まで示した。長期曝露に伴う血球減少症に関連する TEAE の発現率は増加傾向になかった。

2.7.4.2.7.2.2.5 結論

Primary AS PC において、血球減少症に関連する TEAE の発現割合は、各投与群間で差はなかった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。血小板減少症に関連する TEAE は認められなかった。

All Ixe AS（4MSU 含む）において、血球減少症に関連する安全性プロファイルは Primary AS PC と同様であった。また、長期曝露に伴う TEAE の発現率は増加傾向になかった。

これらの結果は、Ps 及び PsA における既提出申請資料（Ixe Ps /PsA）第 2.7.4 項及び既提出申請資料（Q2W）第 2.7.4 項と一貫していた。

2.7.4.2.7.2.3 アレルギー反応／過敏症

2.7.4.2.7.2.3.1 背景

アレルギー反応／過敏症に関連する事象は、薬物投与の直後又はある程度の時間が経過した後に関与する免疫系の応答に関連する事象の包括的な用語として用いられている。患者の病歴は、アレルギーのリスク評価の最も有用なツールの 1 つであるが（Vultaggio and Castells 2014）、過敏症反応の一部は患者の特異体質によるものである。このような状況下では、過敏症反応は予測不可能で、予防は困難であるとされている（Utrecht and Naisbitt 2013）。過敏症反応はすべての副作用の約 33%を占め、一般集団の 7%及び入院患者の最大 20%に影響し、全入院理由の 8%を占める（Gomes and Demoly 2005）。

axSpA 患者におけるアレルギー反応／過敏症に関連する事象の発現割合に関するデータは限定的である。TNFi による治療経験のあるオランダ人の AS 患者を対象とした 4 年間の観察コホートでは、インフリキシマブの投与を受けた 5 例（15.63%）がアレルギー反応により中止した

（Arends et al. 2011）。インフリキシマブのその他の2つの試験では、AS患者の5.7%が即時型の過敏症反応により（Venetsanopoulou et al. 2007）、また、AS患者及びPsA患者の12.5%が重篤なアレルギー性皮疹により（Cherouvim et al. 2004）それぞれ試験を中止した。

2.7.4.2.7.2.3.2 過去申請時のイクセキズマブの主要な安全性に関する結論（アレルギー反応／過敏症）

中等症から重症のPs及びPsA患者を対象とした第III相試験において、アレルギー反応／過敏症に関連する事象の発現割合は、プラセボ群と比較しイクセキズマブ群で高かった。ほとんどの事象は非重篤、重症度は軽度又は中等度であり、イクセキズマブの投与中止には至らなかった。また、治験薬投与後の抗イクセキズマブ抗体（TE-ADA）の状態とアレルギー反応／過敏症に関連する事象の関連性を支持するものではなかった。臨床開発プログラム全体で、イクセキズマブとの因果関係があるアナフィラキシー事象が確認された患者はみられなかったが、製造販売後に、イクセキズマブの投与を受けた乾癬患者でアナフィラキシーが報告されている。

2.7.4.2.7.2.3.3 定義及び検索方法

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のカテゴリに分類される。発現したアレルギー反応／過敏症については医学的な評価が必要とされた。

- アレルギー反応／過敏症事象、アナフィラキシー

アナフィラキシーは、「発現の早い重篤なアレルギー反応で、死に至ることもある（Sampson et al. 2006）」と広く定義されている。臨床試験のデータからアナフィラキシーの可能性のある事象を同定するには2つのスクリーニング基準があり、1つ目はMedDRAのアナフィラキシー反応のSMQ（20000021）の狭義語に基づき、事象を明確に同定するようにデザインされ（基準1）、2つ目はアナフィラキシーの可能性のある事象を同定するためにSampsonらにより2006年に定義された（基準2）。

アナフィラキシーの基準1は、アナフィラキシー反応のSMQ（20000021）に含まれる以下のMedDRAの基本語に基づくTEAEの存在により定義された：

- ・ アナフィラキシー反応
- ・ アナフィラキシーショック
- ・ アナフィラキシー様反応
- ・ アナフィラキシー様ショック
- ・ コーニス症候群
- ・ 1型過敏症

アナフィラキシーの基準2は、Sampsonら（2006）により記載された4つのカテゴリの有害事象から2つ以上のTEAEの発現が必要である。これらの事象はほぼ同時に発現する必要があり、症例報告書に記録された事象に基づく。すべての事象は、治験薬投与から1日以内に発現している必要がある。

基準2で検討される4つのカテゴリは：

- ・ カテゴリA：皮膚粘膜組織の関与

- ・ カテゴリーB：呼吸困難
 - ・ カテゴリーC：血圧低下又は関連する症状
 - ・ カテゴリーD：胃腸症状の持続
- アレルギー反応／過敏症事象、非アナフィラキシー
アレルギー反応／過敏症に関連する TEAE の非アナフィラキシーのカテゴリーに含まれる事象は過敏症の SMQ（20000214）の狭義語のうち 5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety PSAP V8 Appendix 7 に記載した基本語及び上記に記載したアナフィラキシーと定義した事象を除いた事象と定義した。
非アナフィラキシーのアレルギー反応／過敏症に関連する TEAE を発現した被験者数と発現割合、重症度、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象を投与群別に要約した。
アレルギー反応／過敏症に関する詳細な定義及び検索方法は 5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety PSAP V8 Section 5.6.5 に記載した。

2.7.4.2.7.2.3.4 結果

臨床的に重要な症例の叙述を第 2.7.4.7.1 項に示した。

2.7.4.2.7.2.3.4.1 Primary AS PC

すべてのアレルギー反応／過敏症に関連する TEAE は、非アナフィラキシーに分類されるものであった。

全イクセキズマブ群の 15 例（4.0%）及びプラセボ群の 2 例（1.1%）に 1 件以上のアレルギー反応／過敏症に関連する TEAE が発現した。IXE80 mg 群では、プラセボ群に比べ、有害事象の発現割合が高かった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.41）。

- IXE80 mg Q2W 群：9 例（5.0%）
- IXE80 mg Q4W 群：6 例（3.1%）
- プラセボ群：2 例（1.1%）

湿疹及び発疹が最も多く認められたアレルギー反応／過敏症に関連する TEAE であり、全イクセキズマブ群のそれぞれ 4 例（1.1%）及び 2 例（0.5%）に認められた。

アレルギー反応／過敏症に関連する TEAE の大部分は軽度及び中等度であり、高度のアレルギー反応／過敏症に関連する TEAE は 1 例（0.2%）であった（IXE80 mg Q2W 群、多形紅斑）（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.42、本被験者の叙述は第 2.7.4.7.1 項に記載した）。

5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.43 及び Table ISS.4.44 に治験薬投与後、1 日以内及び 1 日を超えて発現したアレルギー反応／過敏症を示す。全イクセキズマブ群の 4 例（1.1%）に、治験薬投与後 1 日以内にアレルギー反応／過敏症が発現し [IXE80 mg Q2W 群の 3 例（1.7%）及び IXE80 mg Q4W 群の 1 例（0.5%）]、プラセボ群では発現しなかった。全イクセキズマブ群の 11 例（2.9%）に、治験薬投与後 1 日を超えてアレルギー反応／過敏症が発現した [IXE80 mg Q2W 群の 6 例（3.3%）、IXE80 mg Q4W 群の 5 例（2.6%）及びプラセボ群の 2 例（1.1%）]。

重篤な有害事象：アレルギー反応／過敏症に関連する重篤な有害事象が 1 例（0.2%）に発現した（IXE80 mg Q2W 群、多形紅斑）（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.24、本被験者の叙述は第 2.7.4.7.1 項に記載した）。

治験薬の投与中止：非重篤なアレルギー反応／過敏症により 1 例（0.2%）が治験薬の投与を中止した（IXE80 mg Q2W 群、全身性皮疹）（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.30）。

2.7.4.2.7.2.3.4.2 All Ixe AS

すべてのアレルギー反応／過敏症に関連する TEAE は、非アナフィラキシーの事象であった。

All Ixe AS では、45 例（7.0%）がアレルギー反応／過敏症の TEAE を発現した（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.45）。

大部分のアレルギー反応／過敏症に関連する TEAE は軽度又は中等度であった。1 例（0.2%）に高度のアレルギー反応／過敏症に関連する TEAE が発現した（IXE80 mg Q2W 群、多型紅斑）（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.46、Table ISS.4.24 及び Table ISS.4.42）。

治験薬投与後、1 日以内及び 1 日を超えて発現したアレルギー反応／過敏症に関連する TEAE を 5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.47 及び Table ISS.4.48 に示す。13 例（2.0%）に、1 日以内にアレルギー反応／過敏症が発現し、34 例（5.3%）に 1 日を超えてアレルギー反応／過敏症が発現した。

4MSU の All Ixe AS では、50 例（7.8%）がアレルギー反応／過敏症の TEAE を発現した（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.23）⁴。

大部分のアレルギー反応／過敏症に関連する TEAE は軽度又は中等度であった。1 例（0.2%）に高度のアレルギー反応／過敏症に関連する TEAE が発現した（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.24）。

治験薬投与後、1 日以内及び 1 日を超えて発現したアレルギー反応／過敏症に関連する TEAE を 5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.25 及び Table 7.26 に示す。14 例（2.2%）に、1 日以内にアレルギー反応／過敏症が発現し、38 例（5.9%）に 1 日を超えてアレルギー反応／過敏症が発現した。

重篤な有害事象：アレルギー反応／過敏症に関連する重篤な有害事象が 1 例（0.2%）に発現した（多形紅斑）（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.26）。本被験者の叙述は第 2.7.4.7.1 項に記載した。4MSU では、アレルギー反応／過敏症に関連する重篤な有害事象の追加はなく、1 例（0.2%）にアレルギー反応／過敏症に関連する重篤な有害事象が発現した（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.27）。

治験薬の投与中止：アレルギー反応／過敏症に関連する TEAE により 3 例（0.5%）が治験薬の投与を中止した（アレルギー性皮膚炎、全身性皮疹及び膿疱性皮疹）（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.31）。4MSU では、アレルギー反応／過敏症に関連する TEAE により治験薬の投与を中止した被験者の追加はなく、3 例（0.5%）がアレルギー反応／過敏症に関連する TEAE により治験薬の投与を中止した（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 4.5）。

⁴ 申請時のデータ固定日より前に、1 件のアナフィラキシーの可能性がある事象（基準 2）が報告されていたが、解析の誤りにより 5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.45 に含まれていなかった。この事象は、その後の評価により、非アナフィラキシーの事象と判断された。

12 週間隔のアレルギー反応／過敏症に関連する TEAE の発現状況：5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.28、Table ISS.4.29 及び Figure ISS.4.9 に、イクセキズマブ治療時のアレルギー反応／過敏症に関連する TEAE の発現割合及び曝露期間で調整した発現率を、12 週間隔で 60 週時まで示した。また、5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.13、Table 7.14 及び Figure 7.5 に、4MSU でのイクセキズマブ治療時のアレルギー反応／過敏症に関連する TEAE の発現割合及び曝露期間で調整した発現率を、12 週間隔で 60 週時まで示した。イクセキズマブの長期曝露に伴うアレルギー反応／過敏症に関連する TEAE の発現率は増加傾向になかった。

2.7.4.2.7.2.3.5 結論

- アナフィラキシー

Primary AS PC 及び All Ixe AS では、アナフィラキシーは認められなかった。

- 非アナフィラキシー性アレルギー反応／過敏症に関連する TEAE

Primary AS PC において、非アナフィラキシー性アレルギー反応／過敏症に関連する TEAE の発現割合は、IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群でプラセボ群に比べて高かったものの、IXE80 mg Q2W 群と IXE80 mg Q4W 群との間で差は無かった。当該事象に関連する TEAE の大部分は軽度又は中等度であり、各投与群で高度の TEAE が発現した割合に差は認められなかった。当該事象に関連する重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象に、IXE80 mg Q2W 群と IXE80 mg Q4W 群との間で差は無かった。

All Ixe AS（4MSU 含む）において、当該事象に関連する安全性プロファイルは Primary AS PC と同様であった。また長期曝露に伴う TEAE の発現率は増加傾向になかった。

これらの結果は、Ps 及び PsA における既提出申請資料（Ixe Ps /PsA）第 2.7.4 項及び既提出申請資料（Q2W）第 2.7.4 項と一貫していた。

2.7.4.2.7.2.4 注射部位反応

以降、MedDRA 基本語は「注射部位反応（PT）」、MedDRA 高位語は「注射部位反応（HLT）」と表記する。

2.7.4.2.7.2.4.1 背景

注射部位反応は、抗 IL-17A 抗体であるセクキヌマブ（Abrouk et al. 2017、Cosentyx USPI 2018）のみならず、例えばアダリムマブ（Humira USPI, 2018）、エタネルセプト（Enbrel USPI, 2018）、セルトリズマブ ペゴル（Cimzia USPI, 2018）、及びゴリムマブ（Simponi USPI, 2018）を含む TNFi のような、axSpA の治療として使用されるモノクローナル抗体の副作用として報告されている。急性注射部位反応の発現割合には文献によってばらつきが見られるが、これは定義が広範囲にわたっているためだと考えられる（Vultaggio et al. 2016）。AS 患者を対象に TNFi を投与した試験のメタ解析では、確認した 8 試験中 6 試験で注射部位反応に関する情報を報告している。これらの試験では、TNFi 投与群の注射部位反応の発現率は対照群と比較して統計学的に有意に高かった（Risk Ratio=2.93. 95% CI: 2.02-4.23）（Ma et al. 2017）。

2.7.4.2.7.2.4.2 過去申請時のイクセキズマブの主要な安全性に関する結論（注射部位反応）

中等症又は重症の Ps 及び PsA 患者を対象とした主要な第 III 相試験では、注射部位反応はプラセボ群に比べてイクセキズマブ群で多く認められた。注射部位反応（HLT）は非常によく認められたが、注射部位反応（HLT）の発現割合は経時的に大幅に低下した。最も多く発現した注射部位反応（HLT）は、注射部位紅斑及び注射部位疼痛であった。注射部位反応（HLT）の大部分は軽度及び中等度であり、イクセキズマブの投与中止に至ることはまれであった。

2.7.4.2.7.2.4.3 定義及び検索方法

注射部位反応に関連する TEAE は、MedDRA の高位語（HLT）の「注射部位反応」のうち、10 基本語（薬剤性塞栓性皮膚症、注射部位関節不快感、注射部位関節滲出液、注射部位関節発赤、注射部位関節感染、注射部位関節の炎症、注射部位関節運動障害、注射部位関節痛、注射部位関節腫脹、注射部位関節熱感）を除いた基本語と定義した（除外した基本語は最新の MedDRA のバージョンにより決定した）：

注射部位反応に関連する TEAE を発現した被験者数及び発現割合を、高位語に含まれる MedDRA 基本語を用い、投与群別に要約した。重症度別の注射部位反応（HLT）を発現した被験者数及び発現割合を、高位語に含まれる MedDRA 基本語を用い、投与群別に要約した。

注射部位反応（HLT）に関する詳細な定義及び検索方法は 5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety PSAP V8 Section 5.6.6.に記載した。

2.7.4.2.7.2.4.4 結果

2.7.4.2.7.2.4.4.1 Primary AS PC

全イクセキズマブ群では、プラセボ群に比べ、1 件以上の注射部位反応（HLT）に関連する TEAE を発現した被験者の割合が多かった [全イクセキズマブ群 39 例（10.4%）、プラセボ群 10 例（5.3%）]。IXE80 mg Q2W 群では、IXE80 mg Q4W 群及びプラセボ群に比べ、注射部位反応（HLT）に関連する TEAE を発現した被験者の割合が高かった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.49）。

- IXE80 mg Q2W 群：27 例（14.9%）
- IXE80 mg Q4W 群：12 例（6.2%）
- プラセボ群：10 例（5.3%）

全イクセキズマブ群の注射部位反応（PT）及び注射部位疼痛の発現例数は、それぞれ 18 例（4.8%）及び 9 例（2.4%）であり、MedDRA 基本語の中で最も多く発現し、TEAE 全体の発現割合に影響を与えた。大部分の注射部位反応（HLT）に関連する TEAE は軽度であった（IXE80 mg Q2W 群 11.0%、IXE80 mg Q4W 群 4.6%、プラセボ群 5.3%）。IXE80 mg Q2W 群の 1 例（0.6%）に、高度の注射部位反応（PT）が発現したが、その他に高度の注射部位反応（HLT）に関連する TEAE が発現した被験者はいなかった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.50）。

注射部位反応（HLT）に関連する TEAE の発現期間の中央値は全イクセキズマブ群 [IXE80 mg Q2W 群 0.6 週間（4.2 日）であり、IXE80 mg Q4W 群 0.3 週間（2.1 日）]の方がプラセボ投与群 [0.1 週間（0.7 日）]より長かった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.51）。

全イクセキズマブ群で注射部位反応（HLT）に関連する TEAE を発現した 39 例のうち、注射部位反応（HLT）に関連する TEAE の発現が 1 件であった被験者は 16 例（41.0%）、2 又は 3 件であった被験者は 13 例（33.3%）、4 件以上であった被験者は 10 例（25.6%）であった。1 件もしくは複数件で注射部位反応（HLT）に関連する TEAE の発現割合は、IXE80 mg Q4W 群[1 件、7 例（3.6%）；複数件、5 例（2.6%）]及びプラセボ群[1 件、5 例（2.6%）；複数件、5 例（2.6%）]に比べて、IXE80 mg Q2W 群[1 件、9 例（5.0%）；複数件、18 例（9.9%）]で数値的に高かった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.52）。

重篤な有害事象：注射部位反応（HLT）に関連する重篤な有害事象は発現しなかった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.24）。

治験薬の投与中止：IXE80 mg Q2W 群の 3 例 [1.7%、3 例とも注射部位反応（PT）]、IXE80 mg Q4W 群の 1 例（0.5%、注射部位疼痛）が注射部位反応（HLT）に関連する TEAE により、治験薬の投与を中止した（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.30）。

2.7.4.2.7.2.4.4.2 All Ixe AS

All Ixe AS では、85 例（13.3%）が 1 件以上の注射部位反応（HLT）に関連する TEAE を発現した（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.57）。

大部分の注射部位反応（HLT）に関連する TEAE は軽度（10.0%）又は中等度（2.8%）であった。3 例（0.5%）が高度の注射部位反応（PT）を発現した（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.58）。

1 件以上の注射部位反応（HLT）に関連する TEAE を発現した被験者 [85 例（13.3%）]のうち、1 回は 3.9%、2～3 回は 4.2%、4 回以上は 5.2%であった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.59）。

イクセキズマブの初回投与から初回の注射部位反応（HLT）に関連する TEAE の発現までの期間の平均値は 41.4 日、中央値は 16.0 日であった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.60）。

4MSU の All Ixe AS では、85 例（13.3%）が 1 件以上の注射部位反応（HLT）に関連する TEAE を発現した（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.29）。

大部分の注射部位反応（HLT）に関連する TEAE は軽度（10.0%）又は中等度（2.8%）であった。3 例（0.5%）が高度の注射部位反応（PT）を発現した（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.30）。

1 件以上の注射部位反応（HLT）に関連する TEAE を発現した被験者 [85 例（13.3%）]のうち、1 回は 3.9%、2～3 回は 4.2%、4 回以上は 5.1%であった（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.31）。

イクセキズマブの初回投与から初回の注射部位反応（HLT）に関連する TEAE の発現までの期間の平均値は 43.7 日、中央値は 16.0 日であった（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.32）。

重篤な有害事象：注射部位反応（HLT）に関連する重篤な有害事象は発現しなかった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.26）。4MSUでも、注射部位反応（HLT）に関連する重篤な有害事象は発現しなかった（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 4.6）。

治験薬の投与中止：5例[0.8%、注射部位反応（PT）が4例、注射部位疼痛が1例]が注射部位反応（HLT）に関連するTEAEにより、治験薬の投与を中止した（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.31）。4MSUでは、注射部位反応（HLT）に関連するTEAEにより治験薬の投与を中止した被験者の追加はなく、5例（0.8%）が注射部位反応（HLT）に関連するTEAEにより、治験薬の投与を中止した（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 4.6）。

12週間隔の注射部位反応（HLT）に関連するTEAEの発現状況：5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.63、Table ISS.4.64及びFigure ISS.4.11に、イクセキズマブ治療時の注射部位反応（HLT）に関連するTEAEの発現割合及び曝露期間で調整した発現率を、12週間隔で60週時まで示した。また、5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.35、Table 7.36及びFigure 7.7に、4MSUでのイクセキズマブ治療時の注射部位反応（HLT）に関連するTEAEの発現割合及び曝露期間で調整した発現率を、12週間隔で60週時まで示した。これらのデータから、イクセキズマブの長期曝露に伴う注射部位反応（HLT）に関連するTEAEの発現率は増加傾向になかった。

2.7.4.2.7.2.4.5 結論

Primary AS PCにおいて、注射部位反応（HLT）に関連するTEAEの発現割合は、全イクセキズマブ群でプラセボ群に比べ高く、IXE80 mg Q2W群がIXE80 mg Q4W群及びプラセボ群に比べ高かった。注射部位反応（HLT）に関連するTEAEの重症度の大部分は軽度又は中等度であり、各投与群で高度のTEAEが発現した割合に差は認められなかった。重篤な有害事象は認められず、治験薬の投与中止に至った有害事象は、IXE80 mg Q2W群とIXE80 mg Q4W群との間で差はなかった。

All Ixe AS（4MSU含む）において、注射部位反応（HLT）に関連する安全性プロファイルはPrimary AS PCと同様であった。また長期曝露に伴うTEAEの発現率は増加傾向になかった。

注射部位反応（HLT）に関連するTEAEの発現割合及び発現率は、中等症又は重症のPs患者を対象とした主要な試験（RHAZ、RHBA及びRHBC試験）のプラセボ対照期の併合解析セット（発現割合14.9%、100人年当たりの発現率64.7、以下同様）及びPsA患者を対象とした主要な試験（RHAP及びRHBE試験）のプラセボ対照期の併合解析セット（21.4%、50.1）と比べて、Primary AS PCの全イクセキズマブ群（10.4%、34.3）の方が数値的に低かった。これらは、注射部位反応に関連するTEAEの発現割合及び発現率はイクセキズマブ群の方がプラセボ群より高かったという点で一貫していた。

2.7.4.2.7.2.5 脳心血管イベント

2.7.4.2.7.2.5.1 背景

マウスを用いた試験では、血管炎症にIL-17経路が関与することが示唆されている（Dart et al. 2010; Kotla et al. 2013; Lim et al. 2014）。

患者背景の交絡因子を考慮すると限定的見方も可能となるが（Haroon et al. 2015）、AS患者では心血管系のリスクが高いことを説明するいくつかの潜在的な要因があり、炎症自体が重大な寄

与因子の一つであると考えられている。炎症はアテローム性動脈硬化症を直接促進し、また、脂質濃度、血圧、及びインスリン抵抗性のような心血管系のリスク因子の影響により間接的にアテローム性動脈硬化症を促進する（Zhang et al. 2016）。

2009年までに発表された AS 患者を対象とした観察研究のメタ解析では、心筋梗塞及び脳卒中の 100 人年当たりの発現率はそれぞれ 0.35 及び 0.07 であった（Mathieu et al. 2011）。リウマチ性疾患患者を対象としたスイスのコホート調査では、主要心血管イベント（Major adverse cerebro-cardiovascular event、以下 MACE）の 100 人年当たりの発現率は axSpA が 0.01、関節リウマチが 0.03、及び PsA が 0.01 であった。これらの 3 疾患について、発症時の年齢、性別、及び罹病期間を含む心血管系のリスク因子で調整した結果、MACE の発現率に統計学的に有意な差は認められなかったことから、炎症は心血管疾患のリスクの増大を示唆することが報告されている（Lauper et al. 2018）。

2.7.4.2.7.2.5.2 過去申請時のイクセキズマブの主要な安全性に関する結論（脳心血管イベント）

中等症から重症の Ps 及び PsA 患者を対象とした第 III 相試験において、脳心血管イベントの発現割合は、プラセボ群とイクセキズマブ群の間で差は見られなかった。イクセキズマブを投与された被験者において、MACE の発現率は、経時的に上昇しなかった。イクセキズマブを投与された被験者における MACE の発現率（100 人年当たり）は、同様の被験者集団を対象とした観察研究で報告された心筋梗塞及び脳卒中〔臨床事象判定委員会（Clinical Events Committee : CEC）が判定しなかった心血管イベント〕の発現率と一致していた（Gelfand et al. 2006; Brauchli et al. 2009; Gelfand et al. 2009; Mehta et al. 2010; Ahlehoff et al. 2013; Gottlieb et al. 2013）。全体として、臨床試験データの評価から、心筋梗塞又は脳卒中のような脳心血管イベントの発現のリスク増大は示唆されなかった。

2.7.4.2.7.2.5.3 定義及び検索方法

MACE（血管死、非致死性の心筋梗塞、非致死性の脳卒中）を含む脳心血管イベントは、外部の Cleveland Clinic の CEC にて判定された。治験担当医師が報告した事象を、心血管関連の MedDRA 基本語と事前に定められた基準に基づいて定められた MedDRA 基本語及び基準をもとに、CEC での判定のために選択した。CEC は、治験担当医師が報告した有害事象を判定し、有害事象が確定された事象であるか（必要とされる記録の全てに基づき、有害事象の定義に合致している）、有害事象に該当しないか（有害事象の定義に合致しておらず、他の診断の可能性がある又は事象の発現がないと考えられる）、又は有害事象の確認には十分な記録が不足しているとの評価を与えた。CEC の判定を受けたすべての有害事象は、脳心血管イベントの解析に含められた。判定を受けた有害事象のカテゴリーを以下に示す：

- 心血管系
 - ・ 死亡（心血管系）
 - ・ 心筋梗塞
 - ・ 不安定狭心症による入院
 - ・ 心不全による入院

トルツ皮下注（強直性脊椎炎）

- ・ 重篤な不整脈
- ・ 高血圧による入院
- ・ 蘇生療法が行われた突然死
- ・ 心筋梗塞による心原性ショック
- ・ 冠動脈血行再建術
- 神経系
 - ・ 脳血管イベント：一過性脳虚血発作又は脳卒中（出血性、虚血性、特定不能）
- 末梢血管事象
 - ・ 末梢動脈の事象
 - ・ 末梢血行再建術

脳心血管イベントを発現した被験者数及び発現割合を、投与群別に CEC 評価（確定した事象、事象でない、判定のための記録が不十分）された MedDRA 基本語を用いカテゴリー別に要約した。

MACE は、判定を必要とする脳心血管イベントの部分集団であり、MACE の定義を以下に示す：

- 血管死（心血管及び脳血管が原因の死亡を含み、中枢神経系以外の出血性の死亡は除く）
- 非致死性の心筋梗塞
- 非致死性の脳卒中（下位カテゴリー：虚血性、出血性、脳卒中タイプ不明）

脳心血管イベント又は追跡調査で MACE の有害事象を発現した被験者数及び発現割合を、MedDRA 基本語を用い、重症度別、投与群別、上記カテゴリー別に要約した。非致死性の脳卒中の下位カテゴリー（虚血性脳卒中、出血性脳卒中、脳卒中タイプ不明）は非致死性の脳卒中のカテゴリーの中に表示した。

脳心血管イベントに関する詳細な定義及び検索方法は 5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety PSAP V8 Section 5.6.7 に記載した。

2.7.4.2.7.2.5.4 結果

臨床的に重要な症例の叙述を第 2.7.4.7.1 項に示した。

2.7.4.2.7.2.5.4.1 Primary AS PC

全イクセキズマブ群の 2 例（0.5%）及びプラセボ群の 2 例（1.1%）に、1 件以上の脳心血管関連の TEAE が発現した。IXE80 mg Q2W 群の 1 例（0.6%）が心房細動を発現し、CEC により心房性不整脈と判定された。IXE80 mg Q4W 群の 1 例（0.5%）が失語症を発現し、CEC により一過性脳虚血発作と判定された。プラセボ群の 2 例（1.1%）が脳心血管イベント関連の TEAE を発現した。プラセボ群の 2 例のうち、1 例が冠動脈狭窄及びステント留置を発現し、前者は事象でないと判定され、後者は事象であると判定された。もう 1 例は不全単麻痺を発現し、事象でないと判定された（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.65）。

重篤な有害事象：脳心血管関連の重篤な有害事象の発現はなかった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.24）。

治験薬の投与中止：脳心血管関連の有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.30）。

MACE：MACE の発現はなかった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.66）。

2.7.4.2.7.2.5.4.2 All Ixe AS

All Ixe AS では、6 例（0.9%）が脳心血管関連の TEAE を発現した（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.67）。

- 1 例（0.2%）が急性心筋梗塞を発現し、心筋梗塞と判定された。
- 1 例（0.2%）が失語症を発現し、一過性脳虚血発作と判定された。
- 1 例（0.2%）が脳出血を発現し、事象でないと判定された。
- 1 例（0.2%）が心房細動を発現し、心房性不整脈と判定された。
- 1 例（0.2%）が徐脈を発現し、心房性不整脈と判定された。
- 1 例（0.2%）が完全房室ブロックを発現し、心ブロックと判定された。

4MSU の All Ixe AS では、8 例（1.2%）が脳心血管関連の TEAE を発現した（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.37）。追加された 2 例は以下のとおりである。

- 1 例（0.2%）が心房粗動を発現し、心房性不整脈と判定された。
- 1 例（0.2%）が心房頻脈を発現し、心房性不整脈と判定された。

重篤な有害事象：脳心血管関連の重篤な有害事象は 4 例（0.6%）に発現した（急性心筋梗塞、完全房室ブロック、徐脈及び脳出血）（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.26）。4MSU では、脳心血管関連の重篤な有害事象は 5 例（0.8%）に発現した（急性心筋梗塞、完全房室ブロック、徐脈、脳出血及び心房頻脈⁵）（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 4.7）。

治験薬の投与中止：脳心血管関連の有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.31）。4MSU でも、脳心血管関連の有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 4.7）。

MACE：1 例（0.2%）が急性心筋梗塞を発現し、心筋梗塞と判定された（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.68）。本症例は、既往歴として冠動脈疾患（2013 年）及び脂質異常症（2017 年）を有していた。本事象は重篤な有害事象と判断されたが、治験薬の投与は中止しなかった。本被験者の叙述は第 2.7.4.7.1 項に記載した。4MSU では、MACE が発現した被験者の追加はなく、1 例（0.2%）が MACE を発現した（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 4.7）。

12 週間隔の脳心血管関連の TEAE 及び MACE の発現状況：5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.28 及び Table ISS.4.29 に、イキセキズマブ治療時の脳心血管関連の TEAE 及び MACE の発現割合及び曝露期間で調整した発現率を、12 週間隔で 60 週時まで示した。また、5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.13 及び Table 7.14 に、4MSU でのイキセキズマブ治療時の脳心血管関連の TEAE 及び MACE の発現割合及び曝露期間で調整した発現率を、12 週間隔で 60 週

⁵ 心房頻脈は申請時にも重篤な有害事象として含まれていたが、CEC での判定が申請時のデータ固定日までに行われていなかったため、申請時には脳心血管イベントには含まれていなかった。

時まで示した。これらのデータから、イクセキズマブの長期曝露に伴う脳心血管関連の TEAE 及び MACE の発現率は増加傾向になかった。

2.7.4.2.7.2.5.5 結論

Primary AS PC では、脳心血管関連の TEAE が発現した割合に各投与群間で差はなかった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず、CEC により MACE と判定された事象もなかった。MACE の基準（血管死、非致死性の心筋梗塞及び非致死性の脳卒中）に合致しなかった脳心血管関連の TEAE（冠動脈血行再建術、末梢動脈の事象、重篤な不整脈等）についても、安全性の懸念は認められなかった。

All Ixe AS（4MSU 含む）において、脳心血管イベントに関連する安全性プロファイルは Primary AS PC とおおむね同様であった。All Ixe AS では、1 例が MACE（急性心筋梗塞）と判定されたが、治験薬の投与中止には至らなかった。長期曝露に伴う MACE の発現率は増加傾向になかった。

これらの結果は、Ps 及び PsA における既提出申請資料（Ixe Ps /PsA）第 2.7.4 項及び既提出申請資料（Q2W）第 2.7.4 項と一貫していた。

2.7.4.2.7.2.6 悪性腫瘍

2.7.4.2.7.2.6.1 背景

AS に関連する悪性腫瘍の全体及び臓器別のリスクについて、現在までに得られている知見は限定的である。AS 患者を対象として、悪性腫瘍のリスクを評価している公表文献の系統的レビューの結果及びメタ解析の結果から、一般集団と比べて全体的な悪性腫瘍のリスクが増大することが示された[pooled relative risk（以下、RR）1.14、95% CI: 1.03-1.25]。一般集団と比べて、AS 患者では消化器系悪性腫瘍（pooled RR 1.20; 95% CI: 1.01-1.42）、多発性骨髄腫（pooled RR 1.92; 95% CI: 1.37-3.69）、及びリンパ腫（pooled RR 1.32; 95% CI: 1.11-1.57）のリスクの増大が示された（Deng et al. 2016）。

axSpA 患者では、造血器悪性腫瘍のリスク増大を説明するメカニズムが提唱されている。仮説として、AS 患者では、IL-1、TNF- α 及び IFN- γ のような血清中の炎症誘発性サイトカインの増加により CD4+T 細胞の増殖が誘発され、造血器悪性腫瘍のリスクが増大することが考えられる。また、HLA-B27 への遺伝子連鎖、又は X 線治療によっても、造血器悪性腫瘍のリスクが増大する可能性がある。X 線治療は曝露量に依存して造血器悪性腫瘍のリスクが増大すると考えられている（Chang et al. 2017）。

IL-17 阻害剤を投与された axSpA 患者で報告された悪性腫瘍の発現割合は、セクキヌマブの臨床試験から入手可能である。MEASURE-1 試験の併合セクキヌマブ群（n=360）の 4 例は、最初の 52 週の追跡調査期間中に「悪性または詳細不明の腫瘍」を発現した。これらの結果は、100 人年当たりの発現率 0.6 に相当した（Braun et al. 2017）。報告された悪性腫瘍は、B 細胞性リンパ腫、乳癌、膀胱移行上皮癌、及びリンパ腫各 1 例であった（Baeten et al. 2015）。MEASURE-1 試験では 2 年間の追跡調査期間中に新たな悪性腫瘍の発現は認められなかった（Braun et al. 2017）。MEASURE-2 試験では、悪性黒色腫が 1 例に発現した（Baeten et al. 2015）。

2.7.4.2.7.2.6.2 過去申請時のイキセキズマブの主要な安全性に関する結論（悪性腫瘍）

中等症又は重症の Ps 及び PsA 患者を対象とした第 III 相試験での悪性腫瘍の全体的な発現割合は、観察研究の Ps 又は PsA 患者で報告された発現割合と大きな違いはなかった（Margolis et al. 2001）。特に非黒色腫皮膚癌（Non-Melanoma Skin Cancer : NMSC）以外の悪性腫瘍は、PSOLAR 及び OBSERVE-5 registries（Kimball et al. 2013、Fiorentino et al. 2014）、並びに大規模観察研究（Kimball et al. 2014）で報告された発現率と大きな違いはなかった。イキセキズマブを投与された被験者において、長期投与による悪性腫瘍の発現割合の増加は認められなかった。全般的に、臨床試験データの評価及び医学文献の検討結果から、イキセキズマブ使用に関連した悪性腫瘍のリスク増大は示唆されなかった。

2.7.4.2.7.2.6.3 定義及び検索方法

悪性腫瘍に関連する TEAE は、悪性または詳細不明の腫瘍（SMQ）（20000091）に含まれる基本語と定義した。この SMQ には、以下の下位レベルの SMQ が含まれる：

- 悪性腫瘍（SMQ）（20000194）；更に下位の血液学的悪性腫瘍（SMQ）（20000227）及び非血液学的悪性腫瘍（SMQ）（20000228）が含まれる。
- 悪性度不明の腫瘍（SMQ）（20000195）；更に下位の悪性度不明の血液学的腫瘍（SMQ）（20000229）及び悪性度不明の非血液学的腫瘍（SMQ）（20000230）が含まれる。

悪性腫瘍に関連する TEAE を発現した被験者数及び割合を、以下のカテゴリーに基づき、投与群別に要約した。

- NMSC
 - ・ 基底細胞癌：
 - ・ 基本語：基底細胞癌、基底扁平上皮癌、及び皮膚基底有棘細胞癌
 - ・ 扁平上皮癌：
 - ・ 基本語：皮膚有棘細胞癌、ボーエン病、口唇扁平上皮癌、遠隔転移を伴う皮膚有棘細胞癌及びケラトアcantoma
- NMSC 以外の悪性腫瘍:上記の NMSC で定義した 8 基本語以外の悪性または詳細不明の腫瘍（SMQ）のすべての基本語

悪性腫瘍に関する詳細な定義及び検索方法は 5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety PSAP V8 Section 5.6.8.に記載した。

2.7.4.2.7.2.6.4 結果

臨床的に重要な症例の叙述を第 2.7.4.7.1 項に示した。

2.7.4.2.7.2.6.4.1 Primary AS PC

悪性腫瘍に関連する TEAE が 1 例（0.2%）に認められた。IXE80 mg Q4W 群の本被験者は、急性前骨髄球性白血病を発現し（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.69）、それにより治験薬の投与は中止され（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.30）、後観察期間に入院した（この時期に重篤な有害事象として報告された）。本被験者の叙述を第 2.7.4.7.1 項に記載した。

2.7.4.2.7.2.6.4.2 All Ixe AS

All Ixe AS では、悪性腫瘍に関連する TEAE が 3 例（0.5%）に認められた（卵巢新生物、急性前骨髄球性白血病及び膀胱癌が各 1 例）（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.70）。4MSU の All Ixe AS では、悪性腫瘍に関連する TEAE が認められた被験者の追加はなく、悪性腫瘍に関連する TEAE が 3 例（0.5%）に認められた（卵巢癌⁶、急性前骨髄球性白血病及び膀胱癌が各 1 例）（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.39）。

重篤な有害事象：悪性腫瘍に関連する重篤な有害事象（膀胱癌）が 1 例（0.2%）に認められた（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.26）。4MSU では、悪性腫瘍に関連する重篤な有害事象が 2 例（0.3%）に認められた（膀胱癌、卵巢癌⁷）（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 4.8）。

治験薬の投与中止：悪性腫瘍に関連する TEAE（膀胱癌及び急性前骨髄球性白血病）により、2 例（0.3%）が治験薬の投与を中止した（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.31）。2 例のうち 1 例（急性前骨髄球性白血病）の叙述を第 2.7.4.7.1 項に記載した。加えて、卵巢新生物（後に卵巢癌と確認された）が認められた 1 例の被験者はデータ固定日の後に治験薬の投与を中止している。4MSU では、データ固定日の後に治験薬の投与を中止した卵巢癌も含めて、3 例（0.5%）が悪性腫瘍に関連する TEAE により治験薬の投与を中止した（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 4.8）。

12 週間隔の悪性腫瘍に関連する TEAE の発現状況：5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.28 及び Table ISS.4.29 に、イクセキズマブ治療時の悪性腫瘍に関連する TEAE の発現割合及び曝露期間で調整した発現率を、12 週間隔で 60 週時まで示した。また、5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.13 及び Table 7.14 に、4MSU でのイクセキズマブ治療時の悪性腫瘍に関連する TEAE の発現割合及び曝露期間で調整した発現率を、12 週間隔で 60 週時まで示した。イクセキズマブの長期曝露に伴う悪性腫瘍に関連する TEAE の発現率は増加傾向になかった。

2.7.4.2.7.2.6.5 結論

Primary AS PC において、悪性腫瘍に関連する TEAE が 1 例（IXE80 mg Q4W 群）のみに認められた。

All Ixe AS（4MSU 含む）において、3 例のみの発現であり、悪性腫瘍に関連する安全性プロファイルは Primary AS PC と同様であった。また長期曝露に伴う TEAE の発現率は増加傾向になかった。なお、イクセキズマブの曝露期間で調整した悪性腫瘍に関連する TEAE の発現率は、他の抗 IL-17A 抗体であるセクキヌマブの報告（Braun et al. 2017）と同様であった。

これらの結果は、Ps 及び PsA における既提出申請資料（Ixe Ps /PsA）第 2.7.4 項及び既提出申請資料（Q2W）第 2.7.4 項と一貫していた。

⁶ 申請時には卵巢新生物とされていたが、後に卵巢癌と確認されたため、4MSU では卵巢癌として集計された。

⁷ 卵巢癌（RHBV 試験移行後に発現）は、申請時のデータ固定日までに報告されていたものの申請時のデータセットには含まれていなかったため、4MSU にて追加された。

2.7.4.2.7.2.7 肝関連事象

2.7.4.2.7.2.7.1 背景

AS 患者における肝疾患の合併についての情報は限定的である。台湾で実施された大規模な調査では、合併症としての肝疾患の有病率は 11,701 人の AS 患者では 10.0%、対照とした AS でない患者では 5.5%であった [オッズ比 (Odds Ratio : OR) =1.93; 95% CI: 1.80-2.07]。さらに、肝炎の合併は AS 患者では 3.9%、AS でない患者では 2.0%であった (OR=2.02; 95% CI: 1.81-2.26) (Kang et al. 2010)。

AS 患者を対象としたゴリムマブ (278 例) とプラセボ (77 例) の安全性を比較した 24 週間の無作為化臨床試験で、ALT の上昇がゴリムマブ群 6.8%、プラセボ群 2.6%に、AST の上昇がゴリムマブ群 5.8%、プラセボ群 1.3%に認められた (Inman et al. 2008)。インフリキシマブ (202 例) とプラセボ (75 例) を比較した 24 週間のプラセボ対照臨床試験で、ALT の上昇がインフリキシマブ群の 9.4%、プラセボ群の 4.0%に認められた。一方、AST の上昇はインフリキシマブ群の 5.4%、プラセボ群の 2.7%に認められた (van der Heijde et al. 2005)。AxSpA 患者を対象としたセルトリズマブ ペゴルの 4 年間の安全性結果 (総曝露期間は 981 人年) の解析では、肝機能検査値の異常の発現率は 100 人年当たり 7.3 であったが、重篤な有害事象として報告されたのは 1 件のみであり、治験薬の投与中止に至った症例はいなかった (van der Heijde et al. 2017)。

2.7.4.2.7.2.7.2 過去申請時のイクセキズマブの主要な安全性に関する結論（肝関連事象）

中等症から重症の Ps 及び PsA 患者を対象とした試験において、イクセキズマブの長期使用に伴う肝関連事象のリスク増大は示唆されなかった。

2.7.4.2.7.2.7.3 定義及び検索方法

肝関連有害事象の解析では、薬剤に関連した可能性のある肝障害を含め、下記の SMQ のいずれかに含まれる基本語を用いて定義した：

- 肝臓関連臨床検査、徴候および症状 (SMQ) (20000008) (広義・狭義)
- 肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸 (SMQ) (20000009) (広義・狭義)
- 非感染性肝炎 (SMQ) (20000010) (広義・狭義)
- 肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害 (SMQ) (20000013) (広義・狭義)
- 肝臓に関連する凝固および出血障害 (SMQ) (20000015) (狭義)

肝関連事象を発現した被験者数及び発現割合を、SMQ に含まれる MedDRA 基本語を用いて投与群別に要約した。狭義及び広義の用語を併合した要約と、狭義のみの用語を用いた要約を作成した。

肝関連事象に関する詳細な定義及び検索方法は 5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety PSAP V8 Section 5.6.1 に記載した。

2.7.4.2.7.2.7.4 結果

肝関連の臨床検査値については第 2.7.4.3.3 項で考察した。

臨床的に重要な症例の叙述を第 2.7.4.7.1 項に示した。

2.7.4.2.7.2.7.4.1 Primary AS PC

全イクセキズマブ群の 10 例（2.7%）及びプラセボ群の 3 例（1.6%）に 1 件以上の肝関連の TEAE が発現した（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.71）。

- IXE80 mg Q2W 群：3 例（1.7%）
- IXE80 mg Q4W 群：7 例（3.6%）
- プラセボ群：3 例（1.6%）

最も多く認められた肝関連の TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 [IXE80 mg Q2W 群 0 例（0.0%）、IXE80 mg Q4W 群 5 例（2.6%）、プラセボ群 1 例（0.5%）] 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 [IXE80 mg Q2W 群 1 例（0.6%）、IXE80 mg Q4W 群 2 例（1.0%）、プラセボ群 2 例（1.1%）] であった。IXE80 mg Q4W 群の 1 例では、アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが増加した（ともに基準値上限の 5 倍以上）。本被験者の叙述を第 2.7.4.7.1 項に記載した。肝関連の臨床検査値については第 2.7.4.3.3.1 項で考察した。

重篤な有害事象：肝関連の重篤な有害事象は認められなかった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.24）。

治験薬の投与中止：肝関連の有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.30）。

2.7.4.2.7.2.7.4.2 All Ixe AS

All Ixe AS では、33 例（5.2%）に 1 件以上の肝関連の TEAE が認められ、最もよく見られた肝関連の TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.72）。4MSU の All Ixe AS では、40 例（6.2%）に 1 件以上の肝関連の TEAE が認められ、最もよく見られた肝関連の TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.40）。

重篤な有害事象：肝関連の重篤な有害事象は認められなかった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.26）。4MSU でも、肝関連の重篤な有害事象は認められなかった（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 4.9）。

治験薬の投与中止：肝関連の有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.31）。4MSU でも、肝関連の有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 4.9）。

12 週間隔の肝関連の TEAE の発現状況：5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.28 及び Table ISS.4.29 に、イクセキズマブ治療時の肝関連の TEAE の発現割合及び曝露期間で調整した発現率を、12 週間隔で 60 週時まで示した。また、5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.13 及び Table 7.14 に、4MSU でのイクセキズマブ治療時の肝関連の TEAE の発現割合及び曝露期間で調整した発現率を、12 週間隔で 60 週時まで示した。イクセキズマブの曝露期間が長くなっても肝関連の TEAE の発現率に増加傾向は認められなかった。

2.7.4.2.7.2.7.5 結論

Primary AS PC において、肝関連の TEAE の発現割合は、各投与群間で差はなかった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

All Ixe AS（4MSU 含む）において、肝関連の TEAE の安全性プロファイルは Primary AS PC と同様であった。また長期曝露に伴う TEAE の発現率は増加傾向になかった。

これらの結果は、Ps 及び PsA における既提出申請資料（Ixe Ps /PsA）第 2.7.4 項及び既提出申請資料（Q2W）第 2.7.4 項と一貫していた。

なお、肝機能検査値に関する詳細は、2.7.4.3.3 項に記載した。

2.7.4.2.7.2.8 うつ病及び自殺／自傷行為

2.7.4.2.7.2.8.1 背景

AxSpA は一般的に進行性の疾患であり、健康関連の QOL の悪化（疲労、睡眠障害、こわばり感、慢性疼痛等）に加えて、機能障害、労働力低下、さらにうつ病を含む精神的障害を合併する場合がある（Kilic et al. 2014）。AS 患者でのうつ病の発現率の報告は、台湾の 100 人年あたり 0.55（Shen et al. 2016）から米国の 100 人年あたり 6.94（Wu et al 2017）の範囲にあり、うつ病の有病率の報告は中国の 10.6%からフランスの 12.3%（Chan et al. 2017, Kreis et al. 2015）の範囲にある。大規模な集団調査では、AS 患者はうつ病性障害を発症するリスクが著しく高く、一般の集団と比較して、Shen（2016）の報告では Hazard ratio（HR）：1.72（95% CI: 1.30-2.27）、Kang（2010）の報告では OR：1.97（95% CI:1.72-2.26）と報告されている。

AS 患者での自殺念慮に関する文献報告は少ないものの、米国で実施された 1,878 例の AS 患者でのコホート研究では、1000 人年当たりの発現率は自殺念慮が 0.22、自殺企図が 1.48、何らかの自殺傾向が 3.71 であった。交絡因子を調整した後の、一般集団と比べた AS 患者集団での自殺念慮〔（Incidence rate ratio：IRR）0.70; 95% CI: 0.17-2.83〕及び自殺企図（IRR 0.86; 95% CI: 0.45-1.64）のリスクの上昇は認められなかった（Wu et al. 2017）。この結果は、AS 集団におけるこれまでの報告に反しており、Ps 及び PsA の研究とも一貫していない（Kurd et al. 2010; Egeberg et al. 2016; Hagberg et al. 2016）。AS 集団における自殺や自傷行為に関しては更なる研究が必要である。

2.7.4.2.7.2.8.2 過去申請時のイキセキズマブの主要な安全性に関する結論（うつ病及び自殺／自傷行為）

中等症から重症の Ps 及び PsA の第 III 相臨床試験のデータでは、うつ病及び自殺／自傷行為の発現割合は低く、プラセボ群とイキセキズマブ群の間に差は見られなかった（QIDS-SR16 又は報告された事象の解析に基づく）。イキセキズマブを投与された被験者のうつ病又は自殺／自傷行為に関連する有害事象の発現割合は、Ps 及び PsA 患者における有病率と同程度であった。イキセキズマブ投与を受けた被験者では、自殺／自傷行為に関連する有害事象のリスク増大は認められなかった。全体として、臨床試験データの評価から、イキセキズマブ使用に伴ううつ病及び自殺／自傷行為のリスク増大は示唆されなかった。

2.7.4.2.7.2.8.3 定義及び検索方法

うつ病及び自殺／自傷行為に関連する TEAE は、MedDRA に定義されたうつ病及び自殺／自傷行為に関する SMQ [うつ病および自殺／自傷 (SMQ) (20000035)、下位カテゴリーとして自殺／自傷 (SMQ) (20000037) 及びうつ病 (自殺／自傷を除く) (SMQ) (20000167) がある] に含まれる PT を用いて定義した。

うつ病及び自殺／自傷行為を発現した被験者数及び発現割合を、投与群別に SMQ に含まれる MedDRA 基本語を要約した。狭義及び広義の用語を併合した要約と、狭義のみの用語を用いた要約を作成した。

うつ病及び自殺／自傷行為に関する詳細な定義及び検索方法は 5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety PSAP V8 Section 5.6.9 に記載した。

2.7.4.2.7.2.8.4 結果

臨床的に重要な症例の叙述を第 2.7.4.7.1 項に示した。

2.7.4.2.7.2.8.4.1 Primary AS PC

全イクセキズマブ群の 2 例 (0.5%) 及びプラセボ群の 5 例 (2.6%) に 1 件以上のうつ病及び自殺／自傷行為に関連する TEAE が発現した。プラセボ群では、1 件以上のうつ病及び自殺／自傷行為に関連する TEAE の発現割合が、全イクセキズマブ群よりも高かった (5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.73)。

- IXE80 mg Q2W 群 : 2 例 (1.1%)
- IXE80 mg Q4W 群 : 0 例 (0%)
- プラセボ群 : 5 例 (2.6%)

死亡 : IXE80 mg Q2W 群の 1 例に、自殺既遂が認められた (第 2.7.4.2.5 項)。

重篤な有害事象 : IXE80 mg Q2W 群の 2 例 (1.1%) のうつ病に関連する又は自殺に関連する重篤な有害事象が発現した (うつ病及び自殺既遂) (5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.24 及び第 2.7.4.2.5 項)。

治験薬の投与中止 : IXE80 mg Q2W 群の 1 例 (0.2%) が、有害事象 (自殺既遂) により治験薬の投与を中止した (5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.30 及び第 2.7.4.2.5 項)。

自己記入式簡易抑うつ症状尺度 16 項目の自己評価

Primary AS PC では、IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群のいずれも、プラセボ群に比べ改善が認められた被験者の割合は数値的に高く (IXE80 mg Q2W 群 64.0%、IXE80 mg Q4W 群 53.1%、プラセボ群 47.0%)、増悪が認められた被験者の割合は数値的に低かった (IXE80 mg Q2W 群 23.0%、IXE80 mg Q4W 群 28.1%、プラセボ群 35.7%) (5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.75)。約 54.6%の被験者がベースライン時に比べ、ベースライン後の QIDS-SR16 最高スコアが改善した。

QIDS-SR16 Item 12 (Thoughts of Death or Suicide) スコアについては、被験者の大部分 (92.1%) はベースライン後の QIDS-SR16 Item 12 の最高スコアはベースライン時に比べ変化は認められなかった。すべての投与群で、ベースライン時と比較したベースライン後の QIDS-SR16 Item 12 最高スコアの上昇はなく、死や自殺についての考えの増加は認められなかった (5.3.5.3.2-Integrated

Summary of Safety Table ISS.4.76)。ベースライン後の QIDS-SR16 Item 12 最高スコアが3であった被験者はいなかった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.77）。

2.7.4.2.7.2.8.4.2 All Ixe AS

All Ixe AS では、5 例（0.8%）にうつ病に関連する又は自殺に関連する TEAE が発現した（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.74）。4MSU の All Ixe AS では、6 例（0.9%）にうつ病に関連する又は自殺に関連する TEAE が発現した（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.41）。

死亡：1 例に自殺既遂が認められた（被験者は IXE80 mg Q2W の投与を受けていた；第 2.7.4.2.5 項）。4MSU では、うつ病に関連する又は自殺に関連する死亡の追加はなかった（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 4.10）。

重篤な有害事象：2 例（0.3%）にうつ病に関連する又は自殺に関連する重篤な有害事象が発現した（うつ病及び自殺既遂）（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.26）。4MSU では、うつ病に関連する又は自殺に関連する重篤な有害事象の追加はなく、2 例（0.3%）にうつ病に関連する又は自殺に関連する重篤な有害事象が発現した（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 4.10）。

治験薬の投与中止：1 例（0.2%）が治験薬の投与を中止した（自殺既遂）（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.31 及び第 2.7.4.2.5 項）。4MSU では、うつ病に関連する又は自殺に関連する TEAE により治験薬の投与を中止した被験者の追加はなく、1 例（0.2%）が治験薬の投与を中止した（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 4.10）。

12 週間隔のうつ病及び自殺／自傷行為に関連する TEAE の発現状況：5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.28 及び Table ISS.4.29 に、イキセキズマブ治療時のうつ病及び自殺／自傷行為に関連する TEAE の発現割合及び曝露期間で調整した発現率を、12 週間隔で 60 週時まで示した。また、5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.13 及び Table 7.14 に、4MSU でのイキセキズマブ治療時のうつ病及び自殺に関連する TEAE の発現割合及び曝露期間で調整した発現率を、12 週間隔で 60 週時まで示した。イキセキズマブの曝露期間が長くなってもうつ病及び自殺／自傷行為に関連する TEAE の発現率に増加傾向は認められなかった。

自己記入式簡易抑うつ症状尺度 16 項目の自己評価

All Ixe AS では、ベースライン後の QIDS-SR16 最高スコアが改善した被験者の割合は 39.3%、最高スコアが悪化した被験者は 43.9%であった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.78）。QIDS-SR16 Item 12（Thoughts of Death or Suicide）スコアについては（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.79）、被験者の大部分（88.9%）はベースライン後の QIDS-SR16 Item 12 の最高スコアはベースライン時に比べ変化は認められなかった。3 例（0.5%）のベースライン後の QIDS-SR16 Item 12 最高スコアが3であった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.80）：1 例は、自殺行動に関する質問を誤解しており、自殺の考えがないことが確認された；1 例は、精神科医の診察を受け、うつ病ではないと考えられた；1 例は、QIDS-SR16 Item 12（Thoughts of Death or Suicide）最高スコアを3としたが、精神科医の診察を受

けた後、治験を継続した。後日、RHBV 試験の導入期間に治験を中止した（有効性の欠如）。これらの被験者では、うつ病や自殺に関連した有害事象の発現は認められなかった。

4MSU の All Ixe AS では、ベースライン後の QIDS-SR16 最高スコアが改善した被験者の割合は 36.9%、最高スコアが悪化した被験者は 47.5%であった（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.42）。QIDS-SR16 Item 12（Thoughts of Death or Suicide）スコアについては（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.43）、被験者の大部分（88.5%）はベースライン後の QIDS-SR16 Item 12 の最高スコアはベースライン時に比べ変化は認められなかった。4MSU では、ベースライン後の QIDS-SR16 Item 12 最高スコアが 3 であった被験者の追加はなかった（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.44）。

2.7.4.2.7.2.8.5 結論

Primary AS PC において、うつ病及び自殺／自傷行為に関連する TEAE の発現割合は、プラセボ群で全イキセキズマブ群に比べ高かった。IXE80 mg Q2W 群と IXE80 mg Q4W 群との間で差はなかった。IXE80 mg Q2W 群の 1 例に、自殺既遂が認められた。うつ病及び自殺／自傷行為に関連する重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象は、IXE80 mg Q2W 群と IXE80 mg Q4W 群との間で差はなかった。また、全イキセキズマブ群で、プラセボ群に比べ QIDS-SR16 合計スコアにより評価されたうつ病の悪化は認められなかった。

All Ixe AS（4MSU 含む）において、うつ病及び自殺／自傷行為に関連する安全性プロファイルは Primary AS PC と同様であった。また長期曝露に伴う TEAE の発現率は増加傾向になかった。

これらの結果は、Ps 及び PsA における既提出申請資料（Ixe Ps /PsA）第 2.7.4 項及び既提出申請資料（Q2W）第 2.7.4 項と一貫していた。

2.7.4.2.7.2.9 炎症性腸疾患

2.7.4.2.7.2.9.1 背景

多くの axSpA 患者は炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease : IBD）の様な関節外の疾患も合併している。IBD は予後にも、健康転帰（health outcomes）にも影響を与える可能性がある（Szabo et al. 2011）。臨床的に明らかな IBD（クローン病あるいは潰瘍性大腸炎）が AS 患者の 5～10%に認められると報告されており、下部消化管内視鏡検査により AS 患者の 25～49%に無症候性の消化管の炎症が認められる（Rudwaleit and Baeten 2006）。AS 及び nr-axSpA 患者の末梢及び関節外の疾患の徴候の有病率を確認するために、メタ解析が行われており、8 試験の AS 患者 2,236 例及び nr-axSpA 患者 1,242 例が解析に含まれていた。その併合解析による IBD 有病率は、AS 患者で 4.1%、nr-axSpA 患者で 6.4%であった（de Winter et al. 2016）。

AS 患者における IBD の発現率に関して、一定の見解は得られていない。Th17 サイトカインが消化管において組織保護と炎症効果の両方の作用を持つことから、潰瘍性大腸炎及びクローン病における IL-17 の役割がまだ明確ではない（Monteleone et al. 2011）。セクキヌマブの 2 つの第 III 相試験（MEASURE 1 と MEASURE 2）では、571 例の AS 患者がセクキヌマブ又はプラセボを投与する群に無作為に割り付けられ、セクキヌマブが投与された患者の、52 週間の試験期間における曝露期間で調整した grade 3 又は grade 4 のクローン病の発現率は、100 人年当たり 0.7 であった（Baeten et al. 2015）。また、セクキヌマブの 4 週間ごとの 150 mg 又は 75 mg 皮下投与による 2 年間の治療（MEASURE 1）を完了し、延長試験に参加した AS 患者 360 例の計 3 年間の成

績では、曝露期間で調整したクローン病及び潰瘍性大腸炎の発現率は、それぞれ 100 人年当たり 0.5 及び 0.1 であった（Baraliakos et al. 2018）。

2.7.4.2.7.2.9.2 過去申請時のイクセキズマブの主要な安全性に関する結論（炎症性腸疾患）

中等症から重症の Ps 及び PsA 患者を対象とした臨床試験において、IBD の発現割合は低く、プラセボ群とイクセキズマブ群の間で差は見られなかった。イクセキズマブを投与された被験者において、IBD の発現率は、経時的に上昇しなかった。イクセキズマブを投与された被験者における IBD の発現割合は、IL-17A 阻害剤であるセクキヌマブの試験（セクキヌマブ審査報告書）と同様であった。

2.7.4.2.7.2.9.3 定義及び検索方法

IBD に関連する TEAE は、以下の下位カテゴリー及び MadDRA 基本語を用いて特定した：

- IBD に特異的な用語（狭義）：
 - 炎症性腸疾患：炎症性腸疾患
 - クローン病：クローン病
 - 潰瘍性大腸炎：急性出血性潰瘍性大腸炎、潰瘍性大腸炎、潰瘍性直腸炎
- IBD に非特異的な用語：本カテゴリーに含まれる基本語は 5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety PSAP V8, Appendix 11 に記載した。

特異的及び非特異的用語として特定された事象は、外部の IBD の専門知識を有する CEC により判定された。IBD の可能性がある、又は確定した IBD と判定された事象を、IBD 事象とした。

2.7.4.2.7.2.9.4 結果

臨床的に重要な症例の叙述を第 2.7.4.7.1 項に示した。

2.7.4.2.7.2.9.4.1 Primary AS PC

全イクセキズマブ群の 4 例（1.1%）及びプラセボ群の 1 例（0.5%）に 1 件以上の IBD に関連する特異的（狭義語）又は非特異的（広義語）な TEAE が認められた（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.82）：

- IXE80 mg Q2W 群の 1 例（0.6%）に、特異的な TEAE であるクローン病が発現し、クローン病の可能性があると判定された。
- IXE80 mg Q4W 群の 3 例（1.5%）に、1 件以上の IBD に関連した特異的又は非特異的な TEAE が発現した。
 - 1 例は、特異的 TEAE であるクローン病を発現し、クローン病の可能性があると判定された。
 - 1 例は、特異的 TEAE である潰瘍性大腸炎（潰瘍性大腸炎の可能性があると判定された）と、特異的 TEAE である潰瘍性直腸炎（情報不足により、分類は不可）を発現した。
 - 1 例は、非特異的 TEAE である大腸炎を発現し、クローン病の可能性があると判定された。
- プラセボ群の 1 例（0.5%）に、特異的 TEAE である炎症性腸疾患が発現し、クローン病の可

能性があると判定された。

クローン病及び潰瘍性大腸炎の可能性があると判定された 5 例のうち、2 例には潰瘍性大腸炎の既往があり（IXE80 mg Q4W 群の 1 例及びプラセボ群の 1 例）、2 例には IBD とともに起こりうる有害事象の既往があった（IXE80 mg Q4W 群の 2 例）。また、同 5 例のうちの 4 例は RHBW 試験での発現であり（IXE80 mg Q4W 群の 3 例及びプラセボ群の 1 例）、1～2 剤の TNFi の曝露を受けており、治験への登録の 2～3 ヶ月前に中止していた。

重篤な有害事象：IBD に関連する重篤な有害事象は、IXE 80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群にそれぞれ 1 例発現したクローン病と、プラセボ群に 1 例発現した炎症性腸疾患であった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.24）。

治験薬の投与中止：IXE80 mg Q4W 群の 3 例が IBD に関連する TEAE により、治験薬の投与を中止した（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.30）。

2.7.4.2.7.2.9.4.2 All Ixe AS

All Ixe AS では、12 例（1.9%）に、1 件以上の IBD に関連する特異的又は非特異的な TEAE が認められた（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.83）：

- 9 例（1.4%）に 1 件以上の IBD に関連する特異的な TEAE が発現した：
 - ・ 5 例（0.8%）に、特異的な TEAE であるクローン病が発現した。これらの事象はすべて、新たに発現した事象であった。
 - ・ 4 例は、クローン病の可能性があると判定された。
 - ・ 1 例は、確定したクローン病と判定された。
 - ・ 3 例（0.5%）に、特異的な TEAE である潰瘍性大腸炎が発現し、そのうちの 1 例には潰瘍性直腸炎も発現した。
 - ・ 2 例は、潰瘍性大腸炎の可能性があると判定された。そのうちの 1 例に発現した潰瘍性直腸炎は、情報不足で分類されなかった。潰瘍性大腸炎はいずれも既存疾患の再燃であった。
 - ・ 1 例は、確定した潰瘍性大腸炎と判定された。
 - ・ 1 例（0.2%）に、IBD に関連する TEAE が発現し、潰瘍性大腸炎の可能性があると判定された。潰瘍性大腸炎は既存疾患の再燃であった。
- 3 例（0.5%）に、1 件以上の IBD に関連した非特異的な TEAE である大腸炎が発現した：
 - ・ 1 例は、確定した潰瘍性大腸炎と判定された。
 - ・ 1 例は、クローン病の可能性があると判定された。
 - ・ 1 例は、非特異的 TEAE である大腸炎を発現したが、IBD と判定されなかった。

IBD に関連する特異的又は非特異的 TEAE を発現した 12 例のうち、11 例は可能性があると判定された。IXE80 mg Q4W 群の 3 例には潰瘍性大腸炎の既往があり、IXE80 mg Q4W 群の 2 例には IBD とともに起こりうる有害事象の既往があった。IXE80 mg Q4W 群の 3 例は、1～2 剤の TNFi の曝露を受けており、治験への登録の 2～3 ヶ月前に中止していた。

4MSU の All Ixe AS では、13 例（2.0%）に、1 件以上の IBD に関連する特異的又は非特異的な TEAE が認められた（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.46）。4MSU で追加された 1 例は、4MSU データカットオフ後に確定した潰瘍性大腸炎と判定された。

重篤な有害事象：IBD に関連する重篤な有害事象は、4 例（0.6%）に発現した（IXE80 mg Q2W 群のクローン病 2 例及び潰瘍性大腸炎 1 例、IXE80 mg Q4W 群のクローン病 1 例）（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.26）。4MSU では、IBD に関連する重篤な有害事象は、新たに追加された 1 例（潰瘍性大腸炎）を加えた 5 例（0.8%）に発現した（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 4.11）。

治験薬の投与中止：5 例（0.8%）が、IBD に関連する TEAE により、治験薬の投与を中止した（IXE80 mg Q2W 群のクローン病及び潰瘍性大腸炎各 1 例、IXE80 mg Q4W 群のクローン病、潰瘍性大腸炎及び大腸炎各 1 例）（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.31）。4MSU では、新たに追加された 1 例（潰瘍性大腸炎）を加えた 6 例（0.9%）が IBD に関連する TEAE により治験薬の投与を中止した（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 4.11）。

12 週間隔の IBD に関連する TEAE の発現状況：5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.28、Table ISS.4.29 及び Figure ISS.4.12 に、イクセキズマブ治療時の IBD に関連する TEAE の発現割合及び曝露期間で調整した発現率を、12 週間隔で 60 週時まで示した。また、5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.13、Table 7.14 及び Figure 7.8 に、4MSU でのイクセキズマブ治療時の IBD に関連する TEAE の発現割合及び曝露期間で調整した発現率を、12 週間隔で 60 週時まで示した。イクセキズマブの曝露期間が長くなっても IBD に関連する TEAE の発現率に増加傾向は認められなかった。

2.7.4.2.7.2.9.5 結論

Primary AS PC では、IBD に関連する TEAE の発現割合は、各投与群間で差はなかった。クローン病又は潰瘍性大腸炎の可能性があると CEC により判定された 5 例は、IBD に関連する特異的又は非特異的な TEAE を発現した 5 例（0.9%）すべてであった。

All Ixe AS（4MSU 含む）において、IBD に関連する安全性プロファイルは Primary AS PC と同様であり、長期曝露に伴う TEAE の発現率は増加傾向になかった。

AS の臨床開発プログラムにおける IBD に関連する TEAE の発現割合は、初回申請時の乾癬患者を対象としたすべての試験の併合解析セットにおける 0.3%よりも高かった。この結果は、クローン病及び潰瘍性大腸炎の有病率が、Ps 患者で 1.6%、PsA 患者で 3.0%（Eppinga et al. 2017）であったのに対し、axSpA 患者では 4～16%（de Winter et al. 2016）と高いことに起因すると考えられる。また、axSpA 患者の 46.2%は、下部消化管内視鏡検査下の無症候性の消化管炎症及び顕微鏡下の病変を有する（Van Praet et al, 2013）。これらの所見は IBD と診断されていない可能性があり、IBD 発症の前兆である場合がある。したがって、イクセキズマブの臨床試験に参加した被験者は、腹痛、下痢又はその他の非特異的な IBD 事象（大腸炎、胃腸瘻孔又は肛門膿瘍等）などの非特異的な症状の病歴を有していながら、試験開始前に IBD と確定診断されていなかった可能性がある。

AS 患者において、イクセキズマブの投与曝露期間で調整した IBD に関連する TEAE の発現率は、申請時の All Ixe AS で 100 人年当たり 1.8、4MSU の All Ixe AS で 1.7 であり、さらに、曝露

期間で調整した臨床事象判定委員会により判定された IBD に関連する TEAE の発現率は、All 4MSU の All Ix AS で 100 人年当たり 1.5 で（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.46）、TNFi の治療を受けた発現率（100 人年当たり 0.2~2.3）と同程度であった（Braun et al. 2007）。

2.7.4.2.7.2.10 間質性肺疾患

2.7.4.2.7.2.10.1 背景

免疫調節薬の使用と間質性肺疾患（Interstitial lung disease : ILD）のリスク上昇との関連の可能性が示唆されており、乾癬患者において、非生物学的製剤又は生物学的製剤が、ILD の発症と関連しているという報告がある（Thavarajah et al. 2009; Perez-Alvarez et al. 2011）。また、いくつかの症例報告では、抗 TNF 療法でまれな発現ではあるが致死性の合併症となる可能性のある急性 ILD が示されている（Bale and Chee 2013; Kakavas et al. 2013）。

AS 患者での ILD に関する文献はほとんどない。観察研究において、26 例の AS 患者に高解像度の CT が行われ、ILD が 4 例（15.4%）で見つかった（Casserly et al. 1997）。55 例の呼吸器症状のない AS 患者における胸部 HRCT の研究をした El Maghraoui ら（2004）は、4 例（7%）に ILD を認めた。AS の患者が一般集団又は乾癬患者集団より ILD の高リスクにあるのか、またそのリスクや並存疾患が何であるのかについて、結論を引き出すための文献から得られる疫学的データは十分ではない。

2.7.4.2.7.2.10.2 過去申請時のイキセキズマブの主要な安全性に関する結論（間質性肺疾患）

過去に報告された Ps 及び PsA のデータでは、ILD に関する安全性の懸念は認められず、乾癬患者を対象としたすべての試験の併合解析セットにおける発現率は 0.1%であった。

2.7.4.2.7.2.10.3 定義及び検索方法

ILD に関連する TEAE の定義には以下の基本語を用いた：

- 狭義の間質性肺疾患（SMQ）（20000042）
- 好酸球性肺炎（SMQ）（20000157）内の下記の 6 基本語も解析に含めた
 - ・ 好酸球増多を伴う血管リンパ組織過形成（狭義）
 - ・ 好酸球性気管支炎（狭義）
 - ・ 好酸球増加症候群（狭義）
 - ・ レフレル症候群（狭義）
 - ・ 肺好酸球増多症（狭義）
 - ・ 肺血管炎（狭義）

ILD に関する詳細な定義及び検索方法は 5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety PSAP V8 Section 5.6.11 に記載した。

2.7.4.2.7.2.10.4 結果

2.7.4.2.7.2.10.4.1 Primary AS PC

ILD に関連する TEAE は認められなかった。

2.7.4.2.7.2.10.4.2 All Ixe AS

ILDに関連する TEAE は認められなかった。4MSU でも、ILDに関連する TEAE は認められなかった。

2.7.4.2.7.2.10.5 結論

Primary AS PC 及び All Ixe AS（4MSU 含む）のいずれにおいても、ILDに関連する TEAE は認められなかった。

これらの結果は、Ps 及び PsA における既提出申請資料（Ixe Ps /PsA）第 2.7.4 項及び既提出申請資料（Q2W）第 2.7.4 項と一貫していた。

2.7.4.2.7.3 TE-ADA の発現状況と有害事象

方法

TEAE と treatment-emergent anti-drug antibody (TE-ADA) 発現状況との関連性の解析には、2つの事前に規定した注目すべき有害事象であるアレルギー反応／過敏症（アナフィラキシー及び非アナフィラキシー）及び注射部位反応（HLT）を用いた。これらの事前に規定した注目すべき有害事象は、ADA 反応と有害事象の発現との間に因果関係の可能性に関する、生物学的な妥当性に基づき選択された。被験者のアレルギー反応／過敏症又は注射部位反応（HLT）と被験者の TE-ADA 発現状況との関連性の解析方法の詳細は 5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety PSAP V8 Section 5.6.4.2.2 に記載した。アレルギー反応／過敏症（アナフィラキシー及び非アナフィラキシー）及び注射部位反応（HLT）を 1 件以上発現した TE-ADA 陰性例と TE-ADA 陽性例の割合を集計した。その後、経時的解析を実施し、TEAE の発現と TE-ADA の発現及び抗体価との時間的な関連性を評価した。Primary AS PC 及び All Ixe AS における結果を示した。

解析計画書では、「TE-ADA 陽性でない」被験者を TE-ADA 陰性例及び TE-ADA 未確定例と定義していた。しかし、解析対象集団に TE-ADA 未確定例がいなかったことから、結果に記載した「TE-ADA 陽性でない被験者」は「TE-ADA 陰性例」と同義である。

2.7.4.2.7.3.1 アレルギー反応／過敏症

両併合解析セットのアレルギー反応／過敏症（アナフィラキシー及び非アナフィラキシー事象）の発現状況を、事象発現時の TE-ADA の発現状況別に表 2.7.4.2-18 に示した。

表 2.7.4.2-18 TE-ADA 発現状況別のアレルギー反応／過敏症（アナフィラキシー及び非アナフィラキシー事象）の発現状況（Primary AS PC、All Ixe AS）

Allergic Reaction/Hypersensitivity Category TE-ADA Status Group	Primary AS PC				All Ixe AS	
	Placebo Nx=190 n (%)	Q4W Nx=195 n (%)	Q2W Nx=181 n (%)	Total Ixe Nx=375 n (%)	Pooled Ixe	
					申請時 Nx=626 n (%)	4 Month Safety Update Nx=638 n (%)
TE-ADA Negative Patients, Ns	185	185	175	359	582	588
Patients reporting ≥1 potential anaphylaxis TEAE	0	0	0	0	0	1 (0.2)
Patients reporting ≥1 nonanaphylaxis TEAE	2 (1.1)	6 (3.3)	9 (5.1)	15 (4.2)	44 (7.6)	48 (8.2)
TE-ADA Positive Patients, Ns	5	10	6	16	44	50
Patients reporting ≥1 potential anaphylaxis TEAE	0	0	0	0	0	0
Potential anaphylaxis TEAE occurred when:						
Only when TE-ADA present	0	0	0	0	0	0
Both when TE-ADA present and when TE-ADA not present	0	0	0	0	0	0
Only when TE-ADA not present	0	0	0	0	0	0
Patients reporting ≥1 nonanaphylaxis TEAE	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.0)
Nonanaphylaxis TEAE occurred when:						
Only when TE-ADA present	0	0	0	0	0	1 (2.0) ^a
Both when TE-ADA present and when TE-ADA not present	0	0	0	0	0	0
Only when TE-ADA not present	0	0	0	0	1 (2.3) ^a	0

Abbreviations: All Ixe AS = All axSpA Ixekizumab Exposures Integrated Analysis Set; Ixe = ixekizumab; n = number of patients with ≥1 TEAE; Ns = patients in the subgroup; Nx = immunogenicity evaluable patients; Primary AS PC = Primary Radiographic axSpA Placebo-Controlled Integrated Analysis Set; Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; TE-ADA = treatment-emergent anti-drug antibodies; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: Percentages are based on the number of immunogenicity evaluable patients and are calculated by n/Ns.

Note: This table summarizes events by time-varying titer at the start time of the event.

^a This event was erroneously captured at the submission as an event that occurred only when TE-ADA was not present. The event was reassessed and correctly classified as an event that occurred only when TE-ADA was present at 4 month safety update.

Sources: ISS, Table ISS.4.84; 4MSU Table 4.13.

2.7.4.2.7.3.1.1 Primary AS PC

Primary AS PC では、盲検投与期間中（0 週時～16 週時）にアナフィラキシーが確認された被験者はいなかった。

- プラセボ群：
 - ・ TE-ADA 陰性の 2 例（1.1%）に 1 件以上の非アナフィラキシー関連の TEAE が認められた。
 - ・ TE-ADA 陽性の被験者では非アナフィラキシー関連の TEAE は認められなかった。
- IXE80 mg Q4W 群：
 - ・ TE-ADA 陰性の 6 例（3.3%）に 1 件以上の非アナフィラキシー関連の TEAE が認められた。
 - ・ TE-ADA 陽性の被験者では非アナフィラキシー関連の TEAE は認められなかった。
- IXE80 mg Q2W 群：
 - ・ TE-ADA 陰性の 9 例（5.1%）に 1 件以上の非アナフィラキシー関連の TEAE が認められた。
 - ・ TE-ADA 陽性の被験者では非アナフィラキシー関連の TEAE は認められなかった。

2.7.4.2.7.3.1.2 All Ixe AS

All Ixe AS では、アナフィラキシーが確認された被験者はいなかった。

- ・ TE-ADA 陰性の 44 例（7.6%）に 1 件以上の非アナフィラキシー関連の TEAE が認められた。
- ・ TE-ADA 陽性の 1 例（2.3%）に 1 件以上の非アナフィラキシー関連の TEAE が認められた。本被験者は非アナフィラキシー関連の TEAE 発現の約 8 ヶ月前に TE-ADA 陽性となっており、TE-ADA の抗体価は、非アナフィラキシー関連の TEAE 発現の約 1 ヶ月前の直近の検査が最大で、中程度に分類される抗体価が認められた。

4MSU の All Ixe AS では、アナフィラキシーが確認された被験者はいなかった（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 4.13）。

- ・ TE-ADA 陰性の 1 例（0.2%）に 1 件以上のアナフィラキシーの可能性のある TEAE が認められた。
- ・ TE-ADA 陰性の 48 例（8.2%）に 1 件以上の非アナフィラキシー関連の TEAE が認められた。
- ・ TE-ADA 陽性の 1 例（2.0%）に 1 件以上の非アナフィラキシー関連の TEAE が認められた⁸。

2.7.4.2.7.3.2 注射部位反応

両併合解析セットの注射部位反応（HLT）の発現状況を、事象発現時の TE-ADA の発現状況別に表 2.7.4.2-19 に要約した。

⁸ 本事象は、申請時には TE-ADA が発現していないときに発現した事象とされていたが、その後、TE-ADA が発現しているときに発現した事象と再評価された。

表 2.7.4.2-19 TE-ADA 発現状況別の注射部位反応の発現状況（Primary AS PC、All Ixe AS）

Injection Site Reactions HLT TE-ADA Status Group	Primary AS PC Weeks 0 to 16				All Ixe AS	
	Placebo Nx=190 n (%)	Q4W Nx=194 n (%)	Q2W Nx=181 n (%)	Total Ixe Nx=375 n (%)	Pooled Ixe	
					申請時 Nx=626 n (%)	4 Month Safety Update Nx=638 n (%)
TE-ADA Negative Patients, Ns	185	184	175	359	582	588
Patients reporting ≥ 1 ISR HLT TEAE	9 (4.9)	8 (4.3)	25 (14.3)	33 (9.2)	72 (12.4)	70 (11.9)
TE-ADA Positive Patients, Ns	5	10	6	16	44	50
Patients reporting ≥ 1 ISR HLT TEAE	1 (20.0)	4 (40.0)	2 (33.3)	6 (37.5)	13 (29.5)	15 (30.0)
ISR HLT TEAE occurred when:						
Only when TE-ADA present	0	0	1 (16.7)	1 (6.3)	1 (2.3)	1 (2.0)
Both when TE-ADA present and when TE-ADA not present	0	4 (40.0)	0	4 (25.0)	9 (20.5)	9 (18.0)
Only when TE-ADA not present	1 (20.0)	0	1 (16.7)	1 (6.3)	3 (6.8)	5 (10.0)

Abbreviations: All Ixe AS = All axSpA Ixekizumab Exposures Integrated Analysis Set; HLT = high level term; ISR = injection site reaction; Ixe = ixekizumab; n = number of patients with ≥ 1 TEAE; Ns = number of patients in the subgroup; Nx = number of immunogenicity evaluable patients; Primary AS PC = Primary Radiographic axSpA Placebo-Controlled Integrated Analysis Set; Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; TE-ADA = treatment-emergent anti-drug antibodies; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: Percentages are based on the number of immunogenicity evaluable patients and are calculated by n/Ns.

Note: This table summarizes events by time-varying titer at the start time of the event.

Sources: ISS, Table ISS 4.85; 4MSU Table 4.14.

[REDACTED]

2.7.4.2.7.3.2.1 Primary AS PC

- プラセボ群：
 - ・ TE-ADA 陰性の 9 例（4.9%）に 1 件以上の注射部位反応（HLT）に関連する TEAE が認められた。
 - ・ TE-ADA 陽性の 1 例（20.0%）に 1 件以上の注射部位反応（HLT）に関連する TEAE が認められた。本被験者は TE-ADA が検出（第 29 日）される前の第 1 日に、軽度の注射部位知覚異常を発現したが、それ以降は注射部位反応（HLT）の発現はなかった。
- IXE80 mg Q4W 群：
 - ・ TE-ADA 陰性の 8 例（4.3%）に 1 件以上の注射部位反応（HLT）に関連する TEAE が認められた。
 - ・ TE-ADA 陽性の 4 例（40.0%）に 1 件以上の注射部位反応（HLT）に関連する TEAE が認められた。4 例とも TE-ADA が陽性となる前に事象が発現しており、抗体の発現（3 例では低抗体価、1 例では低抗体価及び中程度抗体価）後も TEAE のタイプや重症度に変化は認められなかった。すべての TEAE は軽度又は中等度であった。
- IXE80 mg Q2W 群：
 - ・ TE-ADA 陰性の 25 例（14.3%）に 1 件以上の注射部位反応（HLT）に関連する TEAE が認められた。
 - ・ TE-ADA 陽性の 2 例（33.3%）に 1 件以上の注射部位反応（HLT）に関連する TEAE が認められた。1 例は TE-ADA が陰性のときに単回の軽度の注射部位反応が発現し、抗体の発現（中程度抗体価及び低抗体価）後には TEAE の発現はなかった。他の 1 例は、TE-ADA が陽性のときに TEAE を発現した。この被験者は TE-ADA が陽性を呈したのは第 15 日の 1 回のみであり（抗体価 1:10）、第 13 日と第 15 日に、軽度の注射部位過敏症を発現した。

2.7.4.2.7.3.2.2 All Ixe AS

- ・ TE-ADA 陰性の 72 例（12.4%）に 1 件以上の注射部位反応（HLT）に関連する TEAE が認められた。
- ・ TE-ADA 陽性の 13 例（29.5%）に 1 件以上の注射部位反応（HLT）に関連する TEAE が認められた。
 - ・ 3 例（6.8%）では、TEAE は TE-ADA が発現していないときに発現した。発現した TEAE（注射部位反応、注射部位紅斑及び注射部位そう痒感）はすべて軽度で TE-ADA の発現後も再発しなかった。
 - ・ 9 例（20.5%）では、TE-ADA 発現前に TEAE が発現したが、TE-ADA 発現（4 例は低抗体価、1 例は中程度抗体価、4 例は低抗体価及び中程度抗体価）後も引き続き同じ種類の TEAE の発現が認められた。発現した TEAE（注射部位反応、注射部位紅斑、注射部位疼痛及び注射部位発疹）はすべて軽度又は中等度で、TE-ADA の発現後も重症度の悪化は認められなかった。
 - ・ 1 例（2.3%）では、TE-ADA が発現しているときに TEAE が発現した。この被験者では、第 15 日に 1 回だけ TE-ADA が陽性となり（抗体価 1:10）、第 13 日及び第 15 日に軽度の注射部位過敏反応が発現した。

4MSU の All Ixe AS では、注射部位反応（HLT）に関連する TEAE は以下の通りであった（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 4.14）。

- ・ TE-ADA 陰性の 70 例（11.9%）に 1 件以上の注射部位反応（HLT）に関連する TEAE が認められた。
- ・ TE-ADA 陽性の 15 例（30.0%）に 1 件以上の注射部位反応（HLT）に関連する TEAE が認められた。申請時からの追加の 2 例は、申請のデータ固定日時点では TE-ADA 陰性で注射部位反応（HLT）を報告した被験者であった。その後 TE-ADA 陽性となったが、その時点では注射部位反応（HLT）が認められなかったため、TE-ADA が発現していないときに発現した事象とされた。

2.7.4.2.7.3.3 結論

アレルギー反応／過敏症に関して、Primary AS PC では、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。アナフィラキシーの発現は報告されず、TE-ADA 陽性例における非アナフィラキシー関連の TEAE も認められなかった。非アナフィラキシー関連の TEAE が認められた 17 例すべては TE-ADA 陰性例の被験者であった。All Ixe AS おいても、アナフィラキシーの発現は報告されず、TE-ADA 陽性の 1 例のみで非アナフィラキシー関連の TEAE が認められた。

注射部位反応（HLT）に関して、Primary AS PC 及び All Ixe AS では、注射部位反応に関連する TEAE の重症度は大部分が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（第 2.7.4.2.7.2.4 項）。更に、Primary AS PC では、TE-ADA 発現時に注射部位反応（HLT）を発現した被験者は 1 例のみであった。All Ixe AS（4MSU 含む）では、5 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。時間的關係は認められず、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。

2.7.4.2.7.4 TEAE と薬物動態の関係

これらの試験で観測された濃度の範囲では、イクセキズマブの 16 週時のトラフ濃度と 16 週の盲検投与期間の TEAE、具体的には注射部位反応、感染症、又はアレルギー反応／過敏症の発現割合の間に明らかな関連性は認められなかった（第 2.7.2.3.2.2 項）。

事前に規定した注目すべき有害事象である感染症（カンジダ、ヘルペス、ブドウ球菌による感染症及び重篤な有害事象と報告された有害事象）、過敏症反応（アナフィラキシー）、好中球減少症、MACE 及び IBD の発現割合は、非常に低いかゼロであったため、イクセキズマブの濃度との関連性を評価することは出来なかった。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

臨床検査値は血液学的検査、生化学検査、及び尿検査を治験実施計画書のスケジュールに従い実施して、評価した。臨床検査値に関する帳票（ISS に記載）は、国際単位（International System of units : SI）と慣用単位（conventional units）が異なる場合は双方の帳票を示した。原データにはスケジュール外の検査値のデータも含まれているが、本項ではスケジュールに従った血液学的検査、生化学検査及び肝機能検査の結果について考察する。臨床検査値の異常に関する定義は 5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety PSAP V8 に示した。

2.7.4.3.1 血液学的検査の結果

血液学的検査の結果に関して臨床的に重要な症例の叙述を第 2.7.4.7.1 項に示した。

2.7.4.3.1.1 Primary AS PC

2.7.4.3.1.1.1 ベースラインからの平均変化量及びベースライン後に発現した検査値の異常

血液学的検査のベースラインからベースライン後の最終観察時までの変化量の要約を 5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.86 及び Table ISS.4.87 に示した。統計学的に有意であった変化量を以下に要約する。これらの変化量の臨床的関連を評価するために、ベースライン後に高値又は低値を示した被験者の割合も考察した（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.88 及び Table ISS.4.89）。

- IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群で、プラセボ群に比べ白血球数の減少が認められた。ベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、全イクセキズマブ群が $-0.865 \times 10^9/L$ 、IXE80 mg Q2W 群が $-0.934 \times 10^9/L$ 、IXE80 mg Q4W 群が $-0.801 \times 10^9/L$ 、プラセボ群が $0.056 \times 10^9/L$ であった。白血球数が一度でも低値となった被験者の割合も、プラセボ群に比べ IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群で高かった [全イクセキズマブ群 41 例 (10.9%)、IXE80 mg Q2W 群 24 例 (13.3%)、IXE80 mg Q4W 群 17 例 (8.7%)、プラセボ群 7 例 (3.7%)]。
- IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群で、プラセボ群に比べ好中球数の減少が認められた。ベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、全イクセキズマブ群が $-0.826 \times 10^9/L$ 、IXE80 mg Q2W 群が $-0.920 \times 10^9/L$ 、IXE80 mg Q4W 群が $-0.738 \times 10^9/L$ 、プラセボ群が $0.050 \times 10^9/L$ であった。好中球数が一度でも低値となった被験者の割合も、プラセボ群に比べ IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群で高かった [全イクセキズマブ群 36 例 (9.6%)、IXE80 mg Q2W 群 19 例 (10.6%)、IXE80 mg Q4W 群 17 例 (8.7%)、プラセボ群 3 例 (1.6%)]。
- IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群で、プラセボ群に比べ単球数の減少が認められた。ベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、全イクセキズマブ群が $-0.046 \times 10^9/L$ 、IXE80 mg Q2W 群が $-0.046 \times 10^9/L$ 、IXE80 mg Q4W 群が $-0.047 \times 10^9/L$ 、プラセボ群が $0.008 \times 10^9/L$ であった。しかし、これらの変化量は臨床的には問題なく、各投与群の単球が一度でも低値となった被験者の割合についても、意味のある違いは認められなかった [全イクセキズマブ群 6 例 (1.6%)、IXE80 mg Q2W 群 3 例 (1.7%)、IXE80 mg Q4W 群 3 例 (1.5%)、プラセボ群 0 例 (0%)]。
- IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群で、プラセボ群に比べ血小板数の減少が認められた。

ベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、全イキセキズマブ群が $-24.4 \times 10^9/L$ 、IXE80 mg Q2W 群が $-24.0 \times 10^9/L$ 、IXE80 mg Q4W 群が $-24.8 \times 10^9/L$ 、プラセボ群が $16.1 \times 10^9/L$ であった。しかし、これらの変化量は臨床的には問題なく、血小板数が一度でも低値となった被験者の割合は各投与群とも低く、意味のある違いは認められなかった [全イキセキズマブ群 9 例 (2.4%)、IXE80 mg Q2W 群 4 例 (2.2%)、IXE80 mg Q4W 群 5 例 (2.6%)、プラセボ群 2 例 (1.1%)]。

- IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群で、プラセボ群に比べ赤血球数の増加が認められた。ベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、全イキセキズマブ群が $0.08 \times 10^{12}/L$ 、IXE80 mg Q2W 群が $0.08 \times 10^{12}/L$ 、IXE80 mg Q4W 群が $0.07 \times 10^{12}/L$ 、プラセボ群が $-0.02 \times 10^{12}/L$ であった。これらの変化量の大きさ及び変化の方向（増加）は安全性の懸念を示すものでなく、臨床的に問題があるとは考えられなかった。
- IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群で、プラセボ群に比べヘマトクリットの増加が認められた。ベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、全イキセキズマブ群が 0.6%、IXE80 mg Q2W 群が 0.6%、IXE80 mg Q4W 群が 0.6%、プラセボ群が-0.6%であった。しかし、これらの変化量は臨床的には問題なく、各投与群のヘマトクリットが高値の被験者の割合についても、意味のある違いは認められなかった [全イキセキズマブ群 2 例 (0.5%)、IXE80 mg Q2W 群 2 例 (1.1%)、IXE80 mg Q4W 群 0 例 (0%)、プラセボ群 1 例 (0.5%)]。
- IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群で、プラセボ群に比べ平均赤血球ヘモグロビン濃度の増加が認められた。ベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、全イキセキズマブ群が $0.2045 \text{ mmol}/L\text{-Fe}$ 、IXE80 mg Q2W 群が $0.2040 \text{ mmol}/L\text{-Fe}$ 、IXE80 mg Q4W 群が $0.2049 \text{ mmol}/L\text{-Fe}$ 、プラセボ群が $-0.0235 \text{ mmol}/L\text{-Fe}$ であった。しかし、これらの変化量は臨床的には問題なく、各投与群に平均赤血球ヘモグロビン濃度が高値の被験者も認められなかった。
- IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群で、プラセボ群に比べ平均赤血球容積の小幅な減少が認められた。ベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、全イキセキズマブ群が -0.3 fL 、IXE80 mg Q2W 群が -0.4 fL 、IXE80 mg Q4W 群が -0.3 fL 、プラセボ群が -1.1 fL であった。これらの変化量は安全性の懸念を示すものでなく、臨床的に問題があるとは考えられなかった。

結論として、IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群のいずれも、プラセボ群に比べ白血球数と好中球数の低下が認められた。治療後に白血球数及び好中球数が一度でも低値となった被験者の割合も、プラセボ群に比べ IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群で高かった。他の白血球分画には IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群とプラセボ群に違いが認められなかったことは、白血球数の減少が主として好中球数の減少によることを示している。血小板、赤血球及び赤血球関連パラメータの変化量は小さく、臨床的に意味があるものではなかった。好中球数の変動に関するデータは、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬（psoriasis vulgaris : Ps）及び関節症性乾癬（psoriatic arthritis : PsA）における既提出申請資料（Ixe Ps /PsA）第 2.7.4 項及び既提出申請資料（Q2W）第 2.7.4 項と一貫していた。

2.7.4.3.1.1.2 ベースラインからのカテゴリーの変化

Primary AS PC について、白血球数と血小板数のベースラインからベースライン後へのカテゴリーの変化データを CTCAE の血液学の基準を用いて（表 2.7.4.3-1）、ベースライン後のいずれかの時点で、白血球数又は血小板数の grade の悪化が認められた被験者の割合を 5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.91 に示した。

表 2.7.4.3-1 ベースラインからのカテゴリー変化の評価に用いた CTCAE の基準（Version 4.0）

	Leukocytes	Neutrophils	Lymphocytes	Platelets
≥LLN	≥4.0x10 ⁹ /L	≥2.0x10 ⁹ /L	≥1.1x10 ⁹ /L	≥150x10 ⁹ /L
Grade 1	<LLN – 3.0x10 ⁹ /L	<LLN – 1.5x10 ⁹ /L	<LLN – 0.8x10 ⁹ /L	<LLN – 75.0x10 ⁹ /L
Grade 2	<3.0 – 2.0x10 ⁹ /L	<1.5 – 1.0x10 ⁹ /L	<0.8 – 0.5x10 ⁹ /L	<75.0 – 50.0x10 ⁹ /L
Grade 3	<2.0 – 1.0x10 ⁹ /L	<1.0 – 0.5x10 ⁹ /L	<0.5 – 0.2x10 ⁹ /L	<50.0 – 25.0x10 ⁹ /L
Grade 4	<1.0x10 ⁹ /L	<0.5x10 ⁹ /L	<0.2x10 ⁹ /L	<25.0x10 ⁹ /L

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; LLN = lower limit of normal.
Source: National Cancer Institute (2010).

白血球数；CTCAE のより高い grade（白血球減少症の悪化）にカテゴリーが変化した被験者は全イクセキズマブ群 41 例（11.0%）[IXE80 mg Q2W 群 24 例（13.4%）及び IXE80 mg Q4W 群 17 例（8.8%）]、プラセボ群 7 例（3.7%）であった。IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群のいずれも、プラセボ群に比べこれらのカテゴリーの変化を示した被験者が数値的に多かった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.90 及び Table ISS.4.91）。

- 全イクセキズマブ群の 1 例（0.3%）が、grade 3 に悪化した：この被験者は、IXE80 mg Q4W 群で、ベースライン時の値は基準値下限以上であった。
- grade 4 に悪化した被験者はいなかった。

好中球数；CTCAE のより高い grade（好中球減少症の悪化）にカテゴリーが変化した被験者は全イクセキズマブ群 36 例（9.7%）[IXE80 mg Q2W 群 19 例（10.6%）及び IXE80 mg Q4W 群 17 例（8.8%）]、プラセボ群 3 例（1.6%）であった。IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群のいずれも、プラセボ群に比べこれらのカテゴリーの変化を示した被験者が数値的に多かった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.90 及び Table ISS.4.91）。

- grade 3 に悪化した被験者はいなかった。
- 全イクセキズマブ群の 1 例（0.3%）が、grade 4 に悪化した：この被験者は IXE80 mg Q4W 群で、ベースライン時の値は基準値下限以上であり、急性前骨髄球性白血病を発現した被験者であった（本被験者の叙述は、第 2.7.4.7.1 項参照）。

リンパ球数；CTCAE のより高い grade（リンパ球減少症の悪化）にカテゴリーが変化した被験者は全イクセキズマブ群 30 例（8.0%）[IXE80 mg Q2W 群 11 例（6.1%）、IXE80 mg Q4W 群 19 例（9.8%）]、プラセボ群 14 例（7.4%）であった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.90 及び Table ISS.4.91）。

- 全イクセキズマブ群の 2 例（0.5%）が、grade 3 に悪化した：2 例の被験者はいずれも IXE80 mg Q4W 群で、ベースライン時の値は基準値下限以上であった。

- grade 4 に悪化した被験者はいなかった。

血小板数；CTCAE のより高い grade（血小板減少症の悪化）にカテゴリーが変化した被験者は全イクセキズマブ群 9 例（2.4%）〔IXE80 mg Q2W 群 4 例（2.2%）、IXE80 mg Q4W 群 5 例（2.6%）〕、プラセボ群 2 例（1.1%）であった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.90 及び Table ISS.4.91）。これらの 11 例の全イクセキズマブ群及びプラセボ群の被験者は、基準値下限以上であったベースライン値から grade 1 に悪化した。grade 2、3 又は 4 に悪化した被験者はいなかった。

2.7.4.3.1.1.3 時間的に好中球減少症又は血小板減少症と関連した事象

好中球減少症及び血小板減少症の grade の潜在的な臨床的影響をより適切に評価するために、感染症関連の事象及び出血事象の発現日が、それぞれ各 grade の好中球減少症及び血小板減少症が認められた日の前後 14 日以内であるかを評価した。感染症はすべての感染症を含む事象と定義した（MedDRA の器官別大分類「感染症および寄生虫症」に含まれるすべての基本語を用いた）。出血事象は、出血関連用語（臨床検査用語を除く）の SMQ（20000039）の基本語すべてと定義した。結果を以下に要約した：

好中球減少症が先行又は合併した感染症：

- ・ 全イクセキズマブ群の 5 例〔1.3%、IXE80 mg Q2W 群 1 例（0.6%）、IXE80 mg Q4W 群 4 例（2.1%）〕が、grade 1 の好中球減少症の発現後 14 日間以内に、1 件以上の感染症に関連した TEAE を発現した（IXE80 mg Q2W 群：食道カンジダ症 1 例、IXE80 mg Q4W 群：上咽頭炎 2 例、ウイルス性結膜炎及び上気道感染各 1 例）。
- ・ 全イクセキズマブ群の 2 例（0.5%、IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群各 1 例）が、grade 2 の好中球減少症の発現後 14 日間以内に上咽頭炎を発現した（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.92）。

好中球減少症に先行又は合併した感染症関連の TEAE を発現した被験者が少なく、全イクセキズマブ群における好中球減少症と感染症の明らかな時間的な関連性は認められなかった（grade 1 の好中球減少症 32 例中 5 例、及び grade 2 の好中球減少症 7 例中 2 例）（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.90）。更に、1 例に報告された grade 4 の好中球減少症に、合併、もしくは続発した感染症は発現しなかった。

血小板減少症が先行又は合併した出血関連事象：

血小板減少症に、先行又は合併した出血関連事象は発現しなかった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.93）。

2.7.4.3.1.2 All Ixe AS

2.7.4.3.1.2.1 ベースラインからのカテゴリーの変化

All Ixe AS について、白血球数と血小板数のベースラインからベースライン後へのカテゴリーの変化データを CTCAE の血液学の基準（表 2.7.4.3-1）を用い、5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.94 に示した。また、ベースライン後に白血球数又は血小板数の grade が悪化し

た被験者の割合及び曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現率をそれぞれ 5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.95 及び Table ISS.4.96 に示した。

白血球数：イキセキズマブを投与された 80 例（12.6%）が、CTCAE のより高い grade（白血球減少症の悪化）にカテゴリーが変化した（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.94 及び Table ISS.4.95）：

- 1 例（0.2%）がベースライン値の基準値下限以上から grade 3 に悪化した。
- grade 4 に悪化した被験者はいなかった。

好中球数：イキセキズマブを投与された 82 例（12.9%）が、CTCAE のより高い grade（好中球減少症の悪化）にカテゴリーが変化した（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.94 及び Table ISS.4.95）：

- grade 3 に悪化した被験者はいなかった。
- 1 例（0.2%）がベースライン値の基準値下限以上から grade 4 に悪化した。

リンパ球数：イキセキズマブを投与された 82 例（12.9%）が、CTCAE のより高い grade（リンパ球減少症の悪化）にカテゴリーが変化した（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.94 及び Table ISS.4.95）：

- 4 例（0.6%）が、ベースライン値の基準値下限以上から grade 3 に悪化した。
- grade 4 に悪化した被験者はいなかった。

血小板数：イキセキズマブを投与された 27 例（4.3%）が、ベースライン値の基準値下限以上からより高い CTCAE の grade（血小板減少症の悪化）にカテゴリーが変化した（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.94 及び Table ISS.4.95）。

4MSU の All Ix AS について、白血球数と血小板数のベースラインからベースライン後へのカテゴリーの変化データを 5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.48 に示した。また、ベースライン後に白血球数又は血小板数の grade が悪化した被験者の割合及び曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現率をそれぞれ 5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.49 及び Table 7.50 に示した。

白血球数：イキセキズマブを投与された 87 例（13.7%）が、CTCAE のより高い grade（白血球減少症の悪化）にカテゴリーが変化した（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.48 及び Table 7.49）：

- 1 例（0.2%）がベースライン値の基準値下限以上から grade 3 に悪化した。
- grade 4 に悪化した被験者はいなかった。

好中球数：イキセキズマブを投与された 89 例（14.0%）が、CTCAE のより高い grade（好中球減少症の悪化）にカテゴリーが変化した（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.48 及び Table 7.49）：

- grade 3 に悪化した被験者はいなかった。
- 1 例（0.2%）がベースライン値の基準値下限以上から grade 4 に悪化した。

リンパ球数：イキセキズマブを投与された 90 例（14.2%）が、CTCAE のより高い grade（リンパ球減少症の悪化）にカテゴリーが変化した（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.48 及び Table 7.49）：

- 6 例（0.9%）が、ベースライン値の基準値下限以上から grade 3 に悪化した。
- grade 4 に悪化した被験者はいなかった。
- 血小板数：イキセキズマブを投与された 31 例（4.9%）が、ベースライン値の基準値下限以上からより高い CTCAE の grade（血小板減少症の悪化）にカテゴリーが変化した（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.48 及び Table 7.49）。

2.7.4.3.1.2.2 時間的に好中球減少症又は血小板減少症と関連した事象

好中球減少症が先行又は合併した感染症：

- ・ 11 例（1.7%）において、1 件以上の感染症に関連した TEAE の発現が、grade 1 の好中球減少症の発現後 14 日間以内に認められた（上咽頭炎 4 例、上気道感染 3 例、食道カンジダ症 2 例及びウイルス性結膜炎、副鼻腔炎、股部白癬及び足部白癬各 1 例）。
- ・ 4 例（0.6%）において、1 件以上の感染症に関連した TEAE の発現が、grade 2 の好中球減少症の発現後 14 日間以内に認められた（上咽頭炎 2 例、歯肉炎及び上気道感染各 1 例）（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.97）。

好中球減少症に先行又は合併した感染症関連の TEAE を発現した被験者が少なく、イキセキズマブ投与における好中球減少症と感染症の明らかな時間的な関連性は認められなかった（grade 1 の好中球減少症 67 例中 11 例、及び grade 2 の好中球減少症 23 例中 4 例）（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.94）。

血小板減少症が先行又は合併した出血関連事象：

- ・ grade 1 の血小板減少症の 2 例（7.4%）に、出血関連の TEAE が発現したが（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.98）、いずれの被験者も血小板減少症発現後 14 日以内の出血関連事象ではなかった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.99）。

また、4MSU の All Ixe AS での時間的に好中球減少症又は血小板減少症と関連した事象は、以下のとおりであった。

好中球減少症が先行又は合併した感染症：

- ・ 12 例（1.9%）において、1 件以上の感染症に関連した TEAE の発現が、grade 1 の好中球減少症の発現後 14 日間以内に認められた（上咽頭炎及び上気道感染各 4 例、食道カンジダ症 2 例、並びに脈絡網膜炎、ウイルス性結膜炎、副鼻腔炎、股部白癬及び足部白癬各 1 例）。
- ・ 4 例（0.6%）において、1 件以上の感染症に関連した TEAE の発現が、grade 2 の好中球減少症の発現後 14 日間以内に認められた（上咽頭炎 2 例、脈絡網膜炎、歯肉炎及び上気道感染各 1 例）（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.51）。

好中球減少症に先行又は合併した感染症関連の TEAE を発現した被験者が少なく、イキセキズマブ投与における好中球減少症と感染症の明らかな時間的な関連性は認められなかった（grade 1 の好中球減少症 73 例中 12 例、及び grade 2 の好中球減少症 24 例中 4 例）（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.51）。

血小板減少症が先行又は合併した出血関連事象：

- ・ grade 1 の血小板減少症の 2 例（6.5%）に、出血関連の TEAE が発現したが（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.52）、いずれの被験者も血小板減少症発現後 14 日以内の出血関連事象ではなかった（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.53）。

2.7.4.3.1.3 結論

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

IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群のいずれも、プラセボ群に比べ、白血球数、好中球数及び血小板数がより高い grade にカテゴリーが変化した被験者の割合が数値的に高かったものの、大部分の被験者は grade 1 の白血球減少症（ $\geq 3.0 \times 10^9/L$ かつ $< 4.0 \times 10^9/L$ ）、好中球減少症（ $\geq 1.5 \times 10^9/L$ かつ $< 2.0 \times 10^9/L$ ）、血小板減少症（ $\geq 75.0 \times 10^9/L$ かつ $< 150 \times 10^9/L$ ）であった。全体的に、好中球減少症及び感染症、並びに血小板減少症及び出血関連事象に時間的な関連性は認められなかった。

All Ixe AS（4MSU 含む）では、白血球数、好中球数、血小板数が一度でもより高い grade にカテゴリーが変化した被験者の割合は、Primary AS PC と同様であった。また、All Ixe AS（4MSU 含む）でも、好中球減少症及び感染症、並びに血小板減少症及び出血関連事象に時間的な関連性は認められなかった。

以上から、好中球減少症と血小板減少症の結果は Primary AS PC 及び All Ixe AS（4MSU 含む）で同様であり、既提出申請資料（Ixe Ps /PsA）第 2.7.4 項及び既提出申請資料（Q2W）第 2.7.4 項と一貫していた。

2.7.4.3.2 生化学検査の結果

2.7.4.3.2.1 Primary AS PC

Primary AS PC の生化学検査値の、ベースラインからベースライン後の最終観察時までの変化量の要約及び治験薬投与後の一度でも低値もしくは高値となった被験者の割合を 5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.87 及び Table ISS.4.88 に示す。生化学検査項目の変化量及び一度でも低値もしくは高値となった被験者の割合のいくつかは、全イキセキズマブ群とプラセ

ボ群の間で統計学的に有意であったものの、各投与群で認められた生化学検査値の変化量は概して小さく、臨床的に意味のある変化ではなかった。

2.7.4.3.2.2 All Ixe AS

All Ixe AS の治験薬投与後の臨床検査値の高値又は低値を 5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.100 に示す。また、4MSU の All Ixe AS の治験薬投与後の臨床検査値の高値又は低値を 5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.47 に示す。臨床的に注目すべき所見はなかった。

2.7.4.3.2.3 結論

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

2.7.4.3.3 肝機能検査

2.7.4.3.3.1 Primary AS PC

2.7.4.3.3.1.1 ベースラインからの変化量

ALT、AST、総ビリルビン及び ALP のベースライン時からベースライン後の最終観察時までの変化量について、統計学的に有意であった変化量を以下に要約する（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.87）。

- IXE80 mg Q4W 群で、プラセボ群に比べ ALT の上昇が認められた。ベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、全イクセキズマブ群は 3.2 U/L、IXE80 mg Q2W 群が 2.2 U/L、IXE80 mg Q4W 群が 4.2 U/L、プラセボ群が 0.6 U/L であった。しかし、これらの変化量は小さく臨床的には問題なかった。
- IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群で、プラセボ群に比べ総ビリルビンの増加が認められた。ベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、全イクセキズマブ群が 0.0486 mg/dL、IXE80 mg Q2W 群が 0.0568 mg/dL、IXE80 mg Q4W 群が 0.0411 mg/dL、プラセボ群が-0.0188 mg/dL であった。また、全イクセキズマブ群で、プラセボ群に比べ直接ビリルビンの増加が認められた。ベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、全イクセキズマブ群が 0.0058 mg/dL、IXE80 mg Q2W 群が 0.0080 mg/dL、IXE80 mg Q4W 群が 0.0038 mg/dL、プラセボ群が-0.0043 mg/dL であった。しかし、これらの変化量は小さく臨床的には問題なかった。
- IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群で、ALP の増加は認められなかった。ベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、全イクセキズマブ群が-7.6 IU/L、IXE80 mg Q2W 群が-8.3 IU/L、IXE80 mg Q4W 群が-7.0 IU/L、プラセボ群が 3.1 IU/L であった。しかし、これらの変化量は小さく臨床的には問題なかった。

2.7.4.3.3.1.2 ベースラインからのカテゴリー変化

肝機能検査値の各パラメータのカットオフ値（ALT 及び AST：基準値上限の 3 倍以上、5 倍以上、10 倍以上、総ビリルビン：基準値上限の 1.5 倍以上、2 倍以上）を超えた異常値が認められた被験者の割合を 5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.101 に示した。

Primary AS PC では、ベースライン後の ALT 及び AST の値が基準値上限の 10 倍以上となった被験者はいなかった。各肝機能検査の項目のカットオフ値を超える異常値が一度でも認められた被験者の割合について、IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群とプラセボ群の間に差は認められなかった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.101）。

Primary AS PC おいて、ベースライン時の最大値からベースライン後の最大値への肝機能検査値のカテゴリーの変化を、各パラメータの増加のカテゴリー（ALT 及び AST：基準値上限の 1 倍超 3 倍未満、3 倍以上 5 倍未満、5 倍以上 10 倍未満、10 倍以上 20 倍未満、20 倍以上、総ビリルビン：基準値上限の 1 倍超 1.5 倍未満、1.5 倍以上 2 倍未満、2 倍以上）を用いて 5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.102 に示した。大部分の被験者のベースライン後の ALT、AST 及び総ビリルビンの最大値は、ベースライン時から不変のままであった。

ALT：ベースラインから上位のカテゴリー（数値の増加）へカテゴリーが変化した被験者の割合は、IXE80 mg Q2W 群 14.4%、IXE80 mg Q4W 群 12.3%、及びプラセボ群 11.6%であり、それらの大部分は基準値上限の 1 倍以下から 1 倍超 3 倍未満へのカテゴリーの変化であった。ベースライン後の最大値が基準値上限の 5 倍以上となった被験者について、以下に示す。

- IXE80 mg Q4W 群では：
 - ・ 1 例のベースライン後の最大値が基準値上限の 5 倍以上 10 倍未満となった（ベースライン値は基準値上限の 1 倍以下）。本被験者は、AST もベースライン後の最大値が基準値上限の 5 倍以上 10 倍未満となり、アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇の TEAE がクローン病とともに報告された。本被験者の叙述は第 2.7.4.7.1 項に記載した。

AST：ベースラインから上位のカテゴリー（数値の増加）へカテゴリーが変化した被験者の割合は、IXE80 mg Q2W 群 11.7%、IXE80 mg Q4W 群 8.7%、及びプラセボ群 9.5%であり、それらの大部分は基準値上限の 1 倍以下から 1 倍超 3 倍未満へのカテゴリーの変化であった。ベースライン後の最大値が基準値上限の 5 倍以上となった被験者について、以下に示す。

- IXE80 mg Q4W 群では：
 - ・ 1 例のベースライン後の最大値が基準値上限の 5 倍以上 10 倍未満となった（ベースライン値は基準値上限の 1 倍以下）。本被験者は、上記の ALT のベースライン後の最大値が基準値上限の 5 倍以上 10 倍未満となった症例と同一である。本被験者の叙述は第 2.7.4.7.1 項に記載した。

総ビリルビン：ベースラインから上位のカテゴリー（数値の増加）へカテゴリーが変化した被験者の割合は、IXE80 mg Q2W 群 1.7%、IXE80 mg Q4W 群 1.5%、及びプラセボ群 2.1%であった。

- IXE80 mg Q2W 群では、
 - ・ 3 例のベースライン後の最大値が基準値上限の 1 倍超 1.5 倍未満となった（ベースライン値は全例が基準値上限の 1 倍以下）。1 例は、クローン病の病歴があり、下痢を発現した 2 週間後に総ビリルビンが基準値上限の 1.05 倍となったが、治験薬の投与継続中に

改善した。2 例目は、腓脂肪変性と診断された際に、総ビリルビンが基準値上限の 0.86 倍から 1.19 倍に増加した。総ビリルビン値は、治験薬の投与継続中に基準値内に低下した。3 例目は、総ビリルビンが基準値上限の 1.76 倍に増加したが、その後改善した。

- IXE80 mg Q4W 群では：
 - 2 例のベースライン後の最大値が基準値上限の 1 倍超 1.5 倍未満となった（ベースライン値は 2 例とも基準値上限の 1 倍以下）。1 例は、リファンピシンの投与を受けており、リファンピシンの投与中止後に総ビリルビンの値は改善した。他の 1 例は、総ビリルビンの値の増加は 1 回のみであり、治験薬の投与継続中に改善した。
 - 1 例のベースライン後の最大値が基準値上限の 1.5 倍以上 2 倍未満となった（ベースライン値は基準値上限の 1 倍以下）。本被験者は総ビリルビンが 1 回のみ基準値上限の 1.6 倍になったが、治験薬の継続投与中に改善した。また、後に胃腸炎の診断を受けた時に総ビリルビンが基準値上限の 1.24 倍になった。
- プラセボ群では：
 - 2 例のベースライン後の最大値が基準値上限の 1 倍超 1.5 倍未満となった（ベースライン値は 2 例とも基準値上限の 1 倍以下）
 - 1 例のベースライン後の最大値が基準値上限の 1.5 倍以上 2 倍未満となった（ベースライン値は基準値上限の 1 倍超 1.5 倍未満）
 - 1 例のベースライン後の最大値が基準値上限の 2 倍以上となった（ベースライン値は基準値上限の 1.5 倍以上 2 倍未満）

2.7.4.3.3.2 All Ixe AS

2.7.4.3.3.2.1 ベースラインからのカテゴリー変化

肝機能検査値の各パラメータのカットオフ値（ALT 及び AST：基準値上限の 3 倍以上、5 倍以上、10 倍以上、総ビリルビン：基準値上限の 1.5 倍以上、2 倍以上）を超えた異常値が認められた被験者の割合を 5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.103 に示した。

All Ixe AS では、ベースライン後の ALT 及び AST の値が基準値上限の 10 倍以上となった被験者はいなかった。

ALT：1 例（0.2%）でベースライン後の ALT が基準値上限の 5 倍以上となった。

AST：3 例（0.5%）でベースライン後の AST が基準値上限の 5 倍以上となった。

- 1 例の被験者は、ALT 及び AST のベースライン後の最大値が基準値上限の 5 倍以上 10 倍未満となった（Primary AS PC において、報告された症例と同一である：本被験者の叙述を第 2.7.4.7.1 項に記載した）。

ビリルビン：9 例（1.4%）でベースライン後のビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍以上となった。このうち 1 例は基準値上限の 2 倍以上であった。

肝機能検査値でわずかな上昇が認められたほとんどの被験者で、イキセキズマブの投与を継続し、肝機能検査値は改善した。また、上昇が継続した被験者においては、併用薬の使用等の他の理由が考えられた。

肝毒性の評価：薬剤性の肝損傷の基準（ALT が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上）に合致した被験者はいなかった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Figure ISS.4.13）。

4MSU の All Ixe AS での肝機能検査値の各パラメータのカットオフ値（ALT 及び AST：基準値上限の 3 倍以上、5 倍以上、10 倍以上、ビリルビン：基準値上限の 1.5 倍以上、2 倍以上）を超えた異常値が認められた被験者の割合を 5.3.5.3.3-4 month safety update Table 4.17 に示した。

ALT：2 例（0.3%）でベースライン後の ALT が基準値上限の 5 倍以上となった。ベースライン後の ALT の値が基準値上限の 10 倍以上となった被験者はいなかった。

AST：4 例（0.6%）でベースライン後の AST が基準値上限の 5 倍以上となった。このうち 1 例（0.2%）はベースライン後の AST が基準値上限の 10 倍以上であった。

ビリルビン：9 例（1.4%）でベースライン後のビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍以上となった。このうち 1 例（0.2%）は基準値上限の 2 倍以上であった。

肝機能検査値でわずかな上昇が認められたほとんどの被験者で、イキセキズマブの投与を継続し、肝機能検査値は改善した。また、上昇が継続した被験者においては、併用薬の使用等の他の理由が考えられた。

肝毒性の評価：薬剤性の肝損傷の基準（ALT が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上）に合致した被験者はいなかった（5.3.5.3.3-4 month safety update Figure 7.9）。

2.7.4.3.3.3 結論

Primary AS PC において、肝機能検査値のベースライン時からベースライン後の最終観察時の変化量は小さく、臨床的に意味があるものではなかった。また、肝機能検査値の各パラメータのカットオフ値を超えた異常例の割合は、IXE80 mg Q2W 群及び IXE80 mg Q4W 群とプラセボ群の間で差はなかった。大部分の被験者は ALT、AST 又は総ビリルビンの値が他のカテゴリーに変化することはなかった。

All Ixe AS（申請時）では、ベースライン後の ALT 及び AST の値が基準値上限の 10 倍以上となった被験者は認められなかった。また、薬剤性の肝損傷の基準に合致した被験者も認められなかった。All Ixe AS（4MSU）では、ベースライン後の AST が基準値上限の 10 倍以上となった被験者が 1 例に認められたが、薬剤性の肝損傷の基準に合致した被験者は認められなかった。

以上から、肝機能検査の結果は、Primary AS PC 及び All Ixe AS（4MSU 含む）で同様であり、既提出申請資料（Ixe Ps /PsA）第 2.7.4 項及び既提出申請資料（Q2W）第 2.7.4 項と一貫していた。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 Primary AS PC

Primary AS PC では、盲検投与期間を通して、バイタルサインと体重は安定していた。バイタルサインと体重について、いずれの投与群でもプラセボ群に比べベースライン時からベースライン後の最終観察時までの変化量に臨床的に意味のある変動は認められなかった（5.3.5.3.2- Integrated Summary of Safety Table ISS.4.104）。ベースライン後のバイタルサイン及び体重がいずれかの時点で高値を示した被験者及び低値を示した被験者の割合は、いずれの投与群でもプラセボ群に比べ臨床的に意味のある違いは認められなかった（5.3.5.3.2- Integrated Summary of Safety Table ISS.4.105）。

2.7.4.4.2 All Ixe AS

All Ixe AS では、ベースライン後のバイタルサイン及び体重がいずれかの時点で高値を示した被験者及び低値を示した被験者の割合に臨床的に意味のある所見は認められなかった（5.3.5.3.2- Integrated Summary of Safety Table ISS.4.106）。

4MSU の All Ixe AS では、ベースライン後のバイタルサイン及び体重がいずれかの時点で高値を示した被験者及び低値を示した被験者の割合に臨床的に意味のある所見は認められなかった（5.3.5.3.3-4 month safety update Table 7.55）。

2.7.4.4.3 結論

Primary AS PC では、バイタルサイン及び体重に関する結果にイキセキズマブ群とプラセボ群の間で臨床的に意味のある違いはなかった。バイタルサイン及び体重の結果は、Primary AS PC 及び All Ixe AS（4MSU 含む）で同様であり、既提出申請資料（Ixe Ps /PsA）第 2.7.4 項及び既提出申請資料（Q2W）第 2.7.4 項と一貫していた。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

方法

Primary AS PC の以下の部分集団について、部分集団解析を実施した：

- 人口統計学の部分集団
 - 性別（男性、女性）
 - 年齢（65 歳未満、65 歳以上 74 歳以下、75 歳以上）
 - 体重 [3 グループ設定：（1）100 kg 未満、100 kg 以上、（2）80 kg 未満、80 kg 以上 100 kg 未満、100 kg 以上、（3）60 kg 未満、60 kg 以上]
 - BMI [過少体重（18.5 kg/m² 未満）、正常（18.5 kg/m² 以上 25 kg/m² 未満）、過体重（25 kg/m² 以上 30 kg/m² 未満）、肥満（30 kg/m² 以上 40 kg/m² 未満）、極度の肥満（40 kg/m² 以上）]
 - 民族：ヒスパニック／ラテン、非ヒスパニック／非ラテン
 - 人種：アメリカンインディアン／アラスカ先住民、アジア人、黒人／アフリカ系アメリカ人、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島の住民、白人、又は多人種
- 地理的地域の部分集団
 - アジア、北米、欧州、アフリカ、オーストラリア、中米／南米
 - 米国又は米国以外

部分集団解析は、1 件以上の TEAE を発現した被験者の割合及び部分集団解析用に事前に規定した注目すべき有害事象である感染症、アレルギー反応／過敏症及び注射部位反応（HLT）について実施した。統計学的に有意であった所見を含め、得られたすべての所見について臨床的重要性に基づき解析結果を評価した。

結果

内因性要因に関する部分集団で、特定の傾向が見られた部分集団はなかった

- 性別： TEAE のプロファイルは性別による影響を受けなかった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Figure ISS.4.14～Figure ISS.4.21）。全有害事象の発現頻度及び最もよく見られた有害事象の器官別大分類は、男女ともプラセボ群も含めたすべての投与群で同様であった。
- 年齢： 年齢カテゴリー別の有害事象の概要を Primary AS PC は 5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.107 に、All Ixe AS は 5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.108 に示した。TEAE のプロファイルは年齢による影響を受けなかった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Figure ISS.4.14～Figure ISS.4.21）。高齢の被験者（65 歳以上、34 例）の TEAE のタイプは、概してプラセボ群も含めたすべての投与群の 65 歳未満の被験者と同様であり、部分集団に特異的な有害事象や重篤な有害事象は認められなかった。
- 体重： 全体的に、TEAE プロファイルは体重の影響を受けず（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Figure ISS.4.14～Figure ISS.4.21）、概してすべての投与群で同様であった。

- BMI：TEAE プロファイルは BMI の影響を受けず（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Figure ISS.4.14～Figure ISS.4.21）、概してすべての投与群で同様であった。
- 民族及び人種：TEAE プロファイルは民族及び人種の影響を受けなかった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Figure ISS.4.14～Figure ISS.4.21）。全 TEAE 及び器官別大分類に民族又は人種に関連した傾向は認められなかった。
- 地理的地域：全体的に、TEAE プロファイルは地理的地域の影響を受けなかった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Figure ISS.4.14～Figure ISS.4.21）。

2.7.4.5.2 外因性要因

方法

Primary AS PC の以下の部分集団について、部分集団解析を実施した：

- cDMARD（メトトレキサート、サラゾスルファピリジン又はヒドロキシクロロキン）の併用：あり、なし
- NSAID（COX-2 阻害薬を含む）の併用：あり、なし
- 経口コルチコステロイド剤の併用：あり、なし
- 鎮痛薬（全身性オピオイド又は抗炎症作用を持たない短時間作用型鎮痛薬）の併用：あり、なし（事後解析として実施）

部分集団解析は、1 件以上の TEAE を発現した被験者の割合及び部分集団解析用に事前に規定した注目すべき有害事象である感染症、アレルギー反応／過敏症及び注射部位反応（HLT）について実施した。統計学的に有意であった所見を含め、得られたすべての所見について臨床的重要性に基づき解析結果を評価した。

結果

外因性要因に関する部分集団で、特定の傾向が見られた部分集団はなかった。

- cDMARD の併用：TEAE プロファイルは cDMARD（メトトレキサート、サラゾスルファピリジン又はヒドロキシクロロキン）の併用による影響を受けなかった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Figure ISS.4.14～Figure ISS.4.21）。
- NSAID の併用：TEAE プロファイルは NSAID の併用による影響を受けなかった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Figure ISS.4.14～Figure ISS.4.21）。
- 経口コルチコステロイド剤の併用：TEAE プロファイルは経口コルチコステロイド剤の併用による影響を受けなかった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Figure ISS.4.14～Figure ISS.4.21）。
- 鎮痛薬の併用：TEAE プロファイルは鎮痛薬の併用による影響を受けなかった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Figure ISS.4.14～Figure ISS.4.21）。

2.7.4.5.3 初回投与量別の有害事象

RHBV 試験と RHBW 試験、及び Primary AS PC では、イキセキズマブの初回投与量（第 0 週時の 160 mg と 80 mg）において、TEAE（高度の有害事象）、重篤な有害事象、治験薬の投与中

止に至った有害事象及び事前に規定した注目すべき有害事象の割合に大きな差はなく、全体としての安全性プロファイルに影響を与えなかった（表 2.7.4.5-1 及び表 2.7.4.5-2）。

注射部位反応（HLT）は、イキセキズマブによる治療の最初の数週間に最もよく見られる事前に規定した注目すべき有害事象であることから、イキセキズマブの初回投与量が第 0 週時から第 4 週時までの注射部位反応（HLT）の発現頻度に及ぼす影響を追加解析で検討した。1 件以上の注射部位反応（HLT）を発現した被験者の割合は、IXE80 mg Q2W 群の初回投与量が 160 mg であった被験者では 12 例（13.6%）で、初回投与量が 80 mg であった被験者では 6 例（6.5%）であった。一方、IXE80 mg Q4W 群の初回投与量が 160 mg であった被験者では 2 例（2.2%）で、初回投与量が 80 mg であった被験者では 6 例（5.9%）であり、一貫した傾向は認められなかった。以上のことから、被験者数は少ないものの、第 0 週における 80 mg の追加投与は、治療開始後 4 週間の注射部位反応（HLT）の発現に影響を与えないことが示唆された（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.109）。

表 2.7.4.5-1 盲検投与期間（第 0～16 週時）の試験別、開始用量別の有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Treatment Group	Study I1F-MC-RHBV				Study I1F-MC-RHBW				Primary AS PC			
	IXE Q4W/ 80S N=42	IXE Q4W/ 160S N=39	IXE Q2W/ 80S N=45	IXE Q2W/ 160S N=38	IXE Q4W/ 80S N=60	IXE Q4W/ 160S N=54	IXE Q2W/ 80S N=48	IXE Q2W/ 160S N=50	IXE Q4W/ 80S N=102	IXE Q4W/ 160S N=93	IXE Q2W/ 80S N=93	IXE Q2W/ 160S N=88
Category, n (%)												
Patients with ≥1 TEAE	15 (35.7)	22 (56.4)	19 (42.2)	18 (47.4)	40 (66.7)	33 (61.1)	25 (52.1)	34 (68.0)	55 (53.9)	55 (59.1)	44 (47.3)	52 (59.1)
Mild	12 (28.6)	12 (30.8)	14 (31.1)	15 (39.5)	22 (36.7)	12 (22.2)	9 (18.8)	14 (28.0)	34 (33.3)	24 (25.8)	23 (24.7)	29 (33.0)
Moderate	3 (7.1)	10 (25.6)	4 (8.9)	2 (5.3)	15 (25.0)	20 (37.0)	13 (27.1)	19 (38.0)	18 (17.6)	30 (32.3)	17 (18.3)	21 (23.9)
Severe	0	0	1 (2.2)	1 (2.6)	3 (5.0)	1 (1.9)	3 (6.3)	1 (2.0)	3 (2.9)	1 (1.1)	4 (4.3)	2 (2.3)
Death	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.1)	0
Patient with ≥1 SAE	0	1 (2.6)	1 (2.2)	0	2 (3.3)	2 (3.7)	2 (4.2)	1 (2.0)	2 (2.0)	3 (3.2)	3 (3.2)	1 (1.1)
Discontinuation due to AE	0	0	2 (4.4)	1 (2.6)	5 (8.3)	5 (9.3)	2 (4.2)	1 (2.0)	5 (4.9)	5 (5.4)	4 (4.3)	2 (2.3)

Abbreviations: 160S = 160 mg starting dose at Week 0; 80S = 80 mg starting dose at Week 0; AE = adverse event; ISS = Integrated Summary of Safety; IXE Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; Primary AS PC = Primary Radiographic axSpA Placebo-Controlled Integrated Analysis Set; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: Patients may be counted in more than 1 category. Event types are not mutually exclusive; for example, deaths are displayed separately but are also counted among SAEs. Patients with multiple occurrences of the same event are categorized by the highest severity.

Source: ISS, Table ISS.4.110.

表 2.7.4.5-2 盲検投与期間（第 0～16 週時）の試験別、開始用量別の事前に規定した注目すべき有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Treatment Group	Study IIF-MC-RHBV				Study IIF-MC-RHBW				Primary AS PC			
	IXE Q4W/ 80S N=42	IXE Q4W/ 160S N=39	IXE Q2W/ 80S N=45	IXE Q2W/ 160S N=38	IXE Q4W/ 80S N=60	IXE Q4W/ 160S N=54	IXE Q2W/ 80S N=48	IXE Q2W/ 160S N=50	IXE Q4W/ 80S N=102	IXE Q4W/ 160S N=93	IXE Q2W/ 80S N=93	IXE Q2W/ 160S N=88
AESL, n (%)												
Infections	6 (14.3)	10 (25.6)	9 (20.0)	8 (21.1)	20 (33.3)	14 (25.9)	8 (16.7)	15 (30.0)	26 (25.5)	24 (25.8)	17 (18.3)	23 (26.1)
Cytopenias	0	1 (2.6)	0	0	0	0	0	2 (4.0)	0	1 (1.1)	0	2 (2.3)
Allergic Reactions/ Hypersensitivities	1 (2.4)	2 (5.1)	2 (4.4)	1 (2.6)	3 (5.0)	0	2 (4.2)	4 (8.0)	4 (3.9)	2 (2.2)	4 (4.3)	5 (5.7)
Potential anaphylaxis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Non-anaphylaxis	1 (2.4)	2 (5.1)	2 (4.4)	1 (2.6)	3 (5.0)	0	2 (4.2)	4 (8.0)	4 (3.9)	2 (2.2)	4 (4.3)	5 (5.7)
Injection Site Reactions (HLT)	1 (2.4)	2 (5.1)	7 (15.6)	4 (10.5)	7 (11.7)	2 (3.7)	5 (10.4)	11 (22.0)	8 (7.8)	4 (4.3)	12 (12.9)	15 (17.0)
Cerebro-Cardiovascular Events	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0
MACE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Malignancies	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.1)	0	0
Hepatic Events (narrow terms)	0	2 (5.1)	0	2 (5.3)	2 (3.3)	3 (5.6)	1 (2.1)	0	2 (2.0)	5 (5.4)	1 (1.1)	2 (2.3)
Depression	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	1 (2.0)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
Suicide	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0
IBD	0	0	1 (2.2)	0	2 (3.3)	1 (1.9)	0	0	2 (2.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0
Specific IBD (narrow terms) ^a	0	0	1 (2.2)	0	1 (1.7)	1 (1.9)	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0
Non-specific IBD (broad terms) ^b	0	0	0	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0
Interstitial Lung Disease	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

トルツ皮下注（強直性脊椎炎）

Abbreviations: 160S = 160 mg starting dose at Week 0; 80S = 80 mg starting dose at Week 0; AESI = adverse events of special interest; HLT = high level term; IBD = inflammatory bowel disease; ISS = Integrated Summary of Safety; IXE Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; MACE = major adverse cerebro-cardiovascular event; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; Primary AS PC = Primary Radiographic axSpA Placebo-Controlled Integrated Analysis Set; PT = Preferred Term.

^a The following IBD-specific terms (narrow terms) were reported: colitis ulcerative, Crohn's disease, and proctitis ulcerative.

^b The following IBD-non-specific terms (broad terms) were reported: colitis.

Source: ISS, Table ISS.4.110, RHBW CSR Section 12.3.3.2.9.

2.7.4.5.4 薬物相互作用

イキセキズマブに他の薬物との既知の相互作用はない。RHBV 試験及び RHBW 試験より得られたデータの AS 患者集団の母集団薬物動態解析において、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、イキセキズマブのクリアランスに影響を及ぼさなかった（第 2.7.2 項参照）。

2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用

方法

妊娠及び授乳中の女性は臨床試験への組み入れから除外している。しかし、被験者や被験者のパートナーの妊娠例が報告された場合、治験依頼者は、報告から約 1 ヶ月後又は想定される出産日に、治験担当施設に妊娠の経過情報の記入用紙を送付した。この情報には、過去の妊娠歴、その経過、妊娠異常に関するリスク因子、併用薬、母体の合併症及び治療、新生児／幼児の情報、治験担当医師による治験薬との因果関係が含まれる。先天異常が確認された場合はさらに詳細な報告が求められる。妊娠や出生児の情報は重要であるため、これらの情報を得るための継続的なフォローアップを行っている。

結果

本承認申請のデータカットオフ日時点の累積で、女性被験者で妊娠例はなく、イキセキズマブの投与を受けた男性被験者のパートナー 3 名の妊娠が、被験者の試験参加期間中に認められた。データカットオフ日時点で、すべての結果はまだ得られていないが、父親に有害事象は認められておらず、妊娠したパートナーにも妊娠合併症は認められていない。

4MSU のデータカットオフ日時点で、上記 3 件の妊娠のうち 1 件について以下の追加情報が得られた。なお、他の 2 件については追加の情報は得られていない。

- イキセキズマブの曝露期間：妊娠の第 1 及び第 2 三半期
- パートナーの経過：4MSU のデータカットオフ日時点で、乳房線維腫は認められるものの、妊娠経過は良好
- パートナーの超音波検査で妊娠が判明したあと約 1.5 ヶ月で、男性被験者は治験薬の投与を中止した。
- 男性被験者及び胎児に有害事象は報告されていない。

さらに、イキセキズマブの投与を受けた男性被験者のパートナー 2 名の妊娠が、上記 3 件に加えて確認された。このうち 1 名では、男性被験者の投与開始から約 5.5 ヶ月後にパートナーが妊娠し、男性被験者の有害事象、妊娠したパートナーの妊娠合併症、及び胎児の異常は報告されていない。別の 1 名では、男性被験者の盲検投与期間の投与開始後に、時期は不明であるがパートナーが妊娠した。本件では、これ以上の情報は得られていない。

結論

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

2.7.4.5.6 過量投与

イキセキズマブの単回投与用の注入器は、過量投与の可能性を最小限にする。過量投与には複数回の追加注射が必要であると考えられるため、偶発的過量投与の可能性は重大なリスクとは考えられない。

All Ixe AS では、639 例がイキセキズマブに曝露しており、1 回以上の皮下注射により投与された。

本承認申請のためのデータカットオフ日時点で、3 例がイキセキズマブの解析計画書に規定されている過量投与（治験実施計画書に規定されている同じ時点での注射回数より多くの注射を受けた）に該当することが確認されたが、安全性に懸念がある症例は認められなかった（5.3.5.3.2-Integrated Summary of Safety Table ISS.4.111）。

なお、4MSU では、過量投与に関する追加の情報は得られていない。

2.7.4.5.7 薬物乱用

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

2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象

RHBV 試験及び RHBW 試験は、本承認申請のためのデータカットオフ日時点でともに実施中である。そのため、後観察期間の安全性データは不十分であり、反跳現象については予備的な観察のみ可能である。発現した事象の追跡調査により、反跳現象の可能性が示唆される 1 例が確認された。

上記 1 例の被験者は IXE80 mg Q4W 群の 61 歳の白人男性で、第 2 週に潰瘍性大腸炎を発現して治験薬の投与を中止したが、治験薬最終投与の約 5 ヶ月後に軽度の両側膝関節痛を発現した。両側膝関節痛は治験薬最終投与の約 9 ヶ月後（データカットオフ日時点）で回復中であった。

2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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

2.7.4.5.10 日本部分集団の結果

日本人被験者は RHBV 試験に登録され、RHBW 試験には登録されていないことから、日本部分集団の成績として本項では RHBV 試験の結果を記載する。

2.7.4.5.10.1 RHBV 試験（16 週時）

2.7.4.5.10.1.1 被験者の内訳

全体集団の盲検投与期間の被験者の内訳については、第 2.7.6.1.2.1 項に示した。

日本部分集団の被験者は、本試験の盲検投与期間に合計 7 例（IXE80 mg Q4W 群：1 例、IXE80 mg Q2W 群：0 例、アダリムマブ群：3 例、プラセボ群：3 例）が無作為化され、ITT 解析対象集団に含まれた。全例が盲検投与期間を完了し、中止例はいなかった。全例が 1 回以上の治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団に含まれた。

2.7.4.5.10.1.2 被験者背景

全体集団及び日本部分集団の、盲検投与期間の人口統計学的データ及びベースライン特性を表 2.7.3.3-8 及び第 2.7.3.3.2.2 項に示した。全体集団の盲検投与期間の人口統計学的データ及びベースライン特性については、第 2.7.6.1.2.2 項に記載した。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は、概ね全体集団と類似していた。

2.7.4.5.10.1.3 治験薬への曝露

全体集団及び日本部分集団の、盲検投与期間の治験薬への曝露状況を表 2.7.4.5-3 に示した。

全体集団では、安全性解析対象集団を対象とした盲検投与期間の平均曝露期間は IXE80 mg Q4W 群で 111.8 日、IXE80 mg Q2W 群で 112.9 日、アダリムマブ群で 112.5 日及びプラセボ群で 113.7 日であった。総曝露期間は IXE80 mg Q4W 群（81 例）で 24.8 人年、IXE80 mg Q2W 群（83 例）で 25.7 人年、アダリムマブ群で 27.7 人年及びプラセボ群で 26.8 人年であった。盲検投与期間の平均曝露期間及び総曝露期間はいずれも投与群間で同様であった（RHBV 試験総括報告書第 12.1 項）。

- 日本部分集団では、安全性解析対象集団を対象とした盲検投与期間の平均曝露期間は IXE80 mg Q4W 群で 113.0 日、アダリムマブ群で 115.7 日及びプラセボ群で 112.7 日であった。総曝露期間は IXE80 mg Q4W 群（1 例）で 0.3 人年、アダリムマブ群（3 例）で 1.0 人年及びプラセボ群（3 例）で 0.9 人年であった。

表 2.7.4.5-3 試験薬への曝露（盲検投与期間、安全性解析対象集団）（RHBV 試験）

	Overall Population				Japan			
	PBO (N=86)	ADA40 Q2W (N=90)	IXE80 Q4W (N=81)	IXE80 Q2W (N=83)	PBO (N=3)	ADA40 Q2W (N=3)	IXE80 Q4W (N=1)	IXE80 Q2W (N=0)
Days of Exposure, n (%)								
>0	86 (100.0)	90 (100.0)	81 (100.0)	83 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	1 (100.0)	NA
≥7	86 (100.0)	90 (100.0)	81 (100.0)	83 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	1 (100.0)	NA
≥14	86 (100.0)	90 (100.0)	81 (100.0)	83 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	1 (100.0)	NA
≥30	86 (100.0)	89 (98.9)	81 (100.0)	83 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	1 (100.0)	NA
≥60	86 (100.0)	89 (98.9)	80 (98.8)	83 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	1 (100.0)	NA
≥90	86 (100.0)	89 (98.9)	78 (96.3)	82 (98.8)	3 (100.0)	3 (100.0)	1 (100.0)	NA
≥120	4 (4.7)	5 (5.6)	2 (2.5)	2 (2.4)	0	1 (33.3)	0	NA
Mean days exposure	113.7	112.5	111.8	112.9	112.7	115.7	113.0	NA
Total Patient-Years	26.8	27.7	24.8	25.7	0.9	1.0	0.3	NA

Abbreviations: ADA40Q2W = Adalimumab 40 mg every 2 weeks; IXE = ixekizumab; IXE80Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; IXE80Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo.

Note: Total patient-years are calculated as sum of duration of exposure in days (for all patients in treatment group)/365.25.

Source: RHBV CSR Table 14.74, RHBV CSR addendum Table RHBV 5.10.

2.7.4.5.10.1.4 有害事象

2.7.4.5.10.1.4.1 有害事象の要約

全体集団及び日本部分集団における、盲検投与期間の有害事象の発現状況を表 2.7.4.5-4 に示した。

- 日本部分集団では、TEAE が IXE80 mg Q4W 群 1 例（100.0%）、アダリムマブ群 2 例（66.7%）、プラセボ群 3 例（100.0%）に認められた。認められた TEAE は全て軽度であり、死亡例、重篤な有害事象発現例及び治験薬の投与中止に至った有害事象発現例は、いずれの投与群にも認められなかった。

なお、自己投与を経験した被験者が 4 例（アダリムマブ群 3 例、プラセボ群 1 例）いた。

日本人部分集団の被験者に発現した全ての有害事象の一覧を、自己投与の割合とともに表 2.7.4.5-5 に示した。

表 2.7.4.5-4 有害事象の概要（盲検投与期間、安全性解析対象集団）（RHBV 試験）

	Overall Population				Japan			
	PBO (N=86)	ADA40 Q2W (N=90)	IXE80 Q4W (N=81)	IXE80 Q2W (N=83)	PBO (N=3)	ADA40 Q2W (N=3)	IXE80 Q4W (N=1)	IXE80 Q2W (N=0)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
TEAE	34 (39.5)	44 (48.9)	34 (42.0)	36 (43.4)	3 (100.0)	2 (66.7)	1 (100.0)	NA
Severity ^a								
Mild	22 (25.6)	28 (31.1)	22 (27.2)	28 (33.7)	3 (100.0)	2 (66.7)	1 (100.0)	NA
Moderate	11 (12.8)	14 (15.6)	12 (14.8)	6 (7.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
Severe	1 (1.2)	2 (2.2)	0 (0)	2 (2.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
Death	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
SAE	0 (0)	3 (3.3)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
TEAE related to study treatment	14 (16.3)	11 (12.2)	10 (12.3)	13 (15.7)	3 (100.0)	2 (66.7)	1 (100.0)	NA
Discontinuation due to AE (including death)	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	3 (3.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
TEAE of special interest								
Hepatic	1 (1.2)	2 (2.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0)	NA
Cytopenias	1 (1.2)	2 (2.2)	1 (1.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
Infections	13 (15.1)	19 (21.1)	16 (19.8)	17 (20.5)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	NA
Allergic reactions/hypersensitivities	1 (1.2)	4 (4.4)	3 (3.7)	3 (3.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
Potential Anaphylaxis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
Non-anaphylaxis	1 (1.2)	4 (4.4)	3 (3.7)	3 (3.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
Injection-site reactions	4 (4.7)	7 (7.8)	3 (3.7)	11 (13.3)	3 (100.0)	1 (33.3)	0 (0)	NA
Cerebro-cardiovascular events	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
Malignancies	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
Depressions	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
Inflammatory bowel disease	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
Interstitial lung disease	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA

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; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an event that first occurred or worsened in severity after baseline and on or prior to the date of the last visit within the study period.

Note: The TEAE's relationship to study treatment is judged by the investigator.

Note: Patients with multiple occurrences of these categories are counted once for each category. Patients may be counted in more than one category. Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.

Note: Percentage is calculated by $n/N \times 100\%$.

a - Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.

Source: For Overall Population, RHBV CSR Table RHBV.14.75.; For Japanese, j_t_aesm_safety_db.rtf

表 2.7.4.5-5 日本部分集団の被験者で発現した有害事象及び自己投与の割合の一覧
（盲検投与期間、安全性解析対象集団）（RHBV 試験）

Blinded Treatment Dosing Period (自己投与した回数 の割合)	基本語	PT term
PBO (0%)	注射部位反応（17 件）	Injection site reaction (17 events)
PBO (0%)	注射部位反応（16 件）、末梢性 浮腫（2 件）、発熱、肝酵素上 昇、不規則月経	Injection site reaction (16 events), Oedema peripheral (2 events), Pyrexia, Hepatic enzyme increased, Menstruation irregular
PBO (82%)	注射部位疼痛、浮動性めまい	Injection site pain, Dizziness
ADA (82%)	なし	None
ADA (82%)	注射部位反応（3 件）、アスパラ ギン酸アミノトランスフェラーゼ 増加、アラニンアミノトランスフ ェラーゼ増加	Injection site reaction (3 events), Aspartate aminotransferase increased, Alanine aminotransferase increased
ADA (94%)	下痢、難聴、インフルエンザ	Diarrhoea, Deafness, Influenza
IXEQ4W (0%)	そう痒症	Pruritus

Abbreviations: ADA = Adalimumab 40 mg Q2W; IXEQ4W = Ixekizumab 80 mg Q4W.

Note: MedDRA Version 21.0.

Source: RHBV j_l_exp.rtf, l_ae.rtf

2.7.4.5.10.1.4.2 比較的良好に見られる有害事象

全体集団の、盲検投与期間中に発現した治験薬との因果関係を問わない TEAE 及び因果関係を否定できない TEAE をそれぞれ第 2.7.6.1.2.5.1.3 項及び第 2.7.6.1.2.5.1.5 項に示した。

- 日本部分集団で発現した治験薬との因果関係を問わない TEAE 及び因果関係を否定できない TEAE は表 2.7.4.5-6 に示した。

日本部分集団における IXE80 mg Q4W 群 1 例では、1 例が軽度のそう痒症が認められ、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

表 2.7.4.5-6 日本部分集団の因果関係を問わない TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE（盲検投与期間、安全性解析対象集団）（RHBV 試験）

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		PBO (N=3)	ADA40Q2W (N=3)	IXE80Q4W (N=1)	IXE80Q2W (N=0)	PBO (N=3)	ADA40Q2W (N=3)	IXE80Q4W (N=1)	IXE80Q2W (N=0)
有害事象発現例数 (%)		3 (100.0)	2 (66.7)	1 (100.0)	NA	3 (100.0)	2 (66.7)	1 (100.0)	NA
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	NA	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	NA
そう痒症	Pruritus	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	NA	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	NA
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	NA
難聴	Deafness	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	NA
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	NA
下痢	Diarrhoea	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	NA
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	3 (100.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	NA	3 (100.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	NA
注射部位疼痛	Injection site pain	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
注射部位反応	Injection site reaction	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	NA	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	NA
末梢性浮腫	Oedema peripheral	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
発熱	Pyrexia	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	NA
インフルエンザ	Influenza	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	NA
臨床検査	Investigations	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
肝酵素上昇	Hepatic enzyme increased	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
神経系障害	Nervous system disorders	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
浮動性めまい	Dizziness	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
不規則月経 ^{*b}	Menstruation irregular ^{*b}	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA

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.

事象名：MedDRA ver20.1

因果関係の判定基準：因果関係は、「なし」、「あり」の2段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

*a: 男性特異的な事象に対する分母：N=2 (PBO), N=2 (ADA40Q2W), N=1 (IXE80Q4W), N=0 (IXE80Q2W)

*b: 女性特異的な事象に対する分母：N=1 (PBO), N=1 (ADA40Q2W), N=0 (IXE80Q4W), N=0 (IXE80Q2W)

Date: 20■■■■

2.7.4.5.10.1.4.3 死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

全体集団の死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象については、第 2.7.6.1.2.5.1.6 項及び第 2.7.6.1.2.5.1.7 項に示した。

- 日本部分集団では、死亡例、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.4.5.10.1.4.4 事前に規定した注目すべき有害事象

全体集団の事前に規定した注目すべき有害事象については、第 2.7.4.2.7.2 項に示した。

- 日本部分集団における IXE80 mg Q4W 群では、事前に規定した注目すべき有害事象は認められなかった。

2.7.4.5.10.1.5 免疫原性

全体集団の TE-ADA 発現状況及び TE-ADA 状態別の有害事象の発現割合を RHBV 試験総括報告書（16 週） [5.3.5.1.1.1-RHBV Clinical Study Report (Week 16)] に示した。

- 日本部分集団では、盲検投与期間のいずれの時点でも、すべての投与群で TE-ADA 陽性は認められなかった。

2.7.4.5.10.1.6 臨床検査値

2.7.4.5.10.1.6.1 血液学的検査値

全体集団の血液学的検査値については、RHBV 試験総括報告書（16 週） [5.3.5.1.1.1-RHBV Clinical Study Report (Week 16)] に示した。

- 日本部分集団において、ベースラインから盲検投与期間中のベースライン後の最終観察時点までの血液学的検査値に顕著な変動は認められなかった。
- 日本部分集団における IXE80 mg Q4W 群 1 例では、ベースラインから盲検投与期間中のベースライン後の最終観察時点で、白血球数、リンパ球数、好中球数、及び血小板数が CTCAE のより高いグレードにカテゴリーが変化した被験者は認められなかった。

2.7.4.5.10.1.6.2 生化学検査値

全体集団の、生化学検査値については、RHBV 試験総括報告書（16 週） [5.3.5.1.1.1-RHBV Clinical Study Report (Week 16)] に示した。

- 日本部分集団において、ベースラインから盲検投与期間中のベースライン後の最終観察時点までの生化学検査値に顕著な変動は認められなかった。

2.7.4.5.10.1.6.3 肝機能検査値

全体集団の、肝機能検査値については、RHBV 試験総括報告書（16 週） [5.3.5.1.1.1-RHBV Clinical Study Report (Week 16)] に示した。

- 日本部分集団において、ベースラインから盲検投与期間中のベースライン後の最終観察時点までの肝機能検査値に顕著な変動は認められなかった。

2.7.4.5.10.1.7 バイタルサイン、身体的所見及びその他の安全性に関する所見

全体集団の、バイタルサイン及び体重のベースラインからベースライン後の最終観察時点までの変化及び治療後のいずれかの時点のバイタルサイン及び体重の高値又は低値の被験者の割合について、RHBV 試験総括報告書（16 週） [5.3.5.1.1.1-RHBV Clinical Study Report (Week 16)] に示した。

- 日本部分集団のバイタルサイン及び体重は、すべての投与群で盲検投与期間中を通じて安定していた。

2.7.4.5.10.1.8 結論

日本部分集団の被験者数は少数であったが、盲検投与期間中の日本部分集団において、TEAE は全てが軽度で、死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例は認められなかった。また、事前に規定した注目すべき有害事象及び免疫原性に関する重要な安全性所見は認められなかった。日本部分集団の臨床検査値、バイタルサイン及び体重は、すべての投与群において安定していた。日本部分集団特有の問題は認められず、自己投与の経験した被験者においても、新たな安全性所見は認められなかった。これらの日本部分集団の結果は、全体集団の結果と同様であった。

2.7.4.5.10.2 RHBV 試験（継続投与期間：16～52 週）

RHBV 試験の継続投与期間の安全性の成績は第 2.7.6.1.2.5.2 項に示した。ここでは、継続投与期間に基づく日本部分集団の安全性の試験成績を示す。

2.7.4.5.10.2.1 被験者の内訳

全体集団の継続投与期間の被験者の内訳については、第 2.7.6.1.2.5.2 項に示した。

- 日本部分集団の被験者の盲検投与期間を完了した 7 例は、全例が継続投与期間解析対象集団に含まれた。
- アダリムマブ群の 3 例のうち 2 例は IXE80 mg Q4W 群、1 例は IXE80 mg Q2W 群に再割り付けされ、プラセボ群の 3 例は IXE80 mg Q4W 群に再割り付けされた。したがって、投与が継続された IXE80 mg Q4W 群の 1 例も含め、継続投与期間の IXE80 mg Q4W 群（IXE80 mg Q4W 併合群）は 6 例、継続投与期間の IXE80 mg Q2W 群（IXE80 mg Q2W 併合群）は 1 例となった。7 例全例が継続投与期間を完了し、治験を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.4.5-7 被験者の内訳（継続投与期間）（RHBV 試験）

Overall Population								
	PBO/ IXE80Q4W (N=42) n (%)	PBO/ IXE80Q2W (N=44) n (%)	ADA40Q2W/ IXE80Q4W (N=44) n (%)	ADA40Q2W/ IXE80Q2W (N=42) n (%)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=78) n (%)	IXE80Q2W/ IXE80Q2W (N=79) n (%)	Total IXE80Q4W (N=164) n (%)	Total IXE80Q2W (N=165) n (%)
Completed study treatment	42 (100.0)	41 (93.2)	42 (95.5)	38 (90.5)	72 (92.3)	74 (93.7)	156 (95.1)	153 (92.7)
Discontinued study treatment	0	3 (6.8)	2 (4.5)	4 (9.5)	6 (7.7)	5 (6.3)	8 (4.9)	12 (7.3)
Reason for study treatment discontinuation								
Adverse event	0	2 (4.5)	1 (2.3)	2 (4.8)	1 (1.3)	2 (2.5)	2 (1.2)	6 (3.6)
Lack of efficacy	0	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.6)	0
Withdrawal by subject	0	1 (2.3)	0	2 (4.8)	5 (6.4)	3 (3.8)	5 (3.0)	6 (3.6)
Japan Sub population								
	PBO/ IXE80Q4W (N=3) n (%)	PBO/ IXE80Q2W (N=0) n (%)	ADA40Q2W/ IXE80Q4W (N=2) n (%)	ADA40Q2W/ IXE80Q2W (N=1) n (%)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=1) n (%)	IXE80Q2W/ IXE80Q2W (N=0) n (%)	Total IXE80Q4W (N=6) n (%)	Total IXE80Q2W (N=1) n (%)
Completed study treatment	3 (100.0)	0	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0	6 (100.0)	1 (100.0)
Discontinued study treatment	0	0	0	0	0	0	0	0

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: Percentage is calculated by $n/N \times 100\%$.

Source: RHBV Clinical Study Report (52 week) Table RHBV.14.2., RHBV CSR addendum (52 week) Table RHBV.5.1.

2.7.4.5.10.2.2 治験薬への曝露

全体集団及び日本部分集団の、継続投与期間の治験薬への曝露状況を表 2.7.4.5-8 及び表 2.7.4.5-9 に示した。

- 日本部分集団では、継続投与期間解析対象集団を対象とした継続投与期間の平均曝露期間は IXE80 mg Q4W 併合群で 245.2 日及び IXE80 mg Q2W 併合群で 225.0 日であった。総曝露期間は IXE80 mg Q4W 併合群（6 例）で 4.0 人年及び IXE80 mg Q2W 併合群（1 例）で 0.6 人年であった。

表 2.7.4.5-8 全体集団のイクセキズマブの曝露量の要約 [RHBV 試験、継続投与期間（16～52 週）]

Overall population								
Treatment Group	PBO/ IXE80Q4W (N=42) n (%)	PBO/ IXE80Q2W (N=44) n (%)	ADA40Q2W/ IXE80Q4W (N=44) n (%)	ADA40Q2W/ IXE80Q2W (N=42) n (%)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=78) n (%)	IXE80Q2W/ IXE80Q2W (N=79) n (%)	Total IXE80Q4W (N=164) n (%)	Total IXE80Q2W (N=165) n (%)
Days of Exposure								
>0	42 (100.0)	44 (100.0)	44 (100.0)	42 (100.0)	78 (100.0)	79 (100.0)	164 (100.0)	165 (100.0)
≥7	42 (100.0)	44 (100.0)	44 (100.0)	42 (100.0)	78 (100.0)	79 (100.0)	164 (100.0)	165 (100.0)
≥14	42 (100.0)	44 (100.0)	44 (100.0)	42 (100.0)	78 (100.0)	79 (100.0)	164 (100.0)	165 (100.0)
≥30	42 (100.0)	44 (100.0)	44 (100.0)	42 (100.0)	77 (98.7)	78 (98.7)	163 (99.4)	164 (99.4)
≥60	42 (100.0)	43 (97.7)	44 (100.0)	41 (97.6)	75 (96.2)	78 (98.7)	161 (98.2)	163 (98.8)
≥90	42 (100.0)	41 (93.2)	44 (100.0)	41 (97.6)	75 (96.2)	78 (98.7)	161 (98.2)	162 (98.2)
≥120	42 (100.0)	43 (97.7)	44 (100.0)	40 (95.2)	75 (96.2)	77 (97.5)	161 (98.2)	160 (97.0)
≥150	42 (100.0)	43 (97.7)	44 (100.0)	39 (92.9)	74 (94.9)	77 (97.5)	160 (97.6)	159 (96.4)
≥183	42 (100.0)	41 (93.2)	43 (97.7)	39 (92.9)	74 (94.9)	75 (94.9)	159 (97.0)	155 (93.9)
≥210	42 (100.0)	41 (93.2)	43 (97.7)	38 (90.5)	73 (93.6)	74 (93.7)	158 (96.3)	153 (92.7)
≥273	0	0	0	0	0	0	0	0
Mean days exposure	252.8	244.0	223.1	215.9	242.9	245.9	240.1	237.7
Total patient-year^{*a}	29.1	29.4	26.9	24.8	51.9	53.2	107.8	107.4

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; SD = standard deviation.

Note: Percentage is calculated by $n/N \times 100\%$.

Note: Duration of exposure is calculated as: date of last visit in treatment period - date of first dose in treatment period + 1. For patients who discontinued treatment due to lost to follow-up, the date of the second last visit is used for this calculation.

Note: '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'.

*a - Total patient-year is calculated as sum of duration of exposure in days for all patients in treatment group / 365.25.

Source: RHBV Clinical Study Report (52 week) Table RHBV.14.53.

表 2.7.4.5-9 日本部分集団のイクセキズマブの曝露量の要約 [RHBV 試験、継続投与期間（16～52 週）]

Japan Sub population								
Treatment Group	PBO/ IXE80Q4W (N=3) n (%)	PBO/ IXE80Q2W (N=0) n (%)	ADA40Q2W/ IXE80Q4W (N=2) n (%)	ADA40Q2W/ IXE80Q2W (N=1) n (%)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=1) n (%)	IXE80Q2W/ IXE80Q2W (N=0) n (%)	Total IXE80Q4W (N=6) n (%)	Total IXE80Q2W (N=1) n (%)
Days of Exposure								
>0	3 (100.0)	0	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0	6 (100.0)	1 (100.0)
≥7	3 (100.0)	0	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0	6 (100.0)	1 (100.0)
≥14	3 (100.0)	0	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0	6 (100.0)	1 (100.0)
≥30	3 (100.0)	0	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0	6 (100.0)	1 (100.0)
≥60	3 (100.0)	0	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0	6 (100.0)	1 (100.0)
≥90	3 (100.0)	0	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0	6 (100.0)	1 (100.0)
≥120	3 (100.0)	0	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0	6 (100.0)	1 (100.0)
≥150	3 (100.0)	0	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0	6 (100.0)	1 (100.0)
≥183	3 (100.0)	0	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0	6 (100.0)	1 (100.0)
≥210	3 (100.0)	0	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0	6 (100.0)	1 (100.0)
≥273	0	0	0	0	0	0	0	0
Mean days exposure	253.0	0	226.0	225.0	260.0	0	245.2	225.0
Total patient-year^{*a}	2.1	0.0	1.2	0.6	0.7	0.0	4.0	0.6

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; SD = standard deviation.

Note: Percentage is calculated by $n/N \times 100\%$.

Note: Duration of exposure is calculated as: date of last visit in treatment period - date of first dose in treatment period + 1. For patients who discontinued treatment due to lost to follow-up, the date of the second last visit is used for this calculation.

Note: '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'.

*a - Total patient-year is calculated as sum of duration of exposure in days for all patients in treatment group / 365.25.

Source: RHBV CSR addendum (52 week) Table RHBV 5.7

2.7.4.5.10.2.3 有害事象

2.7.4.5.10.2.3.1 有害事象の要約

全体集団及び日本部分集団における、継続投与期間の有害事象の発現状況を表 2.7.4.5-10 及び表 2.7.4.5-11 に示した。全体集団については、第 2.7.6.1.2.5.2.2 項に記載した。

- 日本部分集団では、TEAE が IXE80 mg Q4W 併合群 5 例（83.3%）に認められ、IXE80 mg Q2W 併合群では認められなかった。TEAE は軽度又は中等度で、高度であった事象は認められなかった。死亡例、重篤な有害事象発現例及び治験薬の投与中止に至った有害事象発現例は、いずれの投与群にも認められなかった。
 - ・ なお、自己投与を経験した被験者が 5 例（IXE80 mg Q4W 併合群 4 例、IXE80 mg Q2W 併合群 1 例）いた。日本部分集団の被験者に発現した有害事象の一覧を、自己投与の割合とともに表 2.7.4.5-12 に示した。

表 2.7.4.5-10 全体集団の有害事象の要約 [RHBV 試験、継続投与期間（16～52 週）、継続投与期間解析対象集団]

	PBO/ IXE80Q4W (N=42) n (%)	PBO/ IXE80Q2W (N=44) n (%)	ADA40Q2W/ IXE80Q4W (N=44) n (%)	ADA40Q2W/ IXE80Q2W (N=42) n (%)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=78) n (%)	IXE80Q2W/ IXE80Q2W (N=79) n (%)	Total IXE80Q4W (N=164) n (%)	Total IXE80Q2W (N=165) n (%)
TEAE	30 (71.4)	27 (61.4)	26 (59.1)	24 (57.1)	50 (64.1)	44 (55.7)	106 (64.6)	95 (57.6)
Severity ^a								
Mild	17 (40.5)	14 (31.8)	18 (40.9)	14 (33.3)	34 (43.6)	28 (35.4)	69 (42.1)	56 (33.9)
Moderate	10 (23.8)	12 (27.3)	7 (15.9)	8 (19.0)	13 (16.7)	13 (16.5)	30 (18.3)	33 (20.0)
Severe	3 (7.1)	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (4.8)	3 (3.8)	3 (3.8)	7 (4.3)	6 (3.6)
Death	0	0	0	0	0	0	0	0
SAE	1 (2.4)	3 (6.8)	3 (6.8)	4 (9.5)	4 (5.1)	3 (3.8)	8 (4.9)	10 (6.1)
TEAE related to study treatment	13 (31.0)	12 (27.3)	8 (18.2)	13 (31.0)	13 (16.7)	12 (15.2)	34 (20.7)	37 (22.4)
Discontinuation due to AE (including death)	0	2 (4.5)	1 (2.3)	2 (4.8)	1 (1.3)	2 (2.5)	2 (1.2)	6 (3.6)
TEAE of special interest								
Hepatic	4 (9.5)	2 (4.5)	1 (2.3)	0	3 (3.8)	4 (5.1)	8 (4.9)	6 (3.6)
Cytopenias	1 (2.4)	2 (4.5)	0	0	0	0	1 (0.6)	2 (1.2)
Infections	21 (50.0)	13 (29.5)	11 (25.0)	8 (19.0)	25 (32.1)	25 (31.6)	57 (34.8)	46 (27.9)
Allergic reactions/hypersensitivities	1 (2.4)	3 (6.8)	3 (6.8)	1 (2.4)	4 (5.1)	2 (2.5)	8 (4.9)	6 (3.6)
Potential Anaphylaxis	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (0.6)
Non-anaphylaxis	1 (2.4)	3 (6.8)	3 (6.8)	0	4 (5.1)	2 (2.5)	8 (4.9)	5 (3.0)
Injection-site reactions	6 (14.3)	9 (20.5)	4 (9.1)	9 (21.4)	5 (6.4)	9 (11.4)	15 (9.1)	27 (16.4)
Cerebro-cardiovascular events	1 (2.4)	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0
Malignancies	0	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.6)	0
Depressions	0	0	0	0	0	0	0	0
Inflammatory bowel disease	2 (4.8)	0	0	1 (2.4)	1 (1.3)	0	3 (1.8)	1 (0.6)
Interstitial lung disease	0	0	0	0	0	0	0	0

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; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an event that first occurred or worsened in severity after baseline and on or prior to the date of the last visit within the study period.

Note: The TEAE's relationship to study treatment is judged by the investigator.

Note: Patients with multiple occurrences of these categories are counted once for each category. Patients may be counted in more than one category. Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.

Note: '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 $n/N \times 100\%$.

^a - Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.

Note: MedDRA Version 21.0.

Source: RHBV Clinical Study Report (52 week) Table RHBV.14.55.

表 2.7.4.5-11 日本部分集団の有害事象の要約 [RHBV 試験、継続投与期間（16～52 週）、継続投与期間解析対象集団]

	PBO/ IXE80Q4W (N=3) n (%)	PBO/ IXE80Q2W (N=0) n (%)	ADA40Q2W/ IXE80Q4W (N=2) n (%)	ADA40Q2W/ IXE80Q2W (N=1) n (%)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=1) n (%)	IXE80Q2W/ IXE80Q2W (N=0) n (%)	Total IXE80Q4W (N=6) n (%)	Total IXE80Q2W (N=1) n (%)
TEAE	3 (100.0)	0	1 (50.0)	0	1 (100.0)	0	5 (83.3)	0
Severity *a								
Mild	2 (66.7)	0	1 (50.0)	0	1 (100.0)	0	4 (66.7)	0
Moderate	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0	0	0	0
SAE	0	0	0	0	0	0	0	0
TEAE related to study treatment	3 (100.0)	0	1 (50.0)	0	1 (100.0)	0	5 (83.3)	0
Discontinuation due to AE (including death)	0	0	0	0	0	0	0	0
TEAE of special interest								
Hepatic	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
Cytopenias	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
Infections	2 (66.7)	0	1 (50.0)	0	1 (100.0)	0	4 (66.7)	0
Allergic reactions/hypersensitivities	0	0	0	0	0	0	0	0
Potential Anaphylaxis	0	0	0	0	0	0	0	0
Non-anaphylaxis	0	0	0	0	0	0	0	0
Injection-site reactions	2 (66.7)	0	0	0	1 (100.0)	0	3 (50.0)	0
Cerebro-cardiovascular events	0	0	0	0	0	0	0	0
Malignancies	0	0	0	0	0	0	0	0
Depressions	0	0	0	0	0	0	0	0
Inflammatory bowel disease	0	0	0	0	0	0	0	0
Interstitial lung disease	0	0	0	0	0	0	0	0

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; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an event that first occurred or worsened in severity after baseline and on or prior to the date of the last visit within the study period.

Note: The TEAE's relationship to study treatment is judged by the investigator.

Note: Patients with multiple occurrences of these categories are counted once for each category. Patients may be counted in more than one category. Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.

Note: '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 $n/N \times 100\%$.

*a - Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.

Note: MedDRA Version 21.0.

Source: RHBV CSR addendum (52 week) Table RHBV.5.8

表 2.7.4.5-12 日本部分集団の被験者で発現した有害事象及び自己投与の割合の一覧〔継続投与期間（16～52 週時）、継続投与期間解析対象集団〕（RHBV 試験）

Extended Treatment Period (自己投与した回数の割合)	基本語	PT term
IXEQ4W (11%)	注射部位反応（3 件）、過敏性腸症候群、心カテーテル検査、びらん性胃炎、アレルギー性結膜炎、腹部膨満	Injection site reaction (3 events), Irritable bowel syndrome, Catheterisation cardiac, Gastritis erosive, Conjunctivitis allergic, Abdominal distension
IXEQ4W (0%)	注射部位反応（2 件）、脂肪肝、上咽頭炎（2 件）、上気道感染、口腔ヘルペス、脂質異常症	Injection site reaction (2 events), Hepatic steatosis, Nasopharyngitis (2 events), Upper respiratory tract infection, Oral herpes, Dyslipidaemia
IXEQ4W (100%)	悪心、白血球数減少、好中球数減少、胃炎、食道カンジダ症、歯肉炎	Nausea, White blood cell count decreased, Neutrophil count decreased, Gastritis, Oesophageal candidiasis, Gingivitis
IXEQ2W (100%)	なし	None
IXEQ4W (100%)	上咽頭炎（2 件）	Nasopharyngitis (2 events)
IXEQ4W (100%)	なし	None
IXEQ4W (0%)	上咽頭炎、注射部位反応	Nasopharyngitis, Injection site reaction

Abbreviations: IXEQ2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; IXEQ4W = Ixekizumab 80 mg Q4W.

Note: MedDRA Version 21.0.

Source: 第 5.3.7.2.1.3 項、RHBV j_l_exp.rtf

2.7.4.5.10.2.3.2 比較的良好に見られる有害事象

全体集団の、よく見られる TEAE を第 2.7.6.1.2.5.2 項に示した。

- 日本部分集団における IXE80 mg Q4W 併合群では、2 例以上に認められた因果関係を問わない TEAE は、上咽頭炎 3 例（50.0%）及び注射部位反応 3 例（50.0%）であった。IXE80 mg Q2W 併合群では TEAE の発現は認められなかった（表 2.7.4.5-13）。

トルツ皮下注（強直性脊椎炎）

表 2.7.4.5-13 日本部分集団の因果関係を問わない TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE [継続投与期間（16～52 週）、継続投与期間解析対象集団]（RHBV 試験）

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない								
		PBO/ IXE80Q4W (N=3)	PBO/ IXE80Q2W (N=0)	ADA40Q2W/ IXE80Q4W (N=2)	ADA40Q2W/ IXE80Q2W (N=1)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=1)	IXE80Q2W/ IXE80Q2W (N=0)	Total IXE80Q4W (N=6)	Total IXE80Q2W (N=1)	Total (N=7)
有害事象発現例数 (%)		3 (100.0)	0	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0	5 (83.3)	0 (0.0)	5 (71.4)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	2 (66.7)	0	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0	4 (66.7)	0 (0.0)	4 (57.1)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	1 (33.3)	0	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0	3 (50.0)	0 (0.0)	3 (42.9)
歯肉炎	Gingivitis	1 (33.3)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)
食道カンジダ症	Oesophageal candidiasis	1 (33.3)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)
口腔ヘルペス	Oral herpes	1 (33.3)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	1 (33.3)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	2 (66.7)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0	3 (50.0)	0 (0.0)	3 (42.9)
注射部位反応	Injection site reaction	2 (66.7)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0	3 (50.0)	0 (0.0)	3 (42.9)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	2 (66.7)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (28.6)
腹部膨満	Abdominal distension	1 (33.3)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)
胃炎	Gastritis	1 (33.3)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)
びらん性胃炎	Gastritis erosive	1 (33.3)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)
過敏性腸症候群	Irritable bowel syndrome	1 (33.3)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)
悪心	Nausea	1 (33.3)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)
臨床検査	Investigations	2 (66.7)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (28.6)
心カテーテル検査	Catheterisation cardiac	1 (33.3)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	1 (33.3)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)

トルツ皮下注（強直性脊椎炎）

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない								
		PBO/ IXE80Q4W (N=3)	PBO/ IXE80Q2W (N=0)	ADA40Q2W/ IXE80Q4W (N=2)	ADA40Q2W/ IXE80Q2W (N=1)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=1)	IXE80Q2W/ IXE80Q2W (N=0)	Total IXE80Q4W (N=6)	Total IXE80Q2W (N=1)	Total (N=7)
白血球数減少	White blood cell count decreased	1 (33.3)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)
眼障害	Eye disorders	1 (33.3)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	1 (33.3)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	1 (33.3)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)
脂肪肝	Hepatic steatosis	1 (33.3)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	1 (33.3)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)
脂質異常症	Dyslipidaemia	1 (33.3)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)

器官別大分類 基本語		因果関係が否定できない								
		PBO/ IXE80Q4W (N=3)	PBO/ IXE80Q2W (N=0)	ADA40Q2W/ IXE80Q4W (N=2)	ADA40Q2W/ IXE80Q2W (N=1)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=1)	IXE80Q2W/ IXE80Q2W (N=0)	Total IXE80Q4W (N=6)	Total IXE80Q2W (N=1)	Total (N=7)
有害事象発現例数 (%)		3 (100.0)	0	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0	5 (83.3)	0 (0.0)	5 (71.4)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	2 (66.7)	0	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0	4 (66.7)	0 (0.0)	4 (57.1)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	0 (0.0)	0	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (28.6)
歯肉炎	Gingivitis	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道カンジダ症	Oesophageal candidiasis	1 (33.3)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)
口腔ヘルペス	Oral herpes	1 (33.3)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	1 (33.3)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	2 (66.7)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0	3 (50.0)	0 (0.0)	3 (42.9)
注射部位反応	Injection site reaction	2 (66.7)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0	3 (50.0)	0 (0.0)	3 (42.9)

トルツ皮下注（強直性脊椎炎）

器官別大分類 基本語		因果関係が否定できない								
		PBO/ IXE80Q4W (N=3)	PBO/ IXE80Q2W (N=0)	ADA40Q2W/ IXE80Q4W (N=2)	ADA40Q2W/ IXE80Q2W (N=1)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=1)	IXE80Q2W/ IXE80Q2W (N=0)	Total IXE80Q4W (N=6)	Total IXE80Q2W (N=1)	Total (N=7)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	1 (33.3)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)
腹部膨満	Abdominal distension	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	Gastritis	1 (33.3)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)
びらん性胃炎	Gastritis erosive	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏性腸症候群	Irritable bowel syndrome	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	Nausea	1 (33.3)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)
臨床検査	Investigations	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心カテーテル検査	Catheterisation cardiac	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	White blood cell count decreased	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	Eye disorders	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂肪肝	Hepatic steatosis	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂質異常症	Dyslipidaemia	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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.

事象名: MedDRA ver21.0

因果関係の判定基準: 因果関係は、「なし」、「あり」の2段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

*a: 男性特異的な事象に対する分母: N=2 (PBO/IXE80Q4W), N=0 (PBO/IXE80Q2W), N=1 (ADA40Q2W/IXE80Q4W), N=1 (ADA40Q2W/IXE80Q2W), N=1 (IXE80Q4W/IXE80Q4W), N=0 (IXE80Q2W/IXE80Q2W)

*b: 女性特異的な事象に対する分母: N=1 (PBO/IXE80Q4W), N=0 (PBO/IXE80Q2W), N=1 (ADA40Q2W/IXE80Q4W), N=0 (ADA40Q2W/IXE80Q2W), N=0 (IXE80Q4W/IXE80Q4W), N=0 (IXE80Q2W/IXE80Q2W)

LY2439821

トルツ皮下注（強直性脊椎炎）

2.7.4 臨床的安全性

[REDACTED]

Date: 20[REDACTED]

2.7.4.5.10.2.3.3 死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

- 日本部分集団では、死亡例、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.4.5.10.2.3.4 事前に規定した注目すべき有害事象

日本部分集団では、IXE80 mg Q2W 併合群に事前に規定した注目すべき有害事象は認められなかった。以下に、IXE80 mg Q4W 併合群で認められた事前に規定した注目すべき有害事象を示す。

- ・ 感染症
 - ・ IXE80 mg Q4W 併合群の 4 例（66.7%）に、上咽頭炎（3 例）、上気道感染、食道カンジダ症、歯肉炎及び口腔ヘルペス（各 1 例）が認められた。
- ・ 血球減少症
 - ・ IXE80 mg Q4W 併合群の 1 例（16.7%）に、白血球数減少及び好中球数減少が認められた。
- ・ 注射部位反応（HLT）
 - ・ IXE80 mg Q4W 併合群の 3 例（50.0%）に、注射部位反応（PT）が認められた。
- ・ 肝関連事象
 - ・ IXE80 mg Q4W 併合群の 1 例（16.7%）に、脂肪肝が認められた。
- ・ 日本部分集団では、アレルギー反応／過敏症、脳心血管イベント、うつ病及び自殺／自傷行為、悪性腫瘍、炎症性腸疾患及び間質性肺疾患の発現は認められなかった。

2.7.4.5.10.2.4 免疫原性

全体集団の TE-ADA 及び TE-ADA 状態別の有害事象の発現割合を第 2.7.6.1.2.5.2.9 項に示した。

- 日本部分集団では、継続投与期間のいずれの時点でも、すべての投与群で TE-ADA 陽性は認められなかった。

2.7.4.5.10.2.5 臨床検査値

2.7.4.5.10.2.5.1 血液学的検査値

全体集団の継続投与期間における血液学的検査値については、RHBV 試験総括報告書（52 週）[5.3.5.1.1.3-RHBV Clinical Study Report (Week 52)] に示した。

- 日本部分集団において、継続投与期間中、血液学的検査値に、概ねベースラインからの顕著な変動は認められなかった。
- 日本部分集団における、ベースラインから継続投与期間中のベースライン後の最終観察時で、白血球数及び好中球数が CTCAE のより高いグレードに変化した被験者の割合は、IXE80 mg Q4W 併合群でそれぞれ 2 例（33.3%）及び 1 例（16.7%）であり、IXE80 mg Q2W 併合群では変化が認められなかった。IXE80 mg Q4W 併合群で認められたカテゴリーの変化で、グレード 3 以上は認められなかった。

2.7.4.5.10.2.5.2 生化学検査値

全体集団の継続投与期間における生化学検査値については、RHBV 試験総括報告書（52 週）[5.3.5.1.1.3-RHBV Clinical Study Report (Week 52)] に示した。

- 日本部分集団において、継続投与期間中、生化学検査値にベースラインからの顕著な変動は認められなかった。

2.7.4.5.10.2.5.3 肝機能検査値

全体集団の継続投与期間における肝機能検査値については、RHBV 試験総括報告書（52 週）[5.3.5.1.1.3-RHBV Clinical Study Report (Week 52)] に示した。

- 日本部分集団において、継続投与期間中、肝機能検査値にベースラインからの顕著な変動は認められなかった。

2.7.4.5.10.2.6 バイタルサイン、身体的所見及びその他の安全性に関する所見

全体集団の、バイタルサイン及び体重のベースラインからベースライン後の最終観察時点までの変化について、RHBV 試験総括報告書（52 週）[5.3.5.1.1.3-RHBV Clinical Study Report (Week 52)] に示した。全体集団のバイタルサイン及び体重は、すべての投与群で継続投与期間中を通じて安定していた。

- 日本部分集団のバイタルサイン及び体重は、すべての投与群で継続投与期間中を通じて安定していた。日本部分集団のバイタルサインと体重の結果は、全体集団と同様であった。

2.7.4.5.10.2.7 結論

日本部分集団の被験者数は少数であったが、継続投与期間の日本部分集団において、TEAE は軽度又は中等度で、高度であった事象は認められず、死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例は認められなかった。事前に規定した注目すべき有害事象及び免疫原性に関する重要な安全性所見は認められなかった。日本部分集団の臨床検査値、バイタルサイン及び体重に、概ね顕著な変動は認められなかった。日本部分集団特有の問題は認められず、自己投与を経験した被験者においても、新たな安全性所見は認められなかった。

2.7.4.6 市販後データ

イキセキズマブは 2016 年 3 月 22 日に最初に米国で承認された後、本邦では、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を対象に、2016 年 7 月 4 日に承認され、2016 年 11 月 21 日に販売が開始された。日本で承認された用法・用量は、「イキセキズマブとして初回に 160 mg を皮下投与し、2 週後から 12 週後までは 1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与し、以降は 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する」であり、2018 年 8 月 21 日に「なお、12 週時点で効果不十分な場合には、1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与できる」との用法・用量が追加承認されている。

本邦では、医薬品リスク管理計画に従い、通常の医薬品安全性監視活動に加えて、市販直後調査、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験（IIF-JE-RHAT 試験）が実施されている。これまでに、20 年 月 日以降、6 ヶ月ごとに計 回の安全性定期報告書を提出しており〔最新報告書：第 回安全性定期報告書（20 年 月 日～20 年 月 日）〕、市販直後調査実施報告書を 20 年 月 日に提出した。

特定使用成績調査では、2018 年 3 月 22 日までに 230 例が登録され、このうち 4 例から 12 週後の調査票が回収されたが、いずれの症例でも有害事象の発現は認められなかった。

製造販売後臨床試験では、73 例（26 施設）が試験に参加し、副作用が 17 例（23.3%）に認められた。このうち 2 例以上に発現した副作用は、上咽頭炎が 6 例（8.2%）、注射部位腫脹及び体重増加が各 2 例（2.7%）であった。重篤な副作用の発現はなかった。重篤な有害事象は 2 例に 2 件（出血性腸憩室及び足関節部骨折が各 1 件）発現した。

当該調査単位期間中に収集した国内安全性情報、Periodic Benefit-Risk Evaluation Report（PSUR-PBRER：20 年 月 日～20 年 月 日）及び企業中核データシート（Company Core Data Sheet）の記載内容について総合的に評価し、検討を行った結果、現時点では RMP の改訂等の特別な対応は不要と考えられた。

最新の安全性定期報告（第 5.3.6.2 項）及び最新の PSUR-PBRER（第 5.3.6.1 項）を添付した。

【参考文献】

- Abrouk M, Gandy J, Nakamura M, Lee K, Brodsky M, Singh R, Zhu H, Farahnik B, Bhutani T, Koo J. Secukinumab in the Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Review of the Literature. *Skin Therapy Lett.* 2017;22(4):1-6.
- Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, Lindhardsen J, Kristensen SL, Iversen L, Lasthein S, Gniadecki R, Dam TN, Torp-Pedersen C, Hansen PR. Cardiovascular disease event rates in patients with severe psoriasis treated with systemic anti-inflammatory drugs: a Danish real-world cohort study. *J Int Med.* 2013;273(2):197-204.
- Arends S, Brouwer E, van der Veer E, Groen H, Leijmsa MK, Houtman PM, Th A Jansen TL, Kallenberg CG, Spoorenberg A. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(3):R94.
- 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, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2534-2548.
- Bale J, Chee P. Acute alveolitis following infliximab therapy for psoriasis. *Australas J Dermatol.* 2013;54(1):61-63.
- Baraliakos X, Kivitz AJ, Deodhar AA, Braun J, Wei JC, Delicha EM, Tallozy Z, Porter B; MEASURE 1 Study Group. Long-term effects of interleukin-17A inhibition with secukinumab in active ankylosing spondylitis: 3-year efficacy and safety results from an extension of the Phase 3 MEASURE 1 trial. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(1):50-55.
- Bergman M, Lundholm A. Managing morbidity and treatment-related toxicity in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(3):419-428.
- Brauchli YB, Jick SS, Miret M, Meier CR. Psoriasis and risk of incident myocardial infarction, stroke or transient ischaemic attack: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *Br J Dermatol.* 2009;160(5):1048-1056.
- Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Baeten D, Sieper J, Emery P, Readie A, Martin R, Mpofu S, Richards HB; MEASURE 1 study group. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):1070-1077.
- Braun J, Baraliakos X, Listing J, Davis J, van der Heijde D, Haibel H, Rudwaleit M, Sieper J. Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel disease in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Arthritis Rheum.* 2007;57(4):639-647.
- Casserly IP, Fenlon HM, Breatnach E, Sant SM. Lung findings on high-resolution computed tomography in idiopathic ankylosing spondylitis--correlation with clinical findings, pulmonary function testing and plain radiography. *Br J Rheumatol.* 1997;36(6):677-682.

- Chan CYY, Tsang HHL, Lau CS, Chung HY. Prevalence of depressive and anxiety disorders and validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale as a screening tool in axial spondyloarthritis patients. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(3):317-325.
- Chang CC, Chang CW, Nguyen PA, Chang TH, Shih YL, Chang WY, Horng JT, Lee OK, Ho JH. Ankylosing spondylitis and the risk of cancer. *Oncol Lett*. 2017;14(2):1315-1322.
- Cherouvim EP, Zintzaras E, Boki KA, Moutsopoulos HM, Manoussakis MN. Infliximab therapy for patients with active and refractory spondyloarthropathies at the dose of 3 mg/kg: A 20-month open treatment. *J Clin Rheumatol*. 2004;10(4):162-168.
- [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.
- Dart ML, Jankowska-Gan E, Huang G, Roenneburg DA, Keller MR, Torrealba JR, Rhoads A, Kim B, Bobadilla JL, Haynes LD, Wilkes DS, Burlingham WJ, Greenspan DS. Interleukin-17-dependent autoimmunity to collagen type V in atherosclerosis. *Circ Res*. 2010;107(9):1106-1116.
- de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewé R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:196.
- Deng C, Li W, Fei Y, Li Y, Zhang F. Risk of malignancy in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:32063.
- Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Skov L, Mallbris L. Risk of self-harm and nonfatal suicide attempts, and completed suicide in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Br J Dermatol*. 2016;175(3):493-500.
- El Maghraoui A, Chaouir S, Abid A, Bezza A, Tabache F, Achemlal L, Abouzahir A, Ghafir D, Ohayon V, Archane MI. Lung findings on thoracic high-resolution computed tomography in patients with ankylosing spondylitis. Correlations with disease duration, clinical findings and pulmonary function testing. *Clin Rheumatol*. 2004;23(2):123-128.
- [Enbrel USPI] Enbrel® (etanercept) prescribing information. Thousand Oaks, CA: Amgen; 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103795s5563s5564lbl.pdf. Accessed September 21, 2018.
- Eppinga H, Poortinga S, Thio HB, Nijsten TEC, Nuij VJAA, van der Woude CJ, Vodegel RM, Fuhler GM, Peppelenbosch MP. Prevalence and Phenotype of Concurrent Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(10):1783-1789.
- Fiorentino D, Lebwohl M, Ho V, Langley R, Goyal K, Fakharzadeh S, Calabro S, Lanhoff W. Malignancies in the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) study: current status of observations [abstract P027]. *Exp Dermatol*. 2014;23(Suppl 2):4.

- Gaffen SL, Hernández-Santos N, Peterson AC. IL-17 signaling in host defense against *Candida albicans*. *Immunol Res*. 2011;50(2-3):181-187.
- Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 2006;296(14):1735-1741.
- Gelfand JM, Dommasch ED, Shin DB, Azfar RS, Kurd SK, Wang X, Troxel AB. The risk of stroke in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(10):2411-2418.
- Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(4):309-316.
- Gottlieb A, Naldi L, Chevrier M, Bissonnette R. Major adverse cardiovascular events in the psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR) study: current status of observations. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(4):AB205. Abstract P6658.
- Hagberg KW, Li L, Peng M, Shah K, Paris M, Jick S. Incidence rates of suicidal behaviors and treated depression in patients with and without psoriatic arthritis using the Clinical Practice Research Datalink. *Mod Rheumatol*. 2016;26(5):774-779.
- Haroon NN, Paterson JM, Li P, Inman RD, Haroon N. Patients With Ankylosing Spondylitis Have Increased Cardiovascular and Cerebrovascular Mortality: A Population-Based Study. *Ann Intern Med*. 2015;163(6):409-416.
- [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.
- Hyrich KL, Silman AJ, Watson KD, Symmons DP. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis: an update on safety. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63(12):1538-1543.
- Inman RD, Davis JC Jr, Heijde Dv, Diekmann 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.
- Kakavas S, Balis E, Lazarou V, Kouvela M, Tatsis G. Respiratory failure due to infliximab induced interstitial lung disease. *Heart Lung*. 2013;42(6):480-482.
- Kang JH, Chen YH, Lin HC. Comorbidity profiles among patients with ankylosing spondylitis: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1165-1168.
- Kerensky TA, Gottlieb AB, Yaniv S, Au SC. Etanercept: efficacy and safety for approved indications. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(1):121-139.
- Kilic G, Kilic E, Ozgocmen S. Relationship between psychiatric status, self-reported outcome measures, and clinical parameters in axial spondyloarthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(29):e337.
- Kimball AB, Pariser D, Yamauchi PS, Menter A, Teller CF, Shi Y, Yong M, Creamer K, Hooper M, Aras G, Kricorian G, Gelfand JM. OBSERVE-5 interim analysis: an observational postmarketing safety registry of etanercept for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(5):756-764.
- Kimball AB, Schenfeld J, Accortt NA, Anthony MS, Rothman KJ, Pariser D. Incidence rates of malignancies and hospitalized infectious events in patients with psoriasis with or without treatment and a general population in the U.S.A.: 2005-09. *Br J Dermatol*. 2014;170(2):366-373.

- Kotla S, Singh NK, Heckle MR, Tigyi GJ, Rao GN. The transcription factor CREB enhances interleukin-17A production and inflammation in a mouse model of atherosclerosis. *Sci Signal*. 2013;6(293):ra83.
- Kreis S, Molto A, Bailly F, Dadoun S, Fabre S, Rein C, Hudry C, Zenasni F, Rozenberg S, Pertuiset E, Fautrel B, Gossec L. Relationship between optimism and quality of life in patients with two chronic rheumatic diseases: axial spondyloarthritis and chronic low back pain: a cross sectional study of 288 patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13:78.
- Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol*. 2010;146(8):891-895.
- Lauper K, Courvoisier DS, Chevallier P, Finckh A, Gabay C. Incidence and prevalence of major adverse cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and axial spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(12):1756-1763.
- Lee SJ, Kavanaugh A. Biologic agents in rheumatology: safety considerations. *Rheum Dis Clin North Am*. 2006;32(Suppl 1):3-10.
- Lim H, Kim YU, Sun H, Lee JH, Reynolds JM, Hanabuchi S, Wu H, Teng BB, Chung Y. Proatherogenic conditions promote autoimmune T helper 17 cell responses in vivo. *Immunity*. 2014;40(1):153-165.
- Ma Z, Liu X, Xu X, Jiang J, Zhou J, Wang J, Chen D, Luo S. Safety of tumor necrosis factor-alpha inhibitors for treatment of ankylosing spondylitis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(25):e7145.
- Margolis D, Bilker W, Hennessy S, Vittorio C, Santanna J, Strom BL. The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2001;137(6):778-783.
- Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A, Blanco R, Cohen M, Martin R, Readie A, Richards HB, Porter B; Measure 2 Study Group. Secukinumab and sustained improvement in signs and symptoms of patients with active ankylosing spondylitis through two years: Results from a phase III study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(7):1020-1029.
- Mathieu S, Gossec L, Dougados M, Soubrier M. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4): 557-563.
- Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J*. 2010;31(8):1000-1006.
- Monteleone I, Pallone F, Monteleone G. Th17-related cytokines: new players in the control of chronic intestinal inflammation. *BMC Med*. 2011;9:122.
- [NCI] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0. 2010. NIH Publication No. 09-5410. Available at: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf. Accessed September 27, 2018.
- Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, Pego-Reigosa JM, Retamozo S, Bove A, Brito-Zeron P, Bosch X, Ramos-Casals M. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(2):256-264.
- Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(3):451-471.

- Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, Brown SG, Camargo CA Jr, Cydulka R, Galli SJ, Gidudu J, Gruchalla RS, Harlor AD Jr, Hepner DL, Lewis LM, Lieberman PL, Metcalfe DD, O'Connor R, Muraro A, Rudman A, Schmitt C, Scherrer D, Simons FE, Thomas S, Wood JP, Decker WW. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):391-397.
- Scheinfeld N. Adalimumab: a review of side effects. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4(4):637-641.
- Shen CC, Hu LY, Yang AC, Kuo BI, Chiang YY, Tsai SJ. Risk of psychiatric disorders following ankylosing spondylitis: a nationwide population-based retrospective cohort study. *J Rheumatol*. 2016;43(3):625-631.
- [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.
- Szabo SM, Levy AR, Rao SR, Kirbach SE, Lacaille D, Cifaldi M, Maksymowych WP. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2011;63(11):3294-3304.
- Thavarajah K, Wu P, Rhew EJ, Yeldandi AK, Kamp DW. Pulmonary complications of tumor necrosis factor-targeted therapy. *Respir Med*. 2009;103(5):661-669.
- Uetrecht J, Naisbitt DJ. Idiosyncratic adverse drug reactions: current concepts. *Pharmacol Rev*. 2013;65(2):779-808.
- van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, Braun J; Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*. 2005;52(2):582-591.
- van der Heijde D, Dougados M, Landewe R, Sieper J, Maksymowych WP, Rudwaleit M, Van den Bosch F, Braun J, Mease PJ, Kivitz AJ, Walsh J, Davies O, Bauer L, Hoepken B, Peterson L, Deodhar A. Sustained efficacy, safety and patient-reported outcomes of certolizumab pegol in axial spondyloarthritis: 4-year outcomes from RAPID-axSpA. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(9):1498-1509.
- Van Praet L, Van den Bosch FE, Jacques P, Carron P, Jans L, Colman R, Glorieus E, Peeters H, Mielants H, De Vos M, Cuvelier C, Elewaut D. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):414-417.
- Venetsanopoulou AI, Voulgari PV, Alamanos Y, Papadopoulos CG, Markatseli TE, Drosos AA. Persistent clinical response of infliximab treatment, over a 4-year period in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2007;27(10):935-939.
- Vultaggio A, Castells MC. Hypersensitivity reactions to biologic agents. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(3):615-632, ix.
- Vultaggio A, Matucci A, Nencini F, Pratesi S, Maggi E. Hypersensitivity reactions to biologicals: true allergy? *Curr Treat Options Allergy*. 2016; 3(2):147-157.

- Witowski J, Pawlaczyk K, Breborowicz A, Scheuren A, Kuzlan-Pawlaczyk M, Wisniewska J, Polubinska A, Friess H, Gahl GM, Frei U, Jörres A. IL-17 stimulates intraperitoneal neutrophil infiltration through the release of GRO alpha chemokine from mesothelial cells. *J Immunol.* 2000;165(10):5814-5821.
- Wu JJ, Penfold RB, Primatesta P, Fox TK, Stewart C, Reddy SP, Egeberg A, Liu J, Simon G. The risk of depression, suicidal ideation and suicide attempt in patients with psoriasis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(7):1168-1175.
- Xu Z, Xu P, Fan W, Yang G, Wang J, Cheng Q, Yu M. Risk of infection in patients with spondyloarthritis and ankylosing spondylitis receiving antitumor necrosis factor therapy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med.* 2017;14(4):3491-3500.
- Zhang X, Liu R, Wang J, Zhang Y, Liu Y, Yu Z, Yu S. Risk of premature cerebrovascular disease in patients with ankylosing spondylitis. *Acta Reumatol Port.* 2016;41(4):322-327.

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

2.7.5 参考文献

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.5	参考文献.....	1
-------	-----------	---

2.7.5 参考文献

(1) 2.7.1 で引用した文献

該当なし

(2) 2.7.2 で引用した文献

第 2.7.2 項【参考文献】参照

(3) 2.7.3 で引用した文献

第 2.7.3 項【参考文献】参照

(4) 2.7.4 で引用した文献

第 2.7.4 項【参考文献】参照

(5) 2.7.6 で引用した文献

第 2.7.6 項【参考文献】参照

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

2.7.6 個々の試験のまとめ

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.6	個々の試験のまとめ	1
2.7.6.1	IIF-MC-RHBV 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.1.1 項、第 5.3.5.1.1.2 項、第 5.3.5.1.1.3 項、第 5.3.5.1.1.4 項）	4
2.7.6.1.1	試験方法	4
2.7.6.1.2	試験成績	19
2.7.6.1.2.1	被験者の内訳及び解析対象集団	19
2.7.6.1.2.2	被験者背景	21
2.7.6.1.2.3	有効性	22
2.7.6.1.2.3.1	主要評価項目及び主な副次的評価項目	23
2.7.6.1.2.3.2	その他の副次評価項目	25
2.7.6.1.2.3.2.1	hs-CRP のベースラインからの変化量	25
2.7.6.1.2.3.2.2	イキセキズマブの初回投与量が主要評価時点の有効性に与える影響	25
2.7.6.1.2.3.2.3	継続投与期間	25
2.7.6.1.2.4	薬物動態	27
2.7.6.1.2.5	安全性	28
2.7.6.1.2.5.1	0 週時から 16 週時までの盲検投与期間を対象とした安全性の成績	28
2.7.6.1.2.5.1.1	治験薬の曝露	28
2.7.6.1.2.5.1.2	有害事象の要約	28
2.7.6.1.2.5.1.3	治験薬との因果関係を問わない Treatment-emergent Adverse Event	33
2.7.6.1.2.5.1.4	重症度別の Treatment-emergent Adverse Event	33
2.7.6.1.2.5.1.5	治験薬との因果関係を否定できない Treatment-emergent Adverse Event	33
2.7.6.1.2.5.1.6	死亡及びその他の重篤な有害事象	33
2.7.6.1.2.5.1.7	その他の重要な有害事象	34
2.7.6.1.2.5.1.7.1	治験薬の投与中止に至った有害事象	34
2.7.6.1.2.5.1.7.2	注目すべき有害事象	35
2.7.6.1.2.5.1.8	臨床検査値	36
2.7.6.1.2.5.1.9	免疫原性	36
2.7.6.1.2.5.1.10	バイタルサイン及びその他の身体的所見	37
2.7.6.1.2.5.2	16 週時から 52 週時までの継続投与期間を対象とした安全性の成績	37
2.7.6.1.2.5.2.1	治験薬の曝露	37
2.7.6.1.2.5.2.2	有害事象の要約	37
2.7.6.1.2.5.2.3	治験薬との因果関係を問わない Treatment-emergent Adverse Event	44
2.7.6.1.2.5.2.4	重症度別の Treatment-emergent Adverse Event	44
2.7.6.1.2.5.2.5	治験薬との因果関係を否定できない Treatment-emergent Adverse Event	44
2.7.6.1.2.5.2.6	死亡及びその他の重篤な有害事象	44
2.7.6.1.2.5.2.7	その他の重要な有害事象	45
2.7.6.1.2.5.2.7.1	試験中止に至った有害事象	45
2.7.6.1.2.5.2.7.2	注目すべき有害事象	46
2.7.6.1.2.5.2.8	臨床検査値	48
2.7.6.1.2.5.2.9	免疫原性（抗イキセキズマブ抗体産生）	48
2.7.6.1.2.5.2.10	バイタルサイン及びその他の身体的所見	48
2.7.6.1.3	結論	48
2.7.6.1.3.1	盲検投与期間の結論	48
2.7.6.1.3.2	継続投与期間の結論	49

2.7.6.2	IIF-MC-RHBW 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.2.1 項、第 5.3.5.1.2.2 項）	82
2.7.6.2.1	試験方法	82
2.7.6.2.2	試験成績	97
2.7.6.2.2.1	被験者の内訳及び解析対象集団	97
2.7.6.2.2.2	被験者背景	98
2.7.6.2.2.3	有効性	99
2.7.6.2.2.3.1	主要評価項目及び主な副次的評価項目	99
2.7.6.2.2.3.2	その他の副次評価項目	102
2.7.6.2.2.3.2.1	hs-CRP のベースラインからの変化量	102
2.7.6.2.2.3.2.2	イクセキズマブの初回投与量が主要評価時点の有効性に与える影響	102
2.7.6.2.2.3.2.3	継続投与期間	102
2.7.6.2.2.4	薬物動態	103
2.7.6.2.2.5	安全性	105
2.7.6.2.2.5.1	0 週時から 16 週時までの盲検投与期間を対象とした安全性の成績	105
2.7.6.2.2.5.1.1	治験薬の曝露	105
2.7.6.2.2.5.1.2	有害事象の要約	105
2.7.6.2.2.5.1.3	治験薬との因果関係を問わない Treatment-emergent Adverse Event	109
2.7.6.2.2.5.1.4	重症度別の Treatment-emergent Adverse Event	109
2.7.6.2.2.5.1.5	治験薬との因果関係を否定できない Treatment-emergent Adverse Event	109
2.7.6.2.2.5.1.6	死亡及びその他の重篤な有害事象	109
2.7.6.2.2.5.1.6.1	死亡	110
2.7.6.2.2.5.1.6.2	その他の重篤な有害事象	110
2.7.6.2.2.5.1.7	その他の重要な有害事象	111
2.7.6.2.2.5.1.7.1	治験薬の投与中止に至った有害事象	111
2.7.6.2.2.5.1.7.2	注目すべき有害事象	111
2.7.6.2.2.5.1.8	臨床検査値	113
2.7.6.2.2.5.1.9	免疫原性	113
2.7.6.2.2.5.1.10	バイタルサイン及びその他の身体的所見	114
2.7.6.2.2.5.2	16 週時から 52 週時までの継続投与期間を対象とした安全性の成績	114
2.7.6.2.2.5.2.1	治験薬の曝露	114
2.7.6.2.2.5.2.2	有害事象の要約	114
2.7.6.2.2.5.2.3	治験薬との因果関係を問わない Treatment-emergent Adverse Event	119
2.7.6.2.2.5.2.4	重症度別の Treatment-emergent Adverse Event	119
2.7.6.2.2.5.2.5	治験薬との因果関係を否定できない Treatment-emergent Adverse Event	119
2.7.6.2.2.5.2.6	死亡及びその他の重篤な有害事象	119
2.7.6.2.2.5.2.6.1	死亡	119
2.7.6.2.2.5.2.6.2	その他の重篤な有害事象	119
2.7.6.2.2.5.2.7	その他の重要な有害事象	122
2.7.6.2.2.5.2.7.1	治験薬の投与中止に至った有害事象	122
2.7.6.2.2.5.2.7.2	注目すべき有害事象	124
2.7.6.2.2.5.2.8	臨床検査値	125
2.7.6.2.2.5.2.9	免疫原性	125
2.7.6.2.2.5.2.10	バイタルサイン及びその他の身体的所見	126
2.7.6.2.3	結論	126
2.7.6.2.3.1	盲検投与期間の結論	126

2.7.6.2.3.2	継続投与期間の結論.....	126
-------------	----------------	-----

LY2439821
トルツ皮下注（強直性脊椎炎）

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表

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

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

- a Patients randomized to an ixekizumab treatment group received a 160 mg or 80 mg starting dose at Week 0 (randomized at a 1:1 ratio).
b Adalimumab was included as an active reference group. Study RHBV was not powered to test equivalence or noninferiority of ixekizumab vs. adalimumab.
c Including data during extended treatment period in Japanese Population.
d TNFi-experienced patients are those who have had prior treatment with 1-2 TNFis and discontinued at least 1 TNFi due to intolerance or, in the opinion of the investigator, an inadequate response following at least 12 weeks of treatment.

【参考文献】

- 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.
- 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.

2.7.6.1 IIF-MC-RHBV 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.1.1 項、第 5.3.5.1.1.2 項、第 5.3.5.1.1.3 項、第 5.3.5.1.1.4 項）

本試験の成績は、20■■年■■月■■日に作成された治験総括報告書 [5.3.5.1.1.1-RHBV Clinical Study Report (Week 16)]、20■■年■■月■■日に作成された治験総括報告書補遺 [5.3.5.1.1.2-RHBV Clinical Study Report (Week 24 addendum)]（24 週時の中間解析）、20■■年■■月■■日に作成された治験総括報告書 [5.3.5.1.1.3-RHBV Clinical Study Report (Week 52)]、及び 20■■年■■月■■日に作成された治験総括報告書補遺 [5.3.5.1.1.4-RHBV Clinical Study Report (Week 52 addendum)] に基づくものである。本試験の試験方法を第 2.7.6.1.1 項に、試験成績を第 2.7.6.1.2 項に、結論を第 2.7.6.1.3 項に記載する。

2.7.6.1.1 試験方法

標題

X 線所見が認められ、かつ生物学的製剤による治療経験がない体軸性脊椎関節炎患者を対象としたイキセキズマブ（LY2439821）の 16 週及び長期投与時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、二重盲検試験

実施医療機関数及び実施国

84 施設（12 カ国：日本、米国、チェコ共和国、ドイツ、ハンガリー、オランダ、ポーランド、ロシア、カナダ、韓国、メキシコ、台湾）

試験実施期間

2016 年■■月■■日～継続中

16 週時の中間解析のデータ固定日：20■■年■■月■■日（すべての被験者が 16 週時又は中止時来院を完了）

24 週時の中間解析のデータ固定日：20■■年■■月■■日（すべての被験者が 24 週時又は中止時来院を完了）

52 週時のデータ固定日：20■■年■■月■■日

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

活動性の X 線所見が認められる体軸性脊椎関節炎 [以下、強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis：AS）と表記] 患者を対象とし、16 週時に国際脊椎関節炎評価学会（Assessment of Spondyloarthritis International Society：ASAS）40%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 [イキセキズマブ 80 mg の 4 週に 1 回（80 mg Q4W）投与又はイキセキズマブ 80 mg の 2 週に 1 回（80 mg Q2W）投与] とプラセボ投与を比較する。

副次的目的

主な副次的目的：

- 16週時に、以下の評価項目に基づき、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。
 - ・ ASAS20%改善基準（ASAS20）を達成した被験者の割合（ASAS20 反応率）
 - ・ 強直性脊椎炎疾患活動性スコア（Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score：ASDAS）のベースラインからの変化量
 - ・ Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（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

その他の副次的目的：

- 16週間の盲検投与期間中の以下の評価項目に基づき、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。
 - ・ ASAS20 反応率、ASAS40 反応率、ASAS 5/6（ASAS の 6 項目中 5 項目以上で 20%以上の改善が認められる）を達成した被験者の割合及び ASAS Partial Remission を達成した被験者の割合
 - ・ ASAS 評価基準の各項目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
 - ・ BASDAI50 反応率
 - ・ ASDAS のベースラインからの変化量
 - ・ 臨床的に重要な改善（ASDAS のベースラインからの変化量が 1.1 以上）が認められた被験者の割合、大きな改善（ASDAS のベースラインからの変化量が 2.0 以上）が認められた被験者の割合、ASDAS が 2.1 未満であった被験者の割合（ASDAS<2.1 達成率）及び ASDAS IN 達成率
 - ・ 高感度 C 反応性蛋白（high-sensitivity C-reactive protein：hs-CRP）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
 - ・ 脊椎の可動性に関する以下の評価項目のベースラインからの変化量
 - ・ Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index（BASMI）linear 及びその各項目
 - ・ Chest Expansion
 - ・ 壁から後頭部までの距離

トルツ皮下注（強直性脊椎炎）

- ・ SPARCC の仙腸関節（sacroiliac joints : SIJ）の MRI スコア（MRI SIJ SPARCC）のベースラインからの変化量
- ・ SPARCC の SIJ の構造スコア（SIJ Structural Score : SSS）のベースラインからの変化量
- ・ Ankylosing Spondylitis Spinal MRI activity-Berlin（ASSpiMRI-Berlin）の脊椎の MRI スコアのベースラインからの変化量
- ・ Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score（MASES）のベースラインからの変化量
- ・ SPARCC の腱付着部炎スコアのベースラインからの変化量
- ・ 46 関節の圧痛関節数（tender joint count : TJC）及び 44 関節の腫脹関節数（swollen joint count : SJC）を指標とする末梢性関節炎の発現率及び重症度
- ・ 前部ぶどう膜炎の発現率及び再燃率
- ・ 以下のヘルスアウトカム測定値のベースラインからの変化量
 - ・ Fatigue 点数評価スケール（Numeric Rating Scale : NRS）
 - ・ ASAS-HI
 - ・ Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire（JSEQ）
 - ・ Work Productivity and Activity Impairment（WPAI）-脊椎関節炎（Spondyloarthritis : SpA）
 - ・ SF-36 [PCS 及び精神的健康度のサマリースコア（mental component summary : MCS）]
 - ・ 自己記入式簡易抑うつ症状尺度 16 項目の自己評価 [Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report (16 items) : QIDS-SR16]
 - ・ European Quality of Life-5 Dimensions 5 Level（EQ-5D-5L）
- 16 週間の盲検投与期間の ASAS、ASDAS、CRP 及び BASFI を評価することにより、イキセキズマブ初回投与量（160 mg 投与及び 80 mg 投与）の作用発現時期を評価する。また、各項目の治療効果を 52 週時まで検討する。
- 抗イキセキズマブ抗体（anti-drug antibody : ADA）の発現割合及び抗体発現とイキセキズマブの 16 週時及び 52 週時の有効性との関係を以下の項目を用いて評価する。
 - ・ ASAS40 反応率
 - ・ ASAS20 反応率
- 16 週時及び 52 週時にイキセキズマブの曝露量を測定し、以下の項目を評価することにより曝露量と有効性及び曝露量と免疫原性の関係を評価する。
 - ・ イキセキズマブの血清中トラフ濃度
 - ・ ADA 抗体価別のイキセキズマブの血清中トラフ濃度
- アダリムマブ 40 mg Q2W 投与とプラセボ投与の 16 週時の ASAS40 反応率を比較することにより、本試験の分析感度を検証する。

試験デザイン

本試験は、生物学的製剤による治療経験がない活動性の AS 患者を対象として、16 週間の盲検投与期間でのイキセキズマブの 2 種類の用法・用量（80 mg Q4W 投与又は 80 mg Q2W 投与）の有効性及び安全性をプラセボ投与と比較検討する、第 III 相多施設共同無作為化二重盲検実薬・

プラセボ対照並行群間試験である。さらに1年間の試験に参加した被験者を対象に、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。本試験は以下の4期からなる（図2.7.6.1-1）。

第1期：

患者の適格性を評価するスクリーニング期間（Visit 1）：最長42日間

第2期：

0週時（ベースライン、Visit 2）から16週時（Visit 8）までの盲検投与期間：16週間

AS患者を対象として2種類の用法・用量（80 mg Q4W 投与又は80 mg Q2W 投与）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（40 mg Q2W 投与）をプラセボと比較する実薬対照として選択し、本試験の分析感度を内的エビデンスとして評価した。

盲検投与期間では、被験者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。

第3期：

16週時（Visit 8）から52週時（Visit 15）までの継続投与期間：36週間

すべての被験者にイキセキズマブを2種類の用法・用量（80 mg Q4W 投与又は80 mg Q2W 投与）で投与し、有効性の維持及び長期安全性を評価した。なお、実施医療機関及び被験者に対して、延長試験（RHBY 試験）への移行の時点まで盲検性を維持することとした。

16週時以降の継続投与期間及び後観察期間では、併用薬はある程度柔軟な対応を可とした。

第4期：

規定の最終来院又は中止時来院から12週間以上実施する後観察期間。

投与方法

治験薬はすべて皮下投与した。

第2期：

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）、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。無作為化は参加国及びベースライン時のhs-CRP〔正常又は上昇（>5.00 mg/L）〕で層別した。IXE80 mg Q4W 群及びIXE80 mg Q2W 群の被験者を、さらに初回投与量80 mg又は160 mgに1:1の比で無作為化した。これらの被験者には割り付けられた初回投与量のイキセキズマブを0週時に投与し、その後はイキセキズマブ80 mgをQ4W又はQ2Wで投与した。アダリムマブ群の被験者には0週時から14週時までアダリムマブ40 mgをQ2Wで投与した。

トルツ皮下注（強直性脊椎炎）

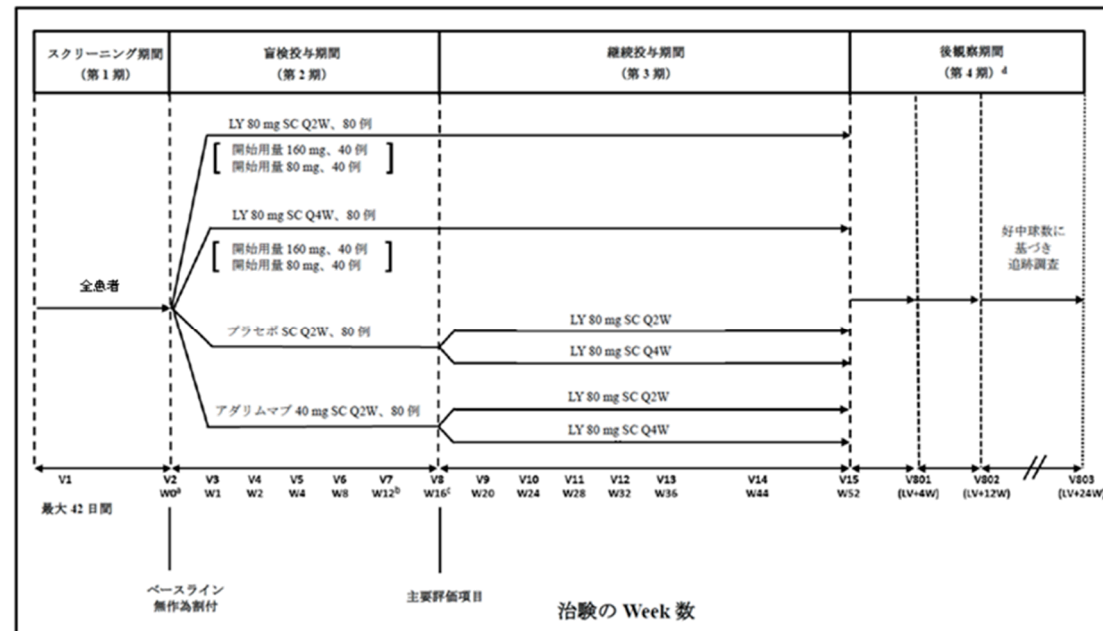
第3期：

継続投与期間（16～52 週時）では、すべての被験者にイクセキズマブを投与した。IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群の被験者は、継続投与期間に同じ用法・用量でイクセキズマブを投与した。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 を投与して、その後はイクセキズマブ 80 mg を Q4W 又は Q2W で投与した。また、16 週時にアダリムマブ群の被験者を IXE80 mg Q4W 群又は IXE80 mg Q2W 群に再無作為化した。安全性上の理由からアダリムマブ群の被験者では 6 週間のウォッシュアウト期間後、20 週時にイクセキズマブ 80 mg を投与し、その後は割り付けられた用法・用量に従ってイクセキズマブを投与した。ウォッシュアウト期間中は、治験担当医師が症状のコントロールを目的として必要に応じて併用薬の用量を調整することを可とした。

継続投与期間では、延長試験（RHBY 試験）への移行の時点まで盲検性を維持することとした。

被験者数

計画被験者数	合計 320 例
無作為化被験者数	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
治験薬投与被験者数	合計 340 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：86 例
盲検投与期間完了被験者数	合計 331 例
	IXE80 mg Q4W 群：78 例
	IXE80 mg Q2W 群：79 例
	アダリムマブ群：88 例
	プラセボ群：86 例
継続投与期間完了被験者数	合計 309 例
	IXE80 mg Q4W 継続群：72 例
	IXE80 mg Q2W 継続群：74 例
	アダリムマブ/IXE80 mg Q4W 群：42 例
	アダリムマブ/IXE80 mg Q2W 群：38 例
	プラセボ/IXE80 mg Q4W 群：42 例
	プラセボ/IXE80 mg Q2W 群：41 例



略号：LV＝最終来院、LY＝イキセキズマブ、Q2W＝2週ごと、Q4W＝4週ごと、SC＝皮下投与、V＝来院、W＝治験の週数

- すべての被験者に対し、ベースライン時に3回の投与を行った。イキセキズマブ群に無作為化した被験者を、初回投与量 160 mg 又は 80 mg に 1：1 の比で無作為化した（それぞれのイキセキズマブ群内で割り付けた）。
- アダリムマブ群の被験者は、16週時にイキセキズマブ 80 mg Q4W 投与又はイキセキズマブ 80 mg Q2W 投与に再無作為化した。これらの被験者には 14 週時にアダリムマブの最終投与を行った後、6週間のウォッシュアウト期間を設け、20週時にイキセキズマブの初回投与を行った。
- すべての被験者に対し、16週時に2回の投与を行った。0週時にプラセボ群に無作為化された被験者には、16週時に初回投与量 160 mg を投与し、イキセキズマブ 80 mg Q4W 又はイキセキズマブ 80 mg Q2W の投与を開始した。
- 1回以上の治験薬投与を受けて何らかの理由で治験薬投与を中止する被験者は、後観察期間に移行する前に中止時来院を行うこととした。V801 及び V802 はすべての被験者が対象であり、V803 は好中球数により必要となる場合があったとした。

Source: RHBV 治験実施計画書 図 RHBV.1.

図 2.7.6.1-1 試験デザイン（RHBV 試験）

選択基準

本試験の対象集団は、生物学的製剤による治療経験がない AS 患者であり、以下のすべてに該当する患者とした。

- 改訂ニューヨーク基準に従って中央判定機関の X 線画像読影による仙腸関節炎を伴う AS の確定診断を受けており、かつ ASAS 基準に準じた SpA 所見が 1 つ以上ある患者
- 3 ヶ月以上の背部痛の既往歴があり、発症時の年齢が 45 歳未満の患者
- スクリーニング時及びベースラインの BASDAI が 4 以上でかつ NRS の全般背部痛が 4 以上の基準で定義される活動性 AS 患者
- 少なくとも合計 4 週間にわたり治療用量での 2 種類以上の非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drug : NSAID）治療を受けて効果不十分であると治験担当医師により判断された患者又は NSAID 不耐容の既往歴がある患者
- スクリーニング前に 12 週間以上の体軸性脊椎関節炎（axial spondyloarthritis : axSpA）治療歴（理学療法、NSAID 等）がある患者
- NSAID 又はシクロオキシゲナーゼ 2 阻害剤を服用している場合、ベースラインの無作為化前少なくとも 2 週間は用量が一定している患者
- スクリーニング時に 18 歳以上で歩行可能な男女
- 確実な避妊法を用いることに同意している患者
- 治験依頼者又はその受託機関並びに実施医療機関の治験審査委員会が承認した同意説明文書に署名した患者

除外基準

以下のいずれかに該当する患者は、本試験から除外することとした。

病状及び既往歴：

- 頸部及び腰椎の X 線側面写真に基づき脊椎の完全強直があると実施医療機関で評価された患者
- アダリムマブの各国の添付文書に記載のある、本試験への参加を妨げる病状又は禁忌のある患者
- その他の全身性の炎症性疾患（ループス、血管炎、関節性リウマチ等）の既往歴がある又は慢性疼痛の状態（線維筋痛など）があり、イキセキズマブの治療効果の評価に影響がある可能性がある患者
- 活動性のクローン病又は活動性の潰瘍性大腸炎の患者
- ベースラインの無作為化前 4 週間以内に活動性の急性前部ぶどう膜炎の所見が認められた患者
- リンパ増殖性疾患又はその既往歴がある患者、ベースラインの無作為化前 5 年以内にリンパ増殖性疾患の徴候及び症状が認められた患者、活動性悪性腫瘍のある患者、もしくはベースラインの無作為化前 5 年以内に悪性腫瘍の既往歴がある患者
- 水分過負荷、心筋梗塞又は非代償性心不全の既往歴がある患者、もしくはベースラインの無作為化前 12 週間以内に初発した虚血性心疾患又はその他の重篤な心疾患のエビデンスがあると治験担当医師が判断した患者

トルツ皮下注（強直性脊椎炎）

- スクリーニング時に重大なコントロール不良の脳心血管疾患〔不安定狭心症、不安定動脈性高血圧症、中等症から重症の心不全（ニューヨーク心臓協会心機能分類クラス III/IV）、脳血管発作など〕が認められ、本試験に参加することにより許容できないリスク又はデータ解析への影響の可能性があるとして治験担当医師が判断した患者
- スクリーニング時に呼吸器、肝臓、腎臓、消化器、内分泌器、血液の併存疾患が認められ、本試験に参加することで許容できないリスク又はデータの解析への影響の可能性があるとして治験担当医師が判断した患者
- スクリーニング時に神経疾患又は精神神経疾患が認められ、本試験に参加することで許容できないリスク又はデータの解析への影響の可能性があるとして治験担当医師が判断した患者
- 重大なコントロール不良の精神神経疾患が認められる患者、スクリーニング来院の 30 日前からベースラインの無作為化までの間に自殺企図があった患者、スクリーニング又はベースラインの無作為化時に QIDS-SR16 の項目 12（死や自殺についての考え）のスコアが 3 の患者、もしくは自殺の危険性があると治験担当医師が臨床的に判断した患者
- 脱髄疾患が認められる患者、もしくは脱髄疾患の個人歴又は家族歴がある患者
- ゴム又はラテックスに対してアレルギーがある患者
- 生物学的製剤に対するアレルギー又は過敏症があり、本試験に参加することにより許容できないリスクをもたらす可能性のある患者
- ベースラインの無作為化前 8 週間以内に本試験で評価対象となる関節の外科手術を受けた患者又は本試験の最初の 16 週間に本試験で評価対象となる関節の外科手術が必要な患者
- ベースラインの無作為化前 8 週間以内に大手術を受けた患者又は治験期間中に大手術が予定されており、治験担当医師と治験依頼者又はその受託機関との協議により、許容できないリスクをもたらす可能性があるとして判断した患者
- ベースラインの無作為化時の体温が 38°C 以上の患者
- 臨床的に重要と判断される心電図の異常が認められ、本試験に参加することにより許容できないリスクをもたらす患者
- MRI に対する禁忌（閉所恐怖症、ペースメーカー、動脈瘤クリップ、眼内金属片など）がある患者

薬剤／治療：

- ベースラインの無作為化前 4 週間以内に従来の疾患修飾性抗リウマチ薬（conventional disease-modifying antirheumatic drug : cDMARD）又は金製剤、シクロスポリン、アザチオプリン、dapsone（ジアフェニルスルホン）、6-メルカプトプリン又はミコフェノール酸モフェチルなどのその他の薬剤、もしくはその他の免疫抑制剤を投与された患者
- prednisone 又は同等品 10 mg/日を超える用量で経口副腎皮質ステロイド薬を使用している患者
- 開発中の薬剤〔ヤヌスキナーゼ（Janus kinase : JAK）阻害剤、腫瘍壊死因子阻害剤（tumor necrosis factor inhibitor : TNFi）もしくは IL-1、IL-6、IL-23、IL-17（イキセキズマブを含む）、IL-17R、T 細胞又は B 細胞を標的とする薬剤など〕を含む生物学的製剤又は免疫調整剤の投与を過去に受けた患者、もしくはこれらの薬剤を現在投与されている患者

トルツ皮下注（強直性脊椎炎）

- 医薬品、医療機器又はそれらの適応外使用の治験に現在参加している、もしくはスクリーニング前 30 日以内又は治験薬の最終投与から 5 半減期以内（いずれか長い方）にそれらの治験に参加していた又は治験を中止した患者
- 治験薬を用いる他の臨床試験もしくは科学的又は医学的に本試験と同時に参加することが適切でないと判断される他の医学研究に現在参加している患者
- デノスマブによる治療を現在受けている、又はベースラインの無作為化前 6 ヶ月以内に受けた患者
- ベースラインの無作為化前 6 週間以内に非経口糖質コルチコイドの関節内、筋肉内又は静脈内投与を受けた患者、もしくは本試験の盲検投与期間に非経口糖質コルチコイドの投与が予定されている患者
- モルヒネ又は同等品の平均 1 日用量が 30 mg/日を超えるオピオイド系鎮痛薬を使用している又はベースラインの無作為化前 6 週間以内に様々な用量のオピオイド系鎮痛薬を使用した患者

ワクチン接種：

- ベースラインの無作為化前 12 週間以内に生ワクチンの接種を受けた患者、治験期間中又は治験薬の最終投与後 12 週間以内に生ワクチンの接種を受ける予定のある患者、もしくはベースラインの無作為化前 12 週間以内にワクチンの臨床試験に参加した患者。治験担当医師は、患者のワクチン接種状況を確認し、治療前の感染症予防のための成人への生ワクチン以外のワクチン接種は各国のガイドラインに従うこととした。
- ベースラインの無作為化前 12 ヶ月以内にカルメット・ゲラン桿菌（*bacillus calmette-guérin* : BCG）ワクチン接種を受けた患者もしくは治験期間中又は治験薬の最終投与後 12 ヶ月以内に BCG ワクチンの接種を受ける予定のある患者

感染症：

- 活動性又は潜在性の結核と診断された、もしくはその疑いがある患者
- ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus : HIV）検査陽性（HIV 抗体検査陽性）の患者
- B 型肝炎と診断されている又は検査結果陽性の患者。B 型肝炎検査陽性は、1) B 型肝炎ウイルス表面抗原（hepatitis B surface antigen : HBsAg）陽性、又は 2) 抗 B 型肝炎ウイルスコア抗体（hepatitis B core antibody : HBcAb）陽性かつ B 型肝炎ウイルス（hepatitis B virus : HBV）DNA 陽性と定義する。
- C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus : HCV）検査結果陽性の患者。HCV 検査陽性は、C 型肝炎ウイルス抗体（hepatitis C antibody、HCVAb）陽性であり、かつ HCV の確認検査（HCV ポリメラーゼ連鎖反応など）の結果が陽性と定義する。
- 以下に該当する患者
 - ・ ベースラインの無作為化前 12 週間以内に以下に該当した患者
 - ・ 重篤な感染症（肺炎、蜂巣炎など）に罹患した患者
 - ・ 感染症の治療のために入院した患者

トルツ皮下注（強直性脊椎炎）

- ・ 感染症の治療のために抗生物質の静脈内投与を受けた患者
- ・ ベースラインの無作為化前 24 週間以内に重篤な骨感染症又は関節内感染症に罹患した患者
- ・ 以下の感染症の既往歴のある患者
 - ・ 人工関節の感染症
 - ・ 易感染性者での発症率が高い感染症（ニューモシスチス肺炎、症候性ヒストプラズマ症、コクシジオイド症など）
- ・ 免疫不全症又は本試験に参加することにより許容できないリスクをもたらす可能性がある免疫不全の患者
- ・ 帯状疱疹又は何らかの臨床的に明らかな水痘帯状疱疹ウイルスによる感染症に罹患している、もしくはベースラインの無作為化前 12 週間以内に罹患した患者
- ・ その他の何らかの感染症に罹患している又はベースラインの無作為化前 4 週間以内に罹患し、本試験に参加することにより許容できないリスクをもたらすと治験担当医師が判断した患者

臨床検査結果：

- ・ スクリーニングで、以下のいずれかの臨床検査値異常に該当する患者
 - ・ 好中球数 1,500/ μ L 未満
 - ・ リンパ球数 800/ μ L 未満
 - ・ 血小板数 100,000/ μ L 未満
 - ・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase、AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase、ALT）が基準範囲上限（upper limit of normal : ULN）の 2.5 倍超
 - ・ 総白血球数が 3,000/ μ L 未満
 - ・ ヘモグロビン値が男性は 8.5 g/dL 未満、女性は 8.0 g/dL 未満
 - ・ 治験担当医師により臨床的に重要と判断されたその他の臨床検査値異常

評価項目

<有効性及びヘルスアウトカム>

有効性主要評価項目：

16 週時の ASAS40 反応率

主な有効性副次的評価項目：

16 週時の以下の項目を評価した。

- ・ ASAS20 反応率
- ・ ASDAS のベースラインからの変化量
- ・ BASDAI50 反応率
- ・ 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
- ・ ASDAS IN 達成率

- 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

その他の有効性副次的評価項目：

16 週間の盲検投与期間（第 2 期）中の以下の項目を評価した。

- hs-CRP のベースラインからの変化量
- ASAS20 反応率、ASAS40 反応率、ASAS partial remission、ASAS 5/6、ASAS 評価基準の各項目、BASDAI、BASFI、BASMI、chest expansion、壁から後頭部までの距離、ASDAS、MASES、SPARCC の腱付着部炎スコア、46 関節の TJC、44 関節の SJC、MRI SIJ SPARCC、ASSpiMRI-Berlin の脊椎の MRI スコア、前部ぶどう膜炎、ASAS HI、SF-36 MCS 及び PCS、Fatigue NRS、WPAI-SpA、JSEQ、EQ-5D-5L

<生体試料分析>

イクセキズマブ血清中濃度、抗イクセキズマブ抗体

<安全性>

有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象、併用薬、妊娠検査、座位血圧及び脈拍、身体的検査、QIDS-SR16、コロンビア自殺評価スケール（Columbia–Suicide Severity Rating Scale : C-SSRS）、臨床検査、免疫原性（ADA 産生）

解析方法

<解析対象集団>

別途規定する場合を除き、有効性及びヘルスアウトカムの解析は、intent-to-treat（ITT）解析対象集団で実施した。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。

さらに、主要有効性解析を per protocol set（PPS）解析対象集団で実施した。PPS 解析対象集団は、ITT 解析集団のうち、投与法を遵守した被験者、治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者及び 16 週時以前に規制当局に報告すべき重大な GCP の問題がない実施医療機関の被験者と定義した。

盲検投与期間の安全性の解析は、安全性解析対象集団で実施した。安全性解析対象集団は、無作為化された被験者のうち、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。

継続投与期間の有効性及び安全性の解析は、継続投与期間解析対象集団で実施した。継続投与期間解析対象集団は、継続投与期間にイクセキズマブを 1 回以上投与したすべての被験者と定義した。

<有効性及びヘルスアウトカム>

有効性の評価項目のカテゴリー変数の投与群間比較では、ロジスティック回帰分析を用いてオッズ比及びその 95%信頼区間を算出した。本試験では、投与群、地域（欧州及び欧州以外）及び

ベースラインの CRP [正常又は上昇 (>5.00 mg/L)] を説明変数としてモデルに含めた。また、群間差及びその 95%信頼区間を算出した。副次的解析は Fisher の直接確率計算を用いて実施した。欠測値の補完は、ノンレスポonder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onderとみなした。

MRI endpoints 以外のすべての有効性及びヘルスアウトカムの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、ベースラインの CRP（正常又は上昇）、CRP 以外のベースライン値、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。MRI endpoints 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）モデルを用いて実施した。

有効性及びヘルスアウトカムの評価項目の連続データの副次的解析は、ベースライン値による欠測値の補完（modified baseline observation carried forward : mBOCF）法又は最終観測値の代入による欠測値の補完（last observation carried forward : LOCF）法を使用した ANCOVA モデルを用いて、主な副次的目的の評価項目で実施した。統計的比較には、最小二乗平均値に対する type III 平方和に基づく検定を用い、95%信頼区間も報告した。

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、主要目的及び主な副次的目的に対して多重検定を用いた。多重検定にはグラフィカル・アプローチを用いた。グラフィカル・アプローチを用いた方法は閉検定手順であるため、family-wise の第 1 種の過誤確率を厳密に制御する。16 週時に IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群の両群で以下の主要評価項目及び主な副次的評価項目を検定した。

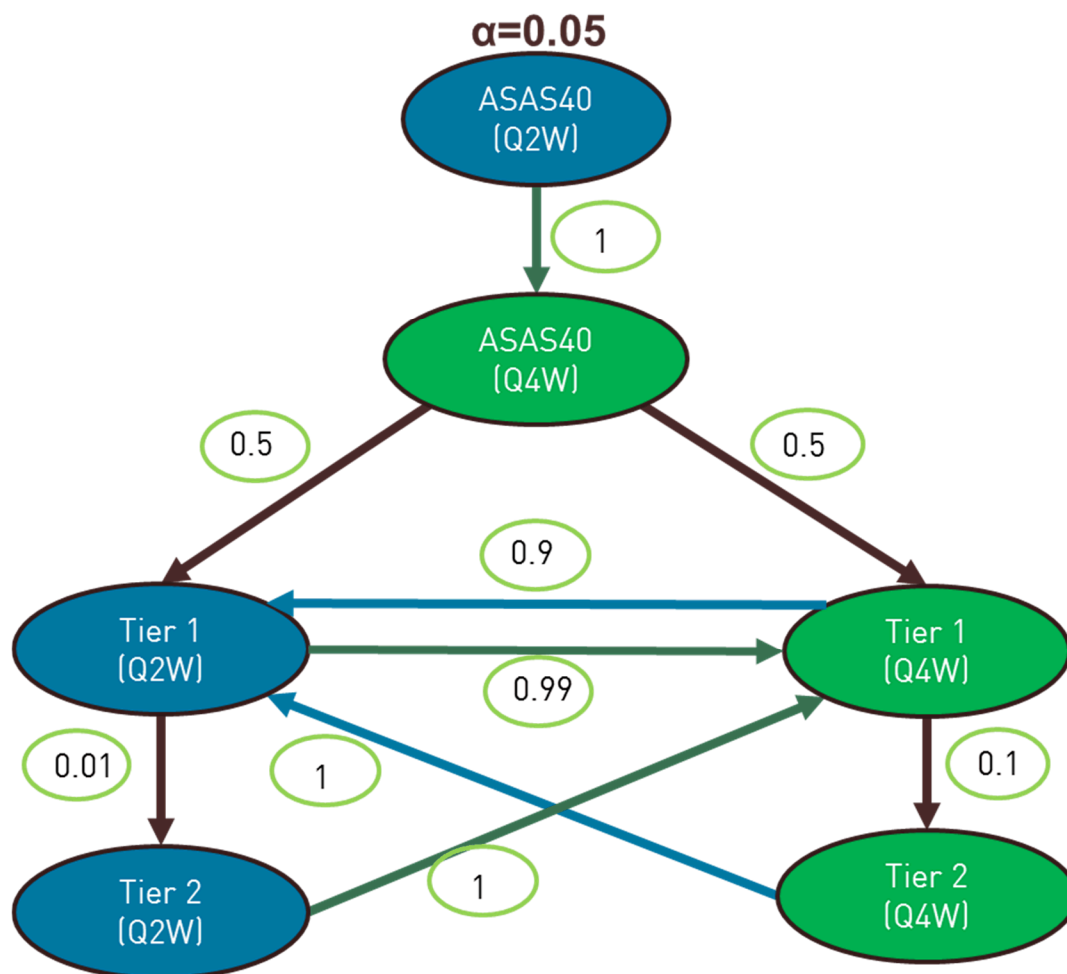
- 主要：ASAS40 反応率
- 副次 1：ASAS20 反応率
- 副次 2：ASDAS のベースラインからの変化量
- 副次 3：BASDAI50 反応率
- 副次 4：BASFI のベースラインからの変化量
- 副次 5：ASDAS IN 達成率
- 副次 6：MRI Spine SPARCC のベースラインからの変化量
- 副次 7：SF-36 PCS のベースラインからの変化量
- 副次 8：ASAS-HI のベースラインからの変化量

これらの 8 つの副次的評価項目を、医学的な重要性及び axSpA の過去の試験で認められた統計的有意性に基づき、2 段階に分類して検定を行った。

主要評価項目の ASAS40 反応率を IXE80 mg Q2W 群とプラセボ群とで両側有意水準 5%で検定した。少なくとも 1 つの帰無仮説が棄却される間は、残りの有意水準を次の副次的評価項目のセットへ割り当て、残りの副次的評価項目の検定を続けることとした。帰無仮説が棄却されるごとに、有意水準の再割り当てを反映するためにグラフを更新するが、このことを「リサイクル」と考えることとした。グラフの更新及び有意水準の再割り当ての反復工程を、すべての主な副次仮説が検定されるまで、あるいは該当する有意水準で棄却できる仮説がなくなるまで繰り返した。

IXE80 mg Q4W 群の評価項目と IXE80 mg Q2W 群の評価項目との間及び各段階内での有意水準の割り当て用の重みは、統計解析計画書であらかじめ規定した。

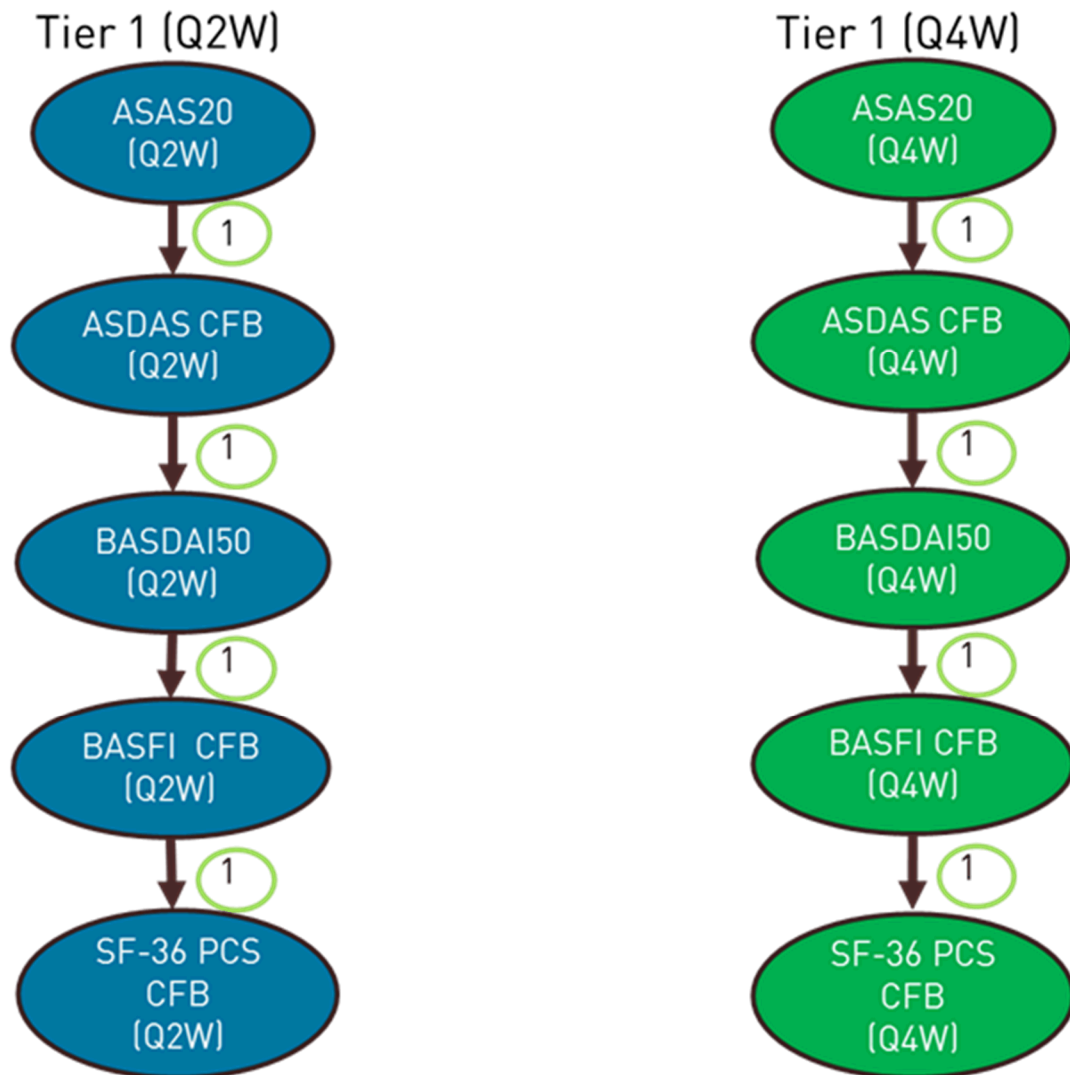
その他の解析では、多重性の調整は行わなかった。



Abbreviations: ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS); Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

Source: RHBV Clinical Study Report (Week 16) Figure RHBV.9.2.

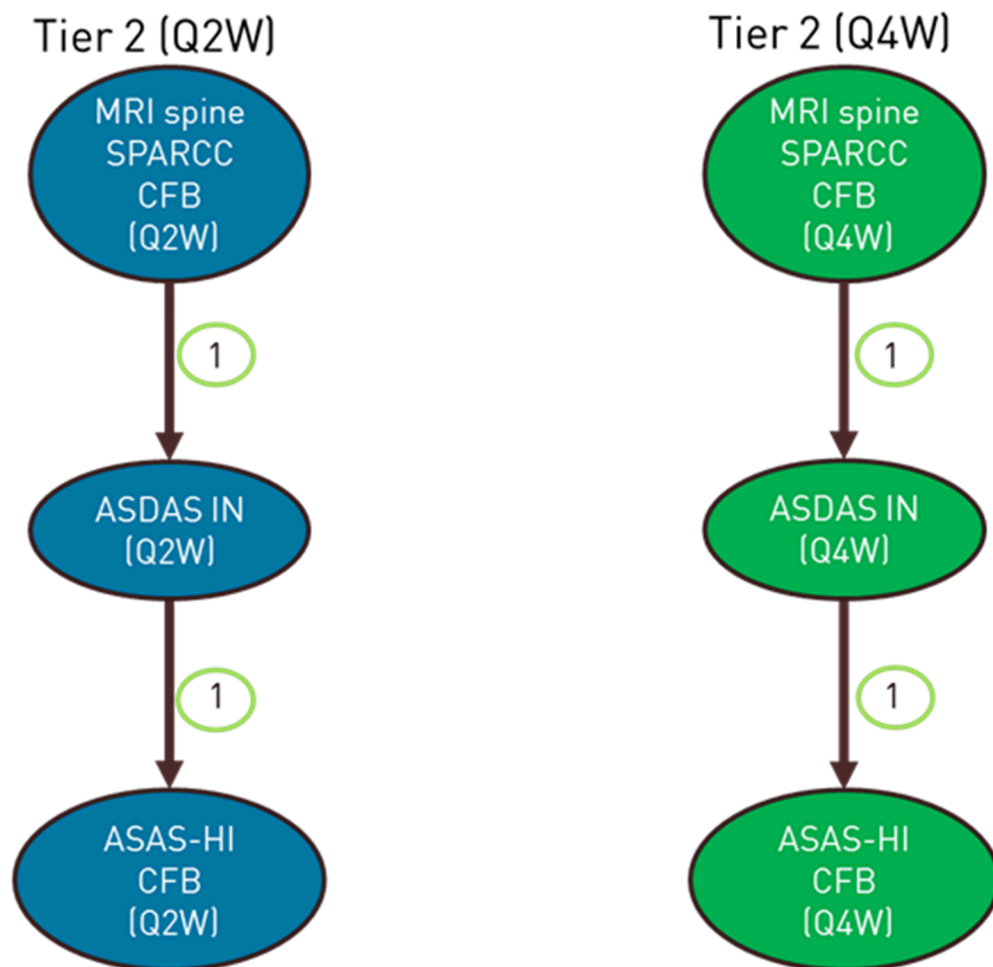
図 2.7.6.1-2 グラフィカル・アプローチに基づく多重性の調整



Abbreviations: 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; CFB = change from baseline; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SF-36 PCS = Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey physical component summary.

Source: RHBV Clinical Study Report (Week 16) Figure RHBV.9.3.

図 2.7.6.1-3 グラフィカル・アプローチに基づく多重性の調整：第1段階の評価項目



Abbreviations: ASDAS IN = ASDAS inactive disease; ASAS-HI = ASAS Health Index; CFB = change from baseline; MRI spine SPARCC = MRI of spine Spondyloarthritis Research Consortium of Canada score; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

Source: RHBV Clinical Study Report (Week 16) Figure RHBV.9.4.

図 2.7.6.1-4 グラフィカル・アプローチに基づく多重性の調整：第 2 段階の評価項目

継続投与期間では、有効性のカテゴリーデータ（例えば ASAS40）における反応例数及び割合は、52 週時までの継続投与期間の各来院日ごとに投与群別に要約した。欠測値の補完には NRI を用いた。また、有効性及び健康関連アウトカムのスコア及びベースラインからの変化量（又は変化率）のような連続データの解析は、記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）を用いて 52 週時までの継続投与期間の各来院日ごとに投与群別に要約した。欠測値の補完には mBOCF を用いた。

<薬物動態>

各投与群のイキセキズマブの血清中濃度の実測値を、治験期間中の測定時点ごとに要約した。

<安全性>

盲検投与期間におけるすべての有害事象、ベースライン、中止、及びその他の安全性のカテゴリ変数の解析には、Fisher の直接確率計算を用いた。バイタルサイン及び臨床検査値の連続変数の解析には、投与群及びベースライン値をモデルに含めた ANCOVA を用いた。

継続投与期間では、安全性のカテゴリデータは発現割合で要約し、連続データは各来院日の平均変化量で要約した。

<被験者数の設定根拠>

約 320 例の患者を、盲検投与期間（第 2 期）でイクセキズマブ 80 mg Q4W 投与、80 mg Q2W 投与、アダリムマブ 40 mg Q2W 投与及びプラセボ投与に 1 : 1 : 1 : 1 の比で無作為に割り付けることとした。各群 80 例の場合、IXE80 mg Q2W 群及びプラセボ群の 16 週時の ASAS40 反応率をそれぞれ 44%及び 16%と仮定すると、本試験のイクセキズマブ 80 mg Q2W 投与のプラセボ投与に対する優越性の検出力は約 96%であった。検出力の算出には、有意水準 5%とする Fisher の直接確率計算（両側検定）を用いた。

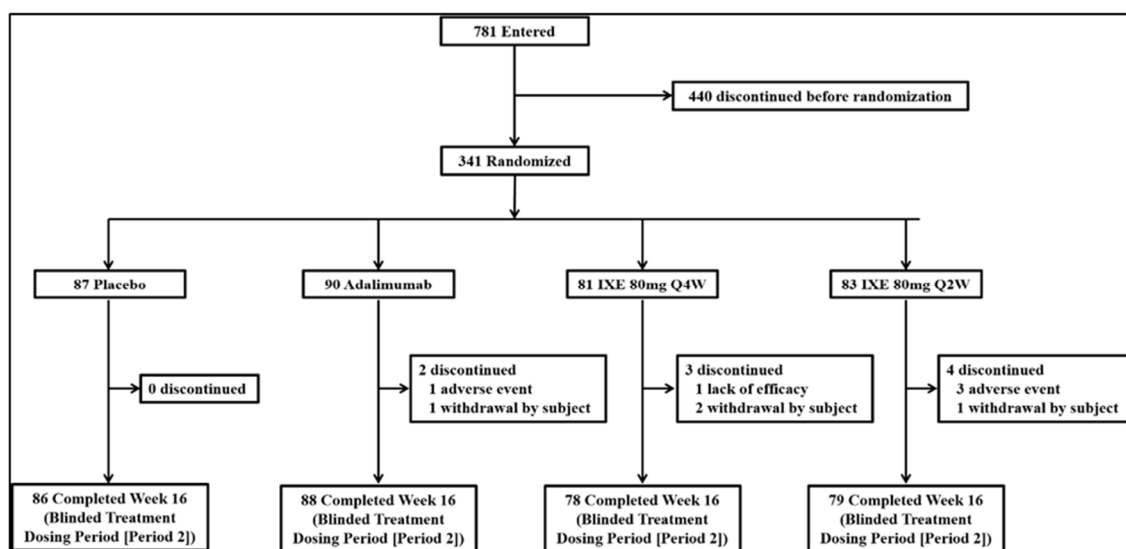
2.7.6.1.2 試験成績

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

盲検投与期間の被験者の内訳を図 2.7.6.1-5 に示す。

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、ITT 解析対象集団に含まれた。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%であった。スクリーニングで脱落した 1 例が誤ってプラセボ群に割り付けられたが、治験薬投与を受ける前に第 0 週で治験を中止した。そのためこの 1 例を除く 340 例が 1 回以上の治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団に含まれた。

無作為化された 341 例のうち、329 例が継続投与期間に組み入れられ、継続投与期間中に 1 回以上の治験薬の投与を受けた（継続投与期間解析対象集団）。2 例は継続投与期間で治験薬の投与を受ける前に治験を中止した。継続投与期間を完了した被験者の割合は、継続投与期間解析対象集団の 93.9%（309/329 例）であった。

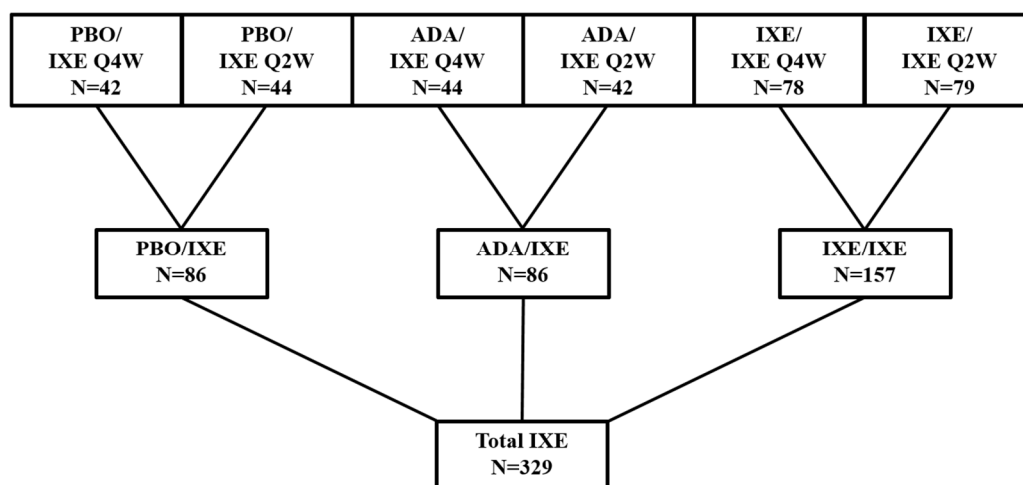


Abbreviations: IXE = ixekizumab; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

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.

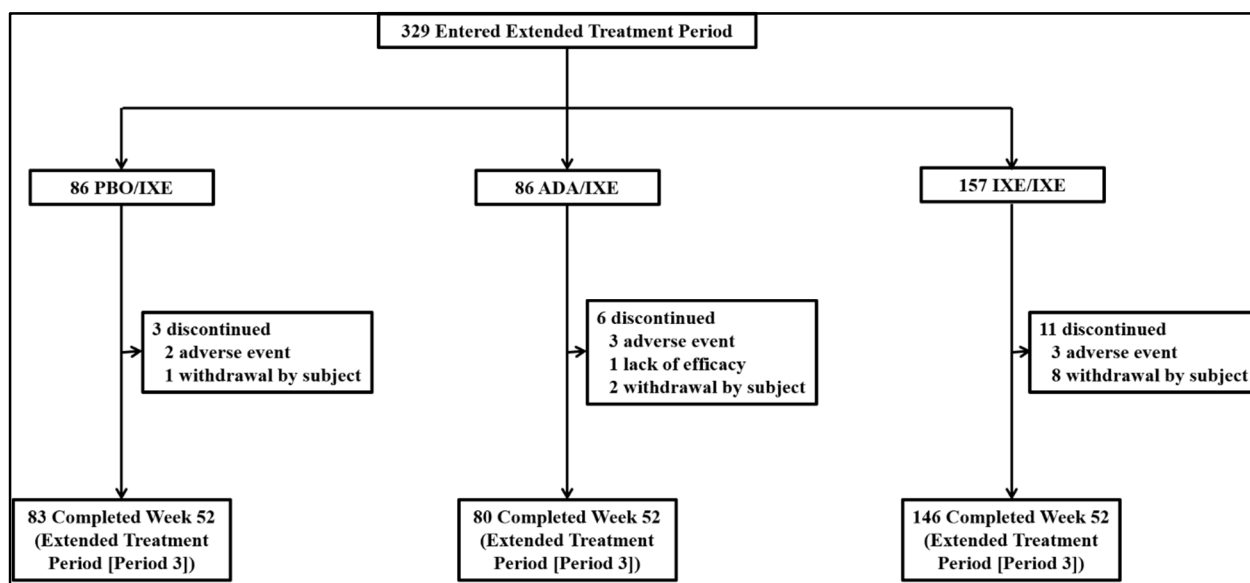
Source: RHBV Clinical Study Report (Week 16) Figure RHBV.10.1.

図 2.7.6.1-5 被験者の内訳（盲検投与期間）（RHBV 試験）



Abbreviations: ADA = adalimumab; IXE = ixekizumab; N = total number of patients per treatment group; PBO = placebo, Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

図 2.7.6.1-6 投与群の内訳（継続投与期間）（RHBV 試験）



Abbreviations: ADA = adalimumab; IXE = ixekizumab; N= total number of patients per treatment group; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks

図 2.7.6.1-7 被験者の内訳（継続投与期間）（RHBV 試験）

2.7.6.1.2.2 被験者背景

ITT 解析対象集団を対象とした盲検投与期間の人口統計学的データ及びベースライン特性を表 2.7.6.1-1 に示す。

被験者の年齢の平均値は 41.7 歳であり、男性（81.2%）、白人（62.6%）及び HLA-B27 陽性（90.9%）の被験者が多かった。BASDAI の平均値は 6.7、ASDAS の平均値は 3.8、hs-CRP の平均値は 13.5 mg/L であり、ベースラインの疾患活動性は高い又は極めて高かった。ベースラインでは、被験者の 91.8%が NSAID、36.8%が cDMARD（主にサラゾスルファピリジン）、9.4%が経口副腎皮質ステロイドを併用していた。人口統計学的データ及びベースライン特性は全体的に投与群間で均衡が取れていた。

RHBV 試験の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.）。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 2.7.6.1-1 人口統計学的データ及びベースライン特性（ITT 解析対象集団）（RHBV 試験）

	PBO (N=87)	ADA40Q2W (N=90)	IXE80Q4W (N=81)	IXE80Q2W (N=83)
Gender, n(%)				
Male	71 (82.6) ^a	73 (81.1)	68 (84.0)	64 (77.1)
Female	15 (17.4) ^a	17 (18.9)	13 (16.0)	19 (22.9)
Age (years), mean (SD)	42.7 (12.01) ^a	41.8 (11.44)	41.0 (12.13)	41.3 (11.17)
Weight (kg), mean (SD)	79.86 (17.102) ^a	78.24 (17.215)	77.60 (14.679)	76.57 (13.843)
Race, n(%)				
American Indian or Alaska Native	4 (4.7) ^a	2 (2.2)	4 (4.9)	4 (4.8)
Asian	28 (32.6) ^a	29 (32.2)	25 (30.9)	25 (30.1)
White	52 (60.5) ^a	57 (63.3)	52 (64.2)	52 (62.7)
Multiple	2 (2.3) ^a	2 (2.2)	0 (0)	2 (2.4)
Duration and onset of axSpA (years), mean (SD)				
Age of onset of axSpA	26.4 (8.39) ^a	26.5 (8.56)	25.4 (7.71)	25.8 (8.15)
Duration of symptoms since AxSpA onset	16.59 (10.117) ^a	15.61 (9.272)	15.82 (11.178)	15.78 (10.605)
Duration of disease since AxSpA diagnosis	6.84 (7.633) ^a	7.54 (7.505)	8.31 (9.625)	8.24 (8.990)
SpA features, n(%)				
HLA-B27 Positive	76 (89.4) ^b	82 (91.1)	75 (92.6)	75 (90.4)
Screening CRP > 5.00 mg/L				
Due to back pain	57 (66.3) ^a	58 (64.4)	55 (67.9)	54 (65.1)
Due to a cause other than back pain	0 (0) ^a	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)
Baseline CRP (mg/L), mean (SD)	15.974 (21.0256) ^a	12.462 (17.6138)	12.186 (13.2958)	13.395 (15.2505)
Previous AS therapy, n(%)				
Patients with ≥1 previous axSpA therapy	85 (97.7)	90 (100.0)	81 (100.0)	83 (100.0)
Non-biologic systemic agent	85 (97.7)	90 (100.0)	81 (100.0)	83 (100.0)
Biologic agent	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Non-biologic non-systemic agent	6 (6.9)	8 (8.9)	10 (12.3)	3 (3.6)
Baseline Disease activity, mean (SD)				
BASDAI score	6.81 (1.222) ^a	6.65 (1.468)	6.75 (1.320)	6.69 (1.576)
ASDAS score	3.893 (0.7373) ^a	3.683 (0.8490)	3.708 (0.7385)	3.773 (0.7872)
Patient's global assessment of disease activity	7.1 (1.67) ^a	7.1 (1.71)	6.9 (1.52)	7.1 (1.64)
Total spinal pain (BASDAI Q2)	7.4 (1.47) ^a	7.1 (1.56)	7.4 (1.34)	7.3 (1.68)
Spinal pain due to AS	7.4 (1.43) ^a	7.0 (1.56)	7.2 (1.33)	7.1 (1.52)
Spinal pain due to AS at night	7.1 (1.70) ^a	6.9 (1.76)	7.0 (1.44)	7.1 (1.65)
BASFI score	6.35 (1.893) ^a	6.06 (2.085)	6.06 (1.793)	6.27 (2.064)

Abbreviation: 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, n = number of patients in the specified category, axSpA = axial spondyloarthritis, BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, SD = standard deviation, AS = ankylosing spondylitis.

^a Nx=86

^b Nx=85

Source: RHBV Clinical Study Report (Week 16) Table RHBV.14.6., Table RHBV.14.7., Table RHBV.14.12.

2.7.6.1.2.3 有効性

有効性の成績は、すべての被験者が 16 週間の盲検投与期間の治験薬投与を完了又は中止した後、盲検投与期間のデータを用いて中間解析を実施した。以下に盲検投与期間及び継続投与期間の主要な有効性の成績を要約する〔その他の有効性の成績は 5.3.5.1.1.1-RHBV Clinical Study Report (Week 16) Section 11.及び 5.3.5.1.1.3-RHBV Clinical Study Report (Week 52) Section 11.参照〕。

2.7.6.1.2.3.1 主要評価項目及び主な副次的評価項目

ITT 解析対象集団を対象とした主要評価項目及び他の主な副次評価項目の結果を表 2.7.6.1-2 及び表 2.7.6.1-3 に示す。

主要目的及び主な副次的目的の検定では、事前に規定したグラフィカル・アプローチにより多重性を調整した（図 2.7.6.1-2、図 2.7.6.1-3 及び図 2.7.6.1-4）。

主要評価項目である 16 週時の ASAS40 反応率は、いずれのイクセキズマブ群（IXE80 mg Q4W 群：48.1%、IXE80 mg Q2W 群：51.8%）でもプラセボ群（18.4%）と比較して統計学的に有意に高く、主要目的が達成された（いずれも $p < 0.001$ ）。分析感度を検討するために設定したアダリムマブ群の 16 週時の ASAS40 反応率（35.6%）も、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（ $p = 0.005$ ）。

主な副次評価項目として設定した 16 週時の評価項目（ASAS20 反応率、ASDAS のベースラインからの変化量、BASDAI50 反応率、BASFI 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、ASDAS IN 達成率、ASAS HI 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）のすべての項目で、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した（表 2.7.6.1-2、表 2.7.6.1-3）。

表 2.7.6.1-2 16 週時の ASAS40（主要評価項目）及び主な副次的評価項目での p 値の一覧（ITT 解析対象集団、盲検投与期間）（RHBV 試験）

	Ixekizumab 80 mg Q4W vs. Placebo		Ixekizumab 80 mg Q2W vs. Placebo	
	Unadjusted Nominal p-value	Multiplicity Adjusted p-value	Unadjusted Nominal p-value	Multiplicity Adjusted p-value
Primary Objective				
ASAS40 Response	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Major Secondary Objectives				
ASAS20 Response	0.001	0.001	<0.001	<0.001
ASDAS Change from Baseline	<0.001	0.001	<0.001	<0.001
BASDAI50 Response	<0.001	0.001	<0.001	<0.001
BASFI Change from Baseline	<0.001	0.001	<0.001	<0.001
SF-36 PCS Change from Baseline	<0.001	0.001	<0.001	<0.001
MRI Spine SPARCC Change from Baseline	<0.001	0.001	<0.001	<0.001
ASDAS IN Response	0.007	0.008	0.041	0.041
ASAS HI Change from Baseline	0.010	0.011	<0.001	0.041

Abbreviations: 80 mg Q2W = ixekizumab 80 mg every 2 weeks; 80 mg Q4W = ixekizumab 80 mg every 4 weeks; ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; ASDAS IN = ASDAS inactive disease; ASAS HI = ASAS Health Index; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; SF-36 PCS = Medical Outcomes Study 36-Item Short Form-Health Survey Physical Component Summary; vs. = versus.

Note: All comparisons of ixekizumab with placebo for the primary and major secondary endpoints were statistically significant as calculated with the graphical method for multiple testing, with the family-wise type I error rate strongly controlled at a 2-sided α level of 0.05 for multiple comparisons.

Source: RHBV Clinical Study Report (Week 16) Table RHBV.11.1.

トルツ皮下注（強直性脊椎炎）

表 2.7.6.1-3 16 週時の ASAS40（主要評価項目）及び主な副次的評価項目の結果の要約（ITT 解析対象集団、盲検投与期間）（RHBV 試験）

	PBO (N=87)	ADA40Q2W (N=90)	IXE80Q4W (N=81)	IXE80Q2W (N=83)
ASAS40 at Week 16 (NRI) : Primary				
n (%)	16 (18.4)	32 (35.6)	39 (48.1)	43 (51.8)
95%CI ^a	(10.3, 26.5)	(25.7, 45.4)	(37.3, 59.0)	(41.1, 62.6)
Diff (95%CI) vs PBO ^a	-	17.2 (4.4, 30.0)	29.8 (16.2, 43.3)	33.4 (19.9, 46.9)
p-value ^b	-	0.005	<0.001	<0.001
ASAS20 at Week 16 (NRI): Major Secondary				
n (%)	35 (40.2)	53 (58.9)	52 (64.2)	57 (68.7)
95%CI ^a	(29.9, 50.5)	(48.7, 69.1)	(53.8, 74.6)	(58.7, 78.7)
Diff (95%CI) vs PBO ^a	-	18.7 (4.2, 33.1)	24.0 (9.3, 38.6)	28.4 (14.1, 42.8%)
p-value ^b	-	0.007	0.001	<0.001
ASDAS Change from Baseline at Week 16^c: Major Secondary				
Nx	84	88	78	80
LSM (SE) ^d	-0.46 (0.099)	-1.30 (0.096)	-1.43 (0.102)	-1.37 (0.101)
p-value ^d	-	<0.001	<0.001	<0.001
BASDAI50 at Week 16 (NRI): Major Secondary				
n (%)	15 (17.2)	29 (32.2)	34 (42.0)	36 (43.4)
95%CI ^a	(9.3, 25.2)	(22.6, 41.9)	(31.2, 52.7)	(32.7, 54.0)
Diff (95%CI) vs PBO ^a	-	15.0 (2.5, 27.5)	24.7 (11.4, 38.1)	26.1 (12.8, 39.4)
p-value ^b	-	0.012	<0.001	<0.001
BASFI Change from Baseline at Week 16^c: Major Secondary				
Nx	86	88	78	81
LSM (SE) ^d	-1.16 (0.215)	-2.14 (0.209)	-2.39 (0.222)	-2.43 (0.219)
p-value ^d	-	0.001	<0.001	<0.001
ASDAS Inactive Disease Response at Week 16 (NRI) : Major Secondary				
n (%)	2 (2.3)	14 (15.6)	13 (16.0)	9 (10.8)
95%CI ^a	(0, 5.4)	(8.1, 23.0)	(8.1, 24.0)	(4.2, 17.5)
Diff (95%CI) vs PBO ^a	-	13.3 (5.1, 21.4)	13.8 (5.2, 22.3)	8.5 (1.2, 15.9)
p-value ^b	-	0.009	0.007	0.041
MRI Spine (SPARCC Score) Change from Baseline at Week 16^c: Major Secondary				
Nx	81	82	78	76
LSM (SE) ^d	-1.51 (1.147)	-11.57 (1.113)	-11.02 (1.160)	-9.58 (1.168)
p-value ^e	-	<0.001	<0.001	<0.001
SF-36 PCS Change from Baseline at Week 16^c: Major Secondary				
Nx	86	88	78	81
LSM (SE) ^d	3.6432 (0.7530)	6.9005 (0.7310)	7.6952 (0.7768)	7.9686 (0.7665)
p-value ^d	-	0.002	<0.001	<0.001
ASAS HI Change from Baseline at Week 16^c: Major Secondary				
Nx	86	88	78	81
LSM (SE) ^d	-1.25 (0.300)	-2.30 (0.292)	-2.36 (0.311)	-2.74 (0.306)
p-value ^d	-	0.012	0.010	<0.001

Abbreviation: ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society, NRI = non-responder imputation, PBO = Placebo; ADA40Q2W = Adalimumab 40 mg Q2W; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W, ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, CI = confidence interval, BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, LSM = least squares mean; SE = standard error; MRI = magnetic resonance imaging, SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada, SF-36 = Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey, PCS = physical component summary, HI = Health Index, N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category, MMRM = mixed model for repeated measures;.

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).

トルツ皮下注（強直性脊椎炎）

- d 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 The ANCOVA model includes treatment, geographic region, baseline CRP status and baseline value.
- Source: RHBV Clinical Study Report (Week 16) Table RHBV.14.18., Table RHBV.14.28., Table RHBV.14.34., Table RHBV.14.36., Table RHBV.14.42., Table RHBV.14.47., Table RHBV.14.56., Table RHBV.14.58.

2.7.6.1.2.3.2 その他の副次評価項目

2.7.6.1.2.3.2.1 hs-CRP のベースラインからの変化量

本試験では、急性期蛋白質である CRP を炎症の客観的指標として評価項目に用いた。hs-CRP のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値）は、第 1 週と早期から IXE80 mg Q4W 群（-6.04）及び IXE80 mg Q2W 群（-8.07）のいずれでもプラセボ群（1.50）と比較して統計学的に有意な改善がみられ（いずれも $p < 0.001$ ）、以降も 16 週時までのすべての測定時点で統計学的に有意な改善が認められた〔第 16 週時（プラセボ群に対する p 値）は IXE80 mg Q4W 群：-5.21（ $p=0.016$ ）、IXE80 mg Q2W 群：-6.57（ $p=0.004$ ）、プラセボ群：1.43〕。

2.7.6.1.2.3.2.2 イキセキズマブの初回投与量が主要評価時点の有効性に与える影響

イキセキズマブの初回投与量が有効性に与える影響を、イキセキズマブの初回投与量（160 mg 投与及び 80 mg 投与）別に検討した。IXE80 mg Q4W 群では、16 週時の ASAS40 反応率（初回投与量 160 mg：46.2%、80 mg：50.0%、以下同順）及び ASAS20 反応率（64.1%、64.3%）にイキセキズマブの初回投与量 160 mg と 80 mg で大きな違いはなかった。また、IXE80 mg Q2W 群でも、16 週時の ASAS40 反応率（47.4%、55.6%）及び ASAS20 反応率（71.1%、66.7%）に初回投与量 160 mg と 80 mg で大きな違いはなかった。他の有効性評価項目でも同様であった〔5.3.5.1.1.1-RHBV Clinical Study Report (Week 16) Table RHBV.14.67.、Table RHBV.14.68.、Table RHBV.14.69.、Table RHBV.14.70.、Figure RHBV.14.7、Figure RHBV.14.8、Figure RHBV.14.9 及び Figure RHBV.14.10〕。

2.7.6.1.2.3.2.3 継続投与期間

継続投与期間（16～52 週）では、ASAS40 反応率を含む複数の評価項目（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 継続群と同様であった（表 2.7.6.1-4）。

表 2.7.6.1-4 52 週時の ASAS40 及びその他の有効性評価項目の結果の要約（継続投与期間解析対象集団、継続投与期間）（RHBV 試験）

	PBO/ IXE80Q4W (N=42)	PBO/ IXE80Q2W (N=44)	ADA40Q2W/ IXE80Q4W (N=44)	ADA40Q2W/ IXE80Q2W (N=42)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=78)	IXE80Q2W/ IXE80Q2W (N=79)
ASAS40 at Week 52 (NRI)						
n (%)	20 (47.6%)	20 (45.5%)	24 (54.5%)	20 (47.6%)	43 (55.1%)	42 (53.2%)
ASAS20 at Week 52 (NRI)						
n (%)	28 (66.7%)	30 (68.2%)	33 (75.0%)	25 (59.5%)	53 (67.9%)	59 (74.7%)
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)
BASDAI50 at Week 52 (NRI)						
n (%)	20 (47.6%)	20 (45.5%)	21 (47.7%)	18 (42.9%)	43 (55.1%)	38 (48.1%)
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)
ASDAS Inactive Disease Response at Week 52 (NRI)						
n (%)	6 (14.3%)	8 (18.2%)	10 (22.7%)	5 (11.9%)	18 (23.1%)	16 (20.3%)
MRI Spine (SPARCC Score) Change from Baseline at Week 52 (mBOCF) *b						
Mean (SD)	-9.72 (15.803)	-6.90 (13.118)	-8.49 (13.208)	-18.86 (26.136)	-8.46 (16.698)	-8.59 (16.014)
SF-36 PCS Change from Baseline at Week 52 (mBOCF) *a						
Mean (SD)	8.5990 (8.6588)	6.7970 (7.2534)	6.9427 (7.6142)	8.5248 (8.3954)	8.7158 (9.2564)	8.3730 (7.5210)
ASAS HI Change from Baseline at Week 52 (mBOCF) *a						
Mean (SD)	-2.90 (3.661)	-2.19 (2.788)	-3.05 (3.815)	-2.81 (3.409)	-2.69 (3.292)	-3.43 (3.608)
hs-CRP (mg/L) Change from Baseline at Week 52 (mBOCF) *a						
Mean (SD)	-6.940 (9.7400)	-15.311 (29.4411)	-5.663 (9.1950)	-13.385 (21.8495)	-9.520 (12.5114)	-9.990 (14.7742)

Abbreviation: 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; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation; mBOCF = modified baseline observation carried forward; 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).

*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.

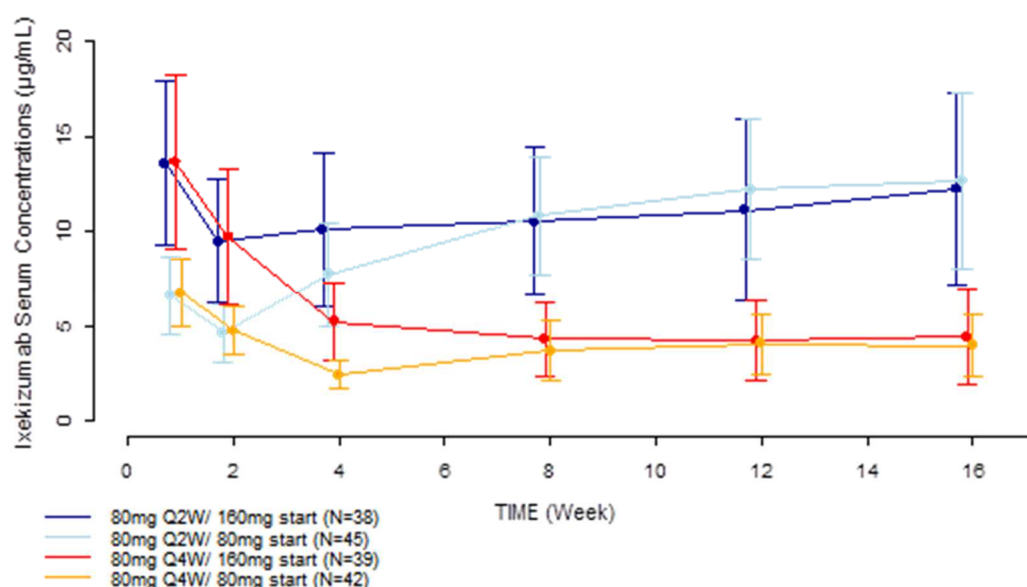
Note: SF-36 Physical Component Summary Score is summarized using the t-scores.

Source: RHBV Clinical Study Report (Week 52), Table RHBV.14.24., Table RHBV.14.32., Table RHBV.14.31., Table RHBV.14.28., Table RHBV.14.34., Table RHBV.14.37., Table RHBV.14.44., Table RHBV.14.45., Table RHBV.14.29.

2.7.6.1.2.4 薬物動態

盲検投与期間の IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群の各時点のイクセキズマブ血清中濃度を、初回投与量（160 mg 及び 80 mg）別に図 2.7.6.1-8 及び表 2.7.6.1-5 に示す。1 週時のイクセキズマブ血清中濃度は、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（約 6.0～6.5 µg/mL）の約 2 倍であった。IXE80 mg Q4W 群のイク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 週時までにおよそ 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 群のイク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 週時の間はおおよそ 10～12 µg/mL で維持された。

16 週時から 52 週時において、IXE80 mg Q4W 継続群でのイクセキズマブ血清中トラフ濃度推移は一定であり、いずれの投与群においても約 3～4 µg/mL の範囲であった。同様に、IXE80 mg Q2W 継続群でのイクセキズマブ血清中トラフ濃度推移は一定であり、どの投与群においても約 8～12 µg/mL の範囲であった [5.3.5.1.1.3-RHBV Clinical Study Report (Week 52) Section 11.4.4]。



Abbreviations: BQL = below the quantifiable lower limit of the assay; N=number of patients; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation.

Note: Data are presented as mean ± SD.

Notes: If concentrations were reported as BQL, they were set to BQL/2 (0.00375 µg/mL) and included in the summary statistical calculation for the purposes of plotting the data.

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

Source: RHBV Clinical Study Report (Week 16) Figure RHBV.14.13.

図 2.7.6.1-8 各時点のイクセキズマブ血清中濃度（盲検投与期間）（RHBV 試験）

表 2.7.6.1-5 各時点のイクセキズマブ血清中濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）（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 $\mu\text{g/mL}$) are excluded from the calculation of summary statistics.

a Trough concentration for Q2W dosing arms only.

b Trough concentrations for Q2W and Q4W regimens.

Source: RHBV Clinical Study Report (Week 16) Table RHBV.11.2.

2.7.6.1.2.5 安全性

0 週時から 16 週時までの盲検投与期間を対象とした安全性の試験成績を 2.7.6.1.2.5.1 項に、16 週時から 52 週時までの継続投与期間を対象とした安全性の試験成績を 2.7.6.1.2.5.2 項に示す。

2.7.6.1.2.5.1 0 週時から 16 週時までの盲検投与期間を対象とした安全性の成績

2.7.6.1.2.5.1.1 治験薬の曝露

安全性解析対象集団を対象とした盲検投与期間の平均曝露期間は IXE80 mg Q4W 群で 111.8 日、IXE80 mg Q2W 群で 112.9 日、アダリムマブ群で 112.5 日及びプラセボ群で 113.7 日であった。総曝露期間は IXE80 mg Q4W 群（81 例）で 24.8 人年、IXE80 mg Q2W 群（83 例）で 25.7 人年、アダリムマブ群で 27.7 人年及びプラセボ群で 26.8 人年であった。盲検投与期間の平均曝露期間及び総曝露期間はいずれも投与群間で同様であった。

2.7.6.1.2.5.1.2 有害事象の要約

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities : MedDRA）version 20.1 を用いて器官別大分類及び基本語別に示す。

盲検投与期間を対象とした有害事象の概要を表 2.7.6.1-6 に示す。

治験薬投与後かつ投与期間の最終来院時までに発現又は悪化した有害事象を「Treatment-emergent Adverse Event（TEAE）」とした。盲検投与期間を対象とした因果関係を問わない TEAE 及び因果関係を否定できない TEAE を表 2.7.6.1-12 に示す。なお、本項では、盲検投与期間に発現し、16 週時の中間解析のデータ固定日までに報告された有害事象を対象とした。

IXE80 mg Q4W 群で 42.0%（34/81 例）、IXE80 mg Q2W 群で 43.4%（36/83 例）、アダリムマブ群で 48.9%（44/90 例）及びプラセボ群で 39.5%（34/86 例）の被験者に TEAE が認められた。有害事象の重症度は大部分が軽度又は中等度であった。死亡に至った有害事象はなかった。重篤な有害事象は IXE80 mg Q4W 群で 1 例（1.2%）、IXE80 mg Q2W 群で 1 例（1.2%）及びアダリムマブ

ブ群で 3 例（3.3%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は IXE80 mg Q2W 群で 3 例（3.6%）、アダリムマブ群で 1 例（1.1%）に認められ、IXE80 mg Q4W 群及びプラセボ群では認められなかった。事前に規定した注目すべき有害事象のうち、本試験で多く認められた事象は感染症に関連する TEAE 及び注射部位反応に関連する TEAE であった。感染症に関連する TEAE はいずれの投与群でも同様に認められ、注射部位反応に関連する TEAE は IXE80 mg Q2W 群及びアダリムマブ群で発現割合が数値的に高かった。

表 2.7.6.1-6 有害事象の概要（安全性解析対象集団、盲検投与期間）（RHBV 試験）

Category	PBO (N=86) n (%)	ADA40Q2W (N=90) n (%)	IXE80Q4W (N=81) n (%)	IXE80Q2W (N=83) n (%)	Total IXE (N=164) n (%)	Total (N=340) n (%)
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	34 (39.5%)	44 (48.9%)	34 (42.0%)	36 (43.4%)	70 (42.7%)	148 (43.5%)
TEAE by severity*a						
Mild	22 (25.6%)	28 (31.1%)	22 (27.2%)	28 (33.7%)	50 (30.5%)	100 (29.4%)
Moderate	11 (12.8%)	14 (15.6%)	12 (14.8%)	6 (7.2%)	18 (11.0%)	43 (12.6%)
Severe	1 (1.2%)	2 (2.2%)	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)	5 (1.5%)
Death	0	0	0	0	0	0
Serious adverse event	0	3 (3.3%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	5 (1.5%)
TEAE related to study treatment	14 (16.3%)	11 (12.2%)	10 (12.3%)	13 (15.7%)	23 (14.0%)	48 (14.1%)
Discontinuation from study treatment due to adverse event (including death)	0	1 (1.1%)	0	3 (3.6%)	3 (1.8%)	4 (1.2%)

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; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable.
See complete footnote on last page of the output.

Category	PBO (N=86) n (%)	ADA40Q2W (N=90) n (%)	IXE80Q4W (N=81) n (%)	IXE80Q2W (N=83) n (%)	Total IXE (N=164) n (%)	Total (N=340) n (%)
TEAE of special interest						
Hepatic	1 (1.2%)	2 (2.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)	5 (1.5%)
Cytopenias	1 (1.2%)	2 (2.2%)	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	4 (1.2%)
Infections	13 (15.1%)	19 (21.1%)	16 (19.8%)	17 (20.5%)	33 (20.1%)	65 (19.1%)
Allergic reactions/hypersensitivities	1 (1.2%)	4 (4.4%)	3 (3.7%)	3 (3.6%)	6 (3.7%)	11 (3.2%)
Potential Anaphylaxis	0	0	0	0	0	0
Non-anaphylaxis	1 (1.2%)	4 (4.4%)	3 (3.7%)	3 (3.6%)	6 (3.7%)	11 (3.2%)
Injection-site reactions	4 (4.7%)	7 (7.8%)	3 (3.7%)	11 (13.3%)	14 (8.5%)	25 (7.4%)
Confirmed Cerebro-cardiovascular events	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Malignancies	0	0	0	0	0	0
Depressions	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.3%)
Inflammatory bowel disease	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Interstitial lung disease	0	0	0	0	0	0

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; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable.
See complete footnote on last page of the output.

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; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable.

Note: A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an event that first occurred or worsened in severity after baseline and on or prior to the date of the last visit within the study period.

Note: The TEAE's relationship to study treatment is judged by the investigator.

Note: Patients with multiple occurrences of these categories are counted once for each category. Patients may be counted in more than one category. Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.

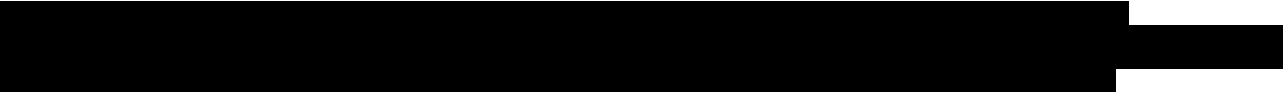
Note: Percentage is calculated by $n/N \times 100\%$.

*a - Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.

*b - p-value from Fisher's exact test.

* p-value ≤ 0.05

Note: MedDRA Version 20.1.



2.7.6.1.2.5.1.3 治験薬との因果関係を問わない Treatment-emergent Adverse Event

盲検投与期間の治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現割合は、IXE80 mg Q4W 群で 42.0%（34/81 例）、IXE80 mg Q2W 群で 43.4%（36/83 例）、アダリムマブ群で 48.9%（44/90 例）及びプラセボ群で 39.5%（34/86 例）であった。

IXE80 mg Q4W 群又は IXE80 mg Q2W 群のいずれかで 5%以上に発現した因果関係を問わない TEAE は上咽頭炎、上気道感染及び注射部位反応であり、その発現割合は以下のとおりであった。

- 上咽頭炎 [IXE80 mg Q4W 群：7.4%（6/81 例）、IXE80 mg Q2W 群：6.0%（5/83 例）、アダリムマブ群：6.7%（6/90 例）、プラセボ群：7.0%（6/86 例）]
- 上気道感染 [IXE80 mg Q4W 群：8.6%（7/81 例）、IXE80 mg Q2W 群：4.8%（4/83 例）、アダリムマブ群：2.2%（2/90 例）、プラセボ群：4.7%（4/86 例）]
- 注射部位反応 [IXE80 mg Q4W 群：0%（0/81 例）、IXE80 mg Q2W 群：8.4%（7/83 例）、アダリムマブ群：3.3%（3/90 例）、プラセボ群：2.3%（2/86 例）]

2.7.6.1.2.5.1.4 重症度別の Treatment-emergent Adverse Event

重症度が高度の TEAE の発現割合は投与群間で違いはなかった。IXE80 mg Q2W 群で胃腸炎、消化不良、クローン病、注射部位反応及び多形紅斑が各 1 例に、アダリムマブ群で虫垂炎及び片頭痛が各 1 例に、プラセボ群で痛風が 1 例に認められ、IXE80 mg Q4W 群では高度の TEAE は発現しなかった。

2.7.6.1.2.5.1.5 治験薬との因果関係を否定できない Treatment-emergent Adverse Event

盲検投与期間の治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合は IXE80 mg Q4W 群で 12.3%（10/81 例）、IXE80 mg Q2W 群で 15.7%（13/83 例）、アダリムマブ群で 12.2%（11/90 例）及びプラセボ群で 16.3%（14/86 例）であった。

IXE80 mg Q4W 群又は IXE80 mg Q2W 群のいずれかで 5%以上に発現した因果関係を否定できない TEAE は注射部位反応のみであり、その発現割合は以下のとおりであった。

- 注射部位反応 [IXE80 mg Q4W 群：0%（0/81 例）、IXE80 mg Q2W 群：7.2%（6/83 例）、アダリムマブ群：3.3%（3/90 例）、プラセボ群：2.3%（2/86 例）]

2.7.6.1.2.5.1.6 死亡及びその他の重篤な有害事象

治験薬との因果関係を否定できない死亡例及びその他の重篤な有害事象の叙述を 5.3.5.1.1.1-RHBV Clinical Study Report (Week 16) 重篤な有害事象叙述に添付した。

本試験の盲検投与期間では死亡は認められなかった。

盲検投与期間の重篤な有害事象の発現割合は、IXE80 mg Q4W 群で 1.2%（1/81 例）、IXE80 mg Q2W 群で 1.2%（1/83 例）、アダリムマブ群で 3.3%（3/90 例）及びプラセボ群で 0%（0/86 例）であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

1 例以上に発現した重篤な有害事象及びその発現割合（例数）を表 2.7.6.1-7 に、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.1-14 に示す。

表 2.7.6.1-7 1 例以上に発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団、盲検投与期間）
（RHBV 試験）

基本語	Preferred Term	PBO (N=86)	ADA40Q2W (N=90)	IXE80Q4W (N=81)	IXE80Q2W (N=83)	IXE Total (N=164)
有害事象発現例数 (%)	Patients with SAE	0	3 (3.3%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
クローン病	Crohn's disease	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
消化不良	Dyspepsia	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
多形紅斑	Erythema multiforme	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
胃腸炎	Gastroenteritis	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
尿路感染	Urinary tract infection	0	0	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
子宮付属器捻転	Adnexal torsion	0	1 (5.9%)	0	0	0
足関節部骨折	Ankle fracture	0	1 (1.1%)	0	0	0
虫垂炎	Appendicitis	0	1 (1.1%)	0	0	0

Abbreviations: SAE = serious adverse event; 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; n = number of patients in the specified category.

Source: RHBV Clinical Study Report (Week 16) Table RHBV.14.82.

治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象として、IXE80 mg Q2W 群の 1 例に胃腸炎、多形紅斑、消化不良及びクローン病が認められた。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の症例叙述は 5.3.5.1.1.1-RHBV Clinical Study Report (Week 16) 重篤な有害事象叙述に添付した。

2.7.6.1.2.5.1.7 その他の重要な有害事象

2.7.6.1.2.5.1.7.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

盲検投与期間に治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、IXE80 mg Q4W 群で 0% (0/81 例)、IXE80 mg Q2W 群で 3.6% (3/83 例)、アダリムマブ群で 1.1% (1/90 例) 及びプラセボ群で 0% (0/86 例) であった。

1 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象及びその発現割合（例数）を表 2.7.6.1-8 に示す。

表 2.7.6.1-8 1 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団、盲検投与期間）（RHBV 試験）

基本語	Preferred Term	PBO (N=86)	ADA40Q2W (N=90)	IXE80Q4W (N=81)	IXE80Q2W (N=83)	IXE Total (N=164)
有害事象発現例数 (%)	Patients with AE	0	1 (1.1%)	0	3 (3.6%)	3 (1.8%)
注射部位反応	Injection site reaction	0	0	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)
感染性下痢	Diarrhoea infectious	0	0	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
注射部位発疹	Injection site rash	0	1 (1.1%)	0	0	0

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; n = number of patients in the specified category.

Source: RHBV Clinical Study Report (Week 16) Table RHBV.14.83.

治験薬との因果関係を否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象は、IXE80 mg Q2W 群で注射部位反応が 2 例に、アダリムマブ群で注射部位発疹が 1 例に認められた。

2.7.6.1.2.5.1.7.2 注目すべき有害事象

事前に規定した注目すべき有害事象の発現割合を表 2.7.6.1-6 に示す。

<感染症>

感染症に関連する TEAE の発現割合には、イクセキズマブ群又はアダリムマブ群とプラセボ群の間で臨床的に意義のある違いはなかった。イクセキズマブ群で 2 例が感染症に関連する重篤な有害事象を発現し、そのうち 1 例が感染症に関連する TEAE のために治験を中止した。日和見感染症又は日和見感染症の可能性のある TEAE は報告されなかった。

<血球減少症>

血球減少症に関連する TEAE の発現頻度には、イクセキズマブ群又はアダリムマブ群とプラセボ群の間で臨床的に意義のある違いはなかった。血球減少症に関連する重篤な有害事象も投与中止に至った有害事象も認められなかった。

<アレルギー反応／過敏症>

アレルギー反応／過敏症に関連する TEAE の発現割合は、イクセキズマブ群及びアダリムマブ群でプラセボ群より数値的に高い傾向が認められた。アナフィラキシーは 1 例も認められなかった。アレルギー反応／過敏症に関連する TEAE のために治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。IXE80 mg Q2W 群の 1 例に、アレルギー反応／過敏症に関連する重篤な有害事象（多形紅斑）が認められた。

<注射部位反応>

注射部位反応に関連する TEAE は IXE80 mg Q2W 群及びアダリムマブ群で発現割合が数値的に高く、IXE80 mg Q4W 群とプラセボ群の間に違いはなかった。大部分の被験者の注射部位反応は軽度であり、注射部位反応で重篤な有害事象は認められなかった。IXE80 mg Q2W 群の 2 例及びアダリムマブ群の 1 例が注射部位反応により治験薬の投与を中止した。

<脳心血管イベント>

IXE80 mg Q4W 群の 1 例に、臨床事象判定委員会（Clinical Events Committee : CEC）により一過性脳虚血発作と判断された注目すべき有害事象である脳心血管イベントが認められた。本事象は重篤な有害事象ではなく、治験薬の投与中止にも至らなかった。

<悪性腫瘍>

本試験の盲検投与期間に悪性腫瘍に関連する TEAE は認められなかった。

<肝関連事象>

肝関連事象の発現に、イキセキズマブ群又はアダリムマブ群とプラセボ群の間で臨床的に意義のある違いはなかった。肝関連の重篤な有害事象の報告はなく、治験薬の投与中止に至った肝関連事象もなかった。

<うつ病及び自殺／自傷行為>

イキセキズマブ群及びプラセボ群のいずれにもうつ病又は自殺に関連する TEAE は認められなかった。アダリムマブ群の 1 例にうつ病の TEAE が認められたが、本事象は重篤な有害事象ではなく、治験薬の投与中止にも至らなかった。

<炎症性腸疾患>

NSAID 誘発性の大腸炎及び胃腸炎の既往歴がある IXE80 mg Q2W 群の 1 例がクローン病を発現した。本被験者は本試験中に NSAID を併用していた。本事象は重篤な有害事象であり、消化器症状による治験薬の投与中止後（イキセキズマブ 4 回投与後）に発現した。本被験者は CEC によりクローン病の疑診例と判断された。

<間質性肺疾患>

本試験の盲検投与期間に間質性肺疾患は認められなかった。

2.7.6.1.2.5.1.8 臨床検査値

臨床検査値の評価では、ベースラインから最終観察時点までの変化及び治験薬投与下で検査値異常（高値又は低値）が認められた被験者の割合に投与群間で統計学的に有意な差が認められた項目があったが、臨床的に意義のある違いではないと考えられた。

2.7.6.1.2.5.1.9 免疫原性

<抗イキセキズマブ抗体の発現割合>

治験薬投与後のいずれかの時点で treatment-emergent ADA（TE-ADA）陽性が認められた被験者数は、IXE80 mg Q4W 群で 2 例（2.5%）、IXE80 mg Q2W 群で 2 例（2.4%）、アダリムマブ群で 5 例（5.6%）及びプラセボ群で 2 例（2.4%）であった。TE-ADA 陽性の被験者はすべて低抗体価（<1 : 160）に分類された。中和抗体陽性が認められた被験者はいなかった。

<治験薬投与開始後の抗イキセキズマブ抗体発現が有効性に与える影響>

イキセキズマブ群の TE-ADA 陽性例 4 例のうち 3 例は 16 週時に ASAS20 及び ASAS40 を達成したが、残りの 1 例は TE-ADA 陽性が検出される前の期間も含めて盲検投与期間に ASAS20 及び ASAS40 を達成しなかった。

<治験薬投与開始後の抗イキセキズマブ抗体発現が安全性に与える影響>

イキセキズマブ群の TE-ADA 陽性の被験者（4 例）では注射部位反応が 1 例に認められ、アレルギー反応／過敏症に関連する TEAE は認められなかった。

2.7.6.1.2.5.1.10 バイタルサイン及びその他の身体的所見

盲検投与期間のバイタルサイン及び体重に、臨床的に意義のある所見は認められなかった。

2.7.6.1.2.5.2 16 週時から 52 週時までの継続投与期間を対象とした安全性の成績

盲検投与期間を完了した 331 例のうち 329 例が継続投与期間解析対象集団に含まれた。盲検投与期間のアダリムマブ群及びプラセボ群の被験者を 16 週時に IXE80 mg Q4W 群又は IXE80 mg Q2W 群に再無作為化し、それぞれ盲検投与期間の IXE80 mg Q4W 群又は IXE80 mg Q2W 群と併合して、継続投与期間の IXE80 mg Q4W 群（IXE80 mg Q4W 併合群）又は IXE80 mg Q2W 群（IXE80 mg Q2W 併合群）とした。継続投与期間解析対象集団の各投与群の被験者数は、IXE80 mg Q4W 併合群 164 例及び IXE80 mg Q2W 併合群 165 例であった。

以下に継続投与期間（16～52 週）の安全性の試験成績を示す。

2.7.6.1.2.5.2.1 治験薬の曝露

継続投与期間解析対象集団を対象とした継続投与期間（16～52 週）の平均曝露期間は IXE80 mg Q4W 併合群で 240.1 日及び IXE80 mg Q2W 併合群で 237.7 日であり、総曝露期間は IXE80 mg Q4W 併合群で 107.8 人年及び IXE80 mg Q2W 併合群で 107.4 人年であった。継続投与期間（16～52 週）での平均曝露期間及び総曝露期間はいずれも投与群間で同様であった。

2.7.6.1.2.5.2.2 有害事象の要約

継続投与期間のベースラインから 52 週までに発現又は悪化した有害事象（TEAE）を集計の対象とした。なお、盲検投与期間で 16 週時までプラセボを投与した被験者又は 14 週時までアダリムマブを投与した被験者のうち、プラセボを投与した被験者は 16 週時から継続投与期間のイキシセキズマブ投与を開始し、アダリムマブを投与した被験者は 6 週間のウォッシュアウトを経た後 20 週時からイキシセキズマブの投与を開始した。そのため、それぞれイキシセキズマブ投与開始前に発現していた有害事象をベースラインの事象とした。盲検投与期間からイキシセキズマブを投与していた被験者は、0 週時のイキシセキズマブ投与開始前に発現していた有害事象をベースラインの事象とした。

有害事象は、MedDRA version 21.0 を用いて器官別大分類及び基本語別に示す。

継続投与期間（16～52 週）を対象とした有害事象の概要を表 2.7.6.1-9 に示す。

継続投与期間（16～52 週）を対象とした因果関係を問わない TEAE 及び因果関係を否定できない TEAE を表 2.7.6.1-13 に示す。

TEAE は IXE80 mg Q4W 併合群で 106 例（64.6%）及び Q2W 併合群で 95 例（57.6%）に認められた。継続投与期間（16～52 週）の TEAE の種類は盲検投与期間と同様であった。TEAE の重症度は大部分が軽度又は中等度であった。死亡に至った有害事象はなく、重篤な有害事象は IXE80 mg Q4W 併合群で 8 例（4.9%）及び IXE80 mg Q2W 併合群で 10 例（6.1%）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は IXE80 mg Q4W 併合群で 2 例（1.2%）及び IXE80 mg Q2W 併合群で 6 例（3.6%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。事前に規定した注目すべき有害事象のうち、継続投与期間（16～52 週）で多く認められた事象は、盲検投与期間と同様に感染症に関連する TEAE 及び注射部位

反応に関連する TEAE であった。注射部位反応に関連する TEAE の発現割合は IXE80 mg Q4W 併合群より IXE80 mg Q2W 併合群で、数値的に高かった。また、炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease : IBD）に関連する TEAE の発現は盲検投与期間に比較して数値的にわずかに多かったものの（盲検投与期間 1 例、継続投与期間 4 例）、発現割合は高くはなかった（Total IXE80 mg 併合群として 1.2%）。

以上より、継続投与期間での有害事象発現状況には、IXE80 mg Q4W 併合群及び IXE80 mg Q2W 併合群の間に臨床的に意義のある違いは認められず、盲検投与期間と同様であった。

表 2.7.6.1-9 有害事象の概要〔継続投与期間解析対象集団、継続投与期間（16～52 週）〕（RHBV 試験）

Category	PBO/ IXE80Q4W (N=42) n (%)	PBO/ IXE80Q2W (N=44) n (%)	ADA40Q2W/ IXE80Q4W (N=44) n (%)	ADA40Q2W/ IXE80Q2W (N=42) n (%)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=78) n (%)	IXE80Q2W/ IXE80Q2W (N=79) n (%)
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	30 (71.4%)	27 (61.4%)	26 (59.1%)	24 (57.1%)	50 (64.1%)	44 (55.7%)
TEAE by severity*a						
Mild	17 (40.5%)	14 (31.8%)	18 (40.9%)	14 (33.3%)	34 (43.6%)	28 (35.4%)
Moderate	10 (23.8%)	12 (27.3%)	7 (15.9%)	8 (19.0%)	13 (16.7%)	13 (16.5%)
Severe	3 (7.1%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)	2 (4.8%)	3 (3.8%)	3 (3.8%)
Death	0	0	0	0	0	0
Serious adverse event	1 (2.4%)	3 (6.8%)	3 (6.8%)	4 (9.5%)	4 (5.1%)	3 (3.8%)
TEAE related to study treatment	13 (31.0%)	12 (27.3%)	8 (18.2%)	13 (31.0%)	13 (16.7%)	12 (15.2%)
Discontinuation from study treatment due to adverse event (including death)	0	2 (4.5%)	1 (2.3%)	2 (4.8%)	1 (1.3%)	2 (2.5%)

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; n = number of patients in the specified category.

See complete footnote on last page of the output.

Category	PBO/ IXE (N=86) n (%)	ADA40Q2W/ IXE (N=86) n (%)	IXE/ IXE (N=157) n (%)	Total IXE80Q4W (N=164) n (%)	Total IXE80Q2W (N=165) n (%)	Total (N=329) n (%)
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	57 (66.3%)	50 (58.1%)	94 (59.9%)	106 (64.6%)	95 (57.6%)	201 (61.1%)
TEAE by severity*a						
Mild	31 (36.0%)	32 (37.2%)	62 (39.5%)	69 (42.1%)	56 (33.9%)	125 (38.0%)
Moderate	22 (25.6%)	15 (17.4%)	26 (16.6%)	30 (18.3%)	33 (20.0%)	63 (19.1%)
Severe	4 (4.7%)	3 (3.5%)	6 (3.8%)	7 (4.3%)	6 (3.6%)	13 (4.0%)
Death	0	0	0	0	0	0
Serious adverse event	4 (4.7%)	7 (8.1%)	7 (4.5%)	8 (4.9%)	10 (6.1%)	18 (5.5%)
TEAE related to study treatment	25 (29.1%)	21 (24.4%)	25 (15.9%)	34 (20.7%)	37 (22.4%)	71 (21.6%)
Discontinuation from study treatment due to adverse event (including death)	2 (2.3%)	3 (3.5%)	3 (1.9%)	2 (1.2%)	6 (3.6%)	8 (2.4%)

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; n = number of patients in the specified category.
See complete footnote on last page of the output.

Category	PBO/ IXE80Q4W (N=42) n (%)	PBO/ IXE80Q2W (N=44) n (%)	ADA40Q2W/ IXE80Q4W (N=44) n (%)	ADA40Q2W/ IXE80Q2W (N=42) n (%)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=78) n (%)	IXE80Q2W/ IXE80Q2W (N=79) n (%)
TEAE of special interest						
Hepatic	4 (9.5%)	2 (4.5%)	1 (2.3%)	0	3 (3.8%)	4 (5.1%)
Cytopenias	1 (2.4%)	2 (4.5%)	0	0	0	0
Infections	21 (50.0%)	13 (29.5%)	11 (25.0%)	8 (19.0%)	25 (32.1%)	25 (31.6%)
Allergic reactions/hypersensitivities	1 (2.4%)	3 (6.8%)	3 (6.8%)	1 (2.4%)	4 (5.1%)	2 (2.5%)
Potential Anaphylaxis	0	0	0	1 (2.4%)	0	0
Non-anaphylaxis	1 (2.4%)	3 (6.8%)	3 (6.8%)	0	4 (5.1%)	2 (2.5%)
Injection-site reactions	6 (14.3%)	9 (20.5%)	4 (9.1%)	9 (21.4%)	5 (6.4%)	9 (11.4%)
Confirmed Cerebro-cardiovascular events	1 (2.4%)	0	0	0	0	0
Malignancies	0	0	1 (2.3%)	0	0	0
Depressions	0	0	0	0	0	0
Inflammatory bowel disease	2 (4.8%)	0	0	1 (2.4%)	1 (1.3%)	0
Interstitial lung disease	0	0	0	0	0	0

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; n = number of patients in the specified category.

See complete footnote on last page of the output.



Category	PBO/ IXE (N=86) n (%)	ADA40Q2W/ IXE (N=86) n (%)	IXE/ IXE (N=157) n (%)	Total IXE80Q4W (N=164) n (%)	Total IXE80Q2W (N=165) n (%)	Total (N=329) n (%)
TEAE of special interest						
Hepatic	6 (7.0%)	1 (1.2%)	7 (4.5%)	8 (4.9%)	6 (3.6%)	14 (4.3%)
Cytopenias	3 (3.5%)	0	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)
Infections	34 (39.5%)	19 (22.1%)	50 (31.8%)	57 (34.8%)	46 (27.9%)	103 (31.3%)
Allergic reactions/hypersensitivities	4 (4.7%)	4 (4.7%)	6 (3.8%)	8 (4.9%)	6 (3.6%)	14 (4.3%)
Potential Anaphylaxis	0	1 (1.2%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Non-anaphylaxis	4 (4.7%)	3 (3.5%)	6 (3.8%)	8 (4.9%)	5 (3.0%)	13 (4.0%)
Injection-site reactions	15 (17.4%)	13 (15.1%)	14 (8.9%)	15 (9.1%)	27 (16.4%)	42 (12.8%)
Confirmed Cerebro-cardiovascular events	1 (1.2%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
Malignancies	0	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
Depressions	0	0	0	0	0	0
Inflammatory bowel disease	2 (2.3%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	4 (1.2%)
Interstitial lung disease	0	0	0	0	0	0

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; n = number of patients in the specified category.
See complete footnote on last page of the output.

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; n = number of patients in the specified category.

Note: A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an event that first occurred or worsened in severity after baseline and on or prior to the date of the last visit within the study period.

Note: The TEAE's relationship to study treatment is judged by the investigator.

Note: Patients with multiple occurrences of these categories are counted once for each category. Patients may be counted in more than one category. Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.

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 $n/N \times 100\%$.

*a - Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.

Note: MedDRA Version 21.0.

[REDACTED]

2.7.6.1.2.5.2.3 治験薬との因果関係を問わない Treatment-emergent Adverse Event

継続投与期間（16～52 週）の治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現割合は、IXE80 mg Q4W 併合群で 64.6%（106/164 例）及び IXE80 mg Q2W 併合群で 57.6%（95/165 例）であった。

IXE80 mg Q4W 併合群又は IXE80 mg Q2W 併合群のいずれかで 5%以上に発現した治験薬との因果関係を問わない TEAE は上咽頭炎、注射部位反応及び上気道感染であり、その発現割合は以下のとおりであった。

- 上咽頭炎 [IXE80 mg Q4W 併合群：14.0%（23/164 例）、IXE80 mg Q2W 併合群：9.7%（16/165 例）]
- 注射部位反応 [IXE80 mg Q4W 併合群：6.1%（10/164 例）、IXE80 mg Q2W 併合群：9.1%（15/165 例）]
- 上気道感染 [IXE80 mg Q4W 併合群：5.5%（9/164 例）、IXE80 mg Q2W 併合群：6.7%（11/165 例）]

2.7.6.1.2.5.2.4 重症度別の Treatment-emergent Adverse Event

重症度が高度の TEAE の発現割合は、IXE80 mg Q4W 併合群で 4.3%（7/164 例）及び IXE80 mg Q2W 併合群で 3.6%（6/165 例）であった。

2 例以上に認められた高度の TEAE は血中クレアチンホスホキナーゼ増加（IXE80 mg Q4W 併合群：2 例）のみであった。

2.7.6.1.2.5.2.5 治験薬との因果関係を否定できない Treatment-emergent Adverse Event

継続投与期間（16～52 週）の治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合は、IXE80 mg Q4W 併合群で 20.7%（34/164 例）及び IXE80 mg Q2W 併合群で 22.4%（37/165 例）であった。

IXE80 mg Q4W 併合群又は IXE80 mg Q2W 併合群のいずれかで 5%以上に発現した治験薬との因果関係を否定できない TEAE は注射部位反応のみであり、その発現割合は以下のとおりであった。

- 注射部位反応 [IXE80 mg Q4W 併合群：6.1%（10/164 例）、IXE80 mg Q2W 併合群：8.5%（14/165 例）]

2.7.6.1.2.5.2.6 死亡及びその他の重篤な有害事象

継続投与期間（16～52 週）の治験薬との因果関係を否定できない死亡例及びその他の重篤な有害事象の叙述を 5.3.5.1.1.1-RHBV Clinical Study Report (Week 16) 重篤な有害事象叙述に添付した。

本試験の継続投与期間（16～52 週）に死亡は認められなかった。本試験の継続投与期間（16～52 週）の重篤な有害事象の発現割合は、IXE80 mg Q4W 併合群で 4.9%（8/164 例）及び IXE80 mg Q2W 併合群で 6.1%（10/165 例）であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。1 例以上に発現した重篤な有害事象及びその発現割合（例数）を表 2.7.6.1-10 に、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.1-15 に示す。

表 2.7.6.1-10 1 例以上に発現した重篤な有害事象〔継続投与期間解析対象集団、継続投与期間（16～52 週）〕（RHBV 試験）

基本語	Preferred Term	Total IXE80Q4W (N=164)	Total IXE80Q2W (N=165)	Total (N=329)
有害事象発現例数 (%)	Patients with SAE	8 (4.9%)	10 (6.1%)	18 (5.5%)
関節炎	Arthritis	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
完全房室ブロック	Atrioventricular block complete	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
剥離骨折	Avulsion fracture	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
膀胱癌	Bladder cancer	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
血中クレアチンホス ホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
蜂巣炎	Cellulitis	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
脳出血	Cerebral haemorrhage	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
頚椎骨折	Cervical vertebral fracture	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
クローン病	Crohn's disease	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
リンパ節炎	Lymphadenitis	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
腎結石症	Nephrolithiasis	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
変形性関節症	Osteoarthritis	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
良性副甲状腺腫瘍	Parathyroid tumour benign	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
たな症候群	Plica syndrome	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
ヘモフィルス性肺炎	Pneumonia haemophilus	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
処置後血腫	Post procedural haematoma	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
橈骨骨折	Radius fracture	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
交通事故	Road traffic accident	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
皮膚乳頭腫	Skin papilloma	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
くも膜下出血	Subarachnoid haemorrhage	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
扁桃炎	Tonsillitis	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)

Abbreviations: SAE = serious adverse event; 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. Source: RHBV Clinical Study Report (Week 52) Table RHBV.14.64.

治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象として、IXE80 mg Q4W 併合群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 例に、IXE80 mg Q2W 併合群でヘモフィルス性肺炎、扁桃炎、蜂巣炎及びリンパ節炎が各 1 例に認められた。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の症例叙述は 5.3.5.1.1.1-RHBV Clinical Study Report (Week 16) 重篤な有害事象叙述に添付した。

2.7.6.1.2.5.2.7 その他の重要な有害事象

2.7.6.1.2.5.2.7.1 試験中止に至った有害事象

本試験の継続投与期間（16～52 週）に治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、IXE80 mg Q4W 併合群で 1.2%（2/164 例）及び IXE80 mg Q2W 併合群で 3.6%（6/165 例）であった。2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

1 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象及びその発現割合（例数）を表 2.7.6.1-11 に示す。

表 2.7.6.1-11 1 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象〔継続投与期間解析対象集団、継続投与期間（16～52 週）〕（RHBV 試験）

基本語	Preferred Term	Total IXE80Q4W (N=164)	Total IXE80Q2W (N=165)	Total (N=329)
有害事象発現例数 (%)	Patients with SAE	2 (1.2%)	6 (3.6%)	8 (2.4%)
脱毛症	Alopecia	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
膀胱癌	Bladder cancer	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
蜂巣炎	Cellulitis	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
頰椎骨折	Cervical vertebral fracture	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
結膜炎	Conjunctivitis	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
クローン病	Crohn's disease	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
アレルギー性皮膚炎	Dermatitis allergic	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
天疱瘡	Pemphigus	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)

Abbreviations: 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.

Source: RHBV Clinical Study Report (Week 52) Table RHBV.14.66.

治験薬との因果関係を否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象は、IXE80 mg Q4W 併合群でアレルギー性皮膚炎が 1 例に、IXE80 mg Q2W 併合群で脱毛症、蜂巣炎及び結膜炎が各 1 例に認められた。

2.7.6.1.2.5.2.7.2 注目すべき有害事象

事前に規定した注目すべき有害事象の発現割合を表 2.7.6.1-9 に示す。

<感染症>

感染症に関連する TEAE の発現割合に、IXE80 mg Q4W 併合群と IXE80 mg Q2W 併合群の間で大きな違いはなかった。IXE80 mg Q2W 併合群の 3 例が感染症に関連する重篤な有害事象（ヘルペスウイルス性肺炎、扁桃炎及び蜂巣炎）を発現した。また、IXE80 mg Q2W 併合群で 2 例が感染症に関連する TEAE のために治験薬の投与を中止した（蜂巣炎、結膜炎）。

5 例で日和見感染症が報告された〔帯状疱疹（IXE80 mg Q4W 併合群 2 例、IXE80 mg Q2W 併合群 1 例）、真菌性食道炎（IXE80 mg Q4W 併合群 1 例）、食道カンジダ症（IXE80 mg Q4W 併合群 1 例）〕。また、IXE80 mg Q2W 併合群の 1 例が、日和見感染症の可能性のある TEAE（ヘルペスウイルス感染）を発現した。活動性の結核が確認された被験者はいなかった。

<血球減少症>

血球減少症に関連する TEAE の発現割合は、IXE80 mg Q4W 併合群と IXE80 mg Q2W 併合群の間で同様であった。血球減少症に関連する重篤な有害事象も治験薬の投与中止に至った有害事象も認められなかった。

<アレルギー反応／過敏症>

アレルギー反応／過敏症に関連する TEAE の発現割合は、IXE80 mg Q4W 併合群と IXE80 mg Q2W 併合群で同様であった。アナフィラキシー反応の可能性がある事象（注射部位過敏反応及び下痢）が IXE80 mg Q2W 併合群の 1 例に認められたが、その後の医学的評価により、非アナフィラキシーの事象と判断された。アレルギー反応／過敏症に関連する重篤な有害事象は認められなかった。アレルギー反応／過敏症に関連する治験薬の投与中止に至った有害事象は、IXE80 mg Q4W 併合群でアレルギー性皮膚炎が 1 例に認められた。

<注射部位反応>

注射部位反応に関連する TEAE の発現割合は、IXE80 mg Q4W 併合群より IXE80 mg Q2W 併合群で数値的に高かった。注射部位反応に関連する重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。重症度が高度の注射部位反応が IXE80 mg Q4W 併合群の 1 例に認められた。

<脳心血管イベント>

IXE80 mg Q4W 併合群の 1 例に、CEC により完全房室ブロックと判断された脳心血管イベントが認められ、本事象は重篤な有害事象と判断された。本事象は治験薬の投与中止には至らず、治験薬との因果関係は否定された。

<悪性腫瘍>

IXE80 mg Q4W 併合群の 1 例に膀胱癌が認められ、本事象は重篤な有害事象と判断された。本事象のために被験者は治験薬の投与を中止した。本事象と治験薬との因果関係は否定された。

<肝関連事象>

肝関連事象の発現割合は、IXE80 mg Q4W 併合群と IXE80 mg Q2W 併合群の間で同様であった。肝関連の重篤な有害事象の報告はなく、治験薬の投与中止に至った肝関連事象もなかった。

<うつ病及び自殺／自傷行為>

本試験の継続投与期間（16～52 週）にうつ病又は自殺に関連する TEAE は認められなかった。

<炎症性腸疾患>

炎症性腸疾患に関連する TEAE の発現割合は、IXE80 mg Q4W 併合群と IXE80 mg Q2W 併合群で同様であった。IXE80 mg Q4W 併合群で炎症性腸疾患、クローン病及び潰瘍性大腸炎が各 1 例に、IXE80 mg Q2W 併合群でクローン病が 1 例に認められた。IXE80 mg Q2W 併合群で認められ

トルツ皮下注（強直性脊椎炎）

たクローン病は重篤な有害事象であり、本事象のために被験者は治験薬の投与を中止した。本事象と治験薬との因果関係は否定された。本事象の症例叙述は 5.3.5.1.1.1-RHBV Clinical Study Report (Week16) Patient Narratives を参照とする。

<間質性肺疾患>

本試験の継続投与期間（16～52 週）に間質性肺疾患は認められなかった。

2.7.6.1.2.5.2.8 臨床検査値

継続投与期間（16～52 週）の臨床検査値の評価では、盲検投与期間と同様に、ベースラインから最終観察時点までの変化及び治験薬投与下で検査値異常（高値又は低値）が認められた被験者の割合に、IXE80 mg Q4W 併合群と IXE80 mg Q2W 併合群の間で大きな違いはみられなかった。

2.7.6.1.2.5.2.9 免疫原性（抗イクセキズマブ抗体産生）

<抗イクセキズマブ抗体の発現割合>

イクセキズマブの初回投与後、52 週時までのいずれかの時点で TE-ADA 陽性が認められた被験者数は、IXE80 mg Q4W 併合群で 13 例（7.8%）及び IXE80 mg Q2W 併合群で 10 例（6.0%）であった。TE-ADA 陽性の被験者には、中程度抗体価（ $\geq 1:160$ 、 $<1:1280$ ）が IXE80 mg Q4W 併合群で 1 例（0.6%）及び IXE80 mg Q2W 併合群で 3 例（1.8%）、高抗体価（ $\geq 1:1280$ ）が IXE80 mg Q4W 併合群で 1 例（0.6%）認められ、その他はすべて低抗体価（ $<1:160$ ）であった。IXE80 mg Q4W 併合群の 1 例で中和抗体陽性が認められた。

<治験薬投与開始後の抗イクセキズマブ抗体発現が有効性に与える影響>

継続投与期間で TE-ADA 陽性であった被験者 21 例のうち、12 例（57.1%）が ASAS40 を、13 例（61.9%）が ASAS20 を 52 週時に達成した。

<治験薬投与開始後の抗イクセキズマブ抗体発現が安全性に与える影響>

イクセキズマブの初回投与後、52 週時までのいずれかの時点で TE-ADA 陽性が認められた被験者 23 例のうち、8 例に注射部位反応に関連する TEAE が認められ（IXE80 mg Q4W 併合群 4 例、IXE80 mg Q2W 併合群 4 例）、アレルギー反応／過敏症に関連する TEAE は認められなかった。

2.7.6.1.2.5.2.10 バイタルサイン及びその他の身体的所見

継続投与期間（16～52 週）のバイタルサイン及び体重には、盲検投与期間と同様に、臨床的に意義のある所見は認められなかった。

2.7.6.1.3 結論

2.7.6.1.3.1 盲検投与期間の結論

イクセキズマブの 2 種類の用法・用量（IXE80 mg Q4W 投与、IXE80 mg Q2W 投与）のいずれでも、主要目的及びすべての副次的目的を達成した。初めての生物学的製剤としてイクセキズマブ投与を受けた 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

目で一貫した臨床的指標の改善が示され、高い有効性が示された。改善が示された評価項目には、徴候及び症状の評価、身体機能、健康関連のクオリティ・オブ・ライフ（quality of life : QOL）、疾患活動性及び炎症の客観的測定（hs-CRP、脊椎及び SIJ の MRI で評価した骨髄浮腫など）が含まれた。

さらに、本試験で観察された安全性プロファイルは、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬及び関節症性乾癬患者にイキセキズマブを投与したときの安全性プロファイルと一貫していた。本試験で得られた所見は臨床的に意義があり、イキセキズマブが生物学的製剤による治療経験がない AS 患者に対する治療の選択肢に加わる可能性を示すものであると考えられた。

2.7.6.1.3.2 継続投与期間の結論

IXE80 mg Q4W 又は IXE80 mg Q2W を継続投与した AS 患者、並びにプラセボ又はアダリムマブから IXE80 mg Q4W 又は IXE80 mg Q2W 投与に移行した AS 患者のいずれでも、AS の主要な徴候及び所見を評価するすべての臨床的な評価項目でイキセキズマブの有効性が認められた。16 週時以降もイキセキズマブの投与を継続した AS 患者では、徴候及び症状の評価、身体機能、健康関連 QOL、疾患活動性及び炎症の客観的測定（hs-CRP、脊椎及び SIJ の MRI で評価した骨髄浮腫など）での、52 週までの有効性の維持が認められた。また、16 週時以降プラセボ又はアダリムマブからイキセキズマブに移行した AS 患者での、52 週時でのベースラインからの改善は、16 週時以降もイキセキズマブの投与を継続した AS 患者と同様であった。

生物学的製剤による治療経験がない AS 患者での継続投与期間のイキセキズマブ 80 mg Q4W 又は 80 mg Q2W 投与の安全性プロファイルは、盲検投与期間の安全性プロファイルと一貫していた。継続投与期間で新たに認められた安全性の所見はなかった。

生物学的製剤による治療経験がない AS 患者を対象とした本試験の継続投与期間でのイキセキズマブの 2 種類の用法・用量の有効性及び安全性から、イキセキズマブを長期投与した場合でも、盲検投与時と同様の良好なベネフィットリスクバランスが得られると考えられた。

2.7.6.2 I1F-MC-RHBW 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.2.1 項、第 5.3.5.1.2.2 項）

本試験の成績は、20■■年■■月■■日に作成された治験総括報告書 [5.3.5.1.2.1-RHBW Clinical Study Report (Week 16)] 及び 20■■年■■月■■日に作成された治験総括報告書 [5.3.5.1.2.2-RHBW Clinical Study Report (Week 52)] に基づくものである。本試験の試験方法を第 2.7.6.2.1 項に、試験成績を第 2.7.6.2.2 項に、結論を第 2.7.6.2.3 項に記載する。

2.7.6.2.1 試験方法

標題

X 線所見が認められ、かつ腫瘍壊死因子阻害剤による治療経験がある体軸性脊椎関節炎患者を対象とした、イキセキズマブ（LY2439821）の 16 週及び長期投与時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、二重盲検試験

実施医療機関数及び実施国

106 施設（15 カ国：フィンランド、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、ポーランド、スペイン、イギリス、アルゼンチン、ブラジル、カナダ、イスラエル、韓国、メキシコ、米国）

試験実施期間

2016 年■■月■■日～継続中

16 週時の中間解析のデータ固定日：20■■年■■月■■日（すべての被験者が 16 週時又は中止時来院を完了）

52 週時のデータ固定日：20■■年■■月■■日（すべての被験者が 52 週時又は中止時来院を完了）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

活動性の X 線所見が認められる体軸性脊椎関節炎（以下、AS と表記）患者を対象とし、16 週時の 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。

副次的目的

主な副次的目的：

- 16 週時に、以下の評価項目に基づき、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。
 - 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

トルツ皮下注（強直性脊椎炎）

- ・ BASFI のベースラインからの変化量
- ・ ASDAS<2.1 達成率
- ・ 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
- ・ MRI Spine SPARCC のベースラインからの変化量 [治験実施計画書補遺 IIF-MC-RHBW (1.2) に規定した部分集団解析のみ]

その他の副次的目的：

- 16 週間の盲検投与期間中の以下の評価項目に基づき、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。
 - ・ ASAS20 反応率、ASAS40 反応率、ASAS 5/6 を達成した被験者の割合及び ASAS Partial Remission を達成した被験者の割合
 - ・ ASAS 評価基準の各項目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
 - ・ BASDAI50 反応率
 - ・ ASDAS のベースラインからの変化量
 - ・ 臨床的に重要な改善（ASDAS のベースラインからの変化量が 1.1 以上）が認められた被験者の割合、大きな改善（ASDAS のベースラインからの変化量が 2.0 以上）が認められた被験者の割合、ASDAS<2.1 達成率及び ASDAS IN 達成率
 - ・ hs-CRP 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
 - ・ 脊椎の可動性に関する以下の評価項目のベースラインからの変化量
 - ・ BASMI linear 及びその各項目
 - ・ Chest Expansion
 - ・ 壁から後頭部までの距離
 - ・ ASSpiMRI-Berlin の脊椎の MRI スコアのベースラインからの変化量 [治験実施計画書補遺 IIF-MC-RHBW (1.2) に規定した部分集団解析のみ]
 - ・ MASES のベースラインからの変化量
 - ・ SPARCC の腱付着部炎スコアのベースラインからの変化量
 - ・ 46 関節の TJC 及び 44 関節の SJC を指標とする末梢性関節炎の発現率及び重症度
 - ・ 前部ぶどう膜炎の発現率および再燃率
 - ・ 以下のヘルスアウトカム測定値のベースラインからの変化量
 - ・ Fatigue NRS
 - ・ ASAS-HI
 - ・ JSEQ
 - ・ WPAI-SpA
 - ・ SF-36（PCS 及び MCS）
 - ・ QIDS-SR16
 - ・ EQ-5D-5L

- 16 週間の盲検投与期間の ASAS、ASDAS、CRP 及び BASFI を評価することにより、イキセキズマブ初回投与量（160 mg 投与及び 80 mg 投与）の作用発現時期を評価する。また、各項目の治療効果を 52 週時まで検討する。
- ADA の発現割合及び抗体発現とイキセキズマブの 16 週時及び 52 週時の有効性との関係を以下の項目を用いて評価する。
 - ・ ASAS40 反応率
 - ・ ASAS20 反応率
- 16 週時及び 52 週時にイキセキズマブの曝露量を測定し、以下の項目を評価することにより曝露量と有効性及び曝露量と免疫原性の関係を評価する。
 - ・ イキセキズマブの血清中トラフ濃度
 - ・ ADA 抗体価別のイキセキズマブの血清中トラフ濃度

試験デザイン

本試験は、TNFi による治療経験がある活動性の AS 患者を対象として、16 週間の盲検投与期間でのイキセキズマブの 2 種類の用法・用量（80 mg Q4W 投与又は 80 mg Q2W 投与）の有効性及び安全性をプラセボ投与と比較検討する、第 III 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験である。さらに 1 年間の試験に参加した被験者を対象に、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。本試験は以下の 4 期からなる（図 2.7.6.2-1）。

第 1 期：

患者の適格性を評価するスクリーニング期間（Visit 1）：最長 42 日間

第 2 期：

0 週時（ベースライン、Visit 2）から 16 週時（Visit 8）までの盲検投与期間：16 週間

AS 患者を対象として 2 種類の用法・用量（80 mg Q4W 投与又は 80 mg Q2W 投与）をプラセボ投与と比較した。盲検投与期間では、被験者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。

第 3 期：

16 週時（Visit 8）から 52 週時（Visit 15）までの継続投与期間：36 週間

すべての被験者にイキセキズマブを 2 種類の用法・用量（80 mg Q4W 投与又は 80 mg Q2W 投与）で投与し、長期投与での有効性及び安全性を評価した。16 週時以降の継続投与期間及び後観察期間では、併用薬はある程度柔軟な対応を可とした。

第 4 期：

規定の最終来院又は中止時来院から 12 週間以上実施する後観察期間。

投与方法

治験薬はすべて皮下投与した。

第2期：

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）及びプラセボ投与群（プラセボ群）のいずれかに1:1:1の比で無作為化した。無作為化は参加国、ベースライン時のhs-CRP〔正常又は上昇（>5.00 mg/L）〕及びTNFiによる治療経験（1又は2剤）で層別した。IXE80 mg Q4W 群及びIXE80 mg Q2W 群の被験者を、さらに初回投与量 80 mg 又は 160 mg に1:1の比で無作為化した。これらの被験者には割り付けられた初回投与量のイキセキズマブを0週時に投与し、その後はイキセキズマブ 80 mg を Q4W 又は Q2W で投与した。

第3期：

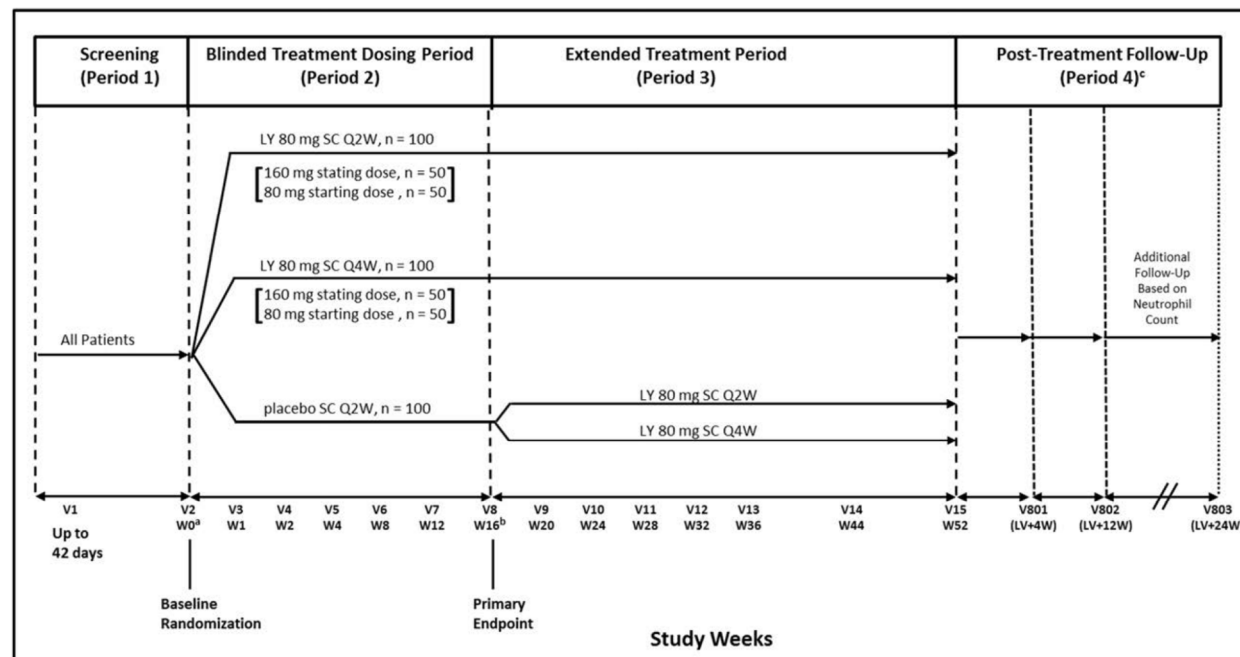
継続投与期間（16～52週時）では、すべての被験者にイキセキズマブを投与した。IXE80 mg Q4W 群及びIXE80 mg Q2W 群の被験者は、継続投与期間に同じ用法・用量でイキセキズマブを投与した。16週時にプラセボ群の被験者をIXE80 mg Q4W 群又はIXE80 mg Q2W 群に1:1の比で再無作為化し、初回投与量として160 mg を投与して、その後はイキセキズマブ 80 mg を Q4W 又は Q2W で投与した。

被験者数

計画被験者数	合計 300 例
無作為化被験者数	合計 316 例
	IXE80 mg Q4W 群：114 例
	IXE80 mg Q2W 群：98 例
	プラセボ群：104 例
治験薬投与被験者数	合計 316 例
	IXE80 mg Q4W 群：114 例
	IXE80 mg Q2W 群：98 例
	プラセボ群：104 例
盲検投与期間完了被験者数	合計 282 例
	IXE80 mg Q4W 群：99 例
	IXE80 mg Q2W 群：90 例
	プラセボ群：93 例
継続投与期間完了被験者数	合計 250 例
	IXE80 mg Q4W 継続群：89 例
	IXE80 mg Q2W 継続群：80 例
	プラセボ/IXE80 mg Q4W 群：39 例

プラセボ/IXE80 mg Q2W 群：42 例

以下、IXE80 mg Q4W 継続群及び IXE80 mg Q2W 継続群の併合群を IXE80 mg 継続併合群、プラセボ/IXE80 mg Q4W 群及びプラセボ/IXE80 mg Q2W 群の併合群をプラセボ/IXE80 mg 併合群とする。



略号：LV＝最終来院、LY＝イキセキズマブ、Q2W＝2週ごと、Q4W＝4週ごと、SC＝皮下投与、V＝来院、W＝治験の週数

- a すべての被験者に対し、ベースライン時に2回の投与を行った。イキセキズマブ群に無作為化した被験者を、初回投与量160 mg又は80 mgに1：1の比で無作為化した（それぞれのイキセキズマブ群内で割り付けた）。
- b すべての被験者に対し、16週時に2回の投与を行った。0週時にプラセボ群に無作為化された被験者には、16週時に初回投与量160 mgを投与し、イキセキズマブ80 mg Q4W又はイキセキズマブ80 mg Q2Wの投与を開始した。
- c 1回以上の治験薬投与を受けて何らかの理由で治験薬投与を中止する被験者は、後観察期間に移行する前に中止時来院を行うこととした。V801及びV802はすべての被験者が対象であり、V803は好中球数により必要となる場合があったとした。

Source: RHBW Clinical Protocol Figure RHBW.1.

図 2.7.6.2-1 試験デザイン（RHBW 試験）

選択基準

本試験の対象集団は、TNFi による治療経験がある AS 患者であり、以下のすべてに該当する患者とした。

- 改訂ニューヨーク基準に従って中央判定機関の X 線画像読影による仙腸関節炎を伴う AS の確定診断を受けており、かつ ASAS 基準に準じた SpA 所見が 1 つ以上ある患者
- 3 ヶ月以上の背部痛の既往歴があり、発症時の年齢が 45 歳未満の患者
- スクリーニング時及びベースラインの BASDAI が 4 以上でかつ NRS の全般背部痛が 4 以上の基準で定義される活動性 AS 患者
- 1 又は 2 剤の TNFi による前治療を受け、不耐容又は効果不十分のために 1 剤以上の TNFi を中止した患者
- 少なくとも合計 4 週間にわたり治療用量での 2 種類以上の NSAID 治療を受けて効果不十分であると治験担当医師により判断された患者又は NSAID 不耐容の既往歴がある患者
- スクリーニング前に 12 週間以上の axSpA 治療歴（理学療法、NSAID 等）がある患者
- NSAID 又はシクロオキシゲナーゼ 2 阻害剤を服用している場合、ベースラインの無作為化前少なくとも 2 週間は用量が一定している患者
- スクリーニング時に 18 歳以上で歩行可能な男女
- 確実な避妊法を用いることに同意している患者
- 治験依頼者又はその受託機関並びに実施医療機関の治験審査委員会が承認した同意説明文書に署名した患者

除外基準

以下のいずれかに該当する患者は、本試験から除外することとした。

病状及び既往歴：

- 頸部及び腰椎の X 線側面写真に基づき脊椎の完全強直があると実施医療機関で評価された患者
- その他の全身性の炎症性疾患（ループス、血管炎、関節性リウマチ等）の既往歴がある又は慢性疼痛の状態（線維筋痛など）があり、イキセキズマブの治療効果の評価に影響がある可能性がある患者
- 活動性のクローン病又は活動性の潰瘍性大腸炎の患者
- ベースラインの無作為化前 4 週間以内に活動性の急性前部ぶどう膜炎の所見が認められた患者
- リンパ増殖性疾患又はその既往歴がある患者、ベースラインの無作為化前 5 年以内にリンパ増殖性疾患の徴候及び症状が認められた患者、活動性悪性腫瘍のある患者、もしくはベースラインの無作為化前 5 年以内に悪性腫瘍の既往歴がある患者
- 水分過負荷、心筋梗塞又は非代償性心不全の既往歴がある患者、もしくはベースラインの無作為化前 12 週間以内に初発した虚血性心疾患又はその他の重篤な心疾患のエビデンスがあると治験担当医師が判断した患者
- スクリーニング時に重大なコントロール不良の脳心血管疾患〔不安定狭心症、不安定動脈性高血圧症、中等症から重症の心不全（ニューヨーク心臓協会心機能分類クラス III/IV）、脳

血管発作など] が認められ、本試験に参加することにより許容できないリスク又はデータ解析への影響の可能性がある」と治験担当医師が判断した患者

- スクリーニング時に呼吸器、肝臓、腎臓、消化器、内分泌器、血液の併存疾患が認められ、本試験に参加することで許容できないリスク又はデータの解析への影響の可能性がある」と治験担当医師が判断した患者
- スクリーニング時に神経疾患又は精神神経疾患が認められ、本試験に参加することで許容できないリスク又はデータの解析への影響の可能性がある」と治験担当医師が判断した患者
- 重大なコントロール不良の精神神経疾患が認められる患者、スクリーニング来院の 30 日前からベースラインの無作為化までの間に自殺企図があった患者、スクリーニング又はベースラインの無作為化時に QIDS-SR16 の項目 12（死や自殺についての考え）のスコアが 3 の患者、もしくは自殺の危険性があると治験担当医師が臨床的に判断した患者
- 生物学的製剤に対するアレルギー又は過敏症があり、本試験に参加することにより許容できないリスクをもたらす可能性のある患者
- ベースラインの無作為化前 8 週間以内に本試験で評価対象となる関節の外科手術を受けた患者又は本試験の最初の 16 週間に本試験で評価対象となる関節の外科手術が必要な患者
- ベースラインの無作為化前 8 週間以内に大手術を受けた患者又は治験期間中に大手術が予定されており、治験担当医師と治験依頼者又はその受託機関との協議により、許容できないリスクをもたらす可能性がある」と判断された患者
- ベースラインの無作為化時の体温が 38°C 以上の患者
- 臨床的に重要と判断される心電図の異常が認められ、本試験に参加することにより許容できないリスクをもたらす患者
- MRI に対する禁忌（閉所恐怖症、ペースメーカー、動脈瘤クリップ、眼内金属片など）がある患者 [治験実施計画書補遺 IIF-MC-RHBW (1.2) に規定した部分集団のみ]

薬剤／治療：

- ベースラインの無作為化前 4 週間以内に従来の cDMARD 又は金製剤、シクロスポリン、アザチオプリン、dapsone（ジアフェニルスルホン）、6-メルカプトプリン又はミコフェノール酸モフェチルなどのその他の薬剤、もしくはその他の免疫抑制剤を投与された患者
- prednisone 又は同等品 10 mg/日を超える用量で経口副腎皮質ステロイド薬を使用している患者
- 開発中の薬剤 [JAK 阻害剤もしくは IL-1、IL-6、IL-23、IL-17（イキセキズマブを含む）、IL-17R、T 細胞又は B 細胞を標的とする薬剤など] を含む生物学的製剤又は免疫調整剤の投与を過去に受けた患者、もしくはこれらの薬剤を現在投与されている患者（TNFi の投与を過去に受けた患者は組み入れを可とした）
- 医薬品、医療機器又はそれらの適応外使用の治験に現在参加している、もしくはスクリーニング前 30 日以内又は治験薬の最終投与から 5 半減期以内（いずれか長い方）にそれらの治験に参加していた又は治験を中止した患者
- 治験薬を用いる他の臨床試験もしくは科学的又は医学的に本試験と同時に参加することが適切でないと判断される他の医学研究に現在参加している患者

トルツ皮下注（強直性脊椎炎）

- デノスマブによる治療を現在受けている、又はベースラインの無作為化前 6 ヶ月以内に受けた患者
- ベースラインの無作為化前 6 週間以内に非経口糖質コルチコイドの関節内、筋肉内又は静脈内投与を受けた患者、もしくは本試験の盲検投与期間に非経口糖質コルチコイドの投与が予定されている患者
- モルヒネ又は同等品の平均 1 日用量が 30 mg/日を超えるオピオイド系鎮痛薬を使用している又はベースラインの無作為化前 6 週間以内に様々な用量のオピオイド系鎮痛薬を使用した患者

ワクチン接種：

- ベースラインの無作為化前 12 週間以内に生ワクチンの接種を受けた患者、治験期間中又は治験薬の最終投与後 12 週間以内に生ワクチンの接種を受ける予定のある患者、もしくはベースラインの無作為化前 12 週間以内にワクチンの臨床試験に参加した患者。治験担当医師は、患者のワクチン接種状況を確認し、治療前の感染症予防のための成人への生ワクチン以外のワクチン接種は各国のガイドラインに従うこととした。
- ベースラインの無作為化前 12 ヶ月以内に BCG ワクチン接種を受けた患者もしくは治験期間中又は治験薬の最終投与後 12 ヶ月以内に BCG ワクチンの接種を受ける予定のある患者

感染症：

- 活動性又は潜在性の結核と診断された、もしくはその疑いがある患者
- HIV 検査陽性（HIV 抗体検査陽性）の患者
- B型肝炎と診断されている又は検査結果陽性の患者。B型肝炎検査陽性は、1) HBsAg 陽性、又は 2) HBcAb 陽性かつ HBV DNA 陽性と定義する。
- HCV 検査結果陽性の患者。HCV 検査陽性は、HCVAb 陽性であり、かつ HCV の確認検査（HCV ポリメラーゼ連鎖反応など）の結果が陽性と定義する。
- 以下に該当する患者
 - ・ ベースラインの無作為化前 12 週間以内に以下に該当した患者
 - ・ 重篤な感染症（肺炎、蜂巣炎など）に罹患した患者
 - ・ 感染症の治療のために入院した患者
 - ・ 感染症の治療のために抗生物質の静脈内投与を受けた患者
 - ・ ベースラインの無作為化前 24 週間以内に重篤な骨感染症又は関節内感染症に罹患した患者
 - ・ 以下の感染症の既往歴がある患者
 - ・ 人工関節の感染症
 - ・ 易感染性者での発症率が高い感染症（ニューモシスチス肺炎、症候性ヒストプラズマ症、コクシジオイド症など）
- 免疫不全症又は本試験に参加することにより許容できないリスクをもたらす可能性がある免疫不全の患者
- 帯状疱疹又は何らかの臨床的に明らかな水痘帯状疱疹ウイルスによる感染症に罹患している、

トルツ皮下注（強直性脊椎炎）

もしくはベースラインの無作為化前 12 週間以内に罹患した患者

- その他の何らかの感染症に罹患している又はベースラインの無作為化前 4 週間以内に罹患し、本試験に参加することにより許容できないリスクをもたらすと治験担当医師が判断した患者

臨床検査結果：

- スクリーニングで、以下のいずれかの臨床検査値異常に該当する患者
 - ・ 好中球数 1,500/ μ L 未満
 - ・ リンパ球数 800/ μ L 未満
 - ・ 血小板数 100,000/ μ L 未満
 - ・ AST 又は ALT が ULN の 2.5 倍超
 - ・ 総白血球数が 3,000/ μ L 未満
 - ・ ヘモグロビン値が男性は 8.5 g/dL 未満、女性は 8.0 g/dL 未満
 - ・ 治験担当医師により臨床的に重要と判断されたその他の臨床検査値異常

評価項目

＜有効性及びヘルスアウトカム＞

有効性主要評価項目：

16 週時の ASAS40 反応率

主な有効性副次的評価項目：

16 週時の以下の項目を評価した。

- 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<2.1 達成率
- 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
- MRI Spine SPARCC のベースラインからの変化量

その他の有効性副次的評価項目：

16 週間の盲検投与期間（第 2 期）中の以下の項目を評価した。

- hs-CRP のベースラインからの変化量
- ASAS20 反応率、ASAS40 反応率、ASAS partial remission、ASAS 5/6、ASAS 評価基準の各項目、BASDAI、BASFI、BASMI、chest expansion、壁から後頭部までの距離、ASDAS、MASES、SPARCC の腱付着部炎スコア、46 関節の TJC、44 関節の SJC、ASSpiMRI-Berlin の脊椎の MRI スコア、前部ぶどう膜炎、ASAS HI、SF-36 MCS 及び PCS、Fatigue NRS、WPAI-SpA、JSEQ、EQ-5D-5L

<生体試料分析>

イクセキズマブ血清中濃度、抗イクセキズマブ抗体

<安全性>

有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象、併用薬、妊娠検査、座位血圧及び脈拍、身体的検査、QIDS-SR16、C-SSRS、臨床検査、免疫原性（ADA 産生）

解析方法

<解析対象集団>

別途規定する場合を除き、有効性及びヘルスアウトカムの解析は、ITT 解析対象集団で実施した。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。

さらに、主要有効性解析を PPS 解析対象集団で実施した。PPS 解析対象集団は、ITT 解析集団のうち、投与法を遵守した被験者、治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者及び 16 週時以前に規制当局に報告すべき重大な GCP の問題がない実施医療機関の被験者と定義した。

盲検投与期間の安全性の解析は、安全性解析対象集団で実施した。安全性解析対象集団は、無作為化された被験者のうち、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。

継続投与期間の有効性及び安全性の解析は、継続投与期間解析対象集団で実施した。継続投与期間解析対象集団は、継続投与期間にイクセキズマブを 1 回以上投与したすべての被験者と定義した。

<有効性及びヘルスアウトカム>

有効性の評価項目のカテゴリ変数の投与群間比較では、ロジスティック回帰分析を用いてオッズ比及びその 95%信頼区間を算出した。本試験では、投与群、地域（欧州及び欧州以外）、ベースラインの CRP [正常又は上昇 (>5.00 mg/L)] 及び TNFi による治療経験（1 又は 2 剤）を説明変数としてモデルに含めた。また、群間差及びその 95%信頼区間を算出した。副次的解析は Fisher の直接確率計算を用いて実施した。欠測値の補完は、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nderとみなした。

MRI endpoints 以外のすべての有効性及びヘルスアウトカムの評価項目の連続データでの主要解析は、MMRM モデルを用いて実施した。このモデルには、投与群、地域、ベースラインの CRP（正常又は上昇）、CRP 以外のベースライン値、TNFi による治療経験（1 又は 2 剤）、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。MRI endpoints の主要解析は、観測値データを使用した ANCOVA モデルを用いて実施した。

有効性及びヘルスアウトカムの評価項目の連続データの副次的解析は、mBOCF 法又は LOCF 法を使用した ANCOVA モデルを用いて、主な副次的目的の評価項目で実施した。統計的比較には、最小二乗平均値に対する type III 平方和に基づく検定を用い、95%信頼区間も報告した。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、主要目的及び主要な副次的目的に対して多重検定を用いた。多重検定にはグラフィカル・アプローチを用いた。グラフィカ

ル・アプローチを用いた方法は閉検定手順であるため、family-wise の第 1 種の過誤確率を厳密に制御する。16 週時に IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群の両群で以下の主要評価項目及び主な副次的評価項目を検定した。

- 主要：ASAS40 反応率
- 副次 1：ASAS20 反応率
- 副次 2：ASDAS のベースラインからの変化量
- 副次 3：BASDAI のベースラインからの変化量
- 副次 4：BASFI のベースラインからの変化量
- 副次 5：SF-36 PCS のベースラインからの変化量
- 副次 6：ASDAS<2.1 達成率
- 副次 7：ASAS-HI のベースラインからの変化量
- 副次 8：MRI Spine SPARCC のベースラインからの変化量

これらのうち、副次 8 の MRI Spine SPARCC を除く 7 つの副次的評価項目を、図 2.7.6.2-2、図 2.7.6.2-3 及び図 2.7.6.2-4 に示す手順で 2 段階に分類して検定を行った。

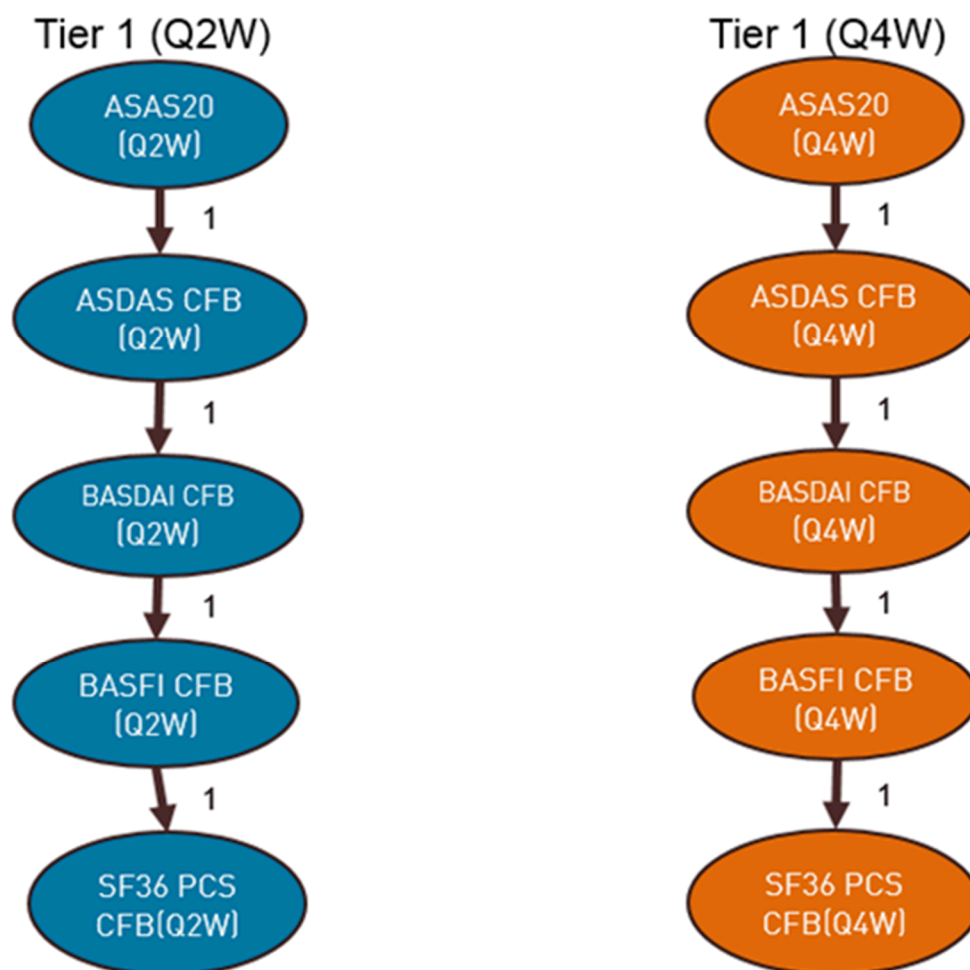
主要評価項目の ASAS40 反応率を IXE80 mg Q2W 群とプラセボ群とで両側有意水準 5%で検定した。少なくとも 1 つの帰無仮説が棄却される間は、残りの有意水準を次の副次的評価項目のセットへ割り当て、残りの副次的評価項目の検定を続けることとした。帰無仮説が棄却されるごとに、有意水準の再割り当てを反映するためにグラフを更新するが、このことを「リサイクル」と考えることとした。グラフの更新及び有意水準の再割り当ての反復工程を、すべての主な副次仮説が検定されるまで、あるいは該当する有意水準で棄却できる仮説がなくなるまで繰り返した。IXE80 mg Q4W 群の評価項目と IXE80 mg Q2W 群の評価項目との間及び各段階内での有意水準の割り当て用の重みは、統計解析計画書であらかじめ規定した。

その他の解析では、多重性の調整は行わなかった。



Abbreviations: ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society; CFB = change from baseline; MRI-SPARCC = MRI of spine Spondyloarthritis Research Consortium of Canada score; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Source: RHBW Clinical Study Report (Week 16) Figure RHBW.9.2.

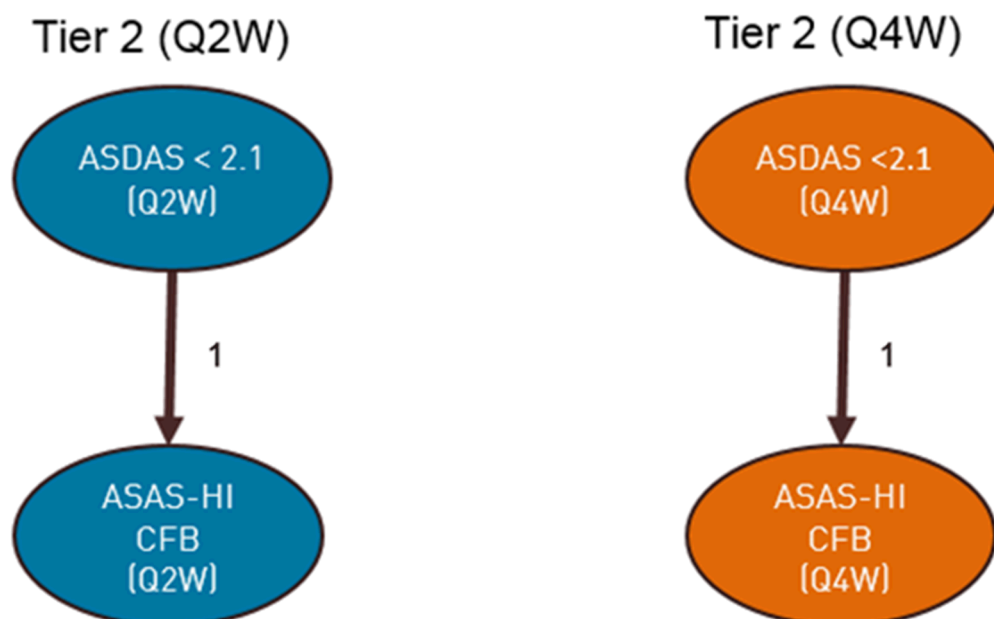
図 2.7.6.2-2 グラフィカル・アプローチに基づく多重性の調整



Abbreviations: 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; CFB = change from baseline; PCS = physical component summary; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SF-36 = Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey.

Source: RHBW Clinical Study Report (Week 16) Figure RHBW 9.3.

図 2.7.6.2-3 グラフィカル・アプローチに基づく多重性の調整：第1段階の評価項目



Abbreviations: ASAS-HI = Assessment of Spondyloarthritis International Society Health Index; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; CFB = change from baseline; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

Source: RHBW Clinical Study Report (Week 16) Figure RHBW 9.4.

図 2.7.6.2-4 グラフィカル・アプローチに基づく多重性の調整：第2段階の評価項目

継続投与期間では、有効性のカテゴリーデータ（例えば ASAS40）における反応例数及び割合は、52週時までの継続投与期間の各来院日ごとに投与群別に要約した。欠測値の補完にはNRIを用いた。また、有効性及び健康関連アウトカムのスコア及びベースラインからの変化量（又は変化率）のような連続データの解析は、記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）を用いて 52 週時までの継続投与期間の各来院日ごとに投与群別に要約した。欠測値の補完には mBOCF を用いた。

<薬物動態>

各投与群のイクセキズマブの血清中濃度の実測値を、治験期間中の測定時点ごとに要約した。

<安全性>

盲検投与期間におけるすべての有害事象、ベースライン、中止、及びその他の安全性のカテゴリー変数の解析には、Fisher の直接確率計算を用いた。バイタルサイン及び臨床検査値の連続変数の解析には、投与群及びベースライン値をモデルに含めた ANCOVA を用いた。

継続投与期間では、安全性のカテゴリーデータは発現割合で要約し、連続データは各来院日の平均変化量で要約した。

<被験者数の設定根拠>

約 300 例の患者を、盲検投与期間（第2期）でイクセキズマブ 80 mg Q4W 投与、80 mg Q2W 投与及びプラセボ投与に 1 : 1 : 1 の比で無作為に割り付けることとした。各群 100 例の場合、IXE80 mg Q2W 群及びプラセボ群の 16 週時の ASAS40 反応率をそれぞれ 27%及び 7%と仮定する

と、本試験のイクセキズマブ 80 mg Q2W 投与のプラセボ投与に対する優越性の検出力は約 96% であった。検出力の算出には、有意水準5%とする Fisher の直接確率計算（両側検定）を用いた。

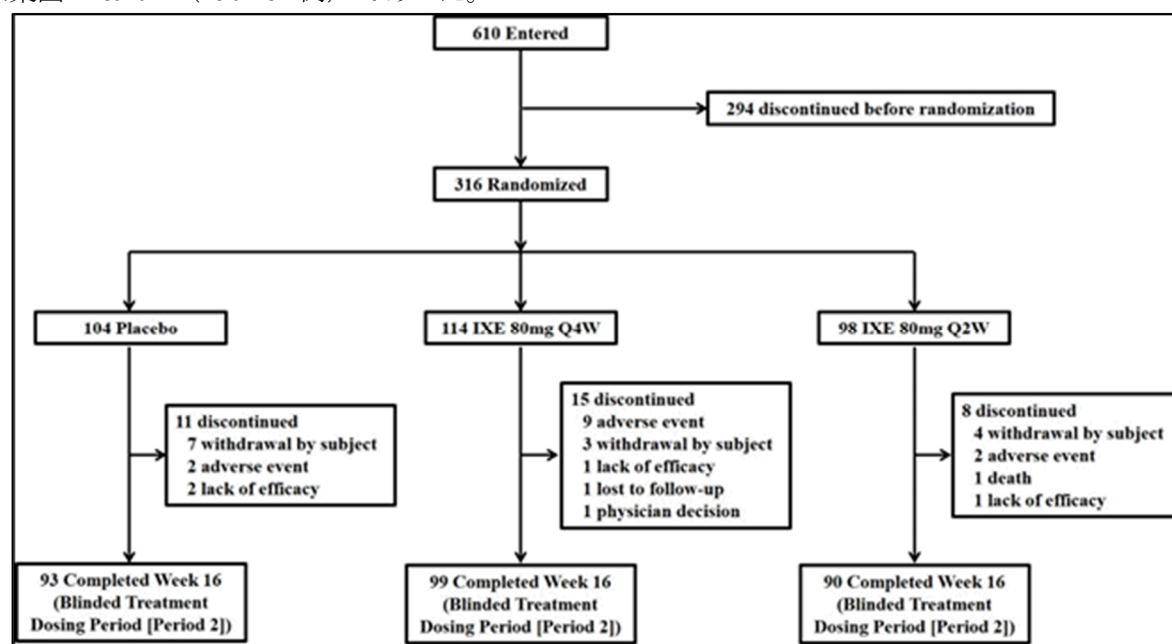
2.7.6.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

盲検投与期間の被験者の内訳を図 2.7.6.2-5 に示す。

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、ITT 解析対象集団に含まれた。ITT 解析対象集団の全例が 1 回以上の治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団に含まれた。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% であった。IXE80 mg Q4W 群の 1 例が、盲検投与期間を完了したが、継続投与期間の 20 週時（継続投与期間の治験薬投与前）に憩室炎の有害事象のために中止した。本被験者は継続投与期間に中止したため盲検投与期間の中止例には含まれなかったが、憩室炎は盲検投与期間に発現した有害事象であるため、有害事象としては盲検投与期間の安全性解析で報告された。

無作為化された 316 例のうち、281 例が継続投与期間に組み入れられ、継続投与期間中に 1 回以上の治験薬の投与を受けた（継続投与期間解析対象集団）。1 例は継続投与期間で治験薬の投与を受ける前に治験を中止した。継続投与期間を完了した被験者の割合は、継続投与期間解析対象集団の 89.0%（250/281 例）であった。



Abbreviations: AE = adverse event; IXE = ixekizumab; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: Patient [REDACTED] (ixekizumab 80-mg Q4W group) completed the Blinded Treatment Dosing Period, but discontinued at Week 20 (Visit 9), prior to receiving study drug and entering the Extended Treatment Period, due to an AE of Diverticulitis. As the patient discontinued in the Extended Treatment Period, this patient is not counted as a discontinuation in Table RHBW.14.2 and in this figure within this CSR. However, as the AE of Diverticulitis occurred during the Blinded Treatment Dosing Period, it is reported in the safety analyses from the Blinded Treatment Dosing Period, which are discussed in Section 12 (i.e., TEAEs, Summary of AEs, and AEs leading to treatment discontinuation).

Source: RHBW Clinical Study Report (Week 16) Figure RHBW.10.1.

図 2.7.6.2-5 被験者の内訳（盲検投与期間）（RHBW 試験）

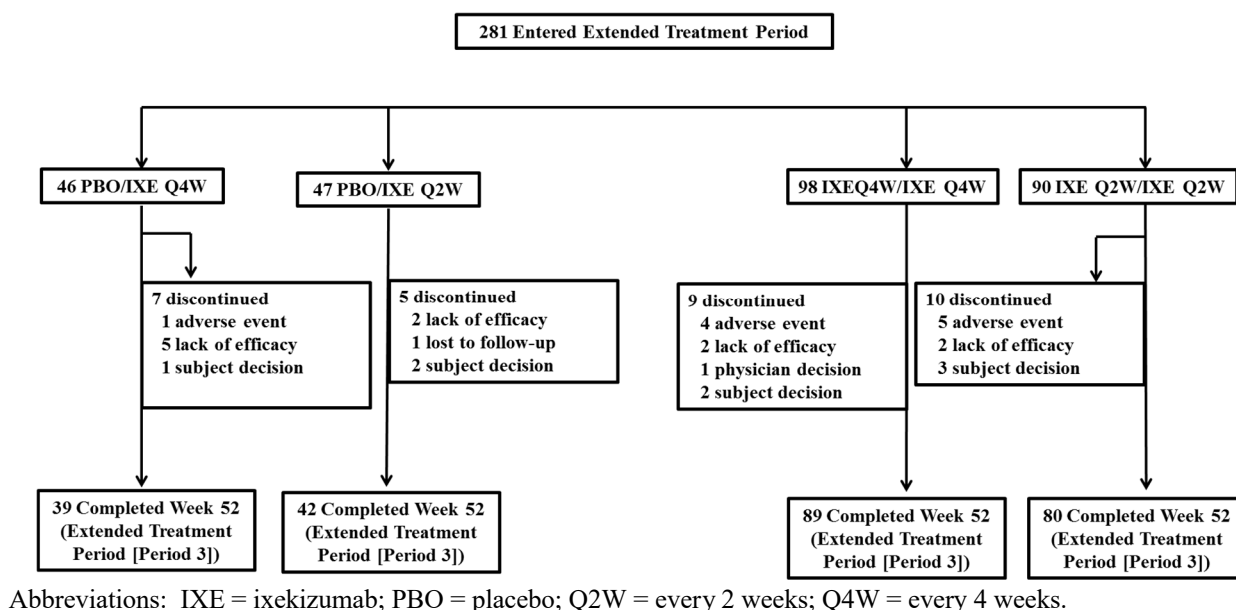


図 2.7.6.2-6 被験者の内訳（継続投与期間）（RHBW 試験）

2.7.6.2.2.2 被験者背景

ITT 解析対象集団を対象とした盲検投与期間の人口統計学的データ及びベースライン特性を表 2.7.6.2-1 に示す。

被験者の年齢の平均値は 46.1 歳であり、男性（80.1%）、白人（80.6%）及び HLA-B27 陽性（81.3%）の被験者が多かった。被験者の罹病期間は長く、中央値（範囲）は 16.7 年（1.4～56.2 年）であった。BASDAI の平均値は 7.4、ASDAS の平均値は 4.1、hs-CRP の平均値は 17.8 mg/L であり、ベースラインの疾患活動性は高い又は極めて高かった。ベースラインでは被験者の 65.5% で hs-CRP 上昇（>5.00 mg/L）が認められた。ベースラインでは被験者の 76.3% が NSAID、27.2% が cDMARD（サラゾスルファピリジン又はメトトキサレート）、11.4% が経口副腎皮質ステロイドを併用していた。人口統計学的データ及びベースライン特性は全体的に投与群間で均衡が取れていた。ベースライン時の TNFi による治療経験は、被験者の 62.9% が 1 剤、37.1% が 2 剤であった。

RHBW 試験の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 [5.3.5.1.2.2-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 2.7.6.2-1 人口統計学的データ及びベースライン特性（ITT 解析対象集団）（RHBW 試験）

	PBO (N=104)	IXE80Q4W (N=114)	IXE80Q2W (N=98)
Gender, n(%)			
Male	87 (83.7)	91 (79.8)	75 (76.5)
Female	17 (16.3)	23 (20.2)	23 (23.5)
Age (years), mean (SD)	46.6 (12.72)	47.4 (13.36)	44.2 (10.79)
Weight (kg), mean (SD)	84.32 (17.898)	85.50 (20.199)	79.33 (17.265)
Race, n(%)			
American Indian or Alaska Native	4 (3.8)	4 (3.5) ^a	4 (4.1)
Asian	13 (12.5)	14 (12.4) ^a	13 (13.3)
White	85 (81.7)	91 (80.5) ^a	78 (79.6)
Multiple	1 (1.0)	2 (1.8) ^a	1 (1.0)
Duration and onset of axSpA (years), mean (SD)			
Age of onset of axSpA	27.1 (8.78)	28.9 (9.58)	28.1 (9.99)
Duration of symptoms since AxSpA onset	19.85 (11.627)	18.80 (11.607)	16.51 (9.561)
Duration of disease since AxSpA diagnosis	12.98 (10.506)	10.13 (7.847)	11.70 (8.800)
SpA features, n(%)			
HLA-B27 Positive	86 (82.7)	91 (79.8)	80 (81.6)
Screening CRP > 5.00 mg/L			
Due to back pain	63 (60.6)	63 (55.3)	60 (61.2)
Due to a cause other than back pain	0 (0)	2 (1.8)	0 (0)
Baseline CRP (mg/L), mean (SD)	16.018 (22.3333)	20.161 (34.3491)	16.949 (19.7828)
Previous AS therapy, n(%)			
Patients with ≥1 previous AS therapy	104 (100.0)	114 (100.0)	98 (100.0)
Non-biologic systemic agent	104 (100.0)	114 (100.0)	97 (99.0)
Biologic agent	104 (100.0)	114 (100.0)	98 (100.0)
Non-biologic non-systemic agent	8 (7.7)	9 (7.9)	8 (8.2)
Baseline Disease activity, mean (SD)			
BASDAI score	7.32 (1.256)	7.54 (1.343)	7.46 (1.292)
ASDAS score	4.052 (0.8114)	4.151 (0.8584)	4.192 (0.7670)
Patient's global assessment of disease activity	7.8 (1.63)	8.0 (1.63)	7.8 (1.81)
Total spinal pain (BASDAI Q2)	8.0 (1.39)	8.4 (1.34)	8.3 (1.37)
Spinal pain due to AS	7.8 (1.35)	7.9 (1.48)	7.9 (1.56)
Spinal pain due to AS at night	7.5 (2.02)	7.9 (1.44)	7.7 (1.60)
BASFI score	7.01 (1.728)	7.35 (1.779)	7.41 (1.421)

Abbreviation: PBO = Placebo, 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, axSpA = axial spondyloarthritis, BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, SD = standard deviation, AS = ankylosing spondylitis.

^a Nx=113

Source: RHBW Clinical Study Report (Week 16) Table RHBW.14.6., Table RHBW.14.7., Table RHBW.14.12.

2.7.6.2.2.3 有効性

有効性の成績は、すべての被験者が 16 週間の盲検投与期間の治験薬投与を完了又は中止した後、盲検投与期間のデータを用いて中間解析を実施した。以下に盲検投与期間及び継続投与期間の主要な有効性の成績を要約する [その他の有効性の成績は 5.3.5.1.2.1-RHBW Clinical Study Report (Week 16) Section 11. 及び 5.3.5.1.2.2-RHBW Clinical Study Report (Week 52) Section 11.参照]。

2.7.6.2.2.3.1 主要評価項目及び主な副次的評価項目

ITT 解析対象集団を対象とした主要評価項目及び他の主な副次的評価項目の結果を表 2.7.6.2-2 及び表 2.7.6.2-3 に示す。

主要目的及び主な副次的目的の検定では、事前に規定したグラフィカル・アプローチにより多重性を調整した（図 2.7.6.2-2、図 2.7.6.2-3 及び図 2.7.6.2-4）。

主要評価項目である 16 週時の ASAS40 反応率は、いずれのイキシズマブ群（IXE80 mg Q4W 群：25.4%、IXE80 mg Q2W 群：30.6%）でもプラセボ群（12.5%）と比較して統計学的に有意に高く、主要目的が達成された（IXE80 mg Q4W 群：p=0.017、IXE80 mg Q2W 群：p=0.003）。

主な副次評価項目として設定した 16 週時の評価項目（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、SF-36 PCS のベースラインからの変化量、ASDAS<2.1 達成率、ASAS HI 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）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 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した（表 2.7.6.2-2、表 2.7.6.2-3）。

表 2.7.6.2-2 16 週時の ASAS40（主要評価項目）及び主な副次的評価項目での p 値の一覧（ITT 解析対象集団、盲検投与期間）（RHBW 試験）

	Ixekizumab 80 mg Q4W vs. Placebo		Ixekizumab 80 mg Q2W vs. Placebo	
	Unadjusted Nominal p-value	Multiplicity Adjusted p-value	Unadjusted Nominal p-value	Multiplicity Adjusted p-value
Primary Objective				
ASAS40 Response	0.017	0.017	0.003	0.003
Major Secondary Objectives				
ASAS20 response	0.006	0.017	0.013	0.017
ASDAS change from baseline	<0.001	0.017	<0.001	0.017
BASDAI change from baseline	<0.001	0.017	<0.001	0.017
BASFI change from baseline	<0.001	0.017	<0.001	0.017
SF-36 PCS change from baseline	<0.001	0.017	<0.001	0.017
ASDAS <2.1 response	0.006	0.017	0.006	0.031
ASAS HI change from baseline	0.026	0.031	0.149	0.149
MRI Spine SPARCC change from baseline	0.001	0.017	<0.001	0.017

Abbreviations: ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; ASAS HI = ASAS Health Index; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; MRI = magnetic resonance imaging; SF-36 PCS = Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey Physical Component Summary; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; vs. = versus.

Note: All comparisons of ixekizumab with placebo for the primary and major secondary endpoints were statistically significant, with the exception of change from baseline at Week 16 for ASAS HI for the ixekizumab 80 mg Q2W group, as calculated with the graphical method for multiple testing, with the family-wise type I error rate strongly controlled at a 2-sided α level of 0.05 for multiple comparisons.

Source: RHBW Clinical Study Report (Week 16) Table RHBW.11.1.

表 2.7.6.2-3 16 週時の ASAS40（主要評価項目）及び主な副次的評価項目の結果の要約（ITT 解析対象集団、盲検投与期間）（RHBW 試験）

	PBO (N=104)	IXE80Q4W (N=114)	IXE80Q2W (N=98)
ASAS40 at Week 16 (NRI) : Primary			
n (%)	13 (12.5)	29 (25.4)	30 (30.6)
95%CI ^a	(6.1, 18.9)	(17.4, 33.4)	(21.5, 39.7)
Diff (95%CI) vs PBO ^a	-	12.9 (2.7, 23.2)	18.1 (7.0, 29.2)
p-value ^b	-	0.017	0.003
ASAS20 at Week 16 (NRI): Major Secondary			
n (%)	31 (29.8)	55 (48.2)	46 (46.9)
95%CI ^a	(21.0, 38.6)	(39.1, 57.4)	(37.1, 56.8)
Diff (95%CI) vs PBO ^a	-	18.4 (5.7, 31.1)	17.1 (3.9, 30.4)
p-value ^b	-	0.006	0.013
ASDAS Change from Baseline at Week 16^c: Major Secondary			
Nx	93	100	91
LSM (SE) ^d	-0.11 (0.099)	-1.16 (0.094)	-1.13 (0.103)
p-value ^d	-	<0.001	<0.001
BASDAI Change from Baseline at Week 16^c: Major Secondary			
Nx	93	100	91
LSM (SE) ^d	-0.92 (0.212)	-2.17 (0.202)	-2.09 (0.221)
p-value ^d	-	<0.001	<0.001
BASFI Change from Baseline at Week 16^c: Major Secondary			
Nx	93	100	91
LSM (SE) ^d	-0.64 (0.215)	-1.69 (0.205)	-1.92 (0.225)
p-value ^d	-	<0.001	<0.001
SF-36 PCS Change from Baseline at Week 16^c: Major Secondary			
Nx	93	100	91
LSM (SE) ^d	1.3638 (0.8146)	6.5785 (0.7763)	6.1223 (0.8465)
p-value ^d	-	<0.001	<0.001
ASDAS < 2.1 Response at Week 16 (NRI) : Major Secondary			
n (%)	5 (4.8)	20 (17.5)	16 (16.3)
95%CI ^a	(0.7, 8.9)	(10.6, 24.5)	(9.0, 23.6)
Diff (95%CI) vs PBO ^a	-	12.7 (4.6, 20.8)	11.5 (3.1, 19.9)
p-value ^b	-	0.006	0.006
ASAS HI Change from Baseline at Week 16^c: Major Secondary			
Nx	93	100	91
LSM (SE) ^d	-0.89 (0.338)	-1.92 (0.322)	-1.58 (0.352)
p-value ^d	-	0.026	0.149
MRI Spine (SPARCC Score) Change from Baseline at Week 16^c: Major Secondary			
Nx	46	49	45
LSM (SE) ^d	3.29 (1.402)	-2.99 (1.384)	-3.97 (1.534)
p-value ^e	-	0.001	<0.001

Abbreviation: ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society, NRI = non-responder imputation, PBO = Placebo; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W, ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, CI = confidence interval, BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, LSM = least squares mean; SE = standard error; MRI = magnetic resonance imaging, SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada, SF-36 = Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey, PCS = physical component summary, HI = Health Index, N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category, CRP = C-reactive protein; TNFi = tumor necrosis factor inhibitor; MMRM = mixed model for repeated measures; ANCOVA = analysis of covariance.

- 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, baseline CRP status, and number of prior TNFi 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 The MMRM model includes treatment, geographic region, baseline CRP status, number of prior TNFi, baseline value, visit, baseline value-by-visit, and treatment-by-visit interaction as fixed factors.

- e The ANCOVA model includes treatment, geographic region, baseline CRP status, number of prior TNFi and baseline value.

Source: RHBW Clinical Study Report (Week 16) Table RHBW.14.17., Table RHBW.14.18., Table RHBW.14.28., Table RHBW.14.32., Table RHBW.14.36., Table RHBW.14.41., Table RHBW.14.46, Table RHBW.14.55., Table RHBW.14.57.

2.7.6.2.2.3.2 その他の副次評価項目

2.7.6.2.2.3.2.1 hs-CRP のベースラインからの変化量

本試験では、急性期蛋白質である CRP を炎症の客観的指標として評価項目に用いた。hs-CRP のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値）は、1 週時と早期から IXE80 mg Q4W 群（-11.02）及び IXE80 mg Q2W 群（-9.05）のいずれでもプラセボ群（5.56）と比較して統計学的に有意な改善がみられ（いずれも $p < 0.001$ ）、以降も 16 週時までのすべての測定時点で統計学的に有意な改善が認められた（16 週時は IXE80 mg Q4W 群：-11.10、IXE80 mg Q2W 群：-8.12、プラセボ群：9.72、いずれも $p < 0.001$ ）。

2.7.6.2.2.3.2.2 イキセキズマブの初回投与量が主要評価時点の有効性に与える影響

イキセキズマブの初回投与量が有効性に与える影響を、イキセキズマブの初回投与量（160 mg 投与及び 80 mg 投与）別に検討した。IXE80 mg Q4W 群では、16 週時の ASAS40 反応率（初回投与量 160 mg：27.8%、80 mg：23.3%、以下同順）及び ASAS20 反応率（51.9%、45.0%）にイキセキズマブの初回投与量 160 mg と 80 mg で大きな違いはなかった。また、IXE80 mg Q2W 群でも、16 週時の ASAS40 反応率（28.0%、33.3%）及び ASAS20 反応率（46.0%、47.9%）に初回投与量 160 mg と 80 mg で大きな違いはなかった。他の有効性評価項目でも同様であった [5.3.5.1.2.1-RHBW Clinical Study Report (Week 16) Table RHBW.14.66.、Table RHBW.14.67.、Figure RHBW.14.7 及び Figure RHBW.14.8]。

2.7.6.2.2.3.2.3 継続投与期間

継続投与期間（16～52 週）では、ASAS40 反応率を含む複数の評価項目（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（表 2.7.6.2-4）。

表 2.7.6.2-4 52 週時の ASAS40 及びその他の有効性評価項目の結果の要約
(継続投与期間解析対象集団、継続投与期間) (RHBW 試験)

	PBO/ IXE80Q4W(N=46)	PBO /IXE80Q2W (N=47)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=98)	IXE80Q2W/ IXE80Q2W (N=90)
ASAS40 at Week 52 (NRI)				
n (%)	17 (37.0)	19 (40.4)	39 (39.8)	30 (33.3)
ASAS20 at Week 52 (NRI)				
n (%)	24 (52.2)	26 (55.3)	60 (61.2)	47 (52.2)
ASDAS Change from Baseline at Week 52 (mBOCF)*a				
Nx	46	47	98	90
Mean (SD)	-1.23 (1.350)	-1.52 (1.301)	-1.35 (1.100)	-1.36 (1.185)
BASDAI Change from Baseline at Week 52 (mBOCF)*a				
Nx	46	47	98	90
Mean (SD)	-2.67 (2.565)	-2.82 (2.562)	-2.77 (2.327)	-2.53 (2.331)
BASFI Change from Baseline at Week 52 (mBOCF)*a				
Nx	46	47	98	90
Mean (SD)	-2.08 (2.498)	-2.29 (2.862)	-2.38 (2.475)	-2.29 (2.333)
SF-36 PCS Change from Baseline at Week 52 (mBOCF)*a				
Nx	46	46	98	90
Mean (SD)	6.1015 (7.9702)	6.2726 (9.5448)	7.3266 (8.6127)	7.5626 (7.6833)
ASDAS < 2.1 Response at Week 52 (NRI)				
n (%)	11 (23.9)	16 (34.0)	27 (27.6)	24 (26.7)
ASAS HI Change from Baseline at Week 52 (mBOCF)*a				
Nx	46	46	98	90
Mean (SD)	-2.46 (3.384)	-2.24 (3.743)	-2.73 (3.773)	-2.63 (3.558)

Abbreviations: 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, HI = Health 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, Nx = number of patients with non-missing values, PBO = Placebo, PCS = physical component summary, SD = standard deviation, SF-36 = Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey.
*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).

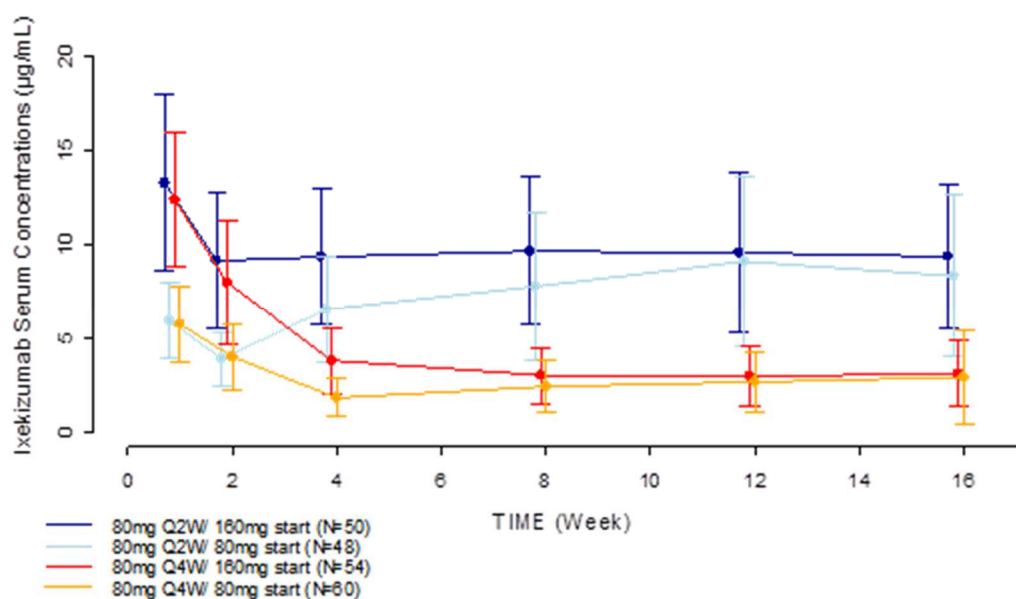
Note : PCS is t-scores based on the 2009 general U.S. Population; domain scores are summarized using the transformed scores with scale of 0-100.

Source: RHBW Clinical Study Report (Week 52) Table RHBW.14.22., Table RHBW.14.27., Table RHBW.14.29., Table RHBW.14.31., Table RHBW.14.33., Table RHBW.14.43., Table RHBW.14.44.

2.7.6.2.2.4 薬物動態

盲検投与期間の IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群の各時点のイクセキズマブ血清中濃度を、初回投与量（160 mg 及び 80 mg）別に図 2.7.6.2-7 及び表 2.7.6.2-5 に示す。1 週時のイクセキズマブ血清中濃度は、初回投与量 160 mg の被験者集団（12～13 µg/mL）では初回投与量 80 mg の被験者集団（5.5～6.0 µg/mL）の約 2 倍であった。IXE80 mg Q4W 群のイク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 週時までにおよそ 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 群のイク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 週時の間はおよそ 6～9 µg/mL で維持された。

16 週時から 52 週時において、IXE80 mg Q4W 継続群でのイクセキズマブ血清中トラフ濃度推移は一定であり、いずれの投与群においても約 2～3 µg/mL の範囲であった。同様に、IXE80 mg Q2W 継続群でのイクセキズマブ血清中トラフ濃度推移は一定であり、どの投与群においても約 6～9 µg/mL の範囲であった [5.3.5.1.2.2-RHBW Clinical Study Report (Week 52) Section 11.4.4.]。



Abbreviations: BQL = below the quantifiable lower limit of the assay; N=number of patients; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation.

Note: Data are presented as mean $\pm$ SD.

Note: If concentrations were reported as BQL, they were set to a nominal value of 0.00375 $\mu\text{g/mL}$ and included in the summary statistical calculation for the purpose of plotting the data.

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

Source: RHBW Clinical Study Report (Week 16) Figure RHBW.14.11.

図 2.7.6.2-7 各時点のイクセキズマブ血清中濃度（盲検投与期間）（RHBW 試験）

表 2.7.6.2-5 各時点のイクセキズマブ血清中濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）（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 $\mu\text{g/mL}$) are excluded from the calculation of summary statistics.

a Trough concentration for Q2W dosing arms only.

b Trough concentrations for Q2W and Q4W regimens.

Source: RHBW Clinical Study Report (Week 16) Table RHBW.11.2.

2.7.6.2.2.5 安全性

0 週時から 16 週時までの盲検投与期間及び 16 週時から 52 週時までの継続投与期間を対象とした安全性の試験成績を以下に示す。

2.7.6.2.2.5.1 0 週時から 16 週時までの盲検投与期間を対象とした安全性の成績

2.7.6.2.2.5.1.1 治験薬の曝露

安全性解析対象集団を対象とした盲検投与期間の平均曝露期間は IXE80 mg Q4W 群で 108.3 日、IXE80 mg Q2W 群で 110.7 日及びプラセボ群で 108.4 日であった。総曝露期間は IXE80 mg Q4W 群（114 例）で 33.8 人年、IXE80 mg Q2W 群（98 例）で 29.7 人年及びプラセボ群（104 例）で 30.9 人年であった。盲検投与期間の平均曝露期間及び総曝露期間は 2 つのイクセキズマブ群及びプラセボ群で類似していた。

2.7.6.2.2.5.1.2 有害事象の要約

有害事象は、MedDRA version 21.0 を用いて器官別大分類及び基本語別に示す。

盲検投与期間を対象とした有害事象の概要を表 2.7.6.2-6 に示す。

治験薬投与後かつ投与期間の最終来院時までには発現又は悪化した有害事象を「TEAE」とした。盲検投与期間を対象とした因果関係を問わない TEAE 及び因果関係を否定できない TEAE を表 2.7.6.2-12 に示す。

IXE80 mg Q4W 群で 64.0%（73/114 例）、IXE80 mg Q2W 群で 60.2%（59/98 例）及びプラセボ群で 49.0%（51/104 例）の被験者に TEAE が認められた。TEAE の重症度は大部分が軽度又は中等度であった。自殺既遂による死亡が IXE80 mg Q2W 群で 1 例に認められた。重篤な有害事象は IXE80 mg Q4W 群で 4 例（3.5%）、IXE80 mg Q2W 群で 3 例（3.1%）及びプラセボ群で 5 例（4.8%）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は IXE80 mg Q4W 群で 10 例（8.8%）、IXE80 mg Q2W 群で 3 例（3.1%）及びプラセボ群で 2 例（1.9%）に認められた。本試験で認められた主な注目すべき有害事象は感染症に関連する TEAE 及び注射部位反応に関連する TEAE であった。感染症に関連する TEAE はいずれのイクセキズマブ投与群でもプラセボ群より発現割合が高く、注射部位反応に関連する TEAE は IXE80 mg Q2W 群でプラセボ群より発現割合が高かった。

表 2.7.6.2-6 有害事象の概要（安全性解析対象集団、盲検投与期間）（RHBW 試験）

Category	PBO (N=104) n (%)	IXE80Q4W (N=114) n (%)	IXE80Q2W (N=98) n (%)	Total IXE (N=212) n (%)	Total (N=316) n (%)
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	51 (49.0%)	73 (64.0%)	59 (60.2%)	132 (62.3%)	183 (57.9%)
TEAE by severity*a					
Mild	18 (17.3%)	34 (29.8%)	23 (23.5%)	57 (26.9%)	75 (23.7%)
Moderate	26 (25.0%)	35 (30.7%)	32 (32.7%)	67 (31.6%)	93 (29.4%)
Severe	7 (6.7%)	4 (3.5%)	4 (4.1%)	8 (3.8%)	15 (4.7%)
Death	0	0	1 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
Serious adverse event	5 (4.8%)	4 (3.5%)	3 (3.1%)	7 (3.3%)	12 (3.8%)
TEAE related to study treatment	20 (19.2%)	38 (33.3%)	26 (26.5%)	64 (30.2%)	84 (26.6%)
Discontinuation from study treatment due to adverse event (including death)	2 (1.9%)	10 (8.8%)	3 (3.1%)	13 (6.1%)	15 (4.7%)

Abbreviations: PBO = Placebo; 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; NA = not applicable.
See complete footnote on last page of the output.

Category	PBO (N=104) n (%)	IXE80Q4W (N=114) n (%)	IXE80Q2W (N=98) n (%)	Total IXE (N=212) n (%)	Total (N=316) n (%)
TEAE of special interest					
Hepatic	2 (1.9%)	5 (4.4%)	1 (1.0%)	6 (2.8%)	8 (2.5%)
Cytopenias	0	0	2 (2.0%)	2 (0.9%)	2 (0.6%)
Infections	10 (9.6%)	34 (29.8%)	23 (23.5%)	57 (26.9%)	67 (21.2%)
Allergic reactions/hypersensitivities	1 (1.0%)	3 (2.6%)	6 (6.1%)	9 (4.2%)	10 (3.2%)
Potential Anaphylaxis	0	0	0	0	0
Non-anaphylaxis	1 (1.0%)	3 (2.6%)	6 (6.1%)	9 (4.2%)	10 (3.2%)
Injection-site reactions	6 (5.8%)	9 (7.9%)	16 (16.3%)	25 (11.8%)	31 (9.8%)
Confirmed Cerebro-cardiovascular events	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (0.6%)
Malignancies	0	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
Depressions	5 (4.8%)	0	2 (2.0%)	2 (0.9%)	7 (2.2%)
Inflammatory bowel disease	1 (1.0%)	3 (2.6%)	0	3 (1.4%)	4 (1.3%)
Interstitial lung disease	0	0	0	0	0

Abbreviations: PBO = Placebo; 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; NA = not applicable.
See complete footnote on last page of the output.

Abbreviations: PBO = Placebo; 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; NA = not applicable.

Note: A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an event that first occurred or worsened in severity after baseline and on or prior to the date of the last visit within the study period.

Note: The TEAE's relationship to study treatment is judged by the investigator.

Note: Patients with multiple occurrences of these categories are counted once for each category. Patients may be counted in more than one category. Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.

Note: Percentage is calculated by $n/N \times 100\%$.

Note: Patient [REDACTED] completed Week 16 visit, but discontinued at Visit 9 due to adverse event of Diverticulitis. As this patient didn't receive any IP during extended treatment period, he does not belong in EXT period population. This AE of 'diverticulitis' is reported within Blinded Treatment Period report, such as TEAE, Summary of AE and AE leading to treatment discontinuation reports. This is why, in IXE80Q4W, there are 10 patients who discontinued due to AE in this AE summary table, but only 9 patients discontinued due to AE in Blinded Treatment Dosing Period in the disposition table.

*a - Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.

*b - p-value from Fisher's exact test.

* p-value ≤ 0.05

Note: MedDRA Version 21.0.

[REDACTED]

2.7.6.2.2.5.1.3 治験薬との因果関係を問わない Treatment-emergent Adverse Event

盲検投与期間の治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現割合は、IXE80 mg Q4W 群で 64.0%（73/114 例）、IXE80 mg Q2W 群で 60.2%（59/98 例）及びプラセボ群で 49.0%（51/104 例）であった。

IXE80 mg Q4W 群又は IXE80 mg Q2W 群のいずれかで 5%以上に発現した因果関係を問わない TEAE は上気道感染、注射部位反応、関節痛及び下痢であり、その発現割合は以下のとおりであった。

- 上気道感染 [IXE80 mg Q4W 群：7.9%（9/114 例）、IXE80 mg Q2W 群：4.1%（4/98 例）、プラセボ群：2.9%（3/104 例）]
- 注射部位反応 [IXE80 mg Q4W 群：2.6%（3/114 例）、IXE80 mg Q2W 群：8.2%（8/98 例）、プラセボ群：1.0%（1/104 例）]
- 関節痛 [IXE80 mg Q4W 群：6.1%（7/114 例）、IXE80 mg Q2W 群：3.1%（3/98 例）、プラセボ群：2.9%（3/104 例）]
- 下痢 [IXE80 mg Q4W 群：5.3%（6/114 例）、IXE80 mg Q2W 群：4.1%（4/98 例）、プラセボ群：0%（0/104 例）]

2.7.6.2.2.5.1.4 重症度別の Treatment-emergent Adverse Event

重症度が高度の TEAE の発現割合は、IXE80 mg Q4W 群で 3.5%（4/114 例）、IXE80 mg Q2W 群で 4.1%（4/98 例）及びプラセボ群で 6.7%（7/104 例）であり、投与群間で違いはなかった。2 例以上で発現した高度の TEAE は関節痛のみであり、IXE80 mg Q4W 群の 1 例（0.9%）及びプラセボ群の 1 例（1.0%）に認められた。

2.7.6.2.2.5.1.5 治験薬との因果関係を否定できない Treatment-emergent Adverse Event

盲検投与期間の治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合は、IXE80 mg Q4W 群で 33.3%（38/114 例）、IXE80 mg Q2W 群で 26.5%（26/98 例）及びプラセボ群で 19.2%（20/104 例）であった。

IXE80 mg Q4W 群又は IXE80 mg Q2W 群のいずれかで 5%以上に発現した因果関係を否定できない TEAE は上気道感染及び注射部位反応であり、その発現割合は以下のとおりであった。

- 上気道感染 [IXE80 mg Q4W 群：5.3%（6/114 例）、IXE80 mg Q2W 群：1.0%（1/98 例）、プラセボ群：1.9%（2/104 例）]
- 注射部位反応 [IXE80 mg Q4W 群：2.6%（3/114 例）、IXE80 mg Q2W 群：8.2%（8/98 例）、プラセボ群：1.0%（1/104 例）]

2.7.6.2.2.5.1.6 死亡及びその他の重篤な有害事象

因果関係を否定できない死亡例及び重篤な有害事象の叙述を 5.3.5.1.2.1-RHBW Clinical Study Report (Week 16) 重篤な有害事象叙述に添付した。

2.7.6.2.2.5.1.6.1 死亡

データベースロック時点（2017年11月15日）までに、IXE80 mg Q2W 群の1例が死亡した。本被験者は37歳の白人男性であり、治験薬の初回投与54日後、最終投与26日後に銃で自殺した。本被験者は自殺の1年前に軽度のうつ病と診断され、以降デュロキセチンを使用していた。本被験者には薬物乱用、自己又は他者への攻撃的行動、虐待又はネグレクト、過去の精神運動不穏もしくは人生又は生活の大きな変化の経歴はなかった。また、精神疾患の家族歴もなかった。治験中に QIDS-SR16 及び C-SSRS の評価結果で自殺念慮及び自殺行動の徴候及び症状は認められなかった。盲検下の治験担当医師は本事象を治験薬と因果関係なしと判断した。

2.7.6.2.2.5.1.6.2 その他の重篤な有害事象

盲検投与期間の重篤な有害事象の発現割合は、IXE80 mg Q4W 群で 3.5%（4/114 例）、IXE80 mg Q2W 群で 3.1%（3/98 例）及びプラセボ群で 4.8%（5/104 例）であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

1 例以上に発現した重篤な有害事象及びその発現割合（例数）を表 2.7.6.2-7 に、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.2-14 に示す。

表 2.7.6.2-7 1 例以上に発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団、盲検投与期間）
（RHBW 試験）

基本語	Preferred Term	PBO (N=104)	IXE80Q4W (N=114)	IXE80Q2W (N=98)	IXE Total (N=212)
有害事象発現例数 (%)	Patients with SAE	5 (4.8)	4 (3.5)	3 (3.1)	7 (3.3)
心房頻脈	Atrial tachycardia	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)
自殺既遂	Completed suicide	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)
うつ病	Depression	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)
クローン病	Crohn's disease	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
骨折痛	Fracture pain	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
腹膜炎	Peritonitis	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
咽頭炎	Pharyngitis	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)
関節炎	Arthritis	1 (1.0)	0	0	0
大腿骨骨折	Femur fracture	1 (1.0)	0	0	0
炎症性腸疾患	Inflammatory bowel disease	1 (1.0)	0	0	0
鼠径ヘルニア	Inguinal hernia	1 (1.0)	0	0	0
血管炎	Vasculitis	1 (1.0)	0	0	0

Abbreviations: SAE = serious adverse event; PBO = Placebo; 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.

Source: RHBW Clinical Study Report (Week 16) Table RHBW.14.83.

治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は、IXE80 mg Q4W 群で咽頭炎、クローン病及び腹膜炎が各 1 例に、IXE80 mg Q2W 群でうつ病及び心房頻脈が同一の 1 例に認められた。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の症例叙述は 5.3.5.1.2.1-RHBW Clinical Study Report (Week 16) 重篤な有害事象叙述に添付した。

2.7.6.2.2.5.1.7 その他の重要な有害事象

2.7.6.2.2.5.1.7.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

盲検投与期間に治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、IXE80 mg Q4W 群で 8.8%（10/114 例）、IXE80 mg Q2W 群で 3.1%（3/98 例）及びプラセボ群で 1.9%（2/104 例）であった。

1 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象及びその発現割合（例数）を表 2.7.6.2-8 に示す。

表 2.7.6.2-8 1 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団、盲検投与期間）（RHBW 試験）

基本語	Preferred Term	PBO (N=104)	IXE80Q4W (N=114)	IXE80Q2W (N=98)	IXE Total (N=212)
有害事象発現例数 (%)	Patients with AE	2 (1.9%)	10 (8.8%)	3 (3.1%)	13 (6.1%)
自殺既遂	Completed suicide	0	0	1 (1.0%)	1 (0.5%)
注射部位反応	Injection site reaction	0	0	1 (1.0%)	1 (0.5%)
全身性皮疹	Rash generalised	0	0	1 (1.0%)	1 (0.5%)
急性前骨髄球性白血病	Acute promyelocytic leukaemia	0	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)
貧血	Anaemia	0	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)
大腸炎	Colitis	0	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)
潰瘍性大腸炎	Colitis ulcerative	0	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)
クローン病	Crohn's disease	0	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)
憩室炎	Diverticulitis	0	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)
注射部位疼痛	Injection site pain	0	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)
腹膜炎	Peritonitis	0	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)
脾腫	Splenomegaly	0	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)
亜イレウス	Subileus	0	1 (0.9%)	0	1 (0.5%)
関節炎	Arthritis	1 (1.0%)	0	0	0
血管炎	Vasculitis	1 (1.0%)	0	0	0

Abbreviations: PBO = Placebo; 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.

Source: RHBW Clinical Study Report (Week 16) Table RHBW.14.84.

治験薬との因果関係を否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象は、IXE80 mg Q4W 群で注射部位疼痛、憩室炎、腹膜炎、潰瘍性大腸炎及び亜イレウスが各 1 例に、IXE80 mg Q2W 群で注射部位反応及び全身性皮疹が各 1 例に認められた。

2.7.6.2.2.5.1.7.2 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象の発現割合を表 2.7.6.2-6 に示す。

<感染症>

感染症に関連する TEAE の発現割合は、いずれのイクセキズマブ群もプラセボ群より高かった。イクセキズマブ群で 2 例（いずれも IXE80 mg Q4W 群）が感染症に関連する重篤な有害事象を発現した（腹膜炎及び咽頭炎）。また、イクセキズマブ群で 2 例（いずれも IXE80 mg Q4W 群）が感染症に関連する TEAE のために治験薬の投与を中止した（憩室炎及び腹膜炎）。2 例で日和見感染症又は日和見感染症の可能性のある TEAE が報告された〔帯状疱疹（IXE80 mg Q4W 群）及び食道カンジダ症（IXE80 mg Q2W 群）〕。

<血球減少症>

血球減少症に関連する TEAE の発現割合には、イクセキズマブ群とプラセボ群の間に違いはなかった。血球減少症に関連する重篤な有害事象も治験薬の投与中止に至った有害事象も認められなかった。

<アレルギー反応／過敏症>

アレルギー反応／過敏症に関連する TEAE の発現割合は、IXE80 mg Q2W 群でプラセボ群より数値的に高かった。IXE80 mg Q4W 群とプラセボ群の間に違いはなかった。アナフィラキシーは 1 例も認められなかった。アレルギー反応／過敏症に関連する重篤な有害事象の報告はなかった。IXE80 mg Q2W 群の 1 例がアレルギー反応／過敏症に関連する TEAE の全身性皮疹のために治験薬の投与を中止した。

<注射部位反応>

注射部位反応に関連する TEAE の発現割合は、IXE80 mg Q2W 群でプラセボ群より高かった。IXE80 mg Q4W 群とプラセボ群の間に違いはなかった。大部分の被験者の注射部位反応は軽度であり、注射部位反応で重篤な有害事象は認められなかった。IXE80 mg Q2W 群の 2 例が注射部位反応に関連する TEAE により治験薬の投与を中止した〔注射部位疼痛（IXE80 mg Q4W 群）及び注射部位反応（IXE80 mg Q2W 群）〕。

<脳心血管イベント>

脳心血管に関連する TEAE の発現割合に、IXE80 mg Q4W 群又は IXE80 mg Q2W 群とプラセボ群の間に違いはなかった。脳心血管に関連する重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の報告はなかった。主要心血管イベントは認められなかった。

<悪性腫瘍>

IXE80 mg Q4W 群の 1 例で悪性腫瘍に関連する TEAE（急性前骨髄球性白血病）が報告された。本被験者は治験薬の投与を中止した。中止時点では本事象は重篤な有害事象とは報告されなかった。本被験者は後観察期間に入院し、その時点で本事象は重篤な有害事象として報告された。

<肝関連事象>

肝関連事象の発現に、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群とプラセボ群の間で違いはなかった。肝関連の重篤な有害事象の報告はなく、治験薬の投与中止に至った肝関連事象もなかった。

<うつ病及び自殺／自傷行為>

いずれのイクセキズマブ群でも、うつ病又は自殺／自傷行為に関連する TEAE の発現割合はプラセボ群より低かった。IXE80 mg Q2W 群で自殺既遂及びうつ病が各 1 例に認められた。自殺既遂の他に、うつ病又は自殺／自傷行為に関連する TEAE による治験薬の投与中止はなかった。IXE80 mg Q2W 群の自殺既遂を除いては、全体として投与群間で臨床的に意義のある違いはなかった。

<炎症性腸疾患>

IBD の可能性がある症例を検討するため、狭義の IBD 及び広義の IBD [IBD に併発する可能性がある他の事象（大腸炎など）] の検索用語を用いて、IBD に関連する TEAE を評価した。全体として、該当する有害事象は少なく、IBD に関連する TEAE が 4 例に報告された。そのうち 2 件が重篤な有害事象であり、1 件は IXE80 mg Q4W 群で認められたクローン病であり、もう 1 件はプラセボ群で認められた炎症性腸疾患であった。IXE80 mg Q4W 群の 3 例が IBD に関連する TEAE（クローン病、潰瘍性大腸炎及び大腸炎）により治験薬の投与を中止した。この 3 例はいずれも IBD が以前から併存している被験者又は診断未確定であるが IBD が以前から併存していたことを示唆する既往歴がある被験者であった。これらの IBD に関連する TEAE の症例叙述は 5.3.5.1.2.1-RHBW Clinical Study Report (Week 16) 重篤な有害事象叙述及び 5.3.5.1.2.1-RHBW Clinical Study Report (Week 16) Patient Narratives を参照とする。

<間質性肺疾患>

本試験の盲検投与期間に間質性肺疾患は認められなかった。

2.7.6.2.2.5.1.8 臨床検査値

臨床検査値の評価では、ベースラインから最終観察時点までの変化及び治験薬投与下で検査値異常（高値又は低値）が認められた被験者の割合の解析結果に投与群間で統計学的に有意な差が認められた項目があったが、臨床的に意義のある差ではないと考えられた。急性前骨髄球性白血病を発現した IXE80 mg Q4W 群の 1 例のみに grade 3 の白血球減少症及び grade 4 の好中球減少症が認められ、本被験者は治験薬の投与を中止した。

2.7.6.2.2.5.1.9 免疫原性

<抗イクセキズマブ抗体の発現割合>

治験薬投与後の盲検投与期間のいずれかの時点で TE-ADA 陽性が認められた被験者数は、IXE80 mg Q4W 群で 8 例（7.1%）、IXE80 mg Q2W 群で 4 例（4.1%）及びプラセボ群で 3 例（2.9%）であった。イクセキズマブ群の TE-ADA 陽性例 12 例は、8 例が低抗体価（<1 : 160）、3 例が中

程度抗体価（ $\geq 1:160$ 、 $<1:1280$ ）及び 1 例が高抗体価（ $\geq 1:1280$ ）に分類された。IXE80 mg Q4W 群の 3 例で中和抗体陽性が認められた。

＜治験薬投与開始後の抗イキセキズマブ抗体発現が有効性に与える影響＞

TE-ADA 陽性例では 16 週時に ASAS20 又は ASAS40 を達成した、もしくは ASDAS が 2.1 未満であった被験者数が少なかったが、これらの臨床的評価項目を達成しなかった TE-ADA 陽性例を個別に精査したところ、大部分の被験者では、盲検投与期間を通してイキセキズマブ血清中トラフ濃度が ADA 陰性例と同じ範囲内で維持されていたこと、また盲検投与期間中のいずれの時点でも、TE-ADA 有無にかかわらずこれらの臨床的評価項目を達成していなかったことが判明した。しかし各投与群の TE-ADA 陽性の被験者数が少ないため、TE-ADA 発現が有効性に与える影響について頑健性のある結論は得られなかった。

＜治験薬投与開始後の抗イキセキズマブ抗体発現が安全性に与える影響＞

TE-ADA 陽性の被験者でアレルギー反応／過敏症に関連する TEAE は報告されず、注射部位反応の発現と TE-ADA 産生の間に一貫した時間的な関連も認められなかった。これらの TEAE の種類及び重症度にも、TE-ADA の産生及び抗体価による影響は認められなかった。総合して、これまでの結果には、TE-ADA とアレルギー反応／過敏症に関連する TEAE 又は注射部位反応の因果関係を裏付けるものはなかった。時間的な関連がなく TE-ADA の抗体価とも関連しないことから、これらの TEAE の発現は TE-ADA によるものではないことが示唆された。

2.7.6.2.2.5.1.10 バイタルサイン及びその他の身体的所見

盲検投与期間のバイタルサイン及び体重に、臨床的に問題となる所見の変化は認められなかった。

2.7.6.2.2.5.2 16 週時から 52 週時までの継続投与期間を対象とした安全性の成績

2.7.6.2.2.5.2.1 治験薬の曝露

継続投与期間解析対象集団を対象とした継続投与期間（16～52 週）の平均曝露期間は IXE80 mg 継続併合群で 237.6 日、プラセボ/IXE80 mg 併合群で 233.9 日であり、総曝露期間は IXE80 mg 継続併合群で 122.32 人年、プラセボ/IXE80 mg 併合群で 59.57 人年であった。継続投与期間（16～52 週）での平均曝露期間はいずれも投与群間で類似していた。

2.7.6.2.2.5.2.2 有害事象の要約

有害事象は、MedDRA version 21.1 を用いて器官別大分類及び基本語別に示す。

継続投与期間（16～52 週）を対象とした有害事象の概要を表 2.7.6.2-9 に示す。継続投与期間（16～52 週）を対象とした因果関係を問わない TEAE 及び因果関係を否定できない TEAE を表 2.7.6.2-13 に示す。

IXE80 mg 継続併合群で 67.6%（127/188 例）、プラセボ/IXE80 mg 併合群で 55.9%（52/93 例）の被験者に TEAE が認められた。TEAE の重症度は大部分が軽度又は中等度であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は IXE80 mg 継続併合群で 3 例（1.6%）、プラセボ/IXE80 mg 併

合群で 6 例（6.5%）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は IXE80 mg 継続併合群で 9 例（4.8%）、プラセボ/IXE80 mg 併合群で 1 例（1.1%）に認められた。本試験で認められた主な注目すべき有害事象は感染症に関連する TEAE 及び注射部位反応に関連する TEAE であった。

表 2.7.6.2-9 有害事象の概要（継続投与期間解析対象集団、継続投与期間）（RHBW 試験）

Category	PBO/ IXE80Q4W (N=46) n (%)	PBO/ IXE80Q2W (N=47) n (%)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=98) n (%)	IXE80Q2W/ IXE80Q2W (N=90) n (%)	PBO/ IXE (N=93) n (%)	IXE/ IXE (N=188) n (%)	Total (N=281) n (%)
Treatment-emergent adverse event (TEAE)	22 (47.8%)	30 (63.8%)	69 (70.4%)	58 (64.4%)	52 (55.9%)	127 (67.6%)	179 (63.7%)
TEAE by severity*a							
Mild	11 (23.9%)	10 (21.3%)	30 (30.6%)	24 (26.7%)	21 (22.6%)	54 (28.7%)	75 (26.7%)
Moderate	9 (19.6%)	14 (29.8%)	33 (33.7%)	30 (33.3%)	23 (24.7%)	63 (33.5%)	86 (30.6%)
Severe	2 (4.3%)	6 (12.8%)	6 (6.1%)	4 (4.4%)	8 (8.6%)	10 (5.3%)	18 (6.4%)
Death	0	0	0	0	0	0	0
Serious adverse event	2 (4.3%)	4 (8.5%)	2 (2.0%)	1 (1.1%)	6 (6.5%)	3 (1.6%)	9 (3.2%)
TEAE related to study treatment	5 (10.9%)	12 (25.5%)	24 (24.5%)	22 (24.4%)	17 (18.3%)	46 (24.5%)	63 (22.4%)
Discontinuation from study treatment due to adverse event (including death)	1 (2.2%)	0	4 (4.1%)	5 (5.6%)	1 (1.1%)	9 (4.8%)	10 (3.6%)

Abbreviations: PBO = Placebo; 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.

See complete footnote on last page of the output.



Category	PBO/ IXE80Q4W (N=46) n (%)	PBO/ IXE80Q2W (N=47) n (%)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=98) n (%)	IXE80Q2W/ IXE80Q2W (N=90) n (%)	PBO/ IXE (N=93) n (%)	IXE/ IXE (N=188) n (%)	Total (N=281) n (%)
TEAE of special interest							
Hepatic	1 (2.2%)	3 (6.4%)	2 (2.0%)	2 (2.2%)	4 (4.3%)	4 (2.1%)	8 (2.8%)
Cytopenias	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)	0	1 (1.1%)	1 (0.5%)	2 (0.7%)
Infections	14 (30.4%)	18 (38.3%)	29 (29.6%)	33 (36.7%)	32 (34.4%)	62 (33.0%)	94 (33.5%)
Allergic reactions/hypersensitivities	1 (2.2%)	1 (2.1%)	6 (6.1%)	4 (4.4%)	2 (2.2%)	10 (5.3%)	12 (4.3%)
Potential Anaphylaxis	0	0	0	0	0	0	0
Non-anaphylaxis	1 (2.2%)	1 (2.1%)	6 (6.1%)	4 (4.4%)	2 (2.2%)	10 (5.3%)	12 (4.3%)
Injection-site reactions	2 (4.3%)	6 (12.8%)	3 (3.1%)	7 (7.8%)	8 (8.6%)	10 (5.3%)	18 (6.4%)
Confirmed Cerebro-cardiovascular events	0	1 (2.1%)	1 (1.0%)	0	1 (1.1%)	1 (0.5%)	2 (0.7%)
Malignancies	0	0	0	0	0	0	0
Depressions	0	0	1 (1.0%)	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)	2 (0.7%)
Inflammatory bowel disease	0	0	0	0	0	0	0
Interstitial lung disease	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: PBO = Placebo; 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.
See complete footnote on last page of the output.

Abbreviations: PBO = Placebo; 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.

Note: A treatment-emergent adverse event (TEAE) is defined as an event that first occurred or worsened in severity after baseline and on or prior to the date of the last visit within the study period.

Note: The TEAE's relationship to study treatment is judged by the investigator.

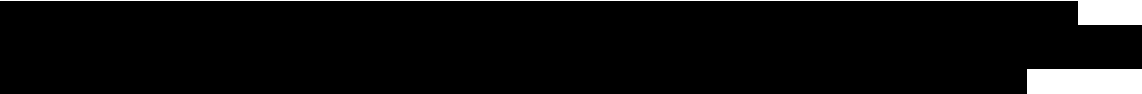
Note: Patients with multiple occurrences of these categories are counted once for each category. Patients may be counted in more than one category. Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to adverse events.

Note: 'PBO/IXE' is a pooled group of 'PBO/IXE80Q4W', and 'PBO/IXE80Q2W'; 'IXE/IXE' is a pooled group of 'IXE80Q4W/IXE80Q4W', and 'IXE80Q2W/IXE80Q2W'.

Note: Percentage is calculated by $n/N \times 100\%$.

*a - Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.

Note: MedDRA Version 21.1.



2.7.6.2.2.5.2.3 治験薬との因果関係を問わない Treatment-emergent Adverse Event

継続投与期間の治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現割合は、IXE80 mg 継続併合群で 67.6%（127/188 例）、プラセボ/IXE80 mg 併合群で 55.9%（52/93 例）であった。IXE80 mg 継続併合群又はプラセボ/IXE80 mg 併合群で 5%以上に発現した因果関係を問わない TEAE は上気道感染、背部痛及び外陰部膣カンジダ症であり、その発現割合は以下のとおりであった。

- 上気道感染 [IXE80 mg 継続併合群：6.4%（12/188 例）、プラセボ/IXE80 mg 併合群：5.4%（5/93 例）]
- 背部痛 [IXE80 mg 継続併合群：5.9%（11/188 例）、プラセボ/IXE80 mg 併合群：0%（0/93 例）]
- 外陰部膣カンジダ症 [IXE80 mg 継続併合群：0%（0/39 例）、プラセボ/IXE80 mg 併合群：6.3%（1/16 例）] *

* 分母は女性被験者数

2.7.6.2.2.5.2.4 重症度別の Treatment-emergent Adverse Event

重症度が高度の TEAE の発現割合は、IXE80 mg 継続併合群で 5.3%（10/188 例）、プラセボ/IXE80 mg 併合群 8.6%（8/93 例）であり、併用投与群間で違いはなかった。2 例以上で発現した高度の TEAE は背部痛（IXE80 mg 継続併合群：3 例）、腱付着部症（IXE80 mg 継続併合群：2 例、プラセボ/IXE80 mg 併合群：1 例）及び徐脈（IXE80 mg 継続併合群：1 例、プラセボ/IXE80 mg 併合群：1 例）であった。

2.7.6.2.2.5.2.5 治験薬との因果関係を否定できない Treatment-emergent Adverse Event

継続投与期間の治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合は、IXE80 mg 継続併合群で 24.5%（46/188 例）、プラセボ/IXE80 mg 併合群 18.3%（17/93 例）であった。

IXE80 mg 継続併合群又はプラセボ/IXE80 mg 併合群で 5%以上に発現した因果関係を否定できない TEAE は外陰部膣カンジダ症であり、その発現割合は以下のとおりであった。

- 外陰部膣カンジダ症 [IXE80 mg 継続併合群：0%（0/39 例）、プラセボ/IXE80 mg 併合群：6.3%（1/16 例）] *

* 分母は女性被験者数

2.7.6.2.2.5.2.6 死亡及びその他の重篤な有害事象

因果関係を否定できない死亡例及び重篤な有害事象の叙述を 5.3.5.1.2.1-RHBW Clinical Study Report (Week 16) 重篤な有害事象叙述に添付した。

2.7.6.2.2.5.2.6.1 死亡

継続投与期間に死亡は認められなかった。

2.7.6.2.2.5.2.6.2 その他の重篤な有害事象

継続投与期間の重篤な有害事象の発現割合は、IXE80 mg 継続併合群で 1.6%（3/188 例）、プラセボ/IXE80 mg 併合群で 6.5%（6/93 例）であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

トルツ皮下注（強直性脊椎炎）

1 例以上に発現した重篤な有害事象及びその発現割合（例数）を表 2.7.6.2-10 に、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.2-15 に示す。

表 2.7.6.2-10 1例以上に発現した重篤な有害事象（継続投与期間解析対象集団、継続投与期間）（RHBW 試験）

基本語	Preferred Term	PBO/ IXE80Q4W (N=46)	PBO/ IXE80Q2W (N=47)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=98)	IXE80Q2W/ IXE80Q2W (N=90)	PBO/ IXE (N=93)	IXE/ IXE (N=188)	Total (N=281)
有害事象発現例数 (%)	Patients with SAE	2 (4.3)	4 (8.5)	2 (2.0)	1 (1.1)	6 (6.5)	3 (1.6)	9 (3.2)
徐脈	Bradycardia	0	1 (2.1)	1 (1.0)	0	1 (1.1)	1 (0.5)	2 (0.7)
急性腎障害	Acute kidney injury	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	0	1 (2.1)	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
転倒発作	Drop attacks	0	1 (2.1)	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
呼吸困難	Dyspnoea	0	1 (2.1)	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
胃腸炎	Gastroenteritis	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	1 (0.4)
高カリウム血症	Hyperkalaemia	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)
鼠径ヘルニア	Inguinal hernia	1 (2.2)	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
感覚異常性大腿神経 痛	Meralgia paraesthetica	0	1 (2.1)	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
変形性関節症	Osteoarthritis	1 (2.2)	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
肺炎	Pneumonia	0	1 (2.1)	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
副鼻腔炎	Sinusitis	0	1 (2.1)	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
尿閉	Urinary retention	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)

Abbreviations: PBO = Placebo; IXE80Q4W = Ixekizumab 80 mg Q4W; IXE80Q2W = Ixekizumab 80 mg Q2W; SAE = serious adverse event; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category.

Note: Percentage is calculated by $n/N \times 100\%$.

Note: 'PBO/IXE' is a pooled group of 'PBO/IXE80Q4W' and 'PBO/IXE80Q2W'; 'IXE/IXE' is a pooled group of 'IXE80Q4W/IXE80Q4W' and 'IXE80Q2W/IXE80Q2W'.

MedDRA Version 21.1.

Source: RHBW Clinical Study Report (Week 52) Table RHBW.14.62.

継続投与期間では、治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.2.5.2.7 その他の重要な有害事象

2.7.6.2.2.5.2.7.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

継続投与期間に治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、IXE80 mg 継続併合群で 4.8%（9/188 例）、プラセボ/IXE80 mg 併合群 1.1%（1/93 例）であった。

1 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象及びその発現割合（例数）を表 2.7.6.2-11 に示す。

表 2.7.6.2-11 1 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（継続投与期間解析対象集団、継続投与期間）（RHBW 試験）

基本語	Preferred Term	PBO/ IXE80Q4W (N=46)	PBO/ IXE80Q2W (N=47)	IXE80Q4W/ IXE80Q4W (N=98)	IXE80Q2W/ IXE80Q2W (N=90)	PBO/ IXE (N=93)	IXE/ IXE (N=188)	Total (N=281)
有害事象発現例数 (%)	Patients with SAE	1 (2.2)	0	4 (4.1)	5 (5.6)	1 (1.1)	9 (4.8)	10 (3.6)
腹痛	Abdominal pain	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	1 (0.4)
強直性脊椎炎	Ankylosing spondylitis	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	1 (0.4)
軸性脊椎関節炎	Axial spondyloarthritis	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	1 (0.4)
背部痛	Back pain	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	1 (0.4)
注射部位反応	Injection site reaction	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)	1 (0.4)
虹彩毛様体炎	Iridocyclitis	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)
食道カンジダ症	Oesophageal candidiasis	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)
発疹	Rash	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)
膿疱性皮疹	Rash pustular	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)
変形性関節症	Osteoarthritis	1 (2.2)	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)

Abbreviations: PBO = Placebo; 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.

Note: 'PBO/IXE' is a pooled group of 'PBO/IXE80Q4W', and 'PBO/IXE80Q2W'; 'IXE/IXE' is a pooled group of 'IXE80Q4W/IXE80Q4W', and 'IXE80Q2W/IXE80Q2W'.

Note: Percentage is calculated by $n/N \times 100\%$.

Note: MedDRA Version 21.1.

Source: RHBW Clinical Study Report (Week 52) Table RHBW.14.64.

治験薬との因果関係を否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象は、IXE80 mg 継続併合群では、IXE80 mg Q4W 継続群で膿疱性皮疹、虹彩毛様体炎、食道カンジダ症、発疹が各 1 例に、IXE80 mg Q2W 継続群で軸性脊椎関節炎、腹痛、注射部位反応、背部痛が各 1 例に認められた。プラセボ/IXE80 mg 併合群では治験薬との因果関係を否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.2.5.2.7.2 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象の発現割合を表 2.7.6.2-9 に示す。

<感染症>

感染症に関連する TEAE の発現割合は、IXE80 mg 継続併合群で 33.0%（62/188 例）、プラセボ/IXE80 mg 併合群で 34.4%（32/93 例）であった。このうち 3 例 [IXE80 mg 継続併合群：1 例（胃腸炎）、プラセボ/IXE80 mg 併合群：2 例（肺炎及び副鼻腔炎）] が感染症に関連する重篤な有害事象を発現した。また、IXE80 mg 継続併合群の 1 例が感染症に関連する TEAE のために治験薬の投与を中止した（食道カンジダ症）。3 例で日和見感染症又は日和見感染症の可能性のある TEAE が報告された。内訳は以下のとおりであり、いずれも回復している。

- IXE80 mg 継続併合群：2 例
 - ・ 1 例：口腔カンジダ症（軽度）
 - ・ 1 例：食道カンジダ症（中等度）
- プラセボ/IXE80 mg 併合群：1 例
 - ・ 1 例：帯状疱疹（中等度）

<血球減少症>

血球減少症に関連する TEAE の発現割合は、IXE80 mg 継続併合群で 0.5%（1/188 例）、プラセボ/IXE80 mg 併合群で 1.1%（1/93 例）であった。血球減少症に関連する重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

<アレルギー反応／過敏症>

アレルギー反応／過敏症に関連する TEAE の発現割合は、IXE80 mg 継続併合群で 5.3%（10/188 例）、プラセボ/IXE80 mg 併合群で 2.2%（2/93 例）であった。アナフィラキシーは 1 例も認められなかった。アレルギー反応／過敏症に関連する重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

<注射部位反応>

注射部位反応に関連する TEAE の発現割合は、IXE80 mg 継続併合群で 5.3%（10/188 例）、プラセボ/IXE80 mg 併合群で 8.6%（8/93 例）であった。大部分の被験者の注射部位反応は軽度であり、1 例のみに高度な注射部位反応が認められた。注射部位反応で重篤な有害事象は認められなかった。IXE80 mg 継続併合群の 1 例が注射部位反応に関連する TEAE により治験薬の投与を中止した（注射部位反応）。

<脳心血管イベント>

脳心血管に関連する TEAE は、IXE80 mg 継続併合群で 1 例（0.5%、徐脈）、プラセボ/IXE80 mg 併合群の 1 例（1.1%、急性心筋梗塞）に認められ、いずれも重篤な有害事象であった。脳心血管に関連する治験薬の投与中止に至った有害事象の報告はなかった。プラセボ/IXE80 mg 併合群の 1 例（急性心筋梗塞）は主要心血管イベントと判断された。本症例は、既往歴として冠動脈疾患及び脂質異常症を有していた。

<悪性腫瘍>

継続投与期間に悪性腫瘍に関連する TEAE は認められなかった。

<肝関連事象>

肝関連事象の発現割合は、IXE80 mg 継続併合群で 2.1%（4/188 例）、プラセボ/IXE80 mg 併合群で 4.3%（4/93 例）であった。肝関連の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

<うつ病及び自殺／自傷行為>

うつ病又は自殺／自傷行為に関連する TEAE は、全体の 0.7%（2/281 例）であり、IXE80 mg 継続併合群で認められた（いずれもうつ病）。うつ病又は自殺／自傷行為に関連する重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

<炎症性腸疾患>

継続投与期間に IBD に関連する TEAE は認められなかった。

<間質性肺疾患>

継続投与期間に間質性肺疾患は認められなかった。

2.7.6.2.2.5.2.8 臨床検査値

血液学的検査において、grade 3 又は 4 となる項目は認められなかった。生化学検査において、臨床的に重要と考えられるベースラインから最終観察時点までの変化は認められなかった。検査値異常（高値又は低値）に、IXE80 mg 継続併合群とプラセボ/IXE80 mg 併合群で大きな違いはなかった。肝関連の検査値において、臨床的に重要と考えられるベースラインから最終観察時点までの変化は認められなかった。

2.7.6.2.2.5.2.9 免疫原性

<抗イキセキズマブ抗体の発現割合>

治験薬投与後の盲検投与期間及び継続投与期間のいずれかの時点で TE-ADA 陽性が認められた被験者数は、IXE80 mg 継続併合群で 10.9%（23/211 例）、プラセボ/IXE80 mg 併合群で 4.3%（4/93 例）であった。IXE80 mg 継続併合群の TE-ADA 陽性例 23 例は、20 例が低抗体価（<1 :

160)、2 例が中程度抗体価 ($\geq 1:160$ 、 $< 1:1280$) 及び 1 例が高抗体価 ($\geq 1:1280$) に分類された。IXE80 mg Q4W 継続投与群の 3 例で中和抗体陽性が認められた。

< 治験薬投与開始後の抗イキセキズマブ抗体発現が有効性に与える影響 >

治験薬投与後のいずれかの時点で TE-ADA 陽性が認められた被験者 27 例のうち、継続投与期間に TE-ADA 陽性であった被験者は 18 例（IXE80 mg 継続併合群：14 例、プラセボ/IXE80 mg 併合群：4 例）であった。このうち 52 週時に ASAS20 を達成した被験者は、IXE80 mg 継続併合群で 7 例、プラセボ/IXE80 mg 併合群で 3 例であった。また、52 週時に ASAS40 を達成した被験者は、IXE80 mg 継続併合群で 5 例、プラセボ/IXE80 mg 併合群で 1 例であった。

< 治験薬投与開始後の抗イキセキズマブ抗体発現が安全性に与える影響 >

TE-ADA 陽性の被験者でアレルギー反応／過敏症に関連する TEAE は報告されず、注射部位反応の発現と TE-ADA 産生の間に一貫した時間的な関連も認められなかった。

2.7.6.2.2.5.2.10 バイタルサイン及びその他の身体的所見

継続投与期間のバイタルサイン及び体重に、臨床的に問題となる所見の変化は認められなかった。

2.7.6.2.3 結論

2.7.6.2.3.1 盲検投与期間の結論

イキセキズマブの 2 種類の用法・用量（IXE80 mg Q4W 投与、IXE80 mg Q2W 投与）のいずれでも、主要目的及び IXE80 mg Q2W 群での ASASHI のベースラインからの変化量を除くすべての副次的目的を達成した。AS 患者で、IXE80 mg Q4W 群及び IXE80 mg Q2W 群のいずれも複数の評価項目で一貫した臨床的指標の改善が示され、高い有効性が示された。改善が示された評価項目には、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（hs-CRP、脊椎の MRI で評価した骨髄浮腫など）が含まれた。

さらに、本試験で観察された安全性プロファイルは、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬及び関節症性乾癬患者にイキセキズマブを投与したときの安全性プロファイルと一貫していた。本試験で得られた所見は臨床的に意義があり、イキセキズマブが TNFi による治療経験がある活動性の AS 患者に対する治療の選択肢に加わる可能性を示すものであると考えられた。

2.7.6.2.3.2 継続投与期間の結論

初回到イキセキズマブが投与され、16 週時以降もイキセキズマブの投与を継続した AS 患者では、徴候及び症状の評価、身体機能、健康関連 QOL、疾患活動性並びに炎症の客観的測定（hs-CRP）での、52 週までの有効性の維持が認められた。すべての有効性評価項目は臨床的に意味のある改善を示した。また、16 週時以降プラセボからイキセキズマブに移行した AS 患者での、52 週時でのベースラインからの改善は、16 週時以降もイキセキズマブの投与を継続した AS 患者と同様であった。

トルツ皮下注（強直性脊椎炎）

TNFi による治療経験がある活動性の AS 患者での継続投与期間の安全性プロファイルは、盲検投与期間の安全性プロファイルと一貫していた。継続投与期間で新たに認められた安全性の所見はなかった。

TNFi による治療経験がある活動性の AS 患者を対象とした本試験の継続投与期間でのイキシキズマブの 2 種類の用法・用量の有効性及び安全性から、イキシキズマブを長期投与した場合でも、盲検投与時と同様の良好なベネフィットリスクバランスが得られると考えられた。