2.5 臨床に関する概括評価

目次

2.5.1	製品開発の根拠	9
2.5.1.1	乾癬の病態，疫学及び治療	9
2.5.1.2	リサンキズマブに関する背景情報	11
2.5.1.3	国内開発への規制当局の助言	11
2.5.1.3.1	医薬品第 II 相試験終了後相談	12
2.5.1.3.2	医薬品対面助言事後相談	15
2.5.1.4	尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症を対象としたリサンキズマブの開発の経緯	15
2.5.1.4.1	臨床試験の概要	16
2.5.1.4.2	国際共同試験の結果を国内申請に用いることの妥当性	22
2.5.1.5	承認申請に用いた臨床試験データパッケージ	24
2.5.1.6	医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守	24
2.5.1.7	参考文献	25
2.5.2	生物薬剤に関する概括評価	28
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価	29
2.5.3.1	リサンキズマブの薬物動態の特性	29
2.5.3.2	リサンキズマブ投与後の免疫原性	31
2.5.3.3	リサンキズマブの薬物相互作用の可能性	32
2.5.3.4	有効性及び安全性に関する曝露量-応答	32
2.5.3.4.1	有効性の曝露量-応答解析	32
2.5.3.4.2	安全性の曝露量-応答解析	35
2.5.3.5	用法・用量選択	35
2.5.3.6	参考文献	36
2.5.4	有効性の概括評価	37
2.5.4.1	有効性の評価に用いた試験	37
2.5.4.2	有効性の評価方法	37
2.5.4.2.1	評価項目	37
2.5.4.2.2	統計解析	38
2.5.4.3	試験対象集団	39
2.5.4.4	有効性の成績	44
2.5.4.4.1	尋常性乾癬に対する有効性	44

2.5.4.4.2 関節症性乾癬に対する有効性 61
2.5.4.4.3 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性 62
2.5.4.5 有効性のまとめ 63
2.5.4.6 参考文献 64
2.5.5 安全性の概括評価 65
2.5.5.1 安全性の評価に用いた試験及び対象集団 65
2.5.5.2 評価方法 66
2.5.5.3 試験対象集団 66
2.5.5.3.1 プラセボ対照併合解析集団 66
2.5.5.3.2 リサンキズマブ併合解析集団 67
2.5.5.4 曝露状況 67
2.5.5.4.1 尋常性乾癬患者を対象とした臨床試験 67
2.5.5.4.2 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象とした臨床試験：M15-988（1311.39）試験 67
2.5.5.5 有害事象 68
2.5.5.5.1 有害事象の概要及びよく見られた有害事象 68
2.5.5.5.2 死亡 82
2.5.5.5.3 重篤な有害事象 85
2.5.5.5.4 特に注目すべき有害事象 92
2.5.5.6 臨床検査及び他の安全性評価項目 100
2.5.5.6.1 尋常性乾癬患者を対象とした臨床試験 100
2.5.5.6.2 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象とした臨床試験：M15-988（1311.39）試験 100
2.5.5.7 部分集団での安全性 101
2.5.5.8 日本人を含む国際共同試験での日本人及び日本人以外の被験者の安全性の比較 101
2.5.5.8.1 M16-008（1311.3）試験 101
2.5.5.8.2 M15-992（1311.4）試験 103
2.5.5.9 安全性の結論 105
2.5.5.10 参考文献 105
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 106
2.5.6.1 治療の背景 106
2.5.6.1.1 疾患又は症状 106
2.5.6.1.2 現行の治療 106
2.5.6.2 ベネフィット 107
2.5.6.3 リスク 109

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 110
2.5.6.5 補遺 110
2.5.6.6 参考文献 110
2.5.7 参考文献 112

表一覧

表 2.5.4-1. 被験者の人口統計学的基準値の特性：尋常性乾癬患者を対象とした第 II/III 相比較試験及び第 III 相比較試験 40
表 2.5.4-2. ベースラインの PASI スコア及び sPGA の要約：尋常性乾癬患者を対象とした第 II/III 相比較試験及び第 III 相比較試験 42
表 2.5.4-3. 投与 16 週時までの被験者の内訳：尋常性乾癬患者を対象とした第 II/III 相比較試験及び第 III 相比較試験 43
表 2.5.4-4. 投与 16 週時で PASI 90 を達成した患者の割合（NRI）（ITT，ITT_A1，ITT_A）[a] 46
表 2.5.4-5. 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，ITT_A1，ITT_A）[a] 47
表 2.5.4-6. 投与 16 週時の PASI 75 及び PASI 100 を達成した被験者の割合（NRI）（ITT，ITT_A1，ITT_A）[a] 49
表 2.5.4-7. パート A の各来院時において PASI 90 を達成した患者の割合（NRI）（ITT）：M16-004（1311.38）試験 50
表 2.5.4-8. パート A の各来院時において PASI 100 を達成した患者の割合（NRI）（ITT）：M16-004（1311.38）試験 51
表 2.5.4-9. 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） 53
表 2.5.4-10. M15-997（1311.31）試験組入れ時にリサンキズマブに切り替えた被験者での PASI 及び sPGA レスポンダーの割合（LOCF）（ウステキヌマブ/リサンキズマブ投与集団）：M15-997（1311.31）試験 56
表 2.5.4-11. M15-997（1311.31）試験組入れ時にリサンキズマブに切り替えた被験者での PASI レスポンダーの割合（LOCF）（アダリムマブ/リサンキズマブ投与集団）：M15-997（1311.31）試験 57
表 2.5.4-12. M15-997（1311.31）試験組入れ時にリサンキズマブに切り替えた被験者での sPGA レスポンダーの割合（LOCF）（アダリムマブ/リサンキズマブ投与集団）：M15-997（1311.31）試験 58
表 2.5.4-13. 投与 16 週時の ACR 20 反応率（NRI）（FAS）：M16-002（1311.5）試験 62
表 2.5.4-14. 主要評価項目：投与 16 週時の GPP 臨床効果（GPP サブスタディ）及び EP 臨床効果（EP サブスタディ）（NRI）（ITT）：M15-988（1311.39）試験 63

表 2.5.5-1. 併合解析対象集団の構成と定義 65
表 2.5.5-2. 有害事象の概要：プラセボ対照併合解析集団 69
表 2.5.5-3. 発現率の高かった有害事象（発現率 2%以上）の基本語別の集計表：プラセボ対照併合解析集団 70
表 2.5.5-4. 有害事象の概要：リサンキズマブ併合解析集団（M16-004［1311.38］試験：投与 28 週時まで） 71
表 2.5.5-5. 有害事象の概要：リサンキズマブ併合解析集団（M16-004［1311.38］試験：投与 52 週時まで） 72
表 2.5.5-6. 発現率の高かった有害事象（発現率 2%以上）の基本語別の集計表：リサンキズマブ併合解析集団（M16-004［1311.38］試験：投与 28 週時まで） 73
表 2.5.5-7. 発現率の高かった有害事象（発現率 2%以上）の基本語別の集計表：リサンキズマブ併合解析集団（M16-004［1311.38］試験：投与 52 週時まで） 74
表 2.5.5-8. 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 76
表 2.5.5-9. 有害事象の概要（パート B：投与 28 週時まで）（安全性解析対象集団）：M16-004（1311.38）試験 77
表 2.5.5-10. 有害事象の概要（パート B：投与 52 週時まで）（安全性解析対象集団）：M16-004（1311.38）試験 78
表 2.5.5-11. 有害事象の概要（安全性解析対象集団）（投与 28 週時まで）：M15-988（1311.39）試験 81
表 2.5.5-12. 有害事象の概要（安全性解析対象集団）（投与 52 週時まで）：M15-988（1311.39）試験 82
表 2.5.5-13. 死亡に至った有害事象の一覧表（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 83
表 2.5.5-14. 死亡に至った有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M15-995（1311.28）試験（パート B） 84
表 2.5.5-15. 死亡に至った有害事象の一覧表（パート A の安全性解析対象集団，リサンキズマブの投与を受けたすべての被験者）：M16-010（1311.30）試験 84
表 2.5.5-16. 2 名以上で発現した重篤な有害事象：リサンキズマブ併合解析集団（M16-004［1311.38］試験：投与 28 週時まで） 86
表 2.5.5-17. 2 名以上で発現した重篤な有害事象：リサンキズマブ併合解析集団（M16-004［1311.38］試験：投与 52 週時まで） 88
表 2.5.5-18. 重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M16-004（1311.38）試験 90
表 2.5.5-19. 重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M15-988（1311.39）試験 92

表 2.5.5-20. 特に注目すべき有害事象（感染症）：プラセボ対照併合解析集団 93
表 2.5.5-21. 特に注目すべき有害事象（感染症）：リサンキズマブ併合解析集団（M16-004［1311.38］試験：投与 28 週時まで） 93
表 2.5.5-22. 特に注目すべき有害事象（感染症）：リサンキズマブ併合解析集団（M16-004［1311.38］試験：投与 52 週時まで） 94
表 2.5.5-23. 特に注目すべき有害事象（悪性腫瘍）：プラセボ対照併合解析集団..... 96
表 2.5.5-24. 特に注目すべき有害事象（悪性腫瘍）：リサンキズマブ併合解析集団（M16-004［1311.38］試験：投与 28 週時まで） 96
表 2.5.5-25. 特に注目すべき有害事象（悪性腫瘍）：リサンキズマブ併合解析集団（M16-004［1311.38］試験：投与 52 週時まで） 96
表 2.5.5-26. 特に注目すべき有害事象（判定された心血管系評価項目）：プラセボ対照併合解析集団 97
表 2.5.5-27. 特に注目すべき有害事象（判定された心血管系評価項目）：リサンキズマブ併合解析集団（M16-004［1311.38］試験：投与 28 週時まで） 98
表 2.5.5-28. 特に注目すべき有害事象（判定された心血管系評価項目）：リサンキズマブ併合解析集団（M16-004［1311.38］試験：投与 52 週時まで） 99
表 2.5.5-29. 有害事象の概要（日本人及び日本人以外の部分集団）（パート A）（安全性解析対象集団，RZB 群及び PBO 群）：M16-008（1311.3）試験 102
表 2.5.5-30. 有害事象の概要（日本人及び日本人以外の部分集団）（パート A 及び B）（安全性解析対象集団，リサンキズマブ継続投与群）：M16-008（1311.3）試験 103
表 2.5.5-31. 有害事象の概要（日本人及び日本人以外の部分集団）（パート A1）（パート A1 の安全性解析対象集団）：M15-992（1311.4）試験 104
表 2.5.5-32. 有害事象の概要（日本人及び日本人以外の部分集団）（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..... 105

図一覧

図 2.5.1-1. 試験デザインの概略：1311.2 試験 17
図 2.5.1-2. 試験デザインの概略：M16-004（1311.38）試験 18
図 2.5.1-3. 試験デザインの概略：M16-008（1311.3）試験及び M15-995（1311.28）試験..... 19
図 2.5.1-4. 試験デザインの概略：M15-992（1311.4）試験 19
図 2.5.1-5. 試験デザインの概略：M16-010（1311.30）試験 20
図 2.5.1-6. 試験デザインの概略：M15-997（1311.31）試験 20
図 2.5.1-7. 試験デザインの概略：M15-988（1311.39）試験 21
図 2.5.1-8. 試験デザインの概略：M16-002（1311.5）試験 22

図 2.5.3-1. 乾癬日本人患者を対象としたリサンキズマブ 75 mg 及び 150 mg 皮下投与方法に関する投与 16 週時の PASI 90，PASI 100 及び sPGA スコアでの「消失」又は「ほぼ消失」の達成率のモデルより推定された曝露量-応答関係並びに平均血漿曝露量（C_{avg}）の推定値 34

略語及び定義一覧

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
ACR	American college of rheumatology	米国リウマチ学会
ACR 20	American college of rheumatology 20% improvement criteria	米国リウマチ学会反応基準に基づく 20%改善
ADA	Adalimumab	アダリムマブ
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体容量指数
BSA	Body surface area	体表面積
C_{avg}	Average plasma concentration	平均血漿中濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMQ	Company MedDRA queries	-
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
CSR	Clinical study report	総括報告書
DLQI	Dermatology life quality index	皮膚科関連 QOL 評価指標
EOO	End of observation	観察期終了
EOT	End of treatment	治験薬投与終了
EP	Erythrodermic psoriasis	乾癬性紅皮症
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GPP	Generalized pustular psoriasis	膿疱性乾癬
IL	Interleukin	インターロイキン
ISS	Integrated summary of safety	-
ITT	Intent-to-treat	治療を意図した割付けに基づいた解析
JSAR	Japanese sub-group analysis report	-
LOCF	Last observation carried forward	欠測値を直前の評価又は測定値で補完する手法
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
NAb	Neutralizing antibody	中和抗体
NAPSI	Nail psoriasis severity index	爪乾癬重症度指標
NRI	Non-responder imputation	欠測値をノンレスポンダーとして補完する手法

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
OLE	Open label extension	非盲検継続投与
PASI	Psoriasis area and severity index	乾癬面積重症度指数
PASI X	Achievement of ≥ X% reduction from baseline PASI score	PASI スコアの X%以上のベースラインからの減少
PBO	Placebo	プラセボ
PFS	Prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and medical devices agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PPASI	Palmoplantar psoriasis area severity index	掌蹠乾癬面積重症度指数
PSS	Psoriasis symptoms scale	乾癬症状評価スケール
PSSI	Psoriasis scalp severity index	頭皮乾癬重症度指標
QOL	Quality of life	生活の質
qXW	Every X weeks	X 週間ごと
RZB	Risankizumab	リサンキズマブ
SC	Subcutaneous	皮下
sPGA	Static physician global assessment	医師による皮膚病変の静的総合評価指標
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
UST	Ustekinumab	ウステキヌマブ
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 乾癬の病態，疫学及び治療

乾癬は慢性の消耗性免疫疾患で顕著な炎症及び表皮肥厚を特徴とし，これによって皮膚に鱗屑を伴う厚い局面を形成する。乾癬は表在性の皮膚病変にとどまらず，患者の 30%は関節障害を合併しており，乾癬が，肥満，糖尿病，うつ病，メタボリックシンドローム（代謝症候群），及び心血管リスクと密接に相関しているとの認識も高まっている [1, 2]。米国，英国，フランス，ドイツなどの欧米諸国での成人の有病率は 0.7%から 5.2%であるのに比較して [3]，国内での乾癬の有病率は海外に比較して低く，有病率 0.34%，患者数 43 万人との報告がある [4]。性別では男性患者が多く，男性の割合が 59.1%，67.6%などと報告されている [4, 5]。

乾癬の病型は主に，尋常性乾癬，滴状性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症に分類される [6]。日本人患者での病型の内訳は，尋常性乾癬 85.6%，滴状性乾癬 3.2%，関節症性乾癬 6.0%，膿疱性乾癬 2.3%，乾癬性紅皮症 1.5%と報告されている [5]。

尋常性乾癬（psoriasis vulgaris, plaque psoriasis [PsO] ）は最も頻度が高い病型で，皮疹が紅色丘疹から始まり次第に拡大し，典型的な患者では，境界明瞭で扁平に隆起した銀白色の鱗屑を伴った紅色局面となる。病理組織学的には，表皮の分化（角化）・増殖制御の異常，表皮及び真皮の炎症所見を特徴とする表皮が疾患臓器である炎症性角化症であり，ケラチノサイトの疾患である。尋常性乾癬の患者では，約 80%が軽症から中等症であり，中等症から重症の患者は 20%である [7]。尋常性乾癬は手足の爪に好発し，爪乾癬の有病率は 50%と推定される [8]。爪乾癬は，爪床過角化症に伴う疼痛，爪甲崩壊及び爪甲剥離症による機能障害，並びに自己イメージの低下と社会的なスティグマ形成につながる美容上の美観損傷などの様々な問題を患者にもたらす [9]。

関節症性乾癬（psoriatic arthritis [PsA]）は脊椎関節炎に含まれる慢性の全身性炎症性疾患であり，関節炎及び乾癬の合併を特徴としている。関節症性乾癬は男女を問わず，あらゆる年齢層で発症するが，好発年齢は 30～50 歳である。一般に関節症性乾癬の経過・予後は再燃と寛解を特徴とする [10]。関節症性乾癬を治療しないまま放置すると，炎症の持続と関節の構造的損傷の進展により，機能障害を引き起こすおそれがある [11]。関節症性乾癬では，皮膚，滑膜，腱，腱付着部及び骨に発現する様々な症状が複合的に発現し，体軸性関節炎（axial involvement），腱付着部炎，指趾炎，前部ぶどう膜炎などが合併する [12, 13]。これらの状況から，関節症性乾癬患者では尋常性乾癬や健康人と比較して，生活の質（以下「QOL」）や身体機能が低下する。乾癬患者における関節症性乾癬患者の割合は，日本乾癬学会の 3 回の調査（1982-2001 年，2002-2008 年，2009-2012 年）で，それぞれ 1.0%，3.3%，6.0%と年を追うごとに増加している [5, 14, 15]。

膿疱性乾癬（generalized pustular psoriasis [GPP]）は，乾癬の重症型に位置づけられ，急激な発熱とともに全身の皮膚が潮紅し，無菌性膿疱が多発する原因不明の全身炎症性疾患である。本疾患は，罹患率が極めて低く，有効な治療法も限られていることから，厚生労働省より指定難病と定義されている [16]。

乾癬性紅皮症（erythrodermic psoriasis [EP]）は全身性の紅斑を特徴とする治療困難な重度の皮膚疾患であり，致死的となりうる。発赤と落屑が広範囲（皮膚病変面積の 3/4 超）に認められ，発熱，悪寒，又は倦怠感などの全身症状を伴う。被験者にとって乾癬性紅皮症が初発となることもあれば，長年の乾癬がコントロール不良となり発症することもある。

乾癬の治療としては，軽症から中等症の患者では，まず，外用療法が用いられる。より広範囲の皮膚病変がある場合には，光線療法や全身療法（経口剤又は生物学的製剤）が用いられる [7, 17, 18]。外用療法による治療は副腎皮質ステロイドや活性型ビタミン D_3 外用剤が用いられ，軽症から重症の患者まで用いられる。しかし，皮疹面積が広い中等症から重症の患者の場合は，塗布が煩雑となり，コンプライアンスが低下する患者が多い [19]。光線療法には，紫外線 B 照射（ナローバンド UVB など）や PUVA（ソラレン+紫外線 A 照射）が用いられる。光線療法は，外用療法に抵抗する難治部位に関する治療選択肢であるが，週 2～3 回の来院が必要であり，患者にとって，長期の治療継続には負担が大きい。

全身療法のひとつである経口剤による治療には，国内でレチノイド内服薬であるエトレチナートと免疫抑制剤のシクロスポリンが使用される。エトレチナートは口唇炎などの副作用が高頻度に発現し，また，催奇形性があるために妊娠を希望する患者での使用は制限される。シクロスポリンは有用性が高いが，腎障害などの副作用のため血中濃度のモニタリングが必要であり，また，長期的な使用は制限される。最近，経口剤として尋常性乾癬，関節症性乾癬を対象にアプレミラストが承認されたが，中等症から重症患者における有効性は，生物学的製剤と比較すると乾癬の有効性評価項目のひとつである乾癬面積重症度指数（以下「PASI」）75 改善率で 30%～40%程度と低い [20]。関節症状にも効果があるとされるメトトレキサートは国内では，乾癬の効能・効果では承認されていない。

乾癬治療のための生物学的製剤は，腫瘍壊死因子（以下「TNF」）α 阻害薬としてインフリキシマブ，アダリムマブ，エタネルセプトが海外で承認され，その後国内でインフリキシマブ，アダリムマブが承認された。その後国内外でインターロイキン（以下「IL」）-12/23 の p40 サブユニットの阻害抗体であるウステキヌマブが承認され，PASI 75 改善率で良好な成績を示し（最大で約 80%），乾癬治療を大きく進歩させた [21]。一方，生物学的製剤の登場により，より高い症状の改善を示す指標（PASI 90，PASI 100）を有効性評価項目とする臨床開発が行われるようになり，すなわち皮膚症状の完全寛解及びその持続が治療のターゲットになった。更に，皮膚症状のみならず QOL 向上，投与の簡便さ，安全性などを含む高い患者満足度が求められるようになってきている [22]。

より高い効果を持つとされる IL-17 阻害薬（セクキヌマブ，イクセキヌマブ，ブロダルマブ）が国内外で既に承認されているが，これらは，2～4 週に一度の投与が必要であり，頻回な来院あるいは自己投与が必要で，患者の負担あるいは投与方法の指導，薬剤管理といった点で煩雑な面が少なくない。また，IL-17 阻害薬には，炎症性腸疾患や好中球減少症，自殺念慮（ブロダルマブ）という安全性上の問題もある。海外では，IL-23p19 サブユニット阻害薬であるグセルクマブも承認され，国内でも 2018 年 3 月に承認されている。

Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis や欧州リウマチ学会のガイドライン [23, 24] では，関節症性乾癬の関節症状に対して非ステロイド性抗炎症薬や経口剤を使用しても難治性の患者には生物学的製剤の使用を推奨しており，TNFα 阻害薬が第 1 選択肢，異なる TNFα 阻害薬への変更や IL-12/23 阻害薬，IL-17 阻害薬などが第 2 選択肢とされているが，関節症状と皮膚症状の両方を改善することのできない患者も存在する。

乾癬治療に関して，生物学的製剤は有用であり，薬剤の選択肢は年々増加している。一方で，生物学的製剤の投与を中止しなければならなかった理由として，効果不十分という理由が最も多い [25]。また，投与回数の多さに対してより少ない投与回数という投与の利便性の高さを望む患者も多いという報告 [26] もある。乾癬治療に QOL の向上，高い有効性及び安全性，有効性の維持，投与の利便性を兼ね備え，患者満足度を向上させる新たな治療選択肢に対するニーズは依然として高いと考えられ，新たな生物学的製剤の開発が期待されている。

2.5.1.2 リサンキズマブに関する背景情報

リサンキズマブは IL-23 の p19 サブユニットに対するヒト化免疫グロブリン G1 [IgG1] モノクローナル抗体である。本抗体のフレームワーク領域は，Fcγ 受容体及び補体への結合を減少させるため，Fc 領域の 2 カ所を変異させている。また電荷の不均一性を抑えるため，重鎖 C 末端のリシン残基を欠失させている。リサンキズマブ分子は 2 つのヘテロ二量体からなる。各二量体は約 50 kDa（449 アミノ酸残基）のポリペプチド重鎖及び約 23 kDa（214 アミノ酸残基）のポリペプチド軽鎖で構成されている。4 つのポリペプチド鎖は互いにジスルフィド結合している。重鎖に糖鎖が結合しており，1 分子あたり IL-23 p19 に対する 2 つの結合部位が存在する。リサンキズマブ分子の分子量は約 148 kDa である。

リサンキズマブが IL-23 p19 に結合すると，IL-23 により誘導される組織の炎症，破壊及び異所性の組織修復に関与している T ヘルパー17 [Th17] 型細胞，自然リンパ球，γδT 細胞及びナチュラルキラー [NK] 細胞の誘導及び維持などが阻害される。

複数のゲノムワイド関連解析から，IL-23 の遺伝子多型又はその受容体の遺伝子多型と乾癬，クローン病（以下「CD」）及び関節症性乾癬との関連が確認されている [2, 27-29]。また，乾癬の罹患皮膚，CD の腸粘膜及び関節症性乾癬患者の滑膜細胞において IL-23 の過剰発現が報告されている [30-32]。そのため，リサンキズマブを用いて IL-23 の活性を阻害することにより，尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する効果が期待される。

2.5.1.3 国内開発への規制当局の助言

リサンキズマブの国内開発に先立ち，独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」）との[redacted]相談（受付日・番号：平成 2[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日・#[redacted]），及び[redacted]相談（受付日・番号：平成 2[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日・#[redacted] 号）を行い，リサンキズマブの臨床開発について意見を求めた。

［なお，相談記録に関する臨床試験番号（1311.38 など）は[redacted]社で用いられている臨床試験番号である］

2.5.1.3.1 [redacted]相談

[redacted]相談の概要は，以下のとおりであった。（1.13 参照）。

[redacted]に関する相談事項

・相談事項 1：[redacted]について
・相談事項 2：[redacted]について
・相談事項 3：[redacted]について
・相談事項 5（[redacted]）：[redacted]について
・相談事項 6：[redacted]ことについて

機構の意見

[redacted]と考えるが，以下の点に留意する必要がある。

(1) [redacted]に関して

・[redacted]の安全性データの集積目的で，[redacted]と考える。ただし，[redacted]と考える。

・[redacted]抗体製剤の安全性について[redacted]と考える。

・[redacted]と考える。

(2) [redacted]について

・[redacted]と考える。[redacted]安全性を十分に確保する必要があると考える。

(3) [redacted]について

・[redacted]と考える。

(4) [redacted]について

・[redacted]と考える。

また，[redacted]に関して，[redacted]

[redacted]に関する相談事項

・相談事項 4：[redacted]について

・相談事項 5（[redacted]）：[redacted]について

機構の意見

[redacted]と考えている。したがって，[redacted]と考える。ただし，[redacted]と考える。なお，[redacted]と考える。

[redacted]に関して

[redacted]と考える。また，[redacted]と考える。

2.5.1.3.2 [redacted]相談

[redacted]実施後，[redacted]について，[redacted]相談を実施した。本相談の概要は，以下のとおりであった。（1.13 参照）。

(1) [redacted]について
[redacted]と考える。
(2) [redacted]について
[redacted]と考える。ただし，[redacted]と考える。
(3) [redacted]について
[redacted]と考える。また，[redacted]と考える。

以上のとおり，[redacted]について，PMDA より，[redacted]を指摘され，更に[redacted]を問われた。PMDA との協議の結果，[redacted]こと，更に[redacted]となった。

2.5.1.4 尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症を対象としたリサンキズマブの開発の経緯

リサンキズマブの臨床開発は，2012 年に[redacted]社が開始し，2016 年のライセンス契約の締結により，アッヴィ社が開発を引き継いだ。

海外での乾癬臨床開発プログラムは，罹病期間が 6 ヵ月以上（関節症性乾癬の有無を問わない）の安定期の中等症から重症の尋常性乾癬を有し，病巣範囲が体表面積（以下「BSA」）の 10%以上，PASI スコアが 12 以上，医師による静的総合評価指標（以下「sPGA」）が 3 以上の成人患者を対象に，申請予定の用法・用量（1 回 150 mg を，初回，4 週後に皮下投与し，以降，12 週間隔で皮下投与する）を評価する第 III 相試験である M16-008（1311.3）試験，M15-995（1311.28）試験（5.3.5.1-6 項），M15-992（1311.4）試験及び M16-010（1311.30）試験（5.3.5.1-

7 項）の 4 試験で構成された。更に乾癬開発プログラムには，上記試験のほか，長期非盲検継続投与試験（M15-997［1311.31］試験［5.3.5.2-1 項］），第 II 相試験（1311.2 試験［5.3.5.1-1 項］）及び第 I 相試験（1311.1 試験［5.3.3.2-1 項］）も含まれた。なお，乾癬に対するリサンキズマブの国際共同第 III 相試験では，150 mg が推奨用量として選択されている。用量選択には，完了した第 I 相試験（1311.1 試験）及び第 II 相試験（1311.2 試験）から得られたデータの解析，並びに第 I 相及び第 II 相試験から得られた全データに基づき構築した曝露量-応答解析を考慮した手法を用いた。

国内での乾癬臨床開発プログラムは，まず日本人，中国人及び白人健康成人男子を対象とした第 I 相単回漸増投与試験（M16-513［1311.16］試験［5.3.3.1-1 項］）を日本及び韓国で実施し，その後第 II 相用量反応試験として M16-004（1311.38）試験を実施し，更に国際共同第 III 相試験（M16-008［1311.3］試験及び M15-992［1311.4］試験）への参加を予定した。第 I 相臨床試験中に，それ以降の臨床開発計画について PMDA と協議を行った結果，M16-004（1311.38）試験は尋常性乾癬及び関節症性乾癬に対する国内第 II/III 相試験として実施し，長期安全性データ確保のため M16-008（1311.3）試験及び M15-992（1311.4）試験にも参加すること，更に膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する臨床開発を M15-988（1311.39）試験として同時に実施することとなった（2.5.1.3 項参照）。また，関節症性乾癬に対する国際共同臨床試験である M16-002（1311.5）試験（5.3.5.1-2 項）にも日本人が参加した。なお，M16-513（1311.16）試験の結果より，体重補正後の曝露量に白人と日本人で違いは認められず，日本人被験者で最大 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，M16-004（1311.38）試験でも海外で実施する治験と同じ用量である 150 mg を選択した。また，日本人での用量反応性を確認するために 150 mg の半量の 75 mg の投与も実施した。

2.5.1.4.1 臨床試験の概要

2.5.1.4.1.1 第 I 相比較試験

1311.1 試験は，中等症から重症の尋常性乾癬の成人患者を対象として，リサンキズマブを単回漸増皮下投与（0.25 mg/kg 及び 1 mg/kg 又はプラセボ）及び静脈内投与（0.01 mg/kg，0.05 mg/kg，0.25 mg/kg，1 mg/kg，3 mg/kg 及び 5 mg/kg 又はプラセボ）をした際の安全性，忍容性，有効性及び薬物動態（以下「PK」）を検討する，第 I 相ランダム化用量群内プラセボ対照二重盲検試験である。

M16-513（1311.16）試験は，健康な中国人，日本人及び白人男性被験者を対象として，リサンキズマブを単回漸増皮下投与（18 mg，90 mg 及び 300 mg 又はプラセボ）及び静脈内投与（200 mg，600 mg 及び 1200 mg 又はプラセボ）をした際の安全性，忍容性及び PK を検討する，第 I 相ランダム化用量群内プラセボ対照二重盲検試験である。

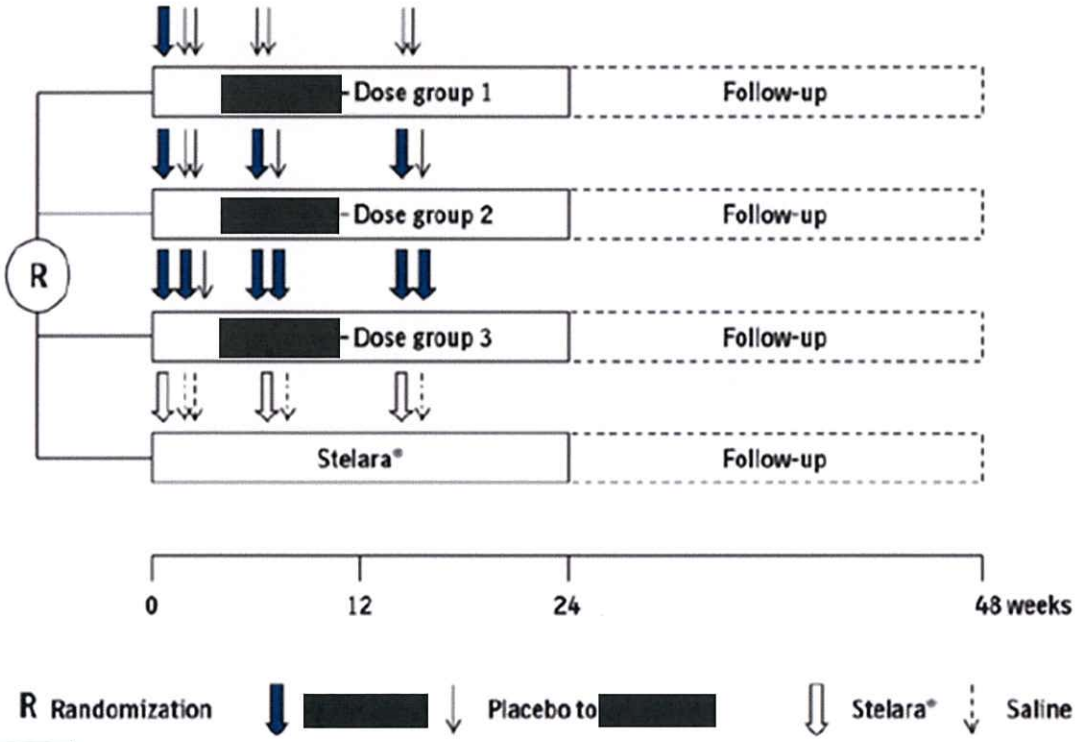
M16-007（1311.36）試験（5.3.3.2-2 項）は，尋常性乾癬患者を対象にリサンキズマブ投与による薬物相互作用の可能性を評価した試験である。チトクロム 450 のプローブ薬の PK に対するリサンキズマブの影響を評価した。リサンキズマブ 150 mg の月 1 回反復投与を第 8 日に開始して，

第 92 日に最終投与した。カフェイン 100 mg，ワルファリン 10 mg，オメプラゾール 20 mg，メトプロロール 50 mg 及びミダゾラム 2 mg を第 1 日及び第 98 日に単回投与し，PK を比較した。

2.5.1.4.1.2 第 II 相比較試験

1311.2 試験は，中等症から重症の尋常性乾癬患者における 3 用量のリサンキズマブの有効性，安全性，忍容性，PK，薬力学及び免疫原性を評価することを目的とした，ランダム化，実薬対照，リサンキズマブの用量間では二重盲検，リサンキズマブとウステキヌマブ間では単盲検，並行群間比較デザイン，及び複数用量間での用量設定試験である。投与スケジュールを含む試験デザインは図 2.5.1-1 を参照。

図 2.5.1-1. 試験デザインの概略：1311.2 試験



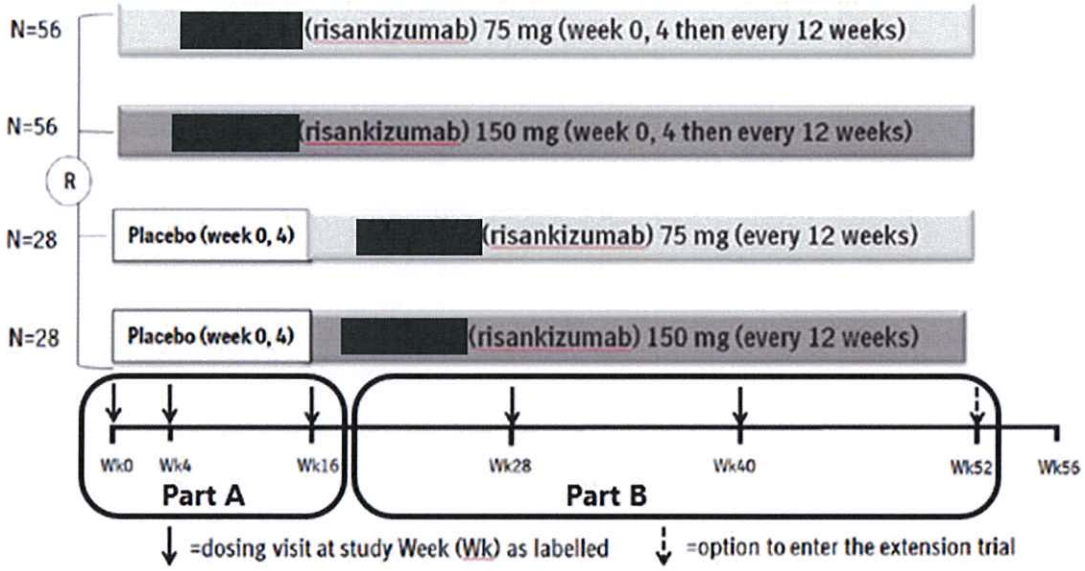
■ = リサンキズマブ，Stelara = ウステキヌマブ
相互参照：1311.2 試験 CSR Figure 9.1: 1

2.5.1.4.1.3 第 II/III 相比較試験

M16-004（1311.38）試験は，中等症から重症の尋常性乾癬日本人患者に対する 2 用量のリサンキズマブの有効性及び安全性をプラセボと比較し評価することを目的とした，プラセボ対照，

二重盲検，ランダム化，並行群間比較デザイン試験である。投与スケジュールを含む試験デザインは図 2.5.1-2 を参照。

図 2.5.1-2. 試験デザインの概略：M16-004（1311.38）試験

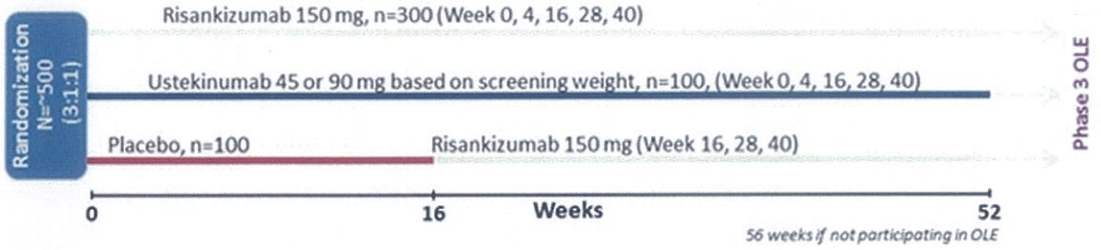


相互参照：M16-004（1311.38）試験中間 CSR Figure 1

2.5.1.4.1.4 第 III 相比較試験及び第 III 相非盲検試験

M16-008（1311.3）試験及び M15-995（1311.28）試験は，中等症から重症の尋常性乾癬患者におけるリサンキズマブの有効性及び安全性をウステキヌマブ及びプラセボと比較することを目的とした，同じデザインの第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，ダブルダミー，プラセボ及び実薬対照，並行群間試験である。M16-008（1311.3）試験は日本人を含む国際共同試験であり，M15-995（1311.28）試験は海外試験である。投与スケジュールを含む試験デザインは図 2.5.1-3 を参照。

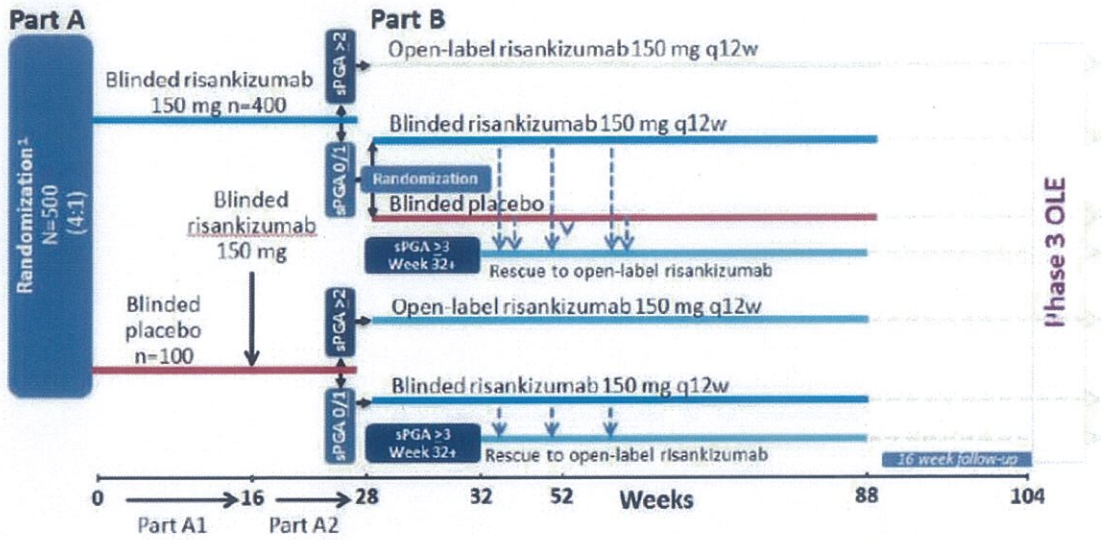
図 2.5.1-3. 試験デザインの概略：M16-008（1311.3）試験及び M15-995（1311.28）試験



OLE＝非盲検継続投与
相互参照：M16-008（1311.3）試験 CSR Figure 1，M15-995（1311.28）試験 CSR Figure 1

M15-992（1311.4）試験は，中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象としてリサンキズマブの有効性及び安全性をプラセボと比較すること，投与 28 週時から投与 104 週時までリサンキズマブ投与を中止したときの反応の持続を評価すること，また，リサンキズマブ投与中止後に再発しリサンキズマブを再投与された被験者で，再投与後の反応を評価することを目的とした，第 III 相，国際共同，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験である。投与スケジュールを含む試験デザインは図 2.5.1-4 を参照。

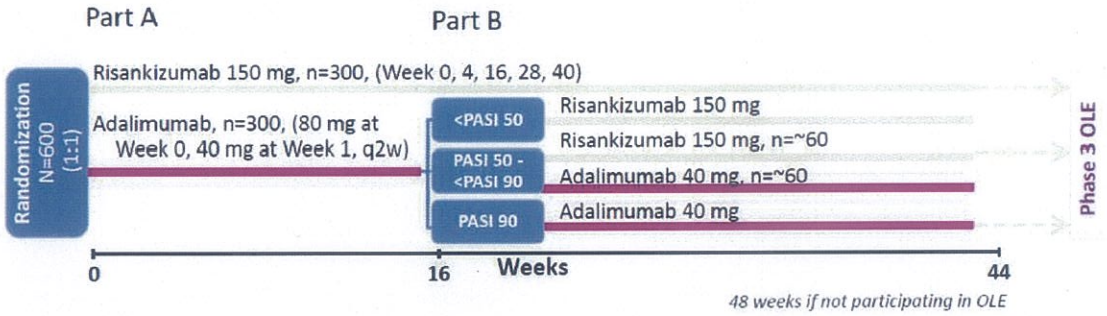
図 2.5.1-4. 試験デザインの概略：M15-992（1311.4）試験



OLE＝非盲検継続投与，q12w＝12 週間ごと，sPGA＝医師による皮膚病変の静的総合評価指標
相互参照：M15-992（1311.4）試験中間 CSR Figure 1

M16-010（1311.30）試験は，中等症から重症の尋常性乾癬患者におけるリサンキズマブの有効性及び安全性をアダリムマブと比較すること，並びに投与 16 週時にアダリムマブに対する反応が不十分であった患者を対象として，リサンキズマブへの切り替えの有効性及び安全性をアダリムマブ継続投与と比較することを目的とした，第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，ダブルダミー，実薬対照，並行群間試験である。投与スケジュールを含む試験デザインは図 2.5.1-5 を参照。

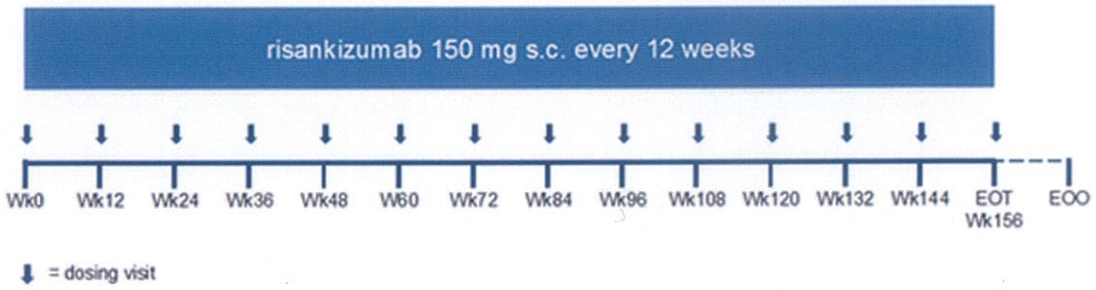
図 2.5.1-5.　　試験デザインの概略：M16-010（1311.30）試験



OLE＝非盲検継続投与，q2w＝2 週間ごと
相互参照：M16-010（1311.30）試験 CSR Figure 1

M15-997（1311.31）試験は，中等症から重症の尋常性乾癬の治療薬としてリサンキズマブ 150 mg を 12 週ごとに投与したときの長期安全性及び有効性を評価することを目的とした，第 III 相，単群，多施設共同，非盲検継続投与試験である。治験薬投与，有効性評価及び安全性評価のための治験来院は，ベースライン来院から投与終了来院（投与 156 週時）まで 12 週ごとに実施し，リサンキズマブ最終投与の 16 週間後に観察終了来院を行う。投与スケジュールを含む試験デザインは図 2.5.1-6 を参照。

図 2.5.1-6.　　試験デザインの概略：M15-997（1311.31）試験



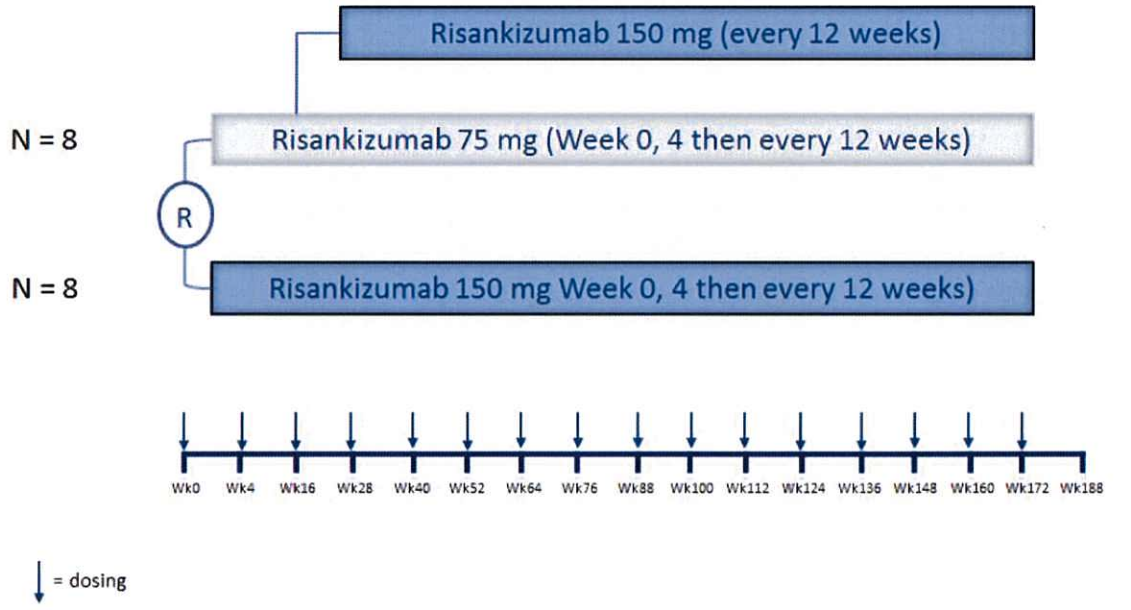
EOO＝観察期終了，EOT＝治験薬投与終了，s.c.＝皮下，Wk X＝投与 X 週時

相互参照：M15-997（1311.31）試験中間 CSR Figure 1

2.5.1.4.1.5 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を対象とした第 III 相試験

M15-988（1311.39）試験は，膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症の日本人患者を対象に，リサンキズマブの 2 つの異なる用法・用量の長期安全性及び有効性を評価することを目的とした，172 週間のランダム化，非盲検，並行群間デザイン試験である。投与スケジュールを含む試験デザインは図 2.5.1-7 を参照。

図 2.5.1-7. 試験デザインの概略：M15-988（1311.39）試験

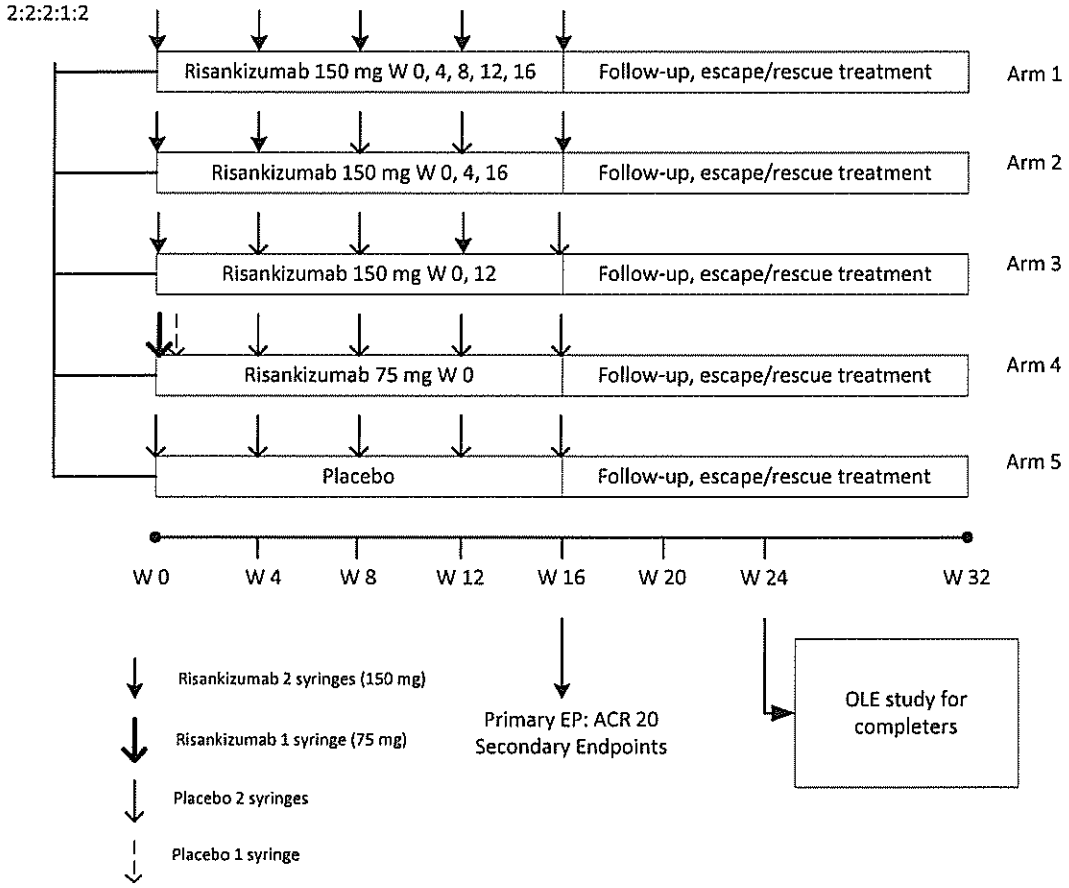


相互参照：M15-988（1311.39）試験中間 CSR Figure 1

2.5.1.4.1.6 関節症性乾癬を対象とした第 II 相試験

M16-002（1311.5）試験は，リサンキズマブが関節症性乾癬の治療薬として有効であるという proof-of-concept を示すことを目的とした，活動性関節症性乾癬患者を対象として，リサンキズマブをプラセボと比較する第 II 相，国際共同，ランダム化，並行群間，用量設定，反復投与，プラセボ対照，二重盲検試験である。投与スケジュールを含む試験デザインは図 2.5.1-8 を参照。

図 2.5.1-8. 試験デザインの概略：M16-002（1311.5）試験



ACR＝米国リウマチ学会，EP＝評価項目，OLE＝非盲検継続投与，W X＝投与 X 週時
相互参照：M16-002（1311.5）試験 CSR Figure 1

2.5.1.4.2 国際共同試験の結果を国内申請に用いることの妥当性

外因的要因について

乾癬患者の重症度は BSA で特徴づけられ，5%未満は軽症，5～10%は中等症，10%超は重症と判断される [33]。疾患の状態は紅斑，浸潤，落屑及び BSA からなる複合的評価法である PASI で判断され，その総合得点の範囲は 0～72 点である。PASI は sPGA などと共に，乾癬の重症度の評価指標とされており，これまで国内外の乾癬の治験では，PASI 値が 75%減少に至った患者の割合である PASI 75 が有効性主要評価項目として最も一般的に使用されていた。その後，より高

い治療成績を目指し，より高い有効性の指標である PASI 90 を主要評価項目とする臨床試験が増加している[34]。

中等症から重症の乾癬の治療に対して，国際的なガイドラインでは全身療法が推奨されており[7, 17, 35, 36]，国外で治療方針に大きな差異はない。国内の乾癬に対する生物学的製剤の使用指針及び安全対策マニュアル（2011 年版）によると，生物学的製剤の適応となる乾癬患者は，紫外線療法を含む既存の全身療法で十分な効果が得られず，皮疹が BSA の 10%以上におよぶ患者又は既存治療抵抗性の難治性皮疹若しくは関節症状を有し，QOL が高度に障害されている患者とされている[21]。更に，2011 年の米国皮膚科学会ガイドラインでは，BSA 5%以上の患者では全身療法を考慮することとなっている[36]。

以上より，有病率は，日本（0.34%）に比較して，欧米では高い（0.7%～5.2%）ものの，診断，評価，治療に関して，国内外で大きな違いはないと判断される。

内因的要因について

日本人健康被験者において，リサンキズマブの曝露量は，評価された用量範囲である 18 mg から 300 mg 皮下投与又は 200 mg から 1200 mg 静脈内投与を通して用量にほぼ比例した。母集団薬物動態解析により，日本人被験者におけるリサンキズマブの曝露量は外国人被験者に比べて約 20%高いと推定された（2.5.3.1 項）。この曝露量のわずかな差は臨床で用いられる用法・用量において臨床的に意味はなかった。

リサンキズマブのような抗体医薬品は小さいペプチド及びアミノ酸に分解することが推定される。日本人と外国人において，皮下投与後の曝露量に顕著な違いが認められないことから，リサンキズマブの体内動態における各過程は民族的要因の影響を受けにくいと考えられる。

有効性では，国際共同第 III 相試験 M16-008（1311.3）試験，M15-992（1311.4）試験の日本人と非日本人を比較した結果，主要評価項目及び主な副次的評価項目の結果に一貫性が認められた（2.5.4.4.1.8 項）。

安全性では，統合解析集団及び国際共同第 III 相試験 M16-008（1311.3）試験，M15-992（1311.4）試験の日本人と非日本人を比較した結果，安全性プロファイルに違いは認められなかった（2.7.4.5.1 項）。

国際共同及び海外第 III 相比較試験で用いた用量に関しては，海外第 I 相試験（1311.1 試験）及び海外第 II 相試験（1311.2 試験）の結果及びこれら 2 試験の成績から構築した曝露量-応答解析の結果に基づいて選択された用量（150 mg）を設定した。また，国内第 II/III 相試験 M16-004（1311.38）試験に関しては，日本人における用量反応性を検討するために半量の 75 mg における評価も行った。その結果，国際共同第 III 相試験 2 試験 M16-008（1311.3）試験，M15-992（1311.4）試験，及び国内第 II/III 相試験 M16-004（1311.38）試験において，150 mg について一貫した有効性及び安全性の成績が認められた。

以上より，国際共同試験結果を国内申請に用いることは妥当であると考えられた。

2.5.1.5 承認申請に用いた臨床試験データパッケージ

相	国内試験	国際共同試験	海外試験
第 I 相 試験	---	M16-513（1311.16） 5.3.3.1-1 項	1311.1 5.3.3.2-1 項 M16-007（1311.36） 薬物相互作用 5.3.3.2-2 項
第 II 相 試験	---	M16-002（1311.5） 関節症性乾癬（比較試験） 5.3.5.1-2 項	1311.2 尋常性乾癬（比較試験） 5.3.5.1-1 項
第 II/III 相 試験	M16-004（1311.38） 尋常性乾癬（比較試験） 5.3.5.1-3 項	---	---
第 III 相 試験	M15-988（1131.39） 膿疱性乾癬・乾癬性紅皮症 （非盲検・比較試験） 5.3.5.1-8 項	M16-008（1311.3） 尋常性乾癬（比較試験） 5.3.5.1-4 項 M15-997（1311.31） 尋常性乾癬（非盲検） 5.3.5.2-1 項 M15-992（1311.4） 尋常性乾癬（比較試験） 5.3.5.1-5 項	M15-995（1311.28） 尋常性乾癬（比較試験） 5.3.5.1-6 項 M16-010（1311.30） 尋常性乾癬（比較試験） 5.3.5.1-7 項

注：□ 評価資料

2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

本申請に使用した国内外で行われたリサンキズマブの臨床試験，1311.1 試験，1311.2 試験，M16-008（1311.3）試験，M15-992（1311.4）試験，M16-002（1311.5）試験，M16-513（1311.16）試験，M15-995（1311.28）試験，M16-010（1311.30）試験，M15-997（1311.31）試験及び M16-007（1131.36）試験は，いずれも日米 EU 医薬品ハーモナイゼーション国際会議の GCP ガイドライン［ICH-GCP］を遵守して実施された。国内臨床試験である M16-004（1311.38）試験及び M15-988（1131.39）試験は，医薬品の臨床試験の実施の基準［GCP］のガイドラインも遵守して実施された。

2.5.1.7 参考文献

1. Davidovici BB, Sattar N, Joerg PC, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. J Invest Dermatol. 2010;130:1785-96.
2. Bowes J, Barton A. The genetics of psoriatic arthritis: lessons from genome-wide association studies. Discov Med. 2010;10:177-83.
3. 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) http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/8/9789241565189-jpn.pdf
4. Kubota K, Kamijima Y, Sato T, et al. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database. BMJ Open. 2015;5:e006450.
5. Ito T, Takahashi H, Kawada A, et al. Epidemiological survey from 2009 to 2012 of psoriatic patients in Japanese Society for Psoriasis Research. J Dermatol. 2018;45:293-301.
6. 古江増隆, 大槻マミ太郎. 皮膚科臨床アセット 10 ここまでわかった乾癬の病態と治療. 初版. 東京: 中山書店; 2012. p.80-112.
7. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR , et al. 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. J Am Acad Dermatol. 2008;58:826-50.
8. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, et al. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. J Am Acad Dermatol. 2007;57:1-27.
9. de Jong EM, Seegers BA, Gulinck MK, et al. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1,728 patients. Dermatology. 1996;193:300-3.
10. Duarte GV, Faillace C, Freire de Carvalho J. Psoriatic arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2012;26:147-56.
11. Husni ME. Psoriatic Arthritis. In: Carey WD, editor. Current Clinical Medicine. 2nd Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 1187-9.
12. Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. Ann Rheum Dis. 2005;64(Suppl II):ii14-ii17.
13. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. N Engl J Med. 2017;376:957-70.
14. Kawada A, Tezuka T, Nakamizo Y, et al. A survey of psoriasis patients in Japan from 1982 to 2001. J Dermatol Sci. 2003;31:59-64.

15. Takahashi H, Nakamura K, Kaneko F, et al. Analysis of psoriasis patients registered with the Japanese Society for Psoriasis Research from 2002-2008. J Dermatol. 2011;38:1125-9.

16. 照井正, 秋山真志, 池田志斈ほか, 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. 日皮会誌 2015;125:2211-57.

17. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris—Update 2015—Short version—EDF in cooperation with EADV and IPC. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29:2277-94.

18. 飯塚一. 乾癬治療のピラミッド計画. 日皮会誌. 2006;116:1285-93.

19. 中川秀己, 五十嵐敦之, 江藤隆史ほか, 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–. 日皮会誌. 2005;115:1449-59.

20. オテズラ錠 10 mg, 同錠 20 mg, 同錠 30 mg 審査報告書. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, 2016 年 11 月 15 日 （添付なし）

21. 大槻マミ太郎, 照井正, 小澤明ほか, 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）. 日皮会誌. 2011;121:1561-72.

22. 鳥居秀嗣, 中川秀己. 生物学的製剤時代における乾癬患者の治療満足度調査. 日皮会誌. 2013;123:1935-44.

23. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016;68:1060-71.

24. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis. 2016;75:499-510.

25. Menter A, Papp KA, Gooderham M, et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30:1148-58.

26. Zhang M, Carter C, Olson WH, et al. Patient preference for dosing frequency based on prior biologic experience. J Drugs Dermatol. 2017;16:220-6.

27. Smith RLI, Warren RB, Eyre S, et al. Polymorphisms in the IL-12β and IL-23R genes are associated with psoriasis of early onset in a UK cohort. J Invest Dermatol. 2008;128:1325-7.

28. Rueda B, Orozco G, Raya E, et al. The IL23R Arg381Gln non-synonymous polymorphism confers susceptibility to ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2008;67:1451-4.

29. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. Science. 2006;314:1461-3.

30. Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, et al. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. J Exp Med. 2004;199:125-30.

31. Liu Z, Yadav PK, Xu X, et al. The increased expression of IL-23 in inflammatory bowel disease promotes intraepithelial and lamina propria lymphocyte inflammatory responses and cytotoxicity. J Leukoc Biol. 2011;89:597-606.

32. Celis R, Planell N, Fernández-Sueiro JL, et al. Synovial cytokine expression in psoriatic arthritis and associations with lymphoid neogenesis and clinical features. Arthritis Res Ther. 2012;14:R93.

33. Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. Lancet. 2007;370:272-84.

34. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2015;73:400-9.

35. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23 Suppl 2:1-70.

36. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. 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. J Am Acad Dermatol. 2011;65:137-74.

2.5.2 生物薬剤に関する概括評価

リサンキズマブの開発中に原薬を製造するために 2 種類の製造工程を用いた。CMC1 工程ではマスターセルバンク（MCB）を用いて，2000 L スケールで原薬を製造した。CMC1 により製造したリサンキズマブの原薬は健康被験者及び尋常性乾癬被験者（関節症性乾癬の合併被験者を含む）を対象とした第 I 相及び第 II 相臨床試験に使用された。CMC2 工程ではワーキングセルバンク（WCB）を用いて，第 III 相試験及び市販後製造用プロセスを最適化するため 12000 L スケールで開発された。CMC2 により製造されたリサンキズマブの原薬は中等症から重症の尋常性乾癬（関節症性乾癬の合併を含む），膿疱性乾癬若しくは乾癬性紅皮症被験者を対象とした国際共同及び海外第 III 相比較試験並びに国内第 II/III 相試験 2 試験又は関節症性乾癬被験者を対象とした国際共同第 II 相試験で使用された。市販後の薬剤の供給のため同じ工程が用いられる予定である。CMC1 と CMC2 の間の分析的な同等性 / 同質性を 3.2.S.2.6 項に示した。

原薬製造工程とともに臨床試験に使用するためリサンキズマブの 2 種類の剤形が開発された。1 つはバイアルで供給される静脈内投与のための 10 mg/mL 溶液（CMC1 工程に基づく）であり，もう 1 つはプレフィルドシリンジ（PFS）で供給される皮下投与のための 90 mg/mL 溶液製剤（CMC1 及び CMC2 工程に基づく）であった。PFS 中リサンキズマブ 90 mg/mL 溶液製剤（CMC2 工程に基づく）は中等症から重症の尋常性乾癬（関節症性乾癬の合併を含む），膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症被験者を対象としたすべての国際共同及び海外第 III 相比較試験若しくは国内第 II/III 相試験又は関節症性乾癬被験者を対象とした国際共同第 II 相試験で使用され，乾癬治療のための市販予定製剤でもある。臨床開発で評価したリサンキズマブの原薬及び剤形含量一覧表を 2.7.1 項，表 2.7.1-2 に示す。

中等症から重症の尋常性乾癬（関節症性乾癬の合併を含む），膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症被験者を対象とした重要な国際共同及び海外第 III 相比較試験並びに国内第 II/III 相試験で用いたリサンキズマブ 90 mg/mL，PFS 形態（CMC2 工程に基づく）は，市販予定製剤と同じであるため，異なるリサンキズマブ原薬又は製剤間を比較する生物薬剤学試験は実施されていない。試験横断的な母集団薬物動態解析に基づけば，中等症から重症の尋常性乾癬（関節症性乾癬の合併を含む），膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症被験者を対象とした国際共同第 III 相比較試験又は国内第 II/III 相試験で評価された用法・用量（150 mg を投与 0 週時，投与 4 週時，以降は 12 週間ごとに皮下投与）におけるリサンキズマブの絶対的皮下バイオアベイラビリティは 89%であった（2.7.1 項）。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

リサンキズマブの臨床薬理は，リサンキズマブを単回又は反復静脈内又は皮下投与した健康被験者，中等症から重症の尋常性乾癬（関節症性乾癬の合併を含む），膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症又は関節症性乾癬被験者における第 I 相，第 II 相及び第 III 相試験のデータに基づき評価された。第 I 相漸増用量試験 2 試験においてリサンキズマブの薬物動態を免疫原性及び安全性 / 忍容性とともに詳細に検討した。M16-513（1311.16）試験（5.3.3.1-1 項）では，白人，中国人，日本人健康被験者を対象として用量範囲 200 mg から 1200 mg を静脈内投与及び 18 mg から 300 mg を皮下投与した。一方，1311.1 試験（5.3.3.2-1 項）では，中等症から重症の尋常性乾癬被験者を対象として用量範囲 0.01 mg/kg から 5 mg/kg を静脈内投与及び 0.25 mg/kg から 1 mg/kg を皮下投与した。中等症から重症の尋常性乾癬被験者（関節症性乾癬の合併被験者を含む）を対象とした複数の第 II 相及び第 III 相試験（海外第 II 相試験である 1311.2 試験［5.3.5.1-1 項］，国際共同第 III 相試験である 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］，海外第 III 相試験である M15-995［1311.28］試験［5.3.5.1-6 項］及び M16-010［1311.30］試験［5.3.5.1-7 項］並びに国内第 II/III 相試験である M16-004［1311.38］試験［中間 CSR：5.3.5.1-3 項，最終 CSR：5.3.5.1.3-2 項］），膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症日本人被験者を対象とした国内第 III 相試験（M15-988［1311.39］試験［中間［28 週］CSR：5.3.5.1-8 項，中間［52 週］CSR：5.3.5.1.8-2 項］）更に関節性乾癬被験者を対象とした国際共同第 II 相試験（M16-002［1311.5］試験［5.3.5.1-2 項］）において反復投与後のリサンキズマブの薬物動態及び免疫原性を有効性及び安全性とともに評価した。中等症から重症の尋常性乾癬被験者を対象とした第 I 相チトクロム P450（以下「CYP」）プローブ基質カクテル試験（M16-007［1311.36］試験）において，リサンキズマブに関する治療用タンパク質の薬物相互作用の可能性を検討した。更に，リサンキズマブの臨床薬理を総合的に特徴づけるため第 I 相，第 II 相及び第 III 相試験から得られたデータを併合して，試験横断的な母集団薬物動態解析，有効性及び安全性に関する曝露量-応答解析並びに薬物動態，安全性及び有効性に及ぼす免疫原性の影響に関する解析を実施した。これらの試験及び評価を臨床薬理試験（2.7.2 項）に示す。結果の概略及び結論を以下にまとめる。

2.5.3.1 リサンキズマブの薬物動態の特性

健康被験者及び中等症から重症の尋常性乾癬（関節症性乾癬の合併を含む），膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症又は関節症性乾癬被験者において，リサンキズマブは IgG1 モノクローナル抗体に特徴的な薬物動態プロファイルを示した [1-3]。日本人健康被験者において，リサンキズマブの薬物動態は線形であり，評価された用量範囲である 18 mg から 300 mg 皮下投与及び 200 mg から 1200 mg 静脈内投与を通して用量に比例する曝露量の増加が認められた。中等症から重症の尋常性乾癬外国人被験者において，リサンキズマブの薬物動態は線形であり，0.25 mg/kg から 1 mg/kg 皮下投与及び 0.01 mg/kg から 5 mg/kg 静脈内投与を通して用量に比例する増加が認められた。時間依存的な速度論は観察されなかった。皮下投与後リサンキズマブは 3 から 14 日の間

に最高血漿中濃度に到達し，試験横断的な母集団薬物動態解析に基づき，絶対的バイオアベイラビリティは 89%と算出された。中等症から重症の尋常性乾癬日本人被験者（関節症性乾癬の合併被験者を含む）におけるリサンキズマブの曝露量は，膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症日本人被験者と同程度であった。1 回 150 mg を，初回，4 週後，以降 12 週間隔で皮下投与する方法で，日本人被験者におけるリサンキズマブの曝露量はほぼ投与 16 週時までに定常状態に到達し，定常状態の最高血漿中濃度及びトラフ血漿中濃度は各々約 15 μg/mL 及び 2 μg/mL と算出された。母集団薬物動態解析（国内母集団薬物動態解析報告書［R&D/18/0123］，5.3.3.5-2 項）に基づけば，典型的な 70 kg の日本人乾癬被験者に関して，リサンキズマブの血漿クリアランス，定常状態分布容積及び終末相消失半減期は，各々0.24 L/day，9.1 L 及び 28 day であった。リサンキズマブのクリアランス及び中央コンパートメントの分布容積の個体間変動（%CV）は各々24%及び 34%であった。IgG1 モノクローナル抗体として，リサンキズマブは肝代謝酵素による代謝又は腎排泄を受けないと予想される。

試験横断的な母集団薬物動態解析の枠組みの中で共変量解析により種々の内因性及び外因性要因を評価した。他の IgG1 モノクローナル抗体と同様に[1-3]，体重はリサンキズマブのクリアランスと相関した。その結果，外国人乾癬被験者より低い体重の日本人乾癬被験者におけるリサンキズマブの曝露量は外国人乾癬被験者に比べて約 20%高いと推定された。同様に，体重が 90 kg を超える被験者は，90 kg 以下の被験者よりも約 30%低いリサンキズマブの曝露量を示すと推定された。PASI 90 及び sPGA スコアでの「消失」又は「ほぼ消失」の達成により評価されたリサンキズマブの有効性に体重が影響を及ぼさなかったことから，この曝露量のわずかな差は 150 mg の臨床投与方法（1 回 150 mg を，初回，4 週後，以降 12 週間隔で皮下投与）において臨床的に意味はなかった（国内曝露量-応答報告書［R&D/18/0124］，5.3.4.2-3 項）。

抗薬物抗体（抗リサンキズマブ抗体，以下「ADA」）陽性の被験者の大部分で ADA はリサンキズマブのクリアランスにいかなる影響も及ぼさなかった。少なくとも 128 の ADA 抗体価のみがリサンキズマブのクリアランスに影響を及ぼすことが見出された。ADA 抗体価 ≥ 128 を示したわずかな割合の被験者（28/1807 名［第 II 相及び第 III 相試験における ADA 評価可能被験者の 1.5%］，1/235 名［国内第 II/III 相試験において 52 週間までにリサンキズマブを少なくとも 1 回投与された ADA 評価可能日本人被験者の 0.4%］）において，リサンキズマブのクリアランスは平均で 43%と軽度に増加し，リサンキズマブの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」）は約 30%減少した。国際共同又は海外第 III 相比較試験又は国内第 II/III 相試験における ADA 陰性被験者に対する ADA 陽性被験者に関する部分集団解析並びに海外第 II 相及び国際共同及び海外第 III 相比較試験から得られた有効性の曝露量-応答解析で確認されたように，この曝露量のわずかな差は PASI 90 及び sPGA スコアでの「消失」又は「ほぼ消失」の達成で示される短期（投与 16 週時）の有効性又は長期（投与 52 週時）の有効性の持続に対して臨床的に意味はなかった（国内免疫原性報告書［R&D/18/0951］，5.3.5.3-4 項）。疾患（乾癬対健康），年齢（18 歳から 85 歳），性別，人種，肝機能マーカー（総ビリルビン，アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］，血清クレアチニン又はクレアチニンクリアランス，第 III 相試験で用いた併用薬及び中和抗体（以下「NAb」）などの他のすべ

ての評価された共変量はリサンキズマブのクリアランスにいかなる臨床的に意味のある影響も及ぼさなかった（国内母集団薬物動態解析報告書［R&D/18/0123］，5.3.3.5-2 項）。

2.5.3.2 リサンキズマブ投与後の免疫原性

国際共同及び海外第 III 相試験において乾癬におけるリサンキズマブ 1 回 150 mg を，初回，4 週後，以降 12 週間隔で皮下投与された被験者に関して ADA 及び NAb の発現率（投与時出現）は 16 週間（1288 名の評価可能被験者に基づく）で各々19%及び 8%であり，52 週間（1079 名の評価可能被験者に基づく）で各々24%及び 14%であった。全体として，すべての第 II 相及び第 III 相試験を通してリサンキズマブを少なくとも 1 回投与された中等症から重症の尋常性乾癬被験者の中で，52 週間の ADA 及び NAb の発現率は，乾癬におけるリサンキズマブの 150 mg の臨床投与方法を投与された被験者と比べて意味のある差はなかった（免疫原性報告書［R&D/17/1378］，5.3.5.3-2 項）。

国内第 II/III 相又は第 III 相試験でリサンキズマブ 1 回 150 mg を，初回，4 週後，以降 12 週間隔で皮下投与された中等症から重症尋常性乾癬（関節症性乾癬の合併を含む），膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症日本人被験者において，リサンキズマブに対する ADA 及び NAb の発現率（投与時出現）は 16 週間で各々26%（27/104 名）及び 4.8%（5/104 名）並びに 52 週間までで各々31%（31/100 名）及び 12%（12/100 名）であった（国内免疫原性報告書［R&D/18/0951］，5.3.5.3-4 項）。

中等症から重症の乾癬被験者を対象としたリサンキズマブのすべての国際共同及び海外第 III 相比較試験を通して，リサンキズマブに対する ADA 及び NAb の発現率は，投与 0 週時からリサンキズマブを投与された被験者，投与 16 週時にプラセボからリサンキズマブ若しくはアダリムマブからリサンキズマブに切り替えられた被験者，又は最初リサンキズマブを投与した後プラセボ投与によりリサンキズマブを中止した被験者（リサンキズマブの再投与有り若しくは無し）の間で同程度であった（免疫原性報告書［R&D/17/1378］，5.3.5.3-2 項）。更に，リサンキズマブに対する ADA 及び NAb の発現率は尋常性乾癬（関節症性乾癬の合併を含む），膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症又は関節症性乾癬日本人被験者の間で同程度であった。ADA 及び NAb の発現率は，疾患の型にかかわらず日本人と外国人被験者との間で同程度であった（国内免疫原性報告書，R&D/18/0951，5.3.5.3-4 項）。

ADA 生成の検出は測定法の感度及び特異性に大きく依存することは注目すべきである。更に，測定における ADA 及び NAb の陽性の発現率の実測値は，測定法の方法論，試料の取り扱い，試料採取タイミング，併用薬及び基礎疾患を含む種々の要因による影響を受ける可能性がある。これらの理由のため，リサンキズマブに対する ADA 発現率を他の薬剤の抗体発現率と比較することは解釈を誤る可能性がある[4]。

海外第 II 相，国際共同及び海外第 III 相臨床試験並びに国内第 II/III 相試験を通したリサンキズマブのデータの母集団薬物動態解析，更に，国際共同及び海外第 III 相比較試験及び国内第 II/III 相試験を通した血漿中リサンキズマブトラフ濃度の被験者間及び被験者内変動の要約統計量より，リサンキズマブに対する抗体の発現はリサンキズマブの曝露量に臨床的に意味のある

影響をもたらさないことが示されている（免疫原性報告書［R&D/17/1378］，5.3.5.3-2 項及び国内免疫原性報告書［R&D/18/0951］，5.3.5.3-4 項）。

更に，リサンキズマブに対する免疫原性は短期間（投与 16 週時）の有効性若しくは長期間（投与 52 週時）の有効性の維持（PASI 90 若しくは sPGA スコアでの「消失」又は「ほぼ消失」の達成で評価）又はリサンキズマブの安全性（過敏症及び注射部位反応で評価）に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（免疫原性報告書［R&D/17/1378］，5.3.5.3-2 項及び国内免疫原性報告書［R&D/18/0951］，5.3.5.3-4 項）。ADA 及び NAb の状態にかかわらずリサンキズマブを投与された被験者では，PASI 90 及び sPGA スコアでの「消失」又は「ほぼ消失」の達成率に大きな違いは認められなかった（2.5.4.4.1 項）。

2.5.3.3 リサンキズマブの薬物相互作用の可能性

鋭敏な CYP プローブ基質の薬物動態に及ぼすリサンキズマブ反復投与の影響を評価するために，尋常性乾癬被験者を対象として薬物相互作用試験（M16-007［1311.36］試験）が実施された。中等症から重症の尋常性乾癬被験者において，リサンキズマブ 150 mg の 4 週間ごとの反復皮下投与は，CYP1A2（カフェイン 100 mg），CYP2C9（ワルファリン 10 mg），CYP2C19（オメプラゾール 20 mg），CYP2D6（メトプロロール 50 mg）及び CYP3A（ミダゾラム 2 mg）などのプローブ基質の曝露量に影響を及ぼさなかった。リサンキズマブ併用時の非併用時に対する最高血漿中濃度（以下「C_{max}」）又は AUC の比の 90%信頼区間は影響なしとする境界である 0.8 から 1.25 の範囲内であった（例外としてオメプラゾールの C_{max} 比の 90%信頼区間の下限は 0.8 をわずかに下回った）。したがって，これらの CYP の基質をリサンキズマブと併用投与するとき用量調節は必要ない。

更にモノクローナル抗体に対して予想されるように，母集団薬物動態解析により，リサンキズマブの曝露量は国際共同及び海外第 III 相試験で尋常性乾癬患者に使用された併用薬物（メトホルミン，アトルバスタチン，リシノプリル，アムロジピン，イブプロフェン，アセチルサリチル酸塩及びレボチロキシン）により影響を受けないことが示された（母集団薬物動態解析報告書［R&D/17/0881］，5.3.3.5-1 項）。

2.5.3.4 有効性及び安全性に関する曝露量-応答

2.5.3.4.1 有効性の曝露量-応答解析

有効性の曝露量-応答関係：第 I 相及び第 II 相試験

第 II 相試験の終了時，第 I 相（1311.1 試験）及び第 II 相（1311.2 試験）試験から得られた PASI スコアの時間推移を間接反応モデル法により解析し，引き続き異なる投与方法のシミュレーションを行い第 III 相試験の用量選択の根拠とした（第 I 相及び第 II 相試験母集団薬物動態及び曝露量-応答報告書［R&D/17/0775］，5.3.4.2-1 項）。異なる用量にわたるシミュレーションにより，リサンキズマブ 150 mg を投与 0 週時，投与 4 週時，以降は 12 週間ごとに皮下投与すると有効性のプラトーに到達し，150 mg よりも高用量では PASI 90 又は PASI 100 はごくわずか

（< 5%）しか増加しなかった。シミュレーションで代わりとなる投与間隔についても評価したが，12 週間ごとの投与に比べて，より長い投与間隔（16 週間ごと）では有効性が低下し，より短い投与間隔（8 週間ごと）では有効性に意味のある改善は認められなかった。更に，1 回 150 mg を，初回，4 週後，以降 12 週間隔で皮下投与したとき，体重は有効性に意味のある影響を及ぼさなかった（120 kg の被験者に関する投与 16 週時における PASI 90 及び PASI 100 のいずれの応答も，典型的な 90 kg の被験者と比べて投与 16 週時において 3%の差しか予測されなかった）。

間接反応モデルに加えて，第 II 相試験（1311.2 試験）の投与 16 週時において，モデルにより推定した投与 0 から 16 週時の平均血漿中リサンキズマブ濃度（以下「C_{avg}」）と投与 16 週時の PASI 90，PASI 100 又は sPGA スコアで「消失」又は「ほぼ消失」を達成した被験者のパーセンテージ（実測値）との曝露量-応答関係は四分位数プロットを用いて検討された。そのプロットで被験者は血漿中リサンキズマブ C_{avg} に基づき四分位数に振り分けられた（曝露量-応答報告書［R&D/17/0883］，5.3.4.2-2 項）。解析により投与 16 週時において PASI 90 又は sPGA スコアで「消失」又は「ほぼ消失」を達成した被験者のパーセンテージはリサンキズマブの曝露量の第三四分位（C_{avg} の中央値 3.97 µg/mL）でプラトーになったようであった。曝露量の第四四分位（C_{avg} の中央値 7.88 µg/mL）ではより高いパーセンテージの被験者が PASI スコアの完全な消失（即ち PASI 100）を達成したことが明白に示された。1 回 150 mg を，初回，4 週後，以降 12 週間隔で皮下投与時における投与 0 から 16 週時の C_{avg} の中央値は 7.32 µg/mL であり，この値は第 II 相試験におけるリサンキズマブの曝露量の第四四分位の C_{avg} の中央値と同程度であった。これらの結果より，第 III 相試験に関して選択された投与方法が乾癬患者を対象としたリサンキズマブの有効性を最大化するのに十分であることが更に確認された。

有効性の曝露量-応答関係：第 II 相及び第 III 相試験併合

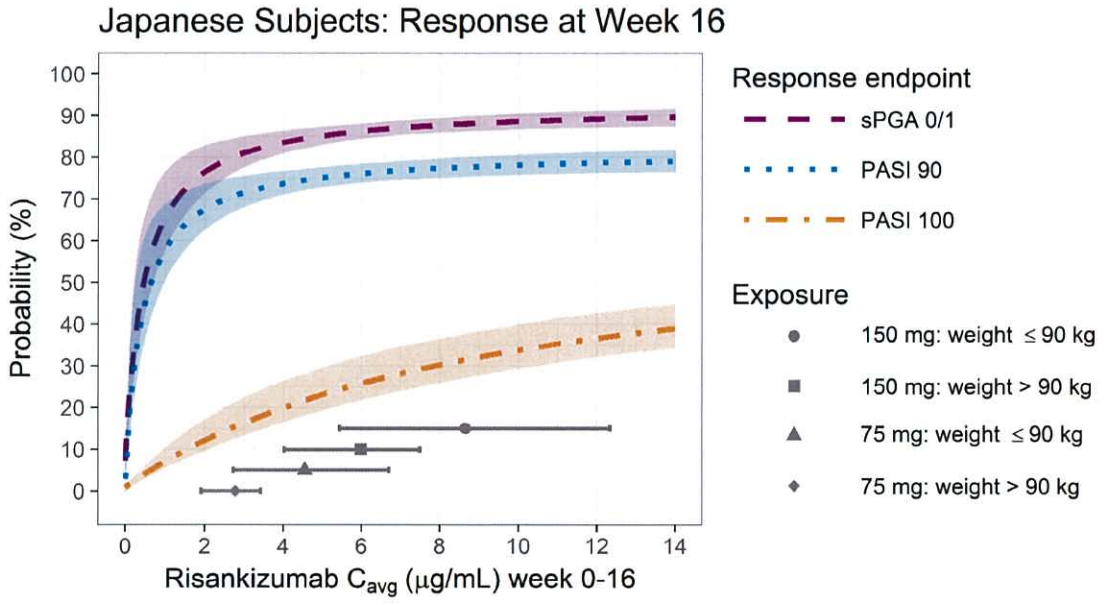
海外第 II 相試験（1311.2 試験）並びに国際共同又は海外第 III 相比較試験（M16-008［1311.3］，M15-995［1311.28］，M16-010［1311.30］及び M15-992［1311.4］試験）のデータを併合して，E_{max} モデルを用いて非線形回帰分析を実施し，血漿中リサンキズマブの C_{avg} と投与 16 週時及び投与 52 週時の PASI 75，PASI 90，PASI 100 及び sPGA スコアでの「消失」又は「ほぼ消失」の達成確率との関係を記述し，リサンキズマブの有効性に影響を及ぼす可能性のある共変量を評価した。これらの解析は海外で実施された第 I 相試験及び第 II 相試験のデータと整合性が認められ，150 mg の投与方法が検討された評価項目に関して有効性のプラトーを達成することを示している（曝露量-応答報告書［R&D/17/0883］，5.3.4.2-2 項）。

国内第 II/III 相試験（M16-004［1311.38］）を妥当に記述するため，グローバルデータを用いて確立した曝露量-応答モデルを更にバリデートした。モデルにより推定した有効性のパラメータは，日本のデータを加えても加えなくても同程度であり，すべての試験を通して有効性の整合性が確認された（国内曝露量-応答報告書［R&D/18/0124］，5.3.4.2-3 項）。

国内第 II/III 相試験データセットを含めた曝露量-応答モデルに基づき，中等症から重症の尋常性乾癬日本人被験者（関節症性乾癬の合併を含む被験者）におけるリサンキズマブの C_{avg}（投与

0 から 16 週時）と投与 16 週時の PASI 90，PASI 100 及び sPGA スコアでの「消失」又は「ほぼ消失」の達成率とのモデルにより予測された関係を図 2.5.3-1 に示す。更に，150 mg 又は 75 mg を投与 0 週時，投与 4 週時，以降は 12 週間ごと皮下投与する方法に関するリサンキズマブ C_{avg} の中央値の推定値，5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイルをすべての被験者に対して体重で層別化（≤ 90 kg 対 > 90 kg）して図中に記号とグレーの水平のバーで示す。図から 150 mg を投与 0 週時，投与 4 週時，以降は 12 週間ごとに皮下投与する方法により，体重にかかわらず PASI 90 及び sPGA スコアでの「消失」又は「ほぼ消失」の達成率に対して有効性のプラトーに到達することが明白に示された。一方，用量 75 mg により特に体重のより重い（> 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 投与に比べて達成率が最適に満たないと推定される。

図 2.5.3-1. 乾癬日本人患者を対象としたリサンキズマブ 75 mg 及び 150 mg 皮下投与方法に関する投与 16 週時の PASI 90，PASI 100 及び sPGA スコアでの「消失」又は「ほぼ消失」の達成率のモデルより推定された曝露量-応答関係並びに平均血漿曝露量（C_{avg}）の推定値



破線及び影付部分：モデルにより予測された応答確率（中央値［破線］及び 95%信頼区間）
グレーの記号及び実線：投与 0 週時，投与 4 週時，以降は 12 週間ごとに皮下投与時の C_{avg} の中央値並びに 5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイル（用量 150 mg：90 kg 以下［●］及び 90 kg 超過［■］の被験者，用量 75 mg：90 kg 以下［▲］及び 90 kg 超過［◆］の被験者）
相互参照：R&D/18/0124 Figure 13

全体としてこれらの解析により，乾癬日本人被験者（関節症性乾癬の合併症患者を含む）においてすべての予想される全体重範囲にわたり，リサンキズマブ 1 回 150 mg を，初回，4 週後，以降 12 週間隔で皮下投与することにより有効性（PASI 90，PASI 100 及び sPGA スコアでの「消失」又は「ほぼ消失」の達成率）は最大化されたことが示される。

2.5.3.4.2 安全性の曝露量-応答解析

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］試験）を通してリサンキズマブを少なくとも 1 回投与された中等症から重症の尋常性乾癬日本人及び外国人被験者（関節症性乾癬の合併被験者を含む）並びに国内第 II/III 相試験に登録された中等症から重症の尋常性乾癬（関節症性乾癬の合併を含む）及び膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症の日本人被験者すべてから得られたプールしたデータを用いて安全性の曝露量-応答関係を解析した。最初の 16 週間又は 52 週間までを通して，リサンキズマブの曝露量といずれかの有害事象，重篤な有害事象，感染症及び寄生虫症又はいずれかの重篤な感染症との間にも明白な関係は観察されなかった（曝露量-応答報告書［R&D/17/0883］，5.3.4.2-2 項及び国内曝露量-応答報告書［R&D/18/0124］，5.3.4.2-3 項）。

2.5.3.5 用法・用量選択

国際共同及び海外第 III 相試験及び国内第 II/III 相試験に用いられた用量及び投与方法は，成人尋常性乾癬患者を対象とした第 I 相試験（1311.1 試験）及び第 II 相試験（1311.2 試験）から得られた安全性，有効性及び薬物動態データ及び曝露量-応答解析に基づいて選択された。

1311.1 試験（ヒト初回単回投与試験）で 0.25 mg/kg（75 kg の被験者に対して約 19 mg）並びに 1，3 及び 5 mg/kg（75 kg の被験者に対して約 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。

第 II 相試験（1311.2 試験）では，リサンキズマブ 18 mg を投与 0 週時に単回皮下投与及び 90 mg 又は 180 mg を投与 0 週時，4 週時，投与 16 週時に反復皮下投与して評価し，第 III 相試験の用量設定の根拠とした。リサンキズマブの 18 mg 皮下投与は PASI 90 の達成率が最も低く，90 mg 及び 180 mg の皮下投与はいずれも高い PASI90 の達成率を示し，180 mg 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 皮下投与に比べて高い有効性を示した。1311.2 試験で評価した用量を通して用量依存性の有害事象を発現するエビデンスはなかった。

第 I 相（1311.1 試験）及び第 II 相（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 1 回 150 mg を，初回，4 週後に，以降 12 週間隔で皮下投与により，乾癬被験者において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改善は認められなかった（2.7.2.3.4.1 項）。

したがって，臨床的有効性データ，有効性の曝露量-応答解析及び用量依存的な有害事象の発現がないことに基づき，150 mg の投与 0 週時，投与 4 週時，以降は 12 週間ごとの皮下投与は，中等症から重症の尋常性乾癬，膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症被験者を対象としたリサンキズマブの国際共同及び海外第 III 相試験及び国内第 II/III 相試験に対して最適であると考えられた。更に国内第 II/III 相試験では，日本人被験者での用量及び曝露量-応答を検討するため，低用量の 75 mg の投与 0 週時，投与 4 週時，以降は 12 週間ごとの投与も実施した。

150 mg（75 mg を 2 回注射）又は 75 mg を投与 0 週時，投与 4 週時，以降は 12 週間ごとに皮下投与する方法は重要な第 II/III 相及び第 III 相試験で更に評価された。2.5.3.4 項，2.5.4 項及び 2.5.5 項で要約したように，曝露量-応答解析（2.5.3.4 項）及び臨床的な安全性及び有効性解析により，中等症から重症の尋常性乾癬（関節症性乾癬の合併を含む），膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症日本人患者に 150 mg を投与 0 週時，投与 4 週時，以降は 12 週間ごとに皮下投与することは安全で有効性に対して最適であることが示された。75 mg の用量は日本人乾癬患者に対して全体重範囲を通して最適に満たない PASI 100 達成率を示し，体重のより重い患者に対して最適に満たない PASI 90 及び sPGA 0/1 応答を示すことが推定される。

2.5.3.6 参考文献

1. Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, et al. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010;49(8):493-507.
2. Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther. 2008;84(5):548-58.
3. Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. J Pharma Sci. 2004;93(11):2645-68.
4. FDA Guidance for Industry: Draft Guidance. Assay development and validation for immunogenicity testing of therapeutic protein products, April 2016.

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性の評価に用いた試験

リサンキズマブの有効性の評価は，臨床データパッケージ（2.5.1.5 項参照）のうち，第 II 相，第 II/III 相及び第 III 相の 9 試験から評価した。各試験のデザインの概要は 2.5.1.4.1 項に示す。

評価資料は，尋常性乾癬患者を対象とした M16-004（1311.38）試験（中間総括報告書［以下「CSR」］：5.3.5.1-3 項，最終 CSR：5.3.5.1-3-2 項），M16-008（1311.3）試験（5.3.5.1-4 項），M15-992（1311.4）試験（5.3.5.1-5 項），膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象とした M15-988（1311.39）試験（中間［28 週］CSR：5.3.5.1-8 項，中間［52 週］CSR：5.3.5.1-8-2 項），並びに関節症性乾癬患者を対象とした M16-002（1311.5）試験（5.3.5.1-2 項）の 5 試験とした。参考資料は，尋常性乾癬患者を対象とした 1311.2 試験（5.3.5.1-1 項），M15-995（1311.28）試験（5.3.5.1-6 項），M16-010（1311.30）試験（5.3.5.1-7 項），並びに M15-997（1311.31）試験（5.3.5.2-1 項）の 4 試験とした。

本概括評価では，尋常性乾癬患者を対象とした第 II/III 相比較試験及び第 III 相試験，膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象とした臨床試験，関節症性乾癬患者を対象とした臨床試験からリサンキズマブの有効性を評価した。

申請時には，M16-004（1311.38）試験及び M15-988（1311.39）試験は投与 28 週時までのデータを基に中間解析を行い，本概括評価を作成して提出し，投与 52 週時までのデータが得られた後，当該データを基に解析を行い，情報を更新した。

2.5.4.2 有効性の評価方法

2.5.4.2.1 評価項目

2.5.4.2.1.1 尋常性乾癬

尋常性乾癬患者を対象とした臨床試験では，尋常性乾癬の程度と改善を判断するための標準的な指標である乾癬面積重症度指数（以下，「PASI」），並びに医師による皮膚病変の静的総合評価指標（以下，「sPGA」）でリサンキズマブの有効性を評価した。

第 III 相比較試験である M16-008（1311.3）試験，M15-995（1311.28）試験，M16-010（1311.30）試験及び M15-992（1311.4）試験では，以下の 2 種類の主要評価項目を設定した。

- 投与 16 週時の 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 sPGA スコアで「消失」又は「ほぼ消失」を達成した被験者の割合

第 II/III 相比較試験である 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を主要評価項目とした。

PASI 及び sPGA に加え，皮膚科関連 QOL 評価指標（以下「DLQI」）及び乾癬症状評価スケール（以下「PSS」），爪乾癬重症度指標（以下「NAPSI」），掌蹠乾癬面積重症度指数（以下「PPASI」）及び頭皮乾癬重症度指標（以下「PSSI」）を評価した（副次評価項目の詳細は 2.7.3.1.2.2 項参照）。

2.5.4.2.1.2 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症

M15-988（1311.39）試験では，膿疱性乾癬サブスタディ及び乾癬性紅皮症サブスタディで，それぞれ以下の主要評価項目を設定した（副次評価項目は 2.7.3.1.2.2 項参照）。

- 膿疱性乾癬被験者：日本皮膚科学会の膿疱性乾癬合計スコアに基づき，投与 16 週時に膿疱性乾癬臨床効果（以下「GPP 臨床効果」）（ベースラインからの全般的な改善評価が「わずかに改善」以上と定義）を達成した被験者の割合とした。
- 乾癬性紅皮症被験者：投与 16 週時に乾癬性紅皮症臨床効果（以下「EP 臨床効果」）（乾癬性紅皮症の臨床全般印象-全般改善度が「わずかに改善」以上と定義）を達成した被験者の割合とした。

2.5.4.2.1.3 関節症性乾癬

M16-004（1311.38）試験では，米国リウマチ学会反応基準に基づく 20%改善（以下「ACR 20」）を評価項目として，リサンキズマブの関節症性乾癬に対する有効性を評価した。

M16-002（1311.5）試験では，ACR 20 を主要評価項目としてリサンキズマブの有効性を評価した（副次評価項目は 2.7.3.1.2.2 項参照）。

2.5.4.2.2 統計解析

2.5.4.2.2.1 解析対象集団

尋常性乾癬患者を対象とした第 II/III 相比較試験及び第 III 相比較試験では，治療を意図した割付けに基づいた解析（以下「ITT」）集団を対象に有効性の解析を実施した（解析対象集団は表 2.7.3-2 参照）。第 III 相非盲検試験である M15-997（1311.31）試験について，本申請資料で提示する中間解析結果では，先行試験でウステキヌマブ又はアダリムマブの投与を受け，M15-997（1311.31）試験でリサンキズマブに切り替えた被験者のデータを提示した。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象とした M15-988（1311.39）試験でも，ITT 集団を対象に有効性の解析を実施した。

関節症性乾癬患者を対象とした M16-002（1311.5）試験では，最大の解析対象集団（以下「FAS」）を対象に有効性の解析を実施した。

2.5.4.2.2.2 統計解析方法

尋常性乾癬患者を対象とした試験では，主要評価項目の結果の検定に Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いた。

欠測値を補完する場合，変数の種類に応じて欠測値を直前の評価又は測定値で補完する手法（以下「LOCF」）又は欠測値をノンレスポンダーとして補完する手法（以下「NRI」）を用いた（各試験の統計解析は 2.7.3.1.4 項参照）。

2.5.4.3 試験対象集団

2.5.4.3.1.1 尋常性乾癬患者を対象とした臨床試験

第 II/III 相比較試験及び第 III 相比較試験でランダム化された被験者数は，M16-004（1311.38）試験が 171 名，M16-008（1311.3）試験が 506 名，M15-995（1311.28）試験が 491 名，M15-992（1311.4）試験が 507 名，M16-010（1311.30）試験が 605 名であった。このうち，国際共同試験の日本人被験者は，M16-008（1311.3）試験が 50 名，M15-992（1311.4）試験が 14 名であった。

各試験の被験者の人口統計学的基準値の特性を表 2.5.4-1 に，ベースラインの PASI スコア及び sPGA の要約を表 2.5.4-2 に示す。すべての試験で男性の被験者が多く，被験者の年齢の平均値及び中央値は試験間で大きな差はなかった。体重の平均値及び中央値は，M16-004（1311.38）試験で他の 4 試験に比べ低かった。ベースラインの PASI スコアの平均値は，M16-004（1311.38）試験で他の 4 試験に比べ高かった。

各試験の投与 16 週時までの被験者の内訳を表 2.5.4-3 に示す。各臨床試験のすべての投与群で投与 16 週時までに中止した被験者は少なかった。主な中止理由は，有害事象，中止の申し出及び追跡不能であった。各試験の投与 16 週時以降の被験者の内訳は 2.7.3.3.1.1 項に示した。

表 2.5.4-1. 被験者の人口統計学的基準値の特性：尋常性乾癬患者を対象とした第 II/III 相比較試験及び第 III 相比較試験

	M16-004 (1311.38) N = 171 n (%)	M16-008 (1311.3) N = 506 n (%)	M15-995 (1311.28) N = 491 n (%)	M15-992 (1311.4) N = 507 n (%)	M16-010 (1311.30) N = 605 n (%)
性別					
女性	28 (16.4)	145 (28.7)	155 (31.6)	151 (29.8)	183 (30.2)
男性	143 (83.6)	361 (71.3)	336 (68.4)	356 (70.2)	422 (69.8)
年齢 (歳)					
< 40	26 (15.2)	150 (29.6)	168 (34.2)	131 (25.8)	200 (33.1)
40 - < 65	113 (66.1)	292 (57.7)	266 (54.2)	312 (61.5)	353 (58.3)
≥ 65	32 (18.7)	64 (12.6)	57 (11.6)	64 (12.6)	52 (8.6)
体重 (kg)					
≤ 90	147 (86.0)				
> 90	24 (14.0)				
≤ 100		376 (74.3)	339 (69.0)	351 (69.2)	436 (72.1)
> 100		130 (25.7)	152 (31.0)	156 (30.8)	169 (27.9)
BMI (kg/m^2)					
< 25	84 (49.1)	130 (25.7)	95 (19.3)	93 (18.3)	127 (21.0)
25 - < 30	50 (29.2)	159 (31.4)	141 (28.7)	156 (30.8)	204 (33.7)
≥ 30	37 (21.6)	217 (42.9)	255 (51.9)	258 (50.9)	274 (45.3)

表 2.5.4-1. 被験者の人口統計学的基準値の特性：尋常性乾癬患者を対象とした第 II/III 相比較試験及び第 III 相比較試験（続き）

	M16-004 (1311.38) N = 171	M16-008 (1311.3) N = 506	M15-995 (1311.28) N = 491	M15-992 (1311.4) N = 507	M16-010 (1311.30) N = 605
年齢 (歳)					
平均値	51.9	48.1	46.7	49.2	46.2
標準偏差	11.82	13.45	13.84	13.30	13.46
中央値	51.0	48.0	47.0	51.0	47.0
最小値	23	19	19	19	18
最大値	80	85	76	80	81
体重 (kg)					
平均値	74.05	88.23	92.12	91.97	90.08
標準偏差	16.979	22.344	21.295	22.914	23.878
中央値	70.80	84.45	90.00	89.70	87.00
最小値	38.5	43.5	46.0	47.0	42.6
最大値	120. 5	160.8	170.0	193.1	190.0

M16-008（1311.3）試験には日本人被験者 50 名，M15-992（1311.4）試験には日本人被験者 14 名を含む。

相互参照：M16-004（1311.38）試験最終 CSR Table 14.1__4.1，Table 14.1__4.2，M16-008（1311.3）試験 CSR Table 5，Table 6，M15-995（1311.28）試験 CSR Table 5，Table 6，M15-992（1311.4）試験中間 CSR Table 5，Table 6，M16-010（1311.30）試験 CSR Table 5，Table 6

表 2.5.4-2. ベースラインの PASI スコア及び sPGA の要約：尋常性乾癬患者を対象とした第 II/III 相比較試験及び第 III 相比較試験

	M16-004 (1311.38) N = 171	M16-008 (1311.3) N = 506	M15-995 (1311.28) N = 491	M15-992 (1311.4) N = 507	M16-010 (1311.30) N = 605
PASI					
平均値	25.71	20.49	19.73	20.16	19.84
標準偏差	10.116	7.312	7.423	8.094	7.480
中央値	22.80	18.35	17.60	17.50	17.70
最大値	59.0	54.7	60.3	63.4	50.4
最小値	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0
sPGA カテゴリー n (%)					
消失	0	0	0	0	0
ほぼ消失	0	0	0	0	0
軽度	0	0	0	0	0
中等度	151 (88.3)	427 (84.4)	386 (78.6)	400 (78.9)	489 (80.8)
高度	20 (11.7)	79 (15.6)	105 (21.4)	107 (21.1)	116 (19.2)

PASI＝ 乾癬面積重症度指数，sPGA＝ 医師による皮膚病変の静的総合評価指標

相互参照：M16-004（1311.38）試験最終 CSR Table 14.1 5.1，Table 14.1 5.2，M16-008（1311.3）試験 CSR Table 7，Table 8，M15-995（1311.28）試験 CSR Table 7，Table 8，M15-992（1311.4）試験中間 CSR Table 9，Table 10，M16-010（1311.30）試験 CSR Table 9，Table 10

表 2.5.4-3. 投与 16 週時までの被験者の内訳：尋常性乾癬患者を対象とした第 II/III 相比較試験及び第 III 相比較試験

	M16-004（1311.38） N = 171			M16-008（1311.3） N = 506			M15-995（1311.28） N = 491			M15-992（1311.4） N = 507		M16-010（1311.30） N = 605	
	PBO	RZB 75 mg	RZB 150 mg	PBO	UST	RZB	PBO	UST	RZB	PBO	RZB	ADA	RZB
ランダム化（n）	58	58	55	102	100	304	98	99	294	100	407	304	301
完了（n）	54	58	55	98	99	299	94	96	292	97	403	291	294
中止（n）	4			4	1	5	4	3	2	3	4	13	7
中止理由（n）													
有害事象	4			2		1	1			1	1	7	3
プロトコル違反												1	
追跡不能				1		3		2	2	1	2	1	2
中止の申し出				1	1		3			1	1	3	1
その他						1		1				1	1

PBO＝プラセボ，RZB＝リサンキズマブ，UST＝ウステキヌマブ，ADA＝アダリムマブ

M16-010（1311.30）試験は ITT_A，M15-992（1311.4）試験は ITT_A1，他の試験は ITT 集団のデータを示す。

相互参照：M16-004（1311.38）試験最終 CSR Table 14.1__3，M16-008（1311.3）試験 CSR Figure 2，M15-995（1311.28）試験 CSR Figure 2，M15-992（1311.4）試験中間 CSR Figure 2，M16-010（1311.30）試験 CSR Figure 2

第 III 相非盲検試験である M15-997（1311.31）試験では，中間解析時の被験者は 1392 名であり，そのうち先行試験でウステキヌマブの投与を受けた被験者は 169 名，先行試験でアダリムマブの投与を受けた被験者は 260 名であった。被験者のほとんどは男性（それぞれ 71.0%及び 70.4%）であった。年齢の平均値はそれぞれ 48.3 歳（範囲：19～76 歳）及び 46.9 歳（範囲：18～78 歳）で，体重の平均値はそれぞれ 90.99 kg（範囲：43.5～157.2 kg）及び 91.09 kg（範囲：42.6～190.0 kg）であった。治験を中止した被験者は，先行試験でウステキヌマブの投与を受けた被験者では認められず，先行試験でアダリムマブの投与を受けた被験者では 2 名であった。

2.5.4.3.1.2 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象とした臨床試験

M15-988（1311.39）試験では，膿疱性乾癬の被験者は 8 名（リサンキズマブ 75 mg 群 4 名，同 150 mg 群 4 名）がランダム化された。被験者のほとんどは男性（75.0%）で，年齢の平均値は 57.5 歳（範囲：23～84 歳），体重の平均値は 64.05 kg（範囲：48.0～83.2 kg）であった。投与 52 週時までに治験薬を中止した被験者は 3 名（リサンキズマブ 75 mg 群 1 名，同 150 mg 群 2 名）であり，理由は，有害事象（1 名）及び中止の申し出（2 名）であった。

乾癬性紅皮症の被験者は 9 名（リサンキズマブ 75 mg 群 5 名，同 150 mg 群 4 名）がランダム化された。投与 52 週時までに治験薬を中止した被験者はなかった。被験者のほとんどは男性（88.9%）で，年齢の平均値は 40.2 歳（範囲：21～82 歳），体重の平均値は 78.73 kg（範囲：51.0～106.0 kg）であった。

2.5.4.3.1.3 関節症性乾癬患者を対象とした臨床試験

M16-002（1311.5）試験では 185 名の被験者がランダム化された。被験者の半数以上は男性（リサンキズマブ群全体 56.6%，プラセボ群 57.1%）であり，年齢の平均値はそれぞれ 51.5 歳（標準偏差：12.66 歳）及び 49.0 歳（標準偏差：11.16 歳）で，体重の平均値はそれぞれ 84.5 kg（標準偏差：16.94 kg）及び 84.8 kg（標準偏差：20.64 kg）であった。日本人の被験者は 14 名であった。投与 16 週時までに治験を中止した被験者の割合は，各リサンキズマブ投与群（2～4 名）及びプラセボ群（1 名）で同程度であった。

2.5.4.4 有効性の成績

2.5.4.4.1 尋常性乾癬に対する有効性

2.5.4.4.1.1 主要評価項目

第 II/III 相比較試験及び第 III 相比較試験での投与 16 週時の PASI 90 を達成した被験者の割合を表 2.5.4-4 に，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を表 2.5.4-5 に示す。なお，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主要評価項目ではないが，他の試験と同様に本項で提示する。

各試験のリサンキズマブ 150 mg 群で投与 16 週の PASI 90 を達成した被験者の割合は 72.4～75.3%であり，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 83.5～92.7%であった。

M16-010（1311.30）試験を除く 4 試験ではプラセボを対照とした。各試験の投与 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 150 mg 群がプラセボ群より統計学的に有意に高かった（各試験で $P < 0.001$）。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も，リサンキズマブ 150 mg 群がプラセボ群より統計学的に有意に高かった（各試験で $P < 0.001$）。すべての試験で尋常性乾癬に対するリサンキズマブ 150 mg 投与の有効性が確認された。

M16-008（1311.3）試験及び M15-995（1311.28）試験では，プラセボに加え，ウステキヌマブを対照とした。両試験の投与 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 150 mg 群がウステキヌマブ群より統計学的に有意に高かった（各試験で $P < 0.001$）。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も，リサンキズマブ 150 mg 群がウステキヌマブ群より統計学的に有意に高かった（各試験で $P < 0.001$）。

M16-010（1311.30）試験では，アダリムマブを対照とした。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 150 mg 群がアダリムマブ群より統計学的に有意に高かった（$P < 0.001$）。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も，リサンキズマブ 150 mg 群がアダリムマブ群より統計学的に有意に高かった（$P < 0.001$）。

M16-004（1311.38）試験では，リサンキズマブ 150 mg 及び 75 mg の 2 用量を投与した。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 150 mg 群及び 75 mg 群で大きな差はなく（それぞれ，74.5%及び 75.9%），いずれの用量でもプラセボ群より統計学的に有意に高かった（各群で $P < 0.001$）。

表 2.5.4-4. 投与 16 週時で PASI 90 を達成した患者の割合（NRI）（ITT，ITT_A1，ITT_A）[a]

Study		RZB	PBO		UST		ADA	
		n/N (%)	n/N (%)	P-value	n/N (%)	P-value	n/N (%)	P-value
M16-004（1311.38）	RZB 150 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		
M15-995（1311.28）		220/294 (74.8)	2/98 (2.0)	< 0.001	47/99 (47.5)	< 0.001		
M15-992（1311.4）		298/407 (73.2)	2/100 (2.0)	< 0.001				
M16-010（1311.30）		218/301 (72.4)					144/304 (47.4)	< 0.001

ADA＝ アダリムマブ，ITT＝ 治療を意図した割付けに基づいた解析，ITT_A＝ パート A の ITT，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，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

a. 解析対象集団は，M16-004（1311.38）試験，M16-008（1311.3）試験及び M15-995（1311.28）試験では ITT，M15-992（1311.4）試験では ITT_A1，M16-010（1311.30）試験では ITT_A。

相互参照：M16-004（1311.38）試験最終 CSR Table 14.2__1.1.1.1，M16-008（1311.3）試験 CSR Table 13，Table 14，M15-995（1311.28）試験 CSR Table 13，Table 14，M15-992（1311.4）試験中間 CSR Table 14，M16-010（1311.30）試験 CSR Table 15

表 2.5.4-5. 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，ITT_A1，ITT_A）[a]

		RZB	PBO		UST		ADA	
Study		n/N (%)	n/N (%)	P-value	n/N (%)	P-value	n/N (%)	P-value
M16-004（1311.38）	RZB 150 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		
M15-995（1311.28）		246/294 (83.7)	5/98 (5.1)	< 0.001	61/99 (61.6)	< 0.001		
M15-992（1311.4）		340/407 (83.5)	7/100 (7.0)	< 0.001				
M16-010（1311.30）		252/301 (83.7)					183/304 (60.2)	< 0.001

ADA＝ アダリムマブ，ITT＝ 治療を意図した割付けに基づいた解析，ITT_A＝ パート A の ITT，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，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

a. 解析対象集団は，M16-004（1311.38）試験，M16-008（1311.3）試験及び M15-995（1311.28）試験では ITT，M15-992（1311.4）試験では ITT_A1，M16-010（1311.30）試験では ITT_A。

相互参照：M16-004（1311.38）試験最終 CSR Table 14.2　1.2.1.1，M16-008（1311.3）試験 CSR Table 13，Table 14，M15-995（1311.28）試験 CSR Table 13，Table 14，M15-992（1311.4）試験中間 CSR Table 14，M16-010（1311.30）試験 CSR Table 15

2.5.4.4.1.2 副次評価項目の成績

2.5.4.4.1.2.1 投与 16 週時までの PASI の成績

第 II/III 相比較試験及び第 III 相比較試験で，投与 16 週時の PASI スコアの 75%以上のベースラインからの減少（以下「PASI 75」），並びに同スコアの 100%のベースラインからの減少（以下「PASI 100」）を達成した被験者の割合を表 2.5.4-6 に示す。

各試験のリサンキズマブ 150 mg 群で，投与 16 週時の PASI 75 を達成した被験者の割合は 88.7～94.5%であり，PASI 100 を達成した被験者の割合は 32.7～50.7%であった。

プラセボを対照とした 4 試験で投与 16 週時の PASI 75 及び PASI 100 を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ 150 mg 群がプラセボ群より統計学的に有意に高かった（各試験の PASI 75 及び PASI 100 で $P < 0.001$）。

ウステキヌマブを対照とした 2 試験で投与 16 週時の PASI 75 及び PASI 100 を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ 150 mg 群がウステキヌマブ群より統計学的に有意に高かった（M16-008［1311.3］試験の PASI 75 で $P = 0.003$，他の各試験の PASI 75 及び PASI 100 で $P < 0.001$）。

アダリムマブを対照とした M16-010（1311.30）試験で投与 16 週時の PASI 75 及び PASI 100 を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ 150 mg 群がアダリムマブ群より統計学的に有意に高かった（PASI 75 及び PASI 100 で $P < 0.001$）。

投与 16 週時の PASI 75 及び PASI 100 を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ 150 mg 群及びプラセボ群，並びに実薬対照群との比較で PASI 90 と一貫した結果が示された。

M16-004（1311.38）試験では，リサンキズマブ 150 mg 及び 75 mg の 2 用量を投与した。PASI 100 を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ 150 mg 群に比べ 75 mg 群で低かった（それぞれ，32.7%及び 22.4%）。

表 2.5.4-6. 投与 16 週時の PASI 75 及び PASI 100 を達成した被験者の割合（NRI）（ITT，ITT_A1，ITT_A）[a]

			RZB	PBO		UST		ADA	
Study			n/N (%)	n/N (%)	P-value	n/N (%)	P-value	n/N (%)	P-value
M16-004（1311.38）	RZB 150 mg	PASI 75	52/55 (94.5)	5/58 (8.6)	< 0.001				
		PASI 100	18/55 (32.7)	0/58	< 0.001				
	RZB 75 mg	PASI 75	52/58 (89.7)		< 0.001				
		PASI 100	13/58 (22.4)		< 0.001				
M16-008（1311.3）		PASI 75	271/304 (89.1)	9/102 (8.8)	< 0.001	76/100 (76.0)	0.003		
		PASI 100	109/304 (35.9)	0/102 (0)	< 0.001	12/100 (12.0)	< 0.001		
M15-995（1311.28）		PASI 75	267/294 (90.8)	6/98 (6.1)	< 0.001	69/99 (69.7)	< 0.001		
		PASI 100	149/294 (50.7)	2/98 (2.0)	< 0.001	24/99 (24.2)	< 0.001		
M15-992（1311.4）		PASI 75	361/407 (88.7)	8/100 (8.0)	< 0.001				
		PASI 100	192/407 (47.2)	1/100 (1.0)	< 0.001				
M16-010（1311.30）		PASI 75	273/301 (90.7)					218/304 (71.7)	< 0.001
		PASI 100	120/301 (39.9)					70/304 (23.0)	< 0.001

ADA＝アダリムマブ，ITT＝治療を意図した割付けに基づいた解析，ITT_A＝パート A の ITT，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，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

a. 解析対象集団は，M16-004（1311.38）試験，M16-008（1311.3）試験及び M15-995（1311.28）試験では ITT，M15-992（1311.4）試験では ITT_A1，M16-010（1311.30）試験では ITT_A。

相互参照：M16-004（1311.38）試験最終 CSR Table14.2__1.3.1.1，Table 14.2__1.4.1.1，M16-008（1311.3）試験 CSR Table 14.2__1.3.1，Table 14.2__1.4.1，M15-995（1311.28）試験 CSR Table 14.2__1.3.1，Table 14.2__1.4.1，M15-992（1311.4）試験中間 CSR Table 14.2__1.3.1，Table 14.2__1.4.1，M16-010（1311.30）試験 CSR Table 14.2__1.3.1，Table 14.2__1.4.1

第 II/III 相比較試験及び第 III 相比較試験で PASI 75，PASI 90 及び PASI 100 が最初に達成されるまでの期間を評価した。M16-004（1311.38）試験では，PASI 75，PASI 90 及び PASI 100 が最初に達成されるまでの期間は，リサンキズマブ 75 mg 群とリサンキズマブ 150 mg 群で差がなかった。一方，M16-008（1311.3）試験及び M15-995（1311.28）試験では，PASI 75，PASI 90 及び PASI 100 が最初に達成されるまでの期間は，リサンキズマブ群でウステキヌマブ群よりも統計学的に有意に短かった。また，M15-992（1311.4）試験では，PASI 75，PASI 90 及び PASI 100 が最初に達成されるまでの期間は，リサンキズマブ群でプラセボ群よりも統計学的に有意に短かった（2.7.3.3.2.1.2.2.2 項参照）。

M16-004（1311.38）試験パート A における各来院時の PASI 90 及び PASI 100 の推移を表 2.5.4-7 及び表 2.5.4-8 に示す。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。

表 2.5.4-7. パート A の各来院時において PASI 90 を達成した患者の割合（NRI）（ITT）：M16-004（1311.38）試験

	PBO	RZB 75 mg		RZB 150 mg	
	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）試験最終 CSR Table 14.2_1.1.1.1

表 2.5.4-8. パート A の各来院時において PASI 100 を達成した患者の割合（NRI）（ITT）：M16-004（1311.38）試験

	PBO	RZB 75 mg		RZB 150 mg	
	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 100＝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）試験最終 CSR Table 14.2_1.4.1.1

2.5.4.4.1.2.2 投与 16 週時までの sPGA の成績

第 III 相比較試験について sPGA スコアで「消失」又は「ほぼ消失」が最初に達成されるまでの期間を評価した。M16-008（1311.3）試験及び M15-995（1311.28）試験の本期間は，リサンキズマブ群でウステキヌマブ群よりも統計学的に有意に短かった。M15-992（1311.4）試験の本期間は，リサンキズマブ群でプラセボ群よりも統計学的に有意に短かった（2.7.3.3.2.1.2.4 項参照）。

第 II/III 相比較試験及び第 III 相比較試験では，副次評価項目として投与 16 週時に sPGA スコアで「消失」を達成した被験者の割合を評価した（表 2.7.3-56 参照）。プラセボを対照とした 4 試験での本割合は，各試験のリサンキズマブ 150 mg 群で 36.8～51.0%であり，プラセボ群で 0～3.1%であった。すべての試験でリサンキズマブ 150 mg 群がプラセボ群より統計学的に有意に高かった（各試験で $P < 0.001$）。ウステキヌマブを対照とした 2 試験での本割合は，M16-008（1311.3）試験でリサンキズマブ 150 mg 群が 36.8%及びウステキヌマブ群が 14.0%，M15-995（1311.28）試験で，それぞれ 51.0%及び 25.3%であった。両試験でリサンキズマブ 150 mg 群がウステキヌマブ群より統計学的に有意に高かった（各試験で $P < 0.001$）。アダリムマブを対照とした M16-010（1311.30）試験での本割合は，リサンキズマブ 150 mg 群（41.2%）がアダリムマブ群（23.4%）より統計学的に有意に高かった（$P < 0.001$）。

2.5.4.4.1.2.3 投与 52 週時の PASI 及び sPGA の成績

M16-004（1311.38）試験では，リサンキズマブ 75 mg 及び 150 mg を，M16-008（1311.3）試験及び M15-995（1311.28）試験では，リサンキズマブ 150 mg 及びウステキヌマブを 52 週間投与した。

PASI

各試験の投与 52 週時の PASI 75，PASI 90 及び PASI 100 を達成した被験者の割合を表 2.5.4-9 に示す。

M16-008（1311.3）試験及び M15-995（1311.28）試験の両試験のリサンキズマブ 150 mg を 52 週間投与した群（表中 RZB/RZB）で，PASI 75，PASI 90 及び PASI 100 を達成した被験者の割合は，ウステキヌマブ群より統計学的に有意に高かった（M15-995［1311.28］試験の PASI 75 が $P = 0.001$，他の各評価項目で $P < 0.001$）。

各試験で，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，リサンキズマブを 52 週間投与した群において，投与 16 週時（表 2.5.4-4，表 2.5.4-6）と比較して同程度又は増加し，効果の持続が認められた。

sPGA

M16-008（1311.3）試験及び M15-995（1311.28）試験の両試験の 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，M16-008（1311.3）試験でリサンキズマブ 150 mg を 52 週間投与した群が 86.2%及びウステキヌマブ群が 54.0%であり，M15-995（1311.28）試験で，それぞれ 83.3%及び 54.5%であった。両試験で，リサンキズマブ群がウステキヌマブ群より統計学的に有意に高かった（各試験で $P < 0.001$）（表 2.7.3-55 参照）。

各試験で，投与 52 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，リサンキズマブを 52 週間投与した群において，投与 16 週時（表 2.5.4-5）と比較して同程度で，効果の持続が認められた（表 2.7.3-55 参照）。

表 2.5.4-9. 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 (%)	UST/UST P-value
M16-004（1311.38）	RZB 150 mg	PASI 75	53/55 (96.4)	24/27 (88.9)		
		PASI 90	51/55 (92.7)	23/27 (85.2)		
		PASI 100	23/55 (41.8)	12/27 (44.4)		
	RZB 75 mg	PASI 75	55/58 (94.8)	27/27 (100)		
		PASI 90	50/58 (86.2)	22/27 (81.5)		
		PASI 100	25/58 (43.1)	11/27 (40.7)		
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
M15-995（1311.28）		PASI 75	269/294 (91.5)	87/94 (92.6)	76/99 (76.8)	0.001
		PASI 90	237/294 (80.6)	80/94 (85.1)	50/99 (50.5)	< 0.001
		PASI 100	175/294 (59.5)	63/94 (67.0)	30/99 (30.3)	< 0.001

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 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：M16-004（1311.38）試験最終 CSR Table 14.2_1.1.1.2，Table 14.2_1.3.1.2，Table 14.2_1.4.1.2，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，M15-995（1311.28）試験 CSR Table 14.2_1.1.1，Table 14.2_1.3.1，Table 14.2_1.4.1

2.5.4.4.1.2.4 他の副次評価項目

2.5.4.4.1.2.4.1 DLQI スコア

第 II/III 相比較試験及び第 III 相比較試験で，投与 16 週時及び 52 週時の DLQI スコア「0 点」又は「1 点」を達成した被験者の割合を評価した（表 2.7.3-57 参照）。

プラセボを対照とした 4 試験での投与 16 週時の本割合は，各試験のリサンキズマブ 150 mg 群で 58.2～66.7%であり，プラセボ群で 3.0～7.8%であった。すべての試験で，リサンキズマブ 150 mg 群がプラセボ群より統計学的に有意に高かった（各試験で $P < 0.001$）。

ウステキヌマブを対照とした 2 試験での投与 16 週時の本割合は，M16-008（1311.3）試験のリサンキズマブ 150 mg 群が 65.8%及びウステキヌマブ群が 43.0%であり，M15-995（1311.28）試験で，それぞれ 66.7%及び 46.5%であった。両試験でリサンキズマブ 150 mg 群がウステキヌマブ群より統計学的に有意に高かった（各試験で $P < 0.001$）。また，投与 52 週時の成績では，M16-008（1311.3）試験でリサンキズマブ 150 mg を 52 週間投与した群が 75.3%及びウステキヌマブ群が 47.0%であり，M15-995（1311.28）試験で，それぞれ 70.7%及び 44.4%であった。両試験でリサンキズマブ 150 mg 群がウステキヌマブ群より統計学的に有意に高かった（各試験で $P < 0.001$）。

アダリムマブを対照とした M16-010（1311.30）試験での投与 16 週時の本割合は，リサンキズマブ 150 mg 群（65.8%）がアダリムマブ群（48.7%）より統計学的に有意に高かった（$P < 0.001$）。

リサンキズマブを 52 週間投与した 3 試験における投与 52 週時の本割合は，リサンキズマブを 52 週間投与した群において，投与 16 週時と比較して増加し，効果の持続が認められた。

2.5.4.4.1.2.4.2 PSS 総スコア

M16-004（1311.38）試験，M16-008（1311.3）試験及び M15-995（1311.28）試験で，投与 16 週時及び 52 週時の PSS 総スコアのベースラインからの変化量を評価した（表 2.7.3-58 参照）。

投与 16 週時の PSS 総スコアのベースラインからの変化量は，M16-004（1311.38）試験，M16-008（1311.3）試験及び M15-995（1311.28）試験のリサンキズマブ 150 mg 群で，それぞれ，–6.3，–5.608 及び–6.402 であった。すべての試験でリサンキズマブ 150 mg 群がプラセボ群より統計学的に有意に低下した（各試験で $P < 0.001$）。

ウステキヌマブを対照とした 2 試験での投与 16 週時の本変化量は，M16-008（1311.3）試験で–4.436，M15-995（1311.28）試験で–5.560 であり，リサンキズマブ 150 mg 群とウステキヌマブ群に統計学的に有意な差はなかった。投与 52 週時の成績では，M16-008（1311.3）試験でリサンキズマブ 150 mg 群が–6.463 及びウステキヌマブ群が–4.236 であった。リサンキズマブ 150 mg 群でウステキヌマブ群より統計学的に有意に低下した（$P < 0.001$）。M15-995（1311.28）試験では，それぞれ，–7.128 及び–5.727 であり，群間に統計学的に有意な差はなかった。

リサンキズマブを 52 週間投与した 3 試験における投与 52 週時の本変化量は，リサンキズマブを 52 週間投与した群において，投与 16 週時と比較して同程度で，効果の持続が認められた。

2.5.4.4.1.2.4.3 NAPSI，PPASI 及び PSSI

第 III 相比較試験の M16-008（1311.3）試験，M15-992（1311.4）試験，M15-995（1311.28）試験及び M16-010（1311.30）試験で，投与 16 週時及び 52 週時の NAPSI，PPASI，PSSI を評価した。

投与 16 週時の NAPSI，PPASI 及び PSSI のベースラインからの変化量は，すべての試験でリサンキズマブ群がプラセボ群より統計学的に有意に低下した。ウステキヌマブを対照とした 2 試験では，NAPSI 及び PSSI は両試験で，PPASI は 1 試験（M16-008［1311.3］試験）で，リサンキズマブ 150 mg を 52 週間投与した群でウステキヌマブ群より統計学的に有意に低下した（2.7.3.3.2.1.2.9 項参照）。

2.5.4.4.1.3 投与 28 週時のレスポンダーの再ランダム化後の有効性

M15-992（1311.4）試験パート B では，パート A で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）を，プラセボ又はリサンキズマブの投与継続に再ランダム化した。

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，リサンキズマブの投与継続に再ランダム化された被験者で，リサンキズマブの投与中止（すなわちプラセボ群）に再ランダム化された被験者と比較して統計学的に有意に高かった（PASI 75 はプラセボ群が 71.6%及びリサンキズマブ群が 92.8%。PASI 90 は，それぞれ 52.4%及び 85.6%。PASI 100 は，それぞれ，30.2%及び 64.0%。いずれも $P < 0.001$）（表 2.7.3-59 参照）。

投与 52 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も，リサンキズマブの投与継続に再ランダム化された被験者で統計学的に有意に高かった（プラセボ群が 61.3%，リサンキズマブの投与継続が 87.4%，$P < 0.001$）（表 2.7.3-60 参照）。プラセボ群で 1 回の投与中止に相当する投与 40 週時に，統計学的に有意かつ臨床的に意味のある差が認められ，この群間差は時間の経過とともに大きくなった（図 2.7.3-46 参照）。

パート B でプラセボ（中止群）に再ランダム化され，再燃（sPGA 3 以上）を認め，再投与期間のデータカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の 16 週間以上前にリサンキズマブの再投与を 1 回以上受けた投与 28 週時の sPGA レスポンダー40 名のうち，34 名（85.0%）が sPGA スコアで「消失」又は「ほぼ消失」を再度達成し，26 名（65.0%）が再投与期間の投与 16 週時に PASI 90 を達成した。再投与の開始後に PASI 75 以上を達成しなかった被験者は 1 名のみであった（2.7.3.2.1.3 項参照）。

2.5.4.4.1.4 ウステキヌマブ及びアダリムマブからリサンキズマブへ切り替えた被験者での有効性

M15-997（1311.31）試験の投与 12 週時の PASI 90，PASI 100 及び PASI 75，並びに sPGA スコアで「消失」又は「ほぼ消失」及び sPGA スコアで「消失」を達成した被験者の割合の結果を

表 2.5.4-10（ウステキヌマブ/リサンキズマブ投与集団），表 2.5.4-11（アダリムマブ/リサンキズマブ投与集団の PASI の結果）及び表 2.5.4-12（アダリムマブ/リサンキズマブ投与集団の sPGA スコアの結果）に示す。

先行試験でウステキヌマブ（M16-008［1311.3］試験及び M15-995［1311.28］試験）又はアダリムマブ（M16-010［1311.30］試験）の投与を受け，M15-997（1311.31）試験でリサンキズマブに切り替えた被験者で，ウステキヌマブ又はアダリムマブの投与による治療効果が改善又は維持された。ウステキヌマブ又はアダリムマブからリサンキズマブに切り替えた被験者で，PASI 90，PASI 100 及び PASI 75，並びに sPGA スコアで「消失」又は「ほぼ消失」及び sPGA スコアで「消失」を達成した被験者の割合が投与 12 週時に増加した。

表 2.5.4-10.　M15-997（1311.31）試験組入れ時にリサンキズマブに切り替えた被験者での PASI 及び sPGA レスポンダーの割合（LOCF）（ウステキヌマブ/リサンキズマブ投与集団）：M15-997（1311.31）試験

	投与群	N	PASI 75 n (%)	PASI 90 n (%)	PASI 100 n (%)	sPGA スコアで「消失」又は「ほぼ消失」 n (%)	sPGA スコアで「消失」 n (%)
OLE 組入れ時	RZB	169	132 (78.1)	80 (47.3)	46 (27.2)	99 (58.6)	46 (27.2)
投与 12 週時	RZB	81	78 (96.3)	59 (72.8)	47 (58.0)	69 (85.2)	48 (59.3)

LOCF＝欠測値を直前の評価又は測定値で補完する手法，OLE＝非盲検継続投与，PASI X＝PASI スコアの X%以上のベースラインからの減少，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

相互参照：M15-997（1311.31）試験中間 CSR Table 9

表 2.5.4-11. M15-997（1311.31）試験組入れ時にリサンキズマブに切り替えた被験者での PASI レスポンダーの割合（LOCF）（アダリムマブ/リサンキズマブ投与集団）：M15-997（1311.31）試験

		PASI 75				PASI 90				PASI 100			
		Re-Rand to ADA		B_R		Re-Rand to ADA		B_R		Re-Rand to ADA		B_R	
	投与群	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
OLE 組入れ時	RZB	49	28 (57.1)	130	117 (90.0)	49	11 (22.4)	130	95 (73.1)	49	3 (6.1)	130	68 (52.3)
投与 12 週時	RZB	27	25 (92.6)	64	63 (98.4)	27	21 (77.8)	64	59 (92.2)	27	9 (33.3)	64	50 (78.1)

ADA＝アダリムマブ，LOCF＝欠測値を直前の評価又は測定値で補完する手法，OLE＝非盲検継続投与，PASI X＝PASI スコアの X%以上のベースラインからの減少，
RZB＝リサンキズマブ

注：Re-rand to ADA：M16-010（1311.30）試験のパート B 組入れ時にアダリムマブに再ランダム化され，M15-997（1311.31）試験組入れ時にリサンキズマブに切り替えた被験者
B_R：アダリムマブレスポンダー（PASI 90 達成被験者）で M16-010（1311.30）試験のパート B 組入れ時にアダリムマブの継続投与を受け，M15-997（1311.31）試験組入れ時にリサンキズマブに切り替えた被験者

相互参照：M15-997（1311.31）試験中間 CSR Table 10

表 2.5.4-12. M15-997（1311.31）試験組入れ時にリサンキズマブに切り替えた被験者での sPGA レスポンダーの割合（LOCF）（アダリムマブ/リサンキズマブ投与集団）：M15-997（1311.31）試験

		sPGA スコアで「消失」又は「ほぼ消失」				sPGA スコアで「消失」			
		Re-Rand to ADA		B_R		Re-Rand to ADA		B_R	
	投与群	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
OLE 組入れ時	RZB	49	16 (32.7)	130	102 (78.5)	49	3 (6.1)	130	68 (52.3)
投与 12 週時	RZB	27	19 (70.4)	64	58 (90.6)	27	10 (37.0)	64	50 (78.1)

ADA＝アダリムマブ，LOCF＝欠測値を直前の評価又は測定値で補完する手法，OLE＝非盲検継続投与，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

注：Re-rand to ADA：M16-010（1311.30）試験のパート B 組入れ時にアダリムマブに再ランダム化され，M15-997（1311.31）試験組入れ時にリサンキズマブに切り替えた被験者
B_R：アダリムマブレスポンダー（PASI 90 達成被験者）で M16-010（1311.30）試験のパート B 組入れ時にアダリムマブの継続投与を受け，M15-997（1311.31）試験組入れ時にリサンキズマブに切り替えた被験者

相互参照：M15-997（1311.31）試験中間 CSR Table 11

2.5.4.4.1.5 アダリムマブの効果が不十分だった被験者での有効性

M16-010（1311.30）試験パートBでは，パートAで投与16週時にアダリムマブの効果が不十分（PASIが50～90未満）だった被験者を，アダリムマブ又はリサンキズマブに再ランダム化した。本試験パートBの主要評価項目である投与44週時にPASI 90を達成した被験者の割合は，アダリムマブに再ランダム化された被験者（21.4%）に比べて，リサンキズマブに再ランダム化された被験者（66.0%）で統計学的に有意に高かった（$P < 0.001$）（表 2.7.3-61 参照）。パートBの副次評価項目である投与44週時にPASI 100を達成した被験者の割合も，アダリムマブに再ランダム化された被験者（7.1%）に比べて，リサンキズマブに再ランダム化された被験者（39.6%）で統計学的に有意に高かった（$P < 0.001$）（表 2.7.3-62 参照）。

2.5.4.4.1.6 部分集団別の有効性

第II/III相比較試験のM16-004（1311.38）試験，第III相比較試験であるM16-008（1311.3）試験及びM15-992（1311.4）試験で，年齢，性別，喫煙歴，ベースラインBMI，ベースライン疾患重症度，関節症性乾癬合併の有無，乾癬に対する前治療（生物製剤及び／又は他の全身療法），生物製剤治療歴，抗薬物抗体の発現状況，中和抗体の出現状況等に基づき部分集団を設定し，有効性を評価した。

M16-004（1311.38）試験で投与16週時のPASI 90を達成した被験者の割合は，すべての部分集団でリサンキズマブ75 mg群及びリサンキズマブ150 mg群がプラセボ群よりも高く，投与群間差の95%信頼区間はすべてのサブグループで0を含まなかった（図 2.7.3-9 参照）。

M16-008（1311.3）試験及びM15-992（1311.4）試験では，有効性評価項目に投与16週時のPASI 90を達成した被験者の割合，並びに投与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を用いた。これら2種類の有効性評価項目の割合は，すべての部分集団でリサンキズマブ群がプラセボ群よりも高く，投与群間差の95%信頼区間はすべての部分集団で0を含まなかった（図 2.7.3-10～図 2.7.3-13 参照）。

M15-992（1311.4）試験では，パートBで再ランダム化された被験者での投与52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を評価した。ほとんどの部分集団でリサンキズマブ群がプラセボ群よりも高く，投与群間差の95%信頼区間はほとんどの部分集団で0を含まなかった（図 2.7.3-14 参照）。

2.5.4.4.1.7 長期投与時の有効性

M16-004（1311.38）試験では，リサンキズマブ75 mg及び150 mg，M16-008（1311.3）試験及びM15-995（1311.28）試験ではリサンキズマブ150 mgの52週間の投与を実施した。

各試験のリサンキズマブを52週間投与した群でのPASI 90を達成した被験者の割合は，M16-004（1311.38）試験では，リサンキズマブ75 mg群で投与16週時が75.9%及び投与52週時が86.2%であり，リサンキズマブ150 mg群でそれぞれ74.5%及び92.7%であり，M16-008（1311.3）

試験で，それぞれ 75.3%及び 81.9%であり，M15-995（1311.28）試験で，それぞれ 74.8%及び 80.6%であった。各試験で，本割合は投与 16 週時に比べ投与 52 週時に増加し，効果の持続が認められた（表 2.5.4-4 及び表 2.5.4-9）。

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，M16-004（1311.38）試験では，リサンキズマブ 75 mg 群で投与 16 週時が 86.2%及び投与 52 週時が 84.5%であり，リサンキズマブ 150 mg 群でそれぞれ 92.7%及び 94.5%であり，M16-008（1311.3）試験で，それぞれ 87.8%及び 86.2%であり，M15-995（1311.28）試験で，それぞれ 83.7%及び 83.3%であった。各試験で，本割合は投与 16 週時及び投与 52 週時で同程度で，効果の持続が認められた（表 2.5.4-5，表 2.7.3-55 参照）。

M16-008（1311.3）試験及び M15-995（1311.28）試験で，PASI 90 の効果消失までの期間，並びに sPGA スコアで「消失」又は「ほぼ消失」の効果消失までの期間は，リサンキズマブ群がウステキヌマブ群よりも優位に推移し，リサンキズマブ群で効果の持続が認められた（図 2.7.3-55～図 2.7.3-58 参照）。また，M16-004（1311.38）試験で PASI 90 の効果消失までの期間，並びに sPGA スコアで「消失」又は「ほぼ消失」の効果消失までの期間は，リサンキズマブ 150 mg 投与群とリサンキズマブ 75 mg 投与群とでおおむね同程度に推移し，いずれの投与群でも投与 52 週時まで効果の持続が認められた（図 2.7.3-59，図 2.7.3-60 参照）。

2.5.4.4.1.8 日本人及び日本人以外の部分集団の有効性の比較

日本人を含む国際共同試験である M16-008（1311.3）試験及び M15-992（1311.4）試験について，日本人部分集団及び日本人以外の部分集団でのリサンキズマブの有効性を比較した（詳細は 2.7.3.3.3.1 項参照）。

2.5.4.4.1.8.1 M16-008（1311.3）試験

M16-008（1311.3）試験パート A では，日本人部分集団では 50 名（リサンキズマブ群 31 名，プラセボ群 9 名及びウステキヌマブ群 10 名），日本人以外の部分集団では 456 名（それぞれ，273 名，93 名及び 90 名）の被験者がランダム化された。パート B では，日本人部分集団では 48 名（リサンキズマブ/リサンキズマブ群 30 名，プラセボ/リサンキズマブ群 8 名及びウステキヌマブ/ウステキヌマブ群 10 名），日本人以外の部分集団では 445 名（それぞれ，267 名，89 名及び 89 名）の被験者が治験薬の投与を受けた。

リサンキズマブ群で投与 16 週時の PASI 90 を達成した被験者の割合は，日本人部分集団及び日本人以外の部分集団で大きな違いが認められず（それぞれ，77.4%及び 75.1%），両部分集団でプラセボ群より統計学的に有意に高かった（両部分集団で $P < 0.001$）。sPGA スコアで「消失」又は「ほぼ消失」を達成した被験者の割合も両部分集団で大きな違いが認められず（それぞれ，90.3%及び 87.5%），プラセボ群より統計学的に有意に高かった（両部分集団で $P < 0.001$）（表 2.7.3-72 参照）。

投与 52 週時の成績では，リサンキズマブ/リサンキズマブ群で PASI 90 を達成した被験者の割合は両部分集団で大きな違いが認められず（それぞれ，83.9%及び 81.7%），sPGA スコアで「消失」又は「ほぼ消失」を達成した被験者の割合でも同様であった（それぞれ，90.3%及び 85.7%）。他の副次評価項目の成績でも，両部分集団で大きな違いが認められなかった（表 2.7.3-73 参照）。

2.5.4.4.1.8.2 M15-992（1311.4）試験

M15-992（1311.4）試験パート A1 では，日本人部分集団では 14 名（リサンキズマブ群 12 名及びプラセボ群 2 名），日本人以外の部分集団では 493 名（それぞれ，395 名及び 98 名）の被験者がランダム化された。

リサンキズマブ群で投与 16 週時の PASI 90 を達成した被験者の割合は，日本人部分集団及び日本人以外の部分集団で大きな違いが認められず（それぞれ，83.3%及び 72.9%），両部分集団でプラセボ群より統計学的に有意に高かった（両部分集団で $P < 0.001$）。sPGA スコアで「消失」又は「ほぼ消失」を達成した被験者の割合も両部分集団で大きな違いが認められず（それぞれ，83.3%及び 83.5%），両部分集団でプラセボ群より統計学的に有意に高かった（両部分集団で $P < 0.001$）（表 2.7.3-74 参照）。副次評価項目の成績でも両部分集団で大きな違いが認められなかった（表 2.7.3-75 参照）。

2.5.4.4.2 関節症性乾癬に対する有効性

尋常性乾癬患者を対象とした M16-004（1311.38）試験では，一部の治験実施医療機関で，関節症性乾癬の既往歴がある被験者又は関節症性乾癬に罹患している疑いがある被験者をスクリーニング時に関節症性乾癬の分類基準に基づいて評価し，関節症性乾癬と診断され，かつベースライン時に腫脹又は圧痛のある関節数が 3 以上であった被験者を対象に ACR 20 を評価した（2.7.3.1.2.2.1 項参照）。本試験で投与 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（2/5 名［40.0%］）及び 150 mg 群（1/3 名［33.3%］）でプラセボ群（0/3 名）よりも数値的に高かった（表 2.7.3-63 参照）。

関節症性乾癬患者を対象とした M16-002（1311.5）試験の投与 16 週時の ACR 20 反応率の結果を表 2.5.4-13 に示す。投与 16 週時の ACR 20 反応率は，Arm 1（リサンキズマブ 150 mg を 4 週間ごとに投与）+ Arm 2（リサンキズマブ 150 mg を投与 0 週時，4 週時及び 16 週時に投与）でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く，Arm 1 及び Arm 2 で関節症性乾癬の症候の改善が認められた。投与 16 週時の ACR 20 反応率は，すべてのリサンキズマブ投与群でプラセボ群と比べ統計学的に有意に高かった（各群の P 値は 0.007～0.038）。

表 2.5.4-13.　投与 16 週時の ACR 20 反応率（NRI）（FAS）：M16-002（1311.5）試験

		レスポンダー	反応率	反応率の差（リサンキズマブ群 – プラセボ群）	
投与群	N	n (%)	90% CI	推定値（90% CI）	P 値
プラセボ群	42	15 (35.7)	(23.5, 49.5)		
Arms 1 + 2	84	50 (59.5)	(50.0, 68.6)	24.0 (9.3, 38.7)	0.007
Arm 1	42	24 (57.1)	(43.3, 70.2)	21.8 (4.6, 39.1)	0.038
Arm 2	42	26 (61.9)	(48.0, 74.4)	26.4 (9.8, 43.0)	0.009
Arm 3	39	23 (59.0)	(44.6, 72.3)	23.1 (5.7, 40.4)	0.029
Arm 4	20	13 (65.0)	(44.2, 82.3)	28.5 (7.7, 49.4)	0.024
リサンキズマブ群合計	143	86 (60.1)	(52.9, 67.0)	24.4 (10.7, 38.0)	0.003

ACR＝米国リウマチ学会，CI＝信頼区間，FAS＝最大の解析対象集団，NRI＝欠測値をノンレスポンダーとして補完する手法，RZB＝リサンキズマブ

Arm 1：リサンキズマブ 150 mg を 0 週，4 週，8 週，12 週及び 16 週に投与

Arm 2：リサンキズマブ 150 mg を 0 週，4 週及び 16 週に投与

Arm 3：リサンキズマブ 150 mg を 0 週及び 12 週に投与

Arm 4：リサンキズマブ 75 mg を 0 週に投与

相互参照：M16-002（1311.5）試験の CSR Table 12

2.5.4.4.3　膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性

M15-988（1311.39）試験の投与 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）の結果を表 2.5.4-14 に示す。

各サブスタディの各群（リサンキズマブ 75 mg 及び 150 mg）のすべての被験者で，主要評価項目である臨床効果が認められた。

M15-988（1311.39）試験の投与 16 週時の副次評価項目の結果でも，リサンキズマブ 75 mg 及び 150 mg の有効性が示された（2.7.3.3.2.4.2 参照）。

また，M15-988（1311.39）試験の投与 52 週時の副次評価項目の結果では，リサンキズマブ 75 mg 及び 150 mg の効果の持続が認められた（2.7.3.3.2.4.2 項参照）。

表 2.5.4-14. 主要評価項目：投与 16 週時の GPP 臨床効果（GPP サブスタディ）及び EP 臨床効果（EP 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（52 週）CSR Table 14.2　1.1.1，Table 14.2　1.2.1

2.5.4.5 有効性のまとめ

尋常性乾癬患者を対象とした試験成績から，リサンキズマブの本申請の推奨の通常用量及び投与法での有効性が以下のとおり示された。

- 第 II/III 相比較試験及び各第 III 相比較試験で，投与 16 週時の PASI 90 及び sPGA で「消失」又は「ほぼ消失」の達成率は各試験間で一貫しており，かつ，プラセボより統計学的に有意に優れていた。
- ウステキヌマブ（投与 16 週時及び 52 週時）及びアダリムマブ（投与 16 週時）に比べ優れた改善を示した。また，アダリムマブで十分な効果が得られなかった被験者をリサンキズマブへ切り替えた場合，アダリムマブの継続投与より優れた有効性が確認された。
- PASI 100 でも，投与 16 週時にプラセボ，ウステキヌマブ，アダリムマブに比べ統計学的に有意に優れた改善を示した。
- DLQI スコアでは，プラセボ，アダリムマブ及びウステキヌマブに比べて，統計学的に有意に優れた改善を示した。
- PSS によって乾癬の症状を評価した結果，投与 16 週時にプラセボに比べ統計学的に有意に優れた改善を示した。
- NAPSI，PPASI，PSSI の結果でも有効性が示された。
- 主要評価項目に関する治療効果は，人口統計学的特性等に基づき検討したすべての部分集団間で大きな差はなかった。

日本人尋常性乾癬患者に対するリサンキズマブ 150 mg 及び 75 mg の有効性では，以下の結果が示された。

- 投与 16 週時の PASI 90 で両投与量の有効性が確認された。一方，PASI 100 では 150 mg が 75 mg より優れていた。

- PASI 90，PASI 100 がプラセボに対して有意な改善を認める時期は，150 mg が 75 mg よりも早かった。

2 つの国際共同試験の結果から，尋常性乾癬患者に対する有効性は日本人部分集団と日本人以外の部分集団で類似していた。

関節症性乾癬患者での ACR 20 の結果から，リサンキズマブの関節症性乾癬に対する有効性が示された。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象とした試験では，投与 16 週時において全ての被験者で臨床効果が示され，リサンキズマブの有効性が確認された。

2.5.4.6 参考文献

該当なし。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価に用いた試験及び対象集団

リサンキズマブの安全性は，臨床データパッケージ（2.5.1.5 項参照）のうち第 II 相，第 II/III 相及び第 III 相の 9 試験から評価した。各臨床試験の概要を 2.5.1.4.1 項に示す。

評価資料は，尋常性乾癬患者を対象とした M16-004（1311.38）試験（中間総括報告書［以下「CSR」］：5.3.5.1-3 項，最終 CSR：5.3.5.1-3-2 項），M16-008（1311.3）試験（5.3.5.1-4 項），M15-992（1311.4）試験（5.3.5.1-5 項），膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象とした M15-988（1311.39）試験（中間［28 週］CSR：5.3.5.1-8 項，中間［52 週］CSR：5.3.5.1-8-2 項），並びに関節症性乾癬患者を対象とした M16-002（1311.5）試験（5.3.5.1-2 項）の 5 試験とした。参考資料は，尋常性乾癬患者を対象とした 1311.2 試験（5.3.5.1-1 項），M15-995（1311.28）試験（5.3.5.1-6 項），M16-010（1311.30）試験（5.3.5.1-7 項），並びに M15-997（1311.31）試験（5.3.5.2-1 項）の 4 試験とした。

尋常性乾癬患者を対象とした安全性の評価では，第 II/III 相及び第 III 相の試験データから 2 種類の併合解析対象集団（プラセボ対照併合解析集団及びリサンキズマブ併合解析集団）を設定した（Integrated Summary of Safety［以下「ISS」］）。併合解析対象集団の構成と定義を表 2.5.5-1 に示す。

申請時の併合解析では M16-004（1311.38）試験の投与 28 週時までのデータを用いた。併合解析の統計解析計画及び解析結果は，ISS（2018 年 5 月）（5.3.5.3-1）に示した。申請後，M16-004（1311.38）試験の投与 52 週時までのデータにより，リサンキズマブ併合解析集団の情報を更新した。更新後の併合解析結果は，ISS（2018 年 9 月）（5.3.5.3-1-2）に示した。

表 2.5.5-1. 併合解析対象集団の構成と定義

併合解析対象集団 被験者数	定義	対象となる臨床試験／被験者数
プラセボ対照 併合解析集団 RZB 150 mg：1060, RZB 75 mg：58, PBO：358	RZB 150 mg 群又は PBO 群のいずれかにランダム化された被験者の投与 16 週までのデータ（二重盲検で実施した期間のデータのみ）	M16-008（1311.3）／RZB 150 mg：304，PBO：102 M15-992（1311.4）／RZB 150 mg：407，PBO：100 M15-995（1311.28）／RZB 150 mg：294，PBO：98 M16-004（1311.38）／RZB 150 mg：55，RZB 75 mg：58，PBO：58
リサンキズマブ 併合解析集団 RZB 150 mg：1672, RZB 75 mg：85	少なくとも 1 回の RZB 投与を受けた尋常性乾癬患者の最終投与時点までのデータ	M16-008（1311.3）／RZB 150 mg：401 M15-992（1311.4）／RZB 150 mg：500 M15-995（1311.28）／RZB 150 mg：388 M16-010（1311.30）／RZB 150 mg：301 M15-997（1311.31）／RZB 150 mg：963 M16-004（1311.38）／RZB 150 mg：82，RZB 75 mg：85

RZB＝リサンキズマブ，PBO＝プラセボ

相互参照：ISS（2018 年 5 月） Table 2.1　1.1，Table 2.1　2.1，Statistical Analysis Plan，ISS（2018 年 9 月） Table 2.1　2.1

本概括評価では，主に上述の併合解析対象集団，リサンキズマブ 75 mg 及び 150 mg を投与した M16-004（1311.38）試験，膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象とした M15-988（1311.39）試験の成績から，リサンキズマブの安全性を評価した。また，尋常性乾癬患者を対象とした第 II/III 相試験及び第 III 相試験の一部の被験者は，関節症性乾癬の診断を受けた，又は関節症性乾癬の疑いがある被験者であった。

申請時には，M16-004（1311.38）試験及び M15-988（1311.39）試験は投与 28 週時までのデータを基に中間解析を行い，本概括評価を作成して提出し，投与 52 週時までのデータが得られた後，当該データを基に解析を行い，情報を更新した。

2.5.5.2　評価方法

リサンキズマブの安全性は，有害事象，臨床検査，バイタルサイン及び心電図で評価した。発現した有害事象は，治験責任医師が，重症度，治験薬との因果関係及び重篤性を評価した。有害事象のコーディングには ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）を用いた。いずれの試験でも，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を安全性の解析対象とした（安全性の評価方法の詳細は 2.7.4.1.1.2 項参照）。

2.5.5.3　試験対象集団

本項では二つの併合解析対象集団の試験対象集団を説明する。各試験の対象集団は 2.5.4.3 項に示す。

2.5.5.3.1　プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団はリサンキズマブ 150 mg 群が 1060 名，同 75 mg 群が 58 名，プラセボ群が 358 名であった。リサンキズマブ 150 mg 群の 98 名及びプラセボ群の 69 名が日本人であり，リサンキズマブ 75 mg 群はすべて日本人被験者であった。

リサンキズマブ 150 mg 群及びプラセボ群の人口統計学的特性は，それぞれ，男性の割合が 70.6%及び 73.7%，白人の割合が 73.1%及び 67.0%，年齢の平均値は 48.4 歳及び 48.3 歳，体重の平均値は 89.99 kg 及び 88.16 kg，ベースラインでの乾癬面積重症度指数（以下「PASI」）スコアの平均値は 20.62 及び 20.80 であった。関節症性乾癬の診断を受けた被験者の割合は 9.4%及び 10.1%，関節症性乾癬の疑いがあった被験者の割合は 19.4%及び 20.4%であった（2.7.4.1.3 項参照）。

2.5.5.3.2 リサンキズマブ併合解析集団

リサンキズマブ併合解析集団のリサンキズマブ 150 mg 群は 1672 名，同 75 mg 群は 85 名であった。リサンキズマブ 150 mg 群の 134 名が日本人であり，同 75 mg 群はすべて日本人被験者であった。

リサンキズマブ 150 mg 群の人口統計学的特性は，男性の割合が 70.6%，白人の割合が 74.7%，年齢の平均値は 47.7 歳，体重の平均値は 89.63 kg であった。ベースラインでの PASI スコアの平均値は 20.44 であった。関節症性乾癬の診断を受けた被験者の割合は 9.3%，関節症性乾癬の疑いがあった被験者の割合は 18.4%であった（2.7.4.1.3 項参照）。

2.5.5.4 曝露状況

2.5.5.4.1 尋常性乾癬患者を対象とした臨床試験

プラセボ対照併合解析集団のリサンキズマブ 150 mg 群でのリサンキズマブの曝露期間の平均値及び中央値（範囲）は，それぞれ，110.2 日及び 111.0 日（84 日～119 日）であった。

リサンキズマブ併合解析集団でのリサンキズマブの曝露期間の平均値及び中央値（範囲）は，申請時（M16-004［1311.38］試験：投与 28 週時まで）は，それぞれ，380.1 日及び 395.0 日（84 日～542 日）であった。更新時（M16-004［1311.38］試験：投与 52 週時まで）は，それぞれ，384.5 日及び 395.0 日（84～542 日）であった。

M16-004（1311.38）試験パート A でのリサンキズマブの曝露期間の平均値及び中央値（範囲）は，それぞれ，リサンキズマブ 75 mg 群で 110.6 日及び 112.0 日（84 日～114 日），リサンキズマブ 150 mg 群で 111.1 日及び 112.0 日（84 日～113 日）であった。同試験パート B（投与 28 週時まで）での曝露期間の平均値及び中央値（範囲）は，それぞれ，リサンキズマブ 75 mg/同 75 mg 群で 208.0 日及び 209.0 日（161 日～259 日），リサンキズマブ 150 mg/同 150 mg 群で 213.0 日及び 245.0 日（161 日～255 日），プラセボ/リサンキズマブ 75 mg 群で 209.6 日及び 245.0 日（161 日～254 日），プラセボ/リサンキズマブ 150 mg 群で 204.0 日及び 168.0 日（147 日～260 日）であった。同試験パート B（投与 52 週時まで）での曝露期間の平均値及び中央値（範囲）は，それぞれリサンキズマブ 75 mg/同 75 mg 群で 251.3 日及び 252.0 日（243～261 日），リサンキズマブ 150 mg/同 150 mg 群で 250.9 日及び 252.0 日（242～266 日），プラセボ/リサンキズマブ 75 mg 群で 251.1 日及び 252.0 日（245～259 日），プラセボ/リサンキズマブ 150 mg 群で 248.3 日及び 252.0 日（168～260 日）であった。

2.5.5.4.2 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象とした臨床試験：M15-988（1311.39）試験

M15-988（1311.39）試験での曝露期間の平均値及び中央値（範囲）は，投与 28 週時までは，それぞれ，リサンキズマブ 75 mg 群で 210.1 日及び 197.0 日（29 日～276 日），リサンキズマブ 150 mg 群で 213.3 日及び 233.0 日（109 日～281 日）であり（表 2.7.4.7-18），投与 52 週時まで

は，それぞれ，リサンキズマブ 75 mg 群で 363.7 日及び 369.0 日（29～451 日），リサンキズマブ 150 mg 群で 330.9 日及び 361.0 日（109～455 日）であった（表 2.7.4.7-69）。

2.5.5.5 有害事象

2.5.5.5.1 有害事象の概要及びよく見られた有害事象

2.5.5.5.1.1 尋常性乾癬患者を対象とした臨床試験

2.5.5.5.1.1.1 プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団のリサンキズマブ 150 mg 群及びプラセボ群の有害事象の概要を表 2.5.5-2 に示し，発現率の高かった有害事象（発現率 2%以上）を表 2.5.5-3 に示す。

有害事象の発現率はリサンキズマブ 150 mg 群で 47.3%，プラセボ群で 49.7%であった。リサンキズマブ 150 mg 群で 1 名の死亡が報告されたが，非試験治療下での死亡であった。死亡に至った有害事象の発現はなかった。重篤な有害事象の発現率は，リサンキズマブ 150 mg 群で 2.2%，プラセボ群で 3.6%であった。治験薬投与中止に至った有害事象，因果関係が否定できない有害事象，高度（Grade 3 以上）の有害事象は，群間で発現率に大きな差はなかった。

基本語別でリサンキズマブ 150 mg 群で最も発現率が高い有害事象は，ウイルス性上気道感染（4.8%）であり，次いで上気道感染（3.2%）であった。プラセボ群で最も発現率が高い有害事象は乾癬（6.7%）であり，次いでウイルス性上気道感染（3.6%）であった。

リサンキズマブ 150 mg 群で最も発現率が高い因果関係が否定できない有害事象は頭痛（0.9%）であり，次いで疲労（0.8%）であった。プラセボ群で最も発現率が高い因果関係が否定できない有害事象は乾癬（2.0%）であり，次いで頭痛（0.8%）であった（2.7.4.2.1.1.2 項参照）。

表 2.5.5-2. 有害事象の概要：プラセボ対照併合解析集団

	プラセボ (N=358) n (%)	リサンキズマブ 150 mg (N=1060) n (%)
発現被験者数：		
有害事象	178 (49.7)	501 (47.3)
重篤な有害事象	13 (3.6)	23 (2.2)
治験薬投与中止に至った有害事象	13 (3.6)	6 (0.6)
高度の有害事象	11 (3.1)	21 (2.0)
因果関係が否定できない有害事象	36 (10.1)	105 (9.9)
因果関係が否定できない重篤な有害事象	2 (0.6)	4 (0.4)
死亡に至った有害事象	0	0
死亡#	0	1 (<0.1)

注：有害事象とは，治験薬の初回投与後からプラセボ対照期間の最終投与（第 16 週 + 105 日までの最終投与日又は第 16 週の投与日のいずれか早い方）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，リウマチ共通毒性基準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：ISS（2018 年 5 月） Table 2.2 1.1.1

表 2.5.5-3. 発現率の高かった有害事象（発現率 2%以上）の基本語別の集計表：プラセボ対照併合解析集団

器官別大分類 MedDRA 20.1 基本語	プラセボ (N=358) n (%)	リサンキズマブ 150 mg (N=1060) n (%)
胃腸障害		
下痢	7 (2.0)	15 (1.4)
感染症および寄生虫症		
上咽頭炎	9 (2.5)	16 (1.5)
上気道感染	11 (3.1)	34 (3.2)
ウイルス性上気道感染	13 (3.6)	51 (4.8)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	11 (3.1)	23 (2.2)
神経系障害		
頭痛	6 (1.7)	33 (3.1)
皮膚および皮下組織障害		
乾癬	24 (6.7)	2 (0.2)

MedDRA＝ 国際医薬用語集

注：基本語ごとに報告された被験者の合計数は器官別大分類の合計数と同じ又は多い。同じ器官別大分類で 2 つ以上の異なる基本語を報告した被験者は，器官別大分類で 1 回のみ数えられた。

有害事象とは，治験薬の初回投与後からプラセボ対照期間の最終投与（第 16 週 + 105 日までの最終投与日又は第 16 週の投与日のいずれか早い方）後 105 日以内に発現した事象であると定義した。

相互参照：ISS（2018 年 5 月） Table 2.2　1.2.2

2.5.5.5.1.1.2 リサンキズマブ併合解析集団

リサンキズマブ併合解析集団のリサンキズマブ 150 mg 群の有害事象の概要を表 2.5.5-4（M16-004［1311.38］試験：投与 28 週時まで）及び表 2.5.5-5（M16-004［1311.38］試験：投与 52 週時まで）に示し，発現率の高かった有害事象（発現率 2%以上）を表 2.5.5-6（M16-004［1311.38］試験：投与 28 週時まで）及び表 2.5.5-7（M16-004［1311.38］試験：投与 52 週時まで）に示す。

申請時（M16-004［1311.38］試験：投与 28 週時まで）

有害事象の発現率は 74.5%であった。4 名（0.2%）で死亡に至った有害事象が発現した。重篤な有害事象の発現率は 6.6%であった。

基本語別で発現率の高かった有害事象（発現率 5%以上）は，上咽頭炎（17.9%），上気道感染（11.2%）及び関節痛（5.4%）であった。発現率の高い因果関係が否定できない有害事象（2%以上）は，上咽頭炎（2.9%），上気道感染（2.8%）であった（2.7.4.2.1.1.2 項参照）。

本集団を対象に発現時期別の有害事象の発現率を集計した。有害事象の発現率は，1～90 日が 5.6%（93/1672 名），91～180 日が 4.9%（78/1672 名），181～270 日が 3.4%（50/1645 名），271～360 日が 3.7%（45/1411 名），361～540 日が 2.9%（32/1312 名）であった。541 日以降に有害事象の発現はなかった。長期投与に伴う有害事象の発現率に変化は認められず，長期投与に伴って現れると思われる有害事象も認められなかった（表 2.7.4.7-52 参照）。

更新時（M16-004［1311.38］試験：投与 52 週時まで）

有害事象の発現率は 75.2%であった。4 名（0.2%）で死亡に至った有害事象が発現した。重篤な有害事象の発現率は 6.7%であった。

基本語別で発現率の高かった有害事象（発現率 5%以上）は，上咽頭炎（18.4%），上気道感染（11.2%）及び関節痛（5.4%）であった。発現率の高い因果関係が否定できない有害事象（2%以上）は，上咽頭炎（3.1%），上気道感染（2.8%）であった（2.7.4.2.1.1.2 項参照）。

有害事象の発現率は，1～90 日が 5.6%（93/1672 名），91～180 日が 5.0%（79/1672 名），181～270 日が 3.6%（54/1646 名），271～360 日が 3.8%（47/1420 名），361～540 日が 3.0%（34/1336 名）であった。541 日以降に有害事象の発現はなかった。長期投与に伴う有害事象の発現率に変化は認められなかった。長期投与に伴って現れると思われる有害事象は認められなかった（表 2.7.4.7-73 参照）。

表 2.5.5-4. 有害事象の概要：リサンキズマブ併合解析集団（M16-004［1311.38］試験：投与 28 週時まで）

	リサンキズマブ 150 mg (N=1672) n (%)
発現被験者数：	
有害事象	1246 (74.5)
重篤な有害事象	111 (6.6)
治験薬投与中止に至った有害事象	31 (1.9)
高度の有害事象	93 (5.6)
因果関係が否定できない有害事象	335 (20.0)
因果関係が否定できない重篤な有害事象	17 (1.0)
死亡に至った有害事象	4 (0.2)
死亡#	5 (0.3)

注：有害事象とは，治験薬の初回投与後から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，リウマチ共通毒性基準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：ISS（2018 年 5 月） Table 2.2 2.1.1

表 2.5.5-5. 有害事象の概要：リサンキズマブ併合解析集団（M16-004［1311.38］試験：投与 52 週時まで）

	リサンキズマブ 150 mg (N=1672) n (%)
発現被験者数：	
有害事象	1257 (75.2)
重篤な有害事象	112 (6.7)
治験薬投与中止に至った有害事象	31 (1.9)
高度の有害事象	94 (5.6)
因果関係が否定できない有害事象	342 (20.5)
因果関係が否定できない重篤な有害事象	18 (1.1)
死亡に至った有害事象	4 (0.2)
死亡#	5 (0.3)

注：有害事象とは，治験薬の初回投与後から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：ISS（2018 年 9 月） Table 2.2　2.1.1

表 2.5.5-6. 発現率の高かった有害事象（発現率 2%以上）の基本語別の集計表：リサンキズマブ併合解析集団（M16-004［1311.38］試験：投与 28 週時まで）

器官別大分類 MedDRA 20.1 基本語	リサンキズマブ 150 mg (N=1672) n (%)
胃腸障害	
下痢	50 (3.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	
疲労	43 (2.6)
感染症および寄生虫症	
気管支炎	33 (2.0)
毛包炎	35 (2.1)
胃腸炎	42 (2.5)
インフルエンザ	46 (2.8)
上咽頭炎	300 (17.9)
副鼻腔炎	40 (2.4)
上気道感染	188 (11.2)
尿路感染	39 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害	
関節痛	90 (5.4)
背部痛	59 (3.5)
神経系障害	
頭痛	76 (4.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
咳嗽	36 (2.2)
皮膚および皮下組織障害	
そう痒症	34 (2.0)
血管障害	
高血圧	55 (3.3)

MedDRA =国際医薬用語集

注：基本語ごとに報告された被験者の合計数は器官別大分類の合計数と同じ又は多い。同じ器官別大分類で 2 つ以上の異なる基本語を報告した被験者は，器官別大分類で 1 回のみ数えられた。

有害事象とは，治験薬の初回投与後から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。

相互参照：ISS（2018 年 5 月） Table 2.2　2.2.2

表 2.5.5-7. 発現率の高かった有害事象（発現率 2%以上）の基本語別の集計表：リサンキズマブ併合解析集団（M16-004［1311.38］試験：投与 52 週時まで）

器官別大分類 MedDRA 21.0 基本語	リサンキズマブ 150 mg (N=1672) n (%)
胃腸障害	
下痢	52 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	
疲労	43 (2.6)
感染症および寄生虫症	
気管支炎	34 (2.0)
毛包炎	35 (2.1)
胃腸炎	42 (2.5)
インフルエンザ	49 (2.9)
上咽頭炎	308 (18.4)
副鼻腔炎	40 (2.4)
上気道感染	188 (11.2)
尿路感染	39 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害	
関節痛	91 (5.4)
背部痛	60 (3.6)
神経系障害	
頭痛	76 (4.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
咳嗽	37 (2.2)
皮膚および皮下組織障害	
そう痒症	34 (2.0)
血管障害	
高血圧	55 (3.3)

MedDRA = 国際医薬用語集

注：基本語ごとに報告された被験者の合計数は器官別大分類の合計数と同じ又は多い。同じ器官別大分類で 2 つ以上の異なる基本語を報告した被験者は，器官別大分類で 1 回のみ数えられた。

有害事象とは，治験薬の初回投与後から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。

相互参照：ISS（2018 年 9 月） Table 2.2　2.2.2

2.5.5.5.1.1.3 第 II/III 相比較試験：M16-004（1311.38）試験

M16-004（1311.38）試験の有害事象の概要を表 2.5.5-8（パート A），表 2.5.5-9（パート B：投与 28 週時まで）及び表 2.5.5-10（パート B：投与 52 週時まで）に示す。

パート A

パート A の有害事象の発現率は，リサンキズマブ 75 mg 群で 50.0%，同 150 mg 群で 56.4%及びプラセボ群で 56.9%であった。死亡の報告はなく，重篤な有害事象の発現率，治験薬投与中止に至った有害事象，因果関係が否定できない有害事象，高度（Grade 3 以上）の有害事象は，群間で発現率に大きな差はなかった。

パート A の基本語別で発現率の高かった有害事象（発現率 5%以上）は，リサンキズマブ 75 mg 群で上咽頭炎，糖尿病及び乾癬（各 5.2%），同 150 mg 群で上咽頭炎（18.2%），プラセボ群で乾癬（15.5%）及び上咽頭炎（13.8%）であった（2.7.4.2.1.1.1.2.1 項参照）。パート A で発現率の高かった因果関係が否定できない有害事象（発現率 2%以上）は，リサンキズマブ 150 mg 群で上咽頭炎（3.6%），同 75 mg 群及びプラセボ群ではなかった（2.7.4.2.1.1.2.3 項参照）。

パート B：投与 28 週時まで

パート B（投与 28 週時まで）の有害事象の発現率は，リサンキズマブ 75 mg/同 75 mg 群で 39.3%，リサンキズマブ 150 mg/同 150 mg 群で 42.6%，プラセボ/リサンキズマブ 75 mg 群で 51.9%及びプラセボ/リサンキズマブ 150 mg 群で 55.6%であった。死亡及び重篤な有害事象の報告はなく，治験薬投与中止に至った有害事象はプラセボ/リサンキズマブ 150 mg 群の 1 名で発現した。因果関係が否定できない有害事象の発現率は群間で大きな差はなかった。

パート B の基本語別で発現率の高かった有害事象（発現率 5%以上）は，リサンキズマブ 75 mg/同 75 mg 群で上咽頭炎（7.1%），リサンキズマブ 150 mg/同 150 mg 群で上咽頭炎（9.3%），プラセボ/リサンキズマブ 75 mg 群で上咽頭炎（18.5%）及び関節痛（7.4%），プラセボ/リサンキズマブ 150 mg 群で上咽頭炎（18.5%），口腔ヘルペス及び関節痛（各 7.4%）であった（2.7.4.2.1.1.1.2.1 項参照）。パート B で発現率の高かった因果関係が否定できない有害事象（発現率 2%以上）は，リサンキズマブ 75 mg/同 75 mg 群及びリサンキズマブ 150 mg/同 150 mg 群ではなく，プラセボ/リサンキズマブ 75 mg 群で倦怠感，上咽頭炎，皮膚乳頭腫，そう痒症及び蕁麻疹（各 3.7%），プラセボ/リサンキズマブ 150 mg 群で口腔ヘルペス，咽頭炎，皮膚細菌感染及び湿疹（各 3.7%）であった（2.7.4.2.1.1.2.3 項参照）。

パート B：投与 52 週時まで

パート B（投与 52 週時まで）の有害事象の発現率は，リサンキズマブ 75 mg/同 75 mg 群で 62.5%，リサンキズマブ 150 mg/同 150 mg 群で 57.4%，プラセボ/リサンキズマブ 75 mg 群で

66.7%及びプラセボ/リサンキズマブ 150 mg 群で 85.2%であった。死亡の報告はなかった。重篤な有害事象はリサンキズマブ 75 mg/同 75 mg 群で 1 名，リサンキズマブ 150 mg/同 150 mg 群で 1 名，プラセボ/リサンキズマブ 75 mg 群で 2 名に発現した。治験薬投与中止に至った有害事象はプラセボ/リサンキズマブ 150 mg 群の 1 名で発現した。因果関係が否定できない有害事象の発現率はプラセボ/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 群でわずかに高かった。

パート B の基本語別で発現率の高かった有害事象（発現率 5%以上）は，リサンキズマブ 75 mg/同 75 mg 群で上咽頭炎（21.4%），肝機能異常，インフルエンザ，咽頭炎及び体重増加（各 5.4%），リサンキズマブ 150 mg/同 150 mg 群で上咽頭炎（20.4%），齲歯（7.4%），足部白癬及び血中トリグリセリド増加（各 5.6%），プラセボ/リサンキズマブ 75 mg 群で上咽頭炎（29.6%），関節痛（11.1%），背部痛，喘息及び皮脂欠乏症（各 7.4%），プラセボ/リサンキズマブ 150 mg 群で上咽頭炎（29.6%），関節痛（11.1%），嘔吐及び口腔ヘルペス（各 7.4%）であった（2.7.4.2.1.1.1.2.1 項参照）。パート B で発現率の高かった因果関係が否定できない有害事象（発現率 2%以上）は，リサンキズマブ 75 mg/同 75 mg 群で上咽頭炎（3.6%），リサンキズマブ 150 mg/同 150 mg 群ではなく，プラセボ/リサンキズマブ 75 mg 群で倦怠感，インフルエンザ，上咽頭炎，直腸癌，皮膚乳頭腫，そう痒症及び蕁麻疹（各 3.7%），プラセボ/リサンキズマブ 150 mg 群で上咽頭炎（7.4%），口腔ヘルペス，咽頭炎，皮膚細菌感染，足部白癬，扁桃炎，体重増加及び湿疹（各 3.7%）であった（2.7.4.2.1.1.2.3 項参照）。

表 2.5.5-8. 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)
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，リウマチ共通毒性基準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）試験中間 CSR Table 14.3__1.1.1.1

表 2.5.5-9. 有害事象の概要（パート B：投与 28 週時まで）（安全性解析対象集団）：M16-004（1311.38）試験

	PBO/ RZB_75 (N=27) n (%)	PBO/ RZB_150 (N=27) n (%)	RZB_75/ RZB_75 (N=56) n (%)	RZB_150/ RZB_150 (N=54) n (%)
発現被験者数：				
有害事象	14 (51.9)	15 (55.6)	22 (39.3)	23 (42.6)
重篤な有害事象	0	0	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0	1 (3.7)	0	0
高度の有害事象	1 (3.7)	0	1 (1.8)	0
因果関係が否定できない有害事象	5 (18.5)	3 (11.1)	5 (8.9)	3 (5.6)
因果関係が否定できない重篤な有害事象	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
死亡#	0	0	0	0

注：PBO/RZB_75 = パート A でプラセボにランダム化され，投与を受け，パート B でリサンキズマブ 75 mg の投与を受けた被験者
PBO/RZB_150 = パート A でプラセボにランダム化され，投与を受け，パート B でリサンキズマブ 150 mg の投与を受けた被験者
RZB_75/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，パート B でリサンキズマブ 75 mg の継続投与を受けた被験者
RZB_150/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，パート B でリサンキズマブ 150 mg の継続投与を受けた被験者
パート B 開始前に治験を中止した被験者は，パート B の解析に含めない。
有害事象とは，パート B での治験薬の初回投与後から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，リウマチ共通毒性基準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）試験中間 CSR Table 14.3__1.1.1.2

表 2.5.5-10. 有害事象の概要（パート B：投与 52 週時まで）（安全性解析対象集団）：M16-004（1311.38）試験

	PBO/ RZB_75 (N=27) n (%)	PBO/ RZB_150 (N=27) n (%)	RZB_75/ RZB_75 (N=56) n (%)	RZB_150/ RZB_150 (N=54) n (%)
発現被験者数：				
有害事象	18 (66.7)	23 (85.2)	35 (62.5)	31 (57.4)
重篤な有害事象	2 (7.4)	0	1 (1.8)	1 (1.9)
治験薬投与中止に至った有害事象	0	1 (3.7)	0	0
高度の有害事象	2 (7.4)	1 (3.7)	1 (1.8)	0
因果関係が否定できない有害事象	7 (25.9)	6 (22.2)	6 (10.7)	7 (13.0)
因果関係が否定できない重篤な有害事象	1 (3.7)	0	0	1 (1.9)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
死亡#	0	0	0	0

注：PBO/RZB_75 = パート A でプラセボにランダム化され，投与を受け，パート B でリサンキズマブ 75 mg の投与を受けた被験者

PBO/RZB_150 = パート A でプラセボにランダム化され，投与を受け，パート B でリサンキズマブ 150 mg の投与を受けた被験者

RZB_75/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，パート B でリサンキズマブ 75 mg の継続投与を受けた被験者

RZB_150/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，パート B でリサンキズマブ 150 mg の継続投与を受けた被験者

パート B 開始前に治験を中止した被験者は，パート B の解析に含めない。

有害事象とは，パート B での治験薬の初回投与後から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）試験最終 CSR Table 14.3__1.1.1.2

2.5.5.5.1.1.4 実薬対照群を設定した第 III 相比較試験

2.5.5.5.1.1.4.1 ウステキヌマブを対照とした試験

M16-008（1311.3）試験及び M15-995（1311.28）試験では，パート A 及び B を通して，リサンキズマブ又はウステキヌマブを 52 週間継続投与した。M16-008（1311.3）試験のリサンキズマブ継続投与群は 304 名，ウステキヌマブ継続投与群は 100 名であり，M15-995（1311.28）試験では，それぞれ 294 名及び 99 名であった。

M16-008（1311.3）試験の有害事象の発現率は，リサンキズマブ継続投与群で 72.7%及びウステキヌマブ継続投与群で 77.0%であった。因果関係が否定できない有害事象の発現率は，それぞ

れ 19.7%及び 23.0%，高度（Grade 3 以上）の有害事象の発現率は，それぞれ 6.3%及び 4.0%であった。死亡に至った有害事象の発現はなく，重篤な有害事象の発現率は，それぞれ 7.6%及び 11.0%，中止に至った有害事象の発現率は，それぞれ 0.7%及び 2.0%であった（表 2.7.4-18 参照）。

M15-995（1311.28）試験の有害事象の発現率は，リサンキズマブ継続投与群で 67.3%及びウステキヌマブ継続投与群で 80.8%であった。因果関係が否定できない有害事象の発現率は，それぞれ 20.1%及び 29.3%，高度（Grade 3 以上）の有害事象の発現率は，それぞれ 4.1%及び 7.1%であった。死亡に至った有害事象の発現率は，リサンキズマブ継続投与群で 0.3%であり，ウステキヌマブ継続投与群で発現しなかった。重篤な有害事象の発現率は，それぞれ 6.5%及び 7.1%，中止に至った有害事象の発現率は，それぞれ 1.0%及び 2.0%であった（表 2.7.4-22 参照）。

M16-008（1311.3）試験及び M15-995（1311.28）試験では，全体として，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の有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかった。

2.5.5.5.1.1.4.2　アダリムマブを対照とした試験

M16-010（1311.30）試験パート A で，リサンキズマブ（301 名）又はアダリムマブ（304 名）を 16 週間投与した。

有害事象の発現率は，リサンキズマブ群で 55.8%及びアダリムマブ群で 56.9%であった。因果関係が否定できない有害事象の発現率は，それぞれ 18.3%及び 20.1%，高度（Grade 3 以上）の有害事象の発現率は両群で各 3.3%であった。死亡に至った有害事象の発現率は，それぞれ 0.3%及び 0.7%，重篤な有害事象の発現率は，それぞれ 3.3%及び 3.0%であった。中止に至った有害事象の発現率は，それぞれ 1.3%及び 2.0%であった（表 2.7.4-23 参照）。全体として，リサンキズマブ群及びアダリムマブ群の有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかった。

2.5.5.5.1.2　膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象とした臨床試験：M15-988（1311.39）試験

M15-988（1311.39）試験の有害事象の概要を表 2.5.5-11（投与 28 週時まで）及び表 2.5.5-12（投与 52 週時まで）に示す。

膿疱性乾癬

投与 28 週時まで

膿疱性乾癬の被験者での投与 28 週時までの有害事象の発現率は，リサンキズマブ 75 mg 群で 50.0%，同 150 mg 群で 100%であった。死亡の報告はなく，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象がリサンキズマブ 150 mg 群で各 2 名に発現した。基本語別で 2 名以上に発現した有害事象は両群で認められなかった（2.7.4.2.1.1.1.2.5 項参照）。

投与 52 週時まで

膿疱性乾癬の被験者での投与 52 週時までの有害事象の発現率は，リサンキズマブ 75 mg 群で 100%，同 150 mg 群で 100%であった。死亡の報告はなく，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象がリサンキズマブ 150 mg 群で各 2 名に発現した。基本語別で 2 名以上に発現した有害事象はリサンキズマブ 75 mg 群で脱水（50.0%）であった（2.7.4.2.1.1.1.2.5 項参照）。

乾癬性紅皮症

投与 28 週時まで

乾癬性紅皮症の被験者での投与 28 週時までの有害事象の発現率は，リサンキズマブ 75 mg 群で 40.0%，同 150 mg 群で 100%であった。死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった。各群で 2 名以上に発現した有害事象は，リサンキズマブ 75 mg 群及び同 150 mg 群で，ウイルス性上気道感染（それぞれ，40.0%及び 50.0%）であった（2.7.4.2.1.1.1.2.5 項参照）。

投与 52 週時まで

乾癬性紅皮症の被験者での投与 52 週時までの有害事象の発現率は，リサンキズマブ 75 mg 群で 60.0%，同 150 mg 群で 100%であった。死亡及び中止に至った有害事象の報告はなかった。重篤な有害事象がリサンキズマブ 75 mg 群及び同 150 mg 群で各 1 名に発現した。各群で 2 名以上に発現した有害事象は，ウイルス性上気道感染（リサンキズマブ 75 mg 群及び同 150 mg 群で，それぞれ，60.0%及び 75.0%），中耳炎（リサンキズマブ 150 mg 群で 50.0%）であった（2.7.4.2.1.1.1.2.5 項参照）。

表 2.5.5-11. 有害事象の概要（安全性解析対象集団）（投与 28 週時まで）：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
因果関係が否定できない有害事象	2 (50.0)	1 (25.0)	3 (37.5)	0	2 (50.0)	2 (22.2)
因果関係が否定できない重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
死亡#	0	0	0	0	0	0

GPP＝ 膿疱性乾癬，EP＝ 乾癬性紅皮症

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，リウマチ共通毒性基準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）試験中間（28 週）CSR Table 14.3　1.1.1

表 2.5.5-12. 有害事象の概要（安全性解析対象集団）（投与 52 週時まで）：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	4 (100)	4 (100)	8 (100)	3 (60.0)	4 (100)	7 (77.8)
重篤な有害事象	0	2 (50.0)	2 (25.0)	1 (20.0)	1 (25.0)	2 (22.2)
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)	1 (20.0)	0	1 (11.1)
因果関係が否定できない有害事象	2 (50.0)	1 (25.0)	3 (37.5)	0	2 (50.0)	2 (22.2)
因果関係が否定できない重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
死亡#	0	0	0	0	0	0

GPP = 膿疱性乾癬，EP = 乾癬性紅皮症
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）試験中間（52 週）CSR Table 14.3 1.1.1

2.5.5.5.2 死亡

2.5.5.5.2.1 併合解析対象集団

プラセボ対照併合解析集団のリサンキズマブ 150 mg 群で 1 名（0.1%未満）の死亡が報告された。死亡した被験者は，M15-995（1311.28）試験の被験者（被験者番号 2801705）であり，試験治療下で発現した死亡ではなかった。

リサンキズマブ併合解析集団では，申請時（M16-004［1311.38］試験：投与 28 週時まで）に，リサンキズマブ 150 mg 群で，5 名（0.3%）の死亡が報告された。死亡に至った有害事象は 4 名（0.2%）に発現し，死亡に至った有害事象は急性心筋梗塞，死亡，遠隔転移を伴う肝癌及び腸管腺癌（同一被験者に発現），並びに痙攣発作（各 0.1%未満）であった。また，更新時（M16-004［1311.38］試験：投与 52 週時まで）に，リサンキズマブ 150 mg 群で，5 名（0.3%）の死亡が報告された。死亡に至った有害事象は 4 名（0.2%）に発現し，死亡に至った有害事象は急性

心筋梗塞，死亡，遠隔転移を伴う肝癌及び腸管腺癌（同一被験者に発現），並びに痙攣発作（各 0.1%未満）であった。

2.5.5.5.2.2 個々の臨床試験

本申請の臨床データパッケージを構成する臨床試験のうち 3 試験（M15-992［1311.4］試験，M15-995［1311.28］試験，M16-010［1311.30］試験）で死亡が報告された。各試験の死亡に至った有害事象の一覧表を，それぞれ，表 2.5.5-13，表 2.5.5-14 及び表 2.5.5-15 に示す。

M15-992（1311.4）試験では 2 名で死亡に至った有害事象が認められた。1 名（被験者番号 9400362）は，ベースラインでのランダム化の時点からリサンキズマブ投与を受けた被験者で，死亡に至った有害事象は死亡（原因不明の死亡）であった。他の 1 名（被験者番号 9402250）は，プラセボ群にランダム化され，その後パート A1 及びパート B でリサンキズマブの投与を受けた被験者で，死亡に至った有害事象は遠隔転移を伴う肝癌及び腸管腺癌であった。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

表 2.5.5-13. 死亡に至った有害事象の一覧表（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

被験者番号	人種	投与群	性別	年齢	発現日[a]	死亡日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
9400362	白人	RZB/RZB/RZB	男性	6[redacted]	263	263	死亡	Grade 3	関連なし	変更なし
9402250	白人	PBO/RZB/RZB	男性	7[redacted]	202	339	遠隔転移を伴う肝癌	Grade 3	関連なし	投与中止
					202	339	腸管腺癌	Grade 3	関連なし	投与中止

MedDRA version 20.0
被験者番号 9400362 の有害事象「死亡」の重症度は CSR に基づき Grade 3 とした。
a. 治験薬投与開始からの日数
相互参照：M15-992（1311.4）試験中間 CSR Table 14.3 2.5.5, Table 14.3 2.5.4.3

M15-995（1311.28）試験では 2 名の死亡が報告された。1 名（被験者番号 2801705）は試験開始から 189 日後（最終投与の 161 日後であり，試験治療下で発現したと判断する期間［105 日］の範囲外）に死亡したことから，試験治療下で発現した死亡ではなかった。死因は不明であった。他の 1 名（被験者番号 2804810）で発現した死亡に至った有害事象は痙攣発作であり，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

表 2.5.5-14. 死亡に至った有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M15-995（1311.28）試験（パート B）

被験者番号	人種	投与群	性別	年齢	発現日 [a]	死亡日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
2804810	白人	RZB/RZB	男性	3[redacted]	385	385	痙攣発作	Grade 4	関連なし	変更なし

MedDRA version 20.0
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，パート B でもリサンキズマブの継続投与を受けた被験者
a. 治験薬投与開始からの日数
相互参照：M15-995（1311.28）試験 CSR Table 14.3__2.5.4.2

M16-010（1311.30）試験では 3 名で死亡に至った有害事象が認められた。死亡に至った有害事象は，リサンキズマブ群の 1 名で急性心筋梗塞，アダリムマブ群で腹部膿瘍及び敗血症が 1 名（同一の被験者），胆嚢癌が 1 名であった。治験薬との因果関係は，アダリムマブ群の胆嚢癌は「関連あり」，リサンキズマブ群の急性心筋梗塞，並びにアダリムマブ群の腹部膿瘍及び敗血症は「関連なし」と判断された。

表 2.5.5-15. 死亡に至った有害事象の一覧表（パート A の安全性解析対象集団，リサンキズマブの投与を受けたすべての被験者）：M16-010（1311.30）試験

被験者番号	人種	投与群	性別	年齢	発現日 [a]	死亡日 [a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
3006005	アジア人	ADA	女性	4[redacted]	39	61	胆嚢癌	Grade 4	関連あり	変更なし
3003552	白人	ADA	男性	8[redacted]	112	113	腹部膿瘍	Grade 4	関連なし	変更なし
					112	113	敗血症	Grade 3	関連なし	変更なし
3000806	白人	RZB	男性	4[redacted]	73	73	急性心筋梗塞	Grade 4	関連なし	変更なし

MedDRA version 20.0
ADA = アダリムマブの投与を受けた被験者
RZB = リサンキズマブの投与を受けた被験者
a. 治験薬投与開始からの日数
相互参照：M16-010（1311.30）試験 CSR Table 14.3__2.5.4.1，Table 14.3__2.5.4.3

2.5.5.5.3 重篤な有害事象

2.5.5.5.3.1 尋常性乾癬患者を対象とした臨床試験

2.5.5.5.3.1.1 プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団での重篤な有害事象の発現率は，リサンキズマブ 150 mg 群で 2.2%，プラセボ群で 3.6%であった。各投与群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は，リサンキズマブ 150 mg 群で蜂巣炎及び皮膚有棘細胞癌（各 0.2%），プラセボ群ではなかった（表 2.7.4.7-45 参照。各試験の重篤な有害事象の一覧表は 2.7.4.2.1.3.2 項参照）。

2.5.5.5.3.1.2 リサンキズマブ併合解析集団

リサンキズマブ併合解析集団での 2 名以上で発現した重篤な有害事象の基本語別の集計表を表 2.5.5-16（M16-004［1311.38］試験：投与 28 週時まで）及び表 2.5.5-17（M16-004［1311.38］試験：投与 52 週時まで）に示す（重篤な有害事象の基本語別の集計表は，それぞれ表 2.7.4.7-46 及び表 2.7.4.7-74 を参照。各試験の重篤な有害事象の一覧表は 2.7.4.2.1.3.2 項参照）。

申請時（M16-004［1311.38］試験：投与 28 週時まで）

リサンキズマブ 150 mg 群での重篤な有害事象の発現率は 6.6%であった。各投与群で 5 名以上に発現した重篤な有害事象は，リサンキズマブ 150 mg 群で基底細胞癌（0.4%），蜂巣炎及び敗血症（各 0.3%）であった。

更新時（M16-004［1311.38］試験：投与 52 週時まで）

リサンキズマブ 150 mg 群での重篤な有害事象の発現率は 6.7%であった。各投与群で 5 名以上に発現した重篤な有害事象は，リサンキズマブ 150 mg 群で基底細胞癌（0.4%），蜂巣炎及び敗血症（各 0.3%）であった。

表 2.5.5-16. 2 名以上で発現した重篤な有害事象：リサンキズマブ併合解析集団（M16-004［1311.38］試験：投与 28 週時まで）

器官別大分類 MedDRA 20.1 基本語	リサンキズマブ 150 mg (N=1672) n (%)
心臓障害	
急性心筋梗塞	3 (0.2)
不安定狭心症	2 (0.1)
心房細動	2 (0.1)
うっ血性心不全	3 (0.2)
冠動脈疾患	4 (0.2)
心筋梗塞	2 (0.1)
感染症および寄生虫症	
蜂巣炎	5 (0.3)
帯状疱疹	2 (0.1)
骨髄炎	2 (0.1)
肺炎	3 (0.2)
敗血症	5 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	
転倒	2 (0.1)
代謝および栄養障害	
脱水	2 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	
関節痛	2 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	
基底細胞癌	7 (0.4)
前立腺癌	2 (0.1)
皮膚有棘細胞癌	4 (0.2)
神経系障害	
片麻痺	2 (0.1)
妊娠、産褥および周産期の状態	
自然流産	2 (0.1)
精神障害	
うつ病	2 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
呼吸不全	2 (0.1)
外科および内科処置	

器官別大分類 MedDRA 20.1 基本語	リサンキズマブ 150 mg (N=1672) n (%)
人工流産	2 (0.1)
血管障害	
高血圧	2 (0.1)

MedDRA＝国際医薬用語集
有害事象とは，治験薬の初回投与後から最終投与後 105 日以内に発現した事象であると定義した。
相互参照：ISS（2018 年 5 月） Table 2.2　2.11.1

表 2.5.5-17. 2 名以上で発現した重篤な有害事象：リサンキズマブ併合解析集団（M16-004［1311.38］試験：投与 52 週時まで）

器官別大分類 MedDRA 21.0 基本語	リサンキズマブ 150 mg (N=1672) n (%)
心臓障害	
急性心筋梗塞	3 (0.2)
不安定狭心症	2 (0.1)
心房細動	2 (0.1)
うっ血性心不全	3 (0.2)
冠動脈疾患	4 (0.2)
心筋梗塞	2 (0.1)
感染症および寄生虫症	
蜂巣炎	5 (0.3)
帯状疱疹	2 (0.1)
骨髄炎	2 (0.1)
肺炎	3 (0.2)
敗血症	5 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	
転倒	2 (0.1)
代謝および栄養障害	
脱水	2 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	
関節痛	2 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	
基底細胞癌	7 (0.4)
前立腺癌	2 (0.1)
皮膚有棘細胞癌	4 (0.2)
神経系障害	
片麻痺	2 (0.1)
妊娠、産褥および周産期の状態	
自然流産	2 (0.1)
精神障害	
うつ病	2 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
呼吸不全	2 (0.1)
外科および内科処置	

器官別大分類 MedDRA 21.0 基本語	リサンキズマブ 150 mg (N=1672) n (%)
人工流産	2 (0.1)
血管障害	
高血圧	2 (0.1)

MedDRA＝国際医薬用語集
有害事象とは，治験薬の初回投与後から最終投与後 105 日以内に発現した事象であると定義した。
相互参照：ISS（2018 年 9 月） Table 2.2　2.11.1

2.5.5.5.3.1.3　第 II/III 相比較試験：M16-004（1311.38）試験

M16-004（1311.38）試験パート A の重篤な有害事象の発現率は，リサンキズマブ 75 mg 群で 3.4%，同 150 mg 群で 3.6%，プラセボ群で 1.7%であった。重篤な有害事象は，リサンキズマブ 75 mg 群で乾癬及び低血圧（各 1.7%），同 150 mg 群で急性心筋梗塞及び乾癬性紅皮症（各 1.8%），プラセボ群で細菌性肺炎（1.7%）であった。パート B（投与 28 週時まで）では，いずれの投与群でも重篤な有害事象の発現はなかった。パート B（投与 52 週時まで）の重篤な有害事象の発現率は，リサンキズマブ 75 mg/同 75 mg 群で 1.8%，リサンキズマブ 150 mg/同 150 mg 群で 1.9%，プラセボ/リサンキズマブ 75 mg 群で 7.4%，プラセボ/リサンキズマブ 150 mg 群で 0%であった。重篤な有害事象は，リサンキズマブ 75 mg/同 75 mg 群で皮膚嚢腫（1.8%），リサンキズマブ 150 mg/同 150 mg 群で直腸ポリープ（1.9%），プラセボ/リサンキズマブ 75 mg 群で直腸癌及び意識消失（各 3.7%），プラセボ/リサンキズマブ 150 mg 群ではなかった。

重篤な有害事象の一覧表を表 2.5.5-18 に示す。

表 2.5.5-18. 重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M16-004（1311.38）試験

被験者番号	日本人/非日本人	投与群	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置	転帰
3800707	日本人	PBO/RZB_150	女性	3[redacted]	111	134	細菌性肺炎	Grade 2	関連あり	変更なし	回復
3803503	日本人	RZB_75/RZB_75	男性	6[redacted]	1	102	低血圧	Grade 2	関連あり	変更なし	回復
3803502	日本人	RZB_150/RZB_150	男性	7[redacted]	79	継続中	急性心筋梗塞	Grade 3	関連あり	変更なし	未回復
3804001[b]	日本人	RZB_150	男性	6[redacted]	11	106	乾癬性紅皮症	Grade 3	関連なし	投与中止	回復
3802201[b]	日本人	RZB_75	男性	3[redacted]	4	18	乾癬	Grade 3	関連なし	投与中止	回復
3801506	日本人	RZB_75/RZB_75	男性	5[redacted]	280	348	皮膚嚢腫	Grade 3	関連なし	変更なし	回復
3801206	日本人	RZB_150/RZB_150	男性	5[redacted]	310	337	直腸ポリープ	Grade 2	関連あり	変更なし	回復
3801602	日本人	PBO/RZB_75	男性	6[redacted]	378	継続中	直腸癌	Grade 4	関連あり	変更なし	未回復
3803206	日本人	PBO/RZB_75	女性	5[redacted]	328	328	意識消失	Grade 2	関連なし	変更なし	回復

M16-004（1311.38）試験中間 CSR：MedDRA version 20.1，M16-004（1311.38）試験最終 CSR：MedDRA version 21.0

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

PBO/RZB_150 = パート A でプラセボにランダム化され，投与を受け，パート B でリサンキズマブ 150 mg の投与を受けた被験者

RZB_75/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，パート B でリサンキズマブ 75 mg の継続投与を受けた被験者

RZB_150/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，パート B でリサンキズマブ 150 mg の継続投与を受けた被験者

a. 治験薬投与開始からの日数

b. 治験薬の投与を中止した被験者

相互参照：M16-004（1311.38）試験中間 CSR Table 14.3__2.5.2，M16-004（1311.38）試験最終 CSR Table 14.3__2.5.2

2.5.5.5.3.2 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象とした臨床試験：M15-988（1311.39）試験

膿疱性乾癬

投与 28 週時まで

膿疱性乾癬の被験者での投与 28 週時までの重篤な有害事象の発現率は，リサンキズマブ 75 mg 群では発現せず，同 150 mg 群で 50.0%であった。重篤な有害事象は，アルコール性肝疾患及び胃癌（各 25.0% ［各 1 名］）であった。

投与 52 週時まで

膿疱性乾癬の被験者での投与 52 週時までの重篤な有害事象の発現率は，リサンキズマブ 75 mg 群では発現せず，同 150 mg 群で 50.0%であった。重篤な有害事象は，アルコール性肝疾患及び胃癌（各 25.0% ［各 1 名］）であった。

乾癬性紅皮症

投与 28 週時まで

乾癬性紅皮症の被験者では，投与 28 週時まで，重篤な有害事象はリサンキズマブ 75 mg 群，同 150 mg 群のいずれでも発現しなかった。

投与 52 週時まで

乾癬性紅皮症の被験者での投与 52 週時までの重篤な有害事象の発現率は，リサンキズマブ 75 mg 群で 20.0%，同 150 mg 群で 25.0%であった。重篤な有害事象は，リサンキズマブ 75 mg 群で副腎機能不全及び尿路感染（各 20.0% ［各 1 名］），リサンキズマブ 150 mg 群で尿路結石（25.0% ［1 名］）であった。

重篤な有害事象の一覧表を表 2.5.5-19 に示す。

表 2.5.5-19. 重篤な有害事象の一覧表（安全性解析対象集団）：M15-988（1311.39）試験

被験者番号	日本人/非日本人	投与群	性別	年齢	発現日[a]	消失日[a]	有害事象基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置	転帰
膿疱性乾癬											
1403[b]	日本人	150 mg	男性	8[redacted]	113	継続中	胃癌	Grade 3	関連なし	投与中止	未回復
1602	日本人	150 mg	男性	5[redacted]	183	継続中	アルコール性肝疾患	Grade 3	関連なし	変更なし	未回復
乾癬性紅皮症											
1101	日本人	150 mg	男性	3[redacted]	384	433	尿路結石	Grade 2	関連なし	変更なし	回復
2001	日本人	75 mg	男性	8[redacted]	296	306	尿路感染	Grade 3	関連なし	変更なし	回復
					307	311	副腎機能不全	Grade 2	関連なし	変更なし	回復

MedDRA version 20.0
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
a. 治験薬投与開始からの日数
b. 治験薬の投与を中止した被験者
相互参照：M15-988（1311.39）試験中間（28 週）CSR Table 14.3 2.2，M15-988（1311.39）試験中間（52 週）CSR Table 14.3 2.2

2.5.5.5.4 特に注目すべき有害事象

2.5.5.5.4.1 尋常性乾癬患者を対象とした臨床試験

7 種類の特に注目すべき有害事象（「感染症」，「注射部位反応」，「肝関連事象」，「悪性腫瘍」，「過敏症関連事象」，「判定された心血管系評価項目」，「うつ病，自殺念慮及び行動」）について，併合解析対象集団で評価した。

2.5.5.5.4.1.1 感染症

プラセボ対照併合解析集団並びにリサンキズマブ併合解析集団（M16-004［1311.38］試験：投与 28 週時まで及び投与 52 週時まで）について，感染症のカテゴリー別集計表をそれぞれ表 2.5.5-20 並びに表 2.5.5-21 及び表 2.5.5-22 に示す。

プラセボ対照併合解析集団のリサンキズマブ 150 mg 群での「重篤な感染症」の発現率は 0.4%であった。他の感染症のカテゴリーの発現率は，「真菌感染」及び「帯状疱疹」が，それぞれ，

1.7%及び 0.1%未満であり，「結核」及び「日和見感染」は発現しなかった。すべての感染症のカテゴリーで，リサンキズマブ 150 mg 群及びプラセボ群に発現率の大きな差はなかった。

リサンキズマブ併合解析集団のリサンキズマブ 150 mg 群での申請時（M16-004［1311.38］試験：投与 28 週時まで）の「重篤な感染症」の発現率は 1.3%であった。最も発現率が高い感染症のカテゴリーは「真菌感染」（3.6%）であった。

リサンキズマブ併合解析集団のリサンキズマブ 150 mg 群での更新時（M16-004［1311.38］試験：投与 52 週時まで）の「重篤な感染症」の発現率は 1.3%であった。最も発現率が高い感染症のカテゴリーは「真菌感染」（3.8%）であった。

表 2.5.5-20.　特に注目すべき有害事象（感染症）：プラセボ対照併合解析集団

カテゴリー	プラセボ群 (N = 358) n (%)	リサンキズマブ 150 mg 群 (N = 1060) n (%)
重篤な感染症	2 (0.6)	4 (0.4)
結核	1 (0.3)	0
真菌感染	5 (1.4)	18 (1.7)
日和見感染	0	0
帯状疱疹	1 (0.3)	1 (<0.1)

相互参照：ISS（2018 年 5 月） Table 2.2　1.11.1.2

表 2.5.5-21.　特に注目すべき有害事象（感染症）：リサンキズマブ併合解析集団（M16-004［1311.38］試験：投与 28 週時まで）

カテゴリー	リサンキズマブ 150 mg 群 (N = 1672) n (%)
重篤な感染症	22 (1.3)
結核	6 (0.4)
真菌感染	60 (3.6)
日和見感染	6 (0.4)
帯状疱疹	7 (0.4)

相互参照：ISS（2018 年 5 月） Table 2.2　2.15.1

表 2.5.5-22. 特に注目すべき有害事象（感染症）：リサンキズマブ併合解析集団（M16-004［1311.38］試験：投与 52 週時まで）

カテゴリー	リサンキズマブ 150 mg 群合計 (N = 1672) n (%)
重篤な感染症	22 (1.3)
結核	6 (0.4)
真菌感染	63 (3.8)
日和見感染	6 (0.4)
帯状疱疹	7 (0.4)

相互参照：ISS（2018 年 9 月） Table 2.2　2.15.1

2.5.5.5.4.1.2 注射部位反応

注射部位反応の評価として，company MedDRA queries（以下「CMQ」）を用い有害事象を検索し，さらに注射部位反応に及ぼす抗薬物抗体の影響について評価した。また，局所忍容性に関する症例報告書を用いた評価も実施した。

プラセボ対照併合解析集団で，CMQ を用いた注射部位反応は，リサンキズマブ 150 mg 群で 1.2%，プラセボ群で 0.8%に認められた（表 2.7.4-66 参照）。また，CMQ を用いた注射部位反応は，リサンキズマブ 150 mg 群の抗薬物抗体が陽性であった被験者（195 名）及び陰性であった被験者（860 名）のうち，それぞれ 2.1%及び 1.0%に認められた。プラセボ群では，抗薬物抗体が陽性であった被験者（10 名）及び陰性であった被験者（347 名）のうち，それぞれ 0%及び 0.9%に認められた。局所忍容性に関する症例報告書を用いた評価では，リサンキズマブ 150 mg 群及びプラセボ群の間にはっきりとした差は認められなかった。

リサンキズマブ併合解析集団のリサンキズマブ 150 mg 群での申請時（M16-004［1311.38］試験：投与 28 週時まで）の CMQ を用いた注射部位反応は 3.6%に認められた（表 2.7.4-67 参照）。また，CMQ を用いた注射部位反応は，リサンキズマブ 150 mg 群の抗薬物抗体が陽性であった被験者（397 名）及び陰性であった被験者（1275 名）のうち，それぞれ 4.5%及び 3.3%に認められた。忍容性に関する症例報告書を用いた評価では，リサンキズマブ 150 mg 群で，発赤（1.8%），その他の注射部位反応（1.4%）が認められた。

リサンキズマブ併合解析集団のリサンキズマブ 150 mg 群での更新時（M16-004［1311.38］試験：投与 52 週時まで）の CMQ を用いた注射部位反応は 3.6%に認められた（表 2.7.4-68 参照）。また，CMQ を用いた注射部位反応は，リサンキズマブ 150 mg 群の抗薬物抗体が陽性であった被験者（398 名）及び陰性であった被験者（1274 名）のうち，それぞれ 4.5%及び 3.3%に認められた。忍容性に関する症例報告書を用いた評価では，リサンキズマブ 150 mg 群で，発赤（1.8%），その他の注射部位反応（1.4%）が認められた。

2.5.5.5.4.1.3 肝関連事象

プラセボ対照併合解析集団で，肝関連事象は，リサンキズマブ 150 mg 群で 1.5%，プラセボ群で 1.7%に認められた（表 2.7.4-69 参照）。リサンキズマブ 150 mg 群で発現した重篤な肝関連事象は，薬物性肝障害（0.1%未満）であった。

リサンキズマブ併合解析集団のリサンキズマブ 150 mg 群での申請時（M16-004［1311.38］試験：投与 28 週時まで）の肝関連事象の発現率は，3.8%であった（表 2.7.4-70 参照）。リサンキズマブ 150 mg 群で発現した重篤な肝関連事象は，薬物性肝障害及び肝損傷（各 0.1%未満）であった。

リサンキズマブ併合解析集団のリサンキズマブ 150 mg 群での更新時（M16-004［1311.38］試験：投与 52 週時まで）の肝関連事象の発現率は，4.0%であった（表 2.7.4-71 参照）。リサンキズマブ 150 mg 群で発現した重篤な肝関連事象は，薬物性肝障害，肝腫瘤及び肝損傷（各 0.1%未満）であった。

2.5.5.5.4.1.4 悪性腫瘍

プラセボ対照併合解析集団並びにリサンキズマブ併合解析集団（M16-004［1311.38］試験：投与 28 週時まで及び投与 52 週時まで）について，悪性腫瘍のカテゴリー別集計表を，それぞれ表 2.5.5-23 並びに表 2.5.5-24 及び表 2.5.5-25 に示す。

プラセボ対照併合解析集団のリサンキズマブ 150 mg 群で最も発現率が高い悪性腫瘍は，カテゴリー別で，「悪性腫瘍（未診断）」（0.6%）であった。基本語別で 2 名以上に認められた悪性腫瘍は，皮膚有棘細胞癌（0.2%）であった。

リサンキズマブ併合解析集団のリサンキズマブ 150 mg 群で申請時（M16-004［1311.38］試験：投与 28 週時まで）に 1%以上に認められた悪性腫瘍は，カテゴリー別で，「悪性腫瘍（未診断）」（1.7%）及び「悪性腫瘍」（1.3%）であった。基本語別で 4 名以上に認められた悪性腫瘍は，基底細胞癌（0.5%），皮膚有棘細胞癌（0.2%）であった。

リサンキズマブ併合解析集団のリサンキズマブ 150 mg 群で更新時（M16-004［1311.38］試験：投与 52 週時まで）に 1%以上に認められた悪性腫瘍は，カテゴリー別で，「悪性腫瘍（未診断）」及び「悪性腫瘍」（各 1.1%）であった。基本語別で 4 名以上に認められた悪性腫瘍は，基底細胞癌（0.4%），皮膚有棘細胞癌（0.2%）であった。

表 2.5.5-23. 特に注目すべき有害事象（悪性腫瘍）：プラセボ対照併合解析集団

カテゴリー	プラセボ群 (N = 358) n (%)	リサンキズマブ 150 mg 群 (N = 1060) n (%)
悪性腫瘍（未診断）	1 (0.3)	6 (0.6)
悪性腫瘍	1 (0.3)	5 (0.5)
非黒色腫皮膚癌	1 (0.3)	3 (0.3)
非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍	0	2 (0.2)

相互参照：ISS（2018 年 5 月） Table 2.2 1.12.1.2

表 2.5.5-24. 特に注目すべき有害事象（悪性腫瘍）：リサンキズマブ併合解析集団（M16-004［1311.38］試験：投与 28 週時まで）

カテゴリー	リサンキズマブ 150 mg 群 (N = 1672) n (%)
悪性腫瘍（未診断）	28 (1.7)
悪性腫瘍	21 (1.3)
非黒色腫皮膚癌	12 (0.7)
非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍	9 (0.5)

相互参照：ISS（2018 年 5 月） Table 2.2 2.16.1

表 2.5.5-25. 特に注目すべき有害事象（悪性腫瘍）：リサンキズマブ併合解析集団（M16-004［1311.38］試験：投与 52 週時まで）

カテゴリー	リサンキズマブ 150 mg 群合計 (N = 1672) n (%)
悪性腫瘍（未診断）	27 (1.6)
悪性腫瘍	21 (1.3)
非黒色腫皮膚癌	12 (0.7)
非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍	9 (0.5)

相互参照：ISS（2018 年 9 月） Table 2.2 2.16.1

2.5.5.5.4.1.5 過敏症関連事象

プラセボ対照併合解析集団で，過敏症関連事象のカテゴリーのうち「過敏症」がリサンキズマブ 150 mg 群で 2.7%，プラセボ群で 2.5%に認められた（表 2.7.4-75 参照）。重篤な過敏症関連事象は両群で認められなかった。

リサンキズマブ併合解析集団のリサンキズマブ 150 mg 群では，申請時（M16-004［1311.38］試験：投与 28 週時まで）に，過敏症関連事象のカテゴリーのうち「過敏症」が 6.9%に認められた（表 2.7.4-76 参照）。重篤な過敏症関連事象は認められなかった。

リサンキズマブ併合解析集団のリサンキズマブ 150 mg 群では，更新時（M16-004［1311.38］試験：投与 52 週時まで）に，過敏症関連事象のカテゴリーのうち「過敏症」が 7.1%に認められた（表 2.7.4-77 参照）。重篤な過敏症関連事象は認められなかった。

2.5.5.5.4.1.6 判定された心血管系評価項目

プラセボ対照併合解析集団並びにリサンキズマブ併合解析集団（M16-004［1311.38］試験：投与 28 週時まで及び投与 52 週時まで）について，判定された心血管系評価項目のカテゴリー別集計表をそれぞれ表 2.5.5-26 並びに表 2.5.5-27 及び表 2.5.5-28 に示す。

プラセボ対照併合解析集団のリサンキズマブ 150 mg 群で，2 名以上で発現した判定された心血管系評価項目は，「広義の主要心血管系事象」（0.2%）であった。

リサンキズマブ併合解析集団のリサンキズマブ 150 mg 群では，申請時（M16-004［1311.38］試験：投与 28 週時まで）に，発現率が高かった判定された心血管系評価項目は，「その他の心血管系事象」（0.7%）及び「広義の主要心血管系事象」（0.7%）であった。

リサンキズマブ併合解析集団のリサンキズマブ 150 mg 群では，更新時（M16-004［1311.38］試験：投与 52 週時まで）に，発現率が高かったと判定された心血管系評価項目は，「その他の心血管系事象」（0.8%）及び「広義の主要心血管系事象」（0.7%）であった。

表 2.5.5-26. 特に注目すべき有害事象（判定された心血管系評価項目）：プラセボ対照併合解析集団

カテゴリー サブカテゴリー	プラセボ群 (N = 358) n (%)	リサンキズマブ 150 mg 群 (N = 1060) n (%)
心血管系事象	1 (0.3)	1 (<0.1)
死亡に至らない心筋梗塞	0	1 (<0.1)
死亡に至らない脳卒中	1 (0.3)	0
広義の主要心血管系事象	1 (0.3)	2 (0.2)
死亡に至らない心筋梗塞	0	1 (<0.1)
死亡に至らない脳卒中	1 (0.3)	0
不安定狭心症による入院	0	1 (<0.1)
その他の心血管系事象	3 (0.8)	1 (<0.1)
血栓性事象	2 (0.6)	1 (<0.1)
不整脈	1 (0.3)	0

相互参照：ISS（2018 年 5 月） Table 2.2 1.10.1.2

表 2.5.5-27. 特に注目すべき有害事象（判定された心血管系評価項目）：リサンキズマブ併合解析集団（M16-004［1311.38］試験：投与 28 週時まで）

カテゴリー サブカテゴリー	リサンキズマブ 150 mg 群 (N = 1672) n (%)
主要心血管系事象	7 (0.4)
心血管系死亡	3 (0.2)
死亡に至らない心筋梗塞	4 (0.2)
死亡に至らない脳卒中	1 (<0.1)
広義の主要心血管系事象	11 (0.7)
心血管系死亡	3 (0.2)
死亡に至らない心筋梗塞	4 (0.2)
死亡に至らない脳卒中	1 (<0.1)
不安定狭心症による入院	2 (0.1)
冠動脈血行再建手順	3 (0.2)
その他の心血管系事象	12 (0.7)
血栓性事象	1 (<0.1)
不整脈	7 (0.4)
うっ血性心不全	5 (0.3)

相互参照：ISS（2018 年 5 月） Table 2.2 2.14.1

表 2.5.5-28. 特に注目すべき有害事象（判定された心血管系評価項目）：リサンキズマブ併合解析集団（M16-004［1311.38］試験：投与 52 週時まで）

カテゴリー サブカテゴリー	リサンキズマブ 150 mg 群合計 (N = 1672) n (%)
主要心血管系事象	7 (0.4)
心血管系死亡	3 (0.2)
死亡に至らない心筋梗塞	4 (0.2)
死亡に至らない脳卒中	1 (<0.1)
広義の主要心血管系事象	11 (0.7)
心血管系死亡	3 (0.2)
死亡に至らない心筋梗塞	4 (0.2)
死亡に至らない脳卒中	1 (<0.1)
不安定狭心症による入院	2 (0.1)
冠動脈血行再建手順	3 (0.2)
その他の心血管系事象	13 (0.8)
血栓性事象	1 (<0.1)
不整脈	8 (0.5)
うっ血性心不全	5 (0.3)

相互参照：ISS（2018 年 9 月） Table 2.2 2.14.1

2.5.5.5.4.1.7 うつ病，自殺念慮及び行動

プラセボ対照併合解析集団で，リサンキズマブ 150 mg 群及びプラセボ群で 2 名以上に発現したうつ病，自殺念慮及び行動のカテゴリーは，「うつ病」（リサンキズマブ 150 mg 群で 0.3%，プラセボ群で 0.6%）であった（表 2.7.4-81 参照）。うつ病，自殺念慮及び行動のうちいずれかの投与群で認められた重篤な有害事象は，リサンキズマブ 150 mg 群合計ではみられず，プラセボ群合計で自殺念慮（0.3%）であった。

リサンキズマブ併合解析集団では，申請時（M16-004［1311.38］試験：投与 28 週時まで）に，リサンキズマブ 150 mg 群の 1%以上に発現したうつ病，自殺念慮及び行動のカテゴリーは，「うつ病」（1.2%）であった（表 2.7.4-82 参照）。うつ病，自殺念慮及び行動のうちリサンキズマブ 150 mg 群で 2 名以上に認められた重篤な有害事象は，うつ病（0.1%）であった。

リサンキズマブ併合解析集団では，更新時（M16-004［1311.38］試験：投与 52 週時まで）に，リサンキズマブ 150 mg 群の 1%以上に発現したうつ病，自殺念慮及び行動のカテゴリーは，「うつ病」（1.2%）であった（表 2.7.4-83 参照）。うつ病，自殺念慮及び行動のうちリサンキズマブ 150 mg 群で 2 名以上に認められた重篤な有害事象は，うつ病（0.1%）であった。

2.5.5.5.4.2 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象とした臨床試験：M15-988（1311.39）試験

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を対象とした試験では，特に注目すべき有害事象として薬物性肝障害について検討した（表 2.7.4-84［投与 28 週時まで］及び表 2.7.4-85［投与 52 週時まで］参照）。

膿疱性乾癬の被験者での薬物性肝障害の発現率は，投与 28 週時まででは，リサンキズマブ 75 mg 群で 50.0%，同 150 mg 群で 25.0%であった。発現した薬物性肝障害はいずれも重篤ではなかった。投与 52 週時まででは，リサンキズマブ 75 mg 群で 50.0%，同 150 mg 群で 25.0%であった。発現した薬物性肝障害はいずれも重篤ではなかった。

乾癬性紅皮症の被験者での薬物性肝障害の発現率は，投与 28 週時まででは，リサンキズマブ 75 mg 群では認められず，同 150 mg 群で 25.0%であった。発現した薬物性肝障害はいずれも重篤ではなかった。投与 52 週時まででは，リサンキズマブ 75 mg 群では認められず，同 150 mg 群で 25.0%であった。発現した薬物性肝障害はいずれも重篤ではなかった。

2.5.5.6 臨床検査及び他の安全性評価項目

2.5.5.6.1 尋常性乾癬患者を対象とした臨床試験

プラセボ対照併合解析集団並びにリサンキズマブ併合解析集団（M16-004［1311.38］試験：投与 28 週時まで及び投与 52 週時まで）では，血液学的検査及び血液生化学検査のほとんどの検査項目で，ベースラインからの平均変化量に臨床的に意義のある変化は認められなかった。個々の被験者の変化（クロス表）では，リサンキズマブの投与を受けた被験者で，いずれの検査項目でも，ベースラインで Grade 0，1，2 から Grade 3 以上に変化した被験者は少なく，臨床的に意義のある変化とは考えられなかった。また，リサンキズマブの投与を受けた被験者で，臨床的に重要な異常（Grade 3 又は 4）が認められた被験者は少なかった。

両併合解析集団のリサンキズマブの投与を受けた被験者で，各バイタルサインの平均変化量は大きくなく，臨床的に重大な変化は認められなかった。また，心電図パラメータの平均変化量に臨床的に重大な変化は認められなかった。

2.5.5.6.2 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象とした臨床試験：M15-988（1311.39）試験

M15-988（1311.39）試験（投与 28 週時まで及び投与 52 週時まで）では，血液学的検査及び血液生化学検査のほとんどの検査項目で，ベースラインからの平均変化量に臨床的に意義のある変化は認められず，個々の被験者の変化（クロス表）でも，ベースラインで Grade 0，1，2 から Grade 3 以上に変化した被験者は少なく，臨床的に意義のある変化とは考えられなかった。臨床的に重要な異常（Grade 3 又は 4）が認められた被験者も少なかった。また，各バイタルサインの平均変化量は大きくなく，臨床的に重大な変化は認められなかった。

2.5.5.7 部分集団での安全性

M16-004（1311.38）試験では，体重（90 kg 以下，90 kg 超）別，体重（中央値以下，中央値超）別，関節症性乾癬の有無別の部分集団解析を実施した。パート A 及びパート B（投与 28 週時まで）では，各部分集団の被験者数は少なかったものの，各部分集団間で有害事象の発現率に大きな違いはなかった。パート B（投与 52 週時まで）では，体重（90 kg 以下，90 kg 超）別及び体重（中央値以下，中央値超）別の部分集団解析で，各部分集団数が少なかったため評価が困難であるが，いずれの部分集団でもプラセボ/リサンキズマブ 150 mg 群で有害事象の発現率が高い傾向が認められた。また，関節症性乾癬の有無別の部分集団解析で関節症性乾癬ありの部分集団では部分集団数が少なかったため評価が困難であるが，関節症性乾癬なしの部分集団ではプラセボ/リサンキズマブ 150 mg 群で有害事象の発現率が高い傾向が認められた（2.7.4.5.2.1.1 項参照）。

M16-008（1311.3）試験及び M15-992（1311.4）試験では，体重（100 kg 以下，100 kg 超）別，腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬の使用歴の有無別の部分集団解析を実施した。各部分集団の被験者数は少なかったものの，各部分集団間で有害事象の発現率に大きな違いはなかった（2.7.4.5.2.1.2 項及び 2.7.4.5.3 項参照）。

2.5.5.8 日本人を含む国際共同試験での日本人及び日本人以外の被験者の安全性の比較

日本人を含む国際共同試験である M16-008（1311.3）試験及び M15-992（1311.4）試験について，日本人部分集団及び日本人以外の部分集団でのリサンキズマブの安全性を比較した（詳細は 2.7.4.5.1.3 項及び 2.7.4.5.1.4 項参照）。

2.5.5.8.1 M16-008（1311.3）試験

M16-008（1311.3）試験パート A のリサンキズマブ群及びプラセボ群での有害事象の概要を表 2.5.5-29 に示す。

有害事象の発現率は，日本人部分集団では，リサンキズマブ群で 64.5%及びプラセボ群で 77.8%，日本人以外の部分集団では，それぞれ 48.0%及び 48.4%であった。因果関係が否定できない有害事象の発現率，Grade 3 以上の有害事象の発現率，重篤な有害事象の発現率，中止に至った有害事象の発現率は，日本人部分集団の及び日本人以外の部分集団の各リサンキズマブ群で大きな差はなかった。

日本人部分集団のリサンキズマブ群で発現率の高かった有害事象（発現率 5%以上）は，ウイルス性上気道感染（16.1%），湿疹（12.9%），節足動物咬傷（9.7%），並びに末梢性浮腫，肝機能異常及び胃腸炎（各 6.5%）であった。日本人以外の部分集団のリサンキズマブ群で発現率が高かった有害事象（発現率 5%以上）は，上気道感染（6.2%）及びウイルス性上気道感染（5.5%）であった（表 2.7.4.7-29［日本人部分集団］及び表 2.7.4.7-30［日本人以外の部分集団］参照）。

表 2.5.5-29. 有害事象の概要（日本人及び日本人以外の部分集団）（パート A）（安全性解析対象集団，RZB 群及び PBO 群）：M16-008（1311.3）試験

	日本人		日本人以外		合計	
	PBO (N=9) n (%)	RZB (N=31) n (%)	PBO (N=93) n (%)	RZB (N=273) n (%)	PBO (N=102) n (%)	RZB (N=304) n (%)
発現被験者数：						
有害事象	7 (77.8)	20 (64.5)	45 (48.4)	131 (48.0)	52 (51.0)	151 (49.7)
重篤な有害事象	0	0	3 (3.2)	7 (2.6)	3 (2.9)	7 (2.3)
治験薬投与中止に至った有害事象	1 (11.1)	1 (3.2)	3 (3.2)	1 (0.4)	4 (3.9)	2 (0.7)
高度の有害事象	0	1 (3.2)	5 (5.4)	5 (1.8)	5 (4.9)	6 (2.0)
因果関係が否定できない有害事象	3 (33.3)	4 (12.9)	11 (11.8)	32 (11.7)	14 (13.7)	36 (11.8)
因果関係が否定できない重篤な有害事象	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
死亡#	0	0	0	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：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，リウマチ共通毒性基準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：M16-008（1311.3）試験 JSAR Table 14.3 1.1.1.1, Table 14.3 1.1.1.1.1, Table 14.3 1.1.1.1.2

M16-008（1311.3）試験でパート A 及びパート B を通じてリサンキズマブの投与を受けた被験者での有害事象の概要を表 2.5.5-30 に示す。

パート A 及びパート B を通じてリサンキズマブの投与を受けた被験者での有害事象の発現率は，日本人部分集団が 87.1%及び日本人以外の部分集団が 71.1%であり，日本人部分集団で高かった。因果関係が否定できない有害事象の発現率も日本人部分集団で高かった（それぞれ，32.3%及び 18.3%）ものの，高度（Grade 3 以上）の有害事象の発現率，重篤な有害事象の発現率，中止に至った有害事象の発現率は，日本人部分集団及び日本人以外の部分集団で大きな差はなかった。

日本人部分集団で発現率の高かった有害事象（発現率 5%以上）は，ウイルス性上気道感染が（32.3%），湿疹（16.1%），足部白癬（12.9%），節足動物咬傷及び挫傷（各 9.7%），並びに齲歯，末梢性浮腫，肝機能異常，毛包炎，胃腸炎，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，関節痛，尿管結石症及び接触皮膚炎（各 6.5%）であった。日本人以外の部分集団で発現率の高かった有害事象（発現率 5%以上）は，ウイルス性上気道感染（14.3%），上気道感染（13.6%）及び

頭痛（5.1%）であった（表 2.7.4.7-31［日本人部分集団］及び表 2.7.4.7-32［日本人以外の部分集団］参照）。

有害事象の発現状況から，全体として，本試験の日本人部分集団及び日本人以外の部分集団の間で安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった。

表 2.5.5-30. 有害事象の概要（日本人及び日本人以外の部分集団）（パート A 及び B）（安全性解析対象集団，リサンキズマブ継続投与群）：M16-008（1311.3）試験

	日本人	日本人以外	合計
	RZB/RZB (N=31) n (%)	RZB/RZB (N=273) n (%)	RZB/RZB (N=304) n (%)
発現被験者数：			
有害事象	27 (87.1)	194 (71.1)	221 (72.7)
重篤な有害事象	1 (3.2)	22 (8.1)	23 (7.6)
治験薬投与中止に至った有害事象	1 (3.2)	1 (0.4)	2 (0.7)
高度の有害事象	2 (6.5)	17 (6.2)	19 (6.3)
因果関係が否定できない有害事象	10 (32.3)	50 (18.3)	60 (19.7)
因果関係が否定できない重篤な有害事象	0	2 (0.7)	2 (0.7)
死亡に至った有害事象	0	0	0
死亡#	0	0	0

注： 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
有害事象とは，治験薬の初回投与後から最終投与後 105 日以内に発現した事象であると定義した。高度の有害事象とは，リウマチ共通毒性基準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：M16-008（1311.3）試験 JSAR Table 14.3 1.1.1.3，Table 14.3 1.1.1.3.1，Table 14.3 1.1.1.3.2

2.5.5.8.2 M15-992（1311.4）試験

M15-992（1311.4）試験パート A1 の有害事象の概要を表 2.5.5-31 に示す。

有害事象の発現率は，日本人部分集団では，リサンキズマブ群で 41.7%及びプラセボ群で 50.0%であり，日本人以外の部分集団では，それぞれ 45.6%及び 48.0%であった。

因果関係が否定できない有害事象の発現率，高度の有害事象の発現率，重篤な有害事象の発現率，中止に至った有害事象の発現率は，日本人部分集団及び日本人以外の部分集団の各リサンキズマブ群で大きな差はなかった。

日本人部分集団のリサンキズマブ群で発現率の高かった有害事象（発現率 5%以上）は，ウイルス性上気道感染（25.0%），並びに上強膜炎，下痢，発熱，膀胱炎，副鼻腔炎及びそう痒症が（各 8.3%）であった。日本人以外の部分集団のリサンキズマブ群では，発現率の高かった有害

事象（発現率 5%以上）は認められなかった（表 2.7.4.7-35［日本人部分集団］及び表 2.7.4.7-36［日本人以外の部分集団］参照）。

表 2.5.5-31. 有害事象の概要（日本人及び日本人以外の部分集団）（パート A1）（パート A1 の安全性解析対象集団）：M15-992（1311.4）試験

	日本人		日本人以外		合計	
	PBO (N=2) n (%)	RZB (N=12) n (%)	PBO (N=98) n (%)	RZB (N=395) n (%)	PBO (N=100) n (%)	RZB (N=407) n (%)
発現被験者数：						
有害事象	1 (50.0)	5 (41.7)	47 (48.0)	180 (45.6)	48 (48.0)	185 (45.5)
重篤な有害事象	0	0	8 (8.2)	8 (2.0)	8 (8.0)	8 (2.0)
治験薬投与中止に至った有害事象	1 (50.0)	0	3 (3.1)	2 (0.5)	4 (4.0)	2 (0.5)
高度の有害事象	0	0	4 (4.1)	6 (1.5)	4 (4.0)	6 (1.5)
因果関係が否定できない有害事象	0	2 (16.7)	7 (7.1)	31 (7.8)	7 (7.0)	33 (8.1)
因果関係が否定できない重篤な有害事象	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
死亡#	0	0	0	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：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

有害事象とは，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と定義する。

高度の有害事象とは，リウマチ共通毒性基準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：M15-992（1311.4）試験 JSAR Table 14.3 1.1.1.1.1，Table 14.3 1.1.1.1.1.1，Table 14.3 1.1.1.1.1.2

M15-992（1311.4）試験でリサンキズマブの投与を受けたすべての被験者での有害事象の概要を表 2.5.5-32 に示す。

リサンキズマブの投与を受けたすべての被験者での有害事象の発現率は，日本人部分集団で 69.2%，日本人以外の部分集団で 77.6%であった。因果関係が否定できない有害事象の発現率，高度の有害事象の発現率，重篤な有害事象の発現率，中止に至った有害事象の発現率は，日本人部分集団及び日本人以外の部分集団で大きな差はなかった。

日本人部分集団で発現率の高かった有害事象（発現率 10%以上）はウイルス性上気道感染が（46.2%）であり，日本人以外の部分集団では，ウイルス性上気道感染（18.7%），上気道感染（10.9%）であった（表 2.7.4.7-37［日本人部分集団］及び表 2.7.4.7-38［日本人以外の部分集団］参照）。

有害事象の発現状況から，全体として，本試験の日本人部分集団及び日本人以外の部分集団の間で安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった。

表 2.5.5-32. 有害事象の概要（日本人及び日本人以外の部分集団）（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

	日本人	日本人以外	合計
	RZB (N=13) n (%)	RZB (N=487) n (%)	RZB (N=500) n (%)
発現被験者数：			
有害事象	9 (69.2)	378 (77.6)	387 (77.4)
重篤な有害事象	1 (7.7)	34 (7.0)	35 (7.0)
治験薬投与中止に至った有害事象	0	8 (1.6)	8 (1.6)
高度の有害事象	0	26 (5.3)	26 (5.2)
因果関係が否定できない有害事象	3 (23.1)	74 (15.2)	77 (15.4)
因果関係が否定できない重篤な有害事象	0	3 (0.6)	3 (0.6)
死亡に至った有害事象	0	2 (0.4)	2 (0.4)
死亡#	0	2 (0.4)	2 (0.4)

注：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
有害事象とは，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と定義する。
高度の有害事象とは，リウマチ共通毒性基準による有害事象評価で Grade 3 以上の有害事象と定義する。
非試験治療下で発現した死亡を含める。
相互参照：1311.4 試験 JSAR Table 14.3__1.1.1.1.8, Table 14.3__1.1.1.1.8.1, Table 14.3__1.1.1.1.8.2

2.5.5.9 安全性の結論

関節症性乾癬に罹患した患者を含む尋常性乾癬患者に対するリサンキズマブの投与は安全であり，忍容性は良好であった。膿疱性乾癬患者，乾癬性紅皮症患者に対するリサンキズマブの投与でも安全性に重大な問題はなかった。

2.5.5.10 参考文献

該当なし。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

乾癬は慢性の消耗性免疫疾患で顕著な炎症及び表皮肥厚を特徴とし，これによって皮膚に鱗屑を伴う厚い局面を形成する。乾癬は表在性の皮膚病変にとどまらず，患者の 30%は関節障害を合併しており，乾癬が，肥満，糖尿病，うつ病，メタボリックシンドローム（代謝症候群），及び心血管リスクと密接に相関しているとの認識も高まっている [1, 2]。米国，英国，フランス，ドイツなどの欧米諸国での成人の有病率は 0.7%から 5.2%であるのに比較して [3]，国内での乾癬の有病率は，海外と比較して低く，有病率 0.34%，患者数 43 万人との報告がある [4]。性別では男性患者が多く，男性の割合が 59.1%，67.6%などと報告されている [4, 5]。

乾癬の病型は主に，尋常性乾癬，滴状性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症に分類される [6]。日本人患者での病型の内訳は，尋常性乾癬 85.6%，滴状性乾癬 3.2%，関節症性乾癬 6.0%，膿疱性乾癬 2.3%，乾癬性紅皮症 1.5%と報告されている [5]。尋常性乾癬は最も頻度が高い病型で，皮疹が紅色丘疹から始まり次第に拡大し，典型的な患者では，境界明瞭で扁平に隆起した銀白色の鱗屑を伴った紅色局面となる。関節症性乾癬は脊椎関節炎に含まれる慢性の全身性炎症性疾患であり，関節炎及び乾癬の合併を特徴としている。関節症性乾癬では，皮膚，滑膜，腱，腱付着部及び骨に発現する様々な症状が複合的に発現し，体軸性関節炎（axial involvement），腱付着部炎，指趾炎，前部ぶどう膜炎などが合併する [7, 8]。膿疱性乾癬は，乾癬の重症型に位置づけられ，急激な発熱とともに全身の皮膚が潮紅し，無菌性膿疱が多発する原因不明の全身炎症性疾患である。乾癬性紅皮症は全身性の紅斑を特徴とする治療困難な重度の皮膚疾患であり，致死的となりうる。発赤と落屑が広範囲（皮膚病変面積の 3/4 超）に認められ，発熱，悪寒，又は倦怠感などの全身症状を伴う。

2.5.6.1.2 現行の治療

乾癬の治療としては，軽症から中等症の患者では，まず，外用療法が用いられる。より広範囲の皮膚病変がある場合には，光線療法や全身療法（経口剤又は生物学的製剤）が用いられる [9-11]。外用療法による治療は副腎皮質ステロイドや活性型ビタミン D_3 外用剤が用いられ，軽症から重症の患者まで用いられる。光線療法には，紫外線 B 照射（ナローバンド UVB など）や PUVA（ソラレン+紫外線 A 照射）が用いられる。光線療法は，外用療法に抵抗する難治部位に関する治療選択肢であるが，週 2～3 回の来院が必要であり，患者にとって，長期の治療継続には負担が大きい。全身療法のひとつである経口剤による治療には，国内でレチノイド内服薬であるエトレチナートと免疫抑制剤のシクロスポリンが使用される。最近，経口剤として尋常性乾癬，関節症性乾癬を対象にアプレミラストが承認された。関節症状にも効果があるとされるメトトレキサートは国内で承認されていない。生物学的製剤は，腫瘍壊死因子（以下「TNF」）α 阻害薬としてインフリキシマブ，アダリムマブ，エタネルセプトが海外で承認され，その後国内でインフリキシマブ，アダリムマブが承認された。その後国内外でインターロイキン（以下

「IL」）-12/23 の P40 サブユニットの阻害抗体であるウステキヌマブが承認された。生物学的製剤の登場により，より高い症状の改善が治療のターゲットになり，QOL 向上，投与の簡便さ，安全性などを含む高い患者満足度が求められるようになってきている[12]。より高い効果を持つとされる IL-17 阻害薬（セクキヌマブ，イクセキヌマブ，ブロダルマブ）が国内外で既に承認されているが，頻回な来院あるいは自己投与が必要で，患者の負担あるいは投与方法の指導，薬剤管理といった点で煩雑な面が少なくない。また，IL-17 阻害薬には，炎症性腸疾患や好中球減少症，自殺念慮（ブロダルマブ）という安全性上の問題もある。海外では，IL-23p19 サブユニット阻害薬であるグセルクマブも承認されている。

Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis や欧州リウマチ学会のガイドライン[13, 14]では，関節症性乾癬における関節症状に対して 非ステロイド性抗炎症薬や経口剤を使用しても難治性の患者には生物学的製剤の使用を推奨しており，TNFα 阻害薬が第 1 選択肢，異なる TNFα 阻害薬への変更や IL-12/23 阻害薬，IL-17 阻害薬などが第 2 選択肢とされているが，関節症状と皮膚症状の両方を改善することのできない患者も存在する。

乾癬治療に関して，生物学的製剤は有用であり，薬剤の選択肢は年々増加している。一方で，生物学的製剤の投与を中止しなければいけなかった理由として，効果不十分という理由が最も多い[15]。また，投与回数の多さに対してより少ない投与回数という投与の利便性の高さを望む患者も多いという報告[16]もある。乾癬治療に QOL の向上，高い有効性及び安全性，有効性の維持，投与の利便性を兼ね備え，患者満足度を向上させる新たな治療選択肢に対するニーズは依然として高いと考えられ，新たな生物学的製剤の開発が期待されている。

2.5.6.2 ベネフィット

尋常性乾癬被験者で，リサンキズマブ 150 mg は，プラセボ，アダリムマブ及びウステキヌマブと比較して皮膚病変の消失，乾癬症状の改善，生活の質に関して広範囲のベネフィットが示された。

国内第 II/III 相試験，国際共同第 III 相試験，海外第 III 相試験で，主要評価項目である投与 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，それぞれ，72.4%～75.3%及び 83.5%～92.7%と一貫して高く，プラセボ，ウステキヌマブ，アダリムマブに対して，有意に改善を認めた（2.5.4.4.1.1 項）。また投与 16 週時に皮膚症状の完全消失の指標である PASI 100 を達成した被験者の割合は，33%～51%で，プラセボ，ウステキヌマブ，アダリムマブに対して，有意に改善を認めた（2.5.4.4.1.2.1 項）。リサンキズマブ 75 mg も，投与 16 週時の PASI 90, PASI 100 で，プラセボに対して有意に改善を示したが，PASI 100 の達成率は，150 mg より低く，PASI 90，PASI 100 がプラセボに対して有意な改善を認める時期は，150 mg が 75 mg よりも早かった（2.5.4.4.1.2.1 項）。

このリサンキズマブの有効性は，年齢，性別，人種，喫煙歴，地域，ベースライン体容量指数［BMI］，ベースライン疾患重症度，関節症性乾癬合併の有無，乾癬に対する前治療（生物製剤及び／又は他の全身療法），生物製剤治療歴，抗薬物抗体の発現状況，中和抗体の出現状況を問わず，すべての部分集団で示された（2.5.4.4.1.6 項）。また，国際共同第 III 相比較試験で，

日本人部分集団と日本人以外の部分集団の比較でも大きな違いは認められなかった（2.5.4.4.1.8.1 項）。

国際共同第 III 相比較試験（M16-008［1311.3］）で，投与 52 週時の PASI 90 を達成した被験者の割合，sPGA スコアで「消失」又は「ほぼ消失」を示した被験者の割合，PASI 100 を達成した被験者の割合で，リサンキズマブ 150 mg 継続群は，それぞれ，81.9%，86.2%，56.3%であり，リサンキズマブ 150 mg はウステキヌマブに対して有意に高い改善を示した。特に，皮膚症状の完全消失の指標である PASI 100 では，半数以上の被験者が改善を示し，16 週時以降の継続的な投与により，追加的に臨床的ベネフィットが得られることが示唆された（2.5.4.4.1.2.3 項）。28 週で sPGA スコア「消失」又は「ほぼ消失」を達成し，リサンキズマブの投与を継続した被験者では，90%程度の被験者で効果が維持された。また，リサンキズマブを一度中止し，症状が再燃した被験者でも，再投与による有効性が示された（2.5.4.4.1.3 項）。

爪，掌蹠，頭部の乾癬症状の評価においても，リサンキズマブはプラセボに対して有意な改善を認め，ウステキヌマブ，アダリムマブとの比較でも同等以上の効果を示した。また，皮膚症状に関連する生活の質及び患者の報告する乾癬症状（疼痛，発赤，かゆみ［そう痒感］，及び灼熱感）においてもリサンキズマブは改善を認めた（2.5.4.4.1.2.4 項）。

他の生物学的製剤からリサンキズマブへの切替えにより，症状の改善が示された。アダリムマブで効果が不十分であった被験者からの切替え，ウステキヌマブを 52 週間投与した後にリサンキズマブを投与した被験者において，PASI 90，PASI 100 の改善が認められた（2.5.4.4.1.4 項）。

これらのベネフィットは，投与 0 週，4 週以降は，12 週ごとの 150 mg の皮下投与で認められる。12 週ごとの通院で有効性の高い治療が行えることは，患者，医療従事者双方にとって，通院，医療的な処置に関する負担の軽減につながり，生物学的製剤を含む既存の治療と比較して，メリットがあると考えられる。4 週間以内の間隔で投与される生物学的製剤では，自己投与により，通院の負担を軽減する選択肢もあるが，この場合も患者が自己投与を行うための教育，また患者自身による薬剤の適切な保管の手間，頻回の自己投与の煩わしさという問題が残り，自己投与ができない患者も存在する。一方，12 週間隔の投与は，自己投与が不要であり，利便性の高い治療法と考えられる。

関節症性乾癬被験者で，関節症性乾癬を合併しない尋常性乾癬と同様の皮膚症状の改善が認められた。すなわち，関節症性乾癬を合併する被験者と合併しない被験者で，PASI 90 及び sPGA スコアで「消失」又は「ほぼ消失」を認めた割合に違いは認められなかった（2.5.4.4.1.6 項）。また，関節症性乾癬を対象とする試験で，関節症状に関する評価である ACR20 において，プラセボと比較して改善が示された（2.5.4.4.2 項）。

膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症被験者で，皮膚症状の改善が認められた。すなわち，GPP 合計スコアに基づく，GPP 臨床効果（ベースラインからの全般的な改善評価が「わずかに改善」以上），EP 臨床効果（EP の臨床全般印象-全般改善度が「わずかに改善」以上），及び PASI 90 において，効果が示された（2.5.4.4.3 項）。

以上より，リサンキズマブは，高い有効性と利便性を兼ね備えたベネフィットを有する薬剤であると考えらえる。

2.5.6.3 リスク

尋常性乾癬被験者（関節症性乾癬合併被験者を含む）で，リサンキズマブの投与 16 週時の安全性をプラセボ対照併合解析集団及び国内第 II/III 相試験でプラセボと比較した。

プラセボ対照併合解析集団では，有害事象の発現率はリサンキズマブ 150 mg 群で 47.3%，プラセボ群で 49.7%であった。リサンキズマブ 150 mg 群で 1 名の死亡が報告されたが，非試験治療下での死亡であった。死亡に至った有害事象の発現はなかった。重篤な有害事象の発現率は，リサンキズマブ 150 mg 群で 2.2%，プラセボ群で 3.6%であった。治験薬投与中止に至った有害事象，因果関係が否定できない有害事象，高度（Grade 3 以上）の有害事象は，群間で発現率に大きな差はなかった。基本語別でリサンキズマブ 150 mg 群で最も発現率が高い有害事象は，ウイルス性上気道感染（4.8%）であり，次いで上気道感染（3.2%）であった。プラセボ群で最も発現率が高い有害事象は乾癬（6.7%）であり，次いでウイルス性上気道感染（3.6%）であった（2.5.5.5.1.1.1 項）。

M16-004（1311.38）試験の有害事象の発現率は，リサンキズマブ 75 mg 群で 50.0%，同 150 mg 群で 56.4%及びプラセボ群で 56.9%であった。死亡の報告はなく，重篤な有害事象の発現率，治験薬投与中止に至った有害事象，因果関係が否定できない有害事象，高度（Grade 3 以上）の有害事象は，群間で発現率に大きな差はなかった。基本語別で発現率の高かった有害事象（発現率 5%以上）は，リサンキズマブ 75 mg 群で上咽頭炎，糖尿病及び乾癬（各 5.2%），同 150 mg 群で上咽頭炎（18.2%），プラセボ群で乾癬（15.5%）及び上咽頭炎（13.8%）であった（2.5.5.5.1.1.3 項）。

以上より，リサンキズマブ 150 mg 及び 75 mg は，プラセボと比較して投与 16 週時の安全性プロファイルに，全体として差は認められなかった。

リサンキズマブの併合解析集団で，基本語別で発現率の高かった有害事象（発現率 5%以上）は，上咽頭炎（18.4%），上気道感染（11.2%）及び関節痛（5.4%）であった。発現率の高い因果関係が否定できない有害事象（2%以上）は，上咽頭炎（3.1%），上気道感染（2.8%）であった。また，発現時期別の有害事象の発現率の集計で，長期投与に伴う有害事象の発現率に変化は認められず，長期投与に伴って現れると思われる有害事象も認められなかった（2.5.5.5.1.1.2 項）。

リサンキズマブ併合解析集団で，注目すべき有害事象として感染症，注射部位反応，肝関連事象，悪性腫瘍，過敏症関連事象，判定された心血管系評価項目，うつ病，自殺念慮及び行動について，全体としてプラセボ群との差は認められず，リサンキズマブ併合解析集団でも，問題は認められなかった（2.5.5.5.4.1 項）。

国内第 II/III 相試験，国際共同第 III 相比較試験で，リサンキズマブを投与した被験者の部分集団間で，安全性プロファイルに体重，関節症性乾癬の有無，TNF 阻害薬の使用歴の有無に基づく相違はなかった（2.5.5.7 項）。また，日本人を含む国際共同第 III 相比較試験で，日本人部分

集団は，日本人以外の部分集団と比較し特に問題は認められなかった（2.5.5.8 項）。リサンキズマブに対する免疫原性反応は過敏症及び注射部位反応の発現率に影響しなかった（2.5.3.2 項）。

国際共同及び海外第 III 相比較試験で，リサンキズマブは，ウステキヌマブ，アダリムマブと比較し，有害事象の発現状況に大きな違いはなかった（2.5.5.5.1.1.4 項）。

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（2.5.5.5.1.2 項）。

以上より，リサンキズマブは中等症～重症の尋常性乾癬（関節症例乾癬合併を含む），膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症被験者において忍容性は良好であった。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

リサンキズマブは IL-23 p19 サブユニットに対する IgG1 モノクローナル抗体である。リサンキズマブは，推奨する用法・用量である，150 mg を 0 週及び 4 週に皮下投与し，以後は同量を 12 週間隔で皮下投与することで，乾癬の症状を改善しそれを維持することが，関節症性乾癬を含む尋常性乾癬を対象とする国内第 II/III 相試験，国際共同第 III 相試験，海外第 III 試験，膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を対象とした国内第 III 相試験で示された。一方，これらの試験において，プラセボ，ウステキヌマブ，アダリムマブと比較して，有害事象発現状況に大きな違いはなかった。また，注目すべき有害事象の発現状況を含む有害事象の発現状況から，重要で特定されたリスクは認められなかった。0 週，4 週，以降 12 週間隔で投与する利便性は乾癬患者にとって貴重なベネフィットとなり，長期コンプライアンスが改善されると予測される。以上より，実施された臨床試験より，リサンキズマブ 150 mg の 0 週，4 週，以降 12 週間隔の皮下投与は，ウステキヌマブやアダリムマブなどの既存の生物学的製剤と比較し，有効性で優れ，安全性で同等あるいはそれ以上のプロファイルを有し，投与の利便性も有しており，良好なリスク／ベネフィットプロファイルが得られたと考えられる。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。

2.5.6.5 補遺

該当なし

2.5.6.6 参考文献

1. Davidovici BB, Sattar N, Joerg PC, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. J Invest Dermatol. 2010;130:1785-96.
2. Bowes J, Barton A. The genetics of psoriatic arthritis: lessons from genome-wide association studies. Discov Med. 2010;10:177-83.

3. 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） http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/8/9789241565189-jpn.pdf
4. Kubota K, Kamijima Y, Sato T, et al. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database. BMJ Open. 2015;5:e006450.
5. Ito T, Takahashi H, Kawada A, et al. Epidemiological survey from 2009 to 2012 of psoriatic patients in Japanese Society for Psoriasis Research. J Dermatol. 2018;45:293-301.
6. 古江増隆，大槻マミ太郎．皮膚科臨床アセット 10 ここまでわかった乾癬の病態と治療．初版．東京：中山書店; 2012. p.80-112.
7. Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. Ann Rheum Dis. 2005;64(Suppl II):ii14-ii17.
8. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. N Engl J Med. 2017;376:957-70.
9. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR , et al. 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. J Am Acad Dermatol. 2008;58:826-50.
10. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris－Update 2015－Short version－EDF in cooperation with EADV and IPC. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29:2277-94.
11. 飯塚一．乾癬治療のピラミッド計画．日皮会誌. 2006;116:1285-93.
12. 鳥居秀嗣，中川秀己．生物学的製剤時代における乾癬患者の治療満足度調査．日皮会誌．2013;123:1935-44.
13. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016;68:1060-71.
14. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis. 2016;75:499-510.
15. Menter A, Papp KA, Gooderham M, et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30:1148-58.
16. Zhang M, Carter C, Olson WH, et al. Patient preference for dosing frequency based on prior biologic experience. J Drugs Dermatol. 2017;16:220-6.

2.5.7 参考文献

参考文献は，各セクションの末尾に記載した。