トルツ皮下注 80 mg オートインジェクター
トルツ皮下注 80 mg シリンジ
に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利並びに記載内容及びマスキング箇所の責任は日本イーライリリー株式会社に帰属するものであります。
当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に本資料を利用することは出来ません。

日本イーライリリー株式会社

再審査資料

1 資料概要

（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、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）

（一般名）イキセキズマブ（遺伝子組換え）

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

日本イーライリリー株式会社

目　次

章　　**頁**

再審査資料 1
1　資料概要 （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、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） 1
1.1　再審査申請品目の概要 3
1.2　承認時の状況 3
1.2.1　作用機序及び薬効薬理 3
1.2.2　薬物動態 4
1.2.3　臨床試験成績の概要 7
1.2.4　承認条件 27
1.3　承認から再審査申請に至るまでの経緯 28
1.3.1　承認事項の一部変更、剤形追加の経緯 28
1.3.2　使用上の注意の改訂の経緯 28
1.3.3　医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯 29
1.3.4　国内における使用状況 34
1.3.5　外国における承認、販売状況 35
1.4　安全性に関する検討 38
1.4.1　副作用・感染症発現状況 38
1.4.2　追加の医薬品安全性監視計画の実施結果 42
1.4.3　安全性に関する措置 45
1.4.4　安全性に関する研究報告 46
1.4.5　特定の背景を有する患者への投与に関する情報 46
1.4.6　追加のリスク最小化計画の実施結果 48
1.4.7　その他の安全性に関する事項 48
1.4.8　安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察 49
1.5　有効性に関する検討 52
1.5.1　有効性に関する調査・試験の実施結果 52
1.5.2　有効性に関する措置 53
1.5.3　有効性に関する研究報告 53
1.5.4　その他の有効性に関する事項 53
1.5.5　有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察 54
1.6　総合評価 56
1.6.1　用法及び用量、効能又は効果の変更の要否 56
1.6.2　承認条件の見直しの要否 56
1.6.3　電子添文等記載事項の改訂の要否 56
1.6.4　医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否 56
1.7　引用文献の一覧 57

1.1 再審査申請品目の概要

再審査申請品目の概要は別紙様式 1 を参照。

1.2 承認時の状況

1.2.1 作用機序及び薬効薬理

1.2.1.1 作用部位・作用機序

作用機序

本剤は、炎症性サイトカインであるインターロイキン（interleukin：IL）-17A に対するヒト化 IgG4 モノクローナル抗体であり、自己免疫疾患の発症に関与していると考えられる IL-17A に結合して IL-17A の作用を中和すると考えられる。

IL-17A に対する結合親和性及び特異性

本剤はヒト IL-17A に高い親和性で結合したが（解離定数：3pM 未満）、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E 及び IL-17F には結合しなかった（*in vitro*）。

IL-17A 誘導ケモカイン産生に対する阻害作用

In vitro 試験及び IL-17A を投与したマウスにおいて、本剤は IL-17A により誘導されるケモカイン産生を阻害した。

1.2.1.2 薬効を裏付ける試験成績

1.2.1.2.1 ヒト IL-17A に対する結合特異性（*in vitro*）

IL-17A は IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E 及び IL-17F を含む IL-17 ファミリーに属す。イキセキズマブのヒト IL-17A に対する結合特異性を評価した。

イキセキズマブはヒト IL-17A に濃度依存的に結合し、その他のヒト IL-17 ファミリー及びヒト IL-22 には結合しなかった。したがって、イキセキズマブはヒト IL-17A に特異的に結合することが示された。

1.2.1.2.2 IL-17A に対する結合親和性（*in vitro*）

イキセキズマブのヒト、カニクイザル、ウサギ、マウス及びラット IL-17A に対する結合親和性を評価したところ、ヒト及びカニクイザル IL-17A に濃度依存的に結合し、解離定数（KD）はそれぞれ 1.8 pM 及び 0.8 pM と算出された。ウサギ IL-17A に対する KD は 1.3 nM 及び 14 nM（二相性）であり、ヒト IL-17A と比較して結合親和性は低かった。マウス及びラット IL-17A には結合しなかった。

また、イキセキズマブのヒト IL-17A 及びヒト IL-17A と IL-17F のヘテロ二量体（IL-17A/F）に対する結合親和性を検討したところ、イキセキズマブはヒト IL-17A 及びヒト IL-17A/F に濃度依存的に結合し、その KD はいずれも 3 pM 未満であった。

1.2.1.2.3 ヒト IL-17A 受容体への結合阻害作用（*in vitro*）

IL-17A は、IL-17RA 及び IL-17RC の二つのサブユニットから成る IL-17A 受容体に結合する。そこで、表面プラズモン共鳴法を用いて、センサーチップ上に固相化したヒト IL-17A に対するヒト IL-17RA-Fc 融合タンパク質、すなわち IL-17R（IL-17A 受容体）の結合をイキセキズマブの非存在下及び存在下で評価した。

固相化したヒト IL-17A にヒト IL-17RA-Fc 融合タンパク質を添加したところ、センサーチップのレスポンス値が増加した。レスポンス値の増加はイキセキズマブの添加によっても認められたが、その後にヒト IL-17RA-Fc 融合タンパク質を添加した場合にはレスポンス値の増加は認められなかった。したがって、イキセキズマブはヒト IL-17A のヒト IL-17RA への結合を阻害することが示された。

1.2.1.2.4 薬力学

第 I 相臨床試験で実施した乾癬患者の皮膚生検において、1 日目から 43 日目にかけて表皮厚並びに増殖性ケラチノサイト、T 細胞及び樹状細胞数の用量依存的な減少傾向が認められた。

1.2.2 薬物動態

1.2.2.1 血中濃度

1.2.2.1.1 単回投与

外国人乾癬患者に本剤 160 mg をオートインジェクター又はシリンジで単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを図 1.2.2-1 及び表 1.2.2-1 に示す。外国人乾癬患者に本剤 160 mg を皮下投与したとき、血清中イキセキズマブ濃度は約 4 日で最高値に達した。

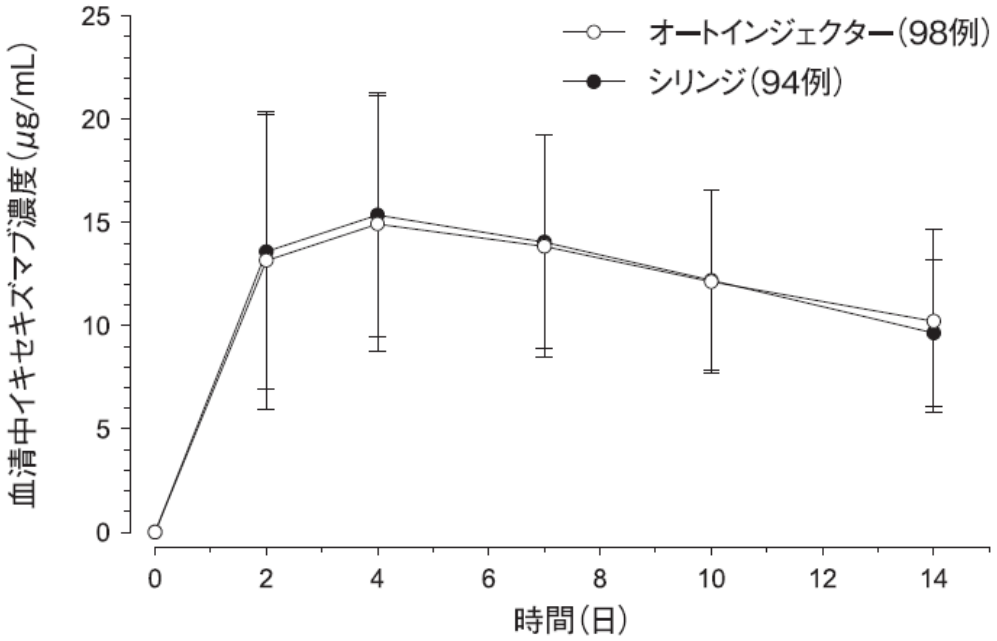

図 1.2.2-1 外国人乾癬患者に本剤 160 mg をオートインジェクター又はシリンジで単回皮下投与したときの血清中濃度推移（平均値 ± 標準偏差）

表 1.2.2-1 外国人乾癬患者にイキセキズマブ 160 mg をオートインジェクター又はシリンジで単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	オートインジェクター	シリンジ
例数	98	94
C_{max}(μg/mL)	14.8 (46)	15.0 (45)
C_{14days}(μg/mL)	9.22 (51)	8.98 (40)
t_{max}注1)(day)	4.00 (1.88-14.01)	3.97 (1.88-13.96)
$AUC_{(0\text{-}14days)}$(μg・day/mL)	154 (44)	157 (41)

幾何平均値（変動係数%）
注 1）中央値（最小値-最大値）

1.2.2.1.2 反復投与

日本人乾癬患者に本剤の 160 mg を開始用量とし、2 週目より 80 mg を 2 週間隔、12 週以降、80 mg を 4 週間隔で皮下投与したときのトラフ濃度は表 1.2.2-2 のとおりであった。

表 1.2.2-2 日本人乾癬患者におけるイキセキズマブ濃度

		2週C_{pre}	12週C_{pre}	52週C_{pre}
乾癬の病型	全体集団	8.69 (46.7)[24]	9.35 (44.6)[26]	2.57 (66.2)[12]
	尋常性乾癬(関節症性乾癬を含む)	8.18 (47.7)[19]	9.43 (41.0)[20]	2.57 (70.2)[11]
	関節症性乾癬	4.94 (41.0)[5]	8.04 (40.6)[6]	2.23 (−)[2]
	膿疱性乾癬	13.3 (−)[2]	13.4 (−)[2]	−
	乾癬性紅皮症	9.67 (32.7)[3]	7.49 (66.9)[4]	2.60 (−)[1]

Cpre:投与前値（μg/mL）
幾何平均値（変動係数%）［例数］

日本人乾癬患者（9 例）に本剤の 160 mg を開始用量とし、2 週目より 80 mg を 2 週間隔で皮下投与したときの定常状態（投与 24 週時）のトラフ濃度の幾何平均値（変動係数%）は 11.4 μg/mL（61%）であった。

外国人及び日本人の強直性脊椎炎患者（42 例）に本剤 80 mg を 4 週間隔で皮下投与したときの定常状態（投与 16 週時）のトラフ濃度の幾何平均値（変動係数%）は 3.48 μg/mL（57%）であった。

日本人の X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者 3 例に本剤 80 mg を 4 週間隔で皮下投与したときの定常状態（投与 16 週時）のトラフ濃度の幾何平均値（変動係数%）は 2.50 μg/mL（42%）であった。

1.2.2.1.3 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析より局面型皮疹を有する乾癬患者のクリアランスは 0.0161 L/hr、分布容積は 7.11 L、半減期は約 13 日と推定された。局面型皮疹を有する乾癬患者に本剤の 160 mg を開始用量とし、2 週目より 80 mg を 2 週間隔で皮下投与したときの、母集団薬物動態解析に基づく投与 10～12 週時の薬物動態パラメータの推定値は、表 1.2.2-3 のとおりであった。

表 1.2.2-3 母集団薬物動態解析から得られた推定値

	国際共同試験		国内臨床試験
	日本人	外国人	日本人
例数	9	424	91
C_{max}(μg/mL)	14.9 (25.4)	14.4 (34.0)	17.1 (27.8)
$AUC_{(0\text{-}14days)}$ (μg・day/mL)	164 (27.7)	164 (41.5)	195 (31.5)
C_{trough}(μg/mL)	8.04 (34.8)	8.49 (59.3)	10.1 (39.1)
$t_{1/2}$注2)(days)	11.4 (6.40-13.4)	13.2 (0.410-44.0)	12.2 (5.58-28.5)

幾何平均値（変動係数%）
注 2）中央値（最小値-最大値）

1.2.3 臨床試験成績の概要

本剤の安全性及び有効性を評価するために実施した第 III 相試験の概要を表 1.2.3-1 に示す。

表 1.2.3-1 日本における承認申請に用いた臨床試験の概要

試験 （被験者数）	目的	試験 デザイン	投与期間	対象集団	投与群、投与方法
＜初回承認時＞					
RHAZ （UNCOVER-1） （1296 例、日本人 33 例を含む）	中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常性乾癬及び乾癬性関節炎）を対象に、イキセキズマブ 80 mg を 2 週間隔又は 4 週間隔で皮下投与し、12 週後の sPGA スコアのベースラインから 2 ポイント以上かつ 0 又は 1 への改善、乾癬の面積と重症度の指標（Psoriasis Area and Severity Index：PASI）におけるベースラインの PASI スコアから 75% 以上の減少（改善）（PASI75）達成率を指標として、イキセキズマブのプラセボに対する優越性を検討する。	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	導入投与期間：12 週間 維持投与期間：48 週間 継続投与期間：204 週間	中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常性乾癬及び乾癬性関節炎）	導入投与期間：1296 例（イキセキズマブ投与 865 例、プラセボ投与 431 例） 導入投与期間：0～12 週時 イキセキズマブを初回に 160 mg 投与し、その後は 80 mgQ2W（2 週間隔投与）又は Q4W（4 週間隔投与）で皮下投与した。プラセボは初回に 2 回、その後は Q2W で 1 回皮下投与 維持投与期間：12～60 週時、継続投与期間：61～264 週時 イキセキズマブは 80 mgQ4W 又は Q12W で、プラセボは Q4W で皮下投与
RHBA （UNCOVER-2） （1224 例）	中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に、12 週後の医師による静的総合評価（sPGA：static physician global assessment：sPGA）スコアのベースラインから 2 ポイント以上かつ 0 又は 1 への改善、PASI75 達成率を指標として、イキセキズマブのプラセボ又はエタネルセプトに対する優越性、及びエタネルセプトに対する非劣性を検討する。	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較試験	導入投与期間：12 週間 維持投与期間：48 週間 継続投与期間：204 週間	中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者	導入投与期間：1224 例（イキセキズマブ投与 698 例、エタネルセプト投与 358 例、プラセボ投与 168 例） 導入投与期間：0～12 週 イキセキズマブ 160 mg を初回に投与し、その後は 80 mg を Q2W 又は Q4W で皮下投与 エタネルセプト 50 mg を初回から週 2 回皮下投与、プラセボを初回から Q2W で皮下投与 維持投与期間：12～60 週 イキセキズマブ 80 mg を Q4W 又は Q12W で皮下投与、プラセボを Q4W で皮下投与 継続投与期間：61～264 週 イキセキズマブ 80 mg を Q4W 又は Q12W で皮下投与、プラセボを Q4W で皮下投与

表 1.2.3-1 日本における承認申請に用いた臨床試験の概要（続き）

試験 （被験者数）	目的	試験 デザイン	投与期間	対象集団	投与群、投与方法
RHBC （UNCOVER-3） （1346 例）	中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に、12 週後の sPGA スコアのベースラインから 2 ポイント以上かつ 0 又は 1 への改善、PASI75 達成率を指標として、イキセキズマブのプラセボ又はエタネルセプトに対する優越性、及びエタネルセプトに対する非劣性を検討する。	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較試験	導入投与期間：12 週間 継続投与期間：252 週間	中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者	導入投与期間：1346 例（イキセキズマブ投与 771 例、エタネルセプト投与 382 例、プラセボ投与 193 例） 導入投与期間：0～12 週 イキセキズマブ 160 mg を初回に投与し、その後は 80 mg を Q2W 又は Q4W で皮下投与 エタネルセプト 50 mg を初回から週 2 回皮下投与 プラセボを初回から Q2W で皮下投与 継続投与期間：12～264 週 イキセキズマブ 80 mg を Q4W で皮下投与
RHAP （SPIRIT-P1） （417 例、日本人 12 例を含む）	生物学的製剤による治療歴のない活動性乾癬性関節炎患者を対象に、イキセキズマブ 80 mg を 2 週間隔又は 4 週間隔で皮下投与し、24 週後の米国リウマチ学会の 20%改善基準（American College of Rheumatology 20 responder index：ACR20）改善率を指標として、イキセキズマブのプラセボに対する優越性を検討する。	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較試験	二重盲検投与期間：24 週間 継続投与期間：28 週間 長期継続投与期間：104 週間	疾患修飾性抗リウマチ薬の生物学的製剤（biologic disease-modifying antirheumatic drug：bDMARD）-naïve 活動性乾癬性関節炎患者	二重盲検投与期間：417 例（イキセキズマブ投与 210 例、アダリムマブ投与 101 例、プラセボ投与 106 例） 二重盲検投与期間：0～24 週 イキセキズマブ 160 mg を初回に投与し、その後は 80 mg を Q2W 又は Q4W で皮下投与 プラセボを初回から Q2W で皮下投与 アダリムマブ 40 mg を初回から Q2W で皮下投与 なお、16 週時点で効果不十分例は、投与薬を変更した。 継続投与期間：25～52 週、長期継続投与期間：52～156 週 イキセキズマブ 80 mg を Q2W 又は Q4W で皮下投与

表 1.2.3-1 日本における承認申請に用いた臨床試験の概要（続き）

試験 （被験者数）	目的	試験 デザイン	投与期間	対象集団	投与群、投与方法
RHAT （UNCOVER-J） （91 例、日本人）	中等症又は重症の局面型皮疹を有する日本人乾癬患者（尋常性乾癬、乾癬性関節炎）、乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬（汎発性）患者を対象に、イキセキズマブ（遺伝子組換え）投与 12 週後の PASI75 達成率を指標とした治療反応性と 52 週間の非盲検長期投与の安全性を検討する。	多施設共同、単群、非盲検、長期投与試験	導入投与期間：12 週間 維持投与期間：12～52 週 治験薬投与休止期間：52 週～最長 100 週 治験薬再投与期間：治験薬再投与から最長 192 週間	中等症又は重症の局面型皮疹を有する日本人乾癬患者（尋常性乾癬、乾癬性関節炎）、乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬（汎発性）患者	91 例［イキセキズマブ投与 91 例：局面型皮疹を有する乾癬患者 78 例（うち乾癬性関節炎患者 11 例）、乾癬性紅皮症患者 8 例、膿疱性乾癬患者 5 例］ 導入投与期間：0～12 週 イキセキズマブ 160 mg を初回に投与し、その後は 80 mg を Q2W で皮下投与 維持投与期間 12～52 週、治験薬再投与期間：治験薬再投与から最長 192 週 イキセキズマブ 80 mg を Q4W で皮下投与
＜用法及び用量の一部変更承認時＞					
RHBP （IXORA-P） （1227 例、日本人 16 例を含む）	中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常性乾癬及び乾癬性関節炎）を対象に、イキセキズマブ 2 週間隔投与と 4 週間隔投与の有効性を比較検討する。	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	二重盲検期間：52 週間	中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者	1227 例（Q2W 投与 611 例、Q4W／Q2W 投与 306 例、Q4W 投与 310 例） 二重盲検期間：0～52 週 Q2W 投与群：イキセキズマブを初回に 160 mg 投与し、その後は 80 mg を Q2W で皮下投与 Q4W／Q2W 投与群：イキセキズマブを初回に 160 mg 投与し、その後は 80 mg を Q4W で皮下投与し、投与間隔の短縮基準に合致した場合に 80 mg を Q2W 皮下投与に変更 Q4W 投与群：イキセキズマブを初回に 160 mg 投与し、その後は 80 mg を Q4W で皮下投与

表 1.2.3-1 日本における承認申請に用いた臨床試験の概要（続き）

試験 （被験者数）	目的	試験 デザイン	投与期間	対象集団	投与群、投与方法
＜効能又は効果（強直性脊椎炎）、並びに用法及び用量の一部変更承認時＞					
RHBV （COAST-V） （341 例、日本人 7 例を含む）	強直性脊椎炎患者を対象とし、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）反応率を評価することにより、イキセキズマブの 2 種類の用法及び用量（80 mg を 2 週間隔投与又は 80 mg を 4 週間隔投与）とプラセボ投与を比較する。	多施設共同、無作為化、プラセボ及び実薬対照、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。	二重盲検投与期間：16 週間 継続投与期間：36 週間	NSAIDs 治療で効果不十分又は不忍容であった bDMARD-naïve 強直性脊椎炎患者	二重盲検投与期間：341 例（イキセキズマブ 80 mgQ2W 投与群：83 例、イキセキズマブ 80 mgQ4W 投与群：81 例、アダリムマブ投与群：90 例、プラセボ投与群：87 例） 二重盲検投与期間：0～16 週時 イキセキズマブ Q2W 投与群：イキセキズマブ 80 mg 又は 160 mg を初回に投与し、その後は 80 mg を Q2W で皮下投与 イキセキズマブ Q4W 投与群：イキセキズマブ 80 mg 又は 160 mg を初回に投与し、その後は 80 mg を Q4W で皮下投与 アダリムマブ群：アダリムマブ 40 mg を初回から Q2W で皮下投与 プラセボ群：プラセボを初回から Q2W で皮下投与 継続投与期間：16～52 週時 イキセキズマブ Q2W 継続群：二重盲検期間及び継続投与期間にイキセキズマブ 80 mg を Q2W で皮下投与 イキセキズマブ Q4W 継続群：二重盲検期間及び継続投与期間にイキセキズマブ 80 mg を Q4W で皮下投与 アダリムマブ群：16 週時にイキセキズマブ Q2W 群とイキセキズマブ Q4W 群に再無作為化し、20 週時にイキセキズマブ 80 mg 皮下投与、その後は Q2W 又は Q4W でイキセキズマブ 80 mg を投与 プラセボ／イキセキズマブ Q2W 投与群：二重盲検投与期間にプラセボを投与、16 週時にイキセキズマブ 160 mg 皮下投与、継続投与期間にイキセキズマブ 80 mg を Q2W で皮下投与 プラセボ／イキセキズマブ Q4W 投与群：二重盲検投与期間にプラセボを投与、16 週時にイキセキズマブ 160 mg 皮下投与、継続投与期間にイキセキズマブ 80 mg を Q4W で皮下投与 イキセキズマブ Q2W 併合群：継続投与期間にイキセキズマブ 80 mg を Q2W で投与された群 イキセキズマブ Q4W 併合群：継続投与期間にイキセキズマブ 80 mg を Q4W で投与された群

表 1.2.3-1 日本における承認申請に用いた臨床試験の概要（続き）

試験 （被験者数）	目的	試験 デザイン	投与期間	対象集団	投与群、投与方法
RHBW （COAST-W） （316 例）	強直性脊椎炎患者を対象とし、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 種類の用法及び用量（80 mg を 2 週間隔投与又は 80 mg を 4 週間隔投与）とプラセボ投与を比較する。	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	二重盲検投与期間：16 週間 継続投与期間：36 週間	NSAIDs 及び TNF 阻害剤治療で効果不十分又は不忍容であった強直性脊椎炎患者	二重盲検投与期間：316 例（イキセキズマブ 80 mgQ2W 投与群：98 例、イキセキズマブ 80 mgQ4W 投与群：114 例、プラセボ投与群：104 例） 二重盲検投与期間：0～16 週時 イキセキズマブ Q2W 投与群：イキセキズマブ 80 mg 又は 160 mg を初回に投与し、その後は 80 mg を Q2W で皮下投与 イキセキズマブ Q4W 投与群：イキセキズマブ 80 mg 又は 160 mg を初回に投与し、その後は 80 mg を Q4W で皮下投与 プラセボ群：プラセボを初回から Q2W で皮下投与 継続投与期間：16～52 週時 イキセキズマブ Q2W 継続群：二重盲検投与期間及び継続投与期間にイキセキズマブ 80 mg を Q2W で皮下投与 イキセキズマブ Q4W 継続群：二重盲検投与期間及び継続投与期間にイキセキズマブ 80 mg を Q4W で皮下投与 プラセボ／イキセキズマブ Q2W 投与群：二重盲検投与期間にプラセボを投与、16 週時にイキセキズマブ 160 mg 皮下投与、継続投与期間にイキセキズマブ 80 mg を Q2W で皮下投与 プラセボ／イキセキズマブ Q4W 投与群：二重盲検投与期間にプラセボを投与、16 週時にイキセキズマブ 160 mg 皮下投与、継続投与期間にイキセキズマブ 80 mg を Q4W で皮下投与
＜効能又は効果（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）の適応、用法及び用量の一部変更承認時＞					
RHBX （COAST-X） （303 例、日本人 16 例を含む）	X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とし、16 週時に ASAS40 反応率を評価することにより、イキセキズマブの 2 種類の用法及び用量（80 mg を 2 週間隔投与又は 80 mg を 4 週間隔投与）とプラセボ投与を比較する。	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	二重盲検投与期間：52 週間	NSAIDs 治療で効果不十分又は不忍容であった bDMARD-naïve 体軸性脊椎関節炎患者	303 例（イキセキズマブ 80 mgQ2W 皮下投与 102 例、イキセキズマブ 80 mgQ4W 皮下投与 96 例、プラセボ皮下投与 105 例） 盲検投与期間：0～52 週時 イキセキズマブ Q2W 投与群：イキセキズマブ 80 mg 又は 160 mg を初回に投与し、その後は 80 mg を Q2W で皮下投与 イキセキズマブ Q4W 投与群：イキセキズマブ 80 mg 又は 160 mg を初回に投与し、その後は 80 mg を Q4W で皮下投与 プラセボ群：プラセボを初回から Q2W で皮下投与

1.2.3.1 安全性

承認時までの第III相臨床試験試験（RHAZ試験、RHAT試験、RHAP試験、RHBP試験、RHBV試験、RHBX 試験）における副作用・感染症の発現状況を別紙様式 2 に、本剤の安全性を評価するために実施した第 III 相試験の各試験の結果を以下に示す。

1.2.3.1.1 国際共同第 III 相二重盲検比較試験（RHAZ 試験、UNCOVER-1）

1.2.3.1.1.1 有害事象の発現割合

＜導入投与期間＞

有害事象はイキセキズマブの Q2W 投与群で 59.4%（257/433 例）、Q4W 投与群で 61.1%（264/432 例）、プラセボ投与群で 48.7%（210/431 例）に認められた。イキセキズマブの Q2W 投与群における主な副作用は、注射部位反応 9.2%（40/433 例）、注射部位紅斑 6.2%（27 例）であった。イキセキズマブ投与併合群でみられた主な有害事象は、鼻咽頭炎 11.1%（96/865 例）、注射部位反応 7.9%（68 例）、上気道感染 5.2%（45 例）であった。

＜維持投与期間＞

有害事象は維持投与期間 Q4W 投与群で 79.5%（182/229 例）、維持投与期間 Q12W 投与群で 74.0%（168/227 例）、維持投与期間プラセボ投与群で 54.4%（123/226 例）に認められた。有害事象は維持投与期間 Q4W 投与群のうち、導入投与期間に Q2W 投与されていた群（Q2W/Q4W 投与群）では 79.8%（95/119 例）であった。導入及び維持投与期間でイキセキズマブが投与された群でみられた主な有害事象は、鼻咽頭炎 20.0%（91/456 例）、上気道感染 8.1%（37 例）、関節痛 5.7%（26 例）、頭痛 5.7%（26 例）であった。

＜継続投与期間＞

有害事象はイキセキズマブの Q4W 投与群で 52.1%（431/827 例）、Q12W 投与群で 43.8%（42/96 例）、プラセボ投与群で 30.8%（8/26 例）に認められた。イキセキズマブ投与併合群でみられた主な有害事象は、鼻咽頭炎 7.3%（67/923 例）、上気道感染 4.8%（44 例）、注射部位反応 3.1%（29 例）であった。

1.2.3.1.1.2 重篤な有害事象の発現割合

＜導入投与期間＞

重篤な有害事象は Q2W 投与群で 1.4%（6/433 例）、Q4W 投与群で 2.8%（12/432 例）、プラセボ投与群で 1.2%（5/431 例）に認められた。2 例以上にみられた重篤な有害事象は蜂巣炎のみであった（イキセキズマブ Q2W 投与群 1 例、Q4W 投与群 2 例）。

＜維持投与期間＞

重篤な有害事象は維持投与期間 Q4W 投与群で 6.6%（15/229 例）、維持投与期間 Q12W 投与群で 4.0%（9/227 例）、維持投与期間プラセボ投与群で 3.1%（7/226 例）に認められた。Q2W/Q4W 投与群では 5.9%（7/119 例）であった。2 例以上にみられた重篤な有害事象は転倒であった。

＜継続投与期間＞

重篤な有害事象はイキセキズマブの Q4W 投与群で 5.4%（45/827 例）、Q12W 投与群で 3.1%（3/96 例）に認められ、プラセボ投与群では認められなかった。最も多く認められた重篤な有害

事象は心筋梗塞で、イキセキズマブ Q4W 投与群で 0.4%（3/827 例）、Q12W 投与群で 1.0%（1/96 例）に認められた。蜂巣炎、転倒、膀胱炎、呼吸困難及び鼻中隔弯曲が、いずれもイキセキズマブ Q4W 投与群で 2 例（0.2%）に認められた。

1.2.3.1.1.3 死亡症例の有無

＜導入投与期間＞

死亡例はなかった。

＜維持投与期間＞

維持投与期間 Q4W 投与群で 229 例中 2 例（0.9%）の死亡が報告された。1 例の死因は心筋梗塞であり、この被験者は高血圧、冠疾患及び糖尿病の病歴を有していた。もう 1 例の被験者の死因は不明であった。

＜継続投与期間＞

死亡はなかった。

1.2.3.1.2 国際共同第 III 相二重盲検比較試験（RHBA 試験、UNCOVER-2）

1.2.3.1.2.1 有害事象の発現割合

＜導入投与期間＞

有害事象はイキセキズマブの Q2W 投与群で 61.7%（216/350 例）、Q4W 投与群で 58.8%（204/347 例）、エタネルセプト投与群で 59.1%（211/357 例）、プラセボ投与群で 53.3%（89/167 例）に認められた。イキセキズマブ投与併合群で最も多く発現した有害事象は鼻咽頭炎 9.2%（64/697 例）で、次いで注射部位反応 8.3%（58 例）、上気道感染 5.0%（35 例）、頭痛 5.0%（35 例）であった。

＜維持投与期間＞

導入投与期間 Q4W／維持投与期間プラセボ投与群の有害事象の発現割合は 61.0%（50/82 例）であったのに対し、導入投与期間 Q4W／維持投与期間 Q4W 投与群及び導入投与期間 Q4W／維持投与期間 Q12W 投与群では、それぞれ 77.6%（66/85 例）、70.9%（61/86 例）であった。導入投与期間 Q2W／維持投与期間プラセボ投与群の有害事象の発現割合は、61.7%（58/94 例）であったのに対し、導入投与期間 Q2W／維持投与期間 Q4W 投与群及び導入投与期間 Q2W／維持投与期間 Q12W 投与群では、それぞれ 70.6%（72/102 例）、68.4%（65/95 例）であった。イキセキズマブ投与併合群で最も多く発現した有害事象は鼻咽頭炎 15.5%（57/368 例）で、次いで上気道感染 10.6%（39 例）、注射部位反応 5.2%（19 例）、頭痛 4.6%（17 例）、関節痛 4.1%（15 例）、気管支炎 4.1%（15 例）であった。

1.2.3.1.2.2 重篤な有害事象の発現割合

＜導入投与期間＞

重篤な有害事象の発現割合は、イキセキズマブの Q2W 投与群で 1.4%（5/350 例）、Q4W 投与群で 2.3%（8/347 例）、エタネルセプト投与群で 2.2%（8/357 例）、プラセボ投与群で 1.2%（2/167 例）であった。

＜維持投与期間＞

重篤な有害事象の発現割合は、導入投与期間 Q2W／維持投与期間 Q12W 投与群で 9.5%（9/95 例）と最も高く、導入投与期間 Q2W/維持投与期間 Q4W 投与群で 2.0%（2/102 例）と最も低かった。

1.2.3.1.2.3 死亡症例の有無

＜導入投与期間＞

死亡例はなかった。

＜維持投与期間＞

主要解析集団で死亡例はなかった。

1.2.3.1.3 国際共同第 III 相二重盲検比較試験（RHBC 試験、UNCOVER-3）

1.2.3.1.3.1 有害事象の発現割合

＜導入投与期間＞

導入投与期間の有害事象の発現割合は、イキセキズマブ Q4W 投与群で 56.3%（215/382 例）、Q2W 投与群で 53.4%（205/384 例）、エタネルセプト投与群で 49.0%（187/382 例）、プラセボ投与群で 36.3%（70/193 例）であった。イキセキズマブ投与併合群で 3%以上に発現した有害事象は、注射部位反応 10.4%（80/766 例）、鼻咽頭炎 7.2%（55/766 例）、頭痛 4.2%（32/766 例）、関節痛 3.0%（23/766 例）であった。

＜継続投与期間＞

継続投与期間の有害事象の発現割合は 55.2%（703/1274 例）であった。3%以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎 11.1%（141/1274 例）、注射部位反応 4.8%（61/1274 例）、上気道感染 3.5%（44/1274 例）であった。

1.2.3.1.3.2 重篤な有害事象の発現割合

＜導入投与期間＞

重篤な有害事象の発現割合は、イキセキズマブ Q4W 投与群で 1.6%（6/382 例）、Q2W 投与群で 2.3%（9/384 例）、エタネルセプト投与群で 1.3%（5/382 例）、プラセボ投与群で 2.6%（5/193 例）であった。

＜継続投与期間＞

重篤な有害事象の発現割合は、3.5%（44/1274 例）であった。

1.2.3.1.3.3 死亡症例の有無

＜導入投与期間＞

死亡例はなかった。

＜継続投与期間＞

継続投与期間に 1274 例中 1 例（0.1%）で、心血管イベント（脳血管発作）による死亡が報告された。脳血管発作は虚血性脳卒中と判定された。本被験者は、脳血管発作（脳卒中）、貧血、胃食道逆流性疾患、高血圧及び高脂血症などの病歴を有していた。

1.2.3.1.4 国際共同第 III 相二重盲検比較試験（RHAP 試験、SPIRIT-P1）

1.2.3.1.4.1 有害事象の発現割合

＜二重盲検投与期間＞

安全性解析対象集団の有害事象発現割合は、イキセキズマブの Q2W 投与群で 65.7%（67/102 例）、Q4W 投与群で 66.4%（71/107 例）であり、プラセボ投与群の 47.2%（50/106 例）と比較して、統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.006、p=0.008）。イキセキズマブ投与併合群の 4%以上で発現した有害事象は、注射部位反応 13.9%（29/209 例）、注射部位紅斑 9.6%（20 例）、鼻咽頭炎 4.8%（10 例）であった。

1.2.3.1.4.2 重篤な有害事象の発現割合

＜二重盲検投与期間＞

重篤な有害事象の発現割合は、イキセキズマブ Q2W 投与群で 2.9%（3/102 例）、Q4W 投与群で 5.6%（6/107 例）、プラセボ投与群で 1.9%（2/106 例）であった。

1.2.3.1.4.3 死亡症例の有無

＜二重盲検投与期間＞

死亡例はなかった。

1.2.3.1.5 国内第 III 相非盲検長期投与試験（RHAT 試験、UNCOVER-J）

1.2.3.1.5.1 有害事象の発現割合

52 週後までの有害事象は 86.8%（79/91 例）に認められた。

1.2.3.1.5.2 重篤な有害事象の発現割合

52 週時までの重篤な有害事象は 3.3%（3/91 例、いずれも局面型皮疹を有する乾癬患者）に認められ、このうち 2 例は重篤な有害事象（それぞれ肺塞栓症、結腸癌）により試験を中止した。

1.2.3.1.5.3 死亡症例の有無

52 週時までに死亡例はなかった。

1.2.3.1.6 国際共同第 III 相二重盲検比較試験（RHBP 試験、IXORA-P）

1.2.3.1.6.1 有害事象の発現割合

安全性解析対象集団の有害事象発現割合は、全体で 75.8%（929/1225 例）であった。イキセキズマブ Q2W 投与群で 74.2%（452/609 例）、イキセキズマブ Q4W/Q2W 投与群で 75.2%（230/306 例）及びイキセキズマブ Q4W 投与群で 79.7%（247/310 例）であった。全体の 4%以上で認めら

れた有害事象は、鼻咽頭炎 13.8%（169/1225 例）、上気道感染 12.5%（153/1225 例）、注射部位反応 5.9%（72/1225 例）、頭痛 4.7%（57/1225 例）であった。

1.2.3.1.6.2 重篤な有害事象の発現割合

重篤な有害事象の発現割合は、全体で5.2%（64/1225例）、イキセキズマブQ2W投与群で5.3%（32/609 例）であった。

1.2.3.1.6.3 死亡症例の有無

死亡は全体の 0.2%（3/1225 例）で報告されたが、いずれも治験担当医師によりイキセキズマブとの因果関係は否定された。その内訳は、イキセキズマブ Q2W 投与群で 0.3%（2/609 例、損傷及び心不全）、イキセキズマブ Q4W 投与群で 0.3%（1/310 例、急性心筋梗塞）であった。

1.2.3.1.7 国際共同第 III 相二重盲検比較試験（RHBV 試験、COAST-V）

1.2.3.1.7.1 有害事象の発現割合

＜二重盲検投与期間＞

有害事象は、イキセキズマブ Q2W（以下、IXEQ2W）投与群で 43.4%（36/83 例）、イキセキズマブQ4W（以下、IXEQ4W）投与群で42.0%（34/81例）、アダリムマブ投与群で48.9%（44/90例）、プラセボ投与群で39.5%（34/86例）に認められた。イキセキズマブを投与したいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は、上咽頭炎［IXEQ2W 投与群 6.0%（5/83 例）、IXEQ4W 投与群：7.4%（6/81 例）］、上気道感染［IXEQ2W 投与群 4.8%（4/83 例）、IXEQ4W 投与群 8.6%（7/81 例）］、及び注射部位反応［IXEQ2W 投与群 8.4%（7/83 例）、IXEQ4W 投与群 0%（0/81 例）］であった。

＜継続投与期間＞

有害事象は、IXEQ2W 併合群で 57.6%（95/165 例）、IXEQ4W 併合群で 64.6%（106/164 例）に認められた。IXEQ2W 併合群又は IXEQ4W 併合群で 5%以上に認められた有害事象は、上咽頭炎［IXEQ2W 併合群 9.7%（16/165 例）、IXEQ4W 併合群：14.0%（23/164 例）］、注射部位反応［IXEQ2W 併合群 9.1%（15/165 例）、IXEQ4W 併合群 6.1%（10/164 例）］、及び上気道感染［IXEQ2W 併合群 6.7%（11/165 例）、IXEQ4W 併合群 5.5%（9/164 例）］であった。

なお、二重盲検投与期間及び継続投与期間にイキセキズマブを Q4W で投与された群における 52 週までの有害事象の発現頻度は 71.6%（58/81 例）であった。

1.2.3.1.7.2 重篤な有害事象の発現割合

＜二重盲検投与期間＞

重篤な有害事象は、IXEQ2W 投与群で 1.2%（1/83 例）、IXEQ4W 投与群で 1.2%（1/81 例）、アダリムマブ投与群で 3.3%（3/90 例）、プラセボ投与群で 0%（0/86 例）に認められた。

＜継続投与期間＞

重篤な有害事象は、IXEQ2W 併合群で 6.1%（10/165 例）、IXEQ4W 併合群で 4.9%（8/164 例）に認められた。

なお、二重盲検投与期間及び継続投与期間にイキセキズマブを Q4W で投与された群における 52 週までの重篤な有害事象の発現頻度は 6.2%（5/81 例）であった。

1.2.3.1.7.3 死亡症例の有無

＜二重盲検投与期間＞

二重盲検投与期間中に死亡例は認められなかった。

＜継続投与期間＞

継続投与期間中に死亡例は認められなかった。

1.2.3.1.8 外国第 III 相二重盲検比較試験（RHBW 試験、COAST-W）

1.2.3.1.8.1 有害事象の発現割合

＜二重盲検投与期間＞

有害事象は、IXEQ2W 投与群で 60.2%（59/98 例）、IXEQ4W 投与群で 64.0%（73/114 例）、プラセボ投与群で 49.0%（51/104 例）に認められた。イキセキズマブを投与したいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は、上気道感染［IXEQ2W 投与群：4.1%（4/98 例）、IXEQ4W 投与群：7.9%（9/114 例）］、注射部位反応［IXEQ2W 投与群：8.2%（8/98 例）、IXEQ4W 投与群：2.6%（3/114 例）］、関節痛［IXEQ2W 投与群：3.1%（3/98 例）、IXEQ4W 投与群：6.1%（7/114 例）］、及び下痢［IXEQ2W 投与群：4.1%（4/98 例）、IXEQ4W 投与群：5.3%（6/114 例）］であった。

＜継続投与期間＞

有害事象は、IXEQ2W 継続群及び IXEQ4W 継続群［イキセキズマブ（以下、IXE）継続併合群］で 67.6%（127/188 例）、プラセボ／IXEQ2W 投与群及びプラセボ／IXEQ4W 投与群の併合群（プラセボ／IXE 併合群）で 55.9%（52/93 例）に認められた。IXE 継続併合群又はプラセボ／IXE 併合群で 5%以上に認められた有害事象は、上気道感染［IXE 継続併合群：6.4%（12/188 例）、プラセボ／IXE 併合群：5.4%（5/93 例）］、背部痛［IXE 継続併合群：5.9%（11/188 例）、プラセボ／IXE 併合群：0%（0/93 例）］、及び外陰部膣カンジダ症［IXE 継続併合群：0%（0/39 例）、プラセボ／IXE 併合群：6.3%（1/16 例）］※であった。

※女性特異的な事象に対する分母

なお、二重盲検投与期間及び継続投与期間にイキセキズマブを Q4W で投与された群における 52 週までの有害事象の発現頻度は 86.0%（98/114 例）であった。

1.2.3.1.8.2 重篤な有害事象の発現割合

＜二重盲検投与期間＞

重篤な有害事象は、IXEQ2W 投与群で 3.1%（3/98 例）、IXEQ4W 投与群で 3.5%（4/114 例）、プラセボ投与群で 4.8%（5/104 例）に認められた。

＜継続投与期間＞

重篤な有害事象は、IXE 継続併合群で 1.6%（3/188 例）、プラセボ／IXE 併合群で 6.5%（6/93 例）に認められた。

なお、二重盲検投与期間及び継続投与期間にイキセキズマブを Q4W で投与された群における 52 週までの重篤な有害事象の発現頻度は 5.3%（6/114 例）であった。

1.2.3.1.8.3 死亡症例の有無

＜二重盲検投与期間＞

二重盲検投与期間中に IXEQ2W 投与群の 1 例（自殺既遂）が死亡したが、治験薬との因果関係はないと判断された。

＜継続投与期間＞

継続投与期間中に死亡例は認められなかった。

1.2.3.1.9 国際共同第 III 相二重盲検比較試験（RHBX 試験、COAST-X）

1.2.3.1.9.1 有害事象の発現割合

＜二重盲検投与期間：0～52 週時＞

有害事象は、IXEQ2W 投与群で 77.5%（79/102 例）、IXEQ4W 投与群で 65.6%（63/96 例）、プラセボ投与群で 57.7%（60/104 例）に認められた。イキセキズマブを投与したいずれかの群で 5% 以上に認められた有害事象は、上咽頭炎［IXEQ2W 投与群 15.7%（16/102 例）、IXEQ4W 投与群：18.8%（18/96 例）］、注射部位反応［IXEQ2W 投与群 16.7%（17/102 例）、IXEQ4W 投与群：11.5%（11/96 例）］、頭痛［IXEQ2W 投与群 4.9%（5/102 例）、IXEQ4W 投与群：7.3%（7/96 例）］、上気道感染［IXEQ2W 投与群 5.9%（6/102 例）、IXEQ4W 投与群：4.2%（4/96 例）］、高血圧［IXEQ2W 投与群 3.9%（4/102 例）、IXEQ4W 投与群 6.3%（6/96 例）］及び気管支炎［IXEQ2W 投与群 2.0%（2/102 例）、IXEQ4W 投与群：7.3%（7/96 例）］であった。

1.2.3.1.9.2 重篤な有害事象の発現割合

＜二重盲検投与期間：0～52 週時＞

重篤な有害事象は、IXEQ2W 投与群で 1.0%（1/102 例）、IXEQ4W 投与群で 2.1%（2/96 例）、プラセボ投与群で 1.0%（1/104 例）に認められた。

1.2.3.1.9.3 死亡症例の有無

＜二重盲検投与期間：0～52 週時＞

死亡例は認められなかった。

1.2.3.2 有効性

1.2.3.2.1 国際共同第 III 相二重盲検比較試験（RHAZ 試験、UNCOVER-1）

主要評価項目：sPGA（0 又は 1）達成率、PASI75 達成率

主要評価項目について、事前に規定した Gate-keeping 法に基づく検定で、12 週時の sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI75 達成率のいずれにおいても、イキセキズマブ Q2W 投与群及び Q4W 投与群ではプラセボ投与群と比較し統計学的に有意な改善が認められ（いずれも p<0.001）、本試験の主要目的であるイキセキズマブのプラセボに対する優越性が示された。

・導入投与期間

＜12 週後の sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI75 達成率＞

イキセキズマブ投与群における 12 週後の sPGA（0 又は 1）達成率は、Q2W 投与群で 81.8%、Q4W 投与群で 76.4%とプラセボ投与群の 3.2%に比べて統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。イキセキズマブ投与群における 12 週後の PASI75 達成率は、Q2W 投与群で 89.1%、Q4W 投与群で 82.6%とプラセボ投与群の 3.9%に比べて統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）（表 1.2.3-2）。

表 1.2.3-2 12 週後の sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI75 達成率注 1)
（ITT 解析対象集団注 2)）

	本剤2週間隔投与	本剤4週間隔投与	プラセボ	p値注3)	
				2週間隔投与	4週間隔投与
sPGA（0又は1）	81.8%（354/433例）	76.4%（330/432例）	3.2%（14/431例）	<0.001	<0.001
PASI75	89.1%（386/433例）	82.6%（357/432例）	3.9%（17/431例）	<0.001	<0.001

注 1）欠測値は、ノンレスポンダー（Non-responder imputation：NRI）として取り扱った。
注 2）無作為化されたすべての症例
注 3）プラセボとの対比較に対する p 値、ロジスティック回帰分析（全体集団のみ）

導入投与期間における PASI75 は、1 週時点からいずれのイキセキズマブ投与群でもプラセボ投与群と比較して統計学的に有意に高かった（p<0.001、ロジスティック回帰分析）（図 1.2.3-1）。

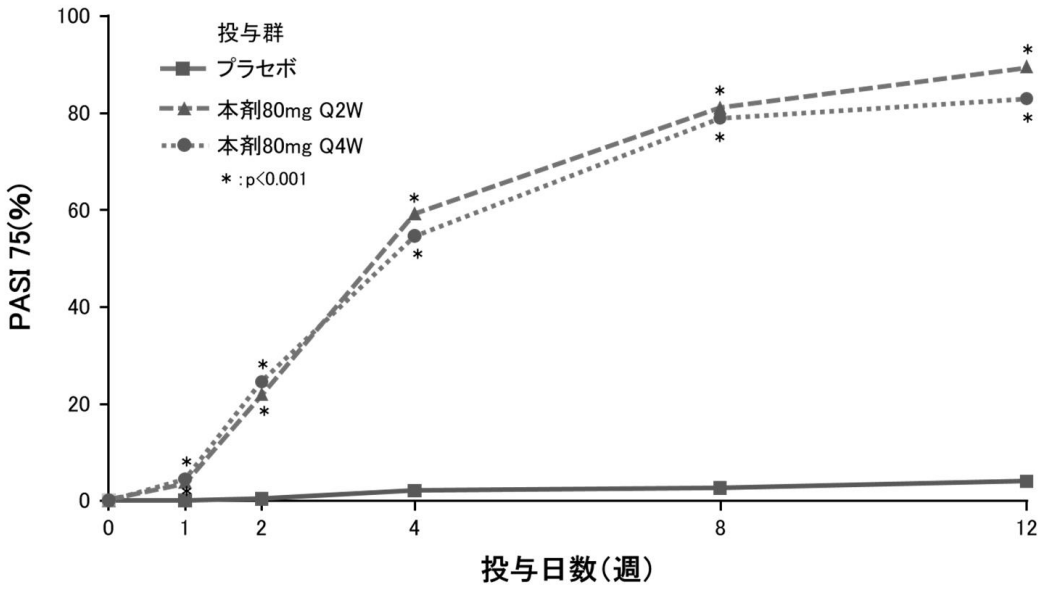

図 1.2.3-1　PASI75 の経時的推移

・日本人集団

＜12 週後の sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI75 達成率＞

日本人集団の 12 週後の PASI75 を達成した被験者数は、Q2W 投与群で 8/8 例、Q4W 投与群で 9/12 例、プラセボ投与群で 0/13 例であった（表 1.2.3-3）。

表 1.2.3-3　12 週後の sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI75 達成率注 1)
（ITT 解析対象集団注 2)）

	本剤2週間隔投与（8例）	本剤4週間隔投与（12例）	プラセボ（13例）
sPGA（0又は1）	100%（8例）	66.7%（8例）	0%（0例）
PASI75	100%（8例）	75.0%（9例）	0%（0例）

注 1）欠測値は、NRI として取り扱った。
注 2）無作為化されたすべての症例

1.2.3.2.2　国際共同第 III 相二重盲検比較試験（RHBA 試験、UNCOVER-2）

主要評価項目：sPGA（0 又は 1）達成率、PASI75 達成率

主要評価項目について、事前に規定した Gate-keeping 法に基づく検定で、12 週時の sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI75 達成率のいずれにおいても、イキセキズマブ Q2W 投与群及び Q4W 投与群ではプラセボ群及びエタネルセプト群と比較して統計学的に有意な改善が認められ（いずれも p<0.001）、本試験の主要目的であるイキセキズマブのプラセボ及びエタネルセプトに対する優越性が示された。

・導入投与期間

＜12 週後の sPGA 達成率及び PASI 達成率注 1)＞

イキセキズマブ投与群における 12 週後の sPGA（0 又は 1）達成率は、Q2W 投与群で 83.2%、Q4W 投与群で 72.9%と、プラセボ投与群の 2.4%に比べて統計学的に有意な改善を示した（いずれも p<0.001）。イキセキズマブ投与群における 12 週後の PASI75 は、Q2W 投与群で 89.7%、Q4W 投与群で 77.5%と、プラセボ投与群の 2.4%に比べて統計学的に有意な改善を示した（いずれも p<0.001）（表 1.2.3-4）。

表 1.2.3-4　12 週後の sPGA 達成率及び PASI 達成率注 1)（ITT 解析対象集団注 2））

	本剤2週間隔投与（351例）	本剤4週間隔投与（347例）	エタネルセプト（358例）	プラセボ（168例）	p値注3) 上段 vs プラセボ 下段 vs エタネルセプト	
					2週間隔投与	4週間隔投与
sPGA（0又は1）	83.2%（292例）	72.9%（253例）	36.0%（129例）	2.4%（4例）	<0.001 <0.001	<0.001 <0.001
sPGA（0）	41.9%（147例）	32.3%（112例）	5.9%（21例）	0.6%（1例）	<0.001 <0.001	<0.001 <0.001
PASI75	89.7%（315例）	77.5%（269例）	41.6%（149例）	2.4%（4例）	<0.001 <0.001	<0.001 <0.001
PASI90	70.7%（248例）	59.7%（207例）	18.7%（67例）	0.6%（1例）	<0.001 <0.001	<0.001 <0.001
PASI100	40.5%（142例）	30.8%（107例）	5.3%（19例）	0.6%（1例）	<0.001 <0.001	<0.001 <0.001

注 1）欠測値は、NRI として取り扱った。
注 2）無作為化されたすべての症例
注 3）CMH 検定

＜12 週後の sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI75 達成率注 1）のエタネルセプトに対する非劣性及び優越性＞

12 週後の sPGA（0 又は 1）達成率及び 12 週後の PASI75 達成率において、いずれのイキセキズマブ投与群でもエタネルセプト投与群に対する非劣性が示された。12 週後の sPGA（0 又は 1）達成率及び 12 週後の PASI75 達成率において、いずれのイキセキズマブ投与群でもエタネルセプト投与群に対する優越性が示された（表 1.2.3-5）。

注 1）欠測値は、NRI として取り扱った。

表 1.2.3-5 エタネルセプトに対する非劣性の検討（Fixed-margin approach）注 1）

対エタネルセプト		本剤2週間隔投与（351例）	本剤4週間隔投与（347例）
sPGA（0又は1）	投与群間の差 [97.5%信頼区間]	47.16% [39.92%, 54.39%]	36.88% [29.07%, 44.68%]
PASI75	投与群間の差 [97.5%信頼区間]	48.12% [41.25%, 55.00%]	35.90% [28.20%, 43.60%]

注 1）Fixed-margin approach を用いたイキセキズマブ各投与群のエタネルセプトに対する非劣性の検討では、投与群間の差（イキセキズマブ各投与群−エタネルセプト投与群）の 97.5%信頼区間（両側）の下限値における非劣性マージンを-12.0%とした。なお、非劣性が示された場合に、エタネルセプトに対するイキセキズマブ各投与群の優越性を検討することとし、投与群間の差（イキセキズマブ各投与群−エタネルセプト投与群）の 97.5%信頼区間（両側）の下限値が 0%を超えた場合に優越性が示されると判断した。

1.2.3.2.3 国際共同第 III 相二重盲検比較試験（RHBC 試験、UNCOVER-3）

主要評価項目：12 週時の sPGA（0 又は 1）、PASI75 達成率

主要評価項目について、事前に規定した Gate-keeping 法に基づく検定で、12 週時の sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI75 達成率のいずれにおいても、イキセキズマブ Q2W 投与群及び Q4W 投与群ではプラセボ投与群及びエタネルセプト投与群と比較して統計学的に有意な改善が認められ（いずれも p<0.001）、本試験の主要目的であるイキセキズマブのプラセボ及びエタネルセプトに対する優越性が示された。

＜12 週後の sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI75 達成率＞

イキセキズマブ投与群における 12 週後の sPGA（0 又は 1）達成率は、Q2W 投与群で 80.5%、Q4W 投与群で 75.4%とプラセボ投与群の 6.7%に比べ統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。イキセキズマブ投与群における 12 週後の PASI75 達成率は、Q2W 投与群で 87.3%、Q4W 投与群で 84.2%とプラセボ投与群の 7.3%に比べ統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）（表 1.2.3-6）。

表 1.2.3-6 12 週後の sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI75 達成率注 1）
（ITT 解析対象集団注 2））

	本剤2週間隔投与（385例）	本剤4週間隔投与（386例）	エタネルセプト（382例）	プラセボ（193例）	p値注3）上段 対プラセボ 下段 対エタネルセプト	
					2週間隔投与	4週間隔投与
sPGA（0又は1）	80.5% （310例）	75.4% （291例）	41.6% （159例）	6.7% （13例）	<0.001 <0.001	<0.001 <0.001
PASI75	87.3% （336例）	84.2% （325例）	53.4% （204例）	7.3% （14例）	<0.001 <0.001	<0.001 <0.001

注 1）欠測値は、NRI として取り扱った。
注 2）無作為化されたすべての症例
注 3）CMH 検定

＜12 週後の sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI75 達成率注 1）のエタネルセプトに対する非劣性及び優越性＞

12 週後の sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI75 達成率において、いずれのイキセキズマブ投与群でもエタネルセプト投与群に対する非劣性が示された（fixed-margin approach）。12 週後の sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI75 達成率において、いずれのイキセキズマブ投与群でもエタネルセプト投与群に対する優越性が示された（fixed-margin approach）（表 1.2.3-7）。

注 1）欠側値は、NRI として取り扱った。

表 1.2.3-7　エタネルセプトに対する非劣性の検討（Fixed-margin approach）注 1）

対エタネルセプト		本剤2週間隔投与（385例）	本剤4週間隔投与（386例）
sPGA（0又は1）	投与群間の差［97.5%信頼区間］	38.90%［31.66%, 46.14%］	33.77%［26.28%, 41.26%］
PASI75	投与群間の差［97.5%信頼区間］	33.87%［27.00%, 40.74%］	30.79%［23.72%, 37.87%］

注 1）Fixed-margin approach を用いたイキセキズマブ各投与群のエタネルセプトに対する非劣性の検討では、投与群間の差（イキセキズマブ各投与群−エタネルセプト投与群）の 97.5%信頼区間（両側）の下限値における非劣性マージンを-12.0%とした。なお、非劣性が示された場合に、エタネルセプトに対するイキセキズマブ各投与群の優越性を検討することとし、投与群間の差（イキセキズマブ各投与群−エタネルセプト投与群）の 97.5%信頼区間（両側）の下限値が 0%を超えた場合に優越性が示されると判断した。

1.2.3.2.4　国際共同第 III 相二重盲検比較試験（RHAP 試験、SPIRIT-P1）

主要評価項目：24 週後の ACR20 改善率

事前に規定した Graphical approach に基づく検定の結果、主要評価項目である 24 週後の ACR20 改善率は、イキセキズマブの Q2W 投与群で 62.1%、Q4W 投与群で 57.9%であり、プラセボ投与群の 30.2%と比較して統計学的に有意な改善が認められた（表 1.2.3-8）。

表 1.2.3-8　24 週後の ACR20、50、70 改善率注 1）（ITT 解析対象集団注 2））

	本剤2週間隔投与（103例）	本剤4週間隔投与（107例）	アダリムマブ（101例）	プラセボ（106例）	p値注3）	
					2週間隔投与	4週間隔投与
ACR20 主要評価項目	62.1%（64例）	57.9%（62例）	57.4%（58例）	30.2%（32例）	<0.001	<0.001
ACR50 副次評価項目	46.6%（48例）	40.2%（43例）	38.6%（39例）	15.1%（16例）	<0.001	<0.001
ACR70 副次評価項目	34.0%（35例）	23.4%（25例）	25.7%（26例）	5.7%（6例）	<0.001	<0.001

注 1）欠測値は、NRI として取り扱った。

注 2）無作為化されたすべての症例
注 3）プラセボとの対比較に対する p 値、ロジスティック回帰分析

・日本人集団

＜24 週後の ACR20 改善率＞

日本人解析集団において、24 週時の ACR20 改善率注 1）は、イキセキズマブ Q4W 投与群で 50.0%（1/2 例）及び Q2W 投与群で 75.0%（3/4 例）であった。プラセボ投与群（4 例）では ACR20 を達成した被験者はいなかった。

注 1）欠測値は、NRI として取り扱った。

1.2.3.2.5 国内第 III 相非盲検長期投与試験（RHAT 試験、UNCOVER-J）

主要評価項目：12 週後の PASI75 達成率

イキセキズマブ投与 12 週後の PASI75 達成率は 98.7%であった（表 1.2.3-9）。

表 1.2.3-9 12 週後及び 52 週後の PASI 達成率注 1）（FAS 注 2））

	12週後（78例）	52週後（78例）
PASI75（主要評価項目）	98.7%（77例）	92.3%（72例）
PASI90（副次評価項目）	83.3%（65例）	80.8%（63例）
PASI100（副次評価項目）	32.1%（25例）	48.7%（38例）

注 1）欠測値は、NRI として取り扱った。
注 2）治験薬の投与を 1 回以上受け、治験薬投与後に PASI の測定値を少なくとも 1 つ有する症例

1.2.3.2.6 国際共同第 III 相二重盲検比較試験（RHBP 試験、IXORA-P）

主要評価項目：52 週時の sPGA（0 又は 1）達成率、PASI75 達成率

事前に規定した Graphical approach に基づき多重性を調整した検定の結果、主要評価項目である 52 週時の sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI75 達成率について、いずれもイキセキズマブ Q2W 投与群はイキセキズマブ Q4W 投与群と比較して統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.005 及び p=0.006）。これらの結果から、主要目的である 52 週時の sPGA（0 又は 1）達成率及び PASI75 達成率について Q2W 投与の Q4W 投与に対する優越性が示された（表 1.2.3-10）。

表 1.2.3-10 52 週時の sPGA（0 又は 1）達成率注 1）、PASI75 達成率注 1）
（ITT 解析対象集団注 2）、二重盲検期間）

Q2W 投与群と Q4W 投与群の比較：主要目的
Q4W 投与群と Q4W/Q2W 投与群の比較：副次目的

	本剤2週間隔投与	本剤4週／2週間隔投与	本剤4週間隔投与	4週間隔投与群との差 [95%信頼区間] p値注3）	
				2週間隔投与	4週／2週間隔投与
sPGA（0又は1）	78.6%（480/611例）	72.5%（222/306例）	70.6%（219/310例）	7.9% [1.9%, 13.9%] 0.005	1.9% [−5.2%, 9.0%] 0.522
PASI75	85.9%（525/611例）	83.7%（256/306例）	79.0%（245/310例）	6.9% [1.6%, 12.2%] 0.006	4.6% [−1.5%, 10.8%] 0.118

注 1）欠測値は、NRI として取り扱った。
注 2）無作為化されたすべての症例
注 3）投与群、国及び体重（80 kg 未満・80 kg 以上 100 kg 未満・100 kg 以上）を説明変数としたロジスティック回帰分析

・日本人集団

＜52 週時の PASI75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率＞

日本人乾癬患者（16 例、1.3%）における 52 週時の PASI75 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率は、イキセキズマブ Q4W 投与群でいずれも 100.0%（5/5 例）、イキセキズマブ Q4W/Q2W 投与群でいずれも 50.0%（1/2 例）、及びイキセキズマブ Q2W 投与群でいずれも 100.0%（9/9 例）であった。日本人乾癬患者でのイキセキズマブ Q4W 投与群及びイキセキズマブ Q2W 投与群との有効性評価指標の達成率は高い値を示し、全体集団と同様に、皮膚症状に対する有効性を示した。

1.2.3.2.7 国際共同第 III 相二重盲検比較試験（RHBV 試験、COAST-V）

主要評価項目：16 週時の ASAS40 反応率

主要評価項目である 16 週時の ASAS40 反応率は、イキセキズマブの Q2W 投与群で 51.8%、Q4W 投与群で 48.1%であり、プラセボ投与群の 18.4%と比較して統計学的に有意な改善が認められた（表 1.2.3-11）。

表 1.2.3-11　16 週時の ASAS40 反応率注 1)（ITT 解析対象集団注 2））

	本剤2週間隔投与（83例）	本剤4週間隔投与（81例）	アダリムマブ（90例）	プラセボ（87例）	プラセボとの差 [95%信頼区間] p値注3)	
					2週間隔投与	4週間隔投与
ASAS40	51.8%（43例）	48.1%（39例）	35.6%（32例）	18.4%（16例）	33.4% [19.9%, 46.9%] <0.001	29.8% [16.2%, 43.3%] <0.001

注 1）欠測値は、NRI として取り扱った。
注 2）無作為化されたすべての症例
注 3）投与群、地域及びベースラインの CRP（正常・上昇）を説明変数としたロジスティック回帰モデル

1.2.3.2.8　外国第 III 相二重盲検比較試験（RHBW 試験、COAST-W）

主要評価項目：16 週時の ASAS40 反応率

主要評価項目である 16 週時の ASAS40 反応率は、イキセキズマブの Q2W 投与群で 30.6%、Q4W 投与群で 25.4%であり、プラセボ投与群の 12.5%と比較して統計学的に有意な改善が認められた（表 1.2.3-12）。

表 1.2.3-12　16 週時の ASAS40 反応率注 1)（ITT 解析対象集団注 2））

	本剤2週間隔投与（98例）	本剤4週間隔投与（114例）	プラセボ（104例）	プラセボとの差 [95%信頼区間] p値注3)	
				2週間隔投与	4週間隔投与
ASAS40	30.6%（30例）	25.4%（29例）	12.5%（13例）	18.1% [7.0%, 29.2%] 0.003	12.9% [2.7%, 23.2%] 0.017

注 1）欠測値は、NRI として取り扱った。
注 2）無作為化されたすべての症例
注 3）投与群、地域、ベースラインの CRP（正常・上昇）及び TNF 阻害剤による治療経験（1 剤・2 剤）を説明変数としたロジスティック回帰モデル

1.2.3.2.9　国際共同第 III 相二重盲検比較試験（RHBX 試験、COAST-X）

主要評価項目：16 週時の ASAS40 反応率

主要評価項目である 16 週時の ASAS40 反応率は、イキセキズマブの Q2W 投与群で 40.2%、Q4W 投与群で 35.4%であり、プラセボ投与群の 19.0%と比較して統計学的に有意な改善が認められた（表 1.2.3-13）。

表 1.2.3-13　16 週時の ASAS40 反応率注 1)（ITT 解析対象集団注 2））

	本剤2週間隔投与（102例）	本剤4週間隔投与（96例）	プラセボ（105例）	プラセボとの差［95%信頼区間］p値注3)	
				2週間隔投与	4週間隔投与
ASAS40	40.2%（41例）	35.4%（34例）	19.0%（20例）	21.1%［9.0%, 33.3%］0.002	16.4%［4.2%, 28.5%］0.009

注 1）欠測値は、NRI として取り扱った。
注 2）無作為化されたすべての症例
注 3）投与群、地域及びスクリーニング時の MRI/CRP 値の状態を説明変数としたロジスティック回帰モデル

1.2.4　承認条件

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。

1.3 承認から再審査申請に至るまでの経緯

1.3.1 承認事項の一部変更、剤形追加の経緯

1.3.1.1 承認事項の一部変更

申請日：2017 年 9 月 19 日、承認日：2018 年 8 月 21 日

承認内容：「用法及び用量」に「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。」ことの追加

再審査期間：2018 年 8 月 21 日～2024 年 7 月 3 日

申請日：2019 年 1 月 17 日、承認日：2019 年 11 月 22 日

承認内容：「効能又は効果」及び「用法及び用量」の追加として既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎

再審査期間：2019 年 11 月 22 日～2024 年 7 月 3 日

申請日：2019 年 10 月 4 日、承認日：2020 年 9 月 25 日

承認内容：「効能又は効果」及び「用法及び用量」の追加として既存治療で効果不十分な X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

再審査期間：2020 年 9 月 25 日～2024 年 7 月 3 日

1.3.1.2 再審査期間の延長

該当なし

1.3.1.3 剤形追加

該当なし

1.3.2 使用上の注意の改訂の経緯

使用上の注意の改訂の経緯を別紙様式 3 に示す。

1.3.3 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯

医薬品リスク管理計画の実施状況を別紙様式 4 に示す。また、変更の経緯を表 1.3.3- 1 に示す。

表 1.3.3- 1 医薬品リスク管理計画の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項の変更の経緯

変更年月	項目	変更の概要
2016 年 7 月	-	初版
2017 年 12 月	① 製造販売後臨床試験（I1F-JE-RHAT）の投与期間の変更 ② 市販直後調査の終了に伴う変更 ③自己注射が可能になることに伴う変更	①製造販売後臨床試験の被験者が、プロトコルを逸脱することなく本剤による治療を継続できるよう、投与期間を 3 ヵ月延長したため ②市販直後調査が終了したため ③ 自己注射が可能になったた
2018 年 6 月	① 製造販売後臨床試験（I1F-JE-RHAT）の終了に伴う変更 ② 特定使用成績調査の登録期間及び調査期間を 1 年間延長	①製造販売後臨床試験が終了したため ②特定使用成績調査の調査予定症例数を確保するため
2018 年 8 月	① 用法及び用量の一部変更 ②各安全性検討事項に国際共同第 III 相試験（I1F-MC-RHBP 試験及び I1F-MC-RHAP 試験）の結果を追記 ③特定使用成績調査実施計画書に用法及び用量の一部変更を反映 ③ 適正使用ガイドに用法及び用量の一部変更を反映	①、②、③、④用法・用量の一部変更の承認取得（平成 30 年 8 月 21 日）
2019 年 3 月	① 製造販売後臨床試験（I1F-JE-RHCV）試験の追加	①膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を対象として、12 週を超えてイキセキズマブ 80 mg を 2 週間に 1 回（Q2W）投与した際の有効性及び安全性を評価するため

表 1.3.3- 1 医薬品リスク管理計画の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項の変更の経緯（続き）

変更年月	項目	変更の概要
2019 年 12 月	① 既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者に関する追記 ● 安全性検討事項（1.1） - 各項目に国際共同第Ⅲ相試験（I1F-MC-RHBV 試験、I1F-MC-RHBW 試験）の結果を追記 - 各項目に製造販売後臨床試験（I1F-MC-RHBY 試験）（強直性脊椎炎）を追加 - 炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）に、特定使用成績調査（長期）（強直性脊椎炎）及び「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」を追加 ● 医薬品安全性監視計画の概要（2）及び医薬品安全性監視活動（5.1） 追加の医薬品安全性監視活動に、市販直後調査（強直性脊椎炎）、製造販売後臨床試験（I1F-MC-RHBY 試験）（強直性脊椎炎）、特定使用成績調査（長期）（強直性脊椎炎）を追加 ● リスク最小化計画の概要（4） - 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安全性検討事項に炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）を追記 - 市販直後調査による情報提供（強直性脊椎炎）を追加 ● 用法及び用量、試験名及び調査名に該当する効能又は効果を追記 ②「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」に基づく記載整備 ● 安全性検討事項のリスク最小化活動：添付文書にて注意喚起を行っている項目名及び項目番号の変更	①既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者に対する承認事項一部変更承認を取得したため（令和元年 11 月 22 日） ②平成 29 年 6 月 8 日付け薬生発 0608 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」及び平成 29 年 6 月 8 日付け薬生安発 0608 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」に基づき変更した添付文書の記載を反映するため

表 1.3.3- 1　医薬品リスク管理計画の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項の変更の経緯（続き）

変更年月	項目	変更の概要
2020 年 9 月	①　既存治療で効果不十分な X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者に関する追記 ● 安全性検討事項（1.1） - 各項目に国際共同第Ⅲ相試験（I1F-MC-RHBX 試験）の結果を追記 - 各項目の製造販売後臨床試験（I1F-MC-RHBY 試験）（強直性脊椎炎）に「X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」を追加 - 炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）の特定使用成績調査（長期）（強直性脊椎炎）に「X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」を追加 ● 医薬品安全性監視計画の概要（2）及び医薬品安全性監視活動（5.1） 追加の医薬品安全性監視活動の製造販売後臨床試験（I1F-MC-RHBY 試験）（強直性脊椎炎）及び特定使用成績調査（長期）（強直性脊椎炎）に「X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」を追加	①既存治療で効果不十分な X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者に対する承認事項一部変更承認取得に伴う変更

表 1.3.3- 1 医薬品リスク管理計画の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項の変更の経緯（続き）

変更年月	項目	変更の概要
2021 年 6 月	① 安全性検討事項（1.1）の重要な潜在的リスクに間質性肺炎を追加したことに伴い、以下の安全性検討事項に「間質性肺炎」」を追記 - 医薬品安全性監視計画の概要（2）追加の医薬品安全性監視活動の特定使用成績調査（長期）（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症） - リスク最小化計画の概要（4）の各追加のリスク最小化活動 ②製造販売後臨床試験（I1F-JE-RHCV 試験）（膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）の試験終了に伴う変更 - 有効性に関する検討事項（1.2）の記載を変更 - 有効性に関する調査・試験の計画の概要（3）から削除 - 有効性に関する調査・試験の計画の一覧（5.2）の実施状況等を変更	①本剤との因果関係は明確ではないが、製造販売後において間質性肺炎が報告されていることより、間質性肺炎は致死的転帰に至る可能性のある疾患であることも踏まえ、重要な潜在的リスクとした ②製造販売後臨床試験（I1F-JE-RHCV 試験）（膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）の試験終了に伴い実施状況等を変更した
2021 年 12 月	① 「2.医薬品安全性監視計画の概要」の項、「4.リスク最小化計画の概要」の項における市販直後調査（強直性脊椎炎）に関する記載の削除、「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の項及び、「5.3 リスク最小化計画の一覧」の項の市販直後調査の実施状況の変更（終了）及び、「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の報告書の作成予定日を変更	①市販直後調査（強直性脊椎炎）の実施が完了しているため
2022 年 1 月	① 医療関係者向け資材「適正使用ガイド」の改訂【軽微変更】 ②自己投与に関する患者向け資材「使い方クイックガイド（オートインジェクター、シリンジ）」の改訂【軽微変更】	①、②販売提携先との契約期間満了による資材フォーマットの変更

表 1.3.3- 1 医薬品リスク管理計画の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項の変更の経緯（続き）

変更年月	項目	変更の概要
2022 年 9 月	① 医療関係者向けの適正使用ガイド（添付資料）の改訂 ②「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の項の製造販売後臨床試験（I1F-MC-RHBY 試験）実施状況の変更（終了）および報告書の作成予定日の変更 ③通知に基づく様式変更（軽微変更） ④添加剤変更製剤に対する承認事項一部変更承認日の反映	①添加剤変更製剤の情報および最新の電子添文情報の反映のため ②製造販売後臨床試験（I1F-MC-RHBY 試験）の実施が完了したため ③「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和 4 年 3 月 18 日付薬生薬審発 0318 第 2 号 薬生安発 0318 第 1 号）に従い様式を変更したため ④添加剤変更製剤に対する承認事項一部変更承認を取得したため
2023 年 9 月	① 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」の項から製造販売後臨床試験（I1F-JE-RHAT 試験）を削除 ②「1.1 安全性検討事項」及び「2.医薬品安全性監視計画の概要」の項から製造販売後臨床試験（I1F-MC-RHBY 試験）（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）に関する記載を削除（軽微な変更） ③「1.2 有効性に関する検討事項」の項の「有効性に関する調査・試験の名称」及び「調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由」を「該当なし」から「なし」に変更（軽微な変更） ④自己投与に関する医療関係者向け及び患者向け資材（使い方クイックガイド）の変更	①患者への薬剤提供等の目的で承認後に治験から切り替えて継続実施する製造販売後臨床試験について、通知に基づき削除したため ②前回改訂時の対応漏れ ③記載整備 ④自己投与に関する動画の 2 次元コードを掲載し、記載整備を行ったため

表 1.3.3- 1　医薬品リスク管理計画の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項の変更の経緯（続き）

変更年月	項目	変更の概要
2024 年 7 月	①　全体を通じて、疾患名「関節症性乾癬」を「乾癬性関節炎」に変更	①令和 5 年 12 月 22 日に発出された「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」に基づいて、令和 6 年 7 月 1 日に本剤の電子添文の「4.効能又は効果」等の疾患名を「関節症性乾癬」から「乾癬性関節炎」に変更した。これに伴い、医薬品リスク管理計画書における疾患名も同様に変更した

1.3.3.1　追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査の概要を別紙様式 5 に、製造販売後臨床試験の概要を別紙様式 7 に示す。なお、製造販売後データベース調査は実施していないため、別紙様式 6 は添付していない。

1.3.3.2　追加のリスク最小化計画の概要

追加のリスク最小化活動の概要を別紙様式 8 に示す。

1.3.4　国内における使用状況

1.3.4.1　出荷数量の推移

出荷数量の推移を表 1.3.4- 1 に示す。

表 1.3.4- 1　出荷数量の推移

調査単位期間 1)	第 1 回	第 2 回	第 3 回	第 4 回	第 5 回	第 6 回	第 7 回	第 8 回
トルツ皮下注 80 mg オートインジェクター（個装箱数）	—2)	[redacted]						
トルツ皮下注 80 mg シリンジ（個装箱数）	—2)							

調査単位期間 1)	第 9 回	第 10 回	第 10 回～再審査期間終了	合計
トルツ皮下注 80 mg オートインジェクター（個装箱数）	[redacted]			
トルツ皮下注 80 mg シリンジ（個装箱数）				

1) 調査単位期間
第 1 回：2016 年 3 月 23 日～2016 年 9 月 22 日　第 2 回：2016 年 9 月 23 日～2017 年 3 月 22 日
第 3 回：2017 年 3 月 23 日～2017 年 9 月 22 日　第 4 回：2017 年 9 月 23 日～2018 年 3 月 22 日
第 5 回：2018 年 3 月 23 日～2019 年 3 月 22 日　第 6 回：2019 年 3 月 23 日～2020 年 3 月 22 日
第 7 回：2020 年 3 月 23 日～2021 年 3 月 22 日　第 8 回：2021 年 3 月 23 日～2022 年 3 月 22 日
第 9 回：2022 年 3 月 23 日～2023 年 3 月 22 日　第 10 回：2023 年 3 月 23 日～2024 年 3 月 22 日
第 10 回～再審査期間終了：2024 年 3 月 23 日～2024 年 7 月 3 日
2) 第 1 回の調査単位期間終了時点で日本では未発売

1.3.4.2 推定使用患者数

再審査期間中の使用患者数は、[redacted] 人と推定する。これは [redacted] をもとに算出した。

1.3.5 外国における承認、販売状況

本剤は 2016 年 3 月に米国＊で承認されて以来、2024 年 7 月時点で、尋常性乾癬及び乾癬性関節炎の適応について、米国、欧州を含む 70 以上の国又は地域で承認を取得し、発売されている。膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の適応については、日本を除く外国において承認されている国又は地域はない。また、米国では強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、欧州では体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）、オーストラリア、ブラジル、韓国、台湾などの 30 以上の国又は地域では強直性脊椎炎、ブラジル、ロシア、サウジアラビアなどの 20 以上の国又は地域では X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の適応について、承認を取得している。

2024 年 5 月時点の米国及び欧州の承認、販売状況をそれぞれ表 1.3.5-1 及び表 1.3.5-2 示す。

＊国際誕生日を持つ

表 1.3.5-1 米国における承認、販売状況

<table>
<tr><td>国名</td><td>米国</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>Taltz</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>Eli Lilly and Company</td></tr>
<tr><td>発売年</td><td>2016年</td></tr>
<tr><td>剤形</td><td>注射剤</td></tr>
<tr><td>含量</td><td>80 mg/mL</td></tr>
<tr><td>効能又は効果</td><td>○6歳以上の患者の全身療法又は光線療法が適用となる中等症から重症の尋常性乾癬
○成人の活動性乾癬性関節炎
○成人の活動性強直性脊椎炎
○成人の客観的炎症徴候を伴う活動性のX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎</td></tr>
<tr><td rowspan="2">用法及び用量</td><td>○成人の尋常性乾癬
・初回に160 mg（80 mg×2回）を皮下投与し、2、4、6、8、10、12週に80 mgを2週間隔で皮下投与し、以降は80 mg 4週間隔で皮下投与する。
○小児の尋常性乾癬
・6歳から18歳未満の中等度から重度の尋常性乾癬に対し以下の体重別用量が推奨される。

表 小児患者に対する推奨用法及び用量
<table>
<tr><td>小児患者の体重</td><td>初回用量（Week 0）</td><td>以降の4週間隔（Q4W）の用量</td></tr>
<tr><td>50 kg超</td><td>160 mg（80 mg×2）</td><td>80 mg</td></tr>
<tr><td>25～50 kg</td><td>80 mg</td><td>40 mg</td></tr>
<tr><td>25 kg未満</td><td>40 mg</td><td>20 mg</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>○乾癬性関節炎
・初回に160 mg（80 mg×2回）を皮下投与し、その後80 mgを4週間隔で皮下投与する。
・中等症から重症の尋常性乾癬を有する乾癬性関節炎の患者には尋常性乾癬と同じ用法及び用量とする。
・単剤又は従来型疾患修飾性抗リウマチ薬（cDMARD）（メトトレキサート等）と併用する。
○強直性脊椎炎
・初回に160 mg（80 mg×2回）を皮下投与したあと、4週毎に80 mgを投与する。
○X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
・80 mgを4週間隔で皮下投与する。</td></tr>
</table>

表 1.3.5-2 欧州における承認、販売状況

<table>
<tr><td>国名</td><td>欧州</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>Taltz</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>Eli Lilly and Company</td></tr>
<tr><td>発売年</td><td>2016年</td></tr>
<tr><td>剤形</td><td>注射剤</td></tr>
<tr><td>含量</td><td>80 mg/mL</td></tr>
<tr><td>効能又は効果</td><td>○全身療法が適用となる中等症から重症の成人の尋常性乾癬
○全身療法が適用となる6歳以上かつ体重25 kg以上の小児における中等症から重症の尋常性乾癬
○単剤又はメトトレキサートとの併用で、1種類又はそれ以上の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）に効果不十分又は不耐性の成人の活動性乾癬性関節炎
○体軸性脊椎関節炎
・既存治療で効果不十分な成人の活動性強直性脊椎炎（X線基準を満たす体軸性脊椎関節炎）
・CRP上昇及び／又はMRIで客観的炎症徴候を伴う、非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs）に効果不十分の成人のX線基準を満たさない活動性体軸性脊椎関節炎</td></tr>
<tr><td>用法及び用量</td><td>○成人の尋常性乾癬
・初回に160 mg（80 mg×2回）を皮下投与し、2、4、6、8、10、12週に80 mgを2週間隔で皮下投与し、以降は80 mg 4週間隔で皮下投与する。
○小児の尋常性乾癬（6歳以上）
・6歳未満の小児における有効性及び安全性データは得られていない。
・体重25 kg未満の用法・用量は使用可能なデータからは支持されていない。
・小児における皮下投与による推奨用量は以下の体重カテゴリーに基づき設定されている。
<table>
<tr><td>小児患者の体重</td><td>初回用量（Week 0）</td><td>以降の4週間隔（Q4W）の用量</td></tr>
<tr><td>50 kg超</td><td>160 mg（80 mg×2）</td><td>80 mg</td></tr>
<tr><td>25～50 kg</td><td>80 mg</td><td>40 mg</td></tr>
</table>
・80 mgを投与する場合、プレフィルドシリンジを用いて投与することができる。
・40 mgの投与方法は6.6項を参照。80 mg未満を投与する場合は医療関係者により調製される必要がある。
・体重25 kg未満の患者への本剤の投与は推奨されていない。投与前に小児患者の体重を測定し、記録すること。

○乾癬性関節炎
・初回に160 mg（80 mg×2回）を皮下投与し、その後80 mgを4週間隔で皮下投与する。
・中等度から重症の尋常性乾癬を有する乾癬性関節炎患者に対しては、尋常性乾癬と同じ用量とする。
○体軸性脊椎関節炎
・初回に160 mg（80 mg×2回）を皮下投与し、その後80 mgを4週間隔で皮下投与する。

全ての適応症（尋常性乾癬、乾癬性関節炎、体軸性脊椎関節炎）において、16～20週で治療反応が得られない場合は、投与中止を検討する。初期に部分改善を認めた患者では、のちに20週を超える継続治療で改善を認めることがある。</td></tr>
</table>

1.4 安全性に関する検討

本剤の電子添文の「使用上の注意」から予測できない（以下、未知）副作用・感染症の発現状況を別紙様式 9 に、副作用・感染症症例報告における発現状況を別紙様式 10 に示す。なお、製造販売承認時から一貫して電子的に報告を行っているため、「副作用・感染症症例報告の目次」（別紙様式 11）は添付していない。

1.4.1 副作用・感染症発現状況

再審査期間中の「使用上の注意」から予測できる（以下、「既知の」）重篤な副作用は 32 例 32 件、未知の重篤な副作用は 104 例 128 件、未知の非重篤な副作用は 490 例 707 件であった。なお、感染症報告はなかった。

本剤は患者サポートプログラム（Customer Support Program：CSP）を実施しており、CSP に登録した患者に対して電話相談窓口を開設している。患者との会話から偶発的事象を含む有害事象報告を多数受けている。これらの報告は全て安全性データベースに入力し評価を行っている。

一方で、CIOMS WG V 報告書において、CSP からの情報については、自発的意思による自発報告や試験・調査からの報告のいずれにも分類が困難なものであると評価している。その理由として自発報告は報告者が少なくとも医薬品との因果関係を信じて、報告を自発的に決意したものであるが、CSP からの報告については、患者支援プログラムにより企業からの接触により得られた二次的産物として得られているものであり、誘導された報告とみなすべきで、自発報告では慣例となっている因果関係の推定は成立しないことがあげられている。よって、情報の内容や有用性の観点において、自発報告と同等の報告として取り扱うべきではないと述べられている。

以上の観点を考慮して、本資料の集積検討においては、CSP からの報告を除いた副作用について検討を行った。

なお、CSP を含む再審査期間満了時の既知の重篤な副作用は 40 例 40 件、未知の重篤な副作用は 132 例 159 件、未知の非重篤な副作用は 908 例 1364 件であった。

1.4.1.1 未知の副作用・感染症の発現状況

再審査期間中に収集した未知の副作用は、重篤 104 例 128 件、非重篤 490 例 707 件であった。

主な未知の副作用（20 件以上）は、そう痒症が 33 例 34 件、乾癬が 30 例 30 件、発熱が 28 例 28 件、湿疹が 24 例 24 件、紅斑が 21 例 22 件であった。

これらのうち、そう痒症、湿疹及び紅斑は原疾患の影響に加えて様々な誘因で生じる事象であり、詳細不明で評価な困難な症例であった。本剤との因果関係を強く示唆する情報が得られていないこと、また、様々な理由で生じる一般的事象でもあり推定使用患者数を考慮すると集積件数が少ないことから、現時点では追加の対応は不要と考え、引き続き同様の副作用収集に努めることとした。

乾癬及び発熱については以下に検討結果を記載する。

乾癬

乾癬は再審査期間中に 30 例 30 件が集積された。このうち重篤な症例は 1 例 1 件であった。

重篤の 1 例の重篤性区分は入院であった。本症例は過去に複数の生物学的製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ、セクキヌマブ、プロダルマブ）で治療されたが、いずれも効果不十分であり、乾癬の治療困難と考えられる症例であった。転帰は軽快であった。

重篤・非重篤を含めた 30 例のうち 28 例（重篤 1 例を含む）は原疾患の悪化と報告された。

残る 2 例（いずれも非重篤）のうち 1 例は、本剤による逆説的反応と報告された。もう 1 例は詳細な情報が得られておらず、原疾患の悪化については評価が困難であった。

いずれの症例も本剤以外の要因（原疾患の悪化）が考えられる又は詳細不明で評価が困難な症例であった。本剤との因果関係を強く示唆する情報が得られていないこと、また、集積件数が少ないことから、現時点では追加の対応は不要と考え、引き続き同様の副作用収集に努めることとした。

発熱

発熱は再審査期間中に 28 例 28 件が集積され、このうち重篤な症例は 2 例 2 件であった。

重篤の 2 例のうち 1 例は投与再開後に発熱は報告されておらず、もう 1 例は詳細な情報は得られなかった。いずれも転帰は回復又は軽快であった。

多くの症例が患者からの情報であり医学的診断及び客観的な検査値等の情報が得られなかった。また、情報が得られた症例においてもその他の患者素因による影響（本剤中止後の再発・風邪・ワクチンの副反応等）があると考えられることから、本剤との関連性が明確な症例はなかった。

以上より、本剤との関連性が明確な症例はなかったこと、集積件数も少なく、重篤例も含めて転帰の多くは回復又は軽快（14 例）であり、不明 9 例、未回復 5 例であったため、現時点では追加の対応は不要と考え、引き続き同様の副作用収集に努めることとした。

1.4.1.1.1 重篤な副作用発現状況

再審査期間中の重篤な副作用は 132 例 160 件であった。報告の多かった主な重篤な副作用は、間質性肺疾患 11 例 11 件、蜂巣炎 9 例 9 件であった。

転帰死亡の副作用は 7 例 8 件で、遠隔転移を伴う直腸 S 状結腸癌、肝転移、間質性肺疾患、心筋梗塞、心血管障害、事故、突然死及び死亡が各 1 件であった。

遠隔転移を伴う直腸 S 状結腸癌及び肝転移の症例は同一症例であり合併症による影響、間質性肺疾患の症例は合併症、喫煙歴及び間質性肺炎の治療コンプライアンスが悪かった影響、心筋梗塞の症例は 2 型糖尿病を合併しており、心血管障害の症例は合併症や患者素因（BMI30、飲酒歴及び喫煙歴）による影響など、いずれの症例も本剤以外の影響が死亡につながった要因として考えられた。また事故、突然死、死亡の 3 例は、患者情報や死因を含め詳細情報は得られていない。

いずれの症例も合併症や患者素因等の本剤以外の要因が考えられる又は詳細不明で本剤との因果関係を明確に判断することは困難であった。

現時点では追加の対応は不要と考え、引き続き同様の副作用収集に努めることとした。

1.4.1.2 医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項に該当する副作用

再審査期間満了時における本剤の安全性検討事項は、重要な特定されたリスクとして重篤な感染症、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として悪性腫瘍、間質性肺炎、免疫原性である。安全性検討事項に該当する副作用（CSP からの報告を除く）について集積状況等をまとめる。

1.4.1.2.1 重要な特定されたリスク

1.4.1.2.1.1 重篤な感染症

再審査期間中に収集した「重篤な感染症」は 40 例 45 件であった。主な事象（3 件以上）は蜂巣炎 9 例 9 件、肺炎 3 例 3 件、細菌性肺炎 3 例 3 件であった。

結核関連事象として、肺結核及び結核の各 1 件の報告があった。肺結核の 1 件は結核としての確定診断がついていない「肺結核疑い」の症例であった。結核の 1 件は情報不足により評価が困難な症例であった。深在性真菌症としてフサリウム感染、気管支肺アスペルギルス症、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎の報告が各 1 例あった。フサリウム感染の 1 例は、急性骨髄性白血病を発現後本剤投与中止し、白血病治療中である 2 ヵ月後に発現した事象であった。気管支肺アスペルギルス症の 1 例は、合併症として乾癬性関節炎及び骨粗鬆症がある[redacted]性で、プレドニゾロンを併用している症例であった。ニューモシスチス・イロベチイ肺炎の 1 例はプレドニゾロンを併用している症例であり、また本剤投与中止後に生物学的製剤へ切り替え、その約 1 週間後に本事象が発現した。深在性真菌症は上記のとおり 3 例のみであり、いずれも本剤以外の要因が確認される症例であった。B 型肝炎の報告はなかった。転帰死亡と報告された副作用はなく、転帰の多くは回復又は軽快（37 件）であり、不明 5 件、未回復 3 件であった。

本剤は感染のリスクを増大する可能性があることが知られているが、発生傾向についても急激な増加等の注意を要する傾向は認められなかった（別紙様式 10 参照）。

再審査期間中の集積状況から新たな安全性の懸念は認められないため、現時点でさらなる対応は不要と判断した。

1.4.1.2.1.2 重篤な過敏症反応

再審査期間中、アナフィラキシー関連事象［MedDRA 標準検索式（standardized MedDRA queries：SMQ）：過敏症／アナフィラキシー反応／血管浮腫（狭域及び広域）］として収集した「重篤な過敏症反応」は 21 例 21 件であった。主な事象（3 件以上）は間質性肺疾患 11 例 11 件、アナフィラキシーショック 3 例 3 件であった。このうち転帰死亡と報告された副作用は間質性肺疾患の 1 例 1 件であった。その他の転帰は回復又は軽快が 16 件、不明が 3 件、未回復が 1 件であった。

死亡の 1 例 1 件は本剤の投与前より合併症として間質性肺炎を罹患していたが、治療のための継続受診をしておらず、また、喫煙も継続していた症例であった。

重篤性が Life-threatening であると報告されたアナフィラキシーショックの 3 例については、発現後適切に処置が行われ、いずれも回復している。

発生傾向についても急激な増加等の注意を要する傾向は認められなかった（別紙様式 10 参照）。転帰からも発現した副作用が適切に管理されていると考えられ、現行の電子添文で注意喚起する範囲を超える症例の集積は認められなかったため、現時点でさらなる対応は不要と判断した。

1.4.1.2.1.3 好中球数減少

再審査期間中に収集した「好中球数減少」は 10 例 10 件であり、いずれも非重篤であった。また、本事象とともに重篤な感染症が報告された症例はなかった。

集積件数は少なく、発生傾向についても急激な増加等の注意を要する傾向は認められなかった（別紙様式 10 参照）。また重篤例がなかったことから現行の注意喚起が十分機能していると考えられ、現時点でさらなる対応は不要と判断した

1.4.1.2.1.4 炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）

再審査期間中に収集した「炎症性腸疾患」は 16 例 16 件（重篤 8 例 8 件、非重篤 8 例 8 件）であった。転帰死亡と報告された副作用はなかった。

なお、軸性脊椎関節炎（AS）では乾癬と比較し炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）の合併率が高い（乾癬 1.6%、AS 4.1～10%）ことが報告されているが（Rudwaleit and Baeten, 2006[1)] ; de Winter et al., 2016[2)]; Eppinga et al., 2017[3)]）、市販後の報告において、AS 患者の炎症性腸疾患は非重篤の潰瘍性大腸炎 1 例のみであった。

重篤の 8 例のうち 7 例では、事象発現後に適切な処置がなされて本剤も投与中止されており、転帰は軽快が 4 例、未回復が 1 例、不明が 3 例であった。なお、1 例については情報不足により評価が困難な症例であった。

集積件数は少なく、発生傾向についても急激な増加等の注意を要する傾向は認められなかった（別紙様式 10 参照）。また副作用による転帰死亡の報告もなかったことから、現行の注意喚起が十分機能していると考えられ、現時点でさらなる対応は不要と判断した。

1.4.1.2.2 重要な潜在的リスク

1.4.1.2.2.1 悪性腫瘍

米国医療費請求データベースでは、悪性腫瘍全体の発現率について、乾癬患者は一般集団よりも 20%高いことが報告されている（Kimball et al., 2014[4)] ）。

再審査期間中に収集した「悪性腫瘍」は 19 例 21 件（転帰死亡 1 例 2 件を含む重篤 17 例 19 件、非重篤 2 例 2 件）であった。癌腫に偏りは見られなかった。なお、多くの症例（19 例中 12 例）が高齢者であった。高齢者を除く 7 例は、喫煙・飲酒歴や他の生物学的製剤使用歴等の本剤以外の要因が考えられる、又は詳細不明で評価が困難な症例であった。

総じて加齢等の本剤以外の要因が考えられる症例、あるいは情報不足により評価が困難な症例が多く、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。また、再審査期間中の推定

使用患者数から推測される悪性腫瘍の発現割合は、本剤の治験における悪性腫瘍の発現割合を上回らなかった。以上のことから、現時点でさらなる対応は不要と判断した。

1.4.1.2.2.2 間質性肺炎

再審査期間中に間質性肺炎関連事象［SMQ：間質性肺疾患（狭域）及び基本語（Preferred Term：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］として収集した「間質性肺炎」は 33 例 33 件（転帰死亡 1 例 1 件を含む重篤 13 例 13 件、非重篤 20 例 20 件）であった。

死亡の 1 例 1 件（1.4.1.2.1.2 項に記載の症例と同一症例）は、本剤の投与前より合併症として間質性肺炎を罹患していたが、治療のための継続受診をしておらず、また、喫煙も継続していた症例であった。当該症例において、間質性肺炎の予後が死亡に至った背景としては、本剤以外の患者要因による影響が考えられる症例であった。

その他個別の症例の状況を確認したところ、33 例中 27 例で、高齢者（16 例）・喫煙歴のある患者（10 例）・間質性肺炎の合併（2 例）又は既往（2 例）、また、本剤以外の生物学的製剤使用歴がある患者（11 例）等、何らかの患者素因があった。

上記の通り、間質性肺炎のリスク因子と考えられる患者素因や併用薬の使用が確認されている患者が多く、本剤以外の要因が影響している可能性が考えられた。

また、上記以外の症例においては、いずれも情報が不足しており評価が困難であった。

なお、2021 年 6 月 15 日薬生安通知により「11.1 重大な副作用」の項に「間質性肺炎」を追加した電子添文改訂の前後を含め、再審査期間中において間質性肺炎の発現傾向に大きな変化は認められなかったため、現時点でさらなる対応は不要と判断した

1.4.1.2.2.3 免疫原性

再審査期間中に免疫原性関連事象（SMQ：過敏症［狭域用語及び広域用語］に該当する事象のうち ADA 陽性例及び PT：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）の集積はなく、新たな安全性の懸念も認められなかったため、現時点で更なる対応は不要と判断した。

1.4.2 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果

1.4.2.1 特定使用成績調査

1.4.2.1.1 I1F-JE-RHCB 調査

2016 年 11 月から 2022 年 9 月まで「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬（乾癬性関節炎）、膿疱性乾癬、及び乾癬性紅皮症患者を対象として、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を検討する特定使用成績調査」（I1F-JE-RHCB 調査）（以下、RHCB 調査）を実施した。詳細は「205_製造販売後調査等の報告書-1」参照。

RHCB 調査では 827 例が登録され、804 例を安全性解析対象症例とした。医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項に該当する副作用・感染症発現状況を別紙様式 12(1)に、副作用・感染症の発現状況を別紙様式 15(1)に示す。

1.4.2.1.1.1 副作用・感染症発現状況

RHCB 調査において副作用は 16.79%（135/804 例）に認められ、発現割合が 1%以上報告された副作用は、注入部位反応が 1.87%（15/804 例）、上咽頭炎が 1.37%（11/804 例）、湿疹が 1.00%（8/804 例）であった。これらの事象はすべて非重篤であった。重篤な副作用は 1.74%（14/804 例）に認められ、その内訳は、細菌性肺炎が 0.37%（3/804 例）、肺炎及び間質性肺疾患が各 0.25%（2/804 例）、蜂巣炎、肺結核、敗血症、感染性腸炎、喉頭扁平上皮癌、アナフィラキシー反応、薬物過敏症、心血管障害、過敏性肺臓炎及び発熱が各 0.12%（1/804 例）であった。

1.4.2.1.1.2 安全性検討事項の発現状況

安全性検討事項ごとの副作用発現割合を別紙様式 12(1)に示す。

1.4.2.1.1.2.1 重篤な感染症

重篤な感染症に該当する副作用は 0.87%（7/804 例）に認められ、その内訳は、細菌性肺炎が 0.37%（3/804 例）、肺炎が 0.25%（2/804 例）、蜂巣炎、敗血症、肺結核及び感染性腸炎が各 0.12%（1/804 例）であった。いずれの事象も転帰は回復又は軽快であった。

1.4.2.1.1.2.2 重篤な過敏症反応

重篤な過敏症反応に該当する副作用は 0.62%（5/804 例）に認められ、その内訳は、間質性肺疾患が 0.25%（2/804 例）、アナフィラキシー反応、過敏性肺臓炎、薬剤過敏症が各 0.12%（1/804 例）であった。いずれの事象も転帰は回復又は軽快であった。

1.4.2.1.1.2.3 好中球数減少

好中球減少に該当する副作用は 0.25%（2/804 例）に認められ、その内訳は、好中球数減少が 0.25%（2/804 例）であった。いずれの症例も非重篤であり、転帰は軽快であった。

1.4.2.1.1.2.4 炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）

RHCB 調査において、炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）に該当する副作用の発現は認められなかった。

1.4.2.1.1.2.5 悪性腫瘍

悪性腫瘍に該当する副作用は 0.25%（2/804 例）に認められ、その内訳は、喉頭扁平上皮癌及び甲状腺新生物が各 0.12%（1/804 例）であった。喉頭扁平上皮癌が重篤、甲状腺新生物が非重篤であった。両事象ともに転帰は回復又は軽快であった。

1.4.2.1.1.2.6 間質性肺炎

間質性肺炎に該当する副作用は 0.62%（5/804 例）に認められ、その内訳は、間質性肺疾患が 0.50%（4/804 例）、過敏性肺臓炎が 0.12%（1/804 例）であった。間質性肺疾患は重篤及び非重篤

が各 0.25%（2/804 例）、過敏性肺臓炎は重篤であった。いずれの事象も転帰は回復又は軽快であった。

症例数が限られているため解釈には限界があるものの、本剤の当該効能又は効果における安全性プロファイルと比較して、本調査における安全性検討事項ごとの副作用の発現割合に高い傾向は認められなかった。

1.4.2.1.1.3 副作用発現に影響を及ぼす要因

副作用発現割合に統計学的有意差が認められた患者背景要因は、性別、年齢、合併症の有無及び合併症（肝機能障害）の有無であった。性別では女性（p=0.011、Fisher's 直接確率計算法）、年齢では高齢者（65 歳以上）（p=0.017、Fisher's 直接確率計算法）、合併症の有無では「有」（p<0.001、Fisher's 直接確率計算法）、合併症（肝機能障害）の有無では「有」（p=0.002、Fisher's 直接確率計算法）の副作用発現割合が有意に高かった。

高齢者は一般的により多くの既往歴及び合併症を有しているため、65 歳以上では有害事象の発現割合の増加と関連していた可能性が考えられる。女性は一般的に薬理学における有害事象の独立した危険因子であることが知られている（Kando et al., 1995[5] ; Zucker and Prendergast, 2020[6]）。また、生物学的製剤による治療を受けた乾癬患者では、女性の方が有害事象を発現する可能性が高いとの報告がある（van der Schoot et al., 2019[7] ; Hernández-Fernández et al., 2021[8]）。さらに、65 歳以上の患者（女性：28.4%、男性：24.0%）及び合併症を有する患者（女性：57.6%、男性：49.8%）は男性よりも女性の方が多かったことが、女性で有害事象の発現割合が高かったことの一因である可能性が考えられる。

本調査の結果は、治験で認められた既知の安全性プロファイルと一致しており、さらなる対策を必要とする新たな安全上の懸念は認められなかった。

1.4.2.1.2 I1F-JE-B011 調査

2020 年 5 月から 2023 年 3 月まで「強直性脊椎炎（AS）及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA）の日本人患者を対象としたイキセキズマブの製造販売後調査」（I1F-JE-B011 調査）（以下、B011 調査）を実施した。詳細は「205_製造販売後調査等の報告書-2」参照。

B011 調査では 39 例が登録され、安全性解析除外症例はなく、39 例を安全性解析対象症例とした。医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項に該当する副作用・感染症発現状況を別紙様式 12(2)に、副作用・感染症の発現状況を別紙様式 15(2)に示す。

1.4.2.1.2.1 副作用・感染症発現状況

B011 調査において副作用は 10.3%（4/39 例）に認められ、内訳は、咽頭炎が 5.1%（2/39 例）、注射部位疼痛及び注入部位反応が各 2.6%（1/39 例）であった。これらの事象はすべて非重篤であり、重篤な副作用の報告はなかった。

1.4.2.1.2.2 安全性検討事項の発現状況

安全性検討事項の副作用発現割合を別紙様式 12(2)に示す。

1.4.2.1.2.2.1 炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）

炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）に該当する副作用の報告はなかった。

1.4.2.1.2.3 副作用発現に影響を及ぼす要因

副作用発現割合に統計学的有意差が認められた患者背景要因は、アレルギー歴の有無であった。アレルギー歴の有無では、「有」（p=0.040、Fisher's 直接確率計算法）の副作用発現割合が有意に高かった。なお、有害事象の発現割合では、アレルギー歴の有無別で有意差は認められなかった。

本調査の結果は、治験で認められた既知の安全性プロファイルと一致しており、さらなる対策を必要とする新たな安全上の懸念は認められなかった。

1.4.2.2 製造販売後臨床試験

1.4.2.2.1 I1F-MC-RHBY 試験

2020 年 9 月から 2021 年 5 月まで「強直性脊椎炎患者及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした製造販売後臨床試験」（I1F-MC-RHBY 試験）（以下、RHBY 試験）を実施した。詳細は「205_製造販売後調査等の報告書-3」参照。

RHBY 試験に登録された 773 例のうち 654 例が試験開始 64 週間後の長期延長期間（第 3 期）に移行し、このうち 531 例が第 3 期まで計 104 週間の試験を完了した。製造販売後臨床試験に移行した症例は 1 例であり、当該症例において製造販売後に報告された副作用はなかった。医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項に該当する副作用・感染症発現状況を別紙様式 12(3)に、副作用・感染症の発現状況を別紙様式 15(3)に示す。

今後も通常の医薬品安全性監視活動及び通常のリスク最小化活動を継続することにより管理可能であり、新たな対策が必要な安全性懸念事項はなかった。

1.4.3 安全性に関する措置

1.4.3.1 国内

該当なし。

1.4.3.2 外国

外国措置報告の状況を別紙様式 13 に示す。再審査期間中に総合機構に報告した外国措置報告は 2 報であった。

1 報目は、企業中核データシート（Core Data Sheet：CDS）の「C.4 Special Warnings and Special Precautions for Use」及び「C.8 Undesirable Effect」の項にアナフィラキシーに関する情報が追記された報告であった。2 報目は、CDS の改訂を受け、米国添付文書（United States Package Insert：

USPI）の「5.3 Hypersensitivity」及び「6.3 Postmarketing Experience」の項にアナフィラキシーに関する情報が追記された報告であった。

国内の電子添文では、「重大な副作用」の項に重篤な過敏症反応としてアナフィラキシーを記載済みであるため対応は不要と判断した。

1.4.4 安全性に関する研究報告

該当なし。

1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報

1.4.5.1 小児（15 歳未満）

＜RHCB 調査＞

安全性解析対象症例 804 例のうち、1[redacted]歳の小児への使用症例が 1 例認められた。当該症例には副作用の発現は認められなかった。

＜B011 調査＞

安全性解析対象症例 39 例のうち、15 歳未満の小児への使用症例はなかった。

なお、小児の情報は限られており、通常の医薬品安全性監視活動において、再審査期間中に小児の症例は収集されなかった。

1.4.5.2 高齢者（65 歳以上）

＜RHCB 調査＞

安全性解析対象症例 804 例のうち、高齢者（65 歳以上）は 25.50%（205/804 例）、非高齢者は 74.50%（599/804 例）であった。高齢者の副作用発現割合は 22.44%（46/205 例）、非高齢者の副作用発現割合は 14.86%（89/599 例）であり、高齢者の副作用発現割合が有意に高かった（p=0.017、Fisher’s 直接確率計算法）。高齢者に発現した副作用の種類には特筆すべき違いはなかった。

＜B011 調査＞

安全性解析対象症例39例のうち、高齢者（65歳以上）は28.2%（11/39例）、非高齢者は71.8%（28/39 例）であった。高齢者に副作用の発現はなく、非高齢者の副作用発現割合は 14.3%（4/28 例）であり、高齢者、非高齢者の副作用発現割合に有意差は認められなかった（p=0.309、Fisher’s 直接確率計算法）。

1.4.5.3 妊婦

＜RHCB 調査＞

安全性解析対象症例 804 例のうち、妊婦の症例は認められなかった。

＜B011 調査＞

安全性解析対象症例 39 例のうち、妊婦の症例は認められなかった。

再審査期間中に妊娠症例 7 例及びパートナーの妊娠 1 例を収集した。このうち、副作用は妊娠症例 3 例で報告され、稽留流産、乾癬増悪、早産児、低出生体重児及び血糖異常各 1 件が報告された。

重篤な副作用は稽留流産の 1 例で、流産歴のある 4[redacted]歳の症例であった。本剤投与中に妊娠し、本剤投与中止となった[redacted]に発現した症例であった。

乾癬増悪、早産児、低出生体重児の 1 例は、3[redacted]歳の症例で、本剤以外にもセクキヌマブ、セルトリズマブ　ペゴルを妊娠期間中に投与されていた。また乾癬増悪については、膿疱性乾癬の増悪であったため、原疾患の重篤性の影響が考えられた。

血糖異常の 1 例については、正常出産だったことを確認している。

いずれも 35 歳以上での出産であり、妊娠の自然経過において発現する可能性がある事象と考えられる。

また、残りの妊娠症例 4 例及びパートナーの妊娠 1 例は、有害事象は報告されていない。

以上の結果から、新たな対策が必要な安全性懸念事項はなかった。

1.4.5.4　腎機能障害を有する患者

＜RHCB 調査＞

安全性解析対象症例 804 例のうち、腎機能障害「有」の患者は 2.74%（22/804 例）、腎機能障害「無」の患者は 97.01%（780/804 例）であった。腎機能障害「有」の患者の副作用発現割合は 22.73%（5/22 例）、腎機能障害「無」の患者の副作用発現割合は 16.67%（130/780 例）であり、両群間に有意差は認められなかった（p=0.397、Fisher’s 直接確率計算法）。

＜B011 調査＞

安全性解析対象症例 39 例に腎機能障害を有する患者は含まれていなかったため、検討していない。

1.4.5.5　肝機能障害を有する患者

＜RHCB 調査＞

安全性解析対象症例 804 例のうち、肝機能障害「有」の患者は 8.21%（66/804 例）、肝機能障害「無」の患者は 91.54%（736/804 例）であった。肝機能障害「有」の患者の副作用発現割合は 31.82%（21/66 例）、肝機能障害「無」の患者の副作用発現割合は 15.49%（114/736 例）であり、肝機能障害「有」の患者の副作用発現割合が有意に高かった（p=0.002、Fisher’s 直接確率計算法）。肝機能障害「有」の患者に発現した副作用の種類には特筆すべき違いはなかった。

＜B011 調査＞

安全性解析対象症例 39 例に肝機能障害を有する患者は含まれていなかったため、検討していない。

1.4.6 追加のリスク最小化計画の実施結果

別紙様式 8 に示したとおり、追加のリスク最小化活動として、市販直後調査、医療関係者向けの適正使用ガイドの作成及び配布、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、適正使用に関する納入前の確実な情報提供を実施した。

市販直後調査（尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）は、2016 年 11 月 21 日（販売開始日）から 2017 年 5 月 20 日まで実施し、対象医療機関数は 159 施設であった。当該期間中に収集した副作用は 79 例 145 件であり、このうち重篤な副作用は 0 例 0 件であった。

市販直後調査（強直性脊椎炎）は、2019 年 11 月 22 日（適応追加承認日）から 2020 年 5 月 21 日まで実施し、対象医療機関数は 631 施設であった。当該期間中に収集した副作用は CSP 以外が 17 例 20 件あり、このうち重篤は 2 例 2 件（炎症性腸疾患及び死亡が各 1 件）であった。いずれも使用理由不明の症例で、既往歴、合併症及び併用薬等の詳細は不明であり、因果関係は評価不能であった。CSP からの報告は 12 例 16 件あり、重篤は 0 例 0 件であった。

いずれの市販直後調査の結果からも、本剤の安全性プロファイルに変更をきたすような重大な副作用の集積は認められなかった。

医療関係者向けの適正使用ガイド並びに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及び配布、適正使用に関する納入前の確実な情報提供は販売開始時から実施中である。

再審査期間終了時までに安全性上の新たな問題は認められておらず、安全性検討事項に関する医薬品リスク管理計画書の改訂等は行っていない。

以上のことから、新たな追加のリスク最小化計画は必要ないと考える。

1.4.7 その他の安全性に関する事項

1.4.7.1 投与間隔別の安全性

Q2W 投与群の乾癬患者（12 週間の投与後 3 週間未満の平均投与間隔と定義）は、Q4W 投与群の乾癬患者（12 週間の投与後 3 週間以上の平均投与間隔と定義）よりも有害事象及び副作用の発現割合が低かった。有害事象の発現割合には統計学的有意差が認められたが、副作用の発現割合には有意差が認められなかった。詳細は RHCB 調査の「205_製造販売後調査等の報告書-1」参照。

1.4.7.2 自己投与時の安全性

本剤の自己投与をしていない乾癬患者は、自己投与をしている患者よりも有害事象及び副作用の発現割合が高かったが、統計的有意差は認められなかった。詳細は RHCB 調査の「205_製造販売後調査等の報告書-1」参照。

1.4.7.3 他の生物学的製剤からの切替え時の安全性

生物学的製剤未治療患者と比較して、TNF 阻害剤単独による前治療歴を有する患者及び IL-23 阻害剤単独による前治療歴を有する患者では有害事象の発現割合が高く、IL-17 阻害剤単独による前治療歴を有する患者では有害事象の発現割合が同程度であった。2 剤以上の生物学的製剤の前治療歴を有する患者では、有害事象の発現割合が低かった。いずれにおいても統計的有意差は

認められなかった。副作用についても同様の傾向が認められた。詳細は RHCB 調査の「205_製造販売後調査等の報告書-1」参照。

1.4.7.4 全身療法、光線療法又は外用療法との併用時の安全性

経口薬を併用した 263 例中、重篤な感染症に該当する副作用は 3 例（1.14%）、悪性腫瘍に該当する副作用は 2 例（0.76%）で認められた。外用療法を併用した 486 例のうち、重篤な感染症に該当する副作用は 5 例（1.03%）、悪性腫瘍に該当する副作用は 2 例（0.41%）で認められた。経口薬と外用療法の両方を併用した 186 例のうち、2 例（1.08%）に重篤な感染症と悪性腫瘍に関連する副作用が認められた。光線療法を併用した 6 例中、副作用は認められなかった。全患者における副作用の発現割合は、重篤な感染症で 0.87%、悪性腫瘍で 0.25%であった。詳細は RHCB 調査の「205_製造販売後調査等の報告書-1」参照。

1.4.7.5 医療機器不具合

再審査期間中、重篤な健康被害の報告はなかった。

重篤な健康被害のおそれがある事象として、注射針の収納困難（感染のおそれ）が 40 件報告された。いずれも感染や製品の体内遺残の健康被害は発生していない。なお、本品は用量固定の一回使い切り製剤であり、不具合が発生した場合に継続使用されることはない。

非重篤な健康被害は 26 件で、うち 4 件以上報告された事象は注射部位出血 5 件、注射部位疼痛 4 件であった。注射部位出血について、押せない、収納困難、動作不能が不具合として報告されている。注射部位疼痛については、収納困難、動作不能が不具合として報告されている。

以上より、懸念となる健康被害は報告されておらず、適正使用のための情報提供を行っていることから、新たな対応は不要と判断する。引き続き不具合報告の収集状況や発生原因に留意し、適正使用情報等の収集に努める。

1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察

1.4.8.1 安全性検討事項に関する考察

1.4.8.1.1 重要な特定されたリスク

本剤の重要な特定されたリスクである「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）」について 1.4.1.2.1 項に記述した集積状況を踏まえて検討した。

「重篤な感染症」については、電子添文の「1.警告」、「2.禁忌」、「8.重要な基本的注意」、「9.特定の背景を有する患者に関する注意」、「11.1 重大な副作用」の項に記載する等の注意喚起を行っている。また、1.4.1.2.1.1 項に記載したとおり、再審査期間中に収集した「重篤な感染症」は 40 例 45 件であった。発生傾向の変化は認められず、発現した副作用も適切に管理されて

おり、現行の電子添文で注意喚起する範囲を超える症例の集積は認められなかった。また、調査・試験においても、重篤な感染症に関する新たな懸念は認められなかった。

「重篤な過敏症反応」については、電子添文の「2.禁忌」「11.1 重大な副作用」の項に記載する等の注意喚起を行っている。1.4.1.2.1.2 項に記載したとおり、再審査期間中に収集した「重篤な過敏症反応」は 21 例 21 件であった。発生傾向の変化は認められず、発現した副作用も適切に管理されており、現行の電子添文で注意喚起する範囲を超える症例の集積は認められなかった。
また、調査・試験においても、重篤な過敏症反応に関する新たな懸念は認められなかった。

「好中球数減少」については、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項に記載する等の注意喚起を行っている。1.4.1.2.1.3 項に記載したとおり、再審査期間中に収集した「好中球数減少」は 10 例 10 件であった。重篤例もなく、報告件数が限られていることから、現行の電子添文で注意喚起する範囲を超える症例の集積は認められなかった。また、調査・試験においても、好中球数減少に関する新たな懸念は認められなかった。

「炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）」については、電子添文の「9.特定の背景を有する患者に関する注意」、「11.1 重大な副作用」の項に記載する等の注意喚起を行っている。1.4.1.2.1.4 項に記載したとおり、再審査期間中に収集した「炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）」は 16 例 16 件であった。重篤例については件数が限られており、発生傾向の変化は認められておらず、また、調査・試験においても、炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）に関する新たな懸念は認められなかった。

以上のことから、特定されたリスクについて、今後も通常の医薬品安全性監視活動及び通常のリスク最小化活動を継続することが適切であり、新たな医薬品安全性監視活動やリスク最小化活動の必要はないと考える。

1.4.8.1.2 重要な潜在的リスク

本剤の重要な潜在的リスクである「悪性腫瘍」、「間質性肺炎」、「免疫原性」について 1.4.1.2.2 項に記述した集積状況を踏まえて検討した。

「悪性腫瘍」については、電子添文の「1.警告」、「8.重要な基本的注意」の項に、本剤との因果関係は明らかではないものの悪性腫瘍の発現が報告されていることを記載する等の注意喚起を行っている。1.4.1.2.2.1 項に記載したとおり、再審査期間中に収集した「悪性腫瘍」は 19 例 21 件であった。そのほとんどが患者素因（高齢、喫煙歴）、合併症等、本剤以外の要因が考えられる症例、あるいは情報不足により評価が困難な症例であり、本剤との因果関係が明確な症例の集積及び特定の癌腫への偏りは認められず、調査・試験においても、悪性腫瘍に関する新たな懸念は認められず、新たな追加の安全対策は不要と考えた。

「間質性肺炎」については、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項に記載する等の注意喚起を行っている。1.4.1.2.2.2 項に記載したとおり、再審査期間中に収集した「間質性肺炎」は 33 例 33 件であった。そのほとんどが患者素因（高齢、喫煙歴）、間質性肺炎の要因となる既往歴等、本剤以外の要因が考えられる症例、あるいは情報不足により評価が困難な症例であり、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。また、調査・試験においても、間質性肺炎に関する新たな懸念は認められず、新たな追加の安全対策は不要と考えた。

「免疫原性」については、電子添文の「15.その他の注意」の項に記載する等の注意喚起を行っている。1.4.1.2.2.3 項に記載したとおり、再審査期間中に新たな情報は得られなかった。また、調査・試験においても、免疫原性に関する新たな懸念は認められず、新たな追加の安全対策は不要と考えた。

1.4.8.2 その他の安全性に関する考察

1.4.8.2.1 副作用・感染症の発現状況

1.4.1.1 項及び 1.4.1.2 項に記載したとおり、再審査期間中に収集した副作用（CSP からの報告を除く）のうち、既知の重篤な副作用は 32 例 32 件、未知の重篤な副作用は 104 例 128 件、未知の非重篤な副作用は 490 例 707 件であった。また、再審査期間中の推定使用患者数は [redacted] 人であった。なお、感染症報告はなかった。

本剤との因果関係を強く示唆する情報が得られていないことや、新たな安全性上の懸念は認められていないことから、「使用上の注意」の改訂等の追加の安全対策は不要と判断した。今後も引き続き情報収集及びリスク最小化に努める。

1.4.8.2.2 特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験

1.4.2.1～1.4.2.2 項で述べたとおり、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験において副作用発現状況及び特殊な背景を有する患者における安全性等について検討した結果、新たに注意喚起が必要な安全性上の懸念は認められなかった。以上のことから、新たな追加のリスク最小化計画は不要と考える。

1.4.8.3 安全性に関する考察のまとめ

1.4.8.1～1.4.8.2 項での考察のとおり、再審査期間中に得られた情報から、安全性上の新たな懸念を示唆する報告はなかった。また、外国措置報告においても、安全性に関する新たな問題は認められなかったことから、本剤の安全性に関する新たな懸念は認められず、最新の安全性プロファイルに変更はないと評価し、新たな対応は不要と考える。

1.5 有効性に関する検討

1.5.1 有効性に関する調査・試験の実施結果

1.5.1.1 特定使用成績調査

1.5.1.1.1 I1F-JE-RHCB 調査

2016 年 11 月から 2022 年 9 月まで RHCB 調査を実施した。詳細は「205_製造販売後調査等の報告書-1」参照。

1.5.1.1.1.1 有効性に関する検討事項

全体の患者集団［尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、及び乾癬性紅皮症患者］における本剤投与開始後 52 週時点の有効性評価項目（PASI スコア、Body Surface Area［BSA］）は本剤投与開始時と比べ、PASI スコアの平均値では 10.11、BSA の平均値では 16.18%の改善が認められた。乾癬性関節炎の患者では、52 週時点での DAS28-CRP の平均値は減少していた。また、全体の患者集団における 52 週時点の PASI スコアの改善割合では、PASI50 が 90.73%（225/248 例）、PASI75 が 80.24%（199/248 例）、PASI90 が 70.56%（175/248 例）、PASI100 が 56.85%（141/248 例）であった。

1.5.1.1.1.1.1 日常診療下での長期使用実態における有効性

皮膚疾患が患者の Quality of Life（QOL）に与える影響について評価する指標である Dermatology Life Quality Index（DLQI）について検討した。全体の患者集団における DLQI の合計スコアの平均値は本剤投与開始時の 7.7 から本剤投与開始後 52 週時点の 1.5 へ減少し、合計スコアが 5 以下の症例割合が本剤投与開始時の 48.52%（131/270 例）から本剤投与開始後 52 週時点の 94.02%（110/117 例）へ増加し、本剤の長期使用により皮膚疾患の改善とともに患者の QOL が改善したと考えられた。

1.5.1.1.1.2 有効性に影響を及ぼす要因

全体の患者集団における本剤投与開始後 52 週時点の PASI スコア及び BSA に対する有効性について、本剤投与開始時の患者背景要因別に検討した。全体の患者集団において、年齢、性別、本剤投与開始時の入院／外来別、既往歴、合併症、前治療歴に関係なく、PASI スコア及び BSA に有意な減少が認められた。

1.5.1.2 製造販売後臨床試験

1.5.1.2.1 I1F-JE-RHCV 試験

2019 年 7 月から 2020 年 7 月まで「膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象に、イキセキズマブの有効性及び安全性を評価する多施設共同非盲検製造販売後臨床試験」（I1F-JE-RHCV 試験）を実施した。詳細は「205_製造販売後調査等の報告書-4」参照。

1.5.1.2.1.1 有効性に関する検討事項

1.5.1.2.1.1.1 Q2W 投与継続における有効性（膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）

全体では、試験に組入れた 12 例のうち、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 以下であった膿疱性乾癬患者 1 例が主要評価項目を達成した。

膿疱性乾癬患者 2 例と乾癬性紅皮症患者 4 例が、12 週目以降も本剤の投与を継続し、各症例に「寛解」又「改善」（全般改善度スコアが 1 又は 2）が認められた。

有効性の副次的評価項目についても、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者の両疾患群において、奏効の維持又は改善が示された。

1.5.2 有効性に関する措置

1.5.2.1 国内

該当なし。

1.5.2.2 外国

該当なし。

1.5.3 有効性に関する研究報告

該当なし。

1.5.4 その他の有効性に関する事項

1.5.4.1 投与間隔別の有効性

本剤投与開始後 52 週時点において、Q2W 投与群と Q4W 投与群の両群で PASI 及び BSA に有意な減少が認められた。また、DLQI の合計スコアは同様に両群で減少した。詳細は RHCB 調査の「205_製造販売後調査等の報告書-1」参照。

1.5.4.2 自己投与時の有効性

本剤投与開始後 52 週時点において、自己投与「無」及び「有」の両群で PASI 及び BSA に有意な減少が認められた。また、DLQI の合計スコアは同様に両群で減少した。詳細は RHCB 調査の「205_製造販売後調査等の報告書-1」参照。

1.5.4.3 他の生物学的製剤からの切替え時の有効性

本剤投与開始後 52 週時点において、生物学的製剤の治療歴「無」及び「有」の両群で PASI 及び BSA に有意な減少が認められ、その減少は生物学的製剤の治療歴「無」の患者で比較的大きかった。また、DLQI の合計スコアは同様に両群で減少した。詳細は RHCB 調査の「205_製造販売後調査等の報告書-1」参照。

1.5.4.4 本剤の脊椎の構造的損傷に対する進行抑制効果

体軸性脊椎関節炎患者を対象に実施した RHBY 試験において、本剤投与開始から 104 週の時点で、本剤の Q4W 投与継続群では 75.0%（Q4W 投与継続群+Q2W 投与継続群では 75.5%）、プラセボ投与群では 35.8%が、症状の再発がない状態を維持しており、本剤の投与継続群はプラセボ投与群よりも再発の発生割合が有意に低かった。本結果は、本剤の脊椎の構造的損傷に対する進行抑制効果によるものと推察され、症状の増悪なしを維持するためには本剤による継続的な治療が必要であることが示された。詳細は RHBY 試験の「205_製造販売後調査等の報告書-3」参照。

1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察

1.5.5.1 有効性に関する検討事項に関する考察

1.5.5.1.1 日常診療下での長期使用実態における有効性

1.5.1.1.1.1.1 項に記載したとおり、日常診療下での長期使用実態における有効性が確認された。

1.5.5.1.2 Q2W 投与継続における有効性

1.5.1.2.1.1.1 項に記載したとおり、12 週を超えて本剤 80 mg の Q2W 投与の継続を行った膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者において、20 週時までの間に「寛解」又は「改善」が認められ、Q2W 投与継続における有効性が確認された。

1.5.5.2 まとめ

本剤の医薬品リスク管理計画で設定した有効性に関する検討事項は「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、関節症性乾癬（乾癬性関節炎）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症］」及び「Q2W 投与継続における有効性（膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）」である。

＜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、関節症性乾癬（乾癬性関節炎）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症］＞

RHCB 調査において、本有効性に関する検討を行った。

全体の患者集団［尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、及び乾癬性紅皮症患者］における本剤投与開始後 52 週時点の有効性評価項目（PASI スコア、BSA）は、本剤投与開始時と比べ、PASI スコアの平均値、BSA の平均値で改善が認められた。乾癬性関節炎の患者では、52 週時点での DAS28-CRP の平均値は減少していた。また、全体の患者集団における 52 週時点の PASI スコア（PASI50、PASI75、PASI90、PASI100）の改善割合は各 50%以上であった。

日常診療下での長期使用実態における有効性については、皮膚疾患が患者の QOL に与える影響について評価する指標である DLQI を検討した。全体の患者集団における DLQI の合計スコアの平均値は本剤投与開始時の 7.7 から本剤投与開始後 52 週時点の 1.5 へ減少し、合計スコアが 5 以下の症例割合が本剤投与開始時の 48.52%から本剤投与開始後 52 週時点の 94.02%へ増加し、本剤の長期使用により皮膚疾患の改善とともに患者の QOL が改善したと考えられた。

＜Q2W 投与継続における有効性（膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）＞

RHCV 試験において、本有効性に関する検討を行った。

全体では、試験に組入れた 12 例のうち、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 以下であった膿疱性乾癬患者 1 例が主要評価項目を達成した。膿疱性乾癬患者 2 例と乾癬性紅皮症患者 4 例が、12 週目以降も本剤の投与を継続し、各症例に「寛解」又は「改善」が認められた。

有効性の副次的評価項目についても、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者の両疾患群において、奏効の維持又は改善が示された。

以上から、12 週を超えての本剤の Q2W 投与継続における有効性が確認された。

再審査期間中に入手した情報から、有効性に関する新たな懸念は認められなかった。

1.6 総合評価

1.6.1 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否

「1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察」及び「1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察」の項で述べたように、再審査期間中、本剤の安全性プロファイルの変化を示す情報及び有効性に影響を及ぼすと考えられる情報は得られなかった。

以上のことから、用法及び用法、効能又は効果の変更は不要と考える。

1.6.2 承認条件の見直しの要否

「1.2.4 承認条件」に記載したとおり、本剤の 2016 年 7 月 4 日の製造販売承認取得時に、医薬品リスク管理計画の策定及び実施が承認条件とされた。

医薬品リスク管理計画を策定の上、実施した通常及び追加の医薬品安全性監視活動において、再審査期間終了時までに安全性上の新たな懸念及び有効性に関する問題は認められていないことから、医薬品リスク管理計画書に基づく評価を完了したと判断した。

評価の結果、本剤の安全性及び有効性に特段の懸念はなく、本剤における上記の承認条件はいずれも満たされたと考える。

1.6.3 電子添文等記載事項の改訂の要否

市販直後調査、特定使用成績調査及び副作用・感染症自発報告等において収集された副作用等の情報を検討した結果、本剤における安全性プロファイルは適切に電子添文に反映されており、現時点では新たな安全性上の懸念はないと考えられた。そのため、電子添文等記載事項の改訂の必要性は認められなかった。

1.6.4 医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否

「1.6.2 承認条件の見直しの要否」に記載のとおり、本剤の承認条件である「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」は満たされたと考えられるため、安全性上の新たな懸念及び有効性に関する問題は認められていないことを踏まえ、医薬品リスク管理計画を終了し、通常の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を継続することで差し支えないと考える。

1.7 引用文献の一覧

1） Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006 Jun;20(3):451-71.

2） de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, et al. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. Arthritis Res Ther. 2016 Sep 1;18(1):196.

3） Eppinga H, Poortinga S, Thio HB, et al. Prevalence and Phenotype of Concurrent Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2017 Oct;23(10):1783-1789.

4） Kimball AB, Leonardi C, Stahle M, et al. Demography, baseline disease characteristics and treatment history of patients with psoriasis enrolled in a multicentre, prospective, disease-based registry (PSOLAR). Br J Dermatol. 2014 Jul;171(1):137-47.

5） Kando JC, Yonkers KA, Cole JO. Gender as a risk factor for adverse events to medications. Drugs. 1995;50(1):1-6.

6） Zucker I, Prendergast BJ. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions women. Biol Sex Differ. 2020;11(1):32

7） van der Schoot LS, van den Reek JMPA, Groenewoud JMM, et al. Female patients are less satisfied with biological treatment for psoriasis and experience more side-effects than male patients: results from the prospective BioCAPTURE registry. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Oct;33(10):1913-1920.

8） Hernández-Fernández CP, Carretero G, Rivera R, et al. Effect of Sex in Systemic Psoriasis Therapy: Differences in Prescription, Effectiveness and Safety in the BIOBADADERM Prospective Cohort. Acta Derm Venereol. 2021;101(1):adv00354.

別紙様式 1

再審査申請品目の概要

承認番号	①22800AMX00440000 ②22800AMX00439000	承認年月日	2016 年 7 月 4 日
薬効分類	873999	再審査期間	8 年（2016 年 7 月 4 日～2024 年 7 月 3 日）
販売名	①トルツ皮下注 80 mg オートインジェクター ②トルツ皮下注 80 mg シリンジ		
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		
含量及び剤形	1 シリンジ中、イキセキズマブ（遺伝子組換え）80 mg 含有する注射剤		
用法及び用量	〈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 週後から 12 週後までは 1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与し、以降は 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する。なお、12 週時点で効果不十分な場合には、1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与できる。 〈強直性脊椎炎、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。		
効能又は効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、乾癬性関節炎、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		
薬価収載年月日	2016 年 11 月 18 日	発売年月日	2016 年 11 月 21 日
承認事項の一部変更承認年月日及びその事項	2018 年 8 月 21 日に、「用法及び用量」の追加として「投与 12 週時に効果不十分な乾癬患者に対する 2 週間隔投与の継続」の承認事項一部変更の承認を取得。 2019 年 11 月 22 日に、「効能又は効果」「用法及び用量」の追加として「強直性脊椎炎」の承認事項一部変更の承認を取得。 2020 年 9 月 25 日に、「効能又は効果」の追加として「X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」の承認事項一部変更の承認を取得。		
備考	本製品はコンビネーション製品である。 製造販売後調査等管理責任者：[redacted] 担当者：[redacted] 連絡先：TEL [redacted] FAX [redacted] E-mail [redacted]		

別紙様式2

承認時までの副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症患者、強直性脊椎炎患者及び
X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした国内外第III相臨床試験
（RHAZ試験、RHAT試験、RHAP試験、RHBP試験、RHBV試験、RHBX試験）

解析対象集団：承認用法用量に基づいてトルツを投与された日本人集団

	承認時までの状況
安全性解析対象症例数	111
副作用等の発現症例数	42
副作用等の発現割合	37.84
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）（%）
感染症および寄生虫症	16（14.41）
気管支炎	1（0.90）
蜂巣炎	1（0.90）
結膜炎	1（0.90）
毛包炎	1（0.90）
胃腸炎	1（0.90）
麦粒腫	1（0.90）
上咽頭炎	6（5.41）
爪囲炎	1（0.90）
足部白癬	1（0.90）
上気道感染	1（0.90）
白癬感染	3（2.70）
口腔ヘルペス	2（1.80）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1（0.90）
結腸癌	1（0.90）
血液およびリンパ系障害	4（3.60）
白血球減少症	2（1.80）
リンパ節症	1（0.90）
リンパ球減少症	1（0.90）
好中球減少症	1（0.90）
血小板減少症	1（0.90）
神経系障害	1（0.90）
頭痛	1（0.90）
血管障害	2（1.80）
深部静脈血栓症	1（0.90）
ほてり	1（0.90）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3（2.70）
肺塞栓症	1（0.90）
口腔咽頭痛	2（1.80）
胃腸障害	2（1.80）
下痢	1（0.90）
悪心	1（0.90）
皮膚および皮下組織障害	5（4.50）
脱毛症	1（0.90）
湿疹	1（0.90）
間擦疹	1（0.90）
そう痒症	1（0.90）
皮膚びらん	1（0.90）
一般・全身障害および投与部位の状態	20（18.02）
疲労	1（0.90）
注射部位紅斑	1（0.90）
注射部位疼痛	4（3.60）

別紙様式2

承認時までの副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症患者、強直性脊椎炎患者及び
X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした国内外第III相臨床試験
（RHAZ試験、RHAT試験、RHAP試験、RHBP試験、RHBV試験、RHBX試験）

解析対象集団：承認用法用量に基づいてトルツを投与された日本人集団

	承認時までの状況
安全性解析対象症例数	111
副作用等の発現症例数	42
副作用等の発現割合	37.84
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）（%）
注射部位反応	11（9.91）
倦怠感	1（0.90）
注射部位腫脹	3（2.70）
臨床検査	1（0.90）
結核菌群検査陽性	1（0.90）

MedDRA/J version(21.1)

別紙様式 3

使用上の注意の改訂の経緯

改訂年月	改訂内容	改訂理由
2017 年 12 月	「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」に、自己投与に関する注意喚起を追記	自主改訂：本剤の在宅自己注射が公的医療保険の保険診療として認められたことに伴う改訂
2018 年 8 月	「用法・用量に関連する使用上の注意」に、12 週以降の 2 週間隔投与に関する記載を追記	自主改訂：承認事項一部変更承認に伴う改訂
	「副作用」に、承認申請に用いた臨床試験の結果をもとに、用法・用量の一部変更承認時の記載を追記し、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度を変更	
	「その他の注意」に、新たな臨床試験の結果を追記	
2019 年 11 月	「強直性脊椎炎」の効能又は効果の追加が承認されたため、「警告」、「効能又は効果に関連する注意」及び「用法及び用量に関連する注意」に「強直性脊椎炎」に関する情報を追記	「強直性脊椎炎」の効能又は効果の追加に伴う記載の追加及び変更
	承認申請に用いた臨床試験の結果をもとに、「副作用」、「重大な副作用」及び「臨床使用に基づく情報」の記載を変更	
	「特定の背景を有する患者に関する注意」について、新記載要領に基づき、妊婦、授乳婦に対する注意事項を変更	医療用医薬品添付文書の新記載要領に基づく変更
2020 年 9 月	「X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」の効能又は効果の追加が承認されたため、「警告」及び「効能又は効果に関連する注意」に「X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」に関する情報を追記	「X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」の効能又は効果の追加に伴う改訂
	承認申請に用いた臨床試験の結果をもとに、「臨床使用に基づく情報」の記載及び「重大な副作用」の発現頻度を変更	
2021 年 6 月	「重大な副作用」に、「間質性肺炎」を追記	厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知（薬生安発 0615 第 1 号）に基づく改訂（令和 3 年 6 月 15 日付）

別紙様式 3

使用上の注意の改訂の経緯（続き）

改訂年月	改訂内容	改訂理由
2022 年 9 月	「その他の副作用」に、「食道カンジダ症」を追記	自主改訂：企業中核データシートの変更に基づく改訂

別紙様式4

医薬品リスク管理計画の実施状況

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	該当無し
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、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症） Q2W 投与継続における有効性（膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）		

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
・市販直後調査（尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症） ・市販直後調査（強直性脊椎炎） ・特定使用成績調査（長期）（尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症） ・特定使用成績調査（長期）（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎） ・製造販売後臨床試験（I1F-MC-RHBY 試験）（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）	・特定使用成績調査（長期）（尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症） ・製造販売後臨床試験（I1F-JE-RHCV 試験）（膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）	・市販直後調査（尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症） ・市販直後調査による情報提供（強直性脊椎炎） ・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

別紙様式 5

使用成績調査の概要

調査の名称：イキセキズマブ（トルツ皮下注 80 mg オートインジェクター、トルツ皮下注 80 mg シリンジ）特定使用成績調査 既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬（乾癬性関節炎）、膿疱性乾癬、及び乾癬性紅皮症患者に対する安全性及び有効性の検討（I1F-JE-RHCB）	
目的	既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象として、日常診療下での長期使用実態における本剤の安全性を確認することを主要目的とし、有効性を確認することを副次目的とした。
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、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（尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）
調査方法	連続調査方式
対象患者	本剤が投与され、かつ、以下のすべての基準を満たす患者 1. 本剤の使用経験のない患者 2. 既存治療で効果不十分な以下の疾患と診断された患者 尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
実施期間	2016 年 11 月～2022 年 9 月 （症例登録期間：2016 年 11 月～2019 年 7 月）
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（調査への協力が得られ、契約を締結した施設数）
収集症例数	809 例
安全性解析対象症例数	804 例
有効性解析対象症例数	804 例

別紙様式 5

使用成績調査の概要（続き）

備考	・実施期間：調査計画時点では症例登録期間は 2019 年 10 月まで、実施期間は 2022 年 10 月までであったが、登録症例数が調査予定症例数に達したため、2019 年 7 月末をもって登録受付を終了し、調査票の収集を 2022 年 9 月末に終了した。 ・調査の詳細な報告書：205_製造販売後調査等の報告書-1 ・実施計画書の主な変更点： 2017 年 9 月 12 日（第 6 版）：投与方法の変更 2018 年 4 月 12 日（第 7 版）：調査期間及び登録期間の変更

別紙様式 5

使用成績調査の概要（続き）

調査の名称：イキセキズマブ（トルツ皮下注 80 mg オートインジェクター、トルツ皮下注 80 mg シリンジ）特定使用成績調査 強直性脊椎炎（AS）及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA）の日本人患者を対象としたイキセキズマブの製造販売後調査（I1F-JE-B011）	
目的	既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象として、日常診療下での長期使用実態における本剤の安全性を確認することを主要目的とし、有効性を確認することを副次目的とした。
安全性検討事項	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	連続登録方式
対象患者	以下の基準をすべて満たした患者 1. 医師により強直性脊椎炎又は X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎と診断された患者 2. 調査対象疾患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	2020 年 5 月～2023 年 3 月 （症例登録期間：2020 年 5 月～2022 年 5 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（調査への協力が得られ、契約を締結した施設数）
収集症例数	39 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

使用成績調査の概要（続き）

備考	・実施期間：調査計画時点では症例登録期間を 2020 年 6 月から 2022 年 6 月まで、調査票の収集開始を 2020 年 6 月、収集終了を 2024 年 5 月としていたが、症例登録期間は 2020 年 5 月から 2022 年 5 月まで、調査票の収集を 2020 年 5 月に開始し、収集を 2023 年 3 月に終了した。 ・調査の詳細な報告書：205_製造販売後調査等の報告書-2 ・実施計画書の主な変更点： 2020 年 9 月 17 日（第 3 版）：調査対象疾患に「X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA）」を加え、全般に対象疾患に関る記載箇所について「X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA）」を追加した。

別紙様式 7

製造販売後臨床試験の概要

試験の名称：強直性脊椎炎患者及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした製造販売後臨床試験（I1F-MC-RHBY 試験）	
目的	強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者における本剤の治療効果の持続性及び安全性を評価した。
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
有効性に関する検討事項	該当なし
試験デザイン	40 週間の二重盲検、プラセボ対照、無作為化、投与中止・再投与期間を含む 104 週間の多施設共同長期延長試験
対象患者	強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者で、第 III 相臨床試験（RHBY 試験）に組み入れられた被験者のうち、継続投与される被験者
実施期間	製造販売後臨床試験に移行した日：2020 年 9 月 最後の患者の最終来院日：2021 年 5 月 なお、製造販売後臨床試験に移行した日本人 1 例は、2020 年 10 月に試験を終了している。
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	本剤 1 回 80 mg 又はプラセボを 4 週間隔で皮下投与、本剤 1 回 80 mg 又はプラセボを 2 週間隔で皮下投与する。
観察期間	最長 6 ヵ月間
予定症例数	750 例

別紙様式 7

製造販売後臨床試験の概要（続き）

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-SR16、C-SSRS 及びバイタルサインを含む有害事象を要約及び分析することによって評価する。 有効性：主要評価項目は第 2 期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を評価する。
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（Ixekizumab 投与症例：102 例、プラセボ投与症例：53 例）
備考	・総括報告書：205_製造販売後調査等の報告書-3 ・実施計画書の主な変更点： 2017 年 6 月 27 日（第 a 版）：無作為化投与中止・再投与期間に参加する被験者について、盲検解除時期の変更

別紙様式 7

製造販売後臨床試験の概要（続き）

試験の名称：膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象に、イキセキズマブの有効性及び安全性を評価する多施設共同非盲検製造販売後臨床試験（I1F-JE-RHCV 試験）	
目的	膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象として、12 週を超えてイキセキズマブ 80 mg を 2 週間隔で投与した際の有効性及び安全性を評価した。
安全性検討事項	該当なし
有効性に関する検討事項	2 週間隔投与継続における有効性
試験デザイン	多施設共同非盲検試験
対象患者	膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症の患者
実施期間	2019 年 7 月～2020 年 7 月
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	0 週時（ベースライン）に本剤 160 mg（80 mg2 本）を皮下投与し、その後、80 mg1 回を 2 週間隔で皮下投与する。
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	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 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、免疫原性など 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
安全性解析対象症例数	12 例
有効性解析対象症例数	6 例
備考	・総括報告書：205_製造販売後調査等の報告書-4

別紙様式 8

追加のリスク最小化活動の概要（その 1）

市販直後調査［尋常性乾癬、関節症性乾癬（乾癬性関節炎）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）］	
目的	トルツ皮下注 80 mg オートインジェクター及びシリンジ（以下、本剤）の「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、乾癬性紅皮症」に対する承認、及びその販売直後において、医療機関に対い確実な情報提供、注意喚起等を行い、適正使用に関する理解を促す（以下、注意喚起等）とともに、重篤な副作用、感染症又は不具合（以下、副作用等）の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施することにより、副作用等の被害を最小限にすることを主な目的とした。
安全性検討事項	-
具体的な方法	本剤を納入する予定及び納入した医療機関の医師等を対象に「納入前の説明と協力依頼」及び「納入後の定期的な協力依頼と注意喚起」を行った。また、納入前に説明が実施できない又は事前に納入が予想されなかった医療機関については、納入日又は納入を知った日から 2 週間以内を目安として、「説明及び協力依頼」を行った。 有害事象又は不具合の発生情報を入手した場合には、製造販売後安全管理業務手順書に定める手順に従った。
実施期間	2016 年 11 月 21 日（販売開始日）～2017 年 5 月 20 日
備考	-

別紙様式 8

追加のリスク最小化活動の概要（その 2）

市販直後調査（強直性脊椎炎）	
目的	本剤の新適応「強直性脊椎炎」に対し、医療機関に注意喚起等を行うとともに、重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施することにより、副作用等の被害を最小限にすることを主な目的とした。なお、新適応承認時点で既に本剤が納入されている医療機関も合わせて活動を行った。
安全性検討事項	-
具体的な方法	本剤が納入されている、または納入する予定の医療機関の医師等を対象に「納入前の説明と協力依頼」及び「納入後の定期的な協力依頼と注意喚起」を行った。また、納入前に説明が実施できない又は事前に納入が予想されなかった医療機関については、納入を知った日から概ね 2 週間以内を目安として、「協力依頼と注意喚起」を行った。 有害事象又は不具合の発生情報を入手した場合には、製造販売後安全管理業務手順書に定める手順に従った。
実施期間	2019 年 11 月 22 日（販売開始日）～2020 年 5 月 21 日
備考	-

追加のリスク最小化活動の概要（その 3）

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した。
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材配布 企業ホームページへの掲載
実施期間	販売開始時より実施中
備考	204_RMP／製造販売後調査等基本計画書-6

別紙様式 8

追加のリスク最小化活動の概要（その 4）

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、有害事象の発現また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った。
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	販売開始時より実施中
備考	-

追加のリスク最小化活動の概要（その 5）

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、理解を促した。
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（MR）から医療関係者への直接的な資材提供（適正使用ガイド）および説明 ・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）および指導 ・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	2017 年 12 月より実施中
備考	204_RMP／製造販売後調査等基本計画書-6 204_RMP／製造販売後調査等基本計画書-7 204_RMP／製造販売後調査等基本計画書-8 204_RMP／製造販売後調査等基本計画書-9

別紙様式9

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数[注1)]		重篤[注1)]		非重篤[注1)]	
	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]
合計	1023	1523	132	159	908	1364
感染症および寄生虫症	130	137	46	51	85	86
虫垂炎	1	1	1	1		
気管支炎	1	1			1	1
気管支肺アスペルギルス症	1	1	1	1		
蜂巣炎	19	19	11	11	8	8
膀胱炎	2	2			2	2
爪の皮膚糸状菌症	2	2			2	2
憩室炎	2	2	2	2		
感染性湿疹	1	1			1	1
丹毒	2	2	2	2		
毛包炎	5	5			5	5
歯肉炎	1	1			1	1
単純ヘルペス	2	2			2	2
帯状疱疹	8	8			8	8
麦粒腫	1	1			1	1
膿痂疹	1	1			1	1
感染性皮膚潰瘍	1	1			1	1
限局性感染	2	2			2	2
肺膿瘍	1	1	1	1		
壊死性筋膜炎	1	1	1	1		
骨髄炎	1	1	1	1		
外耳炎	3	3			3	3
中耳炎	3	3			3	3
爪囲炎	1	1			1	1
歯周炎	1	1			1	1
扁桃周囲膿瘍	1	1			1	1
肺炎	11	11	5	5	6	6
肺結核	1	1	1	1		
膿疱	3	3			3	3
膿疱性皮疹	1	1			1	1
後腹膜膿瘍	1	1	1	1		
敗血症	2	2	2	2		
皮下組織膿瘍	3	3			3	3
歯膿瘍	1	1			1	1
結核	2	2	1	1	1	1
外陰部腟カンジダ症	1	1			1	1
真菌性消化管感染	2	2			2	2
フサリウム感染	1	1	1	1		
β溶血性レンサ球菌感染	1	1			1	1
歯肉膿瘍	1	1			1	1
全身性真菌症	1	1			1	1
皮膚細菌感染	1	1			1	1
細菌性関節炎	4	4	4	4		
マラセチア感染	1	1			1	1
皮膚カンジダ	1	1			1	1
サイトメガロウイルス感染再燃	1	1			1	1
感染性腸炎	1	1	1	1		
細菌性肺炎	3	3	3	3		
スピロヘータ感染	1	1			1	1
ＲＳウイルス感染	1	1	1	1		
非定型マイコバクテリア感染	1	1			1	1
細菌性結膜炎	1	1			1	1
化膿	3	3	1	1	2	2
潜伏結核	2	2			2	2
細菌性腸炎	1	1	1	1		
ブドウ球菌皮膚感染	1	1	1	1		
口腔ヘルペス	3	3	1	1	2	2
咽頭膿瘍	1	1	1	1		
感染性胸水	1	1	1	1		
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1	1	1	1		
カンジダ感染	3	3	1	1	2	2
ＣＯＶＩＤ－１９	7	7	1	1	6	6
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1	1	1	1		
限局性腹膜炎	1	1	1	1		
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	30	32	24	26	6	6
結腸腺癌	1	1	1	1		
基底細胞癌	1	1	1	1		
乳癌	2	2	2	2		
再発乳癌	1	1	1	1		
喉頭扁平上皮癌	1	1	1	1		
肺腺癌第１期	1	1	1	1		

別紙様式9

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数[注1)]		重篤[注1)]		非重篤[注1)]	
	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]
肺腺癌第３期	1	1	1	1		
肺腺癌第４期	1	1	1	1		
リンパ腫	1	1	1	1		
肝転移	1	1	1	1		
骨髄異形成症候群	1	1	1	1		
膵癌	1	1	1	1		
直腸癌	1	1	1	1		
皮膚乳頭腫	2	2			2	2
皮膚有棘細胞癌	1	1	1	1		
甲状腺新生物	1	1			1	1
舌の悪性新生物、病期不明	1	1	1	1		
血管脂肪腫	1	1			1	1
前立腺癌	2	2	1	1	1	1
唾液腺新生物	1	1	1	1		
胃癌第４期	1	1	1	1		
肺新生物	1	1			1	1
転移	1	1	1	1		
遠隔転移を伴う直腸Ｓ状結腸癌	1	1	1	1		
腫瘍破裂	1	1	1	1		
膵管内乳頭粘液性腫瘍	1	1	1	1		
肝癌	1	1	1	1		
肝細胞癌	1	1	1	1		
多血球系異形成を伴う骨髄異形成症候群	1	1	1	1		
血液およびリンパ系障害	9	9			9	9
貧血	2	2			2	2
白血球減少症	1	1			1	1
リンパ節炎	1	1			1	1
リンパ節症	4	4			4	4
血小板減少症	1	1			1	1
免疫系障害	5	5			5	5
アトピー	1	1			1	1
過敏症	3	3			3	3
免疫抑制	1	1			1	1
内分泌障害	3	3	1	1	2	2
グレーブス病	1	1	1	1		
甲状腺機能亢進症	1	1			1	1
亜急性甲状腺炎	1	1			1	1
代謝および栄養障害	22	22	1	1	21	21
糖尿病	1	1			1	1
痛風	1	1			1	1
高カリウム血症	1	1			1	1
低血糖	1	1			1	1
食欲亢進	1	1			1	1
亜鉛欠乏	1	1			1	1
栄養補給障害	1	1			1	1
食欲減退	14	14	1	1	13	13
過小食	1	1			1	1
精神障害	13	16	1	1	12	15
譫妄	1	1			1	1
抑うつ気分	2	2			2	2
うつ病	3	3	1	1	2	2
不眠症	2	2			2	2
気力低下	1	1			1	1
中期不眠症	2	2			2	2
チック	1	1			1	1
精神状態変化	1	1			1	1
抑うつ症状	2	2			2	2
精神障害	1	1			1	1
神経系障害	85	95	3	3	82	92
自律神経失調	1	1			1	1
灼熱感	1	1			1	1
意識レベルの低下	1	1			1	1
浮動性めまい	25	28			25	28
体位性めまい	2	2			2	2
味覚不全	1	1			1	1
構音障害	1	1			1	1
顔面麻痺	1	1			1	1
頭部不快感	2	2			2	2
頭痛	15	15			15	15
感覚鈍麻	11	11			11	11
記憶障害	1	1			1	1
多発性硬化症	1	1	1	1		

別紙様式9

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数[注1)]		重篤[注1)]		非重篤[注1)]	
	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]
錯感覚	4	4			4	4
粘膜異常感覚	1	1			1	1
ヘルペス後神経痛	1	1			1	1
失神寸前の状態	4	4			4	4
感覚障害	3	3			3	3
傾眠	8	8			8	8
振戦	1	1			1	1
嗅覚減退	1	1			1	1
味覚障害	6	6	2	2	4	4
眼障害	28	29	2	2	26	27
眼の異常感	1	1			1	1
眼瞼炎	1	1			1	1
白内障	1	1			1	1
後天性涙腺炎	1	1			1	1
複視	1	1			1	1
眼瞼湿疹	1	1			1	1
眼瞼紅斑	4	4			4	4
眼痛	1	1			1	1
虹彩炎	1	1	1	1		
眼充血	1	1			1	1
羞明	1	1			1	1
光視症	1	1			1	1
閃輝暗点	1	1			1	1
強膜炎	1	1			1	1
眼瞼腫脹	3	3			3	3
ぶどう膜炎	3	3	1	1	2	2
硝子体浮遊物	1	1			1	1
結膜充血	1	1			1	1
眼そう痒症	3	3			3	3
眼窩周囲腫脹	1	1			1	1
耳および迷路障害	12	14			12	14
耳の障害	1	1			1	1
耳痛	1	1			1	1
耳部腫脹	2	2			2	2
乗物酔い	1	1			1	1
耳鳴	2	2			2	2
回転性めまい	5	5			5	5
聴力低下	1	1			1	1
耳不快感	1	1			1	1
心臓障害	14	14	7	7	7	7
心不全	1	1	1	1		
うっ血性心不全	2	2	2	2		
心血管障害	1	1	1	1		
心筋梗塞	2	2	2	2		
動悸	6	6			6	6
心嚢液貯留	1	1			1	1
心膜炎	1	1	1	1		
血管障害	9	9	1	1	8	8
ベーチェット症候群	1	1			1	1
末梢冷感	3	3			3	3
レイノー現象	1	1			1	1
高安動脈炎	1	1	1	1		
ほてり	2	2			2	2
内出血	1	1			1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	78	91	7	7	71	84
喘息	4	4	1	1	3	3
咳嗽	16	16			16	16
咽喉乾燥	2	2			2	2
発声障害	2	2			2	2
呼吸困難	8	8			8	8
好酸球性肺炎	2	2			2	2
鼻出血	2	2			2	2
しゃっくり	1	1			1	1
間質性肺疾患	1	1	1	1		
肺障害	2	2	1	1	1	1
鼻閉	2	2			2	2
鼻乾燥	2	2			2	2
咽頭潰瘍	1	1			1	1
胸水	1	1			1	1
胸膜炎	3	3	2	2	1	1
湿性咳嗽	3	3			3	3
肺出血	1	1			1	1

別紙様式9

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数[注1)]		重篤[注1)]		非重篤[注1)]	
	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]
肺水腫	1	1			1	1
鼻漏	12	12			12	12
くしゃみ	1	1			1	1
喀痰増加	1	1			1	1
扁桃肥大	2	2			2	2
咽頭腫瘤	1	1			1	1
上気道の炎症	6	6			6	6
鼻痛	1	1			1	1
鼻部不快感	1	1			1	1
肺腫瘤	1	1			1	1
痰貯留	1	1			1	1
喉頭障害	1	1			1	1
鼻粘膜障害	1	1			1	1
肺毒性	1	1	1	1		
肺陰影	5	5			5	5
過敏性肺臓炎	1	1	1	1		
咽頭腫脹	1	1			1	1
胃腸障害	131	161	16	19	117	142
腹部不快感	4	4			4	4
腹部膨満	1	1			1	1
腹痛	9	9			9	9
上腹部痛	4	4			4	4
口角口唇炎	3	3			3	3
アフタ性潰瘍	4	4	2	2	2	2
便習慣変化	1	1			1	1
大腸炎	2	2	1	1	1	1
便秘	2	2			2	2
下痢	37	37	2	2	35	35
出血性腸憩室	1	1	1	1		
口内乾燥	2	2			2	2
腸炎	5	5	2	2	3	3
硬便	1	1			1	1
鼓腸	1	1			1	1
食中毒	1	1	1	1		
胃潰瘍	3	3	2	2	1	1
胃腸障害	4	4	1	1	3	3
消化器痛	1	1			1	1
歯肉出血	1	1			1	1
歯肉腫脹	3	3			3	3
舌炎	1	1			1	1
血便排泄	2	2			2	2
腸管狭窄	1	1	1	1		
口腔白斑症	1	1			1	1
口唇乾燥	1	1			1	1
口唇痛	1	1			1	1
口唇腫脹	3	3			3	3
メレナ	1	1			1	1
口腔内潰瘍形成	1	1	1	1		
食道炎	1	1			1	1
口腔内不快感	3	3			3	3
膵嚢胞	1	1			1	1
急性膵炎	1	1	1	1		
唾液分泌低下	2	2			2	2
小腸閉塞	1	1	1	1		
口内炎	20	20			20	20
舌苔	1	1			1	1
舌障害	1	1			1	1
舌血腫	1	1			1	1
歯の骨性癒着	1	1			1	1
歯の障害	1	1			1	1
歯痛	2	2			2	2
嘔吐	10	10	1	1	9	9
口唇のひび割れ	1	1			1	1
舌発疹	1	1			1	1
口の錯感覚	1	1			1	1
腸出血	1	1	1	1		
胃腸の炎症	1	1	1	1		
口腔粘膜剥脱	1	1			1	1
口腔粘膜びらん	1	1			1	1
軟便	2	2			2	2
口腔腫脹	2	2			2	2
口腔粘膜のあれ	2	2			2	2

別紙様式9

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数[注1)]		重篤[注1)]		非重篤[注1)]	
	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]
肝胆道系障害	15	17	6	7	9	10
胆管結石	1	1			1	1
肝機能異常	9	9	2	2	7	7
脂肪肝	2	2	1	1	1	1
胆汁うっ滞性黄疸	1	1	1	1		
肝障害	1	1			1	1
薬物性肝障害	1	1	1	1		
胆嚢破裂	1	1	1	1		
薬物性肝障害の疑い	1	1	1	1		
皮膚および皮下組織障害	303	355	5	5	298	350
ざ瘡	6	6			6	6
脱毛症	30	31			30	31
円形脱毛症	6	6			6	6
血管浮腫	2	2			2	2
水疱	4	4			4	4
頭部粃糠疹	2	2			2	2
皮膚炎	1	1			1	1
アレルギー性皮膚炎	1	1			1	1
アトピー性皮膚炎	4	4			4	4
接触皮膚炎	1	1			1	1
薬疹	8	8			8	8
皮膚乾燥	9	9			9	9
異汗性湿疹	1	1			1	1
湿疹	32	32			32	32
紅斑	28	29			28	29
多形紅斑	1	1			1	1
結節性紅斑	1	1	1	1		
固定疹	1	1			1	1
皮下出血	2	2			2	2
毛髪変色	1	1			1	1
毛質異常	2	2			2	2
多汗症	4	4			4	4
貧毛症	1	1			1	1
陥入爪	1	1			1	1
黒子	1	1			1	1
扁平苔癬	1	1			1	1
斑	1	1			1	1
汗疹	1	1			1	1
爪の障害	3	3			3	3
神経皮膚炎	2	2			2	2
皮膚疼痛	1	1			1	1
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	1			1	1
脂肪織炎	1	1			1	1
丘疹	2	2			2	2
類天疱瘡	1	1	1	1		
痒疹	1	1			1	1
そう痒症	62	63			62	63
乾癬	36	36	1	1	35	35
膿疱性乾癬	4	4	1	1	3	3
壊疽性膿皮症	1	1			1	1
発疹	25	25			25	25
紅斑性皮疹	1	1			1	1
毛孔性皮疹	1	1			1	1
斑状皮疹	1	1			1	1
丘疹性皮疹	1	1			1	1
そう痒性皮疹	14	14			14	14
痂皮	1	1			1	1
脂漏	1	1			1	1
脂漏性皮膚炎	1	1			1	1
皮膚色素脱失	1	1			1	1
皮膚変色	3	3			3	3
皮膚びらん	1	1			1	1
皮膚剥脱	7	7			7	7
皮膚亀裂	3	3			3	3
皮膚肥厚	2	2			2	2
皮膚刺激	2	2			2	2
皮膚熱感	1	1			1	1
爪破損	4	4			4	4
掌蹠膿疱症	2	2	1	1	1	1
皮膚のつっぱり感	2	2			2	2
逆むけ	1	1			1	1
乾癬様皮膚炎	1	1			1	1

別紙様式9

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数[注1)]		重篤[注1)]		非重篤[注1)]	
	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]
手皮膚炎	1	1			1	1
色素沈着障害	1	1			1	1
蝶形皮疹	1	1			1	1
機械性蕁麻疹	1	1			1	1
指紋消失	1	1			1	1
びまん性脱毛症	1	1			1	1
皮膚症状	1	1			1	1
逆説的皮膚反応	1	1			1	1
筋骨格系および結合組織障害	93	119	5	5	88	114
強直性脊椎炎	2	2	1	1	1	1
関節痛	29	30	1	1	28	29
関節炎	1	1			1	1
関節障害	1	1			1	1
背部痛	13	14			13	14
骨障害	1	1			1	1
骨痛	1	1			1	1
側腹部痛	1	1			1	1
鼡径部痛	1	1			1	1
関節滲出液	1	1			1	1
関節硬直	3	3			3	3
筋固縮	1	1			1	1
筋痙縮	3	3			3	3
筋力低下	4	4			4	4
筋肉痛	5	5			5	5
頚部痛	1	1			1	1
骨粗鬆症	1	1			1	1
四肢痛	11	11			11	11
関節周囲炎	1	1			1	1
乾癬性関節症	10	10	1	1	9	9
シェーグレン症候群	1	1			1	1
全身性エリテマトーデス	2	2	2	2		
腱鞘炎	2	2			2	2
運動性低下	2	2			2	2
頚部腫瘤	1	1			1	1
ＳＡＰＨＯ症候群	1	1			1	1
筋骨格硬直	8	8			8	8
筋骨格不快感	2	2			2	2
脊柱変形	1	1			1	1
四肢不快感	1	1			1	1
手関節変形	1	1			1	1
軟骨疾患	2	2			2	2
多発性軟骨炎	1	1			1	1
骨変形	1	1			1	1
腎および尿路障害	7	7	3	3	4	4
排尿困難	1	1			1	1
ＩｇＡ腎症	1	1	1	1		
ループス腎炎	1	1	1	1		
蛋白尿	1	1			1	1
腎不全	1	1	1	1		
腎機能障害	2	2			2	2
妊娠、産褥および周産期の状態	2	3	1	1	1	2
稽留流産	1	1	1	1		
早産児	1	1			1	1
低出生体重児	1	1			1	1
生殖系および乳房障害	5	5			5	5
乳房腫脹	1	1			1	1
子宮頚部上皮異形成	1	1			1	1
性器潰瘍形成	1	1			1	1
不規則月経	1	1			1	1
乳頭痛	1	1			1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	190	205	9	9	181	196
無力症	7	7			7	7
胸部不快感	1	1			1	1
胸痛	1	1			1	1
悪寒	4	4			4	4
死亡	2	2	2	2		
不快感	1	1			1	1
顔面浮腫	3	3			3	3
疲労	5	5			5	5
異常感	11	12			11	12
冷感	3	3			3	3
熱感	2	2			2	2

別紙様式9

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数[注1)]		重篤[注1)]		非重篤[注1)]	
	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]
歩行障害	1	1			1	1
全身性浮腫	3	3			3	3
治癒不良	6	6			6	6
注射部位小水疱	1	1			1	1
局所反応	1	1			1	1
倦怠感	46	46			46	46
浮腫	5	5			5	5
末梢性浮腫	4	4			4	4
疼痛	8	8	1	1	7	7
発熱	43	43	3	3	40	40
突然死	1	1	1	1		
腫脹	4	4			4	4
顔面腫脹	7	7			7	7
口渇	2	2			2	2
末梢腫脹	10	10			10	10
全身健康状態悪化	1	1	1	1		
体調不良	8	8			8	8
炎症	1	1	1	1		
ポリープ	1	1			1	1
異物感	3	3			3	3
注射部位乾燥	1	1			1	1
副作用	3	3			3	3
医療機器関連損傷	1	1			1	1
投与部位紅斑	1	1			1	1
疾患	2	2			2	2
臨床検査	130	156	8	8	123	148
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	3			3	3
アミラーゼ増加	1	1			1	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	2			2	2
血中コレステロール増加	1	1			1	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1			1	1
血中クレアチニン増加	3	3			3	3
血液培養陽性	1	1	1	1		
血中ブドウ糖異常	1	1			1	1
血中ブドウ糖増加	3	3			3	3
血中乳酸脱水素酵素増加	2	2			2	2
血圧低下	3	3			3	3
血圧上昇	9	9			9	9
血中ナトリウム減少	1	1	1	1		
血中トリグリセリド増加	4	4	1	1	3	3
血中尿素増加	1	1			1	1
血中尿酸増加	1	1			1	1
体温低下	1	1			1	1
体温上昇	2	2			2	2
Ｃ－反応性蛋白増加	2	2			2	2
胸部Ｘ線異常	1	1			1	1
薬物濃度減少	1	1			1	1
好酸球数増加	8	8			8	8
フィブリンＤダイマー増加	1	1			1	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	3			3	3
グリコヘモグロビン増加	1	1	1	1		
ヘマトクリット減少	1	1			1	1
ヘモグロビン減少	2	2			2	2
ヘモグロビン増加	1	1			1	1
心拍数増加	3	3			3	3
眼圧上昇	1	1			1	1
肝機能検査異常	1	1			1	1
低比重リポ蛋白増加	2	2			2	2
好中球数増加	1	1			1	1
血小板数減少	3	3	1	1	2	2
赤血球数減少	2	2			2	2
体重減少	7	7			7	7
体重増加	14	14			14	14
白血球数減少	8	8			8	8
白血球数増加	3	3			3	3
血中β－Ｄ－グルカン増加	1	1			1	1
好酸球百分率増加	1	1			1	1
尿中蛋白陽性	1	1			1	1
胸部コンピュータ断層撮影異常	1	1			1	1
細胞診異常	1	1			1	1
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1			1	1
肺機能検査値上昇	1	1			1	1

別紙様式9

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数[注1)]		重篤[注1)]		非重篤[注1)]	
	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]
抗核抗体陽性	1	1			1	1
肝酵素上昇	1	1			1	1
血液検査異常	1	1			1	1
好酸球数異常	1	1			1	1
検査異常	1	1			1	1
肺機能検査異常	1	1			1	1
尿検査異常	1	1			1	1
ＫＬ－６増加	15	15	2	2	13	13
抗核抗体増加	3	3			3	3
ウエスト周囲径増加	1	1			1	1
ブドウ球菌検査陽性	1	1			1	1
結核菌群検査陽性	2	2			2	2
インターフェロンγ応答測定陽性	2	2			2	2
甲状腺ホルモン減少	1	1			1	1
画像検査異常	1	1			1	1
肝機能検査値上昇	7	7	1	1	6	6
単純ヘルペス検査陽性	1	1			1	1
扁平上皮癌関連抗原増加	1	1			1	1
頭部磁気共鳴画像異常	1	1			1	1
傷害、中毒および処置合併症	17	19	2	2	15	17
事故	1	1	1	1		
動物咬傷	1	1	1	1		
節足動物刺傷	1	1			1	1
角膜擦過傷	1	1			1	1
上顆炎	1	1			1	1
熱射病	1	1			1	1
損傷	1	1			1	1
爪裂離	1	1			1	1
交通事故	1	1			1	1
挫傷	1	1			1	1
注入に伴う反応	1	1			1	1
創傷	2	2			2	2
口唇損傷	1	1			1	1
皮膚裂傷	1	1			1	1
眼瞼損傷	1	1			1	1
注射に伴う反応	1	2			1	2
外傷後頚部症候群	1	1			1	1

MedDRA/J version (27.0)

注1）各副作用等の種類の「総数」「重篤」「非重篤」の「症例数」については、それぞれを計算した。「総数」の「件数」については、「重篤」と「非重篤」の和とした。

注2）同一症例において、基本語（PT）が同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。

別紙様式10

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数											
	2016年03月23日～2016年09月22日	2016年09月23日～2017年03月22日	2017年03月23日～2017年09月22日	2017年09月23日～2018年03月22日	2018年03月23日～2019年03月22日	2019年03月23日～2020年03月22日	2020年03月23日～2021年03月22日	2021年03月23日～2022年03月22日	2022年03月23日～2023年03月22日	2023年03月23日～2024年03月22日	2024年03月23日～2024年07月03日	再審査期間中の合計
感染症および寄生虫症			2	3	17	8	7	10	2	5	2	56
虫垂炎								1				1
気管支肺アスペルギルス症								1				1
蜂巣炎			1	1	6	2		1	1	1		13
憩室炎							1	1				2
喉頭蓋炎				1								1
丹毒						2						2
感染								1				1
肺膿瘍								1				1
上咽頭炎							1					1
壊死性筋膜炎								1				1
食道カンジダ症						1						1
骨髄炎					1							1
咽頭炎			1			1	1					3
肺炎				1	3					1		5
肺結核					1							1
後腹膜膿瘍							1					1
敗血症					1				1			2
結核											1	1
フサリウム感染								1				1
細菌性関節炎					3						1	4
感染性腸炎					1							1
細菌感染							1					1
細菌性肺炎					2	1						3
ＲＳウイルス感染					1							1
化膿							1					1
細菌性腸炎							1					1
ブドウ球菌皮膚感染										1		1
口腔ヘルペス								1				1
咽頭膿瘍							1					1
感染性胸水								1				1
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎										1		1
カンジダ感染						1						1
ＣＯＶＩＤ－１９										1		1
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎								1				1
限局性腹膜炎								1				1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				2	5	5	3	3		5	1	24
結腸腺癌						1						1
基底細胞癌							1					1
乳癌										2		2
再発乳癌					1							1
喉頭扁平上皮癌						1						1
肺腺癌第１期							1					1
肺腺癌第３期				1								1
肺腺癌第４期							1					1
リンパ腫								1				1
肝転移					1							1
骨髄異形成症候群								1				1
膵癌											1	1
直腸癌					1							1
皮膚有棘細胞癌										1		1
舌の悪性新生物、病期不明						1						1
前立腺癌								1				1
唾液腺新生物					1							1
胃癌第４期						1						1

別紙様式10

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数											
	2016年03月23日～2016年09月22日	2016年09月23日～2017年03月22日	2017年03月23日～2017年09月22日	2017年09月23日～2018年03月22日	2018年03月23日～2019年03月22日	2019年03月23日～2020年03月22日	2020年03月23日～2021年03月22日	2021年03月23日～2022年03月22日	2022年03月23日～2023年03月22日	2023年03月23日～2024年03月22日	2024年03月23日～2024年07月03日	再審査期間中の合計
転移					1							1
遠隔転移を伴う直腸Ｓ状結腸癌					1							1
腫瘍破裂						1						1
膵管内乳頭粘液性腫瘍										1		1
肝癌				1								1
肝細胞癌					1							1
多血球系異形成を伴う骨髄異形成症候群										1		1
免疫系障害				2	1	2				1		6
アナフィラキシー反応						1				1		2
アナフィラキシーショック				2		1						3
薬物過敏症					1							1
内分泌障害						1						1
グレーブス病						1						1
代謝および栄養障害				1								1
食欲減退				1								1
精神障害						1						1
うつ病						1						1
神経系障害					1			1		1		3
多発性硬化症								1				1
味覚障害					1					1		2
眼障害								1		1		2
虹彩炎										1		1
ぶどう膜炎								1				1
心臓障害						2			1	2	2	7
心不全										1		1
うっ血性心不全										1	1	2
心血管障害						1						1
心筋梗塞									1		1	2
心膜炎						1						1
血管障害										1		1
高安動脈炎										1		1
呼吸器、胸郭および縦隔障害				2	5	2	5	1	1	1	3	20
喘息					1							1
特発性肺線維症				1								1
間質性肺疾患				1	2	1	3	1	1	1	2	12
肺障害							1					1
胸膜炎						1	1					2
肺毒性											1	1
口腔咽頭痛					1							1
過敏性肺臓炎					1							1
胃腸障害			1	2	2	1	4	2	2	10	1	25
アフタ性潰瘍										2		2
大腸炎				1								1
潰瘍性大腸炎					1		1			3		5
下痢				1			1					2
出血性腸憩室										1		1
腸炎						1			1			2
食中毒											1	1
胃潰瘍					1			1				2
胃腸障害										1		1
炎症性腸疾患			1				2		1			4
腸管狭窄										1		1
口腔内潰瘍形成										1		1
急性膵炎								1				1
小腸閉塞										1		1
嘔吐				1								1

別紙様式10

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数											
	2016年03月23日～2016年09月22日	2016年09月23日～2017年03月22日	2017年03月23日～2017年09月22日	2017年09月23日～2018年03月22日	2018年03月23日～2019年03月22日	2019年03月23日～2020年03月22日	2020年03月23日～2021年03月22日	2021年03月23日～2022年03月22日	2022年03月23日～2023年03月22日	2023年03月23日～2024年03月22日	2024年03月23日～2024年07月03日	再審査期間中の合計
腸出血										1		1
胃腸の炎症										1		1
肝胆道系障害				1		1				3	1	6
肝機能異常				1						1		2
脂肪肝				1								1
胆汁うっ滞性黄疸											1	1
薬物性肝障害						1						1
胆嚢破裂										1		1
薬物性肝障害の疑い										1		1
皮膚および皮下組織障害				1			1		2	3		7
結節性紅斑										1		1
類天疱瘡									1			1
乾癬							1					1
膿疱性乾癬										1		1
蕁麻疹				1						1		2
掌蹠膿疱症									1			1
筋骨格系および結合組織障害					2		1			2		5
強直性脊椎炎										1		1
関節痛					1							1
乾癬性関節症					1							1
全身性エリテマトーデス							1			1		2
腎および尿路障害			1					1		1		3
ＩｇＡ腎症			1									1
ループス腎炎										1		1
腎不全								1				1
妊娠、産褥および周産期の状態						1						1
稽留流産						1						1
一般・全身障害および投与部位の状態				1	2	2	2	1		1		9
死亡						1	1					2
疼痛					1							1
発熱						1	1			1		3
突然死								1				1
全身健康状態悪化				1								1
炎症					1							1
臨床検査				1	2	2	1			2		8
血液培養陽性										1		1
血中ナトリウム減少							1					1
血中トリグリセリド増加						1						1
グリコヘモグロビン増加				1								1
血小板数減少					1							1
ＫＬ－６増加					1	1						2
肝機能検査値上昇										1		1
傷害、中毒および処置合併症							1	1				2
事故							1					1
動物咬傷								1				1
出荷数量 80 mg オートインジェクター（個装箱数） 80 mg シリンジ（個装箱数）	—注)											

MedDRA/J version (27.0)

注）第1回の調査単位期間終了時点で日本では未発売

別紙様式12(1)

追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況

調査名：イキセキズマブ（トルツ皮下注80 mgオートインジェクター、トルツ皮下注80 mgシリンジ）特定使用成績調査
既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬（乾癬性関節炎）、膿疱性乾癬、及び乾癬性紅皮症患者に対する安全性及び有効性の検討（I1F-JE-RHCB）

解析対象集団：安全性評価対象症例

安全性解析対象症例数	804例	
安全性検討事項	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※1	7 (0.87)	0 (0.00)
重篤な過敏症反応※2	5 (0.62)	0 (0.00)
好中球数減少※3	0 (0.00)	2 (0.25)
炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）※4	0 (0.00)	0 (0.00)
重要な潜在的リスク	－	－
悪性腫瘍※5	1 (0.12)	1 (0.12)
間質性肺炎※6	3 (0.37)	2 (0.25)

MedDRA/J version （25.1）

※1 ： MedDRA SOC 感染症および寄生虫症かつ重篤な事象

※2 ： MedDRA SMQ 過敏症/アナフィラキシー反応/血管浮腫（広域、狭域）に包含されるPTかつ重篤な事象

※3 ： MedDRA SMQ 造血障害による白血球減少症（広域、狭域）に包含されるPT

※4 ： MedDRA 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

※5 ： MedDRA SMQ 悪性または詳細不明の腫瘍（広域、狭域）に包含されるPT

※6 ： MedDRA SMQ 間質性肺疾患（狭域）に包含されるPT
及びMedDRA 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

別紙様式12(2)

追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況

調査名：イキセキズマブ（トルツ皮下注80 mgオートインジェクター、トルツ皮下注80 mgシリンジ）特定使用成績調査
強直性脊椎炎（AS）及びX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA）の日本人患者を対象とした
イキセキズマブの製造販売後調査（I1F-JE-B011）

解析対象集団：安全性評価対象症例

安全性解析対象症例数	39	
安全性検討事項	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	－	－
炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）※1	0 (0.0%)	0 (0.0%)

※1：MedDRA PT「炎症性腸疾患」　MedDRA/J version(26.1)
MedDRA PT「クローン病」
MedDRA PT「急性出血性潰瘍性大腸炎」
MedDRA PT「潰瘍性大腸炎」
MedDRA PT「潰瘍性直腸炎」

安全性検討事項ごとのリスクの定義

重要な特定されたリスク		リスクの定義
	炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）	Inflammatory bowel disease（PTコード：10021972）
		Crohn’s disease（PTコード：10011401）
		Acute haemorrhagic ulcerative colitis（PTコード：10075634）
		Colitis ulcerative（PTコード：10009900）
		Proctitis ulcerative（PTコード：10036783）

別紙様式12(3)

追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況

試験名： 強直性脊椎炎患者及びX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした製造販売後臨床試験（I1F-MC-RHBY試験）

解析対象集団：日本でのX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を適応としたイキセキズマブの
製造販売承認時に試験を継続している日本人患者集団

安全性解析対象症例数	1 例	
安全性検討事項	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※1	0 (0.00%)	0 (0.00%)
重篤な過敏症反応※2	0 (0.00%)	0 (0.00%)
好中球数減少※3	0 (0.00%)	0 (0.00%)
炎症性腸疾患※4 （クローン病及び潰瘍性大腸炎）	0 (0.00%)	0 (0.00%)
重要な潜在的リスク	－	－
悪性腫瘍※5	0 (0.00%)	0 (0.00%)
免疫原性※6 （ADA陽性例における過敏症反応）	0 (NA)※7	0 (NA)※7

MedDRA/J version (24.0)

※1 MedDRA SOC 「感染症および寄生虫症」に包含されるPTであり、かつ重篤な事象
※2 MedDRA SMQ 「過敏症」、「アナフィラキシー反応」、「血管浮腫」に包含されるPTであり、かつ重篤な事象
※3 MedDRA SMQ 「造血障害による白血球減少症」に包含されるPT
※4 MedDRA 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」を含む
※5 MedDRA SMQ 「悪性または詳細不明の腫瘍」（「血液学的悪性腫瘍」及び「非血液学的悪性腫瘍」を含めた下位SMQ「悪性腫瘍」、「悪性度不明の血液学的腫瘍」及び「悪性度不明の非血液学的腫瘍」を含めた下位SMQ「悪性度不明の腫瘍」を含む）に包含されるPT
※6 MedDRA SMQ 「過敏症」、「アナフィラキシー反応」、「血管浮腫」に包含されるPT
※7 分母はADA陽性例（N=0）として過敏症反応発現割合を集計した。

別紙様式 13

外国措置報告の状況

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA 識別番号	種類
企業中核データシート（Core Data Sheet：CDS）の「C.4 Special Warnings and Special Precautions for Use」及び「C.8 Undesirable Effect」の項にアナフィラキシーに関する情報が追記された。	アメリカ	Eli Lilly & Company. Ixekizumab ：Core Labelling Update（[redacted]-[redacted]-20[redacted]）. Core Labelling Update：Ixekizumab 20[redacted]: 1-6. 非公表	DG-16000976	安全性
CDS の改訂を受け、USPI の「5.3 Hypersensitivity」及び「6.3 Postmarketing Experience」の項にアナフィラキシーに関する情報が追記された。	アメリカ	Eli Lilly & Company. Change to GOLD US Labeling Listing: TALTZ. TALTZ：Change to GOLD US Labeling Listing 2017: 1-9. 公表	DG-16001153	安全性
米国 FDA からの要請による製造販売後の集積状況などをもとにした評価結果に基づき、CDS の「C.8 Undesirable Effect」の項目に、「食道カンジダ症」が追記された。	アメリカ	Eli Lilly & Company. Company core data sheet： 20[redacted]. 非公表	DG-22000262	安全性

別紙様式15(1)

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査名：イキセキズマブ（トルツ皮下注80 mgオートインジェクター、トルツ皮下注80 mgシリンジ）特定使用成績調査
既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬（乾癬性関節炎）、 膿疱性乾癬、及び
乾癬性紅皮症患者に対する安全性及び有効性の検討（I1F-JE-RHCB）

解析対象集団：安全性評価対象症例

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	804	
副作用等の発現症例数	135	
副作用等の発現割合	16.79	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）（%）	
感染症および寄生虫症	55	(6.84)
体部白癬	3	(0.37)
気管支炎	1	(0.12)
蜂巣炎	4	(0.50)
膀胱炎	1	(0.12)
爪の皮膚糸状菌症	2	(0.25)
毛包炎	2	(0.25)
単純ヘルペス	1	(0.12)
帯状疱疹	2	(0.25)
膿痂疹	1	(0.12)
インフルエンザ	1	(0.12)
上咽頭炎	11	(1.37)
食道カンジダ症	2	(0.25)
口腔カンジダ症	7	(0.87)
中耳炎	2	(0.25)
歯周炎	1	(0.12)
咽頭炎	2	(0.25)
肺炎	4	(0.50)
肺結核	1	(0.12)
鼻炎	1	(0.12)
敗血症	1	(0.12)
副鼻腔炎	1	(0.12)
皮下組織膿瘍	1	(0.12)
足部白癬	5	(0.62)
扁桃炎	1	(0.12)
上気道感染	2	(0.25)
外陰部腟カンジダ症	1	(0.12)
皮膚細菌感染	1	(0.12)
皮膚カンジダ	1	(0.12)
感染性腸炎	1	(0.12)
細菌性肺炎	3	(0.37)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3	(0.37)
喉頭扁平上皮癌	1	(0.12)
皮膚乳頭腫	1	(0.12)
甲状腺新生物	1	(0.12)
血液およびリンパ系障害	1	(0.12)
リンパ節症	1	(0.12)
免疫系障害	3	(0.37)
アナフィラキシー反応	1	(0.12)
薬物過敏症	1	(0.12)
過敏症	1	(0.12)

別紙様式15(1)

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査名：イキセキズマブ（トルツ皮下注80 mgオートインジェクター、トルツ皮下注80 mgシリンジ）特定使用成績調査
既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬（乾癬性関節炎）、 膿疱性乾癬、及び
乾癬性紅皮症患者に対する安全性及び有効性の検討（I1F-JE-RHCB）

解析対象集団：安全性評価対象症例

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	804	
副作用等の発現症例数	135	
副作用等の発現割合	16.79	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）（%）	
神経系障害	4	(0.50)
浮動性めまい	1	(0.12)
構音障害	1	(0.12)
ヘルペス後神経痛	1	(0.12)
傾眠	1	(0.12)
眼障害	1	(0.12)
眼瞼紅斑	1	(0.12)
心臓障害	1	(0.12)
心血管障害	1	(0.12)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	(1.37)
咳嗽	1	(0.12)
間質性肺疾患	4	(0.50)
上気道の炎症	3	(0.37)
口腔咽頭不快感	1	(0.12)
口腔咽頭痛	1	(0.12)
過敏性肺臓炎	1	(0.12)
胃腸障害	6	(0.75)
下痢	4	(0.50)
血便排泄	1	(0.12)
膵嚢胞	1	(0.12)
嘔吐	2	(0.25)
肝胆道系障害	3	(0.37)
肝機能異常	2	(0.25)
肝障害	1	(0.12)
皮膚および皮下組織障害	24	(2.99)
血管浮腫	1	(0.12)
アトピー性皮膚炎	1	(0.12)
薬疹	1	(0.12)
湿疹	8	(1.00)
紅斑	4	(0.50)
脂肪織炎	1	(0.12)
そう痒症	5	(0.62)
毛孔性皮疹	1	(0.12)
脂漏性皮膚炎	1	(0.12)
皮膚剥脱	1	(0.12)
蕁麻疹	3	(0.37)
筋骨格系および結合組織障害	3	(0.37)
関節痛	1	(0.12)
背部痛	1	(0.12)
筋肉痛	1	(0.12)

別紙様式15(1)

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査名：イキセキズマブ（トルツ皮下注80 mgオートインジェクター、トルツ皮下注80 mgシリンジ）特定使用成績調査
既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬（乾癬性関節炎）、 膿疱性乾癬、及び
乾癬性紅皮症患者に対する安全性及び有効性の検討（I1F-JE-RHCB）

解析対象集団：安全性評価対象症例

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	804	
副作用等の発現症例数	135	
副作用等の発現割合	16.79	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）（%）	
腎および尿路障害	1	(0.12)
腎機能障害	1	(0.12)
一般・全身障害および投与部位の状態	30	(3.73)
胸痛	1	(0.12)
注射部位紅斑	5	(0.62)
注射部位疼痛	5	(0.62)
注射部位そう痒感	1	(0.12)
注射部位反応	15	(1.87)
倦怠感	1	(0.12)
末梢性浮腫	1	(0.12)
発熱	1	(0.12)
顔面腫脹	1	(0.12)
注射部位腫脹	1	(0.12)
臨床検査	16	(1.99)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.25)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.25)
血中ブドウ糖増加	1	(0.12)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.12)
好酸球数増加	2	(0.25)
ヘモグロビン増加	1	(0.12)
好中球数減少	2	(0.25)
体重減少	1	(0.12)
肝酵素上昇	1	(0.12)
ＫＬ－６増加	6	(0.75)
結核菌群検査陽性	1	(0.12)
傷害、中毒および処置合併症	2	(0.25)
上顆炎	1	(0.12)
注射に伴う反応	1	(0.12)

副作用は「ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Ver.25.1」に基づき分類した。

別紙様式15(2)

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査名：イキセキズマブ（トルツ皮下注80 mgオートインジェクター、トルツ皮下注80 mgシリンジ）特定使用成績調査
強直性脊椎炎（AS）及びX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA）の
日本人患者を対象としたイキセキズマブの製造販売後調査（I1F-JE-B011）

解析対象集団：安全性評価対象症例

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	39
副作用等の発現症例数	4
副作用等の発現割合	10.3%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）
感染症および寄生虫症	2 (5.1%)
咽頭炎	2 (5.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (5.1%)
注射部位疼痛	1 (2.6%)
注射部位反応	1 (2.6%)

注：同一症例で同一PTを複数発現している場合は1例にまとめる。　MedDRA/J version(26.1)

別紙様式15(3)

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

試験名：強直性脊椎炎患者及びX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした製造販売後臨床試験
（I1F-MC-RHBY試験）

解析対象集団：日本でのX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を適応とした
イキセキズマブの製造販売承認時に試験を継続している日本人患者集団

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	1
副作用等の発現症例数	0
副作用等の発現割合	0.00
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）

MedDRA/J version(23.1)

※解析対象となる１例は、導入期間（第1期）でイキセキズマブ80 mg Q2W群、盲検無作為化投与
中止・再投与期間を含む延長期間（第2期）でイキセキズマブ80 mg Q2W群に割り付けられた。

別紙様式15(4)

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

試験名：膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象とした製造販売後臨床試験（I1F-JE-RHCV試験）

解析対象集団：安全性評価対象症例

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	12
副作用等の発現症例数	1
副作用等の発現割合	8.33%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1（8.33%）
上気道の炎症	1（8.33%）

MedDRA/J version（23.0）