スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL
に関する資料

本資料中に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアッヴィ合同会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することは出来ません。

アッヴィ合同会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については，平成 13 年 6 月 21 日付け医薬審発第 899 号医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別紙 2 の 5（1）に作成要領が示されているが，その中の「当該内容が第 2 部（5）に記載できる場合は，第 1 部において提出を省略することができる。」との記述を基に，当該内容（1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯）を主に第 2 部（5）（臨床に関する概括評価）に記載した。第 2 部（5）での当該内容の記載場所を表 1.5-1 に示す。

表 1.5-1. 第 1 部（5）に関する内容の第 2 部での記載場所

第 1 部 (5) に記載すべき内容	第 2 部 (5) での記載場所
起原又は発見の経緯，開発の経緯，治験相談，申請に至った経緯，開発計画	2.5.1 製品開発の根拠
本剤の有効性及び安全性	2.5.4 有効性の概括評価 2.5.5 安全性の概括評価
本剤の有効性及び安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論
非臨床試験成績	2.4 非臨床試験の概括評価 2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

リサンキズマブは，ヒトのサイトカイン IL-23 の p19 サブユニットに対するヒト化免疫グロブリン（Ig）G1 モノクローナル抗体（mAB）であり，IL-23 に対して拮抗的阻害作用を示す。

本剤の臨床開発は，[redacted]社により 20[redacted] 年から開発され，2016 年に海外本社である [redacted] 社と Abbvie 社との契約に基づき，日本においても[redacted]株式会社からアッヴィ合同会社にリサンキズマブの開発権が移譲された。本邦では，アッヴィ合同会社及び[redacted]株式会社が分担して臨床試験を実施している。

本剤は，2018 年 4 月に米国及び欧州で尋常性乾癬の治療薬として承認申請し，現在，審査中である。

本申請での開発経緯を表 1.5-2 に示す。

表 1.5-2. 開発の経緯

試験の相	試験番号	評価/参考資料	国内/海外試験	日本人を含む試験 (Yes/No)	対象患者	治験依頼者	実施期間						
							2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
第 I 相	M16-513 (1311.16)	評価	国内	Yes	健康成人	[redacted]				8 月←		→6 月	
	1311.1	参考	海外	No	健康成人	--	4 月←		→5 月				
	M16-007 (1311.36)	参考	海外	No	健康成人	--					9 月←	→9 月	
第 II 相	1311.2	参考	海外	No	尋常性乾癬	--			2 月←	→7 月			
	M16-002 (1311.5)	評価	海外	Yes	関節症性乾癬	[redacted]					5 月←	→8 月	
第 II/III 相	M16-004 (1311.38)	評価	国内	Yes	尋常性乾癬	[redacted]					12 月←		
第 III 相	M16-008 (1311.3)	評価	海外	Yes	尋常性乾癬	[redacted]					2 月←	→9 月	
	M15-992 (1311.4)	評価	海外	Yes	尋常性乾癬	[redacted]					3 月←		
	M15-995 (1311.28)	参考	海外	No	尋常性乾癬	--					3 月←	→9 月	
	M16-010 (1311.30)	参考	海外	No	尋常性乾癬	--					3 月←	→8 月	

試験の相	試験番号	評価/参考資料	国内/海外試験	日本人を含む試験(Yes/No)	対象患者	治験依頼者	実施期間						
							2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
	M15-997 (1311.31)	参考	海外	Yes	尋常性乾癬	AbbVie						2月←	
	M15-988 (1311.39)	評価	国内	Yes	膿疱性乾癬, 乾癬性紅皮症	AbbVie						1月←	

AbbVie：アッヴィ合同会社, [redacted]：[redacted]株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況等

本剤は，2018 年 4 月に米国及び欧州で尋常性乾癬の治療薬として承認申請し，現在，審査中である。

1.6.2 海外における添付文書

1.6.2.1 米国における添付文書

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use SKYRIZI safely and effectively. See full prescribing information for SKYRIZI.

SKYRIZI™ (risankizumab-rzaa) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2019

INDICATIONS AND USAGE

SKYRIZI is an interleukin-23 antagonist indicated for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy or phototherapy. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 150 mg (two 75 mg injections) administered by subcutaneous injection at Week 0, Week 4 and every 12 weeks thereafter. (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Injection: 75 mg/0.83 mL in each single-dose prefilled syringe. (3)

CONTRAINDICATIONS

- None (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Infections: SKYRIZI may increase the risk of infection. Instruct patients to seek medical advice if signs or symptoms of clinically important infection occur. If such an infection develops, do not administer SKYRIZI until the infection resolves. (5.1)
- Tuberculosis (TB): Evaluate for TB prior to initiating treatment with SKYRIZI. (5.1)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (≥ 1%) are upper respiratory infections, headache, fatigue, injection site reactions, and tinea infections. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact AbbVie Inc. at 1-800-633-9110 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

Avoid use of live vaccines in patients treated with SKYRIZI. (7.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 4/2019

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Dosage
2.2 Tuberculosis Assessment Prior to Initiation of SKYRIZI
2.3 Important Administration Instructions
2.4 Preparation for Use of SKYRIZI Prefilled Syringes
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Infections
5.2 Pre-treatment Evaluation for Tuberculosis
5.3 Immunizations
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Immunogenicity
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Live Vaccinations
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage and Handling
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

SKYRIZI™ is indicated for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy or phototherapy.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage

The recommended dose is 150 mg (two 75 mg injections) administered by subcutaneous injection at Week 0, Week 4, and every 12 weeks thereafter.

2.2 Tuberculosis Assessment Prior to Initiation of SKYRIZI

Evaluate patients for tuberculosis (TB) infection prior to initiating treatment with SKYRIZI *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

2.3 Important Administration Instructions

Administer SKYRIZI subcutaneously. Inject two separate 75 mg single-dose prefilled syringes for the full 150 mg dose. Discard prefilled syringes after use. Do not reuse.

For each dose, administer the injections at different anatomic locations (such as thighs or abdomen), and not into areas where the skin is tender, bruised, erythematous, indurated or affected by psoriasis. Administration of SKYRIZI in the upper, outer arm may only be performed by a healthcare professional or caregiver.

If a dose is missed, administer the dose as soon as possible. Thereafter, resume dosing at the regular scheduled time.

SKYRIZI is intended for use under the guidance and supervision of a healthcare professional. Patients may self-inject SKYRIZI after training in subcutaneous injection technique. Provide proper training to patients and/or caregivers on the subcutaneous injection technique of SKYRIZI. Instruct the patient that two separate 75 mg single-dose injections are required to achieve the 150 mg dose.

The SKYRIZI "Instructions for Use" contains more detailed instructions on the preparation and administration of SKYRIZI *[see Instructions for Use]*. Instruct the patient to read the Instructions for Use before administration.

2.4 Preparation for Use of SKYRIZI Prefilled Syringes

Before injecting, patients may remove the carton from the refrigerator and allow to reach room temperature out of direct sunlight (15 to 30 minutes) without removing the prefilled syringes from the carton.

Visually inspect SKYRIZI for particulate matter and discoloration prior to administration. SKYRIZI is a colorless to slightly yellow and clear to slightly opalescent solution. It may contain a few translucent to white particles. Do not use if the solution contains large particles or is cloudy or discolored.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 75 mg/0.83 mL solution in each single-dose prefilled syringe. SKYRIZI is a colorless to slightly yellow and clear to slightly opalescent solution.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Infections

SKYRIZI may increase the risk of infections. In clinical studies, infections occurred in 22.1% of the SKYRIZI group compared to 14.7% of the placebo group through 16 weeks of treatment. Upper respiratory tract infections and tinea infections occurred more frequently in the SKYRIZI group than in the placebo group. Subjects with known chronic or acute infections were not enrolled in clinical studies *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

The rate of serious infections for the SKYRIZI group and the placebo group was $\leq 0.4\%$. Treatment with SKYRIZI should not be initiated in patients with any clinically important active infection until the infection resolves or is adequately treated.

In patients with a chronic infection or a history of recurrent infection, consider the risks and benefits prior to prescribing SKYRIZI. Instruct patients to seek medical advice if signs or symptoms of clinically important infection occur. If a patient develops such an infection or is not responding to standard therapy, monitor the patient closely and do not administer SKYRIZI until the infection resolves.

5.2 Pre-treatment Evaluation for Tuberculosis

Evaluate patients for tuberculosis (TB) infection prior to initiating treatment with SKYRIZI. Across the Phase 3 psoriasis clinical studies, of the 72 subjects with latent TB who were concurrently treated with SKYRIZI and appropriate TB prophylaxis during the studies, none developed active TB during the mean follow-up of 61 weeks on SKYRIZI. Two subjects taking isoniazid for treatment of latent TB discontinued treatment due to liver injury. Of the 31 subjects from the IMMHANCE study with latent TB who did not receive prophylaxis during the study, none developed active TB during the mean follow-up of 55 weeks on SKYRIZI. Consider anti-TB therapy prior to initiating SKYRIZI in patients with a past history of latent or active TB in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed. Monitor patients for signs and symptoms of active TB during and after SKYRIZI treatment. Do not administer SKYRIZI to patients with active TB.

5.3 Immunizations

Prior to initiating therapy with SKYRIZI, consider completion of all age appropriate immunizations according to current immunization guidelines. Avoid use of live vaccines in patients treated with SKYRIZI. No data are available on the response to live or inactive vaccines.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of labeling:

- Infections *[see Warnings and Precautions (5.1)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse drug reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

A total of 2234 subjects were treated with SKYRIZI in clinical development studies in plaque psoriasis. Of these, 1208 subjects with psoriasis were exposed to SKYRIZI for at least one year.

Data from placebo- and active-controlled studies were pooled to evaluate the safety of SKYRIZI for up to 16 weeks. In total, 1306 subjects were evaluated in the SKYRIZI 150 mg group.

Table 1 summarizes the adverse drug reactions that occurred at a rate of at least 1% and at a higher rate in the SKYRIZI group than the placebo group during the 16-week controlled period of pooled clinical studies.

Table 1. Adverse Drug Reactions Occurring in ≥ 1% of Subjects on SKYRIZI through Week 16

Adverse Drug Reactions	SKYRIZI N = 1306 n (%)	Placebo N = 300 n (%)
Upper respiratory infections[a]	170 (13.0)	29 (9.7)
Headache[b]	46 (3.5)	6 (2.0)
Fatigue[c]	33 (2.5)	3 (1.0)
Injection site reactions[d]	19 (1.5)	3 (1.0)
Tinea infections[e]	14 (1.1)	1 (0.3)

[a] Includes: respiratory tract infection (viral, bacterial or unspecified), sinusitis (including acute), rhinitis, nasopharyngitis, pharyngitis (including viral), tonsillitis
[b] Includes: headache, tension headache, sinus headache, cervicogenic headache
[c] Includes: fatigue, asthenia
[d] Includes: injection site bruising, erythema, extravasation, hematoma, hemorrhage, infection, inflammation, irritation, pain, pruritus, reaction, swelling, warmth
[e] Includes: tinea pedis, tinea cruris, body tinea, tinea versicolor, tinea manuum, tinea infection

Adverse drug reactions that occurred in < 1% but > 0.1% of subjects in the SKYRIZI group and at a higher rate than in the placebo group through Week 16 were folliculitis and urticaria.

Specific Adverse Drug Reactions

Infections

In the first 16 weeks, infections occurred in 22.1% of the SKYRIZI group (90.8 events per 100 subject-years) compared to 14.7% of the placebo group (56.5 events per 100 subject-years) and did not lead to discontinuation of SKYRIZI. The rates of serious infections for the SKYRIZI group and the placebo group were ≤0.4%. Serious infections in the SKYRIZI group included cellulitis, osteomyelitis, sepsis and herpes zoster. In ULTIMMA-1 and ULTIMMA-2, through Week 52, the rate of infections (73.9 events per 100 subject-years) was similar to the rate observed during the first 16 weeks of treatment.

Safety through Week 52

Through Week 52, no new adverse reactions were identified and the rates of the adverse reactions were similar to those observed during the first 16 weeks of treatment. During this period, serious infections that led to study discontinuation included pneumonia.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other products, including other risankizumab products, may be misleading.

By Week 52, approximately 24% (263/1079) of subjects treated with SKYRIZI at the recommended dose developed antibodies to risankizumab-rzaa. Of the subjects who developed antibodies to risankizumab-rzaa, approximately 57% (14% of all subjects treated with SKYRIZI) had antibodies that were classified as neutralizing. Higher antibody titers in approximately 1% of subjects treated with SKYRIZI were associated with lower risankizumab-rzaa concentrations and reduced clinical response.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Live Vaccinations

Avoid use of live vaccines in patients treated with SKYRIZI *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Limited available data with SKYRIZI use in pregnant women are insufficient to evaluate a drug associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcome. Human

IgG is known to cross the placental barrier; therefore, SKYRIZI may be transmitted from the mother to the developing fetus.

In an enhanced pre- and post-natal developmental toxicity study, pregnant cynomolgus monkeys were administered subcutaneous doses of 5 and 50 mg/kg risankizumab-rzaa once weekly during the period of organogenesis up to parturition. At the 50 mg/kg dose [20 times the maximum recommended human dose (MRHD); 2.5 mg/kg based on administration of a 150 mg dose to a 60 kg individual], increased fetal/infant loss was noted in pregnant monkeys *(see Data)*. 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 estimated 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.

Data

Animal Data

An enhanced pre- and post-natal developmental toxicity study was conducted in cynomolgus monkeys. Pregnant cynomolgus monkeys were administered weekly subcutaneous doses of risankizumab-rzaa of 5 or 50 mg/kg from gestation day 20 to parturition and the cynomolgus monkeys (mother and infants) were monitored for 6 months after delivery. No maternal toxicity was noted in this study. There were no treatment-related effects on growth and development, malformations, developmental immunotoxicology or neurobehavioral development. However, a dose-dependent increase in fetal/infant loss was noted in the risankizumab-rzaa-treated groups (32% and 43% in the 5 mg/kg and 50 mg/kg groups, respectively) compared to the vehicle control group (19%). The increased fetal/infant loss in the 50 mg/kg group was considered to be related to risankizumab-rzaa treatment. The no observed adverse effect level (NOAEL) for maternal toxicity was identified as 50 mg/kg (20 times the MRHD, based on mg/kg comparison) and the NOAEL for developmental toxicity was identified as 5 mg/kg (2 times the MRHD, based on mg/kg comparison). In the infants, mean serum concentrations increased in a dose-dependent manner and were approximately 17-86% of the respective maternal concentrations. Following delivery, most adult female cynomolgus monkeys and all infants from the risankizumab-rzaa-treated groups had measurable serum concentrations of risankizumab-rzaa up to 91 days postpartum. Serum concentrations were below detectable levels at 180 days postpartum.

8.2 Lactation

Risk Summary

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. Maternal IgG is known to be present in human milk. 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.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of SKYRIZI in pediatric patients less than 18 years of age have not yet been established.

8.5 Geriatric Use

Of the 2234 subjects with plaque psoriasis exposed to SKYRIZI, 243 subjects were 65 years or older and 24 subjects were 75 years or older. No overall differences in risankizumab-rzaa exposure, safety or effectiveness were observed between older and younger subjects who received SKYRIZI. However, the number of subjects aged 65 years and older was not sufficient to determine whether they respond differently from younger subjects.

10 OVERDOSAGE

In the event of overdosage, monitor the patient for any signs or symptoms of adverse reactions and administer appropriate symptomatic treatment immediately.

11 DESCRIPTION

Risankizumab-rzaa, an interleukin-23 antagonist, is a humanized immunoglobulin G1 (IgG1) monoclonal antibody. Risankizumab-rzaa is produced in a mammalian cell line using recombinant DNA technology.

SKYRIZI (risankizumab-rzaa) injection is a sterile, preservative-free, colorless to slightly yellow, and clear to slightly opalescent solution for subcutaneous use.

Each prefilled syringe delivers 0.83 mL containing 75 mg risankizumab-rzaa, disodium succinate hexahydrate (0.88 mg), polysorbate 20 (0.17 mg), sorbitol (34 mg), succinic acid (0.049 mg), and Water for Injection, USP.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Risankizumab-rzaa is a humanized immunoglobulin G1 (IgG1) monoclonal antibody that selectively binds to the p19 subunit of human interleukin 23 (IL-23) cytokine and inhibits its interaction with the IL-23 receptor. IL-23 is a naturally occurring cytokine that is involved in inflammatory and immune responses.

Risankizumab-rzaa inhibits the release of pro-inflammatory cytokines and chemokines.

12.2 Pharmacodynamics

No formal pharmacodynamics studies have been conducted with risankizumab-rzaa.

12.3 Pharmacokinetics

Risankizumab-rzaa plasma concentrations increased dose-proportionally from 90 to 180 mg and from 18 to 300 mg (0.6 to 1.2 and 0.12 to 2.0 times the approved recommended dosage)

following subcutaneous administration in subjects with plaque psoriasis and healthy volunteers, respectively. Steady-state concentrations were achieved by Week 16 following subcutaneous administration of risankizumab-rzaa at Weeks 0, 4, and every 12 weeks thereafter. At the 150 mg dose, the estimated steady-state peak concentration (C_{max}) and trough concentration (C_{trough}) were approximately 12 mcg/mL and 2 mcg/mL, respectively.

Absorption

The absolute bioavailability of risankizumab-rzaa was estimated to be 89% following subcutaneous injection. C_{max} was reached by 3-14 days.

Distribution

The estimated steady-state volume of distribution (inter-subject CV%) was 11.2 L (34%) in subjects with plaque psoriasis.

Elimination

The estimated systemic clearance (inter-subject CV%) was 0.31 L/day (24%) and terminal elimination half-life was approximately 28 days in subjects with plaque psoriasis.

Metabolism

The metabolic pathway of risankizumab-rzaa has not been characterized. As a humanized IgG1 monoclonal antibody, risankizumab-rzaa is expected to be degraded into small peptides and amino acids via catabolic pathways in a manner similar to endogenous IgG.

Specific Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of risankizumab-rzaa were observed based on age (≥18 years). No specific studies have been conducted to determine the effect of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of risankizumab-rzaa.

Body Weight

Risankizumab-rzaa clearance and volume of distribution increase and plasma concentrations decrease as body weight increases; however, no dose adjustment is recommended based on body weight.

Drug Interaction Studies

Cytochrome P450 Substrates

No clinically significant changes in exposure of caffeine (CYP1A2 substrate), warfarin (CYP2C9 substrate), omeprazole (CYP2C19 substrate), metoprolol (CYP2D6 substrate), or midazolam (CYP3A substrate) were observed when used concomitantly with risankizumab-rzaa 150 mg administered subcutaneously at Weeks 0, 4, 8 and 12 (more frequent than the approved recommended dosing frequency) in subjects with plaque psoriasis.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity and mutagenicity studies have not been conducted with SKYRIZI.

No effects on male fertility parameters were observed in sexually mature male cynomolgus monkeys subcutaneously treated with 50 mg/kg risankizumab-rzaa (at 20 times the clinical exposure at the MRHD, based on mg/kg comparison) once weekly for 26 weeks.

14 CLINICAL STUDIES

Four multicenter, randomized, double-blind studies [ULTIMMA-1 (NCT02684370), ULTIMMA-2 (NCT02684357), IMMHANCE (NCT02672852), and IMMVENT (NCT02694523)] enrolled 2109 subjects 18 years of age and older with moderate to severe plaque psoriasis who had a body surface area (BSA) involvement of ≥10%, a static Physician's Global Assessment (sPGA) score of ≥3 ("moderate") in the overall assessment (plaque thickness/induration, erythema, and scaling) of psoriasis on a severity scale of 0 to 4, and a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score ≥12.

Overall, subjects had a median baseline PASI score of 17.8 and a median BSA of 20.0%. Baseline sPGA score was 4 ("severe") in 19% of subjects. A total of 10% of study subjects had a history of diagnosed psoriatic arthritis.

Across all studies, 38% of subjects had received prior phototherapy, 48% had received prior non-biologic systemic therapy, and 42% had received prior biologic therapy for the treatment of psoriasis.

ULTIMMA-1 and ULTIMMA-2

In ULTIMMA-1 and ULTIMMA-2, 997 subjects were enrolled (including 598 subjects randomized to the SKYRIZI 150 mg group, 200 subjects randomized to the placebo group, and 199 to the biologic active control group). Subjects received treatment at Weeks 0, 4, and every 12 weeks thereafter.

Both studies assessed the responses at Week 16 compared to placebo for the two co-primary endpoints:

- the proportion of subjects who achieved an sPGA score of 0 ("clear") or 1 ("almost clear")
- the proportion of subjects who achieved at least a 90% reduction from baseline PASI (PASI 90)

Secondary endpoints included the proportion of subjects who achieved PASI 100, sPGA 0, and PSS 0 at Week 16.

The results are presented in Table 2.

Table 2. Efficacy Results at Week 16 in Adults with Plaque Psoriasis in ULTIMMA-1 and ULTIMMA-2

	ULTIMMA-1		ULTIMMA-2	
	SKYRIZI (N=304) n (%)	**Placebo (N=102) n (%)**	**SKYRIZI (N=294) n (%)**	**Placebo (N=98) n (%)**
sPGA 0 or 1 ("clear or	267 (88)	8 (8)	246 (84)	5 (5)

almost clear")[a]				
PASI 90[a]	229 (75)	5 (5)	220 (75)	2 (2)
sPGA 0 ("clear")	112 (37)	2 (2)	150 (51)	3 (3)
PASI 100	109 (36)	0 (0)	149 (51)	2 (2)
[a] Co-primary endpoints				

Examination of age, gender, race, body weight, baseline PASI score and previous treatment with systemic or biologic agents did not identify differences in response to SKYRIZI among these subgroups at Week 16.

In ULTIMMA-1 and ULTIMMA-2 at Week 52, subjects receiving SKYRIZI achieved sPGA 0 (58% and 60%, respectively), PASI 90 (82% and 81%, respectively), and PASI 100 (56% and 60%, respectively).

Patient Reported Outcomes

Improvements in signs and symptoms related to pain, redness, itching and burning at Week 16 compared to placebo were observed in both studies as assessed by the Psoriasis Symptom Scale (PSS). In ULTIMMA-1 and ULTIMMA-2, about 30% of the subjects who received SKYRIZI achieved PSS 0 ("none") at Week 16 compared to 1% of the subjects who received placebo.

IMMHANCE

IMMHANCE enrolled 507 subjects (407 randomized to SKYRIZI 150 mg and 100 to placebo). Subjects received treatment at Weeks 0, 4, and every 12 weeks thereafter.

At Week 16, SKYRIZI was superior to placebo on the co-primary endpoints of sPGA 0 or 1 (84% SKYRIZI and 7% placebo) and PASI 90 (73% SKYRIZI and 2% placebo). The respective response rates for SKYRIZI and placebo at Week 16 were: sPGA 0 (46% SKYRIZI and 1% placebo); PASI 100 (47% SKYRIZI and 1% placebo); and PASI 75 (89% SKYRIZI and 8% placebo).

Maintenance and Durability of Response

In ULTIMMA-1 and ULTIMMA-2, among the subjects who received SKYRIZI and had PASI 100 at Week 16, 80% (206/258) of the subjects who continued on SKYRIZI had PASI 100 at Week 52. For PASI 90 responders at Week 16, 88% (398/450) of the subjects had PASI 90 at Week 52.

In IMMHANCE, subjects who were originally on SKYRIZI and had sPGA 0 or 1 at Week 28 were re-randomized to continue SKYRIZI every 12 weeks or withdrawal of therapy. At Week 52, 87% (97/111) of the subjects re-randomized to continue treatment with SKYRIZI had sPGA 0 or 1 compared to 61% (138/225) who were re-randomized to withdrawal of SKYRIZI.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

SKYRIZI (risankizumab-rzaa) injection is a sterile, preservative-free, colorless to slightly yellow and clear to slightly opalescent solution. The product is supplied in a 1 mL glass syringe with a fixed 29 gauge ½ inch needle with needle guard.

- NDC 0074-2042-02: one carton containing two prefilled syringes and two alcohol pads

16.2 Storage and Handling

- Store in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46° F).
- Do not freeze.
- Do not shake.
- Keep the prefilled syringes in the outer carton to protect from light.
- Not made with natural rubber latex.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient and/or caregiver to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide and Instructions for Use) before starting SKYRIZI therapy and to reread the Medication Guide each time the prescription is renewed. Advise patients of the potential benefits and risks of SKYRIZI.

Infections

Inform patients that SKYRIZI may lower the ability of their immune system to fight infections. Instruct patients of the importance of communicating any history of infections to the healthcare provider and contacting their healthcare provider if they develop any symptoms of an infection *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Administration Instruction

Instruct patients or caregivers to perform the first self-injected dose under the supervision and guidance of a qualified healthcare professional for training in preparation and administration of SKYRIZI, including choosing anatomical sites for administration, and proper subcutaneous injection technique *[see Instructions for Use]*.

Instruct patients or caregivers to administer two 75 mg single-dose syringes to achieve the 150 mg dose of SKYRIZI *[see Instructions for Use]*.

Instruct patients or caregivers in the technique of needle and syringe disposal *[see Instructions for Use]*.

Manufactured by:
AbbVie Inc.
North Chicago, IL
60064, USA

US License Number 1889
© 2019 AbbVie Inc.
20059380 04/2019

Medication Guide
SKYRIZI™ (sky-RIZZ-ee)
(risankizumab-rzaa)
injection, for subcutaneous use

What is the most important information I should know about SKYRIZI?
SKYRIZI may cause serious side effects, including:
Infections. SKYRIZI may lower the ability of your immune system to fight infections and may increase your risk of infections. Your healthcare provider should check you for infections and tuberculosis (TB) before starting treatment with SKYRIZI and may treat you for TB before you begin treatment with SKYRIZI if you have a history of TB or have active TB. Your healthcare provider should watch you closely for signs and symptoms of TB during and after treatment with SKYRIZI. Tell your healthcare provider right away if you have an infection or have symptoms of an infection, including:

- fever, sweats, or chills
- cough
- shortness of breath
- blood in your mucus (phlegm)
- muscle aches
- warm, red, or painful skin or sores on your body different from your psoriasis
- weight loss
- diarrhea or stomach pain
- burning when you urinate or urinating more often than normal

See **"What are the possible side effects of SKYRIZI?"** for more information about side effects.

What is SKYRIZI?
SKYRIZI is a prescription medicine used to treat adults with moderate to severe plaque psoriasis who may benefit from taking injections or pills (systemic therapy) or treatment using ultraviolet or UV light (phototherapy).
It is not known if SKYRIZI is safe and effective in children under 18 years of age.

Before using SKYRIZI, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have any of the conditions or symptoms listed in the section **"What is the most important information I should know about SKYRIZI?"**
- have an infection that does not go away or that keeps coming back.
- have TB or have been in close contact with someone with TB.
- have recently received or are scheduled to receive an immunization (vaccine). You should avoid receiving live vaccines during treatment with SKYRIZI.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if SKYRIZI can harm your unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if SKYRIZI passes into your breast milk.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How should I use SKYRIZI?
See the detailed "Instructions for Use" that comes with SKYRIZI for information on how to prepare and inject a dose of SKYRIZI, and how to properly throw away (dispose of) used SKYRIZI prefilled syringes.

- Use SKYRIZI exactly as your healthcare provider tells you to use it.
- If you miss your SKYRIZI dose, inject a dose as soon as you remember. Then, take your next dose at your regular scheduled time. Call your healthcare provider if you are not sure what to do.
- If you inject more SKYRIZI than prescribed, call your healthcare provider right away.

What are the possible side effects of SKYRIZI?
SKYRIZI may cause serious side effects. See "What is the most important information I should know about SKYRIZI?"
The most common side effects of SKYRIZI include:

- upper respiratory infections
- feeling tired
- fungal skin infection
- injection site reactions
- headache

These are not all of the possible side effects of SKYRIZI. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store SKYRIZI?

- Store SKYRIZI in the refrigerator between 36°F to 46°F (2°C to 8°C).
- Do not freeze SKYRIZI.
- Do not shake SKYRIZI.

- Keep SKYRIZI in the original carton to protect it from light.
- SKYRIZI is not made with natural rubber latex.

Keep SKYRIZI and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of SKYRIZI

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use SKYRIZI for a condition for which it was not prescribed. Do not give SKYRIZI to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about SKYRIZI that is written for health professionals.

What are the ingredients in SKYRIZI?

Active ingredient: risankizumab-rzaa

Inactive ingredients: disodium succinate hexahydrate, polysorbate 20, sorbitol, succinic acid, and Water for Injection, USP.

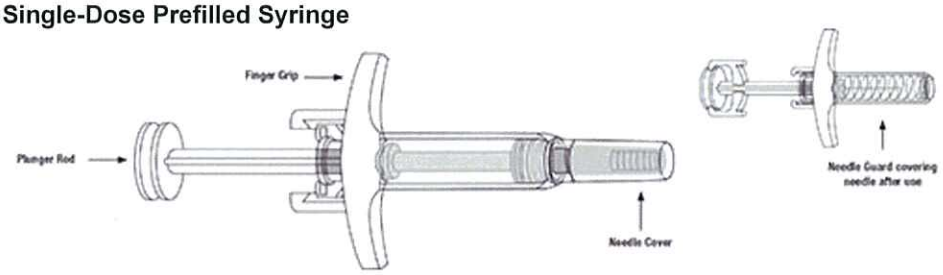
Manufactured by: AbbVie Inc., North Chicago, IL 60064, U.S.A.
US License Number 1889
© 2019 AbbVie Inc.
For more information, call 1-866-SKYRIZI (1-866-759-7494) or go to www.SKYRIZI.com.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: 04/2019
20059378

Instructions for Use
SKYRIZI™ (sky-RIZZ-ee)
(risankizumab-rzaa)
injection, for subcutaneous use

Refer to the **Medication Guide** for product information.

SKYRIZI Single-Dose Prefilled Syringe



IMPORTANT INFORMATION:

- Keep SKYRIZI in the original carton to protect from light until time to use.
- The liquid should look clear to slightly yellow and may contain tiny white or clear particles.
- **DO NOT** use SKYRIZI if the liquid is **cloudy** or contains **flakes** or **large particles**.
- **DO NOT** use SKYRIZI if the **expiration date (EXP:)** shown on the carton and prefilled syringe has passed.
- **DO NOT** use SKYRIZI if the liquid has been **frozen** (even if thawed).
- **DO NOT** shake the syringe.
- **DO NOT** use SKYRIZI if the syringe has been **dropped or damaged**.
- **DO NOT** use SKYRIZI if the syringe tray seal is **broken or missing**. **Return product to the pharmacy**.
- **DO NOT** remove the needle cover until right before giving the injections.

Keep SKYRIZI and all medicines out of the reach of children.

Please Read Complete Instructions For Use Before Using SKYRIZI Syringe

BEFORE INJECTING:

- **Receive** training on how to inject SKYRIZI before giving injections. Call your healthcare provider or **(866) SKYRIZI or (866) 759-7494** if you need help.
- **Mark your calendar** ahead of time to remember when to take SKYRIZI.
- **Leave** the carton at room temperature and out of direct sunlight for **15 to 30 minutes** to warm.
  - **DO NOT** remove the syringes from the carton while allowing SKYRIZI to reach room temperature.
  - **DO NOT** warm SKYRIZI in any other way (for example, **DO NOT** warm it in a microwave or in hot water).

IMPORTANT INFORMATION:

- The liquid should look clear to slightly yellow and may contain tiny white or clear particles.
- **DO NOT** use SKYRIZI if the liquid is **cloudy** or contains **flakes** or **large particles**.
- **DO NOT** use SKYRIZI if the **expiration date (EXP:)** shown on the carton and prefilled syringe has passed.

- **DO NOT** use SKYRIZI if the syringe has been **dropped or damaged**.
- **DO NOT** use SKYRIZI if the syringe tray seal is **broken or missing**. **Return product to the pharmacy**.

STORAGE INFORMATION:
- Store SKYRIZI in your refrigerator between **36° F to 46°F** (2° to 8°C).
- Keep SKYRIZI in the original carton to protect from light until time to use.
- **DO NOT** use if liquid has been frozen (even if thawed).

Keep SKYRIZI and all medicines out of the reach of children.

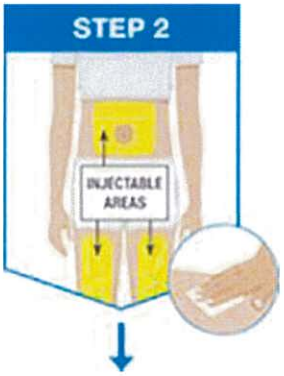
Call your healthcare provider or **(866) SKYRIZI or (866) 759-7494** if you need help or do not know how to proceed.



Gather the supplies for the injections and place the following on a clean, flat surface:
- **2 prefilled syringes** and **2 alcohol swabs (included)**
- **2 cotton balls** or gauze pads (not included)
- **FDA-cleared sharps disposal container** (not included)

Wash and dry your hands.
Start with one prefilled syringe for first injection.

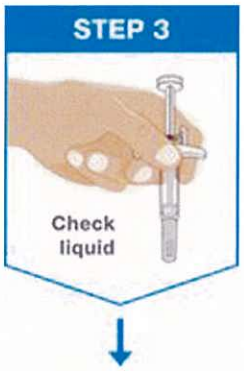
1 Full Dose = +
For a full dose, 2 injections are required, one after the other.



Pick from the 3 injectable areas:
- Front of **left thigh** or **right thigh**
- Your **abdomen** (belly) at least 2 inches from your navel (belly button)

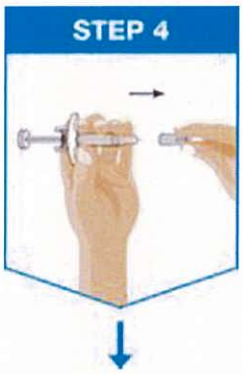
When using 2nd syringe: Pick an injection site **at least 1 inch away** from 1st site. **DO NOT inject into the same site.**

Wipe the injection site in a circular motion with the alcohol swab (before **both injections**)
- **DO NOT** touch or blow on the injection site after it is cleaned. Allow the skin to dry before injecting.
- **DO NOT** inject through clothes.
- **DO NOT** inject into skin that is sore, bruised, red, hard, scarred, or has stretch marks, or into areas affected by psoriasis.



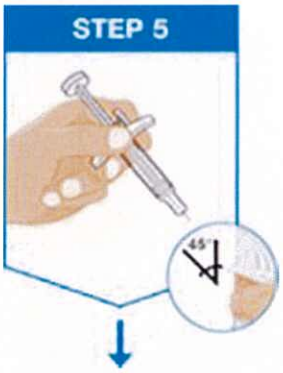
Hold the prefilled syringe with covered needle facing down, as shown.
Check the liquid in the prefilled syringe.

- It is normal to see one or more bubbles in the window.
- The liquid should look clear to slightly yellow and may contain tiny white or clear particles.
- **DO NOT** use the prefilled syringe if liquid is **cloudy** or contains **flakes** or **large particles**.

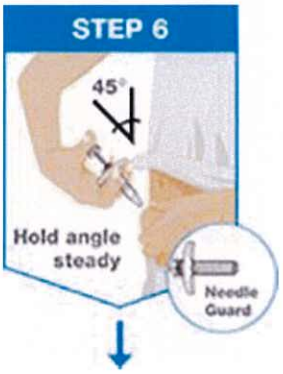


Remove the needle cover.

- Hold the syringe in one hand.
- With the other hand, gently pull the needle cover straight off.
- You may see a drop of liquid at the end of the needle. This is normal.
- Throw away the needle cover.
- **DO NOT** touch the needle with your fingers or let the needle touch anything.



Hold the body of the prefilled syringe in one hand between the thumb and index fingers.
Gently pinch the area of cleaned skin with your other hand and hold it firmly.
Insert the needle into the skin at about a **45-degree angle** using a quick, short movement. Hold angle steady.



Slowly push the plunger rod all the way in until all of the liquid is injected, and the syringe is empty.
Pull the needle out of the skin while keeping the syringe at the same angle.
Release the plunger rod and allow the prefilled syringe to move up until the entire needle is covered by the needle guard.
The prefilled syringe needle guard will not activate unless all the liquid has been injected.

- **Press** a cotton ball or gauze pad over the injection site and hold for 10 seconds.
- **DO NOT** rub the injection site. You may have slight bleeding. This is normal.



Repeat Steps 2 through 6 with the 2nd prefilled syringe for a **full dose**.

- Use the 2nd prefilled syringe right after using the 1st syringe.



Put your used prefilled syringes in a **FDA-cleared sharps disposal container right away after use**.

- **DO NOT** throw away (dispose of) used prefilled syringes in the household trash.

For more information, see "USED SKYRIZI PREFILLED SYRINGE DISPOSAL" section.

Questions About Using the SKYRIZI Syringe

Q. **What if I have not received in-person training from a healthcare professional?**
A. Call your healthcare provider or **(866) SKYRIZI or (866) 759-7494** if you need help.

Q. **What should I do with both used prefilled syringes after my injections?**
A. Throw away (dispose of) both used prefilled syringes in a sharps disposal container and not your household trash.

You can sign up to receive sharps containers for SKYRIZI syringe disposal at no additional cost by going to **www.SKYRIZI.com** or calling **(866) SKYRIZI or (866) 759-7494**.

Q. **How do I know when the injection is complete?**
A. The injection is complete when the prefilled syringe is empty, the plunger rod is pushed all the way in, and the syringe needle guard is activated.

USED SKYRIZI PREFILLED SYRINGE DISPOSAL

If you do not have a FDA-cleared sharps disposal container, you may use a household container that is:

- made of a heavy-duty plastic,
- can be closed with a tight-fitting, puncture-resistant lid, without sharps being able to come out,
- upright and stable during use,
- leak-resistant, and
- properly labeled to warn of hazardous waste inside the container.

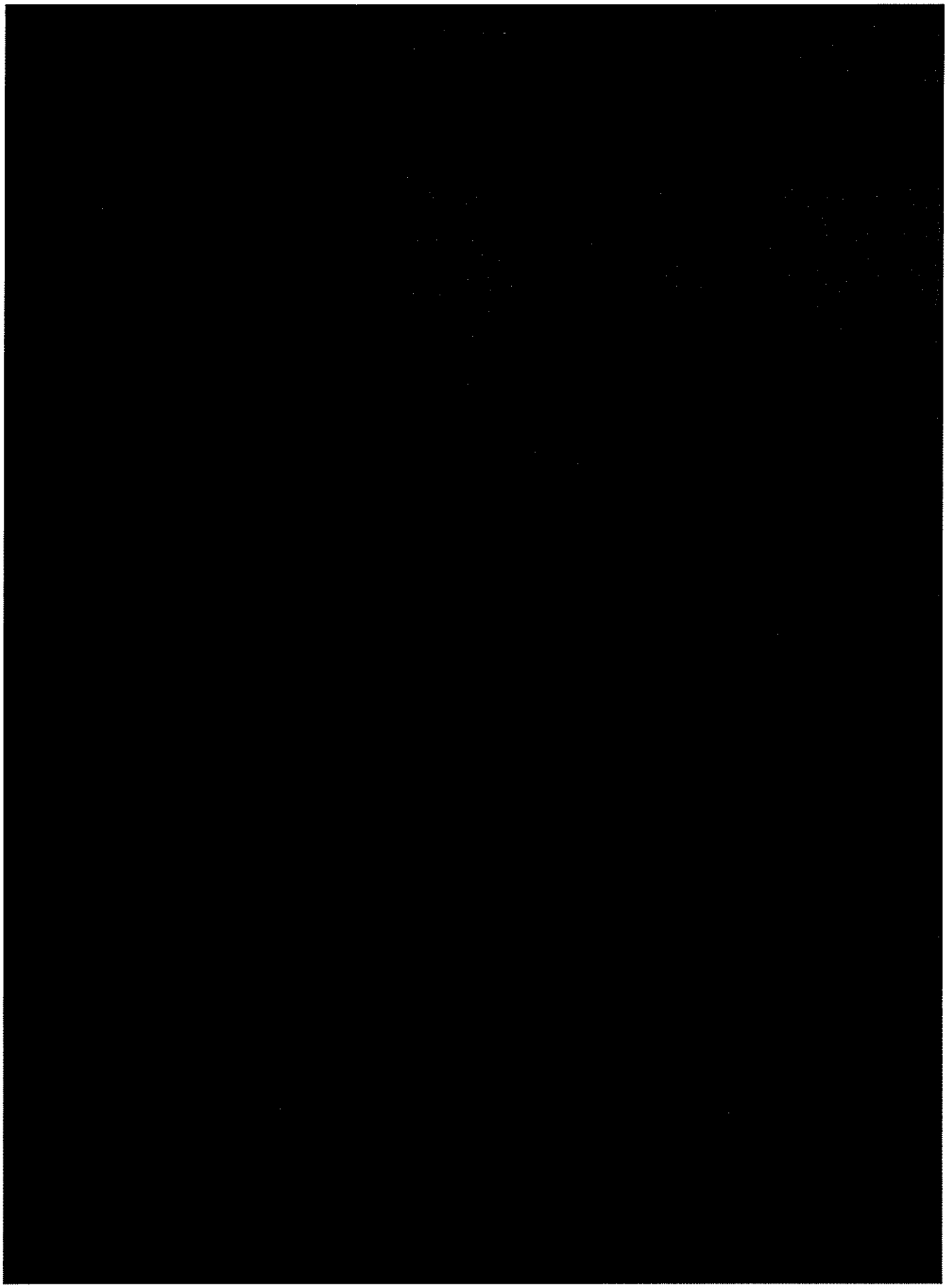
When your sharps disposal container is almost full, you will need to follow your community guidelines for the right way to dispose of your sharps disposal container. There may be state or local laws about how you should throw away used needles and syringes.

For more information about safe sharps disposal, and for specific information about sharps disposal in the state that you live in, go to the FDA's website at: www.fda.gov/safesharpsdisposal.

This Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Manufactured by: AbbVie Inc., North Chicago, IL 60064, U.S.A.
US License Number 1889
© 2019 AbbVie Inc.
20059379

Issued: 04/2019



1.6.2.2 欧州における添付文書

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Skyrizi 75 mg solution for injection in pre-filled syringe

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each pre-filled syringe contains 75 mg risankizumab in 0.83 ml solution.

Risankizumab is a humanised immunoglobulin G1 (IgG1) monoclonal antibody selective to the interleukin (IL)-23 protein produced in Chinese Hamster Ovary cells using recombinant DNA technology.

Excipients with known effect

This medicinal product contains 68.0 mg sorbitol per 150 mg dose.

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 150 mg dose, that is to say essentially 'sodium free'.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection).

The solution is colourless to slightly yellow and clear to slightly opalescent.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Skyrizi is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy.

4.2 Posology and method of administration

Skyrizi is intended for use under the guidance and supervision of a physician experienced in the diagnosis and treatment of psoriasis.

Posology

The recommended dose is 150 mg (two 75 mg injections) administered by subcutaneous injection at week 0, week 4, and every 12 weeks thereafter.

Consideration should be given to discontinuing treatment in patients who have shown no response after 16 weeks of treatment. Some patients with initial partial response may subsequently improve with continued treatment beyond 16 weeks.

Missed dose

If a dose is missed, the dose should be administered as soon as possible. Thereafter, dosing should be resumed at the regular scheduled time.

Special populations

Elderly (aged 65 years and over)

No dose adjustment is required (see section 5.2).
There is limited information in subjects aged ≥65 years.

Renal or hepatic impairment

No specific studies were conducted to assess the effect of hepatic or renal impairment on the pharmacokinetics of Skyrizi. These conditions are generally not expected to have any significant impact on the pharmacokinetics of monoclonal antibodies and no dose adjustments are considered necessary (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of Skyrizi in children and adolescents aged 6 to 18 years have not yet been established. No data are available.

There is no relevant use of Skyrizi in children aged below 6 years for the indication of moderate to severe plaque psoriasis.

Overweight patients

No dose adjustment is required (see section 5.2).

Method of administration

Skyrizi is administered by subcutaneous injection. For each dose, the injections should be administered at different anatomic locations (such as thighs or abdomen), and not into areas where the skin is tender, bruised, erythematous, indurated or affected by psoriasis. Administration of Skyrizi in the upper, outer arm may only be performed by a healthcare professional or caregiver.

Patients may self-inject Skyrizi after training in subcutaneous injection technique. Patients should be instructed to inject 2 pre-filled syringes for the full 150 mg dose and to read the 'Instructions for use' provided in the package leaflet before administration.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Clinically important active infections (e.g. active tuberculosis, see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Infections

Risankizumab may increase the risk of infection.

In patients with a chronic infection, a history of recurrent infection, or known risk factors for infection, risankizumab should be used with caution. Treatment with risankizumab should not be initiated in patients with any clinically important active infection until the infection resolves or is adequately treated.

Patients treated with risankizumab should be instructed to seek medical advice if signs or symptoms of clinically important chronic or acute infection occur. If a patient develops such an infection or is not responding to standard therapy for the infection, the patient should be closely monitored and risankizumab should not be administered until the infection resolves.

Tuberculosis

Prior to initiating treatment with risankizumab, patients should be evaluated for tuberculosis (TB) infection. Patients receiving risankizumab should be monitored for signs and symptoms of active TB. Anti-TB therapy should be considered prior to initiating risankizumab in patients with a past history of latent or active TB in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed.

Immunisations

Prior to initiating therapy with risankizumab, completion of all appropriate immunisations should be considered according to current immunisation guidelines. If a patient has received live vaccination (viral or bacterial), it is recommended to wait at least 4 weeks prior to starting treatment with risankizumab. Patients treated with risankizumab should not receive live vaccines during treatment and for at least 21 weeks after treatment (see section 5.2).

Hypersensitivity

If a serious hypersensivity reaction occurs, administration of risankizumab should be discontinued immediately and appropriate therapy initiated.

Excipients with known effect

This medicinal product contains 68.0 mg sorbitol per 150 mg dose.
The additive effect of concomitantly administered products containing sorbitol (or fructose) and dietary intake of sorbitol (or fructose) should be taken into account.

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 150 mg dose, that is to say essentially 'sodium free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Risankizumab is not expected to undergo metabolism by hepatic enzymes or renal elimination. Drug interactions between risankizumab and inhibitors, inducers, or substrates of drug metabolising enzymes are not expected and no dose adjustment is needed (see section 5.2).

Concomitant immunosuppressive therapy or phototherapy

The safety and efficacy of risankizumab in combination with immunosuppressants, including biologics, or phototherapy have not been evaluated.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should use an effective method of contraception during treatment and for at least 21 weeks after treatment.

Pregnancy

There are no or limited amount of data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of 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.

Breast-feeding

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.

Fertility

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.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Risankizumab has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently reported adverse reactions were upper respiratory infections, which occurred in 13% of patients.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions for risankizumab from clinical studies (Table 1) are listed by MedDRA system organ class and are based on the following convention: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); and very rare (< 1/10,000).

Table 1: List of adverse reactions in clinical studies

System Organ Class	Frequency	Adverse Reactions
Infections and infestations	Very common	Upper respiratory infections[a]
	Common	Tinea infections[b]
	Uncommon	Folliculitis
Nervous system disorders	Common	Headache[c]
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Pruritus
General disorders and administration site conditions	Common	Fatigue[d] Injection site reactions[e]

[a] Includes: respiratory tract infection (viral, bacterial or unspecified), sinusitis (including acute), rhinitis, nasopharyngitis, pharyngitis (including viral), tonsillitis
[b] Includes: tinea pedis, tinea cruris, body tinea, tinea versicolor, tinea manuum, onychomycosis
[c] Includes: headache, tension headache, sinus headache
[d] Includes: fatigue, asthenia
[e] Includes: injection site bruising, erythema, haematoma, haemorrhage, irritation, pain, pruritus, reaction, swelling

Description of selected adverse reactions

Infections

Over the entire psoriasis programme including long-term exposure to risankizumab, the rate of infections was 75.5 events per 100 subject-years. The majority of cases were non-serious and mild to moderate in severity and did not lead to discontinuation of risankizumab. The rate of serious infections was 1.7 events per 100 subject-years (see section 4.4).

Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is the potential for immunogenicity with risankizumab. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay.

For subjects treated with risankizumab at the recommended clinical dose for up to 52 weeks in psoriasis clinical trials, treatment-emergent anti-drug antibodies and neutralising antibodies were detected in 24% (263/1,079) and 14% (150/1,079) of evaluated subjects, respectively.

For most subjects, antibodies to risankizumab including neutralising antibodies were not associated with changes in clinical response or safety. Among the few subjects (approximately 1%; 7/1,000 at week 16 and 6/598 at week 52) with high antibody titers (>128), clinical response appeared to be reduced. The incidence of injection site reactions is numerically higher in the anti-drug antibody-positive compared with anti-drug antibody-negative groups over short-term (16 weeks: 2.7% vs 1.3%) and longer term treatment (>52 weeks: 5.0% vs 3.3%). The injection site reactions were all mild to moderate in severity, none were serious, and none led to discontinuation of risankizumab.

Elderly

There is limited safety information in subjects aged ≥65 years.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare

professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In the event of overdose, it is recommended that the patient be monitored for any signs or symptoms of adverse reactions and appropriate symptomatic treatment be instituted immediately.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, interleukin inhibitors, ATC code: Not yet assigned

Mechanism of action

Risankizumab is a humanised immunoglobulin G1 (IgG1) monoclonal antibody that selectively binds with high affinity to the p19 subunit of human interleukin 23 (IL-23) cytokine without binding to IL-12 and inhibits its interaction with the IL-23 receptor complex. IL-23 is a cytokine that is involved in inflammatory and immune responses. By blocking IL-23 from binding to its receptor, risankizumab inhibits IL-23-dependent cell signalling and release of proinflammatory cytokines.

Pharmacodynamic effects

In a study of subjects with psoriasis, expression of genes associated with the IL-23/IL-17 axis was decreased in the skin after single doses of risankizumab. Reductions in epidermal thickness, infiltration of inflammatory cells, and expression of psoriatic disease markers were also observed in psoriatic lesions.

Clinical efficacy and safety

The efficacy and safety of risankizumab was assessed in 2,109 subjects with moderate to severe plaque psoriasis in four multicentre, randomised, double-blind studies (ULTIMMA-1, ULTIMMA-2, IMMHANCE, and IMMVENT). Enrolled subjects were 18 years of age and older with plaque psoriasis who had a body surface area (BSA) involvement of ≥10%, a static Physician Global Assessment (sPGA) score of ≥3 in the overall assessment (plaque thickness/induration, erythema, and scaling) of psoriasis on a severity scale of 0 to 4, a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score ≥12, and who were candidates for systemic therapy or phototherapy.

Overall, subjects had a median baseline PASI score of 17.8, a median BSA of 20.0%, and a median baseline DLQI score of 13.0. Baseline sPGA score was severe in 19.3% of subjects and moderate in 80.7% of subjects. A total of 9.8% of study subjects had a history of diagnosed psoriatic arthritis.

Across all studies, 30.9% of subjects were naïve to any systemic therapy (including non-biologic and biologic), 38.1% had received prior phototherapy or photochemotherapy, 48.3% had received prior non-biologic systemic therapy, 42.1% had received prior biologic therapy, and 23.7% had received at least one anti-TNF alpha agent for the treatment of psoriasis.

ULTIMMA-1 and ULTIMMA-2

ULTIMMA-1 and ULTIMMA-2 enrolled 997 subjects (598 randomised to risankizumab 150 mg, 199 to ustekinumab 45 mg or 90 mg [according to baseline weight], and 200 to placebo). Subjects received treatment at week 0, week 4, and every 12 weeks thereafter. The two co-primary endpoints in ULTIMMA-1 and ULTIMMA-2 were the proportion of subjects who achieved 1) PASI 90 response and 2) sPGA score of clear or almost clear (sPGA 0 or 1) at week 16 versus placebo. The results for the co-primary and other endpoints are presented in Table 2 and Figure 1.

Table 2: Efficacy and quality of life results in adults with plaque psoriasis in ULTIMMA-1 and ULTIMMA-2

	ULTIMMA-1			ULTIMMA-2		
	Risankizumab (N=304) n (%)	Ustekinumab (N=100) n (%)	Placebo (N=102) n (%)	Risankizumab (N=294) n (%)	Ustekinumab (N=99) n (%)	Placebo (N=98) n (%)
sPGA of clear or almost clear (0 or 1)						
Week 16[a]	267 (87.8)	63 (63.0)	8 (7.8)	246 (83.7)	61 (61.6)	5 (5.1)
Week 52	262 (86.2)	54 (54.0)	--	245 (83.3)	54 (54.5)	--
sPGA of clear (0)						
Week 16	112 (36.8)	14 (14.0)	2 (2.0)	150 (51.0)	25 (25.3)	3 (3.1)
Week 52	175 (57.6)	21 (21.0)	--	175 (59.5)	30 (30.3)	--
PASI 75						
Week 12	264 (86.8)	70 (70.0)	10 (9.8)	261 (88.8)	69 (69.7)	8 (8.2)
Week 52	279 (91.8)	70 (70.0)	--	269 (91.5)	76 (76.8)	--
PASI 90						
Week 16[a]	229 (75.3)	42 (42.0)	5 (4.9)	220 (74.8)	47 (47.5)	2 (2.0)
Week 52	249 (81.9)	44 (44.0)	--	237 (80.6)	50 (50.5)	--
PASI 100						
Week 16	109 (35.9)	12 (12.0)	0 (0.0)	149 (50.7)	24 (24.2)	2 (2.0)
Week 52	171 (56.3)	21 (21.0)	--	175 (59.5)	30 (30.3)	--
DLQI 0 or 1[b]						
Week 16	200 (65.8)	43 (43.0)	8 (7.8)	196 (66.7)	46 (46.5)	4 (4.1)
Week 52	229 (75.3)	47 (47.0)	--	208 (70.7)	44 (44.4)	--
PSS 0 (symptom-free)[c]						
Week 16	89 (29.3)	15 (15.0)	2 (2.0)	92 (31.3)	15 (15.2)	0 (0.0)
Week 52	173 (56.9)	30 (30.0)	--	160 (54.4)	30 (30.3)	--

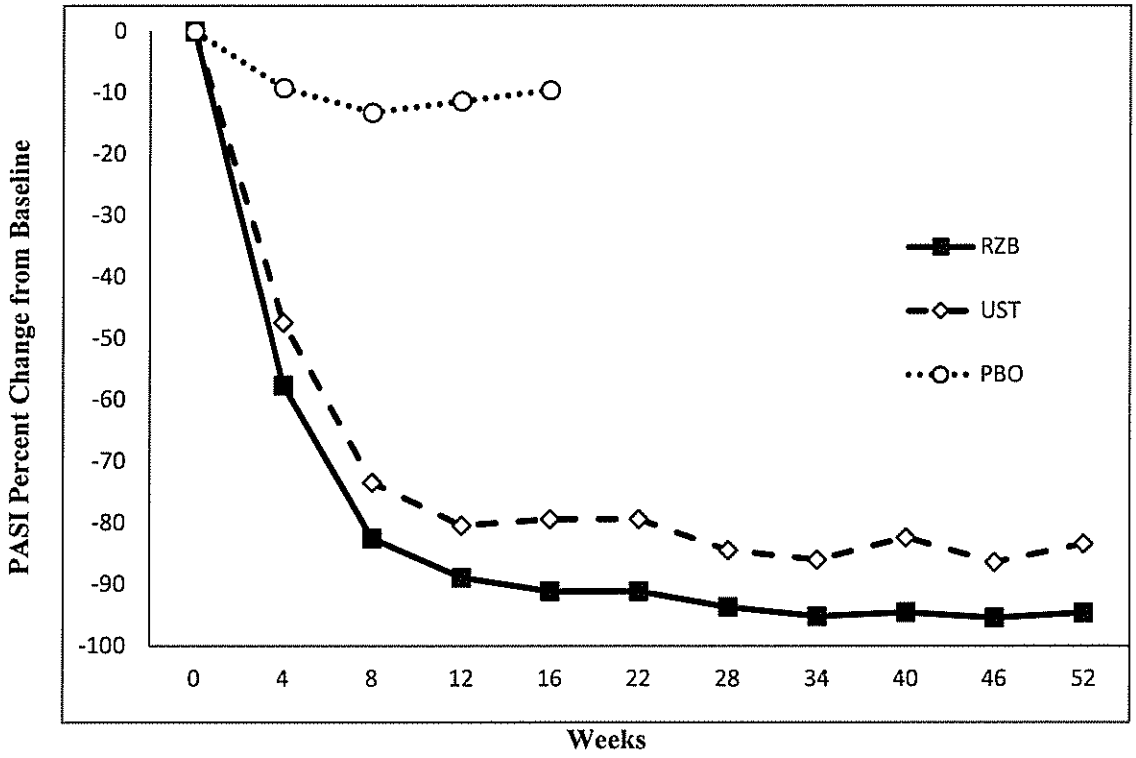
All comparisons of risankizumab versus ustekinumab and placebo achieved $p<0.001$ except for PASI 75 at week 52 in ULTIMMA-2 where $p=0.001$

[a] Co-primary endpoints versus placebo

[b] No impact on health-related quality of life

[c] Psoriasis Symptom Scale (PSS) of 0 means no symptoms of pain, itching, redness, and burning during the last 24 hours

Figure 1: Time course of mean percent change from baseline of PASI in ULTIMMA-1 and ULTIMMA-2



RZB = risankizumab
UST = ustekinumab
PBO = placebo
$p<0.001$ at each time point

Examination of age, gender, race, body weight ≤130 kg, baseline PASI score, concurrent psoriatic arthritis, previous non-biologic systemic treatment, previous biologic treatment, and previous failure of a biologic did not identify differences in response to risankizumab among these subgroups.

Improvements were observed in psoriasis involving the scalp, the nails, and the palms and soles at week 16 and week 52 in subjects treated with risankizumab.

Table 3: Mean changes from baseline in NAPSI, PPASI, and PSSI

	ULTIMMA-1		ULTIMMA-2		IMMHANCE	
	Risankizumab	**Placebo**	**Risankizumab**	**Placebo**	**Risankizumab**	**Placebo**
NAPSI: Change at Week 16 (SE)	N=178; -9.0 (1.17)	N=56; 2.1 (1.86) ***	N=177; -7.5 (1.03)	N=49; 3.0 (1.76) ***	N=235; -7.5 (0.89)	N=58; 2.5 (1.70) ***
PPASI: Change at Week 16 (SE)	N=95; -5.93 (0.324)	N=34; -3.17 (0.445) ***	N=86; -7.24 (0.558)	N=23; -3.74 (1.025) **	N=113; -7.39 (0.654)	N=26; -0.27 (1.339) ***
PSSI: Change at Week 16 (SE)	N=267; -17.6 (0.47)	N=92; -2.9 (0.69) ***	N=252; -18.4 (0.52)	N=83; -4.6 (0.82) ***	N=357; -20.1 (0.40)	N=88; -5.5 (0.77) ***
NAPSI: Change at Week 52 (SE)	N=178; -15.7 (0.94)	-	N=183; -16.7 (0.85)	-	-	-
PPASI: Change at Week 52 (SE)	N=95; -6.16 (0.296)	-	N=89; -8.35 (0.274)	-	-	-
PSSI: Change at Week 52 (SE)	N=269; -17.9 (0.34)	-	N=259; -18.8 (0.24)	-	-	-

Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Palmoplantar Psoriasis Severity Index (PPASI), Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI), and Standard Error (SE)
** $P < 0.01$ comparing to risankizumab
*** $P < 0.001$ comparing to risankizumab

Anxiety and depression, as measured by the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), improved in the risankizumab group at week 16 compared with the placebo group.

Maintenance of response

In an integrated analysis of subjects receiving risankizumab in ULTIMMA-1 and ULTIMMA-2 for PASI 100 responders at week 16, 79.8% (206/258) of the subjects who continued on risankizumab maintained the response at week 52. For PASI 90 responders at week 16, 88.4% (398/450) of subjects maintained the response at week 52.

The safety profile of risankizumab with up to 77 weeks of exposure was consistent with the profile observed up to 16 weeks.

IMMHANCE

IMMHANCE enrolled 507 subjects (407 randomised to risankizumab 150 mg and 100 to placebo). Subjects received treatment at week 0, week 4 and every 12 weeks thereafter. Subjects who were originally on risankizumab and had a sPGA response of clear or almost clear at week 28 were re-randomised to continue risankizumab every 12 weeks or have treatment withdrawn.

At week 16, risankizumab was superior to placebo on the co-primary endpoints of sPGA of clear or almost clear (83.5% risankizumab vs 7.0% placebo) and PASI 90 (73.2% risankizumab vs 2.0% placebo).

Of the 31 subjects from the IMMHANCE study with latent tuberculosis (TB) who did not receive prophylaxis during the study, none developed active TB during the mean follow-up of 55 weeks on risankizumab.

Among subjects with sPGA of clear or almost clear at week 28 in IMMHANCE, 81.1% (90/111) of subjects re-randomised to continued treatment with risankizumab maintained this response at week 104 compared to 7.1% (16/225) who were re-randomised to withdrawal from risankizumab. Of these subjects, 63.1% (70/111) of subjects re-randomised to continued treatment with risankizumab achieved a sPGA clear response at week 104 compared to 2.2% (5/225) who were re-randomised to withdrawal from risankizumab.

IMMVENT

IMMVENT enrolled 605 subjects (301 randomised to risankizumab and 304 to adalimumab). Subjects randomised to risankizumab received 150 mg of treatment at week 0, week 4 and every 12 weeks thereafter. Subjects randomised to adalimumab received 80 mg at week 0, 40 mg at week 1 and 40 mg every other week through week 15. Starting at week 16, subjects who were receiving adalimumab continued or switched treatment based on response:

- <PASI 50 were switched to risankizumab
- PASI 50 to <PASI 90 were re-randomised to either continue adalimumab or switch to risankizumab
- PASI 90 continued to receive adalimumab

Results are presented in Table 4.

Table 4: Efficacy and quality of life results at week 16 in adults with plaque psoriasis in IMMVENT

	Risankizumab (N=301) n (%)	**Adalimumab (N=304) n (%)**
sPGA of clear or almost clear[a]	252 (83.7)	183 (60.2)
PASI 75	273 (90.7)	218 (71.7)
PASI 90[a]	218 (72.4)	144 (47.4)
PASI 100	120 (39.9)	70 (23.0)
DLQI 0 or 1[b]	198 (65.8)	148 (48.7)
All comparisons achieved p<0.001 [a] Co-primary endpoints [b] No impact on health-related quality of life		

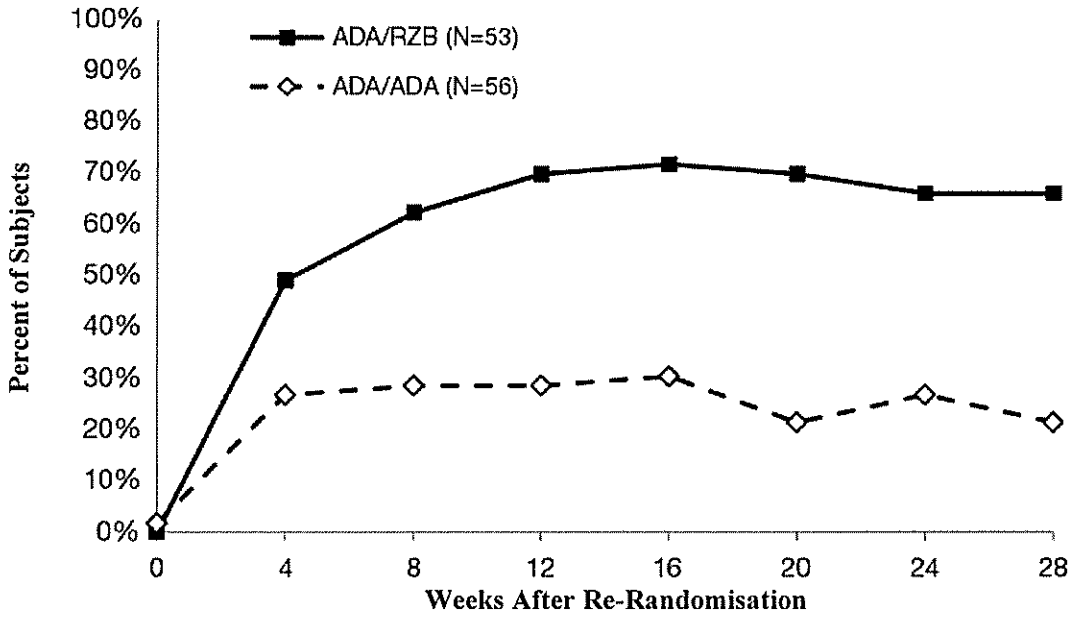
For subjects who had PASI 50 to <PASI 90 with adalimumab at week 16 and were re-randomised, differences in PASI 90 response rates between switching to risankizumab and continuing adalimumab were noted 4 weeks after re-randomisation (49.1% vs 26.8%, respectively).

Results 28 weeks after re-randomisation are presented in Table 5 and Figure 2.

Table 5: Efficacy results 28 weeks after re-randomisation in IMMVENT

	Switched to Risankizumab (N=53) n (%)	Continued on Adalimumab (N=56) n (%)
PASI 90	35 (66.0)	12 (21.4)
PASI 100	21 (39.6)	4 (7.1)
All comparisons achieved p<0.001		

Figure 2: Time course of PASI 90 after re-randomisation in IMMVENT



ADA/ADA: Subjects randomised to adalimumab and continued on adalimumab
ADA/RZB: Subjects randomised to adalimumab and switched to risankizumab
p<0.05 at week 4 and p<0.001 at each time point beginning at week 8

In 270 patients who switched from adalimumab to risankizumab without a washout period, the safety profile of risankizumab was similar to that in patients who initiated risankizumab after wash out of any prior systemic therapies.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with risankizumab in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of plaque psoriasis (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Risankizumab exhibited linear pharmacokinetics with dose-proportional increase in exposure across dose ranges of 18 to 300 mg and 0.25 to 1 mg/kg administered subcutaneously, and 200 to 1,200 mg and 0.01 to 5 mg/kg administered intravenously.

Following subcutaneous dosing of risankizumab, peak plasma concentrations were achieved between 3-14 days after dosing with an estimated absolute bioavailability of 89%. With dosing of 150 mg at week 0, week 4 and every 12 weeks thereafter, estimated steady-state peak and trough plasma concentrations are 12 and 2 µg/mL, respectively.

Distribution

The mean (±standard deviation) steady-state volume of distribution (V_{ss}) of risankizumab was 11.4 (±2.7) L in Phase 3 studies in subjects with psoriasis, indicating that the distribution of risankizumab is primarily confined to the vascular and interstitial spaces.

Biotransformation

Therapeutic IgG monoclonal antibodies are typically degraded into small peptides and amino acids via catabolic pathways in the same manner as endogenous IgGs. Risankizumab is not expected to be metabolised by cytochrome P450 enzymes.

Elimination

The mean (±standard deviation) systemic clearance (CL) of risankizumab was 0.3 (±0.1) L/day in Phase 3 studies in subjects with psoriasis. The mean terminal elimination half-life of risankizumab ranged from 28 to 29 days in Phase 3 studies in subjects with psoriasis.

As an IgG1 monoclonal antibody, risankizumab is not expected to be filtered by glomerular filtration in the kidneys or to be excreted as an intact molecule in the urine.

Linearity/non-linearity

Risankizumab exhibited linear pharmacokinetics with approximately dose-proportional increases in systemic exposure (C_{max} and AUC) in the evaluated dose ranges of 18 to 300 mg or 0.25 to 1 mg/kg subcutaneous administration in healthy subjects or subjects with psoriasis.

Drug interactions

A drug interaction study was conducted in subjects with plaque psoriasis to assess the effect of repeated administration of risankizumab on the pharmacokinetics of cytochrome P450 (CYP) sensitive probe substrates. The exposure of caffeine (CYP1A2 substrate), warfarin (CYP2C9 substrate), omeprazole (CYP2C19 substrate), metoprolol (CYP2D6 substrate) and midazolam (CYP3A substrate) following risankizumab treatment were comparable to their exposures prior to risankizumab treatment, indicating no clinically meaningful drug interactions through these enzymes.

Population pharmacokinetic analyses indicated that risankizumab exposure was not impacted by concomitant medications (metformin, atorvastatin, lisinopril, amlodipine, ibuprofen, acetylsalicylate and levothyroxine) used by some subjects with plaque psoriasis during the clinical studies.

Special populations

Paediatric patients

The pharmacokinetics of risankizumab in paediatric subjects has not been established.

Elderly patients

Of the 2,234 subjects with plaque psoriasis exposed to risankizumab, 243 were 65 years or older and 24 subjects were 75 years or older. No overall differences in risankizumab exposure were observed between older and younger subjects who received risankizumab.

Patients with renal or hepatic impairment

No specific studies have been conducted to determine the effect of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of risankizumab. Based on population pharmacokinetic analyses, serum creatinine

levels, creatinine clearance, or hepatic function markers (ALT/AST/bilirubin) did not have a meaningful impact on risankizumab clearance in subjects with psoriasis.

As an IgG1 monoclonal antibody, risankizumab is mainly eliminated via intracellular catabolism and is not expected to undergo metabolism via hepatic cytochrome P450 enzymes or renal elimination.

Body weight

Risankizumab clearance and volume of distribution increase as body weight increases which may result in reduced efficacy in subjects with high body weight (>130 kg). However, this observation is based on a limited number of subjects. No dose adjustment based on body weight is currently recommended.

Gender or race

The clearance of risankizumab was not significantly influenced by gender or race in adult subjects with plaque psoriasis. No clinically meaningful differences in risankizumab exposure were observed in Chinese or Japanese subjects compared to Caucasian subjects in a clinical pharmacokinetic study.

5.3 Preclinical safety data

Nonclinical data revealed no special hazard for humans based on repeat-dose toxicity studies including safety pharmacology evaluations, and a reproductive and developmental toxicity study in cynomolgus monkeys at doses of up to 50 mg/kg/week (producing exposures of about 70 times the clinical exposure at maximum recommended human dose [MRHD]).

Mutagenicity and carcinogenicity studies have not been conducted with risankizumab. In a 26-week chronic toxicology study in cynomolgus monkeys at doses of up to 50 mg/kg/week (about 70 times the clinical exposure at the MRHD), there were no pre-neoplastic or neoplastic lesions observed and no adverse immunotoxicity or cardiovascular effects were noted .

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Disodium succinate hexahydrate
Succinic acid
Sorbitol
Polysorbate 20
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C - 8°C). Do not freeze.
Keep the pre-filled syringes in the outer carton in order to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

Pre-filled glass syringe with a fixed needle and needle cover, assembled in an automatic needle guard. Each pre-filled syringe contains 75 mg risankizumab in 0.83 ml.

Skyrizi is available in packs containing 2 pre-filled syringes and 2 alcohol pads.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Before injecting, patients may remove the carton from the refrigerator and allow to reach room temperature out of direct sunlight (15 to 30 minutes) without removing the pre-filled syringes from the carton.

Prior to use, a visual inspection of each pre-filled syringe is recommended. The solution should be colourless to slightly yellow and clear to slightly opalescent. It may contain a few translucent to white product-related particles. Skyrizi should not be used if the solution is cloudy or discoloured, or contains large particles.

Two pre-filled syringes should be injected for the full 150 mg dose. Comprehensive instructions for use are provided in the package leaflet.

Each pre-filled syringe is for single use only.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1361/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) of the biological active substance(s)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Str. 65
88397 Biberach a.d.R.
GERMANY

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

AbbVie S.r.l.
148, Pontina Km 52 snc
04011
Campoverde di Aprilia (LT)
ITALY

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.
The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.
An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Skyrizi 75 mg solution for injection in pre-filled syringe
risankizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One pre-filled syringe contains 75 mg risankizumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: disodium succinate hexahydrate, succinic acid, sorbitol, polysorbate 20 and water for injections. See leaflet for further information

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

solution for injection
2 pre-filled syringes
2 alcohol pads

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

Subcutaneous use

For single use only.

Open here

For more information and support on Skyrizi go to www.skyrizi.eu or scan this code.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Do not freeze.

Keep the pre-filled syringes in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1361/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

skyrizi

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Skyrizi 75 mg solution for injection in pre-filled syringe
risankizumab

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie (as logo)

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

For subcutaneous use

PC

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Skyrizi 75 mg injection
risankizumab
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Skyrizi 75 mg solution for injection in pre-filled syringe
risankizumab

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Skyrizi is and what it is used for
2. What you need to know before you use Skyrizi
3. How to use Skyrizi
4. Possible side effects
5. How to store Skyrizi
6. Contents of the pack and other information
7. Instructions for use

1. What Skyrizi is and what it is used for

Skyrizi contains the active substance risankizumab.

Skyrizi is used to treat adults with moderate to severe plaque psoriasis.

How Skyrizi works
This medicine works by stopping a protein in the body called 'IL-23', which causes inflammation. It reduces the inflammation. It also reduces symptoms of psoriasis such as burning, itching, pain, redness and scaling.

2. What you need to know before you use Skyrizi

Do not use Skyrizi
- if you are allergic to risankizumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you have an infection, including active tuberculosis, which your doctor thinks is important.

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist or nurse before and during the use of Skyrizi:
- if you currently have an infection or if you have an infection that keeps coming back.
- if you have tuberculosis (TB).
- if you have recently received or plan to receive an immunisation (vaccine). You should not be given certain types of vaccines while using Skyrizi.

Allergic reactions
Tell your doctor or seek medical help immediately if you notice any signs of an allergic reaction while you are taking Skyrizi such as:
- difficulty breathing or swallowing
- swelling of the face, lips, tongue or throat
- severe itching of the skin, with a red rash or raised bumps

Children and adolescents
Skyrizi is not recommended for children and adolescents under 18 years of age. This is because Skyrizi has not been studied in this age group.

Other medicines and Skyrizi
Tell your doctor, pharmacist or nurse:
- if you are using, have recently used or might use any other medicines.
- if you have recently had or are going to have a vaccination. You should not be given certain types of vaccines while using Skyrizi.

If you are not sure, talk to your doctor, pharmacist or nurse before and during the use of Skyrizi.

Pregnancy, contraception and breast-feeding
If you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before using this medicine. This is because it is not known how this medicine will affect the baby.

If you are a woman who can become pregnant, you should use contraception while using this medicine and for at least 21 weeks after your last dose of Skyrizi.

If you are breast-feeding or are planning to breast-feed, talk to your doctor before using this medicine.

Driving and using machines
Skyrizi is not likely to affect your driving and use of machines.

Skyrizi contains sorbitol and sodium
This medicine contains 68 mg sorbitol per 150 mg dose.

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 150 mg dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How to use Skyrizi

Always use this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

This medicine is given as 2 injections under your skin (called 'subcutaneous injections').

How much Skyrizi to use

The dose is 150 mg given as two 75 mg injections.

	How much?	**When?**
1st dose	150 mg (**two** 75 mg injections)	When your doctor tells you
2nd dose	150 mg (**two** 75 mg injections)	4 weeks after 1st dose
Further doses	150 mg (**two** 75 mg injections)	Every 12 weeks starting after 2nd dose

You and your doctor, pharmacist or nurse will decide if you should inject this medicine yourself. Do not inject yourself with this medicine unless you have been trained by your doctor, pharmacist or nurse. A caregiver may also give your injections after they have been trained.

Read section 7 'Instructions for use' at the end of this leaflet before injecting Skyrizi yourself.

If you use more Skyrizi than you should
If you have used more Skyrizi than you should or the dose has been given sooner than prescribed, talk to your doctor.

If you forget to use Skyrizi
If you forget to use Skyrizi, inject a dose as soon as you remember. Talk to your doctor if you are not sure what to do.

If you stop using Skyrizi
Do not stop using Skyrizi without talking to your doctor first. If you stop treatment, your symptoms may come back.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist, or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects
Talk to your doctor or get medical help immediately if you have symptoms of a serious infection such as:
- fever, flu-like symptoms, night sweats
- feeling tired or short of breath, cough which will not go away
- warm, red and painful skin, or a painful skin rash with blisters

Your doctor will decide if you can keep using Skyrizi.

Other side effects
Tell your doctor, pharmacist or nurse if you get any of the following side effects

Very common: may affect more than 1 in 10 people
- upper respiratory infections with symptoms such as sore throat and stuffy nose

Common: may affect up to 1 in 10 people
- feeling tired
- fungal skin infection
- injection site reactions (such as redness or pain)
- itching
- headache

Uncommon: may affect up to 1 in 100 people
- small raised red bumps on the skin

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist, or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Skyrizi

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the syringe label and outer carton after 'EXP'.

Store in a refrigerator (2°C - 8°C). Do not freeze.

Keep the pre-filled syringes in the original carton in order to protect from light.

Do not use this medicine if the liquid is cloudy or contains flakes or large particles.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Skyrizi contains

- The active substance is risankizumab. Each pre-filled syringe contains 75 mg of risankizumab in 0.83 ml solution.
- The other ingredients are disodium succinate hexahydrate, succinic acid, sorbitol, polysorbate 20 and water for injections.

What Skyrizi looks like and contents of the pack

Skyrizi is a clear and colourless to slightly yellow liquid in a pre-filled syringe with needle guard. The liquid may contain tiny white or clear particles.

Each pack contains 2 pre-filled syringes and 2 alcohol pads.

Marketing Authorisation Holder

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

Manufacturer

AbbVie S.r.l.
04011 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Italy

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България
АбВи ЕООД
Тел:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel: + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

United Kingdom
AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

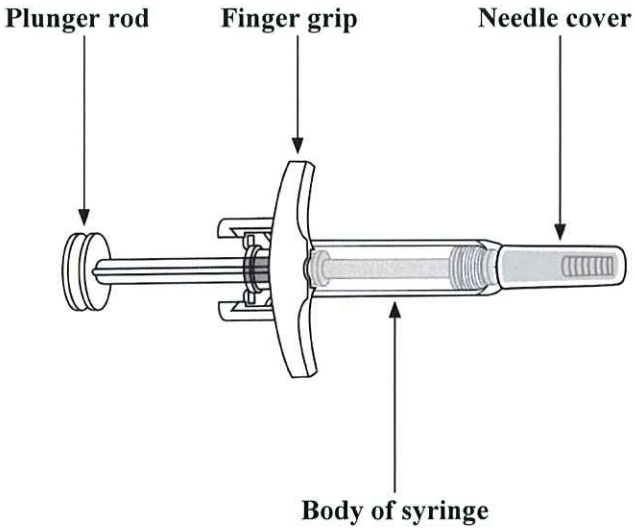
Detailed and updated information on this product is available by scanning the QR code included below or on the outer carton with a smartphone. The same information is also available at the following URL:
www.skyrizi.eu

QR code to be included

To listen to or request a copy of this leaflet in <Braille>, <large print> or <audio>, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

7. Instructions for use

Please read all of section 7 before using Skyrizi



Important information to know before you inject Skyrizi

- You should receive training on how to inject Skyrizi before giving an injection. Talk to your doctor, pharmacist or nurse if you need help
- Mark the dates on your calendar so you know when to inject Skyrizi
- Keep Skyrizi in the original carton to protect the medicine from light until it is time to use it
- **Do not** inject if the liquid is cloudy or contains flakes or large particles. The liquid should look clear to slightly yellow and may contain tiny white or clear particles
- Wait to remove the needle cover until just before the injection

Return this medicine to the pharmacy

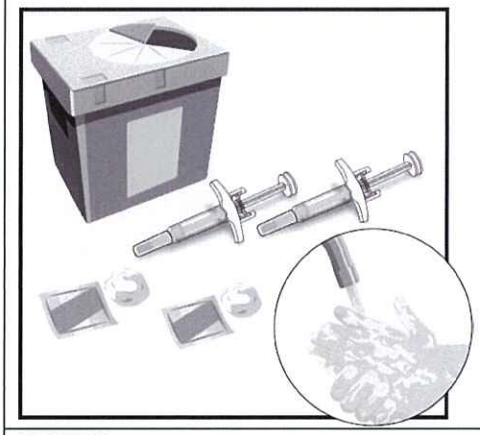
- if the expiry date (EXP) has passed
- if the liquid has ever been frozen (even if thawed)
- if the syringe has been dropped or damaged
- if the syringe paper tray cover is broken or missing

For a more comfortable injection: Take the carton out of the refrigerator and leave it at room temperature, out of direct sunlight, for **15 to 30 minutes** before injecting.

- Skyrizi should not be warmed in any other way (for example, in a microwave or in hot water)
- Keep the syringes in the carton until ready to inject

Follow the steps below each time you use Skyrizi

STEP 1



Place the following items on a clean, flat surface:

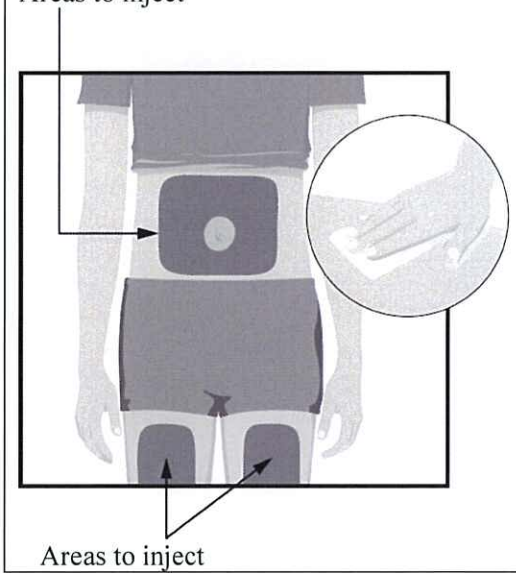
- 2 pre-filled syringes and 2 alcohol pads (included in the carton)
- 2 cotton balls or gauze pads (not included in the carton)
- Special disposal container (not included in the carton)

Wash and dry your hands.

Start with one syringe for the first injection.

For a full dose, 2 injections are required, one after the other.

STEP 2



Choose from these 3 areas to inject:

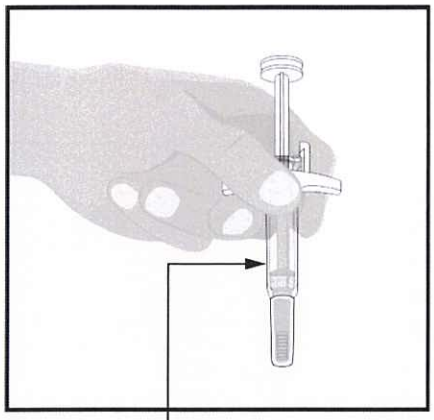
- front of left thigh
- front of right thigh
- your belly (abdomen) at least 5 cm from your belly button (navel)

For the second syringe, inject at least 3 cm away from the first injection. **Do not** inject into the same place.

Before each injection, wipe where you will inject in a circular motion with an alcohol pad.

- **Do not** inject through clothes
- **Do not** inject into skin that is sore, bruised, red, hard, scarred, or has stretch marks
- **Do not** inject into areas affected by psoriasis

STEP 3



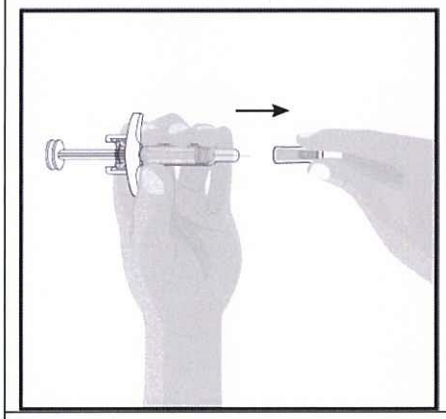
Check liquid

Hold the syringe with the covered needle pointing down, as shown.

Check the liquid in the syringe.

- It is normal to see bubbles in the window
- The liquid should look clear to slightly yellow and may contain tiny white or clear particles
- **Do not** use if the liquid is cloudy or contains flakes or large particles

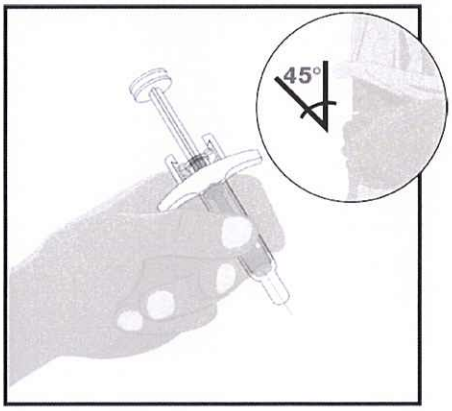
STEP 4



Removing the needle cover:

- Hold the syringe in one hand
- With the other hand, gently pull the needle cover straight off
- You may see a drop of liquid at the end of the needle. This is normal
- Throw away the needle cover
- **Do not** touch the needle with your fingers or let the needle touch anything

STEP 5

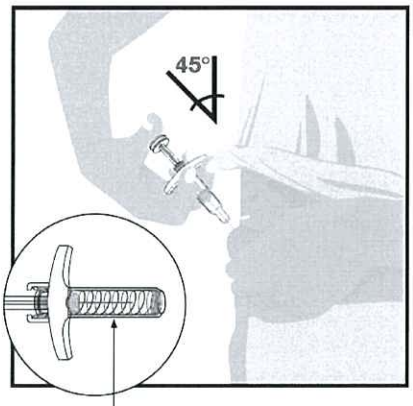


Hold the body of the syringe in one hand between the thumb and index finger, like you would a pencil.

Gently pinch the area of cleaned skin with your other hand and hold it firmly.

Insert the needle all the way into the skin at about a 45-degree angle using a quick, short movement. Keep the syringe steady at the same angle.

STEP 6



Needle guard

Slowly push the plunger all the way in until all of the liquid is injected.

Pull the needle out of the skin while keeping the syringe at the same angle.

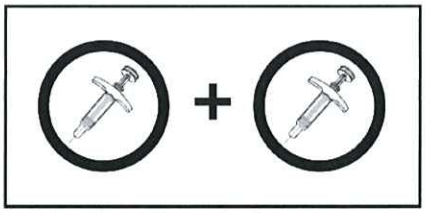
Slowly take your thumb off the plunger. The needle will then be covered by the needle guard.

- The needle guard will not activate unless all the liquid is injected
- Speak to your doctor, pharmacist or nurse if you think you have not given a full dose

Press a cotton ball or gauze pad where you have injected and hold for 10 seconds.

Do not rub the skin where you have injected. You may have slight bleeding from where you injected. This is normal

STEP 7

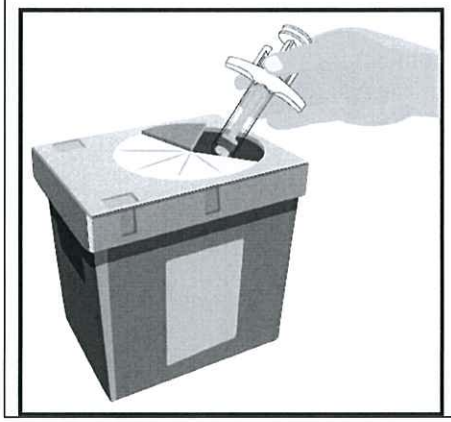


2 Injections Required

For a full dose, two injections are needed, one after the other.

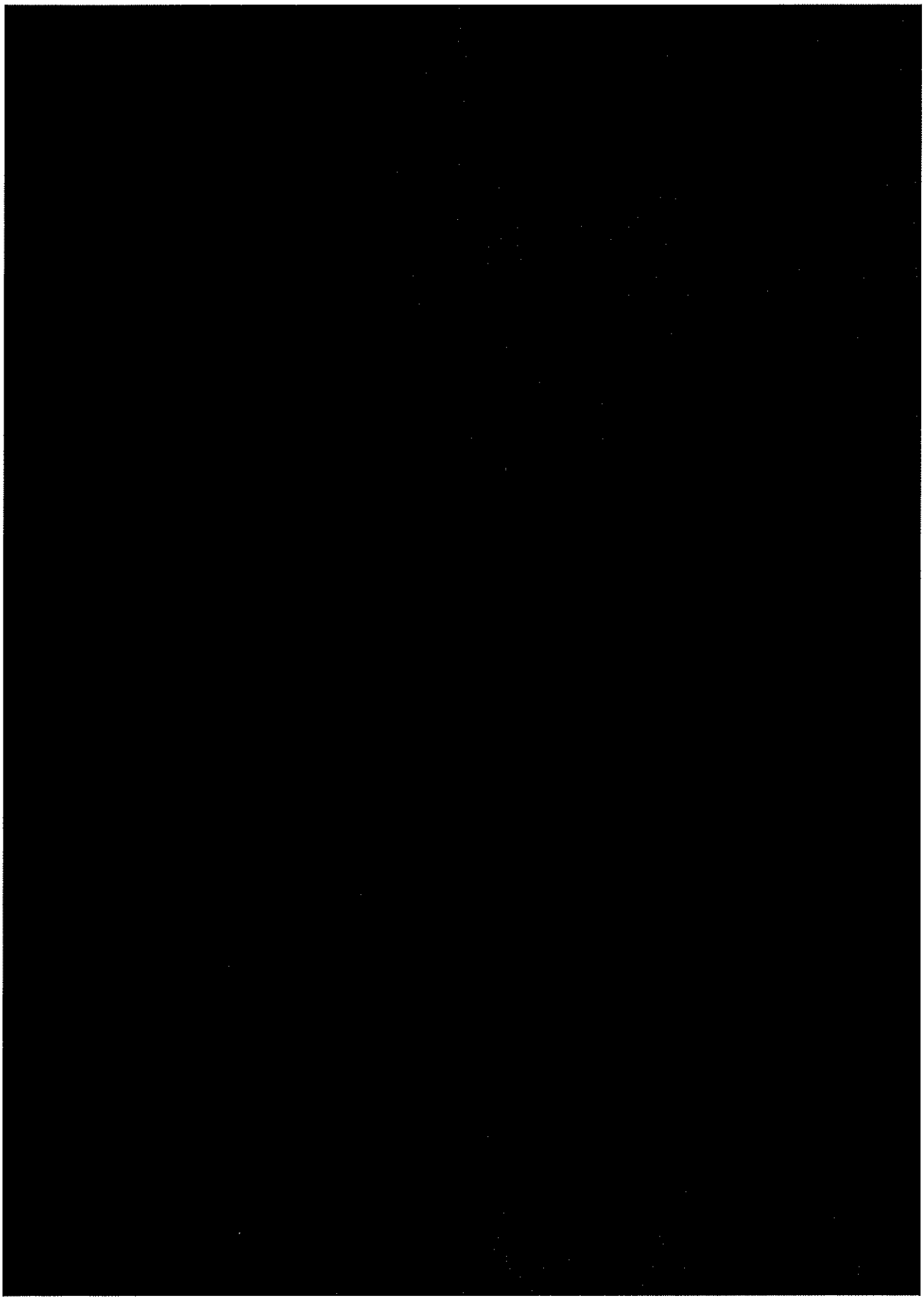
- Repeat Steps 2 through 6 with the second syringe
- Inject the second syringe straight after the first injection but at least 3 cm away from the first injection

STEP 8



Throw away used syringes in a special disposal container.

- **Do not** throw away used syringes in the household waste
- Your doctor, pharmacist or nurse will tell you how to return the full special disposal container



1.6.3 企業中核データシート

[redacted]

ABBVIE

COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS)

TRADENAME

(risankizumab)

[redacted]

[redacted]

[redacted]

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品一覧表を下表に示す。

販売名	スキリージ皮下注 75mg シリンジ 0.83mL	トレムフィア皮下注 100mg シリンジ	トルツ皮下注 80mg オートインジェクター トルツ皮下注 80mg シリンジ	ルミセフ皮下注 210mg シリンジ
一般名	リサンキズマブ（遺伝子組換え）	グセルクマブ（遺伝子組換え）	イキセキズマブ（遺伝子組換え）	ブロダルマブ（遺伝子組換え）
会社名	アッヴィ合同会社	ヤンセンファーマ株式会社	日本イーライリリー株式会社	協和発酵キリン株式会社
効能又は効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
添付文書改訂日	-	2018年11月改訂（第2版）	2018年8月改訂（第4版）	2017年9月改訂（第2版）

DN
※2018年11月改訂（下線部分）（第2版）
2018年5月作成
貯　　法：遮光し、凍結を避け2～8℃で保存すること
使用期限：包装に表示

日本標準商品分類番号
873999

ヒト型抗ヒト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*

トレムフィア®皮下注100mgシリンジ

Tremfya® Subcutaneous Injection
グセルクマブ（遺伝子組換え）製剤

*注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	23000AMX00446000
薬価収載	2018年5月
販売開始	2018年5月
国際誕生	2017年7月
※ 効能追加	2018年11月

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

※ 3. 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症患者では、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。

※ 4. 掌蹠膿疱症患者では、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。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1）重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］（「重要な基本的注意」の項参照）
2）活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］（「重要な基本的注意」の項参照）
3）本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組 成・性 状】

販売名	トレムフィア皮下注100mgシリンジ
成分・分量（1シリンジ1.0mL中）	グセルクマブ（遺伝子組換え）100mg含有
添加物（1シリンジ1.0mL中）	精製白糖79mg、L-ヒスチジン0.6mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物1.5mg、ポリソルベート80 0.5mg
色・性状	無色～淡黄色の澄明な液
pH	5.4～6.1
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

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】

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症

※《効能・効果に関連する使用上の注意》
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
以下のいずれかを満たす患者に投与すること。
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。
掌蹠膿疱症
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。

【用 法・用 量】

通常、成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として、1回100mgを初回、4週後、以降8週間隔で皮下投与する。

※《用法・用量に関連する使用上の注意》
投与毎に注射する箇所を変えること。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常がある部位、病変部位には注射しないこと。（「適用上の注意」の項参照）
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
本剤の治療反応は、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
本剤の治療反応は、通常投与開始から24週以内に得られる。24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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
1）感染症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。］（「重要な基本的注意」の項参照）
2）結核の既往歴を有する患者［結核を活動化させるおそれがあるので、胸部X線（レントゲン）検査等を定期的に行うなど、結核症の発現に十分に注意すること。］（「重要な基本的注意」の項参照）
3）高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 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。また、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。
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。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。下記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）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
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に指導すること。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。(「禁忌」、「慎重投与」の項参照)

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こと。

4) 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。また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。

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。(「臨床成績」の項参照)

※3. 副作用

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験を併合した本剤投与症例96例中26例(27.1%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、注射部位紅斑6例(6.3%)、上気道感染4例(4.2%)であった。(承認時)

掌蹠膿疱症を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において本剤投与症例79例中25例(31.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、注射部位紅斑6例(7.6%)、白癬感染4例(5.1%)、上気道感染2例(2.5%)であった。(承認時)

1) 重大な副作用

(1) **重篤な感染症(頻度不明)**：ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがあるので、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。

(2) **重篤な過敏症(頻度不明)**：アナフィラキシー(血管浮腫、蕁麻疹、発疹等)等の重篤な過敏症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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※2) その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明[注]
感染症および寄生虫症		上気道感染、白癬感染	胃腸炎、単純ヘルペス
神経系障害			頭痛
胃腸障害			下痢
筋骨格系および結合組織障害		関節痛	
全身障害および投与局所様態	注射部位紅斑		注射部位疼痛

注)外国で報告されており、国内でも発生が予測される副作用

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、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。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。]

2) 本剤の授乳中の投与に関する安全性は確立していない。本剤投与中は授乳を避けさせること。[本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明である。]

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない(使用経験がない)。

7. 過量投与

健康成人に対する987mg(10mg/kg)までの単回静脈内投与及び乾癬患者に対する300mgまでの単回皮下投与で用量制限毒性は認められていない。過量投与時には、副作用の徴候や症状を注意深く観察し、症状が認められた場合には速やかに適切な対症療法を行うこと。

8. 適用上の注意

1) 投与経路
皮下のみに投与すること。

2) 投与方法
皮下注射にあたっては、次の点に注意すること。

(1) 投与は、上腕部、腹部又は大腿部を選ぶこと。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

※(2) 皮膚が敏感な部位、傷、発赤、硬結がある部位、病変部位には注射しないこと。

(3) 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくことが望ましい。

(4) 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

9. その他の注意

※1) 局面型皮疹を有する乾癬患者における国内第Ⅲ相臨床試験(CNTO1959PSO3004)では、本剤を投与した180例中13例(7.2%)が52週までに抗グセルクマブ抗体陽性となり、その中で1例(1/180例、0.6%)に中和抗体が認められた。膿疱性乾癬患者又は乾癬性紅皮症患者における国内第Ⅲ相臨床試験(CNTO1959PSO3005)では本剤を投与した21例中に抗グセルクマブ抗体陽性は認められなかった。また、掌蹠膿疱症患者における国内第Ⅲ相臨床試験(CNTO1959PPP3001)では、本剤を投与した156例中4例(2.6%)が52週までに抗グセルクマブ抗体陽性となった。この症例に中和抗体は認められなかった。

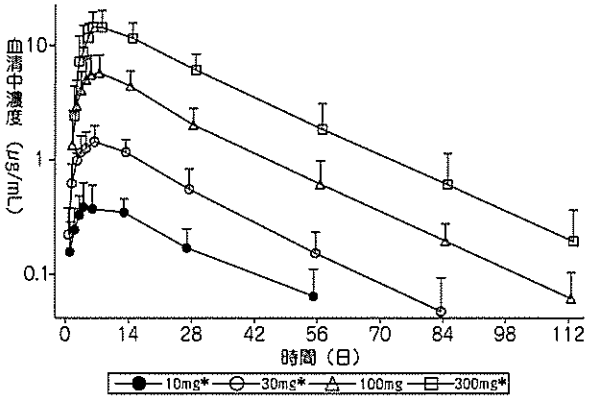
局面型皮疹を有する乾癬患者における海外臨床試験では、1734例中104例(6.0%)が抗グセルクマブ抗体陽性となり、その中で7例(7/1734例、0.4%)に中和抗体が認められた。

2) 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。

【薬 物 動 態】

1. 単回投与[1)]

局面型皮疹を有する日本人乾癬患者に本剤10*、30*、100又は300mg*を単回皮下投与したとき、血清中グセルクマブ濃度は投与約4～6日後に最高血清中濃度に達し、約16～18日の消失半減期で低下した。



局面型皮疹を有する日本人乾癬患者に本剤を単回皮下投与したときの血清中グセルクマブ濃度推移(平均値+SD、各群4～5例)

局面型皮疹を有する日本人乾癬患者に本剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ(平均値(SD))

用量	10mg* (5例)	30mg* (5例)	100mg (5例)	300mg* (5例)
Cmax (μg/mL)	0.46 (0.19)	1.52 (0.56)	6.14 (2.29)	15.08 (5.15)
tmax (day)	4.02 (2.97 : 13.99)	5.93 (3.07 : 6.23)	6.02 (3.88 : 13.88)	6.03 (3.98 : 13.89)
AUC∞ (μg·day/mL)	14.0 (7.8)[a]	40.8 (15.8)	159.9 (65.2)	427.1 (156.7)[b]
t1/2 (day)	16.4 (6.8)[a]	16.0 (5.2)	17.6 (3.1)	15.6 (3.0)[b]

tmax：中央値(範囲)
a：3例
b：4例

外国人健康成人に、本剤100mgを単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは49%であった[2]。
*本剤の承認用量は1回100mgである(「用法・用量」の項参照)

※2. 反復投与[3),4),5)]
局面型皮疹を有する日本人乾癬患者、日本人膿疱性乾癬患者又は乾癬性紅皮症患者及び日本人掌蹠膿疱症患者に本剤50mg*、100mg又は200mg*を0、4週及びその後8週間隔で反復皮下投与したときの血清中トラフ濃度は下表のとおりであった。

日本人乾癬患者又は掌蹠膿疱症患者における投与52週時の血清中グセルクマブのトラフ濃度(平均値(SD))

	局面型皮疹を有する乾癬患者		膿疱性乾癬患者又は乾癬性紅皮症患者		掌蹠膿疱症患者	
用量	50mg* (60例)	100mg (61例)	50mg* (12例)	100mg[a] (6例)	100mg (45例)	200mg* (44例)
血清中濃度 [μg/mL]	0.60 (0.37)	1.13 (0.71)	0.53 (0.29)	0.79 (0.62)	1.08 (0.74)	2.76 (1.96)

a:本剤50mgを0、4週及びその後8週間隔で反復皮下投与し、20週から100mgを8週間隔反復皮下投与した
*本剤の承認用量は1回100mgである(「用法・用量」の項参照)

3. 相互作用[6)]
局面型皮疹を有する外国人乾癬患者において、ミダゾラム[CYP3A4基質]、ワルファリン[CYP2C9基質]、オメプラゾール[CYP2C19基質]、デキストロメトルファン[CYP2D6基質]及びカフェイン[CYP1A2基質]を本剤200mg*単回皮下投与と併用した結果、これら基質薬の曝露量に明らかな変動は認められなかった。
*本剤の承認用量は1回100mgである(「用法・用量」の項参照)

【臨床成績】

1. 国内二重盲検比較試験[局面型皮疹を有する乾癬患者(関節症性乾癬患者を含む)][3)]
中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者(PASI[注1)]スコアが12以上、IGA[注2)]スコアが3以上、かつ局面型皮疹がBSA[注3)]の10%以上)192例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ、本剤50*又は100mgを0及び4週、その後8週間隔で皮下投与した。投与16週後及び52週後のPASIスコアがベースラインから75%以上、90%以上、100%改善した患者の割合(以下、それぞれPASI 75、PASI 90、PASI 100)、IGAスコア「0」、「0又は1」を達成した患者の割合(以下、それぞれIGA 0、IGA 0/1)を下表に示す。16週後のPASI 90及びIGA 0/1は、本剤投与群でプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった。また、CASPAR[注4)]に基づいて関節症性乾癬と診断され、ACR基準評価[注5)]がベースラインから20%以上改善した患者の割合(以下、ACR 20)は、16週後でプラセボ群0%(0/10例)、100mg群30.0%(3/10例)、52週後で100mg群20.0%(2/10例)であった。
注1) Psoriasis Area and Severity Index
注2) Investigator's Global Assessment
注3) Body Surface Area
注4) Classification criteria for Psoriatic Arthritis
注5) 米国リウマチ学会が定義する関節症状の評価基準
*本剤の承認用量は1回100mgである(「用法・用量」の項参照)

投与16、52週後のPASI及びIGA

	投与16週後		投与52週後
	プラセボ	本剤100mg	本剤100mg
PASI 75	6.3% (4/64例)	84.1% (53/63例)	90.5% (57/63例)
PASI 90	0% (0/64例)	69.8%* (44/63例)	77.8% (49/63例)
PASI 100	0% (0/64例)	27.0% (17/63例)	47.6% (30/63例)
IGA 0/1	7.8% (5/64例)	88.9%* (56/63例)	90.5% (57/63例)
IGA 0	0% (0/64例)	44.4% (28/63例)	58.7% (37/63例)

*:p<0.001、対プラセボ群、Fisherの正確検定

2. 国内非盲検試験(膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者)[4)]
膿疱性乾癬患者10例及び乾癬性紅皮症患者11例を対象とした非盲検試験を実施した。本剤50mg*を0及び4週、その後8週間隔で皮下投与し、20週以降に効果不十分と判定された場合に100mgへの増量を可能とした。投与16週後に本剤による治療が奏効(CGI[注]スコア「1、2又は3」)した患者の割合(以下、奏効率)は、膿疱性乾癬患者77.8%(7/9例)、乾癬性紅皮症患者90.9%(10/11例)であった。投与52週後の奏効率は膿疱性乾癬患者100%(8/8例)、乾癬性紅皮症患者100%(10/10例)であった。
注) Clinical Global Impression
*本剤の承認用量は1回100mgである(「用法・用量」の項参照)

3. 海外二重盲検比較試験(活動性関節症性乾癬患者)[7)]
活動性関節症性乾癬患者(CASPARに合致し、関節圧痛及び関節腫脹がそれぞれ3つ以上かつC反応性たん白が0.3mg/dL以上)149例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤100mgを0及び4週、その後8週間隔で皮下投与した。投与24週後のACR 20は、本剤100mg群58.0%(58/100例)であり、プラセボ群18.4%(9/49例)と比較して高い割合を示した。

※4. 国内二重盲検比較試験(掌蹠膿疱症患者)[5)]
掌蹠膿疱症患者(PPPASI[注1)]合計スコアが12以上、かつ手掌又は足底上の膿疱・小水疱のPPPASI重症度スコアが2以上)159例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ、本剤100又は200mg*を0及び4週、その後8週間隔で皮下投与した。投与16週後のPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量(以下、PPPASIスコア変化量)、PPPASIスコアがベースラインから50%以上改善した患者の割合(以下、PPPASI 50)、PPSI[注2)]合計スコアのベースラインからの変化量(以下、PPSIスコア変化量)を下表に示す。16週後のPPPASIスコア評価において、本剤投与群でプラセボ群に比して統計学的に有意な改善が認められた。本剤100mg群でのPPPASI 50は、16週後に57.4%(31/54例)、52週後に83.3%(45/54例)であった。
注1) Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index
注2) Palmoplantar Pustulosis Severity Index
*本剤の承認用量は1回100mgである(「用法・用量」の項参照)

投与16週後のPPPASI及びPPSI

	プラセボ (N=53)	本剤100mg (N=54)
PPPASIスコア変化量 [平均値(SD)]	-7.79(10.596)	-15.08(11.252)*
PPPASI 50	34.0% (18/53例)	57.4% (31/54例)
PPSIスコア変化量 [平均値(SD)]	-2.0(2.41)	-3.9(2.94)

*:p<0.001(対プラセボ群、mixed-model for repeated measures)

※5. 悪性腫瘍(国内臨床試験、海外臨床試験)
乾癬患者を対象とした国内二重盲検比較試験の結果、本剤投与群180例(161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、0.62/100人年(1/180例)であった。非黒色腫皮膚癌の発現は認められなかった。
乾癬患者を対象とした海外臨床試験の48週までの併合解析の結果(本剤投与例数1367例、1019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、0.29/100人年(3/1367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、一般人口で予測される発現率と同様であった[標準化発生比:0.68(95%信頼区間:0.14、2.00)]。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.59/100人年(6/1367例)であった。
掌蹠膿疱症患者を対象とした国内臨床試験の52週までの結果(本剤投与例数157例、135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、0.74/100人年(1/157例)であった。非黒色腫皮膚癌の発現は、認められなかった。

【薬効薬理】

本剤はヒトインターロイキン(IL)-23を構成するp19サブユニットに結合し、*in vitro*試験において以下の作用を示した。
・IL-23に高い特異性及び親和性で結合した[8)]。
・IL-12Rβ1及びIL-23Rで構成されるIL-23受容体複合体へのIL-23の結合を阻害した[9)]。
・IL-23によって活性化されるナチュラルキラー細胞及びヘルパーT細胞などの免疫担当細胞の細胞内シグナル伝達並びにIL-17A、IL-17F及びIL-22の分泌を抑制した[9)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:グセルクマブ(遺伝子組換え)
Guselkumab(Genetical Recombination)
本質:ヒトインターロイキン-23に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される447個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び217個のアミノ酸残基からなるL鎖(λ鎖)2本で構成される糖タンパク質である。
分子式:H鎖 $C_{2207}H_{3394}N_{574}O_{669}S_{16}$
L鎖 $C_{1000}H_{1557}N_{257}O_{329}S_6$
分子量:約146,000

【取扱い上の注意】

激しく振盪しないこと。
使用直前に箱から取り出すこと。

【承 認 条 件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包　　装】

トレムフィア皮下注100mgシリンジ：100mg×1シリンジ

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

1）グセルクマブの局面型皮疹を有する乾癬患者に対する臨床成績(CNTO1959PSO1002試験)（社内資料）
2）グセルクマブの健康成人に対する臨床成績(CNTO1959NAP1001試験)（社内資料）
3）グセルクマブの局面型皮疹を有する乾癬患者(関節症性乾癬患者を含む)に対する臨床成績(CNTO1959PSO3004試験)（社内資料）
4）グセルクマブの膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に対する臨床成績(CNTO1959PSO3005試験)（社内資料）
※5）グセルクマブの掌蹠膿疱症患者に対する臨床成績(CNTO1959PPP3001)（社内資料）
6）グセルクマブの局面型皮疹を有する乾癬患者に対する臨床成績(CNTO1959PSO1003試験)（社内資料）
7）グセルクマブの活動性関節症性乾癬患者に対する臨床成績(CNTO1959PSA2001試験)（社内資料）
8）グセルクマブのヒトIL-23への結合親和性(社内資料)
9）ヒトIL-23の中和を介したグセルクマブの作用機序及び機能(社内資料)

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセンファーマ株式会社　ヤンセンコールセンター

〒101-0065　東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
FAX 0120-275-831
受付時間 9:00～17:40(土・日・祝日および会社休日を除く)

大鵬薬品工業株式会社　医薬品情報課

〒101-8444　東京都千代田区神田錦町1-27
フリーダイヤル 0120-20-4527
FAX 03-3293-2451
受付時間 9:00～17:30(土・日・祝日および会社休日を除く)

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

janssen

販売元
TAIHO 大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町1-27

JP503081DN

Lilly

※※2018年8月改訂(第4版)
※2018年8月改訂

日本標準商品分類番号
87 3999

0986

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品
(注意－医師等の処方箋により使用すること)

ヒト化抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体製剤

トルツ® 皮下注 80mg オートインジェクター①
トルツ® 皮下注 80mg シリンジ②

Taltz® Subcutaneous Injection
イキセキズマブ(遺伝子組換え)注射液

貯　法:遮光、2～8℃で保存
使用期限:外箱等に表示

※※

	①	②
承認番号	22800AMX00440	22800AMX00439
薬価収載	2016年11月	2016年11月
販売開始	**2016年11月**	**2016年11月**
用法追加	2018年8月	2018年8月
国際誕生	2016年3月	2016年3月

【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症例のみに使用すること。
本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。
2. 重篤な感染症
ウイルス、細菌及び真菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。
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治療(生物製剤を除く)の適用を十分に勘案すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 重篤な感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
2. 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。(「重要な基本的注意」の項参照)]
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴を有する患者

【組成・性状】

販売名		トルツ皮下注80mg オートインジェクター	トルツ皮下注80mg シリンジ
成分・含量(1シリンジ中)		イキセキズマブ(遺伝子組換え)	80mg
	添加物	クエン酸ナトリウム水和物	5.11mg
		無水クエン酸	0.51mg
		塩化ナトリウム	11.69mg
		ポリソルベート80	0.30mg
性状・剤形		無色～微黄色の澄明な液(注射剤)	
pH		5.3～6.1	
浸透圧比(生理食塩液に対する比)		約1.3～1.6	

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】

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
以下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こと。
(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

【用法・用量】**

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**
1. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。[「重要な基本的注意」の項参照]
2. 注射毎に注射する箇所を変えること。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位、乾癬の部位には注射しないこと。[「適用上の注意」の項参照]
3. 投与開始から12週以降に2週間隔投与で治療反応が得られた場合は、4週間隔投与への変更を検討すること。なお、本剤による治療反応は、通常投与開始から20週以内に得られる。20週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、4週間隔投与へ変更後に効果不十分となった患者に対する投与間隔短縮の有効性は確立していない。

【使用上の注意】**

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者[症状を悪化させるおそれがある。(「重要な基本的注意」の項参照)]
(2) 結核の既往歴を有する患者[結核を活動化させるおそれがあるので、胸部X線検査等を定期的に行うなど、結核症の発現に十分に注意すること。(「重要な基本的注意」の項参照)]
(3) 炎症性腸疾患の患者[症状を悪化させるおそれがあるので、炎症性腸疾患(クローン病や潰瘍性大腸炎)の患者に投与する場合は観察を十分に行うこと。]
(4) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

2. 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。また、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。

(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。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) 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

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。[「禁忌」及び「慎重投与」の項参照]

(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こと。

(4) 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。また、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。

(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。[「臨床成績」の項参照]

(6) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。更に、オートインジェクター又はシリンジの安全な廃棄方法に関する指導を行い、使用済みのオートインジェクター又はシリンジを廃棄する容器等を提供すること。

3. 副作用

＜初回承認時＞

乾癬患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験を併合した12週の集計において、安全性解析対象2328例中(日本人20例含む)632例(27.1%)に副作用が認められ、主な副作用は、注射部位反応318例(13.7%)、上気道感染73例(3.1%)等であった。

国際共同第Ⅲ相臨床試験及び国内長期投与試験において、日本人安全性解析対象121例中40例(33.1%)に副作用が認められ、主な副作用は、注射部位反応15例(12.4%)、上気道感染3例(2.5%)等であった。

＜用法・用量の一部変更承認時＞

乾癬患者及び活動性関節症性乾癬患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験2週間隔投与群の52週の集計において、安全性解析対象711例中(日本人13例含む)196例(27.6%)に副作用が認められ、主な副作用は、注射部位反応101例(14.2%)、上気道感染25例(3.5%)等であった。

(1) 重大な副作用

1) 重篤な感染症(0.3%):ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがあるので、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。
2) 重篤な過敏症反応(0.1%):アナフィラキシー(血管浮腫、蕁麻疹等)等の重篤な過敏症反応があらわれることがあるので、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。
3) 好中球数減少(0.5%):好中球数減少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休薬又は投与中止するなど適切な処置を行うこと。
4) 炎症性腸疾患(0.2%):炎症性腸疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、炎症性腸疾患が疑われた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

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

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、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。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胎児・出生児に毒性及び催奇形性は認められなかった。]

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[本剤のヒトの乳汁への移行や授乳された乳児の血液中への移行の有無は不明であるが、カニクイザルでは乳汁への移行が認められた。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

7. 過量投与

臨床試験において、180mgまでの反復皮下投与で用量制限毒性は認められていない。過量投与の場合は、副作用の徴候や症状を注意深く観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。

8. 適用上の注意

(1) 保存時

1) 凍結を避け、2～8℃で保存すること。凍結した場合は、使用しないこと。
2) 光の影響を防ぐために、本剤は外箱に入れた状態で遮光保存すること。

(2) 投与経路

本剤の投与は皮下投与のみとすること。

(3) 投与方法

160mgを投与する場合は80mgオートインジェクター又はシリンジを2本皮下投与すること。

(4) 投与時

1) 本剤は1回使用の製剤であり、再利用しないこと。
2) 投与30分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温に戻しておくことが望ましい。
3) 注射部位は、大腿部、腹部又は上腕部が望ましい。同じ部位の中で繰り返し注射する場合、毎回注射する箇所を変更すること。また、皮膚が敏感な部位、傷、発赤、硬結がある部位、乾癬の部位には注射しないこと。

(5) その他

激しく振とうしないこと。

9. その他の注意

(1) 乾癬患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、80mgを2週間隔で投与した12週までに患者の9.0%(103/1150例)に抗イキセキズマブ抗体が認められた。また、12週までイキセキズマブを投与され、レスポンダー(12週時にsPGAスコアが0又は1の患者)と判断された患者のうち、再割り付け後、12週以降に80mgを4週間隔で投与した患者の17.3%(57/330例)に抗イキセキズマブ抗体が認められた。イキセキズマブを投与された患者の約1%(25/2293例)に中和抗体が確認され、イキセキズマブ血中濃度の低下及び効果の減弱との関連が認められた。
日本人の乾癬患者を対象とした長期投与試験において、抗イキセキズマブ抗体は12週までには認められず、12週以降に患者の11.0%(10/91例)に認められたが、中和抗体は確認されなかった。
乾癬患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、80mgを2週間隔で投与した52週までに患者の13.9%(84/606例)に抗イキセキズマブ抗体が認められた。イキセキズマブを投与された患者の約1%(6/606例)に中和抗体が確認され、イキセキズマブ血中濃度の低下傾向が認められた。

(2) 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。

【薬物動態】**

1. 単回投与(外国人患者における成績)[注]

外国人乾癬患者に本剤160mgを皮下投与したとき、血清中イキセキズマブ濃度は約4日で最高値に達した。[1]

注)本剤の承認された用法・用量は、「用法・用量」の項参照

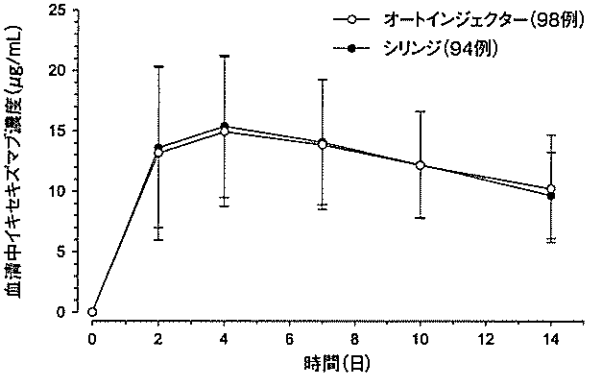


図1) 外国人乾癬患者に本剤160mgをオートインジェクター又はシリンジで単回皮下投与したときの血清中濃度推移(平均値±標準偏差)

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

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

幾何平均値(変動係数%)
注1)中央値(最小値・最大値)

2. 反復投与(日本人患者における成績)

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

表2) 日本人乾癬患者におけるイキセキズマブ濃度

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

C_{pre}:投与前値(μg/mL)
幾何平均値(変動係数%)[例数]

日本人乾癬患者(9例)に本剤の160mgを開始用量とし、2週目より80mgを2週間隔で皮下投与したときの定常状態(投与24週時)のトラフ濃度の幾何平均値(変動係数%)は11.4μg/mL(61%)であった。[3]

3. 母集団薬物動態解析(外国人及び日本人乾癬患者における成績)

母集団薬物動態解析より局面型皮疹を有する乾癬患者のクリアランスは0.0161L/hr、分布容積は7.11L、半減期は約13日と推定された。[4]
乾癬患者に本剤の160mgを開始用量とし、2週目より80mgを2週間隔で皮下投与したときの、母集団薬物動態解析に基づく投与10～12週時の薬物動態パラメータの推定値は、表3のとおりであった。[5]

表3) 母集団薬物動態解析から得られた推定値

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

幾何平均値(変動係数%)
注1)中央値(最小値・最大値)

【臨床成績】**

1. 二重盲検比較試験(国際共同試験:UNCOVER-1)[6][7]

中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者1296例(局面型皮疹の病変が体表面積(BSA)の10%以上、かつPASIスコアが12以上。日本人33例、うち尋常性乾癬30例、関節症性乾癬患者3例を含む)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又はイキセキズマブ(遺伝子組換え)160mgを初回に投与し、その後は80mgを2週間隔又は4週間隔で皮下投与した(導入投与期間:0～12週時)。導入投与期間(0～12週時)でイキセキズマブを投与され、レスポンダー(12週時にsPGAスコアが0又は1の被験者)と判断された患者を、12週時にイキセキズマブ80mg4週間隔投与群、80mg12週間隔投与群、プラセボ投与群のいずれかに1:1:1の比率で再無作為化し投与した(維持投与期間:12～60週時)。
12週後のPASIスコアがベースラインから75%以上、90%以上又は100%改善した患者の割合(以下、それぞれPASI75、PASI90、PASI100)を表1に示す。本剤投与群における12週後のPASI75、PASI90及びPASI100は、プラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった。再割り付け群の60週後のPASI75、PASI90及びPASI100についても、同様の結果が認められた(表2参照)。(本剤の承認された用法・用量は「用法・用量」の項参照)

表1) 12週後のPASI75、90、100達成率[8]

		本剤2週間隔投与	本剤4週間隔投与	プラセボ	プラセボとの差 [95%信頼区間] p値[注1]	
					2週間隔投与	4週間隔投与
全体集団	PASI75	89.1% (386/433例)	82.6% (357/432例)	3.9% (17/431例)	85.2% [81.7%,88.7%] <0.001	78.7% [74.7%,82.7%] <0.001
	PASI90	70.9% (307/433例)	64.6% (279/432例)	0.5% (2/431例)	70.4% [66.1%,74.8%] <0.001	64.1% [59.6%,68.7%] <0.001
	PASI100	35.3% (153/433例)	33.6% (145/432例)	0% (0/431例)	35.3% [30.8%,39.8%] <0.001[注2]	33.6% [29.1%,38.0%] <0.001[注2]
日本人集団	PASI75	100% (8/8例)	75.0% (9/12例)	0% (0/13例)	100% [100%,100%] —	75.0% [50.5%,99.5%] —
	PASI90	75.0% (6/8例)	58.3% (7/12例)	0% (0/13例)	75.0% [45.0%,100%] —	58.3% [30.4%,86.2%] —
	PASI100	37.5% (3/8例)	33.3% (4/12例)	0% (0/13例)	37.5% [4.0%,71.0%] —	33.3% [6.7%,60.0%] —

注1)投与群、地域、生物製剤以外の全身療法による治療歴(効果不十分、不耐又は禁忌となった治療が3種類以上・3種類未満)及び体重(100kg以上・100kg未満)を説明変数としたロジスティック回帰モデル(全体集団のみ)
注2)ロジスティック回帰モデルでp値が計算不能であったため、Fisherの直接確率計算を用いた。

表2) 60週後のPASI75、90、100達成率[注]

		本剤4週間隔投与	プラセボ	プラセボとの差[95%信頼区間]
				4週間隔投与
全体集団	PASI75	77.7%(178/229例)	8.8%(20/226例)	68.9%[62.3%,75.4%]
	PASI90	70.7%(162/229例)	4.4%(10/226例)	66.3%[59.8%,72.8%]
	PASI100	52.0%(119/229例)	2.7%(6/226例)	49.3%[42.5%,56.1%]
日本人集団	PASI75	100%(5/5例)	16.7%(1/6例)	83.3%[53.5%,100%]
	PASI90	100%(5/5例)	16.7%(1/6例)	83.3%[53.5%,100%]
	PASI100	60.0%(3/5例)	0%(0/6例)	60.0%[17.1%,100%]

2. 二重盲検比較試験(国際共同試験:IXORA-P)[8,9]

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

本剤2週間隔投与群における52週後のsPGAスコアが0又は1である患者の割合(以下、sPGA(0又は1))、PASI75、PASI90及びPASI100を表3に示す。

表3) 52週後の各評価指標の達成率[注]

	sPGA(0又は1)	PASI75	PASI90	PASI100
本剤2週間隔投与	78.6%(480/611例)	85.9%(525/611例)	79.5%(486/611例)	59.7%(365/611例)

12週時でノンレスポンダー(sPGAスコアが2以上の被験者)と判断された患者の本剤2週間隔投与群におけるsPGA(0又は1)、PASI75、PASI90及びPASI100達成率を表4に示す。

表4) 12週時でノンレスポンダーと判断された患者の各評価指標の達成率(本剤2週間隔投与)[注]

	sPGA(0又は1)	PASI75	PASI90	PASI100
12週	0%(0/96例)	61.5%(59/96例)	15.6%(15/96例)	0%(0/96例)
16週	43.8%(42/96例)	75.0%(72/96例)	41.7%(40/96例)	4.2%(4/96例)
52週	63.5%(61/96例)	81.3%(78/96例)	63.5%(61/96例)	31.3%(30/96例)

3. 非盲検長期投与試験(国内臨床試験:UNCOVER-J)[10,11]

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

4. 二重盲検比較試験(国際共同試験:SPIRIT-P1)[12]

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

表5) 12週後及び24週後のACR20改善率[注]

	本剤2週間隔投与	本剤4週間隔投与	プラセボ	プラセボとの差[95%信頼区間] p値[注1)]	
				2週間隔投与	4週間隔投与
12週	60.2%(62/103例)	57.0%(61/107例)	31.1%(33/106例)	29.1%[16.1%,42.0%]<0.001	25.9%[13.0%,38.7%]<0.001
24週	62.1%(64/103例)	57.9%(62/107例)	30.2%(32/106例)	31.9%[19.1%,44.8%]<0.001	27.8%[15.0%,40.6%]<0.001

注1)投与群、地域及び従来型疾患修飾性抗リウマチ薬の治療歴(治療歴なし・過去に使用・現在使用中)を説明変数としたロジスティック回帰モデル

また、24週後の関節破壊進展を手及び足のX線スコア(modified Total Sharp Score、mTSS)で評価した結果、イキセキズマブ投与群(2週間隔投与群及び4週間隔投与群)のベースラインからの変化量はプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に小さかった。(本剤の承認された用法及び用量は「用法・用量」の項参照)

表6) 24週後のmTSSにおけるベースラインからの変化量

	2週間隔投与	4週間隔投与	プラセボ
ベースライン(平均値±標準偏差)(例数)	15.2±28.85(98)	19.2±32.68(100)	17.6±28.62(94)
24週(平均値±標準偏差)(例数)	14.4±30.71(80)	16.7±28.65(76)	17.2±24.53(59)
変化量(平均値±標準偏差)(例数)	0.1±0.57(85)	0.1±0.85(82)	0.5±1.10(61)
プラセボ群との差[95%信頼区間]、p値[注1)]	-0.41[-0.63,-0.19]<0.001	-0.33[-0.55,-0.10]0.004	—

注1)投与群、地域、従来型疾患修飾性抗リウマチ薬の治療歴(治療歴なし・過去に使用・現在使用中)、来院及び来院と投与群の交互作用及びベースラインスコアを説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

注)sPGA(0又は1)、PASI及びACR20における欠測値は、ノンレスポンダーとして取り扱った(Non-responder imputation、NRI)。

5. 悪性腫瘍発現頻度(国際共同試験)

乾癬患者を対象とした国際共同試験の併合解析の結果(延べ投与例数:4204例、総曝露期間:4729.7人年)、本剤投与群において、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く、以下同様)の発現率は、0.5/100人年(発現割合:0.5%、23/4204例)であった。悪性腫瘍の発現率は、一般の乾癬患者で報告されている発現率(1.14/100人年[95%信頼区間:1.07,1.20])と同程度であった。[13]

非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.5/100人年(発現割合:0.5%、23/4204例)であった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

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

2. 薬理作用

(1) 本剤はヒトIL-17Aに高い親和性で結合したが(解離定数:3pM未満)、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E及びIL-17Fには結合しなかった。[14]

(2) *In vitro*試験及びIL-17Aを投与したマウスにおいて、本剤はIL-17Aにより誘導されるケモカイン産生を阻害した。[14]

(3) 第Ⅰ相臨床試験で実施した乾癬患者の皮膚生検において、1日目から43日目にかけて表皮厚並びに増殖性ケラチノサイト、T細胞及び樹状細胞数の用量依存的な減少傾向が認められた。[15]

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:　イキセキズマブ(遺伝子組換え)(JAN)
Ixekizumab(Genetical Recombination)

本　質:　イキセキズマブは、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-17抗体の相補鎖決定部、並びにヒトIgG4のフレームワーク部及び定常部からなり、H鎖の227番目のSer残基がProに置換され、C末端のLysは除去されている。イキセキズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。イキセキズマブは、445個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ4鎖)2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量:約149,000)である。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

注射剤1mL:1オートインジェクター
注射剤1mL:1シリンジ

【主要文献及び文献請求先】※※

1) Duffin, K. C. et al.:J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 31 (1), 107 (2017)
2) 社内資料:乾癬患者を対象とした国内第Ⅲ相試験
3) 社内資料:乾癬患者を対象とした薬物動態解析(国際共同第Ⅲ相試験(RHBP試験、IXORA-P)に基づく検討)
4) 社内資料:乾癬患者を対象とした母集団薬物動態解析(外国第Ⅰ相、第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験に基づく検討)
5) 社内資料:乾癬患者を対象とした母集団薬物動態解析(国内第Ⅲ相試験に基づく検討)
6) Imafuku, S. et al.:J. Dermatol., 44(11), 1285 (2017)
7) Gordon, K. B. et al.:N. Engl. J. Med., 375(4), 345 (2016)
8) 社内資料:中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした二重盲検比較試験(RHBP試験、IXORA-P)
9) Langley, R. G. et al.:Br. J. Dermatol., 178(6), 1315 (2018)
10) Saeki, H. et al.:J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 29(6), 1148 (2015)
11) Saeki, H. et al.:J. Dermatol., 44(4), 355 (2017)
12) Mease, P. J. et al.:Ann. Rheum. Dis., 76(1), 79 (2017)
13) Kimball, A. B. et al.:Br. J. Dermatol., 170(2), 366 (2014)
14) Ling, L. et al.:J. Inflamm. Res., 9, 39 (2016)
15) Krueger, J. G. et al.:J. Allergy Clin. Immunol., 130(1), 145 (2012)

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本イーライリリー株式会社　医薬情報問合せ窓口
0120-360-605
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

鳥居薬品株式会社　お客様相談室
0120-316-834
東京都中央区日本橋本町3-4-1

®:登録商標

製造販売元*
日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

販売提携
鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

PV0986JJAP

※2017年 9月改訂（下線部分）〈第2版〉
2016年 9月作成
貯　　法：遮光下、2～8℃に保存
使用期限：包装に表示の期限内に使用すること

GI

日本標準商品分類番号
873999

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品*

ヒト型抗ヒトIL-17受容体Aモノクローナル抗体製剤

ルミセフ®皮下注210mgシリンジ

LUMICEF® Subcutaneous Injection 210mg Syringe

ブロダルマブ（遺伝子組換え）製剤

承認番号	22800AMX00441
薬価収載	2016年 8月
販売開始	2016年 9月
国際誕生	2016年 7月

*注意－医師等の処方箋により使用すること

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

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。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］
2. 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組　成・性　状】

販売名	ルミセフ皮下注210mgシリンジ	
成分・分量（1シリンジ1.5mL中）		
有効成分	ブロダルマブ（遺伝子組換え）	210mg
添加物	L-グルタミン酸	6.5mg
	L-プロリン	36mg
	ポリソルベート20	0.15mg
色・性状	無色から淡黄色、澄明からわずかに白濁の液	
pH	4.5～5.1	
浸透圧比	約1（生理食塩液対比）	

本剤の有効成分ブロダルマブ（遺伝子組換え）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】

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
以下のいずれかを満たす患者に投与すること。
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。

【用　法・用　量】

通常、成人にはブロダルマブ(遺伝子組換え)として1回210mgを、初回、1週後、2週後に皮下投与し、以降、2週間の間隔で皮下投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
※1. 本剤は、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を開始すること。なお、本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。（「重要な基本的注意」の項参照）
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（傷、発赤、硬化、肥厚、落屑等の部位）、乾癬の部位には注射しないこと。（「適用上の注意」の項参照）
3. 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
（1）感染症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。］（「重要な基本的注意」の項参照）
（2）結核の既往歴を有する患者［結核を活動化させるおそれがあるので、胸部X線（レントゲン）検査等を定期的に行うなど、結核症の発現に十分に注意すること。］（「重要な基本的注意」の項参照）
（3）うつ病、うつ状態又はその既往歴を有する患者、自殺念慮又は自殺企図の既往歴を有する患者［自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。］（「その他の注意」の項参照）

®登録商標

(4) 活動期のクローン病の患者［症状を悪化させるおそれがある。］(「重要な基本的注意」の項参照)
(5) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 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、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に指導すること。また、重篤な感染症が発症した場合には、適切な処置を行うこと。(「重大な副作用」の項参照)

(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。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。
- 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

また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、結核を疑う症状(持続する咳、体重減少、発熱等)が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。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。(「禁忌」、「慎重投与」の項参照)

(3) クローン病患者を対象とした海外臨床試験において、クローン病の悪化に関連する事象が報告されている。活動期のクローン病の患者へ本剤を投与する場合には、十分な観察を行い、クローン病の悪化に注意すること。症状の悪化がみとめられた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。また、クローン病が悪化した場合には、適切な処置を行うこと。(「慎重投与」の項参照)

(4) 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。(「臨床成績」の項参照)

(5) 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。

(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こと。また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。

※(7) 本剤を自己投与させる場合、患者に投与法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。

1)自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。

2)使用済みの注射器(注射針一体型)を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、注射器(注射針一体型)を廃棄する容器を提供すること。

3. 副作用

国内及び海外の安全性評価対象試験を併合した集計において(国内:尋常性乾癬患者、関節症性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者177例、海外:尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者4,625例、計4,802例)、副作用(臨床検査値異常を含む)の発現例は1,711例(35.6%)であった。主な副作用(1.5%以上)は、上気道感染(5.1%)、鼻咽頭炎(3.7%)、頭痛(2.1%)、関節痛(2.1%)、そう痒症(1.9%)、疲労(1.7%)、口腔カンジダ症(1.6%)であった。
［承認時］

(1) 重大な副作用

1) **重篤な感染症(0.8%)**
ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがあるので、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。

2) **好中球数減少(0.7%)**
好中球数減少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休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3) **重篤な過敏症(0.02%)**
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ので、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。

(2) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
感染症	上気道感染	鼻咽頭炎、カンジダ症、副鼻腔炎、気管支炎、インフルエンザ、尿路感染、ヘルペス感染	毛包炎、蜂巣炎、耳感染、白癬、鼻炎、結膜炎、帯状疱疹
皮　膚		そう痒症、発疹、乾癬	皮膚炎、脱毛症、皮膚乾燥、皮膚乳頭腫、紅斑、過敏症
筋・骨格		関節痛	乾癬性関節炎、四肢痛、筋肉痛、関節炎、背部痛
消化器			悪心、下痢、胃腸炎、腹痛、口唇炎
呼吸器			咳嗽、口腔咽頭痛
肝　臓		肝機能検査値異常	
血　液			白血球減少
精神神経系		頭痛	めまい、うつ病、錯感覚、不眠
その他		注射部位反応(疼痛、紅斑、出血、そう痒、腫脹、硬結を含む)、倦怠感	高血圧、体重増加、発熱

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、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。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明であるが、動物実験（サル）で、乳汁中への移行が認められている。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

7. 過量投与

本剤700mgまでの用量の単回静脈内投与により重篤な有害事象は認められていない。過量投与時には、副作用の徴候や症状を注意深く観察し、症状が認められた場合には速やかに適切な対症療法を行うこと。

8. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は皮下投与でのみ使用すること。

(2) 投与時

1) 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。
2) 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発赤、硬化、肥厚、落屑等の部位）、乾癬の部位には注射しないこと。
3) 投与部位は、大腿部、腹部又は上腕部が望ましい。同一箇所へ繰り返し注射することは避け、投与毎に注射部位を変えること。
4) 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

9. その他の注意

(1) 国内臨床試験において、自殺企図が177例中1例（0.6%）に報告されている。海外臨床試験において、本剤が投与された4,625例中16例（0.3%）に自殺念慮、自殺企図等が報告され、3例（0.06%）が自殺に至ったことが報告されている。また、関節リウマチ患者[注)]を対象とした海外臨床試験において、211例中1例（0.5%）が自殺に至ったことが報告されている。（承認時データ）

(2) 乾癬患者を対象とした国内及び海外臨床試験において、国内177例中3例（1.7%）、海外4,461例中122例（2.7%）に抗プロダルマブ結合抗体を認めたが、抗プロダルマブ中和抗体の産生は報告されていない。なお、関節リウマチ患者[注)]を対象とした海外臨床試験において、211例中2例（0.9%）に抗プロダルマブ中和抗体の産生が報告されている。

(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。

注）関節リウマチ患者への投与は、本邦では承認外である。

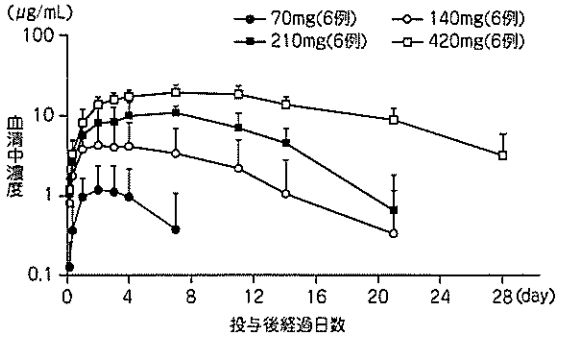
【薬 物 動 態】

1. 血清中濃度

(1) 単回投与[1)]

日本人健康成人に本剤70、140、210及び420mg[注)]を単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。C_{max}及びAUC_{0-t}は投与量比以上に増加し、本剤の薬物動態は非線形性を示す。

血清中濃度推移（平均値+標準偏差）



単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	例数	t_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-t} (μg·day/mL)
70mg	6	1.00 (1.00, 2.99)	1.30±1.10	5.40±6.24
140mg	6	2.00 (1.00, 4.00)*	4.48±3.99	53.2±47.6*
210mg	6	4.00 (4.00, 7.00)	10.0±4.7	119±58
420mg	6	7.00 (4.00, 10.99)	21.6±5.2	349±80

平均値±標準偏差（t_{max}は中央値（最小値, 最大値））
＊：5例

(2) 反復投与[2)]

中等度～重度の局面型皮疹を有する日本人乾癬患者を対象として、本剤70、140及び210mg[注)]を初回投与後2週目までは1週間ごとに、それ以降は2週間ごとに皮下投与したときの8～10週目の薬物動態パラメータは、下記のとおりである。

反復皮下投与したときの8～10週目の薬物動態パラメータ

投与量	例数	t_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (μg·day/mL)
70mg	15	2.93 (1.96, 4.16)	2.34±1.71	14.3±12.9
140mg	15	3.22 (1.84, 7.02)	5.97±3.60	56.1±49.6
210mg	11	2.90 (1.90, 6.92)	27.3±11.1	319±136

平均値±標準偏差（t_{max}は中央値（最小値, 最大値））

注）本剤の承認用量は1回210mgである（「用法・用量」の項参照）。

2. 分布[3)]

母集団薬物動態解析の結果、本剤の分布容積は約6.52Lと見積もられ、血漿以外への分布は限定的であると考えられる。

3. 相互作用（外国人データ）[4)]

中等度～重度の乾癬患者において、本剤（210mg単回投与）との併用により、CYP3A4の基質であるミダゾラム（2mg単回投与）のC_{max}は1.16（90%信頼区間：1.00～1.36、以下同様）倍、$AUC_{0-\infty}$は1.24（1.12～1.38）倍となった。

【臨 床 成 績】

1. 国内二重盲検比較試験（尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者）[2)]

中等度～重度の尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者（局面型皮疹の病変が体表面積（BSA）の10%以上、かつPASI[注1)]スコアが12以上）を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ、本剤70、140又は210mg*を0、1及び2週、その後2週間隔で12週間皮下投与した。投与12週後のPASIスコア改善率及びPASIスコアがベースラインから75%以上、90%以上、100%改善した患者（以下、PASI 75/90/100反応）の割合を次表に示す。本剤投与群ではプラセボ群と比較して有意に高いPASIスコア改善率を示した。また、関節症性乾癬と診断され、ACR基準評価[注2)]がベースラインから20%以上改善した患者（以下、ACR 20）の割合は、プラセボ群0%（0/5例）、210mg群100%（4/4例）であった。

注1) Psoriasis Area and Severity Index
注2) アメリカリウマチ学会が定義する関節症状の評価基準

		プラセボ 38例	70mg 39例	140mg 37例	210mg 37例
PASIスコア改善率（%）#					
	平均値±標準偏差	9.4±45.4	37.7±46.8	82.2±28.1	96.8±7.4
	プラセボとの差（95%信頼区間）	—	28.3 (12.1, 44.5)	72.8 (56.4, 89.2)	87.3 (70.9, 103.8)
	P値	—	<.001	<.001	<.001
PASI 75反応##		7.9% (3/38例)	25.6% (10/39例)	78.4% (29/37例)	94.6% (35/37例)
PASI 90反応##		2.6% (1/38例)	15.4% (6/39例)	64.9% (24/37例)	91.9% (34/37例)
PASI 100反応##		0% (0/38例)	2.6% (1/39例)	35.1% (13/37例)	59.5% (22/37例)

#欠損値の場合はベースライン値で補完。95%信頼区間は分散分析で算出。P値はWilliams' testで算出。
##脱落例及び中止例は、非反応として対象例数に含まれる。

2. 海外二重盲検比較試験（局面型皮疹を有する乾癬患者）[5)]

中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者（局面型皮疹の病変がBSAの10%以上、かつPASIスコアが12以上）を対象とした無作為化プラセボ及びウステキヌマブ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ、本剤210mgを0、1及び2週、その後2週間隔で12週間皮下投与し、52週まで本剤の投与を継続した。また、ウステキヌマブ（体重100kg以下は45mg、100kg超は90mg）を0、4、16、28、40週に皮下投与した。投与12週後のPASI 75/100反応割合は次表のとおりであり、本剤投与群はプラセボ群及びウステキヌマブ群と比較して有意に高い割合を示した。

	プラセボ	ウステキヌマブ	210mg
PASI 75反応	6.0% (19/315例)	69.3% (217/313例)	85.1% (531/624例)
95%信頼区間	(3.7, 9.3)	(63.9, 74.4)	(82.1, 87.8)
プラセボとの差 (95%信頼区間)、P値#	—	—	79.1% (74.4, 83.4)、<.001
ウステキヌマブとの差 (95%信頼区間)、P値#	—	—	15.8% (9.0, 22.4)、0.007
PASI 100反応	0.3% (1/315例)	18.5% (58/313例)	36.7% (229/624例)
95%信頼区間	(0.0, 1.8)	(14.4, 23.3)	(32.9, 40.6)
プラセボとの差 (95%信頼区間)、P値#	—	—	36.4% (32.9, 40.6)、<.001
ウステキヌマブとの差 (95%信頼区間)、P値#	—	—	18.2% (11.4, 24.8)、<.001

脱落例及び中止例は、非反応として対象例数に含まれる。

P値はベースライン時の体重（100kg以下、100kg超）、生物製剤の使用歴、地域及びベースライン時のPASIスコア（中央値以下、中央値超）を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定で算出。プラセボ群及びウステキヌマブ群との比較について主要評価項目及び主な副次評価項目の多重性を調整。

3. 国内試験（膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者）[6)]

膿疱性乾癬患者12例及び乾癬性紅皮症患者18例を対象とした非盲検試験を実施した。本剤140mg*を0、1及び2週、その後2週間隔で52週間皮下投与し、4週以降に効果不十分と判断された場合には210mgへの増量を可能とした。膿疱性乾癬患者について、本剤投与開始前と比較した全般改善度は、投与10週までに11例で「寛解」又は「改善」が認められ、最終評価時（52週又は中止時）には「寛解」が58.3%（7/12例）、「改善」が33.3%（4/12例）、「悪化」が8.3%（1/12例）の被験者で認められた。乾癬性紅皮症患者について、投与4週以降はすべての被験者において全般改善度の「改善」以上が認められ、最終評価時には「寛解」が66.7%（12/18例）、「改善」が33.3%（6/18例）の被験者で認められた。

4. 海外二重盲検比較試験（関節症性乾癬患者）[7)]

関節症性乾癬患者（関節圧痛及び関節腫脹がそれぞれ3ヵ所以上）を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ、本剤140又は280mg*を0、1及び2週、その後2週間隔で12週間皮下投与し、その後、本剤280mg（すべての被験者が24週終了時点で210mgに変更）を2週間隔で継続投与した。投与12週後のACR 20の割合は、140mg群36.8%（21/57例）、280mg群39.3%（22/56例）であり、プラセボ群18.2%（10/55例）と比較して高い割合を示した。

5. 悪性腫瘍発現頻度（海外臨床試験）

局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした海外臨床試験で、本剤が投与された患者4,461例（5,574.01人年）について、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く、以下同様）の発現頻度は、0.4/100人年（23/4,461例）であり、その内容は前立腺癌、膵腺癌他であった。悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった（標準化発生比：0.91［95%信頼区間：0.58, 1.37］）。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、0.5/100人年（28/4,461例）であった。

＊本剤の承認用量は1回210mgである（「用法・用量」の項参照）。

【薬効薬理】

本剤はヒトIL-17受容体A（IL-17RA）に対するモノクローナル抗体であり、IL-17RAに選択的に結合し、炎症性サイトカインであるIL-17A、IL-17F、IL-17A/Fヘテロ二量体、IL-25（別名IL-17E）及びIL-17CのIL-17RAを介したシグナル伝達を阻害する。

1. IL-17RA阻害作用

(1) *In vitro*試験でヒトIL-17RAに高い結合親和性を示し[8)]、ヒトIL-17Aと競合的にヒトIL-17RAに結合した[9)]。

(2) *In vitro*試験でヒトリンパ球、単球、顆粒球及び各種ヒト線維芽細胞の細胞表面に結合し[9),10)]、ヒトIL-17A、IL-17F、IL-17A/Fヘテロ二量体、IL-25及びIL-17C刺激により誘導されるIL-17RAを介した生物活性を阻害した[11)-13)]。

2. 乾癬に対する作用

(1) 抗マウスIL-17RA抗体は、マウス乾癬モデルに腹腔内投与することにより乾癬様の皮膚症状（表皮過形成、表皮層内の好中球性膿胞及び角化異常による表皮剥離）や、病変部皮膚における各種炎症性ケモカイン及びサイトカインmRNAの発現を抑制した[14)]。

(2) 本剤は乾癬患者の病変部皮膚におけるIL-17A、IL-17F、IL-17C、IL-12B及びIL-23A mRNAの発現、ケラチノサイトの増殖及び表皮肥厚並びに炎症性T細胞の集積を抑制した（海外データ）[15)]。

3. 関節炎に対する作用

抗マウスIL-17RA抗体は、マウス炎症性関節炎モデルに腹腔内投与することにより四肢の関節炎症状（発赤及び腫脹）と、それに伴う骨破壊や関節軟骨びらんを抑制した[16)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ブロダルマブ（遺伝子組換え）
Brodalumab (Genetical Recombination)

分子量：約147,000

本　質：ブロダルマブは、ヒトインターロイキン-17受容体Aに対するヒトIgG2モノクローナル抗体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。ブロダルマブは、442個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ2鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本から構成される糖タンパク質である。

【取扱い上の注意】

1. 光曝露を避けるため、本剤は外箱に入れて保存すること。また、外箱開封後も光を遮り保存すること。
2. プリスター包装開封後は直ちに使用すること。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包　　装】

ルミセフ皮下注210mgシリンジ：1シリンジ

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉　　〈文献請求No.〉

1) Osamu N. et al. : J. Dermatol. Sci. **75**, 201 (2014)　027-295
2) 社内資料：局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験
3) 社内資料：母集団薬物動態解析による民族差の検討
4) 社内資料：中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした薬物相互作用試験
5) 社内資料：局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験
6) 社内資料：膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験
7) 社内資料：関節症性乾癬患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験
8) 社内資料：ヒトIL-17RA細胞外ドメインに対する結合親和性
9) 社内資料：ヒトIL-17AとIL-17RAの結合に対する競合阻害作用
10) 社内資料：ヒト全血中IL-17RA陽性白血球細胞に対する結合性
11) 社内資料：ヒトIL-17A、IL-17F、IL-17A/F刺激依存的GROα産生に対する阻害作用
12) 社内資料：ヒトIL-17C刺激依存的DEFB4 mRNA発現に対する阻害作用
13) 社内資料：ヒトIL-25刺激依存的IL-5産生に対する阻害作用
14) 社内資料：マウス乾癬モデルに対する作用
15) Russell C. B. et al. : J. Immunol. **192**, 3828 (2014)　027-286
16) 社内資料：マウス炎症性関節炎モデルに対する作用

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

協和発酵キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1
フリーダイヤル 0120-850-150
電話 03 (3282) 0069　FAX 03 (3282) 0102
受付時間　9：00～17：30（土・日・祝日および弊社休日を除く）

製造販売元
協和発酵キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-6-1
GI

1.8 添付文書（案）

1.8.1 「スキリージ皮下注 75mg シリンジ 0.83mL」添付文書（案）

注意：本添付文書（案）は審査段階のものであるため、最新の添付文書を参照ください。

年　月作成(第1版)

貯法:遮光，凍結を避け2～8℃で保存
使用期限:製造後2年(最終使用年月をラベル，外箱に表示)

(案)

日本標準商品分類番号
873999

承認番号:
薬価収載:　年　月
販売開始:　年　月
国際誕生:　年　月

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)

スキリージ®皮下注 75mgシリンジ0.83mL

<皮下注射用リサンキズマブ（遺伝子組換え）製剤>

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

Skyrizi

■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. 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．
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．

■禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 重篤な感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある．]（「重要な基本的注意」の項参照）
2. 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある．]（「重要な基本的注意」の項参照）
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

■組成・性状

販　売　名	スキリージ皮下注 75mg シリンジ 0.83mL	
有効成分・含量 (1シリンジ中)	リサンキズマブ(遺伝子組換え)・75mg	
添　加　物 (1シリンジ中)	コハク酸二ナトリウム六水和物	0.88mg
	コハク酸	0.049mg
	D-ソルビトール	34.0mg
	ポリソルベート20	0.17mg
剤　　形	注射剤(プレフィルドシリンジ)	
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．	
pH	5.7～6.5	
浸 透 圧 比	約1(生理食塩液に対する比)	

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

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症

<効能・効果に関連する使用上の注意>
以下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こと．
(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

■用法・用量

通常，成人にはリサンキズマブ(遺伝子組換え)として，1回150mg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75mgを投与することができる．

<用法・用量に関連する使用上の注意>
(1)投与毎に注射部位を変えること．また，皮膚が敏感な部位，皮膚に異常がある部位，乾癬の部位には注射しないこと(「適用上の注意」の項参照)．
(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．

■使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
   (1)感染症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．]（「重要な基本的注意」の項参照）
   (2)結核の既往歴を有する患者[結核を活動化させるおそれがあるため，胸部X線検査等を定期的に行うなど，結核症の発現に十分に注意すること．]（「重要な基本的注意」の項参照）
   (3)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 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，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．また，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（「重大な副作用」の項参照）．
   (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．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)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

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(「禁忌」及び「慎重投与」の項参照)．

(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こと．

(4)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．また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．

(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(「臨床成績」の項参照)．

3. 副作用

尋常性乾癬，関節症性乾癬

国内臨床試験(M16-004[1311.38]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．

国際共同臨床試験(M16-008[1311.3]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．

国際共同臨床試験(M15-992[1311.4]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．

国際共同臨床試験(M16-002[1311.5]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

国内臨床試験(M15-988[1311.39]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た．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%)等であった．

国内臨床試験(M15-988[1311.39]試験)において，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た．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)

(1)重大な副作用

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ので，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．

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ので，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．

(2)その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと．

	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，そう痒感，疼痛，出血，硬結等)	疲労

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので，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．

5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，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．[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．また，本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが，胎児・出生児に毒性及び催奇形性は認められていない．]

(2)本剤投与中は授乳を避けさせること．[本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明である．]

6. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児及び小児に対する安全性は確立していない．[使用経験がない．]

7. 適用上の注意

(1)投与経路：皮下にのみ投与すること．

(2)投与方法：150mgを投与するためには，75mgシリンジを2本投与すること．

(3)投与時：

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．

2)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．

3)投与部位は，腹部，大腿部，上腕部又は臀部が望ましい．

4)本剤は，1回使用の製剤であり，再使用しないこと．

5)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．

8. その他の注意

(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，263/1,079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)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．

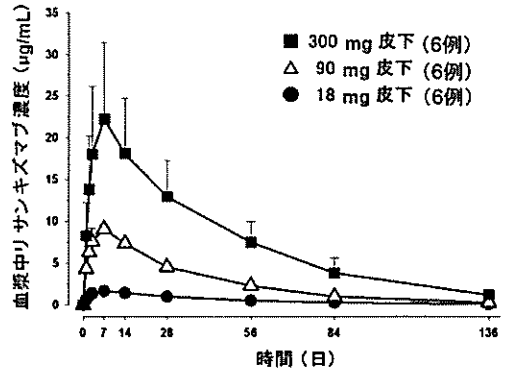
■薬物動態

1. 血中濃度

(1)単回投与(日本人データ)[1]

日本人健康成人に本剤18～300mgを単回皮下投与したとき又は200～1200mg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．皮下投与後7日に最高血漿中濃度に到達した．

図 日本人健康成人に本剤18mg，90mg又は300mgを単回皮下投与したときの血漿中濃度推移



日本人健康成人に本剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	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)	1100 (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)

(2)反復投与（日本人データ）[2]

尋常性乾癬患者及び膿疱性乾癬／乾癬性紅皮症患者に本剤75mg又は150mg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漿中トラフ濃度は下表のとおりであった．

		4週目	16週目	28週目	40週目	52週目
尋常性乾癬	75mg	3.52 (36)	1.40 (57)	1.29 (62)	1.23 (80)	1.08 (54)
	150mg	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	75mg	3.37 (21)	1.02 (37)	0.962 (53)	—	0.693 (59)
	150mg	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. 母集団薬物動態解析（日本人及び外国人併合データ）[3]

母集団薬物動態解析より，体重70kgの患者に対するリサンキズマブ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日であった．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%であると推定される．

3. 薬物相互作用（外国人データ）[4]

尋常性乾癬患者に本剤150mgを反復投与したところ，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であった．

■臨床成績

1. 尋常性乾癬，関節症性乾癬

(1)国内臨床試験（M16-004[1311.38]試験）

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週間隔に投与した際のPASI90，PASI100，sPGA0/1及びDLQI(Dermatology Life Quality Index)0/1達成率(16週及び52週)を下表に示す．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			52週	
	プラセボ	本剤75mg	本剤150mg	本剤75mg	本剤150mg
PASI90	1.7% (1/58例)	75.9%[1] (44/58例)	74.5%[1] (41/55例)	86.2% (50/58例)	92.7% (51/55例)
PASI100	0% (0/58例)	22.4% (13/58例)	32.7% (18/55例)	43.1% (25/58例)	41.8% (23/55例)
sPGA 0/1	10.3% (6/58例)	86.2% (50/58例)	92.7% (51/55例)	84.5% (49/58例)	94.5% (52/55例)
DLQI 0/1	5.2% (3/58例)	62.1% (36/58例)	58.2% (32/55例)	75.9% (44/58例)	80.0% (44/55例)

脱落例及び中止例を含む欠測値は，非反応として集計．

[1]P<0.001 対プラセボ群(Cochran-Mantel-Haenszel検定の結果はPASI90 16週のみ記載)

(2)国際共同臨床試験（M16-008[1311.3]試験）[5]

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ヌマブ対照ランダム化二重盲検比較試験でプラセボ，ウステキヌマブ(100kg以下：45mg，100kg超：90mg)又は本剤150mgを0週，4週，以降12週間隔に投与した際のPASI90，sPGA0/1(消失又はほぼ消失)及びPASI100達成率(16週)を下表に示す．

本剤150mg投与群の投与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	ウステキヌマブ	本剤150mg
全体集団			
PASI90	4.9% (5/102例)	42.0% (42/100例)	75.3%[1] (229/304例)
sPGA0/1	7.8% (8/102例)	63.0% (63/100例)	87.8%[1] (267/304例)
PASI100	0% (0/102例)	12.0% (12/100例)	35.9% (109/304例)
日本人集団			
PASI90	0% (0/9例)	40.0% (4/10例)	77.4%[1] (24/31例)
sPGA0/1	0% (0/9例)	90.0% (9/10例)	90.3%[1] (28/31例)
PASI100	0% (0/9例)	0% (0/10例)	32.3% (10/31例)

脱落例及び中止例を含む欠測値は，非反応として集計．

[1]P<0.001 対プラセボ群(Cochran-Mantel-Haenszel検定の結果はPASI90及びsPGA0/1 16週のみ記載)

また，PASI90，sPGA0/1及びPASI100達成率(52週)を下表に示す．

	ウステキヌマブ	本剤150mg
全体集団		
PASI90	44.0% (44/100例)	81.9% (249/304例)
sPGA0/1	54.0% (54/100例)	86.2% (262/304例)
PASI100	21.0% (21/100例)	56.3% (171/304例)
日本人集団		
PASI90	20.0% (2/10例)	83.9% (26/31例)
sPGA0/1	50.0% (5/10例)	90.3% (28/31例)
PASI100	0% (0/10例)	64.5% (20/31例)

脱落例及び中止例を含む欠測値は，非反応として集計．

(3)国際共同臨床試験（M16-002[1311.5]試験）

活動性関節症性乾癬患者(5カ所以上の圧痛関節及び5カ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週に投与した際のACR20反応率(16週)を下表に示す．

	プラセボ	本剤150mg
ACR20	35.7% (15/42例)	61.9%[1] (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．

[1]P < 0.01 対プラセボ群

2. 膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症

国内臨床試験（M15-988[1311.39]試験）

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週間隔に投与した．膿疱性乾癬患者全例で，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」以上を達成した(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した(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)であった．

3. 悪性腫瘍（国内臨床試験及び海外臨床試験併合解析）

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：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%，9/1,672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[6]．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)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[6]．

■薬効薬理

1. 作用機序

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[7,9]．

2. *in vitro*中和作用[8]

1)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，リサンキズマブはSTAT3のIL-23依存的リン酸化を阻害した．

2)マウス脾細胞において，リサンキズマブはヒトIL-23刺激によるIL-17の産生誘導を抑制した．

3. *in vivo*中和作用[8]

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，リサンキズマブは耳介の腫脹及び耳組織中のIL-17及びIL-22の産生を抑制した．

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：リサンキズマブ(遺伝子組換え)

Risankizumab (Genetical Recombination) [JAN]

本　質：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-23α(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(γ1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149,000)である．

分子量：約149,000

■承認条件

■包装

スキリージ皮下注75mgシリンジ0.83mL：75mg×2シリンジ
スキリージ皮下注75mgシリンジ0.83mL：75mg×1シリンジ

■主要文献

1) 社内資料：健康成人における第 I 相試験
2) 社内資料：尋常性乾癬患者第 II/III 相試験，膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者第 III 相試験
3) 社内資料：母集団薬物動態解析報告書
4) 社内資料：CYP 基質薬物との相互作用試験
5) Gordon, K.B.,et al.:Lancet 2018;392:650-61
6) Kimball, A.B., et al.:Br. J. Dermatol. 2015; 173: 1183-90
7) 社内資料：IL-23 に対する結合親和性
8) 社内資料：*in vitro* 中和作用
9) 社内資料：*in vivo* 中和作用

■文献請求先

アッヴィ合同会社 くすり相談室
〒108-6302 東京都港区三田3-5-27
フリーダイヤル 0120-587-874

abbvie
製造販売(輸入)元 アッヴィ合同会社
東京都港区三田 3-5-27

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定の根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症

1.8.2.2 設定の根拠

本剤の効能・効果は，尋常性乾癬，関節症性乾癬について，国内第 II/III 相臨床試験の M16-004（1311.38）試験（5.3.5.1-3 項），日本人を含む国際共同第 III 相試験の M16-008（1311.3）試験（5.3.5.1-4 項），M15-992（1311.4）試験（5.3.5.1-5 項）及び関節症性乾癬を対象とした日本人を含む国際共同第 II 相試験 M16-002（1311.5）試験（5.3.5.1-2 項）の結果，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症については，国内第 III 相試験の M15-988（1311.39）試験（5.3.5.1-8 項）の結果に基づき設定した。

1.8.2.2.1 治験の概要

1.8.2.2.1.1 M16-004（1311.38）試験

2 用量のリサンキズマブとプラセボとを比較する，第 II/III 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験である。合計で約 168 名の中等症から重症の尋常性乾癬日本人患者をランダム化割付けすることとした。

スクリーニング時の検査及び評価結果に基づいて適格と判断された患者が 40 週間の治療期への参加対象となり，4 つの治療群（リサンキズマブ 75 mg 群，リサンキズマブ 150 mg 群，16 週間プラセボーその後リサンキズマブ 75 mg 投与群，16 週間プラセボーその後リサンキズマブ 150 mg 投与群）のいずれか 1 群に 2：2：1：1 の割合でランダム化割付けした。ランダム化割付けはベースライン時の関節症性乾癬の合併の有無及び体重（90 kg 以下又は 90 kg 超）で層別した。

以下に示すように，本試験は 2 部構成で実施した。

- パート A では，投与 0 週時及び投与 4 週時にリサンキズマブ 75 mg，リサンキズマブ 150 mg 又はプラセボを被験者に投与し，投与 16 週時に主要評価項目を評価した。
- パート B では，プラセボにランダム化された被験者はリサンキズマブ 75 mg 又はリサンキズマブ 150 mg に切り替え，試験を完了するまでリサンキズマブの投与（投与 16 週時，投与 28 週時及び投与 40 週時に投与）を受けた。また，リサンキズマブ 75 mg 及びリサンキズマブ 150 mg にランダム化された被験者は元の投与を継続した。投与 52 週時に最終評価を行った。

関節症性乾癬評価を実施した施設において，関節症性乾癬の分類基準（以下「CASPAR」）に基づいて関節症性乾癬と診断された被験者を対象に米国リウマチ学会反応基準に基づく 20%改善（以下「ACR20」）を評価指標として有効性の評価を行った。

関節症性乾癬の評価を行った被験者数は 11 名であった。

1.8.2.2.1.2 M16-008（1311.3）試験

中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象に，リサンキズマブとプラセボ及びウステキヌマブを比較した。適格性のある被験者をリサンキズマブ，プラセボ及びウステキヌマブの投与群に 3：1：1 の割合でランダム化割付した。

以下に示すように，両試験は 2 部構成で実施した。

- 各試験のパート A では，投与 0 週時及び投与 4 週時にリサンキズマブ 150 mg，プラセボ又はウステキヌマブ 45 mg 若しくは 90 mg（体重に基づき決定）を被験者に投与し，投与 16 週時に主要評価項目を評価した。
- パート B では，プラセボにランダム化された被験者はリサンキズマブ 150 mg に切り替え，試験を完了するまでリサンキズマブの投与（投与 16 週時，投与 28 週時及び投与 40 週時に投与）を受けた。また，リサンキズマブ及びウステキヌマブにランダム化された被験者は元の投与を継続した。投与 52 週時に最終評価を行った。各試験を完了した被験者は，長期非盲検継続投与試験である M15-997（1311.31）試験への移行に適格とした。

M16-008（1311.3）試験では 304 名がリサンキズマブ，100 名がウステキヌマブ，102 名がプラセボの投与を 1 回以上受けた。

M16-008（1311.3）試験での日本人被験者数は 50 名であった。

1.8.2.2.1.3 M15-992（1311.4）試験

中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象に，リサンキズマブとプラセボを比較し，リサンキズマブ投与中止後の効果の維持及び再投与後の効果を評価する，実施中の 2 部構成（パート A 及びパート B）の試験である。

パート A では，適格性のある被験者を，投与 0 週時及び投与 4 週時にリサンキズマブ又はプラセボを投与する群に 4：1 の割合でランダム化し，投与 16 週時に有効性の主要評価を実施した。すべての被験者（プラセボにランダム化した被験者を含む）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。投与 16 週までをパート A1，投与 16 週以降投与 28 週までをパート A2 とする。

パート B では，プラセボにランダム化した被験者に対して，投与 16 週時にリサンキズマブを盲検投与し，投与 28 週時の sPGA に応じて投与 28 週時からリサンキズマブを盲検又は非盲検投与した。リサンキズマブにランダム化され，投与 28 週時に sPGA スコアで「消失」又は「ほぼ

消失」を達成した被験者（投与 28 週時のレスポンダー）はプラセボ又はリサンキズマブに再ランダム化された一方，ノンレスポンダーは試験を完了するまでリサンキズマブの非盲検投与を行った。

投与 28 週時に治験薬の盲検投与を受け再燃（sPGA 3 以上）したすべての被験者は，投与 32 週時からリサンキズマブの非盲検投与に切り替えた。投与 32 週時から投与 70 週時までに再燃が起こった場合は，再燃から 0 週間，4 週間及び 16 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 70 週時から投与 82 週時までに再燃が起こった場合は，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こった場合は，被験者にリサンキズマブを単回で再投与した。

パート A1 では，407 名がリサンキズマブ，100 名がプラセボの投与を 1 回以上受けた。

M15-992（1311.4）試験での日本人被験者数は 14 名であった。

1.8.2.2.1.4 M15-988（1311.39）試験

M15-988（1311.39）試験は，172 週間のランダム化，非盲検，並行群間デザインの試験であり，膿疱性乾癬患者を対象とした膿疱性乾癬サブスタディと乾癬性紅皮症患者を対象とした乾癬性紅皮症サブスタディの 2 つのサブスタディで構成した。各サブスタディ内で，被験者をリサンキズマブの 2 つの用法・用量のいずれかに 1：1 の比でランダム化した。各群の被験者は投与 0 週時，投与 4 週時，以降は 12 週間ごとに，150 mg 又は 75 mg の用量でリサンキズマブの投与を受けた。臨床効果が認められない 75 mg 群の被験者は，投与 16 週時より 150 mg に増量した。主要有効性評価を投与 16 週時に実施し，反応の長期的な維持を 52 週間にわたって評価する。

合計 17 名がリサンキズマブの投与を 1 回以上受けた。内訳は，膿疱性乾癬サブスタディでは，4 名がリサンキズマブ 75 mg，4 名がリサンキズマブ 150 mg の投与を 1 回以上受け，乾癬性紅皮症サブスタディでは，5 名がリサンキズマブ 75 mg，4 名がリサンキズマブ 150 mg の投与を 1 回以上受けた。

1.8.2.2.2 有効性

1.8.2.2.2.1 尋常性乾癬

M16-008（1311.3）試験，M15-992（1311.4）試験の主要評価項目は以下の 2 つとした。

- 投与 16 週時の乾癬面積重症度指数（以下「PASI」）スコアの 90%以上のベースラインからの減少（以下「PASI 90」）を達成した被験者の割合
- 投与 16 週時の医師による皮膚病変の静的総合評価指標（以下「sPGA」）スコアで「消失」又は「ほぼ消失」を達成した被験者の割合

M16-004（1311.38）試験では，投与 16 週時の PASI 90 を達成した被験者の割合のみが主要評価項目であり，投与 16 週時の sPGA スコアで「消失」又は「ほぼ消失」を達成した被験者の割合は副次評価項目とした。

M16-004（1311.38）試験，M16-008（1311.3）試験及び M15-992（1311.4）試験の主要評価項目の投与 16 週時の PASI 90 を達成した被験者の割合の結果を表 1.8.2-1 に示す。

これら 3 試験すべてで，投与 16 週時の PASI 90 を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ群がプラセボ群及びウステキヌマブ群よりも統計学的に有意に高かった。

M16-008（1311.3）試験及び M15-992（1311.4）試験の主要評価項目，M16-004（1311.38）試験の副次評価項目の投与 16 週時の sPGA スコアで「消失」又は「ほぼ消失」を達成した被験者の割合の結果を表 1.8.2-2 に示す。M16-004（1311.38）試験では，投与 16 週時の sPGA スコアで「消失」又は「ほぼ消失」を達成した被験者の割合は副次評価項目であるが，他試験と比較した。

これら 3 試験のすべてで，投与 16 週時の sPGA スコアで「消失」又は「ほぼ消失」を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ群がプラセボ群及びウステキヌマブ群よりも統計学的に有意に高かった。

その他，その他各副次評価項目においても一貫して，リサンキズマブ群のプラセボ群及びウステキヌマブ群に対する有効性が示された。

日本人部分集団の解析

M16-008（1311.3）試験で投与 16 週時の PASI 90 及び sPGA スコアで「消失」又は「ほぼ消失」を達成した被験者の割合の日本人，日本人以外，全体集団の比較を表 1.8.2-3 に示す。

M16-008（1311.3）試験で，投与 16 週時の PASI 90 及び sPGA スコアで「消失」又は「ほぼ消失」を達成した被験者の割合は，すべての集団でリサンキズマブ群がプラセボ群に対し有意に改善を認め，日本人部分集団と日本人以外の部分集団で違いが認められなかった。

M15-992（1311.4）試験で投与 16 週時の PASI 90 及び sPGA スコアで「消失」又は「ほぼ消失」を達成した被験者の割合の日本人，日本人以外，全体集団の比較を表 1.8.2-4 に示す。

M15-992（1311.4）試験で，投与 16 週時の PASI 90 及び sPGA スコアで「消失」又は「ほぼ消失」を達成した被験者の割合は，すべての集団でリサンキズマブ群がプラセボ群に対し有意に改善を認め，日本人部分集団と日本人以外の部分集団で違いが認められなかった。

表 1.8.2-1. 投与 16 週時の PASI 90 を達成した被験者の割合（NRI）（ITT）

Study		RZB	PBO		UST	
		n/N (%)	n/N (%)	P-value	n/N (%)	P-value
M16-004（1311.38）	RZB150 mg	41/55 (74.5)	1/58 (1.7)	< 0.001		
	RZB 75 mg	44/58 (75.9)		< 0.001		
M16-008（1311.3）		229/304 (75.3)	5/102 (4.9)	< 0.001	42/100 (42.0)	< 0.001
M15-992（1311.4）		298/407 (73.2)	2/100 (2.0)	< 0.001		

ITT＝治療を意図した割付けに基づいた解析，NRI＝欠測値をノンレスポンダーとして補完する手法，PASI＝乾癬面積重症度指数，PASI 90＝PASI スコアの 90%以上のベースラインからの減少，PBO＝プラセボ，RZB＝リサンキズマブ，UST＝ウステキヌマブ

相互参照：M16-004（1311.38）試験中間 CSR Table 14.2 1.1.1，M16-008（1311.3）試験 CSR Table 13，Table 14，M15-992（1311.4）試験中間 CSR Table 14

表 1.8.2-2. 投与 16 週時の sPGA スコアで「消失」又は「ほぼ消失」を達成した被験者の割合（NRI）（ITT）

Study		RZB	PBO		UST	
		n/N (%)	n/N (%)	P-value	n/N (%)	P-value
M16-004（1311.38）	RZB150 mg	51/55 (92.7)	6/58 (10.3)	< 0.001		
	RZB 75 mg	50/58 (86.2)		< 0.001		
M16-008（1311.3）		267/304 (87.8)	8/102 (7.8)	< 0.001	63/100 (63.0)	< 0.001
M15-992（1311.4）		340/407 (83.5)	7/100 (7.0)	< 0.001		

ITT＝治療を意図した割付けに基づいた解析，NRI＝欠測値をノンレスポンダーとして補完する手法，PBO＝プラセボ，RZB＝リサンキズマブ，sPGA＝医師による皮膚病変の静的総合評価指標，UST＝ウステキヌマブ

相互参照：M16-004（1311.38）試験中間 CSR Table 14.2 1.2.1，M16-008（1311.3）試験 CSR Table 13，Table 14，M15-992（1311.4）試験中間 CSR Table 14

表 1.8.2-3. 投与 16 週時の PASI 90 及び sPGA スコアで「消失」又は「ほぼ消失」を達成した被験者の割合の日本人，日本人以外，全体集団の比較（NRI）（ITT）：M16-008（1311.3）試験

		RZB	PBO		UST	
		n/N (%)	n/N (%)	P-value	n/N (%)	P-value
PASI 90	日本人	24/31 (77.4)	0/9	<0.001	4/10 (40.0)	0.055
	日本人以外	205/273 (75.1)	5/93 (5.4)	<0.001	38/90 (42.2)	<0.001
	全体	229/304 (75.3)	5/102 (4.9)	<0.001	42/100 (42.0)	<0.001
sPGA	日本人	28/31 (90.3)	0/9	<0.001	9/10 (90.0)	0.348
	日本人以外	239/273 (87.5)	8/93 (8.6)	<0.001	54/90 (60.0)	<0.001
	全体	267/304 (87.8)	8/102 (7.8)	<0.001	63/100 (63.0)	<0.001

ITT＝治療を意図した割付けに基づいた解析，NRI＝欠測値をノンレスポンダーとして補完する手法，PBO＝プラセボ，RZB＝リサンキズマブ，PASI＝乾癬面積重症度指数，PASI 90＝PASI スコアの 90%以上のベースラインからの減少，sPGA＝医師による皮膚病変の静的総合評価指標，UST＝ウステキヌマブ

相互参照：1311.3 試験 JSAR Table 14.2__1.1.1.1，Table 14.2__1.1.1.2，Table 14.2__1.1.1，Table 14.2__1.2.1.1，Table 14.2__1.2.1.2，Table 14.2__1.2.1

表 1.8.2-4. 投与 16 週時の PASI 90 及び sPGA スコアで「消失」又は「ほぼ消失」を達成した被験者の割合の日本人，日本人以外，全体集団の比較（NRI）（ITT_A1）：M15-992（1311.4）試験

		RZB	PBO	
		n/N (%)	n/N (%)	P-value
PASI 90	日本人	10/12 (83.3)	0/2	<0.001
	日本人以外	288/395 (72.9)	2/98 (2.0)	<0.001
	全体	298/407 (73.2)	2/100 (2.0)	<0.001
sPGA	日本人	10/12 (83.3)	0/2	<0.001
	日本人以外	330/395 (83.5)	7/98 (7.1)	<0.001
	全体	340/407 (83.5)	7/100 (7.0)	<0.001

ITT＝治療を意図した割付けに基づいた解析，ITT_A1＝パート A1 の ITT，NRI＝欠測値をノンレスポンダーとして補完する手法，PBO＝プラセボ，RZB＝リサンキズマブ，PASI＝乾癬面積重症度指数，PASI 90＝PASI スコアの 90%以上のベースラインからの減少，sPGA＝医師による皮膚病変の静的総合評価指標

相互参照：1311.4 試験 JSAR Table 14.2　1.1.1.1，Table 14.2　1.1.1.2，Table 14.2　1.1.1，Table 14.2　1.2.1.1，Table 14.2　1.2.1.2，Table 14.2　1.2.1

1.8.2.2.2.2 関節症性乾癬

M16-004（1311.38）試験の投与 16 週時の ACR 20 を達成した被験者の割合は，プラセボ群 0%（0/3 名），リサンキズマブ 75 mg 群 40.0%（2/5 例），リサンキズマブ 150mg 群 33.3%（1/3 例）であった。M16-004（1311.38）試験で投与 16 週時の ACR 20 を達成した被験者の割合は，評価した被験者数が少なく，有意な差が認められなかったが，リサンキズマブ 75 mg 群及びリサンキズマブ 150 mg 群がプラセボ群よりも数値的に高かった。

M16-002（1311.5）試験の投与 16 週時に ACR 20 を達成した被験者の割合は，プラセボ群 35.7%（15/42 名），リサンキズマブ 150mg を 0，4，16 週に投与した群で 61.9%（26/42 名）とリサンキズマブ 150mg を 0，4，16 週に投与した群でプラセボに対して有意に高かった。

1.8.2.2.2.3 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症

M15-988（1311.39）試験の主要評価項目である投与 16 週時の膿疱性乾癬臨床効果（以下「GPP 臨床効果」）（膿疱性乾癬サブスタディ）及び乾癬性紅皮症臨床効果（以下「EP 臨床効果」）（乾癬性紅皮症サブスタディ）は，ともに全例が達成した（表 1.8.2-5）。

各サブスタディの各群（リサンキズマブ 75 mg 及び 150 mg）で全被験者が主要評価項目を達成した。

表 1.8.2-5. 主要評価項目：投与 16 週時の GPP 臨床効果（膿疱性乾癬サブスタディ）及び EP 臨床効果（乾癬性紅皮症サブスタディ）（NRI）（ITT）：M15-988（1311.39）試験

項目	投与群	N	臨床効果	
			n	%
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)

EP＝乾癬性紅皮症，GPP＝膿疱性乾癬，ITT＝治療を意図した割付けに基づいた解析，NRI＝欠測値をノンレスポンダーとして補完する手法

相互参照：M15-988（1311.39）試験中間 CSR Table 14.2__1.1.1，Table 14.2__1.2.1

以上のように，リサンキズマブはプラセボ，ウステキヌマブと比較し，尋常性乾癬において，高い有効性を示した。また，評価した被験者数は少ないものの，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症に対して，有効であることが示唆された。

1.8.2.3 まとめ

以上のとおり，リサンキズマブは，中等症～重症の尋常性乾癬患者，関節症性乾癬を有する患者，膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者において，高い有効性を示した。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が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，本剤の効能・効果（案）を以下のとおりとした。

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定の根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症

通常，成人にはリサンキズマブ（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。

1.8.3.2 用量・用量設定の根拠

本剤の用法・用量は，以下の試験の結果などに基づき設定した。なお，尋常性乾癬，関節症性乾癬を対象とした M16-004（1311.38）試験（5.3.5.1-3 項），M16-008（1311.3）試験（5.3.5.1-4 項）及び M15-992（1311.4）試験（5.3.5.1-5 項），及び膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症を対象とした M15-988（1311.39）試験（5.3.5.1-8 項）の概要は 1.8.2.2.1 項に記載した。

1.8.3.2.1 国内第 II/III 相比較試験（M16-004（1311.38）試験）のための用法・用量の設定根拠

国内第 II/III 相比較試験（M16-004［1311.38］試験）の用量設定は，国際共同及び海外第 III 相試験の用量設定の根拠及び日本人を含む健康成人対象の第 I 相試験（M16-513［1311.16］）試験の結果を基に以下のとおり行った。

国際共同及び海外第 III 相試験 4 試験（M16-008［1311.3］，M15-995［1311.28］，M16-010［1311.30］，及び M15-992［1311.4］）では，海外第 I 相試験の 1311.1 試験（5.3.3.2-1 項）及び海外第 II 相試験の 1311.2 試験（5.3.5.1-1 項）の安全性，有効性及び薬物動態データのほか，製剤処方の考察，患者の受け入れ可能性の考察，並びに曝露量-応答解析に基づいて用法・用量を選択した。

尋常性乾癬患者を対象とした 1311.1 試験（first-in-human 単回投与試験）で，0.25 mg/kg（75 kg の患者に対して約 19 mg）並びに 1，3 及び 5 mg/kg（75 kg の患者に対して約 375 mg）を静脈内又は皮下投与したところ，24 週間の追跡調査においてすべての実薬投与群で平均 PASI スコアの改善が認められ，1 mg/kg を超える用量において最大限に近い PASI の減少が示された。本試験では中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象としたリサンキズマブの proof-of-concept が示された。

中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象とした 1311.2 試験では，投与 0 週時に本剤 18 mg の単回皮下投与，及び 90 mg 又は 180 mg の投与 0 週時，投与 4 週時，投与 16 週時の反復皮下投与を評価した。本剤 18 mg の皮下投与は PASI 90 の達成率が最も低く，90 mg と 180 mg の皮下投与はいずれも高い PASI 90 達成率を示し，180 mg の皮下投与は PASI 90 の達成率が数値的に最も高かった。臨床的に重要な他の評価項目（PASI 100 及び sPGA）についても，180 mg の皮下投与は 90 mg の皮下投与に比べて高い有効性を示した。1311.2 試験で評価したすべての用量で，用量依存性の有害事象発現を示すエビデンスはなかった。

1311.1 試験及び 1311.2 試験から得られた有効性の曝露量-応答解析より，リサンキズマブの用法・用量である 1 回 150 mg を初回，4 週後に皮下投与し，以降，12 週間隔で皮下投与により，乾癬被験者で有効性のプラトーに到達することが示され，体重による有効性に及ぼす意味のある影響は認められず，180 mg 以上の用量で有効性の意味のある増加は認められなかった（2.7.2.3.4.1 項）。150 mg は 1 回の注射剤として最終的に製剤化できるリサンキズマブの最大量であることも予想された（現在の製剤は 90 mg/mL）。

これらの結果から，国際共同及び海外第 III 相試験 4 試験では，用量として 150 mg を設定し，0 週，4 週，以降 12 週間隔で皮下投与することとした。

健康成人を対象とした第 I 相試験の M16-513（1311.16）試験（5.3.3.1-1 項）では，ステージ 1 で，健康成人男性被験者（日本人，中国人，白人）を対象にリサンキズマブ（18 mg，90 mg，300 mg）又はプラセボを皮下投与し，ステージ 2 で，健康成人男性被験者（日本人）を対象にリサンキズマブ（200 mg，600 mg，1200 mg）又はプラセボを静脈内投与した。単回皮下投与後の日本人被験者の曝露は白人と比較して数値的に高値を示したが，体重補正後では違いは認められなかった。また，発現した有害事象のほとんどは軽度であり，忍容性は良好であった。M16-513（1311.16）試験で，最大 300 mg まで皮下投与しても安全性に問題が認められなかったことから，日本人乾癬患者に 150 mg を投与することは安全性の面でも問題ないと考えられた。これらのことから，M15-004（1311.38）試験においても国際共同及び海外第 III 相試験と同じ 150 mg を選択した。

日本人における用量反応を 2 倍の用量範囲で確認するために，M16-004（1311.38）試験の用量として，150 mg に加え，半分の用量である 75 mg を選択した。

以上より，M16-004（1311.38）試験では，プラセボ，75 mg，又は 150 mg リサンキズマブを 0 週，4 週，以降 12 週間隔で皮下投与することとした。

1.8.3.2.2　M16-004（1311.38）試験の成績

主要評価項目の投与 16 週時の PASI 90 を達成した被験者の割合は，リサンキズマブの 2 つの用量群がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった（表 1.8.2-1）。副次評価項目の投与 16 週時の sPGA スコアで「消失」又は「ほぼ消失」（表 1.8.2-2），PASI 100，及び DLQI スコア「0 点」又は「1 点」を達成した被験者の割合は，いずれもリサンキズマブ 150 mg 群及び 75 mg 群がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった。

また，投与 52 週時の PASI 90 を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ 75 mg を 52 週投与した群で 86.2%（50/58 名），リサンキズマブ 150 mg を 52 週投与した群で 92.7%（51/55 名）と 16 週時に比べて増加した。

M16-004（1311.38）試験パート A（16 週まで）における来院時ごとの PASI 90 及び PASI 100 の推移を表 1.8.3-1（PASI 90）及び表 1.8.3-2（PASI 100）に示す。

主要評価項目である投与 16 週の PASI90 を達成した被験者の割合はリサンキズマブ 150 mg 群群とリサンキズマブ 75 mg 群で同等であったが，皮膚症状の完全消失を示す PASI100 を投与 16 週に達成した被験者の割合は，150 mg 群が 75 mg 群より高かった。また，リサンキズマブ 150 mg 群で PASI 90，PASI 100 の有意な改善がそれぞれ投与 4 週及び 8 週から認められ，リサンキズマブ 75 mg 群で PASI 90，PASI 100 の有意な改善がそれぞれ投与 8 週及び 12 週から認められた。すなわち，皮膚症状の改善効果は，150 mg 群で 75 mg 群より早く現れた。

表 1.8.3-1. パート A の各来院時において PASI 90 を達成した被験者の割合（NRI）（ITT）：M16-004（1311.38）試験

	PBO	RZB 75 mg		RZB 150 mg	
来院	n/N (%)	n/N (%)	P-value[a]	n/N (%)	P-value[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***

ITT＝治療を意図した割付けに基づいた解析，NRI＝欠測値をノンレスポンダーとして補完する手法，
PASI 90＝PASI スコアの 90%以上のベースラインからの減少，PBO＝プラセボ，RZB＝リサンキズマブ

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。

注：P 値は，リサンキズマブ各群とプラセボ群の比較について算出した。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。

相互参照：M16-004（1311.38）試験中間 CSR Table 14.2_1.1.1

表 1.8.3-2. パート A の各来院時において PASI 100 を達成した被験者の割合（NRI）（ITT）：M16-004（1311.38）試験

	PBO	RZB 75 mg		RZB 150 mg	
来院	n/N (%)	n/N (%)	P-value[a]	n/N (%)	P-value[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***

ITT＝治療を意図した割付けに基づいた解析，NRI＝欠測値をノンレスポンダーとして補完する手法，
PASI 90＝PASI スコアの 100%のベースラインからの減少，PBO＝プラセボ，RZB＝リサンキズマブ

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。

注：P 値は，リサンキズマブ各群とプラセボ群の比較について算出した。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。

相互参照：M16-004（1311.38）試験中間 CSR Table 14.2_1.4.1

M16-004（1311.38）試験の有害事象の概要を表 1.8.3-3（パート A）に示す。パート A における安全性プロファイルは，リサンキズマブ 75 mg 群，リサンキズマブ 150 mg 群及びプラセボ群で大きな違いは認められなかった。パート B における安全性プロファイルはリサンキズマブ 75 mg/リサンキズマブ 75 mg 群，リサンキズマブ 150 mg/リサンキズマブ 150 mg 群，プラセボ/リサンキズマブ 75 mg 群及びプラセボ/リサンキズマブ 150 mg 群で大きな違いは認められなかった。

表 1.8.3-3. 有害事象の概要（パート A）（安全性解析対象集団）：M16-004（1311.38）試験

	PBO (N=58) n (%)	RZB_75 (N=58) n (%)	RZB_150 (N=55) n (%)
発現被験者数：			
有害事象	33 (56.9)	29 (50.0)	31 (56.4)
重篤な有害事象	1 (1.7)	2 (3.4)	2 (3.6)
治験薬投与中止に至った有害事象	4 (6.9)	2 (3.4)	1 (1.8)
高度の有害事象	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (3.6)
因果関係が否定できない有害事象	6 (10.3)	10 (17.2)	7 (12.7)
因果関係が否定できない重篤な有害事象	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.8)
判定された主要心血管系事象	0	0	1 (1.8)
重篤な感染症	1 (1.7)	0	0
結核	0	0	0
悪性腫瘍	0	0	0
非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍	0	0	0
重篤な過敏症	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0
死亡#	0	0	0

注：PBO：パート A でプラセボにランダム化され，投与を受けた被験者
RZB_75 = パート A でリサンキズマブ 75 mg にランダム化され，投与を受けた被験者
RZB_150 = パート A でリサンキズマブ 150 mg にランダム化され，投与を受けた被験者
有害事象とは，パート A での治験薬の初回投与後からパート B での治験薬の初回投与前まで又はパート A で投与中止となった場合は治験薬の最終投与後 105 日以内に発現した事象であると定義した。
高度の有害事象とは，RCTC による有害事象評価で Grade 3 以上の有害事象であると定義する。
非試験治療下で発現した死亡を含める。
相互参照：M16-004（1311.38）試験 CSR Table 14.3 1.1.1.1

1.8.3.2.3　M16-008（1311.3）試験成績

主要評価項目の投与 16 週時の PASI 90 を達成した被験者の割合（表 1.8.2-1），及び sPGA スコアで「消失」又は「ほぼ消失」を達成した被験者の割合（表 1.8.2-2）は，リサンキズマブ 150 mg 群がプラセボ群及びウステキヌマブ群よりも統計学的に有意に高かった。副次評価項目の PASI 100，及び DLQI スコア「0 点」又は「1 点」を達成した被験者の割合は，いずれもリサンキズマブ 150 mg 群がプラセボ群及びウステキヌマブ群よりも統計学的に有意に高かった。

投与 52 週時の PASI 75，PASI 90 及び PASI 100 を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ群がウステキヌマブ群よりも統計学的に有意に高かった（表 1.8.3-4）。

主要評価項目の日本人部分集団解析では，リサンキズマブ群がプラセボ群に対して有意に改善を認めた。日本人部分集団と日本人以外の部分集団で大きな違いが認められなかった（表 1.8.2-3）。また，各副次評価項目について，日本人集団で，リサンキズマブ群がプラセボ群及びウステキヌマブ群に対し有意にあるいは数値的に改善を認め，日本人部分集団と日本人以外の部分集団で大きな違いが認められなかった。

表 1.8.3-4.　投与 52 週時の PASI 75，PASI 90 及び PASI 100 を達成した被験者の割合（NRI）（ITT）

Study		RZB/RZB n/N (%)	PBO/RZB n/N (%)	UST/UST n/N (%)	P-value
M16-008（1311.3）	PASI 75	279/304 (91.8)	90/97 (92.8)	70/100 (70.0)	<0.001
	PASI 90	249/304 (81.9)	76/97 (78.4)	44/100 (44.0)	<0.001
	PASI 100	171/304 (56.3)	53/97 (54.6)	21/100 (21.0)	<0.001

ITT＝治療を意図した割り付けに基づいた解析，NRI＝欠測値をノンレスポンダーとして補完する手法，PASI X＝PASI スコアの X%以上のベースラインからの減少，
PBO＝プラセボ，RZB＝リサンキズマブ，UST＝ウステキヌマブ

相互参照：M16-008（1311.3）試験 CSR Table 14.2　1.1.1，Table 14.2　1.3.1，Table 14.2　1.4.1

M16-008（1311.3）試験の有害事象の概要を表 1.8.3-5（パート A）及び表 1.8.3-6（パート A 及び B）に示す。パート A において，全体で，安全性プロファイルは，リサンキズマブ群，プラセボ群及びウステキヌマブ群で大きな違いは認められなかった。パート A 及び B において，全体として，安全性プロファイルは，リサンキズマブ継続投与群及びウステキヌマブ継続投与群で大きな違いは認められなかった。

日本人部分集団解析では，全体として，安全性プロファイルは日本人部分集団と日本人以外の部分集団での間で大きな違いは認められなかった。

表 1.8.3-5. 有害事象の概要（パート A）（安全性解析対象集団）：M16-008（1311.3）試験

	PBO (N=102) n (%)	UST (N=100) n (%)	RZB (N=304) n (%)
発現被験者数：			
有害事象	52 (51.0)	50 (50.0)	151 (49.7)
重篤な有害事象	3 (2.9)	8 (8.0)	7 (2.3)
治験薬投与中止に至った有害事象	4 (3.9)	2 (2.0)	2 (0.7)
高度の有害事象	5 (4.9)	3 (3.0)	6 (2.0)
因果関係が否定できない有害事象	14 (13.7)	11 (11.0)	36 (11.8)
因果関係が否定できない重篤な有害事象	0	3 (3.0)	1 (0.3)
判定された主要心血管系事象	0	0	0
重篤な感染症	0	3 (3.0)	1 (0.3)
結核	0	0	0
悪性腫瘍	1 (1.0)	0	1 (0.3)
非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍	0	0	0
重篤な過敏症	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0
死亡#	0	0	0

注：PBO：パート A でプラセボにランダム化され，投与を受けた被験者
UST：パート A でウステキヌマブにランダム化され，投与を受けた被験者
RZB：パート A でリサンキズマブにランダム化され，投与を受けた被験者
有害事象：パート A での治験薬の初回投与後からパート B での治験薬の初回投与前まで又はパート A で投与中止となった場合は治験薬の最終投与後 105 日以内に発現した事象
高度の有害事象：RCTC による有害事象評価で Grade 3 以上の有害事象
非試験治療下で発現した死亡を含める。
相互参照：M16-008（1311.3）試験 CSR Table 14.3 1.1.1.1

表 1.8.3-6. 有害事象の概要（パート A 及び B）（安全性解析対象集団）：M16-008（1311.3）試験

	UST/UST (N=100) n (%)	RZB/RZB (N=304) n (%)
発現被験者数：		
有害事象	77 (77.0)	221 (72.7)
重篤な有害事象	11 (11.0)	23 (7.6)
治験薬投与中止に至った有害事象	2 (2.0)	2 (0.7)
高度の有害事象	4 (4.0)	19 (6.3)
因果関係が否定できない有害事象	23 (23.0)	60 (19.7)
因果関係が否定できない重篤な有害事象	3 (3.0)	2 (0.7)
判定された主要心血管系事象	0	0
重篤な感染症	3 (3.0)	3 (1.0)
結核	0	1 (0.3)
悪性腫瘍	0	1 (0.3)
非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍	0	0
重篤な過敏症	0	0
死亡に至った有害事象	0	0
死亡#	0	0

注：UST/UST：パート A でウステキヌマブにランダム化され，投与を受けた被験者
RZB/RZB：パート A でリサンキズマブにランダム化され，投与を受けた被験者
有害事象：治験薬の初回投与後から最終投与後 105 日以内に発現した有害事象
高度の有害事象：RCTC による有害事象評価で Grade 3 以上の有害事象
非試験治療下で発現した死亡を含める。
相互参照：M16-008（1311.3）試験 CSR Table 14.3 1.1.1.3

1.8.3.2.4 M15-992（1311.4）試験成績

主要評価項目の投与 16 週時の PASI 90 を達成した被験者の割合（表 1.8.2-1），及び sPGA スコアで「消失」又は「ほぼ消失」を達成した被験者の割合（表 1.8.2-2）は，リサンキズマブ 150 mg 群がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった。副次評価項目の PASI 100，及び DLQI スコア「0 点」又は「1 点」を達成した被験者の割合は，いずれもリサンキズマブ群がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった。

パート B（28 週以降）で再ランダム化されたリサンキズマブ継続群はリサンキズマブの投与中止（プラセボ）群に比較して，PASI 75，PASI 90，PASI 100 及び sPGA スコアで「消失」又は「ほぼ消失」を達成した被験者の割合が有意に高かった。

M15-992（1311.4）試験の有害事象の概要を表 1.8.3-7（パート A1）及び表 1.8.3-8（リサンキズマブの投与を受けたすべての被験者）に示す。

パート A1 で，全体として，安全性プロファイルは，リサンキズマブ群及びプラセボ群で大きな違いは認められなかった。

表 1.8.3-7. 有害事象の概要（パート A1）（パート A1 の安全性解析対象集団）：M15-992（1311.4）試験

	PBO (N=100) n (%)	RZB (N=407) n (%)
発現被験者数：		
有害事象	48 (48.0)	185 (45.5)
重篤な有害事象	8 (8.0)	8 (2.0)
治験薬投与中止に至った有害事象	4 (4.0)	2 (0.5)
高度の有害事象	4 (4.0)	6 (1.5)
因果関係が否定できない有害事象	7 (7.0)	33 (8.1)
因果関係が否定できない重篤な有害事象	1 (1.0)	0
判定された主要心血管系事象	1 (1.0)	0
重篤な感染症	1 (1.0)	0
結核	1 (1.0)	0
悪性腫瘍	0	3 (0.7)
非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍	0	2 (0.5)
重篤な過敏症	0	0
死亡に至った有害事象	0	0
死亡#	0	0

注：PBO：パート A でプラセボにランダム化され，投与を受けた被験者；RZB：パート A でリサンキズマブにランダム化され，投与を受けた被験者

有害事象：パート A1 での治験薬の初回投与後からパート A2 での治験薬の初回投与前まで又はパート A1 で投与中止となった場合は治験薬の最終投与後 105 日以内に発現した事象

高度の有害事象：RCTC による有害事象評価で Grade 3 以上の有害事象

非試験治療下で発現した死亡を含める。

相互参照：M15-992（1311.4）試験 CSR Table 14.3__1.1.1.1.1

表 1.8.3-8. 有害事象の概要（リサンキズマブの投与を受けたすべての被験者）：M15-992（1311.4）試験

	RZB (N=500) n (%)
発現被験者数：	
有害事象	387 (77.4)
重篤な有害事象	35 (7.0)
治験薬投与中止に至った有害事象	8 (1.6)
高度の有害事象	26 (5.2)
因果関係が否定できない有害事象	77 (15.4)
因果関係が否定できない重篤な有害事象	3 (0.6)
判定された主要心血管系事象	2 (0.4)
重篤な感染症	7 (1.4)
結核	1 (0.2)
悪性腫瘍	10 (2.0)
非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍	5 (1.0)
重篤な過敏症	0
死亡に至った有害事象	2 (0.4)
死亡#	2 (0.4)

注：RZB：少なくとも 1 回のリサンキズマブの投与を受けた被験者
有害事象：リサンキズマブの初回投与後から最終投与後 105 日以内に発現した事象
高度の有害事象：RCTC による有害事象評価で Grade 3 以上の有害事象
非試験治療下で発現した死亡を含める。
相互参照：M15-992（1311.4）試験 CSR Table 14.3 1.1.1.1.8

日本人被験者は 14 名と少なかったが，有効性及び安全性で日本人部分集団と日本人以外の部分集団での間で大きな違いは認められなかった。

1.8.3.2.5 有効性の曝露量-応答関係

海外第 II 相試験，国内第 II/III 相試験，国際共同及び海外第 III 相試験のデータに基づく，曝露量-応答解析を行った結果，150 m の 0 週，4 週，それ以降 12 週間隔の皮下投与で，体重に関わらず PASI 90 及び sPGA スコアで「消失」又は「ほぼ消失」を達成した被験者の割合がプラトーに達していることが認められたが，75 mg では，体重のより高い（>90 kg）被験者に対して，より低い有効性が示された。2 用量間の差は PASI 100 に対してより大きく，体重 90 kg を超える被験者だけでなく全範囲の体重で，75 mg 皮下投与は 150 mg 投与に比べて最適に満たない応答をもたらすと推定された。（R&D/18/0124，5.3.4.2.-3 項）

1.8.3.2.6 尋常性乾癬における用法・用量

リサンキズマブ 150 mg は，75 mg と比較し，安全性プロファイルには違いがなく，有効性に関しては，皮膚症状の完全消失（PASI 100）という点で，75 mg よりも改善率が高く，また効果の発現が早い。近年の生物学的製剤の開発により，安全性に優れ，より高い有効性すなわち皮膚症状の完全寛解が求められるようになってきていることから，尋常性乾癬に対する通常用量は，150 mg が望ましいと考えられる。なお，75 mg も 16 週以降で 150 mg に近い有効性が認められるため，患者の状態に応じて，用量の選択肢とできると考えられる。

1.8.3.2.7 関節症性乾癬

M16-004（1311.38）試験で，関節症性乾癬評価を実施した施設にて，CASPAR に基づいて関節症性乾癬と診断された被験者を対象に ACR 20 の評価を行った。M16-004（1311.38）試験の投与 16 週時の ACR 20 を達成した被験者の割合は，プラセボ群 0%（0/3 名），リサンキズマブ 75 mg 群 40.0%（2/5 名），リサンキズマブ群 150 mg 群 33.3% （1/3 名）であった。症例数が少ないが，投与 16 週時の ACR 20 を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ 75 mg 及びリサンキズマブ 150 mg がプラセボよりも数値的に高かった。

M16-004（1311.38）試験の主要評価項目である PASI 90，M15-008（1311.3）試験と M15-992（1311.4）試験の主要評価項目である PASI 90 と sPGA スコアで「消失」又は「ほぼ消失」を達成した被験者の割合について，関節症性乾癬の合併の有無により，有効性に違いは認められなかった。

M16-002（1311.5）試験の投与 16 週時に ACR 20 を達成した被験者の割合は，プラセボ群 35.7%（15/42 名），リサンキズマブ 150 mg を 0，4，16 週に投与した群で 61.9%（26/42 名）とリサンキズマブ 150 mg を 0，4，16 週に投与した群でプラセボに対して有意に高かった。

1.8.3.2.8 膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症

M15-988（1311.39）試験の主要評価項目（投与 16 週時の GPP 臨床効果［膿疱性乾癬サブスタディ］及び EP 臨床効果［乾癬性紅皮症サブスタディ］）は，各サブスタディの各群（リサンキズマブ 75 mg 及び 150 mg）で全被験者が達成した（表 1.8.2-5）。また，副次評価項目（PASI 90）についても投与 16 週時で多くの被験者で改善が認められた。

M15-988（1311.39）試験の有害事象の概要を表 1.8.3-9 に示す。
重篤な有害事象が 2 件発現したが，いずれも因果関係はなしと判定された。
膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症被験者で，安全性上の問題は認められなかった。

表 1.8.3-9. 有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M15-988（1311.39）試験

	GPP			EP		
	リサンキズマブ			リサンキズマブ		
	75 mg (N=4) n (%)	150 mg (N=4) n (%)	合計 (N=8) n (%)	75 mg (N=5) n (%)	150 mg (N=4) n (%)	合計 (N=9) n (%)
発現被験者数：						
有害事象	2 (50.0)	4 (100)	6 (75.0)	2 (40.0)	4 (100)	6 (66.7)
重篤な有害事象	0	2 (50.0)	2 (25.0)	0	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0	2 (50.0)	2 (25.0)	0	0	0
高度の有害事象	0	2 (50.0)	2 (25.0)	0	0	0
治験責任医師が治験薬と関連ありと判断した有害事象	2 (50.0)	1 (25.0)	3 (37.5)	0	2 (50.0)	2 (22.2)
治験責任医師が治験薬と関連ありと判断した重篤な有害事象	0	0	0			
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
心血管イベントと判定された事象	0	0	0			
薬物性肝障害（DILI）の疑いのある事象	2 (50.0)	1 (25.0)	3 (37.5)	0	0	0
死亡#	0	0	0	0	0	0

注：75 mg＝リサンキズマブ 75 mg にランダム化された被験者
150 mg＝リサンキズマブ 150 mg にランダム化された被験者
有害事象とは，リサンキズマブの初回投与後から解析期間中での治験薬の最終投与後 105 日以内に発現した事象であると定義した。
高度の有害事象とは，RCTC による有害事象評価で Grade 3 以上の有害事象であると定義する。
非試験治療下で発現した死亡を含める。
相互参照：M15-988（1311.39）試験 CSR Table 14.3　1.1.1

1.8.3.3 まとめ

中等症から重症の尋常性乾癬を対象とした国内第 II/III 相比較試験（M16-004［1311.38］試験）において，リサンキズマブの 75 mg 又は 150 mg の投与はプラセボと比較し有効性に優れており，良好な安全プロファイルを有している。

150 mg は 75 mg と比較し，皮膚症状の完全消失の指標である PASI 100 において，高い改善率を示し，PASI 90 及び PASI 100 で，より早期から高い改善率を示す。

有効性及び安全性に結果は国内第 II/III 相比較試験（M16-004［1311.38］試験）及び国際共同第 III 相比較試験（M16-008［1311.3］試験，M15-992［1311.4］試験）で類似しており，国際共同第 III 相試験における日本人部分集団解析においても，有効性の成績は一貫している。

関節症性乾癬については，国内第 II/III 相比較試験（M16-004［1311.38］試験）で，国内患者数が少ないため，評価した被験者数は少ないものの，尋常性乾癬と同じ用法・用量において

ACR 20 で改善が認められた。また，関節症性乾癬を対象とした国際共同第 II 相試験（M16-002［1311.5］試験）で，尋常性乾癬と同じ用法・用量において，ACR 20 でプラセボに対して有意に改善が認められた。

また，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症については，国内患者数が少ないため，評価した被験者数は少ないものの，尋常性乾癬と同じ用法・用量において主要評価項目及び副次評価項目において，改善が認められ，安全性プロファイルにおいても問題は認められていない。

したがって，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症については，尋常性乾癬と同様の用法・用量で問題ないと考えられる。

以上より，用法・用量（案）について次のとおりとした。

尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症

通常，成人にはリサンキズマブ（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。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定の根拠

使用上の注意（案）	設定の根拠
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. 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． 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．	1.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使用する必要があるため設定した。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性，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ること，また，悪性腫瘍が報告されていることから，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必要があるため設定した。 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いることから設定した。 3.本剤の治療開始前に既存の全身療法の適用を考慮する必要があるため設定した。
禁忌（次の患者には投与しないこと） 1. 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある．］（「重要な基本的注意」の項参照） 2. 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある．］（「重要な基本的注意」の項参照） 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	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ことから設定した。 2.活動性結核の患者では症状を悪化させるおそれがあることから設定した。 3.本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者ではアレルギー反応をおこすおそれがあることから設定した。
効能・効果に関連する使用上の注意 以下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こと． (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	本剤の臨床試験における患者選択基準等を考慮して設定した。
用法・用量に関連する使用上の注意 (1)投与毎に注射部位を変えること．また，皮膚が敏感な部位，皮膚に異常がある部位，乾癬の部位には注射しないこと（「適用上の注意」の項参照）．	(1)注射部位反応を防止するために必要な措置として設定した。 (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

使用上の注意（案）	設定の根拠
(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．	う必要があるため設定した。
1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)感染症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．］（「重要な基本的注意」の項参照） (2)結核の既往歴を有する患者［結核を活動化させるおそれがあるため，胸部 X 線検査等を定期的に行うなど，結核症の発現に十分に注意すること．］（「重要な基本的注意」の項参照） (3)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）	(1)感染症が悪化するおそれがあることから設定した。 (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必要があるため設定した。 (3)高齢者に対する注意事項として設定した。
2.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，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．また，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（「重大な副作用」の項参照）． (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．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)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 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（「禁忌」及び「慎重投与」の項参照）． (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こと． (4)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	(1)本剤投与により感染症のおそれがあることから設定した。 (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ことから，本剤投与前に原則として抗結核薬を投与する旨を設定した。 (3)本剤投与中の生ワクチン接種のデータはなく，接種による感染症発現のリスクを否定できないことから設定した。 (4)他の生物製剤との併用及び他の生物製剤から変更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。 (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ことから設定した。

使用上の注意（案）	設定の根拠
で併用を避けること．また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． (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（「臨床成績」の項参照）．	
3.副作用 尋常性乾癬，関節症性乾癬 国内臨床試験（M16-004[1311.38]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． 国際共同臨床試験（M16-008[1311.3]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． 国際共同臨床試験（M15-992[1311.4]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． 国際共同臨床試験（M16-002[1311.5]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 国内臨床試験（M15-988[1311.39]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た．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%）等であった． 国内臨床試験（M15-988[1311.39]試験）において，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た．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） (1)重大な副作用 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ので，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． 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	各臨床試験（M16-004[1311.38]，M16-008[1311.3]，M15-992[1311.4]，M16-002[1311.5]及び M15-988[1311.39]）の副作用発現状況並びに本剤の CCDS に基づいて設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定の根拠</th></tr>
<tr><td>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直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと．
(2)その他の副作用
次のような症状があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと．
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>感染症及び寄生虫症</td><td>上気道感染</td><td>白癬感染</td><td>毛包炎</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td></td><td>頭痛</td><td></td></tr>
<tr><td>全身障害及び投与局所様態</td><td></td><td>注射部位反応（紅斑，腫脹，そう痒感，疼痛，出血，硬結等）</td><td>疲労</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
<tr><td>4.高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので，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．</td><td>高齢者における一般的な注意事項として設定した。</td></tr>
<tr><td>5.妊婦，産婦，授乳婦等への投与
(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，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．［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．また，本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが，胎児・出生児に毒性及び催奇形性は認められていない．］
(2)本剤投与中は授乳を避けさせること．［本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明である．］</td><td>(1)妊婦に対する使用経験がないことから設定した。
(2)ヒト乳汁中への移行は不明であることから設定した。</td></tr>
<tr><td>6.小児等への投与
低出生体重児，新生児，乳児，幼児及び小児に対する安全性は確立していない．［使用経験がない．］</td><td>小児等への安全性は確立していないため設定した。</td></tr>
<tr><td>7.適用上の注意
(1)投与経路：皮下にのみ投与すること．
(2)投与方法：150mg を投与するためには，75mg シリンジを 2 本投与すること．
(3)投与時：
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．
2)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，</td><td>(1)皮下投与のみの適用である旨を記載した。
(2)本剤は 1 本あたり 75mg を含有する製剤であり，1 回 150mg を投与するためには，2 本投与する必要があることから設定した。
(3)
1)投与前の準備を記載した。
2)注射部位反応を防止するため</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定の根拠
紅斑，硬結等の部位），乾癬の部位には注射しないこと． 3)投与部位は，腹部，大腿部，上腕部又は臀部が望ましい． 4)本剤は，1回使用の製剤であり，再使用しないこと． 5)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．	に必要な措置として，皮膚が敏感な部位，皮膚に異常のある部位等への注射を避ける旨を記載した。 3)本剤の投与として望ましい投与部位を記載した。 4)本剤は単回使用である旨を記載した。 5)異常が認められた場合には投与しない旨を記載した。
8.その他の注意 (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 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，263/1,079 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)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．	(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． (2)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ため設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 国内の一般的名称（JAN：Japanese Accepted Names）

薬生薬審発 1226 第 1 号により通知された（平成 29 年 12 月 26 日付，登録番号：29-3-B3）。

一般的名称
JAN（日本名）：リサンキズマブ（遺伝子組換え）
JAN（英名）：Risankizumab (Genetical Recombination)

本質記載
日本名：
リサンキズマブは，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-23α（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．リサンキズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．リサンキズマブは，449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 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 149,000）である．
英名：
Risankizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining 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 (γ1-chains) consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

1.9.2 国際一般的名称（INN：International Nonproprietary Names）

INN 収載名称：risankizumab（2016 年 30 巻 1 号 List 75，146 頁）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	リサンキズマブ（遺伝子組換え）
構造式	別紙のとおり
効能・効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症
用法・用量	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．
劇薬等の指定	劇薬指定：原体，製剤
市販名及び有効成分・分量	市販名：スキリージ皮下注75mgシリンジ0.83mL 有効成分・含量：1シリンジ中リサンキズマブ（遺伝子組換え）・75 mg
毒性	リサンキズマブ（投与量の単位はmg/kg） 急性 概略の致死量　静脈内 サル　50*を超える量（サル4週試験の結果） 皮下 サル　50*を超える量（サル26週試験の結果） *:いずれの投与量もヒト曝露量を上回る量として設定された，試験内の最高投与量であり，これらの投与量における死亡例なし。なお，本投与量における曝露は日本人の38倍～61倍であった。 慢性 動物種／投与期間／投与経路／投与量（下腺：無毒性量）／主な所見 サル／4週間／静脈内／0, 5, 20, 50／NA サル／4週間／皮下／20／NA サル／26週間／皮下／0, 5, 20, 50／NA NA：リサンキズマブに起因した毒性変化なし。
副作用	尋常性乾癬及び関節症性乾癬（国内臨床試験：M16-004[1311.38]試験） 副作用発現率 39/167＝23.4%　臨床検査異常発現率 3/167＝1.8% 副作用の種類／例数／臨床検査異常の種類／例数 上咽頭炎／7 (4.2%)／体重増加／2 (1.2%) 咽頭炎／3 (1.8%)／肝酵素上昇／1 (0.6%) そう痒症／2 (1.2%) 湿疹／2 (1.2%) 皮膚乳頭腫／2 (1.2%) 足部白癬／2 (1.2%) 他

尋常性乾癬及び関節症性乾癬（国際共同臨床試験：M16-008[1311.3]試験）

副作用発現率 71/401＝17.7%　　臨床検査異常発現率 8/401＝2.0%

副作用の種類	例数	臨床検査異常の種類	例数
ウイルス性上気道感染	12 (3.0%)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.5%)
注射部位紅斑	6 (1.5%)	他	
頭痛	6 (1.5%)		
疲労	4 (1.0%)		
毛包炎	4 (1.0%)		
他			

尋常性乾癬及び関節症性乾癬（国際共同臨床試験：M15-992[1311.4]試験）

副作用発現率 77/500＝15.4%　　臨床検査異常発現率 7/500＝1.4%

副作用の種類	例数	臨床検査異常の種類	例数
上気道感染	10 (2.0%)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (0.6%)
ウイルス性上気道感染	7 (1.4%)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.4%)
注射部位紅斑	6 (1.2%)	他	
そう痒症	6 (1.2%)		
頭痛	5 (1.0%)		
他			

関節症性乾癬（国際共同臨床試験：M16-002[1311.5]試験）

副作用発現率 27/143＝18.9%　　臨床検査異常発現率 2/143＝1.4%

副作用の種類	例数	臨床検査異常の種類	例数
ウイルス性上気道感染	7 (4.9%)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.4%)
注射部位紅斑	3 (2.1%)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7%)
副鼻腔炎	2 (1.4%)	血中ビリルビン増加	1 (0.7%)
上気道感染	2 (1.4%)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.4%)		
咳嗽	2 (1.4%)		
他			

	膿疱性乾癬（国内臨床試験：M15-988[1311.39]試験） 副作用発現率 3/8＝37.5%　臨床検査異常発現率 1/8＝12.5% 副作用の種類　例数　臨床検査異常の種類　例数 ウイルス性上気道感染　1 (12.5%)　γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加　1 (12.5%) 上腹部痛　1 (12.5%)　アラニンアミノトランスフェラーゼ増加　1 (12.5%) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加　1 (12.5%) 乾癬性紅皮症（国内臨床試験：M15-988[1311.39]試験） 副作用発現率 2/9＝22.2%　臨床検査異常発現率 1/9＝11.1% 副作用の種類　例数　臨床検査異常の種類　例数 ウイルス性気管支炎　1 (11.1%)　血中ビリルビン増加　1 (11.1%)
会社名	アッヴィ合同会社

別紙

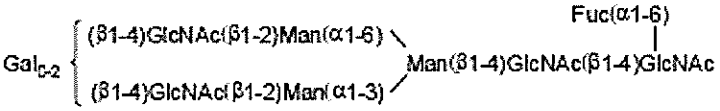
アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASRDVA IAVAWYQQKP GKVPKLLIYW
ASTRHTGVPS RFSGSGSRTD FTLTISSLQP EDVADYFCHQ YSSYPFTFGS
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

H鎖 QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DQTIHWMRQA PGQGLEWIGY
IYPRDDSPKY NENFKGKVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAIPD
RSGYAWFIYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT
YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPEAAGG PSVFLFPPKP
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPG

H鎖Q1：部分的ピログルタミン酸；H鎖N300：糖鎖結合
L鎖C214－H鎖C223，H鎖C229－H鎖C229，H鎖C232－H鎖C232：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6476}H_{9992}N_{1720}O_{2016}S_{44}$（タンパク質部分，4本鎖）
H鎖 $C_{2200}H_{3396}N_{580}O_{677}S_{16}$
L鎖 $C_{1035}H_{1610}N_{293}O_{331}S_{6}$

別紙様式１

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	リサンキズマブ（遺伝子組換え）
販売名：	スキリージ皮下注 75mg シリンジ 0.83mL
申請者：	アッヴィ合同会社
効能・効果：	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症
用法・用量：	通常，成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として，1回 150mg 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 75mg を投与することができる．
生物由来原料等の使用の有無	☑使用→使用している場合は以下の欄を記入 □不使用
使用した生物由来原料等	□ヒト由来細胞・組織、□ヒト由来成分（血液、尿、その他）、☑動物由来細胞・組織、□動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巣細胞
生物由来原料等の使用目的	☑宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原材料、 □製剤添加物、□その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式 2 参照
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式 2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙 2 参照
製造工程の概要（フローチャート）：（不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙 3 参照

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称 注1), 注2)	チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、☑動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、☑宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容 注3)	MCB 及び WCB についてウイルス試験を実施し，安全性を確認した（別紙１参照）.
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 注4)	該当なし
製造工程の概要（フローチャート) 注5), 注6) （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙３参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要 注7)	別紙２参照

注１）複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式２は当該原料等ごとに作成する。

注２）動物種及び使用部位も記載する。

注３）合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注４）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注５）滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。

注６）生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。

注７）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙 1

セルバンクの微生物及びウイルス試験の結果

試験	マスターセルバンク	ワーキングセルバンク
非ウイルス外来性病原体試験		
無菌試験	発育を認めない	発育を認めない
マイコプラズマ	検出せず	検出せず
ウイルス安全性試験		
外来性ウイルス（in vitro） （[redacted]）	検出せず	Pass, not detectable
[redacted]ウイルス	検出せず	該当なし
[redacted]ウイルス	検出せず	該当なし
[redacted]ウイルス（[redacted]）	検出せず	検出せず
透過型電子顕微鏡試験	A 型ウイルス様粒子以外検出せず	該当なし
逆転写酵素活性	検出せず	該当なし
[redacted]抗体産生試験	検出せず	該当なし
ハムスター抗体産生試験	検出せず	該当なし
[redacted]ウイルス	検出せず	該当なし
[redacted]ウイルス	検出せず	該当なし
[redacted]ウイルス	検出せず	該当なし
[redacted]ウイルス	検出せず	該当なし
[redacted]ウイルス [redacted]	検出せず	該当なし
[redacted]ウイルス	検出せず	該当なし

別紙２

ウイルスクリアランスのバリデーション結果の概要

製造工程		ウイルスクリアランス指数 (log_{10})											
		xMuLV			PRV			REO–3			MVM		
		Run 1	Run 2	Run 3	Run 1	Run 2	Run 3	Run 1	Run 2	Run 3	Run 1	Run 2	Run 3
[redacted]クロマトグラフィー [redacted]		[redacted]											
[redacted]クロマトグラフィー [redacted]		[redacted]											
[redacted]処理 [redacted]		[redacted]											
[redacted]Chromatography		[redacted]											
[redacted]ろ過		[redacted]											
総ウイルスクリアランス指数	Min	≥ 19.06			≥ 16.94			≥ 10.56			≥ 10.18		
	Max	≥ 20.07			≥ 17.94			≥ 11.28			≥ 12.99		
	Average	≥ 19.57			≥ 17.44			≥ 10.92			≥ 11.59		

[redacted]，xMuLV＝マウス白血病ウイルス，PRV＝仮性狂犬病ウイルス，REO–3＝レオウイルス３型，MVM＝マウス微小ウイルス

[redacted]

別紙３

原薬製造のフローチャート

工程	操作	工程管理
第一工程 細胞培養 回収工程	WCB 解凍及び継代	
	↓	
	拡大培養	
	↓	
	生産培養	【工程管理 1】 コンタミネーションチェック（無菌試験法） マイコプラズマ 外来性ウイルス
	↓	
	回収	【工程管理 2】 バイオバーデン エンドトキシン
	↓	
第二工程 精製工程	[redacted] [redacted]クロマトグラフィー	
	↓	
	[redacted]処理	
	↓	
	[redacted]ろ過	
	↓	
	[redacted]クロマトグラフィー	
	↓	
	[redacted]クロマトグラフィー	
	↓	
	[redacted]ろ過	【工程管理 3】 フィルター完全性試験
	↓	
	限外ろ過／透析ろ過	
	↓	
	製剤処方・充てん	
	↓	
第三工程 保管・試験工程	保管・試験 凍結保存（長期保存の場合）	

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬(Risankizumab)

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.1.1	Nomenclature	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.1.2	Structure	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.1.3	General Properties	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.2.1	Manufacturers	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.2.3-1	Control of Materials - Development Genetics	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.2.3-2	Control of Materials - Cell Banks	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.2.3-3	Control of Materials - Specification for Reagents, Solvents and Auxiliary Materials	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬(Risankizumab)

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.2.6-1	Manufacturing Process Development	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.2.6-2	Manufacturing Process Development - Comparability	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.3.2	Impurities	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.1	Specification	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.2-1	Analytical Procedure Overview	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬(Risankizumab)

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.4.2-2	Analytical Procedure for Clarity and Opalescence	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.2-3	Analytical Procedure for Color	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.2-4	Analytical Procedure for pH	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.2-5	Analytical Procedure for Osmolality	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.2-6	Analytical Procedure for Tryptic Peptide Map	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.2-7	Analytical Procedure for CEX	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.2-8	Analytical Procedure for UP-SEC	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.2-9	Analytical Procedure for CGE Non-Reduced	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬(Risankizumab)

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.4.2-10	Analytical Procedure for CHOP Elisa	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.2-11	Analytical Procedure for DT40 Bioassay	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.2-12	Analytical Procedure for Protein Content by UV Scan	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.2-13	Analytical Procedure for Bacterial Endotoxins	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.2-14	Analytical Procedure for Bioburden	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.3-1	Validation of Analytical Procedures Overview	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.3-2	Validation of Analytical Procedures Clarity and Opalescence	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.3-3	Validation of Analytical Procedures Color	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬(Risankizumab)

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.4.3-4	Validation of Analytical Procedures pH	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.3-5	Validation of Analytical Procedures Osmolality	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.3-6	Validation of Analytical Procedures Tryptic Peptide Map	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.3-7	Validation of Analytical Procedures CEX	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.3-8	Validation of Analytical Procedures UP-SEC	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.3-9	Validation of Analytical Procedures CGE Non-reduced	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.3-10	Validation of Analytical Procedures CHOP ELISA	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.3-11	Validation of Analytical Procedures DT40 Bioassay	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬(Risankizumab)

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.4.3-12	Validation of Analytical Procedures Protein Content by UV Scan	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.3-13	Validation of Analytical Procedures BET	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.3-14	Validation of Analytical Procedures Bioburden	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.4	Batch Analyses	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.5	Justification of Specification	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.6	Container Closure System	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬(Risankizumab)

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.7.2	Postapproval Stability Protocol And Stability Commitment	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.7.3-1	Accelerated and Long-term Stability Data	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.7.3-2	Stress Stability Data	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.1	Description and Composition	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.2.	Overview of Pharmaceutical Development	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.2.1	Components	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.2.2	Drug Product	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.2.4-1	Container Closure System	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.2.4-2	Suitability of Container Closure System for NSP-PFS	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.2.6	Compatibility	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.2	Batch Formula	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.3-1	Description of Manufacturing Process and Process Controls	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.3-2	Description of Manufacturing Process and Process Controls for NSP-PFS	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.4-1	Controls of Critical Steps and Intermediates	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.3.4-2	Controls of Critical Steps and Intermediates for NSP-PFS	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.5-1	Process Validation and/or Evaluation	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.5-2	Process Validation and/or Evaluation for NSP-PFS	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.4	Compendial Excipients	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.4.1-1	Specifications	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.4.1-2	Specification for Polysorbate 20	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.4.2-1	ICP-MS Procedure for Sorbitol	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.4.2-2	GC Procedure for Ethylene Glycol in PS 20	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.4.2-3	GC Procedure for Ethylene Oxide, 1,4-Dioxane and 2-Propanol in PS 20	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.4.3-1	Validation of ICP-MS Procedure for Sorbitol	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.4.3-2	Validation of GC Procedure for Ethylene Glycol in PS 20	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.4.3-3	Validation of GC Procedure for Ethylene Oxide, 1,4-Dioxane and 2-Propanol in PS 20	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.4.4	Justification of Specifications	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.4.6	Novel Excipients	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.1-1	Specifications	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.1-2	Specifications for NSP-PFS	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.2-1	Analytical Procedures Overview	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.2-2	Analytical Procedure for Visible Particles	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.2-3	Analytical Procedure for Sub-Visible Particles	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.2-4	Analytical Procedure for Extractable Volume	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.5.2-5	Analytical Procedure for Container Closure Integrity	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.2-6	Analytical Procedure for Break-out and Gliding Force	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.2-7	Analytical Procedure for Sterility	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.2-8	Analytical Procedure for Polysorbate 20 (CAD-HPLC)	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.2-9	Analytical Procedures for NSP-PFS	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.3-1	Validation of Analytical Procedures Overview	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.3-2	Validation of Analytical Procedures Visible Particles	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.5.3-3	Validation of Analytical Procedures Sub-Visible Particles	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.3-4	Validation of Extractable Volume Procedure	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.3-5	Validation of Analytical Procedures Bacterial Endotoxins	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.3-6	Validation of Analytical Procedures Sterility	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.3-7	Validation of Analytical Procedures Polysorbate 20 (CAD-HPLC)	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.3-8	Validation of Analytical Procedures Break-out and Gliding Force	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.3-9	Validation of Analytical Procedures Container Closure Integrity	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.5.3-10	Validation of Analytical Procedures for NSP-PFS	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.4-1	Batch Analyses	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.4-2	Batch Analyses for NSP-PFS	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.6-1	Justification of Specifications	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.6-2	Justification of Specification for NSP-PFS	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.7.1	Container Closure System	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.7.2	Container Closure System for global	—	—	—	海外	—	参考
3.2.P.7.3	Container Closure System for NSP-PFS	—	—	—	海外	—	参考
3.2.P.8.1-1	Stability Summary And Conclusion	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.8.1-2	Stability Summary and Conclusions for NSP-PFS	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.8.2-1	Post-Approval Postapproval Stability Protocol And Stability Commitment	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.8.2-2	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment for NSP-PFS	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.8.3-1	Accelerated and Long-term Stability Data	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.8.3-2	Stress Stability Data	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.8.3-3	Stability Data for NSP-PFS	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.8.3-4	Stability Data Primary Stability Study for NSP-PFS Lot 16006835 at 25°C (6 months)	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.8.3-5	Stability Data Primary Stability Study for NSP-PFS Lot 16006835 at 40°C (3 months)	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.8.3-6	Stability Data Primary Stability Study for NSP-PFS Lot 16006835 at 5°C (6 months)	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.8.3-7	Stability Data Primary Stability Study for NSP-PFS Lot 16006843 at 25°C (6 months)	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.8.3-8	Stability Data Primary Stability Study for NSP-PFS Lot 16006843 at 40°C (3 months)	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.8.3-9	Stability Data Primary Stability Study for NSP-PFS Lot 16006843 at 5°C (6 months)	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.8.3-10	Stability Data Primary Stability Study for NSP-PFS Lot 16006843 at 5°C + 1M at 25°C(6+1 months)	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.8.3-11	Stability Data Primary Stability Study for NSP-PFS Lot 16006844 at 25°C (6 months)	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.8.3-12	Stability Data Primary Stability Study for NSP-PFS Lot 16006844 at 40°C (3 months)	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.8.3-13	Stability Data Primary Stability Study for NSP-PFS Lot 16006844 at 5°C (6 months)	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.8.3-14	Stability Data Primary Stability Study for NSP-PFS Lot 16006844 at 5°C + 1M at 25°C (6+1 months)	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.8.3-15	Stability Data Primary Stability Study for NSP-PFS Lot 16006899 at 25°C (6 months)	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.8.3-16	Stability Data Primary Stability Study for NSP-PFS Lot 16006899 at 40°C (3 months)	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.8.3-17	Stability Data Primary Stability Study for NSP-PFS Lot 16006899 at 5°C (6 months)	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.8.3-18	Stability Data Primary Stability Study for NSP-PFS Lot 16006899 at 5°C + 1M at 25°C (6+1 months)	—	—	—	海外	—	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.A その他

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.A.1	Facilities and Equipment, [redacted]	—	—	—	海外	—	評価
3.2.A.2-1	Adventitious Agents Safety Evaluation	—	—	—	海外	—	評価
3.2.A.2-2	[redacted] Virus Validation Report	—	—	—	海外	—	評価

第3 部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Nucleotide sequence and exact localization of the neomycin phosphotransferase gene from transposon Tn5	Beck, et al.	海外	Gene. 1982;19:327-336.
—	Impact of methionine oxidation on the binding of human IgG1 to FcRn and Fcγ receptors	Bertolotti, et al.	海外	Molecular Immunology. 2009;46:1878-1882.
—	Constuction and Characterization of New Cloning Vehicles	Bolivar, et al	海外	Gene. 1977;2:95-113.
—	Effect of Protein and Solution Properties on the Donnan Effect During the Ultrafiltration of Proteins	Bolton, et al.	海外	Biotechnol. Prog. 2011;27(1):140-152.
—	Peptide amidation	Bradbury, et al.	海外	Trends in Biochemical Sciences. 1991;16:112-115.
—	Definition of the simian virus 40 early promoter region and demonstration of a host range bias in the enhancement effect of the simian virus 40 72-base-pair repeat	Byrne, et al.	海外	Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1983;80:721-725.
—	Flanking signal and mature peptide residues influence signal peptide cleavage	Choo, et al.	海外	BMC Bioinfromatics. 2008;9(Suppl 12):S15.

第3 部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Stability of IgG isotypes in serum	Correia.	海外	mAbs. 2010;2(3):221-232.
—	Expression of GnTIII in a Recombinant Anti-CD20 CHO Production Cell Line: Expression of Antibodies with Altered Glycoforms Leads to an Increase in ADCC Through Higher Affinity for FcγRIII	Davies, et al.	海外	Biotechnology and Bioenhineering. 2001;74(4):288-294.
—	Crystallographic Refinement and Atomic Models of a Human Fc Fragment and its Complex with Fragment B of Protein A from Staphylococcus aureus at 2.9- and 2.8-A Resolution	Deisenhofer.	海外	Biochemistry. 1981;20(9):2361-2370.
—	Residual Host Cell Protein Promotes Polysorbate 20 Degradation in a Sulfatase Drug Product Leading to Free Fatty Acid Particles	Dixit, et al.	海外	Journal of Pharmaceutical Sciences. 2016;105:1657-1666.
—	Chromatographic analysis of the acidic and basic species of recombinant monoclonal antibodies	Du, et al.	海外	mAbs. 2012;4(5):578-585.
—	The Covalent Structure of an Entire γG Immunoglobulin Molecule	Edelman, et al.	海外	Biochemistry. 1969;63(1):78-85.

第3 部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Quality Attributes of Recombinant Therapeutic Proteins: An Assessment of Impact on Safety and Efficacy as Part of a Quality by Design Development Approach	Eon-Duval, et al.	海外	Biotechnology Progress. 2012;28(3):608-622.
—	United States Patent	Furuya, et al.	海外	United States Patent. 2009; Patent No. US 7,595,040 B2.
—	Identification of multiple sources of charge heterogeneity in a recombinant antibody	Harris, et al/	海外	Journal of Chromatography B. 2001;752(2):235-245.
—	Heterogeneity of Recombinant Antibodies: Linking Structure to Function	Harris.	海外	Developments in Biologicals. 2005;122:117-127.
—	Nuclear factor 1 interacts with five DNA elements in the promoter region of the human cytomegalovirus major immediate early gene	Henninghausen, et al.	海外	The EMBO Journal. 1986;5(6):1367-1371.
—	Nucleotide Sequence of Bacteriophage f1 DNA	Hill, et al.	海外	Journal of Virology. 1982;44(1):32-46.

第3 部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Contribution of Variable Domains to the Stability of Humanized IgG1 Monoclonal Antibodies	Ionescu, et al.	海外	Journal of Pharmaceutical Sciences. 2008;97(4):1414-1426.
—	Individual-specific 'fingerprints' of human DNA	Jeffreys, et al.	海外	Nature. 1985;316:76-79
—	Evaluation of Heavy-Chain C-Terminal Deletion on Product Quality and Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies	Jiang, et al.	海外	Journal of Pharmaceutical Sciences. 2016;105(7):2066-2072.
—	Cation exchange–HPLC and mass spectrometry reveal C-terminal amidation of an IgG1 heavy chain	Johnson, et al.	海外	Analytical Biochemistry. 2007;360:75-83.
—	Amino Terminal Sequences of Human Immunoglobulin Heavy Chains	Kaplan, et al.	海外	Immunochemistry. 1971;8:801-811.
—	Characterization of the basic charge variantsof a human IgG1 Effect of copper concentration in cell culture media	Kaschak, et al.	海外	mAbs. 2011;3(6):577-583.

第3 部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Characterization of a unique IgG1 mAb CEX profile by limited Lys-Cproteolysis/CEX separation coupled with mass spectrometry and structural analysis	Kim, et al.	海外	Journal of Chromatography B. 2010;878(22):1973-1981.
—	Analysis of monoclonal antibody product heterogeneity resulting from alternate cleavage sites of signal peptide	Kotia, et al.	海外	Analytical Biochemistry. 2010;399:190-195.
—	Structure and Stability Changes of Human IgG1 Fc as a Consequence of Methionine Oxidation	Liu, et al.	海外	Biochemistry. 2008;47:5088-5100.
—	Human antibody Fc deamidation in vivo	Liu, et al.	海外	Biologicals. 2009;37(5):313-322.
—	Disulfide bond structures of IgG molecules Structural variations, chemical modifications and possible impacts to stability and biological function	Liu, et al.	海外	mAbs. 2012;4(1):17-23.

第3 部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Analysis of recombinant monoclonal antibody isoforms by electrospray ionization mass spectrometry as a strategy for streamlining characterization of recombinant monoclonal antibody charge heterogeneity	Lyubarskaya, et al.	海外	Analytical Biochemistry. 2006;348(1):24-39.
—	The nucleotide sequence and transcript map of the herpes simplex virus thymidine kinase gene	Mcknight.	海外	Nucleic Acid Research. 1980;8(24):5949-5964.
—	Characterization of Site-Specific Glycation During Process Development of a Human Therapeutic Monoclonal Antibody	Miller, et al.	海外	Journal of Pharmaceutical Sciences. 2011;100(7):2543-2550.
—	Multiple Transcription Start Sites, DNase I-Hypersensitive Sites, and an Opposite-Strand Exon in the 5' Region of the CHO dhfr Gene	Mitchell, et al.	海外	Molecular and Cellular Biology. 1986;6(2):425-440.
—	Determination of N-glycosylation sites and site heterogeneity in a monoclonal antibody by electrospray quadrupole ion-mobility time-of-flight mass spectrometry	Olivova, et al.	海外	Rapid Communications in Mass Spectrometry. 2008;22:29-40.
—	How to measure and predict the molar absorption coefficient of a protein	Pace, et al.	海外	Protein Science. 1995;4:2411-2423.

第3 部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	The Product Quality Research Institute (PQRI) Leachables and Extractables Working Group Initiatives for Parenteral and Ophthalmic Drug Product (PODP)	Paskiet, et al.	海外	PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology. 2013;67:430-447.
—	Safety Thresholds And Best Practices For Extractables And Leachables In Orally Inhaled And Nasal Drug Products	PQRI	海外	—
—	Terminal sugars of Fc glycans influence antibody effector functions of IgGs	Raju.	海外	Current Opinion in Immunology. 2008;20:471-478.
—	Engineered CD3 antibodies for immunosuppression	Renders, et al.	海外	Clinical and Experimental Immunology. 2003;133:307-309.
—	Protein deamidation	Robinson.	海外	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2002;99(8):5283-5288.
—	Reciprocal Translocation Observed in End-of-Production Cells of a Commercial CHO-Based Process	Roullier, et al.	海外	PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology. 2015;69:540-552.

第3 部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Lack of Fucose on Human IgG1 N-Linked Oligosaccharide Improves Binding to Human FcγRIII and Antibody-dependent Cellular Toxicity	Shields, et al.	海外	Journal of Biological Chemistry. 2002;277(30):26733-26740.
—	The Absence of Fucose but Not the Presence of Galactose or Bisecting N-Acetylglucosamine of Human IgG1 Complex-type Oligosaccharides Shows the Critical Role of Enhancing Antibody-dependent Cellular Cytotoxicity	Shinkawa, et al.	海外	Journal of Biplogical Chemistry. 2003;278(5):3466-3473.
—	Selective targeting of the IL23 pathway: Generation and characterization of a novel high affinity humanized anti-IL23A antibody	Singh, et al.	海外	mAbs. 2015;7(4):778-791.
—	Calculation of the isoelectric points of polypeptides from the amino acid composition	Skoog, et al.	海外	Trends in Analytical Chemistry. 1986;5(4):82-83.
—	A novel approach to investigate the effect ofmethionine oxidation on pharmacokinetic properties of therapeutic antibodies	Stracke, et al.	海外	mAbs. 2014;6(5):1229-1242.
—	Nucleotide Sequence of a Fragment of SV40 DNA that Contains the Origin of DNA Replication and Specifies the 5' Ends of "Early" and "Late" Viral RNA	Subramanian, et al.	海外	Journal of Biological Chemistry. 1977;252(1):355-367.

第3 部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Complete Nucleotide Sequence of the Escherichia coli Plasmid pBR322	Sutcliffe.	海外	Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 1979;43:77-90.
—	Oxidation of Therapeutic Proteins and Peptides: Structural and Biological Consequences	Torosantucci, et al.	海外	Pharmaceutical Research. 2014;31:541-553.
—	C-terminal modification of monoclonal antibody drugs: Amidated species as a general product-related substance	Tsubaki, et al.	海外	International Journal of Biological Mcromolecules. 2013;52:139-147.
—	Deletion of the Diploid Dihydrofolate Reductase Locus from Cultured Mammalian Cells	Urlaub, et al.	海外	Cell. 1983;33:405-412.
—	Physiochemical and Functional Comparability Between the Proposed Biosimilar Rituximab GP2013 and Originator Rituximab	Visser, et al.	海外	BioDrugs. 2013;27:495-507.
—	Identification and characterization of asparagine deamidation in the light chain CDR1 of a humanized IgG1 antibody	Vlasak, et al.	海外	Analytical Biochemistry. 2009;392(2):145-154.
—	Post-translational modifications of protein biopharmaceuticals	Walsh.	海外	Drug Discovery Today. 2010;15(17/18):773-780.

第3 部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Impact of methionine oxidation in human IgG1 Fc on serum half-life of monoclonal antibodies	Wang, et al.	海外	Molecular Immunology. 2011;48(6/7):860-866.
—	Identification of a Single Tryptophan Residue as Critical for Binding Activity in a Humanized Monoclonal Antibody against Respiratory Syncytial Virus	Wei, et al.	海外	Analytical Chemistry. 2007;79(7):2797-2805.
—	In Vitro Characterization of Five Humanized OKT3 Effector Function Variant Antibodies	Xu, et al.	海外	Cellular Immunology. 2000;200(1);16-26.
—	Identification of an alternative signal peptide cleavage site of mouse monoclonal antibodies by mass spectrometry	Ying, et al.	海外	Immunology Letters. 2007;111:66-68.
—	Influence of pH, buffer species, and storage temperature on physicochemical stability of a humanized monoclonal antibody LA298	Zheng, et al.	海外	International Journal of Pharmaceuticals. 2006;208(1/2):46-51.

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.1.1-1	Binding assessment of [redacted] to human and cyno IL-23. R&D/16/1521	—	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.1.1-2	Binding Assessment of [redacted] to mouse and rat IL-23 and human IL-12. R&D/17/0961	—	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.1.1-3	Serum interference assay of [redacted]. R&D/17/0962	—	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.1.1-4	Epitope Mapping of [redacted]. R&D/16/1520	—	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.1.1-5	Inhibition of IL-23 induced STAT3 phosphorylation in the DB cell line by [redacted]. R&D/16/1519	—	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.1.1-6	Inhibition of IL-17 Production in IL-23-Stimulated Mouse Splenocytes by [redacted]. R&D/16/1518	—	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.1.1-7	Demonstration of Lack of Cross-Reactivity of [redacted] with Human IL-12. R&D/16/1522	—	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.1.1-8	In Vivo activity of anti-human p19 antibody [redacted] in IL-23 induced skin inflammation model. R&D/16/1523	—	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.2.1-1	Validation of an ELISA Method for the Determination of [redacted] in Cynomolgus Monkey Serum (HLS 11-8454). R&D/16/1483	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.2.1-2	Determination of [redacted] in Cynomolgus Monkey Serum by ELISA (QPS-12-1201). R&D/16/1477	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.2.1-3	Determination of [redacted] in Cynomolgus Monkey Serum by ELISA (QPS-12-1201, Addendum 1). R&D/17/0827	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.2.1-4	Validation of an Immunoassay Procedure for the Measurement of Anti-[redacted] Antibody in Cynomolgus Monkey Serum Using Meso Scale Discovery (MSD) Platform (HLS 11-8456). R&D/16/1484	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.2.1-5	Detection of Anti-[redacted] Antibodies in Cynomolgus Monkey Serum by Electrochemiluminescence Assay (QPS-12-1202). R&D/16/1481	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.2.2-1	Pharmacokinetics and Immunogenicity of [redacted] in Cynomolgus Monkeys Receiving a Single Intravenous or Subcutaneous Dose of [redacted] (PK-11-1019). R&D/16/1476	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.3.2-1	A 4-Week Intravenous and Subcutaneous Toxicity and Toxicokinetic Study in Cynomolgus Monkeys with an 8-Week Recovery Period R&D/16/1429	—	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.2- 2	A 26-Week Subcutaneous Toxicity and Toxicokinetics Study in Cynomolgus Monkeys with an 8-Week Recovery Period. R&D/16/1444	—	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.2- 3	A 26-Week Reproductive Toxicity Study with [redacted] in Male Cynomolgus Monkeys, with an 8-Week Recovery Period. R&D/16/1448	—	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.5.3-1	Enhanced Pre-Postnatal Toxicity of [redacted] Administered by Subcutaneous Injection in Pregnant Cynomolgus Monkeys with 6-Month Postnatal Evaluation. R&D/17/0191	—	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.6-1	A Tissue Irritancy Study Following a Single Intramuscular and Subcutaneous Injection in the Rabbit.　R&D/16/1512.	—	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.7.7-1	A Tissue Cross-Reactivity Study of [redacted] in Normal Human Tissues. R&D/16/1427.	—	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.7.7- 2	Determination of Hemocompatibility in Human Whole Blood. R&D/16/1513.	—	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.1-1	ICH Guideline S6(R1) - バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価 2012.	ICH	国内	—
4.3.1-2	ICH Guideline S3A - トキシコキネティクス(毒性試験における全身的暴露の評価)に関 するガイダンス 1996.	ICH	国内	—
4.3.1-3	ICH Guideline M3(R2) - 医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全 性試験実施についてのガイダンス 2010.	ICH	国内	—
4.3.1-4	FDA. Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use. 1997.	FDA	海外	—
4.3.1-5	The IL-12 Family of Heterodimeric Cytokines: New Players in the Regulation of T Cell Responses.	Trinchieri G, Pflanz S, Kastelein RA.	海外	Immunity. 2003;19:641-644.
4.3.1-6	IL-12 and IL-23: master regulators of innate and adaptive immunity.	Langrish CL, McKenzie BS, Wilson NJ, et al.	海外	Immunological Rev. 2004;202:96 105.
4.3.1-7	Interleukin 23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain.	Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, et al.	海外	Nature. 2003;421:744-748.
4.3.1-8	Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity.	Trinchieri G.	海外	Nat Rev Immunol. 2003;3:133-146.

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.1-9	Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with Psoriasis Vulgaris.	Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, et al.	海外	J. Exp. Med. 2004;199:125-130.
4.3.1-10	New IL-12 Family Members: IL-23 and IL-27, Cytokines with Divergent Functions.	Hunter CA.	海外	Nat Rev Immunol. 2005;5:521-531.
4.3.1-11	The Dichotomous Pattern of IL-12R and IL-23R Expression Elucidates the Role of IL-12 and IL-23 in Inflammation.	Chognard G, Bellemare L, Pelletier AN, et al.	海外	Bursill C, ed. PLoS One 2014;9(2):1-15.
4.3.1-12	Regulation of Interleukin-23 Expression in Health and Disease. Chapter 8 in Regulation of Cytokine Gene Expression in Immunity and Diseases (Ma X, ed.).	Welsby I, Goriely S.	海外	Adv Exp Med Biol 2016;941:167 189.
4.3.1-13	Pathogenesis and therapy of psoriasis.	Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG.	海外	Nature. 2007;445:866-873.
4.3.1-14	The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses.	Lowes MA, Russell CB, Martin, DA, et al.	海外	Trends Immunol. 2013;34(4):174 181.
4.3.1-15	IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis.	Chan JR, Blumenschein W, Murphy E, et al.	海外	J Exp Med. 2006;203(12):2577-2587.

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.1-16	Interleukin-23 Promotes a Distinct CD4 T Cell Activation State Characterized by the Production of Interleukin-17.	Aggarwal S, Ghilardi N, Xie, MH, et al.	海外	J Biol Chem. 2003;278(3):1910 1914.
4.3.1-17	New insights of T cells in the pathogenesis of psoriasis.	Cai Y, Fleming C, Yan, J.	海外	Cell Mol Immunol. 2012;9:302-309.
4.3.1-18	Characterization of the interleukin-17 isoforms and receptors in lesional psoriatic skin.	Johansen C, Usher PA, Kjellerup RB, et al.	海外	Br J Dermatol. 2009;160:319 324.
4.3.1-19	Discovery and Biology of IL-23 and IL 27: Related but Functionally Distinct Regulators of Inflammation.	Kastelein RA, Hunter CA, Cua DJ.	海外	Annu Rev Immunol. 2007;25:221–242.
4.3.1-20	Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: Current prospects.	Torti DC, Feldman SR.	海外	J Am Acad Dermatol. 2007;57(6):1059-1068.
4.3.1-21	Enhanced viral immunoinflammatory lesions in mice lacking IL-23 responses.	Kim B, Sarangi PP, Azkur AK, et al.	海外	Microbes Infect. 2008;10:302-312.
4.3.1-22	A novel immunoregulatory function for IL-23: Inhibition of IL-12-dependent IFN-γ production.	Sieve AN, Meeks KD, Lee S, et al.	海外	Eur J Immunol. 2010;40:2236 2247.

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.1-23	Inborn errors of Il-12/23- and IFN-γ-mediated immunity: molecular, cellular, and clinical features.	Filipe-Santos O, Bustamante J, Chapgier A, et al.	海外	Semin Immunol. 2006;18:347 -361.
4.3.1-24	The role of IL-12, IL-23 and IFN-γ in immunity to viruses.	Novelli F, Casanova JL.	海外	Cytokine Growth Factor Rev. 2004;15:367-377.
4.3.1-25	Cosentyx (secukinumab) injection, for subcutaneous use (Novartis Pharmaceuticals Corp.), U.S. prescribing information, issued January 2015.	Novartis Pharmaceuticals Corp.	海外	US Package Insert 2015
4.3.1-26	Stelara (ustekinumab) injection, for subcutaneous or intravenous use (Janssen Biotech, Inc.), U.S. prescribing information, issued September 2016.	Janssen Biotech, Inc.	海外	US Package Insert 2016
4.3.1-27	Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis. Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR).	Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, et al.	海外	JAMA Dermatol. 2015;151(9).961-969.
4.3.1-28	CDER. Risk Assessment and Risk Mitigation Review(s), BLA761061, guselkumab. 2017.	CDER	海外	CDER 2017
4.3.1-29	Risk of Tuberculosis Reactivation in Patients with Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Psoriatic Arthritis Receiving Non-Anti-TNF-Targeted Biologics.	Cantini F, Nannini C, Niccoli L, et al.	海外	Mediators Inflamm. 2017:8909834.

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.1-30	Neutralization or Absence of the Interleukin-23 Pathway Does Not Compromise Immunity to Mycobacterial Infection.	Chackerian AA, Chen SJ, Brodie SJ, et al.	海外	Infect Immun. 2006;74(11):6092-6099.
4.3.1-31	IL-23 promotes tumor incidence and growth.	Langowski JL, Zhang X, Wu L, et al.	海外	Nature. 2006;442:461-465.
4.3.1-32	IL-23 suppresses innate immune response independently of IL-17A during carcinogenesis and metastasis.	Teng MWL, Andrews DM, McLaughlin N, et al.	海外	Proc Natl Acad Sci USA. 2010;107(18):8328-8333.
4.3.1-33	Opposing Roles for IL-23 and IL-12 in Maintaining Occult Cancer in an Equilibrium State.	Teng MWL, Vesely MD, Duret H, et al.	海外	Cancer Res. 2012;72(16):3987-3996.
4.3.1-34	A balance of interleukin-12 and -23 in cancer.	Ngiow SF, Teng MWL, Smyth MJ.	海外	Trends Immunol. 2013;34(11),548-555.
4.3.1-35	Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion.	Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ.	海外	Science. 2011;331:1565-1570.
4.3.1-36	Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state.	Koebel CM, Vermi W, Swann JB, et al.	海外	Nature. 2007;450:903-908.

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.1-37	Interleukin (IL)-12 and IL-23 and Their Conflicting Roles in Cancer.	Yan J, Smyth MJ, Teng MW.	海外	Cold Spring Harb Perspect Biol. 2017;9(9).
4.3.1-38	IL-23 is pro-proliferative, epigenetically regulated and modulated by chemotherapy in non-small cell lung cancer.	Baird AM, Leonard J, Naicker KM, et al.	海外	Lung Cancer. 2013;79:83-90.
4.3.1-39	Clinical Significance of Circulating Interleukin-23 as a Prognostic Factor in Breast Cancer Patients.	Gangemi S, Minciullo P, Adamo B, et al.	海外	J Cell Biochem. 2012;113:2122-2125.
4.3.1-40	Elevated Serum Level of IL-23 Correlates with Expression of VEGF in Human Colorectal Carcinoma.	Ljujic B, Radosavljevic G, Jovanovic I, et al.	海外	Arch Med Res. 2010;41(3):182-189.
4.3.1-41	Distribution and Clinical Significance of Th17 Cells in the Tumor Microenvironment and Peripheral Blood of Pancreatic Cancer Patients.	He S, Fei M, Wu Y, et al.	海外	Int J Mol Sci. 2011;12:7424-7437.
4.3.1-42	The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy.	Pardoll DM.	海外	Nat Rev Cancer. 2012;12:252-264.
4.3.1-43	The IL-23–IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing.	Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ.	海外	Nat Rev Immunol. 2014;14:585-600.

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.1-44	CYP-Mediated Therapeutic Protein-Drug Interactions: Clinical Findings, Proposed Mechanisms and Regulatory Implications.	Lee JI, Zhang L, Men AY, et al.	海外	Clin Pharmacokinet. 2010;49(5):295-310.
4.3.1-45	FDA. Guidance for Industry. Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing and Labeling Recommendations. 2012.	FDA	海外	FDA. Guidance for Industry. 2012.
4.3.1-46	FDA. Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. 2001.	FDA	海外	FDA. Guidance for Industry. 2001.
4.3.1-47	EMA. Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2. 2011.	EMA	海外	EMA. Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2. 2011.
4.3.1-48	Recommendations for the design and optimisation of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products.	Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, et al.	海外	J Immunol Methods. 2004;289:1-16.
4.3.1-49	Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products.	Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, et al.	海外	J Pharm Biomed Anal. 2008;48:1267-1281.

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.1-50	General Chapter <1106> Immunogenicity Assays - Design and Validation of Immunoassays to Detect Anti-Drug Antibodies, U.S. Pharmacopeia and the National Formulary [USP-NF]. 2013.	—	海外	U.S. Pharmacopeia and the National Formulary [USP-NF]. 2013
4.3.1-51	Quantitative Bioanalytical Methods Validation and Implementation: Best Practices for Chromatographic and Ligand Binding Assays.	Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, et al.	海外	Pharm Res. 2007;24(10):1962-73.
4.3.1-52	Hallmarks of Cancer: The Next Generation.	Hanahan D, Weinberg RA.	海外	Cell. 2011;144:646-674.
4.3.1-53	Immunity, Inflammation, and Cancer.	Grivennikov SI, Greten FR and Karin M.	海外	Cell. 2010;140:883-899.
4.3.1-54	STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3.	Yu H, Pardoll D, Jove R.	海外	Nat Rev Cancer. 2009; 9(11):798-809.
4.3.1-55	Stat3 and MMP7 Contribute to Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Initiation and Progression.	Fukoda A, Wang SC, Morris JP et al.	海外	Cancer Cell. 2011;19(4):441 455.
4.3.1-56	Interleukin 23 Promotes Hepatocellular Carcinoma Metastasis via NF-Kappa B Induced Matrix Metalloproteinase 9 Expression.	Li J, Lau G, Chen L, et al.	海外	PLoS ONE. 2012;7(9):1-9.

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.1-57	IL-23 polymorphisms, HBV infection, and risk of hepatocellular carcinoma in a high-risk Chinese population.	Xu Y, Liu Y, Pan S, et al.	海外	J Gastroenterol. 2013;48:125-131.
4.3.1-58	The Cynomolgus Monkey as a Model for Developmental Toxicity Studies: Variability of Pregnancy Losses, Statistical Power Estimates, and Group Size Considerations.	Jarvis, P, Srivastav, S, Vogelwedde, et al.	海外	Birth Defects Research (Part B). 2010;89:175-187.
4.3.1-59	Expression and role of interleukin-23 in human endometrium throughout the menstrual cycle and early pregnancy.	Uz YH, Murk W, Yetkin CE, et al.	海外	J Reprod Immunol. 2010;87:21-27.
4.3.1-60	EMA Guideline on the limits of genotoxic impurities. EMEA/CHMP/QWP/251344/2006. 2006.	EMA	海外	EMA Guideline on the limits of genotoxic impurities. EMEA/CHMP/QWP/251344/2006. 2006.
4.3.1-61	FDA. Guidance for Industry. Genotoxic and Carcinogenic Impurities in Drug Substances and Products: Recommended Approaches. 2008	FDA	海外	FDA. Guidance for Industry. 2008
4.3.1-62	FDA. Guidance for Industry. Container Closure System for Packaging Human Drugs and Biologics. 1999.	FDA	海外	FDA. Guidance for Industry. 1999.

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.1-63	Product Quality Research Institute (PQRI). PQRI Leachables and Extractables Working Group. Safety Thresholds and Best Practices for Extractables and Leachables in Orally Inhaled and Nasal Drug Products. 2006	PQRI Leachables and Extractables Working Group.	海外	Product Quality Research Institute (PQRI) 2006
4.3.1-64	The Product Quality Research Institute (PRQI) Leachables and Extractables Working Group Initiatives for Parenteral and Ophthalmic Drug Product (PODP).	Paskiet D, Jenke D, Ball D, et al.	海外	PDA J Pharm Sci Technol. 2013;67(5):430 447.
4.3.1-65	[redacted] International. R&D/16/1446. Carcinogenicity Risk Assessment. [redacted] Study n00241478-01. 2015.	[redacted]	海外	—
4.3.1-66	AbbVie. R&D/17/0717. Risankizumab: Carcinogenicity Risk Assessment, Update. 2018.	AbbVie	海外	—
4.3.1-67	[redacted] International. R&D/17/0173. [redacted] Male Reproductive Toxicity Risk Assessment. [redacted] Study n00243212 01. 2015.	[redacted]	海外	—
4.3.1-68	AbbVie. R&D/17/0498. Abuse Liability Assessment of Risankizumab (ABBV-066). 2018.	AbbVie	海外	—
4.3.2-1	Discovery and Biology of IL23 and IL-27: Related but Functionally Distinct Regulators of Inflammation.	Kastelein RA, Hunter CA, Cua, DJ.	海外	Ann Rev of Immunol 2007;25:221-42.

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.2-2	The IL-23/Th17 Axis: Therapeutic Targets for Autoimmune Inflammation.	Kikly K, Liu L, Na S, Sedgwick, JD.	海外	Curr Opin Immunol 2006;18(6):670-675.
4.3.2-3	Engineered CD3 Antibodies for Immunosuppression.	Renders L, Valerius T.	海外	Clin Exp Immunol. 2003;133:307.
4.3.2-4	Hydrogen/deuterium exchange mass spectrometry for probing higher order structure of protein therapeutics: methodology and applications.	Wei H, Mo J, Tao L, et al.	海外	Drug Discov Today. 2014;19(1):95-102
4.3.2-5	Interleukin-22, a TH17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis.	Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, et al.	海外	Nature. 2007;445(7128):648-51
4.3.3.-1	FDA. Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation 2001.	FDA	海外	FDA Guidance for Industry: 2001
4.3.3-2	EMA. Guideline on bioanalytical method validation EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev.1 Corr. 2. 2011	EMA	海外	EMEA/CHMP/EWP/192 217/2009 Rev.1 Corr. 2. 2011
4.3.3-3	Recommendations for the design and optimisation of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products.	Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, et al.	海外	J of Immunological Methods. 2004;289:1-16

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.3-4	Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products.	Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, et al.	海外	J Pharm Biomed Anal. 2008;48:1267-1281
4.3.3-5	Immunogenicity Assays - Design and Validation of Immunoassays to Detect Anti-Drug Antibodies.	USP	海外	U.S. Pharmacopeia and the National Formulary. USP-NF. General Chapter <1106>, 2013
4.3.3-6	Quantitative Bioanalytical Methods Validation and Implementation: Best Practices for Chromatographic and Ligand Binding Assays.	Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, et al.	海外	Pharm Res. 2007;24:1962-73
4.3.3-7	ICH Guideline S6 (R1) - Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. EMA/CHMP/ICH/731268/1998. 2011	EMA	海外	EMA/CHMP/ICH/731268/1998. 2011
4.3.3-8	The IL-23–IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing.	Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ	海外	Nature Reviews Immunology. 2014;14:585- 600
4.3.3-9	CYP-Mediated Therapeutic Protein-Drug Interactions: Clinical Findings, Proposed Mechanisms and Regulatory Implications.	Lee JI, Zhang L, Men AY, et al.	海外	Clin Pharmacokinetic 2010;49(5):295-310
4.3.3-10	FDA. Guidance for Industry. Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing and Labeling ecommendations. 2012.	FDA	海外	FDA Guidance for Industry: 2012

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.4-1	[redacted] International. R&D/17/0173. [redacted] Male Reproductive Toxicity Risk Assessment. [redacted] Study n00243212-01. 2015.	[redacted]	海外	—
4.3.4-2	ICH Guideline S6(R1) - バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価 2012.	PMDA/MHLW	国内	—
4.3.4-3	Carcinogenicity Risk Assessment. [redacted] Study n00241478-01. 2015, .R&D/16/1446	[redacted]	海外	—
4.3.4-4	Risankizumab Carcinogenicity Risk Assessment - Update. R&D/17/0717.	AbbVie	海外	—
4.3.4-5	The Cynomolgus Monkey as a Model for Developmental Toxicity Studies: Variability of Pregnancy Losses, Statistical Power Estimates, and Group Size Considerations.	Jarvis P, et al.	海外	Birth Defects Research (Part B). 2010;89:175-187
4.3.4-6	Expression and role of interleukin-23 in human endometrium throughout the menstrual cycle and early pregnancy.	Uz YH, et al.	海外	J Reprod Immunol. 2010;87:21-27.
4.3.4-7	Abuse Liability Assessment of Risankizumab (ABBV-066). 2018. R&D/17/0498.	AbbVie	海外	—

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.1.4-1	Validation of an ELISA Method for the Quantitation of Free [redacted] in Human Plasma (PPD VIY2) (R&D/16/1479)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-2	Validation of an ELISA Method for the Quantitation of Free [redacted] in Human Plasma – Analyte Stability in Frozen Matrix and Whole Blood (PPD VIY3) (Addendum 1) (R&D/16/1488)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-3	Validation of an ELISA Method for the Quantitation of Free [redacted] in Human Plasma – Selectivity Assessment in Crohn's Disease and Ankylosing Spondylitis Human Plasma (PPD VIY4) (Addendum 2) (R&D/16/1489)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-4	Validation of an ELISA Method for the Quantitation of Free [redacted] in Human Plasma – Selectivity Evaluation in K2EDTA Human Plasma and Severe Asthmatic Disease State Matrix (PPD VIY5) (Addendum 3) (R&D/16/1493)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-5	Validation of an ELISA Method for the Quantitation of Free [redacted] in Human Plasma – Selectivity Evaluation in Psoriatic Arthritis Disease State Matrix (PPD VIY6) (Addendum 4) (R&D/16/1494)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-6	Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for the Quantitation of Free [redacted] in Human Plasma –Concomitantly Administered Compounds Evaluation (PPD VIY9) (Addendum 5) (R&D/16/1496)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.1.4-7	Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for the Quantitation of Free [redacted] in Human Plasma–Reagent Evaluation (PPD VIY13) (Addendum 6) (R&D/16/1497)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-8	Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for the Quantitation of Free [redacted] in Human Plasma –Analyte Stability in Frozen Matrix (PPD VIY14) (Addendum 7) (R&D/16/1500)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-9	Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for the Quantitation of Free [redacted] in Human Plasma– Specificity Evaluation using Humira® and Stelara® (PPD VIY15) (Addendum 8) (R&D/17/0271)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-10	Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for the Quantitation of Free [redacted] in Human Plasma - Selectivity Evaluation in Erythrodermic Psoriasis Disease-State Matrix (RHKW2) (Addendum 9) (RD171034)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-11	Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for the Quantitation of Free [redacted] in Human Plasma – Reagent Evaluation (PPD VIY16) (Addendum 10) (RD171035)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-12	Validation of an Immunoassay for the Detection of Anti-[redacted] Antibodies in Human Plasma (PPD WIY2) (R&D/16/1480)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.1.4-13	Validation of an Immunoassay for the Detection of Anti-[redacted] Antibodies in Human Plasma – Screening/Confirmatory and Selectivity Evaluations in Crohn's Disease and Ankylosing Spondylitis Disease State Matrices (PPD WIY4) (Addendum 1) (R&D/16/1490)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-14	Validation of an Immunoassay for the Detection of Anti-[redacted] Antibodies in Human Plasma – Analyte Stability in Frozen Matrix (PPD WIY3) (Addendum 2) (R&D/16/1491)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-15	Validation of an Immunoassay for the Detection of Anti-[redacted] Antibodies in Human Plasma – Sensitivity Testing using a Polyclonal Antibody (PPD WIY5) (Addendum 3) (R&D/16/1492)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-16	Validation of an Electrochemiluminescent Method for the Detection of Anti-[redacted] Antibodies in Human Plasma – Screening/Confirmatory Cut Point Determination and Matrix Interference in K2EDTA Human Plasma and Severe Asthma Disease State Matrix (PPD WIY6) (Addendum 4) (R&D/16/1495)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-17	Validation of an Electrochemiluminescent Method for the Detection of Anti-[redacted] Antibodies in Human Plasma – Partial Validation in Psoriatic Arthritis Disease State Matrix with an Increased MRD (PPD WIY7) (Addendum 5) (R&D/16/1498)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.1.4-18	Validation of an Electrochemiluminescent Method for the Detection of Anti-[redacted] Antibodies in Human Plasma – Analyte Stability in Frozen Matrix (PPD WIY18) (Addendum 6) (R&D/16/1499)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-19	Validation of an Electrochemiluminescent Method for the Detection of Anti-[redacted] Antibodies in Human Plasma – Labeled Reagent and Control Pool Preparation Evaluation and Qualification (PPD WIY16) (Addendum 7) (RD171021)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-20	Validation of a Cell-Based Method for the Detection of Neutralizing Antibodies to [redacted] in Human Plasma (PPD) (R&D/16/1486)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-21	Validation of a Cell-Based Method for the Detection of Neutralizing Antibodies to [redacted] in Human Plasma (PPD: Addendum 1) (R&D/16/1487)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-22	Validation of a Cell-Based Method for the Detection of Neutralizing Antibodies to [redacted] in Human Plasma (PPD: Addendum 2) (R&D/17/0931)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-23	Validation of a Cell-Based Method for the Detection of Neutralizing Antibodies to [redacted] in Human Plasma Using Acid Dissociation (RD171106)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.1.4-24	Validation of a Cell-Based Method for the Detection of Neutralizing Antibodies to [redacted] in Human Plasma Using Acid Dissociation - Addendum 1 (RD171382)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-25	Determination of Caffeine and 1,7-Dimethylxanthine in Human Plasma by LC/MS/MS: Summary of Associated Validation Reports and Addenda (P734)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-26	Determination of Caffeine and 1,7-Dimethylxanthine in Human Plasma by LC/MS/MS: Summary of Associated Validation Reports and Addenda (P734 update)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-27	Quantitation of (R)-Warfarin and (S)-Warfarin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection: Summary of Associated Validation Reports and Addenda (P1044)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-28	Quantitation of Metoprolol and α-Hydroxymetoprolol in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection: Summary of Associated Validation Reports and Addenda (P1335)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-29	Validation Report for Determination of Omeprazole and 5-Hydroxy Omeprazole in Human Plasma using Protein Precipitation Followed by LC-MS/MS (RD11165)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-30	Validation Report for a 96-Well Protein Precipitation Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of Midazolam and 1-Hydroxymidazolam in Human Plasma (RD151048)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	—	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.1.4-31	Stability Update Report for a 96-Well Protein Precipitation Extraction HPLC Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of Midazolam and 1-Hydroxymidazolam in Human Plasma (RD160727)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-32	Validation of an Electrochemiluminescent Method for the Detection of Anti-[redacted] Antibodies in Human Plasma – Control Pool Preparation Qualification (RD180177)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-33	Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for the Quantitation of Free [redacted] in Human Plasma (RD180239)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-34	Validation of an Electrochemiluminescent Method for the Detection of Anti-[redacted] Antibodies in Human Plasma (RD171390)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.1.4-35	Validation of an Electrochemiluminescent Method for the Detection of Anti-[redacted] Antibodies in Human Plasma (RD180178)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.3.1-1	Study M16-513 (1311.16) - Safety, tolerability, and pharmacokinetics of single rising s.c. (Stage 1) and i.v. (Stage 2) doses of [redacted]/ABBV-066 (Risankizumab) in healthy Asian and Caucasian male volunteers (double-blind, randomized, placebo-controlled within dose groups)	—	2015年8月～2017年6月	日本, 韓国	国内/海外	—	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.3.2-1	Study 1311.1 - Safety, tolerability, efficacy, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single rising i.v. (Stage 1) and s.c. (Stage 2) doses of [redacted] in male and female patients with moderate to severe psoriasis (randomised, double-blind, placebo-controlled within dose groups)	—	2012年4月～2014年5月	米国, ドイツ, 英国	海外	—	参考
5.3.3.2-2	Study M16-007 (1311.36) - The effect of multiple subcutaneous doses of risankizumab on the single dose pharmacokinetics of cytochrome P450 substrates (caffeine, warfarin, omeprazole, metoprolol and midazolam) administered orally in an open-label, one-sequence trial in patients with plaque psoriasis with or without concomitant psoriatic arthritis	—	2016年9月～2017年9月	ドイツ	海外	—	参考
5.3.3.5-1	Study R&D/17/0881 Population Pharmacokinetics of Risankizumab in Healthy Subjects and Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Analysis of Phase 1 to 3 Clinical Trials	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.3.5-2	Study R&D/18/0123 Population Pharmacokinetics of Risankizumab in Japanese Subjects with Psoriasis: Analyses Combined with Data from Global Clinical Trials	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	—	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.4.2-1	Study R&D/17/0775 Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Analyses of Risankizumab from Phase 1 and 2 Studies in Subjects with Psoriasis	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.4.2-2	Study R&D/17/0883 Exposure-Response Analyses for Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.4.2-3	Study R&D/18/0124 Exposure-Response Analyses for Efficacy and Safety of Risankizumab in Japanese Subjects with Psoriasis	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書署名日）	米国	海外	—	参考
5.3.5.1-1	Study 1311.2 - A 48 weeks study of three different dose regimens of [redacted] administered subcutaneously in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis (randomised,dose-ranging, active-comparator controlled (ustekinumab),double-blind within dose groups of [redacted])	—	2014年2月～ 2015年7月	フィンランド，フランス，ドイツ，ノルウェー，スウェーデン，米国，カナダ	海外	—	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.5.1-2	Study M16-002 (1311.5) - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Proof-of-Concept Dose-Ranging Study of [redacted]/ABBV-066/Risankizumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis	—	2016年[redacted]月～2017年8月	ベルギー, カナダ, チェコ共和国, フィンランド, フランス, ドイツ, 日本, ポーランド, スペイン, 台湾, 米国	国内/海外	—	評価
5.3.5.1-3	Study M16-004 (1311.38) - A Phase II/III, Randomised, Double-Blind Study to Evaluate Efficacy and Safety of Two Different Dose Regimens of [redacted] (Risankizumab) and Placebo and Maintenance of Response of [redacted] (Risankizumab) Administered Subcutaneously in Japanese Patients with Moderate to Severe Chronic Plaque Type Psoriasis	—	2016年12月～2017年[redacted]月	日本	国内	—	評価
5.3.5.1-3-2	Study M16-004 (1311.38) - A Phase II/III, Randomised, Double-Blind Study to Evaluate Efficacy and Safety of Two Different Dose Regimens of [redacted] (Risankizumab) and Placebo and Maintenance of Response of [redacted] (Risankizumab) Administered Subcutaneously in Japanese Patients with Moderate to Severe Chronic Plaque Type Psoriasis	—	2016年12月～2018年6月	日本	国内	—	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.5.1-4	Study M16-008 (1311.3) - [redacted]/ABBV-066 (Risankizumab) Versus Ustekinumab and Placebo Comparators in a Randomized Double Blind Trial for Maintenance Use in Moderate toSevere Plaque Type Psoriasis	—	2016年2月～2017年[redacted]月	チェコ共和国, フランス, ドイツ, 米国, カナダ, 日本, 韓国, オーストラリア	国内/海外	—	評価
5.3.5.1-5	Study M15-992 (1311.4) - [redacted] [risankizumab] Versus Placebo in a Multicenter Randomized Double-Blind Study in Patients with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis Evaluating the Efficacy and Safety with Randomized Withdrawal and Re-Treatment	—	2016年[redacted]月～2017年[redacted]月	オーストラリア, ベルギー, チェコ共和国, フランス, ドイツ, 米国, カナダ, 日本, 韓国	国内/海外	—	評価
5.3.5.1-6	Study M15-995 (1311.28) - [redacted]/ABBV-066 (Risankizumab) versus Ustekinumab and Placebo Comparators in a Randomized Double Blind Trial for Maintenance Use in Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis-2	—	2016年3月～2017年9月	オーストリア, ベルギー, フランス, ドイツ, ポーランド, ポルトガル, 米国, カナダ, スペイン, メキシコ	海外	—	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.5.1-7	Study M16-010 (1311.30) - [redacted]/ABBV-066 (risankizumab) Versus Adalimumab in a Randomized, Double Blind, Parallel Group Trial in Moderate to Severe Plaque Psoriasis to Assess Safety and Efficacy After 16 Weeks of Treatment and After Incomplete Adalimumab Treatment Response	—	2016年3月～2017年8月	チェコ共和国，フィンランド，フランス，ドイツ，ポーランド，ポルトガル，スウェーデン，米国，カナダ，メキシコ，台湾	海外	—	参考
5.3.5.1-8	Study M15-988 (1311.39) - A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Assess Efficacy and Safety of Two Different Dose Regimens of Risankizumab Administered Subcutaneously in Japanese Subjects with Generalized Pustular Psoriasis or Erythrodermic Psoriasis	—	2017年1月～2017年[redacted]月	日本	国内	—	評価
5.3.5.1-8-2	Study M15-988 (1311.39) - A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Assess Efficacy and Safety of Two Different Dose Regimens of Risankizumab Administered Subcutaneously in Japanese Subjects with Generalized Pustular Psoriasis or Erythrodermic Psoriasis	—	2017年1月～20[redacted]年[redacted]月	日本	国内	—	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.5.2-1	Study M15-997 (1311.31) - A Multicenter, Open Label Study to Assess the Safety and Efficacy of Risankizumab for Maintenance in Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis	—	2017年2月～20[redacted]年[redacted]月	オーストリア，ベルギー，チェコ共和国，フィンランド，ドイツ，ポーランド，ポルトガル，スペイン，スウェーデン，米国，カナダ，メキシコ，日本，オーストラリア，韓国，台湾	国内/海外	—	参考
5.3.5.3-1	Integrated Summary of Safety ([redacted] 20[redacted])	—	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	—	—	—	—
5.3.5.3-1-2	Integrated Summary of Safety ([redacted] 20[redacted])	—	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	—	—	—	—
5.3.5.3-2	R&D/17/1378 Summary of Risakizumab Immunogenicity and Its Impact on the Pharmacokinetics, Safety and Efficacy in Subjects with Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis: Analyses of Phase 2 and Phase 3 Studies	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書日付）	米国	海外	—	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.5.3-3	R&D/18/0134 Summary of Risankizumab Immunogenicity and Its Impact on the Pharmacokinetics, Safety and Efficacy in Japanese Subjects with Psoriasis or Psoriatic Arthritis and Comparison to Non-Japanese Subjects	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書日付）	米国	海外	—	参考
5.3.5.4-1	Study M16-008 (1311.3) Japanese sub-group analysis report ([redacted] 20[redacted])	—	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	—	—	—	—
5.3.5.4-2	Study M15-992 (1311.4) Japanese sub-group analysis report ([redacted] 20[redacted])	—	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	—	—	—	—
5.3.6	—	—	—	—	—	—	—
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	—	—	—	—	—	—

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	The genetics of psoriatic arthritis: lessons from genome-wide association studies.	Bowes J, Barton A.	海外	Discov Med. 2010;10:177-83.
—	Synovial cytokine expression in psoriatic arthritis and associations with lymphoid neogenesis and clinical features.	Celis R, Planell N, Fernández-Sueiro JL, et al.	海外	Arthritis Res Ther. 2012;14:R93.
—	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis.	Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al.	海外	Arthritis Rheumatol. 2016;68:1060-71.
—	Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions.	Davidovici BB, Sattar N, Joerg PC, et al.	海外	J Invest Dermatol. 2010;130:1785-96.
—	Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1,728 patients.	de Jong EM, Seegers BA, Gulinck MK, et al.	海外	Dermatology. 1996:193:300-3.
—	Monoclonal antibodies: what are the pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for drug development?	Deng R, Jin F, Prabhu S, et al.	海外	Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012;8(2):141-160.
—	Recommendations for the Bioanalytical Method Validation of Ligand-binding Assays to Support Pharmacokinetic Assessments of Macromolecules.	DeSilva B, Smith W, Weiner R, et al.	海外	Pharm Res. 2003; 20(11):1885-1900.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	Dirks NL, Meibohm B.	海外	Clin Pharmacokinet. 2010;49(10):633-659.
—	Psoriatic arthritis.	Duarte GV, Faillace C, Freire de Carvalho J.	海外	Best Pract Res Clin Rheumatol. 2012;26:147-56.
—	A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene.	Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al.	海外	Science. 2006;314:1461-3.
—	Draft Guidance. Assay development and validation for immunogenicity testing of therapeutic protein products, April 2016.	FDA Guidance for Industry:	海外	Available from: https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm192750.pdf.
—	ここまでわかった乾癬の病態と治療.	古江増隆, 大槻マミ太郎.	国内	皮膚科臨床アセット10 初版. 東京: 中山書店; 2012. p.80-112.
—	Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome.	Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2005;64(Suppl II):ii14-ii17.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update.	Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2016;75:499-510.
—	Recommendations for the validation of cell-based assays used for the detection of neutralizing antibody immune responses elicited against biological therapeutics.	Gupta S, Devanarayan V, et al.	海外	J Pharm Biomed Anal. 2011; 55:878-888.
—	Psoriatic Arthritis. In: Carey WD, editor. Current Clinical Medicine. 2nd Ed.	Husni ME.	海外	Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 1187-9.
—	乾癬治療のピラミッド計画.	飯塚一.	国内	日皮会誌. 2006;116:1285-93.
—	Epidemiological survey from 2009 to 2012 of psoriatic patients in Japanese Society for Psoriasis Research.	Ito T, Takahashi H, Kawada A, et al.	海外	J Dermatol. 2018;45:293-301.
—	The roles of IL-17A in inflammatory immune responses and host defense against pathogens.	Iwakura Y, Nakae A, Saijo S, Ishigame H.	海外	Immunol Rev 2008. 226:57-79.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy.	Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, et al.	海外	J Am Acad Dermatol. 2007;57:1-27.
—	A survey of psoriasis patients in Japan from 1982 to 2001.	Kawada A, Tezuka T, Nakamizo Y, et al.	海外	J Dermatol Sci. 2003;31:59-64.
—	Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, et al.	海外	Clin Pharmacokinet. 2010;49(8):493-507.
—	Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database.	Kubota K, Kamijima Y, Sato T, et al.	海外	BMJ Open. 2015;5:e006450.
—	Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris.	Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, et al.	海外	J Exp Med. 2004;199:125-30.
—	The increased expression of IL-23 in inflammatory bowel disease promotes intraepithelial and lamina propria lymphocyte inflammatory responses and cytotoxicity.	Liu Z, Yadav PK, Xu X, et al.	海外	J Leukoc Biol. 2011;89:597-606.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics.	Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP.	海外	J Pharma Sci. 2004;93(11):2645-68.
—	Current and future management of psoriasis.	Menter A, Griffiths CE.	海外	Lancet. 2007;370:272-84.
—	Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics.	Menter A, Gottlieb A, Feldman SR , et al.	海外	J Am Acad Dermatol. 2008;58:826-50.
—	Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions.	Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al.	海外	J Am Acad Dermatol. 2011;65:137-74.
—	Drug survival of biologic therapy in a large, diseasebased registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR).	Menter A, Papp KA, Gooderham M, et al.	海外	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30:1148-58.
—	Recommendations for the Design and Optimisation of Immunoassays Used in the Detection of Host Antibodies against Biotechnology Products.	Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, et al.	海外	J of Immunological Methods. 2004;289:1-16.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	A population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of single doses of clenoliximab in patients with rheumatoid arthritis.	Mould DR, Davis CB, Minthorn EA, et al.	海外	Clinical Pharmacology and Therapeutics. 1999;66(3):246-257.
—	乾癬における患者満足度調査(第二報)−患者満足度に影響を及ぼす因子の検討−.	中川秀己, 五十嵐敦之, 江藤隆史ほか,	国内	日皮会誌. 2005;115:1449-59.
—	European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris−Update 2015−Short version−EDF in cooperation with EADV and IPC.	Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al.	海外	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29:2277-94.
—	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).	大槻マミ太郎, 照井正, 小澤明ほか,	国内	日皮会誌. 2011;121:1561-72.
—	European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris.	Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al.	海外	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23 Suppl 2:1-70.
—	Psoriatic Arthritis.	Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD.	海外	N Engl J Med. 2017;376:957-70.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	The IL23R Arg381Gln non-synonymous polymorphism confers susceptibility to ankylosing spondylitis.	Rueda B, Orozco G, Raya E, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2008;67:1451-4.
—	Recommendations for the Validation of Immunoassays used for Detection of Host Antibodies against Biotechnology Products.	Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, et al.	海外	J Pharm Biomed Anal. 2008;48:1267-1281.
—	Polymorphisms in the IL-12β and IL-23R genes are associated with psoriasis of early onset in a UK cohort.	Smith RLI, Warren RB, Eyre S, et al.	海外	J Invest Dermatol. 2008;128:1325-7.
—	Analysis of psoriasis patients registered with the Japanese Society for Psoriasis Research from 2002-2008.	Takahashi H, Nakamura K, Kaneko F, et al.	海外	J Dermatol. 2011;38:1125-9.
—	日本皮膚科学会膿疱性乾癬(汎発型)診療ガイドライン作成委員会: 膿疱性乾癬(汎発型)診療ガイドライン2014年度版.	照井正, 秋山真志, 池田志斈ほか,	国内	日皮会誌 2015;125:2211-57.
—	Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial.	Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, et al.	海外	J Am Acad Dermatol. 2015;73:400-9

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	生物学的製剤時代における乾癬患者の治療満足度調査.	鳥居秀嗣, 中川秀己.	国内	日皮会誌.2013;123:1935-44.
—	Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics.	Wang W, Wang EQ, Balthasar J.	海外	Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2008;84(5):548-558.
—	世界保健機関, 世界乾癬レポート2016, 2016.（最終閲覧日:2018 年1 月18 日）	—	国内	http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/8/9789241565189-jpn.pdf
—	Patient preference for dosing frequency based on prior biologic experience.	Zhang M, Carter C, Olson WH, et al.	海外	J Drugs Dermatol. 2017;16:220-6.