

トルツ®皮下注 80mg オートインジェクター
トルツ®皮下注 80mg シリンジTaltz® Subcutaneous Injection Autoinjectors
Taltz® Subcutaneous Injection Syringes

生物由来製品

劇薬

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

	オートインジェクター	シリンジ
承認番号	22800AMX00440	22800AMX00439
販売開始	2016年11月	

1. 警告

1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用すること。

本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。[2.2、8.1、8.2、8.5、9.1.2、15.1.2参照]

1.2 重篤な感染症

ウイルス、細菌及び真菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[2.1、9.1.1、11.1.1参照]

1.3 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分に勘案すること。[5.1-5.3参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 重篤な感染症の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
[1.2、9.1.1、11.1.1参照]
- 2.2 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
[1.1、8.2、9.1.2参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴を有する患者

****3. 組成・性状****3.1 組成**

販売名	トルツ皮下注80mg オートインジェクター	トルツ皮下注80mg シリンジ
有効成分	1シリンジ中 イクセキズマブ (遺伝子組換え) 80mg	
添加剤	精製白糖 80mg ポリソルベート80 0.3mg 水酸化ナトリウム 適量	

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	トルツ皮下注80mg オートインジェクター	トルツ皮下注80mg シリンジ
性状・剤形	無色～微黄色の澄明な液(注射剤)	
pH	5.2～6.2	
浸透圧比 (生理食塩液に對する比)	約1	

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

- 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
- 強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

5. 効能又は効果に関連する注意

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。

- ・光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者
- ・難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者

[1.3参照]

〈強直性脊椎炎〉

5.2 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.3参照]

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

5.3 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。
[1.3参照]

6. 用法及び用量

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

通常、成人にはイクセキズマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを皮下投与し、2週後から12週後までは1回80mgを2週間隔で皮下投与し、以降は1回80mgを4週間隔で皮下投与する。なお、12週時点で効果不十分な場合には、1回80mgを2週間隔で皮下投与できる。

〈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、成人にはイクセキズマブ（遺伝子組換え）として1回80mgを4週間隔で皮下投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤による治療反応は、通常投与開始から20週以内に得られる。20週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

7.2 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

7.3 投与開始から12週以降に2週間隔投与で治療反応が得られた場合は、4週間隔投与への変更を検討すること。なお、4週間隔投与へ変更後に効果不十分となった患者に対する投与間隔短縮の有効性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、9.1.1参照]

- 8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加えインターフェロング遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。[1.1、2.2、9.1.2参照]
- 8.3 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。
- 8.4 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。
- 8.5 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.2参照]
- 8.6 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。更に、オートインジェクター又はシリンジの安全な廃棄方法に関する指導を行い、使用済みのオートインジェクター又はシリンジを廃棄する容器等を提供すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

症状を悪化させるおそれがある。[1.2、2.1、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[8.2参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。[1.1、2.2、8.2参照]

- 胸部画像検査で陈旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- インターフェロング遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 炎症性腸疾患の患者

炎症性腸疾患（クローン病や潰瘍性大腸炎）の患者に投与する場合は観察を十分に行うこと。症状を悪化させるおそれがある。[11.1.4参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胎児・出生児に毒性及び催奇形性は認められなかった。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトの乳汁への移行や授乳された乳児の血液中への移行の有無は不明であるが、カニクイザルでは乳汁への移行が認められた。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症（0.4%）

ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。重篤な感染症が発症した場合には、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。[1.2、2.1、9.1.1参照]

11.1.2 重篤な過敏症反応（0.1%）

アナフィラキシー（血管浮腫、蕁麻疹等）等の重篤な過敏症反応があらわれることがある。

11.1.3 好中球数減少（0.6%）

11.1.4 炎症性腸疾患（0.4%）

[9.1.3参照]

11.1.5 間質性肺炎（頻度不明）

間質性肺炎が報告されているので、咳嗽、呼吸困難、発熱等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
** 感染症		上気道感染(鼻咽頭炎、上気道感染)、白癬感染	口腔カンジダ症、鼻炎、結膜炎、インフルエンザ、食道カンジダ症
呼吸器			口腔咽頭痛
消化器			悪心
皮膚			蕁麻疹
注射部位	注射部位反応(注射部位紅斑、注射部位疼痛等)		

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

投与30分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温に戻しておくことが望ましい。

14.2 薬剤投与時の注意

投与時は以下の点に注意すること。

- 注射部位は、大腿部、腹部又は上腕部が望ましい。同じ部位の中で繰り返し注射する場合、毎回注射する箇所を変更すること。また、皮膚が敏感な部位、傷、発赤、硬結がある部位、乾癬の部位には注射しないこと。
- 本剤は1回使用の製剤であり、再利用しないこと。
- 160mgを投与する場合は80mgオートインジェクター又はシリンジを2本皮下投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 免疫原性

(1) 乾癬患者を対象とした第III相臨床試験において、80mgを2週間隔で投与した12週までに患者の9.0%（103/1150例）に抗イキセキズマブ抗体が認められた。また、12週までイキセキズマブを投与され、レスポナー（12週時にsPGAスコアが0又は1の患者）と判断された患者のうち、再割り付け後、12週以降に80mgを4週間隔で投与した患者の17.3%（57/330例）に抗イキセキズマブ抗体が認められた。イキセキズマブを投与された患者の約1%（25/2293例）に中和抗体が確認され、イキセキズマブ血中濃度の低下及び効果の減弱との関連が認められた。

(2) 日本人の乾癬患者を対象とした長期投与試験において、抗イクセキズマブ抗体は12週までには認められず、12週以降に患者の11.0% (10/91例) に認められたが、中和抗体は確認されなかった。

(3) 乾癬患者を対象とした第III相臨床試験において、80mgを2週間隔で投与した52週までに患者の13.9% (84/606例) に抗イクセキズマブ抗体が認められた。イクセキズマブを投与された患者の約1% (6/606例) に中和抗体が確認され、イクセキズマブ血中濃度の低下傾向が認められた。

(4) 強直性脊椎炎患者を対象とした第III相臨床試験において、80mgを4週間隔で投与した16週までに患者の5.2% (10/194例) に抗イクセキズマブ抗体が認められた。1.5% (3/194例) に中和抗体が確認され、イクセキズマブ血中濃度の低下傾向が認められた。

(5) 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第III相臨床試験において、80mgを4週間隔で投与した52週までに患者の8.9% (5/56例) に抗イクセキズマブ抗体が認められた。中和抗体は確認されなかったが、母集団薬物動態解析より、抗イクセキズマブ抗体陽性例においてイクセキズマブ血中濃度の低下傾向が認められた。

15.1.2 悪性腫瘍発現頻度

(1) 乾癬患者を対象とした国際共同試験の併合解析の結果 (延べ投与例数:4204例、総曝露期間:4729.7人年)、本剤投与群において、悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く、以下同様) の発現率は、0.5/100人年 (発現割合:0.5%、23/4204例) であった。悪性腫瘍の発現率は、一般の乾癬患者で報告されている発現率 (1.14/100人年 [95%信頼区間:1.07, 1.20]) と同程度であった¹⁾。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.5/100人年 (発現割合:0.5%、23/4204例) であった。

(2) 強直性脊椎炎患者を対象とした国際共同試験の併合解析の結果 (延べ投与例数:641例、総曝露期間:749.6人年)、本剤投与群において、悪性腫瘍の発現率は、0.4/100人年 (発現割合:0.5%、3/641例) であった。悪性腫瘍の発現率は、一般の脊椎関節炎患者で報告されている発現率 (1.05/100人年 [95%信頼区間:0.94, 1.17]) と同程度であった²⁾。非黒色腫皮膚癌の発現は認められなかった。

(3) 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際共同試験の本剤投与群 (198例、総曝露期間:143.5人年) において、悪性腫瘍の発現は認められなかった。

[1.1、8.5参照]

15.1.3 尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症において、免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

外国人乾癬患者に本剤160mg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中濃度推移及び薬物動態パラメータを図1及び表1に示す。外国人乾癬患者に本剤160mgを皮下投与したとき、血中イクセキズマブ濃度は約4日で最高値に達した³⁾。

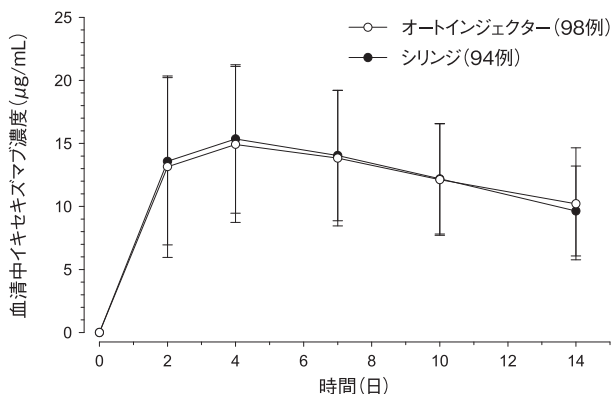


図1) 外国人乾癬患者に本剤160mgをオートインジェクター又はシリンジで単回皮下投与したときの血中濃度推移 (平均値±標準偏差)

表1) 外国人乾癬患者にイクセキズマブ160mg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 _{1.4days} (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 _(0-14days) (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)

16.1.2 反復投与

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

表2) 日本人乾癬患者におけるイクセキズマブ濃度

乾癬の病型	C _{pre}		
	2週C _{pre}	12週C _{pre}	52週C _{pre}
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]

C_{pre}: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160mgを開始用量とし、2週目より80mg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⁵⁾。

強直性脊椎炎患者 (42例) に本剤80mg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⁶⁾。

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80mg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⁷⁾。

16.1.3 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0.0161L/hr、分布容積は7.11L、半減期は約13日と推定された⁸⁾。局面型皮疹を有する乾癬患者に本剤の160mgを開始用量とし、2週目より80mg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3のとおりであった⁹⁾。

表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 _(0-14days) (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)

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症)

17.1.1 国際共同第III相二重盲検比較試験 (UNCOVER-1)

中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者1296例 (局面型皮疹の病変が体表面積 (BSA) の10%以上、かつPASIスコアが12以上。日本人33例、うち尋常性乾癬30例、関節症性乾癬患者3例を含む) を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又はイクセキズマブ (遺伝子組換え) 160mgを初回に投与し、その後は80mgを2週間隔又は4週間隔^{注4)} で皮下投与した (導入投与期間:0~12週時)。導入投与期間 (0~12週時) でイクセキズマブを投与され、レスポnder (12週時にsPGAスコアが0又は1の被験者) と判断された患者を、12週時にイクセキズマブ80mg 4週間隔投与群、80mg 12週間隔投与群^{注4)}、プラセボ投与群のいずれかに1:1:1の比率で再無作為化し投与した (維持投与期間:12~60週時)。

12週後のPASIスコアがベースラインから75%以上、90%以上又は100%改善した患者の割合 (以下、それぞれPASI 75、PASI 90、PASI 100) を表1に示す。本剤投与群における12週後のPASI 75、PASI 90及びPASI 100は、プラセボ投与群に比べて統計的に有意に高かった。再割り付け群の60週後のPASI 75、PASI 90及びPASI 100についても、同様の結果が認められた (表2参照) ^{10),11)}。

表1) 12週後のPASI 75、90、100達成率^{注1)}

		本剤2週間隔投与	本剤4週間隔投与 ^{注4)}	プラセボ	プラセボとの差 [95%信頼区間] p値 ^{注2)}	
					2週間隔投与	4週間隔投与
全体集団	PASI 75	89.1% (386/433例)	82.6% (357/432例)	3.9% (17/431例)	85.2% [81.7%, 88.7%] <0.001	78.7% [74.7%, 82.7%] <0.001
	PASI 90	70.9% (307/433例)	64.6% (279/432例)	0.5% (2/431例)	70.4% [66.1%, 74.8%] <0.001	64.1% [59.6%, 68.7%] <0.001
	PASI 100	35.3% (153/433例)	33.6% (145/432例)	0% (0/431例)	35.3% [30.8%, 39.8%] <0.001 ^{注3)}	33.6% [29.1%, 38.0%] <0.001 ^{注3)}
日本人集団	PASI 75	100% (8/8例)	75.0% (9/12例)	0% (0/13例)	100% [100%, 100%] —	75.0% [50.5%, 99.5%] —
	PASI 90	75.0% (6/8例)	58.3% (7/12例)	0% (0/13例)	75.0% [45.0%, 100%] —	58.3% [30.4%, 86.2%] —
	PASI 100	37.5% (3/8例)	33.3% (4/12例)	0% (0/13例)	37.5% [4.0%, 71.0%] —	33.3% [6.7%, 60.0%] —

注1) PASIにおける欠測値は、ノンレスポンドーとして取り扱った (Non-responder imputation, NRI)。

注2) 投与群、地域、生物製剤以外の全身療法による治療歴 (効果不十分、不耐又は禁忌となった治療が3種類以上・3種類未満) 及び体重 (100kg以上・100kg未満) を説明変数としたロジスティック回帰モデル (全体集団のみ)

注3) ロジスティック回帰モデルでp値が計算不能であったため、Fisherの直接確率計算を用いた。

注4) 本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症における承認用法及び用量は、「通常、成人にはイキセキズマブ (遺伝子組換え) として初回に160mgを皮下投与し、2週後から12週後までは1回80mgを2週間隔で皮下投与し、以降は1回80mgを4週間隔で皮下投与する。なお、12週時点で効果不十分な場合には、1回80mgを2週間隔で皮下投与できる。」である。

表2) 60週後のPASI 75、90、100達成率^{注5)}

		本剤4週間隔投与	プラセボ	プラセボとの差 [95%信頼区間]	
				4週間隔投与	
全体集団	PASI 75	77.7% (178/229例)	8.8% (20/226例)	68.9% [62.3%, 75.4%]	
	PASI 90	70.7% (162/229例)	4.4% (10/226例)	66.3% [59.8%, 72.8%]	
	PASI 100	52.0% (119/229例)	2.7% (6/226例)	49.3% [42.5%, 56.1%]	
日本人集団	PASI 75	100% (5/5例)	16.7% (1/6例)	83.3% [53.5%, 100%]	
	PASI 90	100% (5/5例)	16.7% (1/6例)	83.3% [53.5%, 100%]	
	PASI 100	60.0% (3/5例)	0% (0/6例)	60.0% [17.1%, 100%]	

注5) PASIにおける欠測値は、ノンレスポンドーとして取り扱った (Non-responder imputation, NRI)。

導入投与期間における有害事象の発現頻度は、本剤2週間隔投与及びプラセボでそれぞれ59.4%及び48.7%、重篤な有害事象の発現頻度はそれぞれ1.4%及び1.2%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度はそれぞれ2.3%及び1.4%であった。本剤2週間隔投与における主な副作用は、注射部位反応40例 (9.2%)、注射部位紅斑27例 (6.2%)であった。

表3) 導入投与期間における有害事象の発現頻度

	本剤2週間隔投与	プラセボ
有害事象の発現頻度	59.4% (257/433例)	48.7% (210/431例)
重篤な有害事象の発現頻度	1.4% (6/433例)	1.2% (5/431例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	2.3% (10/433例)	1.4% (6/431例)

維持投与期間における本剤2週間隔投与/本剤4週間隔投与の有害事象の発現頻度は79.8%、重篤な有害事象の発現頻度は5.9%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は3.4%であった。主な副作用は、鼻咽頭炎7例 (5.9%)、注射部位反応4例 (3.4%)であった。

表4) 維持投与期間における有害事象の発現頻度

	本剤2週間隔投与/本剤4週間隔投与
有害事象の発現頻度	79.8% (95/119例)
重篤な有害事象の発現頻度	5.9% (7/119例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	3.4% (4/119例)

17.1.2 国際共同第III相二重盲検比較試験 (IXORA-P)

中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者1227例 (局面型皮疹の病変が体表面積 (BSA) の10%以上、かつPASIスコアが12以上。うち、関節症性乾癬患者210例、日本人乾癬患者16例を含む) を対象とした二重盲検比較試験を実施した。イキセキズマブ (遺伝子組換え) 160mgを初回に投与し、その後は80mgを2週間隔、4週間隔、又は2週間隔への投与間隔短縮が可能な4週間隔で皮下投与した (治験薬投与期間:0~52週)。

本剤2週間隔投与群における52週後のsPGAスコアが0又は1である患者の割合 (以下、sPGA (0又は1))、PASI 75、PASI 90及びPASI 100を表5に示す^{注2)}。

表5) 52週後の各評価指標の達成率^{注6)}

	sPGA(0又は1)	PASI 75	PASI 90	PASI 100
本剤2週間隔投与	78.6% (480/611例)	85.9% (525/611例)	79.5% (486/611例)	59.7% (365/611例)

注6) sPGA (0又は1)、PASIにおける欠測値は、ノンレスポンドーとして取り扱った (Non-responder imputation, NRI)。

12週時でノンレスポンドー (sPGAスコアが2以上の被験者) と判断された患者の本剤2週間隔投与群におけるsPGA (0又は1)、PASI 75、PASI 90及びPASI 100達成率を表6に示す^{注3)}。

表6) 12週時でノンレスポンドーと判断された患者の各評価指標の達成率 (本剤2週間隔投与) ^{注7)}

	sPGA(0又は1)	PASI 75	PASI 90	PASI 100
12週	0% (0/96例)	61.5% (59/96例)	15.6% (15/96例)	0% (0/96例)
16週	43.8% (42/96例)	75.0% (72/96例)	41.7% (40/96例)	4.2% (4/96例)
52週	63.5% (61/96例)	81.3% (78/96例)	63.5% (61/96例)	31.3% (30/96例)

注7) sPGA (0又は1)、PASIにおける欠測値は、ノンレスポンドーとして取り扱った (Non-responder imputation, NRI)。

本剤2週間隔投与群における52週までの有害事象の発現頻度は74.2%、重篤な有害事象の発現頻度は5.3%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は3.1%であった。主な副作用は、注射部位反応46例 (7.6%)、注射部位紅斑18例 (3.0%)であった。

表7) 52週までの有害事象の発現頻度

	本剤2週間隔投与	本剤4週間隔投与
有害事象の発現頻度	74.2% (452/609例)	79.7% (247/310例)
重篤な有害事象の発現頻度	5.3% (32/609例)	5.2% (16/310例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	3.1% (19/609例)	1.9% (6/310例)

17.1.3 国内第III相非盲検長期投与試験 (UNCOVER-J)

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、関節症性乾癬を含む)、乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬 (汎発性) 患者計91例を対象とした52週間非盲検長期投与試験を実施した。イキセキズマブ (遺伝子組換え) 160mg初回投与後、80mgを12週まで2週間隔で投与し、12週以降52週まで4週間隔で投与した。乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者における12週後の全般改善度が「消失」又は「改善」の割合はそれぞれ100% (8/8例)、100% (5/5例)であった。その効果は52週後まで持続し、それぞれ100% (8/8例)、100% (5/5例)であった。関節症性乾癬患者における12週後及び52週後のACR20改善率^{注8)}は、それぞれ80.0% (4/5例)、100.0% (5/5例)であった^{注4)、注5)}。

注8) ACR20における欠測値は、ノンレスポンドーとして取り扱った (Non-responder imputation, NRI)。

52週までの有害事象の発現頻度は86.8%、重篤な有害事象の発現頻度は3.3%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は3.3%であった。主な副作用は、鼻咽頭炎8例 (8.8%)、注射部位反応7例 (7.7%)であった。

表8) 52週までの有害事象の発現頻度

	本剤2週間隔投与/本剤4週間隔投与
有害事象の発現頻度	86.8% (79/91例)
重篤な有害事象の発現頻度	3.3% (3/91例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	3.3% (3/91例)

17.1.4 国際共同第III相二重盲検比較試験 (SPIRIT-P1)

生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬による治療歴のない活動性関節症性乾癬患者417例（腫脹関節及び疼痛関節がそれぞれ3関節以上。日本人12例を含む）を対象とした実薬及びプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又はイクセキズマブ（遺伝子組換え）160mgを初回に投与し、その後は80mgを2週間隔又は4週間隔^{注12)}で24週まで皮下投与した。本剤投与群における12週後及び24週後のACR20改善率はプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった¹⁶⁾。

表9) 12週後及び24週後のACR20改善率^{注9)}

	本剤2週間隔投与 ^{注12)}	本剤4週間隔投与 ^{注12)}	プラセボ	プラセボとの差 [95%信頼区間] p値 ^{注10)}	
				2週間隔投与	4週間隔投与
12週	60.2% (62/103例)	57.0% (61/107例)	31.1% (33/106例)	29.1% [16.1%, 42.0%] <0.001	25.9% [13.0%, 38.7%] <0.001
24週	62.1% (64/103例)	57.9% (62/107例)	30.2% (32/106例)	31.9% [19.1%, 44.8%] <0.001	27.8% [15.0%, 40.6%] <0.001

注9) ACR20における欠測値は、ノンレスポnderとして取り扱った（Non-responder imputation, NRI）。

注10) 投与群、地域及び従来型疾患修飾性抗リウマチ薬の治療歴（治療歴なし・過去に使用・現在使用中）を説明変数としたロジスティック回帰モデル

また、24週後の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（modified Total Sharp Score, mTSS）で評価した結果、イクセキズマブ投与群（2週間隔投与群及び4週間隔投与群）のベースラインからの変化量はプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に小さかった。

表10) 24週後のmTSSにおけるベースラインからの変化量

	2週間隔投与 ^{注12)}	4週間隔投与 ^{注12)}	プラセボ
ベースライン(平均値±標準偏差) (例数)	15.2±28.85 (98)	19.2±32.68 (100)	17.6±28.62 (94)
24週(平均値±標準偏差) (例数)	14.4±30.71 (80)	16.7±28.65 (76)	17.2±24.53 (59)
変化量(平均値±標準偏差) (例数)	0.1±0.57 (85)	0.1±0.85 (82)	0.5±1.10 (61)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]、p値 ^{注11)}	-0.41 [-0.63, -0.19] <0.001	-0.33 [-0.55, -0.10] 0.004	—

注11) 投与群、地域、従来型疾患修飾性抗リウマチ薬の治療歴（治療歴なし・過去に使用・現在使用中）、来院及び来院と投与群の交互作用及びベースラインスコアを説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

24週までの有害事象の発現頻度は、本剤2週間隔投与、本剤4週間隔投与及びプラセボでそれぞれ65.7%、66.4%及び47.2%、重篤な有害事象の発現頻度はそれぞれ2.9%、5.6%及び1.9%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度はそれぞれ3.9%、1.9%及び1.9%であった。主な副作用は、本剤2週間隔投与では注射部位反応15例（14.7%）、注射部位紅斑13例（12.7%）、本剤4週間隔投与では注射部位反応12例（11.2%）、注射部位紅斑7例（6.5%）であった。

表11) 24週までの有害事象の発現頻度

	本剤2週間隔投与 ^{注12)}	本剤4週間隔投与 ^{注12)}	プラセボ
有害事象の発現頻度	65.7% (67/102例)	66.4% (71/107例)	47.2% (50/106例)
重篤な有害事象の発現頻度	2.9% (3/102例)	5.6% (6/107例)	1.9% (2/106例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	3.9% (4/102例)	1.9% (2/107例)	1.9% (2/106例)

注12) 本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症における承認用法及び用量は、「通常、成人にはイクセキズマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを皮下投与し、2週後から12週後までは1回80mgを2週間隔で皮下投与し、以降は1回80mgを4週間隔で皮下投与する。なお、12週時点で効果不十分な場合には、1回80mgを2週間隔で皮下投与できる。」である。

〈強直性脊椎炎〉

17.1.5 国際共同第III相二重盲検比較試験 (COAST-V)

非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drugs:NSAIDs）治療で効果不十分又は不認容であった生物製剤による治療歴のない強直性脊椎炎患者341例（日本人7例を含む）を対象とした実薬及びプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又はイクセキズマブ（遺伝子組換え）80mg又は160mg^{注13)}を初回に投与し、その後は80mgを2週間隔^{注13)}又は4週間隔で16週まで皮下投与した。本剤4週間隔投与群（初回投与80mgと160mgの併合）における16週後のASAS40反応率及びASAS20反応率はプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった¹⁷⁾。

注13) 本剤の強直性脊椎炎における承認用法及び用量は、「通常、成人にはイクセキズマブ（遺伝子組換え）として1回80mgを4週間隔で皮下投与する。」である。

表12) 16週後のASAS40反応率及びASAS20反応率 (ITT集団、NRI)

	本剤4週間隔投与	プラセボ	プラセボに対するオッズ比 ^{注14)} [95%信頼区間] 調整p値 ^{注14),注15)}
ASAS40	48.1% (39/81例)	18.4% (16/87例)	4.45 [2.20, 9.03] p<0.001
ASAS20	64.2% (52/81例)	40.2% (35/87例)	2.78 [1.48, 5.24]

注14) 投与群、地域、ベースライン時のCRPを説明変数としたロジスティック回帰モデル

注15) 試験全体の有意水準は両側5%。グラフィカルアプローチにより、仮説検定の多重性が調整された（Biom. J. 2011; 53: 894-913, Stat. Med. 2014; 33: 693-713）。

本剤4週間隔投与を16週以降継続したときの52週時ASAS40反応率及びASAS20反応率は、それぞれ55.1%（43/78例）及び67.9%（53/78例）であり、長期投与による有効性の維持が示された。

16週までの有害事象の発現頻度は、本剤4週間隔投与及びプラセボでそれぞれ42.0%及び39.5%、重篤な有害事象の発現頻度はそれぞれ1.2%及び0%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度はともに0%であった。主な副作用は、注射部位紅斑2例（2.5%）、上気道感染1例（1.2%）であった。

表13) 16週までの有害事象の発現頻度

	本剤4週間隔投与	プラセボ
有害事象の発現頻度	42.0% (34/81例)	39.5% (34/86例)
重篤な有害事象の発現頻度	1.2% (1/81例)	0% (0/86例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	0% (0/81例)	0% (0/86例)

52週までの本剤4週間隔投与による有害事象の発現頻度は71.6%、重篤な有害事象の発現頻度は6.2%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は1.2%であった。主な副作用は、注射部位紅斑3例（3.7%）、注射部位反応3例（3.7%）、上咽頭炎3例（3.7%）であった。

17.1.6 外国第III相二重盲検比較試験 (COAST-W)

NSAIDs及びTNF阻害薬治療で効果不十分又は不認容であった外国人強直性脊椎炎患者316例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又はイクセキズマブ（遺伝子組換え）80mg又は160mg^{注16)}を初回に投与し、その後は80mgを2週間隔^{注16)}又は4週間隔で16週まで皮下投与した。本剤4週間隔投与群における16週後のASAS40反応率及びASAS20反応率はプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった¹⁸⁾。

注16) 本剤の強直性脊椎炎における承認用法及び用量は、「通常、成人にはイクセキズマブ（遺伝子組換え）として1回80mgを4週間隔で皮下投与する。」である。

表14) 16週後のASAS40反応率及びASAS20反応率 (ITT 集団、NRI)

	本剤4週間隔投与	プラセボ	プラセボに対するオッズ比 ^{注17)} [95%信頼区間] 調整p値 ^{注17),注18)}
ASAS40	25.4% (29/114例)	12.5% (13/104例)	2.41 [1.17, 4.95] p=0.017
ASAS20	48.2% (55/114例)	29.8% (31/104例)	2.20 [1.26, 3.84]

注17) 投与群、地域、ベースライン時のCRP、過去に使用したTNF阻害薬の数を説明変数としたロジスティック回帰モデル

注18) 試験全体の有意水準は両側5%。グラフィカルアプローチにより、仮説検定の多重性が調整された（Biom. J. 2011; 53: 894-913, Stat. Med. 2014; 33: 693-713）。

本剤4週間隔投与を16週以降継続したときの52週時ASAS40反応率及びASAS20反応率は、それぞれ39.8%（39/98例）及び61.2%（60/98例）であり、長期投与による有効性の維持が示された。

16週までの有害事象の発現頻度は、本剤4週間隔投与及びプラセボでそれぞれ64.0%及び49.0%、重篤な有害事象の発現頻度はそれぞれ3.5%及び4.8%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度はそれぞれ8.8%及び1.9%であった。主な副作用は、上気道感染6例（5.3%）、注射部位疼痛4例（3.5%）であった。

表15) 16週までの有害事象の発現頻度

	本剤4週間隔投与	プラセボ
有害事象の発現頻度	64.0% (73/114例)	49.0% (51/104例)
重篤な有害事象の発現頻度	3.5% (4/114例)	4.8% (5/104例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	8.8% (10/114例)	1.9% (2/104例)

52週までの本剤4週間隔投与による有害事象の発現頻度は86.0%、重篤な有害事象の発現頻度は5.3%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は12.3%であった。主な副作用は、上気道感染10例（8.8%）、注射部位疼痛4例（3.5%）、上咽頭炎4例（3.5%）であった。

(X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)

17.1.7 国際共同第III相二重盲検比較試験 (COAST-X)

生物製剤による治療歴がなく、NSAIDs治療で効果不十分又は不応であったX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者303例(日本人16例を含む)(BASDAI総スコアが4以上、全般背部痛のNRSスコアが4以上、かつCRP5mg/L超又はMRI画像所見上の仙腸関節炎が認められる)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又はイクセキズマブ(遺伝子組換え)80mg又は160mg^{注19)}を初回に投与し、その後は80mgを2週間隔^{注19)}又は4週間隔で52週まで皮下投与した。本剤4週間隔投与群(初回投与80mgと160mgの併合)における16週後のASAS40反応率はプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった¹⁹⁾。

注19) 本剤のX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎における承認用法及び用量は、「通常、成人にはイクセキズマブ(遺伝子組換え)として1回80mgを4週間隔で皮下投与する。」である。

表16) 16週後のASAS40反応率 (ITT集団、NRI)

本剤4週間隔投与	プラセボ	プラセボに対するオッズ比 ^{注20)} [95%信頼区間] 調整p値 ^{注20),注21)}
35.4% (34/96例)	19.0% (20/105例)	2.36 [1.23, 4.51] p=0.010

注20) 投与群、地域、MRI画像所見による仙腸関節炎の有無及び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

注21) 試験全体の有意水準は両側 5%。グラフィカルアプローチにより、仮説検定の多重性が調整された (Biom J 2011; 53: 894-913, Stat Med 2014; 33: 693-713)。

本剤4週間隔投与を16週以降継続したときの52週時ASAS40反応率は30.2% (29/96例)であり、長期投与による有効性の維持が示された¹⁹⁾。

52週までの有害事象の発現頻度は、本剤4週間隔投与及びプラセボでそれぞれ65.6%及び57.7%、重篤な有害事象の発現頻度はそれぞれ2.1%及び1.0%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度はそれぞれ1.0%及び1.9%であった。主な副作用は、注射部位反応10例(10.4%)、注射部位紅斑3例(3.1%)であった。

表17) 52週までの有害事象の発現頻度

	本剤4週間隔投与	プラセボ
有害事象の発現頻度	65.6% (63/96例)	57.7% (60/104例)
重篤な有害事象の発現頻度	2.1% (2/96例)	1.0% (1/104例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	1.0% (1/96例)	1.9% (2/104例)

18. 薬効薬理

18.1 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 (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。

18.2 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*)²⁰⁾。

18.3 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²⁰⁾。

18.4 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²¹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:イクセキズマブ(遺伝子組換え) [Ixekezumab (Genetical Recombination)] [JAN]

本質:イクセキズマブは、遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-17抗体の相補鎖決定部、並びにヒトIgG4のフレームワーク部及び定常部からなり、H鎖の227番目のSer残基がProに置換され、C末端のLysは除去されている。イクセキズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。イクセキズマブは、445個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ鎖)2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量:約149,000)である。

20. 取扱い上の注意

- 20.1 凍結を避けること。凍結した場合は使用しないこと。
- 20.2 光の影響を防ぐために、本剤は外箱に入れた状態で遮光保存すること。
- 20.3 激しく振とうしないこと。
- 20.4 室温で保存する場合は30℃を超えない場所で保存し、5日以内に使用すること。

21. 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。

22. 包装

- (トルツ皮下注80mgオートインジェクター)
1mL [1オートインジェクター]
- (トルツ皮下注80mgシリンジ)
1mL [1シリンジ]

23. 主要文献

- 1) Kimball AB, et al.: Br. J. Dermatol. 2014; 170(2): 366-373
- 2) Moltó A, et al.: Front. Med. 2018; 62(5): 1-10
- 3) Duffin KC, et al.: J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2017; 31(1): 107-113
- 4) 社内資料: 乾癬患者を対象とした国内第III相試験(2016年7月4日承認、CTD2.7.6.9)
- 5) 社内資料: 乾癬患者を対象とした薬物動態解析(国際共同第III相試験(RHBP試験、IXORA-P)に基づく検討)
- 6) 社内資料: 強直性脊椎炎患者を対象とした薬物動態解析(国際共同第III相試験(RHBV試験、COAST-V)に基づく検討)
- 7) 社内資料: 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薬物動態解析(国際共同第III相試験(RHBX試験、COAST-X)に基づく検討)
- 8) 社内資料: 乾癬患者を対象とした母集団薬物動態解析(外国第I相、第II相試験及び国際共同第III相試験に基づく検討)(2016年7月4日承認、CTD2.7.2.3)
- 9) 社内資料: 乾癬患者を対象とした母集団薬物動態解析(国内第III相試験に基づく検討)(2016年7月4日承認、CTD2.7.2.3)
- 10) Imafuku S, et al.: J. Dermatol. 2017; 44(11): 1285-1290
- 11) Gordon KB, et al.: N. Engl. J. Med. 2016; 375(4): 345-356
- 12) Langley, R. G. et al.: Br. J. Dermatol. 2018; 178(6), 1315-1323
- 13) 社内資料: 中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした二重盲検比較試験(RHBP試験、IXORA-P)
- 14) Saeki H, et al.: J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2015; 29(6): 1148-1155
- 15) Saeki H, et al.: J. Dermatol. 2017; 44(4): 355-362
- 16) Mease PJ, et al.: Ann. Rheum. Dis. 2017; 76(1): 79-87
- 17) Van der Heijde D, et al.: Lancet. 2018; 392: 2441-2451
- 18) Deodhar A, et al.: Arthritis & Rheumatology. 2019; 71(4): 599-611
- 19) Deodhar A, et al.: Lancet. 2020; 395: 53-64
- 20) Liu L, et al.: J. Inflamm. Res. 2016; 9: 39-50
- 21) Krueger JG, et al.: J. Allergy Clin. Immunol. 2012; 130(1): 145-154

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社 医薬情報問合せ窓口
〒651-0086 神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
TEL:0120-360-605 (医療関係者向け)
www.lillymedical.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号