

risankizumab (genetical recombination) (JAN)
リサンキズマブ (遺伝子組換え)
 ヒト化抗ヒトIL-23p19モノクローナル抗体製剤 **399**

基本添付文書 スキリージ皮下注シリンジ・ベン2021年11月改訂, 点滴静注・オートドーズー2022年9月作成

【製品】 規制等: (生物) (製) (処方) 《スキリージ皮下注シリンジ 75mg/0.83mL Skyrizi 皮下注シリンジ75mg/0.83mL・150mg/1mL 皮下注ペン150mg/1mL 皮下注オートドーズー360mg 点滴静注 600mg (アツヴィ)

【組成】 [シリンジ]: 1シリンジ(0.83mL, 1mL) 中75mg, 150mg. pH: [75mg] 5.7~6.5, [150mg] 5.2~6.0 浸透圧比: 約1
 [ペン]: 1ペン(1mL)中150mg. pH: 5.2~6.0 浸透圧比: 約1
 [点滴静注]: 1バイアル(10mL)中600mg. pH: 5.2~6.0 浸透圧比: 約0.9

[オートドーズー]: 1カートリッジ(2.4mL)中360mg. pH: 5.2~6.0 浸透圧比: 約1

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

【効能・効果】 [シリンジ・ベン]: 既存治療で効果不十分な次記疾患: 尋常性乾癬, 関節症性乾癬, 膿疱性乾癬, 乾癬性紅皮症。 **【効能関連注意】** 次のいずれかを満たす尋常性乾癬, 関節症性乾癬, 膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者に投与する ①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 ②難治性の皮疹, 関節症状又は膿疱を有する患者 [点滴静注]: 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)。 **【効能関連注意】** 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(警告⑥参照)

[オートドーズー]: 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)。 **【効能関連注意】** 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(警告⑥参照)

【用法・用量】 リサンキズマブ(遺伝子組換え)として [シリンジ・ベン]: 1回150mgを初回, 4週後, 以降12週間隔で皮下注。患者の状態に応じて1回75mgを投与できる。 **【用法関連注意】** ①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, 治療計画の継続を慎重に再考する ②本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避ける

[点滴静注]: 600mgを4週間隔で3回(初回, 4週, 8週)点滴静注。なお, リサンキズマブ(遺伝子組換え)の皮下注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, 1,200mgを単回点滴静注することができる。 **【用法関連注意】** 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)の皮下注用製剤の投与を開始する〔維持療法における用法・用量は, リサンキズマブ(遺伝子組換え)の皮下注用製剤の添付文書を参照する〕 ②リサンキズマブ(遺伝子組換え)の皮下注用製剤による維持療法中に効果が減弱した場合の1,200mg単回投与については, その必要性を慎重に検討する。また, 次の点に注意する ③1,200mg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)の皮下注用製剤の投与を再開する ④1,200mgの再投与を行う場合は, 前回の1,200mg投与から16週以上の間隔をあける ⑤1,200mg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 ⑥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

[オートドーズー]: 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, 360mgを8週間隔で皮下注。 **【用法関連注意】** 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, 本剤の皮下注開始後, 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 ②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週後から本剤の皮下注を再開する〔効果減弱

時における用法・用量は, リサンキズマブ(遺伝子組換え)の点滴静注製剤の添付文書を参照する〕 ③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

【警告】 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([シリンジ・ベン]は乾癬治療)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。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性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(禁忌②, 重要な基本的注意①②③, 特定背景関連注意①②③, 重大な副作用②, その他の注意③参照) 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, 投与後に感染症の徴候又は症状が現れた場合には, 速やかに担当医に連絡するよう患者を指導する(禁忌①, 重要な基本的注意①, 特定背景関連注意①②, 重大な副作用③参照) ③④[シリンジ・ベン]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 ⑤[点滴静注・オートドーズー]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(効能関連注意参照)

【禁忌】 ①重篤な感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある](警告①②, 重要な基本的注意①, 重大な副作用③参照) ②活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある](警告①, 重要な基本的注意①, 特定背景関連注意①②参照) ③本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 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, 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。感染症の徴候又は症状が現れた場合には, 速やかに担当医に連絡するよう患者を指導する(警告①②, 禁忌①, 特定背景関連注意①②, 重大な副作用③参照) ②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。また, 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。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(警告③, 禁忌②, 特定背景関連注意①②参照) 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 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 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(警告③, その他の注意③参照) [特定背景関連注意] ①合併症・既往歴等のある患者 ②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(警告③④, 重要な基本的注意①, 重大な副作用③参照) ③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 ④結核の既往歴を有する患者では, 結核を活性化させるおそれがある(警告③, 禁忌②, 重要な基本的注意③参照) ⑤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, 結核の診察経験がある医師に相談する。次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(警告③, 禁忌②, 重要な基本的注意③参照) (1)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 (2)結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者 (3)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 (4)結核患者との濃厚接触歴を有する患者 ⑥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。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 ⑦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。本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明である ⑧小児等: 小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑨高齢者: 感染症等の

2 リサン

副作用の発現に留意し、十分な観察を行う。一般に生理機能が低下している

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

① **重大な副作用** (発現頻度はシリンジ・ペン、点滴静注、オートドローザーの順) ② **重篤な感染症** (0.7%, 頻度不明, 2.5%): 重篤な感染症(敗血症, 骨髄炎, 腎盂腎炎, 細菌性髄膜炎等)が現れることがある。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投与しない(警告^①, 禁忌^②, 重要な基本的注意^③, 特定背景関連注意^④参照) ③ **重篤な過敏症** (0.1%, 0.3%, 頻度不明): アナフィラキシー等の重篤な過敏症が現れることがある

② その他の副作用 ④ [シリンジ・ペン]

	5%以上	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, 痒痒感, 疼痛, 出血, 硬結等)	疲労

③ [点滴静注]

	5%以上	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			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		疲労		注射部位反応(紅斑, 腫脹, 痒痒感, 疼痛, 出血, 硬結等)

④ [オートドローザー]

	5%以上	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	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, 痒痒感, 疼痛, 出血, 硬結等)	疲労	

【適用上の注意】① [シリンジ・ペン] ② 薬剤投与前の注意 ⑦ [シリンジ] 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 ④ [ペン] 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 ⑤ [製剤共通] 混濁、変色又は大きな粒子がある場合は、使用しない。半透明~白色の製品由来の微粒子を含むことがある ⑥ 薬剤投与時の注意 ⑦ [150mg製剤] 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 ④ [製剤共通] (1)投与毎に注射部位を変える。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 (2)投与部位は、腹部、大腿部、上腕部又は臀部が望ましい (3)1回使用の製剤であり、再使用しない ② [点滴静注] ③ 薬剤投与前の注意 ⑦ 調製は、無菌的操作で行う ④ 本剤を、5%ブドウ糖液(生理食塩液は用いない)を含んだ点滴バッグ又はガラス瓶に加え、総液量が100mL、250mL又は500mLとなるよう希釈する(本剤600mgを点滴静注する場合の最終薬物濃度: 約1.2~6mg/mL, 本剤1,200mgを点滴静注する場合の最終薬物濃度: 約2.4~12mg/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 ⑤ 希釈液は投与時まで25℃以下で静置する ⑥ 薬剤投与時の注意 ⑦ 混濁、変色又は大きな粒子がある場合は、使用しない。半透明~白色の製品由来の微粒子を含むことがある ④ 本剤600mgの希釈液を1時間以上又は本剤1,200mgの希釈液を2時間以上かけて投与する(1時間当たり600mgの投与速度を超えない)。希釈後は8時間以内に投与完了する ⑧ 他の薬剤と同じ静注ラインで同時注入はしない ④ パイアルは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 ④ [オートドローザー] ③ 薬剤投与前の注意: 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 ⑤ 薬剤投与時の注意 ⑦ 混濁、変色又は大きな粒子がある場合は、使用しない。半透明~白色の製品由来の微粒子を含むことがある ④ 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。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 ⑥ 1回使用の製剤であり、再使用しない 【その他の注意】臨床使用に基づく情報 ①② [点滴静注・オートドローザー] 海外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(点滴静注600mgを投与0、4及び8週ごとに静注)後に維持療法(シリンジ360mgを投与12週時、以降は8週ごとに皮下注)を行った場合、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 ⑤ 日本人尋常性乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者にシリンジ75mg又は150mgを0週目、4週目及びそれ以降12週毎に52週まで皮下注時、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、シリンジ150mgを週目、4週目及びそれ以降12週毎に52週まで皮下注時、263/1,079例(24.4%)の患者に抗リサンキズマブ抗体が認められ、150/1,079例(13.9%)の患者に中和抗体が認められた ② [シリンジ・ペン] 免疫抑制剤又は光線療法と併用時の安全性及び有効性は確立していない ③④ [点滴静注・オートドローザー] 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-study1)の結果、本剤皮下注群では、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(360mg皮下注群1例)であった(警告⑤参照) ⑥ 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: 1,672例, 総曝露期間: 1,758.5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%, 9/1,672例)。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。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.9/100人年(発現割合: 0.7%, 12/1,672例)。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)(警告⑥, 重要な基本的注意⑦参照) 【取扱い上の注意】① [シリンジ・ペン] 外箱開封後は遮光して保存する ② [点滴静注・オートドローザー] ③ 本剤及び希釈液は、激しく振とうしない ⑤ 外箱に入れた状態で保存する ⑥ 凍結を避けて保存する 【保存等】2~8℃で保存。有効期間: 24ヵ月 【承認条件】医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

【薬物動態】① 血中濃度 ③ 単回投与 ⑦ [シリンジ・ペン] 日本人健康成人に18~300mg^{*}を単回皮下注時又は200~1,200mg^{*}を静注時の血漿中濃度は、いずれも用量に比例して増加。皮下注後7日に最高血漿中濃度に到達。*: 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症における承認最大用量は1回150mg皮下注

	18mg	90mg	300mg
C _{max} (µg/mL)	1.70(30)	9.08(7)	22.3(41)
T _{max} (day)	7.0(7.0-14.0)	7.0(7.0-7.0)	7.0(7.0-14.0)
t _{1/2} (day)	32.5(4.95)	26.9(1.54)	29.7(4.80)
AUC _∞ (µg·day/mL)	84.7(17)	377(6)	1,100(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)

① [点滴静注] 日本人健康成人(各群6例)に18, 90若しくは300mgを単回皮下注時又は200~1,800mgを静注時の血漿中濃度は、いずれも用量に比例して増加

	200mg	600mg	1,200mg	1800mg*
C _{max} (µg/mL)	60.1(14)	225(8)	363(15)	693(16)
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)	3,620(9)	7,020(28)	11,200(15)

C_{max}, AUC_∞: 算術平均(CV%)。t_{1/2}: 調和平均(疑似標準偏差)。*: 最大承認用量は1,200mg

② [オートドローザー] (1)日本人健康成人(各群6例)に18, 90若しくは300mgを単回皮下注時又は200, 600, 1,200若しくは1,800mgを静注時の血漿中濃度は、いずれも用量に比例して増加 (2)健康成人に180mg*(28例)又は360mg(114例)を単回皮下注時の血清中濃度は用量に比例して増加し、皮下注後5日に最高血清中濃度に到達(日本人及び外国人併合データ)

	180mg	360mg
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 _∞ ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	983(50)	1,730(37)			
C _{max} , AUC ₀₋₂₄ : 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)。*: 承認用量は1回360mg皮下注					
①反復投与 ②[シリンジ・ペン] 尋常性乾癬患者及び膿疱性乾癬/乾癬性紅皮症患者に75mg又は150mgを0週目, 4週目及びそれぞれ以降12週毎に皮下注時の血漿中トラフ濃度は次表のとおり(上段: 75mg, 下段: 150mg)					
	4週目	16週目	28週目	40週目	52週目
尋常性乾癬	3.52(36) 6.75(35)	1.40(57) 2.53(54)	1.29(62) 2.25(49)	1.23(80) 2.18(59)	1.08(54) 2.07(60)
膿疱性乾癬/乾癬性紅皮症	3.37(21) 7.25(76)	1.02(37) 2.66(103)	0.962(53) 2.89(72)	- -	0.693(59) 1.96(64)

単位: $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。算術平均(CV%)。-: データなし

④[点滴静注・オートドーズ] クロウン病患者に導入用量の点滴静注600mgを投与0, 4, 8週時に静注し, 引き続き維持用量の360mgを投与12週時, 以降は8週間ごとに皮下注時, 導入療法期(投与8-12週時)のC_{max}及びC_{1,2}の最大値の中央値は各々156及び38.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で, 維持療法期(投与40-48週時)の定常状態C_{max}及びC_{1,2}の中央値は各々28.0及び8.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (日本人及び外国人併合データ) ⑤母集団薬物動態解析(日本人及び外国人併合データ) ⑥[シリンジ・ペン] 母集団薬物動態解析より, 体重70kgの患者に対する本剤の血漿クリアランス(CL), 中央及び末梢コンパートメント分布容積(V_c及びV_p), 定常状態分布容積(V_{ss})及び終末相消失半減期(t_{1/2})はそれぞれ0.24L/day, 4.87L, 4.25L, 9.12L及び28日。絶対的バイオアベイラビリティは試験横断的な母集団薬物動態解析結果に基づき89%であると推定 ⑦[点滴静注・オートドーズ] 母集団薬物動態解析より, 体重70kgの患者に対する本剤の全身クリアランス(CL), 定常状態分布容積(V_{ss})及び終末相消失半減期(t_{1/2})はそれぞれ0.296L/day, 7.68L及び21日 ⑧薬物相互作用(外国人データ): 尋常性乾癬患者にシリンジ150mgを反復投与時, カフェイン(CYP1A2), ワルファリン(CYP2C9), オメプラゾール(CYP2C19), メトプロロール(CYP2D6)及びミダゾラム(CYP3A)の曝露量は併用前後で同程度 ⑨[シリンジ・ペン] その他(外国人データ): 本剤150mg/1mLシリンジ単回投与と75mg/0.83mLシリンジ単回投与との生物学的同等性が示された。また, 150mg/1mLシリンジと150mg/1mLペンの生物学的同等性も示された【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①[シリンジ・ペン] ②尋常性乾癬, 関節症性乾癬 ③国内第Ⅱb/Ⅲ相臨床試験(M16-004[1311.38]試験) (I)中等症から重症の日本人尋常性乾癬患者(関節症性乾癬患者を含む)[乾癬病変が体表面積(BSA)の10%以上, PASI(Psoriasis Area and Severity Index)スコアが12点以上及びsPGA(医師による皮膚病変の静的総合評価指標)スコアが3(中等度)以上]を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験でプラセボ, 本剤75mg, 150mgを0週, 4週, 以降12週間隔に投与時のPASI90, PASI100, sPGA0/1(消失又はほぼ消失)及びDLQI(Dermatology Life Quality Index)0/1達成率(16週及び52週)を次表に示す(本剤上段: 75mg, 下段: 150mg)。本剤75mg, 150mg投与群の投与16週時のPASI90達成率はプラセボに比べて有意に優れていた

	16週: プラセボ	16週: 本剤	52週: 本剤
PASI90	1.7% (1/58)	75.9%*(44/58) 74.5%*(41/55)	86.2% (50/58) 92.7% (51/55)
PASI100	0% (0/58)	22.4% (13/58) 32.7% (18/55)	43.1% (25/58) 41.8% (23/55)
sPGA0/1	10.3% (6/58)	86.2% (50/58) 92.7% (51/55)	84.5% (49/58) 94.5% (52/55)
DLQI0/1	5.2% (3/58)	62.1% (36/58) 58.2% (32/55)	75.9% (44/58) 80.0% (44/55)

脱落例及び中止例を含む欠測値は, 非反応として集計。()は例数。*: p < 0.001, 対プラセボ群(Cochran-Mantel-Haenszel検定の結果は16週時のPASI90のみ記載)

(2)本試験では本剤75mg又は150mgを投与された安全性評価対象167例中39例(23.4%)に副作用が認められた。75mg群で85例中21例(24.7%), 150mg群で82例中18例(22.0%)。主な副作用は, 上咽頭炎が167例中7例(4.2%), 咽頭炎が167例中3例(1.8%)等で, うち上咽頭炎が75mg群では3例, 150mg群では4例, 咽頭炎が75mg群では2例, 150mg群では1例 ④国際共同第Ⅲ相臨床試験(M16-008[1311.3]試験) (I)中等症から重症の尋常性乾癬患者(関節症性乾癬患者を含む)[乾癬病変がBSAの10%以上, PASIスコアが12点以上及びsPGAスコアが3以上]を対象としたプラセボ及びウステキスマブ対照ランダム化二重盲検比較試験でプラセボ, ウステキスマブ(100kg以下: 45mg, 100kg超: 90mg)又は本剤150mgを0週, 4週, 以降12週間隔に投与時のPASI90, sPGA0/1及びPASI100達成率(16週)を次表に示す(上

段: 全体集団, 下段: 日本人集団)。本剤150mg群の投与16週時のPASI90及びsPGA0/1達成率はプラセボに比べて有意に優れていた

	プラセボ	ウステキスマブ	本剤150mg
PASI90	4.9% (5/102) 0% (0/9)	42.0% (42/100) 40.0% (4/10)	75.3%*(229/304) 77.4% (24/31)
sPGA0/1	7.8% (8/102) 0% (0/9)	63.0% (63/100) 90.0% (9/10)	87.8%*(267/304) 90.3% (28/31)
PASI100	0% (0/102) 0% (0/9)	12.0% (12/100) 0% (0/10)	35.9% (109/304) 32.3% (10/31)

また, PASI90, sPGA0/1及びPASI100達成率(52週)を次表に示す(上段: 全体集団, 下段: 日本人集団)

	ウステキスマブ	本剤150mg
PASI90	44.0% (44/100) 20.0% (2/10)	81.9% (249/304) 83.9% (26/31)
sPGA0/1	54.0% (54/100) 50.0% (5/10)	86.2% (262/304) 90.3% (28/31)
PASI100	21.0% (21/100) 0% (0/10)	56.3% (171/304) 64.5% (20/31)

脱落例及び中止例を含む欠測値は, 非反応として集計。()は例数。*: p < 0.001, 対プラセボ群(Cochran-Mantel-Haenszel検定の結果は16週時のPASI90及びsPGA0/1のみ記載)

(2)本試験では本剤150mgを投与された安全性評価対象401例中71例(17.7%)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12例(3.0%), 頭痛6例(1.5%), 注射部位紅斑6例(1.5%)等 ⑤関節症性乾癬: 国際共同第Ⅱ相臨床試験(M16-002[1311.5]試験) ⑥活動性関節症性乾癬患者(5ヵ所以上の圧痛関節及び5ヵ所以上の腫脹関節を有する)を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験でプラセボ, 本剤150mgを0週, 4週, 16週に投与時のACR20反応率*(16週)は, プラセボ: 35.7% (15/42例), 本剤150mg: 61.9% (26/42例)。*: 脱落例及び中止例を含む欠測値は, 非反応として集計 ⑦本試験では本剤150mg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%) ⑧膿疱性乾癬, 乾癬性紅皮症: 国内第Ⅲ相臨床試験(M15-988[1311.39]試験) ⑨膿疱性乾癬(膿疱を伴う紅斑面積がBSAの10%以上)又は乾癬性紅皮症(炎症性紅斑面積がBSAの80%以上)の日本人患者(膿疱性乾癬患者8例, 乾癬性紅皮症患者9例)を対象にしたランダム化非盲検試験で, 150mgを0週, 4週, 以降12週間隔に投与。膿疱性乾癬患者者全例で, 16週時に日本皮膚科学会の膿疱性乾癬の合計スコアに基づいた臨床効果で「わずかに改善」以上を達成(150mg群: 4/4例)。乾癬性紅皮症患者全例で, 16週時にCGI-GI(臨床全般印象-全般改善度)で「わずかに改善」以上を達成(150mg群: 4/4例)。また, 150mg群のPASI90達成率(16週)は, 膿疱性乾癬で75.0% (3/4例), 乾癬性紅皮症で100% (4/4例) ⑩膿疱性乾癬患者では, 75mg又は150mgを投与された8例中3例(37.5%)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, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各8例中1例(12.5%)で, いずれも75mg群。乾癬性紅皮症患者では, 75mg又は150mgを投与された9例中2例(22.2%)に副作用が認められた。主な副作用は, ウイルス性気管支炎, 血中ビリルビン増加が各9例中1例(11.1%)であり, いずれも150mg群 ⑪[点滴静注・オートドーズ] クロウン病 [*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。*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(病変が回腸に局限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)。*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] ⑫[点滴静注] 国際共同第Ⅲ相臨床試験(M16-006試験): 中等症から重症の活動性クロウン病患者を対象とし, プラセボ, 本剤600mg又は1,200mgを0週, 4週及び8週に静注した導入療法試験を実施。生物製剤(インフリキシマブ, アダリマブ, セルトリズマブ ペゴール, ナタリズマブ, ベドリズマブ又はウステキスマブ)の治療で効果不十分又は不耐容の患者及び既存治療(アミノサリチル酸製剤, コルチコステロイド又は免疫調節剤)で効果不十分又は不耐容の患者を対象とした ⑬12週時の臨床的寛解*1及び内視鏡的改善*2が得られた被験者の割合を次表に示す。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について, いずれも本剤600mg群のPASI90群に対する統計学的有意差が示され, 優越性が検証された(P < 0.001)

	プラセボ	本剤600mg	
全体集団	臨床的寛解*1	21.7% (38/175例)	43.5%* (146/336例)

4 リサン

	内視鏡的改善*2	12.0% (21/175例)	40.3%* (135/336例)
日本人集団	臨床的寛解*1	18.8% (3/16例)	67.9% (19/28例)
	内視鏡的改善*2	6.3% (1/16例)	35.7% (10/28例)

達成割合は、COVID-19関連の欠測を多重代入法で補完する規定を組み込んだノンレスポonder補完法で補完しRubin's ruleを用いて算出。達成した被験者例数は達成割合と評価人数により算出。*：多重性調整下で本剤とプラセボの比較において統計学的に有意(p<0.001)

①本試験では本剤600mg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た。主な副作用は、本剤600mg群では疲労が373例中12例(3.2%)上気道感染が373例中11例(2.9%)、頭痛が373例中8例(2.1%)等。また、本剤600mgの最終投与から7週間後に一過性の急激な肝機能検査値異常を発現した症例が1例認められた ②国際共同第Ⅲ相臨床試験(M16-000試験Sub-study1) ③中等症から重症の活動性クローン病患者を対象とした本剤の導入療法試験から移行した被験者を対象とし、プラセボ、本剤180mg又は360mgを8週ごとに皮下注した維持療法試験を実施(1)導入療法試験で本剤静注により臨床的改善*3が得られた被験者における、本試験52週時の臨床的寛解*1及び内視鏡的改善*2が得られた被験者の割合を次表に示す。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について、いずれも本剤360mg群のプラセボ群に対する統計学的有意差が示され、優越性が検証された(P≤0.01)

		プラセボ	本剤600mg
全体集団	臨床的寛解*1	39.6% (65/164例)	51.8%*1 (73/141例)
	内視鏡的改善*2	22.0% (36/164例)	46.5%*2 (66/141例)
日本人集団	臨床的寛解*1	50.0% (7/14例)	60.0% (6/10例)
	内視鏡的改善*2	35.7% (5/14例)	50.0% (5/10例)

達成割合は、COVID-19関連の欠測を多重代入法で補完する規定を組み込んだノンレスポonder補完法で補完しRubin's ruleを用いて算出。達成した被験者例数は達成割合と評価人数により算出。*1：多重性調整下で本剤とプラセボの比較において統計学的に有意(p≤0.01)。*2：多重性調整下で本剤とプラセボの比較において統計学的に有意(p<0.001)

(2)本試験では本剤360mg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た。主な副作用は、本剤360mg群では上気道感染が163例中9例(5.5%)、注射部位反応が163例中7例(4.3%)、関節痛が163例中4例(2.5%)等 ④非盲検下でのレスキュー治療：投与16週時以降、症状の活動性の亢進及び客観的な炎症マーカーの確認に基づき、効果の減弱が認められた被験者は、非盲検下での本剤によるレスキュー治療(1,200mgを静注後、360mgを8週ごとに皮下注)を行った (1)360mg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*1及び内視鏡的改善*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)。また、投与52週時に臨床的改善*3が得られた割合は56.7% (17/30例) (2)本剤360mg群で、本剤1,200mg静注によるレスキュー治療を受けた被験者33例中1例(3.0%)に副作用が認められた(インフルエンザ、痒痒症)。本剤1,200mgを静注後、360mgを8週ごとに皮下注された被験者28例中6例(21.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位紅斑が28例中2例(7.1%) 【薬効薬理】

①作用機序：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 ②in vitro中和作用 ③ヒトびまん性大細胞型リンパ腫由来ヒトBリンパ芽球細胞株において、STAT3のIL-23依存的リン酸化を阻害 ④マウス脾細胞において、ヒトIL-23刺激によるIL-17の産生誘導を抑制 ⑤in vivo中和作用：ヒトIL-23により誘導されるマウス耳介炎症モデルにおいて、耳介の腫脹及び耳組織中のIL-17及びIL-22の産生を抑制

(性状) リサンキズマブ(遺伝子組換え)は、遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-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本で構成される糖蛋白質である。分子量：約149,000

(備考) 再審査期間中(シリンジ・ペンについて2019年3月26日から8年。点滴静注・オートドージャーについて2022年9月26日から6年)