

再審査報告書

令和 7 年 8 月 4 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	トルツ皮下注 80 mg オートインジェクター※1
有 効 成 分 名	イキセキズマブ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	日本イーライリリー株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、乾癬性関節炎※2、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
承 認 の 用 法 ・ 用 量	＜尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症＞ 通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を皮下投与し、2 週間後から 12 週間後までは 1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与し、以降は 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する。<u>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。</u> ＜強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎＞ 通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する。
承 認 年 月 日	1. 平成 28 年 7 月 4 日（初回承認：乾癬効能） 2. 平成 30 年 8 月 21 日（乾癬効能の用法追加〔下線部の追加〕） 3. 令和元年 11 月 22 日（効能追加：強直性脊椎炎） 4. 令和 2 年 9 月 25 日（効能追加：X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）
再 審 査 期 間	1. 8 年 2. 1 の残余期間（平成 30 年 8 月 21 日～令和 6 年 7 月 3 日） 3. 1 の残余期間（令和元年 11 月 22 日～令和 6 年 7 月 3 日） 4. 1 の残余期間（令和 2 年 9 月 25 日～令和 6 年 7 月 3 日）
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	※1：同時に承認を取得したトルツ皮下注 80 mg シリンジは令和 7 年 8 月 1 日付けで承認整理された。 ※2：「医薬品の効能又は効果等における関節症性乾癬（乾癬性関節炎）の名称の取扱いについて」（令和 5 年 12 月 22 日付け医薬品審発 1222 第 5 号／医薬安発 1222 第 2 号）に基づき、令和 6 年 7 月 1 日付けで関節症性乾癬から乾癬性関節炎に変更された。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

トルツ皮下注 80 mg オートインジェクター（以下、「本剤」）¹⁾の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に間質性肺炎が重要な潜在的リスクとして新たに追加された。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 重篤な感染症 - 重篤な過敏症反応 - 好中球数減少 - 炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）	- 悪性腫瘍 - 間質性肺炎 - 免疫原性	該当なし
有効性に関する検討事項		
- 日常診療下での長期使用実態における有効性（尋常性乾癬 [以下、「PsO」]、乾癬性関節炎 [以下、「PsA」]、膿疱性乾癬 [以下、「GPP」]、乾癬性紅皮症 [以下、「EP」] 2 週間隔（以下、「Q2W」。同様に、4 週間隔を「Q4W」。）投与継続における有効性（GPP、EP）		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 特定使用成績調査（長期）（PsO、PsA、GPP、EP） - 特定使用成績調査（長期）（強直性脊椎炎 [以下、「AS」]、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 [以下、「nr-axSpA」] - 製造販売後臨床試験（IIF-MC-RHBY 試験）（AS、nr-axSpA）	- 特定使用成績調査（長期）（PsO、PsA、GPP、EP） - 製造販売後臨床試験（IIF-JE-RHCV 試験）（GPP、EP）	- 医療関係者向けの適正使用ガイドの作成と配布 - 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 - 自己投与に関する医療関係者向け及び患者向け資材の作成と配布

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 及び表 4 に示す特定使用成績調査、表 5 及び表 6 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 3 特定使用成績調査 I の概要

特定使用成績調査（長期）（PsO、PsA、GPP、EP）	
目的	日常診療下での長期使用実態における本剤の安全性及び有効性の確認
安全性検討事項 （表 5 も同一）	<重要な特定されたリスク> 重篤な感染症、重篤な過敏症反応、好中球数減少、炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎） <重要な潜在的リスク> 悪性腫瘍、間質性肺炎
有効性に関する検討事項	日常診療下での長期使用実態における有効性（PsO、PsA、GPP、EP）
調査方法	連続調査方式
対象患者	本剤が投与され、かつ、以下の全ての基準を満たす患者 ・本剤の使用経験のない患者 ・既存治療で効果不十分な以下の疾患と診断された患者 PsO、PsA、GPP、EP
実施期間	平成 28 年 11 月～令和 4 年 9 月

¹⁾ 再審査申請後に承認整理された、トルツ皮下注 80 mg シリンジの使用成績及び副作用報告が含まれる。

目標症例数	700 例（安全性解析対象症例）
観察期間	本剤投与開始から 52 週間とした。ただし、本剤投与から 52 週間以内に投与を中止あるいは終了した場合は、最終投与日から 30 日後を観察期間終了日とした。また、観察期間終了後、本剤投与中止の有無にかかわらず、本剤投与開始 3 年後までを追跡調査期間とし、重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現状況について追跡調査を実施した。
実施施設数	163 施設
収集症例数	809 例
安全性解析対象症例数	804 例（PsO：586 例、PsA：303 例、GPP：63 例、EP：30 例）※
有効性解析対象症例数	804 例（PsO：586 例、PsA：303 例、GPP：63 例、EP：30 例）※
備考	※：疾患内訳の重複あり

表 4 特定使用成績調査Ⅱの概要

特定使用成績調査（長期）（AS、nr-axSpA）	
目的	日常診療下での長期使用実態における本剤の安全性及び有効性の確認
安全性検討事項	＜重要な特定されたリスク＞ 炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	連続調査方式
対象患者	以下の全てを満たす患者 ・医師により既存治療で効果不十分な AS 又は nr-axSpA と診断された患者 ・AS 又は nr-axSpA に対し本剤が処方された患者（過去に本剤が投与された患者を含む）
実施期間	令和 2 年 5 月～令和 5 年 3 月
目標症例数	25 例（安全性解析対象症例）
観察期間	本剤初回投与から最長 96 週間
実施施設数	18 施設
収集症例数	39 例（AS：30 例、nr-axSpA：9 例）
安全性解析対象症例数	39 例
有効性解析対象症例数	39 例※
備考	※：調査の実施期間が COVID-19 の流行期間と重なったことから、有効性の評価に欠測が散見された。

表 5 製造販売後臨床試験Ⅰの概要

製造販売後臨床試験（IIF-MC-RHBY 試験）（AS、nr-axSpA）			
目的	本剤の治療効果の持続性及び安全性の評価		
有効性に関する検討事項	該当なし		
試験デザイン	40 週間のプラセボ対照二重盲検期間を含む、導入期、治療中止・再投与期、長期延長期から成る 104 週間の長期延長試験		
対象患者	AS 又は nr-axSpA を対象とした第Ⅲ相試験（RHBV 試験、RHBW 試験及び RHBX 試験）を完了した被験者		
実施期間	令和 2 年 9 月（製造販売後臨床試験に移行）～令和 3 年 5 月		
用法・用量	表 A 各期の本剤の投与用法		
	期間区分	期間	用法（本剤の用量は 80 mg）
	導入期	24 週間	Q2W 又は Q4W（前試験の用法による）
	治療中止・再投与期※1	40 週間	持続的寛解基準※2 未達成者：導入期と同じ用法 同基準達成者：導入期と同じ用法の本剤又はプラセボ
	長期延長期※1、3	40 週間	治療中止・再投与期の用法を継続
	※1：プラセボ投与時に再燃が認められた場合、投与中止前の用法で投与を再開する。 ※2：導入期の特定時点に①～③のいずれかを満たす（ASDAS の定義は 5.2 項の注釈参照）。 ①16 週及び 20 週時点で ASDAS<1.3、②16 週時点で ASDAS<1.3 かつ 20 週時点で ASDAS<2.1、③16 週時点で ASDAS<2.1 かつ 20 週時点で ASDAS<1.3 ※3：Q4W 用法で投与されている場合、治療中止・再投与期終了時に十分な病勢コントロール達成のために、投与頻度を増加することが臨床上で有益である可能性があるとして治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合、Q2W に漸増可能（ただし、Q4W を 12 週間以上継続した場合に限る）。プラセボを継続する患者の再燃時の取扱い※1 と同様とする。		
観察期間	最長 6 カ月間		

予定症例数	750 例
評価項目	安全性：判定委員会の判定に基づく脳心血管イベント、炎症性腸疾患、好中球数を含む臨床検査項目、QIDS-SR ₁₆ ^{※1} 、C-SSRS ^{※2} 及びバイタルサインを含む有害事象 有効性：治療中止・再投与中に再燃を生じなかった無作為化投与中止集団の被験者の割合
投与症例数	771 例（日本人投与例数 22 例〔RHBV 試験からの移行 7 例、RHBX 試験からの移行 15 例〕中 1 例が製造販売後臨床試験に移行）
安全性解析対象症例数	771 例
有効性解析対象症例数	155 例（Q2W 用法：54 例、Q4W 用法：48 例、プラセボ：53 例）
備考	※1：16 問の質問から構成されるうつ病の評価尺度 ※2：自殺の危険性に対する評価尺度

表 6 製造販売後臨床試験Ⅱの概要

製造販売後臨床試験（IIF-JE-RHCV 試験）（GPP、EP）	
目的	12 週を超えて本剤 80 mg を Q2W で投与した際の有効性及び安全性の評価
安全性検討事項	該当なし
有効性に関する検討事項	Q2W 投与継続における有効性
試験デザイン	12 週間の導入期と 8 週間の維持投与期から成る非盲検試験
対象患者	GPP、EP の患者
実施期間	令和元年 7 月～令和 2 年 7 月
用法・用量	0 週時（ベースライン）に本剤 160 mg を皮下投与し、その後、80 mg を Q2W で皮下投与する。導入期終了時点で効果不十分な患者（全般改善度スコア 2 以上かつ試験担当医師の判断に基づく）には、80 mg を Q2W で投与を継続し、治療効果を示した（全般改善度スコアが 1 以下となった）時点で試験を終了する。
観察期間	20 週間（最長）
予定症例数	計 12 例（各病型、少なくとも 5 例）
評価項目	安全性：有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象、苦情情報、心電図、バイタルサイン、臨床検査、免疫原性等 有効性：20 週時点までに全般改善度スコアが 12 週時より少なくとも 1 ポイント以上改善し、かつ全般改善度スコアが 2 以下の被験者数 免疫原性：抗薬物抗体及び中和抗体を測定
投与症例数	12 例（GPP：7 例、EP：5 例）
安全性解析対象症例数	12 例
有効性解析対象症例数	6 例※（GPP：2 例、EP：4 例）
備考	※：12 週時点までに治療効果不十分のために 2 例（各病型 1 例）が脱落し、GPP 患者 4 例が 12 週時点で全般改善度スコア 1 を達成したため除外された。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 7 から表 9 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 7 医療関係者向けの適正使用ガイドの作成と配布の概要

医療関係者向けの適正使用ガイドの作成と配布	
目的	本剤の安全性の包括的な情報、副作用の早期検出と適切な診断・治療について情報提供し、医療関係者の適正使用に関する理解を促す。
安全性検討事項	重篤な感染症、重篤な過敏症反応、好中球数減少、炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）、悪性腫瘍、免疫原性、間質性肺炎
具体的な方法	・医療関係者への直接的な資料配布 ・企業ホームページへの掲載
実施期間	平成 28 年 11 月～実施中

表 8 適正使用に関する納入前の確実な情報提供の概要

適正使用に関する納入前の確実な情報提供	
目的	本剤の安全性情報及び適正使用情報について、本剤使用前に情報提供を行うことで、有害事象の発現又は重篤化回避のための理解を促す。また、適切な投与対象に関する情報提供を行う。
安全性検討事項	重篤な感染症、重篤な過敏症反応、好中球数減少、炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）、悪性腫瘍、免疫原性、間質性肺炎

具体的な方法	・本剤の納入前に、適正使用ガイド等の適正使用資材を用いて、本剤の安全性情報及び副作用発現時の対応並びに重篤な感染症の診断・治療が可能な専門医と協力体制を構築しておくことの重要性について処方予定医師に説明する。 ・他科・他施設との協力体制が構築されている場合には、協力先の医師に対しても本剤の安全性情報について情報提供を行う。
実施期間	平成 28 年 11 月～実施中

表 9 自己投与に関する医療関係者向け及び患者向け資材の作成と配布の概要

自己投与に関する医療関係者向け及び患者向け資材の作成と配布	
目的	医療関係者の適切な指導のもと、患者が本剤の適正使用について理解した上で確実に自己投与できるように、医療関係者及び患者に情報提供し、理解を促す。
安全性検討事項	重篤な感染症、重篤な過敏症反応、好中球数減少、炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）、間質性肺炎
具体的な方法	・医薬情報担当者から医療関係者への直接的な資材提供（適正使用ガイド）及び説明 ・医療関係者から患者への資材提供（使い方クイックガイド）及び指導 ・製品ホームページ（医療関係者向け、患者向け）への情報掲載
実施期間	平成 29 年 12 月～実施中

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

特定使用成績調査Ⅰ及びⅡにおける副作用発現状況は表 10 のとおりであり、承認時までの臨床試験²⁾における副作用発現割合 37.8%（42/111 例）を上回ることはなかった。

安全性検討事項のうち、特定使用成績調査で検討した本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の発現状況は表 10 のとおりであり、重要な特定されたリスクは承認時までの副作用発現状況と比べて、発現する副作用の種類及び重篤性が異なる傾向は認められなかった。重要な潜在的リスクについて、悪性腫瘍は観察期間中に喉頭扁平上皮癌（重篤）及び甲状腺新生物（非重篤）が各 1 例認められたが、本剤との因果関係が明確な症例の集積は認められなかった。間質性肺炎については国内症例の集積を踏まえて重大な副作用の項に追記し注意喚起済みである（「使用上の注意」の改訂について）〔令和 3 年 6 月 15 日付け薬生安 0615 第 1 号〕に基づく対応）。なお、重要な潜在的リスクである免疫原性については、再審査期間中に関連事象³⁾は収集されず、製造販売後臨床試験においても認められなかった（安全性検討事項としての定義は別添参照）。

²⁾ 第Ⅲ相試験：RHAZ 試験、RHAT 試験、RHAP 試験、RHBP 試験、RHBV 試験及び RHBX 試験において承認用法・用量を投与された日本人集団の併合解析結果

³⁾ SMQ：「過敏症」（広域）に該当する事象のうち、ADA 陽性例及び PT：過敏症反応、薬物特異性抗体陽性、抑制抗体、抑制抗体陰性、抑制抗体陽性、中和抗体、中和抗体陰性、中和抗体陽性、非中和抗体、非中和抗体陰性、非中和抗体陽性

表 10 特定使用成績調査における副作用の発現状況

	特定使用成績調査 I (PsO、PsA、GPP、EP)		特定使用成績調査 II (AS、nr-axSpA)	
安全性解析対象症例数	804 例		39 例	
副作用発現例数（発現割合%）	135（16.8）		4（10.3）	
発現した主な副作用	注射部位反応 15 例、上咽頭炎 11 例、湿疹 8 例		咽頭炎 2 例、注射部位疼痛及び 注入部位反応各 1 例	
安全性検討事項	重篤	非重篤	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合%）		発現症例数（発現割合%）	
重要な特定されたリスク				
重篤な感染症	7（0.9）	0		
重篤な過敏症反応	5（0.6）	0		
好中球数減少	0	2（0.2）		
炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）	0	0	0	0
重要な潜在的リスク				
悪性腫瘍	1（0.1）	1（0.1）		
間質性肺炎	3（0.4）	2（0.2）		
MedDRA/J version	25.1		26.1	

各安定性検討事項の定義は別添参照

また、承認時に製造販売後調査で検討することとされた、長期投与時の重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現状況 (特定使用成績調査 I)、12 週以降の Q2W 投与継続症例における安全性 (特定使用成績調査 I)、本剤長期投与時の AS 患者における安全性 (炎症性腸疾患の発現、増悪を含む。特定使用成績調査 II) に関しては、以下のとおりであった。

長期投与時の重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現状況

特定使用成績調査 I における年次別の重篤な感染症及び悪性腫瘍としての有害事象発現割合は表 11 のとおりであり、2 年目以降に発現頻度が増加する傾向は認められなかった。

表 11 長期投与時の重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現状況

	1 年目 (804 例)	2 年目 (674 例)	3 年目 (630 例)
検討事項	発現割合 (%) (発現例数)	発現割合 (%) (発現例数)	発現割合 (%) (発現例数)
重篤な感染症	1.6 (13)	0	0.8 (5)
悪性腫瘍	0.9 (7)	0.9 (6)	0.6 (4)

12 週以降の Q2W 投与継続症例における安全性

12 週以降に Q2W 投与を継続した症例の副作用発現割合は 10.2% (14/137 例) であり、Q4W 投与を継続した症例における副作用発現割合 15.5% (85/550 例) を上回ることはなかった。

長期投与時の AS 患者における安全性

承認時までの臨床試験の最大投与期間である 52 週を超えて投与した AS 患者 (nr-axSpA 患者を含む) 症例は 39 例中 25 例であり、発現した副作用は咽頭炎 2 例、注射部位疼痛及び注入部位反応各 1 例の 4 例 (いずれも非重篤) であった。いずれの副作用も本剤投与開始 52 週以内に発現しており、本剤の投与継続に伴い期間あたりの副作用が増加する傾向は認められなかった。

以上の検討から、本剤の使用実態下の安全性について特段の問題は認められず、新たな注意喚起は不要と考える。

4.2. 製造販売後臨床試験

4.2.1. 製造販売後臨床試験 I (IIF-MC-RHBY 試験 : AS、nr-axSpA 対象)

RHBY 試験の安全性解析対象症例 771 例における副作用発現割合は 15.0% (116/771 例) であった。製造販売後臨床試験 I に移行した本邦からの症例は 1 例であり、当該症例に副作用は認められなかった。

4.2.2. 製造販売後臨床試験 II (IIF-JE-RHCV 試験 : GPP、EP 対象)

安全性解析対象症例 12 例における副作用発現割合は 8.3% (1/12 例) であり、発現した副作用は上気道の炎症であった。

4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 40 例 40 件、予測できない重篤な副作用は 132 例 159 件、予測できない非重篤な副作用は 908 例 1,364 件であった⁴⁾。本剤によると疑われる感染症の報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 15 件以上収集された副作用は表 12 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、原疾患等本剤以外の複数の要因が考えられる、又は情報不足により評価が困難等で、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

表 12 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類 ^{※1}	総数 ^{※2}		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	1,023	1,523	132	159	908	1,364
感染症および寄生虫症	130	137	46	51	85	86
蜂巣炎	19	19	11	11	8	8
神経系障害	85	95	3	3	82	92
浮動性めまい	25	28	0	0	25	28
頭痛	15	15	0	0	15	15
呼吸器、胸郭および縦隔障害	78	91	7	7	71	84
咳嗽	16	16	0	0	16	16
胃腸障害	131	161	16	19	117	142
下痢	37	37	2	2	35	35
口内炎	20	20	0	0	20	20
皮膚および皮下組織障害	303	355	5	5	298	350
脱毛症	30	31	0	0	30	31
湿疹	32	32	0	0	32	32
紅斑	28	29	0	0	28	29
そう痒症	62	63	0	0	62	63
乾癬	36	36	1	1	35	35
筋骨格系および結合組織障害	93	119	5	5	88	114
関節痛	29	30	1	1	28	29
一般・全身障害および投与部位の状態	190	205	9	9	181	196
倦怠感	46	46	0	0	46	46
発熱	43	43	3	3	40	40
臨床検査	130	156	8	8	123	148
KL-6 ^{※3} 増加	15	15	2	2	13	13

※1：15 件以上発現した副作用とその器官別大分類を示す

MedDRA/J version 27.0

※2：症例数・件数には、本剤についての電話相談窓口で得られた情報を含む

※3：シアル化糖鎖抗原 KL-6

⁴⁾ 登録した患者向けの電話相談窓口において、患者から入手した有害事象報告を含む。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 特定使用成績調査 I (PsO、PsA、GPP、EP 対象)

有効性解析対象症例 804 例の PASI⁵⁾及び病変体表面積（以下、「BSA」）は表 13 のとおりであった。承認時までの臨床試験⁶⁾（国際共同第Ⅲ相試験：RHAZ 試験、RHBP 試験、RHAT 試験）では sPGA 達成率⁷⁾及び PASI 75 達成率⁸⁾を主要評価項目としており、患者背景の違い等から直接の比較は困難であるが、PASI 及び病変 BSA は承認時までの臨床試験と同様、改善傾向が認められた。PsA 患者の関節症状については、承認時の臨床試験（RHAP 試験）では ACR20⁹⁾により評価されており（投与 24 週後の ACR20 は Q4W 群 57.9%、Q2W 群 62.1%）、評価の複雑さから使用成績調査では DAS28-CRP¹⁰⁾が用いられたため、直接の比較は困難であるが、本剤投与後の低下が認められたことから、関節症状についての一定の有効性が確認されたと判断した。

また、承認時に製造販売後調査で検討することとされた、12 週以降の Q2W 投与継続症例における有効性は、表 14 のとおりであり、Q2W 及び Q4W 共に投与継続に伴い PASI 及び病変 BSA が低下した。なお、Q2W 集団の各種症状スコアは Q4W 集団よりも高かったが、Q2W 用法が 12 週時点で治療効果が不十分な患者を対象とした用法であることが原因と考えた。PsA 患者の関節症状については、Q2W 用法を継続した集団は評価症例が少なく、詳細な検討が困難であったが、Q4W 集団においては改善傾向が認められた。

⁵⁾ 全身を頭部、上肢、体幹、下肢の 4 部位に区分し、各部位について発赤、肥厚、落屑の症状をそれぞれ 0（なし）、1（軽度）、2（中等度）、3（高度）、4（非常に高度）の 5 段階で評価し合計した症状スコアに、病変 BSA 割合のスコア（0 [病変 BSA0%]、1 [病変 BSA10%未満]、2 [病変 BSA10%以上 30%未満]、3 [病変 BSA30%以上 50%未満]、4 [病変 BSA50%以上 70%未満]、5 [病変 BSA70%以上 90%未満]、6 [病変 BSA90%以上 100%以下]）及び各部位の病変面積の占有割合（頭部 10%、上肢 20%、体幹 30%、下肢 40%）を乗じ、合計したスコア（最大値 72.0）。

⁶⁾ PsO：RHAZ 試験、RHBP 試験（用法追加）、PsA：RHAP 試験、GPP 及び EP：RHAT 試験

⁷⁾ sPGA（医師が、皮膚全体の膨疹、紅斑及び鱗屑の症状を 0 [無症状]、1 [ごく軽度]、2 [軽度]、3 [中等度]、4 [重度] 又は 5 [極めて重度] の 6 段階で評価した、全般的な重症度の評価スコア）が 0 又は 1 である患者の割合。

⁸⁾ ベースラインからの PASI の減少率が 75%以上である患者の割合。

⁹⁾ ACR コアセット 7 項目（①68 関節における圧痛関節数 [TJC]、②66 関節における腫脹関節数 [SJC]、③④患者による疼痛、疾患活動性評価 [それぞれ 0～10]、⑤医師による疾患活動性の全般評価 [0～10]、⑥日常生活動作の評価 [HAQ-DI スコア]、⑦高感度 C 反応性タンパク質 [hsCRP] [mg/L]）のうち、①及び②が 20%以上減少し、かつ、③～⑦の項目のうち 3 項目以上で、20%以上改善した患者の割合。

¹⁰⁾ 28 関節における TJC 及び SJC、hsCRP 並びに患者による全般評価（VAS：0～100 mm）を要素とし、以下の計算式により算出される疾患活動性の評価スコア。

$$\text{DAS28 - CRP} = 0.56\sqrt{\text{TJC}} + 0.28\sqrt{\text{SJC}} + 0.36\{\ln(\text{hsCRP} + 1)\} + 0.014 \times \text{VAS} + 0.96$$

表 13 本剤投与後の各種評価指標の推移

	評価時期	PASI	PASI 75 達成率 (%) (例数)	病変 BSA (%)	DAS28-CRP
PsO	ベースライン	11.95±9.55 (387)		19.99±19.95 (215)	
	投与 12 週後	1.55±3.42 (264)	78.2 (187/239)	2.93±7.09 (153)	
	投与 52 週後	1.33±3.74 (245)	79.1 (151/191)	1.94±5.56 (178)	
	最終評価時	1.61±4.07 (423)	78.0 (269/345)	2.35±7.32 (293)	
PsA	ベースライン	8.96±9.38 (177)		12.74±17.00 (109)	2.976±1.744 (57)
	投与 12 週後	1.34±3.29 (114)	78.2 (71/91)	2.22±5.41 (80)	2.010±1.519 (41)
	投与 52 週後	0.54±1.10 (111)	87.2 (68/78)	1.15±2.64 (92)	1.179±1.082 (26)
	最終評価時	1.15±2.28 (197)	78.3 (112/143)	1.93±4.63 (147)	1.725±1.372 (68)
GPP	ベースライン	10.88±10.28 (26)		21.51±22.76 (26)	
	投与 12 週後	1.56±1.92 (21)	71.4 (10/14)	1.36±1.99 (20)	
	投与 52 週後	1.58±2.32 (19)	54.6 (6/11)	2.53±3.95 (17)	
	最終評価時	1.79±2.67 (37)	65.2 (15/23)	2.73±4.40 (33)	
EP	ベースライン	21.87±14.06 (27)		57.42±28.67 (12)	
	投与 12 週後	5.42±6.84 (13)	63.6 (7/11)	15.79±27.71 (7)	
	投与 52 週後	2.59±4.20 (9)	66.7 (6/9)	3.86±6.09 (7)	
	最終評価時	4.76±5.95 (26)	69.6 (16/23)	11.83±21.89 (12)	
承認時までの臨床試験 (RHAZ 試験：12 週以降は 12 週時点の sPGA0 or 1 未達成患者及び達成者の一部)					
PsO 及び PsA	ベースライン	20.09±7.99 (433)		28.2±17.0 (433)	
	投与 12 週後	1.87±3.89 (418)	89.1 (386/433)	5.4±10.9 (433)	
	投与 60 週後	0.43±0.84 (94)	98.9 (93/94)	0.5±1.1 (94)	
承認時までの臨床試験 (RHBP 試験：12 週以降も Q2W 投与を継続)					
PsO 及び PsA	ベースライン	20.18±8.12 (611)		26.5±17.7 (611)	
	投与 12 週後	1.46±3.27 (588)	89.2 (545/611)	3.3±8.3 (588)	
	投与 52 週後	0.75±2.75 (538)	85.9 (525/611)	1.2±5.2 (538)	
承認時までの臨床試験 (RHAT 試験)					
全体	ベースライン	26.57±8.78 (78)		42.9±20.0 (78)	
	投与 12 週後	1.19±1.66 (78)	98.7 (77/78)	4.6±8.1 (78)	
	投与 52 週後	1.17±2.79 (78)	92.3 (72/78)	2.2±5.1 (78)	
	GPP	ベースライン		19.6±2.5 (5)	
		投与 12 週後	80.0 (4/5)	6.8±12.0 (5)	
		投与 52 週後	80.0 (4/5)	1.4±1.7 (5)	
	EP	ベースライン		86.8±5.0 (8)	
		投与 12 週後	100 (8/8)	20.4±21.4 (8)	
		投与 52 週後	100 (8/8)	6.1±8.0 (8)	

PASI 75 達成率は% (達成例数/評価例数)、その他は平均値±標準偏差 (評価例数) で示す

表 14 投与開始 12 週以降の投与間隔別の有効性

	評価時期	PASI	PASI 75 達成割合 (%) (例数)	病変 BSA (%)	DAS28-CRP
Q2W※1	ベースライン	11.40±11.34 (79)		16.54±21.48 (42)	3.142±1.698 (13)
	投与 12 週後	2.34±4.99 (52)	71.1 (32/45)	4.55±10.55 (32)	1.881±1.567 (10)
	投与 24 週後	2.57±7.40 (59)	75.6 (34/45)	3.91±13.88 (40)	2.114±1.265 (7)
	投与 52 週後	1.67±4.69 (50)	84.2 (32/38)	2.31±5.48 (34)	1.840±1.122 (4)
	最終評価時	2.33±6.40 (84)	76.5 (52/68)	3.45±11.41 (61)	1.964±1.179 (17)
Q4W※2	ベースライン	12.11±9.83 (362)		20.65±21.21 (226)	2.833±1.762 (37)
	投与 12 週後	1.33±2.97 (251)	81.5 (181/222)	2.71±7.97 (159)	1.747±1.080 (26)
	投与 24 週後	1.06±2.05 (286)	80.1 (185/231)	1.58±3.79 (198)	1.177±1.116 (23)
	投与 52 週後	1.14±3.11 (273)	79.5 (167/210)	1.73±4.96 (209)	1.059±1.056 (22)
	最終評価時	1.39±3.22 (419)	80.0 (264/330)	2.17±6.41 (307)	1.372±1.045 (45)

※1：12 週以降の平均投与間隔が 3 週間未満とされた

※2：12 週以降の平均投与間隔が 3 週間以上とされた

5.2. 特定使用成績調査Ⅱ（AS、nr-axSpA 対象）

有効性解析対象症例 39 例の全般改善度評価¹¹⁾は表 15 のとおり、BASDAI¹²⁾及び ASDAS¹³⁾の評価は表 16 のとおりであった。承認時までの臨床試験（AS：RHBV 試験、nr-axSpA：RHBX 試験）では ASAS40 反応率¹⁴⁾を主要評価項目としており、当該指標は本邦の使用実態下では評価されることが少なく、特定使用成績調査では評価の実現性が高い BASDAI 及び ASDAS を用いたことから直接の比較は困難であるが、医師による全般改善度評価は 7 割ほどが有効症例であること、また、BASDAI 及び ASDAS による疾患症状スコアの低下が確認されたことから、AS 及び nr-axSpA に対する本剤の一定の有効性が示唆されたものと判断した。

表 15 本剤投与後の全般改善度の推移

評価時期	症例数	全般度評価（例数 [割合%]）				
		著効	有効	不変	悪化	有効率* (%)
投与 12 週後	30	2 (6.7)	20 (66.7)	5 (16.7)	3 (10.0)	73.3
投与 24 週後	22	4 (18.2)	12 (54.5)	6 (27.3)	0	72.7
投与 48 週後	18	3 (16.7)	13 (72.2)	1 (5.6)	1 (5.6)	88.9
投与 96 週後	15	1 (6.7)	10 (66.7)	3 (20.0)	1 (6.7)	68.8
最終評価時	34	4 (11.8)	16 (47.1)	9 (26.5)	5 (14.7)	58.8

※：症例数に対する「著効」及び「有効」例の割合

表 16 本剤投与後の BASDAI 及び ASDAS の推移

評価時期	BASDAI	ASDAS
ベースライン	4.50±1.83 (14)	2.27±0.97 (7)
投与 12 週後	3.44±1.98 (17)	2.32±0.92 (14)
投与 24 週後	3.51±1.76 (11)	2.00±0.92 (9)
投与 48 週後	3.17±2.21 (11)	1.99±1.15 (10)
投与 96 週後	3.01±2.23 (8)	2.05±1.28 (7)
最終評価時	3.79±1.98 (18)	2.35±1.05 (17)

平均値±標準偏差を示す

5.3. 製造販売後臨床試験Ⅰ（IIF-MC-RHBY 試験：AS、nr-axSpA 対象）

導入期に登録された 773 例のうち、持続的寛解基準（2.製造販売後調査等の概要、表 5 参照）を満たし、投与中止・再投与期に登録された 155 例（有効性解析対象症例：本剤投与群 102 例及びプラセボ群 53 例）において、長期延長期終了時までに再燃¹⁵⁾が認められた割合は Q2W 群が 11.1%（6/54 例）、Q4W 群が 16.7%（8/48 例）、プラセボ群が 60.4%（32/53 例）であり、プラセボ群に比

¹¹⁾ 投与開始時と比べた患者の全般的な改善度を医師が「著効」、「有効」、「不変」、「悪化」、「評価不能」（該当症例なし）により評価した。

¹²⁾ 体軸性脊椎関節炎の疾患活動性を評価する指標で、6 つの設問に対する患者による数値評価尺度（以下、「NRS」）（0～10）を用いた評価から、以下の計算式により算出されるスコア（範囲 0～10：低値ほど疾患活動性が低い）
 $BASDAI = 0.2 \times (① + ② + ③ + ④ + 0.5 \times [⑤ + ⑥])$ ①疲労感の程度、②脊椎痛の程度、③末梢関節炎の程度、④腱付着部炎の程度、⑤朝のこわばりの程度、⑥朝のこわばりの継続時間

¹³⁾ AS の疾患活動性を評価する指標であり、BASDAI 又は ASAS 反応基準のスコア及び hsCRP を用いて、以下の計算式により算出されるスコア（低値ほど疾患活動性が低い）
 $ASDAS-CRP = 0.121 \times (脊椎痛の程度 [BASDAI の②]) + 0.110 \times (疾患活動性の全般的評価 [ASAS 反応基準の①]) + 0.073 \times (末梢関節炎の程度 [BASDAI の③]) + 0.058 \times (朝のこわばりの継続時間 [BASDAI の⑥]) + 0.579 \times \ln (CRP [mg/L] + 1)$

¹⁴⁾ ASAS 反応基準（以下）の①～④のうち 3 項目以上でベースラインから 40%以上及び 0～10 のスケールで 2 単位以上改善し、かつ残りの 1 項目で悪化が認められなかった患者の割合

①疾患活動性の全般的評価（患者による NRS [0～10] を用いた評価）、②脊椎痛評価（患者による NRS [0～10] を用いた評価）、③身体機能評価（BASFI：AS の日常生活の動作の障害程度を評価する指標）、④炎症評価（朝のこわばりの程度 [NRS] 及び朝のこわばりの継続時間 [NRS] の平均値）

¹⁵⁾ 連続する 2 回の来院で ASDAS ≥ 2.1 となる、又は治療中止・再投与期のいずれかの来院で ASDAS > 3.5 となる。

べて本剤投与群では再燃率が低かった。Kaplan-Meier 法による各時点の累積再燃率は表 17 のとおりであり、プラセボ群と比べて本剤投与群の累積再燃率は低かった。

表 17 治療中止・再投与期以降の累積再燃率

評価時期	累積再燃率 (%) (再燃発現例数)		
	Q2W	Q4W	プラセボ
20 週	5.6 (3)	10.6 (5)	17.0 (9)
40 週	11.3 (6)	12.8 (6)	41.8 (22)
60 週	11.3 (6)	17.1 (8)	55.9 (30)
80 週	11.3 (6)	17.1 (8)	59.9 (32)

5.4. 製造販売後臨床試験Ⅱ（IIF-JE-RHCV 試験：GPP、EP 対象）

12 週間の導入期終了時点で選択基準¹⁶⁾を満たした有効性解析対象症例 6 例（GPP：2 例、EP：4 例）の有効性評価項目は表 18 のとおりであった。症例数が少なく詳細な検討は困難であったが、12 週以降も効果の維持又は改善傾向が認められたことから、12 週以降の Q2W 投与継続症例における有効性に問題はないと判断した。

表 18 本剤投与後の主な有効性評価指標の推移

	評価時期	症例数	全般改善度スコア		PASI 75 達成	PASI スコア	病変 BSA (%)	sPGA ≤ 1
			1 (消失)	2 (改善)				
GPP	開始時	2				4.10, 19.70	26.0, 64.0	
	12 週		0	2	1	1.40, 1.20	4.0, 2.0	2
	20 週		1	1	2	0.90, 0.00	1.0, 0.0	2
EP	開始時	4				39.38 ± 11.68	88.0 ± 9.1	
	12 週		0	4	2	9.53 ± 8.45	32.3 ± 36.2	0
	20 週		0	4	3	8.58 ± 8.98	26.8 ± 34.2	1

PASI スコア及び BSA は GPP では 2 例それぞれの測定値、EP では平均値 ± 標準偏差、その他は例数を示す

以上の検討から、本剤の有効性に関する新たな懸念は認められないと判断した。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 3 件であり、研究報告はなかった（表 19）。措置報告③については、当該報告を受け、令和 4 年 9 月に本邦の添付文書のその他の副作用の項に食道カンジダ症を追記する改訂を行った。その他の措置報告も情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 19 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① CDS 改訂（過敏症の項目にアナフィラキシーを追記）（平成 26 年 12 月、米国）
	② ①を受けた USPI の改訂（平成 27 年 1 月、米国）
	③ CDS 改訂（副作用の項目に食道カンジダ症を追記）（令和 4 年 6 月、米国）

CDS：企業中核データシート、USPI：米国添付文書

¹⁶⁾ 12 週時点の全般改善度スコア^{*} ≥ 2 かつ試験担当医師が効果不十分と判断する

^{*}：担当医師が乾癬の所見、sPGA、PASI スコア及びその他の指標に基づき、1：消失、2：改善、3：変化なし、4：悪化の 4 段階で評価するスコア

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

以上

(別添)

安全性検討事項の各リスクの定義

安全性検討事項	各リスクの定義において MedDRA を省略し、基本語を PT、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。
重篤な感染症	SOC : 「感染症および寄生虫症」に包含される PT、かつ、重篤な事象
重篤な過敏症反応	SMQ : 「過敏症」、「アナフィラキシー反応」、「血管浮腫」(いずれも広域)に包含される PT、かつ、重篤な事象
好中球数減少	SMQ : 「造血障害による白血球減少症」(広域)に包含される PT
炎症性腸疾患 (クローン病及び潰瘍性大腸炎)	PT : 炎症性腸疾患、クローン病、急性出血性潰瘍性大腸炎、潰瘍性大腸炎、潰瘍性直腸炎
悪性腫瘍	SMQ : 「悪性または詳細不明の腫瘍」(広域)に包含される PT
間質性肺炎	SMQ : 「間質性肺疾患」(狭域)に包含される PT 又は PT : 好酸球増多を伴う血管リンパ組織過形成、好酸球性気管支炎、好酸球増加症候群、レフレル症候群、肺好酸球増多症、肺血管炎
免疫原性	SMQ : 「過敏症」、「アナフィラキシー反応」、「血管浮腫」(いずれも広域)に包含される PT。ただし、抗薬物抗体陽性例に限る。