

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

ヒト化抗ヒト IL-23p19 モノクローナル抗体製剤		
生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品 ^注	皮下注射用製剤リサンキズマブ（遺伝子組換え）製剤 スキリージ[®] 皮下注 150mg シリンジ 1mL スキリージ[®] 皮下注 75mg シリンジ 0.83mL Skyrizi[®] Syringe スキリージ[®] 皮下注 150mg ペン 1mL Skyrizi[®] Pen	点滴静注用製剤リサンキズマブ（遺伝子組換え）製剤 スキリージ[®] 点滴静注 600mg Skyrizi[®] Intravenous infusion 皮下投与用製剤リサンキズマブ（遺伝子組換え）製剤 スキリージ[®] 皮下注 360mg オートドージャー スキリージ[®] 皮下注 180mg オートドージャー Skyrizi[®] Auto dosers

剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ、ペン、バイアル、プレフィルドカートリッジと電動式医薬品自動注入器が同梱された医療用医薬品）			
製剤の規制区分	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			
規格・含量	150 mg シリンジ 1 mL：1 シリンジ中リサンキズマブ（遺伝子組換え）150 mg 含有 75 mg シリンジ 0.83 mL：1 シリンジ中リサンキズマブ（遺伝子組換え）75 mg 含有 150 mg ペン 1 mL：1 ペン中リサンキズマブ（遺伝子組換え）150 mg 含有 600 mg バイアル：1 バイアル 10 mL 中リサンキズマブ（遺伝子組換え）600 mg 360 mg オートドージャー：カートリッジ 1 本 2.4 mL 中リサンキズマブ（遺伝子組換え）360 mg 180 mg オートドージャー：カートリッジ 1 本 1.2 mL 中リサンキズマブ（遺伝子組換え）180 mg			
一般名	和名：リサンキズマブ（遺伝子組換え）[JAN] 洋名：Risankizumab（Genetical Recombination）[JAN]			
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	規格	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	150mg シリンジ 1mL	2021年9月22日	2021年11月25日	2021年11月26日
	75mg シリンジ 0.83mL	2019年3月26日	2019年5月22日	2019年5月24日
	150mg ペン 1mL	2021年9月22日	2021年11月25日	2021年11月26日
	600mg バイアル	2022年9月26日	2022年11月16日	2023年1月13日
	360mg オートドージャー	2022年9月26日	2022年11月16日	2023年2月13日
	180mg オートドージャー	2024年6月24日		
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アッヴィ合同会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	アッヴィ合同会社 くすり相談室 〒108-0023 東京都港区芝浦3-1-21 フリーダイヤル 0120-587-874 医療関係者向けホームページ https://a-connect.abbvie.co.jp/			

本 I F は「スキリージ皮下注150 mgシリンジ1 mL，皮下注75 mgシリンジ0.83 mL，皮下注150 mgペン1 mL」電子化された添付文書〔電子添文（2024年2月改訂，第5版）〕，「スキリージ点滴静注600 mg」電子添文（2024年6月改訂，第2版）及び「スキリージ皮下注360 mgオートドージャー，皮下注180 mgオートドージャー」電子添文（2024年6月改訂，第2版）の記載に基づき改訂した。

最新の情報は，独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	152
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	152
2. 製品の治療学的特性	2	2. 禁忌内容とその理由	153
3. 製品の製剤学的特性	5	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	153
4. 適正使用に関して周知すべき特性	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	154
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	5	5. 重要な基本的注意とその理由	154
6. RMPの概要	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	156
II. 名称に関する項目	7	7. 相互作用	157
1. 販売名	7	8. 副作用	157
2. 一般名	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	159
3. 構造式又は示性式	7	10. 過量投与	160
4. 分子式及び分子量	7	11. 適用上の注意	160
5. 化学名（命名法）又は本質	8	12. その他の注意	161
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	8	IX. 非臨床試験に関する項目	164
III. 有効成分に関する項目	9	1. 薬理試験	164
1. 物理化学的性質	9	2. 毒性試験	164
2. 有効成分の各種条件下における安定性	9	X. 管理的事項に関する項目	167
3. 有効成分の確認試験法、定量法	10	1. 規制区分	167
IV. 製剤に関する項目	11	2. 有効期間	167
1. 剤形	11	3. 包装状態での貯法	167
2. 製剤の組成	13	4. 取扱い上の注意	167
3. 添付溶液の組成及び容量	14	5. 患者向け資材	167
4. 力価	14	6. 同一成分・同効薬	168
5. 混入する可能性のある夾雑物	14	7. 国際誕生年月日	168
6. 製剤の各種条件下における安定性	14	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	168
7. 調製法及び溶解後の安定性	15	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	168
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	15	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	168
9. 溶出性	15	11. 再審査期間	169
10. 容器・包装	15	12. 投薬期間制限に関する情報	169
11. 別途提供される資材類	16	13. 各種コード	169
12. その他	16	14. 保険給付上の注意	169
V. 治療に関する項目	17	XI. 文献	170
1. 効能又は効果	17	1. 引用文献	170
2. 効能又は効果に関連する注意	17	2. その他の参考文献	171
3. 用法及び用量	18	XII. 参考資料	172
4. 用法及び用量に関連する注意	21	1. 主な外国での発売状況	172
5. 臨床成績	23	2. 海外における臨床支援情報	177
VI. 薬効薬理に関する項目	138	XIII. 備考	180
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	138	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	180
2. 薬理作用	138	2. その他の関連資料	180
VII. 薬物動態に関する項目	141		
1. 血中濃度の推移	141		
2. 薬物速度論的パラメータ	148		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	148		
4. 吸収	150		
5. 分布	150		
6. 代謝	151		
7. 排泄	151		
8. トランスポーターに関する情報	151		
9. 透析等による除去率	151		
10. 特定の背景を有する患者	151		
11. その他	151		

略語表

略語	正式名称 (英名)	正式名称 (和名)
ACR	American college of rheumatology	米国リウマチ学会
ACR 20	American college of rheumatology 20% improvement criteria	米国リウマチ学会反応基準に基づく 20%改善
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AI	Autoinjector	オートインジェクター
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AP	abdominal pain	腹痛
AUC	Area under the serum concentration-time curve	血清 (又は血漿) 中濃度-時間曲線下面積
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index	Bath 強直性脊椎炎疾患活動性指数
Bio-IR	biologic therapy-intolerant or inadequate responder	生物学的製剤による前治療で効果不十分又は不耐容であった被験者
BSA	Body surface area	体表面積
CASPAR	Classification criteria of psoriatic arthritis	乾癬性関節炎の分類基準
CD	Crohn's Disease	クローン病
CDAI	Crohn's Disease Activity Index	クローン病活動度指数
CDEIS	Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity	—
CGI-GI	Clinical global impression-global improvement	臨床全般印象-全般改善度
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血清又は (血漿) 中濃度
C _{trough}	Trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DAS	Disease activity score	疾患活動スコア
DLQI	Dermatology life quality index	皮膚科関連 QOL 評価指標
EIMs	extra-intestinal manifestations	腸管外合併症
EP	Erythrodermic psoriasis	乾癬性紅皮症
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue	慢性疾患治療-疲労の機能評価
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FCP	fecal calprotectin	便中カルプロテクチン
GPP	Generalized pustular psoriasis	膿疱性乾癬
HAQ-DI	Health assessment questionnaire disability index	健康評価質問票機能障害指数
HEMI	Histo-endoscopic mucosal improvement	組織学的内視鏡的粘膜改善
HEMR	Histo-endoscopic mucosal remission	組織学的内視鏡的粘膜寛解
hs-CRP	C-reactive protein (high sensitivity)	高感度 C 反応性タンパク
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire	炎症性腸疾患質問票
IC ₅₀	Concentration at 50% inhibition	50%阻害濃度
IGA	Investigator's global assessment	医師による総合評価
ITT	Intent-to-treat	治療を意図した割付けに基づいた解析
IV	intravenous	静脈内
JDA	Japanese dermatological association	日本皮膚科学会
K _a	Absorption rate constant	吸収速度定数
K _d	Dissociation constant	解離定数
LOCF	Last observation carried forward	欠測値を直前の評価又は測定値で補完する手法
mBASDAI	Modified BASDAI	改変 BASDAI
mPPPASI	Modified PPPASI	改変 PPPASI

略語	正式名称 (英名)	正式名称 (和名)
NAb	Neutralization antibody	中和抗体
NAPSI	Nail psoriasis severity index	爪乾癬重症度指標
NRI	Non-responder imputation	欠測値をノンレスポンドーとして補完する手法
OLE	Open label extension	非盲検継続投与
PAO	Pustulotic arthro-osteitis	掌蹠膿疱症性骨関節炎
PASI	Psoriasis area and severity index	乾癬面積重症度指数
PASI X	Achievement of $\geq X\%$ reduction from baseline PASI score	PASI スコアの X%以上のベースラインからの減少
PGA	Physician's global assessment	医師による総合評価
PPASI	Palmoplantar psoriasis area severity index	掌蹠乾癬面積重症度指数
PPP	Palmoplantar pustulosis	掌蹠膿疱症
PPPASI	Palmoplantar pustulosis area and severity index	掌蹠膿疱症面積重症度指数
PPSI	Palmoplantar severity index	掌蹠重症度指数
PSS	Psoriasis symptoms scale	乾癬症状評価スケール
PSSI	Psoriasis scalp severity index	頭皮乾癬重症度指標
Q4W	every 4 weeks	4 週毎
Q8W	every 8 weeks	8 週毎
QoL	Quality of Life	生活の質
SC	subcutaneous	皮下
SES-CD	Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease	—
SF	stool frequency	排便回数
SF-36	Short form-36 health status survey	36 項目健康関連 QOL 尺度
SS	Sub-study	—
sPGA	Static physician global assessment	医師による皮膚病変の静的総合評価指標
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3	シグナル伝達兼転写活性化因子 3
TE-ADA	treatment-emergent ADA	投与に起因する抗薬物抗体
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
UC	Ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
VAS	Visual analog scale	疼痛の視覚アナログ尺度
Vc	Volume of distribution of central compartment	中央コンパートメントの分布容積
Vp	Volume of distribution of peripheral compartment	末梢コンパートメントの分布容積
Vss	Distribution volume at steady state	定常状態分布容積
WP-NRS	Worst pruritus numeric rating scale	最悪のかゆみの数値評価尺度

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯^{1), 2)}

スキリージは、リサンキズマブを有効成分とする注射用製剤である。

リサンキズマブ（遺伝子組換え）は、IL-23 の p19 サブユニットに結合するヒト化免疫グロブリン（Ig）G1 モノクローナル抗体であり³⁻⁶⁾、IL-23 を特異的に中和し、IL-23 と IL-23 受容体の結合及びヘルパー T（Th）-17 細胞、ガンマデルタ T（ $\gamma\delta$ T）細胞のサブセット及びその他の細胞に発現している IL-23 受容体を介するシグナル伝達を阻害する⁷⁻⁸⁾。

乾癬は慢性の消耗性免疫疾患であり、顕著な炎症及び表皮肥厚を特徴とし、広範囲な皮膚病変を有する軽症から中等症患者の治療には、光線療法や全身療法（経口剤又は生物学的製剤）が用いられるが、近年の生物学的製剤の登場により、患者はそれ以前の治療法に比較して、より良好な症状改善が得られるようになった。それに伴い、乾癬治療薬に対して、皮膚症状の完全寛解、QOL 向上、投与の簡便性や安全性等を含むより高い有効性と患者満足度が求められている。

乾癬の皮膚病変部、乾癬性関節炎患者の滑膜細胞では、インターロイキン（IL）-23 の過剰発現が報告されており⁹⁻¹¹⁾、複数のゲノムワイド関連解析から、IL-23 及びその受容体の遺伝子多型と、乾癬、乾癬性関節炎との関連が確認されていることより、IL-23 は乾癬の病態に深く関与するサイトカインであることが示されている。

海外では、中等症から重症の尋常性乾癬の成人患者を対象とし、申請された用法及び用量を評価する 4 つの国際共同第 III 相臨床試験（M16-008, M15-995, M15-992, M16-010）、国際共同第 III 相長期非盲検継続投与試験（M15-997）、活動性乾癬性関節炎患者を対象とした国際共同第 II 相臨床試験（M16-002）を実施し、2018 年 4 月に米国及び欧州で尋常性乾癬の治療薬としての承認申請を行った。

国内においては、M16-008, M15-992, M15-997, M16-002 の各試験に参加するとともに、中等症から重症の尋常性乾癬の成人患者（乾癬性関節炎患者を含む）を対象とした国内第 II/III 相臨床試験（M16-004）、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象とした国内第 III 相非盲検臨床試験（M15-988）を実施し、有効性及び安全性が確認されたことから、スキリージの製造販売承認申請を行い、「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、乾癬性紅皮症」の効能又は効果で 2019 年 3 月に承認を取得した。

さらに、注射回数を減少することにより、製剤の利便性を向上させ、注射による負担を軽減することを目的として、1 回の注射でリサンキズマブ 150 mg が投与可能な 1 mL 中 150 mg を含むプレフィルドシリンジ（PFS）及びオートインジェクター（AI）（ペン）で投与する製剤（150 mg 製剤）を開発し、150 mg/mL PFS と 90 mg/mL PFS 並びに 150 mg/mL PFS と 150 mg/mL AI の生物学的同等性、免疫原性の類似性、安全性及び忍容性が認められたことより、150 mg/mL の PFS 及び AI 製剤として 2021 年 9 月に剤型追加承認を取得した。

クローン病は、小腸・大腸を中心に浮腫や潰瘍を認め、腸管狭窄や瘻孔など特徴的な病態が、口腔から肛門までの消化管のあらゆる部位におこりうる疾患であり、消化管以外にも種々の合併症を伴うため、全身性疾患としての対応が必要とされる。クローン病患者において、使用可能な治療がいくつか存在するが、安全で持続性があり、有効な治療に対する大きなアンメットニーズが残存している。

IL-23 又はその受容体の遺伝的多型とクローン病及び潰瘍性大腸炎の間に関連性があることが示されている⁶⁾ ことより、クローン病に対するリサンキズマブの臨床開発プログラムとして、導入療法試験及び維持療法試験を含む第 II 相試験（M15-993 試験）、第 III 相導入療法試験（M16-006 試験）、並びに第 III 相維持療法試験（M16-000 試験 Sub-study 1）にて、リサンキズマブの有効性及び安全性を評価した。これらの試験成績に基づき、クローン病に対するリサンキズマブの有効性及び安全性が確認されたことから、新たに「中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入療法・維持療法（いずれも既存治療で効果不十分な場合に限る）」を効能又は効果として、2022 年 9 月に追加承認を取得した。

掌蹠膿疱症は病変部である手掌が常に人から見える部位であること、足蹠は歩行時に痛みを伴う場合があること、関節痛を伴う場合もあることなどから、QoL が損なわれやすい疾患といわれている。

近年の生物学的製剤の登場により、掌蹠膿疱症治療の幅は広がったものの、乾癬治療において生物学的製剤はより少ない投与頻度が好まれることが報告されており、掌蹠膿疱症治療においても同様の利便性の高さが望まれる可能性があると考えられる。

掌蹠膿疱症患者では、血清中 IL-17 が上昇していること、病変部では IL-17 及び IL-23 の発現が上昇していることから、慢性炎症状態への IL-23/IL-17 の関与が示唆されている。

スキリージ®は IL-23 の受容体への結合を阻害することで、Th17 細胞を介するシグナル伝達を阻害し、掌蹠膿疱症の治療に貢献できる可能性がある。

中等症から重症の成人掌蹠膿疱症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（M19-135）を実施し、有効性及び安全性を評価した。この試験成績に基づき、スキリージ®は新たに「既存治療で効果不十分な掌蹠膿疱症」の効能又は効果で、2023 年 5 月に追加承認を取得した。

潰瘍性大腸炎は、大腸に発症する慢性で再発性の炎症性疾患であり、腸粘膜及び粘膜下層の炎症と潰瘍を特徴とする。遺伝的に疾患感受性の高い人で、環境因子に対する未制御かつ過剰な局所免疫反応により引き起こされると考えられている。臨床症状の特徴として、便意切迫感及びしぶり腹を伴う出血性下痢があり、臨床経過は、再燃と寛解を特徴とする。潰瘍性大腸炎に対する治療は、炎症を抑制し症状を緩和すること及び粘膜治癒を目標とする。活動期には寛解導入療法を行い、その後も、再燃予防のため長期的に寛解維持療法を行う。中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者に対して使用可能な治療はいくつか存在するが、既存の薬物治療に対して効果不十分又は不耐容の潰瘍性大腸炎患者では、新たな治療選択肢が求められている。潰瘍性大腸炎では、上皮バリアの免疫調節異常により、炎症性サイトカインの過剰産生、組織破壊及び異常な組織修復が起こることがデータから示唆されている。潰瘍性大腸炎の発症に関連するサイトカインのうち、遺伝的、ヒトの生物学的及び臨床レベルのデータからは、潰瘍性大腸炎における IL-23 の関与が示唆されていることより、リサンキズマブの潰瘍性大腸炎に対する臨床開発プログラムとして、第Ⅱb/Ⅲ相導入療法試験（M16-067 試験 Sub-study 1, Sub-study 2）及び第Ⅲ相維持療法試験（M16-066 試験 Sub-study 1）を実施し、有効性及び安全性を検討した。

これらの臨床成績に基づき、潰瘍性大腸炎に対するリサンキズマブの有効性及び安全性が確認されたことから、新たに「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法・維持療法（いずれも既存治療で効果不十分な場合に限る）」を効能又は効果として、2024 年 6 月に追加承認を取得した。さらに 1 回の皮下注射でリサンキズマブ 180 mg を投与可能にすることを目的として、180 mg/1.2 mL の濃度のリサンキズマブ製剤 [オートドーズ] を開発し、「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」及び「中等症から重症の活動期クローン病の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」を効能又は効果として、2024 年 6 月に剤形追加承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は、乾癬、乾癬性関節炎、掌蹠膿疱症、クローン病及び潰瘍性大腸炎の病態に深く関与する IL-23 の p19 蛋白質に結合し、IL-23 を中和するモノクローナル抗体である。

（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）

2. 本剤は、尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症患者において有効性を示した。

尋常性乾癬患者（国内第Ⅱ/Ⅲ相用量反応臨床試験：M16-004 [1311.38] SustalMM）

本剤 2 回投与後、16 週時の PASI 90 達成率は本剤 150 mg 群 75%、本剤 75 mg 群 76%であった（各両側 P<0.001, vs プラセボ群, Cochran-Mantel-Haenszel [CMH] 法）。

（「V. 5. 臨床成績」の項参照）

尋常性乾癬患者（国際共同第Ⅲ相臨床試験：M16-008 [1311.3] UltIMMa-1）

本剤 2 回投与後、16 週時の PASI 90 達成率は 75%であった（両側 P<0.001, vs プラセボ群, CMH 法）。[海外データ, 日本を含む]

（「V. 5. 臨床成績」の項参照）

乾癬性関節炎患者（国際共同第Ⅱ相臨床試験：M16-002 [1311.5]）

本剤投与後、16 週時の ACR 20 達成率は 60%であった（両側 P<0.01, 本剤群 [第 1 群+第 2 群] vs プラセボ群, CMH 法）。[海外データ, 日本を含む]

（「V. 5. 臨床成績」の項参照）

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者（国際共同第 III 相非盲検臨床試験：M15-988 [1311.39] IMMspire）

本剤 2 回投与後、16 週時の膿疱性乾癬の臨床効果は 150 mg 群、75 mg 群ともに 4/4 例で認められた。また、乾癬性紅皮症の臨床効果は 150 mg 群 4/4 例、75 mg 群 5/5 例で認められた。

（「V. 5. 臨床成績」の項参照）

掌蹠膿疱症患者（国内第 III 相臨床試験：M19-135）

本剤 2 回投与後、16 週時における PPPASI 合計スコアのベースラインからの変化量は -12.0 であった（ $p < 0.05$, vs プラセボ群, MMRM [固定効果：投与群, 来院, 投与群と来院の交互作用及びベースラインの喫煙状況, 共変量：ベースライン測定値]）。

（「V. 5. 臨床成績」の項参照）

3. 本剤は、中等症から重症の活動性クローン病患者において、有効性を示した。

クローン病患者（国際共同第 III 相臨床試験：M16-006）

中等症から重症の活動性クローン病患者を対象に、本剤 600 mg を 0, 4, 8 週に静脈内投与後、投与 12 週時における臨床的寛解達成率は 43.5%、内視鏡的改善達成率は 40.3% であった（各両側 $p < 0.001$, vs プラセボ群, CMH 法）。

（「V. 5. 臨床成績」の項参照）

クローン病患者（国際共同第 III 相臨床試験：M16-000 Sub-study 1）

中等症から重症の活動性クローン病患者を対象とした導入療法試験から移行した被験者を対象に、本剤 360 mg を 8 週毎に皮下投与後、投与 52 週時における臨床的寛解達成率は 51.8% [両側 $p < 0.01$, vs 休薬（プラセボ）群, CMH 検定]、内視鏡的改善達成率は 46.5% [両側 $p < 0.001$, vs 休薬（プラセボ）群, CMH 検定] であった。

国内承認外の用法及び用量である本剤 180 mg SC 群においては、主要評価項目の一つである投与 52 週時における内視鏡的改善達成率で休薬（プラセボ）群と比較して統計学的に有意な差を認めず、主要評価項目が達成されず優越性は検証されなかった。

（「V. 5. 臨床成績」の項参照）

注意：スキリージ皮下注 360 mg オートドーズの国内における用法及び用量は「リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法終了 4 週後から、通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として 360 mg を 8 週間隔で皮下投与する。」である。

4. 本剤は、中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者において、有効性を示した。

潰瘍性大腸炎患者（国際共同第 III 相臨床試験：M16-067 Sub-study 2）

中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤 1200 mg を 0, 4, 8 週に静脈内投与後、投与 12 週時における Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合は 20.3% であった（両側 $p < 0.001$, vs プラセボ群, CMH 検定）。

（「V. 5. 臨床成績」の項参照）

潰瘍性大腸炎患者（国際共同第 III 相臨床試験：M16-066 Sub-study 1）

中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象としたリサンキズマブの導入療法試験から移行した被験者を対象に、本剤 180 mg 又は 360 mg を 8 週毎に皮下投与後、投与 52 週時における Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合は 180 mg 群 40.2% [$p < 0.001$, vs 休薬（プラセボ）群, CMH 検定]、360 mg 群 37.6% [$p < 0.01$, vs 休薬（プラセボ）群, CMH 検定] であった。

（「V. 5. 臨床成績」の項参照）

5. 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、乾癬性紅皮症に対しては、通常、成人には本剤 1 回 150 mg を初回及び 4 週後、以降 12 週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて 1 回 75 mg を投与することができる。
6. 既存治療で効果不十分な中等症から重症の掌蹠膿疱症に対しては、通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 150 mg を初回、4 週後、以降 12 週間隔で皮下投与する。
7. 既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入療法に対しては、通常、成人にはリサンキズ

マブ（遺伝子組換え）として、600 mg を 4 週間隔で 3 回（初回、4 週、8 週）点滴静注する。なお、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与用製剤による維持療法開始 16 週以降に効果が減弱した場合、1200 mg を単回点滴静注することができる。

8. 既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期クローン病の維持療法に対しては、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法終了 4 週間後から、通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として 360 mg を 8 週間隔で皮下投与する。
9. 既存治療で効果不十分な中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法に対しては、通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、1200 mg を 4 週間隔で 3 回（初回、4 週、8 週）点滴静注する。なお、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与用製剤による維持療法開始 16 週以降に効果が減弱した場合、1200 mg を単回点滴静注することができる。
10. 既存治療で効果不十分な中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法に対しては、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法終了 4 週間後から、通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として 180 mg を 8 週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、360 mg を 8 週間隔で投与することができる。

（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

11. 副作用

尋常性乾癬、乾癬性関節炎

国内第 II/III 相臨床試験（M16-004 試験）において、167 例中 39 例（23.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、上咽頭炎 7 例（4.2%）、咽頭炎 3 例（1.8%）等であった。

国際共同第 III 相臨床試験（M16-008 試験）において、401 例中 71 例（17.7%）〔日本人では 39 例中 12 例（30.8%）〕に副作用が認められた。主な副作用は、ウイルス性上気道感染 12 例（3.0%）、頭痛 6 例（1.5%）、注射部位紅斑 6 例（1.5%）等であった。

国際共同第 III 相臨床試験（M15-992 試験）において、500 例中 77 例（15.4%）〔日本人では 13 例中 3 例（23.1%）〕に副作用が認められた。主な副作用は、上気道感染 10 例（2.0%）、ウイルス性上気道感染 7 例（1.4%）等であった。

国際共同第 II 相臨床試験（M16-002 試験）において、143 例中 27 例（18.9%）〔日本人では 11 例中 1 例（9.1%）〕に副作用が認められた。主な副作用は、ウイルス性上気道感染 7 例（4.9%）、注射部位紅斑 3 例（2.1%）等であった。

膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

国内第 III 相臨床試験（M15-988 試験）において、膿疱性乾癬患者では 8 例中 3 例（37.5%）に、副作用が認められ、主な副作用は、ウイルス性上気道感染 1 例（12.5%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 例（12.5%）等で、乾癬性紅皮症患者では 9 例中 2 例（22.2%）に副作用が認められ、主な副作用は、ウイルス性気管支炎 1 例（11.1%）、血中ビリルビン増加 1 例（11.1%）であった。（承認時）重大な副作用として、重篤な感染症（敗血症、骨髄炎、腎盂腎炎、細菌性髄膜炎等）、重篤な過敏症（アナフィラキシー等）があらわれることがある。

掌跖膿疱症

本試験では本剤 150 mg を投与された安全性評価対象 119 例中 14 例（11.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、腹痛、投与部位そう痒感、注射部位内出血、注射部位反応、アルコール性肝疾患、肝機能異常、結膜炎、膀胱炎、帯状疱疹、上咽頭炎、癩風、膣感染、膿疱性骨関節炎、下咽頭癌、上気道の炎症が各 1 例（0.8%）であった。

クローン病

国際共同第 III 相臨床試験（M16-006 試験）において、スキリージ点滴静注 600 mg を投与された安全性評価対象 373 例中 84 例（22.5%）に副作用が認められ、主な副作用は、本剤 600 mg 群では疲労が 12 例（3.2%）上気道感染が 11 例（2.9%）、頭痛が 8 例（2.1%）等であった。

重大な副作用として、重篤な感染症（頻度不明；敗血症、骨髄炎、腎盂腎炎、細菌性髄膜炎等）、重篤な過敏症（0.3%；アナフィラキシー等）が現れることがある。

国際共同第 III 相臨床試験（M16-000 試験 Sub-study 1）において、スキリージ皮下注 360 mg を投与された安全性評価

対象 163 例中 43 例 (26.4%) に副作用が認められ、主な副作用は、本剤 360 mg 群では上気道感染が 9 例 (5.5%)、注射部位反応が 7 例 (4.3%)、関節痛が 4 例 (2.5%) 等であった。

重大な副作用として、重篤な感染症 (2.5% ; 敗血症, 骨髄炎, 腎盂腎炎, 細菌性髄膜炎等), 重篤な過敏症 (頻度不明 ; アナフィラキシー等) があらわれることがある。

潰瘍性大腸炎

国際共同第Ⅲ相臨床試験 (M16-067 試験 Sub-study 2) において、本剤 1200 mg を静脈内投与された安全性評価対象 651 例中 61 例 (9.4%) に副作用が認められた。主な副作用は、本剤 1200 mg 群では関節痛が 6 例 (0.9%)、頭痛が 5 例 (0.8%) であった。

国際共同第Ⅲ相臨床試験 (M16-066 試験 Sub-study 1) において、安全性評価対象のうち、本剤 180 mg 群で 193 例中 36 例 (18.7%)、本剤 360 mg 群で 195 例中 34 例 (17.4%) に副作用が認められた。主な副作用 (2%以上) は、本剤 180 mg 群では潰瘍性大腸炎が 6 例 (3.1%)、注射部位紅斑が 4 例 (2.1%)、本剤 360 mg 群では関節痛が 8 例 (4.1%) であった。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- スキリージ皮下注 150 mg/75 mg シリンジ及びスキリージ皮下注 150 mg ペンは、1 回の注射で 75 mg 又は 150 mg を注射できるプレフィルドシリンジ及び、1 回の注射で 150 mg を注射できるプレフィルドシリンジを内蔵したペン型医薬品注入器 (オートインジェクター) であり、スキリージ皮下注 360 mg オートドージャー及びスキリージ皮下注 180 mg オートドージャーは、1 回の注射でそれぞれ 360 mg, 180 mg を注射できる薬液入りのプレフィルドカートリッジとオンボディデリバリーシステムをパッケージ包装したコンビネーション製品 (キット製品) である。

(「IV. 1. 剤形」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料, 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル, 参照先
RMP	有	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	有	・医療従事者向け資料: 適正使用ガイド (「XIII. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

<スキリージ皮下注 150 mg シリンジ 1 mL / スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL>

<スキリージ皮下注 150 mg ペン 1 mL>

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

<スキリージ点滴静注 600 mg>

<スキリージ皮下注 360 mg オートドージャー / スキリージ皮下注 180 mg オートドージャー>

・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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】
<ul style="list-style-type: none"> ・重篤な感染症 ・重篤な過敏症 	<ul style="list-style-type: none"> ・心血管系事象 ・悪性腫瘍 ・免疫原性 ・好中球数減少 	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討
追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後臨床試験（M15-997 試験）（乾癬） ・製造販売後データベース調査（CD）
有効性に関する調査・試験の計画
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> ・電子添文による情報提供 ・患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> ・医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・納入前の確実な情報提供

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

スキリージ皮下注 150 mg シリンジ 1 mL
スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL
スキリージ皮下注 150 mg ペン 1 mL
スキリージ点滴静注 600 mg
スキリージ皮下注 360 mg オートドージャー
スキリージ皮下注 180 mg オートドージャー

(2) 洋名：

Skyrizi

(3) 名称の由来：

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

リサンキズマブ（遺伝子組換え）[JAN]

(2) 洋名（命名法）

Risankizumab（Genetical Recombination）[JAN]

Risankizumab（INN）

(3) ステム

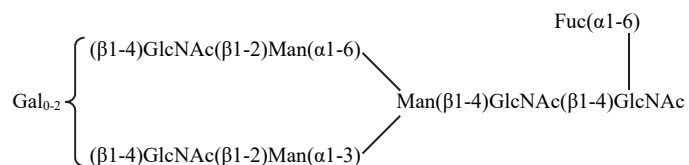
インターロイキン（interleukin）：-ki-

ヒト化モノクローナル抗体：-zumab

3. 構造式又は示性式

リサンキズマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）2 本及び 214 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 149000）である。

主な糖鎖の推定構造



4. 分子式及び分子量

C₆₄₇₆H₉₉₉₂N₁₇₂₀O₂₀₁₆S₄₄：145609.80（タンパク質部分，4 本鎖）

C₂₂₀₀H₃₃₉₀N₅₈₀O₆₇₇S₁₆：49308.98（H 鎖）

C₁₀₃₈H₁₆₁₀N₂₈₀O₃₃₁S₆：23499.96（L 鎖）

5. 化学名（命名法）又は本質

日本名：

遺伝子組換えヒト化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-23 α (p19)サブユニット抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG1 の定常部からなり、H鎖 237 及び 238 番目のアミノ酸残基がそれぞれ Ala に置換され、C末端の Lys は除去されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。449 個のアミノ酸残基からなる H鎖 (γ 1 鎖) 2 本及び 214 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 149000) である。

英名：

Risankizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementaritydetermining regions derived from mouse anti-human interleukin-23 α subunit (p19) monoclonal antibody, human framework regions and human IgG1 constant regions, whose amino acid residues at position 237 and 238 in the H-chains are substituted by Ala each and C-terminus Lys is deleted in the H-chains. Risankizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Risankizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

治験番号：ABBV-066

CAS 登録番号：1612838-76-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

販売名	スキリージ					
	150 mg シリンジ 1 mL	150 mg ペン 1 mL	75 mg シリンジ 0.83 mL	点滴静注 600 mg	360 mg オートドージャー	180 mg オートドージャー
性状	無色～黄色，澄明～わずかに乳白光を呈する液 半透明～白色の製品由来の微粒子を含むことがある		無色～微黄色，澄明～わずかに乳白光を呈する液 半透明～白色の製品由来の微粒子を含むことがある	無色～微黄色，澄明～わずかに乳白光を呈する液 半透明～白色の製品由来の微粒子を含むことがある	無色～黄色，澄明～わずかに乳白光を呈する液 半透明～白色の製品由来の微粒子を含むことがある	

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

販売名	スキリージ					
	150 mg シリンジ 1 mL	150 mg ペン 1 mL	75 mg シリンジ 0.83 mL	点滴静注 600 mg	360 mg オートドージャー	180 mg オートドージャー
pH	5.2～6.0		5.7～6.5	5.2～6.0	5.2～6.0	

2. 有効成分の各種条件下における安定性

安定性試験

有効成分の安定性における保存方法と結果

〈スキリージ 150 mg シリンジ/ペン，点滴静注 600 mg，360 mg オートドージャー，180 mg オートドージャー〉

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-70℃以下	EVA バッグ	0, 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60 ヶ月	24 ヶ月まで規格内

測定項目：性状，pH，CEX，UPSEC，非還元 CGE，生物活性

〈スキリージ 75 mg シリンジ〉

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-40℃	EVA バッグ	0, 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 24, 36, 48, 60 ヶ月	36 ヶ月まで規格内

測定項目：性状, pH, CEX, UPSEC, 非還元 CGE, 生物活性

〈共通〉

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	5±3℃	EVA バッグ	0, 1, 3, 6, 9, 12 ヶ月	12 ヶ月以上安定
	25±2℃/60±5%RH	2R ガラスバイアル	0, 0.5, 1, 3, 6 ヶ月	規格内
苛酷試験	40±2℃/75±5%RH		0, 0.5, 1, 2, 3, 6 ヶ月	

測定項目：性状, pH, CEX, UPSEC, 非還元 CGE, 生物活性

凍結／融解試験

〈75 mg シリンジ〉

-40℃±10℃及び5℃±3℃の間における5サイクルまでの凍結／融解試験を実施した。

5サイクルまでの凍結／融解の試験では、品質に影響を与えるような変化は認めなかった。

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

確認試験法：ペプチドマップ法

定量法：紫外可視吸光度測定法

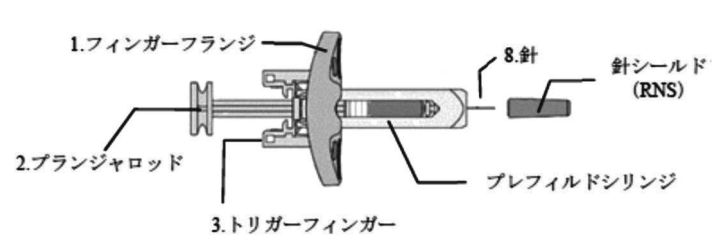
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形


(1) 剤形の区別

水性注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	スキリージ皮下注 150 mg シリンジ 1 mL スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL
外観	1回分の医薬品を注射針付ガラスシリンジに充填・施栓した針刺し防止機器付プレフィルドシリンジ (PFS) である。 
性状	<75 mg シリンジ 0.83 mL> 無色～微黄色，澄明～わずかに乳白光を呈する液 <150 mg シリンジ 1 mL> 無色～黄色，澄明～わずかに乳白光を呈する液 <両製剤共通> 半透明～白色の製品由来の微粒子を含むことがある

販売名	スキリージ皮下注 150 mg ペン 1 mL
外観	医薬品を充てんした注射針付きのプレフィルドシリンジを内蔵したペン型医薬品注入器（オートインジェクター [AI]）である。 
性状	無色～黄色，澄明～わずかに乳白光を呈する液 半透明～白色の製品由来の微粒子を含むことがある

販売名	スキリージ点滴静注 600 mg
外観	
性状	無色～微黄色，澄明～わずかに乳白光を呈する液 半透明～白色の製品由来の微粒子を含むことがある

販売名	スキリージ皮下注 360 mg オートドージャー スキリージ皮下注 180 mg オートドージャー
外観	<p>テレスコスクリューアセンブリを装着した薬液入りのプレフィルドカートリッジとオンボディデリバリーシステムをパッケージ包装したコンビネーション製品（キット製品）</p> <p>プレフィルドカートリッジの外観</p>  <p>オンボディデリバリーシステムの外観</p> 
性状	無色～黄色，澄明～わずかに乳白光を呈する液 半透明～白色の製品由来の微粒子を含むことがある

(3) 識別コード
該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	スキリージ皮下注		
	150 mg		75 mg
	シリンジ 1 mL	ペン 1 mL	シリンジ 0.83 mL
pH	5.2~6.0		5.7~6.5
浸透圧比	約 1 (生理食塩液に対する比)		

販売名	スキリージ点滴静注	スキリージ皮下注	
	600 mg	360 mg	180 mg
	—	オートドージャー	
pH	5.2~6.0		
浸透圧比	約 0.9 (生理食塩液に対する比)	約 1 (生理食塩液に対する比)	

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	スキリージ皮下注			
	150 mg		75 mg	
	シリンジ 1 mL	ペン 1 mL	シリンジ 0.83 mL	
有効成分・含量	リサンキズマブ (遺伝子組換え) 150 mg		リサンキズマブ (遺伝子組換え) 75 mg	
添 加 剤	酢酸ナトリウム水和物	1.24 mg	コハク酸二ナトリウム六水和物	0.88 mg
	氷酢酸	0.054 mg	コハク酸	0.049 mg
	トレハロース水和物	70.0 mg	D-ソルビトール	34.0 mg
	ポリソルベート 20	0.20 mg	ポリソルベート 20	0.17 mg

※シリンジ又はペン 1 本中

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。

販売名	スキリージ点滴静注	スキリージ皮下注			
	600 mg	180 mg		360 mg	
	—	オートドージャー			
有効成分・含量	(1 バイアル 10 mL 中) リサンキズマブ (遺伝子組換え) 600 mg	(カートリッジ 1 本 1.2 mL 中) リサンキズマブ (遺伝子組換え) 180 mg	(カートリッジ 1 本 2.4 mL 中) リサンキズマブ (遺伝子組換え) 360 mg		
添 加 剤	酢酸ナトリウム水和物 12.4 mg	酢酸ナトリウム水和物 1.49 mg	酢酸ナトリウム水和物 2.98 mg	氷酢酸 0.13 mg	
	氷酢酸 0.54 mg	氷酢酸 0.065 mg	氷酢酸 0.13 mg	トレハロース水和物 168 mg	
	トレハロース水和物 700 mg	トレハロース水和物 84.0 mg	トレハロース水和物 168 mg	ポリソルベート 20 0.48 mg	
	ポリソルベート 20 2.0 mg	ポリソルベート 20 0.24 mg	ポリソルベート 20 0.48 mg		

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。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

6. 製剤の各種条件下における安定性

<スキリージ皮下注 150 mg シリンジ 1 mL/スキリージ皮下注 150 mg ペン 1 mL>

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5°C±3°C	針付き ガラス製 シリンジ	24 ヶ月	明確な変化なし
加速試験	25°C/60%RH		6 ヶ月	6 ヶ月の純度試験で規格外の変動がみられた
苛酷試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	1 ヶ月の純度試験で規格外の変動がみられた
光安定性試験	総照度 120 万 lux・hr 以上, 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		—	曝光により純度試験で規格外の変動がみられた

測定項目：性状, pH, 不溶性異物, 純度試験, 定量等

<スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL>

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5°C±3°C	針付き ガラス製 シリンジ	24 ヶ月	明確な変化なし
加速試験	25°C/60%RH		12 ヶ月	12 ヶ月の純度試験で規格外の変動がみられた
苛酷試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	1 ヶ月の純度試験で規格外の変動がみられた
光安定性試験	総照度 120 万 lux・hr 以上, 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		—	曝光により純度試験で規格外の変動がみられた 二次包装品では変化は認めなかった

測定項目：性状, pH, 不溶性異物, 浸透圧, 純度試験, 定量等

<スキリージ点滴静注 600 mg>

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3°C	バイアル	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 ヶ月	明確な変化なし
加速試験	25±2°C 60±5%RH		0, 3, 6 ヶ月	6 ヶ月の純度試験で規格外の変動がみられた
苛酷試験	40±2°C/ 75±5%RH		0, 1, 3, 6 ヶ月	1 ヶ月の純度試験で規格外の変動がみられた
光安定性試験	総照度 120 万 lx×h 以上 及び 総近紫外放射エネルギー 200W×h/m ² 以上		—	曝光により純度試験で規格外の変動がみられた 二次包装品では変化は認めなかった

測定項目：性状 (不溶性異物を含む), 不溶性微粒子, pH, 純度試験, 生物活性等

〈スキリージ皮下注 360 mg オートドージャー／スキリージ皮下注 180 mg オートドージャー〉

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃	プレフィルドカートリッジ	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 ヶ月	明確な変化なし
加速試験	25±2℃ 60±5%RH		0, 3, 6 ヶ月	6 ヶ月の純度試験で規格外の変動がみられた
苛酷試験	40±2℃/ 75±5%RH		0, 1, 3, 6 ヶ月	1 ヶ月の純度試験で規格外の変動がみられた
光安定性試験	総照度 120 万 lx×h 以上 及び 総近紫外放射エネルギー 200W×h/m ² 以上		—	曝光により純度試験で規格外の変動がみられた 二次包装品では変化は認めなかった

測定項目：性状（不溶性異物を含む）、不溶性微粒子、pH、純度試験、生物活性等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当資料なし

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

〈スキリージ皮下注 360 mg オートドージャー／スキリージ皮下注 180 mg オートドージャー〉

1 回の皮下注射につき、一定の投与量を一定期間で投与するように設計された単回投与の注射器オンボディデリバリーシステム (OBDS) デバイスを備えたコンビネーション製品 (キット製品) であり、テレスコスクリュアアセンブリ (TSA) を装着した薬液入りプレフィルドカートリッジ (PFC) と共に包装されている。

(2) 包装

〈スキリージ皮下注 150 mg シリンジ 1 mL〉

シリンジ×1 本

〈スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL〉

シリンジ×2 本

シリンジ×1 本

〈スキリージ皮下注 150 mg ペン 1 mL〉

ペン×1 本

〈スキリージ点滴静注 600 mg〉

バイアル (10 mL) ×1 本

〈スキリージ皮下注 360 mg オートドージャー〉

オートドージャー×1 個

〈スキリージ皮下注 180 mg オートドージャー〉

オートドージャー×1 個

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

<シリンジ>

シリンジ：ホウケイ酸塩ガラス
針：ステンレス鋼
針シールド：ポリプロピレン及びゴム
プランジャストッパー：ブromobチル
フィンガーフランジ：ポリカーボネート
プランジャロッド及びトリガーフィンガー：ポリプロピレン

<ペン型注入器>

フロントハウジング：ABS樹脂，熱可塑性エラストマー
針シールドスプリング：ステンレス鋼
針シールド：ABS樹脂，PTFE
注射ボタン：ポリブチレンテレフタレート，熱可塑性エラストマー
注入スプリング：ステンレス鋼
コントロールユニット：ポリオキシメチレン，熱可塑性エラストマー
プランジャーロッド：ABS樹脂
リアハウジング：ABS樹脂，熱可塑性エラストマー，ポリオキシメチレン
カバー：ABS樹脂
フローティングシリンダー：ポリカーボネート
シリンジスリーブ：ポリカーボネート

<バイアル>

バイアル：ホウケイ酸ガラス タイプ I
ゴム栓：フルオロポリマーと B2 コーティングを施したブromobチルゴム
クリンキャップ：アルミニウムシール，フリップキャップ付き

<オートドーズ>

プレフィルドカートリッジ

カートリッジ：シクロオレフィン樹脂
セプタム付きキャップ：セプタム：フッ素樹脂コーティングされたクロロブチルゴム
キャップ：ポリプロピレン
ピストン：フッ素樹脂コーティングされたクロロブチルゴム

オンボディデリバリーシステム

ドアアセンブリ：ポリカーボネートドア，ポリオキシメチレン中間装置
カバーアセンブリ：ポリカーボネートカバー，熱可塑性エラストマーアクティベーションボタン，ポリカーボネート光ガイド
流路アセンブリ：ステンレス鋼患者用針，ステンレス鋼カートリッジ用針，ポリ塩化ビニルチューブ，ポリカーボネート針ホルダー，ポリカーボネート針アダプター
針シールド（安全ラッチ）アセンブリ：ポリカーボネート針シールド，ステンレス鋼針シールドスプリング，ステンレス鋼スプリングロッカー
バッテリーアイソレータ：ポリエチレンテレフタレートフィルム

11. 別途提供される資材類

<スキリージ皮下注 360 mg オートドーズ／スキリージ皮下注 180 mg オートドーズ>
医療機器取扱説明書（同梱）

12. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〈スキリージ皮下注 150 mg シリンジ 1 mL／スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL〉

〈スキリージ皮下注 150 mg ペン 1 mL〉

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，掌蹠膿疱症

(解説)

尋常性乾癬，乾癬性関節炎については国内臨床試験 (M16-004 [1311.38] 試験)，日本人を含む国際共同臨床試験 (M16-008 [1311.3] 試験及び M15-992 [1311.4] 試験) 及び乾癬性関節炎を対象とした日本人を含む国際共同試験 (M16-002 [1311.5] 試験) において，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症については国内臨床試験 (M15-988 [1311.39] 試験) において，掌蹠膿疱症については国内臨床試験 (M19-135 試験) において，本剤の有効性が確認された。また，生物学的製剤を含む全身療法は，外用剤を含む既存治療で効果不十分な患者において使用することが一般的であることから設定した。

〈スキリージ点滴静注 600 mg〉

○中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)

○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)

〈スキリージ皮下注 360 mg オートドージャー／スキリージ皮下注 180 mg オートドージャー〉

○中等症から重症の活動期クローン病の維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)

○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)

(解説)

中等症から重症の活動性クローン病患者に対する効能又は効果は，第 II 相導入療法試験 (M15-993 試験)，第 III 相導入療法試験 (M15-991 試験及び M16-006 試験) 及び第 III 相維持療法試験 (M16-000 試験 Sub-study 1) の結果に基づいて設定した。

中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者に対する効能又は効果は，第 III 相導入療法試験 (M16-067 試験 Sub-study 2) 及び第 III 相維持療法試験 (M16-066 試験 Sub-study 1) の結果に基づいて設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

〈スキリージ皮下注 150 mg シリンジ 1 mL／スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL〉

〈スキリージ皮下注 150 mg ペン 1 mL〉

5. 効能又は効果に関連する注意

〈尋常性乾癬，乾癬性関節炎，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

〈掌蹠膿疱症〉

5.2 中等症から重症の膿疱・小水疱病変を有する患者に投与すること。

(解説)

5.1 日本皮膚科学会生物学的製剤検討委員会の「乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル (2011 年版)」の生物学的製剤の対象患者及び本剤の臨床試験における患者選択基準等を考慮し，該当する皮膚病変を有する場合に投与する旨を設定した。

5.2 類薬の電子添文の記載及び臨床試験の選択基準に基づき設定した。

〈スキリージ点滴静注 600 mg〉

〈スキリージ皮下注 360 mg オートドーズー／スキリージ皮下注 180 mg オートドーズー〉

5. 効能又は効果に関連する注意

〈クローン病〉

5.1 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）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〕

〈潰瘍性大腸炎〉

5.2 過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）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〕

（解説）

類薬の電子添文の記載及び本剤の臨床試験の選択基準等を基に設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈スキリージ皮下注 150 mg シリンジ 1 mL／スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL〉

〈スキリージ皮下注 150 mg ペン 1 mL〉

〈尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症〉

6.1 通常，成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として，1回 150 mg を初回，4 週後，以降 12 週間隔で皮下投与する。なお，患者の状態に応じて 1 回 75 mg を投与することができる。

〈掌蹠膿疱症〉

6.2 通常，成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として，1回 150 mg を初回，4 週後，以降 12 週間隔で皮下投与する。

〈スキリージ点滴静注 600 mg〉

〈クローン病〉

通常，成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として，600 mg を 4 週間隔で 3 回（初回，4 週，8 週）点滴静注する。なお，リサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与用製剤による維持療法開始 16 週以降に効果が減弱した場合，1200 mg を単回点滴静注することができる。

〈潰瘍性大腸炎〉

通常，成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として，1200 mg を 4 週間隔で 3 回（初回，4 週，8 週）点滴静注する。なお，リサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与用製剤による維持療法開始 16 週以降に効果が減弱した場合，1200 mg を単回点滴静注することができる。

〈スキリージ皮下注 360 mg オートドーズー／スキリージ皮下注 180 mg オートドーズー〉

〈クローン病〉

リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法終了 4 週後から，通常，成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として 360 mg を 8 週間隔で皮下投与する。

〈潰瘍性大腸炎〉

リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法終了 4 週後から，通常，成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として 180 mg を 8 週間隔で皮下投与する。なお，患者の状態に応じて，360 mg を 8 週間隔で投与することができる。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈スキリージ皮下注 150 mg シリンジ 1 mL / スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL〉

〈スキリージ皮下注 150 mg ペン 1 mL〉

(解説)

本剤の用法及び用量として、尋常性乾癬、乾癬性関節炎については国内臨床試験 (M16-004 [1311.38] 試験)、日本人を含む国際共同臨床試験 (M16-008 [1311.3] 試験及び M15-992 [1311.4] 試験) 及び乾癬性関節炎を対象とした日本人を含む国際共同臨床試験 (M16-002 [1311.5] 試験) の結果、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症については国内臨床試験 (M15-988 [1311.39] 試験) の結果、掌蹠膿疱症については国内臨床試験 (M19-135 試験) の結果に基づき設定した。

乾癬性関節炎、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症については、国内患者数が少なく評価例数に限りはあるが、それぞれの臨床試験において、尋常性乾癬を対象とした試験における 150 mg 群と同じ用法及び用量で有効性が示された。なお、日本人における本剤の用量反応関係を確認するため、1回用量を 150 mg に加え、75 mg も設定した。

本剤は 1回 150 mg を初回、4 週後、以降 12 週間隔で皮下投与すること。なお、患者の状態に応じて 1回 75 mg を投与することが可能である (掌蹠膿疱症を除く)。

〈スキリージ点滴静注 600 mg〉

クローン病患者に対する第 III 相導入療法試験 (M16-006 試験及び M15-991 試験) では、リサンキズマブ 600 mg 及び 1200 mg 静脈内 (以下「IV」) 投与 (0, 4 及び 8 週時に投与) の 2 つの用量について検討した。

第 II 相導入療法試験 (M15-993 試験) として、リサンキズマブ 200 mg 及び 600 mg IV 投与 (0, 4 及び 8 週時に投与) を検討し、用量反応及び曝露反応解析に基づき、第 III 相導入療法試験の用量を設定したところ、臨床の評価項目及び内視鏡的評価項目において、明確な用量反応が示され、リサンキズマブ 200 mg 及び 600 mg で効果がプラトーに達することなく、用量に比例して高い有効性が認められたため、第 III 相導入療法試験では、リサンキズマブ 600 mg IV 投与に加え、より高用量 (リサンキズマブ 1200 mg IV 投与) も評価した。M16-006 試験及び M15-991 試験での投与 12 週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善を達成した被験者の割合は、リサンキズマブ 600 mg IV 群及び 1200 mg IV 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く、主要評価項目である co-primary endpoints が達成された。

生物学的製剤による前治療で効果不十分又は不耐容であった被験者 (以下「Bio-IR」) 及び Bio-IR 以外の被験者で、従来の治療に対して効果不十分又は不耐容の被験者 (以下「non Bio-IR」) の部分集団解析及びより厳格な評価項目 (例えば、内視鏡的寛解) の解析を含む全体的な有効性の結果から、リサンキズマブ 600 mg IV 群及び 1200 mg IV 群の有効性は同様であった。

第 III 相試験のデータに基づくグラフを用いた四分位値の曝露-反応プロット及び第 II 相及び第 III 相試験の併合データに基づくロジスティック回帰モデルによる曝露-反応解析により、導入療法の用量 600 mg を投与 0, 4 及び 8 週時 IV 投与したときのリサンキズマブの曝露量は、評価したすべての有効性評価項目でほぼ最大の効果に到達し、1200 mg IV 投与により付加されるベネフィットは臨床的に無視できる程度 (両投与レジメン間の平均反応率の数値的な差に基づく、1~5%のわずかな増加) であることが示された。

以上の結果より、導入療法の用量は、リサンキズマブ 600 mg IV を選択した。

投与 12 週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善を達成した被験者の割合は、リサンキズマブ 600 mg IV 群及び 1200 mg IV 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く、主要評価項目である co-primary endpoints が達成され、曝露-反応解析の結果を含め総合的に判断し、クローン病における導入療法の用量は、リサンキズマブ 600 mg IV を選択した。

潰瘍性大腸炎における寛解導入療法の用法及び用量は、第 IIb/III 相導入療法試験 (M16-067 試験) の結果に基づいて設定した。

M16-067 試験は、中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象として、導入療法におけるリサンキズマブの有効性及び安全性を評価する第 IIb/III 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、第 IIb 相の Sub-study (以下、「SS」) 1 及び第 III 相の SS2 の 2 つの Sub-study で構成されたシームレス試験である。第 IIb 相導入療法試験 (M16-067 試験 SS1) では、リサンキズマブ 600 mg IV、1200 mg IV 及び 1800 mg IV 投与 (0, 4 及び 8 週時に投与) を検討し、主要評価項目は投与 12 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合であった。曝露-反応解析では、評価したすべての評価項目で、曝露量依存的な有効性の増加が認められた。潰瘍性大腸炎患者の導入

療法ではリサンキズマブの曝露量が高いほど良好な有効性が期待され、リサンキズマブ 1200 mg IV から 1800 mg IV へ用量が増量することで有効性も高くなると予測されたが、用量が近接して曝露量分布が重なっており、リサンキズマブ 1200 mg から 1800 mg の曝露量の範囲における有効性の差は小さく、リサンキズマブ 1800 mg IV の導入療法は、1200 mg IV を上回る臨床的に意味のあるベネフィットは得られないと考えられた。

安全性については、すべてのリサンキズマブ投与群で、新たな安全性リスクは特定されず、全体的な安全性プロファイルはリサンキズマブの既知の安全性プロファイルと一致していた。

上記の結果から、第 III 相導入療法試験では、リサンキズマブ 1200 mg IV 投与を選択し、4 週間ごとに 3 回（0、4 及び 8 週時に投与）と設定した。

第 III 相導入療法試験（M16-067 試験 SS2）では、主要評価項目である投与 12 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合は、リサンキズマブ 1200 mg IV 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く、臨床的に意味のある有効性を示し、新たな安全性の懸念は認められなかった。

以上の結果より、潰瘍性大腸炎における寛解導入療法の用法及び用量は、リサンキズマブ 1200 mg IV（0、4 及び 8 週時に投与）と設定した。

<スキリージ皮下注 360 mg オートドージャー／スキリージ皮下注 180 mg オートドージャー*>

クローン病患者に対する第 II 相試験（M15-993 試験）では、投与 26 週時に臨床的クローン病活動性指数（以下「CDAI」）寛解を達成した被験者を対象として、8 週毎のリサンキズマブ 180 mg 皮下（以下「SC」）投与の 1 用量のみを検討した。M15-993 試験の結果、30%の被験者が 26 週間の投与期間中に臨床的 CDAI 寛解を消失し、ほとんどの被験者が投与 52 週時の Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity（以下「CDEIS」）に基づく内視鏡的寛解（内視鏡的 CDEIS 寛解）及び完全寛解のより厳格な評価項目を達成しなかったことから、より高い用量での維持療法により、さらなるベネフィットが得られる可能性があることが示唆されたため、第 III 相維持療法試験では、リサンキズマブ 180 mg SC 投与に加え、より高用量（リサンキズマブ 360 mg SC 投与）も評価した。

M16-000 試験 Sub-study 1 では、投与 52 週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善を達成した被験者の割合は、リサンキズマブ 360 mg SC 群で休薬群（プラセボ群）と比較して統計学的に有意に高く、主要評価項目である co-primary endpoints が達成された。

部分集団解析を含むクローン病の徴候及び症状の評価項目の結果は、リサンキズマブ 360 mg SC 群と 180 mg SC 群で同様であったが、より厳格な内視鏡的評価項目（例えば、内視鏡的寛解、内視鏡的治癒（潰瘍が治癒した状態）、内視鏡的寛解の維持、完全寛解等）の結果では、リサンキズマブ 360 mg SC 群で 180 mg SC 群と比較して、より高い有効性が示され、特に、維持療法期間中の内視鏡的寛解は、リサンキズマブ 360 mg SC 群で上昇したが（投与 0 週時：28.7%、投与 52 週時：39.1%）、リサンキズマブ 180 mg SC 群ではほぼ変化なく（投与 0 週時：29.1%、投与 52 週時：29.9%）、休薬群（プラセボ群）では減少し（投与 0 週時：28.4%、投与 52 週時：12.8%）、その他の厳格な内視鏡的評価項目でも同様の傾向が認められた。また、これらの内視鏡的評価項目において、Bio-IR の部分集団解析でも、これらの内視鏡的評価項目の結果は、リサンキズマブ 360 mg SC 群で数値的に最も高い有効性が示された。

投与 52 週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善を達成した被験者の割合は、リサンキズマブ 360 mg SC 群で休薬群（プラセボ群）と比較して統計学的に有意に高く、主要評価項目である co-primary endpoints が達成された。また、維持療法の投与 16 週時以降、効果の減弱が認められた被験者は、リサンキズマブによるレスキュー治療（リサンキズマブ 1200 mg IV 投与した後、リサンキズマブ 360 mg を 8 週毎に SC 投与）を受けた。リサンキズマブのレスキュー治療を受けた被験者では、すべての投与群で投与 52 週時に大部分の被験者が臨床的改善を達成し、維持療法中に効果が減弱した場合には、リサンキズマブ 1200 mg IV 単回投与の 8 週間後にリサンキズマブ 360 mg を 8 週ごとに SC 投与することのベネフィットが示された。

以上の結果より、クローン病における維持療法の用量は、リサンキズマブ 360 mg SC を選択した。

潰瘍性大腸炎における維持療法の用法及び用量は、第 III 相維持療法試験（M16-066 試験 SS 1）の結果に基づいて設定した。

M16-066 試験の用量は、クローン病患者を対象とした第 II 相臨床試験の維持療法期の結果に基づき選択された。潰瘍性大腸炎は慢性疾患であり、持続的な有効性が重要な治療目標となることから、潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 III 相

維持療法試験では、リサンキズマブ 180 mg SC 投与（8週に1回投与）に加えて、クローン病患者を対象とした第 III 相試験と同様に、十分に高い曝露量が得られることが予想される 360 mg SC 投与（8週に1回投与）が選択され評価された。

第 III 相維持療法試験では、主要評価項目である投与 52 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合は、リサンキズマブ 180 mg SC 群及び 360 mg SC 群それぞれにおいてプラセボ群に対する優越性が検証され、臨床的に意味のある有効性が認められた。

さらに、リサンキズマブ 1200 mg による 12 週間の導入療法後、維持療法を開始する時点において Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解を達成している被験者では、投与 52 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合は、リサンキズマブ 360 mg SC 群及び 180 mg SC 群ともにプラセボ群と比較して数値的に高い有効性が認められた。一方、Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解を達成していないものの臨床的改善を達成している被験者における投与 52 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合はリサンキズマブ 180 mg SC 群と比べてリサンキズマブ 360 mg SC 群で高くなっていた。

安全性については、リサンキズマブ 180 mg SC 群及び 360 mg SC 群のいずれにおいても、新たな安全性の懸念は認められなかった。

以上の結果を踏まえて、潰瘍性大腸炎における維持療法の用法及び用量は、通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として 180 mg を 8 週間隔で皮下投与することとし、患者の状態に応じてリサンキズマブ 360 mg を 8 週間隔で投与することができると設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

〈スキリージ皮下注 150 mg シリンジ 1 mL / スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL〉

〈スキリージ皮下注 150 mg ペン 1 mL〉

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から 16 週以内に得られる。16 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。

〈掌蹠膿疱症〉

7.3 本剤による治療反応は、通常投与開始から 28 週以内に得られる。28 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。

(解説)

7.1 他の生物製剤と併用したデータはなく、安全性及び有効性が確立していないことから、併用は避けること。また、他の生物製剤から本剤に変更した場合、一般的に生物製剤の投与に伴う免疫調整は、重篤な感染症を引き起こす可能性があることから、感染症の徴候について十分に観察すること。なお、本剤から他の生物製剤へ変更した場合の安全性及び有効性データは得られていない。

7.2 漫然と投与することのないよう治療反応の確認を適切に行う必要があることから設定した。本剤による治療反応は、通常投与開始から 16 週以内に得られるが、16 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。

7.3 本剤の臨床試験の成績に基づき、PPPASI 50 達成率の変化を踏まえ設定した。

〈スキリージ点滴静注 600 mg〉

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 維持療法については、3 回目投与の 4 週後から、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与用製剤の投与を開始すること（維持療法における用法及び用量は、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与用製剤の電子添文を参照すること）。
- 7.2 リサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与用製剤による維持療法中に効果が減弱した場合の 1200 mg 単回投与については、その必要性を慎重に検討すること。また、以下の点に注意すること。
 - ・ 1200 mg 単回投与を行った 8 週後からリサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与用製剤の投与を再開すること。
 - ・ 1200 mg の再投与を行う場合は、前回の 1200 mg 投与から 16 週以上の間隔をあけること。
 - ・ 1200 mg の投与を 3 回以上行った場合の有効性及び安全性を評価する臨床試験は実施していないため、漫然と繰り返さないこと。
- 7.3 本剤と他の生物製剤又はヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤と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。

（解説）

- 7.1 本剤の用法及び用量に基づき設定した。
- 7.2 維持療法中に効果が減弱した場合には、リサンキズマブ 1200 mg 静脈内単回投与の 8 週間後にリサンキズマブ 360 mg を 8 週ごとに皮下投与することのベネフィットが示された。また、維持療法にて効果が減弱した患者のリサンキズマブ 1200 mg 静脈内投与の再投与は、臨床試験（レスキュー治療：第 III 相維持療法試験 M16-000 試験）において 3 回目以降のデータは得られていないことから設定した。さらに、臨床試験（レスキュー治療：第 III 相維持療法試験 M16-000 試験）の試験デザインに基づき、設定した。
- 7.3 皮下注射用リサンキズマブ（遺伝子組換え）シリンジ製剤、ペン製剤の電子添文の記載と同様、本剤の臨床試験の情報を踏まえ、他の生物製剤又はヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤と併用した場合のデータはなく、安全性及び有効性が確立していないことから設定した。

〈スキリージ皮下注 360 mg オートドージャー／スキリージ皮下注 180 mg オートドージャー〉

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法にて効果不十分な患者では、本剤の皮下投与開始後、3 回目の投与までに治療反応がない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。
- 7.2 本剤と他の生物製剤又はヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤と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。

〈クローン病〉

- 7.3 維持療法において効果減弱時にリサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を単回投与した場合は、その 8 週後から本剤の皮下投与を再開すること（効果減弱時における用法及び用量は、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤の電子添文を参照すること）。

〈潰瘍性大腸炎〉

- 7.4 維持療法を開始する際には、治療反応の程度を考慮の上、用量を選択すること。[17.1.2 参照]
- 7.5 維持療法において効果減弱時にリサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を単回投与した場合は、その 8 週後から本剤の用量を 360 mg とし、皮下投与を再開すること（効果減弱時における用法及び用量は、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤の電子添文を参照すること）。

（解説）

- 7.1 導入療法試験 M16-006 試験の導入療法期 2（24 週時）及び維持療法試験 M16-000 試験 Sub-study（SS）1 の結果に基づき、設定した。M16-006 試験の投与 12 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者は、導入療法期 2 でリサン

キズマブ 360 mg を 8 週間隔で皮下投与を受けることで 24 週時に臨床的改善が認められた。その後、360 mg を 8 週間隔で投与継続することで 52 週時点での臨床的寛解及び内視鏡的改善が認められた。導入療法期 2 の 24 週時で評価を行っていることに基づき、本剤の投与間隔を踏まえた来院頻度を考慮し、3 回目（28 週時）の投与までに評価を行うべきと考え設定した。

7.2 皮下注射用リサンキズマブ（遺伝子組換え）シリンジ製剤、ペン製剤の電子添文の記載と同様、本剤の臨床試験の情報を踏まえ、他の生物製剤又はヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤と併用したデータはなく、安全性及び有効性が確立していないことから設定した。

7.3-7.5 本剤の臨床試験に基づき設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

	相	試験番号	対象	例数 ⁺	試験目的
評価資料					
国際共同	I	M16-513 [1311.16]	日本人及び外国人健康成人男性	89 (48)	リサンキズマブを単回漸増皮下投与及び静脈内投与をしたときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験
海外	I	M15-990	外国人健康成人男女	226	異なる 2 用量 3 群でリサンキズマブを単回皮下投与したときのバイオアベイラビリティを評価する無作為化、非盲検、3 群間比較試験
国内	II/ III	M16-004 [1311.38] (SustaIMM)	乾癬性関節炎患者を含む中等症から重症の尋常性乾癬日本人患者	171	プラセボとの比較による 2 用量のリサンキズマブ皮下投与時の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
	III	M15-988 [1311.39] (IMMspire)	膿疱性乾癬 (GPP) 又は乾癬性紅皮症 (EP) の日本人患者	17	異なる 2 用量でリサンキズマブを皮下投与したときの有効性及び長期安全性を評価する無作為化、非盲検、並行群間試験
国際共同	II	M16-002 [1311.5]	活動性乾癬性関節炎患者（日本人患者を含む）	185 (14)	リサンキズマブ皮下投与時の有効性、用量設定、安全性及び薬物動態を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験
	III	M16-008 [1311.3] (UltIMMa-1)	乾癬性関節炎患者を含む中等症から重症の尋常性乾癬患者（日本人を含む）	506 (50)	ウステクマブ及びプラセボとの比較によるリサンキズマブ皮下投与時の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ/実薬対照、ダブルダミー、並行群間試験
	III	M15-992 [1311.4] (IMMhance)	乾癬性関節炎患者を含む中等症から重症の尋常性乾癬患者（日本人を含む）	507 (14)	プラセボとの比較によるリサンキズマブ皮下投与時の有効性及び安全性、並びに投与中止後の反応持続及び再投与後の反応を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
参考資料					
海外	I	1311.1	中等症から重症の尋常性乾癬患者	39	リサンキズマブを単回漸増静脈内投与及び無作為化並行皮下投与したときの安全性、忍容性、有効性及び薬物動態を評価する無作為化、二重盲検、単回漸増投与試験

	相	試験番号	対象	例数 ⁺	試験目的
		M16-007 [1311.36]	乾癬性関節炎患者を含む中等症から重症の尋常性乾癬患者	21	リサンキズマブ反復皮下投与時の CYP プロローブ基質の薬物動態に及ぼす影響及び安全性を評価する非盲検、1-シーケンス、治療用タンパク質-薬物相互作用試験
海外	II	1311.2	中等症から重症の尋常性乾癬患者	166	3用量のリサンキズマブ皮下投与時の有効性、安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び免疫原性を評価する無作為化、盲検、実薬対照、並行群間、用量範囲探索試験
	III	M15-995 [1311.28] (UltIMMa-2)	乾癬性関節炎患者を含む中等症から重症の尋常性乾癬患者	491	ウステキヌマブ及びプラセボとの比較によるリサンキズマブ皮下投与時の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ/実薬対照、ダブルダミー、並行群間試験
	III	M16-010 [1311.30] (IMMvent)	乾癬性関節炎患者を含む中等症から重症の尋常性乾癬患者	605	アダリムマブとの比較によるリサンキズマブ皮下投与時の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、実薬対照、ダブルダミー、並行群間試験
国際共同	III	M15-997 [1311.31] (LIMMitless)	先行する第II～III相試験のいずれか1試験を完了した中等症から重症の尋常性乾癬患者	1392*	リサンキズマブを最長 156 週間皮下投与したときの長期安全性、忍容性及び有効性を評価する単群、非盲検継続投与試験

+: () 内は日本人患者例数

*: 中間データカットオフ時

掌蹠膿疱症

	相	試験番号	対象	例数	試験目的
評価資料					
国内	III	M19-135	中等症から重症の日本人掌蹠膿疱症患者	119	リサンキズマブを反復皮下投与したときの安全性、忍容性及び有効性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験

クローン病

	相	試験番号	対象	例数 ⁺	試験目的
評価資料					
海外	I	M19-128	健康成人男女被験者	287 (16)	Sub-study 1 リサンキズマブプレフィルドシリンジに対するオンボディデリバリーシステムの相対的バイオアベイラビリティの評価及びオンボディデリバリーシステム投与時の薬物動態を評価する単回投与、ランダム化、非盲検、多施設共同試験
				107	Sub-study 2 リサンキズマブ単回静脈内投与したときの 300 mg 液剤バイアルに対する 600 mg 液剤バイアルの相対的バイオアベイラビリティを評価する単回投与、ランダム化、非盲検、多施設共同試験
	I	M16-533	健康な日本人及び白人男性被験者	17 (9)	健康被験者にリサンキズマブを単回静脈内投与したときの薬物動態、安全性、忍容性及び免疫原性を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験

	相	試験番号	対象	例数 ⁺	試験目的
国際共同	II	M15-993	中等症から重症の活動性クローン病患者	121	リサンキズマブの静脈内投与と皮下投与時の有効性、安全性及び薬物動態を比較評価する多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量範囲探索試験
国際共同	III	M16-006	中等症から重症の活動性クローン病患者	931 (75)	リサンキズマブの静脈内投与と皮下投与時の有効性、安全性及び薬物動態を比較評価する多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験
	III	M16-000 (Sub-study 1)	中等症から重症の活動性クローン病患者	712 (48)	リサンキズマブ導入試験後の維持療法におけるリサンキズマブの有効性及び安全性を比較評価する多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、維持療法試験
参 考 資 料					
海外	I	M16-324	健康成人男性被験者	48	皮下投与後のリサンキズマブのバイオアベイラビリティに及ぼす投与速度及び投与液量の影響、安全性及び忍容性を評価する単回投与、非盲検、無作為化、並行群間比較試験
国際共同	II	M15-989	中等症から重症の活動性クローン病患者	65	リサンキズマブ先行試験に継続する長期投与時の安全性を評価する非盲検、単群、長期継続投与試験
	III	M15-991	中等症から重症の活動性クローン病患者	618	導入療法としてのリサンキズマブの有効性及び安全性をプラセボと比較評価する多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験

+: () 内は日本人患者例数

潰瘍性大腸炎

	相	試験番号	対象	例数 ⁺	試験目的
評 価 資 料					
国際共同	IIb	M16-067 (Sub-study 1)	中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎成人患者	581 (73)	導入療法としてのリサンキズマブの有効性、安全性及び薬物動態を評価し、Sub-Study 2 で更に評価するリサンキズマブの適切な導入用量を特定する多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験
	III	M16-067 (Sub-study 2)		977 (134)	寛解導入期でのリサンキズマブの有効性及び安全性をプラセボと比較評価する多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験
	III	M16-066 (Sub-study 1)	M16-067 導入療法試験の最終来院時点で Adapted Mayo スコアに基づく臨床的改善を達成した被験者	754 (127)	維持療法としてのリサンキズマブの有効性及び安全性をプラセボと比較評価する多施設共同、52 週間のランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験
参 考 資 料					
国際共同	I	M19-974	中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎又はクローン病の成人患者	20	各種チトクロム P450 の鋭敏なプローブ基質の薬物動態に及ぼすリサンキズマブ 1800 mg 4 週ごとの反復静脈内投与の影響を評価する多施設共同、非盲検、2 期、単群試験

+: () 内は日本人患者例数

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験 (単回, 反復)

① 国際共同第 I 相無作為化単回漸増投与二重盲検試験 : M16-513 [1311.16] 試験 (日本人及び外国人データ)¹²⁾

国内及び韓国で実施した日本人を含む健康成人男性 89 例 (日本人 48 例及び外国人 41 例) を対象とし, 1 用量あたり 8 例 (6 例実薬, 2 例プラセボ) にリサンキズマブを単回漸増皮下投与 (18 mg, 90 mg* 及び 300 mg 又はプラセボ) し, 続いて日本人被験者に静脈内投与 (200 mg, 600 mg 及び 1200 mg 又はプラセボ) した. 検討した用法及び用量において有害事象に一定のパターンは認められず, 新たな安全性の問題は特定されなかった. リサンキズマブを投与された被験者 (ADA 陽性を含む) において, 注射部位反応, 局所的な忍容性の問題又はアナフィラキシーは認められなかった. 18 mg を投与された外国人 1 例で重篤な有害事象 (足関節部骨折) が報告されたが, 治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された.

また, 試験期間を通して臨床的に意義のあるバイタルサイン又は臨床検査値は観察されなかった. リサンキズマブを単回皮下又は静脈内投与後の ADA 発現割合は低く (0% から 11%), 用量に依存する傾向は認められなかった. リサンキズマブに対する中和抗体 (NAb) 陽性は認められなかった.

*90 mg 投与群は外国人被験者 9 例 (7 例実薬, 2 例プラセボ)

12) 社内資料 : 国際共同第 I 相試験 (M16-513 [1311.16] 試験) [承認時評価資料]

注意 : 本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照.

② 海外第 I 相無作為化単回投与 3 群間並行比較試験 : M15-990 試験 (外国人データ)^{2), 13)}

米国において健康成人男女を対象とし, リサンキズマブ 90 mg/mL PFS を 96 例, リサンキズマブ 150 mg/mL PFS を 98 例, 及びリサンキリサンキズマブ 150 mg/mL AI を 32 例にそれぞれ 150 mg 単回皮下投与した.

検討した用法及び用量において有害事象の発現頻度はすべての投与群で同程度であった. 重篤な有害事象として自然流産が 1 件認められた. 注射部位反応及び過敏症反応を検討した結果, すべての投与群において安全性上の懸念は示されず, また本試験中, 臨床的に意義のあるバイタルサイン又は臨床検査値は観察されなかった. リサンキズマブを投与したすべての群の忍容性は良好であり, 本試験で新たな安全性リスクは特定されなかった. リサンキズマブを単回皮下投与後の ADA 発現率は, 90 mg/mL PFS 群で 11.6%, 150 mg/mL PFS 群で 14.3%, 150 mg/mL AI 群で 9.4% であった.

ベースラインにおける抗薬物抗体発現割合及び投与に起因する抗薬物抗体

投与群	N	ベースラインでの陽性割合 [% (n/N)]	投与に起因する ADA 発現割合 [% ^a (n/N)]
150 mg/mL PFS 群	98	6.1 (6/98)	14.3 (14/98)
90 mg/mL PFS 群	96	3.1 (3/96)	11.6 (11/95) ^b
150 mg/mL AI 群	32	3.1 (1/32)	9.4 (3/32)

a : 投与に起因する ADA は, 被験者が (1) ベースライン (最初のリサンキズマブの投与前) 時 ADA 陰性又は評価が得られず, ベースライン後 1 時点以上で ADA 陽性になった場合, 又は (2) ベースラインで ADA 陽性となり, その後ベースラインと比べて 4 倍以上の抗体価の増加を示す場合に陽性とする

b : 1 例の被験者でベースライン後の ADA 検体が得られず, N=95 となった

2) 社内資料 : Data on file: Skyrizi 150 mg_Study M15-990 Synopsis [ABVVRTI72675]

13) 社内資料 : Data on file: Skyrizi 150 mg_Study M15-990 Protocol 4.1 Overall Study Design and Plan [ABVVRTI72674]

注意 : 本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照.

③ 海外第 I 相無作為化単回投与二重盲検試験 : M16-533 試験 (日本人及び外国人データ)¹⁴⁾

日本人及び外国人健康男性被験者に対しリサンキズマブ 1800 mg を単回静脈内投与した.

日本人及び外国人ともにリサンキズマブ 1800 mg 静脈内投与後の過敏症, アナフィラキシー又は輸注反応は認められず, また重度又は重篤な有害事象は報告されなかった. 試験期間中, 臨床的に重要なバイタルサイン, ECG 又は臨床検査値の結果は認められなかった. 報告された有害事象に一定の傾向は認められず, 本試験から新たな安全性の問題は特定されなかった.

すべての被験者はベースライン時に ADA 陰性であり、ADA を発現した 3 例の被験者の抗体価は 2～16 であった。ADA 陽性被験者におけるリサンキズマブの曝露量は ADA 陰性被験者と同程度で、リサンキズマブを投与され ADA 陽性であった被験者では、過敏症、アナフィラキシー又は輸注反応は認められなかった。

14) 社内資料：健康成人における第 I 相試験 (M16-533 試験) [承認時評価資料]

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

2) 薬力学的試験

尋常性乾癬

①海外第 I 相無作為化単回投与二重盲検試験：1311.1 試験 (外国人データ)^{15), 16)}

海外 3 カ国における中等症から重症の尋常性乾癬の成人患者を対象に、リサンキズマブ 0.25 mg/kg (7 例) 及び 1 mg/kg (6 例) を単回並行皮下投与後の皮膚生体組織検査及び血漿試料における薬力学及び疾患バイオマーカーの探索的評価を行った。全体としてリサンキズマブの投与により、血漿中及び乾癬性皮膚病変中の IL-23/IL-17 軸と関連するトランスクリプトーム及びタンパク質のバイオマーカーの減少がもたらされた。

単回投与後の IL-23/IL-17 軸と関連する遺伝子 (IL-23A, IL-22, IL-22RA1, IL-22RA2, IL-17A, IL-17F, IL-17RA, IL-17RC), 表皮過形成及び組織の炎症 (β -ディフェンシン 2, 好中球ゼラチナーゼリポカリン及び S-100A7/A8), ケラチノサイト及び上皮細胞分化 (late cornified envelope protein, グルタミン転移酵素 1, cornifelin) は、損傷性皮膚生体組織検査試料においてプラセボと比べて顕著にダウンレギュレートされた。さらに、免疫組織化学的分析により、リサンキズマブの投与はケラチノサイト層肥厚及び過剰増殖, T-細胞, 好中球, 樹状細胞による皮膚浸潤に関連するバイオマーカー並びに乾癬性皮膚病変における表皮過形成及び組織炎症におけるマーカーの減少をもたらすことが示された。乾癬における疾患の活性に関するサロゲートマーカーである β -ディフェンシン 2 の血漿中レベルは、リサンキズマブの投与によりプラセボと比べて多数の時点で減少した。

15) 社内資料：海外第 I 相試験 (1311.1 試験) [承認時参考資料]

16) Krueger JG, et al.: J Allergy Clin Immunol. 2015; 136(1): 116-24

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

クローン病¹⁷⁻¹⁹⁾

中等症から重症の活動性クローン病患者を対象とした、第 III 相導入療法試験である M15-991 試験 (122 例) 及び M16-006 試験 (123 例) 並びに維持療法試験である M16-000 試験 Sub-study 1 [SS1 (92 例)] の反応率、人口統計学的特性及び臨床的特性を反映するよう選択した一部のクローン病被験者を対象として、IL-23 に関連する薬力学的バイオマーカーである IL-22 並びに炎症性バイオマーカーである hs-CRP 及び FCP を評価した。

M15-991 及び M16-006 試験では、リサンキズマブ 600 mg 及び 1200 mg の IV 投与により投与 12 週時の IL-22 濃度が有意に減少したことから、クローン病患者における IL-23 経路に対するリサンキズマブの薬力学的作用が確認された。リサンキズマブ 600 mg 及び 1200 mg の IV 投与では投与 12 週時の hs-CRP 濃度も有意に減少したことから、クローン病患者におけるリサンキズマブの抗炎症作用が確認された。更に、M16-006 試験では、リサンキズマブ 600 mg 及び 1200 mg の投与により投与 12 週時の FCP 濃度が有意に減少し、M15-991 試験でも投与 12 週時に同様な反応の傾向が認められたことから、クローン病患者におけるリサンキズマブの抗炎症作用が確認された。

M16-000 試験 SS1 では、リサンキズマブの IV 導入療法に対して臨床的改善を示した被験者を対象にリサンキズマブ 180 mg 及び 360 mg を SC 投与したところ、IL-22 の阻害が持続し、IL-23 経路に対する薬力学的作用が投与 52 週時にも同程度に維持された。12 週導入療法後に認められた薬力学的作用は、休薬群 (プラセボ投与群) でも投与 52 週時に認められ、IL-22 濃度は導入療法のベースライン時よりも低い濃度が維持された。リサンキズマブ 180 mg 及び 360 mg の SC 投与により hs-CRP 及び FCP の阻害が持続し、投与 52 週時の抗炎症作用が同程度に維持された。

このことは、休薬してプラセボを SC 投与した被験者において投与 0 週時に比べて 52 週時で hs-CRP 及び FCP の濃度が増加したと対照的であった。

以上より、クローン病患者を対象とした試験においてリサンキズマブの反復投与後に腸組織中の IL-23/Th17 軸に関連する遺伝子の発現が減少した。FCP、血清中 hs-CRP 及び IL-22 の減少もクローン病患者で観察された。

17) 社内資料：クローン病における海外第 III 相試験 (M15-991 試験) [承認時参考資料]

18) 社内資料：クローン病における国際共同第 III 相試験 (M16-006 試験) [承認時評価資料]

19) 社内資料：クローン病における国際共同第 III 相試験 (M16-000 試験) [承認時評価資料]

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

潰瘍性大腸炎²⁰⁻²²⁾

中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした、第 IIb/III 相臨床試験である M16-067 試験 (260 例) 及び第 III 相臨床試験である M16-066 試験 (100 例) の有効性改善割合、人口統計学的特性及び臨床的特性を反映させた一部の潰瘍性大腸炎患者を対象に、IL-23 に関連する薬力学的バイオマーカーである血清中 IL-22 を評価した。M16-067 試験 (1550 例) 及び M16-066 試験 (752 例) で血清及び便検体を採取したすべての被験者を対象に、炎症性バイオマーカーである CRP 及び FCP を評価した。

M16-067 試験では、リサンキズマブ 600 mg、1200 mg 及び 1800 mg の IV 投与により投与 12 週時の血清中 IL-22 濃度が顕著に減少したことから、潰瘍性大腸炎患者での IL-23 経路に対するリサンキズマブの薬力学的効果が確認された。リサンキズマブ 1200 mg 及び 1800 mg の IV 投与では CRP が顕著に減少し、リサンキズマブ 600 mg、1200 mg 及び 1800 mg の IV 投与により投与 12 週時の FCP が顕著に減少したことから、潰瘍性大腸炎患者でのリサンキズマブの抗炎症作用が確認された。

M16-066 試験 Sub-study 1 (SS1) では、リサンキズマブ IV 投与の導入療法に対して臨床的改善を示した被験者を対象にリサンキズマブ 180 mg 又は 360 mg を SC 投与したところ、IL-22 の阻害は持続し、IL-23 経路に対する薬力学的作用が投与 12 週時に比べて投与 52 週時でも同程度維持された。12 週間の導入療法後に認められた IL-22 濃度の阻害は、休薬群 (プラセボ SC 群) でも投与 52 週時に同程度維持され、IL-22 濃度は導入療法のベースライン時よりも低い濃度が維持された。投与 52 週時の血清中 IL-22 濃度は、リサンキズマブ 180 mg SC 群、360 mg SC 群及び休薬群 (プラセボ SC 群) で同程度であった。リサンキズマブ 180 mg 又は 360 mg の SC 投与により CRP 及び FCP の阻害が持続し、投与 52 週時の抗炎症作用が用量間で同程度維持された。

以上より、導入療法期及び維持療法期のいずれでもリサンキズマブの投与により血清中 IL-22、CRP 及び FCP が減少し、潰瘍性大腸炎患者でのリサンキズマブの薬力学的作用及び抗炎症作用が確認された。

20) 社内資料：潰瘍性大腸炎における国際共同第 IIb 相試験 (M16-067 試験 SS1) [承認時評価資料]

21) 社内資料：潰瘍性大腸炎における国際共同第 III 相試験 (M16-067 試験 SS2) [承認時評価資料]

22) 社内資料：潰瘍性大腸炎における国際共同第 III 相試験 (M16-066 試験 SS1) [承認時評価資料]

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

3) QT/QTc 評価試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

尋常性乾癬、乾癬性関節炎

①1311.2 試験：海外第 II 相臨床試験 (外国人データ)^{23), 24)}

試験概要

目的	中等症から重症の尋常性乾癬患者に、3 用量のリサンキズマブを皮下投与したときの有効性、安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び免疫原性を評価
試験デザイン	多施設共同、無作為化、実薬対照 (単盲検)、リサンキズマブ用量間 (二重盲検)、並行群間比較
対象	中等症から重症の尋常性乾癬患者

<p>主な選択基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・乾癬性関節炎の有無に関わらず、乾癬病変が体表面積（BSA）の10%以上の患者 ・スクリーニング時及び無作為化割付けの両時点で乾癬面積重症度指数（PASI）スコアが12点以上の患者 ・スクリーニング時及び無作為化割付けの両時点で医師による皮膚病変の静的総合評価指標（sPGA）スコアが3点以上の患者 ・スクリーニング前に乾癬罹患期間が6ヵ月以上の患者 ・乾癬の治療を目的とした全身療法又は光線療法及びウステキヌマブによる治療の対象となると判断された患者
<p>試験方法</p>	<p>本試験に組み入れた患者を、リサンキズマブ3用量群（二重盲検）あるいは対照薬ウステキヌマブ群（単盲検）の4投与群に1:1:1:1の比で無作為に割付け、それぞれ以下のとおり皮下投与した。</p> <p><リサンキズマブ></p> <ul style="list-style-type: none"> ・18 mg 群：0週時、プラセボを4週時及び16週時に皮下投与 ・90 mg 群：0週時、4週時及び16週時に皮下投与 ・180 mg 群：0週時、4週時及び16週時に皮下投与 <p><ウステキヌマブ></p> <p>45 mg（無作為化割付け時に体重100 kg以下の被験者）又は90 mg（無作為化割付け時に体重100 kg超の被験者）を0週時、4週時及び16週時に投与</p> <p>試験期間：48週間（投与期間24週間及び追跡調査期間24週間） 試験終了後、非盲検継続試験を継続する。</p>
<p>有効性の主要評価項目</p>	<p>ベースライン時のPASIスコアが投与12週時で90%以上の減少を達成した被験者の割合（PASI 90達成率）</p>
<p>有効性の副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ベースライン時のPASIスコアが投与12週時及び24週時で75%以上の減少を達成した被験者の割合（PASI 75達成率） ・ベースライン時のPASIスコアが投与12週時で100%の減少を達成した被験者の割合（PASI 100達成率） ・投与12週時の医師による皮膚病変の静的総合評価指標（sPGA）スコアで「消失（0）」又は「ほぼ消失（1）」を達成した被験者（sPGA 0/1）の割合 ・ベースライン時のPASIスコアの投与12週時での減少率 ・投与24週時でPASI 90を達成した被験者の割合 ・PASI 50の効果消失までの期間 等
<p>安全性評価項目</p>	<p>有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び身体的所見</p>

【結果】

本試験に組み入れた231例のうち166例がリサンキズマブ3用量群126例（18 mg 群：43例、90 mg 群：41例、180 mg 群：42例）及びウステキヌマブ群40例の4投与群に無作為化割付けされ、全166例が治験薬を1回以上投与された（FAS）*。全体で64.5%の被験者が48週間の試験（24週間の投与期間及び24週間の追跡調査期間）を完了した。

※最大の解析対象集団（FAS）：ランダム化割付け後、治験薬の投与を試験期間中に1回以上受けたすべての被験者

有効性

<主要評価項目>

有効性の評価項目はFAS（166例）に基づき解析した。

投与12週時でPASI 90を達成した被験者の割合はリサンキズマブ（本剤）高用量の2群（90 mg及び180 mg）で類似しており、18 mg 群及びウステキヌマブ群よりも数値的に高値を示した。

PASI 90の達成に関して規定した主解析で、本剤高用量2群の併合解析群（90 mg+180 mg 併合群）のウステキヌマブに対する統計学的有意差が認められた。180 mgの効果は投与24週時まで持続した（PASI 90達成率：85.7%、P=0.0021[※]）。

投与 12 週時の PASI 90 の達成 (LOCF, FAS)

投与群	評価例数	PASI 90 達成例数 (達成率%)	ウステキヌマブ群との比較		
			差の推定値	95%信頼区間	P 値*
本剤 18 mg	43	14 (32.6)	-7.4	-27.5, 12.6	0.4667
本剤 90 mg	41	30 (73.2)	33.0	12.9, 53.1	0.0013
本剤 180 mg	42	34 (81.0)	39.5	20.5, 58.5	<0.0001
本剤 90+180 mg	83	64 (77.1)	36.4	19.0, 53.8	<0.0001
ウステキヌマブ	40	16 (40.0)	—	—	—

LOCF=last observation carried forward : 欠測値を直前の評価又は測定値で補完

※本剤のウステキヌマブに対する優越性：無作為化割付け因子の体重 (100 kg 以下 vs 100 kg 超) 及び有効性の欠如により中止した前治療としての腫瘍壊死因子 (TNF) 阻害薬の剤数 (2 剤未満 vs 2 剤以上) で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 法によるリスク差の推定量を用いて検定した。

<副次評価項目>

投与 12 週時の PASI 75 達成率は本剤高用量の 2 群 (90 mg 及び 180 mg) でそれぞれ 97.6% 及び 90.5% で、18 mg 群 (67.4%) 及びウステキヌマブ群 (77.5%) よりも数値的に高値を示した。90 mg 及び 180 mg の効果は投与 24 週時まで持続し (それぞれ 92.7%, 92.9%), 投与 24 週時の PASI 75 達成率はウステキヌマブ群 (70.0%) に対する統計学的有意差が認められた (それぞれ P=0.0111*, 0.0102*)。

投与 12 週時の PASI 100 達成率は、本剤 90 mg 群 (41.5%) 及び 180 mg 群 (50.0%), さらに 90 mg+180 mg 併合群 (45.8%) でウステキヌマブ群 (17.5%) に対する統計学的有意差が認められた (それぞれ P=0.0178, 0.0011, 0.0008)。

投与 12 週時の sPGA 0/1 達成率は、本剤 90 mg 群及び 180 mg 群で同様で (それぞれ 90.2% P=0.0126*, 90.5% P=0.0136*), 18 mg 群 (62.8% P=0.6459*) 及びウステキヌマブ群 (67.5%) よりも高かった。

投与 12 週時の PASI の平均減少率 (観測値) は、18 mg 群で-79.7% (標準偏差 19.5), 90 mg 群で-93.4% (標準偏差 7.7), 180 mg 群で-90.7% (標準偏差 23.1) 及びウステキヌマブ群では-82.1% (標準偏差 19.5) であった。

PASI 50 の最初の効果消失までの期間は、ウステキヌマブ群と比較して 90 mg 群及び 180 mg 群では長く、統計学的有意差が認められた (それぞれ P=0.0002*, 0.0003*)。

安全性

無作為割付けされた全 166 例が 1 回以上治験薬の投与を受けた (安全性解析対象集団)。

全体として、本剤 180 mg までの投与は安全で忍容性も良好であった。有害事象の発現率は用量が高いほど低い傾向がみられた。ほとんどは重症度が軽度又は中等度で、高度の有害事象の発現率は各投与群で 10% 以下であった。副作用 (治験薬との因果関係が否定できない有害事象) は、18 mg で 7 例 (16.3%), 90 mg で 10 例 (24.4%), 180 mg で 6 例 (14.3%), ウステキヌマブでは 8 例 (20.0%) に認められた。最も発現率が高い副作用は鼻咽頭炎であった (18 mg : 1 例 [2.3%], 90 mg : 3 例 [7.3%], 180 mg : 2 例 [4.8%], ウステキヌマブ : 0 例)。死亡は報告されなかった。重篤な有害事象の発現率は全体の 8.4%, 本剤 18 mg 群 (5 例 [11.6%]) 及び 90 mg 群 (6 例 [14.6%]), ウステキヌマブ群 (3 例 [7.5%]) で、内訳は本剤 18 mg 群では感染、肛門周膿瘍、基底細胞癌、頭痛、一過性脳虚血発作各 1 件、その他 4 件、90 mg 群では基底細胞癌、唾液腺腫瘍、脳血管障害、急性心筋感染症、慢性冠動脈閉塞各 1 件、その他 2 件、ウステキヌマブ群では感染 3 件、気管支炎、憩室炎、尿路感染各 1 件で、180 mg 群では発現しなかった。重篤な副作用は本剤 90 mg 群の男性 1 例 (基底細胞癌) 及びウステキヌマブ群の女性 1 例 (気管支炎) で認められたが、いずれも投与を変更せず回復した。

臨床検査及びバイタルサインで臨床的に意義のあるベースライン時からの変化又は所見は認められなかった。

23) 社内資料：尋常性乾癬における海外第 II 相試験 (1311.2 試験) [承認時参考資料]

24) Papp KA, et al.: N Engl J Med. 2017; 376(16): 1551-60

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

②M16-002 (1311.5) 試験：国際共同第 II 相臨床試験²⁵⁾

試験概要

目的	リサンキズマブの乾癬性関節炎における有効性及び安全性の評価，用量設定
試験デザイン	国際共同（本邦を含む 11 ヶ国），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
対象	活動性乾癬性関節炎患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 乾癬性関節炎の症状をスクリーニングの 6 ヶ月以上前から有している患者 ・ スクリーニング来院時に治験責任医師によって乾癬性関節炎の分類基準（CASPAR）に基づき乾癬性関節炎と診断され，末梢症状を有すると判定された 18 歳以上の成人患者 ・ スクリーニング時及び無作為化割付け来院時に治験責任医師により活動性乾癬性関節炎（圧痛関節数 5 以上かつ腫脹関節数 5 以上の場合と定義）と判定された患者 ・ 次のいずれかに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験責任医師により標準用量の非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）の 4 週間以上投与，従来の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）の 3 ヶ月以上投与又は腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬によって症状が十分にコントロールされなかったと判定された患者 ・ NSAIDs，DMARDs 又は TNF 阻害薬に不耐容と治験責任医師によって判定された患者
主な除外基準	<p>以下のいずれか 1 つ以上に該当する患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 尋常性乾癬，乾癬性関節炎以外の乾癬を併発している ・ 併用制限薬を使用している ・ 慢性感染症又は関連する急性感染症（ヒト免疫不全ウイルス，ウイルス性肝炎，活動性結核等）に罹患 ・ 過去に本剤の投与歴を有する ・ 妊娠中又は授乳中，もしくは妊娠を計画している ・ 白血球数 3000 μL 未満，又は，血小板数 100000 μL 未満，又は，好中球数 1500 μL 未満，又は，ヘモグロビン 8.5g/dL 未満 ・ AST 又は ALT が平常値上限の 2 倍超，又は，血清直接ビリルビン値が 1.5mg/dL 以上
試験方法	<p>本試験に組み入れた患者を，TNF 阻害薬使用歴及びメトトレキサート（MTX）併用の有無により層別化し，リサンキズマブ（本剤）投与 4 群及びプラセボ群に 2：2：2：1：2 の比で無作為に割り付け，それぞれを以下のとおり皮下投与した．</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 第 1 群：本剤 150 mg を 4 週毎（0，4，8，12，16 週時）に投与 ・ 第 2 群：本剤 150 mg を 0，4 及び 16 週時に投与 ・ 第 3 群：本剤 150 mg を 0 及び 12 週時に投与 ・ 第 4 群：本剤 75 mg を 0 週時に投与 ・ プラセボ群：プラセボ投与 <p>試験期間：投与期間 16 週間及び追跡調査期間 16 週間 すべての治験薬投与及び投与 24 週時の来院を完了した被験者は，別試験である非盲検継続投与（OLE）試験への組入れを選択可とした．OLE 試験に移行した被験者は，本試験の残りの追跡調査来院を完了せず，OLE 試験の治験実施計画書の手順に従った．</p>
有効性の主要評価項目	投与 16 週時における米国リウマチ学会（ACR）20 改善基準の達成
有効性の副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 投与 16 週時における ACR 70 改善基準の達成 ・ 投与 16 週時における圧痛関節数のベースライン時からの変化 ・ 投与 16 週時における腫脹関節数のベースライン時からの変化 ・ 投与 16 週時における健康評価質問票機能障害指数（HAQ-DI）のベースライン時からの変化 ・ 投与 16 週時における Short Form-36 Health Status Survey（SF-36）のベースライン時からの変化 ・ 投与 16 週時における指炎数のベースライン時からの変化（ベースライン時に指炎を有していた被験者）のベースライン時からの変化 ・ 投与 16 週時における Spondyloarthritis Research Consortium of Canada（SPARCC）の Enthesitis Index のベースライン時からの変化（ベースライン時に付着部炎を有していた被験者） ・ 投与 16 週時における修正爪乾癬重症度指標（Modified Nail Psoriasis Severity Index：mNAPSI）のベースライン時からの変化（爪乾癬を有する被験者） ・ 投与 16 週時における乾癬面積重症度指数（PASI）スコアの 90%以上減少（ベースライン時の乾癬病変が体表面積〔BSA〕の 3%以上であった被験者）等

安全性評価項目	有害事象, 臨床検査値及び免疫原性, バイタルサイン, 身体的所見, 局所刺激性
薬物動態評価項目	・血漿中リサンキズマブ濃度 ・免疫原性: リサンキズマブに対する ADA 及び NAb

【結果】

本試験に組み入れた 185 例 (日本人 14 例を含む) がリサンキズマブ 4 投与群 143 例 (第 1 群: 42 例, 第 2 群: 42 例, 第 3 群: 39 例, 第 4 群: 20 例) 及びプラセボ群 42 例に無作為化割付けされ, 治験薬を 1 回以上投与された (最大の解析対象集団: FAS)。

投与 16 週時までにプラセボ群 1 例及びリサンキズマブ群 11 例 (第 1 群: 4 例, 第 2 群: 3 例, 第 3 群: 2 例, 第 4 群: 2 例) の計 12 例の被験者が試験を中止し, 主な中止理由は, 有害事象及び中止の申し出であった。

有効性

有効性の解析は FAS に基づき実施した。

主要評価項目である投与 16 週時の ACR 20 を達成した患者の割合 (ACR 20 反応率) は, 第 1 群 (150 mg を 4 週毎に投与) + 第 2 群 (150 mg を投与 0 週時, 4 週時及び 16 週時に投与) でプラセボ群に対する統計学的有意差が認められ, 第 1 群及び第 2 群で乾癬性関節炎の症候の改善が認められた。投与 16 週時の ACR 20 反応率は, すべての本剤投与群でプラセボ群に対する統計学的有意差が認められた (各群の P 値: 0.007~0.038)。

投与 16 週時の ACR 20 反応率 (NRI, FAS)

投与群	例数	レスポンドー数 (%)	反応率 90%CI	反応率の差 (本剤群-プラセボ群)	
				推定値 (90%CI)	P 値*
プラセボ群	42	15 (35.7)	(23.5, 49.5)		
第 1 群+第 2 群	84	50 (59.5)	(50.0, 68.6)	24.0 (9.3, 38.7)	0.007
第 1 群	42	24 (57.1)	(43.3, 70.2)	21.8 (4.6, 39.1)	0.038
第 2 群	42	26 (61.9)	(48.0, 74.4)	26.4 (9.8, 43.0)	0.009
第 3 群	39	23 (59.0)	(44.6, 72.3)	23.1 (5.7, 40.4)	0.029
第 4 群	20	13 (65.0)	(44.2, 82.3)	28.5 (7.7, 49.4)	0.024
本剤群併合	143	86 (60.1)	(52.9, 67.0)	24.4 (10.7, 38.0)	0.003

CI=信頼区間, NRI=欠測値をノンレスポンドーとして補完

※主要評価項目を達成した被験者の割合 (ACR 20 反応率) に関するリサンキズマブ併合群 (第 1 群及び第 2 群) とプラセボ群 (第 5 群) の間の差は, TNF 阻害薬使用歴及び MTX 併用を層別因子とする層別 Cochran-Mantel-Haenszel 法によるリスク差の推定を用いて推定・検定した。同じ層別 Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて, リサンキズマブの各用量群とプラセボ群との対比較を実施した。
有意水準: 5% (片側検定)

乾癬性関節炎の徴候及び症状の改善は複数の副次評価項目でも示され, 活動性乾癬性関節炎患者に対する効果が示唆された。すべての用法及び用量間で用量反応関係を検討したところ, 反応のプラトー到達が認められた。投与 16 週時に ACR 70 改善基準及び PASI 90 を達成した被験者の割合に関して, リサンキズマブ併合群 (第 1 群+第 2 群) とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた (それぞれ P=0.006*及び P<0.001*)。圧痛関節, 腫脹関節, 指趾炎, 付着部炎又は爪乾癬で, リサンキズマブ群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善は認められなかった。SF-36 の精神的側面のサマリースコア (MCS) 及び身体的側面のサマリースコア (PCS), 並びに HAQ-DI スコアは, プラセボ群との統計学的有意差は認められなかった*。

安全性

安全性解析対象集団 185 例における有害事象は, リサンキズマブ群合計で 62.2% (89/143 例), プラセボ群で 73.8% (31/42 例) に認められ, そのうち副作用 (被検薬との因果関係が否定できない有害事象) はリサンキズマブ群合計で 18.9% (27/143 例), プラセボ群で 19.0% (8/42 例) であった。発現率 5%以上の副作用はリサンキズマブ群の合計及びプラセボ群のいずれもみられなかった。本試験では本剤 150 mg を投与された安全性評価対象 123 例中 23 例 (18.7%) に副作用が認められ, 主な副作用は, ウイルス性上気道感染 6 例 (4.9%), 注射部位紅斑 3 例 (2.4%) 等であった。

重篤な有害事象は、リサンキズマブ群の合計は 5.6% (8/143 例) で主な有害事象として上腹部痛、胃腸炎各 2 件等、プラセボ群では 4.8% (2/42 例) で筋骨格系胸痛、鼻中隔手術が各 1 件に認められた。日本人被験者では重篤な有害事象の発現はなかった。

重篤な副作用はリサンキズマブ合計で 4 例 8 件が報告され、内訳は第 3 群 (本剤 150 mg を 0, 12 週時に投与) で 2 例 4 件 (女性 1 例で肩回旋筋腱板症候群 1 件, 男性 1 例でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加の各 1 件), 第 4 群 (本剤 75 mg) の女性で 1 例 3 件 (敗血症, 尿路感染及びインフルエンザ各 1 件), 第 1 群の女性 1 例でアナフィラキシー反応が報告された。アナフィラキシー反応の 1 例は投与中止により, その他はいずれも投与を変更することなく回復した。

死亡例は報告されなかった。

薬物動態

本剤の様々な用法及び用量を評価したところ, 血漿中リサンキズマブ濃度は用量依存的かつ投与頻度依存的な上昇を示した。

免疫原性

本剤を 1 回以上投与された被験者では, ADA の発現割合に用法及び用量依存的な傾向はみられなかった。評価可能被験者において, 全試験期間 (32 週間) にわたる本剤に対する ADA (投与に起因する ADA [TE-ADA]) の発現割合は約 12% (17/140 例) であり, NAb 陽性の被験者はいなかった。

25) 社内資料: 乾癬性関節炎における国際共同第 II 相試験 (M16-002 [1311.5] 試験) [承認時評価資料]

注意: 本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

クローン病

①M15-993 試験: 国際共同第 II 相臨床試験²⁶⁾

試験概要

目的	<p>主要目的 投与 12 週時のクローン病活動度指数 (以下「CDAI」) に基づく臨床的寛解 (以下「臨床的 CDAI 寛解」) の導入におけるリサンキズマブの有効性を評価する</p> <p>副次目的</p> <ul style="list-style-type: none"> ・内視鏡的改善, CDAI に基づく臨床的改善 (以下「臨床的 CDAI 改善」), 内視鏡的粘膜治癒及び完全寛解の導入におけるリサンキズマブの有効性を評価する ・リサンキズマブの安全性を評価する ・クローン病治療におけるリサンキズマブの薬物動態及び薬力学を探索する
試験デザイン	proof of concept, 国際共同 (9 カ国), 多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間, 用量範囲探索試験
対象	中等症から重症の活動性クローン病患者 121 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18 歳以上 75 歳以下の男女 ・Visit 1 の 3 ヶ月以上前に内視鏡又は画像検査によりクローン病と確定診断されている ・Visit 1.1 で以下に定義される中等症から重症のクローン病を有すると判断されている <ul style="list-style-type: none"> ➢ CDAI が 220 以上 450 以下 ➢ 回腸又は結腸の 1 ヶ所以上の部位に粘膜潰瘍を有する ➢ Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (以下「CDEIS」) が 7 以上 (病変が回腸に限局している患者の場合は 4 以上) ・抗腫瘍壊死因子 (以下「TNF」) 製剤 (インフリキシマブ, アダリムマブ又はセルトリズマブ ペゴル) に未治療又はクローン病の適応用量で 1 種類以上での治療歴を有する

<p>試験方法</p>	<p>最大4週間のスクリーニング期間、12週間の二重盲検IV投与ピリオド(第1ピリオド)、14週間の非盲検IV投与/休薬ピリオド(第2ピリオド)、26週間のSC投与ピリオド(第3ピリオド)、及び15週間の追跡調査ピリオドで構成された。</p> <p><u>第1ピリオド</u> 被験者を1:1:1にランダム化し、0、4、8週時に投与した(計3回) リサンキズマブ 200 mg IV 群: リサンキズマブ 200 mg IV リサンキズマブ 600 mg IV 群: リサンキズマブ 600 mg IV プラセボ群: プラセボ IV</p> <p><u>第2ピリオド</u> 投与12週時の結果により、投与内容が決定された。 休薬群: 投与12週時に完全寛解*を達成した被験者、26週時まで休薬 リサンキズマブ 600 mg IV 群: 投与12週時に完全寛解を達成しなかった被験者、リサンキズマブ 600 mg IV 投与、Q4W (3回)</p> <p><u>第3ピリオド</u> リサンキズマブ 180 mg SC 群: 投与26週時 (Visit E1) に臨床的 CDAI 寛解を達成した被験者、リサンキズマブ 180 mg SC 投与、Q8W (4回)</p>
<p>解析方法</p>	<p>有効性: 投与12週時の臨床的 CDAI 寛解を達成した被験者の割合について、リサンキズマブ 200 mg 及び 600 mg IV 併合群とプラセボ群の群間差は、ランダム化時の抗 TNF 製剤使用の有無(未治療、既治療)の層別因子で層別化し、Greenland & Robins が提唱する重み付けを用いた Cochran-Mantel-Haenszel (以下「CMH」)法によるリスク差の推定量により推定・検定した。3群(リサンキズマブ 200 mg IV 群、600 mg IV 群、プラセボ群)間の対比較について、主解析と同様に解析した。多重性の調整は行わず、名目 P 値を提示した。投与12週時の2変数で表されるすべての副次評価項目についてリサンキズマブ 200 mg 及び 600 mg IV 併合群とプラセボ群の群間差は、主要評価項目と同様に、ランダム化時の層別因子で層別化し、CMH 法により推定・検定した。対比較について、主要評価項目と同様に解析した。有意水準は両側 10%とした。</p> <p>薬物動態及び免疫原性: 血漿中リサンキズマブ濃度のトラフ値の記述統計量を要約した。また、ADA 及び NAb に対して陽性又は陰性であった被験者の割合の記述統計量を要約した。</p> <p>安全性: ベースライン時及びベースライン後の時点のいずれにおいても臨床検査パラメータ及びバイタルサインの測定値を有する被験者について、要約統計量(ベースライン時及び治験実施計画書に規定された各来院時の平均値、並びにベースラインからの変化量の平均値、標準偏差及び中央値)を提示した。カテゴリーデータは頻度及び割合を要約した。</p>
<p>有効性 主要評価項目</p>	<p>投与12週時の臨床的 CDAI 寛解 (CDAI スコアが 150 未満)</p>
<p>有効性 副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・投与12週時の臨床的 CDAI 改善 (CDAI スコアが 150 未満又は CDAI スコアがベースラインから 100 以上の減少) ・投与12週時の CDEIS に基づく内視鏡的寛解 (以下「内視鏡的 CDEIS 寛解」) (CDEIS スコアが 4 以下 [当初病変が回腸に局限していた被験者の場合、CDEIS スコアが 2 以下]) ・投与12週時の CDEIS に基づく内視鏡的改善 (以下「内視鏡的 CDEIS 改善」) (CDEIS スコアがベースラインから 50%以上の減少) ・投与12週時の内視鏡的粘膜治癒 (粘膜潰瘍の不存在) 及び投与12週時の完全寛解 (臨床的 CDAI 寛解及び内視鏡的 CDEIS 寛解) <p>複数の探索的評価項目についても評価した。</p>
<p>安全性評価項目</p>	<p>有害事象 (早期中止、免疫抑制、注射部位反応関連等)、臨床検査値</p>
<p>薬物動態及び 免疫原性評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・血漿中リサンキズマブ濃度のトラフ値 ・免疫原性: 抗薬物抗体の相対抗体価

【結果】

第1ピリオド

121例(リサンキズマブ 200 mg IV 群 41例、600 mg IV 群 41例、プラセボ群 39例)がランダム化され、治験薬を投与され、108例(リサンキズマブ 200 mg IV 群 35例、600 mg IV 群 40例、プラセボ群 33例)が第1ピリオドを完了した。

第2ピリオド

第1ピリオドの完了時に、投与12週時の完全寛解（臨床的 CDAI 寛解かつ内視鏡的 CDEIS 寛解）を達成した 6/108 例は、第2ピリオドで休薬群となった。

第1ピリオドの完了時に、投与12週時の完全寛解を達成しなかった 101/108 例が、第2ピリオドで非盲検下のリサンキズマブ 600 mg IV 群となった。第1ピリオドを完了したが、第2ピリオドへの継続参加は行わなかった症例は1例で、100例が第2ピリオドを完了した。休薬群6例はいずれもレスキュー治療の基準に該当せず、全6例が第2ピリオドを完了した。第2ピリオドの完了時に、61例が臨床的 CDAI 寛解を達成した。

第3ピリオド

62例が組み入れられ、非盲検下でリサンキズマブ 180 mg SC 投与を受けた。

前述の61例の他に、臨床的 CDAI 寛解を達成しなかった1例が治験実施計画書に違反して第3ピリオドに組み入れられたが、継続が許容された。54例が第3ピリオドを完了し、8例が中止した。

試験全体で、治験薬投与を中止した被験者は28例（第1ピリオド：13例、第2ピリオド：7例、第3ピリオド：8例）であり、主な中止理由は、有害事象であった。

有効性

<主要評価項目>

投与12週時の臨床的 CDAI 寛解を達成した被験者の割合は、リサンキズマブ 200 mg 及び 600 mg IV 併合群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。また、投与12週時の臨床的 CDAI 寛解を達成した被験者の割合は、リサンキズマブ 600 mg IV 群でプラセボ群及びリサンキズマブ 200 mg IV 群と比較して数値的に高かった。

投与12週時の臨床的 CDAI 寛解を達成した被験者の割合（NRI, FAS-P1）

投与群	達成例数 n/N	達成率（%） (95%CI) ^a	比較	達成率の差（%） (95%CI) ^b	P 値
プラセボ群（A）	6/39	15.4 (5.9, 30.5)			
リサンキズマブ 200 mg IV 群（B）	8/41	19.5 (8.8, 34.9)	[B vs A]	4.1 (-12.4, 20.6)	0.6278
リサンキズマブ 600 mg IV 群（C）	15/41	36.6 (22.1, 53.1)	[C vs A]	20.9 (2.6, 39.2)	0.0252
リサンキズマブ 200 + 600 mg IV 群 (D)	23/82	28.0 (18.7, 39.1)	[D vs A]	12.6 (-2.2, 27.5)	0.0955
			[C vs B]	16.8 (-2.0, 35.6)	0.0799

a : Clopper と Pearson による正確な 95%CI

b : 群間差は、TNF 曝露によって層別化された Cochran-Mantel-Haenszel を用いた。

<副次評価項目>

投与12週時のほとんどの副次評価項目で、用量依存的な効果が認められ、リサンキズマブ 600 mg IV 群ではすべての評価項目について達成した被験者の割合が最も高かった。

投与 12 週時の副次評価項目の結果 (NRI, FAS-P1)

投与群	達成例数 n/N	達成率 (%) (95% CI) ^a	比較	達成率の差 (%) (95%CI) ^b	P 値
CDAI 改善					
プラセボ群 (A)	9/39	23.1 (11.1, 39.3)			
リサンキズマブ 200 mg IV 群 (B)	13/41	31.7 (18.1, 48.1)	[B vs A]	8.6 (-10.7, 27.8)	0.3832
リサンキズマブ 600 mg IV 群 (C)	17/41	41.5 (26.3, 57.9)	[C vs A]	17.8 (-1.6, 37.2)	0.0725
リサンキズマブ 200 + 600 mg IV 群 (D)	30/82	36.6 (26.2, 48.0)	[D vs A]	13.4 (-3.3, 30.1)	0.1151
			[C vs B]	9.2 (-10.9, 29.2)	0.3702
CDEIS 寛解					
プラセボ群 (A)	1/39	2.6 (0.1, 13.5)			
リサンキズマブ 200 mg IV 群 (B)	4/41	9.8 (2.7, 23.1)	[B vs A]	7.2 (-2.4, 16.9)	0.1429
リサンキズマブ 600 mg IV 群 (C)	8/41	19.5 (8.8, 34.9)	[C vs A]	16.8 (3.9, 29.7)	0.0107
リサンキズマブ 200 + 600 mg IV 群 (D)	12/82	14.6 (7.8, 24.2)	[D vs A]	12.0 (3.5, 20.6)	0.0057
			[C vs B]	10.2 (-5.0, 25.3)	0.1883
CDEIS 改善					
プラセボ群 (A)	5/39	12.8 (4.3, 27.4)			
リサンキズマブ 200 mg IV 群 (B)	11/41	26.8 (14.2, 42.9)	[B vs A]	14.1 (-2.8, 30.9)	0.1012
リサンキズマブ 600 mg IV 群 (C)	15/41	36.6 (22.1, 53.1)	[C vs A]	23.5 (5.5, 41.5)	0.0106
リサンキズマブ 200 + 600 mg IV 群 (D)	26/82	31.7 (21.9, 42.9)	[D vs A]	18.7 (4.4, 33.0)	0.0104
			[C vs B]	9.6 (-10.5, 29.6)	0.3493
粘膜治癒					
プラセボ群 (A)	1/39	2.6 (0.1, 13.5)			
リサンキズマブ 200 mg IV 群 (B)	1/41	2.4 (0.1, 12.9)	[B vs A]	-0.1 (-7.0, 6.7)	0.9699
リサンキズマブ 600 mg IV 群 (C)	3/41	7.3 (1.5, 19.9)	[C vs A]	4.9 (-4.6, 14.3)	0.3108
リサンキズマブ 200 + 600 mg IV 群 (D)	4/82	4.9 (1.3, 12.0)	[D vs A]	2.4 (-4.5, 9.2)	0.4977
			[C vs B]	5.0 (-4.3, 14.3)	0.2915
完全寛解					
プラセボ群 (A)	0/39	0 (0.0, 9.0)			
リサンキズマブ 200 mg IV 群 (B)	1/41	2.4 (0.1, 12.9)	[B vs A]	2.4 (-2.3, 7.1)	0.3110
リサンキズマブ 600 mg IV 群 (C)	5/41	12.2 (4.1, 26.2)	[C vs A]	12.4 (2.3, 22.5)	0.0164
リサンキズマブ 200 + 600 mg IV 群 (D)	6/82	7.3 (2.7, 15.2)	[D vs A]	7.4 (1.7, 13.0)	0.0107
			[C vs B]	10.0 (-1.2, 21.1)	0.0794

a : Clopper と Pearson による正確な 95%CI

b : 群間差は, TNF 曝露によって層別化された Cochran-Mantel-Haenszel を用いた。

<探索的評価項目>

第 2 ペリオドへの組入れの際, 完全寛解を達成しなかったすべての被験者は, 非盲検下でリサンキズマブ 600 mg IV 投与 4 週ごと (以下「Q4W」) を 3 回受けた。プラセボからリサンキズマブ 600 mg へ切り替えた被験者の臨床的 CDAI 寛解を達成した割合は 54.5%であった。第 1 ペリオドでリサンキズマブ 200 mg 又は 600 mg の投与を受け, リサンキズマブ 600 mg を継続投与された被験者の臨床的 CDAI 寛解を達成した割合は 52.9%であった。第 2 ペリオドで休薬群に組み入れられた 6 例の被験者は, いずれも投与 26 週時に臨床的 CDAI 寛解を維持していた。

第 3 ペリオドでのリサンキズマブ SC 投与について, 投与 52 週時の内視鏡的評価項目 (内視鏡的 CDEIS 寛解, 改善及び粘膜治癒) を達成した被験者の割合は, 第 1 ペリオドでリサンキズマブ 600 mg IV 投与を受けた被験者で最も高かった。

安全性

第1ピリオド

有害事象は、リサンキズマブ 200 mg IV 群で 82.9% (34/41 例)、リサンキズマブ 600 mg IV 群で 75.6% (31/41 例)、プラセボ群 82.1% (32/39 例) に認められた。

比較的多く認められた有害事象は、リサンキズマブ 200 mg IV 群では悪心 22.0% (9/41 例)、腹痛、関節痛、頭痛 14.6% (6/41 例)、リサンキズマブ 600 mg IV 群で関節痛 19.5% (8/41 例)、頭痛 12.2% (5/41 例)、プラセボ群ではクローン病 15.4% (6/39 例)、腹痛、頭痛 12.8% (5/39 例)、貧血、悪心、嘔吐、関節痛各 10.3% (4/39 例) 等であった。

副作用 (治験薬との因果関係が否定できない有害事象) はリサンキズマブ 200 mg IV 群で 26.8% (11/41 例)、リサンキズマブ 600 mg IV 群で 14.6% (6/41 例)、プラセボ群で 17.9% (7/39 例) に認められ、その内訳はリサンキズマブ 200 mg IV 群で悪心、頭痛各 2 件、流涙増加、無力症、インフルエンザ様疾患、注入に伴う反応、筋肉痛、味覚異常、口腔咽頭痛、多汗症、発疹、皮膚剥脱、乾皮症各 1 件、リサンキズマブ 600 mg IV 群で関節痛 2 件、骨髄炎、尿路感染、頸部痛、浮動性めまい、頭痛、皮膚乾燥、乾癬、膿疱性乾癬、発疹各 1 件、プラセボ群でクローン病、注入に伴う反応各 2 件、複視、眼瞼浮腫、胸部不快感、末梢腫脹、膿疱性皮疹、筋肉痛、頭痛、嗜眠、片頭痛、咳嗽、ほてり各 1 件であった。試験期間中に悪性腫瘍及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、リサンキズマブ 200 mg IV 群で 24.4% (10/41 例)、リサンキズマブ 600 mg IV 群で 9.8% (4/41 例)、プラセボ群で 33.3% (13/39 例) に認められ、その内訳はリサンキズマブ 200 mg IV 群でクローン病 4.9% (2/41 例)、複視、腸管穿孔、小腸閉塞、疼痛、肺炎、低ナトリウム血症、栄養障害、代謝性アシドーシス、急性腎障害、腎仙痛、腎不全各 2.4% (1/41 例)、リサンキズマブ 600 mg IV 群でクローン病、肛門膿瘍、骨髄炎、血中マグネシウム減少、低カリウム血症、低リン酸血症各 2.4% (1/41 例)、プラセボ群でクローン病 12.8% (5/39 例)、貧血 5.1% (2/39 例)、好中球減少症、頻脈、痔瘻、アフタ性潰瘍、腸閉塞、腸管穿孔、無力症、胆石症、アナフィラキシー反応、腹部膿瘍、肛門膿瘍、肺炎、直腸膿瘍、陰膿瘍、栄養障害、気胸、深部静脈血栓症各 2.6% (1/39 例) であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はリサンキズマブ 200 mg IV 群で 12.2% (5/41 例)、リサンキズマブ 600 mg IV 群で 4.9% (2/41 例)、プラセボ群で 15.4% (6/39 例) に認められ、その内訳は、リサンキズマブ 200 mg IV 群で複視、クローン病、腸管穿孔、全身健康状態低下、注入に伴う反応各 2.4% (1/41 例)、リサンキズマブ 600 mg IV 群で疾患進行、膿疱性乾癬各 2.4% (1/41 例)、プラセボ群でクローン病 10.3% (4/39 例)、腸閉塞、腹部膿瘍各 2.6% (1/39 例) であった。

臨床検査値及びバイタルサインに臨床的に意義のある変化は認められなかった。

リサンキズマブが投与された全試験期間

リサンキズマブを投与された 87.8% (101/115 例) に有害事象が認められ、主なものは腹痛 18.3% (21/115 例)、悪心、鼻咽頭炎各 15.7% (18/115 例)、発熱 13.0% (15/115 例)、クローン病、嘔吐各 9.6% (11/115 例)、無力症、下痢各 7.8% (9/115 例)、上腹部痛、疲労各 7.0% (8/115 例)、倦怠感、副鼻腔炎各 6.1% (7/115 例)、貧血 5.2% (6/115 例) 等であった。

副作用は 34.8% (40/115 例) に認められ、主なものは頭痛 6.1% (7/115 例) 例、関節痛、浮動性めまい、皮膚乾燥、発疹各 2.6% (3/115 例) 等であった。

重篤な有害事象は 27.0% (31/115 例) に認められ、その内訳は、クローン病 6.1% (7/115 例)、腸閉塞、小腸閉塞各 2.6% (3/115 例)、腸管穿孔、栄養障害各 1.7% (2/115 例)、突発性難聴、一過性失明、複視、肛門周囲痛、疼痛、発熱、肛門膿瘍、虫垂炎、切開部位膿瘍、骨髄炎、肺炎、血中マグネシウム減少、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、代謝性アシドーシス、椎間板突出、脳脊髄液漏、頭痛、不全片麻痺、片頭痛、精神的機能代償不全、自殺企図、急性腎障害、腎仙痛、腎不全、人工流産、循環虚脱各 0.9% (1/115 例) であった。

投与中止に至った有害事象は 8.7% (10/115 例) に認められ、その内訳はクローン病 2.6% (3/115 例)、複視、腸管穿孔、状態悪化、疾患進行、全身健康状態低下、注入に伴う反応、膿疱性乾癬各 0.9% (1/115 例) であった。

本試験において死亡症例は認められなかった。

薬物動態

第1ピリオドの投与0週時、投与4週時及び投与8週時にリサンキズマブ 200 mg 又は 600 mg IV 投与による導入療法を受けたクローン病の被験者において、血漿中リサンキズマブ濃度のトラフ値はおおむね用量に比例して増加した。リサンキズマブ 600 mg IV 投与を受けた被験者において、第2ピリオドでは第1ピリオドと同様のリサンキズマブ濃度のトラフ値が認められた。

リサンキズマブ 180 mg SC 投与8週ごと（以下「Q8W」）を投与26週時から開始したとき、投与42週時までにほぼ定常状態に到達した。

クローン病患者におけるリサンキズマブの血漿中トラフ濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）

最終投与からの時間 (週) ^a	中央値（最小値, 最大値）[例数]								
	第1ピリオド			第2ピリオド			第3ピリオド		
	4週	8週	12週	18週	22週	26週	34週	42週	50週
	4.0 (0.0, 6.3) [110]	4.0 (0.0, 6.0) [105]	4.0 (2.0, 5.7) [112]	4.0 (0.0, 11.0) [107]	4.0 (0.0, 15.0) [102]	4.0 (2.0, 20.0) [99]	8.0 (0.0, 9.0) [55]	8.0 (7.0, 11.3) [52]	8.0 (0.0, 9.6) [52]
投与群	平均値（中央値, %CV）[例数]								
リサンキズマブ 200 mg IV	5.8 (5.2, 53.4) [37]	8.5 (7.5, 50.0) [34]	9.3 (7.9, 58.2) [38]	—	—	—	—	—	—
リサンキズマブ 600 mg IV	18.9 (19.0, 46.1) [40]	31.5 (29.6, 55.1) [38]	34.2 (36.4, 44.8) [39]	—	—	—	—	—	—
リサンキズマブ 600 mg IV ^b	—	—	—	25.2 (22.0, 53.9) [101]	31.8 (30.0, 43.4) [96]	35.5 (34.3, 46.1) [94]	—	—	—
リサンキズマブ 180 mg SC	—	—	—	—	—	—	9.2 (7.8, 64.9) [55]	4.4 (3.9, 60.0) [52]	3.6 (3.4, 62.3) [52]

a. : 被験者総数は第1ピリオドでプラセボ投与された被験者及び第2ピリオドで治療ウォッシュアウトにランダム化された被験者を含む

b. : 第2ピリオドで治療ウォッシュアウトを受けた6例を除く

免疫原性

TE-ADA 陽性の反応が認められた割合は、リサンキズマブの投与を1回以上受けた被験者の8% (9/108例)であった。リサンキズマブの投与を受けた被験者でADA陽性が最初に認められるまでの時間の範囲は投与開始後12週間から18週間であった。試験期間中にADA陽性が認められた被験者のいずれにおいても、NAbは陽性ではなかった。

26) 社内資料：クローン病における海外第II相試験（M15-993試験）[承認時評価資料]

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

潰瘍性大腸炎

①M16-067 試験 Sub-study 1 : 国際共同第 IIb 相臨床試験²⁰⁾

試験概要

目的	中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象に、導入療法としてのリサンキズマブの有効性、安全性及び薬物動態を評価し、Sub-study 2 (第 III 相導入療法試験) で更に評価するリサンキズマブの適切な導入用量を特定する
試験デザイン	国際共同 (日本を含む 34 カ国)、多施設共同 (195 施設)、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験
対象	中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者 581 例 (日本人 73 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ベースライン来院時の年齢が 18 歳以上 80 歳以下又は各国の規則に従って成人としての同意が可能な年齢以上の男性又は女性 ベースラインの 3 ヶ月以上前に活動性潰瘍性大腸炎の診断が確定している。活動性潰瘍性大腸炎の診断と一致する生検結果又は治験責任 (分担) 医師の評価における生検結果の適切な記録が利用可能でなければならない。 Adapted Mayo スコアが 5-9 で、かつ内視鏡所見サブスコア (中央判定) が 2-3 の活動性潰瘍性大腸炎患者 以下のカテゴリーの薬剤のうち 1 種類以上の製剤に対して不耐容又は効果不十分であった患者: アミノサリチル酸製剤, 局所作用型経口副腎皮質ステロイド剤, 全身性副腎皮質ステロイド剤 (プレドニゾン又は同等の薬剤), 免疫調節剤及び/又は先進治療
試験方法	<p>潰瘍性大腸炎を適応とするひとつ以上の先進治療 (生物学的製剤, ヤヌスキナーゼ阻害剤及び/又はスフィンゴシン 1-リン酸受容体調節剤) に対して不耐容又は効果不十分 (以下「Advanced Therapy IR」) の患者を組み入れた。</p> <p>第 1 ピリオド</p> <p>リサンキズマブの以下の 3 投与群及びプラセボ群のいずれかに 1:1:1:1 の比でランダムに割り付け、比較評価した。</p> <ul style="list-style-type: none"> グループ 1: 投与 0, 4 及び 8 週時にリサンキズマブ 1800 mg IV 投与 グループ 2: 投与 0, 4 及び 8 週時にリサンキズマブ 1200 mg IV 投与 グループ 3: 投与 0, 4 及び 8 週時にリサンキズマブ 600 mg IV 投与 グループ 4: 投与 0, 4 及び 8 週時にプラセボ IV 投与 <p>SS 1 の解析中に、最高用量投与群 (投与 0, 4 及び 8 週時にリサンキズマブ 1800 mg IV 投与) への被験者登録を非盲検下で継続した。</p> <p>第 2 ピリオド</p> <p>投与 12 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者を、リサンキズマブの再導入群 (グループ 1) と臨床的改善を達成しなかった状態で維持療法を開始するふたつの群 (グループ 2 及びグループ 3) のいずれかに 1:1:1 の比でランダムに割り付け、比較評価した。</p> <ul style="list-style-type: none"> グループ 1: 投与 12, 16 及び 20 週時にリサンキズマブ 1800 mg IV 投与 グループ 2: 投与 12 及び 20 週時にリサンキズマブ 360 mg SC 投与 グループ 3: 投与 12 及び 20 週時にリサンキズマブ 180 mg SC 投与 <p>第 1 ピリオドでプラセボ IV 投与による導入療法を受けた被験者には、以下の投与を実施した。</p> <ul style="list-style-type: none"> グループ 4: 投与 12, 16 及び 20 週時のリサンキズマブ 1800 mg IV 投与
解析方法	<p>有効性:</p> <p>有効性の主要評価項目である投与 12 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合に関する用量-反応モデリングは、Intent-to-treat (以下「ITT」) 1A 集団 (SS1 導入療法期第 1 ピリオドの ITT 集団は、SS1 導入療法期第 1 ピリオドでランダム化され、用量選択解析時点で治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者からなる集団) において Multiple Comparisons Procedure-Modelling (MCP-Mod) 法を用いて実施した。MCP-Mod により少なくとも 1 つのモデルが片側有意水準 $\alpha=0.05$ で統計学的に有意であると確認された場合、統計学的に有意な用量-反応関係があるとした。</p> <p>ベースライン時の副腎皮質ステロイド使用状況 (あり, なし) 及びベースライン時の Adapted Mayo スコア (7 以下, 7 超) による層別化を実施し、両側 Cochran-Mantel-Haenszel (以下「CMH」) 検定を用いて各リサンキズマブ群とプラセボ群とでペアワイズ比較を実施した。主要評価項目に対して、主要な補完法として Non-Responder Imputation (以下「NRI」) を用いた。</p> <p>連続変数の順位付けされた副次評価項目の解析には、主解析として反復測定混合効果モデル (以下「MMRM」) を用いた。</p>

	<p>カテゴリー変数の順位付けされた副次評価項目の解析には、層別因子で調整した CMH 検定を用いた。入院及び潰瘍性大腸炎関連手術の発生に対しては as observed (以下「AO」) データを使用した。それら以外の順位付けされた副次評価項目には、NRI を主要な補完法として使用した。</p> <p>有効性の主要評価項目及び順位付けされた副次評価項目については、第 1 ピリオドの ITT1A を対象に投与群別に名目上の片側有意水準 $\alpha=0.05$ で検定した。多重性の調整は行わなかった。</p> <p>また、用量選択期に 240 例がランダム化された後にリサンキズマブ 1800 mgIV 投与を 1 回以上受けたすべての追加被験者を ITT1B とした。</p> <p>安全性： SS1 の SAS1A 集団 (SS1 の導入療法期第 1 ピリオドで、用量選択解析時点で治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者からなる安全性解析対象集団) で実施した安全性解析は、SS1 の主要な安全性解析とした。SAS1B 集団 (用量選択期に 240 例がランダム化された後で、リサンキズマブ 1800 mg IV 群に組み入れられたすべての追加被験者からなる安全性解析対象集団) 及び SAS1_P2 集団 (SS1 の投与 12 週後の導入療法期第 2 ピリオドでリサンキズマブが 1 回以上投与された被験者からなる安全性解析対象集団) については、探索的の目的で別途安全性解析を実施した。</p> <p>薬物動態及び免疫原性： 各投与時点での血清中リサンキズマブ濃度は、投与方法ごとに記述統計量を用いて要約した。ADA の発現は、コホート及び来院ごとに要約した。</p>
有効性 主要評価項目	<p>投与 12 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解*を達成した被験者の割合</p> <p>* 排便回数サブスコアが 1 以下でベースラインを超えない、血便サブスコアが 0、かつ内視鏡所見サブスコアが 1 以下で易出血性の所見がない</p>
有効性 順位付けされた 副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・投与 12 週時の内視鏡的改善*の達成 ・ベースライン時の Full Mayo スコアが 6 から 12 の被験者での投与 12 週時の Full Mayo スコアに基づく臨床的寛解の達成 ・投与 12 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的改善の達成 ・投与 4 週時の Partial Adapted Mayo スコアに基づく臨床的改善の達成 ・投与 12 週時の内視鏡的寛解の達成 ・投与 12 週時までの入院 ・投与 12 週時の組織学的内視鏡的粘膜寛解 (以下「HEMR」) の達成 ・投与 12 週時の潰瘍性大腸炎症状質問票 (以下「UC-SQ」) スコアのベースラインからの変化量 ・投与 12 週時の炎症性腸疾患質問票 (以下「IBDQ」) 合計スコアのベースラインからの変化量 ・投与 12 週時の SF-36 健康調査票 (以下「SF-36」) スコアのベースラインからの変化量 ・投与 12 週時の慢性疾患治療-疲労の機能評価 (以下「FACIT-F」) スコアのベースラインからの変化量 ・投与 12 週時までの潰瘍性大腸炎関連手術 <p>* 内視鏡サブスコアが 1 以下で易出血性のエビデンスがない</p>
安全性評価項目	<p>有害事象の発現、バイタルサインにおける変化、身体検査所見、臨床検査及び治験薬に係る苦情</p>
薬物動態及び 免疫原性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・血清中のリサンキズマブ濃度 ・ADA 及び Nab

【結果】

投与群ごとの登録例数/完了例数は以下のとおりであった。

第 1 ピリオド

ITT1A では、240 例 (リサンキズマブ 1800 mg IV 群 58 例、リサンキズマブ 1200 mg IV 群 61 例、リサンキズマブ 600 mg IV 群 61 例、プラセボ群 60 例) がランダム化され、223 例 (リサンキズマブ 1800 mg IV 群 57 例、リサンキズマブ 1200 mg IV 群 58 例、リサンキズマブ 600 mg IV 群 55 例、プラセボ群 53 例) が投与を完了した。ITT1B では、341 例が組み入れられた。治験薬未投与であった 1 例を除いた 340 例に治験薬が投与され、306 例が投与を完了した。

第2ピリオド

215例（リサンキズマブ 1800 mg IV 群 36例，リサンキズマブ 360 mg SC 群 70例，リサンキズマブ 180 mg SC 群 72例，プラセボ群/リサンキズマブ 1800 mg IV 群 37例）が第2ピリオドに移行した。

有効性

<主要評価項目>

ペアワイズ比較では，投与12週時のAdapted Mayoスコアに基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合はリサンキズマブ 600 mg IV群，1200 mg IV群及び1800 mg IV群でプラセボ群と比較して高く，すべてのリサンキズマブIV群で名目上のP値は0.05未満であった。

投与12週時のAdapted Mayoスコアに基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合：M16-067試験SS1第1ピリオド，NRI

	ITT1A集団			
	プラセボ群 N=60 n (%)	リサンキズマブ群		
		600 mg IV N=61 n (%)	1200 mg IV N=61 n (%)	1800 mg IV N=58 n (%)
達成	1 (1.7)	7 (11.5)	6 (9.8)	6 (10.3)
調整済みの差 (90% CI) ^a	—	9.6	8.4	8.7
P値 ^a	—	0.0324*	0.0460*	0.0397*

* P値≤0.05.

a：ベースライン時の副腎皮質ステロイド使用状況（あり，なし）及びベースライン時のAdapted Mayoスコア（7以下，7超）の層別因子で調整したCMH検定を用いた。

ITT1A：SS1の第1ピリオドで無作為化され，治験薬を1回以上投与されたすべての被験者

Adapted Mayoスコアに基づく臨床的寛解：排便回数サブスコア1以下でベースラインを超えない，血便サブスコアが0，かつ内視鏡所見サブスコアが1以下で易出血性の所見がない

<順位付けされた副次評価項目>

順位付けされた副次評価項目では，投与12週時の内視鏡的改善，臨床症状の消失及びHEMRについて，リサンキズマブ 600 mg IV群，1200 mg IV群及び1800 mg IV群でプラセボ群と比較して明らかな治療効果が認められた。全体として，有効性が認められた被験者の割合は，リサンキズマブ 600 mg IV群，1200 mg IV群及び1800 mg IV群で同様の結果であった（ITT1A）。

活動性潰瘍性大腸炎関連手術を受けた被験者は少なく，意義のある結論を得られなかった。

主な順位付けされた副次評価項目の結果要約（ITT）

	ITT1A 集団			
	プラセボ群	リサンキズマブ群		
		600 mg IV	1200 mg IV	1800 mg IV
投与12週時の内視鏡的改善の達成 ^b ，NRI	(N = 60)	(N = 61)	(N = 61)	(N = 58)
達成 n (%)	3 (5.0)	15 (24.6)	8 (13.1)	9 (15.5)
調整済みの差 (90% CI) ^a	—	18.7	8.4	10.5
P値 ^a	—	0.0028**	0.0968+	0.0512+
90% CI ^a	—	(8.4, 29.0)	(0.1, 16.7)	(1.6, 19.3)
投与12週時のAdapted Mayoスコアに基づく臨床的改善の達成 ^c ，NRI	(N = 60)	(N = 61)	(N = 61)	(N = 58)
達成 n (%)	12 (20.0)	26 (42.6)	28 (45.9)	31 (53.4)
調整済みの差 (90% CI) ^a	—	23.9	28.4	33.8
P値 ^a	—	0.0022**	0.0002***	<0.0001***
90% CI ^a	—	(11.0, 36.7)	(15.7, 41.1)	(20.7, 46.9)

	ITT1A 集団			
	プラセボ群	リサンキズマブ群		
		600 mg IV	1200 mg IV	1800 mg IV
投与 4 週時の Partial Adapted Mayo スコアに基づく臨床的改善の達成 ^d , NRI	(N = 60)	(N = 61)	(N = 61)	(N = 58)
達成 n (%)	15 (25.0)	20 (32.8)	28 (45.9)	22 (37.9)
調整済みの差 (90% CI) ^a		10.2	23.2	13.1
P 値 ^a		0.1842	0.0041**	0.1117
90% CI ^a		(-2.4, 22.9)	(9.9, 36.4)	(-0.4, 26.6)
投与 12 週時の内視鏡的寛解の達成 ^e , NRI	(N = 60)	(N = 61)	(N = 61)	(N = 58)
達成 n (%)	0	5 (8.2)	3 (4.9)	5 (8.6)
調整済みの差 (90% CI) ^a	—	8.3	4.8	8.7
P 値 ^a	—	0.0192*	0.0706+	0.0170*
90% CI ^a	—	(2.5, 14.1)	(0.4, 9.1)	(2.7, 14.6)
投与 12 週時までの入院	(N = 60)	(N = 61)	(N = 61)	(N = 58)
達成 n (%)	5 (8.3)	6 (9.8)	4 (6.6)	3 (5.2)
P 値 ^f	—	0.7737	0.7432	0.7172
投与 12 週時の HEMR の達成 ^g , NRI	(N = 60)	(N = 61)	(N = 61)	(N = 58)
達成 n (%)	0	3 (4.9)	2 (3.3)	1 (1.7)
調整済みの差 (90% CI) ^a	—	4.7	3.1	1.7
P 値 ^a	—	0.0722+	0.1480	0.3042
90% CI ^a	—	(0.4, 9.0)	(-0.4, 6.6)	(-1.0, 4.5)

NRI=欠測値をノンレスポンスとして補完する手法

a: ベースライン時の副腎皮質ステロイド使用状況 (あり, なし) 及びベースライン時の Adapted Mayo スコア (7 以下, 7 超) の層別因子で調整した CMH 検定を用いた。

b: 内視鏡的改善: 内視鏡サブスコアが 1 以下で易出血性のエビデンスがない

c: Adapted Mayo スコアに基づく臨床的改善: ベースラインから 2 ポイント以上かつ, 30%以上低下し, 更に RBS が 1 以上低下又は RBS の絶対値が 1 以下

d: Partial Adapted Mayo スコアに基づく臨床的改善: ベースラインから 1 ポイント以上かつ, 30%以上低下し, 更に RBS が 1 以上低下又は RBS の絶対値が 1 以下

e: 内視鏡的寛解: 内視鏡サブスコアが 0

f: カイ二乗検定又はフィッシャーの正確確率検定を用いた投与群とプラセボ群間の比較

g: HEMR (内視鏡サブスコア 0, Geboes スコア 2.0 未満)

+ P-value ≤ 0.1; * P-value ≤ 0.05; ** P-value ≤ 0.01; *** P-value ≤ 0.001

安全性

・第 1 ピリオド (SAS1A 集団)

有害事象は, プラセボ群 62.7% (37/59 例), リサンキズマブ群 50.3% (91/181 例) [600 mg IV 群 57.8% (37/64 例), 1200 mg IV 群 44.3% (27/61 例), 1800 mg IV 群 48.2% (27/56 例)] に認められた。

重篤な有害事象は, プラセボ群 10.2% (6/59 例), リサンキズマブ群 7.2% (13/181 例) [600 mg IV 群 9.4% (6/64 例), 1200 mg IV 群 6.6% (4/61 例), 1800 mg IV 群 5.4% (3/56 例)] に認められた。発現した重篤な有害事象の内訳は, プラセボ群で潰瘍性大腸炎 5.1% (3/59 例), 骨壊死, 前立腺癌, 結節性紅斑各 1.7% (1/59 例), 600 mg IV 群で大腸炎, 潰瘍性大腸炎, 発熱, サイトメガロウイルス感染, ヘモフィルス性肺炎, 深部静脈血栓症各 1.6% (1/64 例), 1200 mg IV 群で貧血 3.3% (2/61 例), 大腸感染, 腎仙痛各 1.6% (1/61 例), 1800 mg IV 群で大腸炎, 虫垂炎, 医療機器関連敗血症各 1.8% (1/56 例) であった。

副作用 (治験薬と関連ありの有害事象) は, プラセボ群 22.0% (13/59 例), リサンキズマブ群 16.0% (29/181 例) [600 mg IV 群 15.6% (10/64 例), 1200 mg IV 群 14.8% (9/61 例), 1800 mg IV 群 17.9% (10/56 例)] に認められた。2%以上に認められた副作用は, プラセボ群でインフルエンザ, 発疹各 3.4% (2/59 例), 600 mg IV 群で便秘 3.1% (2/64 例),

1200 mg IV 群で頭痛 3.3% (2/61 例), 1800 mg IV 群で頭痛 5.4% (3/56 例), 嘔吐, 発熱, 上咽頭炎各 3.6% (2/56 例) であった。

重篤な副作用は, プラセボ群では認められず, リサンキズマブ群 1.7% (3/181 例) [600 mg IV 群 3.1% (2/64 例), 1200 mg IV 群 1.6% (1/61 例)] に認められた。内訳は, 600 mg IV 群でヘモフィルス性肺炎, 深部静脈血栓症各 1.6% (1/64 例), 1200 mg IV 群で腎仙痛 1.6% (1/61 例) であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は, プラセボ群 8.5% (5/59 例), リサンキズマブ群 2.8% (5/181 例) [600 mg IV 群 3.1% (2/64 例), 1200 mg IV 群 3.3% (2/61 例), 1800 mg IV 群 1.8% (1/56 例)] に認められた。内訳は, プラセボ群で潰瘍性大腸炎 5.1% (3/59 例), 前立腺癌, 結節性紅斑各 1.7% (1/59 例), 600 mg IV 群でヘモフィルス性肺炎, 知覚過敏各 1.6% (1/64 例), 1200 mg IV 群で潰瘍性大腸炎 3.3% (2/61 例), 結腸異形成, 結腸直腸腺腫各 1.6% (1/61 例), 1800 mg IV 群で大腸炎 1.8% (1/56 例) であった。

死亡例はいずれの群でも認められなかった。

薬物動態

中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎疾患を有する被験者に投与 0, 4 及び 8 週時にリサンキズマブを投与したとき, 投与開始 4, 8 及び 12 週後での本剤の C_{trough} は日本人と外国人とで同程度であった。

潰瘍性大腸炎患者に静脈内投与したときの本剤の C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)

人種	本剤投与量		4 週	8 週	12 週
日本人	600 mg	例数	8	9	9
		C_{trough}	22.1 (37)	27.7 (53)	43.0 (47)
	1,200 mg	例数	10	11	11
		C_{trough}	42.2 (40)	53.9 (44)	45.4 (58)
	1,800 mg	例数	8	8	7
		C_{trough}	57.4 (42)	84.2 (51)	91.8 (67)
	1,800 mg (非盲検)	例数	27	33	30
		C_{trough}	83.6 (38)	128 (45)	133 (30)
外国人	600 mg	例数	45	43	43
		C_{trough}	18.7 (50)	27.9 (40)	31.4 (43)
	1,200 mg	例数	46	45	45
		C_{trough}	35.1 (41)	55.7 (135)	55.4 (47)
	1,800 mg	例数	43	48	47
		C_{trough}	52.6 (44)	68.7 (98)	88.3 (50)
	1,800 mg (非盲検)	例数	278	279	250
		C_{trough}	58.3 (49)	90.2 (61)	106 (43)

幾何平均値 (変動係数%)

免疫原性

本試験では, 免疫原性の発現割合は全体的に低かった。リサンキズマブが投与された評価可能な被験者で, リサンキズマブに対する TE-ADA の発現割合は, 投与 0-12 週及び投与 0-24 週で, それぞれ 1.6% (8/505 例) 及び 1.9% (4/212 例) であり, NAb 陽性の被験者は, 投与 0-12 週及び投与 0-24 週で, それぞれ 2 例及び 1 例のみであった。ADA 及び / 又は NAb を発現した被験者数は限られていたものの, リサンキズマブの血清中曝露量は, ADA を発現した被験者では ADA 陰性の被験者と比較しておおむね低く, リサンキズマブの曝露量に対する NAb の明らかな影響はみられなかった。

20) 社内資料：潰瘍性大腸炎における国際共同第 IIIb 相試験 (M16-067 試験 SS1) [承認時評価資料]

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症〉

①M16-004 [1311.38] (SustaIMM) 試験：国内第 II/III 相臨床試験²⁷⁻²⁹⁾

試験概要

目的	中等症から重症の尋常性乾癬患者（乾癬性関節炎合併患者を含む）に，2用量のリサンキズマブを皮下投与したときの有効性，安全性，忍容性，薬物動態の評価
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，ダブルダミー，プラセボ対照，並行群間比較
対象	中等症から重症の尋常性乾癬患者
主な選択基準	スクリーニング時 20 歳以上で，以下の基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> 乾癬罹患期間が 6 ヶ月以上で症状が安定している患者 乾癬性関節炎（PsA）合併の有無によらず，乾癬病変が体表面積（BSA）の 10% 以上に及んでいる患者 乾癬面積重症度指数（PASI）が 12 点以上の患者 医師による皮膚病変の静的総合評価指標（sPGA）スコアが 3 点以上の患者 全身療法又は光線療法の対象となると判断された患者
主な除外基準	以下のいずれか 1 つ以上に該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> 尋常性乾癬以外の乾癬を併発する患者 薬剤性乾癬が進行中である患者 乾癬以外の活動性炎症性疾患が進行中の患者 併用制限薬を使用中の患者 慢性感染症又は臨床的に意義のある急性感染症を有する患者（ヒト免疫不全ウイルス [HIV]，ウイルス性肝炎，活動性結核など）等
試験方法	本試験に組み入れた患者を，本剤 2 用量（75 mg 群又は 150 mg 群）あるいはプラセボ 2 群（16 週間プラセボ投与の後 75 mg 投与及び 16 週間プラセボの後 150 mg 投与）のいずれかに 2：2：1：1 の割合で無作為に割付けた。 <パート A> それぞれ 0 週時，4 週時に皮下投与後，投与 16 週時の有効性の主要評価を行った。 <パート B> 本剤投与群はそのまま，プラセボ 2 群は投与 16 週時に本剤 75 mg（プラセボ/75 mg）あるいは 150 mg（プラセボ/150 mg）投与に切り替え，全ての投与群について 12 週毎に 40 週時まで投与を継続した。 投与開始後少なくとも 52 週間まで追跡調査し，その他の評価項目について評価した。 なお，乾癬性関節炎（PsA）の既往歴がある被験者又は PsA に罹患している疑いがある被験者に対し，乾癬性関節炎の評価も行った（指定医療機関のみ）。 試験終了後，被験者は非盲検継続投与試験（M15-997 [1311.31] 試験）への移行（適格基準を満たし，かつ投与継続を希望する場合）を選択可とした。
主要評価項目	投与 16 週時の PASI 90 達成率
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 投与 52 週時の PASI 90 達成率 投与 16 週時及び投与 52 週時の sPGA 0/1 投与 16 週時及び投与 52 週時の PASI 75 達成率 投与 16 週時及び投与 52 週時の PASI 100 達成率 乾癬症状評価スケール（PSS）の合計スコアを用いて評価した乾癬症状のベースライン時からの変化量 皮膚科関連 QOL 評価指標（DLQI）スコアが 0 又は 1 点を達成（DLQI 0/1）した被験者の割合 PSS の合計スコアが 0 点を達成（PSS 0）した被験者の割合 等

統計手法	<p>有効性解析対象集団 治療を意図した割付けに基づいた解析 (ITT) の原則に基づき、無作為化割付けされた全被験者を解析対象とした。</p> <p>欠測値の取り扱い</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 2 値変数以外の評価項目は欠測値を直前の評価又は測定値で補完 (「LOCF」法)。 ・ 2 値変数は当該来院以降のデータがない場合、無効として補完 (「NRI」法)。 前後の来院のデータが存在する場合、両来院とも治療が有効である場合に限り当該来院のデータを有効として補完。これ以外全て無効 <p>主要評価項目の主解析 リサンキズマブ群とプラセボ群の間の差は、無作為化割付け因子のベースライン時の乾癬性関節炎 (あり又はなし) 及び体重 (90 kg 以下又は 90 kg 超) で層別化し、Greenland & Robins が提唱する重み付けを用いた Cochran-Mantel-Haenszel 法によるリスク差の推定量を用いて推定され検定した。</p> <p>副次解析 2 値変数で表されるすべての副次評価項目は、主要解析と同一の方法で解析した投与 16 週時の PSS スコアのベースラインからの変化量は van Elteren 検定を用いてリサンキズマブ群とプラセボ群間について解析した。</p> <p>有意水準を 5% に維持するためにリサンキズマブ群とプラセボ群の比較に関する 2 つの仮説それぞれに対し、第 I 種の過誤確率を 0.025 とする両側検定を行った。</p>
安全性評価項目	有害事象の収集、臨床検査値、身体診察所見及び局所刺激性
薬物動態及び免疫原性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 血漿中リサンキズマブ濃度 ・ 免疫原性：リサンキズマブに対する ADA 及び NAb

【結果】

被験者の内訳

パート A: 全体で 171 例 (本剤 75 mg 群 58 例, 150 mg 群 55 例, プラセボ 2 群 58 例) の被験者が無作為化され (ITT), 1 回以上治験薬の投与を受けた。人口統計学的特性は投与群間で均衡していた。プラセボ群の 4 例が有害事象により投与を中止した。

パート B: 全体で 164 例 (本剤 75 mg 継続群 56 例, 150 mg 継続群 54 例, プラセボ/75 mg 群 27 例, プラセボ/150 mg 群 27 例) の被験者が治験薬の投与を継続した。継続投与期間ではプラセボ/150 mg 群 1 例が有害事象により投与を中止した。

有効性

< 主要評価項目 >

投与 16 週時の PASI 90 達成率は、本剤 75 mg 群及び 150 mg 群でそれぞれ約 76% 及び 75%, プラセボ群では約 2% で、プラセボ群に対する統計学的有意差が認められた ($P < 0.001$)。

投与 16 週時の PASI 90 達成率 (NRI, ITT)

投与群 (例数)	PASI 90 達成数 (%)	欠測値	調整済みの差 (%)	95%CI ^a	P 値 ^b
プラセボ (58)	1 (1.7)	4 (6.9)	—	—	—
本剤 75 mg (58)	44 (75.9)	2 (3.4)	73.6	(62.2, 85.0)	<0.001
本剤 150 mg (55)	41 (74.5)	1 (1.8)	72.4	(60.6, 84.1)	<0.001

CI=信頼区間, NRI=欠測値をノンレスポンドーとして補完する手法

a: 調整済みの差の 95% CI は 2 投与群の比較で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 法により算定した。数値が 0 の層が存在する場合、各セルに 0.1 を加算した。各層内で、差の 95% CI は 2 項分布の正規近似により算出した。

b: 調整した Cochran-Mantel-Haenszel 法により算定した。数値が 0 の層が存在する場合、各セルに 0.1 を加算した。各層内で、P 値はカイ二乗検定 (又は、25% 以上のセルでセルの数値が 5 未満となることが予測される場合には、フィッシャー正確確率検定) により算出した。

<副次評価項目>

パート A

投与 16 週時の sPGA 0/1, PASI 75 及び PASI 100 達成率は、いずれもリサンキズマブ群でプラセボ群に対する統計学的有意差が認められた。

投与 16 週時の sPGA 0/1, PASI 75 及び PASI 100 達成率 (NRI, ITT)

評価項目	投与群 (例数)	達成数 (%)	欠測値	調整済みの差 (%)	95%CI ^a	P 値 ^b
sPGA 0/1	プラセボ (58)	6 (10.3)	0	—	—	—
	本剤 75 mg (58)	50 (86.2)	0	75.0	(63.8, 86.2)	<0.001
	本剤 150 mg (55)	51 (92.7)	0	82.4	(72.2, 92.6)	<0.001
PASI 75	プラセボ (58)	5 (8.6)	4 (6.9)	—	—	—
	本剤 75 mg (58)	52 (89.7)	2 (3.4)	80.3	(70.1, 90.4)	<0.001
	本剤 150 mg (55)	52 (94.5)	1 (1.8)	86.0	(76.8, 95.1)	<0.001
PASI 100	プラセボ (58)	0	4 (6.9)	—	—	—
	本剤 75 mg (58)	13 (22.4)	2 (3.4)	22.6	(11.8, 33.4)	<0.001
	本剤 150 mg (55)	18 (32.7)	1 (1.8)	32.5	(20.0, 45.0)	<0.001

CI=信頼区間, NRI=欠測値をノンレスポnderとして補完する手法

a: 調整済みの差の 95% CI は 2 投与群の比較で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 法により算定した。数値が 0 の層が存在する場合、各セルに 0.1 を加算した。各層内で、差の 95% CI は 2 項分布の正規近似により算出した。

b: 層で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 法により算定した。数値が 0 の層が存在する場合、各セルに 0.1 を加算した。各層内で、P 値はカイ二乗検定 (又は、25%以上のセルでセルの数値が 5 未満となることが予測される場合には、フィッシャー正確確率検定) により算出した。

投与 16 週時における PASI 90 及び PASI 100 達成率に関して、プラセボ群に対する統計学的有意差が認められるようになるまでの期間は、150 mg 群でそれぞれ投与 4 週及び 8 週、75 mg 群ではそれぞれ投与 8 週及び 12 週であった。

各来院時における PASI 90 を達成した被験者の割合 (NRI, ITT)

評価時点	プラセボ群	リサンキズマブ 75 mg 群		リサンキズマブ 150 mg 群	
	n/N (%)	n/N (%)	P 値 ^a	n/N (%)	P 値 ^a
投与 4 週	0/58	1/58 (1.7)	0.457	4/55 (7.3)	0.043*
投与 8 週	0/58	21/58 (36.2)	<0.001***	27/55 (49.1)	<0.001***
投与 12 週	0/58	32/58 (55.2)	<0.001***	37/55 (67.3)	<0.001***
投与 16 週	1/58 (1.7)	44/58 (75.9)	<0.001***	41/55 (74.5)	<0.001***

a: 層を通して、P 値は層で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 法により算定した。
有意水準 (α) 0.001, 0.01, 0.05 のときに有意差をそれぞれ*** ** *で示す。

各来院時における PASI 100 を達成した被験者の割合 (NRI, ITT)

評価時点	プラセボ群	リサンキズマブ 75 mg 群		リサンキズマブ 150 mg 群	
	n/N (%)	n/N (%)	P 値 ^a	n/N (%)	P 値 ^a
投与 4 週	0/58	0/58	0.974	0/55	0.841
投与 8 週	0/58	2/58 (3.4)	0.224	7/55 (12.7)	0.005**
投与 12 週	0/58	13/58 (22.4)	<0.001***	14/55 (25.5)	<0.001***
投与 16 週	0/58	13/58 (22.4)	<0.001***	18/55 (32.7)	<0.001***

a: 層を通して、P 値は層で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 法により算定した。
有意水準 (α) 0.001, 0.01, 0.05 のときに有意差をそれぞれ*** ** *で示す。

投与 16 週時に皮膚病変の完全な消失 (すなわち PASI 100, sPGA スコアの 0 点) を達成した被験者の割合は、150 mg 群で 75 mg 群と比較して高かった。

投与 16 週時の DLQI 0/1 達成率及び PSS 0 達成率について、リサンキズマブ群とプラセボ群の間に統計学的有意差が、さらに投与 16 週時の PSS スコアのベースライン時からの平均変化量についても統計学的有意差が認められた。

投与 16 週時のその他の副次評価項目の結果 (NRI, ITT)

評価項目	投与群	達成数 / 評価例数 (%)	P 値
sPGA 0	プラセボ	0/58	—
	本剤 75 mg	17/58 (29.3)	<0.001
	本剤 150 mg	21/55 (38.2)	<0.001
DLQI 0/1	プラセボ	3/58 (5.2)	—
	本剤 75 mg	36/58 (62.1)	<0.001
	本剤 150 mg	32/55 (58.2)	<0.001
PSS スコア*	プラセボ	6.9 (-1.2) *	—
	本剤 75 mg	1.8 (-6.4) *	<0.001
	本剤 150 mg	1.8 (-6.3) *	<0.001

*PSS 総スコア (ベースラインからの変化量, LOCF)

パート B

投与 52 週時の各評価項目について、リサンキズマブ投与継続群 (75 mg 継続群及び 150 mg 継続群) 及びプラセボからの切り替え群 (プラセボ/75 mg 群及びプラセボ/150 mg 群) とも、投与 16 週時の達成率と比較して効果の持続が認められた。

投与 52 週時の PASI 75, PASI 90, PASI 100, sPGA 0/1 及び DLQI 0/1 を達成した患者の割合 (NRI, ITT)

評価項目	投与群		達成数/評価例数 (達成率%)
PASI 90	75 mg	75 mg 継続群	50/58 (86.2)
		プラセボ/75 mg	22/27 (81.5)
	150 mg	150 mg 継続群	51/55 (92.7)
		プラセボ/150 mg	23/27 (85.2)
PASI 75	75 mg	75 mg 継続群	55/58 (94.8)
		プラセボ/75 mg	27/27 (100)
	150 mg	150 mg 継続群	53/55 (96.4)
		プラセボ/150 mg	24/27 (88.9)
PASI 100	75 mg	75 mg 継続群	25/58 (43.1)
		プラセボ/75 mg	11/27 (40.7)
	150 mg	150 mg 継続群	23/55 (41.8)
		プラセボ/150 mg	12/27 (44.4)
sPGA 0/1	75 mg	75 mg 継続群	49/58 (84.5)
		プラセボ/75 mg	26/27 (96.3)
	150 mg	150 mg 継続群	52/55 (94.5)
		プラセボ/150 mg	24/27 (88.9)
DLQI 0/1	75 mg	75 mg 継続群	44/58 (75.9)
		プラセボ/75 mg	18/27 (66.7)
	150 mg	150 mg 継続群	44/55 (80.0)
		プラセボ/150 mg	22/27 (81.5)

なお、投与 16 週時に PASI 100 を達成した被験者における投与 52 週時の PASI 100 達成率は、リサンキズマブ 75 mg 継続群で 69.2%、150 mg 継続群で 77.8%であった。

投与 16 週時に PASI 100 を達成した被験者における投与 52 週時の PASI 100 達成率 (NRI, ITT)

投与群		達成数/評価例数 (達成率%)
75 mg	75 mg 継続群	9/13 (69.2)
	プラセボ/75 mg	0/0
150 mg	150 mg 継続群	14/18 (77.8)
	プラセボ/150 mg	0/0

安全性

無作為割付けされた全 171 例が 1 回以上治験薬の投与を受けた (安全性解析対象集団)。

<パート A>

有害事象はリサンキズマブ 75 mg 群で 51.7% (30/58 例), 同 150 mg 群で 56.4% (31/55 例) 及びプラセボ群で 56.9% (33/58 例) に 1 件以上認められた。主な有害事象は, リサンキズマブ 75 mg 群で上咽頭炎, 糖尿病, 乾癬各 5.2% (3/58 例), リサンキズマブ 150 mg 群で上咽頭炎 18.2% (10/55 例), プラセボ群では乾癬 15.5% (9/58 例), 上咽頭炎 13.8% (8/58 例) であった。

副作用 (治験薬との因果関係が否定できない有害事象) は 75 mg 群で 17.2% (10/58 例), 同 150 mg 群で 12.7% (7/55 例) 及びプラセボ群で 6.9% (4/58 例) に認められ, 主なものは, リサンキズマブ 75 mg 群で咽頭炎, 第一度房室ブロック, 発熱など各 1.7% (1/58 例), リサンキズマブ 150 mg 群で上咽頭炎 3.6% (2/55 例), プラセボ群で細菌性肺炎, 上気道感染, 体重増加など各 1.7% (1/58 例) 等であった。

重篤な有害事象は 75 mg 群で 3.4% (2/58 例: 乾癬及び低血圧各 1 例), 150 mg 群で 3.6% (2/55 例: 急性心筋梗塞及び乾癬性紅皮症各 1 例) 及びプラセボ群で 1.7% (1/58 例: 細菌性肺炎) に認められた。このうち 75 mg 群の男性 1 例で発現した低血圧, 150 mg 群の男性 1 例で発現した急性心筋梗塞, プラセボ群 (パート B で本剤 150 mg に切り替え) の女性 1 例で発現した細菌性肺炎は重篤な副作用と判定された。いずれも治験薬の投与は中止せず, 細菌性肺炎 (投与 134 日目に消失) と低血圧 (投与 102 日目に消失) は回復した。

投与中止に至った有害事象は, リサンキズマブ 75 mg 群で乾癬 3.4% (2/58 例), リサンキズマブ 150 mg 群で乾癬性紅皮症 1.8% (1/55 例), プラセボ群では乾癬 6.9% (4/58 例) であった。

死亡の報告はなかった。

<パート B>

投与 52 週時までの有害事象は, 75 mg 継続群で 62.5% (35/56 例), 150 mg 継続群で 57.4% (31/54 例), プラセボ/75 mg 群で 66.7% (18/27 例) 及びプラセボ/150 mg 群で 85.2% (23/27 例) に認められ, 副作用と判定されたのはそれぞれ 10.7% (6/56 例), 13.0% (7/54 例), 25.9% (7/27 例), 22.2% (6/27 例) であった。

主な有害事象は, 75 mg 継続群で上咽頭炎 21.4% (12/56 例), 肝機能異常, インフルエンザ, 咽頭炎, 体重増加各 5.4% (3/56 例), 150 mg 継続群で上咽頭炎 20.4% (11/54 例), 齲歯 7.4% (4/54 例), 足部白癬, 血中トリグリセリド増加各 5.6% (3/54 例), プラセボ/75 mg 群で上咽頭炎 29.6% (8/27 例), 関節痛 11.1% (3/27 例), 背部痛, 喘息, 皮脂欠乏症各 7.4% (2/27 例), プラセボ/150 mg 群で上咽頭炎 29.6% (8/27 例), 関節痛 11.1% (3/27 例), 嘔吐, 口腔ヘルペス各 7.4% (2/27 例) 等であった。

副作用 (治験薬との因果関係が否定できない有害事象) は, リサンキズマブ 75 mg 群で 10.7% (6/56 例), リサンキズマブ 150 mg 群で 13.0% (7/54 例), プラセボ/75 mg 群で 25.9% (7/27 例), プラセボ/150 mg 群で 22.2% (6/27 例) に認められ, 主なものは, リサンキズマブ 75 mg 群で上咽頭炎 3.6% (2/56 例), リサンキズマブ 150 mg 群で上咽頭炎, 白血球減少症, 回転性めまいなど各 1.9% (1/54 例), プラセボ/75 mg 群で倦怠感, インフルエンザ, 上咽頭炎など各 3.7% (1/27 例), プラセボ/150 mg 群で上咽頭炎 7.4% (2/27 例), 口腔ヘルペス, 咽頭炎, 皮膚細菌感染など各 3.7% (1/27 例) 等であった。

重篤な有害事象は 75 mg 継続群で 1.8% (1/56 例: 皮膚嚢腫), 150 mg 継続群で 1.9% (1/54 例: 直腸ポリープ) 及びプラセボ/75 mg 群で 7.4% (2/27 例: 直腸癌及び意識消失各 1 例) に認められ, このうち 150 mg 継続群で発現した直腸ポリープ及びプラセボ/75 mg 群で発現した直腸癌は重篤な副作用と判定された。プラセボ/150 mg 群では重篤な有害事象の発現は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ/150 mg 群の皮膚炎 3.7% (1/27 例) であった。

死亡例は認められなかった。

臨床検査値の注目すべき変化及び肝障害を示唆する検査値は認められなかった。

薬物動態

リサンキズマブ 75 mg 及び 150 mg を投与 0 週時及び 4 週時、その後 12 週毎に皮下投与したとき、血漿中リサンキズマブ濃度はほぼ投与 16 週時までに定常状態に到達した。トラフ値は皮下投与量 75~150 mg の範囲で用量にほぼ比例して上昇し、PsA 合併の有無にかかわらず同程度であった。150 mg を皮下投与した時の血漿中リサンキズマブ濃度は、尋常性乾癬患者を対象とするリサンキズマブの第 III 相試験で得られた値と同程度であった。

免疫原性

試験開始後 52 週間にリサンキズマブを 1 回以上投与された被験者では、リサンキズマブに対する TE-ADA の発現割合は 23% (39/171 例) で、これらの被験者の約半数が NAb 陽性であった。

27) 社内資料：尋常性乾癬における国内第 II/III 相試験 (M16-004 [1311.38] 試験) [承認時評価資料]

28) Ohtsuki M, et al.: J Dermatol. 2019; 46(8): 686-94

29) 社内資料：Suppl data of RZB_m16004_PASI 100 week 52

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

②M16-008 [1311.3] (UltIMMa-1) 試験：国際共同第 III 相臨床試験³⁰⁻³²⁾

試験概要

目的	中等症から重症の尋常性乾癬患者（乾癬性関節炎合併患者を含む）におけるリサンキズマブの有効性、安全性についてウステキヌマブ及びプラセボとの比較による評価
試験デザイン	国際共同（本邦を含む 8 カ国）、多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較
対象	中等症から重症の尋常性乾癬患者
主な選択基準	スクリーニング時 18 歳以上で、以下の基準を満たす患者 ・乾癬罹患期間が 6 ヶ月以上で症状が安定している患者 ・PsA 合併の有無によらず、乾癬病変が体表面積（BSA）の 10%以上の患者 ・PASI が 12 点以上の患者 ・医師による皮膚病変の静的総合評価指標（sPGA）スコアが 3 点以上の患者 ・全身療法又は光線療法の対象となると判断された患者
主な除外基準	以下のいずれか 1 つ以上に該当する患者 ・尋常性乾癬以外の乾癬を併発する患者 ・薬剤性乾癬が進行中の患者 ・乾癬以外の活動性炎症性疾患が進行中の患者 ・併用制限薬を使用中の患者 ・慢性感染症又は臨床的に意義のある急性感染症を有する患者（HIV、ウイルス性肝炎、活動性結核など）等
試験方法	本試験に組み入れた患者（日本人患者を含む）を、リサンキズマブ 150 mg、ウステキヌマブ [*] 及びプラセボの 3 投与群に 3 : 1 : 1 の割合で無作為に割付けた。 ※ウステキヌマブは体重により 45 mg (≤100 kg) 若しくは 90 mg (>100 kg) を皮下投与した。 <パート A> 投与 0 週時及び投与 4 週時に皮下投与し、投与 16 週時に主要評価を行った。 <パート B> リサンキズマブ及びウステキヌマブ群はそのまま、プラセボ群は投与 16 週時よりリサンキズマブ 150 mg に切り替えて 12 週毎に投与を継続した（投与 16 週時、投与 28 週時及び投与 40 週時）。少なくとも投与開始 52 週間後まで追跡調査し、最終評価を行った。 試験終了後、被験者は非盲検継続投与試験（M15-997 [1311.31] 試験）への移行（適格基準を満たし、かつ投与継続を希望する場合）を選択可とした。盲検試験での投与継続を希望しない被験者は、投与開始 56 週間後に最終来院させることとした。

主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・投与 16 週時の PASI 90 達成率 ・投与 16 週時の sPGA 0/1 達成率
副次評価項目	<p><u>プラセボとの比較</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 16 週時の sPGA 0 達成率 ・投与 16 週時の PASI 100 達成率 ・投与 16 週時の DLQI 0/1 達成率 ・PSS の合計スコアが 0 点を達成した被験者の割合 (PSS 0 達成率) ・投与 16 週時の PSS の合計スコアのベースライン時からの変化量 (PSS change) <p><u>ウステキヌマブとの比較</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 16 週時及び 52 週時の PASI 90 達成率 ・投与 16 週時の sPGA 0/1 達成率 ・投与 16 週時及び 52 週時の PASI 100 達成率 ・投与 16 週時及び 52 週時の sPGA 0 達成率 ・投与 12 週時の PASI 75 及び sPGA 0/1 達成率 ・投与 16 週時の DLQI 0/1 達成率
統計手法	<p><u>有効性解析対象集団</u> ITT の原則に基づき、無作為化割付けされた全被験者を解析対象とした。</p> <p><u>欠測値の取り扱い</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・2 値変数以外の評価項目は LOCF 法で補完。 ・2 値変数は NRI 法で補完。 前後の来院のデータが存在する場合、両来院とも治療が有効である場合に限り当該来院のデータを有効として補完。これ以外全て無効 <p><u>主要評価項目の主解析</u> 投与 16 週時の PASI 90 及び sPGA 0/1 達成率について、リサンキズマブ群とプラセボ群の間の差は、無作為化割付け因子の体重 (100 kg 以下 vs 100 kg 超) 及び前治療としての TNF 阻害薬の剤数 (0 vs 1 剤以上) で層別化し、Greenland & Robins が提唱する重み付けを用いた Cochran-Mantel-Haenszel 法によるリスク差の推定量を用いて推定され検定した。</p> <p><u>副次解析</u> 2 値変数で表されるすべての副次評価項目は、主要解析と同一の方法で解析した。投与 16 週時の PSS スコアのベースラインからの変化量は van Elteren 検定を用いてリサンキズマブ群とプラセボ群間について解析した。</p> <p>有意水準を 5% に維持するためにリサンキズマブ群とプラセボ群の比較に関するすべての仮説に対し、第 I 種の過誤確率を 0.05 とする両側検定を行った。</p>
安全性評価項目	有害事象の収集、臨床検査値、身体診察所見及び局所刺激性
薬物動態及び免疫原性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・血漿中リサンキズマブ濃度 ・免疫原性：リサンキズマブに対する ADA 及び NAb

【結果】

被験者の内訳

パート A：全体で 506 例（リサンキズマブ群 304 例，プラセボ群 102 例，ウステキヌマブ群 100 例）の被験者が無作為化され（ITT），1 回以上治験薬の投与を受けた。このうち日本人集団では 50 例（リサンキズマブ群 31 例，プラセボ群 9 例，ウステキヌマブ群 10 例）の被験者が無作為化され，治験薬の投与を受けた。

人口統計学的特性は投与群間で均衡していた。

投与を中止した被験者は 10 例（リサンキズマブ群 5 例，プラセボ群 4 例，ウステキヌマブ群 1 例）で，主な理由は，有害事象及び中止の申し出であった。日本人集団での投与中止はプラセボ群の 1 例で，有害事象によるものであった。

パート B：全体で 493 例（リサンキズマブ/リサンキズマブ群 297 例，プラセボ/リサンキズマブ群 97 例，ウステキヌマブ/ウステキヌマブ群 99 例）の被験者が治験薬の投与を継続した。投与中止は 15 例（リサンキズマブ/リサンキズマブ群 8 例，プラセボ/リサンキズマブ群 2 例，ウステキヌマブ/ウステキヌマブ群 5 例）で，主な理由は，追跡不能及び中止の申し出であった。日本人集団では 48 例（リサンキズマブ/リサンキズマブ群 30 例，プラセボ/リサンキズマブ群 8 例，ウステキヌマブ/ウステキヌマブ群 10 例）の被験者が投与を受け，投与中止例はなかった。

有効性

<主要評価項目>

投与16週時において、リサンキズマブ（本剤）群でプラセボ群に対する統計学的有意差が認められた。

投与16週時のPASI 90及びsPGA 0/1達成率（NRI, ITT）

評価項目	投与群（例数）	達成数（%）	欠測値	調整済みの差（%）	95%CI ^a	P値 ^b
PASI 90	プラセボ（102）	5（4.9）	4（3.9）	70.3	（64.0, 76.7）	<0.001
	本剤150mg（304）	229（75.3）	9（3.0）			
sPGA 0/1	プラセボ（102）	8（7.8）	4（3.9）	79.9	（73.5, 86.3）	<0.001
	本剤150mg（304）	267（87.8）	7（2.3）			

CI=信頼区間, NRI=欠測値をノンレスポnderとして補完する手法

a: 調整済みの差の95% CIは2投与群の比較で調整したCochran-Mantel-Haenszel法により算定した。数値が0の層が存在する場合、各セルに0.1を加算した。各層内で、差の95% CIは2項分布の正規近似により算出した。

b: 層で調整したCochran-Mantel-Haenszel法により算定した。数値が0の層が存在する場合、各セルに0.1を加算した。各層内で、P値はカイ二乗検定（又は、25%以上のセルでセルの数値が5未満となることが予測される場合には、フィッシャー正確確率検定）により算出した。

日本人集団におけるリサンキズマブ群の上記主要評価項目達成率はそれぞれ77.4%（24/31例）及び90.3%（28/31）、ウステキヌマブ群ではそれぞれ40.0%（4/10例）及び90.0%（9/10例）で、プラセボ群9例では両評価項目とも達成した被験者はなかった。

<副次評価項目>

規定の時点で、順序付けされたすべての副次評価項目（PASI 100, PASI 90, PASI 75, sPGA, DLQI, PSS）について、リサンキズマブ投与群とプラセボ及びウステキヌマブ投与群との間に統計学的な有意差が認められた（P<0.001）。

リサンキズマブ投与が継続された被験者では、投与16週時におけるPASI 90及びsPGA 0/1達成率は投与16週時以降も維持された。一方投与16週時のPASI 100及びsPGA 0達成率（30~40%）は、16週以降も改善し投与52週時では約60%であった。試験開始時にプラセボ群に割り付けられた被験者では、リサンキズマブ投与への切り替え後、改善がみられた。

投与52週時のPASI 75, PASI 90及びPASI 100達成率はリサンキズマブ群でウステキヌマブ群に対する統計学的有意差が認められた（P<0.001）。日本人集団においても同様であった。

順序付けされたすべての副次評価項目の結果（NRI, ITT）

評価項目	リサンキズマブ群 n/N（%）		対照群 n/N（%）		P値	
	全体	日本人	全体	日本人	全体	日本人
プラセボとの比較						
投与16週時 sPGA 0	112/304 (36.8)	12/31 (38.7)	2/102 (2.0)	0/9 (0)	<0.001	
投与16週時 PASI 100	109/304 (35.9)	10/31 (32.3)	0/102 (0)	0/9 (0)	<0.001	0.001
投与16週時 DLQI 0/1	200/304 (65.8)	21/31 (67.7)	8/102 (7.8)	0/9 (0)	<0.001	
投与16週時 PSS 0	89/304 (29.3)	—	2/102 (2.0)	—	<0.001	—
ウステキヌマブとの比較						
投与16週時 PASI 90	229/304 (75.3)	24/31 (77.4)	42/100 (42.0)	4/10 (40.0)	<0.001	0.055
投与16週時 sPGA 0/1	267/304 (87.8)	28/31 (90.3)	63/100 (63.0)	9/10 (90.0)	<0.001	0.348
投与16週時 PASI 100	109/304 (35.9)	10/31 (32.3)	12/100 (12.0)	0/10 (0)	<0.001	0.001

評価項目	リサンキズマブ群 n/N (%)		対照群 n/N (%)		P 値	
	全体	日本人	全体	日本人	全体	日本人
投与 16 週時 sPGA 0	112/304 (36.8)	12/31 (38.7)	14/100 (14.0)	0/10 (0)	<0.001	
投与 52 週時 PASI 90	249/304 (81.9)	26/31 (83.9)	44/100 (44.0)	2/10 (20.0)	<0.001	
投与 52 週時 PASI 100	171/304 (56.3)	20/31 (64.5)	21/100 (21.0)	0/10 (0)	<0.001	
投与 52 週時 sPGA 0	175/304 (57.6)	22/31 (71.0)	21/100 (21.0)	0/10 (0)	<0.001	
投与 52 週時 sPGA 0/1	262/304 (86.2)	28/31 (90.3)	54/100 (54.0)	5/10 (50.0)		
投与 12 週時 PASI 75	264/304 (86.8)	—	70/100 (70.0)	—	<0.001	—
投与 12 週時 sPGA 0/1	250/304 (82.2)	—	65/100 (65.0)	—	<0.001	—
投与 16 週時 DLQI 0/1	200/304 (65.8)	21/31 (67.7)	43/100 (43.0)	6/10 (60.0)	<0.001	0.856
プラセボとの比較						
投与 16 週時 PSS change* 群内 LS 平均 (SE)	−5.608 (0.2254)	—	0.157 (0.3476)	—	<0.001	—
群間 LS 平均 (95%CI)	−5.765 (−6.496, −5.0350)					

* : PSS 合計スコアのベースラインからの変化量 (LOCF)

さらに、投与 16 週時における爪乾癬 (NAPSI)、掌蹠乾癬 (PPASI) 及び頭皮乾癬 (PSSI) の改善の指標についても、リサンキズマブ群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に良好な結果が得られた。

主要評価項目である sPGA 0/1 が最初に達成されるまでの期間について、リサンキズマブ群でウステキヌマブ群よりも統計学的に有意に短かった。

安全性

無作為割付けされた全 506 例 (日本人 50 例を含む) が 1 回以上治験薬の投与を受けた (安全性解析対象集団)。

投与 16 週時までの有害事象はリサンキズマブ群 49.7% (151/304 例)、プラセボ群 51.0% (52/102 例)、ウステキヌマブ群 50.0% (50/100 例) に認められ、主な有害事象は、リサンキズマブ群でウイルス性上気道感染 6.6% (20/304 例)、上気道感染 5.6% (17/304 例)、プラセボ群でウイルス性上気道感染、乾癬各 5.9% (6/102 例)、ウステキヌマブ群でウイルス性上気道感染、上気道感染各 6.0% (6/100 例) であった。

副作用 (被験薬との因果関係が否定できない有害事象) は、リサンキズマブ群 11.8% (36/304 例)、プラセボ群 13.7% (14/102 例)、ウステキヌマブ群 11.0% (11/100 例) に認められ、主なものは、リサンキズマブ 150 mg 群でウイルス性上気道感染 1.6% (5/304 例)、疲労、頭痛各 1.0% (3/304 例)、プラセボ群で乾癬 2.9% (3/102 例)、ウイルス性上気道感染、蛋白尿各 2.0% (2/102 例)、ウステキヌマブ群で注射部位反応 3.0% (3/100 例) であった。

重篤な有害事象はリサンキズマブ群で 2.3% (7/304 例)、プラセボ群で 2.9% (3/102 例)、ウステキヌマブ群で 8.0% (8/100 例 : 日本人 2 例を含む) に認められ、内訳はリサンキズマブ群で皮膚有棘細胞癌、小腸炎、関節痛、薬物性肝障害、自然流産、高血圧、蜂巣炎が各 1 件、プラセボ群で卵巣嚢胞、皮膚有棘細胞癌、胆管結石、急性胆嚢炎が各 1 件、ウステキヌマブ群で自殺念慮、薬物性肝障害、狭心症、腰部脊柱管狭窄症、肛門膿瘍、ヘルペス後神経痛、副鼻腔炎、肝損傷が各 1 件であった。

薬物性肝障害と自殺念慮は投与を中止し、その他はいずれも投与を変更することなく回復した。

投与中止に至った有害事象は、リサンキズマブ群で末梢性浮腫、薬物性肝障害が各 1 件、プラセボ群で白血球減少症 1 件、乾癬 3 件、ウステキヌマブ群で乾癬性関節症、自殺念慮が各 1 件であった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。

投与 52 週時までの有害事象は、リサンキズマブ継続投与群で 72.7% (221/304 例)、ウステキヌマブ継続投与群で 77.0% (77/100 例) に認められ、主な有害事象は、リサンキズマブ継続投与群でウイルス性上気道感染 16.1% (49/304 例)、上気道感染 12.5% (38/304 例)、ウステキヌマブ継続投与群でウイルス性上気道感染 22.0% (22/100 例)、上気道感染 14.0% (14/100 例)、頭痛 7.0% (7/100 例) 等であった。

副作用 (被検薬との因果関係が否定できない有害事象) はリサンキズマブ継続投与群で 19.7% (60/304 例)、ウステキヌマブ継続投与群で 23.0% (23/100 例) に認められ、主なものは、リサンキズマブ継続投与群でウイルス性上気道感染 3.3% (10/304 例)、ウステキヌマブ継続投与群でウイルス性上気道感染 5.0% (5/100 例)、注射部位反応 4.0% (4/100 例)、上気道感染 3.0% (3/100 例) 等であった。

重篤な有害事象は、リサンキズマブ継続投与群で自然流産が 2 件、皮膚有棘細胞癌、小腸炎、関節痛、薬物性肝障害、高血圧、蜂巣炎、胃食道逆流性疾患、血栓性静脈炎、人工流産、胃腸炎、不安定狭心症、冠動脈疾患、左室不全、女性生殖器瘻、肺サルコイドーシス、腎盂腎炎、敗血症、椎間板突出、乾癬性関節症、僧帽弁閉鎖不全症、プリンツメタル狭心症、手首関節骨折、急性膵炎、上室性頻脈、胸痛、聴力低下が各 1 件、ウステキヌマブ継続投与群で自殺念慮、薬物性肝障害、狭心症、腰部脊柱管狭窄症、肛門膿瘍、ヘルペス後神経痛、副鼻腔炎、肝損傷、胆石症、睡眠時無呼吸症候群、扁桃炎、急性精神病、統合失調感情障害が各 1 件、プラセボ群では卵巣嚢胞、皮膚有棘細胞癌、胆管結石、急性胆嚢炎が各 1 件であった。

投与中止に至った有害事象は、リサンキズマブ継続投与群で末梢性浮腫、薬物性肝障害が各 1 件、ウステキヌマブ継続投与群で乾癬性関節症、自殺念慮が各 1 件であった。

本試験で死亡例の報告はなかった。

全体を通して臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見に注目すべき変化はみられなかった。

薬物動態

リサンキズマブ 150 mg を投与 0 週時及び 4 週時、その後 12 週毎に皮下投与したとき、投与 4 週時及び 16 週時における血漿中濃度のトラフ値の幾何平均値は、それぞれ 5.54 µg/mL 及び 1.85 µg/mL であり、投与 28 週時から 52 週時までの血漿中濃度のトラフ値の幾何平均値は、1.58 µg/mL から 1.73 µg/mL までの範囲であった。

免疫原性

リサンキズマブを 1 回以上投与された被験者のうち、投与開始前に ADA が検出された被験者の割合は 4% (17/401 例) であった。リサンキズマブに対する TE-ADA の発現割合は 22% (90/402 例) であり、これらの被験者の約半数が NAb 陽性であった。ウステキヌマブ群 (本試験でリサンキズマブを投与されなかった被験者) では、リサンキズマブに対する ADA 及び NAb の発現割合がそれぞれ 9% 及び 6% であった。ADA 陽性被験者で抗体価が 128 以上であった被験者は 2 例であった。

30) 社内資料：尋常性乾癬における国際共同第 III 相試験 (M16-008 [1311.3] 試験) [承認時評価資料]

31) Gordon KB, et al.: Lancet. 2018; 392(10148): 650-61

32) 社内資料：臨床薬理の概要 (2019 年 3 月 26 日承認, CTD2.7.2.2.3.1.1) [承認時評価資料]

③M15-992 [1311.4] (IMMhance) 試験：国際共同第 III 相臨床試験³³⁻³⁵⁾

試験概要

目的	中等症から重症の尋常性乾癬患者 (乾癬性関節炎合併症患者を含む) におけるリサンキズマブの有効性、安全性についてプラセボとの比較による評価、投与中止後の反応の維持の評価、再投与後の反応の評価
試験デザイン	国際共同 (本邦を含む 9 カ国)、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
対象	中等症から重症の尋常性乾癬患者

<p>主な選択基準</p>	<p>スクリーニング時 18 歳以上で、以下の基準を満たす患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 乾癬罹患期間が 6 ヶ月以上で症状が安定している患者 ・ PsA 合併の有無によらず、乾癬病変が体表面積 (BSA) の 10%以上以上に及んでおり、PASI が 12 点以上の患者 ・ 医師による皮膚病変の静的総合評価指標 (sPGA) スコアが 3 点以上の患者 ・ 全身療法又は光線療法の対象となると判断された患者
<p>主な除外基準</p>	<p>以下のいずれか 1 つ以上に該当する患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 尋常性乾癬以外の乾癬を併発する患者 ・ 薬剤性乾癬が進行中の患者 ・ 乾癬以外の活動性炎症性疾患が進行中の患者 ・ 併用制限薬を使用中の患者 ・ 慢性感染症又は臨床的に意義のある急性感染症を有する患者 (HIV, ウイルス性肝炎, 活動性結核など) 等
<p>試験方法</p>	<p>試験の概略を下図に示す。</p> <p><パート A></p> <p>本試験に組み入れた患者 (日本人を含む) を、リサンキズマブ 150 mg 群又はプラセボ群に 4 : 1 の比で無作為に割り付けた。投与 16 週時に有効性の主要評価を行い、プラセボ群を含むすべての被験者に対して、投与 16 週時にリサンキズマブ 150 mg を盲検投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ リサンキズマブ群 : 投与 0, 4 及び 16 週時 ・ プラセボ群 : 投与 0, 4 週時にプラセボ, 16 週時にリサンキズマブ盲検投与 <p><パート B></p> <p>投与 28 週時に sPGA 0/1 を達成した患者 (レスポンドー) は、再度リサンキズマブ又はプラセボ (投与中止) に 1 : 2 の比率で無作為化割付され、最終 88 週時まで 12 週毎に二重盲検投与した。ノンレスポンドーはいずれも 12 週毎にリサンキズマブの非盲検投与を受けた。</p> <p>投与 28 週時二重盲検投与をうけ再燃 (sPGA ≥ 3) した被験者は、投与 32 週時以降リサンキズマブ 150 mg 非盲検投与に切り替えた (再燃から 0, 4, 16 週時)。投与 70 週時から投与 82 週時までに再燃した場合、再燃から 0 週間及び 4 週間後にリサンキズマブ 150 mg を非盲検投与することとした。投与 82 週時から投与 88 週時までに再燃が起きた場合は、リサンキズマブを単回で再投与した。投与終了後に 16 週間の追跡調査期間を設けた。</p> <p>試験終了後、被験者は非盲検継続投与試験 (M15-997 [1311.31] 試験) への移行 (適格基準を満たし、かつ投与継続を希望する場合) を選択可とした。盲検試験での投与継続を希望しない被験者は、投与開始 56 週間後に最終来院させることとした。</p>
<p>主要評価項目</p>	<p><パート A></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与 16 週時の PASI 90 達成率 ・ 投与 16 週時の sPGA 0/1 達成率 <p><パート B></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 28 週時に再度無作為化割付された被験者における投与 52 週時の sPGA 0/1 達成率

副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・投与 16 週時の PASI 75 及び PASI 100 達成率 ・投与 16 週時の sPGA 0 達成率 ・投与 16 週時の DLQI 0/1 達成率 ・投与 52 週時の PASI 75, PASI 90 及び PASI 100 ・投与中止（投与 28 週時）から投与 104 週時までの反応の持続 ・リサンキズマブ投与中止後に再発しリサンキズマブ再投与後の反応
統計手法	<p><u>有効性解析対象集団</u> ITT の原則に基づき、無作為化割付けされた全被験者を解析対象とした。</p> <p><u>欠測値の取り扱い</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・2 値変数以外の評価項目は LOCF 法で補完。 ・2 値変数は NR 法で補完。 <p>前後の来院のデータが存在する場合、両来院とも治療が有効である場合に限り当該来院のデータを有効として補完。これ以外全て無効</p> <p><u>主要評価項目の主解析</u> 投与 16 週時の PASI 90 及び sPGA 0/1 達成率について、リサンキズマブ群とプラセボ群の間の差は、無作為化割付け因子の体重（100 kg 以下 vs 100 kg 超）及び前治療としての TNF 阻害薬の剤数（0 vs 1 剤以上）で層別化し、Greenland & Robins が提唱する重み付けを用いた Cochran-Mantel-Haenszel 法によるリスク差の推定量を用いて推定され検定した。</p> <p><u>副次解析</u> 順序付けされた副次評価項目は、主要解析と同一の方法で解析した。 パート A は階層的順序に従い、第 1 種の過誤を 0.05 に設定した両側検定にて検定した。 再度無作為に割り付けた被験者でのパート B の主要評価項目は、別の階層に従って、第 1 種の過誤を 0.05 に設定した両側検定にて検定した。</p>
安全性評価項目	有害事象の収集、臨床検査値、身体診察所見及び局所刺激性
薬物動態及び免疫原性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・血漿中リサンキズマブ濃度 ・免疫原性：リサンキズマブに対する ADA 及び NAb

【結果】

被験者の内訳

全体で 507 例（リサンキズマブ群 407 例、プラセボ群 100 例）の被験者が無作為化され（ITT）、1 回以上治験薬の投与を受けた。このうち日本人部分集団では 14 例（リサンキズマブ群 12 例、プラセボ群 2 例）の被験者が無作為化され、治験薬の投与を受けた。人口統計学的特性はリサンキズマブ群及びプラセボ群で均衡していた。日本人集団では体重の平均が少ない傾向が認められ、またベースライン時の PASI スコアの平均及び BSA の平均が高く、TNF 阻害薬の使用歴を有する被験者の割合が低い傾向が認められた。

16 週時までに投与を中止した被験者は 7 例（リサンキズマブ群 4 例、プラセボ群 3 例）で、主な理由は、有害事象、追跡不能及び中止の申し出であった。日本人集団での投与中止はなかった。

リサンキズマブ群 407 例のうち、403 例がパート A（投与 16 週時まで）を完了し、399 例が投与 28 週時の評価を受けパート B に継続した。投与 28 週時で sPGA 0/1 を達成したレスポナー 336 例が 2 : 1 の比率でリサンキズマブ投与中止群（プラセボ、225 例）又はリサンキズマブ投与継続（111 例）に無作為化された。

有効性

< 主要評価項目 >

パート A

投与 16 週時における PASI 90 及び sPGA 0/1 達成率において、リサンキズマブ（本剤）群でプラセボ群に対する統計学的有意差が認められた。

投与 16 週時の PASI 90 及び sPGA 0/1 達成率 (NRI, ITT)

評価項目	投与群 (例数)	達成数 (%)	欠測値	調整済みの差 (%)	95%CI ^a	P 値 ^b
PASI 90	プラセボ (100)	2 (2.0)	5 (5.0)	70.8	(65.7, 76.0)	< 0.001
	本剤 150 mg (407)	298 (73.2)	7 (1.7)			

評価項目	投与群 (例数)	達成数 (%)	欠測値	調整済みの差 (%)	95%CI ^a	P 値 ^b
sPGA 0/1	プラセボ (100)	7 (7.0)	5 (5.0)	76.5	(70.4, 82.5)	<0.001
	本剤 150 mg (407)	340 (83.5)	4 (1.0)			

CI=信頼区間, NRI=欠測値をノンレスポnderとして補充する手法

a: 調整済みの差の95% CIは2投与群の比較で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 法により算定した。数値が0の層が存在する場合、各セルに0.1を加算した。各層内で、差の95% CIは2項分布の正規近似により算出した。

b: 層で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 法により算定した。数値が0の層が存在する場合、各セルに0.1を加算した。各層内で、P値はカイ二乗検定 (又は、25%以上のセルでセルの数値が5未満となることが予測される場合には、フィッシャー正確確率検定) により算出した。

日本人集団において、投与16週時の PASI 90 及び sPGA 0/1 の達成率はプラセボ群ではみられず、リサンキズマブ群でいずれも 83.3% (10/12) であった (P<0.001)。

パート B

投与28週時のレスポnderで再度無作為化割付された被験者において、投与52週時の sPGA 0/1 達成率は、リサンキズマブ継続群で投与中止 (プラセボに再割付) 群に対する統計学的有意差が認められた。プラセボ群で1回の投与中止に相当する投与40週時に、統計学的に有意な差が認められ、この群間差は時間の経過とともに大きくなった。

投与52週時の sPGA 0/1 達成率 (NRI, ITT)

評価項目	投与群 (例数)	達成数 (%)	欠測値	調整済みの差 (%)	95%CI ^a	P 値 ^b
sPGA 0/1	中止群 (225)	138 (61.3)	38 (16.9)	25.9	(17.3, 34.6)	<0.001
	継続群 (111)	97 (87.4)	8 (7.2)			

a: 層を通して、調整済みの差の95% CIは2投与群の比較で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 法により算定した。各層内で、差の95% CIは2項分布の正規近似により算出した。

b: 層を通して、P値は層で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 法により算定した。数値が0の層が存在する場合、各セルに0.1を加算した。各層内で、P値はカイ二乗検定 (又は、25%以上のセルでセルの数値が5未満となることが予測される場合には、フィッシャー正確確率検定) により算出した。

<副次評価項目>

パート A

すべての順位付け副次評価項目 (投与16週時に PASI 75, PASI 100, sPGA 0, 及び DLQI 0/1 達成率) で、リサンキズマブ群のプラセボ群に対する統計学的有意差が認められた (P<0.001)。

順序付けされたすべての副次評価項目の結果 (NRI, ITT)

評価項目	プラセボ群 n/N (%)	リサンキズマブ群 n/N (%)	調整済みの差 (%)	P 値 ^a
投与16週時 PASI 75	8/100 (8.0)	361/407 (88.7)	80.6	<0.001
投与16週時 PASI 100	1/100 (1.0)	192/407 (47.2)	45.5	<0.001
投与16週時 sPGA 0	1/100 (1.0)	189/407 (46.4)	44.8	<0.001
投与16週時 DLQI 0/1	3/100 (3.0)	266/407 (65.4)	62.1	<0.001

a: 各層において、層で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定から P 値を算出した。各層内で、カイ二乗検定 (セルの25%以上で期待値が5未満の場合はフィッシャー正確確率検定) に基づいて P 値を算出した。

日本人集団においても、各順位付け副次評価項目でリサンキズマブ群はプラセボ群に対し統計学的に有意、あるいは数値的に改善を認め、日本人以外との大きな違いは認められなかった。

日本人集団における副次評価項目の結果 (NRI, ITT)

評価項目	プラセボ群 n/N (%)	リサンキズマブ群 n/N (%)	P 値
投与16週時 PASI 75	0/2	11/12 (91.7)	<0.001
投与16週時 PASI 100	0/2	4/12 (33.3)	0.216
投与16週時 sPGA 0	0/2	4/12 (33.3)	0.216
投与16週時 DLQI 0/1	0/2	9/12 (75.0)	<0.001

その他の評価項目として、投与 16 週時における圧痛関節数 (TJC)、腫脹関節数 (SJC)、DAS28、及び HAQ-DI のベースライン時からの変化、爪乾癬、掌蹠乾癬及び頭皮乾癬の改善の指標についても、リサンキズマブ群がプラセボ群より統計学的に有意に良好であった。

パート B

投与 28 週時に再度無作為化割付された被験者の投与 52 週時の PASI 75、PASI 90 及び PASI 100 達成率は、リサンキズマブ投与継続群の被験者で、投与中止群に対する統計学的有意差が認められた ($P < 0.001$)。

投与 52 週時の副次評価項目の結果 (NRI, ITT)

評価項目	投与中止群 n/N (%)	リサンキズマブ投与継続群 n/N (%)	調整済みの差 (%)	P 値 ^a
PASI 75	161/225 (71.6)	103/111 (92.8)	21.2	<0.001
PASI 90	118/225 (52.4)	95/111 (85.6)	33.1	<0.001
PASI 100	68/225 (30.2)	71/111 (64.0)	33.7	<0.001

a: 各層において、層で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定から P 値を算出した。各層内で、カイ二乗検定 (セルの 25% 以上で期待値が 5 未満の場合はフィッシャー正確確率検定) に基づいて P 値を算出した。

投与 28 週時に再度無作為化割付されたレスポナーにおける sPGA 0/1 達成率は、リサンキズマブ継続群 (RZB/RZB/RZB) では、プラセボ群 (RZB/RZB/PBO) で 1 回の投与中止に相当する投与 40 週時に、統計学的に有意な差 ($P < 0.01$) が認められ、この群間差は時間の経過とともに大きくなった。

投与中止群に再度無作為に割り付けられた後再発し (sPGA ≥ 3)、リサンキズマブを 16 週間以上再投与された被験者 40 例において、sPGA 0/1 達成率は 85% (34/40 例) であった。

安全性

無作為割付けされた全 507 例 (日本人 14 例を含む) が 1 回以上治験薬の投与を受けた (安全性解析対象集団)。

パート A

投与 16 週時までの有害事象はリサンキズマブ群 45.7% (186/407 例)、プラセボ群 49.0% (49/100 例) に認められ、日本人集団ではリサンキズマブ群 41.7% (5/12 例) 及びプラセボ群 50.0% (1/2 例) であった。

主な有害事象は、リサンキズマブ群で上咽頭炎 5.2% (21/407 例)、頭痛 3.4% (14/407 例)、関節痛 1.7% (7/407 例)、プラセボ群で上咽頭炎 6.0% (6/100 例)、上気道感染、乾癬各 5.0% (5/100 例) であった。

治験薬と因果関係が否定できない有害事象 (副作用) はリサンキズマブ群で 8.1% (33/407 例)、プラセボ群で 7.0% (7/100 例) に認められ、主なものは、リサンキズマブ群で頭痛 1.2% (5/407 例)、下痢、悪心、脱毛症各 0.7% (3/407 例)、プラセボ群で乾癬 2.0% (2/100 例) であった。

重篤な有害事象はリサンキズマブ群で 2.0% (8/407 例)、プラセボ群で 8.0% (8/100 例) に認められ、その内訳は、リサンキズマブ群では頸部膿瘍、混合性大動脈弁疾患、滑液包炎、急性胆嚢炎、脱水、低カリウム血症、表皮内悪性黒色腫、食道癌、気胸、肺塞栓症、皮膚有棘細胞癌が各 1 件、プラセボ群ではアルコール性膵炎、アルコール症、不安、蜂巣炎、脳血管発作、深部静脈血栓症、兪径ヘルニア、不眠症、肝損傷、自殺念慮、一過性脳虚血発作が各 1 件であった。

重篤な副作用はプラセボ投与群の男性 1 例 (肝損傷) で報告された。日本人では重篤な有害事象の報告はなかった。

パート B

有害事象は、リサンキズマブ継続群で 82.0% (91/111 例)、リサンキズマブ中断群 (プラセボ群) で 68.9% (155/225 例) に認められ、主な有害事象は、リサンキズマブ継続群で上咽頭炎 21.6% (24/111 例)、上気道感染 14.4% (16/111 例)、関節痛 9.0% (10/111 例)、リサンキズマブ中断群 (プラセボ群) で上咽頭炎 20.0% (45/225 例)、上気道感染 10.2% (23/225 例)、関節痛 5.8% (13/225 例) であった。

副作用 (治験薬との因果関係が否定できない有害事象) は、リサンキズマブ継続群で 16.2% (18/111 例)、リサンキズマブ中断群 (プラセボ群) で 11.1% (25/225 例) に認められ、主なものは、リサンキズマブ継続群では上気道感染 3.6%

(4/111 例), 上咽頭炎, 紅斑, そう痒症各 1.8% (2/111 例), リサンキズマブ中断群 (プラセボ群) で上気道感染 2.7% (6/225 例), 鼻咽頭炎, そう痒症各 1.3% (3/225 例) であった。

重篤な有害事象は, リサンキズマブ継続群では急性心筋梗塞, 良性家族性天疱瘡, 良性前立腺肥大症, 乳癌, 心停止, 脳梗塞, 認知症, てんかん, 播種性血管内凝固, 心臓内血栓, リンパ節転移, 心筋梗塞, 肝硬変, 癍痕ヘルニア, 腸閉塞, 細菌性髄膜炎, 過長過多不規則月経, 上咽頭炎, 開放性眼球外傷, 前立腺癌, 網膜剥離, 心室性不整脈が各 1 件, リサンキズマブ中断群 (プラセボ群) で前立腺癌 2 件, 腹部膿瘍, 一過性黒内障, B 細胞性リンパ腫, 基底細胞癌, 乳癌第 1 期, 脳血管発作, 糖尿病網膜症, 憩室炎, 転倒, 大腿骨骨折, 顎骨嚢胞, 月経過多, 眼窩周囲蜂巣炎, 身体症状症, 皮膚有棘細胞癌, 緊張型頭痛, 自殺念慮, 回転性めまいが各 1 件であった。

投与中止に至った有害事象は, リサンキズマブ継続群で無力症, 乳癌, 前立腺癌, てんかんが各 0.9% (1/111 例), リサンキズマブ中断群 (プラセボ群) で B 細胞性リンパ腫, 乳癌第 1 期, 前立腺癌, 乾癬が各 0.4% (1/225 例) であった。

死亡に至った有害事象は, 原因不明 1 例, てんかん 1 例で, いずれも治験薬とは関連なしと判定された。

試験全体においてリサンキズマブの投与を受けた全被験者 500 例での有害事象は 85.2% (426/500 例) に認められ主な有害事象は, 上咽頭炎 23.4% (117/500 例), 上気道感染 15.4% (77/500 例), 関節痛 7.2% (36/500 例) 等であった。

副作用 (治験薬と因果関係が否定できない有害事象) は全被験者で 17.2% (86/500 例) に認められ, 主なものは, 上気道感染 2.6% (13/500 例), 上咽頭炎 1.6% (8/500 例), 注射部位紅斑 1.2% (6/500 例) 等であった。

重篤な有害事象は, 11.0% (55/500 例) で, 2 例以上に発現したものは基底細胞癌 3 例, 急性心筋梗塞, 蜂巣炎, 急性胆嚢炎, 転倒, 片麻痺, 変形性関節症, 前立腺癌, 敗血症, 皮膚有棘細胞癌が各 2 例であった。

投与中止に至った有害事象は, 無力症, 関節痛, 乾癬性関節症, 乳癌, 遠隔転移を伴う肝癌, 腸管腺癌, 浸潤性乳管癌, 食道癌, 前立腺癌, てんかん, 片麻痺, 皮膚炎, 血管周囲細胞浸潤性皮膚炎, 乾癬が各 1 例であった。死亡に至った有害事象は, 原因不明 2 例, てんかん 1 例, 遠隔転移を伴う肝癌及び腸管腺癌 1 例の合計 4 例であり, いずれも治験薬とは関連なしと判定された。

臨床検査値及びバイタルサインに注目すべき変化はみられなかった。

薬物動態

リサンキズマブ 150 mg を投与 0 及び 4 週時に皮下投与したとき, 投与 4 及び 16 週時における血漿中濃度のトラフ値の幾何平均値は, それぞれ 5.2 µg/mL 及び 1.7 µg/mL であった。投与 16 週時から 64 週時までの血漿中リサンキズマブ濃度のトラフ値の幾何平均値は, 約 1.4 µg/mL から 1.7 µg/mL までの範囲であった。

免疫原性

本試験期間を通してリサンキズマブを投与された被験者のうち, リサンキズマブ投与開始前に ADA が検出された被験者の割合は 4% (8/181 例) であった。リサンキズマブに対する TE-ADA の発現割合は 27% (48/181 例) で, これら被験者の半数強が NAb 陽性であった。ADA 陽性の被験者の大半で抗体価が比較的 low, 抗体価が 128 以上の被験者は 2 例であった。

- 33) 社内資料: 尋常性乾癬における国際共同第 III 相試験 (M15-992 [1311.4] 試験) [承認時評価資料]
- 34) Blauvelt A, et al.: JAMA Dermatol. 2020 Apr 8; e200723.
- 35) 社内資料: 臨床薬理の概要 (2019 年 3 月 26 日承認, CTD2.7.2.2.3.1.4) [承認時評価資料]

④M15-995 [1311.28] (UltIMMa-2) 試験: 海外第 III 相臨床試験 (外国人データ) ^{31), 36), 37)}

試験概要

目的	中等症から重症の尋常性乾癬患者 (乾癬性関節炎合併患者を含む) におけるリサンキズマブの有効性, 安全性のウスエキヌマブ及びプラセボとの比較による評価
試験デザイン	多施設共同, 無作為化, 二重盲検, ダブルダミー, プラセボ及び実薬対照, 並行群間比較
対象	中等症から重症の尋常性乾癬患者

<p>主な選択基準</p>	<p>スクリーニング時 18 歳以上で以下の基準を満たす患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 乾癬罹患期間が 6 ヶ月以上で症状が安定している患者 ・ PsA 合併の有無によらず、乾癬病変が体表面積 (BSA) の 10%以上にとんでおり、PASI が 12 点以上の患者 ・ 医師による皮膚病変の静的総合評価指標 (sPGA) スコアが 3 点以上の患者 ・ 全身療法又は光線療法の対象となると判断された患者
<p>主な除外基準</p>	<p>以下のいずれか 1 つ以上に該当する患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 尋常性乾癬以外の乾癬を併発する患者 ・ 薬剤性乾癬が進行中の患者 ・ 乾癬以外の活動性炎症性疾患が進行中の患者 ・ 併用制限薬を使用中の患者 ・ 慢性感染症又は臨床的に意義のある急性感染症を有する患者 (HIV, ウイルス性肝炎, 活動性結核など) 等
<p>試験方法</p>	<p>本試験に組み入れた患者を、リサンキズマブ 150 mg, ウステキヌマブ*及びプラセボの 3 投与群に 3 : 1 : 1 の割合で無作為に割付けた。 ※ウステキヌマブは体重により 45 mg (≦100 kg) 若しくは 90 mg (>100 kg) を皮下投与した。</p> <p><パート A> 投与 0 週時及び投与 4 週時に皮下投与し、投与 16 週時に主要評価を行った。</p> <p><パート B> リサンキズマブ及びウステキヌマブ群はそのまま、プラセボ群は投与 16 週時よりリサンキズマブ 150 mg に切り替えて 12 週毎に投与を継続した (投与 16 週時, 投与 28 週時及び投与 40 週時)。少なくとも投与開始 52 週間後まで追跡調査し、最終評価を行った。</p> <p>試験終了後、被験者は非盲検継続投与試験 (M15-997 [1311.31] 試験) への移行 (適格基準を満たし、かつ投与継続を希望する場合) を選択可とした。盲検試験での投与継続を希望しない被験者は、投与開始 56 週間後に最終来院させることとした。</p>
<p>主要評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 投与 16 週時の PASI 90 達成率 ・ 投与 16 週時の sPGA 0/1 達成率
<p>副次評価項目</p>	<p><u>プラセボとの比較</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与 16 週時の sPGA 0 達成率 ・ 投与 16 週時の PASI 100 達成率 ・ 投与 16 週時の DLQI 0/1 達成率 ・ PSS の合計スコアが 0 点を達成した被験者の割合 (PSS 0 達成率) ・ 投与 16 週時の PSS の合計スコアのベースライン時からの変化量 (PSS change) <p><u>ウステキヌマブとの比較</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与 16 週時及び 52 週時の PASI 90 達成率 ・ 投与 16 週時の sPGA 0/1 達成率 ・ 投与 16 週時及び 52 週時の PASI 100 達成率 ・ 投与 16 週時及び 52 週時の sPGA 0 達成率 ・ 投与 12 週時の PASI 75 及び sPGA 0/1 達成率 ・ 投与 16 週時の DLQI 0/1 達成率

統計手法	<p><u>有効性解析対象集団</u> ITTの原則に基づき、無作為化割付けされた全被験者を解析対象とした。</p> <p><u>欠測値の取り扱い</u> ・2値変数以外の評価項目はLOCF法で補完。 ・2値変数はNRI法で補完。 前後の来院のデータが存在する場合、両来院とも治療が有効である場合に限り当該来院のデータを有効として補完。これ以外全て無効</p> <p><u>主要評価項目の主解析</u> 投与16週時のPASI 90及びsPGA 0/1達成率について、リサンキズマブ群とプラセボ群の間の差は、無作為化割付け因子の体重(100kg以下vs100kg超)及び前治療としてのTNF阻害薬の剤数(0vs1剤以上)で層別化し、Greenland & Robinsが提唱する重み付けを用いたCochran-Mantel-Haenszel法によるリスク差の推定量を用いて推定され検定した。</p> <p><u>副次解析</u> 2値変数で表されるすべての副次評価項目は、主要解析と同一の方法で解析した。投与16週時のPSSスコアのベースラインからの変化量はvan Elteren検定を用いてリサンキズマブ群とプラセボ群間について解析した。</p> <p>有意水準を5%に維持するためにリサンキズマブ群とプラセボ群の比較に関するすべての仮説に対し、第I種の過誤確率を0.05とする両側検定を行った。</p>
	<p><u>安全性評価項目</u> 有害事象の収集、臨床検査値、身体診察所見及び局所刺激性</p>
<p><u>薬物動態及び免疫原性評価項目</u></p>	<p>・リサンキズマブ血中濃度 ・免疫原性：リサンキズマブに対するADA及びNAb</p>

【結果】

被験者の内訳

パートA：全体で491例（リサンキズマブ群294例、プラセボ群98例、ウステキヌマブ群99例）の被験者が無作為化され（ITT）、1回以上治験薬の投与を受けた。

人口統計学的特性は投与群間で均衡していた。

投与16週時までに投与を中止した被験者は9例（リサンキズマブ群2例、プラセボ群4例、ウステキヌマブ群3例）で、主な理由は追跡不能及び中止の申し出であった。

パートB：パートAを完了した482例（リサンキズマブ/リサンキズマブ群292例、プラセボ/リサンキズマブ群94例、ウステキヌマブ/ウステキヌマブ群96例）が試験を継続し、リサンキズマブ/リサンキズマブ（リサンキズマブ群継続）群291例、ウステキヌマブ/ウステキヌマブ（ウステキヌマブ継続）群94例及びプラセボ/リサンキズマブ群94例が治験薬の投与を受けた。投与中止はリサンキズマブ継続群13例、プラセボ/リサンキズマブ群3例、ウステキヌマブ継続群4例で、主な理由は追跡不能及び中止の申し出であった。

有効性

<主要評価項目>

投与16週時において、リサンキズマブ（本剤）群でプラセボ群に対する統計学的有意差が認められた。

投与16週時のPASI 90及びsPGA 0/1達成率（NRI, ITT）

評価項目	投与群（例数）	達成例数（%）	欠測値	調整済みの差（%）	95%CI ^a	P値 ^b
PASI 90	プラセボ（98）	2（2.0）	4（4.1）	72.5	（66.8, 78.2）	<0.001
	本剤150mg（294）	220（74.8）	3（1.0）			
sPGA 0/1	プラセボ（98）	5（5.1）	4（4.1）	78.5	（72.4, 84.5）	<0.001
	本剤150mg（294）	246（83.7）	3（1.0）			

CI=信頼区間、NRI=欠測値をノンレスポンドーとして補完する手法

a：調整済みの差の95%CIは2投与群の比較で調整したCochran-Mantel-Haenszel法により算定した。数値が0の層が存在する場合、各セルに0.1を加算した。各層内で、差の95%CIは2項分布の正規近似により算出した。

b：層で調整したCochran-Mantel-Haenszel法により算定した。数値が0の層が存在する場合、各セルに0.1を加算した。各層内で、P値はカイ二乗検定（又は、25%以上のセルでセルの数値が5未満となることが予測される場合には、フィッシャー正確確率検定）により算出した。

<副次評価項目>

規定の時点で、順序付けされたすべての副次評価項目 (PASI 100, PASI 90, PASI 75, sPGA, DLQI, PSS) について、リサンキズマブ投与群とプラセボ及びウステキヌマブ投与群との間に統計学的な有意差が認められ (P<0.001), リサンキズマブ投与が継続された被験者では、投与 52 週時でも維持されていた。試験開始時にプラセボ群に割り付けられた被験者では、リサンキズマブ投与への切り替え後、改善がみられた。

順序付けされたすべての副次評価項目の結果 (NRI, ITT)

評価項目	リサンキズマブ群 n/N (%)	対照群 n/N (%)	P 値
プラセボとの比較			
投与 16 週時 sPGA 0	150/294 (51.0)	3/98 (3.1)	<0.001
投与 16 週時 PASI 100	149/294 (50.7)	2/98 (2.0)	<0.001
投与 16 週時 DLQI 0/1	196/294 (66.7)	4/98 (4.1)	<0.001
投与 16 週時 PSS 0	92/294 (31.3)	0/98 (0)	<0.001
ウステキヌマブとの比較			
投与 16 週時 PASI 90	220/294 (74.8)	47/99 (47.5)	<0.001
投与 16 週時 sPGA 0/1	246/294 (83.7)	61/99 (61.6)	<0.001
投与 16 週時 PASI 100	149/294 (50.7)	24/99 (24.2)	<0.001
投与 16 週時 sPGA 0	150/294 (51.0)	25/99 (25.3)	<0.001
投与 52 週時 PASI 90	237/294 (80.6)	50/99 (50.5)	<0.001
投与 52 週時 PASI 100	175/294 (59.5)	30/99 (30.3)	<0.001
投与 52 週時 sPGA 0	175/294 (59.5)	30/99 (30.3)	<0.001
投与 12 週時 PASI 75	261/294 (88.8)	69/99 (69.7)	<0.001
投与 12 週時 sPGA 0/1	242/294 (82.3)	64/99 (64.6)	<0.001
投与 16 週時 DLQI 0/1	196/294 (66.7)	46/99 (46.5)	<0.001
プラセボとの比較			
投与 16 週時 PSS change* 群内 LS 平均 (SE) 群間 LS 平均 (95% CI)	-6.402 (0.2193) -6.375 (-7.102, -5.648)	-0.027 (0.3316)	<0.001

*LOCF

52 週時の PASI 75, PASI 90 及び PASI 100 達成率 (NRI, ITT)

評価項目	リサンキズマブ継続群 n/N (%)	プラセボ/リサンキズマブ群 n/N (%)	ウステキヌマブ継続群 n/N (%)	P 値
PASI 75	269/294 (91.5)	87/94 (92.6)	76/99 (76.8)	0.001
PASI 90	237/294 (80.6)	80/94 (85.1)	50/99 (50.5)	<0.001
PASI 100	175/294 (59.5)	63/94 (67.0)	30/99 (30.3)	<0.001

sPGA 0/1 が達成されるまでの期間は、リサンキズマブ群でウステキヌマブ群よりも統計学的に有意に短かった。

安全性

無作為割付けされた全 491 例が 1 回以上治験薬の投与を受けた (安全性解析対象集団)。

パート A

投与 16 週時までの有害事象はリサンキズマブ群 45.6% (134/294 例), プラセボ群 45.9% (45/98 例), ウステキヌマブ群 53.5% (53/99 例) に認められ, 主なものは, リサンキズマブ群では上気道感染 13.7% (11/294 例), ウイルス性上気道感染 3.4% (10/294 例), プラセボ群では乾癬 4.1% (4/98 例), 下痢 3.1% (3/98 例), ウステキヌマブ群ではウイルス性上気道感染, 下痢各 5.1% (5/99 例) 等であった。

そのうち副作用 (治験薬との因果関係が否定できない有害事象) はリサンキズマブ群 9.9% (29/294 例), プラセボ群 9.2% (9/98 例), ウステキヌマブ群 18.2% (18/99 例) に認められ, 主なものは, リサンキズマブ群では疲労 1.4% (4/294 例), 注射部位紅斑, 蜂巣炎, 胃腸炎, 上気道感染, 頭痛各 0.7% (2/294 例), プラセボ群では頭痛 2.0% (2/98 例), ウ

ステキヌマブ群では尿路感染 3.0% (3/99 例), 頭痛, 下痢, せつ, 上気道感染各 2.0% (2/99 例) であった。

重篤な有害事象は, リサンキズマブ群では, 帯状疱疹, 憩室炎, 腸膀胱瘻, 敗血症, 蜂巣炎, 骨髄炎, うっ血性心不全, 冠動脈疾患, 基底細胞癌, 胃拡張が各 1 件の合計 6 例 (2.0%), ウステキヌマブ 45 又は 90 mg 群では帯状疱疹, 人工流産, 転倒, 腓骨骨折, 脛骨骨折が各 1 件の合計 3 例 (3.0%), プラセボ群では過長過多不規則月経の 1 例 (1.0%) であった。

重篤な副作用はリサンキズマブ群では男性 1 例に帯状疱疹, 男性 1 例に蜂巣炎及び骨髄炎各 1 件, ウステキヌマブ群では男性 1 例に帯状疱疹が報告され, いずれも投与を変更することなく回復した。

投与中止に至った有害事象は, リサンキズマブ群でうっ血性心不全 0.3% (1/294 例), プラセボ群で乾癬 1.0% (1/98 例), ウステキヌマブ群では認められなかった。

本試験では 2 例が死亡した。このうち死因不明の 1 例は試験開始から 189 日後 (最終投与の 161 日後) の死亡であったため, 試験治療下で発現した死亡ではないと判断された。他の 1 例はリサンキズマブ継続投与群の男性で, 心血管事象による死亡 (痙攣発作) で, 治験薬との因果関係はなしと判断された。

パート B

有害事象の発現率は, プラセボ/リサンキズマブ群で 64.9% (61/94 例) で, 主な有害事象は, ウイルス性上気道感染 14.9% (14/94 例), 上気道感染 8.5% (8/94 例) であった。

副作用は, プラセボ/リサンキズマブ群で 14.9% (14/94 例) で, 主なものは, 注射部位疼痛, 上気道感染が各 2.1% (2/94 例) であった。

重篤な有害事象は, プラセボ/リサンキズマブ群で冠動脈疾患, 心房粗動, 乳癌, 筋力低下が各 1 件であった。

投与中止に至った有害事象は, プラセボ/リサンキズマブ群で乳癌, 筋力低下が各 1 件であった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。

全体

投与 52 週時までの有害事象の発現率は, リサンキズマブ継続投与群で 67.3% (198/294 例), ウステキヌマブ継続投与群で 80.8% (80/99 例) で, 主な有害事象は, リサンキズマブ継続投与群でウイルス性上気道感染 13.9% (41/294 例), 上気道感染 10.9% (32/294 例), 関節痛 5.1% (15/294 例), ウステキヌマブ継続投与群でウイルス性上気道感染 20.2% (20/99 例), 上気道感染 12.1% (12/99 例), 下痢 7.1% (7/99 例) であった。

副作用の発現率はリサンキズマブ継続投与群で 20.1% (59/294 例), ウステキヌマブ継続投与群で 29.3% (29/99 例) で, 主なものは, リサンキズマブ継続投与群では上気道感染 3.4% (10/294 例), 疲労 2.0% (6/294 例), ウステキヌマブ継続投与群では上気道感染 7.1% (7/99 例), 尿路感染, 気管支炎, 鼻咽頭炎各 4.0% (4/99 例), せつ 3.0% (3/99 例), 頭痛, 下痢, ウイルス性上気道感染, 副鼻腔うっ血, 紅斑, 高血圧各 2.0% (2/99 例) であった。

重篤な有害事象の発現率は, リサンキズマブ継続投与群でうっ血性心不全が 3 件, 裂孔ヘルニア, 急性腎障害, 基底細胞癌, 肺炎が各 2 件, 帯状疱疹, 憩室炎, 腸膀胱瘻, 敗血症, 蜂巣炎, 骨髄炎, 冠動脈疾患, 胃拡張, 呼吸不全, 網膜剥離, 心房細動, 腎仙痛, 腰部脊柱管狭窄症, 脱水, 痙攣発作, 半月板損傷, 一過性脳虚血発作, 心臓瘤, 心室血栓症, 非心臓性胸痛が各 1 件, ウステキヌマブ継続投与群で帯状疱疹, 人工流産, 転倒, 腓骨骨折, 脛骨骨折, 前立腺癌, 緑内障, 自然流産, 大腸炎が各 1 件, プラセボ群では過長過多不規則月経の 1 件であった。

重篤な副作用は, リサンキズマブ継続投与群の男性 1 例に肺炎がみられ, 投与中止により回復した。ウステキヌマブ継続投与群では女性 1 例に大腸炎がみられ, 投与変更せずに回復した。

投与中止に至った有害事象は, リサンキズマブ継続投与群ではうっ血性心不全, 肺炎, 血管炎が各 1 件, ウステキヌマブ継続投与群では前立腺癌, 乾癬が各 1 件であった。

死亡に至った有害事象 (パート B, 治療無関係を含む) は, リサンキズマブ群で痙攣発作 (治験薬と関連なし) が 1 例であった。

臨床検査値の注目すべき変化及び肝障害を示唆する検査値は認められなかった。

薬物動態

リサンキズマブ 150 mg を投与 0 週時及び 4 週時、その後 12 週毎に皮下投与したとき、投与 4 週時及び 16 週時における血漿中濃度のトラフ値の幾何平均値は、それぞれ 5.57 µg/mL 及び 1.72 µg/mL であり、投与 28 週時から 52 週時までの血漿中濃度のトラフ値の幾何平均値は、1.48 µg/mL から 1.54 µg/mL までの範囲であった。

免疫原性

リサンキズマブを 1 回以上投与された被験者のうち、リサンキズマブ投与開始前に ADA が検出された被験者の割合は 4% (17/386 例) であった。リサンキズマブ投与開始後の TE-ADA の発現割合は約 19% (75/395 例) であり、これらの被験者の約半数が NAb 陽性であった。抗体価が 128 以上の被験者は 7 例であった。リサンキズマブの定常状態における血漿中濃度のトラフ値の幾何平均値は、ADA 陽性群で約 0.9~1.3 µg/mL、ADA 陰性群で約 1.6~1.8 µg/mL であった。

31) Gordon KB, et al.: Lancet. 2018; 392(10148): 650-61

36) 社内資料：尋常性乾癬における海外第 III 相試験 (M15-995 [1311.28] 試験) [承認時参考資料]

37) 社内資料：臨床薬理の概要 (2019 年 3 月 26 日承認, CTD2.7.2.2.3.1.2) [承認時評価資料]

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

⑤M16-010 [1311.30] (IMMvent) 試験：海外第 III 相臨床試験 (外国人データ) ³⁸⁻⁴⁰⁾

試験概要

目的	中等症から重症の尋常性乾癬患者（乾癬性関節炎合併患者を含む）におけるリサンキズマブの有効性，安全性についてアダリムマブとの比較による評価
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，ダブルダミー，実薬対照，並行群間比較
対象	中等症から重症の尋常性乾癬患者
主な選択基準	スクリーニング時 18 歳以上で，以下の基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> ・乾癬罹患期間が 6 ヶ月以上で症状が安定している患者 ・PsA 合併の有無によらず，乾癬病変が体表面積 (BSA) の 10% 以上に及んでおり，PASI が 12 点以上の患者 ・医師による皮膚病変の静的総合評価指標 (sPGA) スコアが 3 点以上の患者 ・全身療法又は光線療法の対象となると判断され，なおかつアダリムマブによる治療の対象となる患者
主な除外基準	以下のいずれか 1 つ以上に該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> ・尋常性乾癬以外の乾癬を併発する患者 ・薬剤性乾癬が進行中の患者 ・乾癬以外の活動性炎症性疾患が進行中の患者 ・併用制限薬を使用中の患者 ・慢性感染症又は臨床的に意義のある急性感染症を有する患者 (HIV, ウイルス性肝炎, 活動性結核など) 等
試験方法	本試験に組み入れた患者を，リサンキズマブ 150 mg あるいはアダリムマブ*の 2 投与群に 1 : 1 の割合で無作為に割付けた。 ※アダリムマブの用法及び用量：初回投与 (80 mg) の 1 週間後に 40 mg，その後 2 週に 1 回 40 mg を皮下投与する。 <パート A> 投与 0 週時及び投与 4 週時に皮下投与し，投与 16 週時に主要評価を行った。 <パート B> <ul style="list-style-type: none"> ・リサンキズマブ群：試験完了の投与 44 週時まで 150 mg を 12 週毎で投与を継続した。 ・アダリムマブ群：投与 16 週時の評価により以下の手順を行った。 <ul style="list-style-type: none"> ✓ PASI 90 を達成した被験者 (レスポonder) は試験完了まで投与を継続した。 ✓ PASI 50 未満の被験者 (ノンレスポonder) はリサンキズマブに切り替え，試験完了するまでリサンキズマブの投与を受けた。 ✓ PASI 50~PASI 90 未満の被験者 (効果不十分) は，リサンキズマブあるいはアダリムマブに再度無作為化割付され，それぞれの投与を受けた。 投与 44 週時にリサンキズマブ切り替えの効果についてアダリムマブ継続群と比較した。少なくとも投与開始 52 週間後まで追跡調査し，最終評価を行った。

	<p>試験の概略を下図に示す。</p> <p>試験終了後、被験者は非盲検継続投与試験（M15-997 [1311.31] 試験）への移行（適格基準を満たし、かつ投与継続を希望する場合）を選択可とした。非盲検継続投与試験に移行した被験者は、本試験の追跡調査来院を行わなかった。早期中止に至った被験者及び非盲検継続投与試験に移行しなかった被験者は、治験薬最終投与の16週後に最終来院させることとした。</p>
<p>主要評価項目</p>	<p><パート A></p> <ul style="list-style-type: none"> 投与16週時の PASI 90 達成率 投与16週時の sPGA 0/1 達成率 <p><パート B></p> <ul style="list-style-type: none"> 再度無作為化割付されたすべての被験者での投与44週時における PASI 90 達成率
<p>副次評価項目</p>	<p><パート A></p> <ul style="list-style-type: none"> 投与16週時の PASI 75 達成率 投与16週時の PASI 100 達成率 投与16週時の sPGA 0 投与16週時の DLQI 0/1 <p><パート B></p> <ul style="list-style-type: none"> 再度無作為化割付されたすべての被験者での投与44週時における PASI 100 達成率
<p>統計手法</p>	<p><u>有効性解析対象集団</u> ITTの原則に基づき、無作為化割付けされた全被験者を解析対象とした。</p> <p><u>欠測値の取り扱い</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 2値変数以外の評価項目は LOCF 法で補完。 2値変数は NRI 法で補完。 <p>前後の来院のデータが存在する場合、両来院とも治療が有効である場合に限り当該来院のデータを有効として補完。これ以外全て無効</p> <p><u>主要評価項目の主解析</u> 投与16週時の PASI 90 及び sPGA 0/1 達成率について、リサンキズマブ群とアダリムマブ群の間の差は、無作為化割付け因子の体重（100 kg 以下 vs 100 kg 超）及び前治療としての TNF 阻害薬の剤数（0 vs 1 剤以上）で層別化し、Greenland & Robins が提唱する重み付けを用いた Cochran-Mantel-Haenszel 法によるリスク差の推定量を用いて推定され検定した。</p> <p><u>副次解析</u> 2 値変数で表されるすべての副次評価項目は、主要解析と同一の方法で解析した。投与16週時の PSS スコアのベースラインからの変化量（PSS change）は van Elteren 検定を用いてリサンキズマブ群とプラセボ群間について解析した。</p> <p>有意水準を5%に維持するためにリサンキズマブ群とプラセボ群の比較に関するすべての仮説に対し、第1種の過誤確率を0.05とする両側検定を行った。</p>
<p>安全性評価項目</p>	<p>有害事象の収集、臨床検査値、身体診察所見及び局所刺激性</p>
<p>薬物動態及び免疫原性評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> リサンキズマブ血中濃度 免疫原性：リサンキズマブに対する ADA 及び NAb

【結果】

被験者の内訳

<パート A>

全体で 605 例（リサンキズマブ群 301 例，アダリムマブ群 304 例）の被験者が無作為化され（ITT），1 回以上治験薬の投与を受けた。人口統計学的特性は投与群間で均衡していた。

投与を中止した被験者はリサンキズマブ群 7 例，アダリムマブ群 13 例で，主な中止理由は，有害事象，追跡不能及び中止の申し出であった。

<パート B>

パート A を完了したリサンキズマブ群 294 例がリサンキズマブ投与を継続した（RZB 継続群）。アダリムマブ群 291 例では，レスポnder144 例がアダリムマブ投与を継続し（ADA 継続群），ノンレスポnder38 例がリサンキズマブ投与に切り替えた（RZB 切替群）。アダリムマブ効果不十分の 109 例はアダリムマブ（ADA/ADA：56 例）又はリサンキズマブ（ADA/RZB：53 例）に再度無作為化割付された。

アダリムマブ及びリサンキズマブの投与を継続した被験者で，パート B を完了した被験者の割合は同様であった。

投与中止は RZB 継続群 20 例，ADA 継続群 4 例，RZB 切替群 4 例，効果不十分の被験者 7 例（ADA：5 例，RZB：2 例）で，主な中止理由は，有害事象，追跡不能及び中止の申し出であった。

有効性

<主要評価項目>

パート A

投与 16 週時において，リサンキズマブ群でアダリムマブ群に対し統計学的有意差が認められた。

投与 16 週時の PASI 90 及び sPGA 0/1 達成率（NRI，ITT）

評価項目	投与群（例数）	達成数（%）	欠測値	調整済みの差（%）	95%CI ^a	P 値 ^b
PASI 90	ADA（304）	144（47.4）	13（4.3）	24.9	（17.5，32.4）	<0.001
	RZB（301）	218（72.4）	7（2.3）			
sPGA 0/1	ADA（304）	183（60.2）	14（4.6）	23.3	（16.6，30.1）	<0.001
	RZB（301）	252（83.7）	7（2.3）			

CI=信頼区間，NRI=欠測値をノンレスポnderとして補完する手法

ADA：アダリムマブ，RZB：リサンキズマブ

a：調整済みの差の 95% CI は 2 投与群の比較で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 法により算定した。

b：P 値は層で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 法により算定した。

パート B

アダリムマブ効果不十分により再度無作為化割付された被験者における投与 44 週時の PASI 90 達成率は，リサンキズマブに再割付された被験者（ADA/RZB 群）でアダリムマブに再割付された被験者（ADA/ADA 群）に対し統計学的有意差が認められた。同様に副次評価項目である投与 44 週時の PASI 100 達成率についても，ADA/RZB 群で ADA/ADA 群に対し統計学的有意差が認められた。

投与 44 週時に PASI 90 及び PASI 100 を達成した再ランダム化被験者の割合（NRI，ITT_B_RR）

評価項目	ADA/ADA 群 n/N（%）	ADA/RZB 群 n/N（%）	調整済みの差（%）	P 値 ^a
PASI 90	12/56（21.4）	35/53（66.0）	45.0	<0.001
PASI 100*	4/56（7.1）	21/53（39.6）	32.8	<0.001

ITT_B_RR=再ランダム化されたパート B の ITT

*：副次評価項目

a：各層において，層で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定から P 値を算出した。

<副次評価項目>

投与 16 週時の PASI 75，PASI 100 及び sPGA 0 達成率，さらに DLQI 改善についても，リサンキズマブ群でアダリムマブ群に対し統計学的有意差が認められた。

投与 16 週時の各副次評価項目達成率 (NRI)

評価項目	RZB 群 n/N (%)	ADA 群 n/N (%)	P 値
PASI 75	273/301 (90.7)	218/304 (71.7)	<0.001
PASI 100	120/301 (39.9)	70/304 (23.0)	<0.001
sPGA 0	124/301 (41.2)	71/304 (23.4)	<0.001
DLQI 0/1	198/301 (65.8)	148/304 (48.7)	<0.001

アダリムマブのノンレスポonder (PASI 50 未満) でリサンキズマブに切り替えた被験者 (RZB 切替群) とアダリムマブに効果不十分 (PASI 50~PASI 90) の ADA/RZB 群の被験者での改善は同程度であった。

その他、投与 16 週時における掌蹠乾癬及び頭皮乾癬の改善の指標について、リサンキズマブ群でアダリムマブ群に対し統計学的有意差が認められた。これらの改善は、リサンキズマブ投与継続中はおおむね持続した。

安全性

無作為割付けされた全 605 例が 1 回以上治験薬の投与を受けた (安全性解析対象集団)。

パート A

有害事象はリサンキズマブ群 55.8% (168/301 例)、アダリムマブ群で 56.9% (173/304 例) に認められ、主なものは、リサンキズマブ群でウイルス性上気道感染 8.6% (26/301 例)、上気道感染 7.0% (21/301 例)、頭痛 4.0% (12/301 例)、アダリムマブ群でウイルス性上気道感染 7.9% (24/304 例)、頭痛 6.6% (20/304 例)、上気道感染 3.9% (12/304 例) 等であった。

副作用 (治験薬との因果関係が否定できない有害事象) はリサンキズマブ群 18.3% (55/301 例)、アダリムマブ群 20.1% (61/304 例) で認められ、主なものは、リサンキズマブ群で上気道感染 3.7% (11/301 例)、ウイルス性上気道感染 1.7% (5/301 例)、アダリムマブ群でウイルス性上気道感染 2.3% (7/304 例)、上気道感染、注射部位反応、そう痒症、乾癬各 1.6% (5/304 例) 等であった。

重篤な有害事象はリサンキズマブ群で橈骨骨折、肝損傷、巨大角膜、直腸周囲膿瘍、急性心筋梗塞、乳腺浸潤性小葉癌、呼吸不全、喘息、自殺企図、うつ病、フェーム吸引性呼吸障害が各 1 件、アダリムマブ群で胆嚢癌、うっ血性心不全、糖尿病、糖尿病性ケトアシドーシス、腹痛、胃穿孔、胆石症、腹部膿瘍、敗血症、高血圧クリーゼ、膵炎、自殺企図、失神、出血性卵巣嚢胞が各 1 件であった。

投与中止に至った有害事象は、リサンキズマブ群で肝損傷、ヘモグロビン減少、乾癬、乳腺浸潤性小葉癌が各 1 件、アダリムマブ群で乾癬が 2 件、うっ血性心不全、糖尿病性ケトアシドーシス、失神、せつが各 1 件であった。

死亡に至った有害事象は、リサンキズマブ群では急性心筋梗塞 1 例 (0.3%)、アダリムマブ群では腹部膿瘍及び敗血症 1 例、胆嚢癌 1 例の合計 2 例であった。

パート B

有害事象は、リサンキズマブ継続群で 63.9% (188/294 例)、アダリムマブノンレスポonder (NR) のリサンキズマブ切替群で 60.5% (23/38 例)、アダリムマブ 80/40 mg 群から再無作為化した (RR) リサンキズマブ切替群で 75.5% (40/53 例)、アダリムマブ継続群で 66.1% (37/56 例)、アダリムマブレスポonder (R) のアダリムマブ継続群で 68.1% (98/144 例) に認められた。主なものは、リサンキズマブ継続群でウイルス性上気道感染 13.3% (39/294 例)、上気道感染 11.6% (34/294 例)、高血圧 3.1% (9/294 例)、NR リサンキズマブ切替群でウイルス性上気道感染 23.7% (9/38 例)、上気道感染、高血圧各 7.9% (3/38 例)、RR リサンキズマブ切替群でウイルス性上気道感染 26.4% (14/53 例)、上気道感染 7.5% (4/53 例)、尿路感染、頭痛各 5.7% (3/53 例)、RR アダリムマブ継続群でウイルス性上気道感染 12.5% (7/56 例)、上気道感染 8.9% (5/56 例)、気管支炎、関節痛、背部痛、頭痛各 5.4% (3/56 例)、R アダリムマブ継続群でウイルス性上気道感染 18.1% (26/144 例)、上気道感染 10.4% (15/144 例)、関節痛 4.9% (7/144 例) 等であった。

副作用は、RR リサンキズマブ切替群で 30.2% (16/53 例)、RR アダリムマブ継続群で 21.4% (12/56 例) に認められ、主なものは、RR リサンキズマブ切替群ではウイルス性上気道感染 15.1% (8/53 例)、上気道感染 7.5% (4/53 例)、毛包炎 3.8% (2/53 例)、RR アダリムマブ継続群で上気道感染、ウイルス性上気道感染各 5.4% (3/56 例) 等であった。

重篤な有害事象は、RR リサンキズマブ切替群でインフルエンザ、関節脱臼、尿路感染が各 1 例、RR アダリムマブ継続群でコントロール不良の糖尿病、動悸が各 1 例であった。

投与中止に至った有害事象は、RR リサンキズマブ切替群では認められず、RR アダリムマブ継続群では肝機能検査値上昇、コントロール不良の糖尿病、乾癬が各 1 例であった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。

全体

リサンキズマブの投与を受けたすべての被験者において有害事象は 74.7% (293/392 例) に認められ、主なものは、ウイルス性上気道感染 82 例 (20.9%)、上気道感染 52 例 (13.3%)、頭痛 22 例 (5.6%) 等であった。

副作用は 27.6% (108/392 例) に認められ、主なものは、ウイルス性上気道感染 28 例 (7.1%)、上気道感染 26 例 (6.6%)、疲労、注射部位紅斑、毛包炎、関節痛各 5 例 (1.3%) 等であった。

重篤な有害事象は 27 例 (6.9%) に認められ、2 例以上に発現したものはうつ病、丹毒、肺炎、敗血症、尿路感染各 2 例 (0.5%) であった。

重篤な副作用はリサンキズマブ群 2 例 2 件 (男性 1 例で肝損傷、女性 1 例で喘息)、アダリムマブ群 4 例 4 件 (女性 1 例で胆嚢癌、女性 1 例でうっ血性心不全、男性 1 例で高血圧クリーゼ、男性 1 例で失神) に認められた。アダリムマブ群の胆嚢癌 1 例は死亡した。その他はいずれも投与中止 (うっ血性心不全、肝損傷及び失神) あるいは投与を変更せず (高血圧クリーゼ、喘息) 回復した。

投与中止に至った有害事象は、肝損傷、ヘモグロビン減少、前立腺癌、乾癬、乳腺浸潤性小葉癌、クレアチンホスホキナーゼ増加、縦隔リンパ節腫脹、ウイルス性上気道感染、尿中アルブミン陽性、肺炎、敗血症が各 1 件であった。

死亡 3 例はいずれも投与 16 週時までに報告され、リサンキズマブ群の男性 1 例 (急性心筋梗塞)、アダリムマブ群 2 例 (男性 1 例で腹部膿瘍及び敗血症、女性 1 例で胆嚢癌) であった。このうちアダリムマブ群で報告された胆嚢癌による死亡は治験薬との因果関係は「関連あり」、他は「関連なし」と判断された。

臨床検査値の注目すべき変化はみられず、肝障害を示唆する結果は概して認められなかった。

薬物動態

リサンキズマブ 150 mg を投与 0 及び 4 週時、その後は 12 週毎に皮下投与したとき、投与 4、16 及び 28 週時における血漿中濃度のトラフ値の幾何平均値は、それぞれ約 5.4 µg/mL、2.1 µg/mL 及び 1.8 µg/mL であった。

免疫原性

本試験でリサンキズマブを 1 回以上投与された被験者のうち、リサンキズマブ投与開始前に ADA が検出された被験者の割合は 8% (30/390 例) であった。リサンキズマブ投与開始後の TE-ADA の発現割合は約 25% (99/389 例) であり、これらの被験者の約半数が NAb 陽性であった。抗体価が 128 以上の被験者は 9 例であった。

38) 社内資料：尋常性乾癬における海外第 III 相試験 (M16-010 [1311.30] 試験) [承認時参考資料]

39) Reich K, et al.: Lancet 2019; 394(10198): 576-86

40) 社内資料：臨床薬理の概要 (2019 年 3 月 26 日承認, CTD2.7.2.2.3.1.3) [承認時評価資料]

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

⑥M15-988 [1311.39] (IMMspire) 試験：国内第 III 相臨床試験⁴¹⁾

試験概要

目的	膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者における 2 用量のリサンキズマブの安全性及び有効性の評価
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較
対象	膿疱性乾癬 (GPP) 又は乾癬性紅皮症 (EP) 患者

主な選択基準	60 日以上前に GPP 又は EP と臨床診断された 20 歳以上の患者で、以下の基準を満たす者 <ul style="list-style-type: none"> 全身療法又は光線療法の対象となると判断された患者 膿胞を伴う紅斑面積が体表面積 (BSA) の 10% 以上で、日本皮膚科学会 (JDA) の GPP 合計スコアが 14 以下の GPP 患者 炎症性紅斑の面積が BSA の 80% 以上に及んでいる EP 患者
主な除外基準	以下のいずれか 1 つ以上に該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> GPP 又は EP 以外で、本試験の評価に影響する可能性がある活動性炎症性疾患を合併する患者 薬剤誘発性又は薬剤増悪性 EP と診断された患者 併用制限薬を使用中の患者 慢性感染症又は関連する急性感染症を有する患者 (HIV、ウイルス性肝炎、活動性結核等) 等
試験方法	本試験に組み入れた患者を、本剤 75 mg あるいは 150 mg の 2 用量群のいずれかに 1 : 1 の割合で無作為に割付け、0 週時、4 週時、その後 12 週毎にそれぞれの用量を皮下投与した。 <パート A> 投与 16 週時に有効性の主要評価を行った。 <パート B> 投与 16 週時の評価で効果がみられない 75 mg 群の患者は、16 週時より 150 mg に用量を漸増した。投与後 52 週間にその他の項目について評価した。
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 投与 16 週時の GPP 臨床効果 (JDA の GPP 合計スコアに基づき、ベースラインからの全般的改善度が「わずかに改善」以上と判定された場合) が得られた患者の割合 投与 16 週時の EP 臨床効果 (臨床全般印象-全般改善度 [CGI-GI] が「わずかに改善」以上と判定された場合) が得られた患者の割合
副次評価項目	GPP 及び EP <ul style="list-style-type: none"> 投与 52 週時に GPP 臨床効果及び EP 臨床効果が得られた被験者の割合 投与 16 週時及び 52 週時の PASI 90 達成率 GPP : <ul style="list-style-type: none"> DLQI 0/1 達成率 医師による膿疱性乾癬の全般的評価 (PGA-GPP) の 2 グレード以上改善 EP : <ul style="list-style-type: none"> EP に関する CGI-GI が「大きく改善」以上を達成した被験者の割合 DLQI 0/1 達成率
統計手法	有効性の主要解析対象集団 無作為化割付され、治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者 (ITT) を解析対象とした。 欠測値の取り扱い <ul style="list-style-type: none"> 連続変数の評価項目の場合、LOCF 法により補完。 2 値変数は当該来院以降のデータがない場合、無効として補完 (「NRI」法)。 前後の来院のデータが存在する場合、両来院とも治療が有効である場合に限り当該来院のデータを有効として補完。これ以外全て無効 本試験では正式な仮説検定は行わず、要約統計量を示すこととした。
安全性評価項目	有害事象の収集、臨床検査値、身体診察所見及び局所刺激性
薬物動態及び免疫原性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 血漿中リサンキズマブ濃度 免疫原性：リサンキズマブに対する ADA 及び NAb

【結果】

本試験は継続中であり、データカットオフ時点の結果を示した。

被験者の内訳

本試験に組み入れた 17 例の被験者が 75 mg 群に 9 例 (GPP 被験者：4 例、EP 被験者：5 例)、150 mg に 8 例 (GPP 及び EP 各 4 例) が無作為化割付され、1 回以上の投与を受けた (ITT)。被験者のほとんどは男性であった (GPP : 75.0%、EP : 88.9%)。

GPP 被験者の 3 例 (75 mg 群 1 例、150 mg 群 2 例) が、有害事象 (1 例) 及び中止の申し出 (2 例) により投与を中止し、75 mg 群の 8 例 (GPP : 3 例、EP : 5 例) 及び 150 mg 群の 6 例 (GPP : 2 例、EP : 4 例) の計 14 例が 52 週時まで試験を終了した。EP 被験者では投与中止例はなかった。

有効性

<主要評価項目>

GPP 及び EP の各用量群すべての被験者で投与 16 週時の GPP 臨床効果及び EP 臨床効果を達成した (100%)。

投与 16 週時の GPP 臨床効果 (GPP 被験者) 及び EP 臨床効果 (EP 被験者) (NRI, ITT)

評価項目	投与群	評価例数	臨床効果達例数 (%)
GPP 臨床効果	75 mg	4	4 (100%)
	150 mg	4	4 (100%)
	全体	8	8 (100%)
EP 臨床効果	75 mg	5	5 (100%)
	150 mg	4	4 (100%)
	全体	9	9 (100%)

<副次評価項目>

パート A:

投与 16 週時の各副次評価項目の結果でも、リサンキズマブ 75 mg 及び 150 mg の有効性が示された。

GPP 被験者における PASI 90 達成率、DLQI 0/1 達成率及び 2 グレード以上の PGA-GPP の改善 (PGA-GPP \geq 2) を達成した患者の割合の各項目の反応率は、75 mg 群で 50%~100%、150 mg 群で 75%~100%であった。

一方、EP 被験者における PASI 90 達成率、DLQI 0/1 達成率及び CGI-GI で「大きく改善」以上 (CGI-GI 0) を達成した被験者の割合の各項目の反応率は、75 mg 群で 40%~100%、150 mg 群でいずれも 100%であった。

投与 16 週時の副次評価項目の結果 (GPP 被験者) (NRI, ITT)

評価項目	投与群	評価例数	反応例数 (%)	(95%CI)
PASI 90	75 mg	4	4 (100)	
	150 mg	4	3 (75.0)	(32.6, 100)
	全体	8	7 (87.5)	(64.6, 100)
DLQI 0/1	75 mg	4	3 (75.0)	(32.6, 100)
	150 mg	4	3 (75.0)	(32.6, 100)
	全体	8	6 (75.0)	(45.0, 100)
PGA-GPP \geq 2 ^{注)}	75 mg	4	2 (50.0)	(1.0, 99.0)
	150 mg	4	4 (100)	
	全体	8	6 (75.0)	(45.0, 100)

注) 医師による膿疱性乾癬の全般的評価 (PGA-GPP) の 2 グレード以上改善

投与 16 週時の副次評価項目の結果 (EP 被験者) (NRI, ITT)

評価項目	投与群	評価例数	反応例数 (%)	(95%CI)
PASI 90	75 mg	5	3 (60.0)	(17.1, 100)
	150 mg	4	4 (100)	
	全体	9	7 (77.8)	(50.6, 100)
DLQI 0/1	75 mg	5	2 (40.0)	(0, 82.9)
	150 mg	4	4 (100)	
	全体	9	6 (66.7)	(35.9, 97.5)
CGI-GI 0	75 mg	5	5 (100)	
	150 mg	4	4 (100)	
	全体	9	9 (100)	

パート B:

投与 52 週時の GPP 臨床効果は 75 mg 群で 75%, 150 mg 群で 50%であり, EP 臨床効果は 75 mg 群で 100%, 150 mg 群で 100%であった。GPP 被験者の中止例 3 例(無効例として補充)を除くと全例で臨床効果が達成された。

投与 52 週時の GPP 臨床効果 (GPP 被験者) 及び EP 臨床効果 (EP 被験者) (NRI, ITT)

評価項目	投与群	評価例数	臨床効果達例数 (%)
GPP 臨床効果	75 mg	4	3 (75.0%)
	150 mg	4	2 (50.0%)
	全体	8	5 (62.5%)
EP 臨床効果	75 mg	5	5 (100%)
	150 mg	4	4 (100%)
	全体	9	9 (100%)

投与 52 週時の各副次項目の反応率は, GPP の 75 mg 群で 50%~75%, 150 mg 群でいずれも 50%, EP では 75 mg 群で 80%~100%, 150 mg 群でいずれも 100%であり, 効果の持続が認められた。

投与 52 週時の副次評価項目の結果 (GPP 被験者) (NRI, ITT)

評価項目	投与群	評価例数	反応例数 (%)	(95%CI)
PASI 90	75 mg	4	3 (75.0)	(32.6, 100)
	150 mg	4	2 (50.0)	(1.0, 99.0)
	全体	8	5 (62.5)	(29.0, 96.0)
DLQI 0/1	75 mg	4	2 (50.0)	(1.0, 99.0)
	150 mg	4	2 (50.0)	(1.0, 99.0)
	全体	8	4 (50.0)	(15.4, 84.6)
PGA-GPP \geq 2 ^{注)}	75 mg	4	2 (50.0)	(1.0, 99.0)
	150 mg	4	2 (50.0)	(1.0, 99.0)
	全体	8	4 (50.0)	(15.4, 84.6)

注) 医師による膿疱性乾癬の全般的評価 (PGA-GPP) の 2 グレード以上改善

投与 52 週時の副次評価項目の結果 (EP 被験者) (NRI, ITT)

評価項目	投与群	評価例数	反応例数 (%)	(95%CI)
PASI 90	75 mg	5	4 (80.0)	(44.9, 100)
	150 mg	4	4 (100)	
	全体	9	8 (88.9)	(68.4, 100)
DLQI 0/1	75 mg	5	4 (80.0)	(44.9, 100)
	150 mg	4	4 (100)	
	全体	9	8 (88.9)	(68.4, 100)
CGI-GI 0	75 mg	5	5 (100)	
	150 mg	4	4 (100)	
	全体	9	9 (100)	

安全性

無作為割付けされた全 17 例が 1 回以上治験薬の投与を受けた (安全性解析対象集団)。

有害事象は投与 28 週時までに全被験者 17 例中 12 例 (70.6%) に認められた。GPP 被験者ではリサンキズマブ 75 mg 群の 4 例中 2 例, リサンキズマブ 150 mg 群で 4 例全例に認められ, このうち副作用と判断されたのは 75 mg 群の 2 例 (ウイルス性上気道感染 1 例及び 1 例 3 件: アラニンアミノトランスフェラーゼ増加, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加各 1 件) 及び 150 mg の 1 例 (上腹部痛) であった。EP 被験者ではリサンキズマブ 75 mg 群の 5 例中 2 例, リサンキズマブ 150 mg 群 4 例全例に有害事象が認められ, 副作用と判

断されたのは 150 mg の 2 例（ウイルス性気管支炎及び血中ビリルビン増加各 1 例）であった。75 mg 群では副作用と判断された有害事象は認められなかった。

投与 52 週時までの合計で有害事象は全被験者 17 例中 15 例（88.2%）に認められた。GPP ではリサンキズマブ 75 mg 群の 4 例及びリサンキズマブ 150 mg 群の 4 例全例に認められ、主なものは、150 mg 群では脱水 2 件、ウイルス性上気道感染、便秘、肝機能異常、ざ瘡、発疹などが各 1 件、75 mg 群ではウイルス性上気道感染、肝機能異常、発疹などが各 1 件であった。

重篤な有害事象は、GPP 被験者の 75 mg 群では認められず、150 mg 群 4 例中男性 2 例（アルコール性肝疾患及び胃癌各 1 例）で認められたが、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

投与中止に至った有害事象は、リサンキズマブ 150 mg 群では 4 例中 2 例に認められ、その内訳は炎症、四肢痛、胃癌、発疹各 1 件であった。リサンキズマブ 75 mg 群では認められなかった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。

EP では 75 mg 群の 5 例中 3 例、150 mg 群 4 例全例に有害事象が認められ、主なものは、リサンキズマブ 150 mg 群ではウイルス性上気道感染 3 件、中耳炎 2 件、ざ瘡などが 1 件、リサンキズマブ 75 mg 群ではウイルス性上気道感染 3 件、便秘などが 1 件であった。

副作用と判断されたのは投与 28 週目までに発現した 150 mg 群の 2 例（ウイルス性気管支炎及び血中ビリルビン増加各 1 例）であった。

重篤な有害事象は 75 mg 群で男性 1 例 2 件（尿路感染及び副腎機能不全）、150 mg 群で男性 1 例（尿路結石）が報告され、投与を変更せず回復した。これらの重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

いずれの用量群でも死亡例は報告されず、臨床検査値に注目すべき変化はみられなかった。

薬物動態

GPP 被験者及び EP 被験者に本剤 75 mg 及び 150 mg を投与 0 週時及び 4 週時、その後 12 週毎に皮下投与したとき、血漿中リサンキズマブ濃度は投与 16 週時までに定常状態にほぼ到達した。トラフ値は、投与量（75～150 mg）の範囲において用量にほぼ比例して上昇し、GPP 被験者と EP 被験者の間でおおむね同程度で、150 mg を皮下投与したときの血漿中リサンキズマブ濃度は、尋常性乾癬患者を対象とした国際共同第 III 相試験で得られた測定値と同程度であった。

免疫原性

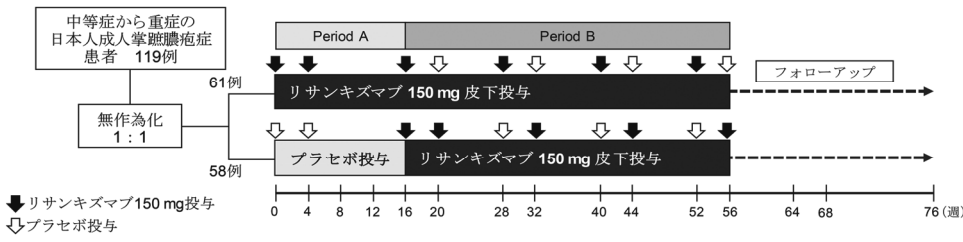
試験開始後 52 週間（投与 0 週時から投与 52 週時）に本剤を 1 回以上投与された被験者では、リサンキズマブに対する TE-ADA の発現割合は約 24%（4/17 例）であった。

41) 社内資料：膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症における国内第 III 相試験（M15-988 [1311.39] 試験）[承認時評価資料]
注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

〈掌蹠膿疱症〉

⑦M19-135 試験：国内第 III 相臨床試験^{42), 43)}

試験概要

<p>目的</p>	<p>中等症から重症の掌蹠膿疱症を有する成人被験者の徴候及び症状に対するリサンキズマブ150 mg (投与0週, 投与4週及びその後12週ごとに投与) の安全性及び有効性のプラセボとの比較による評価</p>
<p>試験デザイン</p>	<p>多施設共同, 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間試験</p>
<p>対象</p>	<p>中等症から重症の日本人掌蹠膿疱症患者</p>
<p>主な選択基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング来院時の24週間以上前に, 中等症から重症の掌蹠膿疱症 (PPP) と診断された18歳以上の患者 [掌蹠膿疱症性骨関節炎 (PAO) の有無を問わない] スクリーニング及びベースライン来院時に, 掌蹠膿疱症面積重症度指数 (PPPASI) 合計スコアが12以上であり, 少なくともひとつの手掌又は足蹠に中等症又は重症の膿疱・小水泡 (PPPASI重症度スコアが2以上) が認められる活動性疾患を有する患者 スクリーニング前又はスクリーニング来院時に, 外用コルチコステロイド, ビタミンD3誘導体制剤, 光線療法又はエトレチナート全身投与に対して効果不十分 (又は不耐性) で, PPP疾患活動性が安定している状態 (スクリーニング中のPPPASI合計スコアの改善が5以下) の患者 PAOが疑われ, 過去に核磁気共鳴画像法 (MRI) により確認されていない場合, ベースライン前にMRIを実施することとした.
<p>試験方法</p>	<p>本試験は, 6週間のスクリーニング期間及びそれに続く56週間の投与期間で構成された. 投与期間は, 二重盲検期のPeriod A (ベースラインから投与16週時) 及びリサンキズマブ投与期のPeriod B (投与16週時から投与56週時) に分けられ, 治験薬の投与は, ベースライン時, 投与4, 16, 20, 28, 32, 40, 44, 52及び56週時に行った.</p> <p><Period A> 被験者をリサンキズマブ群又はプラセボ群のいずれかに1:1の比で無作為化し, ベースライン時及び投与4週時に治験薬を皮下投与した. 被験者の無作為化では, ベースライン時のPPPASI合計スコア (20以下, 20超から30以下, 30超) 及び喫煙状況 (喫煙又は非喫煙) により層別化した.</p> <p><Period B> 盲検性を維持するため, 投与16週以降の実薬投与を以下のように時期をずらして行った.</p> <ul style="list-style-type: none"> Period Aでリサンキズマブ群であった被験者は, 投与16, 28, 40及び52週時にリサンキズマブを投与し, 投与20, 32, 44及び56週時にはプラセボを投与した (リサンキズマブ/リサンキズマブ群). Period Aでプラセボ群であった被験者は, 投与16週時からリサンキズマブ150 mg投与に切り替え, 投与16, 20, 32, 44及び56週時にリサンキズマブを, 投与28, 40及び52週時にプラセボを投与した (プラセボ/リサンキズマブ群).  <p>注：本試験では, 投与68週データカットオフ時までの結果を記載した.</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>投与16週時のPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量</p>
<p>副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> 投与16週時のPPPASI-50達成率 投与16週時のPPPASI-75達成率

<p>その他の評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・すべての来院時点における主要評価項目及び副次評価項目 ・すべての来院時点における以下の評価項目 <ul style="list-style-type: none"> ➤ PPPASI合計スコアのベースラインからの変化率 ➤ PPPASI-90, PPPASI-100達成率 ➤ mPPPASI-Method 1及びmPPPASI-Method 2合計スコアのベースラインからの変化量 ➤ PPSI合計スコアのベースラインからの変化量 ➤ PGAスコアの「消失 (0)」又は「ほぼ消失 (1)」達成率 ➤ DLQIスコアのベースラインからの変化量 ➤ WP-NRSスコアのベースラインからの変化量 ➤ ベースライン来院時に掌蹠膿疱症性骨関節炎 (PAO) と診断された被験者における mBASDAIのベースラインからの変化量
<p>統計手法</p>	<p>有効性：</p> <p>無作為化されたすべての被験者からなる集団をIntent-to-Treat (ITT) 集団と定義し、すべての有効性解析に用いた。</p> <p>主要評価項目は、反復測定混合効果モデル (MMRM) を用いてリサンキズマブ群とプラセボ群で比較した。MMRMには、投与群、来院、投与群と来院の交互作用及びベースラインの喫煙状況を固定効果とし、ベースライン測定値を共変量として含めた。MMRMでは無構造の分散共分散構造を使用した。主要評価項目の第I種の過誤率を両側有意水準0.05で制御した。なお、MMRMを主要な解析方法として用い、感度分析として多重補完法 (MI) 及び Observed Cases (OC) を用いた解析を実施した。</p> <p>副次評価項目は、ベースラインの喫煙状況によって層別化したCochran-Mantel-Haenszel検定を用い、リサンキズマブ群とプラセボ群の間で評価項目を達成した被験者の割合の群間差を評価した。リサンキズマブ群とプラセボ群の差の95%信頼区間を算出した。解析には、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) による欠測データを処理するためにMIを組み込んだノンレスポonder補完法 (NRI-C)、OC及びCOVID-19による欠測データについて特別な処理を行わないノンレスポonder補完法 (NRI-NC) を適用し、主要な解析方法としてNRI-Cを用いた。</p> <p>その他の評価項目は、カテゴリカル変数はNRI-C、OC及びNRI-NCを用いて解析し、連続変数はMMRM及びOCを用いて解析した。</p> <p>Period A及びPeriod Bの各来院における解析ではOCを用いた。ベースライン、投与群及びベースラインの喫煙状況を含む共分散分析を用いて95%信頼区間及び標準誤差を算出した。投与群ごとに最小二乗平均及び95%信頼区間を算出した。群間差の最小二乗平均、95%信頼区間及びP値を算出した。</p>

	<p>また、以下の項目についても解析した。</p> <ul style="list-style-type: none"> • PPPASIのサブスコア（紅斑スコア、膿疱・小水疱スコア、落屑・鱗屑スコア）のベースラインからの変化率 • mPPPASI-Method 1のサブスコアである膿疱・小水疱スコアのベースラインからの変化率 • mPPPASI-Method 2のサブスコアである膿疱スコアのベースラインからの変化率 • ベースライン来院時にPAOと診断された被験者におけるBASDAIのベースラインからの変化率 • ベースライン来院時にPAOと診断された被験者におけるmBASDAIのサブスコア質問7（前胸部痛のレベル）のベースラインからの変化率 <p>サブスコアについて、Period A及びPeriod Bの各来院における解析ではOCを用いた。ベースライン、投与群及びベースラインの喫煙状況を含む共分散分析を用いて95%信頼区間及び標準誤差を算出した。投与群ごとに最小二乗平均及び95%信頼区間を算出した。群間差の最小二乗平均、95%信頼区間及びP値を算出した。</p> <p>薬物動態及び免疫原性： 血清中リサンキズマブ濃度は、記述統計を用いて投与群ごとに各採血時点で要約し、被験者ごとのADAの抗体価は、各来院時で表にした。ADA及びNAbが検出された被験者数及びその割合は、投与群別に算出した。</p> <p>探索的にリサンキズマブの有効性及び安全性の変数に及ぼすADAの影響も検討した。</p> <p>安全性： 各Periodの安全性解析対象集団には、無作為化され、そのPeriodで治験薬を1回以上投与されたすべての被験者を含めた。安全性の解析は、実際に投与された治験薬（無作為化後、初回投与された治験薬）の投与群に基づき実施した。</p> <p>全リサンキズマブ投与集団には、治験薬としてリサンキズマブを1回以上投与されたすべての被験者を含めた。</p> <p>有害事象が発現した被験者数及び割合は、ICH国際医薬用語集（MedDRA）version 24.1を用い、投与群（Period Aのリサンキズマブ群及びプラセボ群並びに全リサンキズマブ投与集団）別に、重症度別及び治験責任医師により判定された治験薬との関連の有無別に集計した。重篤な有害事象、死亡、中止に至った有害事象及び特に注目すべき事象の要約（発現割合及び100人年あたりの発現件数を含む）を示した。一部の臨床検査値及びバイタルサインについて、ベースラインからの平均変化量及び事前に規定した臨床的に重要な値の基準に該当した被験者の割合を要約した。</p>
<p>安全性評価項目</p>	<p>有害事象、バイタルサイン、身体所見、臨床検査値</p>
<p>薬物動態及び免疫原性評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 血清中リサンキズマブ濃度 • 免疫原性：リサンキズマブに対するADA及びNAb

【結果】

登録された119例の被験者すべてが無作為化され治験薬の投与を受けた。Period Aではリサンキズマブ群3例（有害事象、被験者による同意撤回、その他各1例）が投与を中止した。投与68週データカットオフでは、Period Bにリサンキズマブ/リサンキズマブ群3例及びプラセボ/リサンキズマブ群3例が投与を中止した。主な中止理由は、有効性の欠如（リサンキズマブ/リサンキズマブ群3例）、有害事象（プラセボ/リサンキズマブ群2例）及び被験者による同意撤回（プラセボ/リサンキズマブ群1例）であった。

投与68週データカットオフ日までに試験を中止した被験者は、Period Aではリサンキズマブ群1例、プラセボ群0例、Period Bではリサンキズマブ/リサンキズマブ群2例、プラセボ/リサンキズマブ群3例であった。試験を中止した主な理由は、Period Aでは被験者による同意撤回（リサンキズマブ群1例）、Period Bでは有害事象（プラセボ/リサンキズマブ群2例）、被験者による同意撤回（リサンキズマブ/リサンキズマブ群及びプラセボ/リサンキズマブ群各1例）及びその他（リサンキズマブ/リサンキズマブ群1例）であった。

COVID-19 又は COVID-19 による実施上の制約のために試験を中止した被験者はいなかった。

有効性

Period A

<主要評価項目>

投与16週時のPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、リサンキズマブ群で-11.96、プラセボ群で-8.48であり、投与群間で統計学的有意差が認められた（P値=0.049）。

投与16週時におけるPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量（MMRM, ITT）

測定時点 投与群	N	ベース ライン (平均値)	来院時 (平均値)	ベースラインからの変化量			群間差（プラセボ群との比較）			
				最小二乗 平均値	[95%CI]	標準 誤差	最小二乗 平均値	[95%CI]	標準 誤差	P値 [@]
投与16週時										
プラセボ群	58	28.12	19.63	-8.48	[-10.94, -6.01]	1.244	-3.48	[-6.94, -0.02]	1.745	0.049*
リサンキズマブ群	60	28.17	16.10	-11.96	[-14.38, -9.53]	1.223				

注：プラセボ群はPeriod Aでプラセボ投与群に割り付けられた被験者

リサンキズマブ群はPeriod Aでリサンキズマブ150 mg群に割り付けられた被験者

MMRMは投与群、来院、投与群と来院の交互作用及びベースラインの喫煙状況を固定効果とした、混合効果モデル反復測定分析であり、無構造の分散共分散構造を使用した。

@：P値及び95%CIはMMRMを用い、リサンキズマブ群とプラセボ群の比較とした。

*：P値≤0.05

<副次評価項目>

投与16週時にPPPASI-50を達成した被験者の割合（PPPASI-50達成率）は、リサンキズマブ群が41.0%、プラセボ群が24.1%であった（名目P値=0.045）。

投与16週時のPPPASI-75を達成した被験者の割合（PPPASI-75達成率）は、リサンキズマブ群が13.1%、プラセボ群が15.5%であった。

投与16週時におけるPPPASI-50及びPPPASI-75達成率（NRI-C, ITT）

測定時点 投与群	N	レスポonder			群間差（プラセボ群との比較）		
		n (%)	[95%CI] ^{\$}	差 (%)	[95%CI] [#]	P値 [@]	
投与16週時							
PPPASI-50	プラセボ群	58	14 (24.1)	[13.1, 35.2]	16.9	[0.4, 33.5]	0.045*
	リサンキズマブ群	61	25 (41.0)	[28.6, 53.3]			
PPPASI-75	プラセボ群	58	9 (15.5)	[6.2, 24.8]	-2.1	[-14.7, 10.4]	0.738
	リサンキズマブ群	61	8 (13.1)	[4.6, 21.6]			

注：プラセボ群はPeriod Aでプラセボ投与群に割り付けられた被験者

リサンキズマブ群はPeriod Aでリサンキズマブ150 mg群に割り付けられた被験者

%は欠測値を除き計算された。

NRI-Cは、COVID-19による欠測データを処理するために複数の代入を組み込んだ非レスポonder代入である。

\$：95%CIはCOVID-19による欠測データがある場合はPROC MIANALYZE手順からのスチューデントのt分布に基づく結果であり、COVID-19による欠測データがない場合は二項分布の正規近似に基づく。

#@：投与群間の比較のため、ベースラインの喫煙状態で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定により、調整した差の95%CIとP値が計算された。

*：P値≤0.05

<その他の評価項目>

PPPASI及びmPPPASI

投与16週時のPPPASI合計スコアのベースラインからの変化率（最小二乗平均）は、リサンキズマブ群が-39.417%、プラセボ群が-30.071%であった。

投与16週時におけるPPPASI合計スコアのベースラインからの変化率 [最小二乗平均値 (%)] (MMRM, ITT)

測定時点 投与群	N	ベースライン (平均値)	来院時 (平均値)	ベースラインからの変化率			群間差 (プラセボ群との比較)			
				最小二乗 平均値	[95%CI]	標準 誤差	最小二乗 平均値	[95%CI]	標準 誤差	P値 [@]
投与16週時										
プラセボ群	58	28.12	19.63	-30.071	[-38.216, -21.925]	4.1121	-9.346	[-20.761, 2.069]	5.7631	0.108
リサンキズマブ群	60	28.17	16.10	-39.417	[-47.414, -31.419]	4.0379				

注：プラセボ群はPeriod Aでプラセボ投与群に割り付けられた被験者

リサンキズマブ群はPeriod Aでリサンキズマブ150 mg群に割り付けられた被験者

MMRMは投与群, 来院, 投与群と来院の交互作用及びベースラインの喫煙状況を固定効果とした, 混合効果モデル反復測定分析であり, 無構造の分散共分散構造を使用した。

@: P値及び95%CIはMMRMを用い, リサンキズマブ群とプラセボ群の比較とした。

投与16週時のPPPASI-90を達成した被験者の割合 (PPPASI-90達成率) は, リサンキズマブ群が4.9%, プラセボ群が3.4%であり, いずれの投与群でも, 投与16週時にPPPASI-100を達成した被験者はいなかった。

投与16週時におけるPPPASI-90達成率 (NRI-C, ITT)

測定時点 投与群	N	レスポンド		群間差 (プラセボ群との比較)		
		n (%)	[95%CI] [§]	差 (%)	[95%CI] [#]	P値 [@]
投与16週時						
プラセボ群	58	2 (3.4)	[0.0, 8.1]	1.3	[-5.9, 8.5]	0.728
リサンキズマブ群	61	3 (4.9)	[0.0, 10.3]			

注：プラセボ群はPeriod Aでプラセボ投与群に割り付けられた被験者

リサンキズマブ群はPeriod Aでリサンキズマブ150 mg群に割り付けられた被験者

%は欠測値を除き計算された。

NRI-Cは, COVID-19による欠測データを処理するために複数の代入を組み込んだ非レスポンド代入である。

§: 95%CIはCOVID-19による欠測データがある場合はPROC MIANALYZE手順からのスチューデントのt分布に基づく結果であり, COVID-19による欠測データがない場合は二項分布の正規近似に基づく。

@: 投与群間の比較のため, ベースラインの喫煙状態で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定により, 調整した差の95%CIとP値が計算された。

投与16週時のmPPPASI-Method 1 合計スコアのベースラインからの変化量 (最小二乗平均) は, リサンキズマブ群が-11.35, プラセボ群が-8.33であった。

投与16週時におけるmPPPASI-Method 1合計スコアのベースラインからの変化量 (MMRM, ITT)

測定時点 投与群	N	ベースライン (平均値)	来院時 (平均値)	ベースラインからの変化量			群間差 (プラセボ群との比較)			
				最小二乗 平均値	[95%CI]	標準 誤差	最小二乗 平均値	[95%CI]	標準 誤差	P値 [@]
投与16週時										
プラセボ群	58	28.18	19.81	-8.33	[-10.77, -5.90]	1.227	-3.02	[-6.44, 0.41]	1.728	0.084
リサンキズマブ群	59	27.89	16.51	-11.35	[-13.76, -8.94]	1.216				

注：プラセボ群はPeriod Aでプラセボ投与群に割り付けられた被験者

リサンキズマブ群はPeriod Aでリサンキズマブ150 mg群に割り付けられた被験者

MMRMは投与群, 来院, 投与群と来院の交互作用及びベースラインの喫煙状況を固定効果とした, 混合効果モデル反復測定分析であり, 無構造の分散共分散構造を使用した。

@: P値及び95%CIはMMRMを用い, リサンキズマブ群とプラセボ群の比較とした。

投与16週時のmPPPASI-Method 2合計スコアのベースラインからの変化量 (最小二乗平均) は, リサンキズマブ群が-13.17, プラセボ群が-9.60であった。

投与16週時におけるmPPPASI-Method 2合計スコアのベースラインからの変化量 (MMRM, ITT)

測定時点 投与群	N	ベースラインからの変化量			群間差 (プラセボ群との比較)					
		ベースライン (平均値)	来院時 (平均値)	最小二乗 平均値	[95%CI]	標準 誤差	最小二乗 平均値	[95%CI]	標準 誤差	P値 [@]
投与16週時										
プラセボ群	58	32.54	22.93	-9.60	[-12.46, -6.75]	1.440	-3.57	[-7.59, 0.45]	2.028	0.081
リサンキズマブ群	59	32.43	19.19	-13.17	[-16.00, -10.34]	1.427				

注：プラセボ群はPeriod Aでプラセボ投与群に割り付けられた被験者

リサンキズマブ群はPeriod Aでリサンキズマブ150 mg群に割り付けられた被験者

MMRMは投与群, 来院, 投与群と来院の交互作用及びベースラインの喫煙状況を固定効果とした, 混合効果モデル反復測定分析であり, 無構造の分散共分散構造を使用した。

@: P値及び95%CIはMMRMを用い, リサンキズマブ群とプラセボ群の比較とした。

PPSI

投与16週時のPPSI合計スコアのベースラインからの変化量 (最小二乗平均) は, リサンキズマブ群が-2.6, プラセボ群が-2.1であった。

投与16週時におけるPPSI合計スコアのベースラインからの変化量 (MMRM, ITT)

測定時点 投与群	N	ベースラインからの変化量			群間差 (プラセボ群との比較)					
		ベースライン (平均値)	来院時 (平均値)	最小二乗 平均値	[95%CI]	標準 誤差	最小二乗 平均値	[95%CI]	標準 誤差	P値 [@]
投与16週時										
プラセボ群	58	8.8	6.7	-2.1	[-2.6, -1.5]	0.29	-0.6	[-1.4, 0.2]	0.40	0.166
リサンキズマブ群	60	8.7	6.1	-2.6	[-3.2, -2.1]	0.28				

注：プラセボ群はPeriod Aでプラセボ投与群に割り付けられた被験者

リサンキズマブ群はPeriod Aでリサンキズマブ150 mg群に割り付けられた被験者

MMRMは投与群, 来院, 投与群と来院の交互作用及びベースラインの喫煙状況を固定効果とした, 混合効果モデル反復測定分析であり, 無構造の分散共分散構造を使用した。

@: P値及び95%CIはMMRMを用い, リサンキズマブ群とプラセボ群の比較とした。

PGA

投与16週時のPGAスコアの「消失 (0)」又は「ほぼ消失 (1)」を達成した被験者の割合 (PGAスコア0又は1達成率) は, リサンキズマブ群が4.9%, プラセボ群が3.4%であった。

投与16週時におけるPGA 0/1達成率 (NRI-C, ITT)

測定時点 投与群	N	レスポナー		群間差 (プラセボ群との比較)		
		n (%)	[95%CI] [§]	差 (%)	[95%CI] [#]	P値 [@]
投与16週時						
プラセボ群	58	2 (3.4)	[0.0, 8.1]	1.1	[-5.9, 8.1]	0.749
リサンキズマブ群	61	3 (4.9)	[0.0, 10.3]			

注：プラセボ群はPeriod Aでプラセボ投与群に割り付けられた被験者

リサンキズマブ群はPeriod Aでリサンキズマブ150 mg群に割り付けられた被験者

%は欠測値を除き計算された。

NRI-Cは, COVID-19による欠測データを処理するために複数の代入を組み込んだ非レスポナー代入である。

§: 95%CIはCOVID-19による欠測データがある場合はPROC MIANALYZE手順からのスチューデントのt分布に基づく結果であり, COVID-19による欠測データがない場合は二項分布の正規近似に基づく。

#@: 投与群間の比較のため, ベースラインの喫煙状態で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定により, 調整した差の95%CIとP値が計算された。

DLQI

投与16週時のDLQIスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、リサンキズマブ群が-2.6、プラセボ群が-1.4であった。

投与16週時におけるDLQIのベースラインからの変化量（MMRM, ITT）

測定時点 投与群	N	ベースライン (平均値)	来院時 (平均値)	ベースラインからの変化量			群間差（プラセボ群との比較）				
				最小二乗 平均値	[95%CI]	標準 誤差	最小二乗 平均値	[95%CI]	標準 誤差	P値 [@]	
投与16週時											
プラセボ群	58	8.3	6.8	-1.4	[-2.5, -0.2]	0.58	-1.2	[-2.9, 0.4]	0.82	0.131	
リサンキズマブ群	58	7.6	5.1	-2.6	[-3.7, -1.5]	0.58					

注：プラセボ群はPeriod Aでプラセボ投与群に割り付けられた被験者

リサンキズマブ群はPeriod Aでリサンキズマブ150 mg群に割り付けられた被験者

MMRMは投与群、来院、投与群と来院の交互作用及びベースラインの喫煙状況を固定効果とした、混合効果モデル反復測定分析であり、無構造の分散共分散構造を使用した。

@：P値及び95%CIはMMRMを用い、リサンキズマブ群とプラセボ群の比較とした。

WP-NRS

投与16週時のWP-NRSスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、リサンキズマブ群が-1.4、プラセボ群が-0.6であった。

投与16週時におけるWP-NRSのベースラインからの変化量（MMRM, ITT）

測定時点 投与群	N	ベースライン (平均値)	来院時 (平均値)	ベースラインからの変化量			群間差（プラセボ群との比較）				
				最小二乗 平均値	[95%CI]	標準 誤差	最小二乗 平均値	[95%CI]	標準 誤差	P値 [@]	
投与16週時											
プラセボ群	57	5.7	4.9	-0.6	[-1.3, 0.1]	0.33	-0.8	[-1.8, 0.1]	0.47	0.078	
リサンキズマブ群	58	4.4	3.2	-1.4	[-2.1, -0.8]	0.33					

注：プラセボ群はPeriod Aでプラセボ投与群に割り付けられた被験者

リサンキズマブ群はPeriod Aでリサンキズマブ150 mg群に割り付けられた被験者

MMRMは投与群、来院、投与群と来院の交互作用及びベースラインの喫煙状況を固定効果とした、混合効果モデル反復測定分析であり、無構造の分散共分散構造を使用した。

@：P値及び95%CIはMMRMを用い、リサンキズマブ群とプラセボ群の比較とした。

mBASDAI

ベースライン来院時にPAOと診断された被験者における投与16週時のmBASDAIのベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、リサンキズマブ群が-1.07、プラセボ群が-0.39であった。

投与16週時におけるベースライン来院時にPAOと診断された被験者のmBASDAIのベースラインからの変化量（MMRM, ITT）

測定時点 投与群	N	ベースライン (平均値)	来院時 (平均値)	ベースラインからの変化量			群間差（プラセボ群との比較）				
				最小二乗 平均値	[95%CI]	標準 誤差	最小二乗 平均値	[95%CI]	標準 誤差	P値 [@]	
投与16週時											
プラセボ群	16	5.46	4.86	-0.39	[-1.62, 0.84]	0.599	-0.68	[-2.38, 1.03]	0.832	0.424	
リサンキズマブ群	18	4.16	3.27	-1.07	[-2.21, 0.08]	0.558					

注：プラセボ群はPeriod Aでプラセボ投与群に割り付けられた被験者

リサンキズマブ群はPeriod Aでリサンキズマブ150 mg群に割り付けられた被験者

MMRMは投与群、来院、投与群と来院の交互作用及びベースラインの喫煙状況を固定効果とした、混合効果モデル反復測定分析であり、無構造の分散共分散構造を使用した。

@：P値及び95%CIはMMRMを用い、リサンキズマブ群とプラセボ群の比較とした。

<効果の持続, 耐薬性>

Period B

長期有効性評価のため, OC で解析した投与 52 週時及び 68 週時における評価項目について以下に示す。

PPPASI及びmPPPASI

投与52週時および68週時のPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量 (OC, ITT)

測定時点 投与群	N	ベースライン (平均値)	来院時 (平均値)	ベースラインからの変化量		
				最小二乗 平均値	[95%CI]	標準 誤差
投与52週時						
プラセボ/リサンキズマブ群	55	28.06	8.48	-19.37	[-21.38, -17.36]	1.016
リサンキズマブ/リサンキズマブ群	54	27.76	7.27	-20.74	[-22.78, -18.71]	1.026
投与68週時						
プラセボ/リサンキズマブ群	55	28.06	6.16	-21.77	[-23.75, -19.79]	0.998
リサンキズマブ/リサンキズマブ群	54	27.86	7.43	-20.58	[-22.58, -18.58]	1.008

注：プラセボ/リサンキズマブ群はPeriod Aでプラセボ群に割り付けられ, Period Bでリサンキズマブ150 mg投与に切り替えられた被験者

リサンキズマブ/リサンキズマブ群はPeriod Aでリサンキズマブ150 mg群に割り付けられ, Period Bでリサンキズマブ150 mg投与を継続した被験者

ベースライン値, 投与群, ベースラインの喫煙状態を用いたANCOVAモデルにより解析した。

投与52週時および68週時のPPPASI-50達成率 (OC, ITT)

測定時点 投与群	N	レスポンド	
		n (%)	[95%CI] ^S
投与52週時			
プラセボ/リサンキズマブ群	55	44 (80.0)	[69.4, 90.6]
リサンキズマブ/リサンキズマブ群	54	43 (79.6)	[68.9, 90.4]
投与68週時			
プラセボ/リサンキズマブ群	55	50 (90.9)	[83.3, 98.5]
リサンキズマブ/リサンキズマブ群	54	47 (87.0)	[78.1, 96.0]

注：プラセボ/リサンキズマブ群はPeriod Aでプラセボ群に割り付けられ, Period Bでリサンキズマブ150 mg投与に切り替えられた被験者

リサンキズマブ/リサンキズマブ群はPeriod Aでリサンキズマブ150 mg群に割り付けられ, Period Bでリサンキズマブ150 mg投与を継続した被験者

S：変化率の95%CIは二項分布の正規近似に基づく。

投与52週時および68週時のPPPASI-75達成率 (OC, ITT)

測定時点 投与群	N	レスポンド	
		n (%)	[95%CI] ^S
投与52週時			
プラセボ/リサンキズマブ群	55	26 (47.3)	[34.1, 60.5]
リサンキズマブ/リサンキズマブ群	54	34 (63.0)	[50.1, 75.8]
投与68週時			
プラセボ/リサンキズマブ群	55	38 (69.1)	[56.9, 81.3]
リサンキズマブ/リサンキズマブ群	54	31 (57.4)	[44.2, 70.6]

注：プラセボ/リサンキズマブ群はPeriod Aでプラセボ群に割り付けられ, Period Bでリサンキズマブ150 mg投与に切り替えられた被験者

リサンキズマブ/リサンキズマブ群はPeriod Aでリサンキズマブ150 mg群に割り付けられ, Period Bでリサンキズマブ150 mg投与を継続した被験者

S：変化率の95%CIは二項分布の正規近似に基づく。

投与52週時および68週時のPPPASI合計スコアのベースラインからの変化率 (OC, ITT)

測定時点 投与群	N	ベースライン (平均値)	来院時 (平均値)	ベースラインからの変化率		
				最小二乗 平均値 (%)	[95%CI]	標準 誤差
投与52週時						
プラセボ/リサンキズマブ群	55	28.06	8.48	-69.993	[-76.591, -63.396]	3.3272
リサンキズマブ/リサンキズマブ群	54	27.76	7.27	-73.956	[-80.618, -67.294]	3.3599
投与68週時						
プラセボ/リサンキズマブ群	55	28.06	6.16	-79.230	[-85.277, -73.183]	3.0497
リサンキズマブ/リサンキズマブ群	54	27.86	7.43	-75.104	[-81.210, -68.997]	3.0797

注：プラセボ/リサンキズマブ群はPeriod Aでプラセボ群に割り付けられ、Period Bでリサンキズマブ150 mg投与に切り替えられた被験者

リサンキズマブ/リサンキズマブ群はPeriod Aでリサンキズマブ150 mg群に割り付けられ、Period Bでリサンキズマブ150 mg投与を継続した被験者

変化率の95%CIは二項分布の正規近似に基づく。

投与52週時および68週時のPPPASI-90達成率 (OC, ITT)

測定時点 投与群	N	レスポンス	
		n (%)	[95%CI] [§]
投与52週時			
プラセボ/リサンキズマブ群	55	15 (27.3)	[15.5, 39.0]
リサンキズマブ/リサンキズマブ群	54	19 (35.2)	[22.4, 47.9]
投与68週時			
プラセボ/リサンキズマブ群	55	22 (40.0)	[27.1, 52.9]
リサンキズマブ/リサンキズマブ群	54	21 (38.9)	[25.9, 51.9]

注：プラセボ/リサンキズマブ群はPeriod Aでプラセボ群に割り付けられ、Period Bでリサンキズマブ150 mg投与に切り替えられた被験者

リサンキズマブ/リサンキズマブ群はPeriod Aでリサンキズマブ150 mg群に割り付けられ、Period Bでリサンキズマブ150 mg投与を継続した被験者

§：変化率の95%CIは二項分布の正規近似に基づく。

投与52週時および68週時のPPPASI-100達成率 (OC, ITT)

測定時点 投与群	N	レスポンス	
		n (%)	[95%CI] [§]
投与52週時			
プラセボ/リサンキズマブ群	55	1 (1.8)	[0.0, 5.3]
リサンキズマブ/リサンキズマブ群	54	4 (7.4)	[0.4, 14.4]
投与68週時			
プラセボ/リサンキズマブ群	55	7 (12.7)	[3.9, 21.5]
リサンキズマブ/リサンキズマブ群	54	3 (5.6)	[0.0, 11.7]

注：プラセボ/リサンキズマブ群はPeriod Aでプラセボ群に割り付けられ、Period Bでリサンキズマブ150 mg投与に切り替えられた被験者

リサンキズマブ/リサンキズマブ群はPeriod Aでリサンキズマブ150 mg群に割り付けられ、Period Bでリサンキズマブ150 mg投与を継続した被験者

§：変化率の95%CIは二項分布の正規近似に基づく。

投与52週時および68週時のmPPPASI-Method 1合計スコアのベースラインからの変化量 (OC, ITT)

測定時点 投与群	N	ベースライン (平均値)	来院時 (平均値)	ベースラインからの変化量		
				最小二乗 平均値	[95%CI]	標準 誤差
投与52週時						
プラセボ/リサンキズマブ群	55	28.15	8.82	-18.95	[-21.10, -16.80]	1.086
リサンキズマブ/リサンキズマブ群	53	17.30	7.92	-19.87	[-22.07, -17.67]	1.108
投与68週時						
プラセボ/リサンキズマブ群	55	28.15	6.41	-21.50	[-23.57, -19.44]	1.042
リサンキズマブ/リサンキズマブ群	53	27.53	7.98	-19.84	[-21.95, -17.73]	1.063

注：プラセボ/リサンキズマブ群はPeriod Aでプラセボ群に割り付けられ、Period Bでリサンキズマブ150 mg投与に切り替えられた被験者
 リサンキズマブ/リサンキズマブ群はPeriod Aでリサンキズマブ150 mg群に割り付けられ、Period Bでリサンキズマブ150 mg投与を継続した被験者
 ベースライン値、投与群、ベースラインの喫煙状態を用いたANCOVAモデルにより解析した。

投与52週時および68週時のmPPPASI-Method 2合計スコアのベースラインからの変化量 (OC, ITT)

測定時点 投与群	N	ベースライン (平均値)	来院時 (平均値)	ベースラインからの変化量		
				最小二乗 平均値	[95%CI]	標準 誤差
投与52週時						
プラセボ/リサンキズマブ群	55	32.47	9.92	-22.17	[-24.72, -19.62]	1.284
リサンキズマブ/リサンキズマブ群	53	31.68	8.98	-23.20	[-25.80, -20.60]	1.310
投与68週時						
プラセボ/リサンキズマブ群	55	32.47	7.23	-25.02	[-27.43, -22.60]	1.218
リサンキズマブ/リサンキズマブ群	53	31.92	8.84	-23.37	[-25.83, -20.90]	1.243

注：プラセボ/リサンキズマブ群はPeriod Aでプラセボ群に割り付けられ、Period Bでリサンキズマブ150 mg投与に切り替えられた被験者
 リサンキズマブ/リサンキズマブ群はPeriod Aでリサンキズマブ150 mg群に割り付けられ、Period Bでリサンキズマブ150 mg投与を継続した被験者
 ベースライン値、投与群、ベースラインの喫煙状態を用いたANCOVAモデルにより解析した。

PPSI

投与52週時および68週時のPPSI合計スコアのベースラインからの変化量 (OC, ITT)

測定時点 投与群	N	ベースライン (平均値)	来院時 (平均値)	ベースラインからの変化量		
				最小二乗 平均値	[95%CI]	標準 誤差
投与52週時						
プラセボ/リサンキズマブ群	55	8.8	3.8	-4.9	[-5.5, -4.3]	0.28
リサンキズマブ/リサンキズマブ群	54	8.7	3.3	-5.5	[-6.1, -4.9]	0.28
投与68週時						
プラセボ/リサンキズマブ群	55	8.8	3.1	-5.7	[-6.3, -5.1]	0.33
リサンキズマブ/リサンキズマブ群	54	8.7	3.2	-5.6	[-6.2, -4.9]	0.33

注：プラセボ/リサンキズマブ群はPeriod Aでプラセボ群に割り付けられ、Period Bでリサンキズマブ150 mg投与に切り替えられた被験者
 リサンキズマブ/リサンキズマブ群はPeriod Aでリサンキズマブ150 mg群に割り付けられ、Period Bでリサンキズマブ150 mg投与を継続した被験者
 ベースライン値、投与群、ベースラインの喫煙状態を用いたANCOVAモデルにより解析した。

PGA

投与52週時および68週時のPGA 0/1達成率 (OC, ITT)

測定時点 投与群	N	レスポンス	
		n (%)	[95%CI] [§]
投与52週時			
プラセボ/リサンキズマブ群	55	11 (20.0)	[9.4, 30.6]
リサンキズマブ/リサンキズマブ群	54	18 (33.3)	[20.8, 45.9]
投与68週時			
プラセボ/リサンキズマブ群	55	23 (41.8)	[28.8, 54.9]
リサンキズマブ/リサンキズマブ群	54	23 (42.6)	[29.4, 55.8]

注：プラセボ/リサンキズマブ群はPeriod Aでプラセボ群に割り付けられ、Period Bでリサンキズマブ150 mg投与に切り替えられた被験者

リサンキズマブ/リサンキズマブ群はPeriod Aでリサンキズマブ150 mg群に割り付けられ、Period Bでリサンキズマブ150 mg投与を継続した被験者

§：変化率の95%CIは二項分布の正規近似に基づく。

DLQI

投与52週時および68週時のDLQIのベースラインからの変化量 (OC, ITT)

測定時点 投与群	N	ベースライン (平均値)	来院時 (平均値)	ベースラインからの変化量		
				最小二乗 平均値	[95%CI]	標準 誤差
投与52週時						
プラセボ/リサンキズマブ群	55	8.4	3.7	-4.5	[-5.5, -3.6]	0.47
リサンキズマブ/リサンキズマブ群	52	7.9	2.7	-5.4	[-6.4, -4.5]	0.48
投与68週時						
プラセボ/リサンキズマブ群	55	8.4	3.3	-4.8	[-5.6, -3.9]	0.42
リサンキズマブ/リサンキズマブ群	52	7.6	2.2	-5.8	[-6.7, -5.0]	0.44

注：プラセボ/リサンキズマブ群はPeriod Aでプラセボ群に割り付けられ、Period Bでリサンキズマブ150 mg投与に切り替えられた被験者

リサンキズマブ/リサンキズマブ群はPeriod Aでリサンキズマブ150 mg群に割り付けられ、Period Bでリサンキズマブ150 mg投与を継続した被験者

ベースライン値、投与群、ベースラインの喫煙状態を用いたANCOVAモデルにより解析した。

WP-NRS

投与52週時および68週時のWP-NRSのベースラインからの変化量 (OC, ITT)

測定時点 投与群	N	ベースライン (平均値)	来院時 (平均値)	ベースラインからの変化量		
				最小二乗 平均値	[95%CI]	標準 誤差
投与52週時						
プラセボ/リサンキズマブ群	54	5.9	2.6	-2.9	[-3.6, -2.2]	0.33
リサンキズマブ/リサンキズマブ群	52	4.6	2.0	-3.1	[-3.8, -2.4]	0.34
投与68週時						
プラセボ/リサンキズマブ群	54	5.9	2.6	-2.8	[-3.6, -2.1]	0.36
リサンキズマブ/リサンキズマブ群	52	4.5	1.8	-3.3	[-4.0, -2.5]	0.36

注：プラセボ/リサンキズマブ群はPeriod Aでプラセボ群に割り付けられ、Period Bでリサンキズマブ150 mg投与に切り替えられた被験者

リサンキズマブ/リサンキズマブ群はPeriod Aでリサンキズマブ150 mg群に割り付けられ、Period Bでリサンキズマブ150 mg投与を継続した被験者

ベースライン値、投与群、ベースラインの喫煙状態を用いたANCOVAモデルにより解析した。

mBASDAI

ベースライン来院時にPAOと診断された被験者における投与52週時および68週時のmBASDAIのベースラインからの変化量 (OC, ITT)

測定時点 投与群	N	ベースライン (平均値)	来院時 (平均値)	ベースラインからの変化量		
				最小二乗 平均値	[95%CI]	標準 誤差
投与52週時						
プラセボ/リサンキズマブ群	16	5.46	3.13	-2.30	[-3.49, -1.10]	0.585
リサンキズマブ/リサンキズマブ群	18	4.16	3.48	-0.78	[-1.88, 0.33]	0.541
投与68週時						
プラセボ/リサンキズマブ群	16	5.46	2.95	-2.46	[-3.58, -1.35]	0.545
リサンキズマブ/リサンキズマブ群	17	4.27	3.28	-1.04	[-2.11, 0.03]	0.523

注：プラセボ/リサンキズマブ群はPeriod Aでプラセボ群に割り付けられ、Period Bでリサンキズマブ150 mg投与に切り替えられた被験者

リサンキズマブ/リサンキズマブ群はPeriod Aでリサンキズマブ150 mg群に割り付けられ、Period Bでリサンキズマブ150 mg投与を継続した被験者

ベースライン値、投与群、ベースラインの喫煙状態を用いたANCOVAモデルにより解析した。

安全性

Period A (プラセボ対照期間)

有害事象は、リサンキズマブ群で52.5% (32/61例)、プラセボ群で51.7% (30/58例)に認められた。主なものはリサンキズマブ群では上咽頭炎8.2% (5/61例)、発熱、湿疹各3.3% (2/61例)、プラセボ群では掌蹠膿疱症6.9% (4/58例)、発熱、関節痛、湿疹、皮脂欠乏性湿疹各5.2% (3/58例)等であった。

治験薬と因果関係のある有害事象(副作用)は、リサンキズマブ群では6.6% (4/61例)、プラセボ群では8.6% (5/58例)に認められた。内訳はリサンキズマブ群では肝機能異常、帯状疱疹、上咽頭炎、癩風、上気道の炎症各1例(1.6%)、プラセボ群では掌蹠膿疱症2例(3.4%)、齧蝕、蜂巣炎、腎盂腎炎、皮膚炎各1例(1.7%)であった。

重篤な有害事象はリサンキズマブ群では3.3% (2/61例)、プラセボ群では3.4% (2/58例)に認められ、その内訳はリサンキズマブ群では胆管炎、帯状疱疹各1例、プラセボ群ではうっ血性心不全、腎盂腎炎各1例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、リサンキズマブ群で3.3% (2/61例)に認められた。内訳は手首関節骨折、掌蹠膿疱症、丘疹性皮膚疹各1例であり、いずれも治験薬との因果関係は認められなかった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。

COVID-19関連の有害事象が、両群各1例に発現したが、いずれも軽度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。

臨床検査値、身体診察所見

血液学的検査では臨床的に意義のある変動は認められなかった。

血液生化学的検査では、プラセボ群で1例にGrade 3の基準に該当するγ-グルタミルトランスフェラーゼ高値が認められたが、治験薬の投与の中止には至らなかった。

肝機能検査において臨床的に重要な肝機能検査値の基準に該当した被験者がプラセボ群では4例に認められた。

バイタルサインに臨床的な意義のある傾向は認められなかった。

全リサンキズマブ投与集団 (長期投与)

全リサンキズマブ投与集団での有害事象の発現割合は75.6% (90/119例)であった。主なもの(発現割合が5%以上)は発熱21.8% (26/119例)、上咽頭炎9.2% (11/119例)、湿疹7.6% (9/119例)、背部痛及び接触皮膚炎各5.9% (7/119例)、齧蝕及び歯周炎各5.0% (6/119例)であった。

治験薬と因果関係がある有害事象(副作用)は11.8% (14/119例)に認められた。内訳は腹痛、投与部位そう痒感、注射部位内出血、注射部位反応、アルコール性肝疾患、肝機能異常、結膜炎、膀胱炎、帯状疱疹、上咽頭炎、癩風、膿感染、膿疱性骨関節炎、下咽頭癌、上気道の炎症各1例(0.8%)であった。

重篤な有害事象は4.2% (5/119 例) に認められ、その内訳は白内障、胆管炎、带状疱疹、肝細胞癌、下咽頭癌、慢性好酸球性副鼻腔炎各1例 (0.8%) であり、带状疱疹及び下咽頭癌は治験責任 (分担) 医師により治験薬と関連ありと判断された。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、4.2% (5/119 例) であった。内訳はアルコール性肝炎、手首関節骨折、肝細胞癌、掌蹠膿疱症、膿疱性乾癬、丘疹性皮疹各1例 (0.8%) であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

アルコール性肝炎及び膿疱性乾癬以外の事象は治験薬の投与中止後に回復した。

死亡に至った有害事象は認められなかった。

COVID-19 関連の有害事象は2例に発現した。1例は、軽度でリサンキズマブの投与が中断されたが (COVID-19 のため予定の投与を受けられず)、発現後14日で回復した。残り1例は、中等度で発現後11日で回復し、リサンキズマブの投与の変更はなかった。

臨床検査値, 身体診察所見

血液学的検査では臨床的に意義のある変動は認められなかった。

投与68週データカットオフ日までに、リサンキズマブ/リサンキズマブ群の1例に、追跡期間中の最終投与後78日に臨床的に重要な血液学的検査値のGrade3の基準に該当するリンパ球数減少が認められた。

血液生化学的検査ではデータカットオフ日までに、Period Bでプラセボ/リサンキズマブ群の1例で、治験薬の投与開始後392日及び442日 (追跡調査来院日) にGrade3の基準に該当するカリウム低値、治験薬の投与開始後474日 (追跡調査来院日) にGrade3の基準に該当するγ-グルタミルトランスフェラーゼ高値が認められたが、治験責任 (分担) 医師により治験薬と関連なしと判断され、投与の中断又は中止には至らなかった。

肝機能検査ではPeriod Bで、Period Aのプラセボ投与期間中にGrade1のALT及びASTの増加が認められたプラセボ/リサンキズマブ群の1例で、治験薬の投与開始後141日及び148日にそれぞれGrade2 (ULNの3倍以上5倍未満) のALT増加及びAST増加が認められ、投与中止に至った。また、リサンキズマブ/リサンキズマブ群の1例に治験薬の投与開始後226日及び275日にGrade2のALT増加が認められたが、投与の変更はなかった。

プラセボ/リサンキズマブ群の2例では、治験薬の投与開始前からデータカットオフ日間の最終測定時点の間にALP高値 (ULNの1.5倍以上3倍未満) が複数回認められたが、いずれの被験者もALT, AST又はビリルビンの増加はなく、肝関連の有害事象は認められなかった。

バイタルサインに臨床的な意義のある傾向は認められなかった。

薬物動態

本試験開始時からリサンキズマブを投与された被験者では、リサンキズマブの血清中トラフ濃度の幾何平均値は、投与16週時で2.62 µg/mL、投与28週時で2.68 µg/mLであり、予想されたとおり投与16週時に定常状態に到達した。最初にプラセボの投与を受け、投与16週時にリサンキズマブに切り替えた被験者では、投与28週時 (投与20週時のリサンキズマブ2回目投与の8週後) で血清中濃度の幾何平均値は5.41 µg/mLであった。

血清中リサンキズマブ濃度 (µg/mL)

	幾何平均値 (算術平均, %CV) [N]		
	Period A 二重盲検期		Period B リサンキズマブ 150 mg 皮下投与
二重盲検期 (Period A) の投与レジメン	投与4週時	投与16週時	投与28週時
リサンキズマブ 150 mg 皮下投与	8.17 (8.90, 39) [58]	2.62 (3.1, 54) [60]	2.68 (3.2, 66) [57]
プラセボ	NA	NA	5.41 (6.0, 47) [58]

免疫原性

Period Aでリサンキズマブを投与された被験者において、投与に起因するADA及びNAbの発現割合はそれぞれ5% (3/60例) 及び2% (1/60例) であった。投与28週時までにリサンキズマブを1回以上投与された被験者において、TE-ADAの発現割合はリサンキズマブ/リサンキズマブ群で8.3% (5/60例)、プラセボ/リサンキズマブ群で3.4% (2/58例) であり、そのうち NAbの発現は、リサンキズマブ/リサンキズマブ群で1例に認められ、プラセボ/リサンキズマブ群では認められなかった。

TE-ADA が最初に発現するまでの時間は 11 から 28 週の範囲であり、ADA の抗体価は来院時を通して 10 から 303 の範囲であった。また、投与 68 週時までに ADA はリサンキズマブ/リサンキズマブ群で 11.7% (7/60 例)、プラセボ/リサンキズマブ群で 8.6% (5/58 例) で認められ、NAb の発現は、そのうちリサンキズマブ/リサンキズマブ群で 6 例、プラセボ/リサンキズマブ群で 2 例に認められた。

- 42) 社内資料：掌蹠膿疱症患者第III相試験 (M19-135試験) [承認時評価資料]
 43) 社内資料：掌蹠膿疱症患者第III相試験 (2023年5月25日承認, CTD2.7.2.2)

<クローン病>

⑧M16-006 試験：国際共同第 III 相臨床試験（外国人及び日本人データ）¹⁸⁾

試験概要

目的	中等症から重症の活動性クローン病患者を対象に、導入療法としてのリサンキズマブの有効性及び安全性をプラセボと比較して評価する
試験デザイン	第 III 相, 多施設共同, 国際共同 (39 ヶ国), ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照試験
対象	中等症から重症の活動性クローン病患者 931 例 (日本人 75 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上 80 歳以下の男女 ・ ベースラインの 3 ヶ月以上前にクローン病の確定診断を受けている ・ 16 歳以上 18 歳未満で Tanner stage 5 の定義に該当する者 ・ ベースライン時のクローン病活動度指数 (以下「CDAI」) が 220 以上 450 以下 ・ 粘膜炎症の内視鏡的所見においてベースライン時の Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (以下「SES-CD」) が 3 以上 (最大 85 例まで) ・ 小腸大腸型病変若しくは大腸型病変の場合は SES-CD が 6 以上, ・ 病変が回腸に限局している場合は SES-CD が 4 以上であり、かつ、平均 1 日排便回数 (以下「SF」) が 4 回以上及び/又は平均 1 日腹痛 (以下「AP」) スコアが 2 以上の者
試験方法	<p>本試験は、生物学的製剤による前治療で効果不十分又は不耐容であった被験者 (Bio-IR) 及び生物学的製剤以外による前治療で効果不十分又は不耐容であった被験者 (non Bio-IR) を本試験に組み入れた。</p> <p>試験期間は最大 49 週間とし、最大 35 日のスクリーニング期間、12 週導入療法期、投与 12 週時に臨床的改善*を達成しなかった被験者における追加の 12 週間の導入療法期 2、及び治験薬最終投与から 140 日間の追跡調査期とした。</p> <p>12 週導入療法期では、931 例 (リサンキズマブ 600 mg IV 群 373 例, 1200 mg IV 群 372 例, プラセボ群 186 例) がランダム化され、治験薬を投与された。</p> <p>* 臨床的改善: 平均 1 日 SF が 30%以上減少及び/又は平均 1 日 AP スコアが 30%以上減少、かついずれもベースラインよりも悪化していない</p> <p><u>12 週導入療法期:</u> 盲検下でリサンキズマブ 1200 mg 又はリサンキズマブ 600 mg を投与 0, 4 及び 8 週時に IV 投与した。投与 12 週時に臨床的改善を達成したすべての被験者が M16-000 試験への組入れに適格となった。</p>

	<p>導入療法期 2 : 投与 12 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者は、盲検下で導入療法期 2 (投与 12, 16 及び 20 週時の追加 Visit, 並びに臨床的改善評価のための投与 24 週時 Visit) へ移行した. 盲検下でリサンキズマブ 1200 mg を投与 12, 16 及び 20 週時に IV 投与した. 又は、盲検下でリサンキズマブ 360 mg 又は 180 mg を投与 12 及び 20 週時に皮下 (以下「SC」) 投与した.</p>
<p>解析方法</p>	<p>有効性 : Co-primary endpoints について、intent-to-treat (以下「ITT」) 1A 解析対象集団 (12 週導入療法期の ITT 解析対象集団のうち、ベースラインの SES-CD が 6 以上 [病変が回腸に局限している場合は SES-CD が 4 以上] の被験者) において、リサンキズマブ 600 mg IV 群及び 1200 mg IV 群の各群とプラセボ群間で、ランダム化時の層別因子 (過去に無効であった生物学的製剤の数 [0, 1, 1 超] 及びベースラインのステロイド使用の有無 [はい, いいえ]) で調整した Cochran-Mantel-Haenszel (以下「CMH」) 検定を用いて解析した. 投与群間差の両側 95% 信頼区間を CMH に基づき算出した. 有効性の co-primary endpoints では、補足的な解析として欠測値を補完しない as observed (AO) データを用いた CMH 検定を実施した. この解析は ITT1A 解析対象集団を用いて実施した.</p> <p>連続変数で表される反復測定した有効性の副次評価項目は、一般的に、反復測定混合効果モデル (以下「MMRM」) を用いて解析した. このモデルには、投与群, Visit, Visit と投与群の交互作用, 及びランダム化時の層別因子を固定効果 (カテゴリー変数), ベースライン値を固定共変量 (連続変数) として含めた.</p> <p>MMRM 解析は主に推測目的とみなした. 連続変数で表される有効性の副次評価項目のうち治験薬投与後では 1 時点でのみ収集すると規定された項目については、コロナウイルス感染症 (COVID-19) による欠測データに多重補完法 (MI) を用いた共分散分析を用いて解析した (ANCOVA-C).</p> <p>カテゴリー変数で表される有効性の副次評価項目は、排液性瘻孔及びクローン病関連の入院についての評価項目を除いて、層別因子 (過去に無効であった生物学的製剤の数 [0, 1, 1 超] 及びベースラインのステロイド使用の有無 [はい, いいえ]) で調整した CMH 検定を用いて解析した. CMH を用いてリサンキズマブ各群とプラセボ群の投与群間差の両側 95% 信頼区間を算出した. 「ベースライン時に排液性瘻孔を有していた被験者のうち、投与 12 週時の排液性瘻孔なしの達成」及び「投与 12 週時までのクローン病関連の入院の発生」の評価項目は、カイ二乗検定 (又は分割表において 20% 以上のセルで期待度数が 5 未満となる場合にはフィッシャーの正確確率検定) を用いて解析した.</p> <p>Co-primary endpoints の両評価項目におけるリサンキズマブ各群とプラセボ群の投与群間差の多重比較は、試験全体での第一種の過誤率を $\alpha=0.05$ (両側) に制御するため、有意水準を $\alpha=0.025$ (両側) として、graphical multiple testing procedure により検定した. また、co-primary endpoints 及び順位付けされた副次評価項目におけるリサンキズマブの両投与群の評価は、試験全体での第一種の過誤率を $\alpha=0.05$ (両側) に厳密に制御した. 検定は、仮説検定の順序に従い、co-primary endpoints, 次いで規定した順序に従い順位付けされた副次評価項目の順に実施し、リサンキズマブ各群とプラセボ群の比較で有意水準を $\alpha=0.025$ (両側) として co-primary endpoints の各評価項目の検定から開始した. Co-primary endpoints の両評価項目が有意となった場合、順位付けされた副次評価項目の検定を実施した.</p> <p>薬物動態及び免疫原性 : 各評価時点の血清中リサンキズマブ濃度を、投与群ごとに記述統計量を用いて要約した. 更に、ADA の発現率をコホート別及び Visit 別に要約した. 各 Visit の ADA の抗体価を、被験者ごとに表に示した.</p>

	<p>安全性： 安全性解析は、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者を含む安全性解析対象集団を用いて実施した。有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象の発現割合、バイタルサインの変化量、身体検査結果、臨床検査値等を評価した。</p>
<p>有効性 主要評価項目</p>	<p>米国以外</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与12週時の臨床的寛解*を達成した被験者の割合 ・投与12週時の内視鏡的改善**を達成した被験者の割合 <p>米国</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与12週時の CDAI に基づく臨床的寛解（以下「臨床的 CDAI 寛解」）***を達成した被験者の割合 ・投与12週時の内視鏡的改善を達成した被験者の割合 <p>*臨床的寛解：平均1日 SF が2.8回以下でベースラインより悪化していない、かつ平均1日 AP スコアが1以下でベースラインより悪化していない</p> <p>**内視鏡的改善：中央判定の評価者によるスコア判定で SES-CD がベースラインから50%超減少（病変が回腸に限局している被験者でベースラインの SES-CD が4の場合、ベースラインからの減少が2以上）</p> <p>***臨床的 CDAI 寛解：CDAI スコアが150未満</p>
<p>有効性 副次評価項目</p>	<p>米国以外</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与12週時の臨床的 CDAI 寛解を達成した被験者の割合 ・投与4週時の CDAI に基づく臨床的改善（以下「臨床的 CDAI 改善」）を達成した被験者の割合 ・投与4週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合 ・投与12週時の臨床的 CDAI 改善を達成した被験者の割合 ・投与12週時の慢性疾患治療-疲労の機能評価（以下「FACIT-F」）のベースラインからの平均変化量 ・投与12週時の炎症性腸疾患質問票（以下「IBDQ」）トータルスコアのベースラインからの平均変化量 ・投与12週時の高度臨床的改善かつ内視鏡的改善を達成した被験者の割合 ・投与12週時の内視鏡的寛解を達成した被験者の割合 ・投与4週時の高度臨床的改善を達成した被験者の割合 ・投与12週時の内視鏡的治癒（潰瘍が治癒した状態）を達成した被験者の割合 ・投与12週時の高度臨床的改善を達成した被験者の割合 ・ベースライン時にいずれかの腸管外合併症（以下「EIMs」）を有していた被験者のうち投与12週時の EIMs の消失を達成した被験者の割合 ・投与12週時までのクローン病関連で入院した被験者の割合 ・ベースライン時に排液性瘻孔を有していた被験者のうち、投与12週時の排液性瘻孔なしを達成した被験者の割合 ・投与12週時のクローン病患者の仕事の生産性及び活動障害に関する質問票（以下「WPAI-CD」）総労働損失のベースラインからの変化量 ・投与12週時の SF-36 健康調査票（以下「SF-36」）身体的側面の生活の質（以下「QoL」）サマリー（PCS）スコアのベースラインからの変化量 <p>米国</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与12週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合 ・投与4週時の臨床的 CDAI 改善を達成した被験者の割合 ・投与12週時の臨床的 CDAI 改善を達成した被験者の割合 ・投与12週時の FACIT-F のベースラインからの平均変化量 ・投与4週時の臨床的 CDAI 寛解を達成した被験者の割合 ・投与12週時の臨床的 CDAI 改善かつ内視鏡的改善を達成した被験者の割合 ・投与12週時の SF 寛解を達成した被験者の割合 ・投与12週時の AP 寛解を達成した被験者の割合 ・投与12週時の内視鏡的寛解を達成した被験者の割合 ・投与4週時の高度臨床的改善を達成した被験者の割合 ・投与12週時の内視鏡的治癒（潰瘍が治癒した状態）を達成した被験者の割合 ・投与12週時の高度臨床的改善を達成した被験者の割合 ・ベースライン時にいずれかの EIMs を有していた被験者のうち、投与12週時の EIMs の消失を達成した被験者の割合 ・投与12週時までのクローン病関連で入院した被験者の割合

	・ベースライン時に排液性瘻孔を有していた被験者のうち、投与 12 週時の排液性瘻孔なしを達成した被験者の割合
安全性評価項目	有害事象、バイタルサイン、身体検査、臨床検査値
薬物動態及び免疫原性評価項目	・血清中リサンキズマブ濃度 ・免疫原性：リサンキズマブに対する ADA 及び NAb

【結果】

12 週導入療法期

931 例（リサンキズマブ 600 mg IV 群 373 例，1200 mg IV 群 372 例，プラセボ群 186 例）がランダム化され，治験薬を投与された。このうち，投与 12 週時までの治験薬の投与を完了した被験者の割合は，リサンキズマブ 600 mg IV 群 97.9%，1200 mg IV 群 98.4%，プラセボ群 87.6%であった。

導入療法期 2

投与 12 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者のうち，12 週導入療法期にリサンキズマブ IV 投与を受けた被験者を，リサンキズマブ 1200 mg IV 群，360 mg SC 群及び 180 mg SC 群のいずれかに 1:1:1 の比でランダム化し，12 週導入療法期にプラセボ投与を受けた被験者はリサンキズマブ 1200 mg IV 投与を受けた。278 例が組み入れられ，リサンキズマブ 180 mg SC 群 67 例，360 mg SC 群 68 例，1200 mg IV 群 67 例がランダム化され，76 例はランダム化されずに，プラセボ/リサンキズマブ 1200 mg IV 群に割り付けられ，治験薬を投与された。

有効性

<主要評価項目>

リサンキズマブ 600 mg IV 群及び 1200 mg IV 群で，プラセボ群と比較したとき，米国以外の co-primary endpoints である投与 12 週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善，米国の co-primary endpoints である投与 12 週時の臨床的 CDAI 寛解及び内視鏡的改善のいずれもが達成された。投与 12 週時の臨床的寛解（米国以外）又は臨床的 CDAI 寛解（米国）を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ 600 mg IV 群（臨床的寛解 43.5%，臨床的 CDAI 寛解 45.2%，以下同順），1200 mg IV 群（41.0%，41.6%）及びプラセボ群（21.7%，24.6%）であった。投与 12 週時の内視鏡的改善を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ 600 mg IV 群（40.3%），1200 mg IV 群（32.1%）及びプラセボ群（12.0%）であった。投与 12 週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善が得られた被験者の割合に関して，リサンキズマブ 600 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された（ $P < 0.001$ ）。

Co-primary endpoints (ITT1A)

評価項目 ^a	投与群	例数	推定値 [95%CI]	群間差 (リサンキズマブ-プラセボ)	
				推定値 [95%CI] ^b	P 値
投与 12 週時の臨床的寛解達成割合 (%)					
プラセボ群		175	21.7 [15.6, 27.8]		
リサンキズマブ 600 mg IV 群		336	43.5 [38.2, 48.8]	21.9 [13.8, 29.9]	<0.001***
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		339	41.0 [35.8, 46.2]	18.8 [10.8, 26.8]	<0.001***
投与 12 週時の内視鏡的改善達成割合 (%)					
プラセボ群		175	12.0 [7.2, 16.8]		
リサンキズマブ 600 mg IV 群		336	40.3 [35.0, 45.6]	28.3 [21.2, 35.4]	<0.001***
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		339	32.1 [27.1, 37.1]	20.3 [13.6, 27.1]	<0.001***

評価項目 ^a	投与群	例数	推定値 [95%CI]	群間差 (リサンキズマブ-プラセボ)	
				推定値 [95%CI] ^b	P 値
投与 12 週時の臨床的 CDAI 寛解達成割合 (%)					
プラセボ群		175	24.6 [18.2, 31.0]		
リサンキズマブ 600 mg IV 群		336	45.2 [39.9, 50.5]	20.7 [12.4, 29.0]	<0.001***
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		339	41.6 [36.3, 46.8]	16.7 [8.5, 24.9]	<0.001***

Note : ITT1A 集団には、12 週間の導入期間中に治験薬を少なくとも 1 回投与され、ベースラインで SES-CD が 6 以上 (病変が回腸に限局している場合は 4 以上) の無作為化された被験者を含む。

a : CD 関連入院及び排液性瘻孔の評価項目を除き、コロナウイルス感染症 (COVID-19) による欠測データに多重補完法を用いた共分散分析を、連続変数で表される評価項目は反復測定混合効果モデルを用いた。

b : 連続変数で表される評価項目は、反復測定混合効果モデルを用いた。95%CI は CD 関連入院及び排液性瘻孔の評価項目を除き、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用い、CD 関連入院及び排液性瘻孔の評価項目はカイ二乗検定またはフィッシャーの正確確率検定を用いた。

*P 値 ≤ 0.05; **P 値 ≤ 0.01; ***P 値 < 0.001.

<副次評価項目>

第一種の過誤率を制御した副次評価項目のほとんど (粘膜炎症の減少、クローン病の徴候及び症状の消失、QoL 関連の評価項目の改善並びにクローン病関連の入院の減少を含む) について、リサンキズマブ各群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた。全体として、リサンキズマブ 600 mg IV 群と 1200 mg IV 群で数値的に同様の結果であった。

副次評価項目の結果要約 (ITT1A)

評価項目 ^a	投与群	N	推定値 [95%CI]	群間差 (リサンキズマブ-プラセボ)	
				推定値 [95%CI] ^b	P 値
投与 4 週時の臨床的 CDAI 改善 (%)					
プラセボ群		175	25.2 [18.7, 31.6]		
リサンキズマブ 600 mg IV 群		336	40.8 [35.5, 46.0]	15.4 [7.2, 23.7]	<0.001***
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		339	37.2 [32.0, 42.3]	11.2 [3.1, 19.2]	0.007**
投与 4 週時の臨床的寛解 (%)					
プラセボ群		175	9.1 [4.9, 13.4]		
リサンキズマブ 600 mg IV 群		336	21.0 [16.6, 25.3]	11.5 [5.4, 17.5]	<0.001***
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		339	21.2 [16.9, 25.6]	11.7 [5.7, 17.8]	<0.001***
投与 12 週時の臨床的 CDAI 改善 (%)					
プラセボ群		175	36.7 [29.6, 43.9]		
リサンキズマブ 600 mg IV 群		336	59.7 [54.5, 65.0]	23.1 [14.2, 31.9]	<0.001***
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		339	64.9 [59.8, 70.0]	27.7 [19.0, 36.4]	<0.001***
投与 12 週時の FACIT F 機能評価のベースラインからの変化量					
プラセボ群		134	6.0 [4.4, 7.7]		
リサンキズマブ 600 mg IV 群		302	11.2 [10.1, 12.4]	5.2 [3.2, 7.2]	<0.001***
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		310	10.1 [9.0, 11.3]	4.1 [2.1, 6.1]	<0.001***
投与 12 週時の IBDQ 総スコア					
プラセボ群		134	23.6 [18.2, 28.9]		
リサンキズマブ 600 mg IV 群		302	44.3 [40.6, 48.0]	20.7 [14.3, 27.1]	<0.001***
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		310	43.0 [39.4, 46.6]	19.4 [13.1, 25.8]	<0.001***
投与 12 週時の高度臨床的改善かつ内視鏡的改善を達成した被験者 (%)					
プラセボ群		175	8.0 [4.0, 12.0]		
リサンキズマブ 600 mg IV 群		336	30.9 [25.9, 35.8]	23.2 [16.8, 29.6]	<0.001***
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		339	23.2 [18.7, 27.8]	15.2 [9.3, 21.2]	<0.001***

評価項目 ^a	投与群	N	推定値 [95%CI]	群間差 (リサンキズマブ-プラセボ)	
				推定値 [95%CI] ^b	P 値
投与 12 週時の内視鏡的寛解 (%)					
プラセボ群		175	9.1 [4.9, 13.4]		
リサンキズマブ 600 mg IV 群		336	24.2 [19.6, 28.7]	15.1 [9.0, 21.2]	<0.001***
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		339	23.9 [19.4, 28.5]	15.4 [9.4, 21.4]	<0.001***
投与 4 週時の高度臨床的改善 (%)					
プラセボ群		175	31.0 [24.1, 37.9]		
リサンキズマブ 600 mg IV 群		336	46.0 [40.7, 51.3]	14.9 [6.2, 23.5]	0.001**
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		339	43.4 [38.1, 48.6]	11.8 [3.2, 20.3]	0.007**
投与 12 週時の内視鏡的治癒 (%)					
プラセボ群		173	7.6 [3.6, 11.5]		
リサンキズマブ 600 mg IV 群		336	21.0 [16.6, 25.4]	13.7 [7.9, 19.5]	<0.001***
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		338	16.4 [12.4, 20.3]	9.1 [3.7, 14.5]	0.001**
投与 12 週時の高度臨床的改善 (%)					
プラセボ群		175	41.9 [34.6, 49.3]		
リサンキズマブ 600 mg IV 群		336	62.8 [57.6, 68.0]	21.0 [12.2, 29.9]	<0.001***
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		339	64.3 [59.2, 69.4]	21.6 [12.8, 30.4]	<0.001***
ベースライン時にいずれかの EIMs を有していた被験者で投与 12 週時に EIMs の消失を達成した被験者 (%)					
プラセボ群		64	20.5 [10.5, 30.4]		
リサンキズマブ 600 mg IV 群		140	38.1 [30.0, 46.1]	14.6 [2.1, 27.0]	0.022*
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		158	43.7 [35.9, 51.4]	23.7 [11.1, 36.3]	<0.001***
投与 12 週時までにはクローン病関連で入院した被験者 (%)					
プラセボ群		175	12.0 [7.2, 16.8]		
リサンキズマブ 600 mg IV 群		336	3.3 [1.4, 5.2]	-8.7 [-13.9, -3.5]	<0.001***
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		339	1.8 [0.4, 3.2]	-10.2 [-15.2, -5.2]	<0.001***
ベースライン時に排液性瘻孔を有していた被験者で投与 12 週時に排液性瘻孔なしを達成した被験者 (%)					
プラセボ群		9	22.2 [0.0, 49.4]		
リサンキズマブ 600 mg IV 群		18	27.8 [7.1, 48.5]	5.6 [-28.6, 39.7]	1.000
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		24	29.2 [11.0, 47.4]	6.9 [-25.7, 39.6]	1.000
投与 12 週時の WPAI-CD 総労働損失のベースラインからの変化量					
プラセボ群		65	-8.344 [-15.351, -1.338]		
リサンキズマブ 600 mg IV 群		156	-17.930 [-22.539, -13.321]	-9.586 [-17.890, -1.282]	0.024*
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		162	-20.485 [-25.029, -15.942]	-12.141 [-20.390, -3.892]	0.004**
投与 12 週時の SF-36 身体的側面の生活の質サマリースコアのベースラインからの変化量					
プラセボ群		134	5.482 [4.307, 6.656]		
リサンキズマブ 600 mg IV 群		302	8.394 [7.588, 9.200]	2.913 [1.512, 4.313]	<0.001***
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		309	8.756 [7.957, 9.555]	3.275 [1.877, 4.672]	<0.001***

Note : ITT1A 集団には、12 週間の導入期間中に治験薬を少なくとも 1 回投与され、ベースラインで SES-CD が 6 以上 (病変が回腸に限局している場合は 4 以上) の無作為化された被験者を含む。

a : CD 関連入院及び排液性瘻孔の評価項目を除き、コロナウイルス感染症 (COVID-19) による欠測データに多重補完法を用いた共分散分析を、連続変数で表される評価項目は反復測定混合効果モデルを用いた。

b : 連続変数で表される評価項目は、反復測定混合効果モデルを用いた。95%CI は CD 関連入院及び排液性瘻孔の評価項目を除き、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用い、CD 関連入院及び排液性瘻孔の評価項目はカイ二乗検定またはフィッシャーの正確確率検定を用いた。

*P 値 ≤ 0.05; **P 値 ≤ 0.01; ***P 値 < 0.001.

日本人部分集団の結果

12 週導入療法期

日本人 75 例（リサンキズマブ 600 mg IV 群 31 例，1200 mg IV 群 28 例，プラセボ群 16 例）がランダム化され，治験薬を投与され，このうち，投与 12 週時までの投与を完了した被験者の割合は，リサンキズマブ 600 mg IV 群 100%（31/31 例），1200 mg IV 群 100%（28/28 例），プラセボ群 81.3%（13/16 例）であった．プラセボ群で投与 12 週時までに投与中止に至った主な理由は，有害事象であった（プラセボ群 18.8% [3/16 例]）．ITT1A 解析対象集団には 71 例（リサンキズマブ 600 mg IV 群 28 例，1200 mg IV 群 27 例，プラセボ群 16 例）が含まれた．

導入療法期 2

日本人 21 例が組み入れられ，リサンキズマブ 180 mg SC 群 5 例，360 mg SC 群 4 例，1200 mg IV 群 4 例がランダム化され，8 例はランダム化されずに，プラセボ/リサンキズマブ 1200 mg IV 群に割り付けられ，治験薬を投与され，すべての被験者が投与を完了した．ITT2A 解析対象集団には 19 例（リサンキズマブ 180 mg SC 群 5 例，360 mg SC 群 3 例，1200 mg IV 群 3 例，プラセボ/リサンキズマブ 1200 mg IV 群 8 例）が含まれた．

有効性

日本人部分集団の co-primary endpoints である投与 12 週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ 600 mg IV 群でそれぞれ 67.9%，35.7%，1200 mg IV 群でそれぞれ 37.0%，22.2%，プラセボ群でそれぞれ 18.8%，6.3%であり，全体集団とおおむね一貫していた．

副次評価項目の結果も，全体集団とおおむね一貫していた．

日本人集団における Co-primary endpoints

評価項目 ^a	投与群	例数	推定値 [95%CI]	群間差 (リサンキズマブ-プラセボ) 推定値 [95%CI] ^b
投与 12 週時の臨床的寛解 (%)				
プラセボ群		16	18.8 [0.0, 37.9]	
リサンキズマブ 600 mg IV 群		28	67.9 [50.6, 85.2]	49.1 [23.3, 74.9]
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		27	37.0 [18.8, 55.3]	18.3 [-8.1, 44.7]
投与 12 週時の内視鏡的改善 (%)				
プラセボ群		16	6.3 [0.0, 18.1]	
リサンキズマブ 600 mg IV 群		28	35.7 [18.0, 53.5]	29.5 [8.1, 50.8]
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		27	22.2 [6.5, 37.9]	16.0 [-3.7, 35.6]

Note : ITT1A 集団には，12 週間の導入期間中に治験薬を少なくとも 1 回投与され，ベースラインで SES-CD が 6 以上（病変が回腸に限局している場合は 4 以上）の無作為化された被験者を含む．

a : CD 関連入院及び排液性瘻孔の評価項目を除き，コロナウイルス感染症（COVID-19）による欠測データに多重補完法を用いた共分散分析を，連続変数で表される評価項目は反復測定混合効果モデルを用いた．

b : 連続変数で表される評価項目は，反復測定混合効果モデルを用いた．95%CI は CD 関連入院及び排液性瘻孔の評価項目を除き，Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用い，CD 関連入院及び排液性瘻孔の評価項目はカイ二乗検定またはフィッシャーの正確確率検定を用いた．

日本人集団における副次評価項目

評価項目 ^a	投与群	N	推定値 [95%CI]	群間差 (リサンキズマブ-プラセボ) 推定値 [95%CI] ^b
投与 12 週時の臨床的 CDAI 寛解 (%)				
プラセボ群		16	18.8 [0.0, 37.9]	
リサンキズマブ 600 mg IV 群		28	53.6 [35.1, 72.0]	34.8 [8.2, 61.4]
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		27	25.9 [9.4, 42.5]	7.2 [-18.1, 32.5]

評価項目 ^a	投与群	N	推定値 [95%CI]	群間差 (リサンキズマブ-プラセボ) 推定値 [95%CI] ^b
投与4週時の臨床的CDAI改善 (%)				
	プラセボ群	16	12.5 [0.0, 28.7]	
	リサンキズマブ 600 mg IV 群	28	35.7 [18.0, 53.5]	23.2 [-0.8, 47.2]
	リサンキズマブ 1200 mg IV 群	27	37.0 [18.8, 55.3]	24.5 [0.2, 48.9]
投与4週時の臨床的寛解 (%)				
	プラセボ群	16	6.3 [0.0, 18.1]	
	リサンキズマブ 600 mg IV 群	28	21.4 [6.2, 36.6]	15.2 [-4.1, 34.5]
	リサンキズマブ 1200 mg IV 群	27	25.9 [9.4, 42.5]	19.7 [-0.7, 40.0]
投与12週時の臨床的CDAI改善 (%)				
	プラセボ群	16	31.3 [8.5, 54.0]	
	リサンキズマブ 600 mg IV 群	28	67.9 [50.6, 85.2]	36.6 [8.1, 65.2]
	リサンキズマブ 1200 mg IV 群	27	59.3 [40.7, 77.8]	28.0 [-1.3, 57.3]
投与12週時のFACIT F機能評価のベースラインからの変化量				
	プラセボ群	11	3.1 [-1.7, 7.9]	
	リサンキズマブ 600 mg IV 群	26	12.8 [9.5, 16.1]	9.7 [3.8, 15.5]
	リサンキズマブ 1200 mg IV 群	25	9.1 [5.7, 12.4]	5.9 [0.1, 11.8]
投与12週時のIBDQ総スコアのベースラインからの変化量				
	プラセボ群	11	18.5 [1.2, 35.7]	
	リサンキズマブ 600 mg IV 群	26	45.5 [33.8, 57.1]	27.0 [6.2, 47.8]
	リサンキズマブ 1200 mg IV 群	25	38.6 [26.8, 50.5]	20.2 [-0.8, 41.1]
投与12週時の高度臨床的改善かつ内視鏡的改善を達成した被験者 (%)				
	プラセボ群	16	6.3 [0.0, 18.1]	
	リサンキズマブ 600 mg IV 群	28	32.1 [14.8, 49.4]	25.9 [4.9, 46.9]
	リサンキズマブ 1200 mg IV	27	11.1 [0.0, 23.0]	4.9 [-11.9, 21.6]
投与12週時の内視鏡的寛解 (%)				
	プラセボ群	16	6.3 [0.0, 18.1]	
	リサンキズマブ 600 mg IV 群	28	21.4 [6.2, 36.6]	15.2 [-4.1, 34.5]
	リサンキズマブ 1200 mg IV 群	27	14.8 [1.4, 28.2]	8.6 [-9.3, 26.5]
投与4週時の高度臨床的改善 (%)				
	プラセボ群	16	25.0 [3.8, 46.2]	
	リサンキズマブ 600 mg IV 群	28	50.0 [31.5, 68.5]	25.0 [-3.2, 53.2]
	リサンキズマブ 1200 mg IV 群	27	40.7 [22.2, 59.3]	15.7 [-12.4, 43.9]
投与12週時の内視鏡的治癒 (%)				
	プラセボ群	16	0.0 [0.0, 0.0]	
	リサンキズマブ 600 mg IV 群	28	14.3 [1.3, 27.2]	14.3 [1.3, 27.2]
	リサンキズマブ 1200 mg IV 群	27	11.1 [0.0, 23.0]	11.1 [-0.7, 23.0]
投与12週時の高度臨床的改善 (%)				
	プラセボ群	16	25.0 [3.8, 46.2]	
	リサンキズマブ 600 mg IV 群	28	78.6 [63.4, 93.8]	53.6 [27.5, 79.7]
	リサンキズマブ 1200 mg IV 群	27	51.9 [33.0, 70.7]	26.9 [-1.5, 55.2]
ベースライン時にいずれかのEIMsを有していた被験者で投与12週時にEIMsの消失を達成した被験者 (%)				
	プラセボ群	5	0.0 [0.0, 0.0]	
	リサンキズマブ 600 mg IV 群	13	23.1 [0.2, 46.0]	23.1 [0.2, 46.0]
	リサンキズマブ 1200 mg IV 群	13	38.5 [12.0, 64.9]	38.5 [12.0, 64.9]

評価項目 ^a	投与群	N	推定値 [95%CI]	群間差 (リサンキズマブ-プラセボ) 推定値 [95%CI] ^b
投与 12 週時までにクローン病関連で入院した被験者 (%)				
プラセボ群		16	18.8 [0.0, 37.9]	
リサンキズマブ 600 mg IV 群		28	7.1 [0.0, 16.7]	-11.6 [-33.0, 9.8]
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		27	0.0 [0.0, 0.0]	-18.8 [-37.9, 0.4]
ベースライン時に排液性瘻孔を有していた被験者で投与 12 週時に排液性瘻孔なしを達成した被験者 (%)				
プラセボ群		1	0.0 [0.0, 0.0]	
リサンキズマブ 600 mg IV 群		5	60.0 [17.1, 100.0]	60.0 [17.1, 100.0]
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		4	0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [NA, NA]
投与 12 週時の WPAI-CD 総労働損失のベースラインからの変化量				
プラセボ群		8	-19.738 [-41.766, 2.289]	
リサンキズマブ 600 mg IV		19	-18.598 [-33.286, -3.910]	1.140 [-25.334, 27.614]
リサンキズマブ 1200 mg IV		19	-22.651 [-37.338, -7.964]	-2.913 [-29.376, 23.551]
投与 12 週時の SF-36 身体的側面の生活の質サマリースコアのベースラインからの変化量				
プラセボ群		11	4.012 [0.009, 8.014]	
リサンキズマブ 600 mg IV 群		26	7.961 [5.190, 10.731]	3.949 [-0.936, 8.834]
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		25	7.800 [4.993, 10.608]	3.789 [-1.085, 8.663]

Note : ITT1A 集団には、12 週間の導入期間中に治験薬を少なくとも 1 回投与され、ベースラインで SES-CD が 6 以上 (病変が回腸に限局している場合は 4 以上) の無作為化された被験者を含む。

a : CD 関連入院及び排液性瘻孔の評価項目を除き、コロナウイルス感染症 (COVID-19) による欠測データに多重補完法を用いた分散分析を、連続変数で表される評価項目は反復測定混合効果モデルを用いた。

b : 連続変数で表される評価項目は、反復測定混合効果モデルを用いた。95%CI は CD 関連入院及び排液性瘻孔の評価項目を除き、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用い、CD 関連入院及び排液性瘻孔の評価項目はカイ二乗検定またはフィッシャーの正確確率検定を用いた。

安全性

12 週導入療法期

有害事象は、リサンキズマブ 600 mg IV 群で 56.3% (210/373 例)、1200 mg IV 群で 51.3% (191/372 例)、プラセボ群で 56.5% (105/186 例) に認められ、主なものはリサンキズマブ 600 mg IV 群で頭痛 6.4% (24/373 例)、上咽頭炎 5.9% (22/373 例)、悪心 4.6% (17/373 例)、疲労 4.3% (16/373 例)、関節痛 4.0% (15/373 例)、発熱 3.8% (14/373 例)、発疹 3.2% (12/373 例)、1200 mg IV 群で上咽頭炎 5.9% (22/372 例)、頭痛 5.4% (20/372 例)、疲労 4.0% (15/372 例)、発熱 3.8% (14/372 例)、悪心 3.5% (13/372 例)、上気道感染 3.2% (12/372 例)、関節痛 3.0% (11/372 例)、プラセボ群でクローン病 13.4% (25/186 例)、腹痛、悪心各 5.4% (10/186 例)、頭痛 4.3% (8/186 例)、嘔吐、関節痛各 3.8% (7/186 例)、貧血、疲労、発熱各 3.2% (6/186 例) 等であった。

重篤な有害事象は、リサンキズマブ 600 mg IV 群で 7.2% (27/373 例)、1200 mg IV 群で 3.8% (14/372 例)、プラセボ群で 15.1% (28/186 例) に認められ、その内訳はリサンキズマブ 600 mg IV 群でクローン病 1.3% (5/373 例)、イレウス、尿管結石症各 0.5% (2/373 例)、心室性頻脈、下痢、胃腸出血、腸閉塞、大腸穿孔、悪心、急性膵炎、小腸閉塞、嘔吐、胆管結石、胆管炎、肝機能異常、食物アレルギー、虫垂炎、レプトスピラ症、下気道感染、転倒、前腕骨折、強直性脊椎炎、関節痛、繊維筋痛、水腎症、喘息、発疹、人工流産、高血圧各 0.3% (1/373 例)、1200 mg IV 群でクローン病 0.5% (2/372 例)、貧血、回腸狭窄、大腸穿孔、小腸閉塞、末端回腸炎、全身性炎症反応症候群、肝障害、肺炎、尿路感染、体温上昇、ヘモグロビン減少、瘻孔、腎結石症、肺塞栓症、深部静脈血栓症各 0.3% (1/372 例)、プラセボ群でクローン病 8.1% (15/186 例)、腹痛、腸閉塞、腸管狭窄各 1.1% (2/186 例)、貧血、大腸炎、胃腸の炎症、消化管壊死、回腸穿孔、小腸閉塞、嘔吐、無力症、腹壁膿瘍、腸管膿瘍、肛門膿瘍、胃腸炎、肺炎、肺敗血症、腎盂腎炎、扁桃炎、女性外陰部蜂巣炎、体重減少、脊椎炎、浮動性めまい、失神、腎結石症各 0.5% (1/186 例) であった。

副作用 (治験薬と因果関係が否定できない有害事象) は、リサンキズマブ 600 mg IV 群で 22.5% (84/373 例)、1200 mg IV 群で 18.5% (69/372 例)、プラセボ群で 21.0% (39/186 例) に認められ、主なものはリサンキズマブ 600 mg IV 群で疲労 2.9% (11/373 例)、上咽頭炎 2.4% (9/373 例)、頭痛 2.1% (8/373 例)、1200 mg IV 群で疲労 2.4% (9/372 例)、頭

痛 2.2% (8/372 例), 悪心 1.6% (6/372 例), プラセボ群でクローン病 2.2% (4/186 例), 悪心, 関節痛, 頭痛, 口腔咽頭痛各 1.6% (3/186 例) 等であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は, リサンキズマブ 600 mg IV 群で 2.4% (9/373 例), 1200 mg IV 群で 1.9% (7/372 例) で, プラセボ群 7.5% (14/186 例) に認められ, その内訳はリサンキズマブ 600 mg IV 群でクローン病 0.5% (2/373 例), 発熱, 肝機能異常, 注入に伴う反応, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, 関節痛, 水疱, 発疹, 人工流産各 0.3% (1/373 例), 1200 mg IV 群でクローン病 0.5% (2/372 例), 小腸閉塞, 全身性炎症反応症候群, 注入に伴う反応, ホルモン値異常, 瘻孔, 斑状丘疹状皮疹各 0.3% (1/372 例), プラセボ群でクローン病 3.8% (7/186 例), 肺炎 1.1% (2/186 例), 下痢, 消化管壊死, 回腸穿孔, 腸管狭窄, 小腸閉塞, 嘔吐, 発熱, 腹部膿瘍, 肛門膿瘍, 肺敗血症, 失見当識, そう痒症, そう痒性皮疹, 蕁麻疹各 0.5% (1/186 例) であった。

死亡はプラセボ群で 2 例に認められ, 理由は 1 例が消化管壊死, 回腸穿孔, 腸管狭窄, もう 1 例は肺炎, 肺敗血症であった。

有害事象, 臨床検査値, 又はバイタルサインに用量依存的な傾向は認められなかった。

なお, 米国添付文書では Warnings and Precautions の項に肝毒性が追加された。当該症例の概要を以下に示す。

本被験者 (30 歳代のアジア人男性, リサンキズマブ 600 mg IV 群) は, 脂肪肝の病歴を有していた。最終投与日は投与 29 日目であり, 投与 55 日目に非重篤の発疹が発現し, 治験薬の投与を中止した。発疹は 7 日後に自然消失した。投与 80 日目に重篤な発疹が発現し, 被験者は入院した。投与 82 日目に重篤な肝機能異常が発現し, Grade 4 の ALT 増加 (2155 U/L 及び 1966 U/L, ULN の 20 倍超), Grade 4 の AST 増加 (900 U/L 及び 1198 U/L, ULN の 20 倍超) 及び総ビリルビン増加 (46 μ mol/L 及び 45 μ mol/L, ULN の 2 倍超) が認められた。発疹のために副腎皮質ステロイドが投与され, 肝臓保護のための薬剤も投与された。自己抗体検査は陰性であった。その後 3 日間で ALT 及び AST は急激に減少した。総ビリルビンも減少傾向であった。投与 92 日目に AST は基準範囲内に回復し, 投与 109 日目に ALT は基準範囲内に近い値となった。治験責任 (分担) 医師により, 肝機能異常は治験薬と関連ありと判断された。肝酵素上昇は治験薬の最終投与から遅れて (7 週間後) 発現しており, またリサンキズマブの半減期 (21 日) は長いにもかかわらず肝酵素上昇は速やかに回復したことから, 薬物性肝障害の特徴とは一致しておらず, 急性障害が示唆された。このことから, 本件は Hy's law とは判断されなかった。

導入療法期 2

有害事象はリサンキズマブ 180 mg SC 群で 46.3% (31/67 例), 360 mg SC 群で 50.0% (34/68 例), 1200 mg IV 群で 52.2% (35/67 例), プラセボ/リサンキズマブ 1200 mg IV 群で 52.6% (40/76 例) に認められ, 主なものは, リサンキズマブ 180 mg SC 群でクローン病, 関節痛各 4.5% (3/67 例), アフタ性潰瘍, 嘔吐, 上気道感染, 尿路結石, 脱毛症各 3.0% (2/67 例), 360 mg SC 群でインフルエンザ, 上気道感染, 頭痛各 4.4% (3/68 例), 1200 mg IV 群で湿疹 4.5% (3/67 例), 嘔吐, 胃腸炎, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加, γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加, 関節痛, 筋肉痛, 頭痛各 3.0% (2/67 例), プラセボ/リサンキズマブ 1200 mg IV 群で頭痛 6.6% (5/76 例), 貧血 5.3% (4/76 例), 悪心, 疲労, 関節痛, 浮動性めまい各 3.9% (3/76 例) 等であった。

副作用 (治験薬と因果関係が否定できない有害事象) はリサンキズマブ 180 mg SC 群で 13.4% (9/67 例), 360 mg SC 群で 22.1% (15/68 例), 1200 mg IV 群で 13.4% (9/67 例), プラセボ/リサンキズマブ 1200 mg IV 群で 22.4% (17/76 例) に認められ, 主なものはリサンキズマブ 180 mg SC 群で動悸, 気管支炎, 胃腸炎, 単純ヘルペス, ブドウ球菌皮膚感染, 上気道感染, 血中クレアチンホスホキナーゼ増加, 血小板数減少, 片頭痛, 味覚障害, 湿性咳嗽, 脱毛症, 手皮膚炎, そう痒性皮疹各 1.5% (1/67 例), 360 mg SC 群でインフルエンザ 4.4% (3/68 例), リンパ球減少症, 気管支炎, 発声障害各 2.9% (2/68 例), 1200 mg IV 群で注射部位疼痛, エンテロブクター感染, 毛包炎, 鼻炎, 足部白癬, 膿創, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加, 血中アルカリホスファターゼ増加, γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加, 好中球百分率増加, 高トリグリセリド血症, 関節痛, 筋肉痛, ざ瘡様皮膚炎, 皮膚乾燥, 湿疹, 発疹各 1.5% (1/67 例), プラセボ/リサンキズマブ 1200 mg IV 群で関節痛, 頭痛各 3.9% (3/76 例), 悪心, 浮動性めまい各 2.6% (2/76 例) 等であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はリサンキズマブ 360 mg SC 群の 1 例で, 理由は腸閉塞であった。

導入療法期 2 において死亡例は認められなかった。

試験期間全体で、重篤な有害事象の発現割合はリサンキズマブ 180 mg SC 群で 4.5% (3/67 例)、360 mg SC 群で 4.4% (3/68 例)、1200 mg IV 群で 6.0% (4/67 例)、プラセボ/リサンキズマブ 1200 mg IV 群で 5.3% (4/76 例) であった。全体で比較的発現割合が高かった有害事象は、頭痛 (リサンキズマブ 180 mg SC 群 1.5%、360 mg SC 群 4.4%、1200 mg IV 群 3.0%、プラセボ/リサンキズマブ 1200 mg IV 群 6.6%、以下同順)、関節痛 (4.5%、0%、3.0%、3.9%)、及び貧血 (0%、2.9%、1.5%、5.3%) 等であった。

日本人部分集団の結果

12 週導入療法期

有害事象は、リサンキズマブ 600 mg IV 群では 51.6% (16/31 例)、プラセボ群では 62.5% (10/16 例) に認められ、主なものは、リサンキズマブ 600 mg IV 群では上咽頭炎 12.9% (4/31 例)、便秘 9.7% (3/31 例)、貧血、イレウス、肛門膿瘍、膀胱炎各 6.5% (2/31 例)、プラセボ群ではクローン病 25.0% (4/16 例)、嘔吐、発熱各 12.5% (2/16 例) であった。

副作用は、リサンキズマブ 600 mg IV 群では 19.4% (6/31 例)、プラセボ群では 12.5% (2/16 例) に認められ、その内訳はリサンキズマブ 600 mg IV 群では上咽頭炎 6.5% (2/31 例)、便秘、帯状疱疹、リンパ球数減少、感情障害各 3.2% (1/31 例)、プラセボ群ではデバイス関連敗血症、口腔咽頭痛各 6.3% (1/16 例) であった。

重篤な有害事象は、リサンキズマブ 600 mg IV 群では 9.7% (3/31 例)、プラセボ群では 18.8% (3/16 例) に認められ、その内訳はリサンキズマブ 600 mg IV 群ではクローン病、イレウス、胆管結石、胆管炎各 3.2% (1/31 例)、プラセボ群ではクローン病 18.8% (3/16 例) であった。

投与中止に至った有害事象は、リサンキズマブ 600 mg IV 群では 0 例、プラセボ群では 12.5% (2/16 例) に認められ、その内訳はクローン病 12.5% (2/16 例)、下痢、嘔吐、発熱各 6.3% (1/16 例) であった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。

導入療法期 2

有害事象は、リサンキズマブ 360 mg SC 群で 84.6% (11/13 例)、休薬 (プラセボ) 群で 71.4% (10/14 例) に認められ、主なものは、リサンキズマブ 360 mg SC 群で上咽頭炎 23.1% (3/13 例)、裂肛、齲歯、発熱、四肢痛各 15.4% (2/13 例)、休薬 (プラセボ) 群で上咽頭炎 42.9% (6/14 例)、クローン病 35.7% (5/14 例) 等であった。

副作用はリサンキズマブ 360 mg SC 群では 30.8% (4/13 例)、休薬 (プラセボ) 群で 7.1% (1/14 例) に認められ、その内訳は、リサンキズマブ 360 mg SC 群では上咽頭炎 2 件、不安障害、口腔咽頭痛、高血圧各 1 件、休薬 (プラセボ) 群では注射部位紅斑 1 件であった。

重篤な有害事象はリサンキズマブ 360 mg SC 群では 23.1% (3/13 例)、休薬 (プラセボ) 群では 14.3% (2/14 例) に認められ、その内訳はリサンキズマブ 360 mg SC 群では小腸閉塞、発熱、マイコプラズマ性肺炎各 1 件、休薬 (プラセボ) 群では肛門狭窄、クローン病、回腸狭窄各 1 件であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、休薬 (プラセボ) 群の 1 例 (クローン病) で、本試験において死亡に至った有害事象は認められなかった。

薬物動態

リサンキズマブの血清中濃度は投与後経過時間を通して 600 mg と 1200 mg の間でおおむね用量比例関係が示された。投与 12 週時の血清中トラフ濃度の幾何平均値は、600 mg IV では 39.4 µg/mL であり、1200 mg IV では 73.1 µg/mL であった。

リサンキズマブの血清中トラフ濃度 (µg/mL) (導入療法)

投与群	幾何平均 (平均値, %CV) [例数]		
	4 週時	8 週時	12 週時
リサンキズマブ 600 mg IV q4w 群	23.3 (26.1, 63) [340]	34.5 (39.2, 59) [339]	39.4 (43.8, 48) [332]
リサンキズマブ 1200 mg IV q4w 群	45.4 (52.4, 88) [334]	65.2 (73.2, 46) [349]	73.1 (82.2, 43) [340]

日本人におけるリサンキズマブ反復投与時の薬物動態

リサンキズマブの血清中濃度は導入療法期及び維持療法期を通じていずれの用量においても日本人と非日本人とで同様であった。

日本人におけるリサンキズマブの血清中トラフ濃度 (µg/mL) (導入療法)

投与群	幾何平均 (平均値, %CV) [例数]		
	4 週時	8 週時	12 週時
リサンキズマブ 600 mg IV q4w 群	22.2 (24.6, 37) [29]	33.4 (35.9, 38) [31]	36.7 (40.8, 39) [30]
リサンキズマブ 1200 mg IV q4w 群	42.3 (45.3, 39) [21]	55.0 (61.7, 44) [27]	67.0 (74.4, 42) [28]

免疫原性

12 週導入療法期又は導入療法期 2 にリサンキズマブを投与した被験者の 3.5% (25/724 例) で投与前に ADA が検出された。リサンキズマブを投与し免疫原性の評価が可能であった被験者 (ベースライン後、試験期間中に免疫原性を 1 回以上評価できた被験者) において、TE-ADA の発現割合は、投与 0~12 週時及び 0~24 週時でそれぞれ 1.4% (10/736 例) 及び 1.1% (3/269 例) であり、試験期間中に NAb 陽性となった被験者は 1 例であった。投与 12 週時に臨床的改善を達成した被験者と達成しなかった被験者との間で ADA 発現割合に明らかな差は認められなかった。ADA を発現した被験者における血清中リサンキズマブ曝露量は、ADA 陰性被験者と比べてわずかに低いか同程度であった。

18) 社内資料：クローン病における国際共同第 III 相試験 (M16-006 試験) [承認時評価資料]

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

⑨M16-000 試験：国際共同第 III 相臨床試験 (外国人及び日本人データ) ¹⁹⁾

試験概要

目的	Sub-study 1 (SS1) : 導入療法試験 (M16-006 試験又は M15-991 試験) のリサンキズマブ静脈内 (以下「IV」) 投与の導入療法により臨床的改善を達成した、導入療法試験の Original SES-CDc の中等症から重症の活動性クローン病患者を対象として、維持療法におけるリサンキズマブの有効性及び安全性を、リサンキズマブを休薬した患者と比較して評価する ※SS1 の治験総括報告書より投与 52 週時までの有効性及び安全性データを記述
試験デザイン	多施設共同、国際共同 (44 ヲ国)、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、維持療法試験
対象	中等症から重症の活動性クローン病患者 712 例 (うち日本人 48 例)
主な選択基準	・導入療法試験 (M16-006 試験又は M15-991 試験) の最終 Visit に臨床的改善を達成した [臨床的改善] 平均 1 日排便回数 [以下「SF」] が 30%以上減少及び/又は平均 1 日腹痛 [以下「AP」] スコアが 30%以上減少、かついずれもベースラインより悪化していない
試験方法	SS1 はランダム化された部分とランダム化されなかった部分で構成した。 ランダム化された被験者： 導入療法試験 (M16-006 試験又は M15-991 試験) の投与 12 週時又は導入療法期 2 の投与 24 時にリサンキズマブ IV 投与の導入療法で臨床的改善を達成し、導入療法試験のベースラインの SES-CD が 6 以上 (病変が回腸に局限している場合は 4 以上) であった被験者を、以下のいずれかに 1:1:1 の比で再ランダム化することとした。 ・グループ 1：リサンキズマブ 180 mg SC 投与 Q8W (リサンキズマブ 180 mg SC 群) ・グループ 2：リサンキズマブ 360 mg SC 投与 Q8W (リサンキズマブ 360 mg SC 群) ・グループ 3：プラセボ SC 投与 Q8W (休薬群 [プラセボ群])

	<p>ランダム化されなかった被験者： 導入療法試験のプラセボ IV 投与にて臨床的改善を達成した被験者及びリサンキズマブ SC 投与で導入療法試験終了時に臨床的改善を達成した被験者を組み入れた。これらの被験者は盲検下で同じ治験薬を継続投与する群（プラセボ SC 投与，リサンキズマブ 180 mg SC 又は 360 mg SC 投与のいずれか）に割り付け，有効性の主解析からは除外した。</p> <p>SS1 で効果不十分となった被験者は，症状の活動性が増加し，客観的炎症マーカーによって確認された場合，投与 16 週時以降，非盲検下でリサンキズマブのレスキュー治療*を受けられることを可能とした。</p> <p>*リサンキズマブ 1200 mg IV の単回投与後，試験の終了までリサンキズマブ 360 mg SC 投与を Q8W で行う</p>
<p>解析方法</p>	<p>有効性： 有効性の co-primary endpoints について，本試験の投与 0 週時の臨床的寛解の達成状況及び本試験の投与 0 週時の内視鏡的改善（中央判定による）の達成状況，並びにリサンキズマブの導入療法試験の用量で調整した Cochran-Mantel-Haenszel（以下「CMH」）検定を用いて，リサンキズマブ各群とプラセボ群を比較した。主要評価項目（co-primary endpoints）及び副次評価項目について，多重性の検定手順を用いて，リサンキズマブ各群とプラセボ群との比較解析における第一種の過誤率を $\alpha = 0.05$（両側）に厳密に制御した。投与群間差の両側 95%信頼区間を CMH に基づき算出した。</p> <p>連続変数で表される有効性の副次評価項目のうち，投与 0 週時 Visit 後の 1 時点でのみ収集すると規定された項目については，共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。このモデルには，投与群，層別因子，並びに導入療法試験のベースライン及び投与 0 週時の各測定値を含めた。</p> <p>主要解析は intent-to-treat（以下「ITT」）1A 解析対象集団を用いて実施した。ITT1A 解析対象集団は，治験薬を 1 回以上投与された被験者からなる ITT1 解析対象集団のランダム化された被験者のうち，導入療法試験でリサンキズマブ IV 投与を 12 週間のみ受けた，導入療法試験のベースラインの SES-CD が 6 以上（病変が回腸に限局している場合は 4 以上）の被験者とした。</p> <p>薬物動態及び免疫原性： 各評価時点の血清中リサンキズマブ濃度を，投与群ごとに記述統計量を用いて要約した。ADA の発現率をコホート別及び Visit 別に要約した。</p> <p>安全性： 安全性は，安全性解析対象集団を用いて投与群間で比較した。SA1 解析対象集団は，SS1 で治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とし，SA1 解析対象集団のランダム化されたすべての被験者のうち，導入療法試験のベースラインの SES-CD が 6 以上（病変が回腸に限局している場合は 4 以上）であり，導入療法試験でリサンキズマブ IV 投与を 12 週間のみ受けた被験者とした。</p> <p>投与後に発現した有害事象は，発現被験者数及び割合別に要約し，臨床検査値の変動は，記述統計量で示し，分散分析（ANOVA）を用いて投与群間で比較した。バイタルサイン及び心電図パラメータも解析した。</p>

<p>有効性 主要評価項目</p>	<p><u>米国以外</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 52 週時の臨床的寛解*を達成した被験者の割合 ・投与 52 週時の内視鏡的改善**を達成した被験者の割合 <p><u>米国</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 52 週時のクローン病活動度指数（以下「CDAI」）に基づく臨床的寛解（以下「臨床的 CDAI 寛解」）***を達成した被験者の割合 ・投与 52 週時の内視鏡的改善を達成した被験者の割合 <p>*臨床的寛解：平均 1 日 SF が 2.8 回以下でベースラインより悪化していない，かつ平均 1 日 AP スコアが 1 以下でベースラインより悪化していない</p> <p>**内視鏡的改善：中央判定の評価者によるスコア判定で SES-CD がベースラインから 50%超減少（病変が回腸に限局している被験者でベースラインの SES-CD が 4 の場合，ベースラインからの減少が 2 以上）</p> <p>***臨床的 CDAI 寛解：CDAI スコアが 150 未満</p>
<p>有効性 副次評価項目</p>	<p><u>米国以外</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 52 週時の臨床的 CDAI 寛解を達成した被験者の割合 ・投与 0 週時に臨床的寛解を達成していた被験者を対象とした投与 52 週時の臨床的寛解の維持を達成した被験者の割合 ・投与 52 週時の内視鏡的治癒（潰瘍が治癒した状態）を達成した被験者の割合 ・投与 52 週時の内視鏡的寛解を達成した被験者の割合 ・投与 52 週時の炎症性腸疾患質問票（以下「IBDQ」）トータルスコアの導入療法試験のベースラインからの平均変化量 ・投与 52 週時の慢性疾患治療-疲労の機能評価（以下「FACIT-F」）の導入療法試験のベースラインからの平均変化量 ・導入療法試験のベースライン時にステロイドを使用していた被験者を対象とした投与 52 週時の臨床的寛解（コルチコステロイド非使用）を達成した被験者の割合 ・投与 52 週時の CDAI に基づく臨床的改善（以下「臨床的 CDAI 改善」）を達成した被験者の割合 ・投与 52 週時の臨床的寛解かつ内視鏡的改善を達成した被験者の割合 ・投与 52 週時の高度臨床的改善を達成した被験者の割合 ・投与 52 週時の臨床的寛解かつ内視鏡的寛解を達成した被験者の割合 ・投与 0 週時から投与 52 週時までの曝露期間で調整したクローン病関連で入院した被験者の割合 ・投与 52 週時の SF-36 健康調査票（以下「SF-36」）身体的側面の（以下「QoL」）サマリー（PCS）スコアの導入療法試験のベースラインからの変化量 <p><u>米国</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 52 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合 ・投与 0 週時に臨床的 CDAI 寛解を達成していた被験者を対象とした投与 52 週時の臨床的 CDAI 寛解の維持を達成した被験者の割合 ・投与 52 週時の内視鏡的治癒（潰瘍が治癒した状態）を達成した被験者の割合 ・投与 52 週時の内視鏡的寛解を達成した被験者の割合 ・投与 52 週時の FACIT-F の導入療法試験のベースラインからの変化量 ・導入療法試験のベースライン時にステロイドを使用していた被験者を対象とした投与 52 週時の臨床的 CDAI 寛解（コルチコステロイド非使用）を達成した被験者の割合 ・投与 52 週時の臨床的 CDAI 改善を達成した被験者の割合 ・投与 52 週時の SF 寛解を達成した被験者の割合 ・投与 52 週時の AP 寛解を達成した被験者の割合 ・投与 52 週時の臨床的 CDAI 寛解かつ内視鏡的改善を達成した被験者の割合 ・投与 52 週時の完全寛解（臨床的 CDAI 寛解かつ内視鏡的寛解）を達成した被験者の割合 ・投与 0 週時から投与 52 週時までの曝露期間で調整したクローン病関連で入院した被験者の割合
<p>安全性評価項目</p>	<p>有害事象，バイタルサイン，心電図，身体検査，臨床検査値 等</p>
<p>薬物動態及び 免疫原性評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・血清中リサンキズマブ濃度 ・免疫原性：リサンキズマブに対する ADA 及び NAb

【結果】

SS1 では、ランダム化され、治験薬を投与された 542 例（リサンキズマブ 180 mg SC 群 179 例、360 mg SC 群 179 例、休薬群 [プラセボ群] 184 例）のうち、治験薬の投与を完了した被験者の割合は、リサンキズマブ 180 mg SC 群 91.6%、360 mg SC 群 89.4%、休薬群（プラセボ群）87.0%であった。

ランダム化されず、治験薬を継続投与された 170 例（リサンキズマブ 180 mg SC 群 31 例、360 mg SC 群 33 例、プラセボ群 106 例）のうち、治験薬の投与を完了した被験者の割合は、リサンキズマブ 180 mg SC 群 83.9%、360 mg SC 群 100%、プラセボ群 77.4%であった。

ITT1A 解析対象集団では、男女比はおおむね同様であり（女性 48.5%）、大部分の被験者は白人であった（78.8%）。平均年齢は 38.1 歳で、人口統計学的特性は、投与群間でおおむね均衡していた。

有効性

<主要評価項目>

ITT1A 解析対象集団において、米国以外の co-primary endpoints である臨床的寛解及び内視鏡的改善を達成した被験者の割合は、リサンキズマブ 360 mg SC 群が臨床的寛解 51.8%、内視鏡的改善 46.5%（以下同順）、休薬群（プラセボ群）が 39.6%、22.0%でリサンキズマブ 360 mg SC 群のプラセボ群に対する優越性が検証されたが（いずれも $P < 0.01$ ）、リサンキズマブ 180 mg SC 群（46.5%、47.1%）では主要評価項目は達成されなかった（臨床的寛解： $P = 0.124$ 、内視鏡的改善： $P < 0.001$ ）。

米国の co-primary endpoints である臨床的 CDAI 寛解及び内視鏡的改善を達成した被験者の割合は、リサンキズマブ 180 mg SC 群では臨床的 CDAI 寛解 55.4%、内視鏡的改善 47.1%、（以下同順）360 mg SC 群で 52.2%、46.5%、休薬群（プラセボ群）で 40.9%、22.0%で有意に高く（いずれも各群で $P < 0.01$ ）、いずれもが達成された。

Co-primary endpoints の結果要約（ITT1A）：M16-000 試験 SS1

評価項目 ^a	投与群	例数	推定値 [95%CI]	群間差 (リサンキズマブ-プラセボ)	
				推定値 [95%CI] ^b	P 値
投与 52 週時の臨床的寛解達成割合 (%)					
プラセボ群		164	39.6 [32.1, 47.1]		
リサンキズマブ 180 mg SC 群		157	46.5 [38.7, 54.3]	7.7 [-2.1, 17.5]	0.124
リサンキズマブ 360 mg SC 群		141	51.8 [43.5, 60.1]	15.2 [4.9, 25.4]	0.004**
投与 52 週時の内視鏡的改善達成割合 (%)					
プラセボ群		164	22.0 [15.6, 28.3]		
リサンキズマブ 180 mg SC 群		157	47.1 [39.3, 54.9]	26.0 [17.2, 34.7]	<0.001***
リサンキズマブ 360 mg SC 群		141	46.5 [38.3, 54.8]	27.8 [18.7, 37.0]	<0.001***
投与 52 週時の臨床的 CDAI 寛解達成割合 (%)					
プラセボ群		164	40.9 [33.3, 48.4]		
リサンキズマブ 180 mg SC 群		157	55.4 [47.6, 63.2]	14.7 [5.0, 24.5]	0.003**
リサンキズマブ 360 mg SC 群		141	52.2 [43.9, 60.5]	14.6 [4.3, 25.0]	0.005**

Note：ITT1A 集団には、治験薬を少なくとも 1 回投与され、導入試験 M16-006 または M15-991 で 12 週間の 1 期間のみリサンキズマブを投与された被験者で、ベースラインで SES-CD が 6 以上（病変が回腸に限局している場合は 4 以上）の無作為化された被験者を含む。

a：CD 関連入院及び排液性瘻孔の評価項目を除き、コロナウイルス感染症（COVID-19）による欠測データに多重補完法を用いた共分散分析を、連続変数で表される評価項目は ANCOVA を用いた。

b：95%CI は、評価項目の CMH（クローン病関連入院の Z 検定）および ANCOVA を用いた。

*P 値 ≤ 0.05; **P 値 ≤ 0.01; ***P 値 < 0.001.

<副次評価項目>

米国以外では、内視鏡的寛解及び内視鏡的治癒（潰瘍が治癒した状態）の結果より、リサンキズマブ各群で休薬群（プラセボ群）と比較して臨床的に意義のある粘膜炎症の減少が認められた（いずれも、名目 P 値<0.001）。臨床的寛解かつ内視鏡的改善、臨床的 CDAI 寛解かつ内視鏡的改善、臨床的寛解かつ内視鏡的寛解及び完全寛解の複合評価項目についても、リサンキズマブ各群と休薬群（プラセボ群）に投与群間差が認められた（いずれも、名目 P 値≤0.001）。全体として、これらの評価項目より、リサンキズマブ 360 mg SC 群の有効性は、180 mg SC 群と比較して、数値的に高く、用量反応性が認められた。

投与 52 週時の臨床的 CDAI 寛解及び臨床的寛解の維持（投与 0 週時に臨床的寛解を達成していた被験者を対象とした投与 52 週時の臨床的寛解の維持）を達成した被験者の割合は、リサンキズマブ各群で休薬群（プラセボ群）と比較して、数値的に高かった（いずれも、名目 P 値<0.05）。

クローン病の徴候及び症状の評価項目について、投与 52 週時の臨床的 CDAI 改善、高度臨床的改善、SF 寛解及び AP 寛解を達成した被験者の割合は、リサンキズマブ各群で休薬群（プラセボ群）と比較して数値的に高かった（名目 P 値<0.05 [リサンキズマブ 180 mg SC 群の SF 寛解を除く]）。

ITT1A 解析対象集団のうち、約 30%の被験者が導入療法試験のベースラインにコルチコステロイドを使用していた。このうち、投与 52 週時の臨床的 CDAI 寛解（コルチコステロイド非使用）及び臨床的寛解（コルチコステロイド非使用）を達成した被験者の割合は、リサンキズマブ 180 mg SC 群で 360 mg SC 群及び休薬群（プラセボ群）と比較して高かった。

QoL 関連の評価項目である IBDQ、FACIT-F 及び SF-36 並びにクローン病関連の入院の発生については、全体として、すべての投与群間で数値的に同様であり、クローン病関連の入院はほとんど報告されなかった（各群で 5~9 例）。

全体として、その他の評価項目の結果は、co-primary endpoints 及び副次評価項目の結果を裏付けるものであった。

米国の副次評価項目について、リサンキズマブ 180 mg SC 群では、第 1 の副次評価項目の臨床的寛解で検定手順が終了となり、副次評価項目については統計学的に有意な差は認められなかった。リサンキズマブ 360 mg SC 群では、第 1 の副次評価項目の臨床的寛解について統計学的に有意であり、第 2 の副次評価項目の臨床的 CDAI 寛解の維持で検定手順が終了した。

副次評価項目の結果要約（ITT1A）：M16-000 試験 SS1

評価項目 ^a	投与群	例数	推定値 [95%CI]	群間差 (リサンキズマブ-プラセボ)	
				推定値 [95%CI] ^b	P 値
投与 0 週時に臨床的寛解を示した被験者における 52 週目の臨床的寛解 (%)					
	プラセボ群	91	50.5 [40.3, 60.8]		
	リサンキズマブ 180 mg SC 群	92	64.1 [54.3, 73.9]	14.4 [0.5, 28.3]	0.042*
	リサンキズマブ 360 mg SC 群	72	69.2 [58.4, 79.9]	21.0 [6.5, 35.5]	0.005**
投与 52 週時の内視鏡的治癒 (%)					
	プラセボ群	162	10.5 [5.8, 15.2]		
	リサンキズマブ 180 mg SC 群	157	24.2 [17.5, 30.9]	13.9 [6.6, 21.2]	<0.001***
	リサンキズマブ 360 mg SC 群	141	30.5 [22.9, 38.2]	22.0 [14.3, 29.7]	<0.001***
投与 52 週時の内視鏡的寛解 (%)					
	プラセボ群	164	12.8 [7.7, 17.9]		
	リサンキズマブ 180 mg SC 群	157	29.9 [22.8, 37.1]	17.2 [9.3, 25.0]	<0.001***
	リサンキズマブ 360 mg SC 群	141	39.1 [31.0, 47.1]	28.5 [19.9, 37.0]	<0.001***
投与 52 週時の IBDQ 総スコアのベースラインからの変化量					
	プラセボ群	93	56.4 [51.3, 61.6]		
	リサンキズマブ 180 mg SC 群	117	60.9 [56.3, 65.5]	4.5 [-2.3, 11.3]	0.192
	リサンキズマブ 360 mg SC 群	104	62.2 [57.4, 67.0]	5.8 [-1.2, 12.8]	0.105

評価項目 ^a	投与群	例数	推定値 [95%CI]	群間差 (リサンキズマブ-プラセボ)	
				推定値 [95%CI] ^b	P 値
投与 52 週時の FACIT F 機能評価のベースラインからの変化量					
プラセボ群		93	15.0 [13.3, 16.6]		
リサンキズマブ 180 mg SC 群		117	15.5 [13.9, 17.0]	0.5 [-1.7, 2.7]	0.663
リサンキズマブ 360 mg SC 群		104	15.4 [13.8, 17.0]	0.4 [-1.9, 2.7]	0.703
導入療法試験のベースライン時にステロイドを使用していた被験者を対象とした投与 52 週時の臨床的 CDAI 寛解 (コルチコステロイド非使用) を達成した被験者 (%)					
プラセボ群		52	23.5 [11.9, 35.2]		
リサンキズマブ 180 mg SC 群		51	43.1 [29.5, 56.7]	19.3 [3.3, 35.2]	0.018*
リサンキズマブ 360 mg SC 群		42	34.0 [19.5, 48.4]	11.4 [-3.3, 26.1]	0.130
投与 52 週時の臨床的 CDAI 改善 (%)					
プラセボ群		164	48.2 [40.5, 55.8]		
リサンキズマブ 180 mg SC 群		157	66.9 [59.5, 74.2]	18.8 [8.8, 28.8]	<0.001***
リサンキズマブ 360 mg SC 群		141	61.6 [53.5, 69.6]	16.2 [5.7, 26.6]	0.002**
投与 52 週時の臨床的寛解かつ内視鏡的改善を達成した被験者 (%)					
プラセボ群		164	16.5 [10.8, 22.1]		
リサンキズマブ 180 mg SC 群		157	31.8 [24.6, 39.1]	16.1 [8.1, 24.1]	<0.001***
リサンキズマブ 360 mg SC 群		141	35.1 [27.2, 43.0]	21.6 [12.8, 30.4]	<0.001***
投与 52 週時の高度臨床的改善 (%)					
プラセボ群		164	49.4 [41.7, 57.0]		
リサンキズマブ 180 mg SC 群		157	61.8 [54.2, 69.4]	12.9 [2.7, 23.1]	0.013*
リサンキズマブ 360 mg SC 群		141	59.5 [51.4, 67.6]	12.8 [2.2, 23.3]	0.018*
投与 52 週時の完全寛解 (臨床的 CDAI 寛解かつ内視鏡的寛解) を達成した被験者 (%)					
プラセボ群		164	9.8 [5.2, 14.3]		
リサンキズマブ 180 mg SC 群		157	22.3 [15.8, 28.8]	12. [5.4, 20.0]	0.001**
リサンキズマブ 360 mg SC 群		141	27.7 [20.3, 35.1]	20.2 [12.3, 28.2]	<0.001***
投与 0 週時から投与 52 週時までの曝露期間で調整したクローン病関連で入院した被験者 (%)					
プラセボ群		164	5.8		
リサンキズマブ 180 mg SC 群		157	3.4	-2.4 [-7.4, 2.7]	0.355
リサンキズマブ 360 mg SC 群		141	7.1	1.3 [-4.8, 7.5]	0.676
投与 52 週時の SF-36 身体的側面の生活の質サマリースコアのベースラインからの変化量					
プラセボ群		92	11.3 [10.1, 12.6]		
リサンキズマブ 180 mg SC 群		117	11.9 [10.8, 13.0]	0.6 [-1.0, 2.2]	0.471
リサンキズマブ 360 mg SC 群		103	12.0 [10.8, 13.1]	0.6 [-1.1, 2.3]	0.470

Note : ITT1A 集団には、治験薬を少なくとも 1 回投与され、導入試験 M16-006 または M15-991 で 12 週間の 1 期間のみリサンキズマブを投与された被験者で、ベースラインで SES-CD が 6 以上 (病変が回腸に限局している場合は 4 以上) の無作為化された被験者を含む。

a : CD 関連入院及び排液性瘻孔の評価項目を除き、コロナウイルス感染症 (COVID-19) による欠測データに多重補完法を用いた分散分析を、連続変数で表される評価項目は ANCOVA を用いた。

b : 95%CI は、評価項目の CMH (クローン病関連入院の Z 検定) および ANCOVA を用いた。

*P 値 ≤ 0.05; **P 値 ≤ 0.01; ***P 値 < 0.001.

非盲検下でのレスキュー治療

リサンキズマブ 360 mg SC 投与群でレスキュー治療を受けた被験者の投与 52 週時の臨床的寛解^{注1)}及び内視鏡的改善^{注2)}を達成した被験者の割合は、20.0% (6/30 例) 及び 34.5% (10/29 例) であった。また、投与 52 週時に臨床的改善^{注3)}が得られた割合は 56.7% (17/30 例) であった。

注 1) : 平均 1 日排便回数が 2.8 回以下でベースラインより悪化していない、かつ平均 1 日腹痛スコアが 1 以下でベースラインより悪化していない。

注 2) : 中央判定の評価者によるスコア判定で粘膜炎症の内視鏡的所見 (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease [SES-CD]) がベースラインから 50%超減少 (病変が回腸に限局している被験者でベースラインの SES-CD が 4 の場合、ベースラインからの減少が 2 以上)

注 3) : 平均 1 日排便回数が 30%以上減少及び/又は平均 1 日腹痛スコアが 30%以上減少、かついずれもベースラインより悪化していない。

ITT1B 解析対象集団 (リサンキズマブ 180 mg SC 群 14 例, 360 mg SC 群 23 例, 休薬群 [プラセボ群] 15 例) には、Low SES-CD (小腸大腸型病変又は大腸型病変の場合はベースラインの SES-CD が 3 以上 6 未満 [病変が回腸に限局している場合は 3]) の被験者が含まれた。ITT1B 解析対象集団では、例数が少なかつたため、その結果からは、有効性に関する明確な傾向は認められなかった。

ITT1C 解析対象集団は、2 つの集団、すなわち、導入療法試験にてリサンキズマブ 180 mg 又は 360 mg SC 投与により投与 24 週時に臨床的改善を達成した被験者、及び導入療法試験でプラセボ IV 投与により投与 12 週時に臨床的改善を達成した被験者から構成された。両被験者集団はいずれも、先行する導入療法試験で投与されていたものと同一の投与 (リサンキズマブ 180 mg SC, 360 mg SC 又はプラセボ) を受けた。リサンキズマブ SC 投与を引き続き受けた被験者では、全体として、主要解析対象集団 (ITT1A 解析対象集団) でリサンキズマブ SC 投与を受けた被験者と数値的に同様の結果が認められた。導入療法試験でプラセボ IV 投与により臨床的改善を達成し、SS1 でプラセボ SC 投与を引き続き受けた被験者 (プラセボ群 104 例) では、臨床的改善を達成した被験者の割合は 32.7% であった。また、プラセボ群では、投与 52 週時の臨床的 CDAI 寛解を達成した被験者の割合は 19.2%、臨床的寛解を達成した被験者の割合は 16.3%、内視鏡的改善を達成した被験者の割合は 13.5% であった。クローン病の徴候及び症状の評価項目について、プラセボ群 (導入療法試験にてプラセボ IV 投与により臨床的改善を達成した被験者) での結果は、休薬群 (プラセボ群) (ITT1A 解析対象集団のうち、導入療法試験にてリサンキズマブ IV 投与により臨床的改善を達成した被験者) と異なり、投与 52 週時の臨床的改善、臨床的寛解及び臨床的 CDAI 寛解を達成した被験者の割合は、休薬群 (プラセボ群) で相対的に高かった。

ITT1D 解析対象集団は、リサンキズマブ IV の 12 週又は 24 週投与の導入療法により臨床的改善を達成した被験者のうち、導入療法試験のベースラインの SES-CD が 6 以上 (病変が回腸に限局している場合は 4 以上) の被験者を含めた。

ITT1D 解析対象集団の結果は、ITT1A 解析対象集団の結果と一致していた。

日本人部分集団の結果

日本人は 48 例が組み入れられた。

ランダム化された被験者のうち、日本人は 40 例 (リサンキズマブ 180 mg SC 群 13 例, 360 mg SC 群 13 例, 休薬群 [プラセボ群] 14 例) が治験薬を投与された。このうち、投与 52 週時までの投与を完了した被験者の割合は、リサンキズマブ 180 mg SC 群 92.3% (12/13 例), 360 mg SC 群 100% (13/13 例), 休薬群 [プラセボ群] 85.7% (12/14 例) であった。投与 52 週時までに投与中止に至った理由は、有害事象、効果不十分及び同意撤回が各 1 例であった。

ITT1A 解析対象集団には 36 例 (リサンキズマブ 180 mg SC 群 12 例, 360 mg SC 群 10 例, 休薬群 [プラセボ群] 14 例) が含まれ、ランダム化されなかった被験者のうち、日本人は 8 例 (リサンキズマブ 180 mg SC 群 3 例, 360 mg SC 群 2 例, プラセボ群 3 例) であり、導入療法試験の導入療法期 2 で投与されていた用量と同一の用量のリサンキズマブ SC 投与又はプラセボ投与を引き続き受けた。このうち、投与 52 週時までの投与を完了した被験者は、リサンキズマブ 180 mg SC 群 100% (3/3 例), 360 mg SC 群 100% (2/2 例), プラセボ群 66.7% (2/3 例) であった。ITT1C 解析対象集団には 8 例 (リサンキズマブ 180 mg SC 群 3 例, 360 mg SC 群 2 例, プラセボ群 3 例) が含まれた。

日本人部分集団の co-primary endpoints である投与 52 週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善を達成した被験者の割合は、リサンキズマブ 180 mg SC 群でそれぞれ 58.3%, 58.3%, 360 mg SC 群でそれぞれ 60.0%, 50.0%, 休薬群（プラセボ群）でそれぞれ 50.0%, 35.7%であり、例数が少ないことによるばらつきの影響が考えられるものの、全体集団とおおむね一貫していた。副次評価項目の結果も、例数が少ないことによるばらつきの影響が考えられるものの、全体集団とおおむね一貫していた。

日本人部分集団の Co-primary endpoints の結果 (ITT1A) : M16-000 試験 SS1

評価項目 ^a	投与群	例数	推定値 [95%CI]	群間差 (リサンキズマブ-プラセボ)
				推定値 [95%CI] ^b
投与 52 週時の臨床的寛解 (%)				
プラセボ群		14	50.0 [23.8, 76.2]	
リサンキズマブ 180 mg SC 群		12	58.3 [30.4, 86.2]	8.3 [-29.9, 46.6]
リサンキズマブ 360 mg SC 群		10	60.0 [29.6, 90.4]	10.0 [-30.1, 50.1]
投与 52 週時の内視鏡的改善 (%)				
プラセボ群		14	35.7 [10.6, 60.8]	
リサンキズマブ 180 mg SC 群		12	58.3 [30.4, 86.2]	22.6 [-14.9, 60.1]
リサンキズマブ 360 mg SC 群		10	50.0 [19.0, 81.0]	14.3 [-25.6, 54.2]
投与 52 週時の臨床的 CDAI 寛解 (%)				
プラセボ群		14	57.1 [31.2, 83.1]	
リサンキズマブ 180 mg SC 群		12	41.7 [13.8, 69.6]	-15.5 [-53.6, 22.6]
リサンキズマブ 360 mg SC 群		10	60.0 [29.6, 90.4]	2.9 [-37.1, 42.8]

Note : ITT1A 集団には、治験薬を少なくとも 1 回投与され、導入試験 M16-006 または M15-991 で 12 週間の 1 期間のみリサンキズマブを投与された被験者で、ベースラインで SES-CD が 6 以上（病変が回腸に局限している場合は 4 以上）の無作為化された被験者を含む。

a : CD 関連入院及び排液性瘻孔の評価項目を除き、コロナウイルス感染症 (COVID-19) による欠測データに多重補完法を用いた共分散分析を、連続変数で表される評価項目は ANCOVA を用いた。

b : 95%CI は、評価項目の CMH (クローン病関連入院の Z 検定) および ANCOVA を用いた。

*P 値 ≤ 0.05; **P 値 ≤ 0.01; ***P 値 < 0.001.

日本人部分集団の副次評価項目の結果要約 (ITT1A) : M16-000 試験 SS1

評価項目 ^a	投与群	例数	推定値 [95%CI]	群間差 (リサンキズマブ-プラセボ)
				推定値 [95%CI] ^b
投与 0 週時に臨床的 CDAI 寛解を達成していた被験者の投与 52 週時の臨床的 CDAI 寛解達成した被験者 (%)				
プラセボ群		11	54.5 [25.1, 84.0]	
リサンキズマブ 180 mg SC 群		9	77.8 [50.6, 100.0]	23.2 [-16.8, 63.3]
リサンキズマブ 360 mg SC 群		6	66.7 [28.9, 100.0]	12.1 [-35.7, 60.0]
投与 52 週時の内視鏡的治癒 (%)				
プラセボ群		14	14.3 [0.0, 32.6]	
リサンキズマブ 180 mg SC 群		12	16.7 [0.0, 37.8]	2.4 [-25.6, 30.3]
リサンキズマブ 360 mg SC 群		10	30.0 [1.6, 58.4]	15.7 [-18.1, 49.5]
投与 52 週時の内視鏡的寛解 (%)				
プラセボ群		14	21.4 [0.0, 42.9]	
リサンキズマブ 180 mg SC 群		12	33.3 [6.7, 60.0]	11.9 [-22.3, 46.2]
リサンキズマブ 360 mg SC 群		10	50.0 [19.0, 81.0]	28.6 [-9.1, 66.3]

評価項目 ^a	投与群	例数	推定値 [95%CI]	群間差 (リサンキズマブ-プラセボ)
				推定値 [95%CI] ^b
投与 52 週時の IBDQ 総スコアのベースラインからの変化量				
プラセボ群		8	63.2 [47.9, 78.4]	
リサンキズマブ 180 mg SC 群		8	56.0 [40.9, 71.2]	-7.1 [-28.6, 14.3]
リサンキズマブ 360 mg SC 群		7	66.7 [50.4, 82.9]	3.5 [-18.9, 25.9]
投与 52 週時の FACIT F 機能評価のベースラインからの変化量				
プラセボ群		8	16.8 [11.7, 21.9]	
リサンキズマブ 180 mg SC 群		8	13.2 [8.1, 18.3]	-3.6 [-10.8, 3.6]
リサンキズマブ 360 mg SC 群		7	16.8 [11.4, 22.3]	0.1 [-7.4, 7.5]
導入療法試験のベースライン時にステロイドを使用していた被験者を対象とした投与 52 週時の臨床的 CDAI 寛解 (コルチコステロイド非使用) を達成した被験者 (%)				
プラセボ群		4	25.0 [0.0, 67.4]	
リサンキズマブ 180 mg SC 群		3	66.7 [13.3, 100.0]	41.7 [-26.5, 100.0]
リサンキズマブ 360 mg SC 群		4	25.0 [0.0, 67.4]	0.0 [-60.0, 60.0]
投与 52 週時の臨床的 CDAI 改善 (%)				
プラセボ群		14	57.1 [31.2, 83.1]	
リサンキズマブ 180 mg SC 群		12	66.7 [40.0, 93.3]	9.5 [-27.7, 46.7]
リサンキズマブ 360 mg SC 群		10	60.0 [29.6, 90.4]	2.9 [-37.1, 42.8]
投与 52 週時の臨床的寛解かつ内視鏡的改善を達成した被験者 (%)				
プラセボ群		14	35.7 [10.6, 60.8]	
リサンキズマブ 180 mg SC 群		12	50.0 [21.7, 78.3]	14.3 [-23.5, 52.1]
リサンキズマブ 360 mg SC 群		10	50.0 [19.0, 81.0]	14.3 [-25.6, 54.2]
投与 52 週時の高度臨床的改善 (%)				
プラセボ群		14	57.1 [31.2, 83.1]	
リサンキズマブ 180 mg SC 群		12	58.3 [30.4, 86.2]	1.2 [-36.9, 39.3]
リサンキズマブ 360 mg SC 群		10	60.0 [29.6, 90.4]	2.9 [-37.1, 42.8]
投与 52 週時の完全寛解 (臨床的 CDAI 寛解かつ内視鏡的寛解) を達成した被験者 (%)				
プラセボ群		14	21.4 [0.0, 42.9]	
リサンキズマブ 180 mg SC 群		12	25.0 [0.5, 49.5]	3.6 [-29.0, 36.2]
リサンキズマブ 360 mg SC 群		10	50.0 [19.0, 81.0]	28.6 [-9.1, 66.3]
投与 0 週時から投与 52 週時までの曝露期間で調整したクローン病関連で入院した被験者 (%)				
プラセボ群		14	18.2	
リサンキズマブ 180 mg SC 群		12	0.0	-18.2 [-43.3, 7.0]
リサンキズマブ 360 mg SC 群		10	0.0	-18.2 [-43.3, 7.0]
投与 52 週時の SF-36 身体的側面の生活の質サマリースコアのベースラインからの変化量				
プラセボ群		8	13.3 [9.5, 17.2]	
リサンキズマブ 180 mg SC 群		8	11.9 [8.1, 15.7]	-1.5 [-6.8, 3.9]
リサンキズマブ 360 mg SC 群		7	13.7 [9.6, 17.8]	0.4 [-5.3, 6.0]

Note : ITT1A 集団には、試験薬を少なくとも 1 回投与され、導入試験 M16-006 または M15-991 で 12 週間の 1 期間のみリサンキズマブを投与された被験者で、ベースラインで SES-CD が 6 以上 (病変が回腸に限局している場合は 4 以上) の無作為化された被験者を含む。

a : CD 関連入院及び排液性瘻孔の評価項目を除き、コロナウイルス感染症 (COVID-19) による欠測データに多重補完法を用いた共分散分析を、連続変数で表される評価項目は ANCOVA を用いた。

b : 95%CI は評価項目の二項分布、連続変数で表される評価項目は ANCOVA の正規近似を用いた。

安全性

SA1 解析対象集団のランダム化された被験者のうち、有害事象はリサンキズマブ 180 mg SC 群で 71.5% (128/179 例)、360 mg SC 群で 72.1% (129/179 例)、休薬群 (プラセボ群) 73.4% (135/184 例) に認められ、主なものはリサンキズマブ 180 mg SC 群でクローン病 10.6% (19/179 例)、上咽頭炎 9.5% (17/179 例)、関節痛 8.4% (15/179 例)、貧血、悪心、頭痛各 5.0% (9/179 例)、360 mg SC 群でクローン病 11.7% (21/179 例)、上咽頭炎、関節痛各 9.5% (17/179 例)、頭痛 6.1% (11/179 例)、腹痛 5.0% (9/179 例)、休薬群 (プラセボ群) でクローン病 17.4% (32/184 例)、上咽頭炎 13.6% (25/184 例)、関節痛 10.9% (20/184 例)、腹痛、悪心各 7.1% (13/184 例)、頭痛 6.0% (11/184 例)、下痢 5.4% (10/184 例) 等であった。

副作用 (治験薬との因果関係が否定できない有害事象) は、リサンキズマブ 180 mg SC 群で 27.4% (49/179 例)、360 mg SC 群で 25.1% (45/179 例)、休薬群 (プラセボ群) で 25.0% (46/184 例) に認められ、主なものはリサンキズマブ 180 mg SC 群で注射部位紅斑 3.9% (7/179 例)、頭痛 2.8% (5/179 例)、クローン病、疲労各 2.2% (4/179 例)、360 mg SC 群で注射部位紅斑 3.4% (6/179 例)、上咽頭炎 2.8% (5/179 例)、関節痛 2.2% (4/179 例)、休薬群 (プラセボ群) でクローン病 3.3% (6/184 例)、注射部位紅斑、関節痛各 2.2% (4/184 例) 等であった。

重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、リサンキズマブ 180 mg SC 群、360 mg SC 群及び休薬群 (プラセボ群) で同様であった。

重篤な有害事象はリサンキズマブ 180 mg SC 群で 12.3% (22/179 例)、360 mg SC 群で 13.4% (24/179 例)、休薬群 (プラセボ群) で 12.5% (23/184 例) で、その内訳はリサンキズマブ 180 mg SC 群でクローン病、大腸狭窄、虫垂炎各 2 件、貧血、急性心不全、うっ血性心不全、肛門狭窄、下痢、イレウス、腸管穿孔、腹膜障害、小腸閉塞、亜イレウス、胸痛、疼痛、ウイルス性胃腸炎、肺炎、尿路感染、手骨折、肥満、子宮平滑筋腫、坐骨神経痛、急性腎障害、尿管結石症、子宮内膜症、慢性閉塞性肺疾患各 1 例、360 mg SC 群で痔瘻、小腸閉塞、尿路感染各 3 件、クローン病、背部痛 2 件、貧血、急性心筋梗塞、心機能障害、便秘、イレウス、大腸狭窄、亜イレウス、高体温症、発熱、四肢膿瘍、肛門膿瘍、感染性胸水、肝膿瘍、腹膜炎、マイコプラズマ性肺炎、靭帯断裂、関節炎、腱障害、HER2 陽性乳癌各 1 件、休薬群 (プラセボ群) でクローン病 4 件、痔瘻、肛門膿瘍、憩室炎各 2 件、心不全、腹部ヘルニア、肛門狭窄、結腸異形成、回腸狭窄、腸閉塞、肛門周囲痛、虫垂炎、腰筋膿瘍、ウイルス性上気道感染、創部炎症、骨粗鬆症、基底細胞癌、脳梗塞、腎結石症、慢性閉塞性肺疾患、汗腺炎、人工流産各 1 件であった。

投与中止に至った有害事象は、リサンキズマブ 180 mg SC 群で 1.7% (3/179 例)、360 mg SC 群で 3.4% (6/179 例)、休薬群 (プラセボ群) で 3.3% (6/184 例) で、その内訳はリサンキズマブ 180 mg SC 群で、肛門狭窄、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、易刺激性各 1 件、360 mg SC 群でクローン病 2 件、直腸狭窄、小腸閉塞、亜イレウス、高体温症、クロストリジウム・ディフィシレ感染、HER2 陽性乳癌各 1 件、休薬群 (プラセボ群) でクローン病 3 件、結腸異形成、憩室炎、蕁麻疹各 1 件であった。

死亡は認められなかった。

SA1 解析対象集団のランダム化されなかった被験者のうち、有害事象はリサンキズマブ 180 mg SC 群で 87.1% (27/31 例)、360 mg SC 群で 78.8% (26/33 例)、プラセボ SC 群で 77.4% (82/106 例) に認められ、主なものはリサンキズマブ 180 mg SC 群でクローン病 19.4% (6/31 例)、腹痛 16.1% (5/31 例)、悪心、疲労各 12.9% (4/31 例)、上咽頭炎、上気道感染、低カリウム血症、関節痛、不眠症各 9.7% (3/31 例)、360 mg SC 群でクローン病、上咽頭炎 18.2% (6/33 例)、関節痛、頭痛各 12.1% (4/33 例)、プラセボ群でクローン病 29.2% (31/106 例)、上咽頭炎 6.6% (7/106 例)、腹痛 5.7% (6/106 例) 等であった。

副作用 (治験薬との因果関係が否定できない有害事象) はリサンキズマブ 180 mg SC 群で 29.0% (9/31 例)、360 mg SC 群で 30.3% (10/33 例) 及びプラセボ群で 18.9% (20/106 例) に認められ、主なものはリサンキズマブ 180 mg SC 群で注射部位紅斑、発疹各 6.5% (2/31 例)、360 mg SC 群で関節痛 6.1% (2/33 例)、プラセボ群でクローン病 8.5% (9/106 例)、腹痛、上咽頭炎、ウイルス性上気道感染各 1.9% (2/106 例) 等であった。

重篤な有害事象は、リサンキズマブ 180 mg SC 群で 16.1% (5/31 例)、360 mg SC 群で 12.1% (4/33 例) 及びプラセボ群で 14.2% (15/106 例) に認められ、その内訳はリサンキズマブ 180 mg SC 群でクローン病 6.5% (2/31 例)、大腸閉塞、大腸穿孔、胃腸吻合部狭窄、痙攣発作各 3.2% (1/31 例)、360 mg SC 群で腹痛、クローン病、ウイルス性気管炎、

処置による腸管穿孔各 3.0% (1/33 例), プラセボ群でクローン病 6.6% (7/106 例), 貧血, 胃腸管瘻, 胃腸の炎症, 直腸炎, 胆石症, 腹部膿瘍, クロストリジウム・ディフィシル感染, 胃腸炎, 肺炎, 低カリウム血症, アルコール離脱症候群, 低血圧各 0.9% (1/106 例) であった。

投与中止に至った有害事象はリサンキズマブ 180 mg SC 群で 1 例 (関節腫脹, 呼吸困難各 1 件), プラセボ群で 5 例 (クローン病 4 件, 胃腸管瘻, 胃腸の炎症, 腹部膿瘍各 1 件) であった。

死亡は認められなかった。

本試験でリサンキズマブ 360 mg SC 投与を受けた安全性評価対象の 26.4% (43/163 例) に副作用が認められ, 主な副作用は, 上気道感染が 5.5% (9/163 例), 注射部位反応が 4.3% (7/163 例), 関節痛が 2.5% (4/163 例) 等であった。

日本人部分集団

有害事象は, リサンキズマブ 360 mg SC 群では 84.6% (11/13 例), 休薬 (プラセボ) 群では 71.4% (10/14 例) に認められ, 主なものは, リサンキズマブ 360 mg SC 群では上咽頭炎 23.1% (3/13 例), 裂肛, 齲歯, 発熱, 四肢痛各 15.4% (2/13 例), 休薬 (プラセボ) 群では上咽頭炎 42.9% (6/14 例), クローン病 35.7% (5/14 例) であった。

副作用は, リサンキズマブ 360 mg SC 群では 30.8% (4/13 例), 休薬 (プラセボ) 群では 7.1% (1/14 例) に認められ, その内訳は, リサンキズマブ 360 mg SC 群では上咽頭炎 15.4% (2/13 例), 不安障害, 口腔咽頭痛, 高血圧各 7.7% (1/13 例), 休薬 (プラセボ) 群では注射部位紅斑 7.1% (1/14 例) であった。

重篤な有害事象は, リサンキズマブ 360 mg SC 群では 23.1% (3/13 例), 休薬 (プラセボ) 群では 14.3% (2/14 例) に認められ, その内訳はリサンキズマブ 360 mg SC 群では小腸閉塞, 発熱, マイコプラズマ性肺炎各 7.7% (1/13 例), 休薬 (プラセボ) 群では肛門狭窄, クローン病, 回腸狭窄各 7.1% (1/14 例) であった。

投与中止に至った有害事象は, スキリージ 360 mg SC 群では 0 例, 休薬 (プラセボ) 群で 1 例 (クローン病) であった。死亡は認められなかった。

薬物動態

リサンキズマブ 180 mg 及び 360 mg を SC 投与したときの血清中リサンキズマブ濃度は, 52 週維持療法期を通して用量に比例して増加し, 投与 16 週時までに定常状態に到達した。休薬してプラセボを投与された被験者では, IV 導入療法時に比べて血清中リサンキズマブ濃度の減少が認められた。

SS1 の活動性クローン病患者におけるリサンキズマブの血清中濃度 (µg/mL) (維持療法)

投与群	幾何平均 (平均値, %CV) [例数]			
	16 週時	32 週時	48 週時	52 週時*
リサンキズマブ 360 mg SC q8w 群	7.75 (9.97, 65) [87]	7.93 (9.05, 48)	7.24 (9.19, 50) [55]	18.0 (19.6, 35) [51]
リサンキズマブ 180 mg SC q8w 群	4.53 (6.59, 79) [93]	3.75 (4.49, 52) [75]	3.41 (4.28, 64) [64]	8.95 (9.88, 41) [56]
休薬群 (プラセボ SC 群)	2.07 (3.36, 91) [96]	0.198 (0.322, 102) [63]	0.031 (0.215, 585) [53]	0.027 (0.036, 165) [48]

* : 投与 52 週目の血清リサンキズマブリサンキズマブ検体は, 投与後 4 週目で収集

日本人被験者におけるリサンキズマブ反復投与時の薬物動態

リサンキズマブの血清中濃度は維持療法期を通じていずれの用量においても日本人と非日本人とで同様であった。

SS1 での日本人患者におけるリサンキズマブの血清中濃度 (µg/mL) (維持療法)

投与群	幾何平均 (平均値, %CV) [例数]			
	16 週時	32 週時	48 週時	52 週時*
リサンキズマブ 360 mg SC q8w 群	5.22 (6.39, 66) [7]	4.86 (5.61, 55) [4]	5.93 (6.82, 49) [5]	17.0 (18.5, 42) [5]

投与群	幾何平均（平均値，%CV） [例数]			
	16 週時	32 週時	48 週時	52 週時*
リサンキズマブ 180 mg SC q8w 群	3.84 (6.17, 101) [6]	2.63 (4.23, 80) [3]	2.62 (3.48, 82) [4]	6.50 (8.09, 66) [4]

*：投与 52 週目の血清リサンキズマブリサンキズマブ検体は，投与後 4 週目で収集。

最初の 12 週間に 1200 mg IV q4w のリサンキズマブリサンキズマブ導入治療を受けた後，180 mg または 360 mg SC q8w の維持治療を受けた被験者を含む。

免疫原性

ベースライン時（導入療法期のリサンキズマブ初回投与前）に ADA 及び NAb が検出されたのは，試験中にリサンキズマブの投与を 1 回以上受けた被験者のそれぞれ 4.3%（23/533 例）及び 0%（0/533 例）であった。

リサンキズマブ IV 投与による 12 週導入療法後に SS1 で SC 投与による維持療法を受けたランダム化部分において，ADA の評価が可能であった被験者（ベースライン後，試験期間中に免疫原性の評価を 1 回以上実施した被験者）での TE-ADA の発現割合は 1.8%（4/224 例）であり，1 例が NAb 陽性と判定された。ADA 及び NAb の発現割合は，リサンキズマブ 180 mg SC 群は 2.6%及び 0.9%で，リサンキズマブ 360 mg SC 群は 0.9%及び 0%であった。同様に，24 週間の IV 投与の導入療法を受けた被験者又はランダム化されなかった被験者における ADA の発現割合（4.0%未満）及び NAb の発現割合（0%）は低かった。

リサンキズマブ IV 投与の 12 週間の導入療法の後，維持療法試験でリサンキズマブに対する TE-ADA が最初に認められるまでの期間は，リサンキズマブ 360 mg SC 群で 48.1 週間（1 例），180 mg SC 群で 15.6 週間から 48.3 週間であった。ADA の抗体価は，SS1 の試験期間を通して 10～1540 であった。

19) 社内資料：クローン病における国際共同第 III 相試験（M16-000 試験）[承認時評価資料]

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

⑩M15-991 試験：国際共同第 III 相臨床試験（外国人データ）¹⁷⁾

試験概要

目的	生物学的製剤による前治療で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性クローン病患者を対象に，導入療法としてのリサンキズマブの有効性及び安全性をプラセボと比較して評価する
試験デザイン	多施設共同，国際共同（40 ヶ国）ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験
対象	中等症から重症の活動性クローン病患者 618 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ベースラインの 3 ヶ月以上前にクローン病の確定診断を受けている ・18 歳以上 80 歳以下の男女 ・16 歳以上 18 歳未満で Tanner stage 5 の定義に該当する者 ・ベースライン時のクローン病活動度指数（以下「CDAI」）が 220 以上 450 以下 ・粘膜炎症の内視鏡的所見においてベースライン時の Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease（以下「SES-CD」）が 3 以上（最大 58 例まで） ・小腸大腸型病変若しくは大腸型病変の場合は SES-CD が 6 以上 ・病変が回腸に限局している場合は SES-CD が 4 以上であり，かつ，平均 1 日排便回数（以下「SF」）が 4 回以上及び/又は平均 1 日腹痛（以下「AP」）スコアが 2 以上
試験方法	<p>試験期間は最大 49 週間とし，最大 35 日のスクリーニング期間，12 週導入療法期，投与 12 週時に臨床的改善*を達成しなかった被験者における追加の 12 週間の導入療法期 2，及び治験薬最終投与から 140 日間の追跡調査期とした。</p> <p>*臨床的改善：平均 1 日 SF が 30%以上減少及び/又は平均 1 日 AP スコアが 30%以上減少，かついずれもベースラインよりも悪化していない</p> <p>12 週導入療法期： 盲検下でリサンキズマブ 1200 mg 又はリサンキズマブ 600 mg を投与 0，4 及び 8 週時に IV 投与した。</p>

	<p>導入療法期 2 : 盲検下でリサンキズマブ 1200 mg を投与 12, 16 及び 20 週時に IV 投与した。又は、盲検下でリサンキズマブ 360 mg 又は 180 mg を投与 12 及び 20 週時に皮下 (以下「SC」) 投与した。</p> <p>投与 12 週時に臨床的改善を達成したすべての被験者が M16-000 試験への組入れに適格となった。投与 12 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者は、盲検下で導入療法期 2 (投与 12, 16 及び 20 週時の追加 Visit, 並びに臨床的改善評価のための投与 24 週時 Visit) へ移行した。</p>
<p>解析方法</p>	<p>有効性 : Co-primary endpoints について、intent-to-treat (以下「ITT」) 1A 解析対象集団 (12 週導入療法期の ITT 解析対象集団のうち、ベースラインの SES-CD が 6 以上 [病変が回腸に局限している場合は SES-CD が 4 以上] の被験者) において、リサンキズマブ 600 mg IV 群及び 1200 mg IV 群の各群とプラセボ群間で、ランダム化時の層別因子 (過去に無効であった生物学的製剤の数 [1 以下, 1 超] 及びベースラインのステロイド使用の有無 [はい, いいえ]) で調整した Cochran-Mantel-Haenszel (以下「CMH」) 検定を用いて解析した。投与群間差の両側 95%信頼区間を CMH に基づき算出した。有効性の co-primary endpoints では、補足的な解析として欠測値を補完しない as observed (AO) データを用いた CMH 検定を実施した。この解析は ITT1A 解析対象集団を用いて実施した。</p> <p>連続変数で表される反復測定した有効性の副次評価項目は、一般的に、反復測定混合効果モデル (以下「MMRM」) を用いて解析した。このモデルには、投与群, Visit, Visit と投与群の交互作用, 及びランダム化時の層別因子を固定効果 (カテゴリー変数), ベースライン値を固定共変量 (連続変数) として含めた。</p> <p>MMRM 解析は主に推測的とみなした。連続変数で表される有効性の副次評価項目のうち、治験薬投与後では 1 時点でのみ収集すると規定された項目については、コロナウイルス感染症 (COVID-19) による欠測データに多重補完法 (MI) を用いた共分散分析を用いて解析した (ANCOVA-C)。</p> <p>カテゴリー変数で表される有効性の副次評価項目は、排液性瘻孔及びクローン病関連の入院についての評価項目を除いて、層別因子 (過去に無効であった生物学的製剤の数 [1 以下, 1 超] 及びベースラインのステロイド使用の有無 [はい, いいえ]) で調整した CMH 検定を用いて解析した。CMH を用いてリサンキズマブ各群とプラセボ群の投与群間差の両側連続変数で表される反復測定した有効性の副次評価項目は、一般的に、反復測定混合効果モデル (以下「MMRM」) を用いて解析した。「ベースライン時に排液性瘻孔を有していた被験者のうち、投与 12 週時の排液性瘻孔なしの達成」及び「投与 12 週時までのクローン病関連の入院の発生」の評価項目は、カイ二乗検定 (又は分割表において 20%以上のセルで期待度数が 5 未満となる場合にはフィッシャーの正確確率検定) を用いて解析した。</p> <p>Co-primary endpoints の両評価項目におけるリサンキズマブ各群とプラセボ群の投与群間差</p>

	<p>の多重比較は、試験全体での第一種の過誤率を $\alpha=0.05$ (両側) に制御するため、有意水準を $\alpha=0.025$ (両側) として、 graphical multiple testing procedure により検定した。また、 co-primary endpoints 及び順位付けされた副次評価項目におけるリサンキズマブの両投与群の評価は、試験全体での第一種の過誤率を $\alpha=0.05$ (両側) に厳密に制御した。検定は、仮説検定の順序に従い、 co-primary endpoints, 次いで規定した順序に従い順位付けされた副次評価項目の順に実施し、リサンキズマブ各群とプラセボ群の比較で有意水準を $\alpha=0.025$ (両側) として co-primary endpoints の各評価項目の検定から開始した。 Co-primary endpoints の両評価項目が有意となった場合、順位付けされた副次評価項目の検定を実施した。</p> <p>薬物動態及び免疫原性： 各評価時点の血清中リサンキズマブ濃度を、投与群ごとに記述統計量を用いて要約した。更に、 ADA の発現率をコホート別及び Visit 別に要約した。各 Visit の ADA の抗体価を、被験者ごとに表に示した。</p> <p>安全性： 有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象の発現割合、バイタルサインの変化量、身体検査結果、及び臨床検査値を解析した。</p>
<p>有効性 主要評価項目</p>	<p>米国以外</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 12 週時の臨床的寛解*を達成した被験者の割合 ・投与 12 週時の内視鏡的改善**を達成した被験者の割合 <p>米国</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 12 週時の CDAI に基づく臨床的寛解 (以下「臨床的 CDAI 寛解」) ***を達成した被験者の割合 ・投与 12 週時の内視鏡的改善を達成した被験者の割合 <p>* 臨床的寛解：平均 1 日 SF が 2.8 回以下でベースラインより悪化していない、かつ平均 1 日 AP スコアが 1 以下でベースラインより悪化していない</p> <p>** 内視鏡的改善：中央判定の評価者によるスコア判定で SES-CD がベースラインから 50%超減少 (病変が回腸に限局している被験者でベースラインの SES-CD が 4 の場合、ベースラインからの減少が 2 以上)</p> <p>*** 臨床的 CDAI 寛解： CDAI スコアが 150 未満</p>
<p>有効性 副次評価項目</p>	<p>米国以外</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 12 週時の臨床的 CDAI 寛解を達成した被験者の割合 ・投与 4 週時の CDAI に基づく臨床的改善 (以下「臨床的 CDAI 改善」) を達成した被験者の割合 ・投与 4 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合 ・投与 12 週時の臨床的 CDAI 改善を達成した被験者の割合 ・投与 12 週時の慢性疾患治療一疲労の機能評価 (以下「FACIT-F」) のベースラインからの平均変化量 ・投与 12 週時の炎症性腸疾患質問票 (以下「IBDQ」) トータルスコアのベースラインからの平均変化量 ・投与 12 週時の高度臨床的改善かつ内視鏡的改善を達成した被験者の割合 ・投与 12 週時の内視鏡的寛解を達成した被験者の割合 ・投与 4 週時の高度臨床的改善を達成した被験者の割合 ・投与 12 週時の内視鏡的治癒 (潰瘍が治癒した状態) を達成した被験者の割合 ・投与 12 週時の高度臨床的改善を達成した被験者の割合 ・ベースライン時にいずれかの腸管外合併症 (以下「EIMs」) を有していた被験者のうち、投与 12 週時の EIMs の消失を達成した被験者の割合 ・投与 12 週時までのクローン病関連で入院した被験者の割合 ・ベースライン時に排液性瘻孔を有していた被験者のうち、投与 12 週時の排液性瘻孔なしを達成した被験者の割合 ・投与 12 週時のクローン病患者の仕事の生産性及び活動障害に関する質問票 (以下「WPAI-CD」) 総労働損失のベースラインからの変化量 ・投与 12 週時の SF-36 健康調査票 (以下「SF-36」) 身体的側面の生活の質 (以下「QoL」) サマリー (PCS) スコアのベースラインからの変化量

	<p><u>米国</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 12 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合 ・投与 4 週時の臨床的 CDAI 改善を達成した被験者の割合 ・投与 12 週時の臨床的 CDAI 改善を達成した被験者の割合 ・投与 12 週時の FACIT-F のベースラインからの平均変化量 ・投与 4 週時の臨床的 CDAI 寛解を達成した被験者の割合 ・投与 12 週時の臨床的 CDAI 改善かつ内視鏡的改善を達成した被験者の割合 ・投与 12 週時の SF 寛解を達成した被験者の割合 ・投与 12 週時の AP 寛解を達成した被験者の割合 ・投与 12 週時の内視鏡的寛解を達成した被験者の割合 ・投与 4 週時の高度臨床的改善を達成した被験者の割合 ・投与 12 週時の内視鏡的治癒（潰瘍が治癒した状態）を達成した被験者の割合 ・投与 12 週時の高度臨床的改善を達成した被験者の割合 ・ベースライン時にいずれかの EIMs を有していた被験者のうち、投与 12 週時の EIMs の消失を達成した被験者の割合 ・投与 12 週時までのクローン病関連で入院した被験者の割合 ・ベースライン時に排液性瘻孔を有していた被験者のうち、投与 12 週時の排液性瘻孔なしを達成した被験者の割合
安全性評価項目	有害事象，バイタルサイン，身体検査，臨床検査値
薬物動態及び免疫原性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・血清中リサンキズマブ濃度 ・免疫原性：リサンキズマブに対する ADA 及び NAb

【結果】

12 週導入療法期では，618 例（リサンキズマブ 600 mg IV 群 206 例，1200 mg IV 群 205 例，プラセボ群 207 例）がランダム化され，治験薬を投与され，このうち，投与 12 週時まで投与を完了した被験者の割合は，リサンキズマブ 600 mg IV 群 98.1%，1200 mg IV 群 97.1%，プラセボ群 89.9%であった。

導入療法期 2 では，投与 12 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者のうち，12 週導入療法期にリサンキズマブ IV 投与を受けた被験者を，リサンキズマブ 1200 mg IV 群，360 mg SC 群及び 180 mg SC 群のいずれかに 1 : 1 : 1 の比でランダム化し，12 週導入療法期にプラセボ投与を受けた被験者はリサンキズマブ 1200 mg IV 投与を受けた。211 例が組み入れられ，リサンキズマブ 180 mg SC 群 41 例，360 mg SC 群 42 例，1200 mg IV 群 42 例がランダム化され，86 例はランダム化されずに，プラセボ/リサンキズマブ 1200 mg IV 群に割り付けられ，治験薬を投与された。

ITT1A 解析対象集団では，男女比はおおむね同様であり（女性 48.5%），大部分の被験者は白人で（88.9%），平均年齢は 39.6 歳であった。人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は投与群間でおおむね均衡していた。

有効性

<主要評価項目>

リサンキズマブ 600 mg IV 群及び 1200 mg IV 群で，プラセボ群と比較したとき，米国以外の co-primary endpoints である投与 12 週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善，米国の co-primary endpoints である投与 12 週時の臨床的 CDAI 寛解及び内視鏡的改善のいずれもが達成された。投与 12 週時の臨床的寛解（米国以外）又は臨床的 CDAI 寛解（米国）を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ 600 mg IV 群（臨床的寛解 34.6%，臨床的 CDAI 寛解 42.0%，以下同順）及び 1200 mg IV 群（39.8%，40.3%）でプラセボ群（19.3%，19.8%）と比較して統計学的に有意に高かった（ $P \leq 0.001$ ）。投与 12 週時の内視鏡的改善を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ 600 mg IV 群（28.8%）及び 1200 mg IV 群（34.2%）でプラセボ群（11.2%）と比較して統計学的に有意に高かった（ $P < 0.001$ ）。

Co-primary Endpoints (ITT1A)

評価項目 ^a	投与群	例数	推定値 [95%CI]	群間差 (リサンキズマブ-プラセボ)	
				推定値 [95% CI] ^b	P値
投与12週時の臨床的寛解 (%)					
プラセボ群		187	19.3 [13.6, 24.9]		
リサンキズマブ600 mg IV群		191	34.6 [27.8, 41.3]	15.2 [6.4, 24.0]	0.001**
リサンキズマブ1200 mg IV群		191	39.8 [32.8, 46.7]	20.4 [11.5, 29.3]	<0.001***
投与12週時の内視鏡的改善 (%)					
プラセボ群		187	11.2 [6.7, 15.8]		
リサンキズマブ600 mg IV群		191	28.8 [22.4, 35.3]	17.6 [9.9, 25.4]	<0.001***
リサンキズマブ1200 mg IV群		191	34.2 [27.4, 40.9]	23.1 [15.1, 31.1]	<0.001***
投与12週時の臨床的CDAI寛解 (%)					
プラセボ群		187	19.8 [14.1, 25.5]		
リサンキズマブ600 mg IV群		191	42.0 [34.9, 49.0]	22.1 [13.1, 31.0]	<0.001***
リサンキズマブ1200 mg IV群		191	40.3 [33.4, 47.3]	20.5 [11.6, 29.5]	<0.001***

Note: ITT1A集団には、12週間の導入期間中に治験薬を少なくとも1回投与され、ベースラインでSES-CDが6以上（病変が回腸に限局している場合は4以上）の無作為化された被験者を含む。

a: CD関連入院及び排液性瘻孔の評価項目を除き、コロナウイルス感染症 (COVID-19) による欠測データに多重補完法を用いた共分散分析を、連続変数で表される評価項目は反復測定混合効果モデルを用いた。

b: 連続変数で表される評価項目は、反復測定混合効果モデルを用いた。

95%CIはCD関連入院及び排液性瘻孔の評価項目を除き、Cochran-Mantel-Haenszel検定を用い、CD関連入院及び排液性瘻孔の評価項目はカイ二乗検定またはフィッシャーの正確確率検定を用いた。

*P値≤0.05; **P値≤0.01; ***P値<0.001.

<副次評価項目>

米国以外及び米国の評価項目のほとんどについて、リサンキズマブ各群でプラセボ群と比較して統計的に有意な差が認められた。

クローン病の徴候及び症状の改善（臨床的 CDAI 寛解，臨床的寛解，平均 1 日 AP スコア，AP 寛解，平均 1 日 SF，SF 寛解，臨床的 CDAI 改善，臨床的改善，高度臨床的改善，クローン病症状重症度 [CSS]，EIMs の消失，変化に関する患者の全体的印象 [PGIC] 及び重症度に関する患者の全体的印象 [PGIS] の経時的変化），並びに QoL 関連の評価項目の改善（IBDQ，FACIT-F，WPAICD，European Quality of Life 5 Dimensions 5 Levels [EQ-5D-5L]，及び SF-36 スコア）が，リサンキズマブ各群でプラセボ群と比較して経時的に示された。更に，投与 12 週時の便中カルプロテクチン (FCP)，高感度 C 反応性蛋白（以下「hs-CRP」），及び SES-CD のベースラインからの変化量は，リサンキズマブ各群でプラセボ群と比較して大きかった。

副次評価項目の結果要約 (ITT1A)

評価項目 ^a	投与群	例数	推定値 [95%CI]	群間差 (リサンキズマブ-プラセボ)	
				推定値 [95%CI] ^b	P 値
投与 4 週時の臨床的 CDAI 改善 (%)					
プラセボ群		187	20.9 [15.0, 26.7]		
リサンキズマブ 600 mg IV 群		191	36.6 [29.8, 43.5]	15.7 [6.8, 24.6]	0.001**
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		191	32.5 [25.8, 39.1]	11.8 [3.0, 20.5]	0.008**
投与 4 週時の臨床的寛解 (%)					
プラセボ群		187	8.0 [4.1, 11.9]		
リサンキズマブ 600 mg IV 群		191	17.3 [11.9, 22.6]	9.2 [2.6, 15.7]	0.006**
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		191	18.3 [12.8, 23.8]	10.3 [3.7, 16.8]	0.002**

評価項目 ^a	投与群	例数	推定値 [95%CI]	群間差 (リサンキズマブ-プラセボ)	
				推定値 [95%CI] ^b	P 値
投与 12 週時の臨床的 CDAI 改善 (%)					
プラセボ群		187	30.0 [23.4, 36.6]		
リサンキズマブ 600 mg IV 群		191	59.5 [52.5, 66.5]	29.4 [19.9, 39.0]	<0.001***
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		1+1	60.7 [53.8, 67.7]	30.6 [21.1, 40.1]	<0.001***
投与 12 週時の FACIT F 機能評価のベースラインからの変化量					
プラセボ群		144	7.7 [6.0, 9.4]		
リサンキズマブ 600 mg IV 群		168	10.5 [8.9, 12.1]	2.8 [0.4, 5.1]	0.020*
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		172	10.8 [9.2, 12.4]	3.0 [0.7, 5.3]	0.010**
投与 12 週時の IBDQ 総スコアのベースラインからの変化量					
プラセボ群		144	27.2 [21.8, 32.6]		
リサンキズマブ 600 mg IV 群		168	39.6 [34.5, 44.7]	12.4 [5.0, 19.8]	0.001**
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		172	42.2 [37.1, 47.3]	15.0 [7.7, 22.4]	<0.001***
投与 12 週時の高度臨床的改善かつ内視鏡的改善を達成した被験者 (%)					
プラセボ群		187	7.0 [3.3, 10.6]		
リサンキズマブ 600 mg IV 群		191	21.0 [15.2, 26.8]	13.9 [7.1, 20.7]	<0.001***
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		191	24.1 [18.0, 30.1]	17.3 [10.3, 24.2]	<0.001***
投与 12 週時の内視鏡的寛解 (%)					
プラセボ群		187	4.3 [1.4, 7.2]		
リサンキズマブ 600 mg IV 群		1191	19.4 [13.8, 25.1]	15.0 [8.9, 21.2]	<0.001***
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		191	20.4 [14.7, 26.1]	16.2 [9.9, 22.4]	<0.001***
投与 4 週時の高度臨床的改善 (%)					
プラセボ群		1187	31.6 [24.9, 38.2]		
リサンキズマブ 600 mg IV 群		191	45.0 [38.0, 52.1]	13.6 [4.0, 23.3]	0.006**
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		191	38.7 [31.8, 45.7]	7.1 [-2.4, 16.6]	0.142
投与 12 週時の内視鏡的治癒 (%)					
プラセボ群		187	4.3 [1.4, 7.2]		
リサンキズマブ 600 mg IV 群		190	13.8 [8.9, 18.7]	9.4 [3.8, 15.1]	0.001**
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		189	15.4 [10.2, 20.5]	11.2 [5.3, 17.0]	<0.001***
投与 12 週時の高度臨床的改善 (%)					
プラセボ群		187	39.1 [32.1, 46.1]		
リサンキズマブ 600 mg IV 群		191	61.8 [54.9, 68.7]	22.8 [13.0, 32.5]	<0.001***
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		191	59.2 [52.2, 66.1]	20.0 [10.2, 29.9]	<0.001***
ベースライン時にいずれかの EIMs を有していた被験者で投与 12 週時に EIMs の消失を達成した被験者 (%)					
プラセボ群		97	23.7 [15.2, 32.2]		
リサンキズマブ 600 mg IV 群		100	29.5 [20.5, 38.5]	5.6 [-6.8, 17.9]	0.377
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		97	37.1 [27.5, 46.7]	13.4 [0.7, 26.1]	0.039*
投与 12 週時までにはクローン病関連で入院した被験者 (%)					
プラセボ群		187	11.2 [6.7, 15.8]		
リサンキズマブ 600 mg IV 群		191	3.1 [0.7, 5.6]	-8.1 [-13.2, -2.9]	0.002**
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		191	2.1 [0.1, 4.1]	-9.1 [-14.1, -4.2]	<0.001***

評価項目 ^a	投与群	例数	推定値 [95%CI]	群間差 (リサンキズマブ-プラセボ)	
				推定値 [95%CI] ^b	P 値
ベースライン時に排液性瘻孔を有していた被験者で投与 12 週時に排液性瘻孔なしを達成した被験者 (%)					
プラセボ群		15	13.3 [0.0, 30.5]		
リサンキズマブ 600 mg IV 群		14	7.1 [0.0, 20.6]	-6.2 [-28.1, 15.7]	1.000
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		16	43.8 [19.4, 68.1]	30.4 [0.6, 60.2]	0.113
投与 12 週時の WPAI-CD 総労働損失のベースラインからの変化量					
プラセボ群		68	-12.253 [-18.888, -5.618]		
リサンキズマブ 600 mg IV 群		73	-19.576 [-26.027, -13.125]	-7.323 [-16.399, 1.753]	0.113
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		86	-21.013 [-26.937, -15.088]	-8.759 [-17.518, -0.001]	0.050*
投与 12 週時の SF-36 身体的側面の生活の質サマリースコアのベースラインからの変化量					
プラセボ群		142	5.237 [4.026, 6.449]		
リサンキズマブ 600 mg IV 群		167	7.458 [6.325, 8.591]	2.221 [0.577, 3.865]	0.008**
リサンキズマブ 1200 mg IV 群		172	7.951 [6.822, 9.081]	2.714 [1.077, 4.351]	0.001**

Note : ITT1A 集団には、12 週間の導入期間中に治験薬を少なくとも 1 回投与され、ベースラインで SES-CD が 6 以上 (病変が回腸に限局している場合は 4 以上) の無作為化された被験者を含む。

a : CD 関連入院及び排液性瘻孔の評価項目を除き、コロナウイルス感染症 (COVID-19) による欠測データに多重補完法を用いた分散分析を、連続変数で表される評価項目は反復測定混合効果モデルを用いた。

b : 連続変数で表される評価項目は、反復測定混合効果モデルを用いた。

95%CI は CD 関連入院及び排液性瘻孔の評価項目を除き、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用い、CD 関連入院及び排液性瘻孔の評価項目はカイニ乗検定またはフィッシャーの正確確率検定を用いた。

*P 値 ≤ 0.05; **P 値 ≤ 0.01; ***P 値 < 0.001.

投与 12 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者で、投与 24 週時の臨床的改善を達成した被験者の割合はリサンキズマブ 180 mg SC 群 76.7%, 360 mg SC 群 75.9%, 1200 mg IV 群 61.5%, プラセボ/リサンキズマブ 1200 mg IV 群 81.0% であった。

安全性

12 週導入療法期

有害事象は、リサンキズマブ 600 mg IV 群 47.6% (98/206 例)、1200 mg IV 群 59.0% (121/205 例)、プラセボ群 66.2% (137/207 例) (以下同順) に認められ、主なものはリサンキズマブ 600 mg IV 群で頭痛 5.3% (11/206 例)、クローン病、上咽頭炎、関節痛各 3.9% (8/206 例)、貧血、腹痛、悪心各 2.4% (5/206 例)、1200 mg IV 群で頭痛 4.9% (10/205 例)、関節痛 4.4% (9/205 例)、上咽頭炎 3.9% (8/205 例)、貧血 2.9% (6/205 例)、クローン病、無力症、上気道感染、発疹各 2.0% (4/205 例)、プラセボ群でクローン病 15.9% (33/207 例)、貧血、腹痛、悪心、上咽頭炎、頭痛各 5.3% (11/207 例)、発熱、関節痛各 4.3% (9/207 例)、疲労 3.9% (8/207 例)、不眠症、咳嗽各 2.9% (6/207 例)、消化不良、関節障害、背部痛、浮動性めまい各 2.4% (5/207 例) であった。

重篤な有害事象は、リサンキズマブ 600 mg IV 群 4.9% (10/206 例)、1200 mg IV 群 4.4% (9/205 例)、プラセボ群 12.6% (26/207 例) に認められ、リサンキズマブ 600 mg IV 群で貧血 1.0% (2/206 例)、心房粗動、痔瘻、クローン病、血便排泄、イレウス、小腸閉塞、胆管狭窄、ウイルス性咽頭炎、椎間板突出各 0.5% (1/206 例)、1200 mg IV 群で貧血 1.0% (2/205 例)、クローン病、発熱、大腸菌性胃腸炎、敗血症、肺扁平上皮癌、腎結石症、急性呼吸不全、肺塞栓症、癒痕ヘルニア修復、ルリッシュ症候群各 0.5% (1/205 例)、プラセボ群でクローン病 9.7% (20/207 例)、小腸閉塞 1.0% (2/207 例)、骨髄機能不全、骨髄抑制、腹痛、肛門括約筋無緊張症、肛門直腸障害、細菌叢異常、回腸狭窄、麻痺性イレウス、悪心、発熱、腹部膿瘍、男性外性器蜂巣炎、好中球減少性敗血症、直腸周囲膿瘍、敗血症、ウイルス性心筋炎、悪液質、関節痛、急性腎障害、尿路結石各 0.5% (1/207 例) であった。

副作用 (治験薬との因果関係が否定できない有害事象) は、リサンキズマブ 600 mg IV 群 13.1% (27/206 例)、1200 mg IV 群 19.0% (39/205 例)、プラセボ群 21.7% (45/207 例) に認められ、主なものはリサンキズマブ 600 mg IV 群では関節痛 2.4% (5/207 例)、倦怠感、頭痛各 1.5% (3/206 例)、1200 mg IV 群では貧血、倦怠感、頭痛、脱毛症各 1.5% (3/205

例)、プラセボ群ではクローン病 2.4% (5/207 例)、発熱、めまい、頭痛、そう痒症各 1.9% (4/207 例)、倦怠感、発疹各 1.4% (3/207 例) 等であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、リサンキズマブ 600 mg IV 群 1.0% (2/206 例)、1200 mg IV 群 2.4% (5/205 例)、プラセボ群 8.2% (17/207 例) に認められ、ほとんどが原疾患に起因するものと考えられた。

死亡例はリサンキズマブ 1200 mg IV 群の 1 例に認められたが、当該被験者は悪性腫瘍(肺の扁平上皮癌)を有しており、死亡は、治験責任(分担)医師及び治験依頼者により因果関係なしと判断された。

導入療法期 2

有害事象はリサンキズマブ 180 mg SC 群 46.3% (19/41 例)、360 mg SC 群 47.6% (20/42 例)、1200 mg IV 群 57.1% (24/42 例)、プラセボ/リサンキズマブ 1200 mg IV 群 50.0% (43/86 例) に認められ、主なものはリサンキズマブ 180 mg SC 群で腹痛、発熱各 7.3% (3/41 例)、鼓腸、嘔吐、上気道感染、関節痛各 4.9% (2/41 例)、360 mg SC 群で嘔吐、発熱各 4.8% (2/42 例)、1200 mg IV 群でクローン病 9.5% (4/42 例)、悪心、頭痛各 7.1% (3/42 例)、腹痛、発熱、胃腸炎、上咽頭炎各 4.8% (2/42 例)、プラセボ/リサンキズマブ 1200 mg IV 群でクローン病、関節痛各 5.8% (5/86 例)、頭痛 4.7% (4/86 例) 等であった。

副作用(治験薬との因果関係が否定できない有害事象)は、リサンキズマブ 180 mg SC 群 17.1% (7/41 例)、360 mg SC 群 26.2% (11/42 例)、1200 mg IV 群 9.5% (4/42 例)、プラセボ/リサンキズマブ 1200 mg IV 群 19.8% (17/86 例) に認められた。内訳はリサンキズマブ 180 mg SC 群ではクローン病、鼓腸、消化不良、投与部位痛、倦怠感、硬結、投与部位紅斑、発熱、関節痛、にきび各 2.4% (1/41 例)、360 mg SC 群では嘔吐 4.8% (2/42 例)、嘔気、無力症、注射部位紅斑、注射部位発疹、疼痛、発熱、過敏症、ウイルス性上気道感染、血中重炭酸塩減少、頭痛、気管支痙攣、脱毛症、円形脱毛症、湿疹、ホットフラッシュ各 2.4% (1/42 例)、1200 mg IV 群では目の刺激、無力症、そう痒症、発疹、表在性血栓性静脈炎各 2.4% (1/42 例)、プラセボ/リサンキズマブ 1200 mg IV 群では頭痛 3.5% (3/86 例)、リンパ球減少症、腹痛、発熱各 2.3% (2/86 例)、クローン病、無力症、注射部位痛、気管支肺アスペルギルス症、サイトメガロウイルス感染症、毛嚢炎、帯状疱疹、麦粒腫、鼻咽頭炎、口腔カンジダ症、肺炎ブドウ球菌感染、爪白癬、血中トリグリセリド増加、筋肉痛、急性腎障害、咽喉炎、脱毛症、そう痒症各 1.2% (1/86 例) であった。

重篤な有害事象は、リサンキズマブ 180 mg SC 群 4.9% (2/41 例)、360 mg SC 群 4.8% (2/42 例)、1200 mg IV 群 7.1% (3/42 例)、プラセボ/リサンキズマブ 1200 mg IV 群 10.5% (9/86 例) に認められ、その内訳はリサンキズマブ 180 mg SC 群で腹痛 4.9% (2/41 例)、悪心、発熱各 2.4% (1/41 例)、360 mg SC 群で腸閉塞、自然流産各 2.4% (1/42 例)、1200 mg IV 群でクローン病 2.3% (2/42 例)、敗血症、吻合部漏出各 2.4% (1/42 例)、プラセボ/リサンキズマブ 1200 mg IV 群でクローン病 2.3% (2/86 例)、貧血、肛門狭窄、回腸狭窄、空腸狭窄、臍ヘルニア、肛門膿瘍、気管支肺アスペルギルス症、サイトメガロウイルス感染、ブドウ球菌性肺炎、処置後出血、急性腎障害各 1.2% (1/86 例) であった。

追跡調査期間(140 日間)中、リサンキズマブ 1200 mg IV 群の 1 例が死亡したが、当該被験者では治験薬の最終投与から 130 日後に敗血症が認められ、クローン病の増悪が原因と考えられたため、事象は治験責任(分担)医師及び治験依頼者により治験薬と関連なしと判断された。

臨床的に意義があると判断した臨床検査値及びバイタルサインの基準に該当した被験者の割合は低かった。

薬物動態

12 週間のリサンキズマブ導入療法を受けた被験者では、血清中リサンキズマブ濃度の推移は 600 mg と 1200 mg の用量間でおおむね用量比例関係が示された。投与 12 週時のトラフ濃度は、リサンキズマブ 600 mg IV では 34.8 µg/mL、1200 mg IV では 65.1 µg/mL であった。

リサンキズマブの血清中トラフ濃度 (µg/mL) (導入療法)

Regimen	Geometric Mean (Mean, %CV) [N]		
	Week 4	Week 8	Week 12
リサンキズマブ 600 mg IV q4w	20.7 (24.7, 105) [187]	29.8 (34.5, 65) [186]	34.8 (43.1, 106) [184]
リサンキズマブ 1200 mg IV q4w	41.1 (45.4, 44) [185]	58.7 (66.1, 47) [193]	65.1 (75.5, 50) [182]

免疫原性

12 週導入療法期又は導入療法期 2 にリサンキズマブを投与された被験者の 2.8% (11/390 例) で投与前に ADA が検出された。リサンキズマブを投与し免疫原性の評価が可能であった被験者 (ベースライン後、試験期間中に免疫原性を 1 回以上評価できた被験者) において、TE-ADA の発現割合は、投与 0~12 週時及び 0~24 週時でそれぞれ 1.5% (6/397 例) 及び 1.6% (3/193 例) であり、試験期間中に NAb 陽性となった被験者は 1 例であった。投与 12 週時に臨床的改善を達成した被験者と達成しなかった被験者との間で ADA 発現割合に明らかな差は認められなかった。ADA 及び/又は NAb を発現した ADA 陽性被験者数は限られていたが、リサンキズマブの曝露量に及ぼす免疫原性の明らかな影響は観察されなかった。TE-ADA の最初の発現までの期間は、リサンキズマブの初回投与から 4.14~7.57 週後であった。リサンキズマブを投与された被験者の抗薬物抗体の抗体価は、試験期間を通して 10~83 であった。

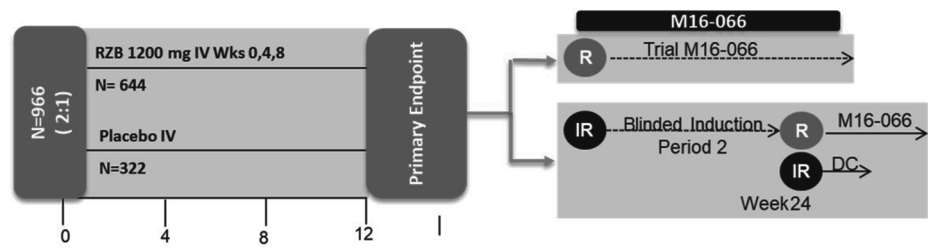
17) 社内資料：クローン病における海外第 III 相試験 (M15-991 試験) [承認時参考資料]

〈潰瘍性大腸炎〉

①M16-067 試験 Sub-study 2 : 国際共同第 III 相臨床試験²¹⁾

試験概要

目的	中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象に寛解導入期でのリサンキズマブの有効性及び安全性をプラセボと比較評価する。
試験デザイン	国際共同 (日本を含む 41 ヶ国)、多施設共同 (261 施設)、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験
対象	中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者 977 例 (日本人 134 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ベースライン来院時の年齢が 18 歳以上 80 歳以下又は各国の規則に従って成人としての同意が可能な年齢以上の男性又は女性 ベースラインの 3 ヶ月以上前に活動性潰瘍性大腸炎の診断が確定している。活動性潰瘍性大腸炎の診断と一致する生検結果又は治験責任 (分担) 医師の評価における生検結果の適切な記録が利用可能でなければならない。 Adapted Mayo スコアが 5-9 で、かつ内視鏡所見サブスコア (中央判定) が 2-3 の活動性潰瘍性大腸炎患者 以下のカテゴリーの薬剤のうち 1 種類以上の製剤に対して不耐容又は効果不十分であった患者：アミノサリチル酸製剤、局所作用型経口副腎皮質ステロイド剤、全身性副腎皮質ステロイド剤 (プレドニゾン又は同等の薬剤)、免疫調節剤及び/又は先進治療
試験方法	<p>潰瘍性大腸炎を適応とするひとつ以上の先進治療 (生物学的製剤、ヤヌスキナーゼ阻害剤及び/又はスフィンゴシン 1-リン酸受容体調節剤) に対して不耐容又は効果不十分 (以下「Advanced Therapy IR」) の患者及び先進治療以外の前治療に対して不耐容又は効果不十分 (以下「non-Advanced Therapy IR」) の患者を組み入れた。</p> <p>第 1 ペリオド</p> <p>すべての選択基準に該当した被験者を 12 週間の二重盲検試験に組み入れ、以下のふたつの群に 2 : 1 の比でランダム化した。</p> <ul style="list-style-type: none"> グループ 1 : 投与 0, 4 及び 8 週時にリサンキズマブ 1200 mg IV 投与 グループ 2 : 投与 0, 4 及び 8 週時にプラセボ IV 投与



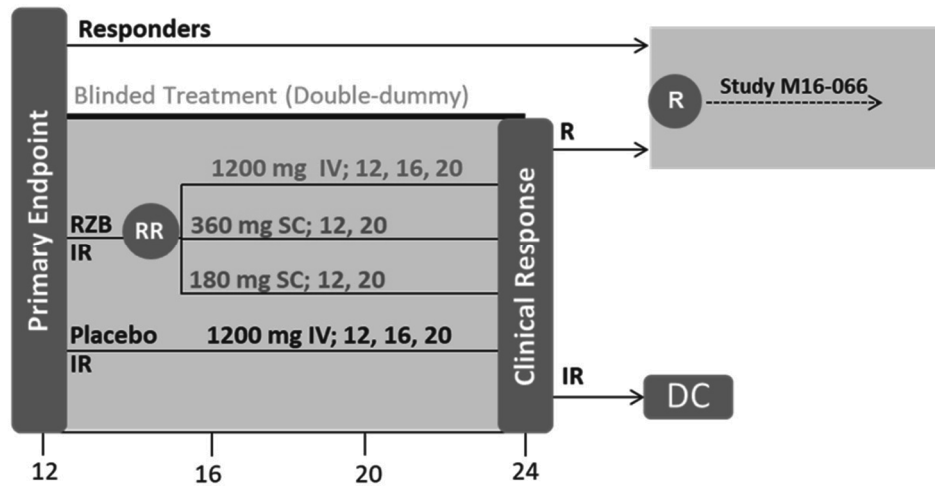
第2ピリオド

投与12週時に臨床的改善を達成しなかった被験者を、リサンキズマブの再導入群（グループ1）と臨床的改善を達成しなかった状態で維持療法を開始するふたつの群（グループ2及びグループ3）のいずれかに1：1：1の比でランダムに割り付け、比較評価した。

- ・グループ1：投与12、16及び20週時のリサンキズマブ1200mg IV投与
- ・グループ2：投与12及び20週時のリサンキズマブ360mg SC投与
- ・グループ3：投与12及び20週時のリサンキズマブ180mg SC投与

第1ピリオドでプラセボIV投与による導入療法を受けた被験者には、以下の投与を実施した。

- ・グループ4：投与12、16及び20週時のリサンキズマブ1200mg IV投与



解析方法

有効性：

有効性解析は Intent-to-treat（以下「ITT」）に基づき行った。有効性の主要評価項目である投与12週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合に関するリサンキズマブ群とプラセボ群との比較は、Advanced Therapy-IR の状況（あり、なし）、ベースライン時の副腎皮質ステロイド使用状況（あり、なし）及びベースライン時の Adapted Mayo スコア（7以下、7超）により層別化し、両側 Cochran-Mantel-Haenszel（以下「CMH」）検定を用いて実施した。有効性の主要評価項目については、新型コロナウイルス感染症（以下「COVID-19」）又はウクライナと影響を受ける周辺地域における地理的・政治的対立による欠測データを扱うための多重補完法（以下「MI」）を取り入れた Non-Responder Imputation（以下「NRI」）-MI を主要な補完法として使用した。

連続変数の順位付けされた副次評価項目は、Return-to-Baseline (RTB) -MI を用いて、反復測定混合効果モデル（以下「MMRM」）法（ベースライン後に来院が1回以上の評価項目の場合）又は共分散分析（ANCOVA）モデル（ベースライン後に来院が1回の評価項目の場合）により解析した。

カテゴリー変数の順位付けされた副次評価項目の解析には、層別因子で調整した CMH 検定を用いた。潰瘍性大腸炎関連入院の発生に対しては as observed（以下「AO」）データを使用した。それ以外の副次評価項目には NRI-MI を使用した。

主要評価項目及び順位付けされた副次評価項目の試験全体での第一種の過誤率は、graphical multiple testing procedure により厳密に制御した。主要評価項目は事前に規定した両側有意水準 $\alpha=0.05$ で検定した。順位付けされた副次評価項目は最初の10番目までの副次評価項目と残りの5つの副次評価項目の2グループに分けた。2番目のグループにのみ

	<p>Holm の手順を用いて検定した。主要評価項目が統計学的に有意となった場合は、事前に規定した配分に従って有意水準を分配し検定を続けた。</p> <p>安全性： 安全性解析は、SS2 の導入療法期第 1 ペリオドの安全性解析対象集団である SA2 集団 (SS2 導入療法期第 1 ペリオドで治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者からなる安全性解析対象集団) 及び導入療法期第 2 ペリオドの安全性解析対象集団である SA2_P2 集団 (SS2 の投与 12 週後の導入療法期第 2 ペリオドでリサンキズマブが 1 回以上投与された被験者からなる安全性解析対象集団) を対象に実施した。安全性の要約は、SA2_P2 集団でリサンキズマブが投与されたすべての被験者を合計したグループを含めて、投与群ごとに示した。また、安全性解析は、リサンキズマブが投与されたすべての被験者からなる安全性解析対象集団 (SA2_ALL 集団) を 1 つのグループとして統合して行った。</p> <p>本試験では、以下の安全性評価について要約した：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、特に注目すべき事象 2. 臨床的に意義のあるバイタルサイン及び臨床検査値の基準に該当した被験者の割合 <p>薬物動態及び免疫原性： 各投与時点での血清中リサンキズマブ濃度は、投与方法ごとに記述統計量を用いて要約した。ADA の発現は、コホート及び来院ごとに要約した。</p>
有効性 主要評価項目	<p>投与 12 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解*を達成した被験者の割合</p> <p>* 排便回数サブスコアが 1 以下でベースラインを超えない、血便サブスコアが 0、かつ内視鏡所見サブスコアが 1 以下で易出血性の所見がない</p>
有効性 順位付けされた 副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 投与 12 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的改善*の達成 ・ 投与 12 週時の内視鏡的改善の達成 ・ 投与 12 週時の組織学的内視鏡的粘膜改善 (HEMI) の達成 ・ 投与 12 週時の内視鏡的寛解の達成 ・ 投与 4 週時の Partial Adapted Mayo スコアに基づく臨床的改善の達成 ・ 投与 12 週時の便意切迫感なしの達成 ・ 投与 12 週時の腹痛なしの達成 ・ 投与 12 週時の HEMR の達成 ・ 投与 12 週時の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量 ・ 投与 12 週時の IBDQ 合計スコアのベースラインからの変化量 ・ 投与 12 週時までの潰瘍性大腸炎関連入院[†] ・ 投与 12 週時の夜間排便なしの達成[†] ・ 投与 12 週時のしづり腹なしの達成[†] ・ 投与 12 週時の 1 週間あたりの便失禁回数のベースラインからの変化量[†] ・ 投与 12 週時の 1 週間あたりの潰瘍性大腸炎症状による睡眠中断日数のベースラインからの変化量[†] <p>* ベースラインから 2 ポイント以上、30%以上の低下、かつ血便サブスコアが 1 以上低下又は血便サブスコアの絶対値が 1 以下</p> <p>[†] Holm の手順を用いて検定</p>
安全性評価項目	有害事象の発現、バイタルサインにおける変化、身体検査所見、臨床検査及び治験薬に係る苦情
薬物動態及び 免疫原性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 血清中のリサンキズマブ濃度 ・ ADA 及び NAb

【結果】

投与群ごとの登録例数/完了例数 (完了例数及び継続例数を含む) は以下のとおりであった。

第 1 ペリオド

977 例 (リサンキズマブ 1200 mg IV 群 652 例, プラセボ群 325 例) がランダム化された。このうちリサンキズマブ 1200 mg IV 群にランダム化された被験者 2 例に治験薬が投与されなかった。

第 2 ペリオド

384 例 (リサンキズマブ 1200 mg IV 群 68 例, 360 mg SC 群 71 例, リサンキズマブ 180 mg SC 群 71 例, プラセボ/リサンキズマブ 1200 mg IV 群 174 例) が第 1 ペリオドから第 2 ペリオドに移行した。

有効性

<主要評価項目>

投与12週時のAdapted Mayoスコアに基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合は、リサンキズマブ1200 mg IV群でプラセボ群に対する優越性が検証された (P<0.0001)。

投与12週時のAdapted Mayoスコアに基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合：M16-067 試験 SS2, ITT2, NRI-MI

	レスポナー			プラセボ群との群間差			P値 ^b
	N	n (%)	95% CI ^a	差 (%)	調整済みの差 (%) ^b	95% CI ^b	
全体集団							
プラセボ群	325	20 (6.2)	3.6, 8.9				
リサンキズマブ1200 mg IV群	650	132 (20.3)	17.2, 23.4	14.1	14.0	10.0, 18.0	<0.0001***

Note：ITT2集団には、SS2の第1ピリオドで無作為化され、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者を含む。

a：COVID-19又は地理的・政治的対立による欠測データがある場合は、PROC MIANALYZEを用いたStudent-t分布に基づいて算出した。COVID-19又は地理的・政治的対立による欠測データがない場合は、二項分布の正規近似に基づいて算出した。

b：P値はAdvanced Therapy-IRの状況、ベースライン時の副腎皮質ステロイド使用状況（あり、なし）及びベースライン時のAdapted Mayoスコア（7以下、7超）の層別因子で調整したCochran-Mantel-Haenszel法を用いた。調整済みの差と95% CIはMantel-Haenszel法を用いた。

*** P値≤0.001

<順位付けされた副次評価項目>

すべての順位付けされた副次評価項目（臨床的改善、内視鏡的改善、内視鏡的及び組織学的評価、腹痛や便秘切迫感などの症状並びにQoLの評価項目を含む）について、リサンキズマブ1200 mg IV群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

順位付けされた副次評価項目の結果要約（ITT2）

評価項目 ^a 投与群	N	推定値 [95% CI]	群間差	
			推定値 [95% CI] ^b	P値
投与12週時のAdapted Mayoスコアに基づく臨床的改善の達成 (%)				
プラセボ群	325	35.7 [30.5, 40.9]		
リサンキズマブ1200 mg IV群	650	64.3 [60.6, 67.9]	28.6 [22.3, 34.8]	<0.00001***
投与12週時の内視鏡的改善の達成 (%)				
プラセボ群	325	12.1 [8.5, 15.6]		
リサンキズマブ1200 mg IV群	650	36.5 [32.8, 40.2]	24.3 [19.3, 29.4]	<0.00001***
投与12週時のHEMIの達成 (%)				
プラセボ群	325	7.7 [4.8, 10.6]		
リサンキズマブ1200 mg IV群	650	24.5 [21.2, 27.8]	16.6 [12.3, 21.0]	<0.00001***
投与12週時の内視鏡的寛解の達成 (%)				
プラセボ群	325	3.4 [1.4, 5.4]		
リサンキズマブ1200 mg IV群	650	10.6 [8.2, 13.0]	7.2 [4.2, 10.2]	<0.00001***
投与4週時のPartial Adapted Mayoスコアに基づく臨床的改善の達成 (%)				
プラセボ群	325	30.5 [25.5, 35.5]		
リサンキズマブ1200 mg IV群	650	52.2 [48.3, 56.0]	21.8 [15.6, 28.1]	<0.00001***
投与12週時の便秘切迫感なしの達成 (%)				
プラセボ群	325	27.7 [22.8, 32.6]		
リサンキズマブ1200 mg IV群	650	44.1 [40.3, 47.9]	16.3 [10.3, 22.4]	<0.00001***
投与12週時の腹痛なしの達成 (%)				
プラセボ群	325	26.5 [21.7, 31.3]		
リサンキズマブ1200 mg IV群	650	35.8 [32.1, 39.4]	9.3 [3.4, 15.3]	0.00213**

評価項目 ^a 投与群	N	推定値 [95% CI]	群間差	
			推定値 [95% CI] ^b	P値
投与12週時のHEMRの達成 (%)				
プラセボ群	325	0.6 [0.0, 1.5]		
リサンキズマブ1200 mg IV群	650	6.3 [4.4, 8.2]	5.6 [3.5, 7.7]	<0.00001***
投与12週時のFACIT-Fスコアのベースラインからの変化量				
プラセボ群	308	3.3 [2.12, 4.50]		
リサンキズマブ1200 mg IV群	614	7.9 [7.03, 8.69]	4.5 [3.13, 5.97]	<0.00001***
投与12週時のIBDQ合計スコアのベースラインからの変化量				
プラセボ群	310	24.3 [20.19, 28.46]		
リサンキズマブ1200 mg IV群	619	42.6 [39.72, 45.57]	18.3 [13.38, 23.25]	<0.00001***
投与12週時までの潰瘍性大腸炎関連入院 (%)				
プラセボ群	325	5.5 [3.1, 8.0]		
リサンキズマブ1200 mg IV群	650	0.8 [0.1, 1.4]	-4.8 [-7.3, -2.2]	<0.00001***
投与12週時の夜間排便なしの達成 (%)				
プラセボ群	325	43.1 [37.7, 48.5]		
リサンキズマブ1200 mg IV群	650	67.3 [63.7, 70.9]	24.2 [17.9, 30.5]	<0.00001***
投与12週時のしぶり腹なしの達成 (%)				
プラセボ群	325	30.2 [25.2, 35.1]		
リサンキズマブ1200 mg IV群	650	48.7 [44.9, 52.6]	18.6 [12.4, 24.8]	<0.00001***
投与12週時の1週間あたりの便失禁回数のベースラインからの変化量				
プラセボ群	288	-2.213 [-2.8526, -1.5726]		
リサンキズマブ1200 mg IV群	602	-3.839 [-4.2687, -3.4099]	-1.627 [-2.3846, -0.8689]	0.00003***
投与12週時の1週間あたりの潰瘍性大腸炎症状による睡眠中断日数のベースラインからの変化量				
プラセボ群	288	-1.505 [-1.7969, -1.2122]		
リサンキズマブ1200 mg IV群	602	-2.485 [-2.6872, -2.2831]	-0.981 [-1.3285, -0.6326]	<0.00001***

Note : ITT2集団には、SS2の第1ピリオドで無作為化され、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者を含む

a : 潰瘍性大腸炎関連入院を除く評価項目の解析では、COVID-19又は地理的・政治的対立による欠測データを扱うための主要な解析手法としてNRI-MIを用いた。連続変数の評価項目ではRTB-MIを用いた。

b : 評価項目における群間差及び95%CIは、NRI-MIを用いたMantel-Haenszel法を用いた（入院については二項分布の正規近似を用いた）。連続変数の評価項目ではMMRM/ANCOVA及びRTB-MIを用いた。

* P値≤0.05; ** P値≤0.01; *** P値≤0.001.

投与4週時、投与8週時及び投与12週時において、リサンキズマブ1200 mg IV群でプラセボ群と比較して炎症性バイオマーカー (hs-CRP及びFCP) がより減少していた。投与12週時のhs-CRPのベースラインからの変化量 (平均値) はリサンキズマブ1200 mg IV群 -4.399、プラセボ群 -0.302であった。投与12週時のFCPのベースラインからの変化量 (平均値) はリサンキズマブ1200 mg IV群 -1803.7、プラセボ群 -927.6であった。

投与12週時に臨床的改善を達成せず、リサンキズマブ180 mg若しくは360 mg SC投与を開始した被験者又はリサンキズマブ1200 mg IV投与を継続した被験者は、全体で382例であった。投与24週時のAdapted Mayoスコアに基づく臨床的改善を達成した被験者の割合は、リサンキズマブ180 mg SC群で56.3%、360 mg SC群で57.1%、1200 mg IV群で50.0%であった。

部分集団解析の結果

・日本人部分集団の結果

第1ピリオドでは、日本人134例 (リサンキズマブ1200 mg IV群89例、プラセボ群45例) がランダム化され、このうちリサンキズマブ1200 mg IV群にランダム化された被験者1例は治験薬が投与されなかった。プラセボ群6例が治験薬の投与を中止した。リサンキズマブ1200 mg IV群で治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

第2ピリオドでは、日本人45例（リサンキズマブ180mg IV群8例，リサンキズマブ360mg IV群8例，リサンキズマブ1200mg IV群8例，プラセボ/リサンキズマブ1200mg IV群21例）がランダム化された。リサンキズマブ1200mg IV群及びプラセボ/リサンキズマブ1200mg IV群の各1例が治験薬の投与を中止した。その他の投与群では治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

有効性

日本人部分集団の結果を以下に示す。

投与12週時のAdapted Mayoスコアに基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合：M16-067試験SS2，ITT2，日本人集団，NRI-MI

評価項目 投与群	N	レスポンド		プラセボ群との群間差	
		n (%)	95% CI ^a	差 (%)	95% CI ^b
プラセボ群	45	2 (5.0)	0.0, 11.6		
リサンキズマブ1200mg IV群	88	18 (20.5)	12.0, 28.9	15.5	4.8, 26.2

Note：ITT2集団には，SS2の第1ピリオドで無作為化され，治験薬を1回以上投与されたすべての被験者を含む。

a：COVID-19又は地理的政治的対立による欠測データがある場合は，PROC MIANALYZEを用いたStudent-t分布に基づいて算出した。COVID-19又は地理的政治的対立による欠測データがない場合は，二項分布の正規近似に基づいて算出した。

b：二項分布の正規近似に基づいて算出した。COVID-19又は地理的政治的対立による欠測データがある場合は，欠測データ補完する多重補完法をNRIに組み合わせて算出し，COVID-19又は地理的政治的対立による欠測データがない場合は，NRIを用いて算出した。

順位付けされた副次評価項目の結果要約：M16-067試験SS2，ITT2，日本人集団

評価項目 ^a 投与群	N	推定値 [95% CI]	群間差 推定値 [95% CI] ^b
投与12週時のAdapted Mayoスコアに基づく臨床的改善の達成 (%)			
プラセボ群	45	37.8 [23.6, 51.9]	
リサンキズマブ1200mg IV群	88	69.3 [59.7, 79.0]	31.5 [14.4, 48.7]
投与12週時の内視鏡的改善の達成 (%)			
プラセボ群	45	5.0 [0.0, 11.6]	
リサンキズマブ1200mg IV群	88	28.4 [19.0, 37.8]	23.4 [11.9, 35.0]
投与12週時のHEMIの達成 (%)			
プラセボ群	45	0.1 [0.0, 1.7]	
リサンキズマブ1200mg IV群	88	18.2 [10.1, 26.2]	18.0 [9.8, 26.2]
投与12週時の内視鏡的寛解の達成 (%)			
プラセボ群	45	2.3 [0.0, 6.7]	
リサンキズマブ1200mg IV群	88	11.4 [4.7, 18.0]	9.1 [1.1, 17.1]
投与4週時のPartial Adapted Mayoスコアに基づく臨床的改善の達成 (%)			
プラセボ群	45	22.2 [10.1, 34.4]	
リサンキズマブ1200mg IV群	88	46.6 [36.2, 57.0]	24.4 [8.4, 40.4]
投与12週時の便意切迫感なしの達成 (%)			
プラセボ群	45	33.3 [19.6, 47.1]	
リサンキズマブ1200mg IV群	88	61.4 [51.2, 71.5]	28.0 [10.9, 45.2]
投与12週時の腹痛なしの達成 (%)			
プラセボ群	45	35.6 [21.6, 49.5]	
リサンキズマブ1200mg IV群	88	45.5 [35.1, 55.9]	9.9 [-7.5, 27.3]
投与12週時のHEMRの達成 (%)			
プラセボ群	45	0.0 [0.0, 0.0]	
リサンキズマブ1200mg IV群	88	6.8 [1.6, 12.1]	6.8 [1.6, 12.1]
投与12週時のFACIT-Fスコアのベースラインからの変化量			
プラセボ群	45	1.1 [-1.75, 3.92]	
リサンキズマブ1200mg IV群	88	3.8 [1.68, 5.97]	2.7 [-0.08, 5.56]

評価項目 ^a 投与群	N	推定値 [95% CI]	群間差 推定値 [95% CI] ^b
投与12週時のIBDQ合計スコアのベースラインからの変化量			
プラセボ群	45	12.0 [2.03, 22.06]	
リサンキズマブ1200 mg IV群	88	26.6 [18.96, 34.31]	14.6 [4.38, 24.81]
投与12週時までの潰瘍性大腸炎関連入院 (%)			
プラセボ群	45	4.4 [0.0, 10.5]	
リサンキズマブ1200 mg IV群	88	0.0 [0.0, 0.0]	-4.4 [-10.5, 1.6]
投与12週時の夜間排便なしの達成 (%)			
プラセボ群	45	51.1 [36.5, 65.7]	
リサンキズマブ1200 mg IV群	88	78.4 [69.8, 87.0]	27.3 [10.4, 44.2]
投与12週時のしぶり腹なしの達成 (%)			
プラセボ群	45	20.0 [8.3, 31.7]	
リサンキズマブ1200 mg IV群	88	48.9 [38.4, 59.3]	28.9 [13.2, 44.5]
投与12週時の1週間あたりの便失禁回数のベースラインからの変化量			
プラセボ群	40	0.502 [-0.7336, 1.7383]	
リサンキズマブ1200 mg IV群	87	-1.145 [-1.9076, -0.3831]	-1.648 [-3.0560, -0.2394]
投与12週時の1週間あたりの潰瘍性大腸炎症状による睡眠中断日数のベースラインからの変化量			
プラセボ群	40	-0.909 [-1.6253, -0.1925]	
リサンキズマブ1200 mg IV群	87	-1.459 [-1.9851, -0.9323]	-0.550 [-1.3508, 0.2512]

Note: ITT2集団には、SS2の第1ピリオドで無作為化され、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者を含む

a: 潰瘍性大腸炎関連入院を除く評価項目の解析では、COVID-19又は地理的政治的対立による欠測データを扱うための主要な解析手法としてNRI-MIを用いた。連続変数の評価項目ではRTB-MIを用いた。

b: 評価項目における群間差及び95%CIは、NRI-MIを使用した二項分布の正規近似を用いた。連続変数の評価項目ではMMRM/ANCOVA及びRTB-MIを用いた。

投与12週時に臨床的改善を達成せずリサンキズマブ180 mg若しくは360 mg SC投与を開始した被験者又はリサンキズマブ1200 mg IV投与を継続した被験者における投与24週時にAdapted Mayoスコアに基づく臨床的改善を達成した被験者は、リサンキズマブ180 mg SC群及び360 mg SC群でそれぞれ8例中4例、1200 mg IV群で8例中6例であった。

・Advanced Therapy-IR及びnon-Advanced Therapy-IRの部分集団

主要評価項目のAdvanced Therapy-IRの状態別による部分集団解析の結果を下表に示す。

投与12週時にAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解を達成した被験者のAdvanced Therapyに対する状態別の割合

	N	レスポンド		プラセボ群との群間差	
		n (%)	95% CI ^a	差 (%)	95% CI ^a
Advanced Therapy-IR					
プラセボ群	170	7 (4.3)	1.2, 7.3		
リサンキズマブ 1200 mg IV群	333	38 (11.4)	8.0, 14.8	7.2	2.6, 11.8
Non-Advanced Therapy-IR					
プラセボ群	155	13 (8.4)	4.0, 12.8		
リサンキズマブ 1200 mg IV群	317	94 (29.7)	24.6, 34.7	21.3	14.6, 27.9

Note: ITT2集団には、SS2の第1ピリオドで無作為化され、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者を含む。

a: COVID-19又は地理的政治的対立による欠測データがある場合は、PROC MIANALYZEを用いたStudent-t分布に基づいて算出した。COVID-19又は地理的政治的対立による欠測データがない場合は、二項分布の正規近似に基づいて算出した。

安全性

・第1ピリオド (SA2 集団)

有害事象は、プラセボ群 49.7% (161/324 例)、リサンキズマブ 1200 mg IV 群 42.1% (274/651 例) に認められた。

重篤な有害事象は、プラセボ群 10.2% (33/324 例)、リサンキズマブ 1200 mg IV 群 2.3% (15/651 例) に認められた。

内訳は、プラセボ群で潰瘍性大腸炎 4.9% (16/324 例)、貧血、痔瘻各 0.6% (2/324 例)、冠動脈硬化症、悪心、肝硬変、虫垂炎、心内膜炎、感染性腸炎、耳下腺膿瘍、咽頭膿瘍、ヘモグロビン減少、乳癌、下垂体の良性腫瘍、腎癌、浮動性めまい、適応障害、全般的な不安障害、肺塞栓症、深部静脈血栓症各 0.3% (1/324 例)、リサンキズマブ 1200 mg IV 群で貧血、潰瘍性大腸炎、肺塞栓症各 0.3% (2/651 例)、びらん性胃炎、四肢膿瘍、COVID-19、COVID-19 肺炎、肺炎、顔

面骨骨折、皮膚裂傷、硬膜下血腫、骨壊死、脳圧排効果、大うつ病、深部静脈血栓症各 0.2% (1/651 例) であった。副作用 (治験薬と関連ありの有害事象) は、プラセボ群 8.0% (26/324 例)、リサンキズマブ 1200 mg IV 群 9.4% (61/651 例) に認められた。2 例以上で認められた副作用は、プラセボ群でリンパ球減少症、潰瘍性大腸炎各 0.9% (3/324 例)、リサンキズマブ 1200 mg IV 群で関節痛 0.9% (6/651 例)、頭痛 0.8% (5/651 例)、疲労、紅斑、そう痒症、発疹各 0.6% (4/651 例)、リンパ球減少症 0.5% (3/651 例)、浮動性めまい、蕁麻疹各 0.3% (2/651 例) であった。

重篤な副作用はプラセボ群 1.5% (5/324 例)、リサンキズマブ 1200 mg IV 群 0.5% (3/651 例) に認められた。内訳は、プラセボ群で潰瘍性大腸炎 0.6% (2/324 例)、咽頭膿瘍、乳癌、浮動性めまい各 0.3% (1/324 例)、リサンキズマブ 1200 mg IV 群で潰瘍性大腸炎、COVID-19 肺炎、肺炎各 0.2% (1/651 例) であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 3.7% (12/324 例)、リサンキズマブ 1200 mg IV 群 0.6% (4/651 例) に認められた。内訳は、プラセボ群で潰瘍性大腸炎 2.2% (7/324 例)、肝硬変、咽頭膿瘍、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、浮動性めまい、全般的な不安障害、深部静脈血栓症各 0.3% (1/324 例)、リサンキズマブ 1200 mg IV 群で動悸、潰瘍性大腸炎、COVID-19 肺炎、会陰膿瘍各 0.2% (1/651 例) であった。

死亡例はリサンキズマブ 1200 mg IV 群に 0.2% (1/651 例) 認められ、COVID-19 肺炎であった。

・第 2 ピリオド (SA2_P2 集団)

有害事象は、リサンキズマブ 1200 mg IV 群 47.1% (32/68 例)、360 mg SC 群 55.1% (38/69 例)、180 mg SC 群 36.6% (26/71 例)、プラセボ/リサンキズマブ 1200 mg IV 群 38.2% (66/173 例) に認められた。

重篤な有害事象は、リサンキズマブ 1200 mg IV 群 1.5% (1/68 例)、360 mg SC 群 1.4% (1/69 例)、180 mg SC 群 5.6% (4/71 例)、プラセボ/リサンキズマブ 1200 mg IV 群 2.3% (4/173 例) に認められた。内訳は、リサンキズマブ 1200 mg IV 群で COVID-19 1.5% (1/68 例)、360 mg SC 群で潰瘍性大腸炎 1.4% (1/69 例)、180 mg SC 群で潰瘍性大腸炎、小腸炎、交通事故、子宮脱各 1.4% (1/71 例)、プラセボ/リサンキズマブ 1200 mg IV 群で潰瘍性大腸炎、吐血、クロストリジウム・ディフィシレ感染、膀胱炎、交通事故各 0.6% (1/173 例) であった。

副作用 (治験薬と関連ありの有害事象) は、リサンキズマブ 1200 mg IV 群 8.8% (6/68 例)、360 mg SC 群 7.2% (5/69 例)、180 mg SC 群 5.6% (4/71 例)、プラセボ/リサンキズマブ 1200 mg IV 群 2.9% (5/173 例) に認められた。2 例以上で認められた副作用は、リサンキズマブ 1200 mg IV 群の上気道感染 2.9% (2/68 例)、プラセボ/リサンキズマブ 1200 mg IV 群で頭痛 1.2% (2/173 例) であった。

重篤な副作用は、リサンキズマブ 180 mg SC 群 1.4% (1/71 例) に認められ、小腸炎であった。リサンキズマブ 1200 mg IV 群、360 mg SC 群及びプラセボ/リサンキズマブ 1200 mg IV 群では重篤な副作用は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、リサンキズマブ 1200 mg IV 群 1.5% (1/68 例)、プラセボ/リサンキズマブ 1200 mg IV 群 2.3% (4/173 例) に認められた。内訳は、リサンキズマブ 1200 mg IV 群で骨粗鬆症、甲状腺乳頭癌各 1.5% (1/68 例)、プラセボ/リサンキズマブ 1200 mg IV 群で潰瘍性大腸炎 1.2% (2/173 例)、状態悪化、クロストリジウム・ディフィシレ感染各 0.6% (1/173 例) であった。リサンキズマブ 360 mg SC 群及び 180 mg SC 群では、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

死亡例はいずれの群でも認められなかった。

日本人部分集団の結果

第 1 ピリオド

有害事象は、リサンキズマブ 1200 mg IV 群 42.7% (38/89 例) 及びプラセボ群 50.0% (22/44 例) に認められた。

重篤な有害事象は、プラセボ群 13.6% (6/44 例) に認められ、内訳は潰瘍性大腸炎 4.5% (2/44 例)、痔瘻、悪心、心内膜炎及び感染性腸炎各 2.3% (1/44 例) であった。リサンキズマブ 1200 mg IV 群では重篤な有害事象は認められなかった。

副作用 (治験薬と関連ありの有害事象) は、リサンキズマブ 1200 mg IV 群 5.6% (5/89 例) 及びプラセボ群 2.3% (1/44 例) で認められた。2%以上で認められた副作用は、リサンキズマブ 1200 mg IV 群で関節痛 2.2% (2/89 例)、プラセボ群で悪心 2.3% (1/44 例) であった。

重篤な副作用はいずれの群でも認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の潰瘍性大腸炎 4.5% (2/44 例) に認められた。リサンキズマブ 1200 mg IV 群では認められなかった。

死亡例はいずれの群でも認められなかった。

第2ピリオド

有害事象は、リサンキズマブ 1200 mg IV 群 8 例中 5 例、リサンキズマブ 360 mg SC 群 8 例中 4 例、リサンキズマブ 180 mg SC 群 8 例中 5 例、プラセボ/リサンキズマブ 1200 mg IV 群 21 例中 9 例 (42.9%) に認められた。

重篤な有害事象は、リサンキズマブ 1200 mg IV 群の COVID-19 (8 例中 1 例)、リサンキズマブ 180 mg SC 群の子宮脱 (8 例中 1 例) に認められた。リサンキズマブ 360 mg SC 群及びプラセボ/リサンキズマブ 1200 mg IV 群では重篤な有害事象は認められなかった。

副作用 (治験薬と関連ありの有害事象) は、リサンキズマブ 1200 mg IV 群の発熱 (8 例中 1 例) に認められた。リサンキズマブ 180 mg SC 群、360 mg SC 群及びプラセボ/リサンキズマブ 1200 mg IV 群では副作用 (治験薬と関連ありの有害事象) は認められなかった。

重篤な副作用はいずれの群でも認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ/リサンキズマブ 1200 mg IV 群の潰瘍性大腸炎 4.8% (1/21 例) に認められた。リサンキズマブ 1200 mg IV 群、180 mg SC 群及び 360 mg SC 群では治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

死亡例はいずれの群でも認められなかった。

薬物動態

中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎疾患を有する被験者に投与 0、4 及び 8 週時にリサンキズマブ 1200 mg を IV 投与したとき、投与 12 週時の血清中リサンキズマブ濃度は 101 µg/mL のトラフ濃度 (幾何平均値) に達した。

血清中リサンキズマブ濃度 (µg/mL)

	幾何平均 (平均値, %CV) [例数]		
	4 週時	8 週時	12 週時
リサンキズマブ 1200 mg IV 群	57.0 (63.4, 42) [581]	85.4 (94.5, 41) [610]	101 (112, 44) [596]

免疫原性

本試験では、免疫原性の発現割合は全体的に低かった。リサンキズマブが投与された評価可能な被験者で、リサンキズマブに対する TE-ADA の発現割合は、投与 0~12 週及び投与 0~24 週で、それぞれ 1.7% (11/642 例) 及び 2.2% (8/364 例) であり、NAb 陽性の被験者は、投与 0~12 週及び投与 0~24 週で、それぞれ 5 例及び 4 例のみであった。ADA 及び/又は NAb を発現した被験者数は限られていたものの、リサンキズマブの血清中曝露量は、ADA を発現した被験者では ADA 陰性の被験者と比較して同程度かわずかに低く、リサンキズマブの曝露量に対する NAb の明らかな影響はみられなかった。

21) 社内資料：潰瘍性大腸炎における国際共同第 III 相試験 (M16-067 試験 SS2) [承認時評価資料]

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

⑫M16-066 試験 Sub-study 1 : 国際共同第 III 相臨床試験²²⁾

試験概要

<p>目的</p>	<p>M16-067 試験のリサンキズマブ IV 投与による導入療法で改善した中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象に、維持療法としてのリサンキズマブの有効性及び安全性をプラセボと比較評価する。</p>
<p>試験デザイン</p>	<p>国際共同（日本を含む 36 ヶ国）、多施設共同（238 施設）、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照維持療法試験及び非盲検長期継続投与試験</p>
<p>対象</p>	<p>M16-067 試験のリサンキズマブ IV 投与による導入療法で改善した中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者 754 例（日本人 127 例）</p>
<p>主な選択基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ M16-067 試験の最終来院時点で臨床的改善を達成した被験者。臨床的改善とは、Adapted Mayo スコアがベースラインに比べて 2 ポイント以上、30%以上低下し、かつ血便サブスコア（以下「RBS」）が 1 以上低下する、又は RBS の絶対値が 1 以下であることと定義した。 ・ リサンキズマブ又はいずれかの治験薬の賦形剤若しくはチャイニーズハムスター卵巣の成分に対する既知の過敏症を有さず、かつ M16-067 試験の期間中に発現した有害事象によって治験責任（分担）医師が本試験に不相当と判断していない被験者。 ・ M16-067 試験の最終来院時の尿妊娠検査で陽性が確認された被験者を除外する。 ・ M16-067 試験の期間中、前治療及び併用療法に関する要件を遵守した被験者。 ・ 治験責任（分担）医師の評価に基づき、活動性又は慢性の再発性感染症、リンパ腫を含む既知のリンパ増殖性疾患、又はリンパ増殖性疾患の可能性を示唆するリンパ節症及び/又は脾腫などの徴候及び症状を有しない被験者。
<p>試験方法</p>	<p>M16-067 導入療法試験の最終来院時点で臨床的改善を達成した被験者を 52 週間の二重盲検試験に組み入れた。</p> <p>以下に示す 3 投与群のいずれかに 1 : 1 : 1 の比で再度ランダム化した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ グループ 1 : リサンキズマブ 180 mg SC 投与 8 週ごと（以下「Q8W」） ・ グループ 2 : リサンキズマブ 360 mg SC 投与 Q8W ・ グループ 3 : プラセボ <p>本試験で効果不十分となった（症状の活動性増加及び/又は炎症の内視鏡的確認に基づく）被験者は、投与 16 週の来院時からリサンキズマブによるレスキュー治療を開始することを可能とした。</p>

<p style="text-align: center;">解析方法</p>	<p>有効性： SS1 の ITT 集団 (ITT1RN) には、SS1 で治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者が含まれた。実際に投与された治験薬に関わらず、ランダム化された投与群に従って被験者を解析に含めた。 主要有効性解析は ITT1RN_A を対象に実施した。主要評価項目及び順位付けされた副次評価項目について、リサンキズマブの各投与群の検定には、試験全体での第一種の過誤率を両側有意水準 $\alpha=0.05$ に制御するために graphical multiple testing procedure を用いた。主要評価項目及びすべての順位付けされた副次評価項目の解析は ITT1RN_B でも実施した。 有効性の主要評価項目におけるリサンキズマブ群とプラセボ群の比較は、導入療法試験のベースライン時の Advanced Therapy-IR の状況 (あり, なし), 導入療法でのリサンキズマブ IV 投与の最終用量及び M16-067 試験の最終来院時の Adapted Mayo スコア (中央判定評価に基づく [判定後 (該当する場合)]) に基づく臨床的寛解の達成状況で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel (以下「CMH」) 検定を用いて実施した。COVID-19 又はウクライナと影響を受ける周辺地域における地理的政治的対立による欠測データを扱うための多重代入法を取り入れた non-responder imputation (以下「NRI-MI」) 法を有効性の主要評価項目の主要な欠測補完法として使用した。 一般的に、連続変数の順位付けされた副次評価項目は、Multiple Imputation Incorporating Return-to-Baseline (RTB-MI) を用いて、反復測定混合効果モデル (MMRM) (ベースライン後に来院が 1 回以上の評価項目の場合) 又は共分散分析 (ANCOVA) (ベースライン後に来院が 1 回の評価項目の場合) により解析した。 カテゴリー変数の順位付けされた副次評価項目の解析には、層別因子で調整した CMH 検定を用いた。潰瘍性大腸炎関連の入院の発生に対しては、リサンキズマブによるレスキュー治療を受ける前の観測データを使用した。それ以外の順位付けされた副次評価項目には NRI-MI を使用した。 順位付けされた副次評価項目は、最初の 12 番目までの副次評価項目と残りの 5 つの副次評価項目の 2 グループに分けた。2 番目のグループにのみ Holm の手順を用いて検定した。各用量内で主要評価項目が統計学的に有意となった場合は、事前に規定した配分に従って有意水準を分配し検定を続けた。</p> <p>安全性： SS1 の安全性の要約は、リサンキズマブ投与を受けたすべての被験者を合計した投与群 (以下「全リサンキズマブ群」) を含めて、投与群ごとに示した。安全性解析では、ランダム化された投与群に関わらず、実際に受けた投与に基づく投与群で被験者を解析した。 標準的な安全性解析では、全リサンキズマブ群を含めて、投与群ごとに有害事象、特に注目すべき有害事象、臨床検査値、バイタルサイン測定値及び心電図の報告を含めた。ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) 別に有害事象を発現した被験者の頻度表を投与群ごとに示した。各来院時の連続変数の臨床検査パラメータ及びバイタルサインもすべて実際に受けた投与ごとに要約した。臨床的に意義のあるバイタルサイン及び臨床検査値の基準に該当した被験者の頻度表を投与群ごとに示した。 安全性解析では、SS1 でランダム化された集団 (以下「SA1RN」) とランダム化されなかった集団 (以下「SA1NRN」) のリサンキズマブによるレスキュー治療を受ける前のデータを別々に集計した。リサンキズマブによるレスキュー治療を初めて受けた日の後に収集されたデータは、レスキュー治療前の投与に関わらず、別のひとつの投与群として示した。</p> <p>薬物動態及び免疫原性： 各投与時点での血清中リサンキズマブ濃度は、投与方法ごとに記述統計量を用いて要約した。ADA 及び NAb の発現は、コホート及び来院ごとに要約した。</p>
<p style="text-align: center;">有効性 主要評価項目</p>	<p>投与 52 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解*を達成した被験者の割合 * 排便回数サブスコアが 1 以下でベースラインを超えない、血便サブスコアが 0、かつ内視鏡所見サブスコアが 1 以下で易出血性の所見がない</p>
<p style="text-align: center;">有効性 順位付けされた 副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 投与 52 週時の内視鏡的改善の達成 ・ 投与 52 週時の HEMI の達成 ・ 投与 52 週時の内視鏡的寛解の達成 ・ 副腎皮質ステロイドを 90 日間投与なしでの投与 52 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解の達成 ・ 投与 0 週時に臨床的寛解を達成した被験者での投与 52 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解の達成 ・ 投与 52 週時の便秘切迫感なしの達成

	<ul style="list-style-type: none"> ・投与 52 週時の腹痛なしの達成 ・投与 52 週時の HEMR の達成 ・投与 0 週時に内視鏡的改善が認められた被験者での投与 52 週時の内視鏡的改善の達成 ・投与 52 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的改善*の達成 ・投与 52 週時の FACIT-F スコアの（導入療法試験の）ベースラインからの変化量 ・投与 52 週時の IBDQ 合計スコアの（導入療法試験の）ベースラインからの変化量 ・投与 52 週時の夜間排便なしの達成[†] ・投与 52 週時のしぶり腹なしの達成[†] ・投与 52 週時の 1 週間あたりの便失禁回数の（導入療法試験の）ベースラインからの変化量[†] ・投与 52 週時の 1 週間あたりの潰瘍性大腸炎症状による睡眠中断日数の（導入療法試験の）ベースラインからの変化量[†] ・曝露量で調整した投与 52 週時までの潰瘍性大腸炎関連入院[†] <ul style="list-style-type: none"> * ベースラインから 2 ポイント以上、30%以上の低下、かつ血便サブスコアが 1 以上低下又は血便サブスコアの絶対値が 1 以下 [†] Holm の手順を用いて検定
安全性評価項目	有害事象の発現, バイタルサインにおける変化, 心電図, 身体検査所見及び臨床検査データ
薬物動態及び免疫原性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・血清中のリサンキズマブ濃度 ・ADA 及び NAb

【結果】

M16-066試験SS1では754例（ランダム化 584例, 非ランダム化 170例）が組み入れられた。ランダム化された584例のうち、M16-067試験において、リサンキズマブIV投与で投与12週時に臨床的改善を達成した被験者548例（リサンキズマブ360 mg SC群 186例, リサンキズマブ180 mg SC群 179例, プラセボ群 183例）がITT1RN_Aとされた。

有効性

<主要評価項目>

ITT1RN_Aでの投与52週時のAdapted Mayoスコアに基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合は、リサンキズマブ180 mg SC群及び360 mg SC群のプラセボ群に対する優越性が検証された（P<0.01）。

投与52週時のAdapted Mayoスコアに基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合：M16-066 試験SS1, ITT1RN_A, NRI-MI

	レスポナー			プラセボ群との群間差			P値 ^b
	N	n (%)	95% CI ^a	差 (%)	調整済みの差 (%) ^b	95% CI ^b	
全体集団							
プラセボ群	183	46 (25.1)	18.9, 31.4				
リサンキズマブ180 mg SC群	179	72 (40.2)	33.0, 47.4	15.0	16.3	7.4, 25.3	0.0004**
リサンキズマブ360 mg SC群	186	70 (37.6)	30.7, 44.6	12.5	14.2	5.3, 23.2	0.0019*

Note : ITT1RN_Aには、導入試験M16-067においてリサンキズマブ（600mg, 1200mg, 1800mgのいずれか）のIV投与を第1ピリオド（12週間）のみ受けた後、本試験のSS1で治験薬を1回以上投与され、無作為化されたすべての被験者を含む。

a : COVID-19又は地理的・政治的対立による欠測データがある場合は、PROC MIANALYZEを用いたStudent-t分布に基づいて算出した。COVID-19又は地理的・政治的対立による欠測データがない場合は、二項分布の正規近似に基づいて算出した。

b : P値は導入ベースラインAdvanced Therapy-IRの状況、0週目のAdapted Mayoスコアによる臨床的緩解の状態、最終のIVリサンキズマブ導入用量（600mg, 1200mg, 1800mg）の層別因子で調整したCochran-Mantel-Haenszel法を用いた。調整済みの差と95% CIはMantel-Haenszel法を用いた。

* P値≤0.01; ** P値≤0.001.

<順位付けされた副次評価項目>

順位付けされた副次評価項目のうち、投与 52 週時の内視鏡的改善, HEMI, 内視鏡的寛解及び副腎皮質ステロイド投与なしでの臨床的寛解については、リサンキズマブ 180 mg SC 群及び 360 mg SC 群のいずれにおいてもプラセボ群との間に統計学的有意差が認められた。

順位付けされた副次評価項目の結果要約 (ITT1RN_A)

評価項目 ^a 投与群	N	推定値 [95% CI]	群間差	
			推定値 [95% CI] ^b	P 値
投与 52 週時の内視鏡的改善の達成 (%)				
プラセボ群	183	31.7 [25.0, 38.4]		
リサンキズマブ 180 mg SC 群	179	50.8 [43.5, 58.1]	20.1 [10.6, 29.6]	0.00003***
リサンキズマブ 360 mg SC 群	186	48.3 [41.1, 55.5]	17.4 [7.9, 26.9]	0.00032***
投与 52 週時の HEMI の達成 (%)				
プラセボ群	183	23.5 [17.4, 29.6]		
リサンキズマブ 180 mg SC 群	179	42.8 [35.6, 50.1]	20.2 [11.2, 29.2]	0.00001***
リサンキズマブ 360 mg SC 群	186	42.2 [35.1, 49.4]	19.8 [10.8, 28.8]	0.00001***
投与 52 週時の内視鏡的寛解の達成 (%)				
プラセボ群	183	14.8 [9.6, 19.9]		
リサンキズマブ 180 mg SC 群	179	23.2 [17.0, 29.4]	9.5 [1.9, 17.1]	0.01399*
リサンキズマブ 360 mg SC 群	186	24.3 [18.2, 30.5]	9.6 [2.0, 17.1]	0.01303*
副腎皮質ステロイドを 90 日間投与なしでの投与 52 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解の達成 (%)				
プラセボ群	183	25.1 [18.9, 31.4]		
リサンキズマブ 180 mg SC 群	179	39.6 [32.4, 46.8]	15.8 [6.9, 24.8]	0.00052***
リサンキズマブ 360 mg SC 群	186	37.1 [30.2, 44.0]	13.7 [4.8, 22.7]	0.00268**
投与 0 週時に臨床的寛解を達成した被験者での投与 52 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解の達成 (%)				
プラセボ群	53	39.6 [26.5, 52.8]		
リサンキズマブ 180 mg SC 群	44	70.2 [56.6, 83.8]	29.2 [10.1, 48.2]	0.00269**
リサンキズマブ 360 mg SC 群	40	50.0 [34.5, 65.5]	12.5 [-7.6, 32.7]	0.22343
投与 52 週時の便意切迫感なしの達成 (%)				
プラセボ群	183	31.1 [24.4, 37.9]		
リサンキズマブ 180 mg SC 群	179	53.6 [46.3, 60.9]	22.6 [13.1, 32.2]	<0.00001***
リサンキズマブ 360 mg SC 群	186	49.4 [42.2, 56.6]	18.4 [8.8, 28.0]	0.00018***
投与 52 週時の腹痛なしの達成 (%)				
プラセボ群	183	29.5 [22.9, 36.1]		
リサンキズマブ 180 mg SC 群	179	46.9 [39.6, 54.2]	17.0 [7.4, 26.7]	0.00053***
リサンキズマブ 360 mg SC 群	186	37.8 [30.8, 44.8]	8.2 [-1.3, 17.7]	0.08954
投与 52 週時の HEMR の達成 (%)				
プラセボ群	183	9.8 [5.5, 14.2]		
リサンキズマブ 180 mg SC 群	179	12.9 [8.0, 17.9]	4.0 [-2.2, 10.3]	0.20616
リサンキズマブ 360 mg SC 群	186	15.6 [10.4, 20.9]	6.1 [-0.3, 12.5]	0.06176
投与 0 週時に内視鏡的改善が認められた被験者での投与 52 週時の内視鏡的改善の達成 (%)				
プラセボ群	78	47.4 [36.4, 58.5]		
リサンキズマブ 180 mg SC 群	61	73.6 [62.5, 84.7]	23.9 [8.6, 39.2]	0.00217**
リサンキズマブ 360 mg SC 群	68	54.1 [42.2, 66.0]	4.8 [-11.4, 20.9]	0.56286
投与 52 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的改善の達成 (%)				
プラセボ群	183	51.9 [44.7, 59.2]		
リサンキズマブ 180 mg SC 群	179	68.2 [61.3, 75.0]	17.1 [7.5, 26.6]	0.00045***
リサンキズマブ 360 mg SC 群	186	62.3 [55.4, 69.3]	11.5 [1.7, 21.2]	0.02119*
投与 52 週時の FACIT-F スコアの (導入療法試験の) ベースラインからの変化量				
プラセボ群	171	7.0 [4.89, 9.19]		
リサンキズマブ 180 mg SC 群	166	10.9 [8.77, 13.08]	3.9 [1.21, 6.57]	0.00454**
リサンキズマブ 360 mg SC 群	163	10.3 [8.12, 12.47]	3.3 [0.57, 5.94]	0.01765*
投与 52 週時の IBDQ 合計スコアの (導入療法試験の) ベースラインからの変化量				
プラセボ群	172	35.0 [27.15, 42.92]		
リサンキズマブ 180 mg SC 群	168	52.6 [44.93, 60.20]	17.5 [8.01, 27.06]	0.00032***
リサンキズマブ 360 mg SC 群	168	50.3 [42.20, 58.36]	15.2 [5.18, 25.31]	0.00308**
投与 52 週時の夜間排便なしの達成 (%)				
プラセボ群	183	30.1 [23.4, 36.7]		
リサンキズマブ 180 mg SC 群	179	41.9 [34.7, 49.1]	12.0 [3.3, 20.6]	0.00691**
リサンキズマブ 360 mg SC 群	186	43.5 [36.3, 50.6]	14.8 [6.1, 23.5]	0.00090***

評価項目 ^a 投与群	N	推定値 [95% CI]	群間差	
			推定値 [95% CI] ^b	P 値
投与 52 週時のしぶり腹なしの達成 (%)				
プラセボ群	183	23.5 [17.4, 29.6]		
リサンキズマブ 180 mg SC 群	179	36.9 [29.8, 43.9]	13.1 [4.6, 21.7]	0.00258**
リサンキズマブ 360 mg SC 群	186	36.8 [29.8, 43.8]	14.4 [5.7, 23.0]	0.00110**
投与 52 週時の 1 週間あたりの便失禁回数の (導入療法試験の) ベースラインからの変化量				
プラセボ群	69	-2.765 [-4.1891, -1.3399]		
リサンキズマブ 180 mg SC 群	66	-3.440 [-4.7227, -2.1580]	-0.676 [-2.5628, 1.2111]	0.48140
リサンキズマブ 360 mg SC 群	70	-2.867 [-4.2762, -1.4587]	-0.103 [-2.1254, 1.9195]	0.92009
投与 52 週時の 1 週間あたりの UC 症状による睡眠中断日数の (導入療法試験の) ベースラインからの変化量				
プラセボ群	69	-1.772 [-2.2987, -1.2455]		
リサンキズマブ 180 mg SC 群	66	-2.571 [-3.1181, -2.0236]	-0.799 [-1.5570, -0.0405]	0.03896*
リサンキズマブ 360 mg SC 群	70	-2.482 [-3.0135, -1.9511]	-0.710 [-1.4442, 0.0238]	0.05788
曝露量で調整した投与 52 週時までの UC 関連入院 (n/100PYs)				
プラセボ群	183	3.1		
リサンキズマブ 180 mg SC 群	179	0.6	-2.5 [-5.4, 0.4]	0.09485
リサンキズマブ 360 mg SC 群	186	1.2	-1.8 [-5.0, 1.3]	0.25307

Note: ITT1RN_A には、導入試験 M16-067 においてリサンキズマブ (600mg, 1200mg, 1800mg のいずれか) の IV 投与を第 1 ピリオド (12 週間) のみ受けた後、本試験の SS1 で治験薬を 1 回以上投与され、無作為化されたすべての被験者を含む。

a: 潰瘍性大腸炎関連入院を除く評価項目の解析では、COVID-19 又は地理的政治的対立による欠測データを扱うための主要な解析手法として NRI-MI を用いた。連続変数の評価項目では RTB-MI を用いた。

b: 評価項目における群間差及び 95%CI は、NRI-MI を用いた Mantel-Haenszel 法を用いた (入院については二項分布の正規近似を用いた)。連続変数の評価項目では MMRM/ANCOVA 及び RTB-MI を用いた。

* P 値 ≤ 0.05; ** P 値 ≤ 0.01; *** P 値 ≤ 0.001.

投与 52 週時の hs-CRP 及び FCP の投与 0 週時からの減少量の平均値は、リサンキズマブ 180 mg SC 群及び 360 mg SC 群でプラセボ群と比較して大きかった (ITT1RN_A)。

投与 52 週時の hs-CRP の投与 0 週時からの変化量 (平均値) は、プラセボ群 2.062, リサンキズマブ 180 mg SC 群 0.217, リサンキズマブ 360 mg SC 群 -0.164 であった。投与 52 週時の FCP の投与 0 週時からの変化量 (平均値) は、プラセボ群 500.3, リサンキズマブ 180 mg SC 群 -358.3, リサンキズマブ 360 mg SC 群 -120.2 であった。

<非盲検下でのレスキュー治療>

投与 52 週時までにレスキュー治療を受けた被験者のうち、投与 52 週時に Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合 (NRI) は、リサンキズマブ 180 mg SC 群 20.7% (6/29 例), リサンキズマブ 360 mg SC 群 25.0% (11/44 例) 及びプラセボ群 17.7% (11/62 例) であった。また、投与 52 週時に Adapted Mayo スコアに基づく臨床的改善を達成した被験者の割合 (NRI) は、リサンキズマブ 180 mg SC 群 55.2% (16/29 例), リサンキズマブ 360 mg SC 群 52.3% (23/44 例) 及びプラセボ群 58.1% (36/62 例) であった。

レスキュー治療を受けた被験者における投与 52 週時の有効性: M16-066 試験 SS1, ITT1RN_A, NRI

評価項目 投与群	N	n (%)	レスポナー
			95% CI ^a
Adapted Mayoスコアに基づく臨床的寛解達成割合			
プラセボ群	62	11 (17.7)	8.2, 27.3
リサンキズマブ 180 mg SC 群	29	6 (20.7)	5.9, 35.4
リサンキズマブ 360 mg SC 群	44	11 (25.0)	12.2, 37.8
Adapted Mayoスコアに基づく臨床的改善達成割合			
プラセボ群	62	36 (58.1)	45.8, 70.3
リサンキズマブ 180 mg SC 群	29	16 (55.2)	37.1, 73.3
リサンキズマブ 360 mg SC 群	44	23 (52.3)	37.5, 67.0

Note: ITT1RN_A には、導入試験 M16-067 においてリサンキズマブ (600mg, 1200mg, 1800mg のいずれか) の IV 投与を第 1 ピリオド (12 週間) のみ受けた後、本試験の SS1 で治験薬を 1 回以上投与され、無作為化されたすべての被験者を含む。

a: 二項分布の正規近似に基づいて算出した。

部分集団解析の結果

・ ITT1RN_B 集団の結果

ITT1RN_B 集団の結果を下表に示す。

投与52週時のAdapted Mayoスコアに基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合：M16-066試験SS1, ITT1RN_B, NRI-MI

	レスポnder			プラセボ群との群間差			
	N	n (%)	95% CI ^a	差 (%)	調整済みの差 (%) ^b	95% CI ^b	P値 ^b
全体集団							
プラセボ群	90	25 (27.8)	18.5, 37.0				
リサンキズマブ180 mg SC群	90	35 (38.8)	28.7, 48.9	11.0	12.3	-0.4, 25.0	0.0567
リサンキズマブ360 mg SC群	92	41 (44.6)	34.4, 54.7	16.8	18.3	5.3, 31.3	0.0058*

Note：ITT1RN_Bには、ITT1RN_Aのうち、導入試験M16-067第1ピリオド（12週間）においてリサンキズマブ1200 mgのIV投与を受けた後、本試験のSS1で治験薬を1回以上投与され、無作為化されたすべての被験者を含む。

a：COVID-19又は地理的・政治的対立による欠測データがある場合は、PROC MIANALYZEを用いたStudent-t分布に基づいて算出した。COVID-19又は地理的・政治的対立による欠測データがない場合は、二項分布の正規近似に基づいて算出した。

b：P値は導入ベースラインAdvanced Therapy-IRの状況、0週目のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解の状態、最終のIVリサンキズマブ導入用量（600mg, 1200mg, 1800mg）の層別因子で調整したCochran-Mantel-Haenszel法を用いた。調整済みの差と95% CIはMantel-Haenszel法を用いた。

* P値≤0.01。

・ 日本人部分集団の結果

M16-066試験SS1には、日本人127例（ランダム化：リサンキズマブ180 mg SC群31例、リサンキズマブ360 mg SC群32例、プラセボ群35例、非ランダム化：リサンキズマブ180 mg SC群7例、リサンキズマブ360 mg SC群7例、プラセボ群15例）が組み入れられた。ランダム化された被験者のうち、リサンキズマブ180 mg SC群28例、リサンキズマブ360 mg SC群30例、プラセボ群32例がITT1RN_Aとされた。

ITT1RN_Aの90例では、治験薬の投与を完了した被験者の割合は投与群間で同程度であった。最も多く認められた治験薬投与の主な中止理由は、リサンキズマブSC群全体では有効性の欠如であり、プラセボ群ではその他であった。

有効性

日本人部分集団の結果を以下に示す。

投与52週時のAdapted Mayoスコアに基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合：M16-066試験SS1, 日本人集団, NRI-MI

	レスポnder			プラセボ群との群間差	
	N	n (%)	95% CI ^a	差 (%)	95% CI ^b
日本人集団					
ITT1RN_A					
プラセボ群	32	8 (25.0)	10.0, 40.0		
リサンキズマブ180 mg SC群	28	11 (38.9)	20.7, 57.1	13.9	-9.6, 37.5
リサンキズマブ360 mg SC群	30	16 (53.3)	35.5, 71.2	28.3	5.0, 51.7
ITT1RN_B					
プラセボ群	19	6 (31.6)	10.7, 52.5		
リサンキズマブ180 mg SC群	17	5 (29.0)	7.3, 50.8	-2.6	-32.7, 27.6
リサンキズマブ360 mg SC群	17	9 (52.9)	29.2, 76.7	21.4	-10.3, 53.0

Note：ITT1RN_Aには、導入試験M16-067においてリサンキズマブ（600mg, 1200mg, 1800mgのいずれか）のIV投与を第1ピリオド（12週間）のみ受けた後、本試験のSS1で治験薬を1回以上投与され、無作為化されたすべての被験者を含む。

ITT1RN_Bには、ITT1RN_Aのうち、導入試験M16-067第1ピリオド（12週間）においてリサンキズマブ1200 mgのIV投与を受けた後、本試験のSS1で治験薬を1回以上投与され、無作為化されたすべての被験者を含む。

a：COVID-19又は地理的・政治的対立による欠測データがある場合は、PROC MIANALYZEを用いたStudent-t分布に基づいて算出した。COVID-19又は地理的・政治的対立による欠測データがない場合は、二項分布の正規近似に基づいて算出した。

b：二項分布の正規近似に基づいて算出した。COVID-19又は地理的・政治的対立による欠測データがある場合は、MI-NRIを用いた。COVID-19又は地理的・政治的対立による欠測データがない場合は、NRIを用いた。

順位付けされた副次評価項目の結果要約：M16-066試験SS1, ITT1RN_A, 日本人集団, NRI-MI

評価項目 ^a 投与群	N	推定値 [95% CI]	群間差 推定値 [95% CI] ^b
投与 52 週時の内視鏡的改善の達成 (%)			
プラセボ群	32	31.3 [15.2, 47.3]	
リサンキズマブ 180 mg SC 群	28	53.2 [34.6, 71.8]	22.0 [-2.6, 46.5]
リサンキズマブ 360 mg SC 群	30	60.0 [42.5, 77.5]	28.8 [5.0, 52.5]
投与 52 週時の HEMI の達成 (%)			
プラセボ群	32	31.3 [15.2, 47.3]	
リサンキズマブ 180 mg SC 群	28	48.8 [30.0, 67.6]	17.6 [-7.2, 42.3]
リサンキズマブ 360 mg SC 群	30	60.0 [42.5, 77.5]	28.8 [5.0, 52.5]
投与 52 週時の内視鏡的寛解の達成 (%)			
プラセボ群	32	12.5 [1.0, 24.0]	
リサンキズマブ 180 mg SC 群	28	19.5 [4.4, 34.6]	7.0 [-11.9, 26.0]
リサンキズマブ 360 mg SC 群	30	43.3 [25.6, 61.1]	30.8 [9.7, 51.9]
副腎皮質ステロイドを 90 日間投与なしでの投与 52 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解の達成 (%)			
プラセボ群	32	25.0 [10.0, 40.0]	
リサンキズマブ 180 mg SC 群	28	38.9 [20.7, 57.1]	13.9 [-9.6, 37.5]
リサンキズマブ 360 mg SC 群	30	53.3 [35.5, 71.2]	28.3 [5.0, 51.7]
投与 0 週時に臨床的寛解を達成した被験者での投与 52 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解の達成 (%)			
プラセボ群	9	44.4 [12.0, 76.9]	
リサンキズマブ 180 mg SC 群	6	65.0 [25.7, 100.0]	20.6 [-30.4, 71.5]
リサンキズマブ 360 mg SC 群	9	44.4 [12.0, 76.9]	0.0 [-45.9, 45.9]
投与 52 週時の便意切迫感なしの達成 (%)			
プラセボ群	32	43.8 [26.6, 60.9]	
リサンキズマブ 180 mg SC 群	28	64.3 [46.5, 82.0]	20.5 [-4.2, 45.2]
リサンキズマブ 360 mg SC 群	30	63.3 [46.1, 80.6]	19.6 [-4.8, 43.9]
投与 52 週時の腹痛なしの達成 (%)			
プラセボ群	32	40.6 [23.6, 57.6]	
リサンキズマブ 180 mg SC 群	28	53.6 [35.1, 72.0]	12.9 [-12.2, 38.1]
リサンキズマブ 360 mg SC 群	30	40.0 [22.5, 57.5]	-0.6 [-25.1, 23.8]
投与 52 週時の HEMR の達成 (%)			
プラセボ群	32	12.5 [1.0, 24.0]	
リサンキズマブ 180 mg SC 群	28	14.9 [1.4, 28.3]	2.4 [-15.3, 20.0]
リサンキズマブ 360 mg SC 群	30	30.0 [13.6, 46.4]	17.5 [-2.5, 37.5]
投与 0 週時に内視鏡的改善が認められた被験者での投与 52 週時の内視鏡的改善の達成 (%)			
プラセボ群	11	63.6 [35.2, 92.1]	
リサンキズマブ 180 mg SC 群	7	84.3 [56.1, 100.0]	20.6 [-19.4, 60.7]
リサンキズマブ 360 mg SC 群	13	53.8 [26.7, 80.9]	-9.8 [-49.1, 29.5]
投与 52 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的改善の達成 (%)			
プラセボ群	32	62.5 [45.7, 79.3]	
リサンキズマブ 180 mg SC 群	28	75.0 [59.0, 91.0]	12.5 [-10.7, 35.7]
リサンキズマブ 360 mg SC 群	30	66.7 [49.8, 83.5]	4.2 [-19.6, 28.0]
投与 52 週時の FACIT-F スコアの (導入療法試験の) ベースラインからの変化量			
プラセボ群	28	5.2 [1.55, 8.89]	
リサンキズマブ 180 mg SC 群	26	6.9 [3.15, 10.72]	1.7 [-3.21, 6.63]
リサンキズマブ 360 mg SC 群	30	6.2 [2.26, 10.17]	1.0 [-4.18, 6.16]
投与 52 週時の IBDQ 合計スコアの (導入療法試験の) ベースラインからの変化量			
プラセボ群	28	30.0 [16.21, 43.75]	
リサンキズマブ 180 mg SC 群	26	40.8 [27.20, 54.39]	10.8 [-6.88, 28.51]
リサンキズマブ 360 mg SC 群	30	32.5 [18.19, 46.79]	2.5 [-15.08, 20.10]
投与 52 週時の夜間排便なしの達成 (%)			
プラセボ群	32	46.9 [29.6, 64.2]	
リサンキズマブ 180 mg SC 群	28	53.6 [35.1, 72.0]	6.7 [-18.6, 32.0]
リサンキズマブ 360 mg SC 群	30	50.0 [32.1, 67.9]	3.1 [-21.8, 28.0]

評価項目 ^a 投与群	N	推定値 [95% CI]	群間差 推定値 [95% CI] ^b
投与 52 週時のしぶり腹なしの達成 (%)			
プラセボ群	32	25.0 [10.0, 40.0]	
リサンキズマブ 180 mg SC 群	28	42.9 [24.5, 61.2]	17.9 [-5.8, 41.5]
リサンキズマブ 360 mg SC 群	30	33.3 [16.5, 50.2]	8.3 [-14.2, 30.9]
投与 52 週時の 1 週間あたりの便失禁回数の (導入療法試験の) ベースラインからの変化量			
プラセボ群	15	-0.409 [-1.5105, 0.6933]	
リサンキズマブ 180 mg SC 群	13	-0.479 [-1.7746, 0.8170]	-0.070 [-1.6865, 1.5460]
リサンキズマブ 360 mg SC 群	15	0.007 [-1.5589, 1.5732]	0.416 [-1.4037, 2.2352]
投与 52 週時の 1 週間あたりの UC 症状による睡眠中断日数の (導入療法試験の) ベースラインからの変化量			
プラセボ群	15	-1.067 [-1.7104, -0.4234]	
リサンキズマブ 180 mg SC 群	13	-1.461 [-2.2038, -0.7184]	-0.394 [-1.3328, 0.5444]
リサンキズマブ 360 mg SC 群	15	-1.172 [-1.8991, -0.4445]	-0.105 [-1.0606, 0.8508]
曝露量で調整した投与 52 週時までの UC 関連入院 (n/100PYs)			
プラセボ群	32	0.0	
リサンキズマブ 180 mg SC 群	28	0.0	0.0 [0.0, 0.0]
リサンキズマブ 360 mg SC 群	30	0.0	0.0 [0.0, 0.0]

Note: ITT1RN_A には、導入試験 M16-067 においてリサンキズマブ (600mg, 1200mg, 1800mg のいずれか) の IV 投与を第 1 ピリオド (12 週間) のみ受けた後、本試験の SS1 で治験薬を 1 回以上投与され、無作為化されたすべての被験者を含む。

a: 潰瘍性大腸炎関連入院を除く評価項目の解析では、COVID-19 又は地理的政治的対立による欠測データを扱うための主要な解析手法として NRI-MI を用いた。連続変数の評価項目では RTB-MI を用いた。

b: 評価項目における投与群間差及び 95%CI は、NRI-MI による二項分布の正規近似を用いた (入院についてはポアソン分布の正規近似を用いた)。連続変数の評価項目では MMRM/ANCOVA 及び RTB-MI を用いた。

・ Advanced Therapy-IR 及び non-Advanced Therapy-IR の部分集団の結果

主要評価項目の Advanced Therapy-IR の状態別による部分集団解析の結果を下表に示す。

投与 52 週時に Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解を達成した被験者の Advanced Therapy に対する状態別の割合

	N	レスポンド		プラセボ群との群間差	
		n (%)	95% CI ^a	差 (%)	95% CI ^b
ITT1RN_A					
Advanced Therapy -IR population					
プラセボ群	138	32 (23.2)	16.1, 30.2		
リサンキズマブ 180 mg SC 群	134	49 (36.6)	28.4, 44.7	13.4	2.6, 24.2
リサンキズマブ 360 mg SC 群	139	41 (29.5)	21.9, 37.1	6.3	-4.0, 16.7
Non-Advanced Therapy -IR population					
プラセボ群	45	14 (31.1)	17.6, 44.6		
リサンキズマブ 180 mg SC 群	45	23 (50.9)	36.2, 65.6	19.8	-0.2, 39.7
リサンキズマブ 360 mg SC 群	47	29 (61.7)	47.8, 75.6	30.6	11.2, 50.0

Note: ITT1RN_A には、導入試験 M16-067 においてリサンキズマブ (600mg, 1200mg, 1800mg のいずれか) の IV 投与を第 1 ピリオド (12 週間) のみ受けた後、本試験の SS1 で治験薬を 1 回以上投与され、無作為化されたすべての被験者を含む。

a: COVID-19 又は地理的政治的対立による欠測データがある場合は、PROC MIANALYZE を用いた Student-t 分布に基づいて算出した。COVID-19 又は地理的政治的対立による欠測データがない場合は、二項分布の正規近似に基づいて算出した。

b: 二項分布の正規近似に基づいて算出した。COVID-19 又は地理的政治的対立による欠測データがある場合は、MI-NRI を用いた。COVID-19 又は地理的政治的対立による欠測データがない場合は、NRI を用いた。

安全性

SA1RN 集団*の安全性評価対象において、有害事象は、プラセボ群 76.5% (150/196 例)、リサンキズマブ 180 mg SC 群 72.5% (140/193 例)、リサンキズマブ 360 mg SC 群 70.8% (138/195 例) に認められた。

重篤な有害事象は、プラセボ群 8.2% (16/196 例)、リサンキズマブ 180 mg SC 群 5.2% (10/193 例)、リサンキズマブ 360 mg SC 群 5.1% (10/195 例) に認められた。内訳は、プラセボ群では潰瘍性大腸炎が 2.6% (5/196 例)、悪心、COVID-19、カンピロバクター感染、ウイルス性肺炎、上気道感染、腱断裂、ボーエン病、片頭痛、自然流産、うつ病、腎結石症、尿管結石症、外陰異形成、肺塞栓症、大動脈瘤が各 0.5% (1/196 例)、リサンキズマブ 180 mg SC 群では虫垂炎が 1.0% (2/193 例)、潰瘍性大腸炎、気腹、胆嚢炎、胆石症、半月板損傷、術後イレウス、腎仙痛、深部静脈血栓症が各 0.5% (1/193 例)、リサンキズマブ 360 mg SC 群では腹痛、潰瘍性大腸炎、変色吐物、兎径ヘルニア、ウイルス性胃腸

炎、足関節部骨折、靭帯断裂、交通事故、肥満、結腸腺癌、浸潤性乳管癌が各 0.5% (1/195 例) であった。

副作用(治験薬と関連ありの有害事象)は、プラセボ群 20.9% (41/196 例)、リサンキズマブ 180 mg SC 群 18.7% (36/193 例)、リサンキズマブ 360 mg SC 群 17.4% (34/195 例) に認められた。2%以上に認められた副作用は、プラセボ群では上咽頭炎が 3.1% (6/196 例)、潰瘍性大腸炎及び頭痛が 2.0% (4/196 例)、リサンキズマブ 180 mg SC 群では潰瘍性大腸炎が 3.1% (6/193 例)、注射部位紅斑が 2.1% (4/193 例)、リサンキズマブ 360 mg SC 群では関節痛が 4.1% (8/195 例) であった。

重篤な副作用は、リサンキズマブ 180 mg SC 群 0.5% (1/193 例) に認められ、潰瘍性大腸炎であった。プラセボ群及びリサンキズマブ 360 mg SC 群では重篤な副作用は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 1.5% (3/196 例)、リサンキズマブ 180 mg SC 群 1.6% (3/193 例)、リサンキズマブ 360 mg SC 群 2.6% (5/195 例) に認められた。内訳は、プラセボ群ではカンピロバクター感染、関節障害、自然流産、結節性紅斑各 0.5% (1/196 例)、リサンキズマブ 180 mg SC 群で期外収縮、大腸炎、潰瘍性大腸炎、疲労、頭痛各 0.5% (1/193 例)、リサンキズマブ 360 mg SC 群で潰瘍性大腸炎 1.0% (2/195 例)、肝機能検査値上昇、結腸腺癌、浸潤性乳管癌各 0.5% (1/195 例) であった。

死亡例はリサンキズマブ 360 mg SC 群で最終投与の 140 日より後に 0.5% (1/195 例) 認められ、結腸腺癌であった(治験薬との関連なし)。プラセボ群及びリサンキズマブ 180 mg SC 群では死亡例は認められなかった。

* M16-066 試験 SS 1 において無作為化割付を受け、治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者群

リサンキズマブ 1200 mg 静脈内投与によるレスキュー治療を受けた被験者では、11.8% (21/178 例) に副作用が認められた。主な副作用 (2 例以上) は、潰瘍性大腸炎が 1.7% (3/178 例)、注射部位反応、帯状疱疹及び頭痛が各 1.1% (2/178 例) であった。

日本人部分集団 (SA1RN) の結果

有害事象は、プラセボ群 80.0% (28/35 例)、リサンキズマブ 180 mg SC 群 90.3% (28/31 例)、リサンキズマブ 360 mg SC 群 68.8% (22/32 例) に認められた。

重篤な有害事象は、プラセボ群 2.9% (1/35 例)、リサンキズマブ 180 mg SC 群 3.2% (1/31 例)、リサンキズマブ 360 mg SC 群 6.3% (2/32 例) に認められた。内訳は、プラセボ群で上気道感染 2.9% (1/35 例)、リサンキズマブ 180 mg SC 群で虫垂炎 3.2% (1/31 例)、リサンキズマブ 360 mg SC 群で腹痛、靭帯断裂各 3.1% (1/32 例) であった。

副作用(治験薬と関連ありの有害事象)は、プラセボ群 20.0% (7/35 例)、リサンキズマブ 180 mg SC 群 9.7% (3/31 例)、リサンキズマブ 360 mg SC 群 15.6% (5/32 例) に認められた。内訳は、プラセボ群で上咽頭炎 5.7% (2/35 例)、胃腸炎、白血球数減少、筋骨格硬直、脊柱管狭窄症、頭痛各 2.9% (1/35 例)、リサンキズマブ 180 mg SC 群で角膜炎、口内炎、COVID-19、毛包炎、上咽頭炎、咽頭炎、湿疹各 3.2% (1/31 例)、リサンキズマブ 360 mg SC 群で肝機能検査値上昇、筋肉痛、肩回旋筋腱板症候群、頭痛、卵巣機能不全、円形脱毛症各 3.1% (1/32 例) であった。

重篤な副作用は、いずれの群でも認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 2.9% (1/35 例)、リサンキズマブ 360 mg SC 群 3.1% (1/32 例) に認められた。内訳は、プラセボ群で関節障害、結節性紅斑各 2.9% (1/35 例)、リサンキズマブ 360 mg SC 群で肝機能検査値上昇 3.1% (1/32 例) であった。リサンキズマブ 180 mg SC 群では投与中止に至った有害事象は認められなかった。

死亡例はいずれの群でも認められなかった。

薬物動態

中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者にリサンキズマブを 8 週間隔で投与したとき、リサンキズマブ 180 mg SC 群及び 360 mg SC 群では、導入療法期に受けた前治療に関わらず、52 週間の維持療法期を通じ、血清中トラフ濃度の幾何平均値はおおむね用量に比例していた。プラセボ群の被験者では、リサンキズマブの血清中曝露が特に投与 16 週時まで認められたが、これはリサンキズマブの消失半減期が長いことにより、前治療の IV 投与による導入療法での曝露量の残存を反映したものであった。

血清中リサンキズマブ濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

	幾何平均 (平均値, %CV) [例数]			
	16 週時	32 週時	48 週時	52 週時
プラセボ群	4.02 (6.44, 105) [174]	0.316 (0.651, 175) [150]	0.051 (0.267, 760) [121]	0.032 (0.048, 160) [107]
リサンキズマブ 180 mg SC 群	7.16 (9.62, 80) [213]	4.65 (5.62, 61) [186]	4.74 (5.73, 69) [174]	9.59 (10.8, 45) [170]
リサンキズマブ 360 mg SC 群	11.5 (15.6, 79) [196]	10.1 (13.5, 166) [166]	10.8 (12.3, 54) [151]	23.6 (25.8, 44) [142]

投与開始 16, 32, 48 及び 52 週後での本剤の血清中リサンキズマブ濃度は日本人と外国人と同程度であった。

免疫原性

12 週間のリサンキズマブ IV 投与による導入療法後に Sub-study1 で SC 投与による維持療法を受けた評価可能な被験者では、TE-ADA 及び NAb の発現割合はそれぞれ 6.2% (28/455 例) 及び 3.1% (14/455 例) であった。ADA 又は NAb が陽性であった被験者の数は限られていたが、これらの結果からリサンキズマブの曝露量に対する明らかな影響は認められなかった。

22) 社内資料：潰瘍性大腸炎における国際共同第 III 相試験 (M16-066 試験 SS1) [承認時評価資料]

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

2) 安全性試験

尋常性乾癬

①M15-997 [1311.31] (LIMMitless) 試験：国際共同第 III 相非盲検継続投与試験 (中間解析)⁴⁴⁾

目的及びデザイン：

中等症から重症の尋常性乾癬にリサンキズマブ 150 mg を 12 週毎に皮下投与したときの長期安全性及び忍容性を評価する国際共同 (本邦を含む 16 カ国)、多施設共同、単群、非盲検継続投与 (OLE) 試験である。

試験方法：

先行する M16-008 (1311.3) 試験, M15-992 (1311.4) 試験, M15-995 (1311.28) 試験, M16-010 (1311.30) 試験, M16-004 (1311.38) 試験, M16-178 試験 (中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象として実施した第 II/III 相無作為化臨床試験) のいずれか 1 試験を完了した被験者を対象に、リサンキズマブ 150 mg を 12 週毎に皮下投与した (目標登録数：2000)。ベースライン来院は先行試験の完了来院と同日か、必要に応じてその 8 週間後まで実施可能とした。156 週間の試験期間中、12 週間毎に安全性及び有効性を評価し、早期中止例を含む全被験者について最終投与の 16 週間後に観察終了来院を行うこととした。

解析対象は先行試験でウステキヌマブ (UST) 又はアダリムマブ (ADA) に無作為化割付され投与を受けた被験者で、本試験でリサンキズマブに切り替えた集団 (UST_RZB 集団, ADA_RZB 集団) 及び本試験でリサンキズマブ投与を 1 回以上受けた集団 (ALL_RZB 集団) とし、安全性及び有効性の中間解析を行った。有効性の評価では UST_RZB 集団及び ADA_RZB 集団のデータを、安全性評価では UST_RZB 集団, ADA_RZB 集団及び ALL_RZB 集団のデータを要約した。

有効性の結果：

データカットオフの時点で、1392 例の被験者が非盲検継続投与試験に組み入れられ、過去にウステキヌマブの投与を受けた 169 例及びアダリムマブの投与を受けた 260 例の計 429 例の被験者が本試験でリサンキズマブの投与を 1 回以上受けた (移行時から中間解析までの投与期間が短いため、ほとんどの被験者で 1 回の投与であった)。

本試験でリサンキズマブに切り替えた UST_RZB 集団及び ADA_RZB 集団*の被験者において、リサンキズマブ投与により UST 及び ADA による治療効果は改善又は維持され、PASI 90, PASI 100 及び PASI 75, 並びに sPGA 0/1 又は sPGA 0 を達成した被験者（レスポナー）の割合は投与 12 週時に増加した。

※先行試験（1311-30 試験）の投与 16 週時に効果不十分により再度アダリムマブに無作為化割付された被験者（A）及び投与 16 週時にアダリムマブのレスポナーで投与を継続した被験者（B）を含む。

UST_RZB 集団における PASI 及び sPGA 評価の結果（LOCF）

評価時点	評価例数	評価項目：レスポナー数（％）				
		PASI 75	PASI 90	PASI 100	sPGA 0/1	sPGA 0
OLE 組入れ時	169	132 (78.1)	80 (47.3)	46 (27.2)	99 (58.6)	46 (27.2)
投与 12 週時	81	78 (96.3)	59 (72.8)	47 (58.0)	69 (85.2)	48 (59.3)

OLE=非盲検継続投与

ADA_RZB 集団における PASI 及び sPGA 評価の結果（LOCF）

評価時点	評価項目：レスポナー数 / 評価例数（％）									
	PASI 75		PASI 90		PASI 100		sPGA 0/1		sPGA 0	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
OLE 組入れ時	28/49 (57.1)	117/130 (90.0)	11/49 (22.4)	95/130 (73.1)	3/49 (6.1)	68/130 (52.3)	16/49 (32.7)	102/130 (78.5)	3/49 (6.1)	68/130 (52.3)
投与 12 週時	25/27 (92.6)	63/64 (98.4)	21/27 (77.8)	59/64 (92.2)	9/27 (33.3)	50/64 (78.1)	19/27 (70.4)	58/64 (90.6)	10/27 (37.0)	50/64 (78.1)

A：先行試験の投与 16 週時に効果不十分により再度アダリムマブに無作為化割付され、本試験でリサンキズマブに切り替えた群

B：先行試験の投与 16 週時にアダリムマブレスポナーでアダリムマブを継続投与し、本試験でリサンキズマブに切り替えた群

安全性の結果

本試験への移行時にウステキヌマブ（UST）又はアダリムマブ（ADA）からリサンキズマブ（RZB）へと切り替えた被験者（UST_RZB 集団又は ADA_RZB 集団）における有害事象発現率は、UST_RZB 集団で 17.2% (29/169 例)、ADA_RZB 集団で 25.1% (45/179 例) で、主な有害事象は、UST_RZB 集団では膀胱炎、ウイルス性上気道感染、全身性そう痒症、高血圧各 1.2% (2/169 例)、ADA_RZB 集団ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 2.3% (3/179 例)、尿路感染、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加各 1.5% (2/179 例) であった。

副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）は、UST_RZB 集団では 3.6% (6/169 例)、ADA_RZB 集団では 3.9% (7/179 例) で、主なものは、UST_RZB 集団では注射部位紅斑、注射部位腫脹、虫垂炎など各 1 件、ADA_RZB 集団では血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2 件であった。

重篤な有害事象は、UST_RZB 集団では虫垂炎、狭心症が各 1 件、ADA_RZB 集団ではアルツハイマー型認知症、軟骨損傷が各 1 件であった。

投与中止に至った有害事象は、UST_RZB 集団では C 型肝炎抗体陽性が 1 例、ADA_RZB 集団ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 2 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 件であった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。

UST_RZB 集団又は ADA_RZB 集団には含まれていない、リサンキズマブの投与を受けたすべての被験者（ALL_RZB）の日本人被験者において、重篤な有害事象が 2 例（感染性滑液包炎及び僧帽弁閉鎖不全症：男性各 1 例）に発現し、感染性滑液包炎は重篤な副作用と判定された。

発現件数は少ないもののベースライン時に肝機能検査値が高値で、本継続投与試験のリサンキズマブ初回投与前に上昇し始めた被験者で肝機能検査値上昇が認められたが、それ以外の臨床検査、バイタルサイン及び局所刺激性の評価で注目すべき変化は認められなかった。

44) 社内資料：国際共同第 III 相非盲検継続投与試験（M15-997 [1311.31] 試験）[承認時参考資料]

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

クローン病

②M15-989 試験：国際共同第 II 相非盲検継続投与試験（外国人データ）⁴⁵⁾

試験概要

<p>目的</p>	<p>主要目的： 先行試験（M15-993 試験）でリサンキズマブ投与によりクローン病活動度指数（以下「CDAI」）に基づく臨床的改善（以下「臨床的 CDAI 改善」）又は臨床的寛解（以下「臨床的 CDAI 寛解」）を示し、引き続き長期投与されている中等症から重症の活動性クローン病の被験者を対象に、リサンキズマブの長期安全性を評価する その他の目的： リサンキズマブの長期有効性、忍容性、薬物動態、薬力学及び免疫原性を評価する</p>
<p>試験デザイン</p>	<p>多施設共同，国際共同（9 ヶ国），非盲検，単群，長期継続投与試験</p>
<p>対象</p>	<p>中等症から重症の活動性クローン病患者 65 例</p>
<p>主な選択基準</p>	<p>先行試験の M15-993 試験にて以下のいずれかに該当し、試験を完了したクローン病患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ M15-993 試験の第 2 ペリオドを完了しており、Visit E1 時に臨床的 CDAI 改善（CDAI がベースラインから 100 以上の減少）がみられるものの、臨床的 CDAI 寛解（CDAI が 150 未満）には該当しない ・ M15-993 試験の第 3 ペリオドを完了しており、Visit E5 時に臨床的 CDAI 改善（CDAI がベースラインから 100 以上の減少）、及び/又は臨床的 CDAI 寛解（CDAI が 150 未満）がみられる ・ 治験実施計画書に従って M15-993 試験の第 2 ペリオド又は第 3 ペリオドを完了しており、本試験開始前にみられた臨床的 CDAI 改善又は臨床的 CDAI 寛解が維持されている、若しくは改善又は寛解が消失した場合には非盲検下で静脈内（以下「IV」）投与による再導入療法を実施している
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 先行試験にて主な試験の手順を遵守しなかった者 ・ 忍容性がない又は先行試験での安全性上の理由によりリサンキズマブの投与が忍容できない者 ・ 妊娠中の者、授乳中の者、又は試験参加期間中若しくは治験薬の最終投与後 20 週以内に妊娠を計画している者 ・ 被験者は、試験期間中又は治験薬の最終投与後 12 ヶ月までの期間、生ワクチン又は Bacille Calmette-Guérin ワクチンを受けないことに同意することとした。 ・ 先行試験期間中に悪性腫瘍が発現した、又は活動性悪性腫瘍疾患の疑いがあった者 ・ 本試験参加期間中に、他の臨床試験に参加する意思のある者 ・ 併用薬の規定に従うことができない者
<p>試験方法</p>	<p>本試験は M15-993 試験終了時又は本試験のスクリーニング時 M15-993 試験に登録された中等症から重症の活動性クローン病患者を対象として以下の基準に沿って投与を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ M15-993 試験の投与 26 週時に CDAI に基づく臨床的改善（以下「臨床的 CDAI 改善」）が認められたが、CDAI に基づく臨床的寛解（以下「臨床的 CDAI 寛解」）が認められなかった被験者は、リサンキズマブ 180 mg、Q8W の SC 投与を開始した。 ・ M15-993 試験の投与 52 週時に臨床的 CDAI 改善及び/又は臨床的 CDAI 寛解が認められた被験者は、リサンキズマブ 180 mg、Q8W の SC 投与を開始した。 ・ M15-993 試験の投与 26 週時又は 52 週時に効果減弱が認められた被験者は、リサンキズマブ 600 mg を投与 0、4 及び 8 週時に IV 投与した。投与 12 週時に臨床的 CDAI 改善及び/又は臨床的 CDAI 寛解を達成した被験者は、リサンキズマブ 180 mg、Q8W の SC 投与で試験を継続した。

<p>解析方法</p>	<p>本非盲検継続試験では統計モデルを使用しなかったため、評価項目について記述的に要約した。</p>
<p>有効性評価項目</p>	<p>主要評価項目 臨床的 CDAI 寛解, 臨床的 CDAI 改善, 患者報告アウトカム-2 (以下「PRO-2」) 寛解, PRO-2 改善, Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (以下「CDEIS」) に基づく内視鏡的寛解 (以下「内視鏡的 CDEIS 寛解」) 又は内視鏡的改善 (以下「内視鏡的 CDEIS 改善」), 内視鏡的粘膜治癒, 完全寛解, 炎症性腸疾患質問票 (以下「IBDQ」) 寛解, 及び IBDQ 改善 など</p>
<p>安全性評価項目</p>	<p>身体検査, バイタルサイン (血圧, 心拍数, 口腔内体温), 12 誘導心電図, 臨床検査 (血液学的検査, 血液生化学的検査及び尿検査), 有害事象</p>
<p>薬物動態評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・血漿中リサンキズマブ濃度 ・免疫原性: リサンキズマブに対する ADA 及び NAb

【結果】

組み入れられた 65 例のうち 44 例が試験を完了し、第 III 相試験の M16-000 試験 SS3 に移行した。

有効性

有効性評価項目である臨床的 CDAI 寛解, 臨床的 CDAI 改善, PRO-2 寛解, PRO-2 改善, 内視鏡的 CDEIS 寛解, 内視鏡的 CDEIS 改善, 内視鏡的粘膜治癒, 完全寛解, IBDQ 寛解及び IBDQ 改善において、大部分の被験者で長期投与時にも改善傾向が維持された (Observed case 解析)。

主要な副次評価項目である臨床的 CDAI 寛解 (CDAI が 150 未満) 及び内視鏡的 CDEIS 寛解 (CDEIS が 4 以下, 又は病変が回腸に局限している被験者では CDEIS が 2 以下) は、試験参加期間をとおして維持された。本試験終了時には非盲検継続投与中の被験者を第 III 相非盲検継続試験である M16-000 試験 SS3 へ移行可能としたため、本非盲検継続試験の副次評価項目である有効性の結果は observed data を用いて示しており、本試験の結果より、有効性の結論を強く支持することを意図したものではなかった。

安全性

本試験において有害事象は全体で 92.3% (60/65 例), リサンキズマブ 600 mg IV 群 50.0% (2/4 例), リサンキズマブ 180 mg SC 群 92.3% (60/65 例) に認められ、主なものはリサンキズマブ 600 mg IV 群で耳痛, 上腹部痛, 血便排泄, 嚥下痛, 嘔吐各 1 例, リサンキズマブ 180 mg SC 群で腹痛, クロウン病各 18.5% (12/65 例), 悪心 15.4% (10/65 例), 下痢 12.3% (8/65 例), 上腹部痛 7.7% (5/65 例) であった。

重篤な有害事象はリサンキズマブ 180 mg SC 群で 35.4% (23/65 例) に認められ、その内訳はクローン病, 腸管狭窄, ウイルス性胃腸炎, 腹膜炎, 処置後合併症各 3.1% (2/65 例), 鉄欠乏性貧血, 頻脈, 副腎機能不全, 上腹部痛, ダンピング症候群, 痔核, 回腸狭窄, イレウス, 胃排出不全, 腸閉塞, 臍ヘルニア, 胸痛, アナフィラキシー反応, 肛門膿瘍, カンピロバクター感染, 皮下組織膿瘍, 吻合部漏出, 足関節部骨折, 転倒, 股関節部骨折, 処置による疼痛, 熱傷, 頸動脈洞症候群, 群発頭痛, 浮動性めまい, 月経過多, 卵巣嚢腫, 鼻閉塞, 選択的妊娠中絶各 1.5% (1/65 例) であった。投与中止に至った有害事象はリサンキズマブ 180 mg SC 群に 9.2% (6/65 例) 認められた。

本試験において死亡症例は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

薬物動態

中等症又は重症のクローン病患者にリサンキズマブ 180 mg を Q8W に SC 投与したとき、血漿中濃度は初回 SC 投与後 24 週時までに定常状態に到達し、トラフ濃度の中央値は 3.66 µg/mL から 4.23 µg/mL の範囲であった。

免疫原性

試験期間中にリサンキズマブを 1 回以上投与した 65 例のうち 8 例 (12%) に ADA の発現が認められたが、多くが低抗体価 (抗体価は 1 から 64 の範囲) であり NAb は認められなかった。

45) 社内資料：クローン病における海外第 II 相試験 (M15-989 試験) [承認時参考資料]

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査), 製造販売後データベース調査, 製造販売後臨床試験の内容
製造販売後データベース調査 [重篤な感染症] (クローン病)

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

<スキリージ皮下注 150 mg シリンジ 1 mL / スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL>

<スキリージ皮下注 150 mg ペン 1 mL>

「I. 5. 承認条件等」の項参照

<スキリージ点滴静注 600 mg>

<スキリージ皮下注 360 mg オートドージャー / スキリージ皮下注 180 mg オートドージャー>

・医薬品リスク管理計画を策定の上, 適切に実施すること。

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ヒト型抗ヒト IL-23p19 モノクローナル抗体：グセルクマブ
ヒト化抗ヒト IL-23p19 モノクローナル抗体：チルドラキズマブ
ヒト型抗ヒト IL-12/23p40 モノクローナル抗体：ウステキヌマブ
ヒト型抗ヒト IL-17 受容体 A モノクローナル抗体：プロダルマブ
ヒト化抗ヒト IL-17A モノクローナル抗体：イキセキズマブ
ヒト型抗ヒト IL-17A モノクローナル抗体：セクキヌマブ

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁴⁶⁻⁴⁸⁾

リサンキズマブは、インターロイキン (IL) -23 に対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、IL-23 の p19 サブユニットに結合し、IL-23 の作用を中和する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) リサンキズマブのヒト IL-23 に対する結合親和性 (*in vitro*)⁴⁶⁾

ヒト IL-23 に対するリサンキズマブの結合親和性を表面プラズモン共鳴 (SPR) 法により検討したところ、解離定数 (K_d) は 29 pmol/L 以下であった。また、リサンキズマブのヒト IL-12 に対する結合は評価した最高濃度 (1 μ mol/L) においても認められず、リサンキズマブの結合親和性はヒト IL-23 特異的であった。

リサンキズマブの非特異的タンパク質に対する結合性を評価するため、ヒト血清存在下におけるリサンキズマブのヒト IL-23 に対する結合性をバイオレイヤー干渉法により検討した結果、リサンキズマブの結合速度定数及び全体の結合親和性に顕著な変化は認められなかった。

2) リサンキズマブのエピトープマッピング (*in vitro*)⁴⁹⁾

リサンキズマブの結合するエピトープについて、水素重水素交換質量分析 (HXMS) により検討した結果、ヒト IL-23p19 サブユニット内の 430-448 番目 (IFTGEPSSLDPSPVQQLHA) と 459-473 番目 (PEGHHWETQQIPSL) のアミノ酸残基がリサンキズマブの結合するエピトープと同定された。

3) リサンキズマブの細胞における活性 (*in vitro*)⁴⁷⁾

リサンキズマブは、*in vitro* 細胞試験において、IL-23 誘導性のシグナル伝達及び IL-23 により誘導される炎症性サイトカイン IL-17 の産生を阻害した。

IL-23 刺激による STAT3 のリン酸化の阻害

ヒトびまん性大細胞型リンパ腫由来ヒト B リンパ芽球細胞株 (DB 細胞) を用いてシグナル伝達兼転写活性化因子 3 (STAT3) の IL-23 依存的リン酸化の阻害作用を評価した結果、リサンキズマブは DB 細胞において組換えヒト IL-23 により誘導される STAT3 リン酸化を阻害し、50%阻害濃度 (IC_{50}) は 24 pmol/L であった ($n=8$)。

マウス脾細胞における IL-17 の産生阻害

マウス脾細胞におけるヒト IL-23 刺激による IL-17 産生について評価した。

リサンキズマブは組換えヒト IL-23 及び内因性ヒト IL-23 により誘導される IL-17 産生を阻害し、組換えヒト IL-23 (リンカー有り及びリンカー無し) に対する IC_{50} はそれぞれ、 6.7 ± 1.0 pmol/L ($n=26$) 及び 7.3 ± 2.8 pmol/L ($n=4$) で、内因性 IL-23 に対する IC_{50} は、 2.1 ± 0.8 pmol/L ($n=3$) であった。

IL-12 刺激による IFN γ の産生阻害

細胞試験におけるヒト IL-23 に対するリサンキズマブの選択性を明らかにするため、ヒトフィトヘマグルチニン (PHA) 刺激リンパ芽球を用いて、ヒト IL-12 刺激による IFN γ 産生に対するリサンキズマブの作用を検討した。

リサンキズマブは評価した最高濃度 (66 nmol/L) で組換えヒト IL-12 刺激による IFN γ の産生を抑制しなかったが、対照である抗 IL-12p70 抗体は IFN γ 産生を阻害したことから、結合親和性試験の結果 ((2) 項の 1) 参照) と同様、細胞試験においてもヒト IL-12 に対する作用を示さないことが明らかとなった。

4) リサンキズマブの種特異性 (*in vitro*)⁵⁰⁾

リサンキズマブの種特異性について検討したところ、リサンキズマブはサル由来 IL-23 への結合親和性と阻害作用を示したが、マウス及びラット由来 IL-23 に対する作用は認められなかった。

各動物由来 IL-23 に対する結合親和性

カニクイザル、ラット及びマウス IL-23 とリサンキズマブの結合親和性を表面プラズモン共鳴 (SPR) 法にて測定した結果、カニクイザルの IL-23 に対するリサンキズマブの結合親和性が確認された ($K_d < 1$ pmol/L)。一方、ラット IL-23 への結合は評価した最高濃度 (1 μ mol/L) においても認められず、マウス IL-23 への結合親和性も低かった ($K_d = 15$ nmol/L)。

各種動物由来 IL-23 刺激による IL-17 の産生阻害

マウス脾細胞を用いてカニクイザル、ラット及びマウスの IL-23 刺激による IL-17 産生について評価した結果、リサンキズマブは組換えカニクイザル IL-23 により誘導される IL-17 産生を阻害し、 IC_{50} は、 16.3 ± 4.5 pmol/L ($n=8$) であった。一方、マウス及びラット組換え IL-23 刺激により誘導される IL-17 産生に対して評価した最高濃度 (33 nmol/L) まで阻害作用を示さなかった。

5) マウス耳介炎症モデルによる *In vivo* 薬理試験 (*in vivo*)⁴⁸⁾

リサンキズマブがマウス IL-23 に対して交差反応性を示さないことから、ヒト組換え IL-23 をマウス耳介に 4 日間連日皮内投与することにより作製したヒト IL-23 誘導性の *in vivo* マウス耳介炎症モデルを用いてリサンキズマブの作用機序の検討を行った。

リサンキズマブは、IL-23 初回投与の 1 時間前にリサンキズマブ (1 mg/kg) を単回腹腔内投与した群において、ヒト IL-23 により惹起される耳介の腫脹が約 70% 抑制された。また、Th17 細胞より産生される主要なサイトカインである IL-17 と IL-22 の産生も抑制された。

マウス耳介炎症モデルにおけるリサンキズマブ投与後に認められた表皮肥厚の抑制

	血漿中 RZB 濃度 (ng/mL) *	耳介の厚さ ($\times 10^{-4}$ inches) *	抑制率 (%)
陰性対照 (0.1% BSA + 溶媒)	N/A	108 \pm 3.2	N/A
溶媒対照 (0.3 μ g IL-23 + 溶媒)	N/A	184 \pm 8.9	N/A
試験群 (0.3 μ g IL-23 + 1 mg/kg RZB)	6985 \pm 1767	130 \pm 4.6	71.4

RZB : リサンキズマブ, BSA : ウシ血清アルブミン, N/A : 測定なし

* : 幾何平均 \pm 標準偏差

マウス耳介炎症モデルにおけるリサンキズマブ投与後に認められたサイトカイン産生の抑制

	耳組織中 IL-17 濃度 (pg/mL) *	IL-17 抑制率 (%)	耳組織中 IL-22 濃度 (pg/mL) *	IL-22 抑制率 (%)
陰性対照 (0.1% BSA+溶媒)	3.1±0.5	N/A	0.8±0.2	N/A
溶媒対照 (0.3 µg IL-23+溶媒)	25.2±3.0	N/A	274±30.3	N/A
試験群 (0.3 µg IL-23+1 mg/kg RZB)	2.7±0.4	101	17±2.9	94

RZB：リサンキズマブ，BSA：ウシ血清アルブミン，N/A：測定なし

*：幾何平均±標準偏差

6) 薬剤耐性

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

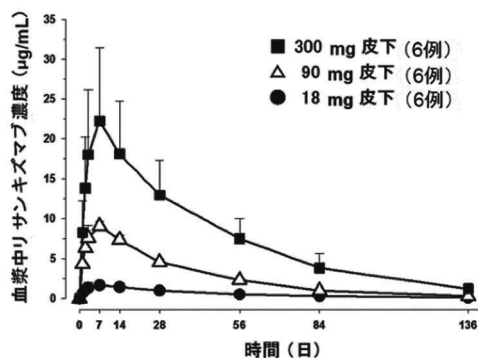
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

①健康成人における単回皮下投与試験^{51), 52)}

日本人健康成人にリサンキズマブ 3 用量 (18 mg, 90 mg 及び 300 mg) を単回漸増皮下投与した。血漿中リサンキズマブ濃度はほぼ用量に比例して増加し、投与後 7 日で最高血漿中濃度に達し、約 30 日の消失半減期で低下した。血漿中リサンキズマブ濃度の推移及び薬物動態パラメータを以下の図表に示す。

健康成人にリサンキズマブ 18~300 mg を単回皮下したときの血漿中濃度推移



健康成人にリサンキズマブ 18~300 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	18 mg 群 (N=6)	90 mg 群 (N=6)	300 mg 群 (N=6)
C _{max} (µg/mL)	1.64 (1.70, 30)	9.06 (9.08, 7)	20.3 (22.3, 41)
t _{max} (day) ^a	7.0 (7.0-14.0)	7.0 (7.0-7.0)	7.0 (7.0-14.0)
t _{1/2} (day) ^b	32.5 (4.95)	26.9 (1.54)	29.7 (4.80)
AUC _∞ (µg·day/mL)	83.6 (84.7, 17)	377 (377, 6)	1050 (1100, 37)
CL/F (L/day)	0.215 (0.219, 20)	0.239 (0.239, 6)	0.287 (0.302, 35)

C_{max}, AUC_∞, CL/F: 幾何平均 (算術平均, CV%)

a: 中央値 (最小値-最大値)

b: 調和平均値 (疑似標準偏差)

表に示したとおり、日本人健康被験者にリサンキズマブ 18 mg, 90 mg 及び 300 mg を単回皮下投与したときのリサンキズマブの平均消失半減期 (t_{1/2}) は 32.5, 26.9 及び 29.7 日で、投与量に依存せず同程度であった。

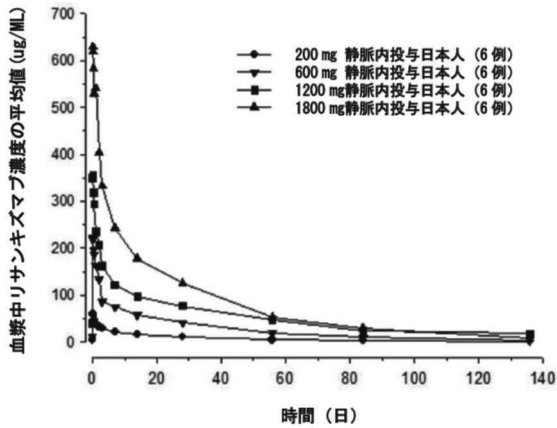
リサンキズマブ 200 mg, 600 mg 及び 1200 mg を単回漸増静脈内投与したとき、同様に用量に比例する曝露量の増加が認められた。

また、同一試験で皮下投与後のリサンキズマブの消失半減期は、民族間 (日本人, 白人, 中国人) で同程度であった。曝露量については、日本人被験者では白人被験者より 31% 高かったが、体重補正後のリサンキズマブの曝露量は両民族間で同程度であった。

②健康成人における単回静脈内投与試験^{14), 51)}

日本人健康成人（各群6例）にリサンキズマブ 18, 90 若しくは 300 mg を単回皮下投与したとき又は 200~1800 mg を静脈内投与したときのリサンキズマブの血漿中濃度は、いずれも用量に比例して増加した。

健康成人にリサンキズマブ 200 mg~1800 mg を単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移



健康成人にリサンキズマブ 200 mg~1800 mg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

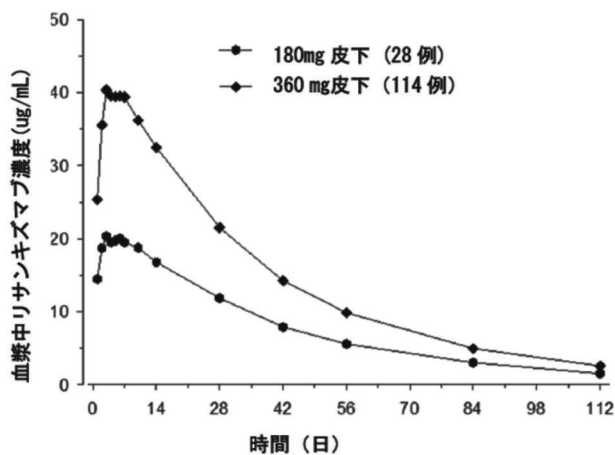
	200 mg	600 mg	1200 mg	1800 mg ^{**}
C _{max} (µg/mL)	60.1 (14)	225 (8)	363 (15)	693 (16)
T _{max} (day)	0.1 (0.1-0.2)	0.1 (0.1-0.2)	0.1 (0.1-0.3)	4.0 (3.0-24.0)
t _{1/2} (day)	31.2 (7.38)	30.7 (2.56)	32.7 (14.2)	28.2 (5.70)
AUC _∞ (µg·day/mL)	998 (12)	3620 (9)	7020 (28)	11200 (15)

C_{max}, AUC_∞: 算術平均 (CV%), T_{max}: 中央値 (範囲), t_{1/2}: 調和平均 (疑似標準偏差)
 ※本剤の最大承認用量は 1200 mg である。

③健康成人における単回皮下投与試験⁵³⁾

健康成人にリサンキズマブ 180 mg (28例) 又は 360 mg (114例) を単回皮下投与したときのリサンキズマブの血清中濃度は用量に比例して増加し、皮下投与後 5 日に最高血清中濃度に到達した (日本人及び外国人併合データ)。

健康成人にリサンキズマブ 180 mg 又は 360 mg を単回皮下投与したときの血清中濃度推移



健康成人にリサンキズマブを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	180 mg	360 mg
C _{max} (µg/mL)	22.1 (45)	44.6 (39)
T _{max} (day)	5.0 (2.0–28.0)	5.0 (2.0–14.0)
t _{1/2} (day)	27.8 (6.26)	26.2 (5.86)
AUC _∞ (µg·day/mL)	983 (50)	1730 (37)

C_{max}, AUC_∞: 算術平均 (CV%), T_{max}: 中央値 (範囲), t_{1/2}: 調和平均 (疑似標準偏差)

④尋常性乾癬患者における単回投与試験 (外国人データ)⁵⁴⁾

中等症から重症の尋常性乾癬被験者にリサンキズマブ 18 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータを下表に示す。18 mg を単回皮下投与後の最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) 中央値は 7 日, 平均消失半減期 (t_{1/2}) は 28.0 日と算出された。

乾癬患者にリサンキズマブを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	18 mg 群 (N=42)
C _{max} (µg/mL)	0.702 (0.862, 74)
t _{max} (day) ^a	7 (6–28)
t _{1/2} (day)	28.0 (30.4, 47)
AUC _∞ (µg·day/mL)	33.8 (39.1, 60)

算術平均 (CV%), a: 中央値 (最小値–最大値)

注意: 本邦で承認されているリサンキズマブの用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

2) 反復投与

①尋常性乾癬患者及び膿疱性乾癬/乾癬性紅皮症 (GPP/EP) 患者における反復投与試験⁵⁵⁾

日本人尋常性乾癬患者及び膿疱性乾癬/乾癬性紅皮症 (GPP/EP) 患者にリサンキズマブ 75 mg 又は 150 mg を投与 0 週時, 4 週時及びそれ以降 12 週毎に皮下投与したときの血漿中リサンキズマブ濃度は用量にはほぼ比例した増加がみられ, 投与 16 週時までに定常状態に到達した。尋常性乾癬日本人患者 (乾癬性関節炎の合併被験者を含む) におけるリサンキズマブの曝露量は, 膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者と同程度であった。リサンキズマブの血漿中トラフ濃度は下表のとおりであった。

	用量	4 週目	16 週目	28 週目	40 週目	52 週目
尋常性乾癬	75 mg	3.52 (36)	1.40 (57)	1.29 (62)	1.23 (80)	1.08 (54)
	150 mg	6.75 (35)	2.53 (54)	2.25 (49)	2.18 (59)	2.07 (60)
膿疱性乾癬/ 乾癬性紅皮症	75 mg	3.37 (21)	1.02 (37)	0.962 (53)	—	0.693 (59)
	150 mg	7.25 (76)	2.66 (103)	2.89 (72)	—	1.96 (64)

単位: µg/mL, 算術平均 (CV%), —: データなし

②掌蹠膿疱症患者における反復投与試験⁴³⁾

日本人掌蹠膿疱症患者にリサンキズマブ 150 mg を 0 週目, 4 週目及びそれ以降 12 週毎に皮下投与したときのリサンキズマブの血清中トラフ濃度の幾何平均値は, 投与 16 週時に 2.62 µg/mL, 投与 28 週時に 2.68 µg/mL であり, 投与 16 週時に定常状態に到達した。

血清中リサンキズマブ濃度 (µg/mL)

	幾何平均値 (算術平均, %CV) [N]		
	Period A 二重盲検期		Period B リサンキズマブ 150 mg 皮下投与
二重盲検期 (Period A) の投与レジメン	投与 4 週時	投与 16 週時	投与 28 週時
リサンキズマブ 150 mg 皮下投与	8.17 (8.90, 39) [58]	2.62 (3.1, 54) [60]	2.68 (3.2, 66) [57]
プラセボ	NA	NA	5.41 (6.0, 47) [58]

③クローン病患者における反復投与試験 (母集団薬物動態解析) (日本人及び外国人併合データ) ⁵⁶⁾

クローン病患者にリサンキズマブ 600 mg を投与 0, 4, 8 週時に静脈内投与し, 引き続きリサンキズマブ 360 mg を投与 12 週時, 以降は 8 週間ごとに皮下投与したとき, 導入療法期 (投与 8-12 週時) の C_{max} 及び C_{trough} の最大値の中央値は各々 156 及び 38.8 µg/mL であり, 維持療法期 (投与 40-48 週時) の定常状態 C_{max} 及び C_{trough} の中央値は各々 28.0 及び 8.13 µg/mL であった.

母集団薬物動態解析より, 体重 70kg のクローン病患者に対するリサンキズマブの終末相消失半減期 ($t_{1/2}$) は 21 日と算定された.

④潰瘍性大腸炎患者における反復投与試験 (母集団薬物動態解析) (日本人及び外国人併合データ)

潰瘍性大腸炎患者にリサンキズマブ 1200 mg を投与 0, 4, 8 週時に静脈内投与し, 引き続きリサンキズマブ 180 mg 又は 360 mg を投与 12 週時, 以降は 8 週間ごとに皮下投与したとき, 導入療法期 (投与 8-12 週時) の C_{max} 及び C_{trough} の最大値の中央値は各々 350 及び 87.7 µg/mL であり, 維持療法期 (投与 40-48 週時) の定常状態 C_{max} 及び C_{trough} の中央値は 180 mg 投与で各々 19.6 及び 4.64 µg/mL であり, 360 mg 投与で各々 39.2 及び 9.29 µg/mL であった ⁵⁷⁾.

母集団薬物動態解析より, 体重 70kg の潰瘍性大腸炎患者に対するリサンキズマブの終末相消失半減期 ($t_{1/2}$) は 22.6 日と算定された ⁵⁸⁾.

3) 定常状態における血漿中リサンキズマブトラフ濃度 (日本人及び外国人併合データ) ⁵⁹⁾

中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象とした国内第 II/III 相臨床試験, 国際共同第 III 相臨床試験及び海外第 III 相臨床試験, 乾癬性関節炎患者を対象とした国際共同第 II 相臨床試験, さらに膿疱性乾癬 (GPP) 又は乾癬性紅皮症患者 (EP) を対象とした国内第 II 相臨床試験において, リサンキズマブ 75 mg あるいは 150 mg を投与 0 週時及び 4 週時, その後 12 週で皮下投与したときの血漿中リサンキズマブ濃度のトラフ値の推移を下表に要約した.

国内第 II/III 相, 国際共同又は海外第 II 相及び第 III 相試験におけるリサンキズマブの血漿中トラフ濃度

測定時点		4 週時	16 週時	28 週時	40 週時	52 週時
日本人尋常性乾癬患者 (国内第 II/III 相及び国際共同第 III 相臨床試験)						
75 mg	トラフ値	3.52 (36)	1.40 (57)	1.29 (62)	1.23 (80)	1.08 (54)
	例数	56	56	56	58	56
150 mg	トラフ値	6.64 (36)	2.54 (58)	2.30 (52)	2.35 (70)	2.11 (63)
	例数	90	90	90	92	86
日本人 GPP 又は EP 患者 (国内第 II/III 相臨床試験)						
75 mg	トラフ値	3.37 (21)	1.02 (3)	0.962 (53)	—	0.693 (59)
	例数	9	8	8	—	8
150 mg	トラフ値	7.25 (76)	2.66 (103)	2.89 (72)	—	1.96 (64)
	例数	8	8	6	—	6

測定時点		4 週時	16 週時	28 週時	40 週時	52 週時
日本人尋常性乾癬及び GPP 又は EP 患者（国際共同試験及び国内第 II/III 相臨床試験）						
75 mg	トラフ値	3.50 (35)	1.35 (57)	1.25 (62)	1.23 (80)	1.03 (55)
	例数	65	64	64	58	64
150 mg	トラフ値	6.69 (41)	2.55 (63)	2.33 (54)	2.35 (70)	2.10 (63)
	例数	98	98	96	92	92
国際共同第 II 相臨床試験における全ての乾癬性関節炎被験者						
150 mg	トラフ値	7.20 (29)	3.01 (52)	2.97 (79)	—	—
	例数	42	41	8	—	—
国際共同第 III 相臨床試験における全ての尋常性乾癬患者						
150 mg	トラフ値	5.89 (38)	2.27 (60)	1.98 (60)	2.00 (75)	1.94 (65)
	例数	1065	1057	1038	750	721

単位； $\mu\text{g/mL}$ ，算術平均（CV%），—：データなし

4) 生物学的同等性試験

①海外第 I 相無作為化単回投与 3 群間並行比較試験：M15-990 試験（外国人データ）^{2), 13)}

米国において健康成人男女を対象とし，リサンキズマブ 90 mg/mL PFS を 96 例，リサンキズマブ 150 mg/mL PFS を 98 例，及びリサンキリサンキズマブ 150 mg/mL AI を 32 例にそれぞれ 150 mg 単回皮下投与し，150 mg/mL PFS 群に対する 90 mg/mL PFS 群及び 150 mg/mL AI 群の生物学的同等性を検討した。

リサンキズマブ 150 mg/mL PFS 群は，現在承認されているリサンキズマブ 90 mg/mL PFS 群と生物学的に同等であり，薬物動態及び免疫原性プロファイルも類似していることが示された。また，リサンキズマブ 150 mg/mL AI 群も，リサンキズマブ 150 mg/mL PFS 群と生物学的に同等であった。

リサンキズマブの相対的バイオアベイラビリティ及び 90%信頼区間

試験群 vs 対照群	薬物動態 パラメータ	中央値		相対的バイオアベイラビリティ	
		試験群	対照群	推定値	90%CI
150 mg/mL PFS vs 90 mg/mL PFS	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	13.0	13.3	0.974	0.902 - 1.051
	AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	512	543	0.944	0.884 - 1.007
	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	549	586	0.937	0.873 - 1.005
150 mg/mL AI vs 150 mg/mL PFS	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	13.4	13.0	1.029	0.920 - 1.150
	AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	528	512	1.031	0.938 - 1.133
	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	562	549	1.024	0.925 - 1.134

本試験における AUC は血清中濃度-時間曲線下面積

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

②海外第 I 相無作為化単回投与並行群間比較試験：M16-324 試験（外国人データ）⁶⁰⁾

米国において健康成人男性を対象とし，各群 12 例で構成された 4-Arm で，リサンキズマブ 2.4 mL（リサンキズマブ 216 mg）を 3 分間及び 6 分間で皮下投与または液剤 2 mL（リサンキズマブ 180 mg）を 10 秒以内に皮下投与した際の，液剤 2.4 mL（リサンキズマブ 216 mg）を 0.8 mL ずつ 3 回皮下投与に対する相対的バイオアベイラビリティを検討した。

健康被験者にリサンキズマブを単回皮下投与したときの PK プロファイルは，4 つの Arm 間でおおむね同様であった。3 分間又は 6 分間皮下投与後の曝露量は，0.8 mL を 3 回 SC ボーラス投与した対照 Arm と同程度であった。

試験群 vs. 対照群	PKパラメータ	中央値 ^a		相対的 バイオアベイラビリティ	
		試験群	対照群	推定値 ^b	90%CI ^c
Arm 2 : リサンキズマブ2.4 mL (リサンキズマブ216 mg) を3分間でSC vs. Arm 1 : 液剤2.4 mL (リサンキズマブ216 mg) を0.8 mLずつ3回SC	C _{max} (µg/mL)	15.11	15.60	0.968	0.810 - 1.157
	AUC _t (µg·day/mL)	658	609	1.079	0.926 - 1.258
	AUC _{inf} (µg·day/mL)	691	628	1.100	0.932 - 1.299
Arm 3 : リサンキズマブ2.4 mL (リサンキズマブ216 mg) を6分間でSC vs. Arm 1 : 液剤2.4 mL (リサンキズマブ216 mg) を0.8 mLずつ3回SC	C _{max} (µg/mL)	15.61	15.60	1.001	0.837 - 1.196
	AUC _t (µg·day/mL) ^d	535	609	0.878	0.750 - 1.026
	AUC _{inf} (µg·day/mL) ^d	552	628	0.878	0.741 - 1.041
Arm 4 : 液剤2 mL (リサンキズマブ180 mg) を10秒以内にSC vs. Arm 1 : 液剤2.4 mL (リサンキズマブ216 mg) を0.8 mLずつ3回SC	C _{max} /Dose (µg/mL) /mg	0.08	0.07	1.149	0.935 - 1.412
	AUC _t /Dose (µg·day/mL) /mg	3.22	2.83	1.137	1.002 - 1.290
	AUC _{inf} /Dose (µg·day/mL) /mg	3.34	2.92	1.145	1.007 - 1.301

a : 最小二乗の真数は対数を表す

b : 最小二乗法の差の真数は対数を表す

c : 対数の差の信頼区間の両端点の真数平均

d : 被験者1例は早期に試験を中止したため、解析群から除外した

③海外第 I 相多施設共同無作為化単回投与並行群間試験 (M19-128 試験)

Sub-study 1

健康男女被験者 258 例にリサンキズマブ 360 mg をプレフィルドシリンジ (PFS) で皮下投与 (90 mL×4) 時に対するリサンキズマブ 360 mg オンボディデリバリーシステム (OBDS) での皮下投与時の相対的バイオアベイラビリティを検討した。AUC の 90%CI は生物学的同等性基準の 0.8~1.25 の範囲内であった。C_{max} の 90%CI は 0.8-1.25 の上限を超えたが、C_{max} の差は臨床的に意味のあるものではないと考えられる。

試験群 vs. 対照群	PKパラメータ	中央値		相対的 バイオアベイラビリティ	
		試験群	対照群	推定値	90%CI
Group 2 : リサンキズマブ360 mg OBDS×1 SC (2.4 mL of 150 mg/mL) vs. Group 1 : リサンキズマブ90 mg PFS×4 SC (4 mL of 90 mg/mL)	C _{max} (µg/mL)	43.1	34.1	1.263	1.184 - 1.347
	AUC _t (µg·day/mL)	1555	1461	1.065	1.000 - 1.134
	AUC _{inf} (µg·day/mL)	1700	1588	1.070	1.010 - 1.134
Group 3 : リサンキズマブ180 mg OBDS×1 SC (1.2 mL of 150 mg/mL) vs. Group 2 : リサンキズマブ360 mg OBDS×1 SC (2.4 mL of 150 mg/mL)	C _{max} /Dose (µg/mL/mg)	0.110	0.114	0.967	0.861 - 1.087
	AUC _t /Dose (µg·day/mL/mg)	4.257	4.225	1.008	0.894 - 1.137
	AUC _{inf} /Dose (µg·day/mL/mg)	5.057	4.596	1.100	0.994 - 1.218

Note : サブスタディ1の28例が解析対象群から除外された (OBDS投与の失敗またはOBDSに関連する問題11例, 不完全なPKデータ8例, 2つの群に登録された8例, 不適格1例)

Sub-study 2

健康男女被験者 98 例にリサンキズマブ 1800 mg を単回静脈内投与した際の、300 mg 液剤バイアルに対する 600 mg 液剤バイアルの相対的バイオアベイラビリティを検討した。検討した薬物動態パラメータに基づくリサンキズマブ 300 mg バイアルと比較したときの 600 mg バイアルの相対的バイオアベイラビリティの点推定値は 1.00 に近く、 C_{max} 及び AUC を含むすべての曝露量指標の 90%CI は生物学的に同等とする範囲 (0.80-1.25) にあり、両製品の生物学的同等性が示された。

試験群 vs. 対照群	PKパラメータ	中央値		相対的 バイオアベイラビリティ	
		試験群	対照群	推定値	90%CI
600 mg液剤バイアル (Group 5) vs. 300 mg液剤バイアル (Group 4)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	735	736	0.998	0.952 - 1.046
	AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	11500	10700	1.079	1.001 - 1.164
	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	12400	11900	1.044	0.976 - 1.117

Note : サブスタディ2の9例が解析対象群から除外された (早期試験中止1例, 2つの群に登録された8例)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当しない

2) 薬物相互作用 (外国人データ) ^{61), 62)}

中等症から重症の尋常性乾癬被験者において、リサンキズマブ 150 mg を 4 週間毎に反復皮下投与したとき、CYP1A2 (カフェイン 100 mg), CYP2C9 (ワルファリン 10 mg), CYP2C19 (オメプラゾール 20 mg), CYP2D6 (メトプロロール 50 mg) 及び CYP3A (ミダゾラム 2 mg) の曝露量は併用前後で同程度であった。

リサンキズマブの併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用 CYP	薬物動態 パラメータ	中央値		試験群/対象群比: 点推定 (90%信頼区間*)
		試験群 (併用時)	対照群 (非併用時)	
カフェイン (CYP1A2)	C_{max} (ng/mL)	2950	2700	1.090 (0.964 - 1.234)
	AUC_{∞} (ng·h/mL)	22400	21700	1.032 (0.895 - 1.191)
S-ワルファリン (CYP2C9)	C_{max} (ng/mL)	490	534	0.916 (0.859 - 0.977)
	AUC_{∞} (ng·h/mL)	15700	16900	0.931 (0.896 - 0.968)
オメプラゾール (CYP2C19)	C_{max} (ng/mL)	192	226	0.849 (0.725 - 0.994)
	AUC_{∞} (ng·h/mL)	471	503	0.938 (0.819 - 1.073)
メトプロロール (CYP2D6)	C_{max} (ng/mL)	31.0	32.1	0.968 (0.880 - 1.065)
	AUC_{∞} (ng·h/mL)	184	183	1.008 (0.922 - 1.103)
ミダゾラム (CYP3A)	C_{max} (ng/mL)	8.91	8.70	1.025 (0.960 - 1.093)
	AUC_{∞} (ng·h/mL)	28.2	27.9	1.012 (0.942 - 1.087)

* 影響なし : 0.8~1.25

併用薬 : 1 日目及び 98 日目にカフェイン, ワルファリン, オメプラゾール, メトプロロール及びミダゾラムの単回投与
リサンキズマブ 150 mg : 8 日目を開始日として 4 週毎に全体で 12 週間 (1 週目から 13 週目) 反復皮下投与

クローン病患者又は潰瘍性大腸炎患者にリサンキズマブ 1800 mg を投与 0, 4, 8 週時に反復静脈内投与したところ、カフェイン、ワルファリン、オメプラゾール、メトプロロール及びミダゾラムの曝露量は併用前後で同程度であった(外国人データ)⁶³⁾。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

母集団薬物動態解析には一次吸収及び消失をともなう 2-コンパートメントモデルを用いた。

(2) 吸収速度定数

尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症患者を対象とした母集団薬物動態解析より算定した吸収速度定数は 0.23 /day であった。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

日本人健康男性被験者にリサンキズマブ 200~1200 mg を単回静脈内投与したときの血漿クリアランス (CL) の幾何平均値は 0.17~0.2 L/day であった⁵¹⁾。

「尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」

母集団薬物動態解析より算定した血漿クリアランス (CL) は 0.24 L/day であった⁵²⁾。

「クローン病」

母集団薬物動態解析より算定した全身クリアランス (CL) は 0.296 L/day であった (体重 70 kg の被験者)。

「潰瘍性大腸炎」

母集団薬物動態解析より算定した全身クリアランス (CL) は 0.27 L/day であった (体重 70 kg の被験者)⁵⁸⁾。

(5) 分布容積

「尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」

母集団薬物動態解析より算定した中央コンパートメント、末梢コンパートメント及び定常状態の分布容積は、それぞれ 4.87 L, 4.25 L, 9.12 L であった。

「クローン病」

母集団薬物動態解析より算定した定常状態の分布容積は 7.68 L であった (体重 70 kg の被験者)。

「潰瘍性大腸炎」

母集団薬物動態解析より算定した定常状態の分布容積は 7.35 L であった (体重 70 kg の被験者)⁵⁸⁾。

(6) その他

該当しない

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

「尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」

母集団薬物動態解析には一次の吸収及び消失をともなう 2-コンパートメントモデルを用いた。

リサンキズマブの母集団薬物動態解析には日本人及び外国人健康被験者を対象とした第 I 相試験 (M16-513 [1311.16]), 中等症から重症の尋常性乾癬被験者を対象とした第 I 相試験 (1311.1 試験), 海外第 II 相試験 (1311.2 試験) 及び国際共同及び海外第 III 相比較試験 4 試験 (M16-008 [1311.3], M15-995 [1311.28], M16-010 [1311.30] 及び M15-992 [1311.4])

試験)並びに、中等症から重症の尋常性乾癬被験者(乾癬性関節炎の合併被験者を含む)及び膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症被験者を対象とした国内第II/III相試験2試験(各々M16-004 [1311.38]及びM15-988 [1311.39]試験)から得られたデータを用いた。頻回サンプリング時の薬物動態解析はノンコンパートメント法を用いた。

「クローン病」

母集団薬物動態解析には一次の吸収及び消失をともなう2-コンパートメントモデルを用いた。

リサンキズマブのクローン病患者を対象とした母集団薬物動態解析には健康被験者を対象とした第I相試験(M16-533試験)、クローン病患者を対象とした第II相試験(M15-993試験、M15-989試験)及び第III相試験(M15-991試験、M16-006試験、M16-000試験)のデータを用いた。

「潰瘍性大腸炎」

M16-067試験及びM16-066試験のデータを用いて、潰瘍性大腸炎患者でのリサンキズマブの母集団薬物動態解析を実施した。クローン病に対して開発した母集団薬物動態解析モデルを初期モデルとして使用し、潰瘍性大腸炎患者のデータに適合させるため、必要に応じてモデルを改良した。

皮下投与後のリサンキズマブの薬物動態は、一次吸収及び一次消失を伴う2-コンパートメントモデルで適切に記述された。

(2)パラメータ変動要因

「尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」^{(64), (65)}

母集団薬物動態解析で特定された共変量についてリサンキズマブの薬物動態への影響を検討したところ、体重による影響がみられ、体重90kg又は100kgを超える乾癬被験者は、各々90kg又は100kg以下の被験者に比べてリサンキズマブの曝露量は約30%低くなると算出された。

しかしながら国内第II/III相試験(M16-004 [1311.38]試験)における体重90kg超の被験者と90kg以下の被験者の部分集団解析の結果、体重による曝露量の差は、臨床的に意味はなかった。

リサンキズマブの薬物動態は、疾患(乾癬対健康)、年齢、性別、人種、肝機能マーカー(総ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ[ALT]、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ[AST])、血清クレアチニン若しくはクレアチニンクリアランス又は第III相試験における併用薬など他の内因性及び外因性要因による影響を受けなかった。

「クローン病」

母集団薬物動態解析で特定された共変量がリサンキズマブの投与12週時の曝露量(C_{trough} 及びAUC)に及ぼす影響は、ベースライン時のFCP、副腎皮質ステロイドの使用、性別及びクレアチニンクリアランスはリサンキズマブのCLとの間に統計学的な相関性が認められたが、リサンキズマブの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。他のIgG1 mAbと同様に、体重もリサンキズマブのCL及び見かけの中央コンパートメントの分布容積と関連していたが、リサンキズマブの薬物動態に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

患者の内因性要因である年齢、人種(アジア人対非アジア人)及び肝機能マーカーは、リサンキズマブの曝露量に影響を及ぼさなかった。事後モデルで予測したリサンキズマブの曝露量は、アジア人と非アジア人の間、中国又は日本と非アジア諸国の被験者の間、並びに16-17歳の青年と成人の間で同程度であった。TE-ADA又はNAbはリサンキズマブのCLの有意な共変量として特定されなかった。

「潰瘍性大腸炎」⁵⁸⁾

中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者において、内因性及び外因性要因の大部分は、リサンキズマブの薬物動態に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。これらには、年齢、人種(アジア人対非アジア人)、肝機能マーカー(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、総ビリルビン)、ベースライン時のステロイドの使用、ベースライン時のAdapted Mayoスコア(7以下対7超)、潰瘍性大腸炎の罹病期間、併用薬、投与に起因する抗薬物抗体及び中和抗体が含まれる。体重、性別、ベースライン時の血清アルブミン、ベースライン時のFCP、hs-CRP、Advanced Therapy-IRの状態、ステロイドの併用及びベースライン時の全大腸炎は、リサンキズマブのクリアランスと統計学的な相関関係が認められたが、それらの曝露量への影響はリサンキズマブの有効性又は安全性に影響を及ぼすほど臨床的に意味のあるものではなかった。

4. 吸収

(1) 吸収⁵¹⁾

日本人健康成人被験者にリサンキズマブ 18～300 mg を単回皮下投与したところ、血漿中リサンキズマブ濃度は7日で最高血中濃度に到達した。

(「VII. 1. (2) 1) 単回投与」の項参照)

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

(2) バイオアベイラビリティ

「尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症」

母集団薬物動態解析より算定したリサンキズマブ 150 mg 皮下投与下の絶対的バイオアベイラビリティは89%であった。

「クローン病」

母集団薬物動態解析より算定したリサンキズマブ皮下投与後のバイオアベイラビリティは74.0%であった。(体重70 kgの被験者)

「潰瘍性大腸炎」

母集団薬物動態解析より算定したリサンキズマブ皮下投与後のバイオアベイラビリティは83.0%であった(体重70 kgの被験者)。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

カニクイザルによる生殖発生毒性試験において、リサンキズマブの胎児への移行が報告されている⁶⁶⁾。

妊娠20～22日から分娩までカニクイザルに5又は50 mg/kg 週1回最大22回まで皮下投与し、出生後6ヵ月まで観察したところ、母動物及び出生児におけるリサンキズマブの曝露量は用量に比例して増加した。出生後91日間、測定可能なリサンキズマブ濃度が維持され、出生後14日、28日及び91日の出生児では母動物の17%～86%であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

リサンキズマブのような生物学的製剤は代謝により小さいペプチド及びアミノ酸に分解されることが推定される。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

リサンキズマブのようなモノクローナル抗体はCYPなどの肝酵素による代謝を受けない。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

生物学的製剤は代謝により小さいペプチド及びアミノ酸に分解されると推定される。これらの経路は一般的によく知られているので、リサンキズマブの排泄試験は実施していない。

(2) 排泄率

「VII. 7. (1) 排泄部位及び経路」の項参照

(3) 排泄速度

「VII. 7. (1) 排泄部位及び経路」の項参照

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当しない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

<スキリージ皮下注 150 mg シリンジ 1 mL / スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL>

<スキリージ皮下注 150 mg ペン 1 mL>

1. 警告

<効能共通>

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患者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も含め、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。[2.1, 2.2, 8.1, 8.2, 8.5, 9.1.1, 9.1.2, 11.1.1, 15.1.3 参照]

1.2 重篤な感染症

ウイルス及び細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, 8.1, 9.1.1, 11.1.1 参照]

<尋常性乾癬, 乾癬性関節炎, 膿疱性乾癬, 乾癬性紅皮症>

1.3 本剤の治療を開始する前に、光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）の適用を十分に勘案すること。
<掌蹠膿疱症>

1.4 本剤の治療を開始する前に、光線療法を含む既存の療法の適用を十分に勘案すること。

<スキリージ点滴静注 600 mg>

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患者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も含め、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。[2.1, 2.2, 8.1, 8.2, 8.5, 9.1.1, 9.1.2, 11.1.1, 15.1.2 参照]

1.2 重篤な感染症

ウイルス及び細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, 8.1, 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勘案すること。[5.1, 5.2 参照]

<スキリージ皮下注 360 mg オートドージャー / スキリージ皮下注 180 mg オートドージャー>

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患者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も含め、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。[2.1, 2.2, 8.1, 8.2, 8.5, 9.1.1, 9.1.2, 11.1.1, 15.1.2 参照]

1.2 重篤な感染症

ウイルス及び細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, 8.1, 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勘案すること。 [5.1, 5.2 参照]

(解説)

- 1.1 本剤は感染症のリスクを増大させる可能性や結核の既往歴を有する患者では結核の活動化の可能性があり、また、悪性腫瘍が報告されていることから設定した。本剤及び適応疾患についての十分な知識や経験を有する医師のもとで、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。
- 1.2 臨床試験において重篤な感染症の報告例が認められており、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。
- 1.3 本剤の治療開始前に既存療法の適用を十分に勘案したうえで投与すること。
- 1.4 類薬の電子添文の記載に基づき設定した。

2. 禁忌内容とその理由

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.] [1.1, 1.2, 8.1, 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のある患者

(解説)

- 2.1 重篤な感染症の患者では症状を悪化させるおそれがあるため、本剤を投与しないこと。
〔VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由〕の項参照)
- 2.2 活動性結核を悪化させるおそれがあるため、本剤を投与しないこと。
〔VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由〕の項参照)
- 2.3 本剤含有の成分（下表）に過敏症の既往歴がある患者には使用しないこと。

本剤含有成分

販売名	スキリージ皮下注	
	150 mg	75 mg
	シリンジ 1 mL	ペン 1 mL シリンジ 0.83 mL
有効成分	リサンキズマブ（遺伝子組換え）	
添加剤	酢酸ナトリウム水和物、氷酢酸、トレハロース水和物、ポリソルベート 20	コハク酸二ナトリウム六水和物、コハク酸、D-ソルビトール、ポリソルベート 20

販売名	スキリージ点滴静注	スキリージ皮下注	
	600 mg	360 mg	180mg
		オートドージャー	
有効成分	リサンキズマブ（遺伝子組換え）		
添加剤	酢酸ナトリウム水和物、氷酢酸、トレハロース水和物、ポリソルベート 20	酢酸ナトリウム水和物、氷酢酸、トレハロース水和物、ポリソルベート 20	

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

〈スキリージ皮下注 150 mg シリンジ 1 mL/スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL〉

〈スキリージ皮下注 150 mg ペン 1 mL〉

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, 1.2, 2.1, 9.1.1, 11.1.1 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 γ 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症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, 15.1.3 参照]

(解説)

- 8.1 本剤投与により感染症のおそれがあるため、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し、重篤な感染症が発症した場合には、適切な処置を行い、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

- 8.2 本剤投与により結核の既往歴を有する患者は結核を活動化させるおそれがあるため、本剤投与を開始する予定の全ての患者に対して、本剤の投与に先立ち、以下の方法等により結核感染の有無を確認すること。

- ・結核に関する十分な問診（既往歴等の確認）
- ・胸部 X 線検査
- ・インターフェロン- γ 遊離試験
- ・ツベルクリン反応検査
- ・胸部 CT 検査 等

活動性結核と診断された患者には本剤を投与しないこと。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

- ・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- γ 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

本剤投与中は胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど、結核の発症には十分に注意すること。また、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、活動性結核の患者への投与は「禁忌」となっている。

(「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照)

- 8.3 本剤投与中の生ワクチン接種によるデータはなく、生ワクチン接種の影響についてはわかっていない。本剤投与中の接種による感染症発現のリスクを否定できないため、本剤投与中は生ワクチンの接種を避けること。

- 8.4 他の生物製剤と併用したデータはなく、安全性及び有効性が確立していないことから、併用は避けること。また、他の生物製剤から本剤に変更した場合、一般的に生物製剤の投与に伴う免疫調整は、重篤な感染症を引き起こす可能性があることから、感染症の徴候について十分に観察すること。なお、本剤から他の生物製剤へ変更した場合の安全性及び有効性データは得られていない。
- 8.5 本剤投与による悪性腫瘍の発現リスクの上昇は認められていないが、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ため、悪性腫瘍の発現には注意すること。
 (「V. 5. 臨床成績」の項参照)

<スキリージ点滴静注 600 mg>

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, 1.2, 2.1, 9.1.1, 11.1.1 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 γ 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症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]

(解説)

シリンジ、ペンの電子添文と同様の注意喚起が必要なため、本剤でも設定した。

<スキリージ皮下注 360 mg オートドーズー/スキリージ皮下注 180 mg オートドーズー>

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, 1.2, 2.1, 9.1.1, 11.1.1 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 γ 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症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]

(解説)

シリンジ、ペンの電子添文と同様の注意喚起が必要なため、本剤でも設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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

感染症が悪化するおそれがある。[1.1, 1.2, 8.1, 11.1.1 参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

結核症の発現に十分に注意すること。

(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。[1.1, 2.2, 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]

- ・胸部画像検査で陳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amma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

(解説)

9.1.1 感染症が悪化するおそれがあることから、本剤を慎重に投与すること。

9.1.2 結核の既往歴を有する患者は結核を活動化させるおそれがあることから、結核症の発現に十分に注意すること。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。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ていない。

(解説)

動物実験（カニクイザル）において、本剤の胎盤移行は認められたが、胎児・出生児に毒性及び催奇形性は認められていない。ヒト妊婦に対する使用経験がないことから、妊婦への投与はリスクベネフィットを十分勘案の上、必要と判断される場合にのみ投与すること。

(6) 授乳婦

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明である。

(解説)

ヒト乳汁への移行は不明であることから、本剤投与中は授乳を避けさせること。

(7) 小児等

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

(解説)

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していないため、小児等における安全性、有効性は確立していない。

(8) 高齢者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

(解説)

母集団薬物動態解析の評価では、リサンキズマブの薬物動態は年齢（18 から 85 歳の範囲）による有意な影響は認められていない。また、臨床試験において本剤投与の高齢者と非高齢者間で、リサンキズマブ曝露による安全性及び有効性上の差異は認められなかったが、一般に高齢者では生理機能の低下に伴い、感染症等の副作用が発現しやすくなると考えられることから、感染症等の副作用の発現に留意し、十分に観察しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

<スキリージ皮下注 150 mg シリンジ 1 mL / スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL>

<スキリージ皮下注 150 mg ペン 1 mL>

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症 (0.4%)

重篤な感染症 (敗血症, 骨髄炎, 腎盂腎炎, 細菌性髄膜炎等) 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。[1.1, 1.2, 2.1, 8.1, 9.1.1 参照]

11.1.2 重篤な過敏症 (0.1%)

アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

(解説)

11.1.1 本剤投与と感染症の発現との明確な関連は示唆されていないが, 臨床試験では本剤投与群において重篤な感染症 (敗血症, 骨髄炎, 腎盂腎炎, 細菌性髄膜炎等) が報告されていることから設定した。本剤投与後は観察を十分に行い, 感染症が疑われた場合には適切な処置を行うこと。

11.1.2 本剤投与と感染症の発現との明確な関連は示唆されていないが, 臨床試験では本剤投与群において重篤な過敏症 (アナフィラキシー反応) が報告されていることから設定した。本剤投与後は観察を十分に行い, 異常が認められた場合には直ちに投与を中止し, 適切な処置を行うこと。なお, 非重篤な症例の集積ではあるが, 湿疹, 発疹, 蕁麻疹等の発現も報告されている。

<スキリージ点滴静注 600 mg>

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症 (0.4%)

重篤な感染症 (敗血症, 骨髄炎, 腎盂腎炎, 細菌性髄膜炎等) 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。[1.1, 1.2, 2.1, 8.1, 9.1.1 参照]

11.1.2 重篤な過敏症 (0.1%未満)

アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

(解説)

既承認であるクローン病における臨床試験 (M16-006) 及び潰瘍性大腸炎における臨床試験の副作用発現状況に基づき, 設定した。潰瘍性大腸炎における副作用の発現頻度は M16-067 試験 SS 2 における 1200 mg 静脈内投与時の副作用の発現状況 (ただし, 再導療法後の情報は含まれない。) 及び M16-066 試験 SS 1 にランダム化された被験者で 360 mg 又は 180 mg の皮下投与を受けた被験者に対するレスキュー静脈内投与時 (皮下投与実施前) に生じた副作用の発現状況から算出した。

<スキリージ皮下注 360 mg オートドーズ / スキリージ皮下注 180 mg オートドーズ>

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症 (0.7%)

重篤な感染症 (敗血症, 骨髄炎, 腎盂腎炎, 細菌性髄膜炎等) 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。[1.1, 1.2, 2.1, 8.1, 9.1.1 参照]

11.1.2 重篤な過敏症 (頻度不明)

アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

(解説)

既承認であるクローン病における臨床試験 (M16-000) 及び潰瘍性大腸炎における臨床試験の副作用発現状況に基づき, 設定した。潰瘍性大腸炎における副作用の発現頻度は M16-066 試験 SS 1 にランダム化された被験者で 360 mg 又は 180 mg の皮下投与を受けた被験者に関して, レスキュー静脈内投与前に生じた副作用の発現状況及びレスキュー静脈内投与後にさらに皮下投与実施後 (再レスキュー静脈内投与前) に生じた副作用の発現状況から算出した。

(2) その他の副作用

<スキリージ皮下注 150 mg シリンジ 1 mL / スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL>

<スキリージ皮下注 150 mg ペン 1 mL>

11.2 その他の副作用		
	1～5%未満	1%未満
感染症及び寄生虫症	上気道感染	白癬感染 毛包炎
神経系障害	—	頭痛
全身障害及び投与局所様態	注射部位反応（紅斑，腫脹，そう痒感，疼痛，出血，硬結等）	疲労

(解説)

本剤の臨床試験で確認された主な副作用を記載し，承認時評価資料（M16-004 [1311.38]，M16-008 [1311.3]，M15-992 [1311.4]，M16-002 [1311.5]，M15-988 [1311.39] 及び M19-135）の副作用発現状況を記載した。

<スキリージ点滴静注 600 mg>

11.2 その他の副作用			
	1～5%未満	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	上気道感染	毛包炎	白癬感染
神経系障害	頭痛	—	—
全身障害及び投与局所様態	疲労	注射部位反応（紅斑，腫脹，そう痒感，疼痛，出血，硬結等）	—

(解説)

既承認であるクローン病における臨床試験（M16-006）及び潰瘍性大腸炎における臨床試験の副作用発現状況に基づき，設定した。潰瘍性大腸炎における副作用の発現頻度は M16-067 試験 SS 2 における 1200 mg 静脈内投与時の副作用の発現状況（ただし，再導療法後の情報は含まれない。）及び M16-066 試験 SS 1 にランダム化された被験者で 360 mg 又は 180 mg の皮下投与を受けた被験者に対するレスキュー静脈内投与時（皮下投与実施前）に生じた副作用の発現状況から算出した。

<スキリージ皮下注 360 mg オートドージャー / スキリージ皮下注 180 mg オートドージャー>

11.2 その他の副作用		
	1～5%未満	1%未満
感染症及び寄生虫症	上気道感染	白癬感染，毛包炎
神経系障害	—	頭痛
全身障害及び投与局所様態	注射部位反応（紅斑，腫脹，そう痒感，疼痛，出血，硬結等）	疲労

(解説)

既承認であるクローン病における臨床試験（M16-000）及び潰瘍性大腸炎における臨床試験の副作用発現状況に基づき，設定した。潰瘍性大腸炎における副作用の発現頻度は M16-066 試験 SS 1 にランダム化された被験者で 360 mg 又は 180 mg の皮下投与を受けた被験者に関して，レスキュー静脈内投与前に生じた副作用の発現状況及びレスキュー静脈内投与後にさらに皮下投与実施後（再レスキュー静脈内投与前）に生じた副作用の発現状況から算出した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

<スキリージ皮下注 150 mg シリンジ 1 mL/スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL>

<スキリージ皮下注 150 mg ペン 1 mL>

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

<シリンジ (75 mg 製剤, 150 mg 製剤) >

14.1.1 投与 15~30 分前に冷蔵庫から取り出し, 直射日光を避け, 室温で静置することが望ましい。

<ペン (150mg 製剤) >

14.1.2 投与 30~90 分前に冷蔵庫から取り出し, 直射日光を避け, 室温で静置することが望ましい。

<製剤共通>

14.1.3 混濁, 変色又は大きな粒子がある場合は, 使用しないこと。半透明~白色の製品由来の微粒子を含むことがある。

14.2 薬剤投与時の注意

<シリンジ (150 mg 製剤), ペン (150 mg 製剤) >

14.2.1 冷蔵庫から取り出した後は, 25℃以下で 24 時間以内に使用することが望ましい。

<製剤共通>

14.2.2 投与毎に注射部位を変えること。また, 皮膚が敏感な部位, 皮膚に異常のある部位 (皮膚の圧痛, 内出血, 傷, 紅斑, 硬結等の部位), 乾癬の部位には注射しないこと。

14.2.3 投与部位は, 腹部, 大腿部, 上腕部又は臀部が望ましい。

14.2.4 本剤は, 1 回使用の製剤であり, 再使用しないこと。

(解説)

14.1.1 投与時の不快感及び製剤の安定性を考慮し, 投与 15~30 分前に冷蔵庫から取り出し, 直射日光を避け, 室温で静置してから投与すること。

14.1.2 投与時の不快感, 製剤の安定性及び一定の注入時間の保証することを考慮し, 投与 30~90 分前に冷蔵庫から取り出し, 直射日光を避け, 室温で静置してから投与すること。

14.1.3 混濁, 変色又は大きな粒子がある場合は, 使用しないこと。

14.2.1 冷蔵外保存条件下での安定性試験結果に基づき, 医療施設で保管されている冷蔵庫から取り出した後は, 25℃以下で 24 時間以内に使用すること。

14.2.2 注射部位反応を防止するために, 皮膚が敏感な部位, 皮膚に異常のある部位等への注射は避けること。

14.2.3 皮下注射に適した投与部位は腹部, 大腿部, 上腕部である。

14.2.4 本剤は単回投与のプレフィルドシリンジ及びペンであるため, 再使用しないこと。

<スキリージ点滴静注 600 mg>

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 本剤の調製は, 無菌的操作で行うこと。

14.1.2 本剤を 5%ブドウ糖液 (日局生理食塩液は用いないこと) を含んだ点滴バッグ又はガラス瓶に加え, 総液量が 100 mL, 250 mL 又は 500 mL となるよう希釈すること (本剤 600 mg を点滴静注する場合の最終薬物濃度: 約 1.2~6 mg/mL, 本剤 1200 mg を点滴静注する場合の最終薬物濃度: 約 2.4~12 mg/mL)。なお, 5%ブドウ糖液以外の溶液との配合に関するデータはない。

14.1.3 希釈液は投与時まで 25℃以下で静置すること。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 混濁、変色又は大きな粒子がある場合は、使用しないこと。半透明～白色の製品由来の微粒子を含むことがある。
- 14.2.2 本剤 600 mg の希釈液を 1 時間以上又は本剤 1200 mg の希釈液を 2 時間以上かけて投与すること（1 時間当たり 600 mg の投与速度を超えないこと）。希釈後は 8 時間以内に投与完了すること。
- 14.2.3 他の薬剤と同じ静注ラインで同時注入はしないこと。
- 14.2.4 本剤のバイアルは 1 回使い切りである。未使用残液については適切に廃棄すること。

(解説)

- 14.1 本剤の CCDS に基づき、本剤投与前の準備に係る注意を記載した。
- 14.2 本剤の CCDS に基づき、薬剤投与時の注意を記載した。

<スキリージ皮下注 360 mg オートドージャー／スキリージ皮下注 180 mg オートドージャー>

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

- 14.1.1 外箱のまま、投与 45～90 分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温で静置すること。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 混濁、変色又は大きな粒子がある場合は、使用しないこと。半透明～白色の製品由来の微粒子を含むことがある。
- 14.2.2 注射部位は腹部又は大腿部とし、投与毎に注射部位を変えること。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（皮膚の圧痛、内出血、傷、紅斑、硬結等の部位）には注射しないこと。
- 14.2.3 本剤は、1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。

(解説)

- 14.1 本剤の CCDS に基づき、薬剤投与前の準備につき注意すべき点を記載した。
- 14.2 本剤の CCDS に基づき、薬剤投与時に注意すべき点を記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

<スキリージ皮下注 150 mg シリンジ 1 mL／スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL>

<スキリージ皮下注 150 mg ペン 1 mL>

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 日本人尋常性乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者に本剤 75 mg 又は 150 mg を 0 週目、4 週目及びそれ以降 12 週毎に 52 週まで皮下投与したところ、それぞれ 15/67 例 (22.4%) 及び 31/100 例 (31.0%) の患者に抗リサンキズマブ抗体が認められ、10/67 例 (14.9%) 及び 12/100 例 (12.0%) の患者に中和抗体が認められた。海外及び国際共同臨床試験において尋常性乾癬患者を対象として、本剤 150mg を 0 週目、4 週目及びそれ以降 12 週毎に 52 週まで皮下投与したところ、263/1079 例 (24.4%) の患者に抗リサンキズマブ抗体が認められ、150/1079 例 (13.9%) の患者に中和抗体が認められた。
- 15.1.2 日本人掌蹠膿疱症患者に本剤 150 mg を 0 週目、4 週目及びそれ以降 12 週毎に 68 週まで皮下投与したところ、7/60 例 (11.7%) の患者に抗リサンキズマブ抗体が認められ、6/60 例 (10.0%) の患者に中和抗体が認められた。
- 15.1.3 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。
- 15.1.4 乾癬患者を対象とした国内二重盲検比較試験及び海外二重盲検比較試験併合解析の結果 (延べ例数: 1672 例, 総曝露期間: 1758.5 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) の発現率は、0.6/100 人年 (発現割合: 0.5%, 9/1672 例) であった。併合解析での悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く) の発現率は、一般の乾癬患

者で報告されている発現率（1.42/100 人年，95%信頼区間：1.35，1.49）と同程度であった。非黒色腫皮膚癌の発現率は，0.9/100 人年（発現割合：0.7%，12/1672 例）であった。一般の乾癬患者で報告されている非黒色腫皮膚癌の発現率は 1.80/100 人年（95%信頼区間：1.73，1.88）であった。[1.1，8.5 参照]

15.1.5 掌蹠膿疱症患者を対象とした国内第 III 相臨床試験の 68 週までの結果（本剤投与例数：119 例，総曝露期間：147.6 人年）において，悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は，1.4/100 人年（発現割合：1.7%，2/119 例）であった。非黒色腫皮膚癌の発現は認められなかった。[1.1，8.5 参照]

（解説）

15.1.1 本剤投与時の抗リサンキズマブ抗体及び中和抗体の発現状況について記載した。

15.1.2 掌蹠膿疱症患者を対象とした臨床試験に基づき，抗リサンキズマブ抗体，中和抗体の発現状況を記載した。

15.1.3 免疫抑制剤又は光線療法を併用した場合の安全性及び有効性は確立されていない。

15.1.4 本剤投与による悪性腫瘍の発現リスクの上昇は認められていないが，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ため，悪性腫瘍の発現には注意すること。

（「V. 5. 臨床成績」の項参照）

15.1.5 掌蹠膿疱症患者を対象とした臨床試験に基づき，悪性腫瘍，非黒色腫皮膚癌の発現状況を記載した。

〈スキリージ点滴静注 600 mg〉

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外臨床試験及び国際共同臨床試験においてクローン病患者に導入療法（リサンキズマブ 600 mg を投与 0，4 及び 8 週時に静脈内投与）後に維持療法（リサンキズマブ 360 mg を投与 12 週時，以降は 8 週間ごとに皮下投与）を行った際に，64 週間の曝露期間でそれぞれ 2/58 例（3.4%）及び 0/58 例（0%）の患者に投与に起因する抗リサンキズマブ抗体及び中和抗体が認められた。

国際共同臨床試験において潰瘍性大腸炎患者に導入療法（リサンキズマブ 1200 mg を投与 0，4 及び 8 週時に静脈内投与）後に維持療法（リサンキズマブ 180 mg 又は 360 mg を投与 12 週時，以降は 8 週間ごとに皮下投与）を行った際に，64 週間の曝露期間で，維持期の用量別（180 mg 又は 360 mg）にそれぞれ 8/90 例（8.9%）及び 4/91 例（4.4%）の患者に投与に起因する抗リサンキズマブ抗体が認められ，6/90 例（6.7%）及び 2/91 例（2.2%）の患者に中和抗体が認められた。

日本人尋常性乾癬，膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者にリサンキズマブシリンジ 75 mg 又は 150 mg を 0 週目，4 週目及びそれ以降 12 週毎に 52 週まで皮下投与したところ，それぞれ 15/67 例（22.4%）及び 31/100 例（31.0%）の患者に抗リサンキズマブ抗体が認められ，10/67 例（14.9%）及び 12/100 例（12.0%）の患者に中和抗体が認められた。海外及び国際共同臨床試験において尋常性乾癬患者を対象として，リサンキズマブシリンジ 150 mg を 0 週目，4 週目及びそれ以降 12 週毎に 52 週まで皮下投与したところ，263/1079 例（24.4%）の患者に抗リサンキズマブ抗体が認められ，150/1079 例（13.9%）の患者に中和抗体が認められた。

15.1.2 クローン病患者を対象とした国際共同臨床試験（M16-000 試験 Sub-study 1）の結果，リサンキズマブ皮下投与群では，悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数は 0.6 例/100 人年（360 mg 皮下投与群 1 例）であった。

潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同臨床試験（M16-066 試験 Sub-study 1）の結果，リサンキズマブ 360 mg 皮下投与群では，悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数は 1.2 例/100 人年（2 例），180 mg 皮下投与群では，0 例/100 人年であった。

乾癬患者を対象とした国内二重盲検比較試験及び海外二重盲検比較試験併合解析の結果（延べ例数：1672 例，総曝露期間：1758.5 人年），リサンキズマブ投与群において，悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は，0.6/100 人年（発現割合：0.5%，9/1672 例）であった。併合解析での悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は，一般の乾癬患者で報告されている発現率（1.42/100 人年，95%信頼区間：1.35，1.49）と同程度であった⁶⁵⁾。非黒色腫皮膚癌の発現率は，0.9/100 人年（発現割合：0.7%，12/1672 例）であった。一般の乾癬患者で報告されている非黒色腫皮膚癌の発現率は 1.80/100 人年（95%信頼区間：1.73，1.88）であった⁶⁵⁾。[1.1，8.5 参照]

(解説)

15.1 本剤投与時の抗リサンキズマブ抗体及び中和抗体の発現状況について記載した。

〈スキリージ皮下注 360 mg オートドージャー／スキリージ皮下注 180 mg オートドージャー〉

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外臨床試験及び国際共同臨床試験においてクローン病患者に導入療法（リサンキズマブ 600 mg を投与 0, 4 及び 8 週時に静脈内投与）後に維持療法（リサンキズマブ 360 mg を投与 12 週時、以降は 8 週間ごとに皮下投与）を行った際に、64 週間の曝露期間でそれぞれ 2/58 例（3.4%）及び 0/58 例（0%）の患者に投与に起因する抗リサンキズマブ抗体及び中和抗体が認められた。

国際共同臨床試験において潰瘍性大腸炎患者に導入療法（リサンキズマブ 1200 mg を投与 0, 4 及び 8 週時に静脈内投与）後に維持療法（リサンキズマブ 180 mg 又は 360 mg を投与 12 週時、以降は 8 週間ごとに皮下投与）を行った際に、64 週間の曝露期間で、維持期の用量別（180 mg 又は 360 mg）にそれぞれ 8/90 例（8.9%）及び 4/91 例（4.4%）の患者に投与に起因する抗リサンキズマブ抗体が認められ、6/90 例（6.7%）及び 2/91 例（2.2%）の患者に中和抗体が認められた。

日本人尋常性乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者にリサンキズマブシリンジ 75 mg 又は 150 mg を 0 週目、4 週目及びそれ以降 12 週毎に 52 週まで皮下投与したところ、それぞれ 15/67 例（22.4%）及び 31/100 例（31.0%）の患者に抗リサンキズマブ抗体が認められ、10/67 例（14.9%）及び 12/100 例（12.0%）の患者に中和抗体が認められた。海外及び国際共同臨床試験において尋常性乾癬患者を対象として、リサンキズマブシリンジ 150 mg を 0 週目、4 週目及びそれ以降 12 週毎に 52 週まで皮下投与したところ、263/1079 例（24.4%）の患者に抗リサンキズマブ抗体が認められ、150/1079 例（13.9%）の患者に中和抗体が認められた。

15.1.2 クローン病患者を対象とした国際共同臨床試験（M16-000 試験 Sub-study 1）の結果、リサンキズマブ皮下投与群では、悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数は 0.6 例/100 人年（360 mg 皮下投与群 1 例）であった。

潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同臨床試験（M16-066 試験 Sub-study 1）の結果、リサンキズマブ 360 mg 皮下投与群では、悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数は 1.2 例/100 人年（2 例）、180 mg 皮下投与群では、0 例/100 人年であった。

乾癬患者を対象とした国内二重盲検比較試験及び海外二重盲検比較試験併合解析の結果（延べ例数：1672 例、総曝露期間：1758.5 人年）、リサンキズマブ投与群において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.6/100 人年（発現割合：0.5%、9/1672 例）であった。併合解析での悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、一般の乾癬患者で報告されている発現率（1.42/100 人年、95%信頼区間：1.35, 1.49）と同程度であった⁶⁷⁾。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.9/100 人年（発現割合：0.7%、12/1672 例）であった。一般の乾癬患者で報告されている非黒色腫皮膚癌の発現率は 1.80/100 人年（95%信頼区間：1.73, 1.88）であった⁶⁷⁾。[1.1, 8.5 参照]

(解説)

15.1 本剤投与時の抗リサンキズマブ抗体及び中和抗体、悪性腫瘍の発現状況について記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁶⁸⁾

リサンキズマブの安全性薬理については、カニクイザルを用いた4週間反復投与（50 mg/kg までの用量で週1回静脈内投与及び20 mg/kg の用量で週1回皮下投与）及び26週間反復投与（50 mg/kg までの用量で週1回皮下投与）毒性試験の中で、中枢神経系、心血管系及び呼吸系の各評価項目について検討した。中枢神経系に対する評価項目として一般症状について検討した。心血管系については4週間投与試験では心拍数及び心電図を、26週間反復投与試験では血圧、心拍数及び心電図について検討した。呼吸系については4週間投与試験では一般状態観察時における呼吸状態の観察により、26週間反復投与試験では呼吸数について検討した。

いずれの評価項目についても、50 mg/kg/週の用量までリサンキズマブに起因する所見はみられず、中枢神経系、心血管系及び呼吸系への影響を及ぼさなかった。

50 mg/kg/週における4週間投与後のリサンキズマブ最高血中濃度(C_{max})は、雌雄でそれぞれ、1580 µg/mL 及び1630 µg/mL で、日本人乾癬患者におけるC_{max} (17.9 µg/mL) の88倍及び91倍であった。26週間投与後のC_{max}は、雌雄でそれぞれ623 µg/mL 及び731 µg/mL で、日本人乾癬患者におけるC_{max} (17.9 µg/mL) の35倍及び41倍であった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁶⁹⁾

該当資料なし

カニクイザルにおける反復静脈内及び皮下投与毒性試験における初回投与時の一般状態では、リサンキズマブに関連する毒性変化はみられなかった。

(2) 反復投与毒性試験⁶⁹⁾

動物種 (数/性/群)	投与経路 投与方法	投与期間・回数	投与量 (mg/kg/週)	主な所見
雌雄カニクイザル (各3~5)	静脈内 (iv) 週1回	4週間4回投与 +8週間回復 ^a	0, 5, 20, <u>50</u>	毒性変化なし ADA陽性は5~50 mg/kg のiv群及び20 mg/kg のsc群でみられたが、ADAに関連した毒性変化はみられなかった。
	皮下 (sc) 週1回		0, <u>20</u>	
雌雄カニクイザル (各4~6)	皮下 (sc) 週1回	26週間27回投与 +8週間回復 ^a	0, 5, 20, <u>50</u>	毒性変化なし 50 mg/kg 群の雄で精巣重量の減少、軽微から軽度の精子形成の減少がみられたが、休業期間終了後の精巣重量は対照群と同様であった。これらの変化は成熟前のカニクイザルの正常範囲内の変化であり、リサンキズマブに起因するものではないと判定された。 ADA陽性は5及び50 mg/kg 群でみられたが、ADAに関連した毒性変化はみられなかった。
雄カニクイザル ^b (各10)	皮下 (sc) 週1回	26週間26回投与 +8週間回復 ^a	0, <u>50</u>	毒性変化なし 精子形成サイクルも正常であった。

下線：無毒性量

a：最高用量群のみ回復試験を実施した。

b：成熟雄を用いて受胎能の評価を行った。

(3) 遺伝毒性試験⁷⁰⁾

該当資料なし

リサンキズマブはモノクローナル抗体であり、遺伝子及び染色体への直接的に作用しないと考えられることから、遺伝毒性試験は実施していない。

(4) がん原性試験

該当資料なし

IL-23 の公表データ及びリサンキズマブ反復投与毒性試験の結果から、IL-23 の拮抗作用と発がん性リスクの増加の因果関係は確認されず、リサンキズマブのヒトへの発がん性ポテンシャルは低いと考えられる⁴⁹⁾。

(5) 生殖発生毒性試験⁶⁶⁾

1) 受胎能に関する試験（カニクイザル）

雌雄の受胎能についてはカニクイザル 26 週間反復投与毒性試験の一部として、生殖系器官（器官重量及び病理組織学的検査）を評価した。リサンキズマブ 50 mg/kg の 26 週間反復投与により、雄で軽微から軽度の精子形成の減少（精子細胞の明らかな変性を伴わない、伸長精細胞数及び円形精子細胞数の多巢性の減少）がみられたが、雌の生殖系器官には著変はみられなかった。雄でみられた変化は成熟前のカニクイザルの正常範囲内の変化であり、リサンキズマブに起因する変化ではないと結論づけられた。さらに雄のカニクイザルを用いた 26 週間反復投与毒性の追加試験では、精巣機能及び形態にリサンキズマブに起因した変化はみられなかった。

2) 胚・胎児発生並びに出生前及び出生後の発生試験（カニクイザル）

拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（ePPND 試験）によりリサンキズマブの母動物及び出生児の発達への影響を検討した。

カニクイザル（21, 22/群）に 5 あるいは 50 mg/kg/週のリサンキズマブを、妊娠 20~22 日から分娩まで週 1 回（最大 22 回、妊娠 160 日±10 日）皮下投与し、妊娠期間及び出生後 6 ヶ月まで観察を行った。

その結果、母動物の妊娠中及び分娩後の評価、出生児の発育/発達（体重、形態計測及び神経行動など）、出生児の免疫学的パラメータ、出生児の外部/内臓/骨格の評価及び病理組織学検査を含め、出生後 6 ヶ月まで評価した母動物及び出生児の評価項目のいずれにおいても、投与に関連した母動物毒性や出生児の出生後の発達に対する影響は認められなかった。流産、死産又は出生後早期に死亡した出生児における、胎盤、体重、形態検査、外表/内臓/骨格検査、剖検及び病理組織学的検査の結果にリサンキズマブに起因した変化はみられなかった。

母動物及び出生児の発達に関する無毒性量はいずれも 50 mg/kg/週と判断された。

(6) 局所刺激性試験⁷¹⁾

1) サル 4 週間反復投与試験における局所刺激性

臨床用製剤（10 mg/mL）の局所刺激性について、カニクイザル 4 週間反復投与毒性試験における投与部位の病理組織学的検査の結果、リサンキズマブに起因する注射部位への局所刺激性は低いことが示された。

2) ウサギの局所刺激性試験

ウサギにリサンキズマブ（90 mg/mL）1 mL を単回筋肉内及び皮下投与した結果、いずれの評価項目にもリサンキズマブに関連する所見はみられなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 組織交差性試験（*in vitro*）⁷²⁾

ヒト正常組織を用いた組織交差性試験を実施した結果、リサンキズマブで染色されたのは、胎盤の細胞外顆粒状物質のみであった。胎盤の脱落膜細胞、栄養膜細胞層及び栄養膜合体層に IL-23 発現が報告されており、IL-23 は分泌タンパク質の一種であることから、胎盤の細胞外顆粒状物質の染色性は予測されたものであった。

2) 血液適合性の評価 (*in vitro*)⁷³⁾

リサンキズマブ (10 mg/mL) をヒトの全血と混合し、溶血作用の有無を検討した結果、ヒトの予想曝露量の少なくとも 100 倍である 2 mg/mL の濃度においてリサンキズマブは溶血作用を示さなかった。

3) 免疫毒性⁷⁴⁾

リサンキズマブの免疫毒性は、カニクイザルの 26 週間反復皮下投与毒性試験及び妊娠カニクイザルを用いた ePPND 試験において、一般状態及び日和見感染の有無及び間接的に曝露した出生児について評価した。出生児ではリンパ球サブセット等の血液学的検査、リンパ系器官の病理組織学的検査及び T 細胞依存性抗体産生試験で評価した。

その結果、リサンキズマブに関連する免疫機能に影響を及ぼす変化はみられず、ePPND 試験においても各免疫学的パラメータに著変はみられなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：スキリージ皮下注 150 mg シリンジ 1 mL
スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL
スキリージ皮下注 150 mg ペン 1 mL
スキリージ点滴静注 600 mg
スキリージ皮下注 360 mg オートドージャー
スキリージ皮下注 180 mg オートドージャー

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

有効成分：リサンキズマブ（遺伝子組換え）

生物由来製品，劇薬

2. 有効期間

有効期間：24 ヶ月

3. 包装状態での貯法

貯法：2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

〈スキリージ皮下注 150 mg シリンジ 1 mL／スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL〉

〈スキリージ皮下注 150 mg ペン 1 mL〉

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

〈スキリージ点滴静注 600 mg〉

〈スキリージ皮下注 360 mg オートドージャー／スキリージ皮下注 180 mg オートドージャー〉

20. 取扱い上の注意

20.1 本剤および希釈液は、激しく振とうしないこと。

20.2 本剤は外箱に入れた状態で保存すること。

20.3 凍結を避けて保存すること。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：

<シリンジ・ペン>

グセルクマブ，チルドラキズマブ，ウステキヌマブ，プロダルマブ，イキセキズマブ，セクキヌマブ，アダリムマブ，インフリキシマブ，セルトリズマブ ペゴル，ビメキズマブ，ゴリムマブ，ベドリズマブ，ミリキズマブ

<バイアル>

インフリキシマブ，ウステキヌマブ，ベドリズマブ，ミリキズマブ

7. 国際誕生年月日

2019年3月26日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
スキリージ皮下注 150 mL シリンジ 1 mL	2021年9月22日	30300AMX00456000	2021年11月25日	2021年11月26日
スキリージ皮下注 150 mL ペン 1 mL	2021年9月22日	30300AMX00457000	2021年11月25日	2021年11月26日
スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL	2019年3月26日	23100AMX00299000	2019年5月22日	2019年5月24日
スキリージ点滴静注 600 mg	2022年9月26日	30400AMX00413000	2022年11月16日	2023年1月13日
スキリージ皮下注 360 mg オートドージャー	2022年9月26日	30400AMX00414000	2022年11月16日	2023年2月13日
スキリージ皮下注 180 mg オートドージャー	2024年6月24日	30600AMX00142000		

9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果の追加：2022年9月26日

追加された効能又は効果

中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

中等症から重症の活動期クローン病の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

効能又は効果の追加：2023年5月25日

追加された効能又は効果

既存治療で効果不十分な掌蹠膿疱症

効能又は効果の追加：2024年6月24日

追加された効能又は効果

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

<シリンジ, ペン>

8年：2019年3月26日～2027年3月25日

<バイアル, オートドージャー>

クローン病 6年：2022年9月26日～2028年9月25日

潰瘍性大腸炎 残余期間：2024年6月24日～2028年9月25日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
スキリージ皮下注 150 mg シリンジ 1 mL	3999450G2024	3999450G2024	199164201	629916401
スキリージ皮下注 150 mg ペン 1 mL	3999450G3020	3999450G3020	199165901	629916501
スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL	3999450G1028	3999450G1028	126776101	622677601
スキリージ点滴静注 600 mg	3999450A1025	3999450A1025	199217501	629921701
スキリージ皮下注 360 mg オートドージャー	3999450G4027	3999450G4027	199216801	629921601
スキリージ皮下注 180 mg オートドージャー				

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料 : Data on file. Skyrizi 150 mg_Study M15-990 CSR 7.0 Introduction [ABVRRTI72673]
- 2) 社内資料 : Data on file. Skyrizi 150 mg_Study M15-990 Synopsis [ABVRRTI72675]
- 3) Bowes J, et al.: Discov Med. 2010; 10(52): 177-83 [PMID: 20875338]
- 4) Smith RL, et al.: J Invest Dermatol. 2008; 128(5): 1325-7 [PMID: 18034172]
- 5) Rueda B, et al.: Ann Rheum Dis. 2008; 67(10): 1451-4 [PMID: 18199597]
- 6) Duerr RH, et al.: Science.2006; 314(5804): 1461-3 [PMID: 17068223]
- 7) Kastelein RA, et al.: Annu Rev Immunol. 2007; 25: 221-42 [PMID: 17291186]
- 8) Kikly K, et al.: Curr Opin Immunol. 2006; 18(6): 670-5 [PMID: 17010592]
- 9) Lee E, et al.: J Exp Med. 2004; 199 (1): 125-30 [PMID: 14707118]
- 10) Liu Z, et al.: J Leukoc Biol. 2011; 89(4): 597-606 [PMID: 21227898]
- 11) Celis R, et al.: Arthritis Res Ther. 2012; 14(2): R93 [PMID: 22541888]
- 12) 社内資料 : 国際共同第I相試験 (M16-513 [1311.16] 試験) [承認時評価資料]
- 13) 社内資料 : Data on file: Skyrizi 150 mg_Study M15-990 Protocol 4.1 Overall Study Design and Plan [ABVRRTI72674]
- 14) 社内資料 : 健康成人における第I相試験 (M16-533試験) [承認時評価資料]
- 15) 社内資料 : 海外第I相試験 (1311.1試験) [承認時参考資料]
- 16) Krueger JG, et al.: J Allergy Clin Immunol. 2015; 136(1): 116-24 [PMID: 25769911]
- 17) 社内資料 : クロウン病における海外第III相試験 (M15-991試験) [承認時参考資料]
- 18) 社内資料 : クロウン病における国際共同第III相試験 (M16-006試験) [承認時評価資料]
- 19) 社内資料 : クロウン病における国際共同第III相試験 (M16-000試験) [承認時評価資料]
- 20) 社内資料 : 潰瘍性大腸炎における国際共同第IIb相試験 (M16-067試験 SS1) [承認時評価資料]
- 21) 社内資料 : 潰瘍性大腸炎における国際共同第III相試験 (M16-067試験 SS2) [承認時評価資料]
- 22) 社内資料 : 潰瘍性大腸炎における国際共同第III相試験 (M16-066試験 SS1) [承認時評価資料]
- 23) 社内資料 : 尋常性乾癬における海外第II相試験 (1311.2試験) [承認時参考資料]
- 24) Papp KA, et al.: N Engl J Med. 2017; 376(16): 1551-60 [PMID: 28423301]
- 25) 社内資料 : 乾癬性関節炎における国際共同第II相試験 (M16-002 [1311.5] 試験) [承認時評価資料]
- 26) 社内資料 : クロウン病における海外第II相試験 (M15-993試験) [承認時評価資料]
- 27) 社内資料 : 尋常性乾癬における国内第II/III相試験 (M16-004 [1311.38] 試験) [承認時評価資料]
- 28) Ohtsuki M, et al.: J Dermatol. 2019; 46(8): 686-94 [PMID: 31237727]
- 29) 社内資料 : Suppl data of RZB_m16004_PASI 100 week 52
- 30) 社内資料 : 尋常性乾癬における国際共同第III相試験 (M16-008 [1311.3] 試験) [承認時評価資料]
- 31) Gordon KB, et al.: Lancet. 2018; 392(10148): 650-61 [PMID: 30097359]
- 32) 社内資料 : 臨床薬理の概要 (2019年3月26日承認, CTD2.7.2.2.3.1.1) [承認時評価資料]
- 33) 社内資料 : 尋常性乾癬における国際共同第III相試験 (M15-992 [1311.4] 試験) [承認時評価資料]
- 34) Blauvelt A, et al.: JAMA Dermatol. 2020 Apr 8; e200723.
- 35) 社内資料 : 臨床薬理の概要 (2019年3月26日承認, CTD2.7.2.2.3.1.4) [承認時評価資料]
- 36) 社内資料 : 尋常性乾癬における海外第III相試験 (M15-995 [1311.28] 試験) [承認時参考資料]
- 37) 社内資料 : 臨床薬理の概要 (2019年3月26日承認, CTD2.7.2.2.3.1.2) [承認時評価資料]
- 38) 社内資料 : 尋常性乾癬における海外第III相試験 (M16-010 [1311.30] 試験) [承認時参考資料]
- 39) Reich K, et al.: Lancet 2019; 394(10198): 576-86 [PMID: 31280967]
- 40) 社内資料 : 臨床薬理の概要 (2019年3月26日承認, CTD2.7.2.2.3.1.3) [承認時評価資料]
- 41) 社内資料 : 膿疱性乾癬, 乾癬性紅皮症における国内第III相試験 (M15-988 [1311.39] 試験) [承認時評価資料]
- 42) 社内資料 : 掌蹠膿疱症患者第III相試験 (M19-135試験) [承認時評価資料]
- 43) 社内資料 : 掌蹠膿疱症患者第III相試験 (2023年5月25日承認, CTD2.7.2.2)
- 44) 社内資料 : 国際共同第III相非盲検継続投与試験 (M15-997 [1311.31] 試験) [承認時参考資料]
- 45) 社内資料 : クロウン病における海外第II相試験 (M15-989試験) [承認時参考資料]

- 46) 社内資料：IL-23に対する結合親和性（2019年3月26日承認，CTD2.6.2.2）
- 47) 社内資料：in vitro中和作用（2019年3月26日承認，CTD2.6.2.1）
- 48) 社内資料：in vivo中和作用（2019年3月26日承認，CTD2.6.2.2）
- 49) 社内資料：エピトープマッピング
- 50) 社内資料：種特異性
- 51) 社内資料：健康成人における第I相試験（2019年3月26日承認，CTD2.7.2.2）[承認時評価資料]
- 52) Khatri A, et al.: J Clin Pharmacol. 2019; 59(12): 1656-68 [PMID: 31257614]
- 53) 社内資料：健康成人における第I相試験（M19-128試験）[承認時評価資料]
- 54) 社内資料：尋常性乾癬患者への単回投与時の薬物動態 [承認時参考資料]
- 55) 社内資料：尋常性乾癬患者国内第II/III相試験，膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者国内第III相試験 [承認時評価資料]
- 56) 社内資料：母集団薬物動態解析報告書（2022年9月26日承認，CTD2.7.2.3）
- 57) 社内資料：リサンキズマブの母集団薬物動態解析及び曝露-反応解析（R&D/23/0018）
- 58) 社内資料：母集団薬物動態（2024年6月24日承認，CTD2.7.2.3.2）
- 59) 社内資料：反復投与時の薬物動態（全試験を通しての結果の比較）
- 60) 社内資料：海外第I相試験（M16-324試験）[承認時参考資料]
- 61) 社内資料：CYP基質薬物との相互作用試験（2019年3月26日承認，CTD2.7.2.1）[承認時参考資料]
- 62) Khatri A, et al.: Clin Pharmacokinet. 2019; 58(6): 805-14 [PMID: 30574672]
- 63) 社内資料：潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者を対象とした第I相試験（2024年6月24日承認，CTD 2.7.2.2.1）
- 64) 社内資料：母集団薬物動態解析報告書（2019年3月26日承認，CTD2.7.2.3）
- 65) Suleiman AA, et al.: Clin Pharmacokinet. 2019; 58(10): 1309-21 [PMID: 31054118]
- 66) 社内資料：生殖発生毒性
- 67) Kimball, A.B., et al.: Br. J. Dermatol. 2015; 173(5): 1183-90 [PMID: 26265015]
- 68) 社内資料：安全性薬理試験
- 69) 社内資料：毒性試験
- 70) 社内資料：遺伝毒性試験及びがん原性試験
- 71) 社内資料：局所刺激性試験
- 72) 社内資料：安全性薬理試験
- 73) 社内資料：毒性試験
- 74) 社内資料：遺伝毒性試験及びがん原性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。
海外において、掌蹠膿疱症における承認は取得していない。

【効能又は効果】

〈スキリージ皮下注 150 mg シリンジ 1 mL／スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL〉

〈スキリージ皮下注 150 mg ペン 1 mL〉

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，掌蹠膿疱症

5. 効能又は効果に関連する注意

〈尋常性乾癬，乾癬性関節炎，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

〈掌蹠膿疱症〉

5.2 中等症から重症の膿疱・小水疱病変を有する患者に投与すること。

〈スキリージ点滴静注 600 mg〉

○中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈クローン病〉

5.1 過去の治療において，栄養療法，他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤，ステロイド，アザチオプリン等）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]

〈潰瘍性大腸炎〉

5.2 過去の治療において，他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤，ステロイド，アザチオプリン等）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]

〈スキリージ皮下注 360 mg オートドージャー／スキリージ皮下注 180 mg オートドージャー〉

○中等症から重症の活動期クローン病の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈クローン病〉

5.1 過去の治療において，栄養療法，他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤，ステロイド，アザチオプリン等）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]

〈潰瘍性大腸炎〉

5.2 過去の治療において，他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤，ステロイド，アザチオプリン等）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]

【用法及び用量】

〈スキリージ皮下注 150 mg シリンジ 1 mL / スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL〉

〈スキリージ皮下注 150 mg ペン 1 mL〉

〈尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症〉

6.1 通常，成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として，1回 150 mg を初回，4 週後，以降 12 週間隔で皮下投与する。なお，患者の状態に応じて 1 回 75 mg を投与することができる。

〈掌蹠膿疱症〉

6.2 通常，成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として，1回 150 mg を初回，4 週後，以降 12 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，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症〉

7.2 本剤による治療反応は，通常投与開始から 16 週以内に得られる。16 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。

〈掌蹠膿疱症〉

7.3 本剤による治療反応は，通常投与開始から 28 週以内に得られる。28 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。

〈スキリージ点滴静注 600 mg〉

〈クローン病〉

通常，成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として，600 mg を 4 週間隔で 3 回（初回，4 週，8 週）点滴静注する。なお，リサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与用製剤による維持療法開始 16 週以降に効果が減弱した場合，1200 mg を単回点滴静注することができる。

〈潰瘍性大腸炎〉

通常，成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として，1200 mg を 4 週間隔で 3 回（初回，4 週，8 週）点滴静注する。なお，リサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与用製剤による維持療法開始 16 週以降に効果が減弱した場合，1200 mg を単回点滴静注することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 維持療法については，3 回目投与の 4 週後から，リサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与用製剤の投与を開始すること（維持療法における用法及び用量は，リサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与用製剤の電子添文を参照すること）。

7.2 リサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与用製剤による維持療法中に効果が減弱した場合の 1200 mg 単回投与については，その必要性を慎重に検討すること。また，以下の点に注意すること。

- ・ 1200 mg 単回投与を行った 8 週後からリサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与製剤の投与を再開すること。
- ・ 1200 mg の再投与を行う場合は，前回の 1200 mg 投与から 16 週以上の間隔をあけること。
- ・ 1200 mg の投与を 3 回以上行った場合の有効性及び安全性を評価する臨床試験は実施していないため，漫然と繰り返さないこと。

7.3 本剤と他の生物製剤又はヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤と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。

〈スキリージ皮下注 360 mg オートドージャー／スキリージ皮下注 180 mg オートドージャー〉

〈クローン病〉

リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法終了4週間後から、通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として360 mgを8週間隔で皮下投与する。

〈潰瘍性大腸炎〉

リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法終了4週間後から、通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として180 mgを8週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、360 mgを8週間隔で投与することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法にて効果不十分な患者では、本剤の皮下投与開始後、3回目の投与までに治療反応がない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。

7.2 本剤と他の生物製剤又はヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤と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。

〈クローン病〉

7.3 維持療法において効果減弱時にリサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を単回投与した場合は、8週間後から本剤の皮下投与を再開すること（効果減弱時における用法及び用量は、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤の電子添文を参照すること）。

〈潰瘍性大腸炎〉

7.4 維持療法を開始する際には、治療反応の程度を考慮の上、用量を選択すること。[17.1.2 参照]

7.5 維持療法において効果減弱時にリサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を単回投与した場合は、その8週間後から本剤の用量を360 mgとし、皮下投与を再開すること（効果減弱時における用法及び用量は、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤の電子添文を参照すること）。

外国における主な承認状況（2024年4月現在）

本剤は、全身療法又は光線療法の対象となる成人における中等症から重症の尋常性乾癬の適応で、2019年にカナダ、米国、EU、オーストラリア等を含む以下の諸カ国で承認された後、2024年4月現在、80カ国以上の国と地域で承認されている。

国・地域	承認年月
カナダ	2019年4月
スイス	2019年4月
米国	2019年4月
プエルトリコ	2019年4月
EU	2019年4月
ブラジル	2019年5月
オーストラリア	2019年7月
台湾	2019年10月
韓国	2019年12月
マレーシア	2019年12月
香港	2019年12月

米国及び EU における添付文書中の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。(2024年6月時点)

国・地域	米国	EU
承認年月	2019年4月	2019年4月
国・地域	SKYRIZI (リサンキズマブ-rzaa) 皮下投与用注射剤 150mg プレフィルドシリンジ入り注射剤 180mg プレフィルドカートリッジ (オンボディインジェクター付き) 360mg プレフィルドカートリッジ (オンボディインジェクター付き) 点滴静注用注射剤 600mg バイアル (10mL)	Skyrizi 150 mg プレフィルドペン入り注射剤 Skyrizi 150 mg プレフィルドシリンジ入り注射剤 Skyrizi 75 mg プレフィルドシリンジ入り注射剤 Skyrizi 600 mg バイアル (10mL) Skyrizi 360 mg カートリッジ入り注射剤
効能又は効果	<u>尋常性乾癬</u> SKYRIZI は全身療法又は光線療法の対象となる成人における中等症から重症の尋常性乾癬の治療を適応とする。 <u>乾癬性関節炎</u> SKYRIZI は、成人における活動性乾癬性関節炎の治療を適応とする。 <u>クローン病</u> SKYRIZI は成人における中等度から重度の活動性クローン病の治療を適応とする。 <u>潰瘍性大腸炎</u> SKYRIZI は成人における中等度から重度の活動性潰瘍性大腸炎の治療を適応とする。	<u>尋常性乾癬</u> Skyrizi は成人における全身療法の対象となる中等症から重症の尋常性乾癬の治療を適応とする。 <u>乾癬性関節炎</u> 単独又はメトトレキサート (MTX) との併用で、効果不十分な成人、又は 1 つ又は複数の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) に不耐容であった成人の活動性乾癬性関節炎の治療を適応とする。 <u>クローン病 (Skyrizi 600 mg バイアル/Skyrizi 360 mg カートリッジ)</u> 既存の治療法又は生物学的製剤に対して効果不十分、あるいは不耐容であった成人の中等度から重度の活動性クローン病の治療を適応とする。
用法及び用量	<u>投与開始前の手順</u> クローン病の治療については、事前に肝酵素とビリルビン値を採取すること。 [警告及び使用上の注意参照] SKYRIZI の投与開始前に結核感染の有無について患者を評価すること [警告及び使用上の注意参照]。 現行の予防接種ガイドラインにおいて推奨される年齢ごとのすべてのワクチン接種を完了しておくこと [警告及び使用上の注意参照]。 <u>用法</u> <u>尋常性乾癬</u> 推奨用量は 150 mg であり、0 週目、4 週目、以降は 12 週毎に皮下投与する。 <u>乾癬性関節炎</u> 推奨用量は 150 mg であり、0 週目、4 週目、以降は 12 週毎に皮下投与する。 単独投与だけでなく、非生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) と併用投与も可能である。 <u>調製及び投与方法 (尋常性乾癬及び乾癬性関節炎)</u> ・ 150 mg/mL プレフィルドペン又はプレフィルドシリンジを皮下投与する。 ・ 皮下投与の手技について訓練を受けた後であれば、患者は SKYRIZI を自己投与してもよい。患者や介護者に対しては、SKYRIZI の皮下投与の手技について取扱説明書を用いて適切な訓練を実施すること [取扱説明書を参照]。	Skyrizi は、適応となる疾患の診断及び治療の経験をもつ医師の指導及び監督の下で使用されることを意図している。 <u>用法及び用量</u> [尋常性乾癬・乾癬性関節炎] Skyrizi 150 mg プレフィルドペン入り注射剤及び Skyrizi 150 mg プレフィルドシリンジ入り注射剤 推奨用量は 150 mg で、0 週目、4 週目、以降は 12 週ごとに皮下投与する。 Skyrizi 75 mg プレフィルドシリンジ入り注射剤 推奨用量は 150 mg (75 mg の注射を 2 回) で、0 週目、4 週目、以降は 12 週ごとに皮下投与する。 16 週間投与しても反応がみられない患者では、投与の中止を検討すること。初期に部分奏効を示す一部の患者では、16 週を超える持続投与に伴いその後改善がみられることがある。 [クローン病] 推奨用量は、0 週、4 週、8 週に 600 mg を静脈内投与、続いて 12 週に 360 mg を皮下注射で投与し、以降は 8 週間ごとに投与する。24 週目までに治療反応が得られない患者では、治療を中止することを検討する必要がある。 <u>投与を忘れた場合</u> 投与を忘れたときにはできる限り早く投与する。その後通常のスケジュールで投与を再開する。

<p>・投与前に冷蔵庫から外箱を取り出し、プレフィルドペン又はシリンジを外箱から出さずに直射日光を避けて室温に戻しておく(プレフィルドペンでは30～90分、プレフィルドシリンジでは15～30分)。</p> <p>・敏感、傷、紅斑、硬結がみられる部位及び乾癬罹患部位には投与しないこと。上腕外側への投与は医療従事者又は介護者のみが実施できる。</p> <p>・投与を忘れた場合は、できる限り早く投与すること。その後、通常のスケジュールで投与を再開する。</p> <p><u>クローン病</u> 成人患者：導入療法 推奨導入用量は、600 mg であり、少なくとも1時間以上をかけて0週目、4週目、8週目に静脈内投与する。</p> <p>成人患者：維持療法 推奨維持投与量は12週目に180 mg 又は360 mg を皮下投与し、その後は8週間ごとに皮下投与する。治療反応を維持するために必要な最小有効量を使用すること。</p> <p><u>潰瘍性大腸炎</u> 成人患者：導入療法 推奨導入用量は、1200 mg であり、少なくとも2時間以上をかけて0週目、4週目、8週目に静脈内投与する。</p> <p>成人患者：維持療法 推奨維持投与量は12週目に180 mg 又は360 mg を皮下投与し、その後は8週間ごとに皮下投与する。治療反応を維持するために必要な最小有効量を使用すること。</p> <p><u>調製及び投与方法 (クローン病及び潰瘍性大腸炎)</u> <u>静脈内導入投与レジメン：</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 静脈内投与用バイアルは、無菌操作により医療従事者が投与すること。 2. 静脈内投与の前に、適応症に基づいて必要なSKYRIZI バイアルの用量と数を決定する(下表参照)。バイアル(600 mg/10 mL)からスキリージSKYRIZI 溶液10 mLを取り出し、5%ブドウ糖注射液又は0.9%生理食塩液(下表参照)を含む静脈内輸液バッグ又はガラス瓶に注入する。(最終濃度は約1.2 mg/mLから6 mg/mLとなる)バイアルに残っている残液は破棄する。 <table border="1" data-bbox="384 1648 890 1872"> <thead> <tr> <th>適応症</th> <th>静脈内導入投与</th> <th>SKYRIZI バイアル (600 mg/10 mL) の数</th> <th>5%ブドウ糖注射液又は0.9%生理食塩液の総注入量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>クローン病</td> <td>600 mg</td> <td>1</td> <td>100 mL, 又は250 mL, 又は500 mL</td> </tr> <tr> <td>潰瘍性大腸炎</td> <td>1200 mg</td> <td>2</td> <td>250 mL, 又は500 mL</td> </tr> </tbody> </table> <ol style="list-style-type: none"> 3. 希釈した溶液は600 mg 投与の場合少なくとも1時間、1200 mg 投与の場合少なくとも2時間かけて静脈内投与する。冷所保管していた場合は、点滴バッグ又はガラス瓶内の希釈したスキリージ溶液を、点滴を開始する前に室温まで戻す。 	適応症	静脈内導入投与	SKYRIZI バイアル (600 mg/10 mL) の数	5%ブドウ糖注射液又は0.9%生理食塩液の総注入量	クローン病	600 mg	1	100 mL, 又は250 mL, 又は500 mL	潰瘍性大腸炎	1200 mg	2	250 mL, 又は500 mL	<p><u>特殊な患者集団</u> 高齢者(65歳以上) 用量調整は不要である。 65歳以上の患者における情報は限られている。</p> <p>腎又は肝障害 肝障害又は腎障害がSkyriziの薬物動態に及ぼす作用を明らかにするための特定の試験は実施していない。このような病態は通常モノクローナル抗体の薬物動態に顕著な影響を及ぼさないと考えられるため、用量調整は不要であると思われる。</p> <p>小児患者 [尋常性乾癬・乾癬性関節炎] 5歳から18歳の小児及び青少年における安全性及び有効性は確立されていない。当該データはない。</p> <p>中等症から重症の尋常性乾癬の適応で、6歳未満の小児、又は乾癬性関節炎の適応で5歳未満の小児に関連するSkyriziの使用はない。</p> <p>[クローン病] 18歳未満のクローン病の小児及び青少年における安全性及び有効性は確立されていない。</p> <p>過体重の患者 用量調整は必要ない。</p> <p><u>投与方法</u> [尋常性乾癬・乾癬性関節炎] Skyriziは皮下注射により投与する。 大腿部又は腹部に投与すること。患者は、圧痛、打撲、紅斑、硬結がみられる部位及び乾癬罹患部位には投与しないこと。</p> <p>皮下投与の手技について訓練を受けた後であれば、患者はSkyriziを自己投与してもよい。投与前には患者向け添付文書に記載された「取扱方法」を読むよう指導すること。</p> <p>上腕外側への投与は医療従事者又は介護者のみが実施できる。</p> <p>Skyrizi 75 mg プレフィルドシリンジ入り注射剤150 mg 全量を投与するのに、プレフィルドシリンジを2本投与する。2回の皮下注射は、解剖学的に異なる部位に投与すること。</p> <p>[クローン病] Skyrizi 600 mg バイアル Skyrizi 600 mg は、静脈内での投与のみを目的としており、医療従事者によって投与前に希釈してから使用する。 点滴溶液は、本剤を5%ブドウ糖液又は0.9%生理食塩液(100 mL, 250 mL, 又は500 mL)を含む静脈内輸液バッグ又はガラス瓶に注入して調製する。(最終濃度：約1.2 mg/mL～6 mg/mL) 投与前に輸液バッグ又はガラス瓶内の液を室温に</p>
適応症	静脈内導入投与	SKYRIZI バイアル (600 mg/10 mL) の数	5%ブドウ糖注射液又は0.9%生理食塩液の総注入量										
クローン病	600 mg	1	100 mL, 又は250 mL, 又は500 mL										
潰瘍性大腸炎	1200 mg	2	250 mL, 又は500 mL										

	<p>4. SKYRIZI 希釈液を他の医薬品と同じ静脈ラインでの混注を避けること。</p> <p><u>バイアル及び希釈液の取り扱いと保管：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 輸液バッグ又はガラス瓶内のバイアル又は希釈液を振とうしないこと。 調製後輸液はすぐに使用すること。すぐに使用しない場合は、希釈した SKYRIZI 溶液を冷蔵し、遮光して 36°F～46°F (2°C～8°C) で最大 20 時間保管できる。 調製又は冷蔵庫から取り出した直後、希釈した SKYRIZI 溶液は、最大 77°F (25°C) (遮光下) の室温で 4 時間 (希釈開始から注入開始までの累積時間) 保管できる。 室温での保管及び投与中は、室内光への曝露は許容される。 凍結を避けること。 <p><u>皮下投与維持療法レジメン：</u></p> <p>180mg 又は 360mg プレフィルドカートリッジ (オンボディインジェクター付き) の使用</p> <ul style="list-style-type: none"> SKYRIZI は、医療従事者の指導及び監督の下で使用することを意図している。 皮下投与の手技について訓練を受けた後であれば、患者は SKYRIZI を自己投与してもよい。患者や介護者に対しては、SKYRIZI の皮下投与の手技について取扱説明書を用いて適切な訓練を実施すること [取扱説明書を参照]。 投与前に冷蔵庫から外箱を取り出し、プレフィルドカートリッジ又はオンボディインジェクターを外箱から出さずに直射日光を避けて室温に戻しておくこと (45～90 分)。 大腿部や腹部に皮下投与すること。 敏感、傷、紅斑、硬結及び病変がみられる部位には投与しないこと。 投与を忘れた場合は、できる限り早く投与すること。その後、通常のスケジュールで投与を再開する。 	<p>戻しておくこと。</p> <p>投与時は少なくとも 1 時間以上をかけて投与する必要がある。</p> <p>希釈後の溶液は遮光して 2°C～8°C で最大 20 時間、室温で 4 時間 (希釈開始から注入開始までの累積時間) 保管できる (室温での保管及び投与中は、室内光への曝露は許容される)。</p> <p>バイアル内の溶液及び希釈液は振とうしないこと。各バイアルの使用は 1 回限りとする。</p> <p>Skyrizi 360 mg カートリッジ</p> <p>皮下注射で投与する。</p> <p>注射は大腿部又は腹部に投与すること。患者は圧痛、打撲、紅斑、硬結がみられる部位又は損傷している部位には投与しないこと。</p> <p>患者は、on-body injector を用いた投与手技の訓練を受けた後であれば、自己投与してもよい。投与前には患者向け添付文書に記載された「取扱方法」を読むよう指導すること。</p>
--	--	--

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における「特定の背景を有する患者に関する注意」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。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ていない。

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。本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明である。

<オーストラリアの分類 : An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy>

SKYRIZI : Category B1

B1 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

米国及び EU における添付文書中の記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2024年6月)</p>	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Available pharmacovigilance and clinical trial data with risankizumab use in pregnant women are insufficient to establish a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or other adverse maternal or fetal outcomes. Although there are no data on risankizumab-rzaa, monoclonal antibodies can be actively transported across the placenta, and SKYRIZI may cause immunosuppression in the in utero-exposed infant. There are adverse pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease (see Clinical Considerations). In an enhanced pre- and post-natal developmental toxicity study, pregnant cynomolgus monkeys were administered subcutaneous doses of 5 or 50 mg/kg risankizumab-rzaa once weekly during the period of organogenesis up to parturition. Increased fetal/infant loss was noted in pregnant monkeys at the 50 mg/kg dose (see Data). The 50 mg/kg dose in pregnant monkeys resulted in approximately 5 times the exposure (AUC) in humans administered the maximum recommended induction dose (1,200 mg) and 32 times the exposure (AUC) to the maximum recommended maintenance dose (360 mg). No risankizumab-rzaa-related effects on functional or immunological development were observed in infant monkeys from birth through 6 months of age. The clinical significance of these findings for humans is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. <u>Clinical Considerations</u> Disease-associated maternal and embryo/fetal risk Published data suggest that the risk of adverse pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease is associated with increased disease activity. Adverse pregnancy outcomes include preterm delivery (before 37 weeks of gestation), low birth weight (less than 2,500 g) infants, and small for gestational age at birth. <u>Fetal/Neonatal adverse reactions</u> Transport of endogenous IgG antibodies across the placenta increases as pregnancy progresses, and peaks during the third trimester. Because risankizumab may interfere with immune response to infections, risks and benefits should be considered prior to administering live vaccines to infants exposed to SKYRIZI in utero. There are insufficient data regarding infant serum levels of risankizumab at birth and the duration of persistence of risankizumab in infant serum after birth. Although a specific timeframe to delay live virus immunizations in infants exposed in utero is unknown, a minimum of 5 months after birth should be considered because of the half-life of the product.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of risankizumab-rzaa in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Endogenous maternal IgG and monoclonal antibodies are transferred in human milk. The effects of local gastrointestinal exposure and limited systemic exposure in the breastfed infant to risankizumab-rzaa are unknown. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for SKYRIZI and any potential adverse effects on the breastfed infant from SKYRIZI or from the underlying maternal condition.</p>
<p>EUの添付文書 (2024年5月)</p>	<p>4.6. Fertility, pregnancy and lactation <u>Women of childbearing potential</u> Women of childbearing potential should use an effective method of contraception during treatment and for at least 21 weeks after treatment. <u>Pregnancy</u> There are no or limited amount of data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of</p>

出典	記載内容
	<p>risankizumab in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity. As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of risankizumab during pregnancy.</p> <p><u>Breast-feeding</u> It is unknown whether risankizumab is excreted in human milk. Human IgGs are known to be excreted in breast milk during the first few days after birth, which decreases to low concentrations soon afterwards; consequently, a risk to the breast-fed infant cannot be excluded during this short period. A decision should be made whether to discontinue/abstain from risankizumab therapy, taking into account the benefit of breast-feeding to the child and the benefit of risankizumab therapy to the woman.</p> <p><u>Fertility</u> The effect of risankizumab on human fertility has not been evaluated. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to fertility.</p>

(2) 小児に関する海外情報

本邦における「特定の背景を有する患者に関する注意」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

米国及びEUにおける添付文書中の記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024年6月)	<p>8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of SKYRIZI have not been established in pediatric patients.</p>
EUの添付文書 (2024年5月)	<p>Paediatric population [Skyrizi 150 mg solution for injection in pre-filled pen] [Skyrizi 150 mg solution for injection in pre-filled syringe] [Skyrizi 75 mg solution for injection in pre-filled syringe] The safety and efficacy of risankizumab in children and adolescents aged 5 to less than 18 years have not been established. No data are available. There is no relevant use of risankizumab in children aged below 6 years for the indication of moderate to severe plaque psoriasis or in children aged below 5 years for the indication of psoriatic arthritis.</p> <p>[Skyrizi 600 mg concentrate for solution for infusion] [Skyrizi 360 mg solution for injection in cartridge] The safety and efficacy of Skyrizi for the treatment of Crohn's disease in patients below 18 years of age have not yet been established.</p>

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当しない

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

適正使用ガイド

