2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 1
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 原薬 4
2.7.1.1.2 製剤 4
2.7.1.1.3 リサンキズマブ皮下バイオアベイラビリティ 10
2.7.1.1.4 バイオアナリシスの方法 10
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 19
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 19
2.7.1.4 付録 19
2.7.1.5 参考文献 19

表一覧

表 2.7.1-1. 臨床試験で使用したリサンキズマブ製剤の組成と形態 6
表 2.7.1-2. 乾癬又は関節症性乾癬の臨床開発で評価したリサンキズマブの原薬，剤形，含量及び形態一覧表 7
表 2.7.1-3. バリデートされたバイオアナリシスの方法一覧 14
表 2.7.1-4. リサンキズマブ及び CYP プローブ基質検出用バイオアナリシス方法の要約 16
表 2.7.1-5. 抗薬物抗体（抗リサンキズマブ抗体）及びリサンキズマブ中和抗体検出用バイオアナリシス方法の要約 18

略語表

略語	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
HPC	high positive control	高濃度陽性対照
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	interleukin	インターロイキン
ISR	incurred samples reanalysis	-
IV	intravenous	静脈内
LC-MS/MS	liquid chromatography tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LPC	low positive control	低濃度陽性対照
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MCB	Master Cell Bank	マスターセルバンク
[redacted]	[redacted]	[redacted]
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
PC	positive control	陽性対照
PFS	prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
PSCP	plate specific cut-point	プレートに特有のカットポイント
SC	subcutaneous	皮下
Th17 type cell	T helper 17type cell	17 型ヘルパーT 細胞
[redacted]	[redacted]	[redacted]
USP	United States Pharmacopeia	米国薬局方
WCB	Working Cell Bank	ワーキングセルバンク
WFI	water for injection	注射用水

2.7.1.1 背景及び概観

リサンキズマブはヒト化免疫グロブリン（Ig）G1 モノクローナル抗体（mAb）であり，ヒトサイトカインインターロイキン 23（以下「IL-23」）の p19 サブユニットに高い親和性（≤29 pmol/L）で選択的に結合し，IL-23 受容体との相互作用を阻害する。リサンキズマブは IL-23 と p40 サブユニットを共有するヒト IL-12 に結合しない。

IL-23 は天然に存在するサイトカインであり，炎症及び免疫応答に関与する。IL-23 は 17 型ヘルパーT 細胞（以下「Th17 細胞」）の発生，分化及び機能を維持し，Th17 細胞は IL-17-A 及び-F 並びに他の炎症誘発性のサイトカインを産生し，炎症性自己免疫疾患の発症に重要な役割を果たしている[1]。IL-23 のその受容体への結合を阻止することにより，リサンキズマブは IL-23 に依存する細胞のシグナル伝達及び炎症誘発性のサイトカインの放出を阻害する。

リサンキズマブの開発期間中の原薬を調製するため CMC1 及び CMC2 という 2 種類の製造工程を用いた（表 2.7.1-2 及び 2.7.1.1.1 項）。乾癬の第 I 相及び海外第 II 相臨床試験においてマスターセルバンク（以下「MCB」）を用いて CMC1 によりリサンキズマブの原薬が製造された。乾癬の国際共同及び海外第 III 相試験，中等症から重症の尋常性乾癬（関節症性乾癬の合併被験者を含む），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 II/III 相試験 2 試験並びに関節症性乾癬被験者を対象とした国際共同第 II 相試験においてワーキングセルバンク（以下「WCB」）を用いて CMC2 によりリサンキズマブの原薬が製造された。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。

臨床試験に使用するため原薬の製造工程とともに，リサンキズマブの 2 種類の異なる剤形及び形態が開発された。

- CMC1：バイアルで供給される静脈内（以下「IV」）投与のため 10 mg/mL 溶液製剤及びプレフィルドシリンジ（以下「PFS」）で供給される皮下（以下「SC」）投与のための 90 mg/mL 溶液製剤を乾癬の第 I 相及び海外第 II 相試験に使用した。
- CMC2：PFS で供給される皮下投与のための 90 mg/mL 溶液製剤を中等症から重症の尋常性乾癬（関節症性乾癬の合併症を含む），膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症被験者を対象とした第 I 相試験 1 試験，すべての国際共同及び海外第 III 相試験並びに国内第 II/III 相試験，更に関節症性乾癬被験者を対象とした国際共同第 II 相比較試験に使用した。本製剤は乾癬及び関節症性乾癬治療のための市販予定製剤及び形態でもある。

中等症から重症の尋常性乾癬（関節症性乾癬の合併症を含む），膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症被験者を対象とした重要な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，市販予定製剤と同一であるため，リサンキズマブの異なる原薬又は製剤間の比較を行う生物薬剤学試験を実施しなかった。

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），膿疱性乾癬又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 相比較試験及び国内第 II/III 相試験で評価された用法・用量におけるリサンキズマブ絶対的皮下バイオアベイラビリティは 89%であった。

血漿試料中のリサンキズマブ濃度，抗薬物抗体（ADA）及び中和抗体（以下「NAb」）を測定するためリサンキズマブの臨床試験においてバイオアナリシスの方法を利用した。これらのバイオアナリシスの測定法は現状の規制要件によりバリデーションを実施し，日常的な試料分析で受け入れ可能な選択性，精度，感度，頑健性及びマトリックス中安定性を有していた。

本概要では，リサンキズマブの生物薬剤学的特性及び分析方法の要約を記述した。

2.7.1.1.1 原薬

リサンキズマブ分子は 2 つのヘテロ二量体から成る。それぞれのヘテロ二量体は約 50 kDa（449 アミノ酸）のポリペプチド重鎖及び約 23 kDa（214 アミノ酸）のポリペプチド軽鎖から構成される。リサンキズマブ分子の 4 つのポリペプチド鎖はジスルフィド結合により共有結合している。リサンキズマブの構造において Fc 領域の Leu237Ala 及び Leu238Ala の 2 箇所を変異させ，Fcγ 受容体及び補体への結合を減少させている。電荷の不均一性を減ずるため重鎖の C 末端のリジンも除去されている。重鎖はグリコシル化されていて，リサンキズマブ 1 分子あたり IL-23p19 に対する 2 つの結合部位がある。抗体タンパク質は約 149 kDa の分子量を有する。

リサンキズマブはチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞で発現され，標準的な哺乳類細胞培養技術で培養され，複数のクロマトグラフィー工程並びにウイルスの除去及び不活性工程からなる一連のタンパク質精製工程を経て製造される。

第 I 相及び海外第 II 相試験の供給のために開発された最初の原薬製造工程を CMC1 と称した。CMC1 工程は MCB を使用し，2000 L スケールで製造した。

第 III 相試験の供給のために開発された第 2 世代の原薬製造工程を CMC2 と称した。CMC2 工程は 12000 L スケールの市販用製造に関して工程を最適化するため開発された。本スケール及び工程の原薬を将来的な市販用ニーズに供するため使用する予定である。CMC2 工程は WCB を使用する。今日までに，2000 L スケールの原薬の 3 バッチ及び 12000 L スケールの 24 バッチが CMC2 工程を用いて製造された。

2 つのプロセスの分析的な同等性 / 同質性を確認するための試験を含む原薬製造工程開発の詳細な説明を 3.2.S.2.6 項に示す。

2.7.1.1.2 製剤

2 種類のリサンキズマブ製剤の剤形及び形態を治験で使用するため開発した。

静脈内投与用リサンキズマブ 10 mg/mL 溶液

リサンキズマブ 10 mg/mL 溶液（製剤）を静脈内投与（注入）のための注入濃縮物として使用した。その溶液は，pH 6.5 の 25 mmol/L コハク酸二ナトリウム・六水和物 / コハク酸，125 mmol/L 塩化ナトリウム，0.2 mg/mL ポリソルベート 20 及び注射用水（以下「WFI」）からなる緩衝液中に濃度 10 mg/mL のリサンキズマブ滅菌等張水溶液として調製した。製品の容器は米国薬局方（USP）の I 型ホウケイ酸ガラスバイアル（10 mL）をゴム栓及び着色したプラスティックボタン付アルミニウムシールで被い密封したものであった。

皮下投与用リサンキズマブ 90 mg/mL 溶液

第 I 相，第 II 相及び第 III 相試験における皮下投与のため，リサンキズマブの 90 mg/mL 製剤を PFS に充填して供給した。第 I 相及び海外第 II 相試験で用いた PFS はルアーロック式シリンジであった。ニードルシリンジに固定したリサンキズマブ 90 mg/mL 製剤は，中等症から重症の尋常性乾癬（関節症性乾癬の合併症を含む），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，更に関節症性乾癬被験者を対象とした国際共同第 II 相試験に用いられたが，乾癬又は関節症性乾癬治療のための市販予定製剤及び形態でもある。いずれのシリンジ形式も pH 6.2 の 4.4 mmol/L コハク酸二ナトリウム・六水和物 / コハク酸，225 mmol/L ソルビトール，0.2 mg/mL ポリソルベート 20 及び WFI からなる緩衝液中に濃度 90 mg/mL のリサンキズマブ滅菌等張水溶液として調製した。治験における皮下投与のため 1-mL PFS を使用し，用量 75 mg 又は 90 mg のリサンキズマブを投与するため各々0.83 mL 又は 1 mL の投与容積を用いた。90 mg/mL 溶液製剤を含むリサンキズマブ 1-mL PFS は M16-513（1311.16）試験（5.3.3.1-1 項）での 1200 mg 静脈内注入にも用いられた。

臨床試験で用いたリサンキズマブ製剤の組成及び形態を表 2.7.1-1 に示す。

リサンキズマブの臨床開発において評価されたリサンキズマブの製剤及び形態を表 2.7.1-2 に示す。

製剤開発のより詳細な説明を 3.2.P.2.2 項に示す。

表 2.7.1-1. 臨床試験で使用したリサンキズマブ製剤の組成と形態

Ingredient	Concentration [mmol/L]	Nominal Amount [mg/vial] V = 10 mL	Function
Risankizumab 10 mg/mL Solution for IV Administration			
Disodium succinate hexahydrate	24.3	65.6	Buffer component
Succinic acid	0.7	0.8	Buffer component
Sodium Chloride	125	73.1	Tonicity Agent
Polysorbate 20	0.16	2.0	Surfactant
Risankizumab	--	100.0	Drug substance
Water for injection	--	Ad. 10 mL	Solvent

Ingredient	Concentration [mmol/L]	Nominal Amount [mg/syringe] V = 1.0 mL[a]	Nominal Amount [mg/syringe] V = 0.83 mL[b]	Function
Risankizumab 90 mg/mL Solution for SC Administration				
Disodium succinate hexahydrate	3.9	1.054	0.88	Buffer component
Succinic acid	0.5	0.059	0.049	Buffer component
Sorbitol	225	41.00	34.0	Tonicity agent
Polysorbate 20	0.16	0.20	0.17	Surfactant
Risankizumab	---	90.0	75.0	Drug substance
Water for injection	---	Ad. 1 mL	Ad. 0.83 mL	Solvent

a. Used in the Phase 1 and Phase 2 studies in subjects with psoriasis.

b. Used in the Global Phase 3 and Japan Phase 2/3 studies in moderate to severe plaque psoriasis (with or without psoriatic arthritis), GPP, and EP and the global Phase 2 study in psoriatic arthritis; and is the to-be-marketed formulation and presentation.

Cross reference: Module 3, Section 3.2.P.2.2, Section 3.2.P.1

表 2.7.1-2. 乾癬又は関節症性乾癬の臨床開発で評価したリサンキズマブの原薬，剤形，含量及び形態一覧表

Clinical Phase	Clinical Study Reference No.	Population	Drug Substance Manufacturing Process	Strength (mg/mL)	Presentation	Risankizumab DS Batch Number	Risankizumab DP Batch Number
Phase 1	1311.1 5.3.3.2-1	Moderate to Severe plaque psoriasis	CMC1	10	Vial[b]	[redacted]	[redacted]
			CMC1	90	PFS	[redacted]	[redacted]
	M16-513 (1311.16) 5.3.3.1-1	Healthy subjects	CMC1	10	Vial[b]	[redacted]	[redacted]
			CMC1	90	PFS	[redacted]	[redacted]
	M16-007 (1311.36) 5.3.3.2-2	Moderate to Severe plaque psoriasis	CMC2	90[a]	PFS	[redacted]	[redacted]
Phase 2	1311.2 5.3.5.1-1	Moderate to Severe plaque psoriasis	CMC1	90	PFS	[redacted]	[redacted]
Phase 3	M16-008 (1311.3) 5.3.5.1-4	Moderate to Severe plaque psoriasis	CMC2	90[a]	PFS	[redacted]	[redacted]
	M15-992 (1311.4) 5.3.5.1-5	Moderate to Severe plaque psoriasis	CMC2	90[a]	PFS	[redacted]	[redacted]

表 2.7.1-2. 乾癬又は関節症性乾癬の臨床開発で評価したリサンキズマブの原薬，剤形，含量及び形態一覧表（続き）

Clinical Phase	Clinical Study Reference No.	Population	Drug Substance Manufacturing Process	Strength (mg/mL)	Presentation	Risankizumab DS Batch Number	Risankizumab DP Batch Number
Phase 3	M15-995 (1311.28) 5.3.5.1-6	Moderate to Severe plaque psoriasis	CMC2	90[a]	PFS	[redacted]	[redacted]
	M16-010 (1311.30) 5.3.5.1-7	Moderate to Severe plaque psoriasis	CMC2	90[a]	PFS	[redacted]	[redacted]
Phase 3 OLE	M15-997 (1311.31) 5.3.5.2-1	Moderate to Severe plaque psoriasis	CMC2	90[a]	PFS	[redacted]	[redacted]

表 2.7.1-2. 乾癬又は関節症性乾癬の臨床開発で評価したリサンキズマブの原薬，剤形，含量及び形態一覧表（続き）

Clinical Phase	Clinical Study Reference No.	Population	Drug Substance Manufacturing Process	Strength (mg/mL)	Presentation	Risankizumab DS Batch Number	Risankizumab DP Batch Number
Phase 2/3 (Japan)	M16-004 (1311.38) Interim CSR: 5.3.5.1-3 Final CSR: 5.3.5.1.3-2	Moderate to Severe plaque psoriasis (with or without psoriatic arthritis)	CMC2	90[a]	PFS	[redacted]	[redacted]
Phase 3 (Japan)	M15-988 (1311.39) Interim (28 weeks) CSR: 5.3.5.1-8 Interim (52 weeks) CSR: 5.3.5.1-8-2	Generalized pustular psoriasis or erythrodermic psoriasis	CMC2	90[a]	PFS	[redacted]	[redacted]
Phase 2	M16-002 (1311.5) 5.3.5.1-2	Psoriatic arthritis	CMC2	90[a]	PFS	[redacted]	[redacted]

DS = Drug substance; DP = Drug product; PFS = Pre-filled syringe; OLE = Open-label extension

PFS were used for SC administration across all studies and also for IV administration of 1200 mg dose in Study M16-513 (1311.16).

a. .Final to-be-marketed formulation and presentation.

b. Used for IV doses.

Cross reference: Module 3, Section 3.2.P.2.2

2.7.1.1.3 リサンキズマブ皮下バイオアベイラビリティ

静脈内及び皮下投与後のリサンキズマブの試験横断的な母集団薬物動態解析の結果より，中等症から重症の尋常性乾癬（関節症性乾癬の合併症を含む），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 相試験で評価された用法・用量に対す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（母集団薬物動態解析報告書 R&D/17/0881 及び R&D/18/0123）。

2.7.1.1.4 バイオアナリシスの方法

ヒト血漿中リサンキズマブ濃度測定

臨床試験のヒト血漿試料中リサンキズマブ濃度を定量するため酵素結合免疫吸着測定（ELISA）が開発されバリデーションが実施された。米国食品医薬品局及び欧州医薬品庁のバイオアナリシス方法バリデーションに関する最近のガイドライン並びに Desilva によるリガンドバインディングアッセイのバイオアナリシス方法バリデーションに関する推奨事項[2]に従って，その定量法は [redacted]（[redacted]米国）において確立されバリデーションが実施された。乾癬の臨床試験で得られた血漿試料の定量も [redacted] で実施された。

種々の臨床試験におけるヒト血漿中リサンキズマブ定量に関するバリデーション報告書及びバイオアナリシス方法報告書のリストを表 2.7.1-3 に示す。ヒト血漿中リサンキズマブ濃度定量に用いたバイオアナリシス方法の要約を表 2.7.1-4 に示す。その方法は 5.00 ng/mL から 100 ng/mL の添加濃度範囲内のリサンキズマブの定量に適用でき，定量下限は 5.00 ng/mL（尋常性乾癬）及び 10.0 ng/mL（関節症性乾癬）であった。本定量において，ELISA プレートはポリクローナル抗リサンキズマブ抗体でコーティングされ，非特異的結合はブロッキングバッファーの添加により阻止された。捕捉されたリサンキズマブを[redacted]抗イディオタイプリサンキズマブ抗体と結合させる。結合した[redacted]の量は[redacted]に結合させた[redacted]を用いて定量した。[redacted]の基質である3[redacted]の添加により，酵素反応が開始され，反応停止後 SpectraMax プレートリーダーを用いて 450 nm で吸光度を測定した。

未知試料のリサンキズマブ定量のため，1 / 応答[2]を重み付けた 4-パラメータロジスティック最小自乗回帰アルゴリズムを用いた。バリデーションデータ（プロジェクトコード：VIY2）に基づき，分析対象物質の凍結マトリックス中及び全血中安定性，長期安定性並びにエチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2EDTA）とエチレンジアミン四酢酸三カリウム（K_3EDTA）添加ヒト血漿中濃度測定の比較可能性を検討した。特異性の評価をカフェイン，オメプラゾール，ミダゾラム塩酸塩，ワルファリン，メトプロロール酒石酸塩，アダリムマブ及びウステキヌマブ（リサンキズマブ臨床試験で投与された他の薬剤）に対して実施した。

ヒト血漿中他の分析対象物質定量

薬物間相互作用試験（M16-007［1311.36］試験）において，単独投与又はリサンキズマブと併用投与したチトクロム P450（CYP）プローブ基質（カフェイン，オメプラゾール，ミダゾラム，ワルファリン及びメトプロロール）を定量するため特異的で高感度の高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析（以下「LC-MS/MS」）によるバイオアナリシス法を開発し，バリデーションを実施した。すべてのバリデーションは Guidance for Industry（FDA ガイダンス）及び定量法バリデーションを実施したそれぞれの試験施設の社内標準操作手順書に準拠して実施した。定量の再現性は，incurred samples reanalysis（ISR）の方法を用いて分析対象物質あたり少なくとも 1 回示された（表 2.7.1-4）。

ヒト血漿中抗薬物抗体測定

乾癬の臨床開発で実施された試験に関して，酸解離をともなう薬物ブリッジング電気化学発光（ECL）イムノアッセイを開発し，スクリーニングアッセイに関する American Association of Pharmaceutical Scientists（AAPS）のホワイトペーパー[3] の推奨事項に基づき乾癬に特有なカットポイントを設定した。ホワイトペーパーの記載は免疫原性の分析法開発に関する以前の公表論文 [4] と整合していた。分析は [redacted] で実施されバリデーションが行われた。種々の臨床試験におけるヒト血漿中リサンキズマブに対する抗体測定に関するバリデートされたバイオアナリシス方法報告書及びバリデーション報告書を表 2.7.1-3 に示す。

重要な第 III 相比較試験から得られた抗薬物抗体（抗リサンキズマブ抗体）試料を測定する直前に試薬の変更が必要になった。ブリッジング試薬の品質認証及び分析パーフォーマンスの持続は WIY16 試験で示された。すべての臨床試験に対してカットポイントの設定が適切であることを確認するため，倍数詞の試験に特有なカットポイント補正因子を導入するために第 III 相試験から得られた投与前試料を使用した。1 試験（M15-992［1311.4］試験）から得られた投与前試料を 54 名の患者試料を用いて厳密にバランスをとったデザインのカットポイント試験に使用した。本試験は他の乾癬の試験における試験内カットポイントの決定に関する参照となる。M15-988［1311.39］試験の試料分析に関して，膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対するカットポイントのバリデーションを実施した（R&D/17/1390，R&D/18/0178）。

ヒト血漿試料中の抗薬物抗体（抗リサンキズマブ抗体）の分析は半定量的な測定であった。リサンキズマブに対する抗薬物抗体の検出に関するバイオアナリシスの方法の要約を表 2.7.1-5 に示す。

その方法は ECL 標識として [redacted] を利用した ECL イムノアッセイである。本方法の抗薬物抗体の検出は抗体の 2 価の性質に基づく。リサンキズマブに対する抗イディオタイプ抗体は陽性対照として用いられる。試料を 1：2（関節症性乾癬の方法では 1：8）に希釈し，薬物-抗体複合体を分裂させるため酢酸で処理する。酸処理した試料は[redacted]及び [redacted] 標識した薬物を含む緩衝液で中和する。[redacted]リサンキズマブ，[redacted]標識したリサンキズマブ及び試料を振とうしながらインキュベートし抗体複合体架橋を形成する。インキュベー

ション後，試料をブロックした [redacted] プレートのウェルに添加し，複合体中 [redacted] リサンキズマブはウェル中の [redacted] に結合し，非結合型の物質を洗浄除去する。[redacted] 含有 read buffer 存在下，電圧負荷が引き金となって [redacted] 標識したリサンキズマブ複合体上の [redacted] は化学発光シグナルを生成する。両方の標識したアッセイ試薬に結合した抗体を含む試料のみが ECL シグナルを生じる。[redacted] プレートリーダーを用いて生成した化学発光を ECL ユニットで測定した。試料を Tier 1 でスクリーニングし，プレートに特有のカットポイント（以下「PSCP」）を上回る応答を示した試料を陽性の可能性があるとし，PSCP を下回った試料を陰性とした。スクリーニングアッセイ（Tier 1）で陽性の可能性があると特定された試料は，確証用アッセイ（Tier 2）で陽性であることを確認した。確証用アッセイで陽性試料をスクリーニングするために過剰の非標識薬物を添加した。アッセイシグナルがあらかじめ設定した抑制カットポイント未満に低下することにより，陽性試料であることが確認され，特異性のあるアッセイシグナルであることが示された。陽性が確認された試料は陰性の応答が得られるまで滴定された（Tier 3，抗体価測定）。試料の抗体価は PSCP を上回る応答を示す最大希釈の逆数で示す。本アッセイにおいて，陰性対照（NC，プールした標準的なヒト血漿），高濃度陽性対照（HPC）及び低濃度陽性対照（LPC）（陰性対照中で高濃度及び低濃度になるように希釈した陽性対照［PC］）は各プレート上で分析した。感度及び drug tolerance を含むアッセイの詳細を表 2.7.1-5 に示す。

ヒト血漿中リサンキズマブ中和抗体（NAb）の測定

乾癬の臨床開発で実施された試験において細胞ベースの NAb アッセイを開発し，乾癬に特異的なカットポイントを設定した。中和抗体の免疫応答検出のために用いられる細胞ベースのアッセイのバリデーションに関する AAPS ホワイトペーパーを含む最新の刊行物及びガイドラインに従ってアッセイのバリデーションを実施した [5]。Shankar らの公表論文に概説されている原理に従って統計学的に評価した [3]。アッセイ及びバリデーションは [redacted] で実施された。種々の臨床試験に関するヒト血漿中のリサンキズマブに対する NAb の測定に関するバリデートされたバイオアナリシス方法報告書及びバリデーション報告書を表 2.7.1-3 に示す。リサンキズマブに対する NAb の検出に関するバイオアナリシスの方法の要約を表 2.7.1-5 に示す。M15-988（1311.39）試験に登録された膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症被験者に対して，乾癬被験者に対して開発されたアッセイに基づき NAb 評価を実施した。

NAb スクリーニングアッセイでは STAT3 リン酸化の評価を介してヒト血漿中の中和抗体を測定する。血漿試料は固定した濃度の IL-23 とともにインキュベートする。ヒト大細胞型 B 細胞性リンパ腫細胞株 DB を用いたアッセイにより，IL-23 存在下リン酸化された STAT3 の増加が示された。リン酸化された STAT3 は [redacted] Sandwich ELISA を用いて測定する。中和抗体非存在下 IL-23 に結合したリサンキズマブは IL-23 受容体（IL-23R）の活性化を減少させ，STAT3 リン酸化を減少させる。リサンキズマブに結合して中和する抗体は IL-23 を介する IL-23R 活性化及びその結果生じる STAT3 リン酸化を増加させる。リサンキズマ

ブに対して生じたマウスの抗イディオタイプ抗体はバリデーション及び試料分析で陽性対照として使用された。乾癬の重要な臨床試験の分析方法の drug-tolerance を高めるため，試料前処理工程を実施した。NAb アッセイを行う前に試料は酸解離 / 薬物除去の手順に供された。このビーズベース法は，試料中の剰余のリサンキズマブを並行して除去することにより，抗薬物抗体の濃縮を可能にした。

表 2.7.1-3. バリデートされたバイオアナリシスの方法一覧

Compound(s)	Validation Report	Report Site	Studies	Bioanalytical Study Report
Risankizumab	c-da-rd161479-icd463-[redacted]viy2-val-elisa-plasma-free	[redacted]	1311.1	1311-1-analytical-plasma-kky-lky
	c-da-rd161488-icd463-[redacted]viy3-update-elisa-plasma-free			1311-1-analytical-plasma-kky-lky-amendment1
	c-da-rd161489-icd463-[redacted]viy4-update-elisa-plasma-free			1311-1-analytical-plasma-rbxf-rbxg
	c-da-rd161493-icd463-[redacted]viy5-update-elisa-plasma-free		1311.2	1311-2-analytical-plasma
	c-da-rd161494-icd463-[redacted]viy6-update-elisa-plasma-free		M16-008 (1311.3)	1311-3-analytical-plasma
	c-da-rd161496-icd463-[redacted]viy9-update-elisa-plasma-free		M15-992 (1311.4)	1311-4-analytical-plasma-interim1
	c-da-rd161497-icd463-[redacted]viy13-update-elisa-plasma-free		M16-513 (1311.16)	1311-16-analytical-plasma
	c-da-rd161500-icd463-[redacted]viy14-update-elisa-plasma-free		M15-995 (1311.28)	1311-28-analytical-plasma
	c-da-rd170271-icd463-[redacted]viy15-update-elisa-plasma-free		M16-010 (1311.30)	1311-30-analytical-plasma
	c-da-rd171034-icd463-[redacted]rhkw2-update-elisa-plasma-free		M16-007 (1311.36)	m16007-analytical-plasma
	c-da-rd171035-icd463-[redacted]viy16-update-elisa-plasma-free		M16-002 (1311.5)	1311-5-analytical plasma
	c-da-rd180239-icd463-[redacted]rhkw2-update-elisa-plasma-free		M16-004 (1311.38)	1311-38-analytical-plasma-interim 1311-38-analytical-plasma
			M15-988 (1311.39)	1311-39-analytical-plasma-interim 1311-39-analytical-plasma-interim2
Anti-Drug Antibody (Anti-risankizumab antibody)	c-da-rd161480-icdim123-[redacted]wiy2-val-ada-plasma	[redacted]	1311.1	1311-1-analytical-plasma-kky-lky
	c-da-rd161490-icdim123-[redacted]wiy4-update-ada-plasma			1311-1-analytical-plasma-kky-lky-amendment1
	c-da-rd161491-icdim123-[redacted]wiy3-update-ada-plasma			1311-1-analytical-plasma-rbxf-rbxg
	c-da-rd161492-icdim123-[redacted]wiy5-update-ada-plasma		1311.2	1311-2-analytical-plasma
	c-da-rd161495-icdim123-[redacted]wiy6-update-ada-plasma		M16-008 (1311.3)	1311-3-analytical-plasma-ada
	c-da-rd161498-icdim123-[redacted]wiy7-update-ada-plasma		M15-992 (1311.4)	1311-4-analytical-plasma-ada-interim1
	c-da-rd161499-icdim123-[redacted]wiy18-update-ada-plasma		M16-513 (1311.16)	1311-16-analytical-plasma
	c-da-rd171021-icdim123-[redacted]wiy16-update-ada-plasma		M15-995 (1311.28)	1311-28-analytical-plasma-ada
	c-da-rd171390-icdim123-update-ada-plasma		M16-010 (1311.30)	1311-30-analytical-plasma-ada
	c-da-rd180177-icdim123-update-ada-plasma		M16-007 (1311.36)	m16007-analytical-plasma-ada
	c-da-rd180178-icdim123-update-ada-plasma		M16-002 (1311.5)	1311-5-analytical plasma-ada
			M16-004 (1311.38)	1311-38-analytical-plasma-ada-interim 1311-38-analytical-plasma-ada
			M15-988 (1311.39)	1311-39-analytical-plasma-ada-interim 1311-39-analytical-plasma-ada-interim2

表 2.7.1-3. バリデートされたバイオアナリシスの方法一覧（続き）

Compound(s)	Validation Report	Report Site	Studies	Bioanalytical Study Report
NAb	c-da-rd161486-[redacted]vsdcba49-val-nab-plasma	[redacted]	1311.2	1311-2-analytical-plasma
	c-da-rd161487-[redacted]vsdcba49-update-nab-plasma		M16-008 (1311.3)	1311-3-analytical-plasma-nab
	c-da-rd170931-[redacted]vsdcba49-update-nab-plasma		M15-992 (1311.4)	1311-4-analytical-plasma-nab-interim1
	c-da-rd171106-[redacted]vsdcba76-val-nab-plasma		M16-513 (1311.16)	1311-16-analytical-plasma
	c-da-rd171382-[redacted]vsdcba76-update-nab-plasma		M15-995 (1311.28)	1311-28-analytical-plasma-nab
			M16-010 (1311.30)	1311-30-analytical-plasma-nab
			M16-002 (1311.5)	1311-5-analytical plasma-nab
			M16-004 (1311.38)	1311-38-analytical-plasma-nab-interim 1311-38-analytical-plasma-nab
			M15-988 (1311.39)	1311-39-analytical-plasma-nab-interim
Caffeine	c-da-p734-val-lcms-pla-caffeine c-da-p734-val-update-lcms-pla-caffeine	[redacted]	M16-007 (1311.36)	m16007-analytical-plasma-caffeine
Metoprolol, α hydroxy metoprolol	c-da-p1335-val-lcms-pla-metoprolol	[redacted]	M16-007 (1311.36)	m16007-analytical-plasma-metroprolol
Midazolam 1-hydroxy midazolam	c-da-rd151048-val-lcms-pla-mdz c-da-rd160727-update-lcms-plasma	AbbVie	M16-007 (1311.36)	m16007-analytical-plasma-mdz
Omeprazole 5-hydroxy omeprazole	c-da-rd11165-val-lcms-pla-omeprazole	AbbVie	M16-007 (1311.36)	m16007-analytical-plasma-ome
Warfarin	c-da-p1044-update2-lcms-pla-warfarin	[redacted]	M16-007 (1311.36)	m16007-analytical-plasma-warfarin

表 2.7.1-4. リサンキズマブ及び CYP プローブ基質検出用バイオアナリシス方法の要約

Report Number	Compound	Method Matrix	LLOQ	Assay Range	Inter-Run Accuracy %Bias	Inter-Run Precision %CV	Long-Term Stability	ISR
c-da-rd161479-icd463-[redacted]viy2-val-elisa-plasma-free c-da-rd161488-icd463-[redacted]viy3-update-elisa-plasma-free c-da-rd161489-icd463-[redacted]viy4-update-elisa-plasma-free c-da-rd161493-icd463-[redacted]viy5-update-elisa-plasma-free c-da-rd161494-icd463-[redacted]viy6-update-elisa-plasma-free c-da-rd161496-icd463-[redacted]viy9-update-elisa-plasma-free c-da-rd161497-icd463-[redacted]viy13-update-elisa-plasma-free c-da-rd161500-icd463-[redacted]viy14-update-elisa-plasma-free c-da-rd170271-icd463-[redacted]viy15-update-elisa-plasma-free c-da-rd171034-icd463-[redacted]rhkw2-update-elisa-plasma-free c-da-rd171035-icd463-[redacted]viy16-update-elisa-plasma-free c-da-rd180239-icd463-[redacted]rhkw2-update-elisa-plasma-free	Risankizumab [redacted] ABBV-066	ELISA plasma	5.00 ng/mL (PsO) 10.00 ng/mL (PsA)	5.00 – 100 ng/mL	-20.2 to -2.30	1.9 to 4.3	1610 d (–80°C)	passed
c-da-p734-val-lcms-pla-caffeine c-da-p734-val-update-lcms-pla-caffeine	caffeine 1,7-dimethylxanthine	LC-MS/MS plasma	25.0 ng/mL	25.0 – 25000 ng/mL	-3.5 to 0.02 -3.0 to 1.3	3.4 to 8.3 2.8 to 4.9	691 d (–20°C)	passed
c-da-p1335-val-lcms-pla-metoprolol	metoprolol α-hydroxy metoprolol	LC-MS/MS plasma	0.200 ng/mL	0.200 – 200 ng/mL	-0.19 to 3.7 0.25 to 3.8	2.6 to 8.7 2.1 to 6.9	512 d (–20°C, -70°C)	passed

表 2.7.1-4. リサンキズマブ及び CYP プローブ基質検出用バイオアナリシス方法の要約（続き）

Report Number	Compound	Method Matrix	LLOQ	Assay Range	Inter-Run Accuracy %Bias	Inter-Run Precision %CV	Long-Term Stability	ISR
c-da-rd151048-val-lcms-pla-mdz c-da-rd160727-update-lcms-plasma	midazolam 1-hydroxy midazolam	LC-MS/MS plasma	0.0507 ng/mL	0.0507 – 20.0 ng/mL	–0.8 to 4.5 2.9 to 3.9	2.9 to 6.6 2.3 to 6.1	132d (–20°C)	passed*
c-da-rd11165-val-lcms-pla-omeprazole	omeprazole	LC-MS/MS plasma	1.02 ng/mL	1.02 – 510 ng/mL	–0.9 to 4.4	4.7 to 9.7	65 d (–20°C)	passed*
	5-hydroxy omeprazole		0.993 ng/mL	0.993 – 496 ng/mL	–0.5 to 6.7	5.3 to 10.5		
c-da-p1044-update2-lcms-pla-warfarin	(*R*)-warfarin (*S*)-warfarin	LC-MS/MS plasma	5.00 ng/mL	5.00 – 1500 ng/mL	–6.7 to 0.47 -6.8 to 1.4	4.2 to 6.0 3.8 to 5.9	417d (–20°C)	passed

Incurred Sample Reanalysis (ISR)

* ISR demonstrated in a separate study.

表 2.7.1-5. 抗薬物抗体（抗リサンキズマブ抗体）及びリサンキズマブ中和抗体検出用バイオアナリシス方法の要約

Report Number	Method Matrix	MRD	Sensitivity	Drug Tolerance	Intra-Run Precision %CV	Inter-Run Precision %CV	Selectivity	Long Term Stability
c-da-rd161480-icdim123-[redacted]wiy2-val-ada-plasma c-da-rd161490-icdim123-[redacted]wiy4-update-ada-plasma c-da-rd161491-icdim123-[redacted]wiy3-update-ada-plasma c-da-rd161492-icdim123-[redacted]wiy5-update-ada-plasma c-da-rd161495-icdim123-[redacted]wiy6-update-ada-plasma	ECL plasma PsO	1:2	0.141 ng/mL	0.700 ng/mL PC detected in presence of 5.00 µg/mL	2.01 to 3.88	14.6 to 19.8	90% of unfortified samples below CP and 100% of fortified psoriasis plasma within ± 30% of Control response	1362 d at -80°C
c-da-rd161498-icdim123-[redacted]wiy7-update-ada-plasma c-da-rd161499-icdim123-[redacted]wiy18-update-ada-plasma c-da-rd171021-icdim123-[redacted]wiy16-update-ada-plasma c-da-rd171390-icdim123-update-ada-plasma c-da-rd180177-icdim123-update-ada-plasma c-da-rd180178-icdim123-update-ada-plasma	ECL plasma PsA	1:8	0.327 ng/mL	0.900 ng/mL PC detected in presence of 5.00 µg/mL	5.72 to 6.85	7.38 to 15.5	90% of unfortified samples below CP and at least 90% of fortified psoriatic arthritis plasma within ± 30% of Control response	1362 d at -80°C
c-da-rd161486-[redacted]vsdcba49-val-nab-plasma c-da-rd161487-[redacted]vsdcba49-update-nab-plasma c-da-rd170931-[redacted]vsdcba49-update-nab-plasma	Cell-based plasma	3:5	125 ng/mL	250 ng/mL PC detected in presence of 70 ng/mL, 2 µg/mL PC detected in presence of 875 ng/mL	2.46 to 2.64	21.4 to 23.0	100% of unspiked psoriasis plasma below cut-point; 100% of psoriasis plasma fortified with LPC/HPC above cut-point	N/A
c-da-rd171106-[redacted]vsdcba76-val-nab-plasma c-da-rd171382-[redacted]vsdcba76-update-nab-plasma	Cell-based plasma includes sample pre-treatment	NA	2.0 to 5.0 µg/mL	2.5 µg/mL PC detected in presence of 20 µg/mL; 5 µg/mL detected in presence of at least 50 µg/mL	3.29 to 16.4	11.8 to 24.0	80% of unspiked psoriasis plasma below cut-point; 100% of psoriasis plasma fortified with LPC/HPC above cut-point	N/A

MRD (Minimal Required Dilution); ECL (electrochemiluminescence); PC (Positive Control); LPC (Low Positive Control); CP (cut-point); N/A (Not Applicable)

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

リサンキズマブの生物薬剤学試験は実施されていない。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重要な国際共同及び海外第 III 相比較試験及び国内第 II/III 相試験で評価された原薬，剤形及び形態は市販予定製品と同じである。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

試験横断的なリサンキズマブの母集団薬物動態解析の結果より，中等症から重症の尋常性乾癬（関節症性乾癬の合併症を含む），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 相試験で評価された用法・用量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（母集団薬物動態報告書，R&D/17/0881 及び R&D/18/0123）。中等症から重症の尋常性乾癬（関節症性乾癬の合併症を含む），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，更に関節症性乾癬被験者を対象とした国際共同第 II 相試験で用いた CMC2 原薬に基づくリサンキズマブ 90 mg/mL 溶液製剤は，市販予定製剤と同じである。

2.7.1.4 付録

本付録に追加する表はない。

2.7.1.5 参考文献

1. Iwakura Y, Nakae A, Saijo S, Ishigame H. The roles of IL-17A in inflammatory immune responses and host defense against pathogens. Immunol Rev 2008. 226:57-79.
2. DeSilva B, Smith W, Weiner R, et al. Recommendations for the Bioanalytical Method Validation of Ligand-binding Assays to Support Pharmacokinetic Assessments of Macromolecules. Pharm Res. 2003; 20(11):1885-1900.
3. Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, et al. Recommendations for the Validation of Immunoassays used for Detection of Host Antibodies against Biotechnology Products. J Pharm Biomed Anal. 2008;48:1267-1281.
4. Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, et al. Recommendations for the Design and Optimisation of Immunoassays Used in the Detection of Host Antibodies against Biotechnology Products. J of Immunological Methods. 2004;289:1-16.

5. Gupta S, Devanarayan V, et al. Recommendations for the validation of cell-based assays used for the detection of neutralizing antibody immune responses elicited against biological therapeutics. J Pharm Biomed Anal. 2011; 55:878-888.

2.7.2 臨床薬理の概要

目次

2.7.2 臨床薬理の概要 1
2.7.2.1 背景及び概観 8
2.7.2.1.1 リサンキズマブの薬物動態，免疫原性及び曝露量-応答関係を検討した臨床試験の概括 8
2.7.2.1.2 薬物動態 10
2.7.2.1.3 免疫原性 12
2.7.2.1.4 リサンキズマブの薬物相互作用の可能性 13
2.7.2.1.5 有効性及び安全性に関する曝露量-応答 13
2.7.2.1.6 薬力学及び疾患バイオマーカー 15
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 15
2.7.2.2.1 中等症から重症の尋常性乾癬被験者又は健康被験者を対象とした第 I 相試験 22
2.7.2.2.1.1 1311.1 試験：中等症から重症の尋常性乾癬被験者を対象とした単回漸増投与試験 22
2.7.2.2.1.2 M16-513（1311.16）試験：白人，日本人及び中国人健康被験者における試験 26
2.7.2.2.2 中等症から重症の尋常性乾癬又は関節症性乾癬被験者における国際共同及び海外第 II 相試験 28
2.7.2.2.2.1 1311.2 試験：中等症から重症の尋常性乾癬被験者における用量設定試験 28
2.7.2.2.2.2 M16-002（1311.5）試験：関節症性乾癬被験者における Proof-of-Concept 及び用量設定試験 30
2.7.2.2.3 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における国際共同及び海外第 III 相比較試験又は国内第 II/III 相試験 32
2.7.2.2.3.1 中等症から重症の尋常性乾癬被験者における国際共同及び海外第 III 相比較試験 32
2.7.2.2.3.1.1 M16-008（1311.3）試験：中等症から重症の慢性尋常性乾癬被験者におけるリサンキズマブ対ウステキヌマブ及びプラセボ対照薬 32
2.7.2.2.3.1.2 M15-995（1311.28）試験：中等症から重症の尋常性乾癬被験者におけるリサンキズマブ対ウステキヌマブ及びプラセボ対照薬の比較 34
2.7.2.2.3.1.3 M16-010（1311.30）試験：中等症から重症の尋常性乾癬被験者におけるリサンキズマブ対アダリムマブの比較 36

2.7.2.2.3.1.4 M15-992（1311.4）試験：中等症から重症の尋常性乾癬被験者におけるリサンキズマブ対プラセボ 38
2.7.2.2.3.2 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における国内第 II/III 相試験 41
2.7.2.2.3.2.1 M16-004（1311.38）：中等症から重症の慢性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対プラセボの比較 41
2.7.2.2.3.2.2 M15-988（1311.39）試験：膿疱性乾癬（GPP）又は乾癬性紅皮症（EP）日本人被験者におけるリサンキズマブの評価 43
2.7.2.2.4 中等症から重症の尋常性乾癬被験者における治療用タンパク質-薬物相互作用試験（M16-007［1311.36］試験） 45
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 48
2.7.2.3.1 リサンキズマブの薬物動態学的特性 48
2.7.2.3.2 リサンキズマブの母集団薬物動態 53
2.7.2.3.3 リサンキズマブの薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因 56
2.7.2.3.4 有効性の曝露量-応答解析 58
2.7.2.3.4.1 第 I 相及び第 II 相試験から得られた有効性の曝露量-応答解析 58
2.7.2.3.4.2 乾癬被験者における国内第 II/III 相試験の用量選択 62
2.7.2.3.4.3 第 II 相及び第 III 相試験における有効性の曝露量-応答解析 64
2.7.2.3.5 安全性の曝露量-応答解析 67
2.7.2.4 特別な試験 68
2.7.2.4.1 免疫原性 68
2.7.2.4.2 リサンキズマブの薬物動態，安全性及び有効性に及ぼす免疫原性の影響 71
2.7.2.5 参考文献 74

表一覧

表 2.7.2-1. リサンキズマブの第 I 相試験の要約 16
表 2.7.2-2. 臨床薬理の検討に関連する第 II 相及び第 III 相試験 18
表 2.7.2-3. 中等症から重症の乾癬被験者に 0.01 mg/kg から 5 mg/kg 単回静脈内投与及び 0.25 mg/kg 又は 1 mg/kg 単回皮下投与したときのリサンキズマブの血漿中幾何平均（算術平均，%CV）薬物動態パラメータ（1311.1 試験） 24

表 2.7.2-4. 日本人，中国人及び白人健康被験者に単回投与したときのリサンキズマブの幾何平均（算術平均，%CV）薬物動態パラメータ（M16-513［1311.16］試験） 26
表 2.7.2-5. 日本人及び中国人健康被験者の白人被験者に対するリサンキズマブの C_{max}，AUC_t 及び AUC_{inf} の比（M16-513［1311.16］試験） 28
表 2.7.2-6. 中等症から重症の尋常性乾癬被験者に用量 18 mg，90 mg 及び 180 mg を皮下投与したときの血漿中幾何平均（算術平均，CV［%］）薬物動態パラメータ（1311.2 試験） 29
表 2.7.2-7. 関節症性乾癬被験者に反復投与時 16 週間の投与期間におけるリサンキズマブの血漿中トラフ濃度（μg/mL）の要約（M16-002［1311.5］） 31
表 2.7.2-8. 関節症性乾癬被験者における 16 週間及び 32 週間の投与期間にわたるリサンキズマブに対する抗薬物抗体（抗リサンキズマブ抗体）及び中和抗体発現率の要約（M16-002［1311.5］） 31
表 2.7.2-9. 中等症から重症の尋常性乾癬被験者におけるリサンキズマブの血漿中トラフ濃度（μg/mL）の要約（M16-008［1311.3］試験） 33
表 2.7.2-10. 中等症から重症の尋常性乾癬被験者における 52 週間の投与期間にわたるリサンキズマブに対する抗薬物抗体（抗リサンキズマブ抗体）及び中和抗体発現率の要約（M16-008［1311.3］試験） 33
表 2.7.2-11. 中等症から重症の尋常性乾癬被験者におけるリサンキズマブの血漿中トラフ濃度（μg/mL）の要約（M15-995［1311.28］試験） 35
表 2.7.2-12. 中等症から重症の尋常性乾癬被験者における 52 週間の投与期間にわたるリサンキズマブに対する抗薬物抗体（抗リサンキズマブ抗体）及び中和抗体発現率の要約（M15-995［1311.28］試験） 35
表 2.7.2-13. 中等症から重症の尋常性乾癬被験者におけるリサンキズマブの血漿中トラフ濃度（μg/mL）の要約（M16-010［1311.30］試験） 37
表 2.7.2-14. 中等症から重症の尋常性乾癬被験者における 44 週間の投与期間にわたるリサンキズマブに対する抗薬物抗体（抗リサンキズマブ抗体）及び中和抗体発現率の要約（M16-010［1311.30］試験） 37
表 2.7.2-15. 中等症から重症の尋常性乾癬被験者におけるリサンキズマブの血漿中トラフ濃度（μg/mL）の要約（M15-992［1311.4］試験） 39
表 2.7.2-16. 中等症から重症の尋常性乾癬被験者における 52 週間又は 104 週間の投与期間にわたるリサンキズマブに対する抗薬物抗体（抗リサンキズマブ抗体）及び中和抗体発現率の要約（M15-992［1311.4］試験） 40
表 2.7.2-17. 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血漿中トラフ濃度（μg/mL）の要約（M16-004［1311.38］試験） 42

表 2.7.2-18. 中等症から重症の慢性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 52 週間の投与期間にわたるリサンキズマブに対する抗薬物抗体（抗リサンキズマブ抗体）及び中和抗体発現率の要約（M16-004［1311.38］試験） 43
表 2.7.2-19. 膿疱性乾癬（GPP）又は乾癬性紅皮症（EPP）日本人被験者におけるリサンキズマブの血漿中トラフ濃度（μg/mL）の要約（M15-988［1311.39］試験） 44
表 2.7.2-20. 膿疱性乾癬（GPP）又は乾癬性紅皮症（EP）日本人被験者における 52 週間の投与期間にわたるリサンキズマブに対する抗薬物抗体（抗リサンキズマブ抗体）発現率の要約（M15-988［1311.39］試験） 45
表 2.7.2-21. 健康被験者及び中等症から重症の乾癬被験者に単回静脈内投与したときのリサンキズマブの幾何平均（算術平均，CV［%］）血漿中薬物動態パラメータ 49
表 2.7.2-22. 健康被験者及び中等症から重症の乾癬被験者に単回皮下投与したときのリサンキズマブの幾何平均（算術平均，CV［%］）血漿中薬物動態パラメータ 50
表 2.7.2-23. すべての国際共同及び海外第 II 相，第 III 相試験又は国内第 II/III 相試験を通した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及び関節症性乾癬被験者におけるリサンキズマブの血漿中トラフ濃度（μg/mL）の要約 52
表 2.7.2-24. リサンキズマブの母集団薬物動態最終モデルのパラメータ推定値（国内第 II/III 相試験のデータを含む） 54
表 2.7.2-25. 国際共同及び海外第 III 相比較試験又は国内第 II/III 相試験における中等症から重症の尋常性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症又は関節症性乾癬を有する日本人被験者と外国人被験者との 52 週間までのリサンキズマブに対する抗薬物抗体（抗リサンキズマブ抗体）及び中和抗体の発現率の比較 70
表 2.7.2-26. 中等症から重症の尋常性日本人乾癬被験者における投与 16 週時の ADA 及び NAb 状態別リサンキズマブの PASI 90（NRI）達成率 73
表 2.7.2-27. 中等症から重症の尋常性日本人乾癬被験者における投与 52 週時の ADA 及び NAb 状態別リサンキズマブの PASI 90（NRI）達成率 73

図一覧

図 2.7.2-1. 中等症から重症の乾癬被験者に静脈内及び皮下投与後の幾何平均血漿中リサンキズマブ濃度-時間推移（1311.1 試験） 22
図 2.7.2-2. 中等症から重症の尋常性乾癬被験者におけるリサンキズマブ非併用時に対する併用時の CYP プローブ基質の曝露量比（M16-007［1311.36］試験） 47

図 2.7.2-3. 母集団薬物動態解析で特定された統計学的に有意な共変量のリサンキズマブの定常状態曝露量（C_{max} 及び AUC_{tau}）に及ぼす影響を示すためのフォレストプロット 55
図 2.7.2-4. 海外第 II 相試験におけるモデルにより推定されるリサンキズマブの血漿中 C_{avg} 値と投与 16 週時の PASI 90，PASI 100 及び sPGA 0/1 達成率の実測値との関係（1311.2 試験） 60
図 2.7.2-5. 国内第 II/III 相試験におけるモデルにより予測されるリサンキズマブの血漿中 C_{avg} 値と投与 16 週時の PASI 90，PASI 100 及び sPGA 0/1 達成率の実測値との関係（M16-004［1311.38］試験） 61
図 2.7.2-6. 1311.2 試験における PASI 90 達成した患者の割合の時間推移 63
図 2.7.2-7. 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）における投与 16 週時の PASI 75，PASI 90，PASI 100 及び sPGA 0/1 達成率に関する曝露量-応答関係の実測値及び予測値 65
図 2.7.2-8. 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）における投与 16 週時の PASI 90，PASI 100 及び sPGA 0/1 達成率に関するモデルにより推定された曝露量-応答関係並びに日本人乾癬被験者を対象としたリサンキズマブ 75 mg 及び 150 mg 皮下投与方法に対する血漿曝露量（C_{avg}）の推定値 66
図 2.7.2-9. 日本人被験者を対象とした最初の 16 週間（投与 0 - 16 週時）における血漿中リサンキズマブ C_{avg} と安全性事象との間の曝露量-応答関係 68
図 2.7.2-10. 中等症から重症尋常性乾癬，膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症日本人被験者における抗薬物抗体の状態による血漿中リサンキズマブ濃度（μg/mL）の比較 72

略語表

略語	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AE	adverse event	有害事象
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	bodymass index	体容積指数
C_{avg}	average plasma concentration	平均血漿中濃度
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMQ	Company MedDRA Query	国際医薬品用語集社内検索式
CSR	clinical study report	治験総括報告書
C_{trough}	trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物間相互作用
EC_{50}	concentration to achieve half of maximal estimated effect	推定最大効果の半分を達成する濃度
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
EP	erythrodermic psoriasis	乾癬性紅皮症
GPP	generalized pustular psoriasis	膿疱性乾癬
hs-CRP	C-reactive protein (high sensitivity)	高感度 C 反応性タンパク
IC_{50}	concentration required for 50% inhibition	50%阻害濃度
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	interleukin	インターロイキン
Ka	absorption rate constant	吸収速度定数
K_{in}	formation rate constant	生成速度定数
k_{out}	elimination rate constant	消失速度定数
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
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
PASI	psoriasis area and severity index	乾癬面積重症度指数
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SD	standard deviation	標準偏差
sPGA	static physician global assessment	医師による皮膚病変の静的総合評価指標
SMQ	Standard MedDRA Query	国際医薬品用語集標準検索式
$t_{1/2}$	half-life	半減期
Th17 type cell	T helper 17type cell	17 型ヘルパーT 細胞
T_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TNFi	tumor necrosis factor inhibitor	腫瘍壊死因子阻害剤
V_c	volume of distribution of central compartment	中央コンパートメントの分布容積

略語	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
V_p	volume of distribution of peripheral compartment	末梢コンパートメントの分布容積
V_{ss}	distribution volume at steady state	定常状態分布容積

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 リサンキズマブの薬物動態，免疫原性及び曝露量-応答関係を検討した臨床試験の概括

リサンキズマブはヒト化免疫グロブリン（以下「Ig」）G1 モノクローナル抗体（以下「mAb」）であり，ヒトサイトカインインターロイキン 23（以下「IL-23」）の p19 サブユニットに対して高い親和性（≤ 29 pM）で選択的に結合し IL-23 受容体との相互作用を阻害する。リサンキズマブは IL-23 と p40 サブユニットを共有するヒト IL-12 に結合しない。

IL-23 は天然に存在するサイトカインであり，炎症及び免疫応答に関与する。IL-23 は 17 型ヘルパーT 細胞（以下「Th17 細胞」）の発生，分化及び機能を維持し，Th17 細胞は IL-17-A 及び-F 並びに他の炎症誘発性のサイトカインを産生し，炎症性自己免疫疾患の発症に重要な役割を果たしている [1]。IL-23 のその受容体への結合を阻止することにより，リサンキズマブは IL-23 に依存する細胞のシグナル伝達及び炎症誘発性のサイトカインの放出を阻害する。

リサンキズマブ 1 回 150 mg を初回，4 週後，以降 12 週間隔で皮下投与し，患者の状態に応じて 1 回 75 mg を投与することは，中等症から重症の慢性尋常性乾癬，膿疱性乾癬（GPP），乾癬性紅皮症（EP）又は関節症性乾癬患者に対する国内市販予定用法・用量である。

mAb の吸収，分布，代謝及び排泄は文献において広範に概説及び考察されている [2-7]。皮下投与後の mAb の吸収はリンパ管系を介すると考えられていて，最高体循環中濃度到達時間（T_{max}）の典型的な値は 1 から 8 日であった。mAb は大きな分子サイズと低い脂溶性のため，大部分が血管及び間質腔に限定的に分布し，低分子薬と比べて小さい見かけの分布容積を有している。更に，mAb はチトクロム P450（以下「CYP」）などによる肝酵素による代謝又は腎糸球体濾過及び排泄を受けない。mAb の消失経路では，受容体又はターゲットを介するエンドサイトーシス又は非特異的なピノサイトーシスによる内在化の後，体内の至る所にある主として内皮細胞のリソソーム内でタンパク質分解 / 異化を受け，より小さなタンパク質及びペプチドになる。

リサンキズマブの薬物動態及び免疫原性は，安全性及び忍容性とともに健康被験者を対象とした第 I 相試験（M16-513［1311.16］試験［5.3.3.1-1 項］）及び中等症から重症の尋常性乾癬被験者を対象とした第 I 相試験（1311.1 試験［5.3.3.2-1 項］）で評価された。リサンキズマブの薬物動態，免疫原性，有効性及び安全性は，中等症から重症の慢性尋常性乾癬被験者（関節症性乾癬の合併被験者を含む）を対象とした第 II 相試験（1311.2 試験［5.3.5.1-1 項］）1 試験，国際共同及び海外第 III 相比較試験 4 試験（M16-008［1311.3］試験［5.3.5.1-4 項］，M16-010［1311.30］試験［5.3.5.1-7 項］，M15-995［1311.28］試験［5.3.5.1-6 項］及び M15-992［1311.4］試験［5.3.5.1-5 項］）及び日本で実施された第 II/III 相試験（M16-004［1311.38］試験［中間治験総括報告書［以下「CSR」］：5.3.5.1-3 項，最終 CSR：5.3.5.1.3-2 項］）で評価された。M15-992（1311.4）試験は現在進行中である。リサンキズマブの長期の安全性及び有効性を評価する第 III 相試験に対する非盲検延長試験である M15-997（1311.31）［5.3.5.2-1 項］試験は現在進行中である。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，中等症から重症の慢性尋常性乾癬被験者を対象とした第 I 相試験（M16-007［1311.36］試験［5.3.3.2-2 項］）

で検討した。リサンキズマブの薬物動態及び免疫原性，有効性及び安全性は，膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症日本人被験者を対象として国内で現在進行中の第 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］）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（M16-002［1311.5］試験［5.3.5.1-2 項］）でも評価された。リサンキズマブの臨床薬理に関連するこれまでに実施された試験の概括を表 2.7.2-1（第 I 相試験）及び表 2.7.2-2（第 II 相及び第 III 相試験）に示す。

リサンキズマブの単回投与試験を健康被験者（M16-513［1311.16］試験）及び中等症から重症の尋常性乾癬被験者（1311.1 試験）を対象として実施した。健康被験者を対象としてリサンキズマブの 18 mg，90 mg 及び 300 mg 皮下投与並びに 200 mg，600 mg 及び 1200 mg 静脈内投与を評価した。中等症から重症の尋常性乾癬被験者を対象にリサンキズマブの 0.25 及び 1 mg/kg 皮下投与並びに 0.01，0.05，0.25，1，3 及び 5 mg/kg 静脈内投与を検討した。第 II 相試験（1311.2 試験）において，リサンキズマブの 18 mg 単回皮下投与並びに 90 mg 及び 180 mg の投与 0 週時，投与 4 週時及び投与 16 週時における皮下投与を評価した。中等症から重症の尋常性乾癬被験者を対象とした国際共同及び海外第 III 相比較試験（M16-008［1311.3］，M16-010［1311.30］，M15-995［1311.28］及び M15-992［1311.4］試験）において，リサンキズマブ 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を評価した。国内第 II/III 相試験で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 M16-004［1311.38］試験又は膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症被験者を対象とした M15-988［1311.39］試験において，用量 75 mg 又は 150 mg のリサンキズマブを投与 0 週時，投与 4 週時，以降は 12 週間ごとに皮下投与して評価した。関節症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）において，リサンキズマブ 75 mg を単回皮下投与及び 150 mg を投与 0 及び 12 週時若しくは投与 0，4 及び 16 週時又は 4 週間ごと（投与 0，4，8，12 及び 16 週時）に皮下投与して評価した。

すべての試験における血漿中リサンキズマブ濃度はバリデートされた酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を用いて測定された。免疫原性はバリデートされた酸解離をともなう薬物ブリッジング電気化学発光（ECL）イムノアッセイ法を用いて抗薬物抗体（抗リサンキズマブ抗体，以下「ADA」）を測定することにより確認した。この免疫原性のアッセイは 3 種類の Tier からなり，その中ですべての試料は最初にスクリーニングアッセイ（Tier 1）で分析された。陽性にふるい分けられた試料は確証用アッセイ（Tier 2）で確認され，引き続き抗体価測定ステップ（Tier 3）に進んだ。ここでは陽性が確認された試料に対して抗体価が測定された。ADA 陽性が確認された試料は更にバリデートされた細胞ベースのアッセイを用いてリサンキズマブに対する中和抗体（以下「NAb」）の存在を調べた。これらのアッセイの詳細を 2.7.1.1.4 項に示す。

これら個々の試験に加えて，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，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。これらの試験及び解析から得られたハイレベルの結果及び結論を次の項に要約する。

2.7.2.1.2 薬物動態

静脈内及び皮下投与後リサンキズマブは以下に記述するように典型的な IgG1 mAb の薬物動態を示す。

- 乾癬被験者に単回静脈内投与したところ，評価された用量の大部分を通してリサンキズマブのクリアランス（CL）及び終末相消失半減期（$t_{1/2}$）の幾何平均値は各々0.23-0.33 L/day 及び 18-28 day の範囲であった。
- 単回皮下投与後，リサンキズマブの T_{max}，バイオアベイラビリティ及び $t_{1/2}$ は各々3-14 day，73%及び 23-34 day であった。
- リサンキズマブの薬物動態は評価された用量範囲である 18 mg から 300 mg 皮下投与，0.25 mg/kg から 1 mg/kg 皮下投与，200 mg から 1200 mg 静脈内投与及び 0.01 mg/kg から 5 mg/kg 静脈内投与で線形（用量に依存しない）であった。
- リサンキズマブの曝露量は健康被験者と中等症から重症の尋常性乾癬被験者とで同程度であった。
- アジア人被験者の体重が低いため，中国人及び日本人健康被験者におけるリサンキズマブの曝露量は，健康な白人に比べて平均で 22%から 31%高かった。同様に，日本人乾癬（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）被験者におけるリサンキズマブの曝露量は，中等症から重症の外国人尋常性乾癬被験者に比べて約 20%高値であった。これらリサンキズマブの曝露量のわずかな差はリサンキズマブの安全性及び有効性に対して臨床的に有意義でなかった。
- 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）の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。
- 国際共同及び海外第 III 相比較試験又は国内第 II/III 相試験においてリサンキズマブ 150 mg を投与 0 週時，投与 4 週時，以降は 12 週間ごとに反復皮下投与したところ，リサンキズマブは投与 16 週時までに定常状態血漿中濃度にほぼ到達した。国際共同及び海外第 III 相比較試験 4 試験及び国内第 II/III 相試験すべてのプールしたデータに基づけば，投与 16 週時及び投与 52 週時のリサンキズマブの幾何平均血漿中トラフ濃度（以下「C_{trough}」）は各々2.06 μg/mL 及び 1.71 μg/mL であった。時間依存的な速度論は認められなかった。
- 試験横断的な母集団薬物動態解析に基づき以下のことが示された。
  - リサンキズマブの血漿クリアランス，中央コンパートメントの分布容積（V_c），末梢コンパートメントの分布容積（V_p），定常状態の分布容積（V_{ss}）及び終末相消失半減期は，典型的な 70 kg の被験者に対して各々0.24 L/day，4.87 L，4.25 L，9.12 L 及び 28 day と算出された。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（%変動係数［以下「CV」］）は各々24%及び 34%であった。

- 国際共同又は海外第 III 相比較試験又は国内第 II/III 相試験で評価された投与方法に関する絶対的皮下バイオアベイラビリティは 89%と算出された。
- 日本人乾癬被験者にリサンキズマブ 1 回 150 mg を初回，4 週後に皮下投与し，以降は 12 週間間隔で皮下投与したところ，リサンキズマブの 2 回目（投与 4 週時）投与後に最高血漿中濃度に到達したと推定され，平均値 ± 標準偏差（以下「SD」）は 17.9 ± 4.0 μg/mL であった。リサンキズマブの定常状態最高血漿中濃度（以下「C_{max}」）は 14.5 ± 3.4 μg/mL と算出された。
- 他の IgG1 モノクローナル抗体と同様に，体重はリサンキズマブのクリアランスと相関し，体重の増加とともにクリアランスが増加した。しかしながら，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）を対象とした国際共同及び海外第 III 相比較試験 4 試験又は国内第 II/III 相試験を通して，1 回 150 mg を初回，4 週後に皮下投与し，以降 12 週間間隔で皮下投与したところ，乾癬面積重症度指数（以下「PASI」）90 又は医師による皮膚病変の静的総合評価指標での「消失」又は「ほぼ消失」（sPGA0/1）の達成率で評価したリサンキズマブの有効性に体重は影響を及ぼさず，更に有効性の曝露量-応答解析でも確認された（R&D/17/0881；M16-004［1311.38］試験 Table 14.2_1.1.1 及び Table 14.2_1.2.1，R&D18/0124）。

- 抗薬物抗体（抗リサンキズマブ抗体）は大部分の ADA 陽性被験者（ADA 抗体価 < 128 unit）において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。128 以上の ADA 抗体価はリサンキズマブのクリアランスに軽度な影響が認められた。ADA 抗体価 ≥ 128 を示したわずかな部分の被験者（第 II 相及び第 III 相試験で ADA 評価可能被験者 1807 名中 28 名［ADA 評価可能被験者の 1.5%］並びに第 II/III 相試験で 52 週間までに少なくとも 1 回リサンキズマブを投与された ADA 評価可能日本人被験者 235 名中 1 名［ADA 評価可能日本人被験者の約 0.4%］）において，リサンキズマブのクリアランスは 43%と軽度上昇し，リサンキズマブの投与間隔（tau）の定常状態血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{tau}）は平均値で約 30%減少すると算出された。リサンキズマブの国際共同及び海外第 III 相比較試験又は日本人を対象とした第 II/III 相試験において ADA 陽性被験者における PASI 90 及び sPGA0/1 の達成率は ADA 陰性被験者と同程度であったため，この曝露量に対するわずかな影響は，臨床的に意味はなかった。リサンキズマブに対する NAb の存在はリサンキズマブのクリアランスと相関しなかった（R&D/17/1378，R&D/17/0883，R&D/18/0951，R&D/18/0123 及び R&D/18/0124）。
- リサンキズマブの薬物動態は疾患（乾癬対健康），年齢，性別，人種，肝機能マーカー（総ビリルビン，アラニンアミノトランスフェラーゼ［以下「ALT」］，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［以下「AST」］），血清クレアチニン若しくはクレアチニンクリアランス又は第 III 相試験における併用薬など他の内因性及び外因性要因による影響を受けなかった。

2.7.2.1.3 免疫原性

グローバル申請に含まれる中等症から重症の尋常性乾癬被験者及び国内第 II/III 相試験における中等症から重症尋常性乾癬（関節症性乾癬の合併を含む），膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症被験者を対象とした第 I 相から第 III 相試験を通して，リサンキズマブに対する ADA 及び NAb に関して以下のような特徴が認められた。

- 第 I 相単回投与試験（1311.1 試験）において，リサンキズマブ単回静脈内及び皮下投与後の ADA の発現率（投与時出現）は各々11%（2/18 名）及び 0%（0/13 名）であった。
- 第 I 相治療用タンパク質-薬物相互作用試験（M16-007［1311.36］試験）において，リサンキズマブ 150 mg 4 週間ごとに皮下投与したところ，ADA の発現率（投与時出現）は 24%（5/21 名）であった。
- 第 II 相試験（1311.2 試験）において，48 週間にわたるリサンキズマブ皮下投与時の ADA 及び NAb の発現率は各々14.5%（18/24 名）及び 3.2%（4/124 名）であった（R&D/17/1378）。
- 国際共同及び海外第 III 相比較試験において，リサンキズマブ 1 回 150 mg を初回，4 週後に皮下投与し，以降 12 週間間隔で皮下投与した被験者に関して以下のことが示された。
  - 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 週間にわたる投与期間で各々19%及び 8%（1288 名の評価可能被験者に基づく）並びに 52 週間で 24%及び 14%（1079 名の評価可能被験者に基づく）であった。
  - 試験を通して ADA 出現の中央値は 16 週間であった。
  - 評価可能な 1079 名の被験者中 16 名の被験者（ADA 評価可能被験者の 1.5%）で 128 以上の ADA 抗体価が示された。
- 第 II/III 相又は第 III 相試験においてリサンキズマブ 1 回 150 mg を初回，4 週後に皮下投与し，以降 12 週間間隔で皮下投与し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），膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症日本人被験者で以下のことが示された。
  - リサンキズマブに対する ADA 及び NAb 発現率（投与時出現）は 16 週間にわたる期間で各々26%（27/104 名）及び 4.8%（5/104 名）並びに 52 週間で 31%（31/100 名）及び 12%（12/100 名）であった。
  - ADA 出現の中央値は 16 週間であった。
  - 1 名の被験者のみで 128 以上の ADA 抗体価が示された。
- 関節症性乾癬被験者を対象とした第 II 相試験（M16-002［1311.5］試験）において，32 週間の試験期間を通して，リサンキズマブに対する ADA 及び NAb 発現率（投与時出現）は日本人被験者で各々9.1%及び 0%（11 名の評価可能な被験者に基づく）であり，外国人被験者では各々12.4%及び 0%（129 名の評価可能な被験者に基づく）であった。

リサンキズマブのすべての第 II 相及び第 III 相試験を通して，リサンキズマブに対する ADA 及び NAb 発現率（投与時出現）は尋常性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症又は関節症性乾癬の日本人被験者を通して同程度であった。ADA 及び NAb 発現率（投与時出現）は，疾患の型にかかわらず日本人と外国人被験者の間で同程度であった。

全体として，日本人被験者におけるリサンキズマブに対する免疫原性は，リサンキズマブの血漿曝露量，投与 16 週時又は投与 52 週時の PASI 90 で評価した有効性，又はリサンキズマブの過敏症及び注射部位反応で評価した安全性に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。これらの知見は中等症から重症の尋常性乾癬被験者を対象とした国際共同及び海外第 III 相比較試験で得られた結果と一致した（R&D/18/0951 及び R&D/17/1378）。

2.7.2.1.4　リサンキズマブの薬物相互作用の可能性

中等症から重症の乾癬被験者を対象に CYP 活性に及ぼすリサンキズマブの影響を検討するためカクテル法を用いた治療用タンパク質-薬物相互作用試験を実施した（M16-007［1311.36］試験）。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 150 mg を 4 週間ごとに皮下投与時 4 回目投与後 6 日にこれらのプローブ基質を投与したときとリサンキズマブの投与開始前に投与したときのプローブ基質の C_{max} 及び時間 0 から無限大までの血漿中濃度時間曲線下面積（以下「AUC_{inf}」）の比に関する 90%信頼区間により，リサンキズマブ併用前後のプローブ基質の曝露量の差異を算出した。プローブ基質の曝露量の差異は，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（例外的にオメプラゾールの 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 CYP 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。

モノクローナル抗体に対して予想されるように，リサンキズマブの国際共同及び海外第 III 相比較試験における試験横断的な母集団薬物動態解析により，一部の被験者で併用投与された治療薬（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）でリサンキズマブのクリアランスに有意に影響を及ぼしたものはなかった。

2.7.2.1.5　有効性及び安全性に関する曝露量-応答

有効性の曝露量-応答解析：第 I 相及び第 II 相試験から得られた有効性の曝露量-応答解析により，中等症から重症の尋常性乾癬被験者にリサンキズマブ 1 回 150 mg を初回，4 週後，以降は 12 週間ごとに皮下投与したところ有効性のプラトーに到達し，本投与方法では体重の有効性に対する意味のある影響は認められなかった。150 mg 皮下投与よりも高用量又は代わりとなる投与間隔では有効性の意味のある改善は得られないと推定された。

海外第 II 相及び国際共同及び海外第 III 相比較試験の併合データを用いた投与 16 週時及び投与 52 週時の PASI 75，PASI 90，PASI 100 及び sPGA 0/1 の達成率に関する曝露量-応答解析は第 I 相及び第 II 相試験のデータと整合性が認められ，リサンキズマブ 1 回 150 mg を初回，4 週後，以降 12 週間間隔で皮下投与することにより，検討された評価項目に関して有効性のプラトーに到達した。更に，グローバル試験データを用いて確立した曝露量-応答モデルにより国内第 II/III 相試験のデータを良く記述することができ，引き続きグローバル試験及び国内第 II/III 相試験のプールしたデータに適用した。モデルにより推定された有効性に関するパラメータは国内試験のデータの有無にかかわらずデータセットを通して類似しており，すべての試験を通して有効性に一貫性があることが確認された。国内第 II/III 相試験のデータセットを含む曝露量-応答モデルに基づけば，国内第 II/III 相試験で検討されたより低用量のリサンキズマブ 75 mg は，150 mg に比べて，中等症から重症の尋常性乾癬日本人患者（関節症性乾癬の合併患者を含む）の全体重範囲を通して，特に皮膚症状の完全な消失（PASI 100）に関して最適な有効性は得られないと推定された。又，特により重い体重（> 90 kg）の被験者に対して PASI 90 及び sPGA 0/1 に関して最適な有効性は得られないと推定された。

これらの解析では高感度 C 反応性タンパク（以下「hs-CRP」）が推定最大効果の半分を達成するリサンキズマブ濃度（EC_{50}）に対する統計学的に有意な共変量であったが，150 mg の推奨用法・用量において有効性に及ぼす影響はごくわずかであると推定された。投与 16 週時における PASI 100 応答に関するリサンキズマブの EC_{50} に対してアジア人は統計学的に有意な共変量であった（非アジア人に比べてアジア人では PASI 100 達成率が 18%高くなると推定される）が，その他のいかなる応答レベルに対しても有意な共変量ではなかった。人口統計学的変数（体重，年齢，性別及び人種），PASI スコアのベースライン，関節症性乾癬の存在，免疫原性（投与時に出現した ADA 又は NAb 陽性の状態）及び事前の療法は乾癬における曝露量-応答関係に対して統計学的に有意な共変量ではなかった。

全体として，これらの解析よりリサンキズマブ 1 回 150 mg を初回，4 週後に皮下投与し，以降 12 週間間隔で皮下投与することは，中等症から重症の尋常性乾癬日本人被験者における予想される全体重範囲を通して有効性を最大化することが示された。

安全性の曝露量-応答解析：尋常性乾癬被験者を対象としたすべてのリサンキズマブの国際共同及び海外第 III 相比較試験 4 試験のプールしたデータを用いて最初の 16 週間又は 52 週までの期間を通して，リサンキズマブの曝露量といずれの有害事象，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。国際共同第 III 相比較試験又は国内第 II/III 相試験に登録された尋常性乾癬（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のすべての日本人被験者を通して，最初の 16 週間において，これらの安全性に関する変数の解析に対して同様な知見が観察された。

全体として，有効性及び安全性の曝露量-応答解析より，リサンキズマブ 150 mg を初回，4 週後，以降 12 週間間隔で皮下投与することは，中等症から重症の尋常性乾癬被験者における予想される全体重範囲を通して有効性を最大化すること及び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で観測された曝露量範囲を通して安全性の懸念がないことが示された。

2.7.2.1.6 薬力学及び疾患バイオマーカー

中等症から重症の尋常性乾癬被験者を対象とした第 I 相試験（1311.1 試験）において，リサンキズマブ単回投与後の皮膚生体組織検査及び血漿試料における薬力学及び疾患バイオマーカーの探索的評価が実施された。IL-23 受容体との結合及びそれに続く下流のシグナル伝達の阻害の作用メカニズムと整合して，中等症から重症の乾癬患者において，プラセボに比べてリサンキズマブの投与は，トランスクリプトーム（IL-23/IL-17 軸と関連する遺伝子）及び IL-23/IL-17 軸と関連するタンパク質（例えばβ-ディフェンシン 2）のバイオマーカーの減少をもたらした。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本項で論じた第 I 相臨床薬理試験を表 2.7.2-1 に示す。第 I 相試験に加えて，中等症から重症の慢性尋常性乾癬，膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症被験者を対象とした海外第 II 相試験，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，更に関節症性乾癬被験者を対象とした国際共同第 II 相試験において，リサンキズマブの薬物動態及び免疫原性を検討した。これらの試験を表 2.7.2-2 に示す。

表 2.7.2-1. リサンキズマブの第 I 相試験の要約

Study CTD Section No.	Objective(s)	Study Design	Dosage Regimen and Route of Administration	Treatment Duration	Number of Subjects
1311.1 5.3.3.2-1	To assess the safety, tolerability, clinical efficacy and pharmacokinetics of risankizumab in subjects with moderate to severe chronic plaque psoriasis following single IV (Stage 1) and SC doses (Stage 2).	Randomized, double-blind, multicenter, placebo controlled, ascending dose study consisting of two stages Stage 1: IV dosing (3:1 active:placebo) Stage 2: SC dosing (6:1 active:placebo)	Risankizumab Doses: 0.01 mg/kg IV (n = 3) 0.05 mg/kg IV (n = 3) 0.25 mg/kg IV (n = 3) 1 mg/kg IV (n = 3) 3 mg/kg IV (n = 3) 5 mg/kg IV (n = 3) placebo IV (n = 6) 0.25 mg/kg SC (n = 7) 1 mg/kg SC (n = 6) placebo SC (n = 2)	single dose	39 treated 38 completed
M16-513 (1311.16) 5.3.3.1-1	To assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of risankizumab in healthy Caucasian, Chinese and Japanese male subjects following single rising SC (Stage 1) and IV (Stage 2) doses of risankizumab	Phase 1 randomized, double-blind, placebo-controlled, two center study consisting of two stages Stage 1: SC dosing Stage 2: IV dosing Active: placebo randomization 6:2 in Stage 1 and 2	Risankizumab Doses: 18 mg SC: Caucasian (n = 6), Japanese (n = 6), Chinese (n = 6) 90 mg SC: Japanese (n = 6), Chinese (n = 7) 300 mg SC: Caucasian (n = 6), Japanese (n = 6), Chinese (n = 6) placebo SC (n = 16) 200 mg IV Japanese (n = 6) 600 mg IV Japanese (n = 6) 1200 mg IV Japanese (n = 6) placebo IV (n = 6)	single dose	89 treated; 85 completed

表 2.7.2-1. リサンキズマブの第 I 相試験の要約（続き）

Study CTD Section No.	Objective(s)	Study Design	Dosage Regimen and Route of Administration	Treatment Duration	Number of Subjects
M16-007 (1311.36) 5.3.3.2-2	To assess the effect of risankizumab on the pharmacokinetics of cytochrome P450 (CYP) probe substrates, caffeine (for CYP1A2), warfarin (for CYP2C9), omeprazole (for CYP2C19), metoprolol (for CYP2D6) and midazolam (for CYP3A).	Open-label, one-sequence study in subjects with moderate to severe chronic plaque psoriasis with or without concomitant psoriatic arthritis.	caffeine 100 mg, warfarin 10 mg, omeprazole 20 mg, metoprolol 50 mg, midazolam 2 mg as single dose as a cocktail on Days 1 and 98. risankizumab 150 mg SC every 4 weeks on Days 8, 36, 64 and 92	2 single doses (CYP cocktail); multiple doses every 4 weeks (risankizumab)	21 treated; 21 completed

表 2.7.2-2. 臨床薬理の検討に関連する第 II 相及び第 III 相試験

Study (Phase;global/Japan) CTD Section No.	Objective(s)	Study Design	Dosage Regimen and Route of Administration	Duration of Dosing (Study Duration)	Number of Subjects
1311.2 (Phase 2; global) 5.3.5.1-1	To assess the efficacy of risankizumab compared with ustekinumab in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. To assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and immunogenicity of risankizumab.	A randomized, parallel-arm, dose-ranging, multiple-dose, active comparator-controlled, double-blind study in psoriasis patients	Subjects were randomized 1:1:1:1 into the following dose groups: · risankizumab 18 mg SC (18 mg × 1 injection) at Week 0 (N = 43) · risankizumab 90 mg SC (90 mg × 1 injection) at Week 0, Week 4 and Week 16 (N = 41) · risankizumab 180 mg SC (90 mg × 2 injections) at Week 0, Week 4 and Week 16 (N = 42) · ustekinumab 45 mg or 90 mg SC at Week 0, Week 4 and Week 16 (N = 40)	Up to 16 weeks (48 weeks for subjects not enrolling in OLE)	166 treated; 157 completed
M16-002 (1311.5) (Phase 2; global) 5.3.5.1-2	To provide proof-of-concept for the efficacy of risankizumab as a treatment for psoriatic arthritis. To characterize efficacy, and safety of risankizumab across range of doses in patients with active psoriatic arthritis	A randomized, parallel-design, dose-ranging, multiple-dose, placebo-controlled, double-blind study in subjects with active psoriatic arthritis.	Subjects were randomized at a ratio of 2:2:2:1:2 into 5 treatment arms: · risankizumab 150 mg (75 mg × 2 injections) SC every 4 weeks (N = 42) · risankizumab 150 mg Weeks 0, 4, and 16 (N = 42) · risankizumab 150 mg Weeks 0 and 12 (N = 39) · risankizumab 75 mg Week 0 (N = 42) · placebo (N = 20)	Up to 16 weeks with additional 16 weeks of follow-up (32 weeks for subjects not enrolling in OLE)	185 treated; 173 completed

表 2.7.2-2. 臨床薬理の検討に関連する第 II 相及び第 III 相試験（続き）

Study (Phase;global/Japan) CTD Section No.	Objective(s)	Study Design	Dosage Regimen and Route of Administration	Duration of Dosing (Study Duration)	Number of Subjects
M16-008 (1311.3) (Phase 3; global) 5.3.5.1-4	To assess the efficacy and safety of risankizumab compared to ustekinumab and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis.	Placebo and active-controlled, confirmatory, double-blind, double dummy, randomized, parallel design comparison of risankizumab to ustekinumab and placebo over 52 weeks in psoriasis patients.	Subjects were randomized at a ratio of 3:1:1 to one of 3 treatment arms: · risankizumab 150 mg (75 mg × 2 injections) SC at Week 0,Week 4 and q12w thereafter (N = 304) · ustekinumab 45 mg or 90 mg SC at Week 0, Week 4 and q12w thereafter (N = 100) · Placebo SC at Week 0 and Week 4 followed by risankizumab 150 mg SC q12w thereafter (N = 102)	40 weeks (52 weeks [56 weeks for subjects not enrolling in OLE])	506 treated; 478 completed
M15-995 (1311.28) (Phase 3; global) 5.3.5.1-6	To assess the efficacy and safety of risankizumab compared to ustekinumab and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis.	Placebo and active-controlled, confirmatory, double-blind, double dummy, randomized, parallel design comparison of risankizumab and ustekinumab and placebo over 52 weeks in psoriasis patients.	Subjects were randomized at a ratio of 3:1:1 to one of 3 treatment arms: · risankizumab 150 mg (75 mg × 2 injections) SC at Week 0, Week 4 and q12w thereafter (N = 294) · ustekinumab 45 mg or 90 mg SC at Week 0, Week 4 and q12w thereafter (N = 99) · Placebo SC at Week 0 and Week 4 followed by risankizumab 150 mg SC q12w thereafter (N = 98)	40 weeks (52 weeks [56 weeks for subjects not enrolling in OLE])	491 treated; 459 completed

表 2.7.2-2. 臨床薬理の検討に関連する第 II 相及び第 III 相試験（続き）

Study (Phase;global/Japan) CTD Section No.	Objective(s)	Study Design	Dosage Regimen and Route of Administration	Duration of Dosing (Study Duration)	Number of Subjects
M16-010 (1311.30) (Phase 3; global) 5.3.5.1-7	To assess the efficacy and safety of risankizumab compared to adalimumab in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis.	Active-controlled, double-blind, double dummy, randomized, parallel design comparison of risankizumab and adalimumab over 44 weeks in psoriasis patients.	Subjects were randomized at a ratio of 1:1 to one of 2 treatment arms: · risankizumab 150 mg (75 mg × 2 injections) SC at Week 0, Week 4 and q12w thereafter (N = 301) · adalimumab 80 mg SC at randomization; then 40 mg SC at Week 1, and thereafter every other week (N = 304)	32 weeks for risankizumab and 41 weeks for adalimumab (44 weeks [48 weeks for subjects not enrolling in OLE])	605 treated; 550 completed
M15-992 (1311.4) (Phase 3; global) 5.3.5.1-5	To assess the safety and efficacy of risankizumab in comparison to placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. To assess the maintenance of response following drug withdrawal and the response after retreatment in subjects who experience relapse after drug withdrawal.	Placebo-controlled, confirmatory, double-blind randomized withdrawal and retreatment study.	Subjects were randomized at a ratio of 4:1 to one of 2 treatment arms: · risankizumab 150 mg (75 mg × 2 injections) SC at Week 0, Week 4 and q12w thereafter (N = 407) · Placebo SC at Week 0 and Week 4 followed by risankizumab 150 mg SC q12w thereafter (N = 100)	88 weeks (104 weeks)	507 treated; ongoing

表 2.7.2-2. 臨床薬理の検討に関連する第 II 相及び第 III 相試験（続き）

Study (Phase;global/Japan) CTD Section No.	Objective(s)	Study Design	Dosage Regimen and Route of Administration	Duration of Dosing (Study Duration)	Number of Subjects
M16-004 (1311.38) (Phase 2/3; Japan) Interim CSR : 5.3.5.1-3 Final CSR : 5.3.5.1-3-2	To assess the efficacy and safety of two different dose regimens of risankizumab compared to placebo in Japanese subjects with moderate to severe chronic plaque psoriasis (with or without psoriatic arthritis).	Randomized, double-blind, double-dummy, placebo controlled, parallel design study compared 2 different dose regiments of risankizumab with placebo.	Subjects were randomized at a ratio of 2:2:1:1 to one of 4 treatment arms: · risankizumab 75 mg (75 mg × 1 injection) SC at Week 0, Week 4 and q12w thereafter (N = 58) · risankizumab 150 mg (75 mg × 2 injections) SC at Week 0, Week 4 and q12w thereafter (N = 55) · placebo with risankizumab 75 mg (75 mg × 1 injection) SC at Week 16 and q12w thereafter (N = 27) · placebo with risankizumab 150 mg (75 mg × 2 injections) SC at Week 16 and q12w thereafter (N = 27)	40 weeks (52 weeks [56 weeks for subjects not enrolling in OLE])	171 treated; 163 completed
M15-988 (1311.39) (Phase 3; Japan) Interim (28 weeks) CSR : 5.3.5.1-8 Interim (52 weeks) CSR : 5.3.5.1-8-2	To assess to the safety and efficacy of two different dose regimens of risankizumab for Japanese subjects with GPP or EP	Randomized, open-label study of two different dose regimens of risankizumab in subjects with GPP or EP	Subjects were randomized at a ratio of 1:1 to one of 2 treatment arms: · risankizumab 75 mg (75 mg × 1 injection) SC at Week 0, Week 4 and q12w thereafter (N = 9) · risankizumab 150 mg (75 mg × 2 injections) SC (N = 8)	172 weeks (188 weeks)	17 treated; ongoing

GPP = generalized pustular psoriasis, EP = erythrodermic psoriasis

2.7.2.2.1 中等症から重症の尋常性乾癬被験者又は健康被験者を対象とした第 I 相試験

2.7.2.2.1.1 1311.1 試験：中等症から重症の尋常性乾癬被験者を対象とした単回漸増投与試験

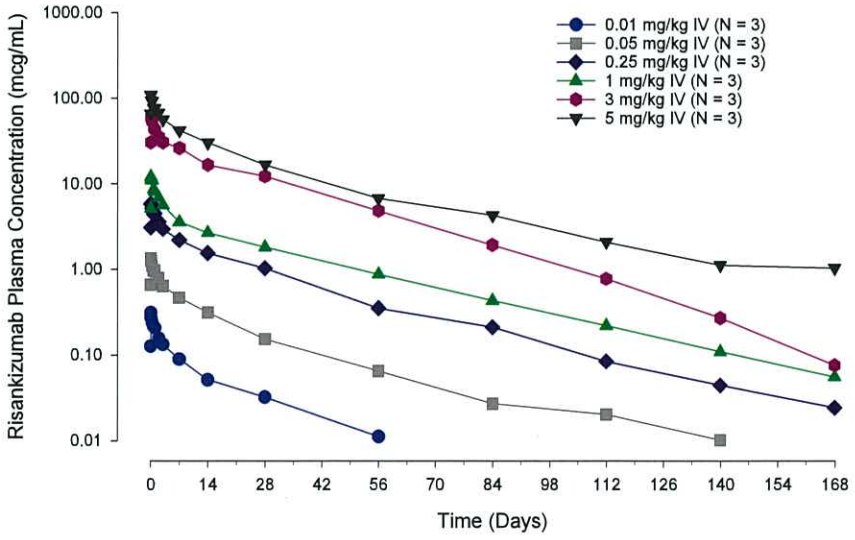
1311.1 試験（参考資料）は無作為化，二重盲検，多施設，単回漸増投与試験であり，中等症から重症の乾癬男女被験者（N = 39）を対象にリサンキズマブの安全性，薬物動態，薬力学，有効性及び免疫原性を検討するために実施された。試験は 2 ステージに分けられた。

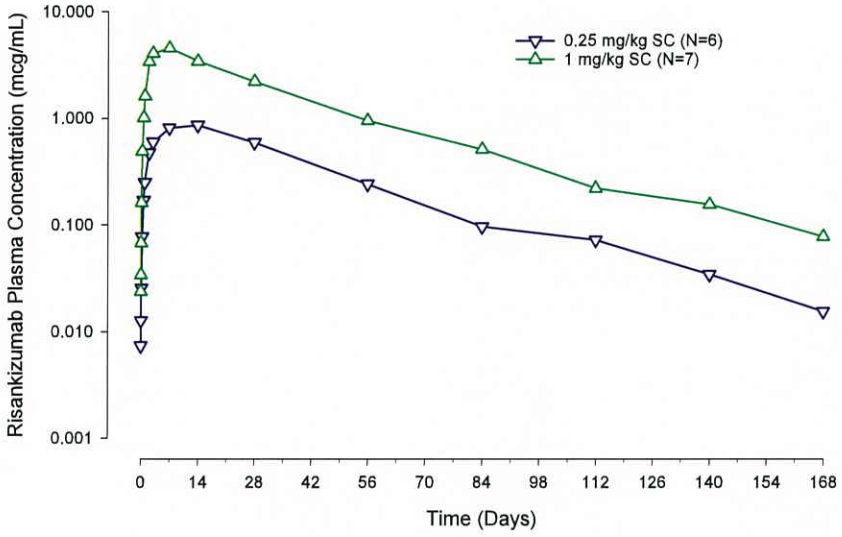
- ステージ 1 ではリサンキズマブの用量 0.01，0.05，0.25，1，3 及び 5 mg/kg の 6 つの単回静脈内投与群を各群とも実薬：プラセボを 3：1 に無作為化し増量順に逐次登録した。
- ステージ 2 ではリサンキズマブの用量 0.25 mg/kg 及び 1 mg/kg の皮下投与群 2 群に対して各々実薬：プラセボを 7:1 及び 6:1 に無作為化し並行に登録した。

薬物動態評価用血漿試料を投与前及び投与後 0.5，1，2，4，8，16，24，48，72，168 時間並びに投与後 14，28，56，84，112，140 及び 168 日に集約的に採取した。免疫原性評価用血漿試料は投与前並びに投与後 1，7，28，84 及び 168 日に採取した。

単回静脈内又は皮下投与後の幾何平均血漿中リサンキズマブ濃度対時間プロットを図 2.7.2-1 に示す。0.01 mg/kg から 5 mg/kg 静脈内投与又は 0.25 mg/kg 及び 1 mg/kg 皮下投与後のリサンキズマブの薬物動態パラメータを表 2.7.2-3 に示す。

図 2.7.2-1. 中等症から重症の乾癬被験者に静脈内及び皮下投与後の幾何平均血漿中リサンキズマブ濃度-時間推移（1311.1 試験）





Cross reference: Study 1311.1 CSR Tables 15.6.1.1: 16 through 15.6.1.1: 21, Table 15.6.1.1: 24, Table 15.6.2.1:26

表 2.7.2-3. 中等症から重症の乾癬被験者に 0.01 mg/kg から 5 mg/kg 単回静脈内投与及び 0.25 mg/kg 又は 1 mg/kg 単回皮下投与したときのリサンキズマブの血漿中幾何平均（算術平均，%CV）薬物動態パラメータ（1311.1 試験）

		IV Dose of Risankizumab						SC Dose of Risankizumab	
Parameter	Unit	0.01 mg/kg (N = 3)	0.05 mg/kg (N = 3)	0.25 mg/kg (N = 3)	1 mg/kg (N = 3)	3 mg/kg (N = 3)	5 mg/kg (N = 3)	0.25 mg/kg (N = 6)	1.0 mg/kg (N = 7)
C_{max}	µg/mL	0.311	1.36	5.95	12.3	66.2	110	0.886	4.76
		(0.311, 9)	(1.4, 27)	(5.97, 11)	(16.9, 71)	(66.4, 9)	(110, 9)	(0.972, 47)	(5.20, 35)
T_{max}[a]	day	0.083	0.043	0.094	0.042	0.083	0.083	13.5	3.00
		(0.067 – 0.083)	(0.042 – 0.083)	(0.083 – 0.17)	(0.042 – 0.17)	(0.042 – 0.083)	(0.042 – 0.083)	(7.00 – 14.1)	(2.00 – 10.0)
AUC_{inf}	µg•day/mL	2.93 (2.99, 25)	15.7 (17.0, 43)	85.1 (85.6, 13)	167 (224, 68)	952 (955, 9)	1650 (1680, 23)	40.4 (44.8, 46)	177 (201, 45)
$t_{1/2}$	day	19.4 (19.6, 17)	22.5 (22.8, 20)	22.0 (22.8, 30)	27.7 (27.8, 12)	17.9 (19.0, 38)	22.8 (23.7, 34)	23.0 (24.3, 33)	26.1 (26.5, 19)
CL or CL/F[b]	L/day	0.325	0.328	0.280	0.557	0.273	0.231	0.534	0.367
		(0.346, 42)	(0.347, 44)	(0.282, 16)	(0.829, 110)	(0.273, 2)	(0.237, 30)	(0.612, 57)	(0.390, 35)
AUC_{inf}/Dose	µg•day/mL/mg	3.08 (3.28, 43)	3.05 (3.21, 35)	3.57 (3.60, 16)	1.79 (2.38, 67)	3.67 (3.67, 2)	4.34 (4.44, 25)	1.87 (2.15, 58)	2.73 (2.92, 43)

AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve over the time interval from 0 to infinity; CL= clearance; C_{max} = maximal plasma concentration; CV = coefficient of variation; T_{max} = time to achieve maximum plasma concentration; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life

a. Median (Min – Max).

b. Clearance (CL) for IV doses and apparent clearance (CL/F) for SC doses.

Cross reference: Study 1311.1 CSR Tables 15.6.2.1:1 through 15.6.2.1:8

静脈内投与後，血漿中リサンキズマブ濃度は経時的に二相性で減少し，評価した用量の大部分で平均クリアランスは 0.23 L/day から 0.33 L/day の範囲であった。皮下投与後リサンキズマブの T_{max} の中央値は，評価した 2 用量を通して 3 から 14 day の範囲にあった。リサンキズマブの終末相消失半減期は静脈内と皮下投与時に同程度であり，静脈内投与では 18 から 28 day，皮下投与では 23 から 26 day であった。リサンキズマブの曝露量（AUC）は評価した用量範囲である 0.01 mg/kg から 5 mg/kg 静脈内投与又は 0.25 mg/kg から 1 mg/kg 皮下投与で用量に比例した。すべての静脈内及び皮下投与群にわたる用量で正規化した AUC_{inf} 値に基づき，第 I 相試験用皮下投与製剤の絶対的バイオアベイラビリティは 73%と評価された（90%信頼区間：53%から 100%）。

免疫原性の評価：

- リサンキズマブの単回静脈内及び皮下投与後の ADA 発現率（投与時出現）は各々 11%（2/18 名）及び 0%（0/13 名）であった。.
- 8 名中 1 名（12.5%）のプラセボを投与した被験者（6 名が静脈内投与群及び 2 名が皮下投与群）が ADA 陽性であり，この被験者はベースライン時から ADA が存在した。

ADA を発現した被験者において，注射部位に関連したいかなる有害事象も認められなかった。

薬力学及び疾患バイオマーカーの探索的評価

本試験で皮膚生体組織検査及び血漿試料中の薬力学及び疾患バイオマーカーの探索的評価を実施した。

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

乾癬における疾患の活性に関するサロゲートマーカーである β-ディフェンシン 2 の血漿中レベルは，リサンキズマブの投与によりプラセボと比べて多数の時点で減少した。

全体として，中等症から重症の乾癬被験者において，リサンキズマブの投与により血漿中及び乾癬性皮膚病変中の IL-23/IL-17 軸と関連するトランスクリプトーム及びタンパク質のバイオマーカーの減少がもたらされた。

本試験結果の詳細を CSR（1311.1 試験）に記載した。

2.7.2.2.1.2 M16-513（1311.16）試験：白人，日本人及び中国人健康被験者における試験

M16-513（1311.16）試験（評価資料）は2ステージから成る無作為化，二重盲検，プラセボ対照，2施設，単回投与試験（N = 89）であった。各民族で各用量群あたり8名の被験者（実薬：プラセボ6：2の無作為化）が登録された。

- ステージ1では，中国人及び日本人被験者を対象として3用量群（18，90及び300 mg）に，一方白人被験者を対象として2用量群（18及び300 mg）に，いずれも連続的にリサンキズマブを漸増単回皮下投与した。
- ステージ2では，日本人被験者を対象として3用量群（200，600及び1200 mg）に連続的にリサンキズマブを漸増単回静脈内投与した。

薬物動態用血漿試料を投与前及び投与後24，48，72及び168時間並びに投与後15，29，57，85及び137日目に集約的に採取した。静脈内投与群に対しては1日目の投与後0.33，1.5，2，4，8及び12時間にも薬物動態用血漿試料を採取した。免疫原性評価用血漿試料は投与前及び8，29，85及び137日目に採取した。

白人，日本人及び中国人健康被験者に単回皮下投与及び日本人健康被験者に単回静脈内投与したときのリサンキズマブの薬物動態パラメータを表2.7.2-4に示す。

表2.7.2-4. 日本人，中国人及び白人健康被験者に単回投与したときのリサンキズマブの幾何平均（算術平均，%CV）薬物動態パラメータ（M16-513［1311.16］試験）

Pharmacokinetic Parameters	(Units)	Risankizumab 18 mg SC		
		Japanese (N = 6)	Chinese (N = 6)	Caucasian (N = 6)
C_{max}	(µg/mL)	1.64 (1.70, 30)	1.83 (1.91, 29)	1.02 (1.04, 21)
T_{max}[a]	(day)	7.0 (7.0 – 14.0)	7.0 (3.0 – 7.0)	7.0 (3.0 – 28.1)
$t_{1/2}$[b]	(day)	32.5 (4.95)	28.5 (3.78)	30.5 (8.93)
AUC_{inf}	(µg•day/mL)	83.6 (84.7, 17)	75.7 (77.3, 22)	58.5 (59.3, 18)
CL/F	L/day	0.215 (0.219, 20)	0.238 (0.242, 21)	0.308 (0.312, 18)
AUC_{inf}/Dose	(µg•day/mL)/mg	4.64 (4.70, 17)	4.21 (4.29, 22)	3.25 (3.30, 18)
		Risankizumab 90 mg SC		
		Japanese (N = 6)	Chinese (N = 6)	
C_{max}	(µg/mL)	9.06 (9.08, 7)	6.62 (6.81, 27)	
T_{max}[a]	(day)	7.0 (7.0 – 7.0)	5.0 (3.0 – 7.0)	
$t_{1/2}$[b]	(day)	26.9 (1.54)	26.7 (3.73)	
AUC_{inf}	(µg•day/mL)	377 (377, 6)	330 (336, 22)	
CL/F	L/day	0.239 (0.239, 6)	0.273 (0.277, 17)	
AUC_{inf}/Dose	(µg•day/mL)/mg	4.19 (4.19, 6)	3.66 (3.73, 22)	

表 2.7.2-4. 日本人，中国人及び白人健康被験者に単回投与したときのリサンキズマブの幾何平均（算術平均，%CV）薬物動態パラメータ（M16-513［1311.16］試験）（続き）

Pharmacokinetic Parameters	(Units)	Risankizumab 300 mg SC		
		Japanese (N = 6)	Chinese (N = 6)	Caucasian (N = 6)
C_{max}	(µg/mL)	20.3 (22.3, 41)	18.9 (19.5, 26)	18.8 (20.4, 39)
T_{max}[a]	(day)	7.0 (7.0 – 14.0)	7.0 (3.0 – 14.0)	7.0 (3.0 – 7.0)
$t_{1/2}$[b]	(day)	29.7 (4.80)	33.8 (7.15)	28.7 (3.77)
AUC_{inf}	(µg•day/mL)	1050 (1100, 37)	1000 (1030, 28)	871 (915, 33)
CL/F	L/day	0.287 (0.302, 35)	0.300 (0.310, 28)	0.344 (0.362, 35)
AUC_{inf}/Dose	(µg•day/mL)/mg	3.49 (3.68, 37)	3.34 (3.45, 28)	2.90 (3.05, 33)
		Risankizumab 200 mg IV	Risankizumab 600 mg IV	Risankizumab 1200 mg IV
		Japanese (N = 6)	Japanese (N = 6)	Japanese (N = 6)
C_{max}	(µg/mL)	59.6 (60.1, 14)	225 (225, 8)	360 (363, 15)
T_{max}[a]	(day)	0.1 (0.1 – 0.2)	0.1 (0.1 – 0.2)	0.1 (0.1 – 0.3)
$t_{1/2}$[b]	(day)	31.2 (7.38)	30.7 (2.56)	32.7 (14.2)
AUC_{inf}	(µg•day/mL)	991 (998, 12)	3610 (3620, 9)	6760 (7020, 28)
CL	L/day	0.202 (0.203, 12)	0.166 (0.167, 8)	0.178 (0.186, 35)
AUC_{inf}/Dose	(µg•day/mL)/mg	4.96 (4.99, 12)	6.02 (6.04, 9)	5.63 (5.85, 28)

IV = intravenous; SC = subcutaneous; AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve over the time interval from 0 to infinity

a. Median (minimum through maximum).

b. Harmonic mean (pseudo-standard deviation).

Cross reference: Study M16-513 (1311.16) CSR Tables 14.2 3.1.1.1 through 14.2 3.1.6

リサンキズマブの曝露量（C_{max} 及び AUC_{inf}）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。皮下投与後，リサンキズマブの T_{max} の中央値は用量及び民族を通して 5 から 7 day であった。リサンキズマブの調和平均終末相消失半減期は 27 から 34 day であり，用量，投与経路及び民族を通して同程度であった。

体重差を補正したときとしないときの日本人及び中国人被験者の白人被験者に対するリサンキズマブの C_{max}，AUC_t 及び AUC_{inf} の比及び 90%信頼期間を表 2.7.2-5 に示す。

表 2.7.2-5. 日本人及び中国人健康被験者の白人被験者に対するリサンキズマブの C_{max}, AUC_t 及び AUC_{inf} の比（M16-513［1311.16］試験）

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Exposure Ratios* (Not Accounting for Bodyweight) Point Estimate	90% Confidence Interval	Exposure Ratios* (Adjusted for Bodyweight) Point Estimate	90% Confidence Interval
Japanese vs. Caucasian	C_{max}	1.321	1.033 – 1.689	0.839	0.614 – 1.144
	AUC_t	1.310	1.105 – 1.553	0.993	0.793 – 1.245
	AUC_∞	1.309	1.100 – 1.558	1.023	0.805 – 1.300
Chinese vs. Caucasian	C_{max}	1.345	1.064 – 1.701	1.075	0.857 – 1.349
	AUC_t	1.218	1.032 – 1.436	1.041	0.887 – 1.223
	AUC_∞	1.219	1.026 – 1.450	1.047	0.880 – 1.245

AUC_t = area under the plasma concentration-time curve over the time interval from 0 to last quantifiable time point

* Ratio was calculated by exponentiation of the difference between the logarithms of the least square means calculated based on one-way ANOVA.

Cross reference: Study M16-513 (1311.16) CSR Table 8

以下の結果が示された。

- 日本人被験者のリサンキズマブの曝露量（AUC_t 及び AUC_{inf}）は白人被験者に比べて31%高く，中国人被験者の曝露量は白人被験者に比べて 22%高かった。
- 体重差を考慮するとリサンキズマブの曝露量は民族群間を通して同程度であった。

単回静脈内又は皮下投与における ADA 発現率は低く，民族を通して同程度であった。

- 18 mg から 300 mg 単回皮下投与後の ADA 発現率（投与時出現）は白人被験者で 1/12 名（8%），日本人被験者で 1/18 名（6%）及び中国人被験者で 2/18 名（11%）であった。
- 日本人被験者にリサンキズマブ 200 mg から 1200 mg を単回静脈内投与後 ADA は検出されなかった。

本試験結果の詳細を CSR（M16-513［1311.16］試験）に記載した。

2.7.2.2.2 中等症から重症の尋常性乾癬又は関節症性乾癬被験者における国際共同及び海外第 II 相試験

2.7.2.2.2.1 1311.2 試験：中等症から重症の尋常性乾癬被験者における用量設定試験

1311.2 試験（参考資料）は中等症から重症の慢性尋常性乾癬被験者を対象としたリサンキズマブの無作為化，並行群，用量設定，反復投与，実薬対照，盲検試験であった。本試験ではリサンキズマブの 3 用量の投与方法を評価し，ウステキヌマブを実薬対照として用いた。

- リサンキズマブ 18 mg を投与 0 週時に単回皮下投与（N = 43）
- リサンキズマブ 90 mg を投与 0 週時，投与 4 週時及び投与 16 週時に皮下投与（N = 41）
- リサンキズマブ 180 mg を投与 0 週時，投与 4 週時及び投与 16 週時に皮下投与（N = 42）
- ウステキヌマブ 45 又は 90 mg（体重に応じて）を投与 0 週時，投与 4 週時及び投与 16 週時に皮下投与（N = 40）

薬物動態用血漿試料を初回投与前（投与 0 週時）及び投与 1，2，4，6，8，12，16，20，24，28，32，40 及び 48 週時に集約的に採取した。免疫原性評価用血漿試料は初回投与前（投与 0 週時）及び投与 4，16，24，32，40 及び 48 週時に採取した。

リサンキズマブ 18 mg，90 mg 及び 180 mg を皮下投与したときの薬物動態パラメータを表 2.7.2-6 に示す。

表 2.7.2-6. 中等症から重症の尋常性乾癬被験者に用量 18 mg，90 mg 及び 180 mg を皮下投与したときの血漿中幾何平均（算術平均，CV［%］）薬物動態パラメータ（1311.2 試験）

		Dose of Risankizumab		
Parameter	Unit	18 mg (N = 42)	90 mg (N = 41)	180 mg (N = 42)
First Dose C_{max}	µg/mL	0.702 (0.862, 74)	4.69 (5.16, 41)	9.32 (10.1, 36)
First Dose T_{max}[a]	day	7 (6 – 28)	7 (6 – 27)	7 (6 – 14)
AUC_{inf}	µg•day/mL	33.8 (39.1, 60)	NC	NC
$AUC_{4\text{-}16wk}$	µg•day/mL	NC	116 (136, 48)[c]	249 (282, 50)[f]
$t_{1/2}$	day	28.0 (30.4, 47)	NC	NC
$C_{trough,\ 16}$[b]	µg/mL	NC	0.903 (1.110, 62)[d]	1.540 (1.830, 58)[g]
$C_{trough,\ 28}$[b]	µg/mL	NC	0.715 (0.901, 65)[e]	1.290 (1.560, 60)[h]

AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve over the time interval from 0 to infinity; $AUC_{4\text{-}16wk}$ = area under the plasma concentration-time curve over the time interval Week 4 to Week 16; NC = not calculated; T_{max} = time to maximum plasma concentration; $t_{1/2}$ = terminal phase elimination half-life

a. Data for T_{max} are presented as median (Min -Max) after the first dose of risankizumab.

b. For $C_{trough,\ N}$, N = week.

c. N = 40.

d. N = 35.

e. N = 34.

f. N = 39.

g. N = 37.

h. N = 36.

Cross reference: Study 1311.2 CSR Table 11.2.2.2:1, Tables 15.6.2.1: 1 through 15.6.2.1: 3

90 mg から 180 mg の皮下投与を通して用量にほぼ比例したリサンキズマブの曝露量の増加が観測された。すべての皮下用量を通してリサンキズマブの T_{max} の中央値は 7 day であり，18 mg 単回投与後の終末相 $t_{1/2}$ の幾何平均値は 28 day と算出された。

リサンキズマブ投与後 14.5%（18/124 名）の被験者に ADA（投与時出現）が観察され，リサンキズマブ 18 mg，90 mg 及び 180 mg 投与時に各々2/24 名（4.8%），8/41 名（19.5%），8/41 名（19.5%）に発現した。ADA 陽性（投与時出現）被験者の中で合計 4 名の被験者（3.2%，4/124 名）が NAb 陽性であり，18 mg，90 mg 及び 180 mg の用量で各々1 名，2 名及び 1 名認められた（R&D/17/1378，1311.2 試験）。

すべての第 II 相及び第 III 相試験を通して，免疫原性がリサンキズマブの薬物動態，安全性及び有効性に及ぼす影響を評価した要約を 2.7.2.4.2 項に示す。

本試験結果の詳細を CSR（1311.2 試験）に記載した。

2.7.2.2.2.2 M16-002（1311.5）試験：関節症性乾癬被験者における Proof-of-Concept 及び用量設定試験

M16-002（1311.5）試験（評価資料）は，活動性関節症性乾癬被験者を対象としたリサンキズマブをプラセボと比較する多国間の，無作為化，並行デザイン，用量設定，複数用量，プラセボ対照，二重盲検試験であった。本試験において活動性関節症性乾癬は 2：2：2：1：2 の比に無作為化され，事前の腫瘍壊死因子阻害剤（TNFi）の使用及びメトトレキサート（MTX）の併用に基づき以下のような 5 投与群に層別化された。

- Arm 1：リサンキズマブ 150 mg 4 週間ごと（N = 42）
- Arm 2：リサンキズマブ 150 mg 投与 0，4 及び 16 週時（N = 42）
- Arm 3：リサンキズマブ 150 mg 投与 0 及び 12 週時（N = 39）
- Arm 4：リサンキズマブ 75 mg 投与 0 週時（N = 20）
- Arm 5：プラセボ（N = 42）

薬物動態評価用血漿試料を初回投与前（投与 0 週時）並びに投与 4，8，12，16，20，24，28 及び 32 週時に集約的に採取した。免疫原性評価用血漿試料は初回投与前（投与 0 週時）並びに投与 8，12，16，24 及び 32 週時に採取した。

リサンキズマブを反復投与された関節症性乾癬被験者におけるリサンキズマブの血漿中トラフ濃度（C_{trough}）の要約を表 2.7.2-7 に示す。

表 2.7.2-7. 関節症性乾癬被験者に反復投与時 16 週間の投与期間におけるリサンキズマブの血漿中トラフ濃度（μg/mL）の要約（M16-002［1311.5］）

Treatment	Geometric Mean (Mean, %CV) [N]						
	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	Week 28
Risankizumab 150 mg every 4 weeks	6.14 (6.58, 35) [40]	9.55 (10.4, 40) [40]	10.9 (12.1, 46) [39]	12.1 (13.3, 42) [38]	11.5 (12.8, 45) [38]	--	--
Risankizumab 150 mg Weeks 0, 4, and 16	6.88 (7.20, 29) [42]	--	--	2.70 (3.01, 52) [41]	--	--	2.41 (2.97, 79) [8]
Risankizumab 150 mg Weeks 0 and 12	--	--	1.51 (1.77, 55) [38]	--	--	1.61 (1.81, 47) [38]	--

CV = Coefficient of variation

Cross reference: M16-002 Table 17

試験期間中最初の 16 週間（投与 0 - 16 週時）及び全期間である 32 週間（投与 0 -32 週時）におけるリサンキズマブに対する抗体の発現率の要約を表 2.7.2-8 に示す。

表 2.7.2-8. 関節症性乾癬被験者における 16 週間及び 32 週間の投与期間にわたるリサンキズマブに対する抗薬物抗体（抗リサンキズマブ抗体）及び中和抗体発現率の要約（M16-002［1311.5］）

	Placebo	Risankizumab				
		Arm 1	Arm 2	Arm 3	Arm 4	Total
Week 0 to Week 16						
Evaluable subjects; N	42	40	42	39	19	140
Anti-drug Antibody Incidence (Treatment Emergent); N (%)	0 (0%)	2 (5.0%)	8 (19.0%)	1 (2.6%)	3 (15.8%)	14 (10.0%)
NAb Incidence (Treatment Emergent); N (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Week 0 to Week 32						
Evaluable subjects; N	42	40	42	39	19	140
Anti-drug Antibody Incidence (Treatment Emergent); N (%)	0 (0%)	3 (7.5%)	9 (21.4%)	2 (5.1%)	3 (15.8%)	17 (12.1%)
NAb Incidence (Treatment Emergent); N (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

NAb = Neutralizing Antibody

Anti-drug antibody evaluable: subjects with at least 1 reportable assessment at any time in the study post Baseline.

NAb was assessed only when the anti-drug antibody assessment was positive.

Cross reference: M16-002 Table 18

本試験で評価された異なる投与方法を通して用量及び投与頻度に依存した血漿中リサンキズマブ濃度が観測された。本試験で少なくとも 1 回のリサンキズマブを投与された被験者において，リサンキズマブに対する抗薬物抗体の発現率に投与方法に依存する傾向は観察されなかった。全試験期間（32 週間）を通して，リサンキズマブに対する ADA（投与時出現）の発現率は評価可能な被験者の 12%（17/140 名）であり，NAb 陽性は認められなかった。本試験において，抗薬物抗体の発現はリサンキズマブの血漿曝露量に影響を及ぼさないようであった。

本試験結果の詳細を CSR（M16-002［1311.5］試験）に記載した。

2.7.2.2.3 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における国際共同及び海外第 III 相比較試験又は国内第 II/III 相試験

2.7.2.2.3.1 中等症から重症の尋常性乾癬被験者における国際共同及び海外第 III 相比較試験

中等症から重症の慢性尋常性乾癬被験者を対象として，リサンキズマブの国際共同及び海外第 III 相比較試験 4 試験が実施された。

2.7.2.2.3.1.1 M16-008（1311.3）試験：中等症から重症の慢性尋常性乾癬被験者におけるリサンキズマブ対ウステキヌマブ及びプラセボ対照薬

M16-008（1311.3）試験（評価資料）は乾癬患者を対象としてリサンキズマブをウステキヌマブ及びプラセボと比較するプラセボ及び実薬対照，二重盲検，ダブルダミー，無作為化，並行デザイン第 III 相試験であった。被験者は 3：1：1 の比で無作為化され 3 投与群の 1 群に割付けられ投与 40 週時まで投与された。

- リサンキズマブ 150 mg（75 mg × 2 回注射）を投与 0 週時，投与 4 週時，以降は 12 週間ごとに皮下投与（N＝304）
- ウステキヌマブ 45 mg（体重 ≤ 100 kg の被験者）又は 90 mg（体重 > 100 kg の被験者）を投与 0 週時，投与 4 週時，以降は 12 週間ごとに皮下投与（N＝100）
- プラセボを投与 0 週時及び投与 4 週時に皮下投与し，以降はリサンキズマブ 150 mg を投与 16 週時，以降は 12 週間ごとに皮下投与（N＝102）

薬物動態評価用血漿試料を初回投与（投与 0 週時）前及び投与 4，12，16，28，34，40 及び 52 週時に採取した。免疫原性評価用血漿試料を初回投与（投与 0 週時）前並びに投与 4，16，28，40 及び 52 週時に採取した。

本試験から得られた中等症から重症の尋常性乾癬被験者におけるリサンキズマブの血漿中トラフ濃度（C_{trough}）の要約を表 2.7.2-9 に示す。

表 2.7.2-9. 中等症から重症の尋常性乾癬被験者におけるリサンキズマブの血漿中トラフ濃度（μg/mL）の要約（M16-008［1311.3］試験）

	Geometric Mean (Arithmetic Mean, %CV)				
	Week 4 (N = 297)	Week 16 (N = 297)	Week 28 (N = 293)	Week 40 (N = 297)	Week 52 (N = 289)
Risankizumab 150 mg SC Group[a]	5.54 (6.00, 40)	1.85 (2.23, 55)	1.68 (1.99, 57)	1.73 (2.18, 77)	1.58 (1.94, 62)
	Week 4	Week 16	Week 28 (N = 96)	Week 40 (N = 99)	Week 52 (N = 94)
Placebo to Risankizumab 150 mg SC Group[b]	--	--	1.39 (1.59, 54)	1.69 (1.92, 67)	1.69 (1.96, 60)

SC = subcutaneous

a. Subjects received risankizumab dose at Week 0, Week 4, and q12w thereafter.

b. Subjects received risankizumab dose at Week 16 and q12w thereafter.

Cross reference: Study M16-008 (1311.3) CSR Table 14.2 3.1

52 週間の全試験期間（投与 0 週時から投与 52 週時）を通してのリサンキズマブに対する ADA の発現率の要約を表 2.7.2-10 に示す。

表 2.7.2-10. 中等症から重症の尋常性乾癬被験者における 52 週間の投与期間にわたるリサンキズマブに対する抗薬物抗体（抗リサンキズマブ抗体）及び中和抗体発現率の要約（M16-008［1311.3］試験）

Week 0 to Week 52	Risankizumab 150 mg SC[a]	Placebo to Risankizumab 150 mg SC[b] at Week 16	Risankizumab 150 mg SC Total	Ustekinumab[c]
Evaluable subjects; N	301	101	402	99
Anti-drug Antibody Incidence (Treatment Emergent); N (%)	78 (26%)	12 (12%)	90 (22%)	9 (9%)
NAb incidence (Treatment Emergent); N (%)	44 (15%)	8 (8%)	52 (13%)	6 (6%)

NAb = neutralizing antibody; SC = subcutaneous

a. Subjects received risankizumab dose at Week 0, Week 4, and q12w thereafter.

b. Subjects received placebo at Week 0 and Week 4, and switched to risankizumab at Week 16.

c. Data in the table represents anti-drug antibodies to risankizumab.

Notes: Evaluable subjects: subjects with at least one reportable assessment at any time in the study post baseline.

NAb was assessed only when the anti-drug antibody assessment was positive.

Cross reference: Study M16-008 (1311.3) CSR Table 14.2 3.3

リサンキズマブを少なくとも 1 回投与された被験者において，既存の ADA が 4%（17/401 名）の被験者に検出された。リサンキズマブに対する ADA（投与時出現）の発現率は 22%（90/402 名）であり，これらの被験者のほぼ半数が NAb 陽性（13%［52/402 名］）であった。ADA 陽性であった被験者の大部分は比較的低い抗体価であったが，2 被験者のみで抗体価が 128 以上であった。

すべての第 II 相及び第 III 相試験を通して，免疫原性がリサンキズマブの薬物動態，安全性及び有効性に及ぼす影響を評価した要約を 2.7.2.4.2 項に示す。

本試験結果の詳細を CSR（M16-008［1311.3］試験）に記載した。

2.7.2.2.3.1.2 M15-995（1311.28）試験：中等症から重症の尋常性乾癬被験者におけるリサンキズマブ対ウステキヌマブ及びプラセボ対照薬の比較

M15-995（1311.28）試験（参考資料）は，乾癬被験者を対象としてリサンキズマブをウステキヌマブ及びプラセボと比較するプラセボ及び実薬対照，二重盲検，ダブルダミー，無作為化，並行デザイン第 III 相試験であった。被験者は 3：1：1 の比で無作為化され 3 投与群の 1 群に割付けられ投与 40 週時まで投与された。

- リサンキズマブ 150 mg（75 mg × 2 回注射）を投与 0 週時，投与 4 週時，以降は 12 週間ごとに皮下投与（N＝294）
- ウステキヌマブ 45 mg（体重 ≤ 100 kg の被験者）又は 90 mg（体重 > 100 kg の被験者）を投与 0 週時，投与 4 週時，以降は 12 週間ごとに皮下投与（N＝99）
- プラセボを投与 0 週時及び投与 4 週時に皮下投与し，以降はリサンキズマブ 150 mg を投与 16 週時，以降は 12 週間ごとに皮下投与（N＝98）

薬物動態評価用血漿試料を初回投与（投与 0 週時）前並びに投与 4，12，16，28，34，40 及び 52 週時に採取した。免疫原性評価用血漿試料を初回投与（投与 0 週時）前並びに投与 4，16，28，40 及び 52 週時に採取した。

本試験から得られた中等症から重症の尋常性乾癬被験者におけるリサンキズマブの血漿中トラフ濃度（C_{trough}）の要約を表 2.7.2-11 に示す。

表 2.7.2-11. 中等症から重症の尋常性乾癬被験者におけるリサンキズマブの血漿中トラフ濃度（μg/mL）の要約（M15-995［1311.28］試験）

	Geometric Mean (Arithmetic Mean, %CV)				
	Week 4 (N = 293)	Week 16 (N = 293)	Week 28 (N = 288)	Week 40 (N = 287)	Week 52 (N = 276)
Risankizumab 150 mg SC group[a]	5.57 (5.95, 39)	1.72 (2.13, 62)	1.48 (1.89, 60)	1.48 (1.86, 60)	1.54 (1.99, 66)
	Week 4	Week 16	Week 28 (N = 94)	Week 40 (N = 95)	Week 52 (N = 90)
Placebo to risankizumab 150 mg SC group[b]	--	--	1.16 (1.40, 50)	1.52 (1.70, 59)	1.50 (1.86, 75)

%CV = coefficient of variation; SC = subcutaneous

a. Subjects received risankizumab dose at Week 0, Week 4, and q12w thereafter.

b. Subjects received risankizumab dose at Week 16, and q12w thereafter.

Cross reference: Study M15-995 (1311.28) CSR Table 14.2 3.1

52 週間の全試験期間（投与 0 週時から投与 52 週時）を通してのリサンキズマブに対する抗体の発現率の要約を表 2.7.2-12 に示す。

表 2.7.2-12. 中等症から重症の尋常性乾癬被験者における 52 週間の投与期間にわたるリサンキズマブに対する抗薬物抗体（抗リサンキズマブ抗体）及び中和抗体発現率の要約（M15-995［1311.28］試験）

Week 0 to Week 52	Risankizumab 150 mg SC[a]	Placebo to Risankizumab 150 mg SC[b] at Week 16	Risankizumab 150 mg SC Total	Ustekinumab[c]
Evaluable subjects; N	298	97	395	99
Anti-drug Antibody Incidence (Treatment Emergent); N (%)	64 (22%)	11 (11%)	75 (19%)	6 (6%)
NAb incidence (Treatment Emergent); N (%)	34 (11%)	7 (7%)	41 (10%)	3 (3%)

NAb = neutralizing antibody; SC = subcutaneous

a. Subjects received risankizumab dose at Week 0, Week 4, and q12w thereafter.

b. Subjects received placebo at Week 0 and Week 4, and switched to risankizumab at Week 16.

c. Data in the table represents anti-drug antibodies to risankizumab.

Notes: Evaluable subjects: subjects with at least one reportable assessment at any time in the study post baseline.

NAb was assessed only when the anti-drug antibody assessment was positive.

Cross reference: Study M15-995 (1311.28) CSR Table 17

リサンキズマブを少なくとも 1 回投与された被験者において，既存の ADA が 4%（17/386 名）の被験者に検出された。リサンキズマブ投与後の ADA（投与時出現）の発現率は約 19%（75/395 名）であり，これらの被験者のほぼ半数が NAb 陽性（10% [41/395 名] ）であった。ADA 陽性であった被験者のほとんどは比較的低い抗体価であったが，7 名の被験者のみで ADA 抗体価が 128 以上であった。

すべての第 II 相及び第 III 相試験を通して，免疫原性がリサンキズマブの薬物動態，安全性及び有効性に及ぼす影響を評価した要約を 2.7.2.4.2 項に示す。

本試験結果の詳細を CSR（M15-995 [1311.28] 試験）に記載した。

2.7.2.2.3.1.3 M16-010（1311.30）試験：中等症から重症の尋常性乾癬被験者におけるリサンキズマブ対アダリムマブの比較

M16-010（1311.30）試験（参考資料）は，中等症から重症の乾癬被験者を対象としてリサンキズマブをアダリムマブと比較する実薬対照，二重盲検，ダブルダミー，無作為化，並行デザイン第 III 相試験であった。

被験者は 1：1 の比で無作為化され 2 投与群の 1 群に割付けられた。

- リサンキズマブ 150 mg（75 mg × 2 回注射）を投与 0 週時，投与 4 週時，以降は 12 週間ごとに投与 28 週時まで皮下投与（N = 301）
- 無作為化時アダリムマブ 80 mg を皮下投与，その後 40 mg を隔週で投与 1 週時から投与 41 週時まで皮下投与（N = 304）

投与 16 週時で最初にアダリムマブに無作為に割付けられ PASI 50 未満の応答を示した被験者はリサンキズマブに切り替えられ，PASI 90 を超える応答を示した被験者はアダリムマブをそのまま使用した。一方，PASI 50 以上 PASI 90 未満の応答であった被験者は，1：1 に再度無作為化されリサンキズマブ又はアダリムマブのいずれかを投与された。投与 16 週時で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は，投与 16，20 及び 32 週時にリサンキズマブを投与された。

薬物動態評価用血漿試料を初回投与（投与 0 週時）前並びに投与 4，12，16，28，36 及び 44 週時に採取した。免疫原性評価用血漿試料を初回投与（投与 0 週時）前並びに投与 4，16，28 及び 44 週時に採取した。

本試験から得られた中等症から重症の尋常性乾癬被験者におけるリサンキズマブの血漿中トラフ濃度（C_{trough}）を表 2.7.2-13 に示す。

表 2.7.2-13. 中等症から重症の尋常性乾癬被験者におけるリサンキズマブの血漿中トラフ濃度（μg/mL）の要約（M16-010［1311.30］試験）

	Geometric Mean (Mean, %CV)			
	Risankizumab 150 mg SC Group[a]			Adalimumab to Risankizumab 150 mg SC Group
	Week 4 (N = 298)	Week 16 (N = 292)	Week 28 (N = 284)	Week 44[b] (N = 283)
Risankizumab plasma concentration (μg/mL)	5.44 (5.88, 37)	2.06 (2.51, 57)	1.82 (2.19, 60)	1.42 (1.81, 68)

%CV = coefficient of variation; SC = subcutaneous

a. Subjects received risankizumab dose at Week 0, Week 4, and q12w thereafter.

b. Week 44 risankizumab plasma concentration for the adalimumab to risankizumab 150 mg SC Group represents 28 weeks since the first risankizumab dose in these subjects after switch from adalimumab to risankizumab at Week 16.

Cross reference: Study M16-010 (1311.30) CSR Table 14.2 6.1

44 週間の全試験期間（投与 0 週時から投与 44 週時）を通してのリサンキズマブに対する抗体の発現率の要約を表 2.7.2-14 に示す。

表 2.7.2-14. 中等症から重症の尋常性乾癬被験者における 44 週間の投与期間にわたるリサンキズマブに対する抗薬物抗体（抗リサンキズマブ抗体）及び中和抗体発現率の要約（M16-010［1311.30］試験）

Week 0 to Week 44	Risankizumab 150 mg SC[a]	Adalimumab to Risankizumab 150 mg SC[b] at Week 16	Risankizumab 150 mg SC Total	Adalimumab[c]
Evaluable subjects; N	299	90	389	207
Anti-drug Antibody Incidence (Treatment Emergent); N (%)	74 (25%)	25 (28%)	99 (25%)	8 (4%)
NAb Incidence (Treatment Emergent); N (%)	43 (14%)	13 (14%)	56 (14%)	2 (1%)

NAb = neutralizing antibody; SC = subcutaneous

a. Subjects received risankizumab dose at Week 0, Week 4, and q12w thereafter.

b. Subjects received adalimumab from Week 0 to 15, and switched to risankizumab at Week 16.

c. Data in the table represents anti-drug antibodies to risankizumab.

Notes: Evaluable subjects: subjects with at least 1 reportable assessment at any time in the study post baseline.
NAb was assessed only when the anti-drug antibody assessment was positive.

Cross reference: Study M16-010 (1311.30) CSR Table 14.2 6.3

本試験でリサンキズマブを少なくとも 1 回投与された被験者の中で，既存の ADA が 8%（30/390 名）の被験者に検出された。リサンキズマブ投与後の ADA（投与時出現）の発現率は

約 25%（99/389 名）であり，これらの被験者のほぼ半数が NAb 陽性（14%［56/389 名］）であった。ADA 陽性であった被験者のほとんどは比較的低い抗体価であったが，9 名の被験者のみで ADA 抗体価が 128 以上であった。アダリムマブからリサンキズマブへの切り替えが，リサンキズマブに対する ADA 又は NAb の発現率に影響を及ぼす証拠は得られなかった。

すべての第 II 相及び第 III 相試験を通して，免疫原性がリサンキズマブの薬物動態，安全性及び有効性に及ぼす影響を評価した要約を 2.7.2.4.2 項に示す。

本試験結果の詳細を CSR（M16-010［1311.30］試験）に記載した。

2.7.2.2.3.1.4 M15-992（1311.4）試験：中等症から重症の尋常性乾癬被験者におけるリサンキズマブ対プラセボ

M15-992（1311.4）試験（評価資料）は，多施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照第 III 相試験であった。被験者は 4：1 の比で無作為化され 2 投与群の 1 群に割付けられ投与 88 週時までの投与が進行中である。

- リサンキズマブ 150 mg（75 mg × 2 回注射）を投与 0 週時，投与 4 週時，以降は 12 週間ごとに皮下投与（N = 407）
- プラセボを投与 0 週時及び投与 4 週時に皮下投与，以降はリサンキズマブ 150 mg を投与 16 週時，以降は 12 週間ごとに皮下投与（N = 100）

投与 28 週時の来院時（試験のパート B 開始時），初めにリサンキズマブに無作為に割付けられ sPGA が「消失」又は「ほぼ消失」であったすべての被験者は 1：2 の比で再度無作為化割付けされリサンキズマブ又はプラセボ（即ちリサンキズマブの中止）を投与された。sPGA が軽度以上の被験者は投与 88 週時まで非盲検下でリサンキズマブ 150 mg を皮下投与され続けた。投与 32 週時から開始して，再発（sPGA 中等度以上）して再度無作為化割付けされた被験者は，リサンキズマブ 150 mg を最大 16 週間再び皮下投与された。

薬物動態評価用血漿試料を初回投与（投与 0 週時）前並びに投与 4，12，16，28，32，40，52，58，64，70，76，88 及び 104 週時に採取した。免疫原性評価用血漿試料を初回投与（投与 0 週時）前並びに投与 4，16，28，40，52，64，76，88 及び 104 週時に採取した。

本試験から得られた中等症から重症の尋常性乾癬被験者を対象とした投与方法ごとに計画されたすべての薬物動態評価における血漿中リサンキズマブ濃度を表 2.7.2-15 に示す。

表 2.7.2-15. 中等症から重症の尋常性乾癬被験者におけるリサンキズマブの血漿中トラフ濃度（μg/mL）の要約（M15-992 [1311.4] 試験）

	Geometric Mean (Arithmetic Mean, %CV)					
Risankizumab 150 mg SC[a]	Week 4 (N = 177)	Week 16 (N = 175)	Week 28 (N = 173)	Week 40 (N = 166)	Week 52 (N = 156)	Week 64 (N = 107)
	5.23 (5.65, 38)	1.70 (2.16, 71)	1.39 (1.78, 65)	1.46 (1.94, 89)	1.42 (1.85, 66)	1.48 (1.80, 64)
Placebo to Risankizumab 150 mg SC[b]	Week 4	Week 16	Week 28 (N = 91)	Week 40 (N = 91)	Week 52 (N = 86)	Week 64 (N = 63)
	--	--	1.26 (1.47, 57)	1.39 (1.67, 53)	1.51 (1.83, 57)	1.57 (1.80, 52)
Risankizumab 150 mg SC then re-randomized to placebo (placebo withdrawal)[c]	Week 4 (N = 211)	Week 16 (N = 220)	Week 28 (N = 219)	--	--	--
	5.70 (6.07, 34)	1.89 (2.31, 58)	1.64 (2.04, 63)	--	--	--
Risankizumab 150 mg SC then Retreated with risankizumab 150 mg SC after placebo withdrawal[d]	Week 4 After re-treatment (N = 59)	Week 16 After re-treatment (N = 35)	--	--	--	--
	5.49 (5.75, 32)	1.54 (1.79,58)	--	--	--	--

SC = subcutaneous

a. Subjects received risankizumab dose at Week 0, Week 4 and q12 w thereafter until Week 88 (including subjects re randomized to risankizumab in Part B).

b. Subjects received placebo at Week 0 and Week 4 and switched to risankizumab at Week 16 and then received risankizumab q12 w thereafter through Week 88.

c. Subjects received risankizumab dose at Week 0, Week 4, and Week 16 and were withdrawn from risankizumab therapy afterwards (subjects re-randomized to placebo in Part B). Data obtained from subjects prior to re-treatment with risankizumab any time after Week 28 visit is also included.

d. Subjects were re-treated with risankizumab after withdrawal in Part B. These subjects received risankizumab 150 mg SC at Week 0, Week 4 and Week 16 or at Week 0 and Week 4 only after initiation of re-treatment with risankizumab. Week 4 and Week 16 represents data collected after initiation of re-treatment.

Note: Data until Week 64 is presented due to limited availability of pharmacokinetic data beyond this visit for the interim study report.

Cross reference: Study M15-992 (1311.4) interim CSR Table 19

最初の 52 週間（投与 0 - 52 週時）及び 104 週間の全試験期間（投与 0 - 104 週時）を通してのリサンキズマブに対する ADA 及び NAb の発現率の要約を表 2.7.2-16 に示す。

表 2.7.2-16. 中等症から重症の尋常性乾癬被験者における 52 週間又は 104 週間の投与期間にわたるリサンキズマブに対する抗薬物抗体（抗リサンキズマブ抗体）及び中和抗体発現率の要約（M15-992［1311.4］試験）

Week 0 to Week 52	Risankizumab 150 mg SC[a]	Placebo to Risankizumab 150 mg SC[b] at Week 16	Subjects who underwent placebo withdrawal[c] with or without re-treatment with risankizumab 150 mg SC after placebo withdrawal[d]
Evaluable subjects; N	181	92	224
Anti-drug Antibody Incidence (Treatment Emergent); N (%)	47 (26%)	24 (26%)	65 (29%)
NAb Incidence (Treatment Emergent); N (%)	29 (16%)	14 (15%)	39 (17%)
Week 0 to Week 104**	Risankizumab 150 mg SC	Placebo to Risankizumab 150 mg SC[b] at Week 16	Subjects who underwent placebo withdrawal[b] with or without re-treatment with risankizumab 150 mg SC after placebo withdrawal[c]
Evaluable subjects; N	181	97	225
Anti-drug Antibody Incidence (Treatment Emergent); N (%)	48 (27%)	24 (25%)	66 (29%)
NAb Incidence (Treatment Emergent); N (%)	31 (17%)	14 (14%)	40 (18%)

NAb = neutralizing antibody; SC = subcutaneous

** All the available interim data until Study Week 104 is included in this analysis.

a. Subjects received risankizumab dose at Week 0, Week 4, and q12w thereafter through Week 88.

b. Subjects received placebo at Week 0 and Week 4, and switched to risankizumab at Week 16.

c. Subjects received risankizumab dose at Week 0, Week 4, and Week 16 and were withdrawn from risankizumab therapy afterwards (subjects re-randomized to placebo in Part B).

d. Subjects were re-treated with risankizumab after withdrawal in Part B. These subjects received risankizumab 150 mg SC at Week 0, Week 4 and Week 16 or at Week 0 and Week 4 only after initiation of re-treatment with risankizumab.

Evaluable subjects: subjects with at least one reportable assessment at any time in the study post baseline.

NAb was assessed only when the anti-drug antibody assessment was positive.

Cross reference: Study M15-992 (1311.4) interim CSR Table 20

本試験において無作為化割付けされて投与 0 週時にリサンキズマブを投与された被験者において，既存の ADA が 4%（8/181 名）の被験者に検出された。リサンキズマブに対する ADA（投与時出現）の発現率は約 27%（48/181 名）であり，これらの被験者の半数をわずかに超える割合が NAb 陽性（17%［31/181 名］）であった。ADA 発現率（投与時出現）は，試験を通してリサンキズマブを投与した被験者，プラセボからリサンキズマブに切り替えた被験者又はリサンキズマブからプラセボに切り替えた被験者（リサンキズマブを再投与する又はしないでプラセボ投与によりリサンキズマブを中止）で同程度であった。ADA 陽性であった被験者の大部分は比較的低い抗体価であったが，2 被験者のみで ADA 抗体価が 128 以上であった。

すべての第 II 相及び第 III 相試験のデータを用いて，免疫原性がリサンキズマブの薬物動態，安全性及び有効性に及ぼす影響を評価した要約を 2.7.2.4.2 項に示す。

本試験結果の詳細を中間 CSR（M15-992［1311.4］試験）に記載した。

2.7.2.2.3.2 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における国内第 II/III 相試験

2.7.2.2.3.2.1 M16-004（1311.38）：中等症から重症の慢性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対プラセボの比較

M16-004（1311.38）試験（評価資料）は，2 用量のリサンキズマブをプラセボと比較するための無作為化，二重盲検，ダブルダミー，プラセボ対照，並行デザイン第 II/III 相試験であった。被験者を無作為化し，体重（≤ 90 kg 対 > 90 kg）及びベースライン時関節症性乾癬との合併（有り対無し）で層別化し，2：2：1：1 の比で 4 投与群の 1 群に割付け，進行中の本試験の投与 40 週時までの投与を受けている。

- リサンキズマブ 75 mg（75 mg × 1 回注射）を投与 0 週時，投与 4 週時，以降は 12 週間ごとに皮下投与（N＝56）
- リサンキズマブ 150 mg（75 mg × 2 回注射）を投与 0 週時，投与 4 週時，以降は 12 週間ごとに皮下投与（N＝54）
- プラセボを投与 0 週時及び投与 4 週時に皮下投与，引き続きリサンキズマブ 75 mg（75 mg × 1 回注射）を投与 16 週時，以降は 12 週間ごとに皮下投与（N＝27）
- プラセボを投与 0 週時及び投与 4 週時に皮下投与，引き続きリサンキズマブ 150 mg（75 mg × 2 回注射）を投与 16 週時，以降は 12 週間ごとに皮下投与（N＝27）

薬物動態評価用血漿試料を初回投与（投与 0 週時）前並びに投与 4，12，16，28，34，40 及び 52 週時に採取した。免疫原性評価用血漿試料を初回投与（投与 0 週時）前並びに投与 4，16，28，40 及び 52 週時に採取した。

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血漿中トラフ濃度の要約を表 2.7.2-17 に示す。

表 2.7.2-17. 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血漿中トラフ濃度（μg/mL）の要約（M16-004［1311.38］試験）

	Geometric Mean (Arithmetic Mean, %CV) [N]				
	Week 4	Week 16	Week 28	Week 40	Week 52
Risankizumab 75 mg SC Group[a]	3.28 (3.52, 36) [56]	1.15 (1.40, 57) [56]	1.05 (1.29, 62) [56]	0.968 (1.23, 80) [58]	0.933 (1.08, 54) [56]
Placebo to Risankizumab 75 mg SC Group[b]	--	--	0.935 (1.09, 46) [27]	0.966 (1.07, 50) [28]	0.956 (1.12, 51) [27]
Risankizumab 150 mg SC Group[a]	6.32 (6.75, 35) [54]	2.15 (2.53, 54) [54]	1.97 (2.25, 49) [54]	1.87 (2.18, 59) [55]	1.76 (2.07, 60) [54]
Placebo to Risankizumab 150 mg SC Group[b]	--	--	1.40 (1.85, 70) [27]	1.35 (1.85, 115) [30]	1.32 (1.76, 73) [26]

%CV = coefficient of variation; SC = subcutaneous

a. Subjects received risankizumab dose at Weeks 0, 4 and q12 w thereafter

b. Subjects received placebo at Week 0 and Week 4 and received risankizumab at Week 16 and q12 w thereafter.

Cross reference: M16-004 (1311.38) Table 15

試験期間である 52 週間全体（投与 0 - 52 週時）のリサンキズマブに対する ADA 及び NAb の発現率の要約を表 2.7.2-18 に示す。

表 2.7.2-18. 中等症から重症の慢性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 52 週間の投与期間にわたるリサンキズマブに対する抗薬物抗体（抗リサンキズマブ抗体）及び中和抗体発現率の要約（M16-004［1311.38］試験）

Week 0 to Week 52	Placebo to risankizumab[a] 75 mg	Placebo to risankizumab[a] 150 mg	Risankizumab 75 mg SC[b]	Risankizumab 150 mg SC[b]	Risankizumab Total[c]
Evaluable subjects; N	28	30	58	55	171
Anti-drug Antibody Incidence (Treatment Emergent); N (%)	3 (11%)	5 (17%)	14 (24%)	17 (31%)	39 (23%)
NAb Incidence (Treatment Emergent); N (%)	3 (11%)	3 (10%)	10 (17%)	11 (20%)	27 (16%)

NAb = neutralizing antibody; SC = subcutaneous

a. Subjects received placebo at Week 0 and 4, and switched to risankizumab 75 mg or 150 mg SC at Week 16.

b. Subjects received risankizumab dose at Weeks 0, 4 and q12w thereafter

c. Includes subjects who switched from placebo to risankizumab at Week 16

Notes: Anti-drug antibody evaluable: subjects with at least one reportable assessment at any time in the study post baseline.

NAb was assessed only when the anti-drug antibody assessment was positive.

Cross reference: M16-004 (1311.38) Table 16

リサンキズマブの血漿中トラフ濃度は 75 mg 及び 150 mg 皮下投与を通して用量にほぼ比例し，関節症性乾癬の合併の有無にかかわらず同程度であった。150 mg 皮下投与で，血漿中リサンキズマブ濃度は，中等症から重症の尋常性乾癬被験者を対象とした国際共同及び海外第 III 相比較試験において以前観測された血漿中リサンキズマブ濃度と同程度であった。

本試験で少なくとも 1 回のリサンキズマブを投与された被験者において，リサンキズマブに対する ADA の発現率（投与時出現）は 23%（39/171 名）であり，これらの被験者の約半数が NAb 陽性であった。

すべての第 II 相及び第 III 相試験を通して，免疫原性がリサンキズマブの薬物動態，安全性及び有効性に及ぼす影響を評価した要約を 2.7.2.4.2 項に示す。

本試験結果の詳細を中間 CSR（M16-004［1311.38］試験）に記載した。

2.7.2.2.3.2.2 M15-988（1311.39）試験：膿疱性乾癬（GPP）又は乾癬性紅皮症（EP）日本人被験者におけるリサンキズマブの評価

M15-988（1311.39）試験（評価資料）は，膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症日本人被験者を対象としてリサンキズマブ 150 mg（75 mg × 2 回注射）又は 75 mg（75 mg × 1 回注射）を投与 0 週時，投与 4 週時，以降は 12 週ごとに皮下投与して 2 用量を比較する無作為化，非盲検第 III 相試験であった。被験者は投与 172 週時までリサンキズマブを投与されているが，投与 16 週時の来院

後，用量 75 mg を投与されていた被験者は 150 mg への増量を開始することが可能である。進行中の本試験において，合計 17 名の被験者が膿疱性乾癬 8 名（用量 75 mg 及び 150 mg 各々4 名）並びに乾癬性紅皮症 9 名（用量 75 mg 及び 150 mg 各々5 名及び 4 名）に無作為化された。

薬物動態評価用血漿試料を初回投与（投与 0 週時）前並びに投与 4，16，28，52，76，100，124，148 及び 172 週時に採取している。免疫原性評価用血漿試料を初回投与（投与 0 週時）前並びに投与 4，16，28，52，76，100，124，148 及び 172 週時に採取している。NAb アッセイを頑健に検定するため疾患に特異的な個体別血漿試料が十分な数得られなかったため，本試験の被験者で NAb 測定は実施されなかった。

膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症を併合した日本人被験者におけるリサンキズマブの血漿中トラフ濃度の要約を表 2.7.2-19 に示す。

表 2.7.2-19. 膿疱性乾癬（GPP）又は乾癬性紅皮症（EPP）日本人被験者におけるリサンキズマブの血漿中トラフ濃度（μg/mL）の要約（M15-988［1311.39］試験）

	Geometric Mean (Arithmetic Mean, %CV) [N]			
	All Subjects			
	Week 4	Week 16	Week 28	Week 52
Risankizumab 75 mg SC Group[a]	3.30 (3.37, 21) [9]	0.963 (1.02, 37) [8]	0.829 (0.962, 53) [8]	0.600 (0.693, 59) [8]
Risankizumab 150 mg SC Group[a]	5.73 (7.25, 76) [8]	1.62 (2.66, 103) [8]	2.33 (2.89, 72) [6]	1.62 (1.96, 64) [6]

%CV = coefficient of variation; SC = subcutaneous

The interim analysis includes data until Week 52 only.

a. Subjects received risankizumab dose at Weeks 0, 4 and q12w thereafter.

Cross reference: Study M15-988 (1311.39) interim CSR Table 11

膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症被験者における最初の 52 週間（投与 0 - 52 週時）のリサンキズマブに対する ADA 及び NAb の発現率の要約を表 2.7.2-20 に示す。

表 2.7.2-20. 膿疱性乾癬（GPP）又は乾癬性紅皮症（EP）日本人被験者における 52 週間の投与期間にわたるリサンキズマブに対する抗薬物抗体（抗リサンキズマブ抗体）発現率の要約（M15-988［1311.39］試験）

Week 0 to Week 52	Risankizumab 75 mg SC	Risankizumab 150 mg SC	Risankizumab Total
Evaluable subjects; N	9	8	17*
Anti-drug Antibody Incidence (Treatment Emergent); N (%)	1 (11%)	3 (38%)	4 (24%)
NAb incidence; N (Treatment Emergent); N (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

SC = subcutaneous

Notes: NAb assessment for subjects with GPP or EP was performed based on the assay developed for subjects with psoriasis

Anti-drug antibody evaluable: subjects with at least one reportable assessment at any time in the study post baseline.

*Although 3 subjects discontinued before Week 52, all 17 subjects had data available for the Week 0 to Week 52 period.

Cross reference: Study M15-988 (1311.39) interim CSR Table 12

本試験で評価したリサンキズマブの血漿中トラフ濃度は 75 mg 及び 150 mg 皮下投与を通して用量にほぼ比例し，膿疱性乾癬患者と乾癬性紅皮症患者の間でおおむね同程度であった。150 mg 皮下投与時の血漿中リサンキズマブ濃度は，中等症から重症の尋常性乾癬被験者を対象とした国際共同及び海外第 III 相比較試験において以前観測された血漿中リサンキズマブ濃度と同程度であった。

本試験の最初の 52 週間（投与 0 から 52 週時）で少なくとも 1 回のリサンキズマブを投与された被験者において，リサンキズマブに対する ADA の発現率（投与時出現）は約 24%（4/17 名）であった。NAb 陽性の被験者は認められなかった。

本試験結果の詳細を中間 CSR（M15-988［1311.39］試験）に記載した。

2.7.2.2.4 中等症から重症の尋常性乾癬被験者における治療用タンパク質-薬物相互作用試験（M16-007［1311.36］試験）

M16-007（1311.36）試験（参考資料）は，関節症性乾癬の合併被験者を含む中等症から重症の慢性尋常性乾癬被験者（関節症性乾癬の合併被験者を含む，N = 21）を対象とした第 I 相，非盲検，1-シーケンス，治療用タンパク質-薬物相互作用試験であった。本試験では，リサンキズマブ 150 mg を 4 週間ごとに合計 4 回（投与 8，36，64 及び 92 日目）反復皮下投与したときの CYP 酵素活性に及ぼす影響をカクテル法により評価した。CYP プローブ基質は，リサンキズマブの CYP1A2（カフェイン 100 mg），CYP2D6（メトプロロール 50 mg），CYP2C19（オメプラ

ゾール 20 mg），CYP2C9（ワルファリン 10 mg）及び CYP3A（ミダゾラム 2 mg）に及ぼす影響を評価するために使用された。投与は以下のように行われた。

試験 1 日目：CYP カクテル

試験 8 から 92 日目：リサンキズマブ 150 mg を 4 週間ごと試験 8，36，64 及び 92 日目に皮下投与

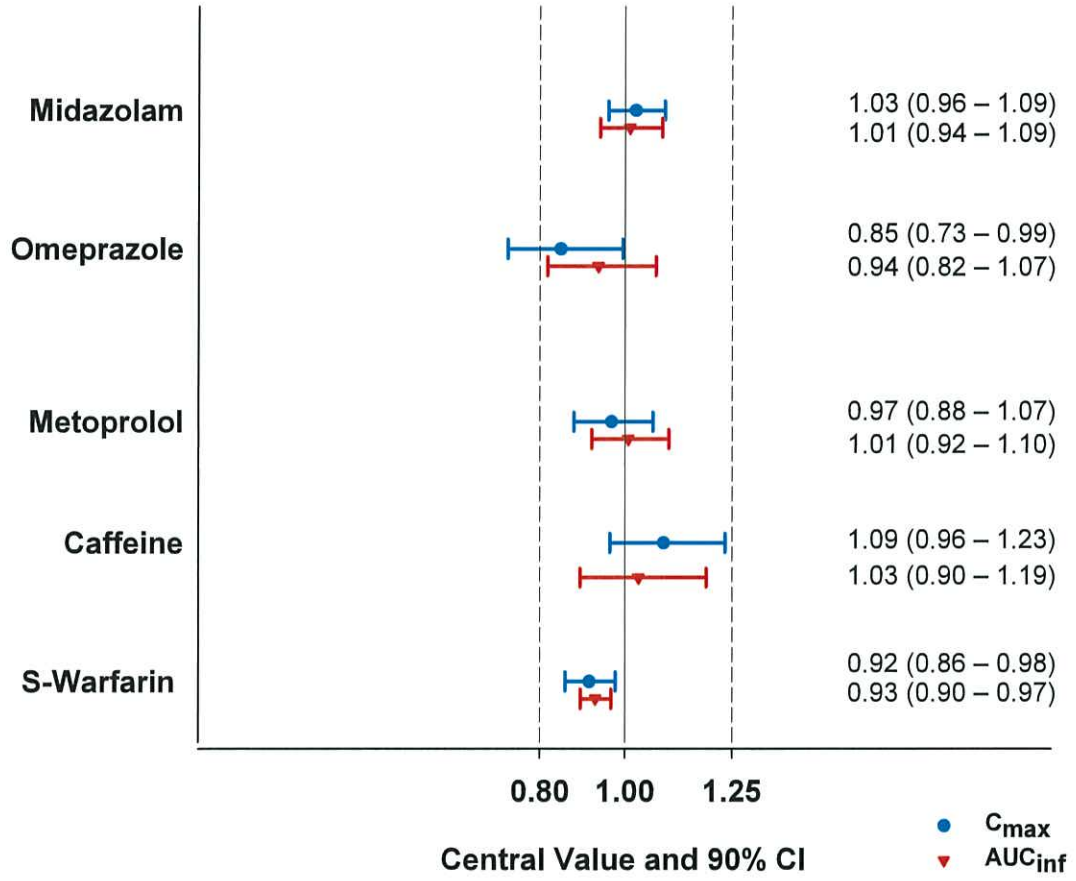
試験 98 日目：CYP カクテル投与

CYP プローブ基質及びそれらの代謝物（カフェイン及びパラキサンチン，*S*-ワルファリン及び *R*-ワルファリン，オメプラゾール及び 5'-OH オメプラゾール，メトプロロール及び α-ヒドロキシメトプロロール，ミダゾラム及び 1'-OH ミダゾラム）の薬物動態評価用血漿の集約的な採取は試験 1 日目及び試験 98 日目の投与後 168 時間まで実施された。リサンキズマブの薬物動態評価用血液試料は，試験 8，36，64 及び 92 日目の投与前，試験 98 及び 105 日目並びに試験 204 日目の経過観察訪問時に採取された。リサンキズマブの ADA 評価は試験 8，36，64，92，105 及び 204 日目に実施された。

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，CYP 及びプローブ基質である 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）に関して，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 150 mg を 4 週間ごとに皮下投与時 4 回目投与後 6 日にこれらのプローブ基質を投与したときのリサンキズマブの投与開始前に投与したときに対するプローブ基質の C_{max}，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の比に関する 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（例外的にオメプラゾールの C_{max} 比の 90%信頼区間の下限は 0.8 をわずかに下回った。）

これらの結果と矛盾することなく，リサンキズマブはこれらのプローブ基質に関する親薬物に対する代謝物の AUC 比に影響を及ぼさなかった（図 2.7.2-2）。

図 2.7.2-2. 中等症から重症の尋常性乾癬被験者におけるリサンキズマブ非併用時に対する併用時の CYP プローブ基質の曝露量比（M16-007［1311.36］試験）



Cross reference: Study M16-007 (1311.36) CSR Figure 10

本試験において 150 mg を 4 週間ごとに皮下投与して評価した血漿中リサンキズマブ曝露量は，乾癬被験者にリサンキズマブ 1 回 150 mg を初回，4 週後，以降は 12 週間ごとに皮下投与したときの曝露量を顕著に上回った。150 mg を 4 週間ごとに皮下投与時，2 回目，3 回目及び 4 回目投与前のリサンキズマブの平均トラフ血漿中濃度は，各々7.3 µg/mL，10.6 µg/mL 及び 12.0 µg/mL であった。M16-007（1311.36）試験において 4 回目投与後のリサンキズマブの平均血漿中トラフ濃度は，すべての第 III 相試験を通して，リサンキズマブ 1 回 150 mg を初回，4 週後，以降は 12 週間ごとに皮下投与したときの定常状態トラフ値（投与 52 週時で 1.52 µg/mL）の約 7.9 倍であった（2.7.2.3.1 項）。

リサンキズマブ 150 mg を 4 週間ごとに皮下投与したところ，ADA の発現率（投与時出現）は 24%（5/21 名）であった。ADA 陽性被験者における ADA 抗体価は 1 から 16 の範囲であった。ADA の発現はリサンキズマブの曝露量に影響を及ぼさないようであった。

本試験結果の詳細を CSR（M16-007［1311.36］試験）に記載した。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 リサンキズマブの薬物動態学的特性

リサンキズマブ単回投与時の薬物動態

リサンキズマブの単回静脈内又は皮下投与時の薬物動態は 2 試験で評価され，M16-513（1311.16）試験は白人，日本人及び中国人健康志願者を対象とし，1311.1 試験は乾癬被験者を対象とし，用量範囲は静脈内投与時 0.01 mg/kg から 5 mg/kg 及び 200 mg から 1200 mg，皮下投与時 0.25 mg/kg から 1 mg/kg 及び 18 mg から 300 mg であった（2.7.2.2.1 項）。単回静脈内及び皮下投与後のリサンキズマブの幾何平均（算術平均，CV［%］）薬物動態パラメータを表 2.7.2-21 及び表 2.7.2-22 に示す。

いずれの単回投与試験においても，リサンキズマブは用量に依存しない線形の薬物動態を示した。ターゲットを介する明白な動態は観察されなかった。健康被験者及び乾癬被験者において種々の用量群を通しての終末相消失半減期は 18 から 34 day であった。皮下投与後最高血漿中濃度に 3 から 14 day（中央値）で到達した。健康被験者と乾癬被験者との間でリサンキズマブの薬物動態に明白な差は観察されなかった。日本人及び中国人被験者を白人被験者と比べたところ，リサンキズマブの曝露量に臨床的に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.2-21. 健康被験者及び中等症から重症の乾癬被験者に単回静脈内投与したときのリサンキズマブの幾何平均（算術平均，CV［%］）血漿中薬物動態パラメータ

		Subjects with Psoriasis (Study 1311.1)						Healthy Subjects[b] (Study M16-513 [1311.16]))		
Parameter	Unit	0.01 mg/kg (N = 3)	0.05 mg/kg (N = 3)	0.25 mg/kg (N = 3)	1 mg/kg (N = 3)	3 mg/kg (N = 3)	5 mg/kg (N = 3)	200 mg (N = 6)	600 mg (N = 6)	1200 mg (N = 6)
AUC_{inf}/Dose	µg•day/mL/mg	3.08 (3.28, 43)	3.05 (3.21, 35)	3.57 (3.60, 16)	1.79 (2.38, 67)	3.67 (3.67, 2)	4.34 (4.44, 25)	4.96 (4.99, 12)	6.02 (6.04, 9)	5.63 (5.85, 28)
$t_{1/2}$[a]	day	19.4 (19.6, 17)	22.5 (22.8, 20)	22.0 (22.8, 30)	27.7 (27.8, 12)	17.9 (19.0, 38)	22.8 (23.7, 34)	31.2 (7.38)	30.7 (2.56)	32.7 (14.2)
CL	L/day	0.325 (0.346, 42)	0.328 (0.347, 44)	0.280 (0.282, 16)	0.557 (0.829, 110)	0.273 (0.273, 2)	0.231 (0.237, 30)	0.202 (0.203, 12)	0.166 (0.167, 8)	0.178 (0.186, 35)

IV = intravenous; CL= clearance; CV = coefficient of variation; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; AUCinf = area under the plasma concentration-time curve over the time interval from 0 to infinity

a. Geometric Mean (Mean, CV [%]) for Study 1311.1 and Harmonic Mean (Pseudo SD) for Study M16-513.

b. Japanese subjects.

Cross reference: 表 2.7.2-3, 表 2.7.2-4

表 2.7.2-22. 健康被験者及び中等症から重症の乾癬被験者に単回皮下投与したときのリサンキズマブの幾何平均（算術平均，CV［%］）血漿中薬物動態パラメータ

		Subjects with Psoriasis (Study 1311.1)		Healthy Subjects (Study M16-513 [1311.16])							
		0.25 mg/kg	1.0 mg/kg	18 mg			90 mg		300 mg		
Parameter	Unit	(N = 6)	(N = 7)	Japanese (N = 6)	Chinese (N = 6)	Caucasian (N = 6)	Japanese (N = 6)	Chinese (N = 7)	Japanese (N = 6)	Chinese (N = 6)	Caucasian (N = 6)
T_{max}[a]	day	13.5 (7.00 – 14.1)	3.00 (2.00 – 10.0)	7.0 (7.0 – 14.0)	7.0 (3.0 – 7.0)	7.0 (3.0 – 28.1)	7.0 (7.0 – 7.0)	5.0 (3.0 – 7.0)	7.0 (7.0 – 14.0)	7.0 (3.0 – 14.0)	7.0 (3.0 – 7.0)
AUC_{inf}/ Dose	µg•day/ mL/mg	1.87 (2.15, 58)	2.73 (2.92, 43)	4.64 (4.70, 17)	4.21 (4.29, 22)	3.25 (3.30, 18)	4.19 (4.19, 6)	3.66 (3.73, 22)	3.49 (3.68, 37)	3.34 (3.45, 28)	2.90 (3.05, 33)
$t_{1/2}$[b]	day	23.0 (24.3, 33)	26.1 (26.5, 19)	32.5 (4.95)	28.5 (3.78)	30.5 (8.93)	26.9 (1.54)	26.7 (3.73)	29.7 (4.80)	33.8 (7.15)	28.7 (3.77)
CL/F	L/day	0.534 (0.612, 57)	0.367 (0.390, 35)	0.215 (0.219, 20)	0.238 (0.242, 21)	0.308 (0.312, 18)	0.239 (0.239, 6)	0.273 (0.277, 17)	0.287 (0.302, 35)	0.300 (0.310, 28)	0.344 (0.362, 35)

SC = subcutaneous; CL/F = clearance; C_{max} = maximal concentration; CV = coefficient of variation; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; AUCinf = area under the plasma concentration-time curve over the time interval from 0 to infinity

a. Median (Min – Max).

b. Geometric Mean (Mean, CV [%]) for Study 1311.1 and Harmonic Mean (Pseudo SD) for Study M16-513 (1311.16).

Cross reference: 表 2.7.2-3, 表 2.7.2-4

リサンキズマブ反復投与時の薬物動態

リサンキズマブの反復投与時薬物動態は，中等症から重症の尋常性乾癬被験者を対象とした海外第 II 相試験 1 試験及び国際共同及び海外第 III 相比較試験 4 試験，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国内第 II/III 相試験 2 試験並びに関節症性乾癬被験者を対象とした国際共同第 II 相試験 1 試験で評価された。国際共同第 II 相試験では連続的な薬物動態用試料を集約的に採取したが，国際共同又は海外第 III 相比較試験又は国内第 II/III 相試験では薬物動態用試料を少数時点採取した。これらの試験から得られたリサンキズマブの薬物動態データを 2.7.2.2.2 項及び 2.7.2.2.3 項に示す。

用量範囲 75 mg から 180 mg のリサンキズマブ反復皮下投与（海外第 II 相試験における 90 mg 及び 180 mg 皮下投与並びに国内第 II/III 相試験における 75 mg 及び 150 mg 皮下投与）後，用量にほぼ比例した曝露量の増加が観測された。

リサンキズマブ 75 mg 又は 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したときの国際共同及び海外第 III 相比較試験に登録されたすべての中等症から重症の尋常性乾癬被験者，国際共同第 III 相比較試験又は国内第 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），膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症日本人被験者及び国際共同第 II 相試験に登録された関節症性乾癬被験者を通したリサンキズマブの血漿中トラフ濃度（C_{trough}）の要約を表 2.7.2-23 に示す。

表 2.7.2-23. すべての国際共同及び海外第 II 相，第 III 相試験又は国内第 II/III 相試験を通した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及び関節症性乾癬被験者におけるリサンキズマブの血漿中トラフ濃度（μg/mL）の要約

	Geometric Mean (Arithmetic Mean, %CV) [N]				
	Week 4	Week 16	Week 28	Week 40	Week 52
Japanese Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis (With or Without Psoriatic Arthritis; Global Phase 3 or Japan Phase 2/3 Study)					
Risankizumab 75 mg SC Group[a]	3.28 (3.52, 36) [56]	1.15 (1.40, 57) [56]	1.05 (1.29, 62) [56]	0.968 (1.23, 80) [58]	0.933 (1.08, 54) [56]
Risankizumab 150 mg SC Group[a]	6.22 (6.64, 36) [90]	2.10 (2.54, 58) [90]	1.98 (2.30, 52) [90]	1.96 (2.35, 70) [92]	1.71 (2.11, 63) [86]
Japanese Subjects with GPP or EP (Japan Phase 2/3 Study)					
Risankizumab 75 mg SC Group[a]	3.30 (3.37, 21) [9]	0.963 (1.02, 37) [8]	0.829 (0.962, 53) [8]	--	0.600 (0.693, 59) [8]
Risankizumab 150 mg SC Group[a]	5.73 (7.25, 76) [8]	1.62 (2.66, 103) [8]	2.33 (2.89, 72) [6]	--	1.62 (1.96, 64) [6]
Japanese Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis (With or Without Psoriatic Arthritis), GPP or EP (Global Phase 3 or Japan Phase 2/3 Studies)					
Risankizumab 75 mg SC Group[a]	3.28 (3.50, 35) [65]	1.13 (1.35, 57) [64]	1.02 (1.25, 62) [64]	0.968 (1.23,80) [58]	0.883 (1.03, 55) [64]
Risankizumab 150 mg SC Group[a]	6.18 (6.69, 41) [98]	2.06 (2.55, 63) [98]	2.00 (2.33, 54) [96]	1.96 (2.35, 70) [92]	1.71 (2.10, 63) [92]
All Subjects with Psoriatic Arthritis (Global Phase 2 Study)					
Risankizumab 150 mg SC Groupa	6.88 (7.20, 29) [42]	2.70 (3.01, 52) [41]	2.41 (2.97, 79) [8]	--	--
All Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis (Global Phase 3 Studies)					
Risankizumab 150 mg SC Group[a]	5.47 (5.89, 38) [1065]	1.84 (2.27, 60) [1057]	1.60 (1.98, 60) [1038]	1.57 (2.00, 75) [750]	1.52 (1.94, 65) [721]

SC = subcutaneous

a. Subjects received risankizumab dose at Week 0, Week 4, and q12w thereafter.

Cross reference: 表 2.7.2-7;表 2.7.2-19; R&D/18/0951 Table 11.1_3.1, Table 11.1_3.2; R&D/17/1378 Table 11.1_1

表 2.7.2-23 に示すようにリサンキズマブの曝露量は投与 16 週時までに定常状態曝露量に近づいた。血漿中リサンキズマブ濃度は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）と膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症日本人被験者との間でおおむね同程度であった。150 mg 皮下投与で，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被験者における血漿中リサンキズマブ濃度は，中等症から重症の尋常性乾癬患者（関節症性乾癬の合併被験者を含む）における国際共同又は海外第 III 相比較試験又は関節症性乾癬患被験者における国際共同第 II 相試験で以前観測された血漿中リサンキズマブ濃度と同程度であった。

2.7.2.3.2 リサンキズマブの母集団薬物動態

母集団薬物動態

白人，日本人及び中国人健康被験者を対象とした第 I 相試験（M16-513［1311.16］），中等症から重症の尋常性乾癬被験者を対象とした第 I 相試験（1311.1 試験），海外第 II 相試験（1311.2 試験）及び国際共同及び海外第 III 相比較試験 4 試験（M16-008［1311.3］，M15-995［1311.28］，M16-010［1311.30］及び M15-992［1311.4］試験）並びに，中等症から重症の尋常性乾癬被験者（関節症性乾癬の合併被験者を含む）及び膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症被験者を対象とした国内第 II/III 相試験 2 試験（各々M16-004［1311.38］及び M15-988［1311.39］試験）から得られたデータを用いてリサンキズマブの母集団薬物動態を検討した。これらの解析には，用量範囲 0.01 mg/kg から 5 mg/kg 及び 200 mg から 1200 mg の単回及び反復静脈内投与，0.25 mg/kg から 1 mg/kg 及び 18 mg から 300 mg の単回及び反復皮下投与後のリサンキズマブの薬物動態データが含まれていた。リサンキズマブの母集団薬物動態解析の詳細を別途報告書（R&D/18/0123）に要約した。

国内第 II/III 相試験 2 試験を除く上記すべての試験を用いたリサンキズマブの母集団薬物動態解析も実施した。これらの解析の詳細を別途報告書（R&D/17/0881）に要約した。

リサンキズマブを少なくとも 1 回投与された国際共同及び国内第 II/III 相試験から得られた 236 名の日本人被験者を含む全体で 2083 名の成人男女被験者により母集団薬物動態解析を実施した。健康被験者及び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含む患者のいずれにおいても，一次の吸収及び消失をともなう 2-コンパートメントモデルにより血漿中リサンキズマブ濃度-時間推移が良好に描写された。国内第 II/III 相試験のデータを含むリサンキズマブの母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2-24 に示す。

表 2.7.2-24. リサンキズマブの母集団薬物動態最終モデルのパラメータ推定値（国内第 II/III 相試験のデータを含む）

Parameter	Population Estimate	%RSE[a]	Bootstrap Median (95% Confidence Interval)
Pharmacokinetic Parameters			
Clearance (CL; L/day)	0.244	1.8	0.241 (0.218 to 0.265)
Central Volume of Distribution (V_c; L)	4.87	3.8	4.77 (4.04 to 5.65)
Absorption Rate Constant (Ka; day^{-1})	0.230	4.8	0.228 (0.180 to 0.302)
Inter-Compartmental Clearance (Q; L/day)	0.648	3.7	0.647 (0.529 to 0.784)
Peripheral Volume of Distribution (V_p; L)	4.25	2.0	4.24 (3.87 to 4.66)
Absolute SC Bioavailability of CMC1 (F)[b]	0.713	10.9	0.705 (0.624 to 0.789)
Absolute SC Bioavailability of CMC2 (F)[c]	0.891	7.2	0.883 (0.796 to 0.970)
Body Weight Exponent on CL	0.935	3.1	0.932 (0.871 to 0.996)
Baseline Serum Albumin Exponent on CL	-0.717	10.2	-0.714 (–0.899 to –0.535)
Baseline Serum Creatinine Exponent on CL	-0.242	10.1	-0.242 (–0.294 to –0.189)
Baseline hs-CRP Exponent on CL	0.044	10.1	0.044 (0.034 to 0.053)
Proportional Increase in CL for an ADA titer ≥ 128	0.431	5.0	0.439 (0.292 to 0.757)
Body Weight Exponent on V_c	1.18	6.9	1.18 (0.976 to 1.36)
Body Weight Exponent on V_p	0.360	12.3	0.365 (0.220 to 0.499)
Inter-Individual Variability (IIV) and Residual Variability			
Variance of IIV in CL (%)[c]	0.055	3.6	0.055 (0.039 to 0.067)
Variance of IIV in V_c (%)[c]	0.111	6.5	0.110 (0.053 to 0.154)
Variance of IIV in Ka (%)[c]	0.336	5.4	0.327 (0.140 to 0.575)
Variance of IIV in F[d]	0.489	17.0	0.473 (0.270 to 0.886)
Covariance between IIV CL and IIV V_c	0.031	8.0	0.030 (–0.0004 to 0.051)
Variance of Proportional Residual Error (%)	0.036	0.65	0.036 (0.033 to 0.038)

CL = clearance; Ka = first-order absorption rate constant; Q = inter-compartmental clearance; V_c = central volume of distribution; V_p = peripheral volume of distribution; hs-CRP = C-reactive protein (high sensitivity)

a. % Relative standard error (%RSE) was estimated as the standard error of the estimate divided by the population estimate multiplied by 100.

b Estimate was back transformed from the logit scale (estimate on the logit scale was 0.896).

c. Estimate was back transformed from the logit scale (estimate on the logit scale was 2.09).

d. The estimates are provided in logit domain.

For covariate-parameter relationships listed in the table, body weight, baseline serum albumin, baseline serum creatinine, baseline hs-CRP levels were normalized to value of 70 kg, 44 g/L, 76 µmol/L, and 2.84 mg/L, respectively.

Cross reference: Population Pharmacokinetics Report (R&D//18/0123) Table 3, Table 4

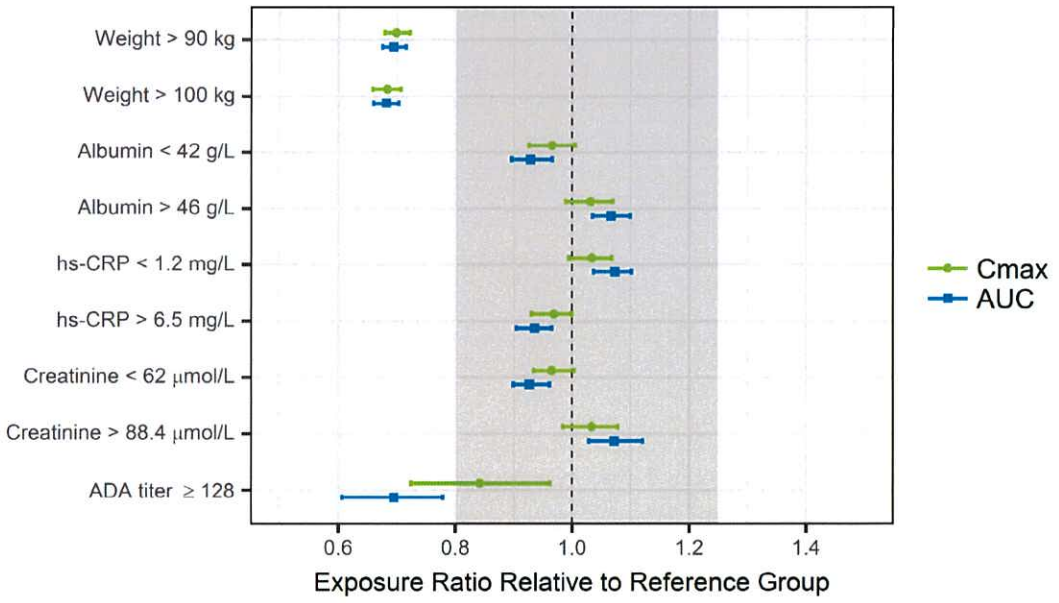
70 kg の典型的な個体（中等症から重症の尋常性乾癬，膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症日本人被験者の体重のほぼ中央値）に関して，リサンキズマブの血漿クリアランス（CL），中央コンパートメントの分布容積（V_c）及び末梢コンパートメントの分布容積（V_p），定常状態分布容積（V_{ss}）及び終末相消失半減期（$t_{1/2}$）は各々0.24 L/day，4.87 L，4.25 L，9.12 L 及び 28 day と算出

された。第 III 相及び市販予定用法・用量に関するリサンキズマブ皮下投与の絶対的バイオアベイラビリティは 89%であった。リサンキズマブのクリアランス，中央コンパートメントの分布容積及び一次の吸収速度定数（Ka）の個体間変動は各々24%，34%及び 63%であった。

母集団薬物動態解析で特定された共変量（体重，血清アルブミンのベースライン値，血清クレアチニンのベースライン値，hs-CRP のベースライン値及び ADA 抗体価 ≥ 128）の 150 mg 用量（1 回 150 mg を初回，4 週後，以降 12 週間間隔で皮下投与する）投与時のモデルにより予測された定常状態 C_{max} 及び AUC_{tau} に及ぼす影響を図 2.7.2-3 に示す。

リサンキズマブの薬物動態パラメータに対して，中等症から重症の乾癬疾患，PASI スコアのベースライン，リサンキズマブに対する NAb の存在，年齢，性別，人種及び肝機能マーカー，国及び共通の併用薬は統計学的に有意な共変量ではなかった。

図 2.7.2-3. 母集団薬物動態解析で特定された統計学的に有意な共変量のリサンキズマブの定常状態曝露量（C_{max} 及び AUC_{tau}）に及ぼす影響を示すためのフォレストプロット



Note: AUC in the plot represents steady-state AUC_{tau} in Weeks 16 – 28 dosing interval.

Points represent medians and error bars represent 95% confidence intervals of the exposure ratios relative to the reference group based on 200 simulation replicates. The reference groups for the assessment of covariate effects were:- for body weight: subjects with ≤100 kg or ≤ 90 kg ; for baseline serum albumin: subjects with 42 g/L (25th percentile) to 46 g/L (75th percentile); for baseline hs-CRP: subjects with 1.2 mg/L (25th percentile) to 6.5 mg/L (75th percentile); for baseline serum creatinine: subjects with 62 µmol/L (25th percentile) to. 88.4 µmol/L (75th percentile); for ADA: subjects who were ADA negative or positive but with ADA titer < 128. The vertical black dashed line shows exposure ratio of 1 relative to the reference group, and the shaded area represent the default 0.8 to 1.25 equivalence boundaries.

Cross reference: Population Pharmacokinetics Report (R&D/18/0123) Figure 13

図 2.7.2-3 に示すように血清アルブミンのベースライン値，hs-CRP のベースライン値，血清クレアチニンのベースライン値は，リサンキズマブのクリアランスに対して統計学的に有意な共変量であったが，それらの共変量はリサンキズマブの曝露量に対してごくわずかな影響しか及ぼさなかった。

体重 90 kg 又は 100 kg を超える乾癬被験者は，各々90 kg 又は 100 kg 以下の被験者に比べて約 30%低い曝露量になると算出された（図 2.7.2-3）。国内第 II/III 相試験における体重 90 kg を超過する被験者と 90 kg 以下の被験者の部分集団解析（M16-004［1311.38］試験 Table 14.2_1.1.1 及び Table 14.2_1.2.1）並びに有効性の曝露量-応答解析（R&D/17/0883 及び R&D/18/0124）により確認されたように，このわずかな曝露量の差は，臨床的に意味はなかった。

ADA の評価が可能であったほとんどの被験者において，リサンキズマブに対する ADA は，リサンキズマブのクリアランス又は曝露量に影響を及ぼさなかったが，例外的に ADA 抗体価 ≥ 128 titer unit を示す少数の被験者（28/1807 名［国際共同及び海外第 II 相及び第 III 相試験における ADA 評価可能な被験者の約 1.5%］及び 1/235 名［国内第 II/III 相試験における 52 週間まで評価されいずれかの用量のリサンキズマブを投与された ADA 評価可能な日本人被験者の約 0.4%，28 週間まで評価された 228 名の ADA 評価可能な日本人被験者が母集団薬物動態解析に含まれた］）において，リサンキズマブのクリアランスが平均で 43%増加し，定常状態 AUC_{tau} は 30%減少した（図 2.7.2-3）。国際共同及び海外第 III 相比較試験（投与 16 及び 52 週時，R&D/17/1378）並びに国内第 II/III 相試験である M16-004（1311.38）試験（投与 16 週時，R&D/18/0124）において ADA 陽性被験者における PASI 90 及び sPGA 0/1 達成率が ADA 陰性被験者と同程度であったことから，この曝露量に及ぼすわずかな影響は臨床的に意味がなかった。リサンキズマブに対する NAb の存在はリサンキズマブのクリアランスと相関しなかった。

日本人被験者におけるリサンキズマブの曝露量（C_{max} 及び AUC）は外国人被験者に比べて約 20%高いと見積もられた（C_{max} 及び AUC の 95%信頼区間は各々1.14-1.26 及び 1.14-1.27）。母集団薬物動態解析において人種はリサンキズマブのクリアランスに対して有意な共変量として特定されなかったため，リサンキズマブの曝露量におけるこのわずかな差は体重差に起因すると考えられる。安全性に関して曝露量-応答関係が認められないこと及びリサンキズマブ投与時に日本人被験者と外国人被験者とで類似した有害事象のプロファイルを示すことに基づき，日本人被験者におけるリサンキズマブのより高い曝露量は臨床的に意味のある安全性の問題を引き起こさないと考えられる（R&D/18/0124，ISS R&D/17/1274）。

2.7.2.3.3 リサンキズマブの薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因

肝及び腎機能障害：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。したがって，肝又は腎機能障害患者を対象としてリサンキズマブの薬物動態を評価する試験を実施しなかった。試験横断的な母集団薬物動態解析に基づき，総ビリルビン，AST 及び ALT レベルを含む肝機能マーカーはリサンキズマブのクリアランスと相関しなかった。又，血清クレアチニン値又はクレアチニンクリアランスはリサンキズマブの曝露量に意味のある影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.2 項，R&D/17/0881 及び R&D/18/0123）。

疾患：試験横断的な母集団薬物動態解析に基づけば，リサンキズマブの薬物動態パラメータは健康被験者と中等症から重症の尋常性乾癬被験者で同程度であった（R&D/17/0881）。関節症性乾癬を合併する中等症から重症の尋常性乾癬日本人被験者におけるリサンキズマブの血漿曝露量は関節症性乾癬を合併しない尋常性乾癬日本人被験者と同程度であった（M16-004［1311.38］試験）。中等症から重症の尋常性乾癬日本人被験者におけるリサンキズマブの血漿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（R&D/18/0123）。

人種：体重差を考慮すると，人種はリサンキズマブのクリアランスに影響を及ぼさなかった。このことはアジア人と白人を比較したリサンキズマブの第 I 相試験で示され（2.7.2.2.1.2 項），試験横断的な母集団薬物動態解析でも示された（R&D/17/0881 及び R&D/18/0123）。

年齢及び性別：試験横断的な母集団薬物動態解析に基づけば，リサンキズマブの薬物動態パラメータは年齢（18 から 85 歳の範囲）又は性別の影響を受けなかった（2.7.2.3.2 項）。

体重：体重 90 kg 又は 100 kg を超過する乾癬被験者は，各々体重 90 kg 又は 100 kg 以下の被験者に比べて約 30%低い曝露量を示すと算出された（図 2.7.2-3）。国内第 II/III 相試験（M16-004［1311.38］試験）において体重が 90 kg を超える被験者と 90 kg 以下の被験者で有効性（投与 16 週時の PASI 90）が同程度であることから確認されるように，この曝露量のわずかな差は臨床的に意味がなかった。更に，有効性の曝露量-応答解析により，リサンキズマブの投与方法（1 回 150 mg を初回，4 週後に皮下投与し，以降 12 週間間隔で皮下投与する）が体重 100 kg 又は 90 kg を超える被験者と体重のより低い被験者の有効性をいずれも最大化することが示された（R&D/17/0883 及び R&D/18/0124）。

抗薬物抗体（ADA）及び中和抗体（NAb）：リサンキズマブの曝露量に及ぼす ADA の影響の可能性を評価するため，第 II 相及び第 III 相試験における日本人被験者を通してリサンキズマブ血漿中トラフ濃度に関する被験者間要約統計量を算出し，第 I 相，第 II 相及び第 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を実施した。

被験者間の比較に基づけば，リサンキズマブの血漿中トラフ濃度（中心値の傾向及び分布）は，時間を通して ADA 陽性日本人被験者と ADA 陰性日本人被験者とで同程度であった。国際共同及び海外第 III 相比較試験に登録された中等症から重症の尋常性乾癬被験者の中でリサンキズマブの血漿中トラフ濃度の比較に基づき同様な知見が観察された。母集団薬物動態解析に基づけば，ADA 陽性の被験者の大部分において，リサンキズマブに対する ADA はリサンキズマブのクリアランス又は曝露量に影響を及ぼさなかったが，例外的に ADA 抗体価 ≥ 128 titer unit を示す非常に少数の割合の被験者（28/1807 名［国際共同及び海外第 II 相及び第 III 相試験における ADA 評価可能な被験者の約 1.5%］，1/235 名［国内第 II/III 相試験における 52 週間まで評価されいずれかの用量のリサンキズマブを投与された ADA 評価可能な日本人被験者の約 0.4%］）において，リサンキズマブのクリアランスが平均で 43%増加し，AUC は 30%減少すると見積もられた。NAb 陽性の状態（時間で変動するか又は時間に依存しない）はリサンキズマブのクリアランスの予測因子ではなかった（R&D/17/0881，R&D/18/0123，R&D/18/0951 及び 2.7.2.3.2 項）。

リサンキズマブの国際共同及び海外第 III 相比較試験又は国内第 II/III 相試験（主要評価項目である投与 16 週時の PASI 90 及び投与 52 週時の PASI 90 を評価）における ADA 陰性被験者に対する ADA 陽性被験者の部分集団解析により確認されたように，このわずかな曝露量の差は，PASI 90 又は sPGA 0/1 で評価した短期間有効性（投与 16 週時）又は長期間有効性の持続（投与 52 週時）に対して臨床的に意味はなかった（R&D/17/1378 Section 8.2.3, R&D/18/0951 Section 8.2.3 及び 2.7.2.4.2 項）。これらの知見は，更に海外第 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-応答解析により確認された（R&D/17/0883）。全体として，これらの結果よりリサンキズマブに対する ADA 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る。

外因性要因の影響

薬物間相互作用（以下「DDI」）を与える側としてのリサンキズマブ：尋常性乾癬被験者（N = 21）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 150 mg を 4 週間ごとに皮下投与時 4 回目投与後 6 日にこれらのプローブ基質を投与したときの，リサンキズマブの投与開始前に投与したときに対するプローブ基質の C_{max} 及び AUC の比に関する 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，中等症から重症の尋常性乾癬被験者にこれら CYP 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（2.7.2.2.4 項）。

DDI を受ける側としてのリサンキズマブ：モノクローナル抗体に対して予想されるように，リサンキズマブの第 III 相臨床試験における試験横断的な母集団薬物動態解析により，一部の被験者で併用投与され評価された治療薬（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）でリサンキズマブのクリアランスに有意に影響を及ぼしたものはなかった（2.7.2.3.2 項及び R&D/17/0881）。

2.7.2.3.4 有効性の曝露量-応答解析

2.7.2.3.4.1 第 I 相及び第 II 相試験から得られた有効性の曝露量-応答解析

第 I 相及び第 II 相試験から得られた PASI スコアの時間推移は，間接反応モデル法を用いて解析された。PASI スコアに関して 0 次の生成速度（k_{in}）及び 1 次の消失過程（速度定数として k_{out} を使用）を介して PASI スコアの時間推移を記述するために微分方程式を用いた。リサンキズマブの効果は阻害の E_{max} モデル（I_{max}，ヒル係数及び 50%阻害濃度［以下「IC_{50}」］などのパラメータ）を用いて組入れられ，k_{in} 過程を倍数増加的に変更した。プラセボ効果も k_{in} 過程を倍数増加的に変更することにより組入れられた。PASI スコアを 0 – 72 の境界に制限するため，PASI スコアのデータは逆ロジットを用いて均衡にモデル化し，ベータ分布（ベータ回帰モデル）

を仮定して解析した。尤度は 0 における PASI の観察結果を説明するため更に変更した。本解析の詳細を R&D/17/0775 に示す。

モデルにより推定されたリサンキズマブの IC_{50} は約 0.5 ng/mL（標準誤差：0.05）であり，リサンキズマブの高い効力（*in vivo*）が確認された。又，リサンキズマブの投与により PASI スコアの生成速度（k_{in}）の最大阻害率約 90%（I_{max} = 1.90）が得られた。第 II 相試験において，ウステキヌマブの薬物動態は評価されていないため，本解析においてウステキヌマブの薬物動態はリサンキズマブと同様であると仮定した。モデルによりリサンキズマブに比べてウステキヌマブが約 1.8 倍低い効力（IC_{50} オフセット）を有することが示唆された。

曝露量-応答モデルに基づくシミュレーションにより，150 mg の投与 0 週時，投与 4 週時，以降は 12 週間ごとに皮下投与により有効性に関するプラトーが得られることが示された。150 mg を超える用量により，PASI 90 又は PASI 100 達成率においてごくわずかな増加（5%未満）がもたらされることが予測された。投与 12 週時において，用量 150 mg 皮下投与時 PASI 90（中央値及び 90%予測区間）は 68%（61% – 76%）になると予測されたのに対して，例えば用量 300 mg は 71%（63% – 78%）と予測された。

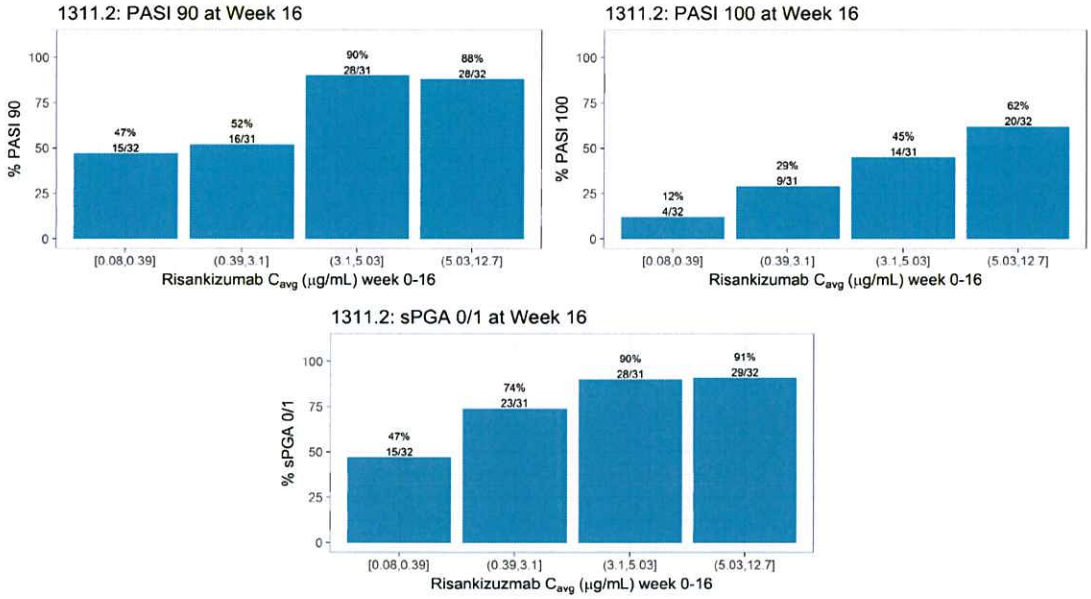
モデルを用いて代わりとなり得る投与方法としてより長い（16 週間ごと）又はより短い（8 週間ごと）投与間隔が検討された。12 週間ごとの投与に比べて，16 週間の投与間隔を検討したところ有効性の低下が予測された，一方 8 週間の投与間隔では有効性の改善はわずかで，投与 16 週時までに PASI 90 を達成する被験者の割合の増加は最大 4%であった。

第 II 相試験の解析に基づけば，体重はリサンキズマブの薬物動態の有意な共変量であることが認められている。しかしながら，投与 0 週時，投与 4 週時及び投与 16 週時にリサンキズマブ 150 mg を皮下投与するとき，120 kg の被験者に関する PASI 90 及び PASI 100 達成率は，典型的な 90 kg の被験者に比べて投与 16 週時までで 3%の差しか予測されなかった。したがって，第 II 相試験データの薬物動態-薬力学モデリング結果より，固定した投与方法である 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により，より体重の低い被験者に比べてより体重の高い被験者において有効性の差はごくわずかであることが示唆された。

投与 16 週時における PASI 90，PASI 100 及び sPGA 0/1 達成率と 16 週間にわたるリサンキズマブ平均曝露量との関係（海外第 II 相試験及び国内第 II/III 相試験）

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）を対象とした海外第 II 相試験及び国内第 II/III 相試験において，モデルにより推定される投与 0 から 16 週時までのリサンキズマブの平均血漿中濃度（C_{avg}）と投与 16 週時の PASI 90，PASI 100 及び sPGA 0/1 を達成した被験者の割合の実測値の関係を各々図 2.7.2-4 及び図 2.7.2-5 に示す。リサンキズマブの血漿中 C_{avg} の四分位数に基づき被験者は振り分けられ，四分位ごとのレスポンダーの百分率をプロットした。第 II 相及び第 III 相試験データに基づき構築した母集団薬物動態モデルから計算した実験的ベイジアン個体別薬物動態パラメータにより，最初の 16 週間の C_{avg} を算出した。

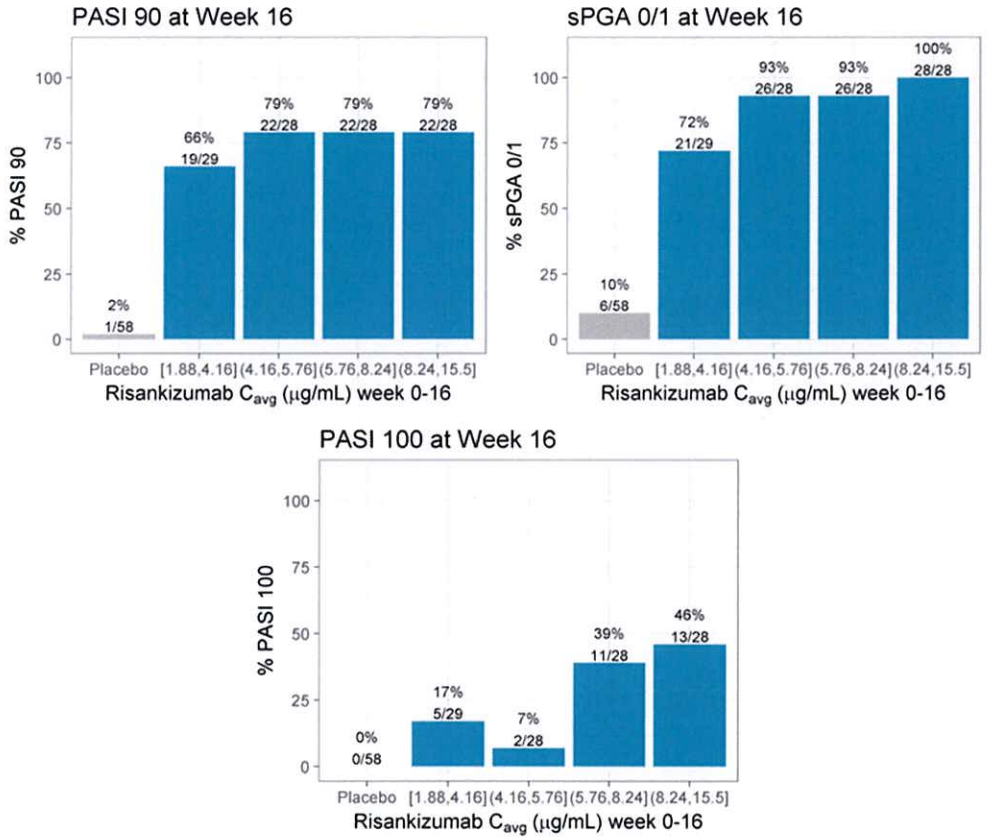
図 2.7.2-4. 海外第 II 相試験におけるモデルにより推定されるリサンキズマブの血漿中 C_{avg} 値と投与 16 週時の PASI 90，PASI 100 及び sPGA 0/1 達成率の実測値との関係（1311.2 試験）



Median of C_{avg} from Week 0 to 16 (µg/mL): Quartile 1 = 0.24 µg/mL, Quartile 2 = 1.97 µg/mL, Quartile 3 = 3.97 µg/mL, and Quartile 4 = 7.88 µg/mL.

Cross reference: R&D/18/0124 Figure 8

図 2.7.2-5. 国内第 II/III 相試験におけるモデルにより予測されるリサンキズマブの血漿中 C_{avg} 値と投与 16 週時の PASI 90，PASI 100 及び sPGA 0/1 達成率の実測値との関係（M16-004［1311.38］試験）



Median of C_{avg} from Weeks 0 to 16 (µg/mL): Quartile 1 = 3.31 µg/mL, Quartile 2 = 5.08 µg/mL, Quartile 3 = 6.97 µg/mL, and Quartile 4 = 10.00 µg/mL.
Cross reference: R&D/18/0124 Figure 9

図 2.7.2-4 に示すように海外第 II 相試験において，PASI 90 及び sPGA 0/1 達成率に関する曝露量-応答関係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）でプラトーに到達したようであった。一方，PASI 100 達成率では最高四分位（C_{avg} の中央値 = 7.88 µg/mL）でもある程度の明白な増加が認められた。図 2.7.2-5 に示すように国内第 II/III 相（M16-004 試験）においても同様な知見が観察され，C_{avg} の中央値が約 5.08 µg/mL である曝露量の四分位に PASI 90 及び sPGA 0/1 達成率のプラトーが認められ，C_{avg} の中央値 = 10.0 µg/mL である最高四分位に最も高い PASI 100 達成率が認められた。日本人被験者を対象としたリサンキズマブの 75 mg 及び 150 mg 投与方法に関する最初の 16 週間を通した全体的な C_{avg} の中央値は，各々4.25 及び 8.22 µg/mL であり，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 PASI 90，PASI 100 及び sPGA 0/1 達成率により評価したように，1 回 150 mg を初回，4 週後，以降 12 週間間隔で皮下投与することは，有効性を最大化するのに適切であることを示している。

2.7.2.3.4.2 乾癬被験者における国内第 II/III 相試験の用量選択

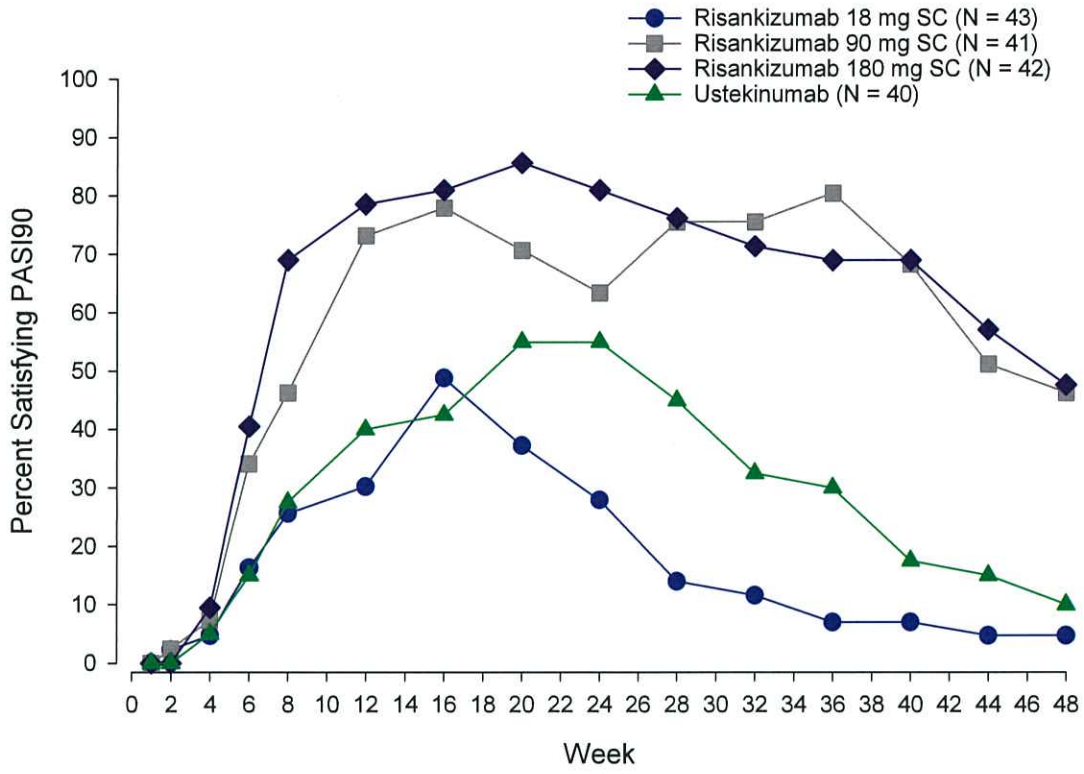
リサンキズマブ 150 mg の投与 0 週時，投与 4 週時，以降は 12 週間ごとの皮下投与は，中等症から重症の尋常性乾癬被験者を対象とした国際共同及び海外第 III 相比較試験で選択された。中等症から重症の尋常性乾癬（関節症性乾癬の合併を含む），膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症被験者を対象とした国内第 II/III 相試験では，リサンキズマブ 75 mg 又は 150 mg の投与 0 週時，投与 4 週時，以降は 12 週間ごとの皮下投与が選択された。

乾癬被験者を対象とした国際共同及び海外第 III 相比較試験及び国内第 II/III 相試験の用量選択は，第 I 相試験（1311.1 試験）及び第 II 相試験（1311.2 試験）から得られたすべての臨床データ（安全性，有効性及び薬物動態），剤形の考察，患者の受け入れ可能性の考察並びに第 I 相及び第 II 相試験から得られた曝露量-応答解析に基づいていた（2.7.2.3.4.1 項）。

第 I 相及び第 II 相試験データより，リサンキズマブの用量反応関係が示された（R&D/17/0775 Figure 8 及び Figure 10）。第 I 相及び第 II 相試験より，最大に近い PASI の低下を達成した 1.0 mg/kg を超える用量に比べて，0.25 mg/kg 以下の用量（静脈内又は皮下投与）はより低い臨床的有効性（PASI スコアのベースラインからの変化）を示した。以下に示すように，この用量-反応関係は，第 II 相試験（1311.2 試験）における PASI 90，PASI 100 及び sPGA 0/1 達成率によって実証された。

- リサンキズマブ 18 mg の単回皮下投与（90 kg の乾癬被験者においてほぼ 0.25 mg/kg 相当）により最も低い PASI の達成率が示されたが，投与 0 週時，投与 4 週時及び投与 16 週時に用量 90 mg（ほぼ 1 mg/kg に相当）を投与したところ，かなり高い有効性が得られた（投与 12 週時における PASI 90 達成率は 73.2%［30/41 名］に対して 32.6%［14/43 名］，$P < 0.01$）。
- リサンキズマブ 180 mg 皮下投与は，90 mg の投与と比べて PASI 90 を達成した患者の割合が数値的に高かった（投与 12 週時において 81%［34/42 名］対 73.2%［30/41 名］）。1311.2 試験で 24 週間の投与期間（投与 0 週時から投与 24 週時）の各時点において，統計学的に有意ではなかったが，上記のより高い有効性はその他の重要な評価項目である例えば PASI 100（投与 12 週時において 50%［21/42 名］対 41.5%［17/41 名］）及び sPGA0/1 で認められた。PASI 90 達成率に関して図 2.7.2-6 に示す。
- 18 mg，90 mg 及び 180 mg 皮下投与を通して用量依存的な有害事象は認められなかった。

図 2.7.2-6. 1311.2 試験における PASI 90 達成した患者の割合の時間推移



Cross reference: Study 1311.2 CSR Table 15.2.3.1: 3

第 I 相及び第 II 相試験から得られた有効性の曝露量-応答解析より，乾癬被験者においてリサンキズマブ 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，投与方法により体重は有効性に意味のある影響を及ぼさなかった。150 mg を超える皮下投与用量又は選択可能な投与間隔は有効性の意味のある増加をもたらさないと推定された。これらの評価の要約を 2.7.2.3.4.1 項に示す。

臨床的有効性データ，有効性の曝露量-応答解析及び 1311.1 及び 1311.2 試験における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（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リサンキズマブの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 相試験に関して，日本人被験者を対象とした用量及び曝露量-応答を 2 倍の用量又は曝露量範囲で検討するため，より低用量の 75 mg の投与 0 週時，投与 4 週時，以降は 12 週間ごとの投与も評価した。

2.7.2.3.4.3 第 II 相及び第 III 相試験における有効性の曝露量-応答解析

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）を対象とした海外第 II 相試験（1311.2 試験），国際共同及び海外第 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）並びに国内第 II/III 相試験（M16-004［1311.38］試験）の併合データを用いて投与 16 週時のリサンキズマブの血漿曝露量（投与 0 - 16 週時の C_{avg}）と PASI 75，PASI 90，PASI 100 及び sPGA 0/1 を達成する確率との関係を記述するため E_{max} モデルを用いた非線形回帰分析を実施した。これらの解析の詳細を報告書（R&D/18/0124）に示す。

中等症から重症尋常性乾癬被験者を対象とした海外第 II 相並びに国際共同及び海外第 III 相比較試験から得られたデータを用いて投与 16 週時及び投与 52 週時における有効性評価項目である PASI 75，PASI 90，PASI 100 及び sPGA 0/1 達成率に関する同様の解析を上記のように実施した。これらの解析の詳細を報告書（R&D/17/0883）に示す。

海外第 II 相試験，国際共同及び海外第 III 相比較試験並びに国内第 II/III 相試験から併合したデータに基づき，投与 16 週時に PASI 75，PASI 90 及び sPGA 0/1 応答を達成する EC_{50} の推定値は各々0.21，0.42 及び 0.46 μg/mL であり，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）を対象としたリサンキズマブ 1 回 150 mg を初回，4 週後，以降は 12 週間間隔での皮下投与に対するモデルにより推定されるリサンキズマブの投与 0 - 16 週時の C_{avg} 値（中央値 8.22μg/mL）よりも低い値であった。一方，PASI 100 の EC_{50} 推定値（9.4 μg/mL）は 150 mg の臨床投与方法に対する投与 0 - 16 週時の C_{avg} 値と同程度であった。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）を対象とした 150 mg の用法・用量（1 回 150 mg を初回，4 週後に皮下投与し，以降 12 週間間隔で皮下投与）でのリサンキズマブの投与 16 週時の C_{avg} の中央値において，投与 16 週時の PASI 75，PASI 90，PASI 100 及び sPGA 0/1 達成の確率は，各々92%，77%，31%及び 88%と推定された。対照的にリサンキズマブの低い方の用量の 75 mg を投与 0 週時，投与 4 週時，それ以降は 12 週間ごとに投与したところ，用量 150 mg に比べて PASI 100 が 10%低くなると推定される。これらのデータは，乾癬患者において PASI 及び sPGA の評価項目により計測した場合，150 mg の用法・用量がリサンキズマブの有効性を最大化し，75 mg 皮下投与時のリサンキズマブの血漿曝露量が 150 mg と比べて PASI スコアでの完全な消失（PASI 100 応答）には最適に満たないことを明白に示している。

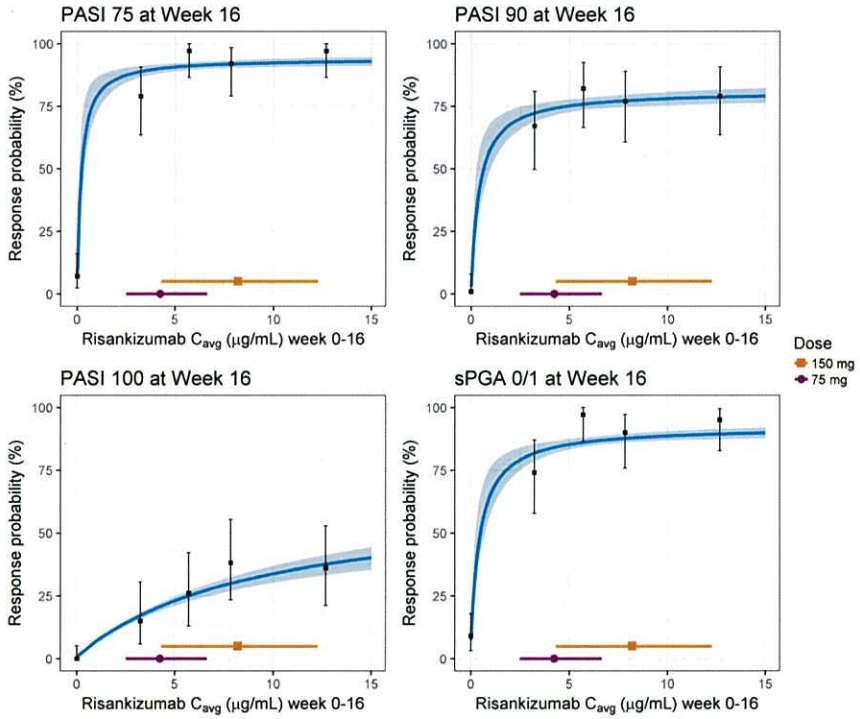
これらの解析で hs-CRP はリサンキズマブの EC_{50} に対する統計学的に有意な共変量であったが，150mg の用法・用量において有効性にごくわずかな影響しか及ぼさないと推定される。hs-CRP のベースライン値がより高い被験者は，投与 16 週時に PASI 又は sPGA のエンドポイントを達成する確率がいくぶん低くなる（≤ 10%）ことが予測された。これは hs-CRP のベースライン値がより高い被験者において炎症の負荷が高くなることに関係する可能性がある。投与 16 週時においてアジア人は，PASI 100 応答に関するリサンキズマブの EC_{50} に対して統計学的に有意な共変量であったが，他の応答レベルに対しては有意でなかった。PASI 100 を達成する確率はアジア人及び非アジア人被験者に関して各々31%及び 49%であった。中等症から重症の尋常性乾癬被

験者を対象とした海外第 II 相並びに国際共同及び海外第 III 相比較試験から得られたデータに基づけば，投与 52 週時において統計学的に有意な共変量はなかった。

乾癬におけるリサンキズマブの曝露量と有効性の関係に関して，他の共変量である人口統計学的変数（体重，体容積指数［BMI］，年齢，性別及び人種），疾患特性のベースライン（PASI スコアのベースライン）及び合併症（関節症性乾癬の存在），免疫原性（投与時に出現した ADA 又は NAb 陽性の状態）並びに事前の療法は統計学的に有意な共変量ではなかった。

日本人被験者における投与 16 週時のリサンキズマブの C_{avg}（投与 0 - 16 週時）と PASI 75，PASI 90，PASI 100 及び sPGA 0/1 達成率との関係の実測値及びモデルによる予測値を図 2.7.2-7 に示す。

図 2.7.2-7. **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）における投与 16 週時の PASI 75，PASI 90，PASI 100 及び sPGA 0/1 達成率に関する曝露量-応答関係の実測値及び予測値**



Black solid symbols with error bars: Observed PASI 75, PASI 90, PASI 100 or sPGA0/1 response and exact binomial 95% confidence intervals within each C_{avg} decile.

Blue solid line and shaded area: Model predicted probability of response and 95% confidence interval.

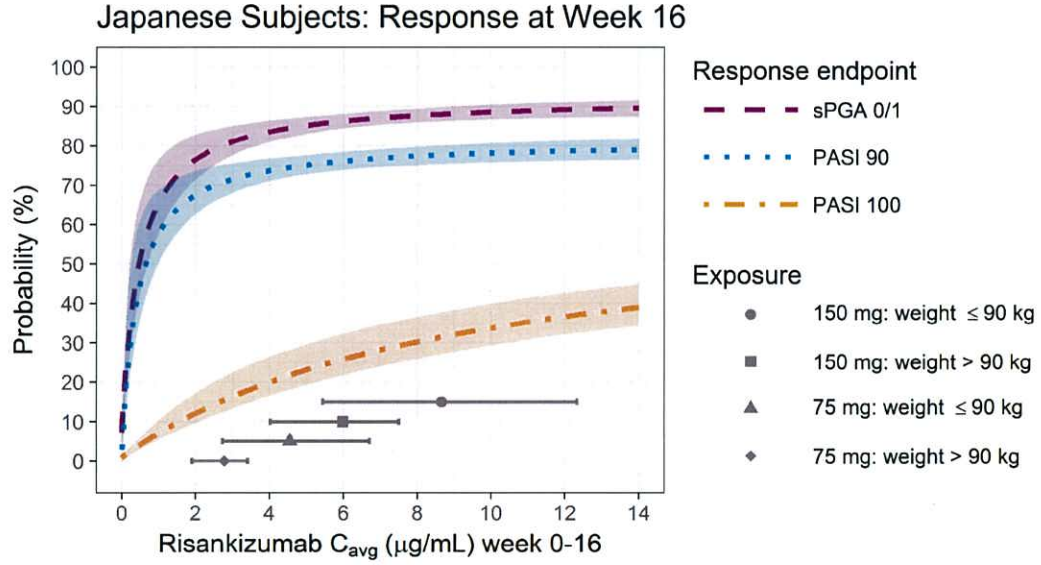
Solid symbol and horizontal line: Median C_{avg} (week 0-16) and 5^{th} and 95^{th} percentiles for the 75 and 150 mg SC dose at Week 0, Week 4 and q12w thereafter.

Cross reference: R&D/18/0124 Figure 11

図 2.7.2-7 に示すように，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）を対象として 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検討された評価項目において有効性が最大化された。中等症から重症の尋常性乾癬被験者を対象とした海外第 II 相並びに国際共同及び海外第 III 相比較試験から得られた投与 16 週時及び投与 52 週時の有効性評価項目の解析により同様の結果が得られた（R&D/17/0883）。

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）を対象としてリサンキズマブ 150 mg 又は 75 mg を投与 0 週時，投与 4 週時，以降は 12 週間ごとに皮下投与したときの投与 16 週時の PASI 90，PASI 100 及び sPGA 0/1 達成率に関するモデルにより推定された曝露量-応答関係を図 2.7.2-8 に示す。図中に体重 90 kg 以下と 90 kg を超過する被験者に関する曝露量（投与 0 - 16 週時の C_{avg}）の推定値を重ねて示す。

図 2.7.2-8. **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）における投与 16 週時の PASI 90，PASI 100 及び sPGA 0/1 達成率に関するモデルにより推定された曝露量-応答関係並びに日本人乾癬被験者を対象としたリサンキズマブ 75 mg 及び 150 mg 皮下投与方法に対する血漿曝露量（C_{avg}）の推定値**



Dashed lines and shaded area: Model-predicted probability of response, median (dashed lines) and 95% confidence interval.

Grey solid symbols and lines: Median C_{avg} and 5th and 95th percentiles with 150 mg SC dose at Week 0, Week 4 and q12 w thereafter across subjects ≤ 90 kg (solid circle) and subjects > 90 kg (solid square), and with 75 mg SC dose at Week 0, Week 4 and q12w thereafter across subjects ≤ 90 kg (solid triangle) and subjects > 90 kg (solid rhombus).

Cross reference: R&D/18/0124 Figure 13

図 2.7.2-8 に示すように，1 回 150 mg を初回，4 週後，以降 12 週間間隔で皮下投与する方法に関して，体重が 90 kg を超える日本人被験者と 90 kg 以下の日本人被験者とで有効性の評価項目に臨床的に意味のある差は観察されなかった。しかしながら，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）において，75 mg 皮下投与では体重範囲全般にわたり，PASI 100 に関して最適に満たない達成率が得られると推定される。特により重い体重（> 90 kg）の被験者では最適に満たない PASI 90 及び sPGA 0/1 が得られると推定される。

これらの知見は，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）を対象として体重（90 kg 以下対 90 kg 超過）に基づいて国内第 II/III 相試験（M16-004［1311.38］試験）で実施された有効性（投与 16 週時の PASI 90 を達成した患者の割合［主要評価項目］，PASI 100 及び sPGA 0/1 を達成した患者の割合）に関する部分集団解析と整合性が認められている。これらの解析では 75 mg 皮下投与に関して，体重 90 kg 以下の被験者に比べて体重が 90 kg を超える被験者では 23%から 33%低い達成率が示された。体重が 90 kg を超える被験者で 75 mg 皮下投与時 PASI 100 を達成した被験者はいなかった。しかしながら，150 mg 皮下投与に関して臨床的に意味のある体重の影響は認められなかった（M16-004 中間 CSR Table 14.2_1.1.1，Table 14.2_1.2.1 及び Table 14.2_1.4.1）

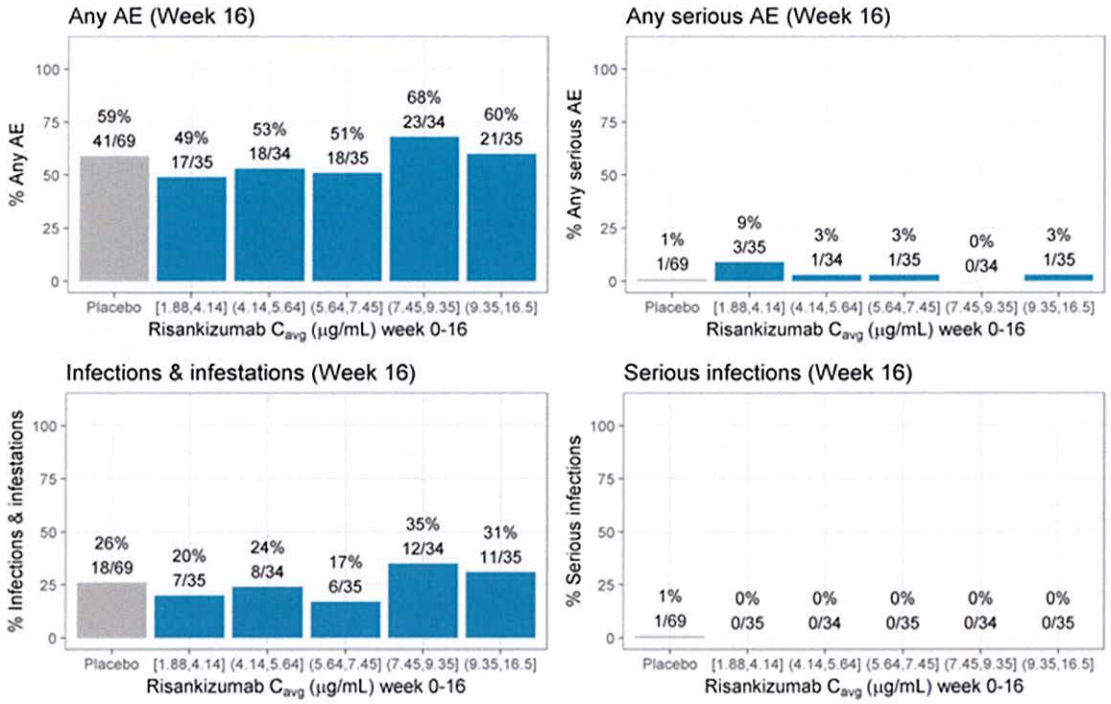
全体として，中等症から重症の尋常性乾癬日本人被験者（関節症性乾癬の合併被験者を含む）の予想される体重範囲全般にわたり，これらの解析により，リサンキズマブ 1 回 150 mg を初回，4 週時，以降は 12 週間間隔で皮下投与することは有効性を最大化することが示されている。

2.7.2.3.5 安全性の曝露量-応答解析

国際共同及び海外第 III 相比較試験 4 試験（M16-008［1311.3］，M15-995［1311.28］，M16-010［1311.30］及び M15-992［1311.4］試験）で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），膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症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-応答解析を実施した。最初の 16 週間（投与 0 - 16 週時，プラセボ対照期間），最初の 52 週間（M16-008［1311.3］，M15-995［1311.28］及び M15-992［1311.4］試験に関して投与 0 - 52 週時）並びに M16-010［1311.30］試験に関して投与 0 - 44 週時に注目すべき領域に関連した安全性事象（いずれかの有害事象［AE］，重篤な有害事象［SAE］，感染症及び重篤な感染症）に関する曝露量-応答関係を探索的に検討した。すべての日本人被験者に関する解析は，最初の 16 週間のみで実施された。これらの結果を報告書（R&D/17/0883 及び R&D/18/0124）に示す。

日本人被験者を対象とした最初の 16 週間における安全性事象に関する曝露量-応答関係を図 2.7.2-9 に示す。

図 2.7.2-9. 日本人被験者を対象とした最初の 16 週間（投与 0 - 16 週時）における血漿中リサンキズマブ C_{avg} と安全性事象との間の曝露量-応答関係



Median of average concentrations (C_{avg}; Week 0 to 16) (µg/mL): Quintile 1 = 3.32 µg/mL, Quintile 2 = 5.03 µg/mL, Quintile 3 = 6.57 µg/mL, Quintile 4 = 8.22 µg/mL, Quintile 5 = 10.83 µg/mL.

Cross reference: R&D/18/0124 Figure 14

乾癬被験者を対象としたすべての国際共同第 III 相比較試験及び国内第 II/III 相試験から得られた日本人被験者における最初の 16 週間において，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，感染症又はいずれかの重篤な感染症との間に明白な関係は認められなかった。これらの結果は，すべての国際共同及び海外第 III 相比較試験 4 試験に登録されたすべての被験者から得られたプールした最初の 16 週間及び 52 週間までのデータに基づく知見と整合性が認められた。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性

免疫原性の評価のため，リサンキズマブに対する抗薬物抗体（ADA 又は抗リサンキズマブ抗体）及び中和抗体（NAb）の存在を確認するためバリデートされた測定法を用いて血漿試料を分析した。要約するとリサンキズマブの免疫原性は 3 段階の方法を用いて評価した。この段階的

な方法において，すべての ADA 試料は最初にスクリーニングアッセイ（Tier 1）で分析した。スクリーニングで陽性であった試料は次に確証用アッセイ（Tier 2）で確認され，引き続き抗体価測定段階（Tier 3）に進んだ。Tier 3 では陽性が確定した試料の抗体価を測定した。NAb の存在を検出するため陽性が確定した試料を NAb アッセイで評価した。いくつかのリサンキズマブの臨床試験において ADA 及び NAb を検出するため用いた測定法の詳細を 2.7.1.1.4 項に示す。

リサンキズマブに対する ADA の発現（投与時出現）は，被験者が（1）ベースライン（最初のリサンキズマブの投与前）時 ADA 陰性又は評価が得られず，ベースライン後 1 時点以上で ADA 陽性になった場合，又は（2）ベースラインで ADA 陽性となり，その後ベースラインと比べて 4 倍（抗体価測定段階での 2 段階の希釈に基づく）以上の抗体価の増加を示すか又はベースラインの抗体価が 1 未満のとき少なくとも 1 つ以上の投与後試料で抗体価が 2 以上の場合（この事例では中間点の 0.5 に対する 4 倍の増加を用いる）にありとする。

リサンキズマブの免疫原性を国際共同試験又は海外試験として実施した第 I 相，第 II 相及び第 III 相試験並びに国内で実施した第 II/III 相試験で評価した。膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症被験者を対象とした国内第 II/III 相試験において，乾癬被験者に対して開発されたアッセイに基づき NAb 評価を実施した。個々のの試験から得られた結果を 2.7.2.2.1 項，2.7.2.2.2 項，2.7.2.2.3 項及び 2.7.2.2.4 項に要約する。

本項では，国際共同第 III 相比較試験又は国内第 II/III 相試験から得ら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），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におけるリサンキズマブの免疫原性を要約し，国際共同及び海外第 III 相比較試験に登録された外国人被験者と比較する。詳細は別途報告書（R&D/18/0951）に示す。更に，中等症から重症の尋常性乾癬被験者を対象とした海外第 II 相及び国際共同及び海外第 III 相比較試験に登録されたすべての被験者のリサンキズマブの免疫原性の要約を別途報告書（R&D/17/1378）に示す。

国際共同第 III 相比較試験又は国内第 II/III 相試験に登録されリサンキズマブ 1 回 150 mg を初回，4 週後，以降は 12 週間間隔で皮下投与し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），膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症日本人被験者において，以下のことが示された。

- 16 週間のリサンキズマブに対する ADA 及び NAb の発現率（投与時出現）は各々26%（27/104 名）及び 4.8%（5/104 名）であり，52 週間までては，各々31%（31/100 名）及び 12%（12/100 名）であった。
- ADA 出現時間の中央値は 16 週間であった。
- ADA 抗体価の中央値は非常に低く，来院時期を通して 1 から 4 の範囲であった。1 名の被験者（100 名の評価可能被験者中 1 名の ADA 陽性［投与時出現］被験者，ADA 評価可能被験者の 1%）においてのみ ADA 抗体価が 128 以上であった。

国際共同及び第 III 相比較試験又は国内第 II/III 相試験において，少なくとも 1 回リサンキズマブを投与された中等症から重症の尋常性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症又は関節症性乾癬を有する日本人被験者と外国人被験者との 52 週間（投与 0 - 52 週時）までの ADA 及び NAb の発現率を比較して表 2.7.2-25 に示す（国内第 II/III 相試験では 28 週間までのデータを用いている）。

表 2.7.2-25. 国際共同及び海外第 III 相比較試験又は国内第 II/III 相試験における中等症から重症の尋常性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症又は関節症性乾癬を有する日本人被験者と外国人被験者との 52 週間までのリサンキズマブに対する抗薬物抗体（抗リサンキズマブ抗体）及び中和抗体の発現率の比較

	Japanese Subjects Who Received at Least One Dose of Risankizumab 75 mg to 150 mg SC		Non-Japanese Subjects Who Received at Least One Dose of Risankizumab 75 mg to 150 mg SC	
Population	Plaque psoriasis, GPP or EP	Psoriatic arthritis	Plaque psoriasis	Psoriatic arthritis
Evaluable subjects; N	235	11	1322	129
ADA Incidence (Treatment Emergent); N (%)	57 (24.3%)	1 (9.1%)	296 (22.4%)	16 (12.4%)
NAb Incidence (Treatment Emergent); N (%)	29 (12.3%)	0 (0%)	177 (13.4%)	0 (0%)

ADA = Anti-drug antibody (anti-risankizumab antibody); NAb = neutralizing antibody; SC = subcutaneous
Evaluable subjects: subjects with at least one reportable assessment at any time in the study post baseline.
NAb was assessed only when the ADA assessment was confirmed positive.
Cross reference: R&D/18/0951 Table 5

リサンキズマブ 150 mg を皮下投与する国際共同第 III 相比較試験又は 75 mg 又は 150 mg を皮下投与する国内第 II/III 相試験で，少なくとも 1 回リサンキズマブを投与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），膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症日本人被験者において，52 週間までのリサンキズマブに対する ADA 及び NAb 発現率（投与時出現）は各々24.3%及び 12.3%であった。すべての第 II 相及び第 III 相試験を通して，1 名の日本人被験者（235 名の評価可能被験者中 1 名の ADA 陽性［投与時出現］被験者，ADA 評価可能被験者の 0.4%）のみで ADA 抗体価が 128 以上であった。

第 II 相試験においてリサンキズマブを少なくとも 1 回投与された関節症性乾癬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 32 週間の試験期間を通して各々9.1%（1/11 名）及び 0%（0/11 名）であった。

全体として，リサンキズマブのすべての第 II 相及び第 III 相試験を通して，リサンキズマブに対する ADA 及び NAb の発現率（投与時出現）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（投与時出現）は疾患の型にかかわらず同程度であった（R&D/18/0951）。

更に，中等症から重症の尋常性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，又は最初に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（R&D/17/1378）。

ADA 生成の検出は測定法の感度と特異性に大きく依存していることは注目に値する。更に，測定法における ADA 及び NAb 陽性発現率の実測値は，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，上記に列挙した臨床試験における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（FDA 2016, Draft Guidance for Immunogenicity Testing）。

2.7.2.4.2 リサンキズマブの薬物動態，安全性及び有効性に及ぼす免疫原性の影響

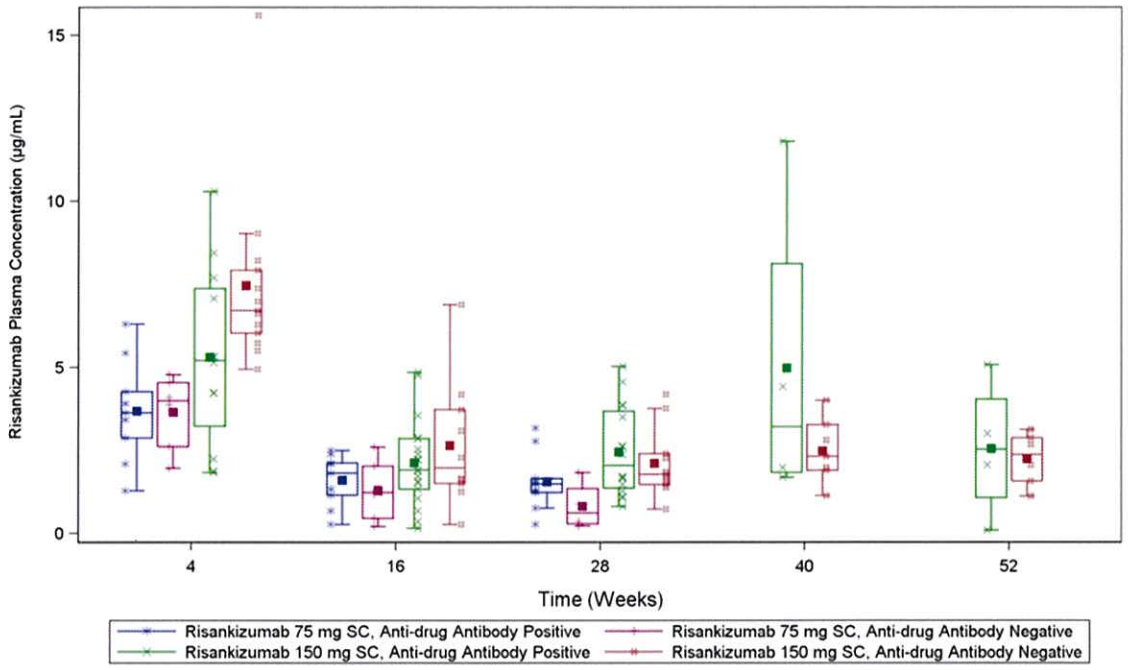
第 II 相試験（1311.2 試験）及び国際共同及び海外第 III 相比較試験（M16-008［1311.3］，M15-992［1311.4］，M15-995［1311.28］及び M16-010［1311.30］試験）における中等症から重症の尋常性乾癬被験者リサンキズマブの薬物動態，安全性及び有効性に及ぼすリサンキズマブの免疫原性の影響の詳細を報告書（R&D/17/1378）に記載する。国際共同及び海外第 III 相比較試験 4 試験又は国内第 II/III 相試験 2 試験における中等症から重症尋常性乾癬（関節症性乾癬の合併を含む），膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症日本人被験者を対象としたリサンキズマブの薬物動態，安全性及び有効性に及ぼす免疫原性の影響の詳細を別途報告書（R&D/18/0951）に記載する。

リサンキズマブの血漿曝露量に及ぼす免疫原性の影響

国際共同第 III 相比較試験及び国内第 II/III 相試験に登録された日本人被験者におけるリサンキズマブの血漿中トラフ濃度の被験者間要約統計量並びに第 I 相，第 II 相及び第 III 相臨床試験を通しての母集団薬物動態解析を実施し，リサンキズマブの曝露量に及ぼす ADA の影響の可能性を検討した（R&D/18/0951 Section 8.2.1）。

すべての国際共同第 III 比較相試験 4 試験及び国内第 II/III 相試験を通して日本人被験者から得られプールしたデータを用いた被験者間比較に基づき，リサンキズマブの血漿中トラフ濃度（中心値の傾向及び分布）は ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者とで時間を通して同程度であった（図 2.7.2-10）。

図 2.7.2-10. 中等症から重症尋常性乾癬，膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症日本人被験者における抗薬物抗体の状態による血漿中リサンキズマブ濃度（μg/mL）の比較



Note: In the box plots, solid square and horizontal bar within each box represents geometric mean and median values, respectively. The other symbols (*, +, x, #) represent risankizumab concentration values from each individual subject.
Risankizumab 75 mg or 150 mg SC group includes subjects who received risankizumab at Week 0, Week 4 and q12w thereafter.

Cross reference: R&D/18/0951 Figure 1

母集団薬物動態解析に基づき，リサンキズマブに対する ADA は大部分の ADA 陽性被験者においてリサンキズマブのクリアランス又は曝露量に影響を及ぼさなかった。例外的に ADA 抗体価 ≥ 128 titer unit を示す非常に少数の割合の被験者（ADA 評価可能な日本人被験者 235 名中 1 名［国際共同及び海外第 III 相比較試験及び国内第 III 相試験において 52 週間まで評価されいずれかの用量のリサンキズマブを投与された ADA 評価可能被験者の約 0.4%］）において，リサンキズマブのクリアランスが平均で 43%増加し，定常状態 AUC_{tau} は 30%減少した。

これらの結果は国際共同又は海外第 I 相，第 II 相及び第 III 相試験（国内第 II/III 相試験を除く）を通したデータの解析に基づく結果と整合性が認められた（R&D/17/1378）。

全体としてこれらの結果より，リサンキズマブに対する ADA 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及ぼさないことが示される。

リサンキズマブの有効性に及ぼす免疫原性の影響

リサンキズマブに対する免疫原性が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）の有効性に及ぼす影響を評価するため，国内第 II/III 相試験（M16-004［1311.38］試験）から得られたデータを用いて，投与 16 週時（主要評価項目）及び投与 52 週時の PASI 90（NRI）を達成した患者の割合を ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者との間及び NAb 陽性被験者と NAb 陰性被験者との間で比較した（表 2.7.2-26 及び表 2.7.2-27）。なお，NRI とは欠測値をノンレスポンダーとして補完する手法を指す。

表 2.7.2-26. 中等症から重症の尋常性日本人乾癬被験者における投与 16 週時の ADA 及び NAb 状態別リサンキズマブの PASI 90（NRI）達成率

	ADA Positive	ADA Negative	NAb Positive	NAb Negative
Risankizumab 75 mg SC	11/11 (100%)	33/47 (70.2%)	3/3 (100%)	41/55 (74.5%)
Risankizumab 150 mg SC	8/14 (57.1%)	33/41 (80.5%)	3/4 (75.0%)	38/51 (74.5%)
Total (75 mg or 150 mg SC)	19/25 (76.0%)	66/88 (75.0%)	6/7 (85.7%)	79/106 (74.5%)

Cross reference: R&D/18/0951 Table 9

表 2.7.2-27. 中等症から重症の尋常性日本人乾癬被験者における投与 52 週時の ADA 及び NAb 状態別リサンキズマブの PASI 90（NRI）達成率

	ADA Positive	ADA Negative	NAb Positive	NAb Negative
Risankizumab 75 mg SC	12/14 (85.7%)	38/44 (86.4%)	9/10 (90.0%)	41/48 (85.4%)
Risankizumab 150 mg SC	14/17 (82.4%)	37/38 (97.4%)	9/10 (90.0%)	42/45 (93.3%)
Total (75 mg or 150 mg SC)	26/31 (83.9%)	75/82 (91.5%)	18/20 (90.0%)	83/93 (89.2%)

Cross reference: R&D/18/0951 Table 10

表 2.7.2-26 及び表 2.7.2-27 に示すように，全体の症例数は少なかったが，リサンキズマブの両方の用量を通して ADA 又は NAb 陽性被験者と ADA 又は NAb 陰性被験者との間で投与 16 週時又は投与 52 週時の PASI 90（NRI）達成率に一貫した差は観察されなかった。

これらの結果は国際共同及び海外第 III 相比較試験 4 試験におけるすべての被験者を通した ADA 及び NAb の状態に基づき，投与 16 週時及び投与 52 週時の PASI 90 及び sPGA 0/1 達成率と整合性が認められた（R&D/17/1378）。

更に，中等症から重症の尋常性乾癬被験者を対象とした海外第 II 相試験及び国際共同及び海外第 III 相比較試験 4 試験から得られたプールしたデータを用いて実施した曝露量-応答解析において，ADA 及び NAb の状態（陽性又は陰性）は有効性の評価項目である投与 16 週時又は投与

52 週時の PASI 75，PASI 90，PASI 100 又は sPGA 0/1 に対して有意な共変量ではなかった（R&D/17/0883）。

リサンキズマブの安全性に及ぼす免疫原性の影響

国際共同及び海外第 III 相比較試験及び国内第 II/III 相試験から得られたプラセボ対照集団及びリサンキズマブを投与されたすべての乾癬患者集団のプールしたデータを用いて，ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者との間の過敏症反応（国際医薬品用語集標準検索式［SMQ］による）及び注射部位反応（国際医薬品用語集社内検索式［CMQ］による）の発現率を比べることにより，日本人及び外国人被験者を対象としたリサンキズマブの安全性に及ぼす免疫原性の影響を評価した。解析セットの詳細な記述を報告書（R&D/18/0951 Section 7.2.2）に示す。

52 週間までのリサンキズマブの曝露を通した過敏症反応（SMQ による）及び注射部位反応（CMQ による）の発現率は，プラセボ対照集団及びリサンキズマブを投与されたすべての乾癬患者集団の両方の日本人被験者及び外国人被験者のいずれにおいても，ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者との間で同程度であった。

これらの結果はすべての国際共同及び海外第 III 相比較試験 4 試験を通した 52 週間までのリサンキズマブの曝露から得られた結果と整合性が認められた。

全体として，これらの結果より，リサンキズマブに対する免疫原性は過敏症反応及び注射部位反応により評価されたリサンキズマブの安全性に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（R&D/18/0951 Section 8.2.2）。

2.7.2.5 参考文献

1. Iwakura Y, Nakae A, Saijo S, Ishigame H. The roles of IL-17A in inflammatory immune responses and host defense against pathogens. Immunol Rev 2008. 226:57-79.
2. Deng R, Jin F, Prabhu S, et al. Monoclonal antibodies: what are the pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for drug development? Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012;8(2):141-160.
3. Dirks NL, Meibohm B. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010;49(10):633-659.
4. Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, et al. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010;49(8):493-507.
5. Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. J Pharma Sci. 2004;93(11):2645-68.

6. Mould DR, Davis CB, Minthorn EA, et al. A population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of single doses of clenoliximab in patients with rheumatoid arthritis. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 1999;66(3):246-257.

7. Wang W, Wang EQ, Balthasar J. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2008;84(5): 548-558.