

スキリージ点滴静注 600 mg  
スキリージ皮下注 360 mg オートドージャー  
に関する資料

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

アッヴィ合同会社

## 1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

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

表 1.5-1. 第 1 部 (5) に関する内容の第 2 部 (5) (臨床に関する概括評価) における記載場所

| 第 1 部 (5) に記載すべき内容       | 第 2 部 (5) での記載場所       |
|--------------------------|------------------------|
| 治験相談、申請に至った経緯、申請の妥当性     | 2.5.1 製品開発の根拠          |
| 本剤の有効性及び安全性              | 2.5.4 有効性の概括評価         |
|                          | 2.5.5 安全性の概括評価         |
| 本剤の有効性及び安全性に基づく有用性に関する記載 | 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 |

リサンキズマブは、ヒトのサイトカイン IL-23 の p19 サブユニットに対するヒト化免疫グロブリン (Ig) G1 モノクローナル抗体 (mAB) であり、IL-23 に対して拮抗的阻害作用を示す。[redacted] 社により 20[redacted] 年から開発され、20[redacted] 年に海外本社である [redacted] 社と Abbvie 社との契約に基づき、日本においても [redacted] 株式会社からアヴィ合同会社にリサンキズマブの開発権が移譲された。

### 日本における開発

リサンキズマブは、本邦において「既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症」を効能・効果として 2019 年 3 月に承認された (販売名：スキリージ 皮下注 75mg シリンジ 0.83mL)。リサンキズマブの 75mg 製剤は、リサンキズマブ 90mg/mL を 0.83mL (リサンキズマブ 75mg に相当) 充填した注射針付きプレフィルドシリンジ (以下、「PFS」) であり、リサンキズマブを 150mg 投与するためには 2 回皮下注射を行う必要がある。注射による患者の負担を軽減するため、150mg 投与を 1 回の注射で投与可能とする、1mL 中 150mg を含む PFS 及びオートインジェクター (ペン) で投与する製剤 (濃度 150mg/mL, 以下「150mg 製剤」) を申請し、2021 年 9 月に本邦で承認された。

表 1.5-2. リサンキズマブの既承認の剤型

| 製剤       | 剤型  | 効能又は効果                                    | 承認月     |
|----------|-----|---|---------|
| 75mg 製剤  | PFS | 既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 | 2019年3月 |
| 150mg 製剤 | PFS | 同上  | 2021年9月 |
|          | ペン  | 同上  | 2021年9月 |

今般、中等症から重症のクローン病に関して以下に示す臨床試験を実施した。これらの試験データに基づき、導入療法にて静脈注射用製剤、維持療法においてオンボディデリバリーシステム（以下「OBDS」）である皮下投与製剤を製造販売承認申請する。CD 患者を対象とした主要な国際共同第 III 相試験では PFS（90mg/mL 製剤 1mL×4 本）を用いリサンキズマブ 360mg を皮下投与しているが、全世界で共通して 360mg（150 mg/mL 製剤 2.4 mL）を含む OBDS を上市することが計画されている。90mg/mL PFS を CD の適応症で承認申請を検討している国や上市予定の国はない。図 1.5-1 に、本申請における臨床データパッケージ及び開発の経緯図を示す。

図 1.5-1. 開発の経緯図

| 開発の相    | 試験番号        | 日本人の参加の有無 | 評価 / 参考 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 |
|---------|-------------|-----------|---------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 第 I 相   | M16-533     | 有         | 評価      |      |      |      | 10月  | ←→   | 6月   |      |      |
|         | M16-324     | 無         | 参考      |      |      |      | 9月   | ←→   | 6月   |      |      |
|         | M19-128     | 有         | 評価      |      |      |      |      |      |      | 9月   | ↔    |
| 第 II 相  | M15-993     | 無         | 評価      | 2月   | ←→   | 11月  |      |      |      |      |      |
|         | M15-989     | 無         | 参考      |      | 9月   | ←→   |      |      | 6月   |      |      |
| 第 III 相 | M16-006     | 有         | 評価      |      |      |      | 5月   | ←→   |      |      | 4月   |
|         | M15-991     | 無         | 参考      |      |      |      | 12月  | ←→   |      |      | 5月   |
|         | M16-000 SS1 | 有         | 評価      |      |      |      |      | 4月   | ←→   |      | ■    |

## OBDS デバイスの開発

### 品目概要

OBDS デバイスは、滅菌済みで単回使用の電気機械式（電池駆動、マイクロプロセッサ制御）のオンボディインジェクターである。投与針と皮膚に接着するための接着支持体が一体化されており、薬液入りカートリッジから皮下組織に一定量の薬剤を投与することができる。OBDS デバイスは、  
 [REDACTED] を装着した薬液入りカートリッジとパッケージ包装されるコンビネーション製品（キット製品）の副たる構成品である。

### 開発の経緯

表示用量を最小限の投与時間で患者に皮下投与可能なコンビネーション製品として、粘度 [REDACTED] mPas の固定容量の製剤を 5 分以内に皮下注射部位に注入できる OBDS を選択した。

### 本邦の既承認類似品目との比較

[REDACTED]

|            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

### 設計検証の概要

以下に示す物理的・化学的性質及び機能性に関する試験結果より、OBDS デバイスの性能は十分に検証されていると判断した。

| 試験項目           | 試験方法       | 試験結果 | 実施施設       |
|----------------|------------|------|------------|
| 投与時間           | [REDACTED] | 適合   | [REDACTED] |
| 投与量            | [REDACTED] | 適合   | [REDACTED] |
| デバイスインターフェース機能 | [REDACTED] | 適合   | [REDACTED] |
| 針の刺入深度         | [REDACTED] | 適合   | [REDACTED] |

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 リサンキズマブに係る外国における使用状況等

2022年7月現在の情報を以下に記す。リサンキズマブは、90mg/mL 溶液（0.83mL を充填した時リサンキズマブ 75mg に相当）を充填した注射針付きプレフィルドシリンジ（以下「75mg 製剤」）として、2019年4月に米国で尋常性乾癬の治療薬として米国食品医薬品局（FDA）により承認された。EUでも2019年4月に、中央審査方式により、尋常性乾癬の治療薬として欧州医薬品庁（EMA）に承認された。リサンキズマブ（75mg 製剤）は尋常性乾癬の治療薬として世界80カ国、関節症性乾癬の治療薬として53カ国で承認されている。1mL 中 150mg を含むプレフィルドシリンジ及びオートインジェクター（ペン）で投与する製剤（濃度 150mg/mL）が米国（2021年4月）および欧州（2021年6月）で承認されている。

主な承認状況を表1に示す。

表 1. 主要国の承認状況（海外における販売名：SKYRIZI®）

| 国名<br>(尋常性乾癬承認年月) | 剤形・含量  | 効能・効果   | 用法・用量  |
|-------------------|--|---|--|
| 米国<br>(2019年4月)   | 皮下注射製剤<br>プレフィルドシリンジ<br>75mg/0.83mL<br>150mg/1mL<br>プレフィルドペン<br>150mg/1mL<br>プレフィルドカートリッジ<br>360mg/2.4L (150mg/mL)<br>点滴静注用製剤<br>600mg/10mL(60mg/mL) | スキリージは、インターロイキン-23 拮抗薬であり、以下の治療を適応とする。<br><ul style="list-style-type: none"> <li>成人における全身療法又は光線療法が適応となる中等症から重症の尋常性乾癬の治療</li> <li>成人における活動性関節症性乾癬</li> </ul> | 尋常性乾癬及び関節症性乾癬：<br>150 mg を 0 週目、4 週目及び 12 週ごとに皮下投与する。<br>関節症性乾癬の患者には、スキリージを単独で、若しくは非生物学的製剤の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）との併用で投与することができる。<br>クローン病：<br>本剤の投与開始前に肝酵素値及びビリルビン値を測定する。<br>・推奨する導入用量は 600 mg であり、0 週目、4 週目及び 8 週目に 1 時間以上かけて点滴静注する。通常、維持量として 360 mg を 12 週目に皮下投与し、以降 8 週間隔で皮下投与することが推奨される。 |
| EU<br>(2019年4月)   | プレフィルドシリンジ<br>75mg/0.83mL<br>150mg/1mL   | 尋常性乾癬<br>スキリージは、成人における全身療法の対象となる中等症   | 推奨用量は 150 mg であり、0 週目、4 週目、以降は 12 週ごとに皮下投与する。  |

| 国名<br>(尋常性乾癬<br>承認年月) | 剤形・含量                 | 効能・効果   | 用法・用量   |
|-----------------------|-----------------------|---|---|
|                       | プレフィルドペン<br>150mg/1mL | から重症の尋常性乾癬の治療を適応とする。<br>活動性関節症性乾癬<br>スキリージは、単独又はメトトレキサート (MTX) との併用で、1つ以上の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) にて効果不十分又は不耐であった活動性関節症性乾癬を適応とする。 | 16週間の治療後に効果が認められなかった患者に対しては治療の中止を検討すること。最初に部分奏効が認められた一部の局面型乾癬患者は、16週間を超えて治療を継続することでその後改善する可能性がある。 |

今般、クローン病患者の治療のため、導入療法にて静脈注射用製剤、維持療法においてオンボディデリバリーシステムである皮下投与製剤を製造販売承認申請する。アッヴィは、米国において2021年9月米国、欧州において2021年11月にクローン病に対して当該2製剤の承認申請を行った。リサンキズマブは、クローン病に対して米国で2022年6月に承認された。

#### 1.6.2 オンボディデリバリーシステムに係る外国における使用状況等

オンボディデリバリーシステム（以下、「OBDS」）はオートドージャーと日本市場では、呼称する予定である。OBDSは、リサンキズマブの投与のためにカスタマイズされており、本医薬品たるコンビネーション製品固有の医療機器である。以下に外国における使用状況等を記す。

##### 許認可の情報

本OBDSは医療機器単体での承認が得られている国はない。

##### 不具合報告

本OBDSは、医療機器として承認が得られていないため、不具合報告に係る市販後情報は得られていない。本OBDSの不具合に係る情報は、本申請における評価資料であるM19-128試験で得られた情報のみに限られる。

1.6.2 海外における添付文書

当該効能又は効果において米国で承認を取得しているため、米国の添付文書を添付する。

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

SKYRIZI® (risankizumab-rzaa) injection, for subcutaneous or intravenous use

Initial U.S. Approval: 2019

### RECENT MAJOR CHANGES

|  |         |
|--|---------|
| Indications and Usage, Crohn's Disease (1.3)                                   | 06/2022 |
| Indications and Usage, Psoriatic Arthritis (1.2)                               | 01/2022 |
| Dosage and Administration (2.1, 2.2, 2.6, 2.7)                                 | 06/2022 |
| Dosage and Administration, Psoriatic Arthritis (2.4)                           | 01/2022 |
| Warnings and Precautions, Hypersensitivity Reactions (5.1)                     | 01/2022 |
| Warnings and Precautions, Hepatotoxicity in Treatment of Crohn's Disease (5.4) | 06/2022 |

### INDICATIONS AND USAGE

SKYRIZI is an interleukin-23 antagonist indicated for the treatment of:

- moderate-to-severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy or phototherapy. (1.1)
- active psoriatic arthritis in adults. (1.2)
- moderately to severely active Crohn's disease in adults. (1.3)

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

#### Recommended Dosage

##### Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis

- 150 mg administered by subcutaneous injection at Week 0, Week 4, and every 12 weeks thereafter. (2.3, 2.4)
- In patients with psoriatic arthritis SKYRIZI can be administered alone or in combination with non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). (2.4)

##### Crohn's Disease

- Obtain liver enzymes and bilirubin levels prior to initiating treatment with SKYRIZI. (2.1, 5.4)
- The recommended induction dosage is 600 mg administered by intravenous infusion over at least one hour at Week 0, Week 4, and Week 8. The recommended maintenance dosage is 360 mg administered by subcutaneous injection at Week 12, and every 8 weeks thereafter. (2.6)

### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

#### Subcutaneous injection (3)

- Injection: 150 mg/mL in each single-dose prefilled pen. (3)

- Injection: 150 mg/mL in each single-dose prefilled syringe. (3)
- Injection: 75 mg/0.83 mL in each single-dose prefilled syringe. (3)
- Injection: 360 mg/2.4 mL (150 mg/mL) in each single-dose prefilled cartridge. (3)

#### Intravenous infusion (3)

- Injection: 600 mg/10 mL (60 mg/mL) in each single-dose vial. (3)

### CONTRAINDICATIONS

- SKYRIZI is contraindicated in patients with a history of serious hypersensitivity reaction to risankizumab-rzaa or any of the excipients (4)

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hypersensitivity Reactions: Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, may occur (5.1)
- Infections: SKYRIZI may increase the risk of infection. Instruct patients to seek medical advice if signs or symptoms of clinically important infection occur. If such an infection develops, do not administer SKYRIZI until the infection resolves. (5.2)
- Tuberculosis (TB): Evaluate for TB prior to initiating treatment with SKYRIZI. (5.3)
- Hepatotoxicity in Treatment of Crohn's Disease: Drug-induced liver injury during induction has been reported. Monitor liver enzymes and bilirubin levels at baseline and, during induction, up to at least 12 weeks of treatment. Monitor thereafter according to routine patient management. (5.4)
- Administration of Vaccines: Avoid use of live vaccines. (5.5)

### ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions are:

- **Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis** ( $\geq 1\%$ ): upper respiratory infections, headache, fatigue, injection site reactions, and tinea infections. (6.1)
- **Crohn's Disease** ( $>3\%$ ):
  - o **Induction**: upper respiratory infections, headache, and arthralgia. (6.1)
  - o **Maintenance**: arthralgia, injection site reactions, abdominal pain, anemia, pyrexia, back pain, arthropathy, and urinary tract infection. (6.1)

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

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 06/2022

## FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*

### 1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Plaque Psoriasis
- 1.2 Psoriatic Arthritis
- 1.3 Crohn's Disease

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Procedures Prior to Treatment Initiation
- 2.2 General Considerations for Administration
- 2.3 Plaque Psoriasis
- 2.4 Psoriatic Arthritis
- 2.5 Preparation and Administration Instruction (Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis)
- 2.6 Crohn's Disease
- 2.7 Preparation and Administration Instructions (Crohn's Disease)

### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

### 4 CONTRAINDICATIONS

### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Hypersensitivity Reactions
- 5.2 Infections
- 5.3 Tuberculosis
- 5.4 Hepatotoxicity in Treatment of Crohn's Disease
- 5.5 Administration of Vaccines

### 6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

#### 6.2 Immunogenicity

#### 6.3 Postmarketing Experience

### 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

### 11 DESCRIPTION

### 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

### 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

### 14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Plaque Psoriasis
- 14.2 Psoriatic Arthritis
- 14.3 Crohn's Disease

### 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

### 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

# FULL PRESCRIBING INFORMATION

## 1 INDICATIONS AND USAGE

### 1.1 Plaque Psoriasis

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

### 1.2 Psoriatic Arthritis

SKYRIZI is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis in adults.

### 1.3 Crohn's Disease

SKYRIZI is indicated for the treatment of moderately to severely active Crohn's disease in adults.

## 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

### 2.1 Procedures Prior to Treatment Initiation

- For the treatment of Crohn's disease, obtain liver enzymes and bilirubin levels prior to initiating treatment with SKYRIZI [see *Warnings and Precautions* (5.4)]
- Evaluate patients for tuberculosis (TB) infection prior to initiating treatment with SKYRIZI [see *Warnings and Precautions* (5.3)].
- Complete all age-appropriate vaccinations as recommended by current immunization guidelines [see *Warnings and Precautions* (5.5)].

### 2.2 General Considerations for Administration

- Visually inspect SKYRIZI for particulate matter and discoloration prior to administration. The solution may contain a few translucent to white particles.
  - SKYRIZI 150 mg/mL and 360 mg/2.4 mL: a colorless to yellow, and clear to slightly opalescent solution.
  - SKYRIZI 75 mg/0.83 mL and 600 mg/10 mL: a colorless to slightly yellow, and clear to slightly opalescent solution.
  - Do not use if the solution contains large particles or is cloudy or discolored.
- Discard after use. Do not reuse.

### **2.3 Recommended Dosage for Plaque Psoriasis**

The recommended dosage is 150 mg administered by subcutaneous injection at Week 0, Week 4, and every 12 weeks thereafter.

### **2.4 Recommended Dosage for Psoriatic Arthritis**

The recommended dosage is 150 mg administered by subcutaneous injection at Week 0, Week 4, and every 12 weeks thereafter.

SKYRIZI may be administered alone or in combination with non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs).

### **2.5 Preparation and Administration Instruction (Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis)**

- Administer SKYRIZI prefilled pen or prefilled syringe(s) subcutaneously.
- Patients may self-inject SKYRIZI after training in subcutaneous injection technique. Provide proper training to patients and/or caregivers on the subcutaneous injection technique of SKYRIZI
- Before injecting, remove the carton with SKYRIZI from the refrigerator and without removing the prefilled pen or prefilled syringe(s) from the carton, allow SKYRIZI to reach room temperature out of direct sunlight (30 to 90 minutes for the prefilled pen and 15 to 30 minutes for the prefilled syringe(s)).
- When using SKYRIZI 150 mg/mL prefilled pen or prefilled syringe, inject one 150 mg single-dose prefilled pen or prefilled syringe.
- When using SKYRIZI 75 mg/0.83 mL prefilled syringes, for a 150 mg dose, two 75 mg prefilled syringes are required. Inject one prefilled syringe after the other in different anatomic locations (such as thighs or abdomen).
- Do not inject into areas where the skin is tender, bruised, erythematous, indurated or affected by psoriasis. Administration of SKYRIZI in the upper, outer arm may only be performed by a healthcare professional or caregiver.
- If a dose is missed, administer the dose as soon as possible. Thereafter, resume dosing at the regular scheduled time.

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

### **2.6 Recommended Dosage for Crohn’s Disease**

#### **Adult Patients: Induction**

The recommended induction dosage of SKYRIZI is 600 mg administered by intravenous infusion over a period of at least one hour at Week 0, Week 4, and Week 8.

### Adult Patients: Maintenance

The recommended maintenance dosage of SKYRIZI is 360 mg administered by subcutaneous injection at Week 12, and every 8 weeks thereafter.

## **2.7 Preparation and Administration Instructions (Crohn's Disease)**

### Intravenous Induction Dosing Regimen:

1. SKYRIZI vial for intravenous administration is intended for administration by a healthcare provider using aseptic technique.
2. Prior to intravenous administration, withdraw 10 mL of SKYRIZI solution from the vial and inject into an intravenous infusion bag or glass bottle containing 5% Dextrose Injection (600 mg/10 mL in 100 mL, or 250 mL, or 500 mL) for a final concentration of approximately 1.2 mg/mL to 6 mg/mL. Discard any remaining solution in the vial.
3. Do not shake the vial or diluted solution in the infusion bag or glass bottle.
4. Allow the diluted SKYRIZI solution in the infusion bag or glass bottle to warm to room temperature (if stored refrigerated) prior to the start of the intravenous infusion.
5. Infuse the diluted solution intravenously over a period of at least one hour. Complete the infusion within 8 hours of dilution.
6. Do not administer SKYRIZI diluted solution concomitantly in the same intravenous line with other medicinal products.

### Storage of Diluted Solution:

If not used immediately, store the diluted SKYRIZI solution refrigerated and protected from light for up to 20 hours between 36°F to 46°F (2°C to 8°C). Subsequently, the diluted SKYRIZI solution can be stored (protected from direct and indirect sunlight) for 8 hours at room temperature at up to 77°F (25°C) after dilution (cumulative time after preparation including the storage and the infusion period). Do not freeze.

### Subcutaneous Maintenance Dosing Regimen:

- SKYRIZI is intended for use under the guidance and supervision of a healthcare professional.
- Patients may self-inject SKYRIZI using the on-body injector with prefilled cartridge after training in subcutaneous injection technique. Provide proper training to patients and/or caregivers on the subcutaneous injection technique of SKYRIZI.
- Before using the on-body injector with prefilled cartridge, remove the carton from the refrigerator and allow to reach room temperature out of direct sunlight (45 to 90 minutes) without removing the prefilled cartridge or on-body injector from the carton.
- Use the on-body injector to administer SKYRIZI 360 mg/2.4 mL prefilled cartridge subcutaneously on thigh or abdomen.

- Do not inject into areas where the skin is tender, bruised, erythematous, indurated or affected by any lesions.
- If a dose is missed, administer the dose as soon as possible. Thereafter, resume dosing at the regular scheduled time.

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

### **3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

#### Subcutaneous Injection

##### SKYRIZI Pen

- Injection: 150 mg/mL as a colorless to yellow and clear to slightly opalescent solution in each single-dose prefilled pen.

##### SKYRIZI Prefilled Syringe

- Injection: 150 mg/mL as a colorless to yellow and clear to slightly opalescent solution in each single-dose prefilled syringe.
- Injection: 75 mg/0.83 mL as a colorless to slightly yellow and clear to slightly opalescent solution in each single-dose prefilled syringe.

##### SKYRIZI Prefilled Cartridge with Supplied On-Body Injector

- Injection: 360 mg/2.4 mL (150 mg/mL) as a colorless to yellow, and clear to slightly opalescent solution in each single-dose prefilled cartridge for use with the on-body injector.

#### Intravenous Infusion

##### SKYRIZI Vial

- Injection: 600 mg/10 mL (60 mg/mL) as a colorless to slightly yellow, and clear to slightly opalescent solution in each single-dose vial.

### **4 CONTRAINDICATIONS**

SKYRIZI is contraindicated in patients with a history of serious hypersensitivity reaction to risankizumab-rzaa or any of the excipients [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

## **5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

### **5.1 Hypersensitivity Reactions**

Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have been reported with use of SKYRIZI. If a serious hypersensitivity reaction occurs, discontinue SKYRIZI and initiate appropriate therapy immediately [see *Adverse Reactions (6.1)*].

### **5.2 Infections**

SKYRIZI may increase the risk of infections [see *Adverse Reactions (6.1)*].

Treatment with SKYRIZI should not be initiated in patients with any clinically important active infection until the infection resolves or is adequately treated.

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

### **5.3 Tuberculosis**

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

### **5.4 Hepatotoxicity in Treatment of Crohn's Disease**

A serious adverse reaction of drug-induced liver injury was reported in a patient with Crohn's disease (ALT 54x ULN, AST 30x ULN, and total bilirubin 2.2x ULN) following two intravenous doses of SKYRIZI 600 mg in conjunction with a rash that required hospitalization. The liver test abnormalities resolved following administration of steroids. SKYRIZI was subsequently discontinued.

For the treatment of Crohn's disease, evaluate liver enzymes and bilirubin at baseline, and during induction at least up to 12 weeks of treatment. Monitor thereafter according to routine patient management.

Consider other treatment options in patients with evidence of liver cirrhosis. Prompt investigation of the cause of liver enzyme elevation is recommended to identify potential cases of drug-induced liver injury. Interrupt treatment if drug-induced liver injury is suspected, until

this diagnosis is excluded. Instruct patients to seek immediate medical attention if they experience symptoms suggestive of hepatic dysfunction.

### 5.5 Administration of Vaccines

Avoid use of live vaccines in patients treated with SKYRIZI. Medications that interact with the immune system may increase the risk of infection following administration of live vaccines. Prior to initiating therapy with SKYRIZI, complete all age-appropriate vaccinations according to current immunization guidelines. No data are available on the response to live or inactive vaccines.

## 6 ADVERSE REACTIONS

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

- Hypersensitivity Reactions [see Warnings and Precautions (5.1)]
- Infections [see Warnings and Precautions (5.2)]
- Tuberculosis [see Warnings and Precautions (5.3)]
- Hepatotoxicity in Treatment of Crohn’s disease [see Warnings and Precautions (5.4)]

### 6.1 Clinical Trials Experience

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

#### Plaque Psoriasis

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

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

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

**Table 1. Adverse Drug Reactions Occurring in  $\geq 1\%$  of Subjects on SKYRIZI through Week 16**

| Adverse Drug Reactions                    | SKYRIZI<br>N = 1306<br>n (%) | Placebo<br>N = 300<br>n (%) |
|---|------------------------------|-----------------------------|
| Upper respiratory infections <sup>a</sup> | 170 (13.0)                   | 29 (9.7)                    |
| Headache <sup>b</sup>                     | 46 (3.5)                     | 6 (2.0)                     |
| Fatigue <sup>c</sup>                      | 33 (2.5)                     | 3 (1.0)                     |
| Injection site reactions <sup>d</sup>     | 19 (1.5)                     | 3 (1.0)                     |

| <b>Adverse Drug Reactions</b>  | <b>SKYRIZI<br/>N = 1306<br/>n (%)</b> | <b>Placebo<br/>N = 300<br/>n (%)</b> |
|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Tinea infections <sup>c</sup>  | 15 (1.1)                              | 1 (0.3)                              |
| <sup>a</sup> Includes: respiratory tract infection (viral, bacterial or unspecified), sinusitis (including acute), rhinitis, nasopharyngitis, pharyngitis (including viral), tonsillitis<br><sup>b</sup> Includes: headache, tension headache, sinus headache, cervicogenic headache<br><sup>c</sup> Includes: fatigue, asthenia<br><sup>d</sup> Includes: injection site bruising, erythema, extravasation, hematoma, hemorrhage, infection, inflammation, irritation, pain, pruritus, reaction, swelling, warmth<br><sup>e</sup> Includes: tinea pedis, tinea cruris, body tinea, tinea versicolor, tinea manuum, tinea infection, onychomycosis |                                       |                                      |

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

### Specific Adverse Drug Reactions

#### *Infections*

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

#### Safety Through Week 52

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

#### Psoriatic Arthritis

The overall safety profile observed in subjects with psoriatic arthritis treated with SKYRIZI is generally consistent with the safety profile in subjects with plaque psoriasis. Additionally, in the Phase 3 placebo-controlled trials the incidence of hepatic events was higher in the SKYRIZI group (5.4%, 16.7 events per 100 patient years) compared to the placebo group (3.9%, 12.6 events per 100 patient years). Of these, the most common events that were reported more frequently in both the placebo group and the SKYRIZI group were ALT increased (placebo: n=12 (1.7%); SKYRIZI: n=16 (2.3%)), AST increased (placebo: n=9 (1.3%); SKYRIZI: n=13 (1.8%)), and GGT increased (placebo: n=5 (0.7%); SKYRIZI: n=8 (1.1%)). There were no serious hepatic events reported. The incidence of hypersensitivity reactions was higher in the SKYRIZI group (n=16, 2.3%) compared to the placebo group (n=9, 1.3%). In the Phase 3 placebo-controlled trials, hypersensitivity reactions reported at a higher rate in the SKYRIZI group included rash (placebo: n=4 (0.6%); SKYRIZI: n=5 (0.7%)), allergic rhinitis (placebo: n=1 (0.1%); SKYRIZI: n=2 (0.3%)), and facial swelling (placebo: n=0 (0.0%); SKYRIZI n=1 (0.1%)). One case of anaphylaxis was reported in a subject who received SKYRIZI in the Phase 2 clinical trial.

## Crohn's Disease

SKYRIZI was studied up to 12 weeks in subjects with moderately to severely active Crohn's disease in two randomized, double-blind, placebo-controlled induction studies (CD-1, CD-2) and a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study (CD-4; NCT02031276). Long-term safety up to 52 weeks was evaluated in subjects who responded to induction therapy in a randomized, double-blind, placebo-controlled maintenance study (CD-3) [see *Clinical Studies (14.3)*].

In the two induction studies (CD-1, CD-2) and the dose finding study (CD-4), 620 subjects received the SKYRIZI intravenous induction regimen. In the maintenance study (CD-3), 142 subjects who achieved clinical response defined as a reduction in CDAI of at least 100 points from baseline after 12 weeks of induction treatment with intravenous SKYRIZI in studies CD-1 and CD-2, received SKYRIZI subcutaneously as a maintenance regimen.

Adverse reactions reported in > 3% of subjects in induction studies and at a higher rate than placebo are shown in Table 2.

**Table 2. Adverse Drug Reactions Reported in > 3% of Subjects with Crohn's Disease Treated with SKYRIZI in Placebo-Controlled 12-Week Induction Studies**

| Adverse Drug Reactions                    | SKYRIZI<br>600 mg Intravenous<br>Infusion <sup>a</sup><br>N = 620<br>n (%) | Placebo<br>N = 432<br>n (%) |
|---|--|-----------------------------|
| Upper respiratory infections <sup>b</sup> | 66 (10.6)  | 40 (9.3)                    |
| Headache <sup>c</sup>                     | 41 (6.6)   | 24 (5.6)                    |
| Arthralgia                                | 31 (5.0)   | 19 (4.4)                    |

<sup>a</sup> SKYRIZI 600 mg as an intravenous infusion at Week 0, Week 4, and Week 8.  
<sup>b</sup> Includes: influenza like illness, nasopharyngitis, influenza, pharyngitis, upper respiratory tract infection, viral upper respiratory tract infection, COVID-19, nasal congestion, respiratory tract infection viral, viral pharyngitis, tonsillitis, upper respiratory tract inflammation  
<sup>c</sup> Includes: headache, tension headache

Adverse reactions reported in >3% of subjects in the maintenance study and at a higher rate than placebo are shown in Table 3.

**Table 3. Adverse Reactions Reported in >3% of Subjects with Crohn's Disease Treated with SKYRIZI in Placebo-Controlled 52-Week Maintenance Study (CD-3)**

| Adverse Drug Reactions                  | SKYRIZI<br>360 mg Subcutaneous<br>Injection <sup>a</sup><br>N = 142<br>n (%) | Placebo<br>N = 143<br>n (%) |
|---|--|-----------------------------|
| Arthralgia                              | 13 (9.2)   | 12 (8.4)                    |
| Injection site reactions <sup>b,c</sup> | 8 (5.6)  | 4 (2.8)                     |
| Abdominal pain <sup>d,e</sup>           | 12 (8.5)   | 6 (4.2)                     |
| Anemia                                  | 7 (4.9)  | 6 (4.2)                     |

| <b>Adverse Drug Reactions</b>   | <b>SKYRIZI<br/>360 mg Subcutaneous<br/>Injection<sup>a</sup><br/>N = 142<br/>n (%)</b> | <b>Placebo<br/>N = 143<br/>n (%)</b> |
|---|--|--------------------------------------|
| Pyrexia   | 7 (4.9)  | 4 (2.8)                              |
| Back pain   | 6 (4.2)  | 3 (2.1)                              |
| Arthropathy   | 5 (3.5)  | 2 (1.4)                              |
| Urinary tract infection   | 5 (3.5)  | 4 (2.8)                              |
| <sup>a</sup> SKYRIZI 360 mg at Week 12 and every 8 weeks thereafter for up to an additional 52 weeks<br><sup>b</sup> Includes: injection site rash, injection site erythema, injection site swelling, injection site urticaria, injection site warmth, injection site pain, injection site hypersensitivity, injection site reaction<br><sup>c</sup> <a href="#">Some subjects had multiple occurrences of injection site reactions. The adverse reaction is included only once per subject.</a><br><sup>d</sup> Includes: abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal pain lower |  |                                      |

### Specific Adverse Drug Reactions

#### *Infections*

In the maintenance study (CD-3) through Week 52, the rate of infections was 36.6% (60.8 events per 100 subject-years) in subjects who received SKYRIZI compared to 36.4% (60.3 events per 100 subject-years) in subjects who received placebo after SKYRIZI induction. The rate of serious infections was 5.6% (7.4 events per 100 subject-years) in subjects who received SKYRIZI compared to 2.1% (2.4 events per 100 subject-years) in subjects who received placebo after SKYRIZI induction.

#### *Lipid Elevations*

Elevations in lipid parameters (total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol [LDL-C]) were first assessed at 4 weeks following initiation of SKYRIZI in the induction trials (CD-1, CD-2). Increases from baseline and increases relative to placebo were observed at Week 4 and remained stable to Week 12. Following SKYRIZI induction, mean total cholesterol increased by 9.4 mg/dL from baseline to a mean absolute value of 175.1 mg/dL at Week 12. Similarly, mean LDL-C increased by 6.6 mg/dL from baseline to a mean absolute value of 92.6 mg/dL Week 12. Following maintenance treatment with SKYRIZI, mean LDL-C increased by 2.3 mg/dL from baseline to Week 52, to an absolute value of 102.2 mg/dL.

## **6.2 Immunogenicity**

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

### Plaque Psoriasis

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

### Psoriatic Arthritis

By Week 28, approximately 12.1% (79/652) of subjects treated with SKYRIZI at the recommended dose developed antibodies to risankizumab-rzaa. None of the subjects who developed antibodies to risankizumab-rzaa had antibodies that were classified as neutralizing. Antibodies to risankizumab-rzaa were not associated with changes in clinical response for psoriatic arthritis. A higher proportion of subjects with anti-drug antibodies experienced hypersensitivity reactions (6.3% (5/79)) and injection site reactions (2.5% (2/79)) compared to subjects without anti-drug antibodies (3.8% (22/574) with hypersensitivity reactions and 0.7% (4/574) with injection site reactions). None of these hypersensitivity and injection site reactions led to discontinuation of risankizumab-rzaa.

### Crohn's Disease

By Week 64, approximately 3.4% (2/58) of subjects treated with SKYRIZI at the recommended induction and maintenance dosages developed antibodies to risankizumab-rzaa. None of the subjects who developed antibodies to risankizumab-rzaa had antibodies that were classified as neutralizing.

## **6.3 Postmarketing Experience**

The following adverse reactions have been reported during post-approval of SKYRIZI. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to SKYRIZI exposure:

- *Skin and subcutaneous tissue disorders*: eczema and rash

## **8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

### **8.1 Pregnancy**

#### Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors outcomes in women who become pregnant while treated with SKYRIZI. Patients should be encouraged to enroll by calling 1-877-302-2161 or visiting <http://glowpregnancyregistry.com>.

#### Risk Summary

Available pharmacovigilance and clinical trial data with risankizumab use in pregnant women are insufficient to establish a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or other

adverse maternal or fetal outcomes. Although there are no data on risankizumab-rzaa, monoclonal antibodies can be actively transported across the placenta, and SKYRIZI may cause immunosuppression in the in utero-exposed infant. There are adverse pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease (*see Clinical Considerations*).

In an enhanced pre- and post-natal developmental toxicity study, pregnant cynomolgus monkeys were administered subcutaneous doses of 5 or 50 mg/kg risankizumab-rzaa once weekly during the period of organogenesis up to parturition. Increased fetal/infant loss was noted in pregnant monkeys at the 50 mg/kg dose (*see Data*). The 50 mg/kg dose in pregnant monkeys resulted in approximately 10 times the exposure (AUC) in humans administered the 600 mg induction regimen and 39 times the exposure (AUC) to the 360 mg maintenance doses, respectively. No risankizumab-rzaa-related effects on functional or immunological development were observed in infant monkeys from birth through 6 months of age. The clinical significance of these findings for humans is unknown.

All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

## Clinical Considerations

### *Disease-associated maternal and embryo/fetal risk*

Published data suggest that the risk of adverse pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease is associated with increased disease activity. Adverse pregnancy outcomes include preterm delivery (before 37 weeks of gestation), low birth weight (less than 2500 g) infants, and small for gestational age at birth.

### *Fetal/Neonatal adverse reactions*

Transport of endogenous IgG antibodies across the placenta increases as pregnancy progresses, and peaks during the third trimester. Because risankizumab may interfere with immune response to infections, risks and benefits should be considered prior to administering live vaccines to infants exposed to SKYRIZI in utero. There are insufficient data regarding infant serum levels of risankizumab at birth and the duration of persistence of risankizumab in infant serum after birth. Although a specific timeframe to delay live virus immunizations in infants exposed in utero is unknown, a minimum of 5 months after birth should be considered because of the half-life of the product.

## Data

### *Animal Data*

An enhanced pre- and post-natal developmental toxicity study was conducted in cynomolgus monkeys. Pregnant cynomolgus monkeys were administered weekly subcutaneous doses of risankizumab-rzaa of 5 or 50 mg/kg from gestation day 20 to parturition, and the cynomolgus monkeys (mother and infants) were monitored for 6 months after delivery. No maternal toxicity was noted in this study. There were no treatment-related effects on growth and development, malformations, developmental immunotoxicology, or neurobehavioral development. However, a

dose-dependent increase in fetal/infant loss was noted in the risankizumab-rzaa-treated groups (32% and 43% in the 5 mg/kg and 50 mg/kg groups, respectively) compared with the vehicle control group (19%). The increased fetal/infant loss in the 50 mg/kg group was considered to be related to risankizumab-rzaa treatment. The no observed adverse effect level (NOAEL) for maternal toxicity was identified as 50 mg/kg and the NOAEL for developmental toxicity was identified as 5 mg/kg. On an exposure (AUC) basis, the 5 mg/kg dose in pregnant monkeys resulted in approximately 1.24 times the exposure in humans administered the 600 mg induction regimen and 5 times the exposure in humans administered the 360 mg maintenance doses, respectively. In the infants, mean serum concentrations increased in a dose-dependent manner and were approximately 17%-86% of the respective maternal concentrations. Following delivery, most adult female cynomolgus monkeys and all infants from the risankizumab-rzaa-treated groups had measurable serum concentrations of risankizumab-rzaa up to 91 days postpartum. Serum concentrations were below detectable levels at 180 days postpartum.

## **8.2 Lactation**

### Risk Summary

There are no data on the presence of risankizumab-rzaa in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Endogenous maternal IgG and monoclonal antibodies are transferred in human milk. The effects of local gastrointestinal exposure and limited systemic exposure in the breastfed infant to risankizumab-rzaa are unknown. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for SKYRIZI and any potential adverse effects on the breastfed infant from SKYRIZI or from the underlying maternal condition.

## **8.4 Pediatric Use**

The safety and effectiveness of SKYRIZI have not been established in pediatric patients.

## **8.5 Geriatric Use**

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

Clinical studies of SKYRIZI for the treatment of Crohn's disease did not include sufficient numbers of subjects 65 years of age and older to determine whether they respond differently from younger adult subjects.

No clinically meaningful differences in the pharmacokinetics of risankizumab-rzaa were observed in geriatric subjects compared to younger adult subjects with Crohn's disease [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

## 11 DESCRIPTION

Risankizumab-rzaa, an interleukin-23 (IL-23) antagonist, is a humanized immunoglobulin G1 (IgG1) monoclonal antibody. Risankizumab-rzaa is produced by recombinant DNA technology in Chinese hamster ovary cells and has an approximate molecular weight of 149 kDa.

### SKYRIZI (risankizumab-rzaa) injection 150 mg/mL prefilled syringe or prefilled pen for subcutaneous use

Each SKYRIZI prefilled pen or prefilled syringe contains a sterile, preservative-free, colorless to yellow, and clear to slightly opalescent solution. Each syringe and pen delivers 150 mg of risankizumab-rzaa and the inactive ingredients glacial acetic acid (0.054 mg), polysorbate 20 (0.2 mg), sodium acetate (0.75 mg), trehalose (63.33 mg), and Water for Injection, USP. The pH is 5.7.

### SKYRIZI (risankizumab-rzaa) injection 75 mg/0.83 mL prefilled syringe for subcutaneous use

Each SKYRIZI prefilled syringe contains a sterile, preservative-free, colorless to slightly yellow, and clear to slightly opalescent solution. Each syringe delivers 75 mg of risankizumab-rzaa, and the inactive ingredients sodium succinate (0.53 mg), polysorbate 20 (0.17 mg), sorbitol (34 mg), succinic acid (0.049 mg), and Water for Injection, USP. The pH is 6.2.

### SKYRIZI (risankizumab-rzaa) injection 360 mg/2.4 mL (150 mg/mL) prefilled cartridge for use with the supplied on-body injector for subcutaneous use

Each SKYRIZI prefilled cartridge contains a sterile, preservative-free, colorless to yellow, and clear to slightly opalescent solution. Each cartridge delivers 360 mg of risankizumab-rzaa, and the inactive ingredients glacial acetic acid (0.13 mg), polysorbate 20 (0.48 mg), sodium acetate (1.8 mg), trehalose (152 mg), and Water for Injection, USP. The pH is 5.7.

### SKYRIZI 600 mg/10 mL (60 mg/mL) in a vial for intravenous infusion

SKYRIZI (risankizumab-rzaa) injection 600 mg/10 mL (60 mg/mL) is a sterile, preservative-free, colorless to slightly yellow, and clear to slightly opalescent solution in a 10 mL single-dose vial.

Each 10 mL single-dose vial contains 600 mg of risankizumab-rzaa, and the inactive ingredients glacial acetic acid (0.54 mg), polysorbate 20 (2 mg), sodium acetate (7.5 mg), trehalose (633.3 mg), and Water for Injection, USP. The pH is 5.7.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

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

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

## 12.2 Pharmacodynamics

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

## 12.3 Pharmacokinetics

Risankizumab-rzaa plasma concentrations, after single dose administration increased dose proportionally from 18 mg to 360 mg when administered subcutaneously (0.05-2.4 times the lowest recommended dose to the highest recommended dose) and from 200 mg to 1800 mg when administered as an up to 3-hour intravenous infusion (0.3 to 3 times the recommended dose) in healthy subjects.

In subjects with plaque psoriasis treated with 150 mg subcutaneously at Weeks 0, 4, and every 12 weeks thereafter, steady-state peak concentration ( $C_{max}$ ) and trough concentration ( $C_{trough}$ ) are estimated to be 12 mcg/mL and 2 mcg/mL, respectively.

With the same dosing regimen, the pharmacokinetics of risankizumab-rzaa in subjects with psoriatic arthritis was similar to that in subjects with plaque psoriasis.

In subjects with Crohn's disease treated with 600 mg intravenous induction dose at Weeks 0, 4, and 8, followed by 360 mg subcutaneous maintenance dose at Week 12 and every 8 weeks thereafter, the median  $C_{max}$  and  $C_{trough}$  are estimated to be 156 mcg/mL and 38.8 mcg/mL, respectively, during Weeks 8-12; and the steady state median  $C_{max}$  and  $C_{trough}$  are estimated to be 28.0 mcg/mL and 8.13 mcg/mL, respectively, during Weeks 40-48.

### Absorption

The absolute bioavailability of risankizumab-rzaa was estimated to be 74 to 89% following subcutaneous injection. In healthy subjects, following administration of a single subcutaneous dose,  $C_{max}$  was reached by 3 to 14 days.

### Distribution

The estimated steady-state volume of distribution (inter-subject CV%) was 11.2 L (34%) in subjects with plaque psoriasis, and 7.68 L (64%) in subjects with Crohn's disease.

### Elimination

The estimated systemic clearance (inter-subject CV%) was 0.31 L/day (24%) and 0.30 L/day (34%) and terminal elimination half-life was approximately 28 days and 21 days in subjects with plaque psoriasis and Crohn's disease, respectively.

### *Metabolism*

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

### Specific Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of risankizumab-rzaa were observed based on age ( $\geq 18$  years). Risankizumab-rzaa exposures ( $C_{trough}$ ) in geriatric patients ( $\geq 65$  years) are comparable to those in younger adult patients with Crohn's disease. No studies have been

conducted to determine the effect of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of risankizumab-rzaa.

### *Body Weight*

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

### Drug Interaction Studies

#### *Cytochrome P450 Substrates*

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

Clinical drug interactions have not been evaluated in subjects with Crohn's disease at the recommended dosage.

## **13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

### **13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

Carcinogenicity and mutagenicity studies have not been conducted with SKYRIZI.

No effects on male fertility parameters were observed in sexually mature male cynomolgus monkeys dosed weekly for 26 weeks with 50 mg/kg risankizumab-rzaa at 10 times the exposure (AUC) in humans administered the 600 mg induction regimen for Crohn's disease, and 3.9 times the exposure in humans administered the 360 mg maintenance regimen for Crohn's disease, respectively.

## **14 CLINICAL STUDIES**

### **14.1 Plaque Psoriasis**

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

Overall, subjects had a median baseline PASI score of 17.8 and a median BSA of 20%. Baseline sPGA score was 4 ("severe") in 19% of subjects. A total of 10% of study subjects had a history of diagnosed psoriatic arthritis.

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

#### Studies PsO-1 and PsO-2

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

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

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

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

The results are presented in Table 4.

**Table 4. Efficacy Results at Week 16 in Adults with Plaque Psoriasis in PsO-1 and PsO-2**

|   | PsO-1                       |                             | PsO-2                       |                            |
|---|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
|   | SKYRIZI<br>(N=304)<br>n (%) | Placebo<br>(N=102)<br>n (%) | SKYRIZI<br>(N=294)<br>n (%) | Placebo<br>(N=98)<br>n (%) |
| <b>sPGA 0 or 1<br/> (“clear or<br/>almost clear”)<sup>a</sup></b> | 267 (88)                    | 8 (8)                       | 246 (84)                    | 5 (5)                      |
| <b>PASI 90<sup>a</sup></b>  | 229 (75)                    | 5 (5)                       | 220 (75)                    | 2 (2)                      |
| <b>sPGA 0<br/> (“clear”)</b>                                      | 112 (37)                    | 2 (2)                       | 150 (51)                    | 3 (3)                      |
| <b>PASI 100</b>   | 109 (36)                    | 0 (0)                       | 149 (51)                    | 2 (2)                      |

<sup>a</sup> Co-primary endpoints

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

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

#### *Patient Reported Outcomes*

Improvements in signs and symptoms related to pain, redness, itching and burning at Week 16 compared to placebo were observed in both studies as assessed by the PSS. In PsO-1 and PsO-2,

about 30% of the subjects who received SKYRIZI achieved PSS 0 (“none”) at Week 16 compared to 1% of the subjects who received placebo.

### Study PsO-3

Study PsO-3 enrolled 507 subjects (407 randomized to SKYRIZI 150 mg and 100 to placebo). Subjects received treatment at Weeks 0, 4, and every 12 weeks thereafter.

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

### Maintenance and Durability of Response

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

In PsO-3, subjects who were originally on SKYRIZI and had sPGA 0 or 1 at Week 28 were re-randomized to continue SKYRIZI every 12 weeks or withdrawal of therapy. At Week 52, 87% (97/111) of the subjects re-randomized to continue treatment with SKYRIZI had sPGA 0 or 1 compared to 61% (138/225) who were re-randomized to withdrawal of SKYRIZI.

## **14.2 Psoriatic Arthritis**

The safety and efficacy of SKYRIZI were assessed in 1407 subjects in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies (964 in PsA-1 [NCT03675308] and 443 in PsA-2 [NCT03671148]) in subjects 18 years and older with active psoriatic arthritis (PsA).

Subjects in these studies had a diagnosis of PsA for at least 6 months based on the Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR), a median duration of PsA of 4.9 years at baseline,  $\geq 5$  tender joints and  $\geq 5$  swollen joints, and active plaque psoriasis or psoriatic nail disease at baseline. Regarding baseline clinical presentation, 55.9% of subjects had  $\geq 3\%$  BSA with active plaque psoriasis; 63.4% and 27.9% of subjects had enthesitis and dactylitis, respectively. In PsA-1 where psoriatic nail disease was further assessed, 67.3% had psoriatic nail disease.

In PsA-1, all subjects had a previous inadequate response or intolerance to non-biologic DMARD therapy and were biologic naïve. In PsA-2, 53.5% of subjects had a previous inadequate response or intolerance to non-biologic DMARD therapy, and 46.5% of subjects had a previous inadequate response or intolerance to biologic therapy.

In both studies, subjects were randomized to receive SKYRIZI 150 mg or placebo at Weeks 0, 4, and 16. Starting from Week 28, all subjects received SKYRIZI every 12 weeks. Both studies included a long-term extension for up to an additional 204 weeks. Regarding use of concomitant medications, 59.6% of subjects were receiving concomitant methotrexate (MTX), 11.6% were receiving concomitant non-biologic DMARDs other than MTX, and 28.9% were receiving SKYRIZI monotherapy.

For both studies, the primary endpoint was the proportion of subjects who achieved an American College of Rheumatology (ACR) 20 response at Week 24.

## Clinical Response

In both studies, treatment with SKYRIZI resulted in significant improvement in measures of disease activity compared with placebo at Week 24. See Tables 5 and 6 for key efficacy results.

In both studies, similar responses were seen regardless of concomitant non-biologic DMARD use, number of prior non-biologic DMARDs, age, gender, race, and BMI. In PsA-2, responses were seen regardless of prior biologic therapy.

**Table 5. Efficacy Results in Study PsA-1**

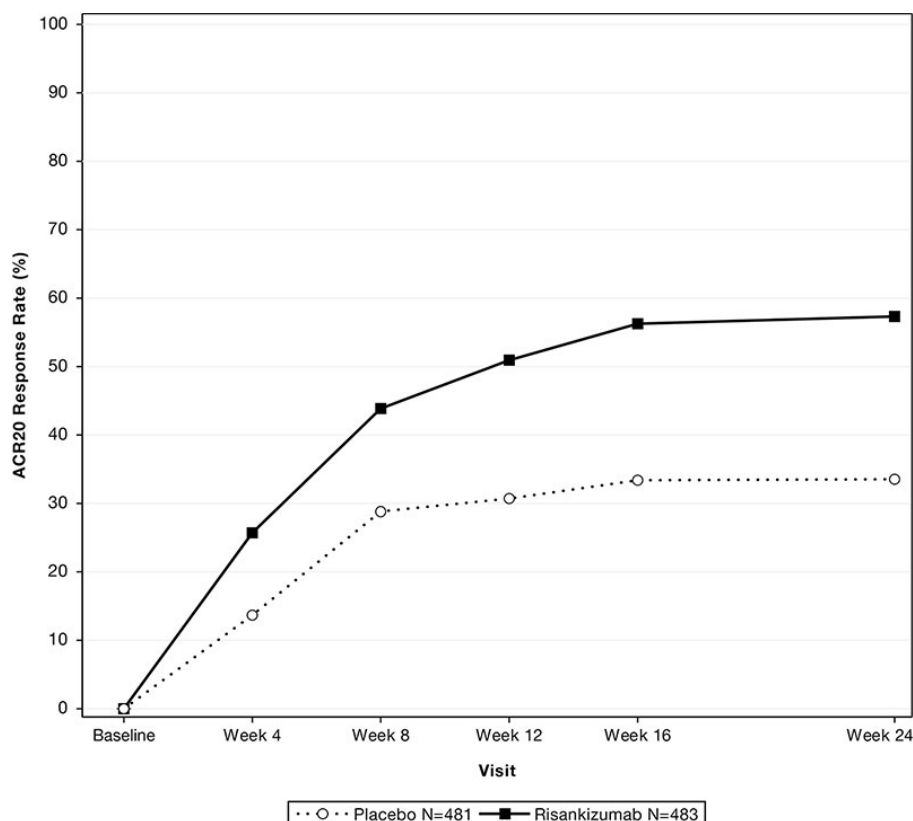
| Endpoint   | Placebo<br>N=481<br>Response Rate | SKYRIZI<br>N=483<br>Response Rate | Difference from Placebo<br>(95% CI) |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| <b>ACR20 Response*</b>   |                                   |                                   |                                     |
| Week 16  | 33.4%                             | 56.3% <sup>a</sup>                | 23.1% (16.8, 29.4)                  |
| Week 24  | 33.5%                             | 57.3% <sup>a</sup>                | 24.0% (18.0, 30.0)                  |
| <b>ACR50 Response*</b>   |                                   |                                   |                                     |
| Week 16  | 11.1%                             | 26.4%                             | 15.4% (10.6, 20.2)                  |
| Week 24  | 11.3%                             | 33.4%                             | 22.2% (17.3, 27.2)                  |
| <b>ACR70 Response*</b>   |                                   |                                   |                                     |
| Week 16  | 2.7%                              | 11.8%                             | 9.2% (6.1, 12.4)                    |
| Week 24  | 4.7%                              | 15.3%                             | 10.5% (6.9, 14.2)                   |
| a. multiplicity-controlled $p \leq 0.001$ , SKYRIZI vs. placebo comparison.<br>*A Subject was considered as a non-responder after initiation of rescue medication or concomitant medications for PsA that could meaningfully impact efficacy assessment. |                                   |                                   |                                     |

**Table 6. Efficacy Results in Study PsA-2**

| Endpoint   | Placebo<br>N=219<br>Response Rate | SKYRIZI<br>N=224<br>Response Rate | Difference from Placebo<br>(95% CI) |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| <b>ACR20 Response*</b>   |                                   |                                   |                                     |
| Week 16  | 25.3%                             | 48.3% <sup>a</sup>                | 22.6% (13.9, 31.2)                  |
| Week 24  | 26.5%                             | 51.3% <sup>a</sup>                | 24.5% (15.9, 33.0)                  |
| <b>ACR50 Response*</b>   |                                   |                                   |                                     |
| Week 16  | 6.8%                              | 20.3%                             | 13.5% (7.3, 19.7)                   |
| Week 24  | 9.3%                              | 26.3%                             | 16.6% (9.7, 23.6)                   |
| <b>ACR70 Response*</b>   |                                   |                                   |                                     |
| Week 16  | 3.4%                              | 11.2%                             | 7.8% (3.0, 12.6)                    |
| Week 24  | 5.9%                              | 12.0%                             | 6.0% (0.8, 11.3)                    |
| a. multiplicity-controlled $p \leq 0.001$ , SKYRIZI vs. placebo comparison.<br>*A Subject was considered as a non-responder after initiation of rescue medication or concomitant medications for PsA that could meaningfully impact efficacy assessment. |                                   |                                   |                                     |

The percent of subjects achieving ACR20 responses in study PsA-1 through Week 24 is shown in Figure 1.

**Figure 1. Percent of Subjects Achieving ACR20 Responses in Study PsA-1 through Week 24**



The results of the components of the ACR response criteria for both studies are shown in Table 7.

**Table 7. Mean Change from Baseline in ACR Components**

|  | PsA-1                           |                                 | PsA-2                           |                                 |
|--|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|  | Placebo<br>(N=481)<br>Mean (SD) | SKYRIZI<br>(N=483)<br>Mean (SD) | Placebo<br>(N=219)<br>Mean (SD) | SKYRIZI<br>(N=224)<br>Mean (SD) |
| <b>Number of Swollen Joints (0-66)</b>           |                                 |                                 |                                 |                                 |
| Baseline   | 12.2 (8.0)                      | 12.1 (7.8)                      | 13.6 (9.0)                      | 13.0 (8.7)                      |
| Mean change at Week 16                           | -5.5 (7.0)                      | -7.7 (7.2)                      | -5.4 (8.5)                      | -8.0 (7.4)                      |
| Mean change at Week 24                           | -6.7 (7.2)                      | -8.7 (7.2)                      | -6.5 (7.8)                      | -9.1 (7.6)                      |
| <b>Number of Tender Joints (0-68)</b>            |                                 |                                 |                                 |                                 |
| Baseline   | 20.5 (12.8)                     | 20.8 (14.0)                     | 22.3 (13.8)                     | 22.8 (14.9)                     |
| Mean change at Week 16                           | -6.3 (11.1)                     | -10.7 (11.4)                    | -6.0 (13.1)                     | -11.3 (13.0)                    |
| Mean change at Week 24                           | -7.9 (10.7)                     | -12.0 (12.3)                    | -8.3 (11.3)                     | -13.0 (12.5)                    |
| <b>Patient's Assessment of Pain <sup>a</sup></b> |                                 |                                 |                                 |                                 |

|  |              |              |              |              |
|--|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Baseline   | 57.1 (22.6)  | 57.1 (22.6)  | 57.0 (23.1)  | 55.0 (23.5)  |
| Mean change at Week 16   | -8.6 (23.7)  | -18.4 (26.3) | -5.7 (22.7)  | -14.4 (26.4) |
| Mean change at Week 24   | -10.9 (25.4) | -21.4 (26.5) | -8.7 (25.3)  | -15.3 (26.5) |
| <b>Patient's Global Assessment <sup>a</sup></b>  |              |              |              |              |
| Baseline   | 57.4 (22.1)  | 57.9 (21.7)  | 56.2 (23.0)  | 56.2 (21.8)  |
| Mean change at Week 16   | -10.2 (23.9) | -19.4 (25.7) | -4.9 (23.6)  | -17.0 (27.1) |
| Mean change at Week 24   | -11.1 (25.1) | -22.6 (26.9) | -8.7 (25.4)  | -17.7 (27.7) |
| <b>Physician Global Assessment <sup>a</sup></b>  |              |              |              |              |
| Baseline   | 62.4 (17.0)  | 61.3 (17.6)  | 60.7 (16.4)  | 63.0 (17.0)  |
| Mean change at Week 16   | -18.3 (22.5) | -31.1 (23.4) | -19.0 (23.3) | -32.7 (24.7) |
| Mean change at Week 24   | -22.2 (22.8) | -34.8 (23.2) | -21.3 (25.2) | -35.5 (25.6) |
| <b>Health Assessment Questionnaire - Disability Index (HAQ-DI) <sup>b</sup></b>  |              |              |              |              |
| Baseline   | 1.2 (0.7)    | 1.2 (0.7)    | 1.1 (0.6)    | 1.1 (0.6)    |
| Mean change at Week 16   | -0.1 (0.5)   | -0.3 (0.5)   | -0.1 (0.5)   | -0.2 (0.5)   |
| Mean change at Week 24   | -0.1 (0.5)   | -0.3 (0.5)   | -0.1 (0.4)   | -0.2 (0.5)   |
| <b>High sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) mg/L</b>   |              |              |              |              |
| Baseline   | 11.3 (14.1)  | 11.9 (15.9)  | 8.2 (17.1)   | 7.4 (10.9)   |
| Mean change at Week 16   | -0.3 (14.7)  | -4.8 (14.2)  | -0.1 (6.8)   | -2.1 (7.5)   |
| Mean change at Week 24   | -0.2 (11.7)  | -4.3 (12.8)  | -0.5 (14.5)  | -1.8 (13.4)  |
| SD= Standard Deviation.  |              |              |              |              |
| a. Assessment based on Visual Analog Scale (100 mm) with the left end indicating “no pain” (for patient’s assessment of pain), “very well” (for patient global assessment), or “no arthritis activity” (for physician global assessment) and the right end indicating “the worst possible pain” (for patient assessment of pain), “poor” (for patient global assessment), or “extremely active arthritis” (for physician global assessment). |              |              |              |              |
| b. Disability Index of the Health Assessment Questionnaire; 0 = no difficulty to 3 = inability to perform, measures the patient’s ability to perform the following: dressing, arising, eating, walking, hygiene, reaching, gripping, and activities of daily living.   |              |              |              |              |

Treatment with SKYRIZI resulted in improvement in dactylitis and enthesitis in subjects with pre-existing dactylitis or enthesitis.

In patients with coexistent plaque psoriasis receiving SKYRIZI, the skin lesions of psoriasis improved with treatment, relative to placebo, as measured by the Psoriasis Area Severity Index (PASI 90) at Week 24.

### Physical Function

In both studies, patients treated with SKYRIZI showed statistically significant improvement from baseline in physical function compared with placebo as assessed by HAQ-DI at Week 24 (Table 5). The mean difference (95% CI) from placebo in HAQ-DI change from baseline at Week 24 was -0.20 (-0.26, -0.14) in study PsA-1 and -0.16 (-0.26, -0.07) in study PsA-2.

In both studies, a greater proportion of subjects achieved a reduction of at least 0.35 in HAQ-DI score from baseline in the SKYRIZI group compared with placebo at Week 24.

## Other Health Related Outcomes

In both studies, general health status was assessed by the 36-Item Short Form Health Survey (SF-36 V2). Fatigue was assessed by Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale (FACIT-Fatigue).

In both studies at Week 24, subjects treated with SKYRIZI showed improvements in the SF-36 physical component summary scores compared with subjects who received placebo. There were also numerical improvements in subjects treated with SKYRIZI in physical functioning, role physical, bodily pain, general health, vitality, social functioning, mental health, role emotional domain scores and mental component summary scores in both studies at week 24 compared to placebo. In both studies at Week 24, subjects treated with SKYRIZI showed improvements in FACIT-Fatigue scores compared with subjects who received placebo.

### **14.3 Crohn's Disease**

#### Induction Trials (Studies CD-1 and CD-2)

In two 12-week induction studies (CD-1; NCT03105128 and CD-2; NCT03104413), subjects with moderately to severely active Crohn's disease were randomized to receive SKYRIZI 600 mg, SKYRIZI 1,200 mg, or placebo as an intravenous infusion at Week 0, Week 4, and Week 8. Moderately to severely active CD was defined as a Crohn's Disease Activity Index (CDAI) of 220 to 450 and Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD)  $\geq 6$  (or  $\geq 4$  for isolated ileal disease). Subjects with inadequate response, loss of response, or intolerance to oral aminosalicylates, corticosteroids, immunosuppressants, and/or biologic therapy were enrolled.

At baseline, the median CDAI was 307 (range: 76 – 634) and 307 (range: 72 – 651), and the median SES-CD was 12 (range: 4 – 45) and 13 (range 4 – 40), in CD-1 and CD-2, respectively. In CD-1, 58% (491/850) of subjects had failed or were intolerant to treatment with one or more biologic therapies (prior biologic failure). All subjects in CD-2 had prior biologic failure. At baseline, 30% and 34% of patients were receiving corticosteroids, 24% and 23% of patients were receiving immunomodulators (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate), and 31% and 19% of patients were receiving aminosalicylates in CD-1 and CD-2, respectively. In CD-1 and CD-2 combined, the median age was 36 years (ranging from 16 to 80 years), 81% (1145/1419) of subjects were white, and 53% (753/1419) were male.

In CD-1 and CD-2, the co-primary endpoints were clinical remission and endoscopic response at Week 12. Secondary endpoints included clinical response and endoscopic remission (see Table 8 and Table 9). The SKYRIZI 1,200 mg dosage did not demonstrate additional treatment benefit over the 600 mg dosage and is not a recommended regimen [*see Dosage and Administration (2.6)*].

**Table 8. Proportion of Subjects Meeting Efficacy Endpoints at Week 12 – Study CD-1**

| <b>Endpoint</b>                          | <b>Placebo</b> | <b>SKYRIZI<br/>600 mg<br/>Intravenous<br/>Infusion<sup>a</sup></b> | <b>Treatment<br/>Difference<sup>b</sup><br/>(95% CI)</b> |
|--|----------------|--|--|
| <b>Clinical Remission<sup>c,d</sup></b>  |                |  |  |
| Total Population                         | N=175<br>25%   | N=336<br>45%   | <b>21%<sup>e</sup><br/>(12%, 29%)</b>                    |
| Prior biologic failure <sup>f</sup>      | N=97<br>26%    | N=195<br>42%   |  |
| Without prior biologic failure           | N=78<br>23%    | N=141<br>49%   |  |
| <b>Endoscopic Response<sup>c,g</sup></b> |                |  |  |
| Total Population                         | N=175<br>12%   | N=336<br>40%   | <b>28%<sup>e</sup><br/>(21%, 35%)</b>                    |
| Prior biologic failure <sup>f</sup>      | N=97<br>11%    | N=195<br>33%   |  |
| Without prior biologic failure           | N=78<br>13%    | N=141<br>50%   |  |
| <b>Clinical Response<sup>h</sup></b>     |                |  |  |
| Total Population                         | N=175<br>37%   | N=336<br>60%   | <b>23%<sup>e</sup><br/>(14%, 32%)</b>                    |
| Prior biologic failure <sup>f</sup>      | N=97<br>34%    | N=195<br>58%   |  |
| Without prior biologic failure           | N=78<br>40%    | N=141<br>62%   |  |
| <b>Endoscopic Remission<sup>i</sup></b>  |                |  |  |
| Total Population                         | N=175<br>9%    | N=336<br>24%   | <b>15%<sup>e</sup><br/>(9%, 21%)</b>                     |
| Prior biologic failure <sup>f</sup>      | N=97<br>5%     | N=195<br>18%   |  |
| Without prior biologic failure           | N=78<br>14%    | N=141<br>32%   |  |

- a. SKYRIZI 600 mg as an intravenous infusion at Week 0, Week 4, and Week 8
- b. Adjusted treatment difference (95% CI) based on Cochran-Mantel-Haenszel method adjusted for randomization stratification factors
- c. Co-primary endpoints
- d. CDAI <150
- e.  $p < 0.001$
- f. Prior biologic failure includes inadequate response, loss of response, or intolerance to one or more biologic treatments for CD
- g. A decrease in SES-CD > 50% from baseline, or a decrease of at least 2 points for subjects with a baseline score of 4 and isolated ileal disease, based on central reading
- h. A reduction of CDAI  $\geq 100$  points from baseline
- i. SES-CD  $\leq 4$  and at least a 2-point reduction from baseline, with no individual subscore greater than 1, based on central reading

**Table 9. Proportion of Subjects Meeting Efficacy Endpoints at Week 12 – Study CD-2<sup>a</sup>**

| Endpoint                           | Placebo<br>N=187 | SKYRIZI<br>600 mg<br>Intravenous<br>Infusion <sup>b</sup><br>N=191 | Treatment<br>Difference <sup>c</sup><br>(95% CI) |
|------------------------------------|------------------|--|--|
| Clinical Remission <sup>d,e</sup>  | 20%              | 42%  | 22% <sup>f</sup><br>(13%, 31%)                   |
| Endoscopic Response <sup>d,g</sup> | 11%              | 29%  | 18% <sup>f</sup><br>(10%, 25%)                   |
| Clinical Response <sup>h</sup>     | 30%              | 60%  | 29% <sup>f</sup><br>(20%, 39%)                   |
| Endoscopic Remission <sup>i</sup>  | 4%               | 19%  | 15% <sup>f</sup><br>(9%, 21%)                    |

- a. All subjects enrolled in CD-2 had prior biologic failure. Prior biologic failure includes inadequate response, loss of response, or intolerance to one or more biologic treatments for CD
- b. SKYRIZI 600 mg as an intravenous infusion at Week 0, Week 4, and Week 8
- c. Adjusted treatment difference (95% CI) based on Cochran-Mantel-Haenszel method adjusted for randomization stratification factors
- d. Co-primary endpoints
- e. CDAI score <150
- f.  $p < 0.001$
- g. A decrease in SES-CD > 50% from baseline, or a decrease of at least 2 points for subjects with a baseline score of 4 and isolated ileal disease, based on central reading
- h. A reduction of CDAI  $\geq 100$  points from baseline
- i. SES-CD  $\leq 4$  and at least a 2-point reduction versus from baseline, with and no individual subscore greater than 1, based on central reading

Onset of clinical response and clinical remission based on CDAI occurred as early as Week 4 in a greater proportion of subjects treated with the SKYRIZI 600 mg induction regimen compared to placebo.

Reductions in stool frequency and abdominal pain were observed in a greater proportion of subjects treated with the SKYRIZI 600 mg induction regimen compared to placebo.

### Study CD-3

The maintenance study CD-3 evaluated 247 subjects who achieved clinical response defined as a reduction in CDAI of at least 100 points from baseline after 12 weeks of induction treatment with intravenous SKYRIZI in studies CD-1 and CD-2. Subjects were randomized to receive a maintenance regimen of SKYRIZI 360 mg or placebo at Week 12 and every 8 weeks thereafter for up to an additional 52 weeks.

The co-primary endpoints in CD-3 were clinical remission and endoscopic response at Week 52 (see Table 10).

**Table 10. Proportion of Subjects Meeting Efficacy Endpoints at Week 52 - Study CD-3**

| <b>Endpoint</b>                          | <b>Placebo<sup>a</sup></b> | <b>SKYRIZI<br/>360 mg<br/>Subcutaneous<br/>Injection<sup>b</sup></b> | <b>Treatment Difference vs<br/>Placebo<sup>c</sup><br/>(95% CI)</b> |
|--|----------------------------|--|---|
| <b>Clinical Remission<sup>d,e</sup></b>  |                            |  |   |
| Total Population                         | N=130<br>46%               | N=117<br>57%   | 14% <sup>f</sup><br>(3%, 26%)                                       |
| Prior biologic failure <sup>g</sup>      | N=99<br>40%                | N=83<br>51%  |   |
| Without prior biologic failure           | N=31<br>65%                | N=34<br>71%  |   |
| <b>Endoscopic Response<sup>d,h</sup></b> |                            |  |   |
| Total Population                         | N=130<br>22%               | N=117<br>48%   | 31% <sup>f</sup><br>(21%, 41%)                                      |
| Prior biologic failure <sup>g</sup>      | N=99<br>21%                | N=83<br>44%  |   |
| Without prior biologic failure           | N=31<br>23%                | N=34<br>59%  |   |

a. The placebo group consisted of patients who were in response to SKYRIZI and were randomized to receive placebo at the start of maintenance therapy.

b. SKYRIZI 360 mg at Week 12 and every 8 weeks thereafter for up to an additional 52 weeks

c. Adjusted treatment difference and 95% CI computed using Cochran-Mantel-Haenszel method adjusted for randomization stratification factors

d. Co-primary endpoints

e. CDAI <150

f. p <0.05

g. Prior biologic failure includes inadequate response, loss of response, or intolerance to one or more biologic treatments for CD

h. A decrease in SES-CD > 50% from baseline, or a decrease of at least 2 points for subjects with a baseline score of 4 and isolated ileal disease, based on central reading

Endoscopic remission was observed at Week 52 in 41% (48/117) of subjects treated with the SKYRIZI maintenance regimen and 13% (17/130) of subjects treated with placebo. This endpoint was not statistically significant under the prespecified multiple testing procedure.

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

### How Supplied

SKYRIZI (risankizumab-rzaa) injection is supplied in the following strengths:

| Strength  | Pack Size   | NDC          |
|---|-------------|--------------|
| <b>Subcutaneous Injection</b>   |             |              |
| 150 mg/mL single-dose pen   | Carton of 1 | 0074-2100-01 |
| 150 mg/mL single-dose prefilled syringe   | Carton of 1 | 0074-1050-01 |
| 75 mg/0.83 mL single-dose prefilled syringe                                     | Carton of 2 | 0074-2042-02 |
| 360 mg/2.4 mL (150 mg/mL) single-dose prefilled cartridge with on-body injector | Kit         | 0074-1070-01 |
| <b>Intravenous Infusion</b>   |             |              |
| 600 mg/10 mL (60 mg/mL) single-dose vial  | Carton of 1 | 0074-5015-01 |

### *Subcutaneous Injection*

SKYRIZI 150 mg/mL prefilled syringe or prefilled pen contains a sterile, preservative-free, colorless to yellow, and clear to slightly opalescent solution. Each prefilled syringe or prefilled pen consists of a 1 mL glass syringe with a fixed 27-gauge ½ inch needle with needle guard.

SKYRIZI 75 mg/0.83 mL prefilled syringe is a sterile, preservative-free, colorless to slightly yellow and clear to slightly opalescent solution. Each prefilled syringe consists of a 1 mL glass syringe with a fixed 29-gauge ½ inch needle with needle guard.

SKYRIZI 360 mg/2.4 mL (150 mg/mL) cyclic olefin polymer prefilled cartridge with a septum and cap contains a sterile, preservative-free, colorless to yellow, and clear to slightly opalescent solution for use with supplied on-body injector administration device.

### *Intravenous Infusion*

SKYRIZI 600 mg/10 mL (60 mg/mL) vial contains a sterile and preservative-free, colorless to slightly yellow, and clear to slightly opalescent solution. Each glass vial is closed with a stopper and blue flip cap.

### Storage and Handling

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

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient and/or caregiver to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide and Instructions for Use).

### Hypersensitivity Reactions

Advise patients to discontinue SKYRIZI and seek immediate medical attention if they experience any symptoms of serious hypersensitivity reactions [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

### Infections

Inform patients that SKYRIZI may lower the ability of their immune system to fight infections. Instruct patients of the importance of communicating any history of infections to the healthcare provider and contacting their healthcare provider if they develop any symptoms of an infection [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

### Hepatotoxicity in Treatment of Crohn's Disease

Inform patients that SKYRIZI may cause liver injury, especially during the initial 12 weeks of treatment. Instruct patients to seek immediate medical attention if they experience symptoms suggestive of liver dysfunction. (e.g., unexplained rash, nausea, vomiting, abdominal pain, fatigue, anorexia, or jaundice and/or dark urine) [see *Warnings and Precautions (5.4)*].

### Administration of Vaccines

Advise patients that vaccination with live vaccines is not recommended during SKYRIZI treatment and immediately prior to or after SKYRIZI treatment. Medications that interact with the immune system may increase the risk of infection following administration of live vaccines. Instruct patients to inform the healthcare practitioner that they are taking SKYRIZI prior to a potential vaccination [see *Warnings and Precautions (5.5)*].

### Administration Instruction

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

If using SKYRIZI 75 mg/0.83 mL, instruct patients or caregivers to administer two 75 mg single-dose syringes to achieve the full 150 mg dose of SKYRIZI [see *Instructions for Use*].

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

### Pregnancy

Advise patients that there is a pregnancy registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to SKYRIZI during pregnancy and patients can call 1-877-302-2161 [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

Manufactured by:  
AbbVie Inc.  
North Chicago, IL 60064, USA  
US License Number 1889  
SKYRIZI® is a registered trademark of AbbVie Biotechnology Ltd.  
© 2019-2022 AbbVie Inc.  
20070464 06/2022

## 処方情報の重要事項

以下の重要事項には、SKYRIZIを安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報は含まれていない。SKYRIZIの処方情報の全文を参照すること。

SKYRIZI® (リサンキズマブ-rzaa) 皮下又は静脈内投与用注射剤  
米国での初回承認：2019年

### ----- 最近の主な変更 -----

|                                |         |
|--------------------------------|---------|
| 効能・効果及び使用方法、クローン病(1.3)         | 06/2022 |
| 効能・効果及び使用方法、関節症性乾癬(1.2)        | 01/2022 |
| 用法・用量(2.1, 2.2, 2.6, 2.7)      | 06/2022 |
| 用法・用量、関節症性乾癬(2.4)              | 01/2022 |
| 警告及び使用上の注意、過敏性反応(5.1)          | 01/2022 |
| 警告及び使用上の注意、クローン病治療における肝毒性(5.4) | 06/2022 |

### ----- 効能・効果及び使用方法 -----

SKYRIZIは、以下の治療を適応とするインターロイキン-23拮抗薬である。

- 全身療法又は光線療法の対象となる成人における中等症から重症の尋常性乾癬。(1.1)
- 成人における活動性関節症性乾癬。(1.2)
- 成人における中等度から重度の活動性クローン病。(1.3)

### ----- 用法・用量 -----

#### 推奨用法

尋常性乾癬及び関節症性乾癬に使用する場合

- 150 mgを、0週目、4週目、以降は12週毎に皮下投与する。(2.3, 2.4)
- 関節症性乾癬の患者には、SKYRIZIを単独又は非生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)と併用して投与することができる。(2.4)

クローン病に使用する場合

- SKYRIZIによる治療を開始する前に、肝酵素及びビリルビンの値を測定すること。(2.1, 5.4)
- 導入用量として600 mgを0週目、4週目及び8週目に1時間以上かけて点滴静注することが推奨される。維持量は、12週目に360 mgを皮下投与し、以後8週毎に投与することが推奨される。(2.6)

### ----- 剤形及び含量 -----

皮下注射(3)

- 注射剤：単回投与用プレフィルドペン1本中に150 mg/mLを含有する。(3)

- 注射剤：単回投与用プレフィルドシリンジ1本中に150 mg/mLを含有する。(3)
  - 注射剤：単回投与用プレフィルドシリンジ1本中に75 mg/0.83 mLを含有する。(3)
  - 注射剤：単回投与用プレフィルドカートリッジ1本中に360 mg/2.4 mL (150 mg/mL)を含有する。(3)
- 点滴静注用(3)
- 注射剤：単回投与用バイアル1本中に600 mg/10 mL (60 mg/mL)を含有する。(3)

### ----- 禁忌 -----

- SKYRIZIは、リサンキズマブ-rzaa又は賦形剤に対する重篤な過敏性反応の既往歴のある患者には投与しないこと(4)

### ----- 警告及び使用上の注意 -----

- 過敏症反応：アナフィラキシーを含む重篤な過敏性反応が起こるおそれがある(5.1)
- 感染症：SKYRIZIにより感染症のリスクが増大するおそれがある。臨床的に重要な感染症の徴候や症状があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう患者に指導すること。このような感染症を発症した場合には、感染症が消失するまでSKYRIZIを投与しないこと。(5.2)
- 結核：SKYRIZIの投与開始前に結核の評価を行うこと。(5.3)
- クローン病治療における肝毒性：導入期の薬物誘発性肝障害が報告されている。ベースライン時、導入時は最長12週にわたり肝酵素及びビリルビン値を監視する。その後は通常の患者管理に従って臨床検査値を監視すること。(5.4)
- ワクチンの投与：生ワクチンは使用しないこと。(5.5)

### ----- 副作用 -----

最も頻度の高い副作用：

- 局面型乾癬及び関節症性乾癬(1%以上)：上気道感染、頭痛、疲労、注射部位反応及び白癬感染である。(6.1)
- クローン病(3%以上)：
  - 導入療法：上気道感染、頭痛及び関節痛(6.1)
  - 維持療法：関節痛、注射部位反応、腹痛、貧血、発熱、背部痛、関節障害及び尿路感染(6.1)

副作用が疑われる場合には、AbbVie Inc. (1-800-633-9110)又はFDA (1-800-FDA-1088又は[www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch))に連絡して報告すること。

患者カウンセリング情報及び医薬品ガイドについては17を参照のこと。

改訂：06/2022

## 処方情報全文：目次\*\*

### 1 効能・効果及び使用方法

- 1.1 尋常性乾癬
- 1.2 関節症性乾癬
- 1.3 クローン病

### 2 用法・用量

- 2.1 SKYRIZIの治療開始前の手順
- 2.2 投与に関する一般的な注意事項
- 2.3 尋常性乾癬
- 2.4 関節症性乾癬
- 2.5 準備及び投与方法(尋常性乾癬及び関節症性乾癬)
- 2.6 クローン病
- 2.7 準備及び投与方法(クローン病)

### 3 剤形及び含量

### 4 禁忌

### 5 警告及び使用上の注意

- 5.1 過敏症反応
- 5.2 感染症
- 5.3 結核
- 5.4 クローン病治療における肝毒性
- 5.5 ワクチンの投与

### 6 副作用

### 6.1 臨床試験成績

- 6.2 免疫原性
- 6.3 市販後の使用経験

### 8 特殊な患者集団への投与

- 8.1 妊婦
- 8.2 授乳婦
- 8.4 小児等への投与
- 8.5 高齢者への投与

### 11 性状

### 12 臨床薬理

- 12.1 作用機序
- 12.2 薬力学
- 12.3 薬物動態

### 13 非臨床毒性

- 13.1 がん原性、変異原性、受胎能低下

### 14 臨床試験

- 14.1 尋常性乾癬
- 14.2 関節症性乾癬
- 14.3 クローン病

### 16 供給方法/保管及び取扱い

### 17 患者カウンセリング情報

\*処方情報全文から割愛した項目及び下位項目は記載していない。

---

## 処方情報全文

### 1 効能・効果及び使用方法

#### 1.1 尋常性乾癬

SKYRIZI<sup>®</sup>は、全身療法又は光線療法の対象となる成人における中等症から重症の尋常性乾癬の治療を適応とする。

#### 1.2 関節症性乾癬

SKYRIZIは、成人における活動性関節症性乾癬の治療を適応とする。

#### 1.3 クロウン病

SKYRIZIは、成人における中等度から重度の活動性クロウン病の治療を適応とする。

### 2 用法・用量

#### 2.1 SKYRIZI の治療開始前の手順

- クロウン病の治療では、SKYRIZIによる治療の開始前に肝酵素値及びビリルビン値を取得すること [警告及び使用上の注意 (5.4) 参照]。
- SKYRIZIの投与開始前に、結核感染の有無について患者を評価すること [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]。
- 現行の予防接種ガイドラインで推奨されている年齢相応の予防接種をすべて完了すること [警告及び使用上の注意 (5.5) 参照]。

#### 2.2 投与に関する一般的注意事項

- 投与前にSKYRIZIに粒子状物質や変色がないか目視で確認すること。溶液中に半透明～白色の微粒子が僅かに含まれている場合がある。
  - SKYRIZI 150 mg/mL 及び 360 mg/2.4 mL：無色～黄色で、透明～わずかに白濁した溶液。
  - SKYRIZI 75 mg/0.83 mL 及び 600 mg/10 mL：無色～淡黄色で、透明～わずかに白濁した溶液。
  - 溶液に大きな粒子が含まれている場合や、混濁又は変色している場合は使用しないこと。
- 使用後は廃棄する。再使用しないこと。

### 2.3 尋常性乾癬に対する推奨用法

1回 150 mg を 0、4 及び 12 週目に皮下投与することが推奨される。

### 2.4 関節症性乾癬に対する推奨用法

1回 150 mg を 0、4 及び 12 週目に皮下投与することが推奨される。

SKYRIZI は単独又は非生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）と併用して投与することができる。

### 2.5 準備及び投与方法（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）

- SKYRIZI プレフィルドペン又はプレフィルドシリンジを皮下投与する。
- 患者は皮下注射の方法についてトレーニングを受けた後、SKYRIZI を自己注射してもよい。SKYRIZI の皮下注射法について、患者及び／又は介護者に適切なトレーニングを実施すること。
- 注射前に、SKYRIZI の入った外箱を冷蔵庫から取り出し、プレフィルドペン又はプレフィルドシリンジを外箱から取り出さずに、直射日光を避けて室温に戻す（プレフィルドペンは 30～90 分、プレフィルドシリンジは 15～30 分）。
- SKYRIZI 150 mg/mL プレフィルドペン又はプレフィルドシリンジを使用する場合、150 mg 単回投与プレフィルドペン又はプレフィルドシリンジを使用すること。
- SKYRIZI 75 mg/0.83 mL プレフィルドシリンジを使用する場合、150 mg の投与には 75 mg プレフィルドシリンジが 2 本必要である。解剖学的に異なる部位（大腿部や腹部など）に、続けて注射する。
- 敏感、傷、紅斑、硬結がみられる部位及び乾癬罹患部位には投与しないこと。上腕外側への投与は医療従事者又は介護者のみが実施できる。
- 投与を忘れた場合は、できる限り早く投与すること。その後、通常のスケジュールで投与を再開する。

SKYRIZI の「取扱説明書」には、SKYRIZI の使用準備及び投与に関する詳細な指示が記載されている [[取扱説明書](#)を参照]。患者には、投与前に取扱説明書を読むよう指導すること。

### 2.6 クロウン病に対する推奨用法

成人患者：導入量

SKYRIZI として 600 mg を 0、4 及び 8 週目に 1 時間以上かけて点滴静注することが推奨される。

成人患者：維持用量

維持量として12週目に360 mgを皮下注射し、以後8週毎に投与することが推奨される。

## 2.7 準備及び投与方法（クローン病）

### 静脈内導入投与レジメン：

1. SKYRIZI バイアルの静脈内投与は、医療従事者が無菌的手法で行うことを前提としている。
2. 静脈内投与の前に、バイアルからSKYRIZI 溶液 10 mL を抜き、5%ブドウ糖注射液（600 mg/10 mL、100 mL、250 mL、500 mL）の入った点滴バッグ又はガラス瓶に注入し、最終濃度を約1.2 mg/mL～6 mg/mLとする。バイアル内の残液はすべて廃棄する。
3. バイアル及び輸液バッグやガラス瓶内の希釈液は振らないこと。
4. 点滴を開始する前に、点滴バッグ又はガラス瓶内の希釈したSKYRIZI 溶液を室温に戻す（冷蔵保存している場合）。
5. 希釈液を少なくとも1時間かけて静脈内投与する。希釈後8時間以内に投与を終了する。
6. SKYRIZI 希釈液は、他の医薬品と同じ点滴ラインで併用しないこと。

### 希釈液の保管：

すぐに使用しない場合は、2℃～8℃の間で冷蔵保存し、遮光して20時間以内に使用する。希釈後のSKYRIZI は最高25℃の室温で8時間（保存期間と点滴期間を含む調剤後の累積時間）保存することができる（直射日光及び間接日光から遮光する）。凍結させないこと。

### 皮下維持投与レジメン：

- SKYRIZI は医療従事者の指導監督のもとで使用することを意図している。
- 患者は皮下注射の方法についてトレーニングを受けた後、プレフィルドカートリッジ付きオンボディ型インジェクターを用いてSKYRIZI を自己注射してもよい。SKYRIZI の皮下注射法について、患者及び／又は介護者に適切なトレーニングを実施すること。
- プレフィルドカートリッジ付きオンボディ型インジェクターを使用する前に、冷蔵庫から外箱を取り出し、プレフィルドペンカートリッジ又はオンボディ型インジェクターを外箱から出さずに直射日光を避けて室温に戻しておく（45～90分）。
- オンボディ型インジェクターを用いて、SKYRIZI 360 mg/2.4 mL プレフィルドカートリッジを大腿部又は腹部に皮下投与する。

- 皮膚に圧痛、挫傷、紅斑、硬結、又は病変がある部位には注射しないこと。
- 投与を忘れた場合は、できるだけ早く投与する。その後、通常の予定時刻に投与を再開する。

SKYRIZIの「使用説明書」に、SKYRIZIの調剤及び投与に関するより詳細な指示を記載する〔使用説明書を参照〕。投与前に「使用説明書」を読むよう患者に指導すること。

### 3 剤形及び含量

#### 皮下静注

##### SKYRIZI ペン

- 注射剤：単回投与プレフィルドペン1本中に150 mg/mLの無色～黄色で、透明～わずかに白濁した溶液を含有する。

##### SKYRIZI プレフィルドシリンジ

- 注射剤：単回投与プレフィルドシリンジ1本中に150 mg/mLの無色～黄色で、透明～わずかに白濁した溶液を含有する。
- 注射剤：単回投与プレフィルドシリンジ1本中に75 mg/0.83 mLの無色～淡黄色で、透明～わずかに白濁した溶液を含有する。

##### SKYRIZI オンボディ型インジェクター付きプリフィルドカートリッジ

- 注射剤：単回投与オンボディ型インジェクター用プレフィルドカートリッジ1本中に360 mg/2.4 mL (150 mg/mL)の無色～黄色で、澄明～わずかに白濁した溶液を含有する。

#### 点滴静注

##### SKYRIZI バイアル

- 注射剤：単回投与バイアル1本中に600 mg/10 mL (60 mg/mL)の無色～淡黄色で、澄明～わずかに白濁した溶液を含有する。

### 4 禁忌

SKYRIZIは、リサンキズマブ-rzaa又はその賦形剤に対する重篤な過敏性反応の既往歴のある患者には使用しないこと〔警告及び使用上の注意(5.1)を参照〕。

## 5 警告及び使用上の注意

### 5.1 過敏症反応

SKYRIZI の使用により、アナフィラキシーを含む重篤な過敏性反応が報告されている。重篤な過敏性反応が発現した場合は、SKYRIZI を直ちに中止し、適切な治療を開始すること [副作用 (6.1) 参照]。

### 5.2 感染症

SKYRIZI により感染症のリスクが増大するおそれがある [副作用 (6.1)]。

臨床的に重要な活動性感染症を有する患者には、感染症が消失するか適切に治療されるまで、SKYRIZI の投与を開始しないこと。

慢性感染症患者又は再発感染症の既往のある患者では、SKYRIZI の処方前にリスクベネフィットを検討すること。臨床的に重要な感染症の徴候や症状があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう患者に指導すること。このような感染症を発症した場合又は患者が標準治療に反応しない場合には、患者を注意深く観察し、感染症が消失するまで SKYRIZI を投与しないこと。

### 5.3 結核

SKYRIZI の投与開始前に、結核感染の有無について患者を評価すること。乾癬の第 III 相試験では、試験中に SKYRIZI と適切な結核予防を併用した潜在性結核被験者 72 名中、平均 61 週間の SKYRIZI 追跡調査期間中に活動性結核を発症した患者はいなかった。潜在性結核の治療のためにイソニアジドを投与していた被験者 2 名が肝損傷により投与を中止した。潜在性結核を有し、試験中に予防療法を受けていなかった PsO-3 試験の被験者 31 名中、平均 55 週間の SKYRIZI 追跡期間中に活動性結核を発症した被験者はいなかった。潜在性結核又は活動性結核の既往があり、適切な治療を受けたことが確認できない患者では、SKYRIZI の投与を開始する前に抗結核治療を検討すること。SKYRIZI 投与中及び投与後は活動性結核の徴候及び症状について患者を観察すること。活動性結核患者に SKYRIZI を投与してはならない。

### 5.4 クロウン病治療における肝毒性

クローン病患者において、SKYRIZI 600 mg を 2 回静脈内投与後、入院を要する発疹を伴う薬物誘発性肝障害 (ALT 54xULN、総ビリルビン 30xULN、間接ビリルビン 2.2 xULN) という重篤な副作用が報告された。肝検査異常はステロイド投与により回復した。その後、SKYRIZI の投与を中止した。

クローン病の治療にあたっては、ベースライン及び少なくとも最長 12 週間の導入時に肝酵素及びビリルビンを評価する。その後は通常 of 患者管理に従うこと。

肝硬変の所見が認められる患者では、他の治療選択肢を検討する。薬物誘発性肝障害の疑いがある場合は、肝酵素上昇の原因を迅速に調査することが推奨される。薬物誘発性

肝障害が疑われる場合は、その疑いが解消されるまで治療を中断すること。肝機能障害を示唆する症状が発現した場合には、直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導する。

## 5.5 ワクチンの投与

SKYRIZI の投与を受けている患者には、生ワクチンを使用しないこと。免疫系と相互作用する薬剤は、生ワクチンの投与後に感染症のリスクを高める可能性がある。SKYRIZI の投与開始前に、現行の予防接種指針に沿って年齢に応じた予防接種すべてを終えること。生ワクチン又は不活化ワクチンへの反応に関するデータは得られていない。

## 6 副作用

以下の副作用については、添付文書の別の項で論じる。

- 過敏症反応 [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]
- 感染症 [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]
- 結核 [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]
- クローン病治療における肝毒性 [警告及び使用上の注意 (5.4) 参照]

### 6.1 臨床試験成績

臨床試験は様々な条件下で実施されているため、薬剤の臨床試験における副作用発現率と他剤の臨床試験における副作用発現率とを直接比較することはできず、また臨床使用において認められる副作用発現率を反映していない可能性がある。

#### 尋常性乾癬

尋常性乾癬の臨床開発試験において、合計 2,234 名の被験者に SKYRIZI を投与した。このうち、1 年以上 SKYRIZI に曝露した乾癬患者は 1,208 名であった。

プラセボ対照試験及び実薬対照試験で得たデータを併合し、SKYRIZI の安全性を最大 16 週間評価した。合計 1,306 名の被験者を SKYRIZI 150 mg 群で評価した。

表 1 に、併合臨床試験の 16 週間の対照期間中に SKYRIZI 群の 1%以上で発現し、かつ SKYRIZI 群での発現率がプラセボ群より高かった副作用を要約する。

表 1. 16 週までに SKYRIZI 群の被験者の 1%以上で発現した副作用

| 副作用                | SKYRIZI<br>N = 1306<br>n (%) | プラセボ<br>N = 300<br>n (%) |
|--------------------|------------------------------|--------------------------|
| 上気道感染 <sup>a</sup> | 170 (13.0)                   | 29 (9.7)                 |
| 頭痛 <sup>b</sup>    | 46 (3.5)                     | 6 (2.0)                  |
| 疲労 <sup>c</sup>    | 33 (2.5)                     | 3 (1.0)                  |

|                     |          |         |
|---------------------|----------|---------|
| 注射部位反応 <sup>d</sup> | 19 (1.5) | 3 (1.0) |
| 白癬感染 <sup>e</sup>   | 15 (1.1) | 1 (0.3) |

<sup>a</sup> 含まれるもの：気道感染（ウイルス性、細菌性、特定不能）、副鼻腔炎（急性含む）、鼻炎、上咽頭炎、咽頭炎（ウイルス性含む）、扁桃腺炎  
<sup>b</sup> 含まれるもの：頭痛、緊張性頭痛、副鼻腔炎を伴う頭痛、頸原性頭痛  
<sup>c</sup> 含まれるもの：疲労、無力症  
<sup>d</sup> 含まれるもの：注射部位内出血、紅斑、滲出、血腫、出血、感染、炎症、刺激感、疼痛、そう痒症、反応、腫脹、熱感  
<sup>e</sup> 含まれるもの：足部白癬、股部白癬、体部白癬、癬風、手白癬、白癬感染、爪真菌症

16 週までに SKYRIZI 群の被験者の 0.1%超 1%未満で発現し、かつプラセボ群よりも発現率が高かった副作用は毛包炎及び蕁麻疹であった。

## 特定の副作用

### 感染症

最初の 16 週間に、SKYRIZI 群の 22.1% (90.8 件/100 人年) で感染症が発現したが、プラセボ群では 14.7% (56.5 件/100 人年) であり、SKYRIZI の中止には至らなかった。SKYRIZI 群及びプラセボ群の重篤な感染症の発現率は、0.4%以下であった。SKYRIZI 群で認められた重篤な感染症は、蜂巣炎、骨髄炎、敗血症及び帯状疱疹であった。PsO-1 試験及び PsO-2 試験では、52 週までの感染症の発現率 (73.9 件/100 人年) は、投与開始後 16 週間に認められた発現率と同程度であった。

### 52 週までの安全性

52 週までに新しい副作用は認められず、副作用の発現率は投与開始後 16 週までに認められた発現率と同程度であった。この期間中、治験中止に至った重篤な感染症には肺炎があった。

### 関節症性乾癬

SKYRIZI の投与を受けた関節症性乾癬患者の全体的な安全性プロファイルは、尋常性乾癬患者の安全性プロファイルと概ね一致している。また、第 III 相プラセボ対照試験において、肝障害の発現率はプラセボ群 (3.9%、12.6 名/100 患者年) に対して SKYRIZI 群 (5.4%、16.7 名/100 患者年) で高かった。このうち、プラセボ群、SKYRIZI 群ともに報告頻度が高かった事象は、ALT 上昇 (プラセボ群：n=12 [1.7%]、SKYRIZI 群：n=16 [2.3%])、AST 上昇 (プラセボ群：n=9 [1.3%])、GGT 上昇 (プラセボ群：n=5 [0.7%]、SKYRIZI 群：n=8 [1.1%]) であった。重篤な肝障害は報告されなかった。過敏症反応は SKYRIZI 群 (n=16、2.3%) でプラセボ群 (n=9、1.3%) より高い発現率であった。プラセボ対照第 III 相試験において、SKYRIZI 群で高い頻度で報告された過敏性反応は、発疹 (プラセボ群：n=4 [0.6%]、SKYRIZI 群：n=5 [0.7%])、アレルギー性鼻炎 (プラセボ群：n=1 [0.1%]、SKYRIZI 群：n=2 [0.3%])、顔面腫脹 (プラセボ群：n=0 [0.0%]、SKYRIZI 群：n=1 [0.1%]) などであった。アナフィラキシーの症例は、第 II 相臨床試験において SKYRIZI を投与された被験者 1 名であった。

## クローン病

SKYRIZI を、中等度から重度の活動性クローン病を対象に、2つの無作為化二重盲検プラセボ対照導入試験（CD-1、CD-2）及び無作為化二重盲検プラセボ対照用量設定試験（CD-4；NCT02031276）において最長 12 週間試験した。導入療法に応答した被験者を対象に、無作為化二重盲検プラセボ対照維持療法試験（CD-3）において 52 週までの長期安全性を評価した [臨床研究 (14.3) 参照]。

2つの導入試験（CD-1、CD-2）及び用量設定試験（CD-4）において、620名の被験者に SKYRIZI 導入用量を静脈内投与した。維持療法試験（CD-3）では、CD-1 試験及び CD-2 試験で本剤の静脈内投与による導入療法を 12 週間実施し、CDAI がベースラインから 100 ポイント以上減少して臨床効果が認められた 142名の被験者に維持用量を皮下投与した。

導入療法試験で被験者の 3%以上に報告され、プラセボに比べ高い確率で報告された有害反応を表 2 に示す。

表 2. プラセボ対照 12 週間導入試験において SKYRIZI を投与されたクローン病被験者の 3%以上に報告された副作用

| 副作用                | SKYRIZI<br>600 mg 点滴静注 <sup>a</sup><br>N = 620<br>n (%) | プラセボ<br>N = 432<br>n (%) |
|--------------------|---|--------------------------|
| 上気道感染 <sup>b</sup> | 66 (10.6)   | 40 (9.3)                 |
| 頭痛 <sup>c</sup>    | 41 (6.6)  | 24 (5.6)                 |
| 関節痛                | 31 (5.0)  | 19 (4.4)                 |

<sup>a</sup>SKYRIZI 600 mg を 0.4 及び 8 週目に点滴静注する。  
<sup>b</sup>含まれるもの：インフルエンザ様疾患、上咽頭炎、インフルエンザ、咽頭炎、上気道感染症、ウイルス性気道感染、COVID-19、鼻閉、ウイルス性気道感染、ウイルス性咽頭炎、扁桃炎、上気道の炎症  
<sup>c</sup>含まれるもの：頭痛、緊張性頭痛

維持療法試験において被験者の 3%以上に報告され、プラセボに比べ高い確率で報告された副作用を表 3 に示す。

表 3. プラセボ対照 52 週間維持療法試験（CD-3）において SKYRIZI 投与群の 3%以上に報告されたクローン病患者の副作用

| 副作用                   | SKYRIZI<br>360 mg 皮下注 <sup>a</sup><br>N = 142<br>n (%) | プラセボ<br>N = 143<br>n (%) |
|-----------------------|--|--------------------------|
| 関節痛                   | 13 (9.2)   | 12 (8.4)                 |
| 注射部位反応 <sup>b,c</sup> | 8 (5.6)  | 4 (2.8)                  |
| 腹痛 <sup>d</sup>       | 12 (8.5)   | 6 (4.2)                  |
| 貧血                    | 7 (4.9)  | 6 (4.2)                  |
| 発熱                    | 7 (4.9)  | 4 (2.8)                  |

|   |         |         |
|---|---------|---------|
| 背部痛   | 6 (4.2) | 3 (2.1) |
| 関節障害  | 5 (3.5) | 2 (1.4) |
| 尿路障害  | 5 (3.5) | 4 (2.8) |
| <small> <sup>a</sup>SKYRIZI 360 mg を 12 週時及びそれ以降は 8 週ごとに最大 52 週間投与する。<br/> <sup>b</sup>含まれるもの：注射部位発疹、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位蕁麻疹、注射部位熱感、注射部位疼痛、注射部位過敏症、注射部位反応<br/> <sup>c</sup>注射部位反応が複数回発現した被験者もいた。副作用は被験者ごとに 1 回のみ記載する。<br/> <sup>d</sup>含まれるもの：腹痛、上腹部痛、下腹部痛 </small> |         |         |

## 特異的な副作用

### 感染

第 52 週までの維持療法試験 (CD-3) では、感染症の発現率は、SKYRIZI の投与を受けた被験者では 36.6% (100 患者年あたり 60.8 件) であったのに対し、SKYRIZI の導入療法後にプラセボの投与を受けた被験者では 36.4% (100 患者年あたり 60.3 件) であった。重篤な感染発現率は、SKYRIZI 投与群では 5.6% (100 患者年あたり 7.4 件) であったのに対し、リサンキズマブ導入後にプラセボを投与した被験者では 2.1% (100 患者年あたり 2.4 件) であった。

### 脂質上昇

導入試験 (CD-1、CD-2) において、脂質パラメータ (総コレステロール及び低比重リポタンパク質コレステロール [LDL-C]) の上昇は、SKYRIZI の投与開始後 4 週目に評価した。ベースラインからの増加率及びプラセボに対する増加率は 4 週目に観察し、12 週目まで安定的に推移した。SKYRIZI の導入投与後、平均総コレステロールはベースラインから 9.4 mg/dL 増加し、12 週目の平均絶対値は 175.1 mg/dL であった。同様に、平均 LDL-C はベースラインから 6.6 mg/dL 増加し、12 週目には平均絶対値 92.6mg/dL であった。SKYRIZI の維持療法では、平均 LDL-C はベースラインから 52 週目まで 2.3 mg/dL 増加し、絶対値は 102.2 mg/dL であった。

## 6.2 免疫原性

他の治療用タンパク質と同様に、免疫原性の可能性がある。抗体の産生を検出できるか否かはアッセイの感受性及び特異性に大きく依存する。また、アッセイで認められる抗体 (中和抗体を含む) 陽性の発現頻度は、アッセイの方法、検体の取り扱い、検体採取時期、併用薬及び基礎疾患などの複数の因子に影響される可能性がある。このため、以下に述べる試験における抗体の発現頻度と他試験での発現頻度、又は他のリサンキズマブ製剤を含む他剤に対する抗体の発現頻度とを比較すると、誤解を招くおそれがある。

## 尋常性乾癬

52 週までに、SKYRIZI の推奨用量を投与した被験者の約 24% (263/1,079 名) にリサンキズマブ-rzaa に対する抗体が発現した。リサンキズマブ-rzaa に対する抗体が発現した被験者のうち、約 57% (SKYRIZI が投与された全被験者の 14%) が中和抗体に分類された。SKYRIZI 投与被験者の約 1% で認められた高い抗体価は、低いリサンキズマブ-rzaa 濃度及び臨床反応の低下と関連していた。

## 関節症性乾癬

推奨用量の SKYRIZI を投与した被験者の約 12.1% (79/652 名) が、28 週目までにリサンキズマブ-rzaa に対する抗体を獲得した。リサンキズマブ-rzaa に対する抗体を発現した被験者のうち、中和抗体と分類されたものはなかった。リサンキズマブ-rzaa に対する抗体は、関節症性乾癬における臨床反応の変化と関連はなかった。抗薬物抗体を有する被験者では、過敏症反応 (6.3% [5/79 名]) 及び注射部位反応 (2.5% [2/79 名]) が、抗薬物抗体を有しない被験者における過敏症反応 (3.8% [22/574 名]) 及び注射部位反応 [4/574 名]) と比較して高い割合で認められた。これらの過敏症や注射部位反応によりリサンキズマブ-rzaa の投与中止に至った症例はなかった。

## クローン病

推奨された導入用量及び維持用量の SKYRIZI を投与した被験者の約 3.4% (2/58 名) が 64 週目までにリサンキズマブ-rzaa に対する抗体を獲得した。リサンキズマブ-rzaa に対する抗体を発現した被験者のうち、中和抗体と分類されたものはなかった。

## 6.3 市販後の使用経験

SKYRIZI の承認後、以下の副作用が報告されている。これらの反応は規模が不明確な集団から自発的に報告されたものであるため、その頻度を確実に推定したり、SKYRIZI の曝露との因果関係を確立したりすることは必ずしも可能ではない。

- 皮膚及び皮下組織障害：湿疹及び発疹

## 8 特殊な患者集団への投与

### 8.1 妊婦

#### 妊娠曝露レジストリー

女性が SKYRIZI による治療中に妊娠した場合の転帰を監視する妊娠曝露レジストリーがある。患者は、1-877-302-2161 に電話するか、<http://glowpregnancyregistry.com> にアクセスし、レジストリーへ登録することを強く推奨する。

#### リスクの概要

妊婦における SKYRIZI の使用に関する現時点でのファーマコビジランス及び臨床試験のデータは、重大な出生時欠損、流産又は母体もしくは胎児の有害な転帰の薬剤関連リ

スクを評価するには不十分である。リサンキズマブ-rzaa に関するデータはないものの、モノクローナル抗体は胎盤を通過して活発に輸送される可能性があり、SKYRIZI は胎内曝露仔に免疫抑制を引き起こす可能性がある。炎症性腸疾患を有する女性では、妊娠中の有害な転帰が認められている（「臨床的考察」参照）。

拡充型出生前及び出生後の発生毒性試験では、妊娠カニクイザルにリサンキズマブ-rzaa 5 又は 50 mg/kg を週 1 回器官形成期から分娩まで皮下投与した。妊娠サルでは、50 mg/kg の用量で胎児/乳児の死亡が増加した（データ参照）。妊娠サルにおける 50 mg/kg 投与では、ヒトに 600 mg 導入用量を投与した場合の約 10 倍の曝露量（AUC）、360 mg 維持用量を投与した場合の約 39 倍の曝露量（AUC）がそれぞれ認められた。出生から生後 6 ヶ月までの乳仔サルでは、リサンキズマブ-rzaa 関連の機能的又は免疫学的発達への影響は認められなかった。ヒトにおけるこれらの所見の臨床的意義は不明である。

すべての妊娠に、出生時欠損、流産、又はその他の有害転帰の背景リスクが存在する。適応集団における重大な出生時欠損及び流産の背景リスクは不明である。米国の一般集団では、重大な出生時欠損及び流産の推定背景リスクは、臨床的に確認された妊娠のそれぞれ 2%~4%及び 15%~20%である。

## 臨床的考察

### 疾患による母体及び胚／胎仔へのリスク

公表されているデータによると、炎症性腸疾患を有する女性における妊娠の有害転帰のリスクは、疾患活動性の上昇と関連していることが示唆されている。妊娠の有害転帰には、早産（妊娠 37 週以前）、低出生体重児（2,500g 未満）、妊娠期間に対する出生時の低体重などがある。

### 胎仔／新生仔における有害反応

胎盤を介した内因性 IgG 抗体の輸送は、妊娠の進行とともに増加し、妊娠第 3 三半期でピークに達する。リサンキズマブは感染に対する免疫反応を阻害する可能性があるため、SKYRIZI に胎内曝露した乳仔に生ワクチンを投与する前に、リスクとベネフィットを検討する必要がある。出生時におけるリサンキズマブの乳仔血清レベル、及び生後の乳仔血清中のリサンキズマブの残存期間に関するデータは不十分である。胎内曝露した乳仔への生ワクチン接種を遅らせる具体的な時期は不明であるが、本剤の半減期を考慮し、出生後最低 5 ヶ月を考慮する必要がある。

## データ

### 動物データ

カニクイザルを用いて拡充型出生前及び出生後の発生毒性試験を実施した。妊娠カニクイザルに、リサンキズマブ-rzaa 5 mg/kg 又は 50 mg/kg を妊娠 20 日目から分娩まで毎週皮下投与し、母動物と仔を出産後 6 ヶ月間観察した。本試験では母体毒性は認めら

れなかった。成長及び発達，奇形，発達期免疫毒性，神経行動学的発達に投与に関連した影響は認められなかった。しかし，リサンキズマブ-rzaa 投与群（5 及び 50 mg/kg 群でそれぞれ 32%及び 43%）では溶媒対照群（19%）と比較して胎仔/乳仔死亡が用量依存的に増加した。50 mg/kg 群で認められた胎仔/乳仔死亡の増加は，リサンキズマブ-rzaa の投与に関連するものと考えられた。母体毒性に関する無毒性量（NOAEL）は 50 mg/kg，発生毒性に関する NOAEL は 5 mg/kg と特定された。曝露量（AUC）ベースでは、妊娠サルに 5 mg/kg を投与した場合、ヒトに 600 mg 導入用量を投与した場合の約 1.24 倍、ヒトに 360 mg 維持用量を投与した場合の約 5 倍がそれぞれ認められた。乳仔では、平均血清中濃度が用量依存的に上昇し、個々の母動物の約 17%～86%の濃度となった。出産後は、リサンキズマブ-rzaa 投与群のカニクイザル雌成体の大半及び乳仔全頭が、産後 91 日目まで評価可能な血清中リサンキズマブ-rzaa 濃度を有した。産後 180 日目の血清中濃度は検出下限を下回っていた。

## 8.2 授乳婦

### リスクの概要

ヒト乳汁中におけるリサンキズマブ-rzaa の移行，母乳栄養児に対する影響及び乳汁生成に及ぼす影響に関するデータはない。母体の内因性 IgG 体及びモノクローナル抗体は、ヒト乳汁中に移行する。母乳栄養児におけるリサンキズマブ-rzaa の消化管局所曝露及び限定的な全身曝露の影響は不明である。授乳による発育及び健康上の利益については、母親の SKYRIZI に対する臨床的必要性，ならびに母乳栄養児に対する SKYRIZI 又は母親の基礎疾患による潜在的な有害作用を考慮する必要がある。

## 8.4 小児等への投与

小児患者における SKYRIZI の安全性及び有効性は確立されていない。

## 8.5 高齢者への投与

SKYRIZI を投与した尋常性乾癬患者 2,234 名のうち、65 歳以上は合計 243 名、75 歳以上は 24 名であった。SKYRIZI を投与した高齢者と若年者では、リサンキズマブ-rzaa の曝露量，安全性及び有効性に全般的な差は認められなかった。しかし、65 歳以上の被験者数は、若年被験者と異なる反応を示すかどうかを判断するには不十分であった。

クローン病治療薬としての SKYRIZI の臨床試験では、十分な数の 65 歳以上の被験者を組み入れられなかったため、若年成人被験者と異なる反応を示すかどうかを判断することはできなかった。

高齢被験者と若年成人クローン病被験者との間で、リサンキズマブ-rzaa の薬物動態に臨床的に意味のある差は認められなかった [臨床薬理 (12.3) 参照]。

。

## 11 性状

インターロイキン-23 (IL-23) 拮抗薬であるリサンキズマブ-rzaa は、ヒト化免疫グロブリン G1 (IgG1) モノクローナル抗体である。リサンキズマブ-rzaa は、DNA 組み換え技術を用いてチャイニーズハムスター卵巣細胞で製造し、分子量は約 149 kDa である。

### SKYRIZI (リサンキズマブ-rzaa) 注射剤 150 mg/mL 皮下投与用プレフィルドシリンジ又はプレフィルドペン

SKYRIZI プレフィルドペン又はプレフィルドシリンジ 1 本中に、滅菌済み、保存料不使用、無色～黄色で透明～わずかに白濁した溶液を含有する。

シリンジ及びペンには、リサンキズマブ-rzaa として 150 mg、不活性成分として氷酢酸 (0.054 mg)、ポリソルベート 20 (0.2 mg)、酢酸ナトリウム (0.75 mg)、トレハロース (63.33 mg) (USP) を含有する。pH は 5.7 である。

### SKYRIZI (リサンキズマブ-rzaa) 注射剤 75 mg/0.83 mL 皮下投与用プレフィルドシリンジ

SKYRIZI プレフィルドシリンジ 1 本中に、滅菌済み、保存料不使用、無色～淡黄色で透明～わずかに白濁した溶液を含有する。各シリンジには、リサンキズマブ-rzaa を 75 mg、不活性成分としてコハク酸二ナトリウム (0.8853 mg)、ポリソルベート 20 (0.17 mg)、ソルビトール (34 mg)、コハク酸 (0.049 mg) 及び注射用水 (USP) を含有する。pH は 6.2 である。

### SKYRIZI (リサンキズマブ-rzaa) 注射液 360 mg/2.4 mL (150 mg/mL) オンボディ型インジェクター付き皮下投与用プレフィルドカートリッジ

SKYRIZI プレフィルドシリンジ 1 本中に、滅菌済み、保存料不使用、無色～黄色で透明～わずかに白濁した溶液を含有する。各カートリッジには、リサンキズマブ-rzaa を 360 mg、不活性成分として氷酢酸 (0.13 mg)、ポリソルベート 20 (0.48 mg)、酢酸ナトリウム (1.8 mg)、トレハロース (152 mg) 及び注射用水 (USP) を含有する。pH は 5.7 である。

### SKYRIZI 600 mg/10 mL (60 mg/mL) 静注用バイアル

SKYRIZI (リサンキズマブ-rzaa) 注射液 600 mg/10 mL (60 mg/mL) 1 本中に、滅菌済み、保存料不使用、無色～黄色かつ透明～わずかに白濁した溶液を含有する 10 mL 単回投与バイアルである。各 10mL 単回投与バイアルは、リサンキズマブ-rzaa 600 mg、不活性成分として氷酢酸 (0.54 mg)、ポリソルベート 20 (2 mg)、酢酸ナトリウム (7.5 mg)、トレハロース (633.3 mg) 及び注射用水 (USP) を含有する。pH は 5.7 である。

## 12 臨床薬理

### 12.1 作用機序

リサンキズマブ-rzaa は、IL-23 サイトカインの p19 サブユニットに選択的に結合し、IL-23 受容体との相互作用を阻害するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。IL-23 は自然発生するサイトカインの 1 種であり、炎症及び免疫反応に関与する。

リサンキズマブ-rzaa は炎症誘発性サイトカイン及びケモカインの放出を阻害する。

### 12.2 薬力学

リサンキズマブ-rzaa の正式な薬力学試験は実施していない。

### 12.3 薬物動態

リサンキズマブ-rzaa を健康被験者に皮下投与したとき、血漿中リサンキズマブ-rzaa 濃度は単回投与では皮下投与で 18 mg から 360 mg（最低推奨量から最高推奨量の 0.05～2.4 倍）、最大 3 時間の静脈内投与で 200 mg から 1,800 mg（推奨量の 0.3～3 倍）と用量に比例して増加した。

尋常性乾癬患者を対象に、0、4 週及びその後 12 週ごとに皮下投与したとき、定常状態における最高血漿中濃度（ $C_{max}$ ）及び推定トラフ血漿中濃度（ $C_{trough}$ ）は、それぞれ 12 mcg/mL 及び 2 mcg/mL であった。

同じ投与方法における関節症性乾癬を有する被験者のリサンキズマブ-rzaa の薬物動態は、尋常性乾癬を有する被験者におけるものと同様であった。

クローン病患者を対象に 0、4、8 週目に導入用量 600 mg を静脈内投与し、12 週目に維持用量 360 mg を皮下投与し、その後 8 週毎に投与した場合、8～12 週目の  $C_{max}$  及び  $C_{trough}$  の中央値はそれぞれ 156 mcg/mL 及び 38.8 mcg/mL と推定された。また、40～48 週目の定常状態における  $C_{max}$  及び  $C_{trough}$  の中央値はそれぞれ 28.0 mcg/mL 及び 8.13 mcg/mL と推定された。

#### 吸収

リサンキズマブ-rzaa の皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティは 74～89% と推定された。健常被験者では、単回皮下投与後、3～14 日で  $C_{max}$  に到達した。

#### 分布

尋常性乾癬被験者における定常状態の分布容積（被験者間変動 CV%）の推定値は 11.2 L（34%）、クローン病被験者では 7.68 L（64%）であった。

#### 排泄

尋常性乾癬被験者及びクローン病被験者における全身クリアランス（被験者間変動%）の推定値はそれぞれ 0.31 L/日（24%）、0.30 L/日（34%）であり、消失半減期はそれぞれ約 28 日及び 21 日であった。

## 代謝

リサンキズマブ-rzaa の代謝経路は明らかにされていない。リサンキズマブ-rzaa はヒト化 IgG 1 モノクローナル抗体であり，内因性 IgG と同様に，異化経路を通じて低分子ペプチド及びアミノ酸に分解されると考えられる。

## 特殊な患者集団

リサンキズマブ-rzaa の薬物動態に年齢（18 歳以上）による臨床的に重要な差は認められなかった。高齢者患者（65 歳以上）におけるリサンキズマブ-rzaa の曝露量（C<sub>trough</sub>）は、若年成人クローン病患者における曝露量と同等である。腎障害又は肝障害がリサンキズマブ-rzaa の薬物動態に及ぼす作用を明らかにするための試験は実施していない。

## 体重

体重増加に伴い，リサンキズマブ-rzaa のクリアランス及び分布容積は増加し，血漿中濃度は低下したが，体重に基づく用量調節は推奨されない。

## 薬物相互作用試験

### チトクローム P 450 の基質

尋常性乾癬被験者にリサンキズマブ-rzaa 150 mg を 0，4，8 及び 12 週に皮下投与（承認されている推奨投与頻度よりも高頻度）で併用したときのカフェイン（CYP1A2 基質），ワルファリン（CYP2C9 基質），オメプラゾール（CYP2C19 基質），メトプロロール（CYP2D6 基質）又はミダゾラム（CYP3A 基質）の曝露量に臨床的に重要な変化は認められなかった。

クローン病患者を対象とした推奨用量での臨床薬物相互作用は評価されていない。

## 13 非臨床毒性

### 13.1 がん原性，変異原性，受胎能低下

SKYRIZI ではがん原性試験及び変異原性試験は実施していない。

性成熟した雄カニクイザルにリサンキズマブ-rzaa を 50 mg/kg 毎週 26 週間投与したとき，雄の受胎能パラメータへの影響は認められなかった（クローン病に対する導入療法 600mg を投与したヒトでの曝露量（AUC）の 10 倍、クローン病に対する維持療法 360mg を投与したヒトでの曝露量の 3.9 倍とした）。

## 14 臨床試験

### 14.1 尋常性乾癬

4 件の多施設共同無作為化二重盲検試験（PsO-1 試験 [NCT02684370]，PsO-2 試験 [NCT02684357]，PsO-3 試験 [NCT02672852] 及び PsO-4 試験

[NCT02694523] ) に、罹患面積が体表面積 (BSA) の 10%以上、乾癬の包括的評価 (丘疹の肥厚/硬結, 紅斑及び鱗屑。重症度は 0~4 で評価) で医師による静的総合評価指標 (sPGA) スコアが 3 以上 (「中等症」), 及び皮疹面積・重症度指数 (PASI) のスコアが 12 以上の, 18 歳以上の中等症から重症の尋常性乾癬被験者 2,109 名が参加した。

全体として、被験者のベースライン時点の PASI スコアの中央値は 17.8 であり、BSA の中央値は 20.0%であった。被験者の 19%でベースラインの sPGA スコアが 4 (「重症」) であった。また、被験者の 10%に関節症性乾癬の診断歴があった。

全試験を通じて、光線療法歴のある被験者は 38%, 非生物学的全身療法歴のある被験者は 48%であった。また、乾癬治療のために生物学的療法を受けた経験のある被験者は 42%であった。

#### PsO-1 試験及び PsO-2 試験

PsO-1 試験及び PsO-2 試験には 997 名の被験者が参加し、SKYRIZI 150 mg 群に 598 名、プラセボ群に 200 名、生物学的実薬対照群に 199 名を無作為に割り付けた。被験者には 0 週目, 4 週目, 以降は 12 週ごとに投与を行った。

両試験とも、以下の 2 つの複合主要評価項目について 16 週目の反応をプラセボと比較評価した。

- sPGA スコア 0 (「消失」) 又は 1 (「ほぼ消失」) を達成した被験者の割合
- ベースライン PASI スコアから 90%以上の減少を達成した被験者の割合 (PASI 90)

副次評価項目は、16 週目に PASI 100, sPGA 0 及び 乾癬症状尺度 (PSS) 0 を達成した被験者の割合であった。

結果を表 4 に示す。

表 4. PsO-1 試験及び PsO-2 試験における尋常性乾癬を有する成人の 16 週目の有効性の結果

|   | PsO-1                       |                          | PsO-2                       |                         |
|---|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|-------------------------|
|   | SKYRIZI<br>(N=304)<br>n (%) | プラセボ<br>(N=102)<br>n (%) | SKYRIZI<br>(N=294)<br>n (%) | プラセボ<br>(N=98)<br>n (%) |
| <b>sPGA 0 or 1</b><br>(「消失」又はほぼ消失) <sup>a</sup> | 267 (88)                    | 8 (8)                    | 246 (84)                    | 5 (5)                   |
| <b>PASI 90<sup>a</sup></b>                      | 229 (75)                    | 5 (5)                    | 220 (75)                    | 2 (2)                   |
| <b>sPGA 0</b><br>(「消失」)                         | 112 (37)                    | 2 (2)                    | 150 (51)                    | 3 (3)                   |
| <b>PASI 100</b>                                 | 109 (36)                    | 0 (0)                    | 149 (51)                    | 2 (2)                   |

<sup>a</sup>複合主要評価項目

年齢、性別、人種、体重、ベースラインの PASI スコア及び全身療法の治療歴又は生物学的療法の治療歴を検討したが、こうした患者サブグループでは 16 週目の SKYRIZI に対する反応に差は認められなかった。

PsO-1 試験及び PsO-2 試験では、SKYRIZI 群では 52 週目に sPGA 0（それぞれ 58%及び 60%）、PASI 90（それぞれ 82%及び 81%）及び PASI 100（それぞれ 56%及び 60%）を達成した。

#### 患者報告アウトカム

PSS で評価した疼痛、発赤、そう痒及び灼熱感に関連する徴候及び症状について、両試験とも 16 週目にプラセボと比較して改善が認められた。PsO-1 試験及び PsO-2 試験では、16 週時点で PSS 0（「症状なし」）を達成した被験者の割合は、プラセボ群では 1%であったのに対し、SKYRIZI 群では約 30%であった。

#### PsO-3 試験

PsO-3 試験には被験者 507 名が参加し、SKYRIZI 150 mg 群に 407 名、プラセボ群に 100 名を無作為に割り付けた。被験者には 0 週目、4 週目、以降は 12 週ごとに投与を行った。

16 週時点で、SKYRIZI は sPGA スコア 0 又は 1（SKYRIZI 群 84%、プラセボ群 7%）及び PASI 90（SKYRIZI 群 73%、プラセボ群 2%）の 2 つの複合主要評価項目でプラセボよりも優れていた。16 週時点における SKYRIZI 群及びプラセボ群の反応率は以下のとおりであった：sPGA 0（SKYRIZI 群 46%、プラセボ群 1%）、PASI 100（SKYRIZI 群 47%、プラセボ群 1%）及び PASI 75（SKYRIZI 群 89%、プラセボ群 8%）であった。

#### 反応の維持及び持続性

PsO-1 試験及び PsO-2 試験で SKYRIZI の投与を受け、16 週時点で PASI 100 を達成した被験者のうち、SKYRIZI を継続した被験者の 80%（206/258 名）で 52 週時点でも PASI100 が認められた。16 週時点の PASI 90 レスポンダーのうち、88%（398/450 名）で 52 週時点でも PASI 90 が認められた。

PsO-3 試験では、最初に SKYRIZI を投与され、28 週時点の sPGA が 0 又は 1 の被験者を 12 週ごとの SKYRIZI 継続群又は中止群に再度無作為化割付した。52 週時点で、sPGA が 0 又は 1 であった被験者の割合は、SKYRIZI 継続群に再度無作為化割付された被験者では 87%（97/111 名）であったのに対し、中止群に再度無作為化割付された被験者では 61%（138/225 名）であった。

## 14.2 関節症性乾癬

活動性関節症性乾癬（PsA）を有する 18 歳以上の被験者 1,407 名を対象に、SKYRIZI の安全性及び有効性を、2 件の無作為化二重盲検プラセボ対照試験（PsA-1 試験 964 名 [NCT03675308]、PsA-2 試験 443 名 [NCT03671148]）において評価した。

これらの試験の被験者は、CASPAR（関節症性乾癬の分類基準）に基づく6ヵ月以上のPsA診断、ベースライン時のPsA期間中央値4.9年、5関節以上の圧痛及び腫脹、かつベースライン時の活動性尋常性乾癬及び乾癬性爪疾患を有する患者とした。ベースラインの臨床症状については、55.9%の被験者がBSA3%以上の活動性尋常性乾癬を有し、63.4%及び27.9%の被験者がそれぞれ腱付着部炎及び指炎を呈していた。PsA-1では、乾癬性爪疾患をさらに評価したところ、67.3%が乾癬性爪疾患を有していた。

PsA-1では、すべての被験者が非生物学的DMARDに対して不十分な奏功又は不耐性を示したことがあり、生物学的製剤未経験者であった。PsA-2では、被験者の53.5%が非生物学的DMARDに対して不十分な奏効又は不耐性を、46.5%が生物学的製剤に対して不十分な奏効又は不耐性を示したことがあった。

両試験において、被験者は0、4、及び16週目にSKYRIZI 150 mg群とプラセボ投与群に無作為に割り付けられた。28週目以降は、すべての被験者が12週ごとにSKYRIZIの投与を受けた。両試験では、さらに204週までの長期延長が行われた。併用薬の使用については、被験者の59.6%がメトトレキサート（MTX）を、11.6%がMTX以外の非生物学的DMARDを併用し、28.9%がSKYRIZI単剤投与を受けた。

両試験とも、主要評価項目は24週目に米国リウマチ学会（ACR）20の奏効を達成した被験者の割合とした。

#### 臨床的奏功

両試験において、SKYRIZI投与群は、24週目にプラセボ群と比較して疾患活動性の指標に有意な改善を示した。主要な有効性の結果は表5及び表6を参照のこと。

両試験において、非生物学的DMARDの併用、非生物学的DMARDの過去における使用回数、年齢、性別、人種、BMIにかかわらず、同様の効果が認められた。PsA-2では、生物学的製剤による治療歴の有無にかかわらず、奏効が認められた。

表 5. PsA-1 試験における有効性の結果

| 評価項目             | プラセボ<br>N=481<br>奏効率 | SKYRIZI<br>N=483<br>奏効率 | プラセボとの差異<br>(95% CI) |
|------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|
| <b>ACR20 応答*</b> |                      |                         |                      |
| 16 週目            | 33.4%                | 56.3% <sup>a</sup>      | 23.1% (16.8, 29.4)   |
| 24 週目            | 33.5%                | 57.3% <sup>a</sup>      | 24.0% (18.0, 30.0)   |
| <b>ACR50 応答*</b> |                      |                         |                      |
| 16 週目            | 11.1%                | 26.4%                   | 15.4% (10.6, 20.2)   |
| 24 週目            | 11.3%                | 33.4%                   | 22.2% (17.3, 27.2)   |
| <b>ACR70 応答*</b> |                      |                         |                      |
| 16 週目            | 2.7%                 | 11.8%                   | 9.2% (6.1, 12.4)     |
| 24 週目            | 4.7%                 | 15.3%                   | 10.5% (6.9, 14.2)    |

a. 多重対照 p≤0.001、SKYRIZI 対 プラセボ比較。

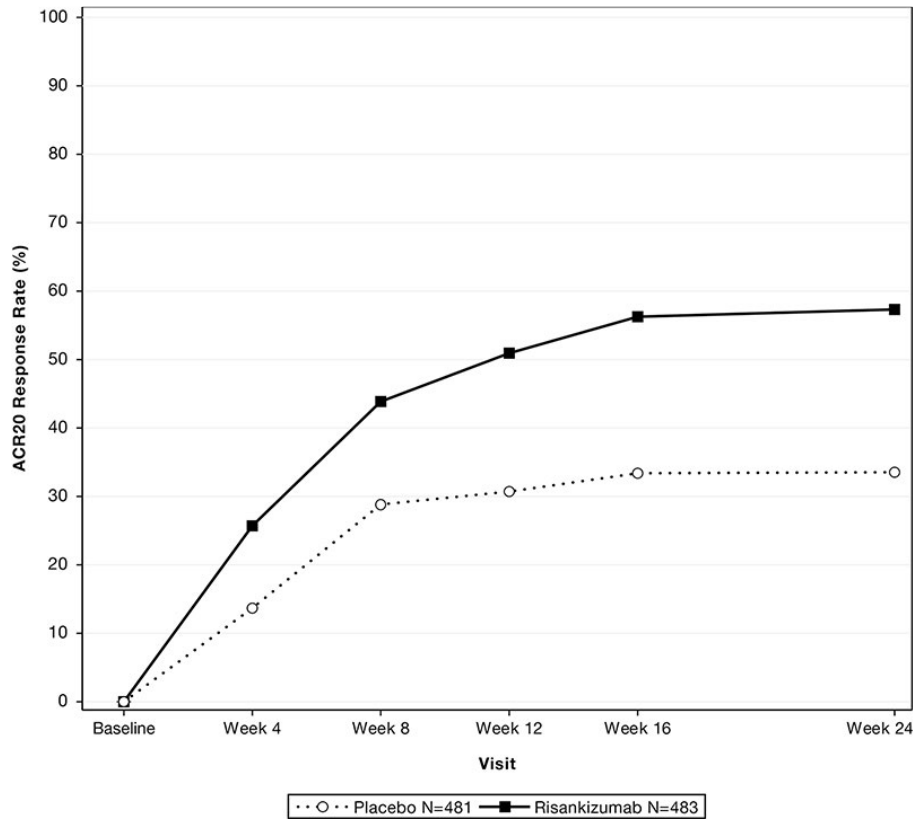
\*有効性評価に有意な影響を与える可能性のあるレスキュー薬や PsA の併用薬を開始した被験者を非奏効とみなした。

表 6. PsA-2 試験における有効性の結果

| 評価項目   | プラセボ<br>N=219<br>奏効率 | SKYRIZI<br>N=224<br>奏効率 | プラセボとの差異<br>(95% CI) |
|--|----------------------|-------------------------|----------------------|
| <b>ACR20 応答*</b>   |                      |                         |                      |
| 16 週目  | 25.3%                | 48.3% <sup>a</sup>      | 22.6% (13.9, 31.2)   |
| 24 週目  | 26.5%                | 51.3% <sup>a</sup>      | 24.5% (15.9, 33.0)   |
| <b>ACR50 応答*</b>   |                      |                         |                      |
| 16 週目  | 6.8%                 | 20.3%                   | 13.5% (7.3, 19.7)    |
| 24 週目  | 9.3%                 | 26.3%                   | 16.6% (9.7, 23.6)    |
| <b>ACR70 応答*</b>   |                      |                         |                      |
| 16 週目  | 3.4%                 | 11.2%                   | 7.8% (3.0, 12.6)     |
| 24 週目  | 5.9%                 | 12.0%                   | 6.0% (0.8, 11.3)     |
| a. 多重対照 $p \leq 0.001$ 、SKYRIZI 対プラセボ比較。                 |                      |                         |                      |
| *有効性評価に有意な影響を与える可能性のあるレスキュー薬や PsA の併用薬を開始した被験者を非奏効とみなした。 |                      |                         |                      |

PsA-1 試験において、24 週目までに ACR20 応答を達成した被験者の割合を図 1 に示す。

図 1. PsA-1 試験における 24 週目までの ACR20 応答被験者の割合



両試験の ACR 応答基準の構成要素の結果を表 7 に示す。

表 7. ACR 構成要素のベースラインからの平均変化量

|                              | PsA-1                      |                               | PsA-2                      |                               |
|------------------------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
|                              | プラセボ<br>(N=481)<br>平均値(SD) | SKYRIZI<br>(N=483)<br>平均値(SD) | プラセボ<br>(N=219)<br>平均値(SD) | SKYRIZI<br>(N=224)<br>平均値(SD) |
| <b>腫脹のある関節数 (0~66)</b>       |                            |                               |                            |                               |
| ベースライン                       | 12.2 (8.0)                 | 12.1 (7.8)                    | 13.6 (9.0)                 | 13.0 (8.7)                    |
| 16 週目における平均変化量               | -5.5 (7.0)                 | -7.7 (7.2)                    | -5.4 (8.5)                 | -8.0 (7.4)                    |
| 24 週目における平均変化量               | -6.7 (7.2)                 | -8.7 (7.2)                    | -6.5 (7.8)                 | -9.1 (7.6)                    |
| <b>圧痛のある関節数 (0~68)</b>       |                            |                               |                            |                               |
| ベースライン                       | 20.5 (12.8)                | 20.8 (14.0)                   | 22.3 (13.8)                | 22.8 (14.9)                   |
| 16 週目における平均変化量               | -6.3 (11.1)                | -10.7 (11.4)                  | -6.0 (13.1)                | -11.3 (13.0)                  |
| 24 週目における平均変化量               | -7.9 (10.7)                | -12.0 (12.3)                  | -8.3 (11.3)                | -13.0 (12.5)                  |
| <b>患者による疼痛評価<sup>a</sup></b> |                            |                               |                            |                               |
| ベースライン                       | 57.1 (22.6)                | 57.1 (22.6)                   | 57.0 (23.1)                | 55.0 (23.5)                   |

|  |              |              |              |              |
|--|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 16週目における平均変化量  | -8.6 (23.7)  | -18.4 (26.3) | -5.7 (22.7)  | -14.4 (26.4) |
| 24週目における平均変化量  | -10.9 (25.4) | -21.4 (26.5) | -8.7 (25.3)  | -15.3 (26.5) |
| <b>患者によるグローバル評価<sup>a</sup></b>  |              |              |              |              |
| ベースライン   | 57.4 (22.1)  | 57.9 (21.7)  | 56.2 (23.0)  | 56.2 (21.8)  |
| 16週目における平均変化量  | -10.2 (23.9) | -19.4 (25.7) | -4.9 (23.6)  | -17.0 (27.1) |
| 24週目における平均変化量  | -11.1 (25.1) | -22.6 (26.9) | -8.7 (25.4)  | -17.7 (27.7) |
| <b>医師によるグローバル評価<sup>a</sup></b>  |              |              |              |              |
| ベースライン   | 62.4 (17.0)  | 61.3 (17.6)  | 60.7 (16.4)  | 63.0 (17.0)  |
| 16週目における平均変化量  | -18.3 (22.5) | -31.1 (23.4) | -19.0 (23.3) | -32.7 (24.7) |
| 24週目における平均変化量  | -22.2 (22.8) | -34.8 (23.2) | -21.3 (25.2) | -35.5 (25.6) |
| <b>健康評価質問票-障害指数 (HAQ-DI)<sup>b</sup></b>   |              |              |              |              |
| ベースライン   | 1.2 (0.7)    | 1.2 (0.7)    | 1.1 (0.6)    | 1.1 (0.6)    |
| 16週目における平均変化量  | -0.1 (0.5)   | -0.3 (0.5)   | -0.1 (0.5)   | -0.2 (0.5)   |
| 24週目における平均変化量  | -0.1 (0.5)   | -0.3 (0.5)   | -0.1 (0.4)   | -0.2 (0.5)   |
| <b>高感度 C 反応性タンパク質 (hs-CRP) mg/L</b>  |              |              |              |              |
| ベースライン   | 11.3 (14.1)  | 11.9 (15.9)  | 8.2 (17.1)   | 7.4 (10.9)   |
| 16週目における平均変化量  | -0.3 (14.7)  | -4.8 (14.2)  | -0.1 (6.8)   | -2.1 (7.5)   |
| 24週目における平均変化量  | -0.2 (11.7)  | -4.3 (12.8)  | -0.5 (14.5)  | -1.8 (13.4)  |
| SD=標準偏差。   |              |              |              |              |
| a. ビジュアル・アナログ・スケール (100 mm) に基づく評価で、左端は「疼痛なし」(患者の疼痛評価)、「非常に良好」(患者のグローバル評価)、「関節炎活動性なし」(医師のグローバル評価)、右端は「最悪の疼痛」(患者の疼痛評価)、「不良」(患者のグローバル評価)、「きわめて高活動性の関節炎」(医師のグローバル評価)を示している。 |              |              |              |              |
| b. 健康評価質問票の障害指数; 0=困難なし~3=実行不能で、患者が以下を行う能力を測定する: 更衣動作、起床、摂食、歩行、衛生、到達、把持、及び日常生活動作。  |              |              |              |              |

SKYRIZI による治療により、指炎又は腱付着部炎を既に有していた被験者において、その病態に改善が認められた。

尋常性乾癬を併発している患者に SKYRIZI を投与したところ、投与 24 週目の PASI 90 (Psoriasis Area Severity Index) により、プラセボと比較して乾癬の皮膚病変に改善が認められた。

### 身体機能

両試験において、SKYRIZI を投与した患者は、24 週目の HAQ-DI で評価した場合、ベースラインからの身体機能の向上がプラセボと比較して統計的に有意であった (表 5)。24 週目における HAQ-DI のベースラインからの変化量のプラセボとの平均差 (95%CI) は、PsA-1 試験で -0.20 (-0.26、-0.14)、PsA-2 試験で -0.16 (-0.26、-0.07) であった。

両試験において、24週目の HAQ-DI スコアがベースラインから 0.35 以上減少した被験者の割合は、プラセボと比較して SKYRIZI 群でより多かった。

#### その他の健康関連評価項目

両試験において、一般的な健康状態は 36 項目からなる健康調査 (SF-36 V2) で評価された。疲労は慢性疾患治療-疲労の機能評価 (FACIT-Fatigue) により評価された。

両試験において、投与 24 週目には、SKYRIZI 投与群ではプラセボ投与群と比較して SF-36 身体的要素要約スコアに改善が見られた。また、両試験において 24 週目に SKYRIZI を投与された被験者では、身体機能、日常役割機能 (身体)、身体の疼痛、全体的健康感、活力、社会生活機能、心の健康、日常役割機能 (精神) 領域スコア、及び精神的要素要約スコアがプラセボと比較して数値的に改善された。両試験において、24 週目には、SKYRIZI 投与群ではプラセボ投与群と比較して FACIT-Fatigue スコアに改善が見られた。

### 14.3 クロウン病

#### 導入試験 (CD-1 及び CD-2 試験)

2 件の 12 週間導入試験 (CD-1 試験 : NCT03105128、CD-2 試験 : NCT03104413) において、中等度から重度の活動性クローン病を有する被験者を、0、4、8 週に SKYRIZI 600 mg、SKYRIZI 1,200 mg 投与群、及びプラセボ静脈内注射投与群に無作為に割り付けた。中等度から重度の活動性 CD は、クローン病活動性指数 (CDAI) 220~450、クローン病簡易内視鏡スコア (SES-CD) 6 以上 (限局性回腸疾患の場合は 4 以上) と定義した。経口アミノサリチル酸製剤、副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤、及び/又は生物学的製剤に対する奏効が不十分、奏効消失、又は不耐性を有する被験者が登録された。

ベースライン時の CDAI 中央値は CD-1 で 307 (範囲 : 76~634)、CD-2 で 307 (範囲 : 72~651)、SES-CD 中央値は 12 (範囲 : 4~45)、13 (範囲 : 4~40) であった。CD-1 では、被験者の 58% (491/850 名) が 1 種類以上の生物学的製剤による治療が不成功又は治療に不耐であった (生物学的製剤治療の不成功歴)。CD-2 では、すべての被験者が生物学的製剤治療の不成功歴を有していた。CD-1 及び CD-2 では、ベースライン時に、30%/34% の患者に副腎皮質ステロイドを、24%/23% の患者に免疫調整剤 (アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート) を、31%/19% の患者にアミノサリチル酸製剤をそれぞれ投与した。CD-1 と CD-2 を合わせた年齢中央値は 36 歳 (16~80 歳)、被験者の 81% (1,145/1,419 名) は白人、53% (753/1,419 名) は男性であった。

CD-1 及び CD-2 では、12 週目における臨床的寛解及び内視鏡的奏効を主要評価項目とした。副次的評価項目は、臨床的奏効及び内視鏡的寛解 (表 8 及び表 9 参照) であった。SKYRIZI 1,200 mg の用量は、600 mg の用量に対して追加の治療効果を示さなかったため、推奨されるレジメンではない [用法・用量 (2.6) 参照]。

表 8.12 週目に有効性評価項目を満たした被験者の割合-CD-1 試験

| 評価項目                           | プラセボ         | SKYRIZI<br>600 mg<br>点滴静注 <sup>a</sup> | 治療の差異 <sup>b</sup><br>(95% CI)              |
|--------------------------------|--------------|--|---|
| <b>臨床的寛解<sup>c,d</sup></b>     |              |  |   |
| 集団合計                           | N=175<br>25% | N=336<br>45%                           | <b>21%<sup>e</sup></b><br><b>(12%, 29%)</b> |
| 生物学的製剤治療の<br>不成功歴 <sup>f</sup> | N=97<br>26%  | N=195<br>42%                           |   |
| 生物学的製剤治療の<br>不成功歴なし            | N=78<br>23%  | N=141<br>49%                           |   |
| <b>内視鏡的奏効<sup>c,g</sup></b>    |              |  |   |
| 集団合計                           | N=175<br>12% | N=336<br>40%                           | <b>28%<sup>e</sup></b><br><b>(21%, 35%)</b> |
| 生物学的製剤治療の<br>不成功歴 <sup>f</sup> | N=97<br>11%  | N=195<br>33%                           |   |
| 生物学的製剤治療の<br>不成功歴なし            | N=78<br>13%  | N=141<br>50%                           |   |
| <b>臨床的奏効<sup>h</sup></b>       |              |  |   |
| 集団合計                           | N=175<br>37% | N=336<br>60%                           | <b>23%<sup>e</sup></b><br><b>(14%, 32%)</b> |
| 生物学的製剤治療の<br>不成功歴 <sup>f</sup> | N=97<br>34%  | N=195<br>58%                           |   |
| 生物学的製剤治療の<br>不成功歴なし            | N=78<br>40%  | N=141<br>62%                           |   |
| <b>内視鏡的寛解<sup>i</sup></b>      |              |  |   |
| 集団合計                           | N=175<br>9%  | N=336<br>24%                           | <b>15%<sup>e</sup></b><br><b>(9%, 21%)</b>  |
| 生物学的製剤治療の<br>不成功歴 <sup>f</sup> | N=97<br>5%   | N=195<br>18%                           |   |
| 生物学的製剤治療の<br>不成功歴なし            | N=78<br>14%  | N=141<br>32%                           |   |

- a. SKYRIZI 600mg を 0、4 及び 8 週時に点滴静注する
- b. 無作為化層別化因子をコ克蘭=マンテル=ヘンツェル検定で調整した治療差 (95%CI)
- c. 共通主要評価項目
- d. CDAI <150
- e. p <0.001
- f. 生物学的製剤治療の不成功歴には、CD に対する 1 つ以上の生物学的製剤治療に対する奏効不十分、奏効消失、不耐などがある
- g. SES-CD がベースラインから 50%以上減少していること、又はベースラインのスコアが 4 で限局性回腸疾患を有する被験者については、セントラルリーディングに基づき少なくとも 2 ポイント減少していること
- h. CDAI がベースラインから 100 点以上減少していること
- i. SES-CD が 4 以下であり、ベースラインから少なくとも 2 点減少し、個々のサブスコアが 1 以上でないこと (セントラルリーディングに基づく)

表 9. 12 週目に有効性評価項目を満たした被験者の割合-CD-2<sup>a</sup>試験

| 評価項目                  | プラセボ<br>N=187 | SKYRIZI<br>600 mg<br>点滴静注 <sup>b</sup><br>N=191 | 治療の差異 <sup>c</sup><br>(95% CI) |
|-----------------------|---------------|---|--------------------------------|
| 臨床的寛解 <sup>d,e</sup>  | 20%           | 42%   | 22% <sup>f</sup><br>(13%, 31%) |
| 内視鏡的奏効 <sup>d,g</sup> | 11%           | 29%   | 18% <sup>f</sup><br>(10%, 25%) |
| 臨床的奏効 <sup>h</sup>    | 30%           | 60%   | 29% <sup>f</sup><br>(20%, 39%) |
| 内視鏡的寛解 <sup>i</sup>   | 4%            | 19%   | 15% <sup>f</sup><br>(9%, 21%)  |

a. CD-2 に登録されたすべての被験者は、生物学的製剤治療の不成功歴を有する。生物学的製剤治療の不成功歴には、CD に対する 1 種類以上の生物学的製剤による治療において奏効不十分、奏効消失、不耐などがある

b. SKYRIZI 600mg を 0、4 及び 8 週時に点滴静注する

c. 無作為化層別化因子をコ克蘭=マンテル=ヘンツェル検定で調整した治療差 (95%CI)

d. 共通主要評価項目

e. CDAI スコア <150

f. p <0.001

g. SES-CD がベースラインから 50%以上減少していること、又はベースラインのスコアが 4 で限局性回腸疾患を有する被験者については、セントラルリーディングに基づき少なくとも 2 ポイント減少していること

h. CDAI がベースラインから 100 点以上減少していること

i. SES-CD が 4 以下であり、ベースラインから少なくとも 2 点減少し、個々のサブスコアが 1 以上でないこと (セントラルリーディングに基づく)

CDAI に基づく臨床的奏効及び臨床的寛解の発現は、プラセボ群と比較して SKYRIZI 600 mg 導入療法投与群での割合が高く、早ければ 4 週目に発現した。

排便回数及び腹痛の減少は、プラセボ群と比較して、SKYRIZI 600 mg 導入療法投与群ではより多くの被験者で観察された。

### CD-3 試験

維持療法試験 CD-3 では、CD-1 及び CD-2 試験において SKYRIZI 静注による 12 週間の導入治療後、CDAI のベースラインからの低下 100 点以上を臨床的奏効と定義し、その奏効を達成した被験者 247 名を評価した。被験者は、12 週目に SKYRIZI 360 mg の維持療法、又はプラセボ群に無作為に割り付けられ、その後 8 週ごとに最大 52 週まで追加投与された。

CD-3 の共同主要評価項目は、52 週目における臨床的寛解及び内視鏡的奏効とした（表 10 参照）。

表 10. 52 週目において有効性評価項目を満たした被験者の割合 - CD-3 試験

| 評価項目  | プラセボ <sup>a</sup> | SKYRIZI<br>360 mg<br>皮下注 <sup>b</sup> | プラセボと比較した<br>投与群間差 <sup>c</sup><br>(95% CI) |
|---|-------------------|---------------------------------------|---|
| <b>臨床的寛解<sup>d,e</sup></b>  |                   |                                       |   |
| 集団合計  | N=130<br>46%      | N=117<br>57%                          | 14% <sup>f</sup><br>(3%, 26%)               |
| 生物学的製剤治療の<br>不成功歴 <sup>d</sup>  | N=99<br>40%       | N=83<br>51%                           |   |
| 生物学的製剤治療の<br>不成功歴なし   | N=31<br>65%       | N=34<br>71%                           |   |
| <b>内視鏡的奏効<sup>d,h</sup></b>   |                   |                                       |   |
| 集団合計  | N=130<br>22%      | N=117<br>49%                          | 31% <sup>f</sup><br>(21%, 41%)              |
| 生物学的製剤治療の<br>不成功歴 <sup>g</sup>  | N=99<br>21%       | N=83<br>44%                           |   |
| 生物学的製剤治療の<br>不成功歴なし   | N=31<br>23%       | N=34<br>59%                           |   |
| a. プラセボ群は、SKYRIZI が奏効し、維持療法開始時にプラセボ投与に無作為に割り付けられた患者から成る。<br>b. 投与 12 週時及びそれ以降は 8 週ごとに、さらに最長 52 週間、SKYRIZI 360 mg を投与<br>c. 無作為化層別化因子をコ克蘭=マンテル=ヘンツェル検定で調整した治療差 (95%CI)<br>d. 共通主要評価項目<br>e. CDAI <150<br>f. p <0.05<br>g. 生物学的製剤治療の不成功歴には、CD に対する 1 つ以上の生物学的製剤治療に対する奏効不十分、奏効消失、不耐などがある<br>h. SES-CD がベースラインから 50%以上減少していること、又はベースラインのスコアが 4 で限局性回腸疾患を有する被験者については、セントラルリーディングに基づき少なくとも 2 ポイント減少していること |                   |                                       |   |

投与開始後 52 週目の内視鏡的寛解率は、本剤維持療法群で 41% (48/117 例)、プラセボ群で 13% (17/130 例) であった。この評価項目は、事前に規定した多重検定手順では統計学的に有意ではなかった。

## 16 供給方法／保管及び取扱い

### 供給方法

SKYRIZI（リサンキズマブ-rzaa）注射液は、以下の強度で供給される。

| 強度   | パックサイズ | NDC          |
|--|--------|--------------|
| <b>皮下注射</b>  |        |              |
| 150 mg/mL 単回投与ペン   | 1 箱    | 0074-2100-01 |
| 150 mg/mL 単回投与プレフィルドシリンジ                                   | 1 箱    | 0074-1050-01 |
| 75 mg/0.83 mL 単回投与プレフィルドシリンジ                               | 2 箱    | 0074-2042-02 |
| 360 mg/2.4 mL (150 mg/mL) 単回投与用オンボディ型インジェクター付きプレフィルドカートリッジ | Kit    | 0074-1070-01 |
| <b>点滴静注</b>  |        |              |
| 600 mg/10 mL (60 mg/mL) 単回投与バイアル                           | 1 箱    | 0074-5015-01 |

### 皮下注射

SKYRIZI 150 mg/mL プレフィルドシリンジ又はプレフィルドペンは、滅菌済み、保存料不使用、無色～黄色かつ透明～わずかに白濁した溶液を含有する。各プレフィルドシリンジ又はプレフィルドペンは、ニードルガード付き 27 ゲージ 1/2 インチ固定針付きの 1 mL ガラス製シリンジから成る。

SKYRIZI 75 mg/0.83 mL プレフィルドシリンジは、滅菌済み、保存料不使用、無色～淡黄色かつ透明～わずかに白濁した溶液を含有する。各プレフィルドシリンジは、ニードルガード付き 29 ゲージ 1/2 インチ固定針付きの 1 mL ガラス製シリンジから成る。

SKYRIZI 360 mg/2.4 mL (150 mg/mL) セプタムキャップ付き環状オレフィンポリマー製プレフィルドカートリッジは、滅菌済み、保存料不使用、無色～黄色、透明～わずかに白濁した溶液を含有し、付属のオンボディ型インジェクターと使用する投与器具である。

### 点滴静注

SKYRIZI 600 mg/10 mL (60 mg/mL) バイアルは無菌済み、保存料不使用、無色～淡黄色かつ透明～わずかに白濁した溶液を含有する。各ガラス製バイアルは、ストッパー及び青色のフリップキャップで閉栓されている。

### 保管及び取扱い

- ・ 冷蔵庫（2°C～8°C）で保管すること

- 凍結させないこと
- 振盪しないこと
- 遮光のため元の箱に入れて保管すること
- 天然ゴムラテックスを含有しない

## 17 患者カウンセリング情報

FDA が承認した患者向け情報（医薬品ガイド及び取扱説明書）を読むよう患者及び/又は介護者に助言すること。

### 過敏症反応

重篤な過敏性反応の症状が発現した場合には、SKYRIZI を中止し、直ちに医師の診察を受けるよう患者に助言すること [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

### 感染症

SKYRIZI により免疫系の能力が低下して、感染防御力が落ちるおそれがあることを患者に伝えること。感染症の既往を医療提供者に伝えること及び感染症の症状が発現した際には医療提供者に連絡することの重要性を患者に伝えること [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。

### クローン病治療における肝毒性

特に投与開始から 12 週間、SKYRIZI は肝障害を引き起こす場合があることを患者に伝えること。肝機能障害を示唆する症状を経験した場合、直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導する。（例えば、原因不明の発疹、悪心、嘔吐、腹痛、疲労、食欲不振、又は黄疸及び/又は暗色尿） [警告及び使用上の注意 (5.4) 参照]。

### ワクチンの投与

SKYRIZI による治療中、及び治療の直前又は直後の生ワクチン接種は推奨されないことを患者に助言すること。免疫系と相互作用する薬剤は、生ワクチンの投与後に感染症のリスクを上昇させるおそれがある。ワクチン接種の可能性がある場合は、SKYRIZI 投与を受けていることをあらかじめ医療従事者に伝えるよう患者に指導すること [警告及び使用上の注意 (5.5) 参照]。

### 投与に関する指示

最初の自己投与は、投与する解剖学的部位の選択を含む SKYRIZI の使用準備及び投与、並びに適切な皮下投与手技の訓練について資格を有する医療従事者の指導及び監督の下で実施するよう患者又は介護者に指導すること [取扱説明書参照]。

SKYRIZI 75 mg/0.83 mL を使用する場合、75 mg 単回投与シリンジを 2 本投与し、SKYRIZI の全量 150 mg を投与するよう患者又は介護者に指導すること [取扱説明書参照]。

ペン又はシリンジの廃棄方法について患者又は介護者に指導すること [取扱説明書参照]。

### 妊婦

女性が妊娠中に SKYRIZI に曝露された場合の妊娠転帰を監視する妊娠レジストリーがあり、患者は 1-877-302-2161 に電話で問い合わせできることを患者に助言すること [特殊な患者集団への投与 (8.1)]。

製造元：

AbbVie Inc.

North Chicago, IL 60064, USA

米国ライセンス番号 1889

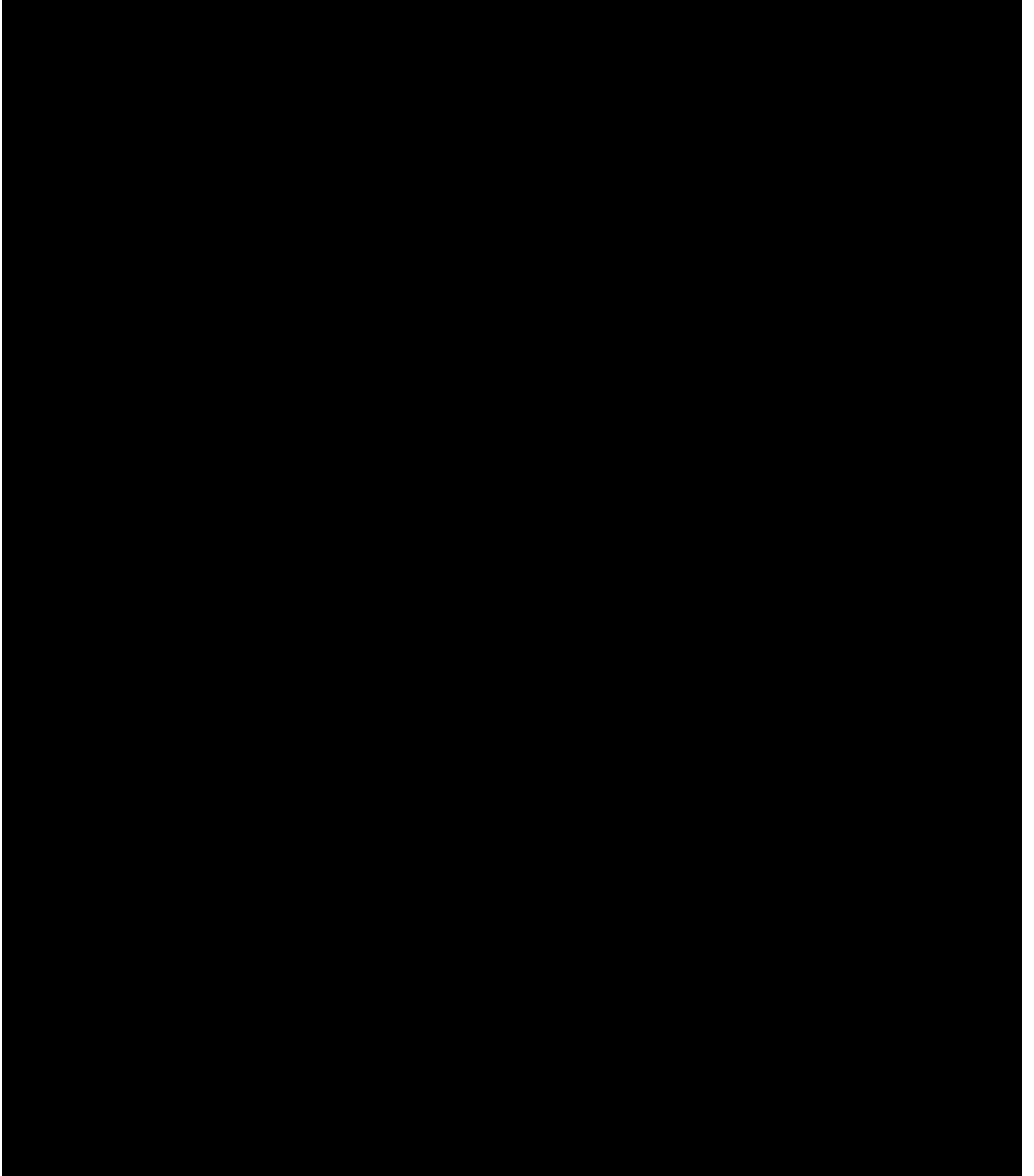
SKYRIZI®は AbbVie Biotechnology Ltd.の登録商標である。

© 2019-2022 AbbVie Inc.

20070464 06/2022

1.6.3 企業中核データシート

**COMPANY CORE DATA SHEET**  
**SKYRIZI**  
**(risankizumab)**



1.7 同種同効品一覧表

同種同効品一覧表を下表に示す。

|             |   |  |   |  |
|-------------|---|--|---|--|
| 販売名         | スキリージ点滴静注<br>600mg<br>スキリージ皮下注<br>360mg オートドーズ<br>ー   | レミケード点滴静注用<br>100  | ステラーラ点滴静注<br>130mg<br>ステラーラ皮下注<br>45mg シリンジ   | エンタイビオ点滴静注<br>用 300mg  |
| 一般名         | リサンキズマブ<br>(遺伝子組換え)   | インフリキシマブ<br>(遺伝子組換え)   | ウステキヌマブ<br>(遺伝子組換え)   | ベドリズマブ<br>(遺伝子組換え)   |
| 会社名         | アッヴィ合同会社  | 田辺三菱製薬株式会社   | ヤンセンファーマ株式<br>会社  | 武田薬品工業株式会社   |
| 効能又は<br>効果  | スキリージ点滴静注<br>600mg<br>中等症から重症の活動<br>期クローン病の寛解導<br>入療法（既存治療で効<br>果不十分な場合に限<br>る）<br><br>スキリージ皮下注<br>360mg オートミニド<br>ーズ2.4mL<br>中等症から重症の活動<br>期クローン病の寛解維<br>持療法（既存治療で効<br>果不十分な場合に限<br>る） | 既存治療で効果不十分<br>な下記疾患<br>○関節リウマチ（関節の<br>構造的損傷の防止を含<br>む）<br>○ベーチェット病による<br>難治性網膜ぶどう膜炎<br>○尋常性乾癬，関節症性<br>乾癬，膿疱性乾癬，乾癬<br>性紅皮症<br>○強直性脊椎炎<br>○腸管型ベーチェット<br>病，神経型ベーチェット<br>病，血管型ベーチェット<br>病<br>○川崎病の急性期<br>○次のいずれかの状態を<br>示すクローン病の治療及<br>び維持療法（既存治療<br>で効果不十分な場合に<br>限る）<br>中等度から重度の活動<br>期にある患者<br>外瘻を有する患者<br>○中等症から重症の潰<br>瘍性大腸炎の治療（既<br>存治療で効果不十分<br>な場合に限る） | ステラーラ点滴静注<br>130mg<br>○中等症から重症の活<br>動期クローン病の導入<br>療法（既存治療で効<br>果不十分な場合に限<br>る）<br>○中等症から重症の潰<br>瘍性大腸炎の寛解導<br>入療法（既存治療で効<br>果不十分な場合に限<br>る）<br><br>ステラーラ皮下注<br>45mg シリンジ<br>○既存治療で効果不<br>十分な下記疾患<br>尋常性乾癬，関節症性<br>乾癬<br>○中等症から重症の活<br>動期クローン病の維持<br>療法（既存治療で効<br>果不十分な場合に限<br>る）<br>○中等症から重症の潰<br>瘍性大腸炎の維持療<br>法（既存治療で効<br>果不十分な場合に限<br>る） | ○中等症から重症の潰<br>瘍性大腸炎の治療及び<br>維持療法（既存治療<br>で効果不十分な場合<br>に限る）<br>○中等症から重症の活<br>動期クローン病の治<br>療及び維持療法（既<br>存治療で効果不十分<br>な場合に限る） |
| 添付文書<br>改訂日 |   | 2019年5月改訂<br>(第1版)   | 2020年3月改訂<br>(第2版)  | 2019年5月改訂<br>(第3版)   |

貯法：2～8℃に保存  
有効期間：3年  
規制区分  
生物由来製品  
劇薬  
処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

抗ヒトTNF $\alpha$ モノクローナル抗体製剤  
インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤

**レミケード®**点滴静注用100

REMICADE® for I.V. Infusion

|      |               |
|------|---------------|
| 承認番号 | 21400AMY00013 |
| 販売開始 | 2002年5月       |

(注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

## 1. 警告

(効能共通)

- 1.1 本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合のみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[1.2.1、1.2.2、1.4、2.1、2.2、2.4、8.2、8.7、9.1.1、9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.4 参照]
- 1.2 感染症
  - 1.2.1 重篤な感染症  
敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症があらわれることがあるため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[1.1、2.1、9.1.1、11.1.1 参照]
  - 1.2.2 結核  
播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（髄膜、胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- $\gamma$ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。川崎病患者において、本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の有無を十分に確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[1.1、2.2、8.2、9.1.2、11.1.2 参照]
- 1.3 本剤投与に関連する反応
  - 1.3.1 Infusion reaction  
本剤投与中あるいは投与終了後2時間以内に発現するinfusion reactionのうち、重篤なアナフィラキシー（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等）、痙攣があらわれることがある。本剤は緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤なinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[2.3、8.6、8.8、9.1.7、11.1.3、14.2.2 参照]
  - 1.3.2 遅発性過敏症（再投与の場合）  
本剤投与後3日以上経過後に重篤なものを含む遅発性過敏症（筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛等）があらわれることがある。再投与には遅発性過敏症の発現に備え、十分な観察を行うこと。[2.3、8.6、9.1.7、11.1.7 参照]
  - 1.4 脱髄疾患の臨床症状及び/又は画像診断上の悪化が、本剤を含むTNF抑制作用を有する薬剤であらわれることがある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。[1.1、2.4、9.1.4、11.1.4 参照]  
(関節リウマチ)
  - 1.5 本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

- (ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎)
- 1.6 本剤の治療を行う前に、既存治療薬（シクロスポリン等）の使用を十分勘案すること。また、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の治療経験を持つ眼科医と本剤について十分な知識を有する内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用すること。  
(乾癬)
  - 1.7 本剤の治療を行う前に、既存の全身療法（紫外線療法を含む）の使用を十分勘案すること。また、乾癬の治療経験を持つ医師と本剤について十分な知識を有する医師が連携をとり使用すること。  
(強直性脊椎炎)
  - 1.8 本剤の治療を行う前に、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用すること。  
(腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病)
  - 1.9 本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病又は血管型ベーチェット病治療の十分な知識・経験をもつ医師が使用すること。  
(川崎病の急性期)
  - 1.10 本剤の治療を行う前に、免疫グロブリン療法等の実施を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と川崎病治療の経験をもつ医師が使用すること。  
(クローン病)
  - 1.11 本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用すること。  
(潰瘍性大腸炎)
  - 1.12 本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 重篤な感染症（敗血症等）の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕[1.1、1.2.1、9.1.1、11.1.1 参照]
- 2.2 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕[1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.2 参照]
- 2.3 本剤の成分又はマウス由来の蛋白質（マウス型、キメラ型、ヒト化抗体等）に対する過敏症の既往歴のある患者 [1.3.1、1.3.2、8.6、8.8、9.1.7、11.1.3、11.1.7、14.2.2 参照]
- 2.4 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者〔症状の再燃及び悪化のおそれがある。〕[1.1、1.4、9.1.4、11.1.4 参照]
- 2.5 うっ血性心不全の患者 [15.1.2 参照]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

| 成分・含量<br>(1バイアル中) | 有効成分 |   |
|-------------------|------|---|
|                   | 添加剤  | インフリキシマブ（遺伝子組換え）100mg   |
|                   |      | 精製白糖：500mg<br>ポリソルベート80：0.5mg<br>リン酸二水素ナトリウム一水和物：2.2mg<br>リン酸水素二ナトリウム二水和物：6.1mg<br>その他の添加物としてpH調整剤を含有する |

本剤は、マウス骨髄腫由来細胞を用いて製造される。また、製造工程において、培地成分としてウシの脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物）並びにウシの血液由来成分（血清アルブミン、胎児血清、リボプロテイン、アポトランスフェリン）を使用している。

### 3.2 製剤の性状

| 性状 | 白色の塊（凍結乾燥ケーキ） |
|----|---------------|
|----|---------------|

## 4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

- 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
- ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎

- 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
- 強直性脊椎炎
- 腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病
- 川崎病の急性期
- 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限り）  
中等度から重度の活動期にある患者  
外瘻を有する患者
- 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限り）

## 5. 効能又は効果に関連する注意 （関節リウマチ）

- 5.1 過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬（メトトレキサート製剤を含む）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与を行うこと。また、メトトレキサート製剤に本剤を上乗せすることのリスク・ベネフィットを判断した上で使用すること。

### 〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

- 5.2 過去の治療において、他の薬物療法（シクロスポリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

### 〈乾癬〉

- 5.3 過去の治療において、既存の全身療法（紫外線療法を含む）等の適切な治療を行っても、皮疹が体表面積の10%以上に存在する場合、もしくは難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する場合に本剤の投与を行うこと。

### 〈強直性脊椎炎〉

- 5.4 過去の治療において、他の薬物療法（非ステロイド性抗炎症剤等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

### 〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病〉

- 5.5 過去の治療において、他の薬物療法等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

### 〈川崎病の急性期〉

- 5.6 過去の治療において、免疫グロブリン療法等を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

### 〈クローン病〉

- 5.7 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。

### 〈潰瘍性大腸炎〉

- 5.8 過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。寛解維持効果は確認されていないため、寛解導入後には本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替えを考慮すること。

## 6. 用法及び用量

### 〈関節リウマチ〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり3mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合は6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。

### 〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。

### 〈乾癬〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は患者の状態に応じて段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合は6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。

### 〈強直性脊椎炎〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後6～8週間の間隔で投与を行うこと。

### 〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる。

### 〈川崎病の急性期〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを単回点滴静注する。

### 〈クローン病〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果が減弱した場合には、投与量の増量は投与間隔の短縮が可能である。投与量を増量する場合は、体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる。投与間隔を短縮する場合は、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし、最短4週間の間隔で投与することができる。

### 〈潰瘍性大腸炎〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。

### 〈効能共通〉

なお、本剤投与時には、1.2ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

### 〈効能共通〉

- 7.1 本剤と他の生物学的製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

### 〈関節リウマチ〉

- 7.2 国内及び海外の臨床試験により、メトトレキサート製剤併用の有効性及び安全性が確認されている。国内臨床試験におけるメトトレキサート製剤の併用量は、6mg/週以上であり、メトトレキサート併用時の本剤に対する抗体の産生率は、メトトレキサート非併用時よりも低かった。なお、メトトレキサート製剤以外の抗リウマチ薬併用の有用性は確立していない。[8.8、16.15-16.17 参照]

- 7.3 初回、2週、6週投与までは10mg/kg等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること。10mg/kg等の高用量を初回投与から行うことにより、重篤な感染症の発現頻度が高まったとの報告がある<sup>1)</sup>。

- 7.4 本剤による効果は、通常投与開始から14週以内に得られることが確認されている。14週以内に全く効果が得られない場合や、増量や投与間隔の短縮を行っても効果が得られない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

- 7.5 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されており、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。

### 〈乾癬〉

- 7.6 初回、2週、6週投与までは10mg/kg等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること。本剤による効果が全く認められない場合や、増量や投与間隔の短縮を行っても症状の改善が認められない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

### 〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病〉

- 7.7 初回、2週、6週投与までは10mg/kgへの増量投与は行わないこと。増量を行っても、症状や検査所見の改善が認められない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

### 〈クローン病〉

- 7.8 本剤を初回投与後、2週、6週と投与した後、臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。また、10mg/kgへの増量や投与間隔の短縮は、5mg/kg 8週間間隔投与による治療により効果は認められたものの、維持療法中に効果が減弱し、症状の再燃が認められた患者に対して行うこと。増量又は投与間隔の短縮を行っても効果が認められない場合には、他の治療法を考慮すること。

### 〈潰瘍性大腸炎〉

- 7.9 本剤を初回投与後、2週、6週と投与した後、8週時点で臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は血中濃度が長期にわたり持続するため（5mg/kg投与時は少なくとも8～12週間）、この間には副作用の発現に注意すること。また、他の生物製剤との切り替えの際も注意すること。

- 8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- $\gamma$ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。川崎病患者において、本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の有無を十分に確認すること。
- また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.2 参照]
- 8.3 本剤を含む抗TNF製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.3 参照]
- 8.4 本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の間質性肺炎の症状があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう患者に説明すること。[9.1.5、11.1.5 参照]
- 8.5 本剤治療中は、生ワクチン接種を行わないこと。また、本剤の投与と生ワクチン接種との間隔は十分にあけることが望ましい。やむを得ず生ワクチン接種から本剤の投与まで十分な間隔をあけることができない場合には、リスク・ベネフィットを慎重に判断した上で使用すること。生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できない。
- 8.6 本剤投与中はinfusion reactionに対する適切な薬剤治療（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等）や緊急処置を直ちに実施できるように十分な体制のもとで、投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、遅発性過敏症（3日以上経過後）があらわれることがあるので、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。[1.3.1、1.3.2、2.3、8.8、9.1.7、11.1.3、11.1.7、14.2.2 参照]
- 8.7 臨床試験における投与後3年間の追跡調査で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。慢性炎症性疾患のある患者に長期の免疫抑制剤を投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、本剤を含む抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。[1.1、15.1.4 参照]
- 8.8 本剤はマウス蛋白由来部分があるため、ヒトには異種蛋白であり、投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者群は、抗体が産生されなかった患者群に比べ、infusion reactionの発現が多い傾向にあり、また、本剤の血中濃度の持続が短くなる傾向がみられ、血中濃度が低下した患者では効果の減弱の可能性がある。[1.3.1、2.3、7.2、8.6、9.1.7、11.1.3、14.2.2、16.1.4-16.1.9、16.1.11-16.1.16、16.6.1 参照]
- 8.9 本剤を投与した患者において、乾癬が悪化又は新規発現したとの報告がある。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意
- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 感染症の患者又は感染症が疑われる患者  
適切な処置と十分な観察が必要である。本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性がある。[1.1、1.2.1、2.1、11.1.1 参照]
- 9.1.2 結核の既往感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者  
(1) 結核の既往感染者は、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的（投与開始後2ヵ月間は可能な限り1ヵ月に1回、以降は適宜必要に応じて）を行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.2.2、2.2、8.2、11.1.2 参照]  
(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。  
・胸部画像検査で陈旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者  
・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者  
・インターフェロン- $\gamma$ 遊離試験やツベルクリン反応検査などの検査により、既感染が強く疑われる患者  
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者  
[1.1、1.2.2、2.2、8.2、11.1.2 参照]
- 9.1.3 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBe抗体またはHBs抗体陽性）  
肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤を含む抗TNF製剤が投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。[8.3 参照]
- 9.1.4 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者  
(1) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。脱髄疾患発現のおそれがある。[1.1、1.4、2.4、11.1.4 参照]  
(2) 脱髄疾患の家族歴のある患者は、適宜画像診断等の検査を実施し、十分に注意すること。脱髄疾患発現のおそれがある。[1.1、1.4、2.4、11.1.4 参照]
- 9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者  
定期的な問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[8.4、11.1.5 参照]
- 9.1.6 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者  
血液疾患が悪化するおそれがある。[11.1.9 参照]
- 9.1.7 本剤投与経験のある患者  
Infusion Reaction、遅発性過敏症が発現する可能性がある。[1.3.1、1.3.2、2.3、8.6、8.8、11.1.3、11.1.7、14.2.2 参照]
- 9.5 妊婦  
9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。本剤投与による生殖発生毒性試験は実施されていない（本剤がヒトTNF $\alpha$ 特異的で動物実験が実施されていないため）。また、マウスTNF $\alpha$ を中和する抗体投与により、マウスを用いて検討された結果では、催奇形性、母体毒性、胎児毒性は認められていない。
- 9.5.2 本剤は胎盤通過性があるとの報告がある。従って、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチンを接種する際には注意が必要である。
- 9.6 授乳婦  
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
- 9.7 小児等  
〈クローン病及び潰瘍性大腸炎〉  
9.7.1 6歳未満の幼児等を対象とした国内臨床試験は実施していないため、これらの患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与し、副作用の発現に十分注意すること。  
〈川崎病の急性期〉  
9.7.2 6歳未満の乳児を対象とした国内臨床試験は実施していないため、これらの患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与し、副作用の発現に十分注意すること。  
〈上記以外の効能〉  
9.7.3 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者  
感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能（免疫機能等）が低下している。
11. 副作用  
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11.1 重大な副作用
- 11.1.1 感染症（3.5%）  
敗血症、肺炎（ニューモシスティス肺炎を含む）、真菌感染症、脳炎、髄膜炎（リステリア菌性髄膜炎を含む）、骨髄炎等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれることがある。なお、死亡に至った症例の多くは、感染症によるものであった。[1.1、1.2.1、2.1、9.1.1 参照]
- 11.1.2 結核（0.3%）  
結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性がある。また、肺外結核（髄膜、胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることからその可能性も十分考慮した観察を行うこと。[1.1、1.2.2、2.2、8.2、9.1.2 参照]
- 11.1.3 重篤なinfusion reaction（0.6%）  
ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等の重篤な副作用）、痙攣があらわれることがある。[1.3.1、2.3、8.6、8.8、9.1.7、14.2.2 参照]
- 11.1.4 脱髄疾患（0.1%）  
多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等があらわれることがある。[1.1、1.4、2.4、9.1.4 参照]
- 11.1.5 間質性肺炎（0.5%）  
発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤及びメトトレキサート製剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（ $\beta$ -Dグルカンの測定等）を考慮に入れ、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。主としてメトトレキサート製剤併用時において、間質性肺炎を発現し致命的な経過をたどった症例が報告されている。[8.4、9.1.5 参照]

11.1.6 肝機能障害 (0.1%)

AST、ALT、γ-GTP、LDH等の著しい上昇を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがある。

11.1.7 遅発性過敏症 (0.6%)

筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛等を伴う遅発性過敏症(3日以上経過後)があらわれることがある。[1.3.2、2.3、8.6、9.1.7 参照]

11.1.8 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群 (0.4%)

抗dsDNA抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。

11.1.9 重篤な血液障害 (0.1%)

汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少、血球貪食症候群、血小板減少性紫斑病があらわれることがある。[9.1.6 参照]

11.1.10 横紋筋融解症 (頻度不明)

脱力感、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

|        | 5%以上      | 1%以上~5%未満                      | 1%未満   | 頻度不明                   |
|--------|-----------|--------------------------------|--|------------------------|
| 精神・神経系 | 頭痛        | 浮動性めまい、感覚鈍麻、異常感覚               | 頭部不快感、体位性めまい、知覚過敏、失神、嗅覚錯誤、味覚異常、神経痛、不随意性筋収縮、片頭痛、振戦、運動過多、ジスキネジー、脳梗塞、協調運動異常、不眠症、不安、神経過敏、うつ病、感情不安定、多幸気分、錯乱、傾眠(眠気)  | 多発性神経障害、ニューロパシー、てんかん発作 |
| 血液     |           | 貧血(鉄欠乏性貧血、溶血性貧血)、カリウム減少、血小板数増加 | リンパ節炎、脾腫、単球減少症、リンパ球減少症、リンパ球増加症、単球増加症、白血球増加症、好中球増加症、好酸球増加症、赤血球異常、低カリウム血症、好酸球数減少、骨髄球数増加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、総蛋白増加、アルブミン減少、クロール減少、ナトリウム減少、血沈亢進、リンパ球形態異常(異形リンパ球)、リンパ節症、後骨髄球数増加、尿酸増加、カリウム増加、CRP増加、ヘマトクリット減少 | 血栓性血小板減少性紫斑病           |
| 循環器    |           | ほてり、潮紅、高血圧、低血圧、動悸、血圧低下、血圧上昇    | 血腫、蒼白、末梢性虚血、徐脈、不整脈、頻脈、心室性期外収縮、狭心症、心不全、心拍数増加  | 血管炎(IgA血管炎)            |
| 呼吸器    | 気道感染、咽喉頭炎 | 呼吸困難、気管支炎、咳嗽、鼻炎、副鼻腔炎           | 発声障害、咽喉絞扼感、鼻出血、胸膜炎、胸水、喘息、気管支痙攣、胸部X線(CT)異常、PaO <sub>2</sub> 低下、KL-6増加、扁桃炎   | 間質性肺線維症                |
| 肝臓     |           | ALP増加                          | 脂肪肝、肝炎、胆嚢炎、肝腫大、高ビリルビン血症  |                        |
| 泌尿器    | 血尿(尿潜血)   | 尿路感染、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、BUN増加、尿沈渣 | 腎盂腎炎、排尿困難、尿中白血球陽性、頻尿、クレアチニン増加、尿中ウロビリノーゲン増加、膀胱炎   |                        |

|       | 5%以上  | 1%以上~5%未満  | 1%未満   | 頻度不明  |
|-------|---|--|--|---|
| 消化器   | 悪心  | 嘔吐、下痢、腹痛、便秘、胃腸炎  | 上腹部痛、嚥下障害、逆流性食道炎、腸閉塞、腸管狭窄、消化不良、血便、腸管穿孔、胃炎、痔核、肛門周囲痛、憩室炎、腹部膨満、胃ポリープ、胃潰瘍、腹膜炎、腹部不快感、軟便、放屁    |   |
| 皮膚    | 発疹(膿疱性皮膚炎、斑状皮膚炎、斑状丘疹、水疱性皮膚炎、痒疹、紅斑性皮膚炎)                                      | 白癬、皮膚炎(脂漏性皮膚炎、水疱性皮膚炎、乾癬様皮膚炎)、ざ瘡、毛包炎、そう痒症、蕁麻疹、紅斑性皮膚炎、糠疹、血管炎 | 麦粒腫、せつ、皮膚真菌感染、皮膚裂傷、皮膚膿腫、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚変色、皮膚剥脱、脱毛症、乾癬、斑状出血、点状出血、皮膚潰瘍、脂漏、過角化、皮膚腫瘍、多毛症、アトピー性皮膚炎 |   |
| 投与部位  |   |  | 注射部位反応(注射部位疼痛、注射部位炎症、注射部位腫脹、注射部位出血、注射部位そう痒感)   |   |
| 眼     |   |  | 眼内炎、涙器障害、角膜炎、眼瞼炎、視覚障害、眼痛、眼球乾燥、羞明、強膜炎、緑内障、眼圧上昇、眼脂、結膜炎、結膜充血、視野欠損、網膜静脈閉塞                    |   |
| 耳     |   |  | 耳痛、回転性めまい、耳鳴、耳不快感(耳閉感)、耳感染(外耳炎、中耳炎、迷路炎)  |   |
| 筋・骨格系 |   | 関節痛、筋痛   | 関節腫脹、背部痛、筋骨格硬直、頸部痛、関節炎、骨痛、腱炎、筋力低下、滑液包炎、CK増加、筋骨格痛   | 皮膚筋炎、多発性筋炎                                  |
| 抵抗機構  | 自己抗体陽性(抗DNA抗体陽性、抗カルジオリビン抗体陽性、抗核抗体陽性)、ウイルス感染(带状疱疹、単純ヘルペス、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ) | 膿瘍   | 免疫グロブリン増加、爪周囲炎、限局性感染、サイトメガロウイルス抗原陽性、食道カンジダ症、蜂巣炎  | ニューモシス症、サルモネラ症、マイコプラズマ肺炎、非結核性抗酸菌症、クリプトコッカス症 |
| 代謝    |   | 高コレステロール血症   | 糖尿病、高血糖、抗利尿ホルモン不適合分泌、コレステロール減少、トリグリセリド増加   |   |

|     | 5%以上 | 1%以上～5%未満  | 1%未満   | 頻度不明 |
|-----|------|--|--|------|
| その他 | 発熱   | 悪寒、熱感、倦怠感、疲労、胸痛、疼痛、浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、眼窩周囲浮腫、咽頭浮腫、喉頭浮腫） | 腔感染、勃起不全、乳房肥大、亀頭包皮炎、不規則月経、腔出血、性器分泌物（白帯下）、無力症、不快感、胸部不快感、嚢胞、食欲不振、食欲亢進、過敏症、体重増加、体重減少、子宮平滑筋腫、リビドー減退、末梢腫脹 |      |

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤調製時の注意

###### 14.1.1 溶解方法

本剤は用時溶解とすること。（溶解後3時間以内に投与開始をすること。）

- (1) ゴム栓をエタノール綿等で清拭した後、21-Gあるいはさらに細い注射針を用いて、1バイアル当たり10mLの日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）を静かに注入すること。その際に陰圧状態でないバイアルは使用しないこと。
- (2) バイアルを回転させながら緩やかに溶解し、溶解後は5分間静置すること。抗体蛋白が凝集するおそれがあるため、決して激しく振らず、長時間振り混ぜないこと。
- (3) 蛋白製剤なので、溶解後の性状として、無色から薄黄色及び乳白色をしており、僅かながら半透明の微粒子を含むことがあるが、力価等に影響はない。変色、異物、その他の異常を認めたものは使用しないこと。
- (4) 溶解後の残液の再使用や保存は行わないこと。

###### 14.1.2 希釈方法

患者の体重当たりで計算した必要量を成人は約250mL、体重が25kg未満の小児は約50mL、25kg以上の小児は約100mLの日局生理食塩液に希釈すること。体重が100kgを超える患者に投与する場合には、希釈後のインフリキシマブ濃度が4mg/mLを超えないよう、日局生理食塩液の量を調整すること。ブドウ糖注射液等を含め日局生理食塩液以外の注射液は用いないこと。日局生理食塩液で希釈する際は、溶解液を緩徐に注入し、混和の際も静かに行うこと。希釈後のインフリキシマブ濃度は、0.4～4mg/mLとすること。

##### 14.2 薬剤投与時の注意

###### 14.2.1 投与器具

本剤は無菌・パイロジェンフリーのインラインフィルター（ポアサイズ1.2ミクロン以下）を用いて投与すること。

###### 14.2.2 投与経路及び投与速度

本剤は独立したラインにて投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと（ブドウ糖注射液等の汎用される注射液でも配合変化が確認されているため）。また、原則、2時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。

なお、6週の投与以後、それまでの投与でinfusion reactionが認められなければ、点滴速度を上げて点滴時間を短縮することができる。ただし、平均点滴速度は1時間当たり5mg/kgを投与する速度を超えないこと（臨床試験において投与経験がない）。

また、点滴時間を短縮した際にinfusion reactionが認められた場合には、次回以降の投与では、点滴時間を短縮せずに投与すること。[1.3.1、2.3、8.6、8.8、9.1.7、11.1.3 参照]

##### 15. その他の注意

###### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤の臨床試験は、国内では62週間（1年）まで、海外では102週間（2年）までの期間で実施されている。また、本剤の長期使用に関する特定使用成績調査は2年間までの期間で実施されている。これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.2 150例の中等度から重度のうつ血性心不全の患者（左室駆出率35%以下で、NYHA心機能分類Ⅲ/Ⅳ度）に、プラセボ及び本剤5、10mg/kgを初回、2週後、6週後に3回投与した海外での臨床試験を実施した。その結果、本剤投与群、特に10mg/kg群において心不全症状の悪化及び死亡が高率に認められたとの報告がある。初回投与後28週時点において、10mg/kg群で3例、5mg/kg群で1例の死亡が認められ、プラセボ群では死亡例はなかった。また、症状悪化による入院は、10mg/kg群51例中11例、5mg/kg群50例中3例、プラセボ群49例中5例であった。さらに、1年後の評価における死亡例は、10mg/kg群で8例であったのに対し、5mg/kg群及びプラセボ群ではそれぞれ4例であった。[2.5 参照]

15.1.3 乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身治療との併用に対する有効性と安全性は確立していない（使用経験がない）。

15.1.4 本剤の臨床試験及び臨床試験終了後3年間又は5年間の追跡調査において、悪性リンパ腫、乳癌、黒色腫、扁平上皮癌、直腸腺癌、基底細胞癌及び皮膚癌等が169例に報告されている。本剤投与と悪性腫瘍発現の関連性を検討するため、実際に悪性腫瘍が認められた例数並びに大規模なデータベースから抽出した同一背景を有する一般集団からの予測例数を表1～3に示した。この予測例数は、症例毎の性、年齢、追跡期間等よりNIH SEERデータベース（National Institute of Health (NIH) Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database）から推定した値を用いた。表1のクローン病患者での比較では、本剤投与群における悪性腫瘍の予測例数14.49例に対し観察例数は21例であった。一方、プラセボ群においては予測例数0.20例に対し観察例数は1例であった。[1.1、8.7 参照]

表1.クローン病全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

| クローン病全試験 <sup>※a</sup>    | プラセボ投与例         |              |              |
|---------------------------|-----------------|--------------|--------------|
|                           | 全例追跡期間<br>(人・年) | 悪性腫瘍<br>観察例数 | 悪性腫瘍<br>予測例数 |
| a.悪性リンパ腫                  | 97              | 0            | 0.01         |
| b.非黒色腫性皮膚癌                | 96              | 1            | NA           |
| c.上記以外の悪性腫瘍               | 96              | 1            | 0.19         |
| 悪性腫瘍計 (a+c) <sup>※b</sup> | 96              | 1            | 0.20         |
| クローン病全試験 <sup>※a</sup>    | レミケード投与例        |              |              |
|                           | 全例追跡期間<br>(人・年) | 悪性腫瘍<br>観察例数 | 悪性腫瘍<br>予測例数 |
| a.悪性リンパ腫                  | 4094            | 2            | 0.65         |
| b.非黒色腫性皮膚癌                | 4085            | 8            | NA           |
| c.上記以外の悪性腫瘍               | 4055            | 19           | 13.85        |
| 悪性腫瘍計 (a+c) <sup>※b</sup> | 4055            | 21           | 14.49        |

※a：既に終了したクローン病試験の試験期間中及び3年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計

※b：NIH SEER databaseに含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

また、関節リウマチ患者での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数を表2に示した。本剤投与群では予測例数52.37例に対し観察例数は50例、プラセボ群では、予測例数13.61例に対し観察例数は10例であった。

表2.関節リウマチ全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

| 関節リウマチ全試験 <sup>※a</sup>   | プラセボ投与例         |              |              |
|---------------------------|-----------------|--------------|--------------|
|                           | 全例追跡期間<br>(人・年) | 悪性腫瘍<br>観察例数 | 悪性腫瘍<br>予測例数 |
| a.悪性リンパ腫                  | 1626            | 0            | 0.46         |
| b.非黒色腫性皮膚癌                | 1611            | 6            | NA           |
| c.上記以外の悪性腫瘍               | 1604            | 10           | 13.16        |
| 悪性腫瘍計 (a+c) <sup>※b</sup> | 1604            | 10           | 13.61        |
| 関節リウマチ全試験 <sup>※a</sup>   | レミケード投与例        |              |              |
|                           | 全例追跡期間<br>(人・年) | 悪性腫瘍<br>観察例数 | 悪性腫瘍<br>予測例数 |
| a.悪性リンパ腫                  | 6391            | 9            | 1.79         |
| b.非黒色腫性皮膚癌                | 6357            | 24           | NA           |
| c.上記以外の悪性腫瘍               | 6343            | 41           | 50.80        |
| 悪性腫瘍計 (a+c) <sup>※b</sup> | 6331            | 50           | 52.37        |

※a：既に終了した関節リウマチ試験の試験期間中及び3年間又は5年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計

※b：NIH SEER databaseに含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

また、全臨床試験における悪性腫瘍の観察例数及び予測例数を表3に示した。本剤投与群の予測例数105.18例に対し観察例数は106例、プラセボ群では予測例数19.46例に対して観察例数が15例であった。

表3.全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

| 全試験※a          | プラセボ投与例      |          |          |
|----------------|--------------|----------|----------|
|                | 全例追跡期間 (人・年) | 悪性腫瘍観察例数 | 悪性腫瘍予測例数 |
| a.悪性リンパ腫       | 2906         | 1        | 0.72     |
| b.非黒色腫性皮膚癌     | 2887         | 12       | NA       |
| c.上記以外の悪性腫瘍    | 2877         | 14       | 18.75    |
| 悪性腫瘍計 (a+c) ※b | 2877         | 15       | 19.46    |
| 全試験※a          | レミケード投与例     |          |          |
|                | 全例追跡期間 (人・年) | 悪性腫瘍観察例数 | 悪性腫瘍予測例数 |
| a.悪性リンパ腫       | 17852        | 14       | 4.13     |
| b.非黒色腫性皮膚癌     | 17721        | 67       | NA       |
| c.上記以外の悪性腫瘍    | 17720        | 92       | 101.30   |
| 悪性腫瘍計 (a+c) ※b | 17707        | 106      | 105.18   |

※a：既に終了した試験の試験期間中及び3年間又は5年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計

※b：NIH SEER databaseに含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤はヒト及びチンパンジーのTNF $\alpha$ のみに結合能を有し、ラットやカンクイザル等の一般的に動物実験に使用される動物種のTNF $\alpha$ と結合しない。このため、がん原性試験は実施されていない。

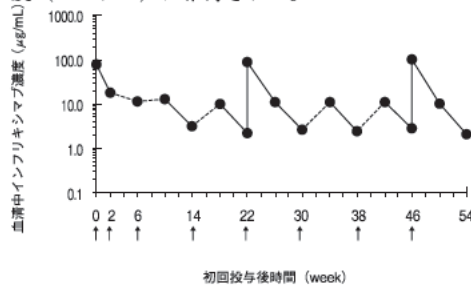
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

(クローン病)

16.1.1 反復投与における薬物動態

国内クローン病患者に本剤を5mg/kgの用量で3回(0, 2, 6週)持続静脈内投与後、10週評価時に効果が認められた患者を対象に14週以降8週間隔で投与した時の薬物動態を検討した。8週間隔投与例の投与前の血清中インフリキシマブ濃度(メジアン)は維持された。



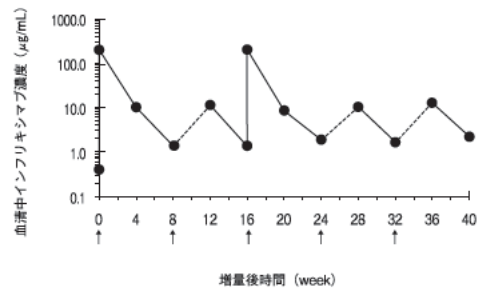
クローン病患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の8週間隔投与群の血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン, n=31~38, 0, 22, 46週は投与前および投与終了1時間後も表示) ↑:レミケード投与

| 薬物動態パラメータ |                  | 0週C <sub>1H</sub> | 14週C <sub>pre</sub> | 30週C <sub>pre</sub> | 54週     |
|-----------|------------------|-------------------|---------------------|---------------------|---------|
| 投与量       | 5mg/kg (n=31~38) | 80.4±16.9         | 3.1±2.4             | 2.6±2.1             | 2.0±1.6 |
|           | メジアン             | 78.9              | 3.1                 | 2.6                 | 2.0     |

C<sub>1H</sub>:投与終了1時間後値, C<sub>pre</sub>:投与前値 (µg/mL)

16.1.2 増量投与における薬物動態

5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない患者の5mg/kg投与8週後の血清中インフリキシマブ濃度(メジアン)は0.30 µg/mLであったが、これらの患者に10mg/kgを投与した場合、10mg/kg投与8週後の血清中インフリキシマブ濃度(メジアン)は1.29 µg/mLまで上昇した。



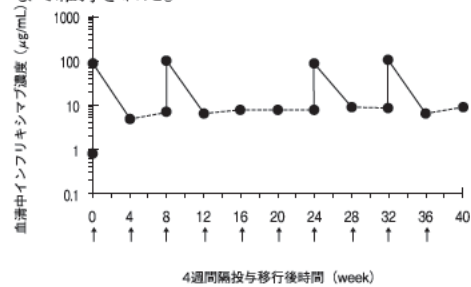
5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できないクローン病患者にレミケード10mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン, n=26~39, 0, 16週は投与前および投与終了1時間後も表示) ↑:レミケード投与

| 薬物動態パラメータ |                   | 増量0週C <sub>pre</sub> | 増量0週C <sub>1H</sub> | 増量8週C <sub>pre</sub> | 増量16週C <sub>pre</sub> | 増量40週     |
|-----------|-------------------|----------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|-----------|
| 投与量       | 10mg/kg (n=26~39) | 1.45±2.67            | 199.23±41.71        | 3.24±5.10            | 3.73±5.85             | 4.10±5.58 |
|           | メジアン              | 0.30                 | 191.24              | 1.29                 | 1.31                  | 2.18      |

C<sub>1H</sub>:投与終了1時間後値, C<sub>pre</sub>:投与前値 (µg/mL)

16.1.3 投与間隔短縮時における薬物動態

5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない患者19例に5mg/kg 4週間隔投与を行ったときの4週後の血清中濃度は、投与前隔短縮前と比較して増加した。また、血清中濃度は40週まで維持された。



クローン病患者にレミケード5mg/kgを4週間隔で持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン, n=4~19, 4週間隔投与移行時点を基点とした) ↑:レミケード投与

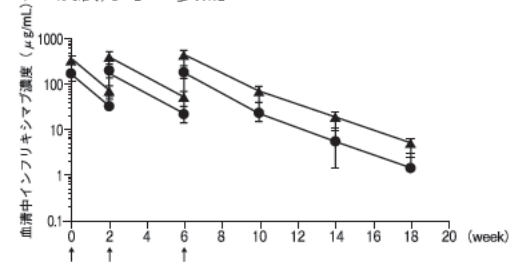
| 薬物動態パラメータ※ |                 | 短縮0週C <sub>pre</sub> | 短縮0週C <sub>1H</sub> | 短縮4週C <sub>pre</sub> | 短縮8週C <sub>pre</sub> | 短縮40週      |
|------------|-----------------|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|------------|
| 投与量        | 5mg/kg (n=4~19) | 1.83±2.74            | 85.50±8.65          | 6.49±6.15            | 8.96±7.25            | 14.73±9.20 |
|            | メジアン            | 0.80                 | 86.75               | 4.90                 | 6.90                 | 8.70       |

C<sub>1H</sub>:投与終了1時間後値, C<sub>pre</sub>:投与前値 (µg/mL)

※:投与前隔短縮移行時を0週として集計した。

16.1.4 単回及び反復投与における薬物動態

5mg/kgの単回投与では最高血中濃度(C<sub>max</sub>)の中央値は118 µg/mL、分布容積(V<sub>d</sub>値)の中央値は3.0L、消失半減期は9.5日であった。臨床試験において、患者の性、年齢、体重、肝及び腎機能等の背景別の薬物動態的な差は認められなかった。副腎皮質ホルモン剤を使用した患者では、使用しない患者に対してV<sub>d</sub>値の有意な増加(17%)が認められたが、副腎皮質ホルモン剤が電解質バランスに影響するために、体液貯留へ作用した結果と考えられた。5mg/kgの単回投与を受けた20例では2例に本剤に対する抗体が検出された。瘻孔を形成している疾患の患者に本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に反復投与した後の蓄積性はなかった。本剤のクリアランスは、患者のクレアチニン値あるいはAST、ALTと相関は認められず、腎機能・肝機能障害者における動態の差は認められなかった。5mg/kgの反復投与を受けた31例では1例に本剤に対する抗体が検出された(外国人における成績)。[8.8 参照]



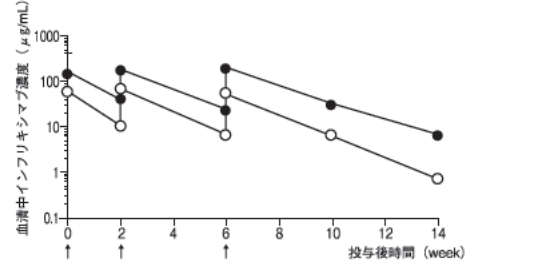
↑:レミケード投与  
●:5mg/kg (n=28~30)  
▲:10mg/kg (n=29~32)  
外瘻を有するクローン病患者にレミケードを3回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン±四分位間領域)

| 薬物動態パラメータ |                      | 0週C <sub>1H</sub> | 2週Cpre           | 6週Cpre            | 14週               |                  |
|-----------|----------------------|-------------------|------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| 投与量       | 5mg/kg<br>(n=28~30)  | メジアン<br>四分位間領域    | 168<br>113-206   | 33.7<br>26.7-46.4 | 21.8<br>13.8-33.3 | 5.4<br>1.4-10.6  |
|           | 10mg/kg<br>(n=29~32) | メジアン<br>四分位間領域    | 359.5<br>274-419 | 75.1<br>54.1-93.7 | 50.6<br>31.7-69.1 | 17.6<br>9.3-23.6 |

C<sub>1H</sub>: 投与終了1時間後値, Cpre: 投与前値 (μg/mL)  
(関節リウマチ)

### 16.1.5 反復投与における薬物動態

メトトレキサート併用下 (6mg/週以上) で、本剤3、10mg/kgを初回、2週後、6週後に反復投与したときの血清中濃度は用量にほぼ比例して増加した (二重盲検比較試験)。また、性、年齢、副腎皮質ホルモン剤あるいは非ステロイド性抗炎症剤併用による背景別の薬物動態の差はみられなかったが、肥満度 (BMI) の増加に伴って血清中濃度が増加する傾向がみられた。肝又は腎機能障害を有する患者に薬物動態の差が存在するか否かは不明である。3mg/kgの反復投与を受けた49例では2例、10mg/kgの反復投与を受けた50例では4例に、本剤に対する抗体が検出された。[7.2、8.8 参照]



↑: レミケード投与  
○: 3mg/kg (n=49)  
●: 10mg/kg (n=48~51)  
関節リウマチ患者にレミケードをメトトレキサート併用下 (6mg/週以上) 3回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移 (メジアン)

| 薬物動態パラメータ |                      | 0週C <sub>1H</sub> | 2週Cpre              | 6週Cpre            | 14週               |                |
|-----------|----------------------|-------------------|---------------------|-------------------|-------------------|----------------|
| 投与量       | 3mg/kg<br>(n=49)     | 平均値±標準偏差<br>メジアン  | 47.9±11.3<br>47.5   | 11.5±4.1<br>10.8  | 5.6±4.1<br>4.8    | 0.8±1.1<br>0.5 |
|           | 10mg/kg<br>(n=48~51) | 平均値±標準偏差<br>メジアン  | 168.4±48.6<br>168.3 | 35.6±15.2<br>33.7 | 22.3±13.7<br>20.6 | 5.4±5.8<br>3.6 |

C<sub>1H</sub>: 投与終了1時間後値, Cpre: 投与前値 (μg/mL)

### 16.1.6 増量投与における薬物動態

メトトレキサート併用下 (6mg/週以上) で、本剤3mg/kgを初回、2週後、6週後に持続静脈内投与し、引き続き3mg/kg、6mg/kgあるいは10mg/kgを8週間隔で反復投与したときの血清中濃度は用量にほぼ比例して増加した (増量試験)。3mg/kg投与を受けた99例では27例、6mg/kg投与を受けた104例では24例、10mg/kg投与を受けた104例では13例に、本剤に対する抗体が検出された。[7.2、8.8 参照]

| 薬物動態パラメータ             |                      | 0週C <sub>1H</sub>    | 14週C <sub>1H</sub>     | 22週Cpre                | 54週               |                   |
|-----------------------|----------------------|----------------------|------------------------|------------------------|-------------------|-------------------|
| 投与量                   | 3mg/kg<br>(n=86~99)  | 平均値±標準偏差<br>メジアン     | 57.77±14.23<br>58.14   | 60.82±13.60<br>60.35   | 0.85±0.98<br>0.50 | 0.90±1.13<br>0.44 |
|                       | 6mg/kg<br>(n=91~104) | 平均値±標準偏差<br>メジアン     | 58.86±11.74<br>58.52   | 110.94±23.88<br>113.41 | 2.18±2.30<br>1.81 | 2.88±2.80<br>2.28 |
| 10mg/kg<br>(n=95~104) | 平均値±標準偏差<br>メジアン     | 58.23±11.34<br>57.16 | 188.70±39.61<br>186.12 | 4.73±4.78<br>3.13      | 6.50±6.26<br>5.47 |                   |

C<sub>1H</sub>: 投与終了1時間後値, Cpre: 投与前値 (μg/mL)

本剤3mg/kgあるいは6mg/kgを8週間隔で反復投与したとき、投与22週時点でACR基準20%改善に達しなかった症例に対して、投与間隔を4週に短縮した場合の推定血清中インフリキシマブ濃度 (定常状態の血清中トラフ濃度) <sup>注1)</sup> は、3mg/kgで3.35 [0.83~10.46]、6mg/kgで7.19 [1.27~21.62] μg/mL (中央値 [最小値~最大値]) であった。

注1) 増量試験の患者 (327例、5104点) を対象とした母集団薬物動態解析 (NONMEM version VI) に基づく薬物動態パラメータを用いたシミュレーション結果

### 16.1.7 反復投与における薬物動態

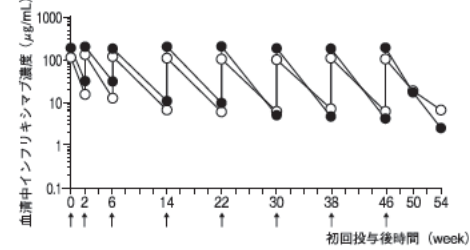
欧米第Ⅲ相試験 (ATTRACT試験) において、メトトレキサート併用下 (12.5mg/週以上) で、本剤3、10mg/kgを初回、2週後、6週後に持続静脈内投与し、引き続き4週間隔あるいは8週間隔で102週間反復投与した維持治療期にも蓄積性はなく、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。3mg/kgの反復投与 (4週間隔) を受けた73例では10例、3mg/kgの反復投与 (8週間隔) を受けた71例では8例、10mg/kgの反復投与 (4週間隔) を受けた74例では1例、10mg/kgの反復投与 (8週間隔) を受けた77例では6例に、本剤に対する抗体が検出された (外国人における成績)。[7.2、8.8 参照]

注2) 本剤の承認最大用量は1回10mg/kgである。

### (ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎)

#### 16.1.8 反復投与における薬物動態

本剤5、10mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで反復投与したときの血清中濃度は投与量の増加に伴って高くなり、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。本試験では5、10mg/kgの反復投与を受けた8例において本剤に対する抗体は検出されなかった。[8.8 参照]



↑: レミケード投与  
○: 5mg/kg (n=3~4)  
●: 10mg/kg (n=3~4)  
ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者にレミケードを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移 (メジアン)

| 薬物動態パラメータ |                    | 0週C <sub>1H</sub> | 2週Cpre              | 6週Cpre            | 30週Cpre           | 54週            |
|-----------|--------------------|-------------------|---------------------|-------------------|-------------------|----------------|
| 投与量       | 5mg/kg<br>(n=3~4)  | 平均値±標準偏差<br>メジアン  | 114.9±20.3<br>119.0 | 15.9±9.9<br>15.7  | 14.3±7.7<br>13.3  | 6.7±4.5<br>6.3 |
|           | 10mg/kg<br>(n=3~4) | 平均値±標準偏差<br>メジアン  | 193.1±17.2<br>185.9 | 32.5±22.7<br>32.9 | 26.0±17.6<br>32.1 | 5.9±6.3<br>5.2 |

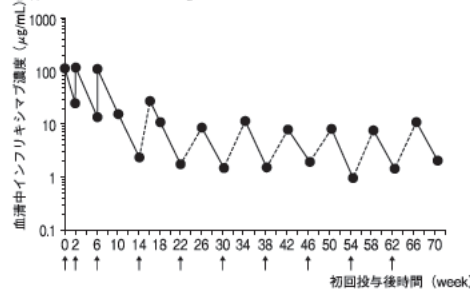
C<sub>1H</sub>: 投与終了1時間後値, Cpre: 投与前値 (μg/mL)

注3) 本剤の承認最大用量は1回5mg/kgである。

### (乾癬)

#### 16.1.9 反復投与における薬物動態

尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者に本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で62週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された (検証的試験及び継続投与試験)。5mg/kgの反復投与を受けた35例中8例に、本剤に対する抗体が検出された。尋常性乾癬患者、関節症性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで投与したとき、14週後から54週後までの投与8週後の血清中濃度 (中央値) は0.39 μg/mLから2.27 μg/mLの範囲で推移した (長期投与試験)。5mg/kgの反復投与を受けた64例中19例に、本剤に対する抗体が検出された。[8.8 参照]



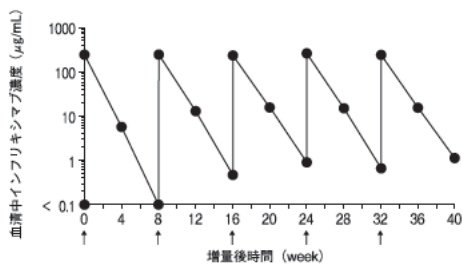
尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与したときの血清中インフリキシマブ濃度推移 (メジアン, n=27~35)  
↑: レミケード投与

| 薬物動態パラメータ |                     | 0週C <sub>1H</sub> | 14週Cpre              | 30週Cpre           | 70週               |                   |
|-----------|---------------------|-------------------|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 投与量       | 5mg/kg<br>(n=27~35) | 平均値±標準偏差<br>メジアン  | 97.18±19.40<br>98.33 | 3.34±2.95<br>2.45 | 2.16±2.18<br>1.48 | 2.22±2.26<br>2.09 |

C<sub>1H</sub>: 投与終了1時間後値, Cpre: 投与前値 (μg/mL)

#### 16.1.10 増量投与における薬物動態

5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症患者の5mg/kg投与8週後の血清中インフリキシマブ濃度 (メジアン) は定量限界 (0.1 μg/mL) 未満であったが、これら患者に10mg/kgを投与した場合、10mg/kg投与40週後 (8週間隔投与) の血清中インフリキシマブ濃度 (メジアン) は1.10 μg/mLまで上昇した。



5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない乾癬患者にレミケード10mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン, n=44~51) ↑:レミケード投与

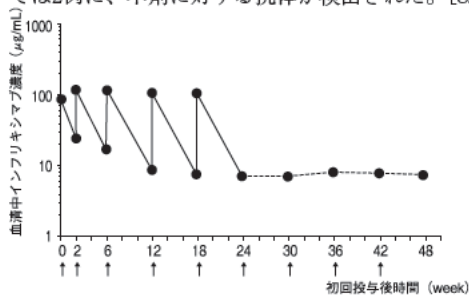
| 薬物動態パラメータ |                      | 増量<br>0週Cpre     | 増量<br>0週C1H       | 増量<br>8週Cpre          | 増量<br>16週Cpre     | 増量<br>40週         |
|-----------|----------------------|------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|
| 投与量       | 10mg/kg<br>(n=51~44) | 平均値±標準偏差<br>メジアン | 1.45±2.23<br>0.00 | 20.99±51.77<br>237.99 | 2.70±4.05<br>0.00 | 3.18±4.30<br>0.47 |
|           |                      |                  |                   |                       |                   | 3.60±4.56<br>1.10 |

C<sub>1H</sub>:投与終了1時間後値, Cpre:投与前値 (µg/mL)  
 本剤5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない乾癬患者に対して、本剤6mg/kgを4週間隔で反復投与した場合の推定血清中インフリキシマブ濃度(定常状態の血清中トラフ濃度)<sup>注4)</sup>は、4.63 [0.00~37.69] µg/mL(中央値 [最小値~最大値])であった。  
 注4) 増量試験の患者(58例、790点)を対象とした母集団薬物動態解析(NONMEM ver. 7.2.0)に基づく薬物動態パラメータを用いたシミュレーション結果

**(強直性脊椎炎)**

**16.1.11 反復投与における薬物動態**

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き6週間隔で42週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kgの反復投与を受けた33例では2例に、本剤に対する抗体が検出された。[8.8 参照]



強直性脊椎炎患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン, n=32~33) ↑:レミケード投与

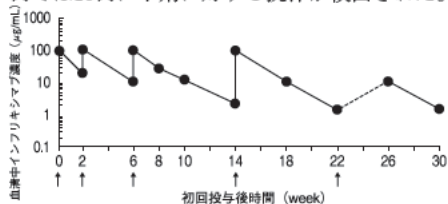
| 薬物動態パラメータ |                     | 0週C <sub>1H</sub> | 24週Cpre              | 48週               |
|-----------|---------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
| 投与量       | 5mg/kg<br>(n=32~33) | 平均値±標準偏差<br>メジアン  | 91.76±21.10<br>86.28 | 7.40±4.33<br>7.01 |
|           |                     |                   |                      | 6.96±4.48<br>7.37 |

C<sub>1H</sub>:投与終了1時間後値, Cpre:投与前値 (µg/mL)

**(潰瘍性大腸炎)**

**16.1.12 反復投与における薬物動態**

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で22週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kgの反復投与を受けた104例では10例に本剤に対する抗体が検出された。[8.8 参照]



潰瘍性大腸炎患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン, n=62~104) ↑:レミケード投与

| 薬物動態パラメータ |                      | 0週C <sub>1H</sub> | 6週Cpre               | 14週Cpre             | 22週Cpre           | 30週               |
|-----------|----------------------|-------------------|----------------------|---------------------|-------------------|-------------------|
| 投与量       | 5mg/kg<br>(n=62~104) | 平均値±標準偏差<br>メジアン  | 95.88±21.50<br>93.72 | 11.09±7.19<br>10.88 | 3.45±3.98<br>2.31 | 2.52±2.73<br>1.46 |
|           |                      |                   |                      |                     |                   | 2.46±2.73<br>1.46 |

C<sub>1H</sub>:投与終了1時間後値, Cpre:投与前値 (µg/mL)

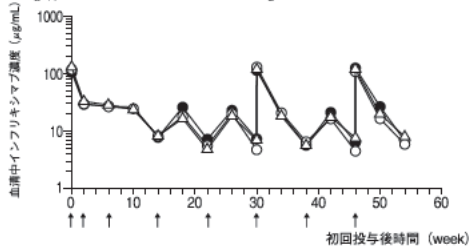
**16.1.13 反復投与における薬物動態**

ACT1試験において、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に点滴静脈内投与し、引き続き8週間隔で46週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。5mg/kgの反復投与を受けた116例では9例に本剤に対する抗体が検出された(外国人における成績)。  
[8.8 参照]

(腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病)

**16.1.14 反復投与における薬物動態**

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで反復投与したとき、病型別に差は認められず、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kgの反復投与を受けた18例において本剤に対する抗体は検出されなかった。[8.8 参照]



腸管型、神経型及び血管型ベーチェット病患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン)  
 ↑:レミケード投与  
 ●:腸管型ベーチェット病 (n=7~11)  
 △:神経型ベーチェット病 (n=2又は3)  
 ○:血管型ベーチェット病 (n=3又は4)

**・腸管型ベーチェット病**

| 薬物動態パラメータ |                    | 0週C <sub>1H</sub> | 14週Cpre                | 30週Cpre           | 54週               |
|-----------|--------------------|-------------------|------------------------|-------------------|-------------------|
| 投与量       | 5mg/kg<br>(n=8~11) | 平均値±標準偏差<br>メジアン  | 114.36±27.22<br>104.55 | 8.59±4.53<br>7.78 | 6.72±3.98<br>7.30 |
|           |                    |                   |                        |                   | 6.51±3.96<br>6.77 |

C<sub>1H</sub>:投与終了1時間後値, Cpre:投与前値 (µg/mL)

**・神経型ベーチェット病**

| 薬物動態パラメータ |                   | 0週C <sub>1H</sub> | 14週Cpre                | 30週Cpre<br>(n=2)  | 54週<br>(n=2) |
|-----------|-------------------|-------------------|------------------------|-------------------|--------------|
| 投与量       | 5mg/kg<br>(n=2~3) | 平均値±標準偏差<br>メジアン  | 116.05±29.09<br>130.00 | 9.45±4.09<br>8.40 | 6.99<br>7.95 |
|           |                   |                   |                        |                   | 6.99<br>7.95 |

C<sub>1H</sub>:投与終了1時間後値, Cpre:投与前値 (µg/mL)

**・血管型ベーチェット病**

| 薬物動態パラメータ |                 | 0週C <sub>1H</sub> | 14週Cpre                | 30週Cpre           | 54週               |
|-----------|-----------------|-------------------|------------------------|-------------------|-------------------|
| 投与量       | 5mg/kg<br>(n=4) | 平均値±標準偏差<br>メジアン  | 127.09±38.00<br>117.69 | 8.86±3.27<br>8.18 | 4.95±1.43<br>4.73 |
|           |                 |                   |                        |                   | 5.62±1.38<br>5.90 |

C<sub>1H</sub>:投与終了1時間後値, Cpre:投与前値 (µg/mL)

**16.1.15 増量投与における薬物動態**

本剤5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない腸管型ベーチェット病患者3例に本剤10mg/kgを投与したときの8週後の血清中濃度は、増量前と比較して増加した。10mg/kgの投与を受けた3例において本剤に対する抗体は検出されなかった。[8.8 参照]

| 薬物動態パラメータ* |                    | 0週Cpre           | 0週C <sub>1H</sub> | 8週Cpre              | 8週C <sub>1H</sub><br>(n=1) | 16週<br>(n=1)   |
|------------|--------------------|------------------|-------------------|---------------------|----------------------------|----------------|
| 投与量        | 10mg/kg<br>(n=1~3) | 平均値±標準偏差<br>メジアン | 4.38±3.41<br>4.39 | 2099±5145<br>190.57 | 11.51±6.54<br>9.77         | 170.77<br>5.06 |
|            |                    |                  |                   |                     | -                          | -              |

C<sub>1H</sub>:投与終了1時間後値, Cpre:投与前値 (µg/mL)

\*: 10mg/kg初回投与時を0週として集計した。

**(川崎病の急性期)**

**16.1.16 単回投与における薬物動態**

本剤5mg/kgを単回静脈内投与したときの最高血中濃度(C<sub>max</sub>)は69.80±9.26 µg/mL(平均値±標準偏差)、69.73 µg/mL(中央値)、消失半減期は179.3±71.2時間(平均値±標準偏差)、183.8時間(中央値)であった。本剤投与56日後には16例中11例の血清中インフリキシマブ濃度が定量下限値(0.1 µg/mL)未満であった。5mg/kgの単回投与を受けた16例では7例に本剤に対する抗体が検出された。[8.8 参照]

**16.3 分布**

ヒトTNF $\alpha$ トランスジェニックマウス及び同系統野生型マウスに、<sup>35</sup>S標識体インフリキシマブ約10mg/kgを静脈内投与したときの臓器・組織内放射能濃度はいずれも心臓、肺、脾臓に高く、腎臓、肝臓、前肢及び後肢に中程度、消化管では比較的低かった。

16.4 代謝

ヒトTNF $\alpha$ トランスジェニックマウスに<sup>35</sup>S標識体インフリキシマブ約10mg/kgを静脈内投与したところ、血清中には主として未変化体が検出され、代謝物は検出されなかった。また、ヒトIgGと同様に細網内皮系細胞等により体内で分解再吸収されるものと推測される。

16.5 排泄

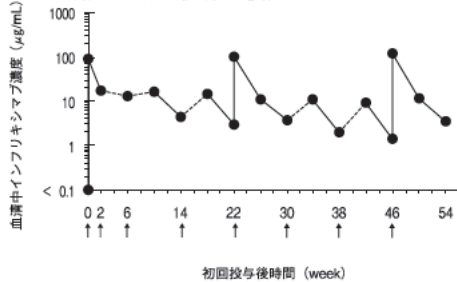
ヒトTNF $\alpha$ トランスジェニックマウスに、<sup>35</sup>S標識体インフリキシマブ約10mg/kgを静脈内投与したところ、投与14日目までの尿及び糞中へは投与放射能のそれぞれ11.5%及び12.2%が排泄され、総排泄率は23.7%であった。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児

(クローン病)

(1) 本剤を5mg/kgの用量で3回(0、2、6週)持続静脈内投与後、10週評価時に効果が認められた患者を対象に14週以降8週間隔で投与した時の薬物動態を検討した。8週間隔投与例の投与前の血清中インフリキシマブ濃度(メジアン)は維持された。5mg/kgの反復投与を受けた14例において本剤に対する抗体は検出されなかった。[8.8 参照]



小児クローン病患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン, n=8~14, 0, 22, 46週は投与前および投与終了1時間後也表示↑:レミケード投与)

| 薬物動態パラメータ |                 | 0週C <sub>1H</sub> | 14週C <sub>pre</sub> | 30週C <sub>pre</sub> | 54週       |
|-----------|-----------------|-------------------|---------------------|---------------------|-----------|
| 投与量       | 5mg/kg (n=8~14) | 91.19±10.60       | 4.71±3.36           | 4.28±3.32           | 4.19±3.69 |
|           | メジアン            | 91.48             | 4.54                | 3.75                | 3.62      |

C<sub>1H</sub>: 投与終了1時間後値, C<sub>pre</sub>: 投与前値 (µg/mL)

(2) 増量投与における薬物動態

本剤5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない患者5例に本剤10mg/kgを投与したときの8週後の血清中濃度は、増量前と比較して増加した。10mg/kgの投与を受けた5例において本剤に対する抗体は検出されなかった。[8.8 参照]

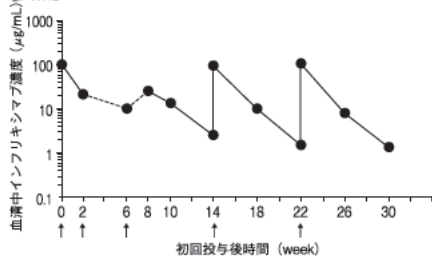
| 薬物動態パラメータ* |                 | 増量0週C <sub>pre</sub> | 増量0週C <sub>1H</sub> | 増量8週C <sub>pre</sub> | 増量16週     |
|------------|-----------------|----------------------|---------------------|----------------------|-----------|
| 投与量        | 10mg/kg (n=3~5) | 2.85±3.74            | 173.87±8.44         | 4.57±5.11            | 7.82±6.93 |
|            | メジアン            | 0.38                 | 173.20              | 1.16                 | 9.61      |

C<sub>1H</sub>: 投与終了1時間後値, C<sub>pre</sub>: 投与前値 (µg/mL)

\*: 10mg/kg初回投与時を0週として集計した。

(潰瘍性大腸炎)

(3) 本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で22週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kgの反復投与を受けた21例では本剤に対する抗体は検出されなかった。[8.8 参照]



小児の潰瘍性大腸炎の被験者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン, n=14~21) ↑:レミケード投与

| 薬物動態パラメータ |                  | 0週C <sub>1H</sub> | 6週C <sub>pre</sub> | 14週C <sub>pre</sub> | 22週C <sub>pre</sub> | 30週       |
|-----------|------------------|-------------------|--------------------|---------------------|---------------------|-----------|
| 投与量       | 5mg/kg (n=14~21) | 96.18±15.65       | 12.34±7.51         | 3.30±3.03           | 2.68±3.02           | 2.74±3.52 |
|           | メジアン             | 97.17             | 10.35              | 2.58                | 1.54                | 1.34      |

C<sub>1H</sub>: 投与終了1時間後値, C<sub>pre</sub>: 投与前値 (µg/mL)

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(クローン病)

17.1.1 国内第Ⅱ相試験(単回投与)

活動期クローン病患者25例を対象とし、本剤1、3、5、10mg/kgを単回投与した。本剤5mg/kgを投与した群のうち、IOIBD指標(投与4週後の値が投与前より2点以上減少もしくは1点以下)では5例中4例、CDAI指標(投与4週後の値が投与前より70ポイント以上減少)では4例中3例が有効であった<sup>2)</sup>。

副作用発現頻度(臨床検査値異常変動は除く)は、本剤5mg/kg投与群で71.4%(5/7例)であった。主な副作用は、眠気42.9%(3/7例)であった。

17.1.2 国内第Ⅱ相試験(維持投与)

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し10週までに改善(CDAI値が25%以上かつ70ポイント以上の減少)を認めた中等から重度のクローン病患者57例に6週以降は8週間隔で46週まで投与し、効果が消失した場合はそれ以降4週間隔で50週まで投与した。54週後の改善率は82.5%(47/57例)、寛解率(CDAI値が150未満)は61.4%であった(4週間隔投与を行った症例も含む)。なお、4週移行例の最終評価時の改善率は83.3%(15/18例)、寛解率は55.6%(10/18例)であった。副作用発現頻度は、89.1%(57/64例)であった。主な副作用は、DNA抗体陽性53.1%(34/64例)であった。

17.1.3 国内第Ⅱ相試験(増量投与)

本剤5mg/kg 8週間隔投与では効果が維持できないクローン病患者39例を対象とし、本剤10mg/kg 8週間隔で32週まで投与した。増量8週時点における10mg/kg投与前からのCDAI値の減少量(中央値及び平均値±標準偏差)は95.0及び103.5±87.2(33例)であり、増量40週時点では95.0及び109.7±98.8(26例)であった。

副作用発現頻度は、本剤5mg/kg 8週間隔投与群で91.5%(65/71例)及び本剤10mg/kg 8週間隔投与群で53.8%(21/39例)であった。主な副作用は、5mg/kg群でDNA抗体陽性25.4%(18/71例)、鼻咽頭炎22.5%(16/71例)、10mg/kg群で鼻咽頭炎10.3%(4/39例)、DNA抗体陽性10.3%(4/39例)であった。

17.1.4 国内試験(増量投与含む)(小児)

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し10週までに改善(PCDAIが15ポイント以上減少、かつ30以下)を認めた中等症から重症の小児のクローン病患者14例に6週以降は8週間隔で46週まで投与し、効果が減弱した場合はそれ以降10mg/kgを8週間隔で46週まで投与した。54週後の改善率は91.7%(11/12例)、寛解率(PCDAI値が10以下)は75.0%(9/12例)であった(10mg/kg 8週間隔投与の増量投与を行った症例も含む)。本剤5mg/kg 8週間隔で効果が減弱した5例において、本剤10mg/kg 8週間隔で投与したとき、増量8週後の寛解率は60.0%(3/5例)であった。

副作用発現頻度は、64.3%(9/14例)であった。主な副作用は、二本鎖DNA抗体陽性50.0%(7/14例)であった。

(中等度から重度の活動期にあるクローン病患者)

17.1.5 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(単回投与)

既存治療で効果不十分な中等度から重度の活動期にあるクローン病患者に、プラセボ及び本剤5mg/kgを単回投与した。その結果、有効率(投与4週後におけるCDAI値が投与前より70ポイント以上減少)はプラセボ群17%(4/24例)に対して、5mg/kg群では81%(22/27例)であり、有意差が認められた<sup>3)</sup>。

副作用発現頻度は、本剤投与群で44.4%(12/27例)及びプラセボ群で24.0%(6/25例)であった。主な副作用は、本剤投与群でめまい7.4%(2/27例)、疲労感7.4%(2/27例)であった。

17.1.6 海外第Ⅱ相試験(維持投与)(ACCENT I試験)

本剤5mg/kgを単回投与し、2週に改善(CDAI値が25%以上かつ70ポイント以上減少)が認められた活動期クローン病患者に、その後2、6週、以降は8週間隔で46週までプラセボ又は本剤5mg/kg又は10mg/kgを投与した。その結果、初回投与後に認められた効果が消失するまでの期間は本剤維持群で有意に長く(p=0.002)、その期間はプラセボ維持群19週に対して、5mg/kg、10mg/kg維持群ではそれぞれ38週(p=0.002)、54週以上(p<0.001)であった<sup>4)</sup>。

副作用発現頻度は、本剤5mg/kg維持群で65.3%(126/193例)、本剤10mg/kg維持群で58.9%(113/192例)、プラセボ維持群で53.2%(100/188例)であった。主な副作用は、5mg/kg群で頭痛14.0%(27/193例)、不眠症10.9%(21/193例)、10mg/kg群で頭痛16.1%(31/192例)、咳嗽10.4%(20/192例)であった。

(外瘻を有するクローン病患者)

17.1.7 海外第Ⅱ相試験(3回投与)

既存治療で効果不十分な外瘻を有するクローン病患者に、プラセボ及び本剤5mg/kgを3回(初回、2週後、6週後)投与した。その結果、有効率(連続した2回の観察時に半数以上の瘻孔が閉鎖)はプラセボ群26%(8/31例)に対して、5mg/kg群では68%(21/31例)であり、有意差が認められた<sup>5)</sup>。

副作用発現頻度は、本剤5mg/kg投与群で48.4% (15/31例)、本剤10mg/kg投与群で53.1% (17/32例)、プラセボ群で45.2% (14/31例)であった。主な副作用は、5mg/kg群で頭痛16.1% (5/31例)、10mg/kg群で疲労感12.5% (4/32例)であった。

#### 17.1.8 海外第Ⅲ相試験 (維持投与) (ACCENT II 試験)

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、10週、14週で改善 (半数以上の瘻孔が閉鎖) が認められた外瘻を有するクローン病患者に、その後8週間隔で46週までプラセボ又は本剤5mg/kgを投与した。その結果、14週以降の効果消失までの期間 (中央値) はプラセボ維持群14週間に對して、5mg/kg維持群は40週間を超え、5mg/kg維持群ではプラセボ維持群と比較して有意に長く効果を維持できることが示された ( $p<0.001$ )<sup>6)</sup>。

副作用発現頻度は、本剤5mg/kg維持群で47.1% (65/138例)及びプラセボ維持群で60.4% (87/144例)であった。主な副作用は、5mg/kg群で頭痛8.0% (11/138例)、疲労7.2% (10/138例)、悪心6.5% (9/138例)であった。

#### 〈関節リウマチ〉

#### 17.1.9 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート併用下 (6mg/週以上) で、プラセボ及び本剤3mg/kgを初回、2週後、6週後に反復投与した (二重盲検比較試験)。その結果、14週後のACR基準20%以上改善率は、プラセボ群23.4% (11/47例) に対して、本剤投与群61.2% (30/49例) であり、有意差が認められた ( $p<0.001$ )。

また、この二重盲検比較試験に参加した患者に対して、二重盲検比較試験の用量に関わらず引き続き3mg/kgを8週間隔で4回投与し、初回投与後54週まで評価した (長期投与試験)。その結果、最終投与8週後のACR基準20%以上改善率は53.3% (24/45例) であり、有効性の維持が認められた。副作用発現頻度 (随伴症状) は、本剤3mg/kg投与群で49.0% (24/49例) 及びプラセボ群で51.1% (24/47例) であった。主な副作用 (随伴症状) は、3mg/kg群で発熱12.2% (6/49例) であった。

#### 17.1.10 国内第Ⅲ相試験 (増量試験)

メトトレキサート併用下 (6mg/週以上) で本剤3mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き3mg/kg、6mg/kgあるいは10mg/kgを8週間隔で反復投与した。成績は以下のとおりであった。

- 増量による効果: 54週後のACR-N改善 (平均値±SD) は3mg/kg群 (99例)  $51.3\pm 32.1$ 、6mg/kg群 (104例)  $53.8\pm 34.4$ 、10mg/kg群 (104例)  $58.3\pm 31.3$ であり、10mg/kg群では3mg/kg群に対して有意差が認められた ( $p=0.024$ )。10週後にACR基準20%以上改善を満たさなかった患者の54週後のACR基準20%以上改善率は3mg/kg投与37.5% (9/24例)、6mg/kg投与61.5% (16/26例)、10mg/kg投与61.5% (16/26例) であった。
- 関節破壊の進展防止: 関節破壊進展を手及び足のX線スコア (Sharp Score) で評価した結果、本剤投与後の1年間のスコア変化は3mg/kg群0.00、6mg/kg群0.48、10mg/kg群0.00 (いずれも中央値) であった。副作用発現頻度は、86.1% (179/208例) であった。主な副作用は、DNA抗体陽性53.8% (112/208例) であった。

#### 17.1.11 海外第Ⅲ相試験 (ATTRACT試験)

メトトレキサート製剤に効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート併用下 (12.5mg/週以上) で、プラセボ及び本剤3mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で54週間反復投与した。成績は下記のとおりであった<sup>7)</sup>。

- 症状の軽減: 54週後のACR基準20%以上改善率は、プラセボ投与群 (MTX単独群) 17.0% (15/88例) に対し、本剤投与群では41.9% (36/86例) であり、有意差が認められた ( $p<0.001$ )。
- 関節破壊の進展防止: 投与前から54週までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア (Sharp Score) で評価した結果、プラセボ群が4.00 (中央値) 悪化したのに対して、本剤投与群は0.50 (中央値) であり、有意に関節破壊の進行が抑制された ( $p<0.001$ )。
- 身体機能障害の改善: 投与前から54週までの日常生活動作 (ADL) の改善をHAQスコア (活動制限と介護の必要性等を評価する指標) で評価した結果、プラセボ群0.1 (中央値) に対して本剤投与群0.3 (中央値) で有意差が認められた ( $p<0.001$ )。また、健康関連QOL (SF-36) の身体的健康サマリースコアの変化は、プラセボ群0.6 (中央値) に対して本剤投与群1.2 (中央値) であり、有意差が認められた ( $p=0.002$ )。

副作用発現頻度は、本剤投与群で62.5% (55/88例) 及びプラセボ群で44.2% (38/86例) であった。主な副作用は、本剤投与群で頭痛14.8% (13/88例) であった。

#### 〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

#### 17.1.12 国内第Ⅲ相試験

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者を対象とし、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に反復投与した。その結果、14週間あたりの眼発作回数 (平均値±SD) は、投与前 $10.17\pm 10.60$ 回から投与後 $0.66\pm 0.98$ 回となり、有意に減少した ( $p<0.001$ )。また、14週間あたりの眼発作回数は、投与前後において12例中11例で減少し、そのうち7例で消失した。

副作用発現頻度は、100% (12/12例) であった。主な副作用は、DNA抗体陽性58.3% (7/12例)、皮膚炎41.7% (5/12例) であった。

#### 〈乾癬〉

#### 17.1.13 国内第Ⅲ相試験

尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者 (局面型皮疹が体表面積の10%以上、かつPASI (Psoriasis Area and Severity Index) スコアが12以上) を対象とし、プラセボ及び本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与した (検証的試験)。その結果、10週後のPASIスコア75%改善率は、プラセボ群0.0% (0/19例) に対して、本剤投与群68.6% (24/35例) であり、有意差が認められた ( $p<0.001$ )。

尋常性乾癬患者 (局面型皮疹が体表面積の10%以上、かつPASIスコアが12以上)、関節症性乾癬患者 (腫脹関節数及び疼痛関節数が5以上、かつCRPが1.5mg/dL以上又は朝のこわばりが45分以上)、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とし、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週まで投与した (長期投与試験)。その結果、最終評価において、尋常性乾癬患者のPASIスコア75%改善率は54.1% (20/37例)、関節症性乾癬患者のACR基準20%改善率は83.3% (10/12例)、膿疱性乾癬患者と乾癬性紅皮症患者の全般改善度が「消失又は改善」の割合はそれぞれ57.1% (4/7例)、87.5% (7/8例) であった。

副作用発現頻度は、本剤投与群で85.7% (30/35例) 及びプラセボ群で36.8% (7/19例) であった。主な副作用は、本剤投与群でDNA抗体陽性68.6% (24/35例) であった。

#### 17.1.14 国内第Ⅲ相試験 (増量投与)

本剤5mg/kg 8週間隔投与では効果が維持できない乾癬患者51例 (尋常性乾癬患者31例、関節症性乾癬患者8例、膿疱性乾癬患者7例、乾癬性紅皮症患者5例) を対象とし、本剤10mg/kg 8週間隔で32週まで投与した。PASIスコアは本剤5mg/kg投与前のスコアを基準値とした。増量24週時点におけるPASIスコア75%改善率は尋常性乾癬患者では40.7% (11/27例)、関節症性乾癬患者では42.9% (3/7例)、膿疱性乾癬患者では33.3% (2/6例)、乾癬性紅皮症患者では40.0% (2/5例) であった。

副作用発現頻度は、74.5% (38/51例) であった。主な副作用は、二本鎖DNA抗体陽性49.0% (25/51例) であった。

#### 17.1.15 海外第Ⅲ相試験 (IMPACT2試験)

関節症性乾癬患者 (腫脹関節数及び疼痛関節数が5以上、かつCRPが1.5mg/dL以上又は朝のこわばりが45分以上) を対象とし、プラセボ及び本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週まで投与した。その結果、14週後のACR基準20%改善率はプラセボ群11.0% (11/100例) に対して、本剤投与群58.0% (58/100例) であり、有意差が認められた ( $p<0.001$ )。関節破壊進展を手及び足のX線スコア (Modified Sharp Score) で評価した結果、24週後のスコア変化 (平均値±標準偏差) はプラセボ群 $0.82\pm 2.62$  に対して、本剤投与群 $-0.70\pm 2.53$  であり、有意差が認められた ( $p<0.001$ )<sup>8), 9)</sup>。

副作用発現頻度は、本剤投与群で48.2% (92/191例) 及びプラセボ群で26.5% (26/98例) であった (22週まではプラセボ、24週以降は本剤を投与した症例を含む)。主な副作用は、本剤投与群で上気道感染11.0% (21/191例) であった。

#### 〈強直性脊椎炎〉

#### 17.1.16 国内第Ⅲ相試験

既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者を対象とし、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き6週間隔で投与した (非盲検下)。その結果、24週後、48週後のASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis) 基準20%以上改善率はそれぞれ97.0% (32/33例)、96.9% (31/32例) であった。

副作用発現頻度は、87.9% (29/33例) であった。主な副作用は、DNA抗体陽性48.5% (16/33例) であった。

#### 17.1.17 海外第Ⅲ相試験 (ASSERT試験)

既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者を対象とし、プラセボ及び本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き6週間隔で投与した。その結果、24週後のASAS基準20%以上改善率はプラセボ群19.2% (15/78例) に対し、本剤投与群では61.2% (123/201例) であり、有意差が認められた ( $p<0.001$ )<sup>10)</sup>。

副作用発現頻度は、本剤投与群で64.9% (131/202例) 及びプラセボ群で48.0% (36/75例) であった。主な副作用は、本剤投与群で頭痛7.9% (16/202例) であった。

## 〈潰瘍性大腸炎〉

### 17.1.18 国内第Ⅲ相試験

既存治療（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な潰瘍性大腸炎患者208例を対象とし、プラセボ及び本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で22週後まで投与し、30週後まで有効性を評価した。その結果、主要有効性評価項目である8週後のMayoスコア改善率は、プラセボ群35.6%（37/104例）に対し、本剤投与群54.8%（57/104例）であり、本剤は有意に高い改善率を示した（ $p=0.005$ ）。

副作用発現頻度は、本剤投与群で73.1%（76/104例）及びプラセボ群で59.6%（62/104例）であった。主な副作用は、本剤投与群でDNA抗体陽性51.9%（54/104例）であった。

### 17.1.19 国内小児試験

既存治療（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な小児の潰瘍性大腸炎患者21例を対象とし、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で22週後まで投与し、30週後まで有効性を評価した。その結果、CAIスコア寛解率は、投与2週で60.0%（12/20名）となり、投与6、8週共に80.0%（16/20名）と増加し、投与10～30週までの間では64.3～87.5%で推移した。PUCAIスコア寛解率は、投与2週で35.0%（7/20名）となり、投与6、8週共に40.0%（8/20名）と増加し、その後、投与10～30週までの間では28.6～42.9%で推移した。また、Mayoスコアの改善率及び寛解率は、投与30週でそれぞれ42.9%（3/7例）、14.3%（1/7例）であった。

副作用発現頻度は、71.4%（15/21例）であった。主な副作用は、二本鎖DNA抗体陽性57.1%（12/21例）であった。

### 17.1.20 海外第Ⅲ相試験（ACT1試験）

既存治療（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な潰瘍性大腸炎患者242例に対し、プラセボ及び本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週まで投与し、54週後まで有効性を評価した。その結果、主要有効性評価項目である8週後のMayoスコア改善率は、プラセボ群37.2%（45/121例）に対し、本剤投与群69.4%（84/121例）であり、本剤は有意に高い改善率を示した（ $p<0.001$ ）<sup>11)</sup>。

副作用発現頻度は、本剤投与群で48.8%（59/121例）及びプラセボ群で42.1%（51/121例）であった。主な副作用は、本剤投与群で頭痛9.9%（12/121例）であった。

## 〈腸管型パーチェット病、神経型パーチェット病、血管型パーチェット病〉

### 17.1.21 国内第Ⅲ相試験

既存治療で効果不十分な腸管型、神経型及び血管型パーチェット病患者を対象とし、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週まで投与した。その結果、腸管型パーチェット病患者での投与30週後の著効例の割合（内視鏡検査で潰瘍の治癒又は瘢痕化を確認でき、臨床症状が消失し、完全寛解となった患者の割合）は54.5%（6/11例）であった。神経型パーチェット病患者での投与30週後の著効例の割合（急性型：頭部MRI画像検査で高信号域の消失及び髄液中の細胞数及びIL-6濃度が投与前よりも低下し、神経症状が消失した患者の割合、慢性進行型：頭部MRI画像検査で脳幹部の更なる萎縮がなく、髄液中のIL-6濃度が投与前よりも低下し、神経症状の悪化がない患者の割合）は33.3%（1/3例）であった。血管型パーチェット病患者での投与30週後の著効例の割合（PET/CTなどの画像検査結果及び臨床症状が投与前と悪化せず、CRP及びESRが投与前と比較して低下した患者の割合）は100.0%（4/4例）であった。

副作用発現頻度は、66.7%（12/18例）であった。主な副作用は、二本鎖DNA抗体陽性44.4%（8/18例）であった。

### 17.1.22 国内第Ⅲ相試験（増量投与）

本剤5mg/kg 8週間隔で効果が維持できない腸管型パーチェット病患者3例において、本剤10mg/kg 8週間隔で投与したとき、臨床症状や炎症マーカー等の改善傾向が認められた。

なお、3例に副作用は認められなかった。

## 〈川崎病の急性期〉

### 17.1.23 国内第Ⅲ相試験

初回の免疫グロブリン療法で効果不十分な川崎病患者31例に対し、ポリエチレングリコール処理免疫グロブリン（VGIH）2g/kg及び本剤5mg/kgを単回投与し、有効性を評価した。主要有効性評価項目である治験薬投与開始48時間以内の解熱率の点推定値（95%信頼区間）は、本剤投与群76.7%（56.6～96.7%）、VGIH群37.0%（11.9～62.1%）であった。また、冠動脈病変発現率はVGIH群20.0%（3/15例）に対し、本剤投与群6.3%（1/16例）であった。

副作用発現頻度は、本剤投与群で68.8%（11/16例）及びVGIH投与群で66.7%（10/15例）であった。主な副作用は、本剤投与群で二本鎖DNA抗体陽性68.8%（11/16例）であった。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

インフリキシマブはクローン病や関節リウマチの病態形成に密接に関与しているTNF $\alpha$ の作用を阻害する。その機序は可溶性TNF $\alpha$ の生物活性を中和するとともに、膜結合型TNF $\alpha$ 発現細胞をCDC（補体依存性細胞傷害）あるいはADCC（抗体依存性細胞媒介型細胞傷害）により傷害すること、ならびに受容体に結合したTNF $\alpha$ を解離させることによりTNF $\alpha$ の作用を阻害すると考えられている。

### 18.2 可溶性TNF $\alpha$ 結合作用

可溶性TNF $\alpha$ への結合定数は $1.04 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$ であった<sup>12)</sup>（in vitro）。

### 18.3 IL-6産生抑制作用

TNF $\alpha$ 刺激による線維芽細胞からのIL-6産生を抑制した<sup>13)</sup>（in vitro）。

### 18.4 膜結合型TNF $\alpha$ 発現細胞に対する傷害作用

ヒトIgG<sub>1</sub>のFc領域を有することから、CDC及びADCCにより膜結合型TNF $\alpha$ を発現するTNF $\alpha$ 産生細胞を傷害した<sup>12)</sup>（in vitro）。

### 18.5 受容体結合TNF $\alpha$ 解離作用

TNF $\alpha$ 受容体に結合したTNF $\alpha$ とも結合し、TNF $\alpha$ を受容体から解離させ、接着分子（ICAM-1、VCAM-1）の発現を抑制した（in vitro）。

### 18.6 TNF $\alpha$ 生物活性に対する中和作用

ヒトTNF $\alpha$ トランスジェニックマウスの死亡率軽減作用が認められた<sup>13)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：インフリキシマブ（遺伝子組換え）[infliximab (genetical recombination)]

分子量：約149,000

本質：ヒトIgG<sub>1</sub>定常領域及びTNF $\alpha$ 特異的なマウス可変領域を有するモノクローナル抗体で、1,328個のアミノ酸残基からなる糖蛋白質。

## 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22. 包装

100mg [バイアル（20mL容器）]

## 23. 主要文献

- 1) Westhovens R, et al.:Arthritis Rheum. 2006;54 (4) :1075-1086
- 2) Asakura H, et al.:J Gastroenterol Hepatol. 2001;16 (7) :763-769
- 3) Targan SR, et al.:N Engl J Med. 1997;337 (15) :1029-1035
- 4) Hanauer SB, et al.:Lancet. 2002;359:1541-1549
- 5) Present DH, et al.:N Engl J Med. 1999;340 (18) :1398-1405
- 6) Sands BE, et al.:N Engl J Med. 2004;350 (9) :876-885
- 7) Lipsky PE, et al.:N Engl J Med. 2000;343 (22) :1594-1602
- 8) Antoni C, et al.:Ann Rheum Dis. 2005;64 (8) :1150-1157
- 9) van der Heijde D, et al.:Arthritis Rheum. 2007;56 (8) :2698-2707
- 10) van der Heijde D, et al.:Arthritis Rheum. 2005;52 (2) :582-591
- 11) Rutgers P, et al.:N Engl J Med. 2005;353 (23) :2462-2476
- 12) Scallon BJ, et al.:Cytokine. 1995;7 (3) :251-259
- 13) Siegel SA, et al.:Cytokine. 1995;7 (1) :15-25

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター  
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10  
電話 0120-753-280

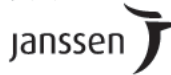
## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元



田辺三菱製薬株式会社  
大阪市中央区道修町3-2-10

### 26.2 製造元



Janssen Biotech, Inc.  
ペンシルバニア州（アメリカ）

ヒト型抗ヒトIL-12/23p40モノクローナル抗体製剤

ウステキヌマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品  
劇薬  
処方箋医薬品\*

# ステララ® 点滴静注 130mg

Stelara® Intravenous Infusion

※注意-医師等の処方箋により使用すること

|      |                  |
|------|------------------|
| 承認番号 | 22900AMX00514000 |
| 販売開始 | 2017年5月          |

## 1. 警告

1.1 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であるため、感染のリスクを増大させる可能性がある。また、結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[2.1、8.1-8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.2、11.1.3、15.1.5参照]

### 1.2 重篤な感染症

ウイルス、細菌及び真菌による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[2.1、8.1、9.1.1、11.1.2参照]

1.3 結核等の感染症について診療経験を有する内科等の医師と十分な連携をとり使用すること。[2.2、8.2、9.1.2、11.1.3参照]

\* 1.4 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分勘案すること。[5.1、5.2参照]

\* 1.5 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 重篤な感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.1、1.2、8.1、11.1.2参照]

2.2 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.3、8.2、11.1.3参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

|      |  |
|------|--|
| 販売名  | ステララ点滴静注130mg  |
| 有効成分 | (1バイアル26mL中)<br>ウステキヌマブ(遺伝子組換え)130mg含有   |
| 添加剤  | 精製白糖2210mg、L-ヒスチジン20mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物27mg、ポリソルベート80 10.4mg、L-メチオニン10.4mg、エデト酸ナトリウム水和物0.52mg |

本剤はマウスミエローマ(Sp2/0)細胞株を用いて製造される。

### 3.2 製剤の性状

|      |                |
|------|----------------|
| 色・性状 | 無色～淡黄色の澄明な液    |
| pH   | 5.7~6.3        |
| 浸透圧比 | 約1(生理食塩液に対する比) |

## \*4. 効能又は効果

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

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

## \*5. 効能又は効果に関連する注意

(クローン病)

5.1 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法(5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等)等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.4参照]

(潰瘍性大腸炎)

5.2 過去の治療において、他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン等)等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.4参照]

## 6. 用法及び用量

通常、成人にはウステキヌマブ(遺伝子組換え)として、導入療法の初回に、以下に示す用量を単回点滴静注する。

| 患者体重           | 投与量   |
|----------------|-------|
| 55kg以下         | 260mg |
| 55kgを超える85kg以下 | 390mg |
| 85kgを超える       | 520mg |

## 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 維持療法については、本剤初回投与の8週後、ウステキヌマブ(遺伝子組換え)皮下投与用製剤の投与を行う。維持療法における用法・用量は、ウステキヌマブ(遺伝子組換え)皮下投与用製剤の添付文書を参照すること。

7.2 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

## 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため、本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに主治医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、1.2、2.1、9.1.1、11.1.2参照]

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。

また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状(持続する咳、体重減少、発熱等)が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。[1.1、1.3、2.2、9.1.2、11.1.3参照]

8.3 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、悪性腫瘍発現の可能性があり、臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、9.1.3、15.1.5参照]

8.4 生ワクチン接種に起因する感染症発現の可能性を否定できないので、本剤による治療中は、生ワクチンを接種しないこと。

8.5 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

8.6 本剤投与中又は投与当日にInfusion Reaction(発熱、悪寒、嘔吐、頭痛、発疹等)が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置(抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬の投与等)を行うこと。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 感染症(重篤な感染症を除く)の患者、感染症が疑われる又は再発性感染症の既往歴のある患者

感染症を悪化又は顕在化させるおそれがある。[1.1、1.2、8.1、11.1.2参照]

#### 9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.3、8.2、11.1.3参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合又は結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。下記のいずれかの患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。[1.1、1.3、8.2、11.1.3参照]

・胸部画像検査で陈旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者

・結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者

・インターフェロン- $\gamma$ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者

・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

#### 9.1.3 悪性腫瘍の既往歴のある患者、悪性腫瘍を発現し、本剤投与継続を考慮している患者

悪性腫瘍の既往歴のある患者を対象とする試験は実施されていない。[1.1、8.3参照]

#### 9.1.4 アレルゲン免疫療法を受けた患者

アレルゲン免疫療法を受けた患者における本剤の使用については評価されていないが、本剤はアレルゲン免疫療法に影響を与える可能性がある。特にアナフィラキシーに対するアレルゲン免疫療法を受けている又は過去に受けたことのある患者については注意すること。

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はカンタイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験(サル)で乳汁中へ移行することが報告されている。

### 9.7 小児等

小児等の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

### 9.8 高齢者

感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能が低下している。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 アナフィラキシー(頻度不明)

発疹、蕁麻疹、血管浮腫等があらわれることがある。

#### 11.1.2 重篤な感染症(1%未満)

ウイルス、細菌あるいは真菌による重篤な感染症(蜂巣炎、憩室炎、骨髄炎、胃腸炎、肺炎及び尿路感染等)があらわれることがある。重篤な感染症が発現した場合には、感染が回復するまで本剤の投与をしないこと。[1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1参照]

#### 11.1.3 結核(頻度不明)

結核が発現又は再活性化する可能性がある。[1.1、1.3、2.2、8.2、9.1.2参照]

#### 11.1.4 間質性肺炎(頻度不明)

咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

## \*11.2 その他の副作用

|              | 1%以上 | 1%未満                    | 頻度不明         |
|--------------|------|-------------------------|--------------|
| * 感染症及び寄生虫症  | 鼻咽頭炎 | 上気道感染、外陰腔真菌感染、帯状疱疹、副鼻腔炎 | 歯肉炎          |
| 精神障害         |      |                         | うつ病          |
| 神経系障害        | 頭痛   | 浮動性めまい                  |              |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 |      | 咽喉頭疼痛、鼻閉                | 好酸球性肺炎       |
| 胃腸障害         | 悪心   | 嘔吐、下痢                   |              |
| 皮膚及び皮下組織障害   | そう痒症 | 発疹、蕁麻疹、ざ瘡               | 膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 |
| 筋骨格系及び結合組織障害 |      | 関節痛、筋痛、背部痛              |              |
| 全身障害及び投与局所様態 | 疲労   | 無力症、注射部位反応              |              |

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 患者の体重に基づき投与量及び必要な本剤のバイアルの数を算出する。

14.1.2 日局生理食塩液の250mL点滴バッグから、追加する本剤と同量分を抜き取る。

14.1.3 必要なバイアルごとに本剤26mLを250mL点滴バッグに加え、穏やかに混合する。総液量は250mLとする。

### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与前に本剤の希釈液を目視で確認すること。不透明粒子や変色又は異物が認められた場合は使用しないこと。

14.2.2 本剤の希釈液を1時間以上かけて投与すること。

14.2.3 調製後は8時間以内に投与完了すること。

14.2.4 本剤は無菌・パイロジェンフリーで蛋白結合性の低いインラインフィルター(ポアサイズ0.2 $\mu$ m)を用いて投与すること。

14.2.5 他の薬剤と同じ静注ラインで同時注入はしないこと。

14.2.6 本剤のバイアルは1回使い切りである。未使用残液については適切に廃棄すること。

## 15. その他の注意

### \*15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 尋常性乾癬(関節症性乾癬を合併した患者を含む)を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の国内臨床試験は、72週間までの期間で実施されている。また、尋常性乾癬を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の海外臨床試験は、5年間までの期間で実施されており、関節症性乾癬を対象とした海外臨床試験は24ヵ月までの期間で実施されている。また、クローン病及び潰瘍性大腸炎では、それぞれ国際共同臨床試験(本剤単回投与後にウステキヌマブ皮下投与用製剤を反復投与)は、52週間までの期間で実施されている。これらの期間を超えたウステキヌマブ皮下投与用製剤の長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.2 尋常性乾癬(関節症性乾癬を合併した患者を含む)を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の国内臨床試験において、153例中10例(6.5%)が72週目までに抗ウステキヌマブ抗体陽性となり、尋常性乾癬及び関節症性乾癬を対象とした海外臨床試験においても、ウステキヌマブ皮下投与用製剤投与により5.2~12.4%の患者が抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった患者では効果が減弱化する傾向がみられた。また、約1年間の本剤及びウステキヌマブ皮下投与用製剤の投与により、クローン病を対象とした国際共同試験において2.9%、潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同試験において4.6%の患者がそれぞれ抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった患者では効果が減弱化する可能性がある。

15.1.3 尋常性乾癬を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の海外臨床試験において、糖尿病を合併する患者では皮下投与後の血清中ウステキヌマブのトラフ濃度が低く、効果が低い傾向がみられた。

15.1.4 本剤との関連性は明らかではないが、海外において可逆性後白質脳症候群(RPLS)の症例が報告されている。

15.1.5 海外の尋常性乾癬、関節症性乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験(第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験)において、プラセボ対照期間の非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、ウステキヌマブ投与群が0.11/100人年(1例/929人年)、プラセボ投与群が0.23/100人年(1例/434人年)であった。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、ウステキヌマブ投与群が0.43/100人年(4例/929人年)、プラセボ投与群が0.46/100人年(2例/433人年)であった。また、対照及び非対照期間において、6709名(11561人年)にウステキヌマブが投与された。その追跡調査中央値は1.0年で、尋常性乾癬を対象とした臨床試験では3.3年、関節症性乾癬を対象とした臨床試験では1.0年、クローン病を対象とした臨床試験では0.6年、潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験では1.0年であった。非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、0.54/100人年(62例/11561人年)で、主なものは前立腺癌、結腸直腸癌、黒色腫、乳癌であった。ウステキヌマブ投与群で報告された悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった(標準化発生比:0.93[95%信頼区間:0.71、1.20]年齢、性別、人種により補正)。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は0.49/100人年(56例/11545人年)であった。皮膚基底細胞癌と皮膚有棘細胞癌の発現比率は3:1であり一般人口で予測される発現頻度と同様であった。[1.1、8.3参照]

## 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 げっ歯類のIL-12及びIL-23に対して中和活性を示さないため、がん原性試験は実施されていない。げっ歯類のモデルにおいて、IL-12/IL-23p40の阻害により、悪性腫瘍の増大が報告されている<sup>1)</sup>。また、IL-12及びIL-23の両方の遺伝子を欠損させたマウスでは、紫外線による皮膚癌の発生時期が早まり、発生頻度も増加することが報告されている<sup>2)</sup>。

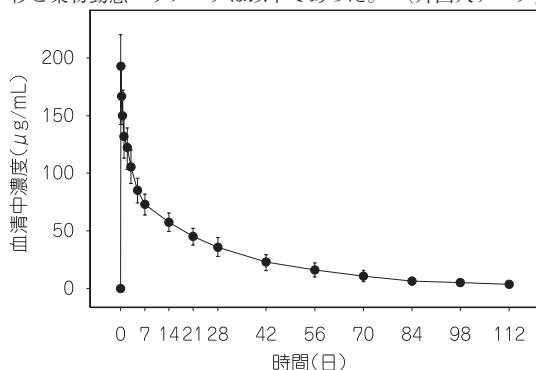
## 16. 薬物動態

### \* 16.1 血中濃度

#### (効能共通)

##### 16.1.1 単回投与

健康成人に本剤6mg/kg\*を単回静脈内投与したときの血中濃度推移と薬物動態パラメータは以下であった。<sup>3)</sup>(外国人データ)



外国人健康成人に本剤を単回静脈内投与したときの血清中ウステキヌマブ濃度推移(平均値±標準偏差、69例)

薬物動態パラメータ(外国人データ)

|                                 |                                  |
|---------------------------------|----------------------------------|
| AUC <sub>∞</sub><br>(μg·day/mL) | 3132.4 <sup>(b)</sup><br>(690.2) |
| t <sub>1/2</sub><br>(day)       | 24.7 <sup>(b)</sup><br>(6.2)     |

平均値(標準偏差)、69例(注)68例

\*本剤の体重別用量群(承認用量): 体重55kg以下=本剤260mg、体重55kg超85kg以下=本剤390mg、体重85kg超=本剤520mg

#### (クローン病)

##### 16.1.2 単回投与(国際共同臨床試験)

日本人及び外国人のクローン病患者に、用法・用量に従って本剤を単回静脈内投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は投与1時間後に113(23.7) μg/mL(n=28)及び126(34.1) μg/mL(n=412)、8週後に4.04(2.92) μg/mL(n=15)及び7.09(4.57) μg/mL(n=292)を示した。<sup>4)</sup>[平均値(標準偏差)]

#### (潰瘍性大腸炎)

##### 16.1.3 単回投与(国際共同臨床試験)

日本人及び外国人の潰瘍性大腸炎患者に、用法・用量に従って本剤を単回静脈内投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は投与1時間後に129(27.4) μg/mL(n=39)及び126(33.3) μg/mL(n=273)、8週後に7.40(4.04) μg/mL(n=36)及び9.14(5.50) μg/mL(n=224)を示した。<sup>5)</sup>[平均値(標準偏差)]

## 16.4 代謝

ウステキヌマブは、ヒトIgG1由来の抗体であることから、他の免疫グロブリン<sup>6)</sup>と同様に代謝されると推察される。

## \* 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### (クローン病)

##### 17.1.1 第Ⅲ相国際共同臨床試験(CRD3001試験)

中等症から重症の活動期のクローン病患者(日本人症例56例を含む)を対象とし、プラセボ、本剤130mg又は体重別用量(6mg/kg)<sup>a)</sup>を0週目に単回静脈内投与した導入試験を実施した。抗TNF薬で効果不十分又は忍容性がなかった患者を対象とした。6週目にclinical response<sup>(b1)</sup>が得られた被験者の割合は、プラセボ群の21.5%に対して、本剤130mg群で34.3%、本剤体重別用量(6mg/kg)<sup>a)</sup>群で33.3%であった。<sup>7)</sup>

注1) Crohn's Disease Activity Index(CDAI)スコアのベースラインからの100ポイント以上の減少(ベースラインのCDAIスコアが220ポイント以上248ポイント以下の被験者については、CDAIスコアが150ポイント未満を達成していた場合、clinical responseが得られたとみなした)

| 投与量                         | プラセボ               | 130mg <sup>b)</sup>              | 体重別用量(6mg/kg) <sup>a)</sup>      |
|-----------------------------|--------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Clinical response rate(6週目) | 21.5%<br>(53/247例) | 34.3% <sup>c)</sup><br>(84/245例) | 33.3% <sup>c)</sup><br>(83/249例) |

a) 本剤の体重別用量群(承認用量): 体重55kg以下=本剤260mg、体重55kg超85kg以下=本剤390mg、体重85kg超=本剤520mg

b) 国内未承認用量

c) p<0.01、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelカイ二乗検定

本剤130mg群の副作用発現頻度は、26.0%(64例/246例)であった。主要な副作用は、頭痛7例(2.8%)、関節痛5例(2.0%)、鼻咽頭炎4例(1.6%)、発疹4例(1.6%)、上気道感染3例(1.2%)、そう痒症3例(1.2%)、筋痛3例(1.2%)であった。本剤体重別用量(6mg/kg)群の副作用発現頻度は、28.1%(70例/249例)であった。主要な副作用は、頭痛9例(3.6%)、嘔吐6例(2.4%)、悪心5例(2.0%)、疲労5例(2.0%)、上気道感染4例(1.2%)であった。

##### 17.1.2 第Ⅲ相国際共同臨床試験(CRD3002試験)

中等症から重症の活動期のクローン病患者(日本人症例26例を含む)を対象とし、プラセボ、本剤130mg又は体重別用量(6mg/kg)<sup>a)</sup>を0週目に単回静脈内投与した導入試験を実施した。既存治療(コルチコステロイド又は免疫調節剤)で効果不十分であり、かつ抗TNF薬による治療歴がないか又は抗TNF薬治療歴を有するものの効果不十分又は忍容性がなかったことが示されていない患者を対象とした。6週目にclinical response<sup>(b1)</sup>が得られた被験者の割合は、プラセボ群の28.7%に対して、本剤130mg群で51.7%、本剤体重別用量(6mg/kg)<sup>a)</sup>群で55.5%であった。<sup>8)</sup>

注1) Crohn's Disease Activity Index(CDAI)スコアのベースラインからの100ポイント以上の減少(ベースラインのCDAIスコアが220ポイント以上248ポイント以下の被験者については、CDAIスコアが150ポイント未満を達成していた場合、clinical responseが得られたとみなした)

| 投与量                         | プラセボ               | 130mg <sup>b)</sup>               | 体重別用量(6mg/kg) <sup>a)</sup>       |
|-----------------------------|--------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Clinical response rate(6週目) | 28.7%<br>(60/209例) | 51.7% <sup>c)</sup><br>(108/209例) | 55.5% <sup>c)</sup><br>(116/209例) |

a) 本剤の体重別用量群(承認用量): 体重55kg以下=本剤260mg、体重55kg超85kg以下=本剤390mg、体重85kg超=本剤520mg

b) 国内未承認用量

c) p<0.001、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelカイ二乗検定

本剤130mg群の副作用発現頻度は、13.2%(28例/212例)であった。主要な副作用は、頭痛7例(3.3%)、悪心3例(1.4%)、無力症3例(1.4%)、上気道感染2例(0.9%)であった。本剤体重別用量(6mg/kg)群の副作用発現頻度は、12.1%(25例/207例)であった。主要な副作用は、頭痛6例(2.9%)、上気道感染3例(1.4%)、悪心3例(1.4%)、鼻咽頭炎2例(1.0%)、嘔吐2例(1.0%)、疲労2例(1.0%)であった。

#### (潰瘍性大腸炎)

##### 17.1.3 第Ⅲ相国際共同臨床試験(UCO3001試験)

中等症から重症の活動期の潰瘍性大腸炎患者(日本人症例107例を含む)を対象とし、プラセボ、本剤130mg又は体重別用量(6mg/kg)<sup>b)</sup>を0週目に単回静脈内投与した導入試験を実施した。生物学的製剤(抗TNF薬又はベドリスズマブ)又は既存治療(コルチコステロイド又は免疫調節剤)で効果不十分又は忍容性がなかった患者を対象とした。8週目にclinical remission<sup>(b1)</sup>が得られた被験者の割合は、プラセボ群の5.3%に対して、本剤130mg群で15.6%、本剤体重別用量(6mg/kg)<sup>b)</sup>群で15.5%であった。<sup>5)</sup>

注1) Mayoスコアが2以下、かついずれのサブスコアも1を超えていない場合

| 投与量                         | プラセボ              | 130mg <sup>c)</sup>              | 体重別用量<br>(6mg/kg) <sup>b)</sup>  |
|-----------------------------|-------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Clinical remission<br>(8週目) | 5.3%<br>(17/319例) | 15.6% <sup>a)</sup><br>(50/320例) | 15.5% <sup>a)</sup><br>(50/322例) |

- a) : p<0.001、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelカイ二乗検定  
b) : 本剤の体重別用量群(承認用量) : 体重55kg以下=本剤260mg、体重55kg超85kg以下=本剤390mg、体重85kg超=本剤520mg  
c) : 国内未承認用量

本剤130mg群の副作用発現頻度は、11.2%(36例/321例)であった。主要な副作用は、頭痛7例(2.2%)、そう痒症5例(1.6%)、疲労3例(0.9%)、悪心3例(0.9%)、浮動性めまい2例(0.6%)、無力症2例(0.6%)であった。

本剤体重別用量(6mg/kg)群の副作用発現頻度は、14.1%(45例/320例)であった。主要な副作用は、上気道感染5例(1.6%)、疲労4例(1.3%)、そう痒症3例(0.9%)、頭痛3例(0.9%)、発疹3例(0.9%)、ざ瘡3例(0.9%)であった。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

*In vitro*試験において、本剤はヒトインターロイキン(IL)-12及びIL-23を構成するp40たんぱくサブユニットに特異的かつ高い親和性で結合し<sup>9)</sup>、IL-12及びIL-23受容体複合体への結合を阻害した<sup>10)</sup>。

### 18.2 薬理作用

*In vitro*試験において、IL-12及びIL-23によって活性化されるヘルパーT細胞及びナチュラルキラー細胞などの免疫担当細胞の細胞内シグナル伝達並びにIFN- $\gamma$ 、IL-17A、IL-17F及びIL-22の分泌を抑制した<sup>11)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ウステキヌマブ(遺伝子組換え)

[Ustekinumab (Genetical Recombination)]

分子式：H鎖 C<sub>2207</sub>H<sub>3410</sub>N<sub>582</sub>O<sub>671</sub>S<sub>17</sub>

L鎖 C<sub>1034</sub>H<sub>1596</sub>N<sub>274</sub>O<sub>337</sub>S<sub>6</sub>

分子量：148,079～149,690

本質：ウステキヌマブは、ヒトインターロイキン-12及びインターロイキン-23のp40サブユニットに対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。

ウステキヌマブは、マウスミエロマ(Sp2/0)細胞により産生される。

ウステキヌマブは、449個のアミノ酸残基からなるH鎖( $\gamma$ 1鎖)2分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖( $\kappa$ 鎖)2分子で構成される糖タンパク質(分子量：148,079～149,690)である。

## 20. 取扱い上の注意

- 20.1 激しく振盪しないこと。  
20.2 本剤は遮光保存する必要があるため、使用直前に外箱から取り出すこと。  
20.3 凍結しないこと。

## 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22. 包装

26mL [1バイアル]

## \*23. 主要文献

- Langowski JL, et al. : Nature. 2006; 442: 461-456
- Maeda A, et al. : Cancer Res. 2006; 66: 2962-2969
- 社内資料：健康成人におけるウステキヌマブ製剤の薬物動態比較試験(2017年3月30日承認、CTD2.7.1.2)
- 社内資料：クローン病に対する国際共同臨床試験の薬物濃度データの併合結果(2017年3月30日承認)
- 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験成績(UCO3001 寛解導入試験)(2020年3月25日承認、CTD2.7.6.1)
- Tabrizi MA, et al. : Drug Discov Today. 2006; 11: 81-88
- 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験成績(CRD3001)(2017年3月30日承認、CTD2.7.6.2)
- 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験成績(CRD3002)(2017年3月30日承認、CTD2.7.6.3)
- Luo J, et al. : J Mol Biol. 2010; 402: 797-812
- 社内資料：ウステキヌマブのヒトIL-12及びIL-23中和作用機序(2017年3月30日承認、CTD2.6.2.1)
- 社内資料：ウステキヌマブのヒトIL-12及びIL-23中和作用の機能的効果(2017年3月30日承認、CTD2.6.2.1)

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター  
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2  
フリーダイヤル 0120-183-275  
www.janssenpro.jp

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター  
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10  
フリーダイヤル 0120-753-280  
受付時間 9:00～17:30(土・日・祝日及び会社休日を除く)

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

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

### 26.2 販売元

田辺三菱製薬株式会社  
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10

製造販売元

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

janssen



販売元

田辺三菱製薬株式会社  
大阪市中央区道修町3-2-10

JP5030771N

## ヒト型抗ヒトIL-12/23p40モノクローナル抗体製剤

生物由来製品  
劇薬  
処方箋医薬品\*

ウステキヌマブ(遺伝子組換え)製剤

## ステララ®皮下注45mg シリンジ

Stelara® Subcutaneous Injection

\*注意-医師等の処方箋により使用すること

|      |                  |
|------|------------------|
| 承認番号 | 22300AMX00422000 |
| 販売開始 | 2011年3月          |

## 1. 警告

1.1 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であるため、感染のリスクを増大させる可能性がある。また、結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[2.1、8.1-8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.2、11.1.3、15.1.6参照]

## 1.2 重篤な感染症

ウイルス、細菌及び真菌による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[2.1、8.1、9.1.1、11.1.2参照]

1.3 結核等の感染症について診察経験を有する内科等の医師と十分な連携をとり使用すること。[2.2、8.2、9.1.2、11.1.3参照]

\* 1.4 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適応を十分勘案すること。[5.1、5.2、5.3参照]

\* 1.5 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 重篤な感染症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕[1.1、1.2、8.1、11.1.2参照]

2.2 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕[1.3、8.2、11.1.3参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

|      |  |
|------|--|
| 販売名  | ステララ皮下注45mgシリンジ                        |
| 有効成分 | (1シリンジ0.5mL中)<br>ウステキヌマブ(遺伝子組換え)45mg含有 |
| 添加剤  | 精製白糖38mg、L-ヒスチジン0.5mg、ポリソルベート80 0.02mg |

本剤はマウスミエローマ(Sp2/0)細胞株を用いて製造される。

## 3.2 製剤の性状

|      |                      |
|------|----------------------|
| 色・性状 | 無色～淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液 |
| pH   | 5.7～6.3              |
| 浸透圧比 | 約1(生理食塩液に対する比)       |

## \*4. 効能又は効果

- 既存治療で効果不十分な下記疾患  
尋常性乾癬、関節症性乾癬
- 中等症から重症の活動期クローン病の維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)
- 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)

## \*5. 効能又は効果に関連する注意

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

5.1 以下のいずれかを満たす尋常性乾癬又は関節症性乾癬患者に投与すること。[1.4参照]

- ・紫外線療法を含む既存の全身療法(生物製剤を除く)で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者。
- ・難治性の皮疹又は関節症状を有する患者。

〈クローン病〉

5.2 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法(5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等)等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.4参照]

〈潰瘍性大腸炎〉

5.3 過去の治療において、他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン等)等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.4参照]

## \*6. 用法及び用量

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

通常、成人にはウステキヌマブ(遺伝子組換え)として1回45mgを皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間隔で投与する。

ただし、効果不十分な場合には1回90mgを投与することができる。

〈クローン病/潰瘍性大腸炎〉

ウステキヌマブ(遺伝子組換え)の点滴静注製剤を投与8週後に、通常、成人にはウステキヌマブ(遺伝子組換え)として90mgを皮下投与し、以降は12週間隔で90mgを皮下投与する。なお、効果が減弱した場合には、投与間隔を8週間に短縮できる。

## \*7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

7.2 本剤による治療反応が得られない場合、投与開始から28週以内には増量を含めて治療計画を再考すること。また、増量を行っても十分な治療反応が得られない場合、本剤の投与継続を慎重に再考すること。

〈クローン病/潰瘍性大腸炎〉

7.3 ウステキヌマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤による導入療法の初回投与8週後に、本剤の皮下投与を開始すること。(導入療法における用法・用量は、ウステキヌマブ(遺伝子組換え)の点滴静注製剤の添付文書を参照すること。)

7.4 本剤の8週間隔への投与間隔短縮は、本剤の皮下投与中に効果が減弱した患者に対し、本剤の皮下投与開始から8週以降に行うことができる。本剤の投与間隔を短縮しても16週以内に治療効果が得られない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。

7.5 本剤の皮下投与開始後、本剤の2回目の皮下投与までに治療反応がない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。

## 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため、本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに主治医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、1.2、2.1、9.1.1、11.1.2参照]

- 8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン- $\gamma$ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。  
また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。[1.1、1.3、2.2、9.1.2、11.1.3参照]
- 8.3 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、悪性腫瘍発現の可能性があり、臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、9.1.3、15.1.6参照]
- 8.4 生ワクチン接種に起因する感染症発現の可能性を否定できないので、本剤による治療中は、生ワクチンを接種しないこと。
- 8.5 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意
- 9.1 合併症・既往歴のある患者
- 9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者、感染症が疑われる又は再発性感染症の既往歴のある患者  
感染症を悪化又は顕在化させるおそれがある。[1.1、1.2、8.1、11.1.2参照]
- 9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者  
(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.3、8.2、11.1.3参照]  
(2) 結核の既往歴を有する場合又は結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。下記のいずれかの患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。[1.1、1.3、8.2、11.1.3参照]  
・胸部画像検査で陈旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者  
・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者  
・インターフェロン- $\gamma$ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者  
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者
- 9.1.3 悪性腫瘍の既往歴のある患者、悪性腫瘍を発現し、本剤投与継続を考慮している患者  
悪性腫瘍の既往歴のある患者を対象とする試験は実施されていない。[1.1、8.3参照]
- 9.1.4 アレルゲン免疫療法を受けた患者  
アレルゲン免疫療法を受けた患者における本剤の使用については評価されていないが、本剤はアレルゲン免疫療法に影響を与える可能性がある。特にアナフィラキシーに対するアレルゲン免疫療法を受けている又は過去に受けたことのある患者については注意すること。
- 9.1.5 ラテックス過敏症の既往歴又は可能性のある患者  
アレルギー反応を起こすことがあるので注意すること。注射針部分のカバーは、乾燥天然ゴム（ラテックス類縁物質）を含む。
- 9.5 妊婦  
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。
- 9.6 授乳婦  
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験（サル）で乳汁中へ移行することが報告されている。
- 9.7 小児等  
小児等の患者を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者  
感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能が低下している。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

発疹、蕁麻疹、血管浮腫等があらわれることがある。

#### 11.1.2 重篤な感染症（1～5%未満）

ウイルス、細菌あるいは真菌による重篤な感染症（蜂巣炎、憩室炎、骨髄炎、胃腸炎、肺炎及び尿路感染等）があらわれることがある。重篤な感染症が発現した場合には、感染が回復するまで本剤の投与をしないこと。[1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1参照]

#### 11.1.3 結核（頻度不明）

結核が発現又は再活性化する可能性がある。[1.1、1.3、2.2、8.2、9.1.2参照]

#### 11.1.4 間質性肺炎（頻度不明）

咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

### \* 11.2 その他の副作用

|              | 5%以上 | 1～5%未満    | 1%未満                  | 頻度不明         |
|--------------|------|-----------|-----------------------|--------------|
| * 感染症及び寄生虫症  | 鼻咽頭炎 | 上気道感染     | 外陰腔真菌感染、副鼻腔炎、带状疱疹、歯肉炎 |              |
| 精神障害         |      |           | うつ病                   |              |
| 神経系障害        |      | 頭痛、浮動性めまい |                       |              |
| 呼吸器、胸部及び縦隔障害 |      | 咽喉頭疼痛     | 鼻閉                    | 好酸球性肺炎       |
| 胃腸障害         |      | 悪心、嘔吐     | 下痢                    |              |
| 皮膚及び皮下組織障害   |      | 発疹、そう痒症   | ざ瘡、蕁麻疹                | 膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 |
| 筋骨格系及び結合組織障害 |      | 関節痛       | 筋痛、背部痛                |              |
| 全身障害及び投与局所様態 |      | 注射部位反応、疲労 | 無力症                   |              |

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくことが望ましい。

### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常がある部位、乾癬の部位には注射しないこと。

14.2.2 投与部位は、上腕部、腹部、大腿部又は臀部が望ましい。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

## 15. その他の注意

### \* 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 尋常性乾癬（関節症性乾癬を合併した患者を含む）を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の国内臨床試験は、72週間までの期間で実施されている。また、尋常性乾癬を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の海外臨床試験は、5年間までの期間で実施されており、関節症性乾癬を対象とした海外臨床試験は24ヵ月までの期間で実施されている。また、クローン病及び潰瘍性大腸炎では、それぞれを対象とした本剤の国際共同臨床試験（ウステキヌマブ静注用製剤を単回投与後に本剤を反復投与）は、52週間までの期間で実施されている。これらの期間を超えたウステキヌマブ製剤の長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.2 尋常性乾癬（関節症性乾癬を合併した患者を含む）を対象とした国内臨床試験において、本剤投与により153例中10例（6.5%）が72週目までに抗ウステキヌマブ抗体

陽性となり、尋常性乾癬及び関節症性乾癬を対象とした海外臨床試験においても、本剤投与により5.2～12.4%の患者が抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった患者では効果が減弱化する傾向がみられた。また、約1年間の本剤及びウステキヌマブ点滴静注製剤の投与により、クローン病を対象とした国際共同試験において2.9%、潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同試験において4.6%の患者がそれぞれ抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった患者では効果が減弱化する可能性がある。

- 15.1.3 尋常性乾癬を対象とした海外臨床試験において、糖尿病を合併する患者では皮下投与後の血清中ウステキヌマブのトラフ濃度が低く、効果が低い傾向がみられた。
- 15.1.4 尋常性乾癬に対し免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。
- 15.1.5 本剤との関連性は明らかではないが、海外において可逆性後白質脳症候群 (RPLS) の症例が報告されている。
- 15.1.6 海外の尋常性乾癬、関節症性乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験 (第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験) において、プラセボ対照期間の非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、本剤投与群が0.11/100人年 (1例/929人年)、プラセボ投与群が0.23/100人年 (1例/434人年) であった。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、本剤投与群が0.43/100人年 (4例/929人年)、プラセボ投与群が0.46/100人年 (2例/433人年) であった。また、対照及び非対照期間において、6709名 (11561人年) に本剤が投与された。その追跡調査中央値は1.0年で、尋常性乾癬を対象とした臨床試験では3.3年、関節症性乾癬を対象とした臨床試験では1.0年、クローン病を対象とした臨床試験では0.6年、潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験では1.0年であった。非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、0.54/100人年 (62例/11561人年) で、主なものは前立腺癌、結腸直腸癌、黒色腫、乳癌であった。本剤投与群で報告された悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった (標準化発生比: 0.93 [95%信頼区間: 0.71, 1.20] 年齢、性別、人種により補正)。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は0.49/100人年 (56例/11545人年) であった。皮膚基底細胞癌と皮膚有棘細胞癌の発現比率は3:1であり一般人口で予測される発現頻度と同様であった。[1.1, 8.3参照]

## 15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 げっ歯類のIL-12及びIL-23に対して中和活性を示さないため、がん原性試験は実施されていない。げっ歯類のモデルにおいて、IL-12/IL-23p40の阻害により、悪性腫瘍の増大が報告されている<sup>1)</sup>。また、IL-12及びIL-23の両方の遺伝子を欠損させたマウスでは、紫外線による皮膚癌の発生時期が早まり、発生頻度も増加することが報告されている<sup>2)</sup>。

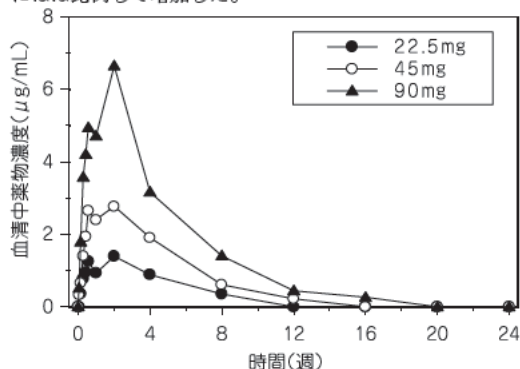
## 16. 薬物動態

### \* 16.1 血中濃度

(尋常性乾癬及び関節症性乾癬)

#### 16.1.1 単回投与

乾癬患者に本剤22.5mg<sup>#</sup>、45mg及び90mgを単回皮下投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は投与6.99～10.49日後に最高濃度に達した後、約3週で消失半減期で低下した。血清中ウステキヌマブのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>∞</sub>は、22.5～90mgの用量範囲において用量にほぼ比例して増加した。<sup>3)</sup>



乾癬患者に本剤を単回皮下投与したときの血清中ウステキヌマブ濃度推移 (中央値、各6例)

## 薬物動態パラメータ

| 用量                           | 22.5mg <sup>#</sup>  | 45mg                  | 90mg                   |
|------------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| C <sub>max</sub> (µg/mL)     | 1.44<br>(1.21~1.70)  | 2.77<br>(2.63~3.38)   | 9.58<br>(7.23~10.20)   |
| T <sub>max</sub> (day)       | 6.99<br>(4.76~12.24) | 10.48<br>(4.73~14.00) | 10.49<br>(6.98~13.99)  |
| AUC <sub>∞</sub> (µg·day/mL) | 61.3<br>(49.2~75.8)  | 109.4<br>(96.9~171.9) | 242.7<br>(195.7~272.3) |

中央値 (四分位範囲)、各6例

\*本剤の承認用量は1回45/90mgである。

### 16.1.2 反復投与

乾癬患者に0、4週及びその後12週毎に52週目まで本剤45mg又は90mgを反復皮下投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は投与開始28週目までに定常状態に達した。本剤45mg又は90mgを反復皮下投与したとき、定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ0.25～0.31及び0.55～0.76µg/mLであり、用量にほぼ比例して上昇した。<sup>4)</sup>

### 16.1.3 体重の影響

乾癬患者において、体重100kg超の患者に本剤90mgを投与したときの血清中ウステキヌマブのトラフ濃度は体重100kg以下の患者に本剤45mgを投与したときと同程度であった。(外国人データ)<sup>5)</sup>

### (クローン病)

#### 16.1.4 反復投与 (国際共同臨床試験)

日本人及び外国人のクローン病患者に、本剤の点滴静注8週後、及びその後8週毎又は12週毎に本剤90mgを皮下投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は2回目の皮下投与前までに定常状態に達した。日本人及び外国人のクローン病患者に本剤90mgを8週間隔で反復皮下投与したとき、定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ1.02～2.14µg/mL (n=7~9) 及び1.98～2.26µg/mL (n=74~115) であった。日本人及び外国人のクローン病患者に本剤90mgを12週間隔で反復皮下投与したとき、定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ0.37～0.70µg/mL (n=6~7) 及び0.62～0.76µg/mL (n=75~103) であった。<sup>6)</sup>

### (潰瘍性大腸炎)

#### 16.1.5 反復投与 (国際共同臨床試験)

日本人及び外国人の潰瘍性大腸炎患者に、本剤の点滴静注8週後、及びその後8週毎又は12週毎に本剤90mgを皮下投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は2回目の皮下投与前までに定常状態に達した。日本人及び外国人の潰瘍性大腸炎患者に本剤90mgを8週間隔で反復皮下投与したとき、定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ2.46～2.96µg/mL (n=17~18) 及び2.69～3.12µg/mL (n=131~148) であった。日本人及び外国人の潰瘍性大腸炎患者に本剤90mgを12週間隔で反復皮下投与したとき、定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ0.86～1.03µg/mL (n=17~19) 及び0.93～1.23µg/mL (n=122~141) であった。<sup>7)</sup>

## 16.2 吸収

乾癬患者に本剤を単回静脈内投与 (0.09、0.27、0.9、4.5mg/kg) 又は単回皮下投与 (0.27、0.675、1.35、2.7mg/kg) したときの血清中ウステキヌマブ濃度を用いて算出した、ウステキヌマブを皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約57.2%と推定された。(外国人データ)

## 16.4 代謝

ウステキヌマブは、ヒトIgG1由来の抗体であることから、他の免疫グロブリン<sup>8)</sup>と同様に代謝されると推察される。

## \* 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

(尋常性乾癬及び関節症性乾癬)

#### 17.1.1 国内臨床試験 (第Ⅱ/Ⅲ相試験)

中等症から重症の局面型皮膚疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬 (局面型皮膚疹の病変が体表面積 (BSA) の10%以上、かつPASIスコアが12以上) 患者を対象とし、プラセボ、ウステキヌマブ45mg及び90mgを0、4週に投与し、以降12週毎にウステキヌマブを52週まで投与したプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。12週後のPASI<sup>9)</sup> スコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合 (以下、PASI75) を下表に示す。12週後の本剤投与群におけるPASI75は、プラセボ群に比べて有意に高かった。その後、緩やかに上昇した後64週目までほぼ一定の値で推移した。<sup>4)</sup>

注1) Psoriasis Area and Severity Index

| 投与量        | プラセボ            | 45mg                            | 90mg                            |
|------------|-----------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 12週後PASI75 | 6.5%<br>(2/31例) | 59.4% <sup>a)</sup><br>(38/64例) | 67.7% <sup>a)</sup><br>(42/62例) |

a) : p<0.0001、対プラセボ群、Fisherの正確検定

本剤45mg群の副作用発現頻度は、87.5% (56例/64例) であった。主要な副作用は、鼻咽頭炎27例 (42.2%)、関節痛6例 (9.4%)、頭痛5例 (7.8%)、下痢4例 (6.3%)、そう痒症2例 (3.1%) であった。本剤90mg群の副作用発現頻度は、87.1% (54例/62例) であった。主要な副作用は、鼻咽頭炎26例 (41.9%)、ざ瘡3例 (4.8%)、上気道感染2例 (3.2%)、蕁麻疹2例 (3.2%)、背部痛2例 (3.2%) であった。

## 〈クローン病〉

### 17.1.2 国際共同臨床試験（第Ⅱ相試験）

中等症から重症の活動期のクローン病患者（日本人症例20例を含む）を対象とした本剤の導入試験から移行した被験者を対象に、プラセボ又は本剤90mg（8週間隔又は12週間隔）を皮下投与した維持試験を実施した。本剤の導入試験で8週目にclinical response<sup>注1)</sup>が得られた被験者における本試験44週目のclinical remission rate<sup>注2)</sup>を下表に示す。44週目にclinical remissionが得られた被験者の割合は、プラセボ群の35.9%に対して、本剤90mgの8週間隔投与群で53.5%、本剤90mgの12週間隔投与群で48.8%であった。<sup>6)</sup>

注1) Crohn's Disease Activity Index (CDAI) スコアのベースラインからの100ポイント以上の減少（ベースラインのCDAIスコアが220ポイント以上248ポイント以下の被験者については、CDAIスコアが150ポイント未満を達成していた場合、clinical responseが得られたとみなした）

注2) CDAIスコア<150ポイント

| 投与量                     | プラセボ               | 90mg<br>8週間隔投与                   | 90mg<br>12週間隔投与                  |
|-------------------------|--------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Clinical remission rate | 35.9%<br>(47/131例) | 53.5% <sup>a)</sup><br>(68/127例) | 48.8% <sup>b)</sup><br>(63/129例) |

a) : p<0.01, 対プラセボ群, Cochran-Mantel-Haenszelカイ二乗検定

b) : p<0.05, 対プラセボ群, Cochran-Mantel-Haenszelカイ二乗検定

本剤90mg 8週間隔投与群の副作用発現頻度は、29.8%（39例/131例）であった。主要な副作用は、上気道感染6例（4.6%）、頭痛5例（3.8%）、鼻咽頭炎4例（3.1%）、外陰腔真菌感染3例（2.3%）、悪心3例（2.3%）であった。

本剤90mg 12週間隔投与群の副作用発現頻度は、25.8%（34例/132例）であった。主な副作用は、頭痛4例（3.0%）、疲労3例（2.3%）、悪心3例（2.3%）、上気道感染2例（1.5%）、鼻咽頭炎2例（1.5%）、発疹2例（1.5%）であった。

### 〈潰瘍性大腸炎〉

### 17.1.3 国際共同臨床試験（第Ⅱ相試験）

中等症から重症の活動期の潰瘍性大腸炎患者（日本人症例92例を含む）を対象とした本剤の導入試験から移行した被験者を対象に、プラセボ又は本剤90mg（8週間隔又は12週間隔）を皮下投与した維持試験を実施した。44週目にclinical remission<sup>注1)</sup>が得られた被験者の割合は、プラセボ群の24.0%に対して、本剤90mgの8週間隔投与群で43.8%、本剤90mgの12週間隔投与群で38.4%であった。<sup>7)</sup>

注1) Mayoスコアが2以下、かついずれのサブスコアも1を超えていない場合

| 投与量                | プラセボ               | 90mg<br>8週間隔投与                   | 90mg<br>12週間隔投与                  |
|--------------------|--------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Clinical remission | 24.0%<br>(42/175例) | 43.8% <sup>a)</sup><br>(77/176例) | 38.4% <sup>b)</sup><br>(66/172例) |

a) : p<0.001, 対プラセボ群, Cochran-Mantel-Haenszelカイ二乗検定

b) : p<0.01, 対プラセボ群, Cochran-Mantel-Haenszelカイ二乗検定

本剤90mg 8週間隔投与群の副作用発現頻度は、26.1%（46例/176例）であった。主要な副作用は、上気道感染5例（2.8%）、発疹5例（2.8%）、ざ瘡3例（1.7%）、頭痛3例（1.7%）、注射部位反応3例（1.7%）であった。

本剤90mg 12週間隔投与群の副作用発現頻度は、17.4%（30例/172例）であった。主な副作用は、疲労3例（1.7%）、関節痛3例（1.7%）、頭痛3例（1.7%）、上気道感染2例（1.2%）、発疹2例（1.2%）であった。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

*In vitro* 試験において、本剤はヒトインターロイキン(IL)-12及びIL-23を構成するp40たん白サブユニットに特異的かつ高い親和性で結合し<sup>9)</sup>、IL-12及びIL-23受容体複合体への結合を阻害した<sup>10)</sup>。

### 18.2 薬理作用

*In vitro* 試験において、IL-12及びIL-23によって活性化されるヘルパーT細胞及びナチュラルキラー細胞などの免疫担当細胞の細胞内シグナル伝達並びにIFN- $\gamma$ 、IL-17A、IL-17F及びIL-22の分泌を抑制した<sup>11)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ウステキヌマブ（遺伝子組換え）

[Ustekinumab (Genetical Recombination)]

分子式：H鎖 C<sub>2207</sub>H<sub>3410</sub>N<sub>582</sub>O<sub>671</sub>S<sub>17</sub>

L鎖 C<sub>1034</sub>H<sub>1596</sub>N<sub>274</sub>O<sub>337</sub>S<sub>6</sub>

分子量：148,079～149,690

本質：ウステキヌマブは、ヒトインターロイキン-12及びインターロイキン-23のp40サブユニットに対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。

ウステキヌマブは、マウスミエローマ（Sp2/0）細胞により産生される。

ウステキヌマブは、449個のアミノ酸残基からなるH鎖（ $\gamma$ 1鎖）2分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（ $\kappa$ 鎖）2分子で構成される糖タンパク質（分子量：148,079～149,690）である。

## 20. 取扱い上の注意

20.1 激しく振盪しないこと。

20.2 本剤は遮光保存する必要があるため、使用前に外箱から取り出すこと。

20.3 凍結しないこと。

## 21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）

21.2 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。

## 22. 包装

0.5mL [1シリンジ]

## \*23. 主要文献

- 1) Langowski JL, et al.: Nature. 2006; 442: 461-465
- 2) Maeda A, et al.: Cancer Res. 2006; 66: 2962-2969
- 3) 社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験成績（JNS009-JPN-01）（2011年1月21日承認、CTD2.5.3.2）
- 4) 社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績（JNS009-JPN-02）（2011年1月21日承認、CTD2.7.6.7）
- 5) 社内資料：外国第Ⅲ相臨床試験成績（PHOENIX 1）（2011年1月21日承認、CTD2.5.3.3）
- 6) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験成績（CRD3003）（2017年3月30日承認、CTD2.7.6.4）
- 7) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験成績（UCO3001 寛解維持試験）（2020年3月25日承認、CTD2.7.6.2）
- 8) Tabrizi MA, et al.: Drug Discov Today. 2006; 11: 81-88
- 9) Luo J, et al.: J Mol Biol. 2010; 402: 797-812
- 10) 社内資料：ウステキヌマブのヒトIL-12及びIL-23中和作用機序（2011年1月21日承認、CTD2.6.2.1）
- 11) 社内資料：ウステキヌマブのヒトIL-12及びIL-23中和作用の機能的効果（2011年1月21日承認、CTD2.6.2.1）

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

（乾癬・クローン病・潰瘍性大腸炎に関するお問い合わせ）

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター  
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2  
フリーダイヤル 0120-183-275  
www.janssenpro.jp

（クローン病・潰瘍性大腸炎に関するお問い合わせ）

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター  
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10  
フリーダイヤル 0120-753-280  
受付時間9：00～17：30（土・日・祝日及び会社休日を除く）

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

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

### 26.2 販売元

田辺三菱製薬株式会社  
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10

製造販売元

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

janssen



販売元

田辺三菱製薬株式会社  
大阪市中央区道修町3-2-10

JP503057ON



\*\* 2019年5月改訂(第3版)  
\* 2018年11月改訂

ヒト化抗ヒト $\alpha_4\beta_7$ インテグリンモノクローナル抗体製剤

日本標準商品分類番号 872399

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品<sup>(注1)</sup>

貯法：遮光保存。2～8℃  
で保存。  
使用期限：外箱に表示の使用  
期限内に使用すること。  
(使用期限内であっても開封後は  
なるべく速やかに使用すること。)

**エンタイビオ®点滴静注用300mg**

「タケダ」

Entyvio® for I.V. Infusion 300mg.

ベドリズマブ(遺伝子組換え)点滴静注用

|                 |         |          |
|-----------------|---------|----------|
| 承認番号            | 薬価収載    | 販売開始     |
| * 23000AMX00483 | 2018年8月 | 2018年11月 |
| **              | 効能追加    | 2019年5月  |

**【警告】****\*\* <効能共通>**

1. 肺炎、敗血症、結核等の重篤な感染症が報告されていること及び本剤は疾病を完治させる薬剤でないことを患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用があらわれることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。

**\*\* <潰瘍性大腸炎>**

2. 本剤の治療を行う前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

**\*\* <クローン病>**

3. 本剤の治療を行う前に、栄養療法、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用すること。

**【禁忌】(次の患者には投与しないこと)**

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

**【組成・性状】**

|                  |                                    |                         |
|------------------|------------------------------------|-------------------------|
| 有効成分<br>(1バイアル中) | ベドリズマブ<br>(遺伝子組換え) <sup>(注2)</sup> | 331.2mg <sup>(注3)</sup> |
| 添加物<br>(1バイアル中)  | L-ヒスチジン                            | 25.33mg                 |
|                  | L-ヒスチジン塩酸塩水和物                      | 23.63mg                 |
|                  | L-アルギニン塩酸塩                         | 145.34mg                |
|                  | 精製白糖                               | 552mg                   |
|                  | ポリソルベート80                          | 3.31mg                  |
| 性状               | 白色からほとんど白色の塊又は粉末<br>(凍結乾燥製剤)       |                         |
| pH               | 6.3 <sup>(注4)</sup>                |                         |
| 浸透圧比             | 約1 <sup>(注4)</sup><br>(生理食塩液に対する比) |                         |

注2) 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程でトリプシン(ブタ膵臓由来)、カゼイン水解物(ウシ乳由来)を使用している。

注3) 注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから300mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されており、注射用水4.8mLで溶解した薬液全量のうち、5mLに含まれる量は300mgとなる。

注4) 注射用水4.8mLで溶解後、生理食塩液100mLで希釈したとき。

**【効能・効果】**

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

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

**<効能・効果に関連する使用上の注意>****\*\* <潰瘍性大腸炎>**

過去の治療において、他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン等)等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残り、本剤の投与が適切と判断した場合に投与すること。([臨床成績]の項参照)

**\*\* <クローン病>**

過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン等)等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残り、本剤の投与が適切と判断した場合に投与すること。([臨床成績]の項参照)

**【用法・用量】**

通常、成人にはベドリズマブ(遺伝子組換え)として1回300mgを点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以降8週間隔で点滴静注する。

**<用法・用量に関連する使用上の注意>**

- (1) 本剤を3回投与しても治療反応が得られない場合、治療法を再考すること。([臨床成績]の項参照)
- (2) 本剤は、凍結乾燥製剤(注射剤)であり、投与前に日局注射用水を用いて溶解した後、日局生理食塩液で希釈する。調製後の希釈液を30分以上かけて点滴静脈内投与すること。([適用上の注意]の項参照)

**【使用上の注意】****1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**

- (1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者[本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、十分に観察すること。]([警告]、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)
- (2) 結核の既感染者(特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者)[結核を活動化させるおそれがある。]([警告]、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)

**2. 重要な基本的注意**

- (1) 本剤は $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに結合しリンパ球の遊走を阻害するため、感染症に対する免疫能に影響を及ぼす可能性がある。結核、敗血症、サイトメガロウイルス感染、リステリア症及び日和見感染等の重度の感染症患者については、感染症がコントロールされるまで本剤の投与を開始しないこと。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。本剤投与中に重篤な感染症が発現した場合には、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに医師に相談するよう指導すること。([警告]、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照)
- (2) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- $\gamma$ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診

注1) 処方箋医薬品：注意-医師等の処方箋により使用すること

療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

- 1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
  - 2) 結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
  - 3) インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
  - 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者
- また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合(持続する咳、発熱等)には速やかに医師に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合には本剤を投与しないこと。
- (3) 本剤投与中及び本剤投与終了後2時間以内に発現するアナフィラキシーやInfusion reaction(呼吸困難、気管支痙攣、蕁麻疹、潮紅、発疹、血圧変動、心拍数増加等)に十分注意すること。本剤の投与はアナフィラキシーや重度のInfusion reactionの発現に備えて緊急時に十分な対応ができる準備を行ったうえで開始し、投与終了後もバイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)、臨床検査値及び自覚症状等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、直ちに投与を中断し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者を十分に観察すること。また、投与を再開する場合には、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること。【禁忌】及び「重大な副作用」の項参照)
  - (4) 他のインテグリン拮抗薬であるナタリズマブにおいて進行性多巣性白質脳症(PML)の発現が報告されているため、ナタリズマブを過去に投与された患者に本剤を投与する際はPMLの発現に十分注意すること。また、ナタリズマブを投与されている患者では、本剤との併用を避けること。
  - (5) 本剤と他の免疫抑制作用を有する生物製剤の併用について臨床試験は実施していないため、本剤との併用を避けること。

### 3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等  | 臨床症状・措置方法                               | 機序・危険因子                   |
|-------|---|---------------------------|
| 生ワクチン | 接種した生ワクチンの病原に基づく症状が発現した場合には、適切な処置を行うこと。 | 生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できない。 |

### 4. 副作用

※承認時までの国内臨床試験において本剤300mgを投与された437例中109例(24.9%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用はウイルス性上気道感染9例(2.1%)、発熱8例(1.8%)及び潰瘍性大腸炎、悪心、倦怠感、関節痛、発疹各7例(1.6%)であった。

また、海外臨床試験において本剤300mgを投与された1,922例中642例(33.4%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用は頭痛89例(4.6%)、悪心66例(3.4%)及び上気道感染44例(2.3%)であった。

#### (1) 重大な副作用

##### ※※ 1) Infusion reaction (3.6%<sup>注5)</sup>)

アナフィラキシーやInfusion reaction(呼吸困難、気管支痙攣、蕁麻疹、潮紅、発疹、血圧変動、心拍数増加等)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、アナフィラキシーや重度のInfusion reactionが認められた場合には、投与を中止し、適切な処置(酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等)を行うこと。【禁忌】及び「重要な基本的注意」の項参照)

##### ※※ 2) 重篤な感染症 (1.4%<sup>注5)</sup>)

肺炎、敗血症、結核、リステリア症、サイトメガロウイルス感染、日和見感染症等の重篤な感染症があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。【警告】、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照)

##### ※※ 3) 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)

PMLの発現が報告されているので、観察を十分に行い、片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害等のPMLが疑われる症状が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。【重要な基本的注意」の項参照)

#### (2) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

|           | 0.1～5% <sup>注5)</sup>         | 0.1%未満 <sup>注5)</sup> |
|-----------|-------------------------------|-----------------------|
| 1) 精神神経系  | 頭痛                            |                       |
| 2) 消化器    | 悪心                            |                       |
| 3) 呼吸器    | 口腔咽頭痛、咳嗽                      |                       |
| 4) 皮膚     | 発疹、そう痒症                       |                       |
| 5) 筋・骨格系  | 関節痛、背部痛、四肢痛                   |                       |
| ※※ 6) その他 | 発熱、気管支炎、上気道感染、インフルエンザ、副鼻腔炎、疲労 | 鼻咽頭炎                  |

注5) 本剤の国内外臨床試験における頻度

### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能(免疫機能等)が低下しているため、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の妊婦に対する有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。[動物試験(サル)で妊娠期間中に本剤を投与した母動物の分娩後に乳仔の血清中から本剤が検出された。妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳中の女性には、治療上の母親への有益性と哺乳中の児への潜在的な危険性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。[ヒトで乳汁中への本剤の移行が報告されている。<sup>1,2)</sup> 本剤の哺乳中の児への影響は不明である。]

### 7. 小児等への投与

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

### 8. 適用上の注意

本剤の調製は、無菌的操作で行うこと。

#### (1) 溶解

- 1) バイアルからフリップオフキャップを取り外し、ゴム栓部をアルコール綿で拭き取る。ゴム栓の中心を通してバイアル内に18～25ゲージ針付きのシリンジを挿入し、気泡が生じないように日局注射用水4.8mLをバイアルの壁面に伝って流れるように注入する。
- 2) バイアルを15秒以上ゆっくりと回転させ、凍結乾燥製剤を溶解する。その際にバイアルを振盪させたり上下に反転させないこと。気泡を消散させるために、バイアルを約20分間静置する。20分後に溶解が不十分であった場合には、更に回転させた後に10分間静置する。
- 3) 溶解した薬液は澄明又は乳白光があり、無色から帯褐黄色であることを確認する。変色や粒子が認められた場合には使用しないこと。
- 4) 溶解後は速やかに希釈すること。やむを得ず溶解後速やかに希釈しない場合には、2～8℃で保存し、溶解後8時間以内に希釈すること。

(2)希釈

1) 溶解した薬液を抜き取る前にバイアルを静かに3回上下反転させ、確実に混合する。溶解した薬液5mLをバイアルから18～25ゲージ針付きのシリンジで抜き取り、日局生理食塩液100mLで希釈する。バッグを数回上下に反転させ、確実に混合すること。他剤と混和してはならない。

2) 本剤は保存剤を含有していないため、希釈後は速やかに使用すること。やむを得ず希釈後速やかに投与開始しない場合には、常温保存では凍結乾燥剤の溶解後12時間以内、又は2～8℃(凍結させない)での保存では凍結乾燥剤の溶解後24時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。

(3)投与時

- 1) 本剤は30分以上かけて点滴静脈内投与し、急速投与は行わないこと。
- 2) 投与終了時には、ラインを生理食塩液30mLでフラッシュすること。

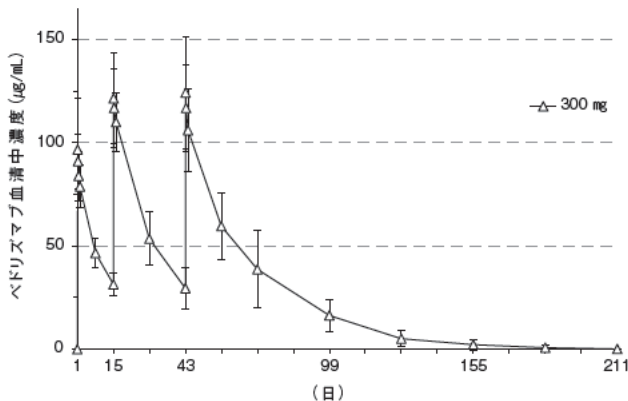
9. その他の注意

- (1) 国内外臨床試験において、患者数は限られているが本剤に対する抗体の産生が報告されている。(【臨床成績】の項参照)
- (2) 外国人健康成人を対象とした海外臨床試験において、本剤を投与した被験者では、経口不活化コレラ毒素ワクチンに対する適応免疫応答の減弱が報告されている。<sup>3)</sup>

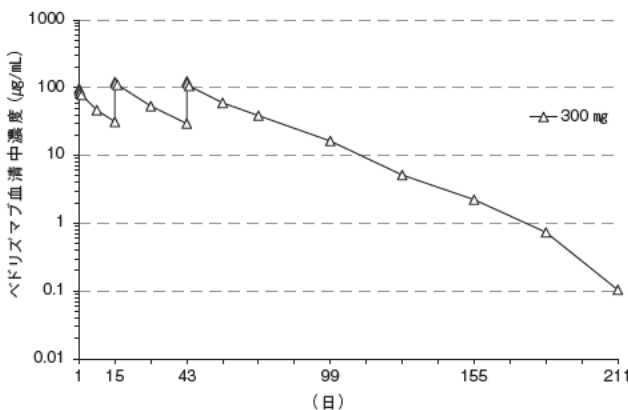
【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 日本人潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤300mgを0、2及び6週(1、15及び43日目)に点滴静注した時のベドリズマブの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであった。<sup>4)</sup>



日本人潰瘍性大腸炎患者における本剤反復投与時のベドリズマブの血清中濃度推移(算術平均値±標準偏差)



日本人潰瘍性大腸炎患者における本剤反復投与時のベドリズマブの血清中濃度推移(算術平均値)

日本人潰瘍性大腸炎患者における本剤反復投与時のベドリズマブの薬物動態パラメータ

| パラメータ   | 例数 | 1日目         | 43日目        |
|---|----|-------------|-------------|
| AUC (Day 0-14)<br>( $\mu\text{g} \cdot \text{day}/\text{mL}$ ) <sup>注6)</sup> | 6  | 739(12.4)   | 1154(22.2)  |
| AUC (Day 0-56)<br>( $\mu\text{g} \cdot \text{day}/\text{mL}$ ) <sup>注7)</sup> | 6  | -           | 2511(33.1)  |
| C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )                                  | 6  | 97.3(23.5)  | 124.3(21.1) |
| T <sub>1/2</sub> (day)  | 6  | 9.46(10.5)  | 17.4(22.1)  |
| CL(L/day)   | 6  | 0.258(16.2) | -           |
| V <sub>Z</sub> (L)  | 6  | 3.50(12.2)  | -           |

[幾何平均値(CV%)、T<sub>1/2</sub>は算術平均値]

注6) 投与から14日目までの血中濃度-時間曲線下面積

注7) 投与から56日目までの血中濃度-時間曲線下面積

(2) 中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象に本剤300mgを0週、2週、6週に点滴静注し、以降8週間隔で点滴静注した時の14、22及び30週のベドリズマブの血清中トラフ濃度を以下に示す。<sup>5)</sup>

|   | 14週          | 22週          | 30週          |
|---|--------------|--------------|--------------|
| 例数                                      | 30           | 26           | 25           |
| 血清中トラフ濃度<br>( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) | 17.31 ± 7.19 | 14.45 ± 6.03 | 13.77 ± 6.37 |

[算術平均値±標準偏差]

\*\* (3) 中等症から重症の活動期日本人クローン病患者を対象に本剤300mgを0週、2週、6週に点滴静注し、以降8週間隔で点滴静注した時の14、22及び30週のベドリズマブの血清中トラフ濃度を以下に示す。<sup>6)</sup>

|   | 14週          | 22週         | 30週         |
|---|--------------|-------------|-------------|
| 例数                                      | 10           | 9           | 8           |
| 血清中トラフ濃度<br>( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) | 11.20 ± 8.58 | 9.10 ± 6.18 | 9.01 ± 6.88 |

[算術平均値±標準偏差]

2. 分布<sup>7)</sup>

外国人の健康成人を対象にベドリズマブ450mgを静脈内点滴投与した時、脳脊髄液中にベドリズマブは検出されなかった。(外国人のデータ)(本剤の承認用量は【用法・用量】の項参照)

3. 排泄

ベドリズマブはヒト化IgG1モノクローナル抗体であることから、内因性の免疫グロブリンの消失経路と同じと推察される。

【臨床成績】

\*\* <潰瘍性大腸炎>

1. 国内第Ⅲ相臨床試験<sup>5)</sup>

(1)導入療法

他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗TNF $\alpha$ 製剤のうち少なくとも1剤)で効果不十分な中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mg又はプラセボを0週、2週、6週時に点滴静注した。3回投与後、10週時点の改善率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群に対して統計学的な有意差は認められなかった。

二重盲検比較試験 10週時点成績

|          |                       | 改善率 <sup>注8)</sup> |                   | p値 <sup>注9)</sup> |
|----------|-----------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
|          |                       | 本剤                 | プラセボ              |                   |
| 全体       |                       | 39.6%<br>(65/164例) | 32.9%<br>(27/82例) | 0.2722            |
| 部分<br>集団 | 抗TNF $\alpha$<br>治療歴無 | 53.2%<br>(42/79例)  | 36.6%<br>(15/41例) | -                 |
|          | 抗TNF $\alpha$<br>治療歴有 | 27.1%<br>(23/85例)  | 29.3%<br>(12/41例) | -                 |

注8)改善：以下の条件をともに満たした場合

- 完全Mayoスコアがベースラインから3ポイント以上減少かつ30%以上減少
- 血便サブスコアがベースラインから1ポイント以上減少又は血便サブスコアが1以下

注9)抗TNF $\alpha$ 製剤前治療歴の有無を層別因子とした  
Cochran-Mantel-Haenszel 検定

## (2)維持療法

他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗TNF $\alpha$ 製剤のうち少なくとも1剤)で効果不十分な中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mgを3回(0週、2週、6週)点滴静注後に改善が認められた患者に、以降8週間隔で本剤300mg又はプラセボを点滴静注した。60週時点の寛解率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い寛解率が認められた。

二重盲検比較試験 60週時点成績

|          |                       | 寛解率 <sup>注10)</sup> |                   | p値 <sup>注11)</sup> |
|----------|-----------------------|---------------------|-------------------|--------------------|
|          |                       | 本剤                  | プラセボ              |                    |
| 全体       |                       | 56.1%<br>(23/41例)   | 31.0%<br>(13/42例) | 0.0210             |
| 部分<br>集団 | 抗TNF $\alpha$<br>治療歴無 | 54.2%<br>(13/24例)   | 35.7%<br>(10/28例) | -                  |
|          | 抗TNF $\alpha$<br>治療歴有 | 58.8%<br>(10/17例)   | 21.4%<br>(3/14例)  | -                  |

注10)寛解：完全Mayoスコアが2以下かつ全てのサブスコアが1以下  
注11)抗TNF $\alpha$ 製剤前治療歴の有無を層別因子とした  
Cochran-Mantel-Haenszel 検定

## 2. 海外第Ⅲ相臨床試験<sup>8)</sup>

### (1)導入療法

他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗TNF $\alpha$ 製剤のうち少なくとも1剤)で効果不十分な中等症から重症の外国人潰瘍性大腸炎患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mg又はプラセボを0週、2週時に点滴静注後、6週時点の改善率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い改善率が認められた。

二重盲検比較試験 6週時点成績

|          |                       | 改善率 <sup>注12)</sup> |                    | p値 <sup>注13)</sup> |
|----------|-----------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
|          |                       | 本剤                  | プラセボ               |                    |
| 全体       |                       | 47.1%<br>(106/225例) | 25.5%<br>(38/149例) | <0.0001            |
| 部分<br>集団 | 抗TNF $\alpha$<br>治療歴無 | 53.1%<br>(69/130例)  | 26.3%<br>(20/76例)  | -                  |
|          | 抗TNF $\alpha$<br>治療歴有 | 38.9%<br>(37/95例)   | 24.7%<br>(18/73例)  | -                  |

注12)改善：以下の条件をともに満たした場合

- 完全Mayoスコアがベースラインから3ポイント以上減少かつ30%以上減少
- 血便サブスコアがベースラインから1ポイント以上減少又は血便サブスコアが1以下

注13)無作為化の層別因子によるCochran-Mantel-Haenszel検定

### (2)維持療法

他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗TNF $\alpha$ 製剤のうち少なくとも1剤)で効果不十分な中等症から重症の外国人潰瘍性大腸炎患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mgを0週、2週時に点滴静注後に改善が認められた患者に、以降8週間隔で本剤300mg又はプラセボを点滴静注した。52週時点の寛解率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い寛解率が認められた。

二重盲検比較試験 52週時点成績

|          |                       | 寛解率 <sup>注14)</sup> |                    | p値 <sup>注15)</sup> |
|----------|-----------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
|          |                       | 本剤                  | プラセボ               |                    |
| 全体       |                       | 41.8%<br>(51/122例)  | 15.9%<br>(20/126例) | <0.0001            |
| 部分<br>集団 | 抗TNF $\alpha$<br>治療歴無 | 45.8%<br>(33/72例)   | 19.0%<br>(15/79例)  | -                  |
|          | 抗TNF $\alpha$<br>治療歴有 | 36.0%<br>(18/50例)   | 10.6%<br>(5/47例)   | -                  |

注14)寛解：完全Mayoスコアが2以下かつ全てのサブスコアが1以下  
注15)無作為化の層別因子によるCochran-Mantel-Haenszel検定

## \*\* <クローン病>

### \*\* 3. 国内第Ⅲ相臨床試験<sup>6)</sup>

#### \*\* (1)導入療法

他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、抗TNF $\alpha$ 製剤のうち少なくとも1剤)で効果不十分な中等症から重症の日本人クローン病患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mg又はプラセボを0週、2週、6週時に点滴静注した。3回投与後、10週時点の改善率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群に対して統計学的な有意差は認められなかった。

二重盲検比較試験 10週時点成績

|          |                       | 改善率 <sup>注16)</sup> |                   | p値 <sup>注17)</sup> |
|----------|-----------------------|---------------------|-------------------|--------------------|
|          |                       | 本剤                  | プラセボ              |                    |
| 全体       |                       | 26.6%<br>(21/79例)   | 16.7%<br>(13/78例) | 0.1448             |
| 部分<br>集団 | 抗TNF $\alpha$<br>治療歴無 | 50.0%<br>(9/18例)    | 25.0%<br>(4/16例)  | -                  |
|          | 抗TNF $\alpha$<br>治療歴有 | 19.7%<br>(12/61例)   | 14.5%<br>(9/62例)  | -                  |

注16)改善：CDAIスコアがベースラインから100ポイント以上減少

注17)抗TNF $\alpha$ 製剤前治療歴の有無を層別因子とした  
Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準：10%

#### \*\* (2)維持療法

他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、抗TNF $\alpha$ 製剤のうち少なくとも1剤)で効果不十分な中等症から重症の日本人クローン病患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mgを3回(0週、2週、6週)点滴静注後にCDAIスコアがベースラインから70ポイント以上の減少が認められた患者に、以降8週間隔で本剤300mg又はプラセボを点滴静注した。60週時点の寛解率は下表のとおりである。

二重盲検比較試験 60週時点成績

|          |                       | 寛解率 <sup>注18)</sup> |                  |
|----------|-----------------------|---------------------|------------------|
|          |                       | 本剤                  | プラセボ             |
| 全体       |                       | 41.7%<br>(5/12例)    | 16.7%<br>(2/12例) |
| 部分<br>集団 | 抗TNF $\alpha$<br>治療歴無 | 50.0%<br>(2/4例)     | 40.0%<br>(2/5例)  |
|          | 抗TNF $\alpha$<br>治療歴有 | 37.5%<br>(3/8例)     | 0.0%<br>(0/7例)   |

注18)寛解：CDAIスコアが $\geq$ 150以下

### \*\* 4. 海外第Ⅲ相臨床試験<sup>9)</sup>

#### \*\* (1)導入療法

他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、抗TNF $\alpha$ 製剤のうち少なくとも1剤)で効果不十分な中等症から重症の外国人クローン病患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mg又はプラセボを0週、2週時に点滴静注後、6週時点の寛解率及び改善率は下表のとおりである。寛解率において、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い寛解率が認められた。改善率において、本剤群はプラセボ群に対して統計学的な有意差は認められなかった。

二重盲検比較試験 6週時点成績

|          |                        | 寛解率 <sup>注19)</sup> |                    | p 値 <sup>注21)</sup> |
|----------|------------------------|---------------------|--------------------|---------------------|
|          |                        | 本剤                  | プラセボ               |                     |
| 全体       |                        | 14.5%<br>(32/220例)  | 6.8%<br>(10/148例)  | 0.0206              |
| 部分<br>集団 | 抗 TNF $\alpha$<br>治療歴無 | 17.4%<br>(19/109例)  | 9.2%<br>(7/76例)    | —                   |
|          | 抗 TNF $\alpha$<br>治療歴有 | 11.7%<br>(13/111例)  | 4.2%<br>(3/72例)    | —                   |
|          |                        | 改善率 <sup>注20)</sup> |                    | p 値 <sup>注21)</sup> |
|          |                        | 本剤                  | プラセボ               |                     |
| 全体       |                        | 31.4%<br>(69/220例)  | 25.7%<br>(38/148例) | 0.2322              |
| 部分<br>集団 | 抗 TNF $\alpha$<br>治療歴無 | 42.2%<br>(46/109例)  | 30.3%<br>(23/76例)  | —                   |
|          | 抗 TNF $\alpha$<br>治療歴有 | 20.7%<br>(23/111例)  | 20.8%<br>(15/72例)  | —                   |

注19) 寛解：CDAIスコアが150以下

注20) 改善：CDAIスコアがベースラインから100ポイント以上減少

注21) 無作為化の層別因子による Cochran-Mantel-Haenszel 検定、Hochberg法により検定の多重性を調整

\*\*(2)維持療法

他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、抗 TNF $\alpha$  製剤のうち少なくとも1剤)で効果不十分な中等症から重症の外国人クローン病患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mgを0週、2週時に点滴静注後にCDAIスコアがベースラインから70ポイント以上の減少が認められた患者に以降8週間隔で本剤300mg又はプラセボを点滴静注した。52週時点の寛解率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い寛解率が認められた。

二重盲検比較試験 52週時点成績

|          |                        | 寛解率 <sup>注22)</sup> |                    | p 値 <sup>注23)</sup> |
|----------|------------------------|---------------------|--------------------|---------------------|
|          |                        | 本剤                  | プラセボ               |                     |
| 全体       |                        | 39.0%<br>(60/154例)  | 21.6%<br>(33/153例) | 0.0007              |
| 部分<br>集団 | 抗 TNF $\alpha$<br>治療歴無 | 51.5%<br>(34/66例)   | 26.8%<br>(19/71例)  | —                   |
|          | 抗 TNF $\alpha$<br>治療歴有 | 29.5%<br>(26/88例)   | 17.1%<br>(14/82例)  | —                   |

注22) 寛解：CDAIスコアが150以下

注23) 無作為化の層別因子による Cochran-Mantel-Haenszel 検定

\*\*\* < 効能共通 >

\*\*\* 5. 本剤に対する抗体産生

中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験又は中等症から重症の日本人クローン病患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験で、本剤300mgを継続的に投与された患者のうち、いずれかの時点で抗体産生が認められた患者の割合は3.0% (8例/269例中)であった。中等症から重症の外国人潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験又は中等症から重症の外国人クローン病患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験で、本剤300mgを継続的に投与された患者のうち、いずれかの時点で抗体産生が認められた患者の割合は6.0% (86例/1427例中)であった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

$\alpha_4\beta_7$ インテグリンはメモリー Tリンパ球表面に発現する。 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンは、消化管粘膜の血管内皮細胞表面に発現する粘膜アドレシン細胞接着分子-1(MAdCAM-1)に接着することによって消化管粘膜及び腸管関連リンパ系組織へのリンパ球浸潤を媒介する。ベドリズマブは $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに特異的に結合し、 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンと主に消化管に発現するMAdCAM-1との結合を阻害する一方で、中枢神経、皮膚等多くの臓器に発現する血管細胞接着分子-1(VCAM-1)との結合は阻害しなかった(*in vitro*)<sup>10)</sup>

2. 薬理作用

- \*\*\* (1)ベドリズマブのマウス相同抗体である Act-1はワタボウシタマリン(慢性大腸炎を自然発症するタマリン類のサル)において消化管粘膜へのリンパ球浸潤を阻害し、潰瘍性大腸炎及びクローン病で見られる消化管粘膜の炎症を低減させた。<sup>11)</sup>
- (2)ベドリズマブはカニクイザルにおいて消化管へのリンパ球浸潤を選択的に抑制した。<sup>12)</sup>

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ベドリズマブ(遺伝子組換え)

(Vedolizumab[Genetical Recombination]) [JAN]

本質：ベドリズマブは、遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト $\alpha_4\beta_7$ インテグリン抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG1のフレームワーク及び定常部からなり、H鎖の239及び241番目のアミノ酸残基がAlaに置換されている。ベドリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ベドリズマブは、451個のアミノ酸残基からなるH鎖( $\gamma$ 鎖)2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖( $\kappa$ 鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量:約150,000)である。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

点滴静注用300mg：1バイアル

【主要文献】

- 1) Lahat A, et al. : J Crohns Colitis., **12**(1) : 120, 2018.
- 2) Julsgaard M, et al. : Gastroenterology, **154**(3) : 752, 2018.
- 3) ベドリズマブの薬力学試験成績(社内資料)
- 4) ベドリズマブの薬物動態試験成績①(社内資料)
- \*\*\* 5) ベドリズマブの潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験成績(社内資料)
- \*\*\* 6) ベドリズマブのクローン病患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験成績(社内資料)
- 7) ベドリズマブの薬物動態試験成績②(社内資料)
- \*\*\* 8) ベドリズマブの潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験成績(社内資料)
- \*\*\* 9) ベドリズマブのクローン病患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験成績(社内資料)
- 10) Soler D, et al. : J Pharmacol Exp Ther., **330**(3) : 864, 2009.
- 11) Hesterberg PE, et al. : Gastroenterology, **111**(5) : 1373, 1996.
- 12) Fedyk ER, et al. : Inflamm Bowel Dis., **18**(11) : 2107, 2012.

**【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

武田薬品工業株式会社 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号

フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00～17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

**武田薬品工業株式会社**

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

000-K

D4

(案)

貯法：2～8℃で保存  
有効期間：24 ヶ月

生物由来製品  
劇薬  
処方箋医薬品<sup>注</sup>

ヒト化抗ヒト IL-23p19 モノクローナル抗体製剤  
点滴静注用リサンキズマブ（遺伝子組換え）製剤

**スキリージ<sup>®</sup>** 点滴静注 600mg  
**Skyrizi<sup>®</sup> Intravenous infusion**

|            |        |
|------------|--------|
| 日本標準商品分類番号 | 873999 |
|------------|--------|

|            |   |
|------------|---|
| 承認番号       |   |
| 600mg/10mL | — |
| 販売開始       |   |
| 600mg/10mL | — |

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

●登録商標

## 1. 警告

- 1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。[2.1、2.2、8.1、8.2、8.5、9.1.1、9.1.2、11.1.1、15.1.2 参照]
- 1.2 重篤な感染症  
ウイルス及び細菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[2.1、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]
- 1.3 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分勘案すること。[5. 参照]

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 重篤な感染症の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]  
[1.1、1.2、8.1、11.1.1 参照]
- 2.2 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。] [1.1、8.2、9.1.2 参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

| 有効成分・含量 | (1 パイアル 10mL 中)<br>リサンキズマブ（遺伝子組換え）<br>600mg |        |
|---------|---|--------|
| 添 加 剤   | 酢酸ナトリウム水和物                                  | 12.4mg |
|         | 水酢酸   | 0.54mg |
|         | トレハロース水和物                                   | 700mg  |
|         | ポリソルベート 20                                  | 2.0mg  |

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

### 3.2 製剤の性状

|      |   |
|------|---|
| 性 状  | 無色～微黄色、澄明～わずかに乳白光を呈する液<br>半透明～白色の製品由来の微粒子を含むことがある |
| pH   | 5.2～6.0   |
| 浸透圧比 | 約0.9（生理食塩液に対する比）                                  |

## 4. 効能又は効果

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

## 5. 効能又は効果に関連する注意

過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。  
[1.3 参照]

## 6. 用法及び用量

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

## 7. 用法及び用量に関連する注意

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

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため、本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、1.2、2.1、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加えインターフェロン $\gamma$ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。

- また、本剤投与中も、胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。[1.1、2.2、9.1.2 参照]
- 8.3 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。
- 8.4 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。
- 8.5 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.2 参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者  
感染症が悪化するおそれがある。[1.1、1.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者  
結核症の発現に十分に注意すること。

- (1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、2.2、8.2 参照]
- (2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。[1.1、2.2、8.2 参照]
  - ・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
  - ・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
  - ・インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
  - ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はカンクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胎児・出生児に毒性及び催奇形性は認められていない。

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明である。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### 9.8 高齢者

感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能が低下している。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 重篤な感染症（頻度不明）

重篤な感染症（敗血症、骨髄炎、腎盂腎炎、細菌性髄膜炎等）があらわれることがある。重篤な感染症が発症した場合には、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。[1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1 参照]

#### 11.1.2 重篤な過敏症（0.3%）

アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

### 11.2 その他の副作用

|              | 5%以上 | 1～5%未満 | 1%未満 | 頻度不明                                     |
|--------------|------|--------|------|--|
| 感染症及び寄生虫症    | —    | 上気道感染  | —    | 白癬感染<br>毛包炎                              |
| 神経系障害        | —    | 頭痛     | —    | —  |
| 全身障害及び投与局所様態 | —    | 疲労     | —    | 注射部位反応<br>(紅斑、腫脹、<br>そう痒感、疼痛、<br>出血、硬結等) |

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤投与前の注意

- 14.1.1 本剤の調製は、無菌的操作で行うこと。
- 14.1.2 本剤を、5%ブドウ糖液（日局生理食塩液は用いないこと）を含んだ点滴バッグ又はガラス瓶に加え、総液量が 100mL、250mL 又は 500mL となるよう希釈すること（本剤 600mg を点滴静注する場合の最終薬物濃度：約 1.2～6mg/mL、本剤 1200mg を点滴静注する場合の最終薬物濃度：約 2.4～12mg/mL）。なお、5%ブドウ糖液以外の溶液との配合に関するデータはない。
- 14.1.3 希釈液は投与時まで 25℃以下で静置すること。
- 14.2 薬剤投与時の注意
- 14.2.1 混濁、変色又は大きな粒子がある場合は、使用しないこと。半透明～白色の製品由来の微粒子を含むことがある。
- 14.2.2 本剤 600mg の希釈液を 1 時間以上又は本剤 1200mg の希釈液を 2 時間以上かけて投与すること（1 時間当たり 600mg の投与速度を超えないこと）。希釈後は 8 時間以内に投与完了すること。
- 14.2.3 他の薬剤と同じ静注ラインで同時注入はしないこと。
- 14.2.4 本剤のバイアルは 1 回使い切りである。未使用残液については適切に廃棄すること。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外及び国際共同臨床試験においてクローン病患者に導入療法（本剤 600mg を投与 0、4 及び 8 週時に静脈内投与）後に維持療法（リサンキズマブシリンジ 360mg を投与 12 週時、以降は 8 週間ごとに皮下投与）を行った場合、64 週間の曝露期間でそれぞれ 2/58 例（3.4%）及び 0/58 例（0%）の患者に投与に起因する抗リサンキズマブ抗体及び中和抗体が認められた。

日本人尋常性乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者にリサンキズマブシリンジ 75mg 又は 150mg を 0 週目、4 週目及びそれ以降 12 週毎に 52 週まで皮下投与したところ、それぞれ 15/67 例（22.4%）及び 31/100 例（31.0%）の患者に抗リサンキズマブ抗体が認められ、10/67 例（14.9%）及び 12/100 例（12.0%）の患者に中和抗体が認められた。海外及び国際共同臨床試験において尋常性乾癬患者を対象として、リサンキズマブシリンジ 150mg を 0 週目、4 週目及びそれ以降 12 週毎に 52 週まで皮下投与したところ、263/1079 例（24.4%）の患者に抗リサンキズマブ抗体が認められ、150/1079 例（13.9%）の患者に中和抗体が認められた。

15.1.2 クローン病患者を対象とした国際共同臨床試験（M16-000 試験 Sub-study1）の結果、リサンキズマブ皮下投与群では、悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数は 0.6 例/100 人年（360mg 皮下投与群 1 例）であった。[1.1 参照]

乾癬患者を対象とした国内二重盲検比較試験及び海外二重盲検比較試験併合解析の結果（延べ例数：1672 例、総曝露期間：1758.5 人年）、リサンキズマブ投与群において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.6/100 人年（発現割合：0.5%、9/1672 例）であった。併合解析での悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、一般の乾癬患者で報告されている発現率（1.42/100 人年、95%信頼区間：1.35、1.49）と同程度であった<sup>1)</sup>。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.9/100 人年（発現割合：0.7%、12/1672 例）であった。一般の乾癬患者で報告されている非黒色腫皮膚癌の発現率は 1.80/100 人年（95%信頼区間：1.73、1.88）であった<sup>1)</sup>。[1.1、8.5 参照]

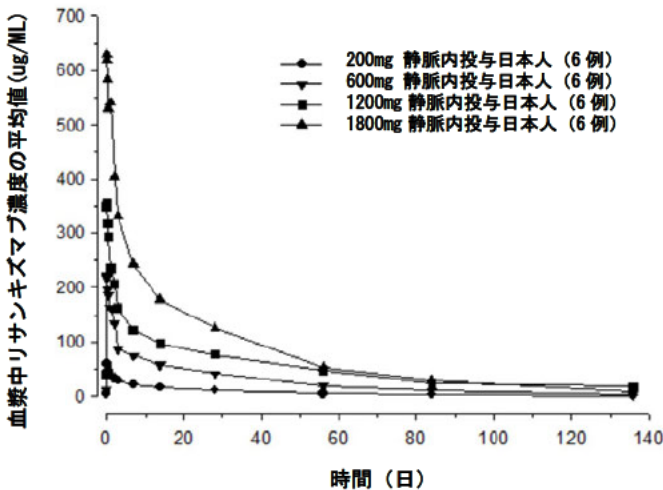
## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

日本人健康成人（各群 6 例）にリサンキズマブ 18、90 若しくは 300mg を単回皮下投与したとき又は 200～1800mg を静脈内投与したときのリサンキズマブの血漿中濃度は、いずれも用量に比例して増加した<sup>2)、3)</sup>。

健康成人にリサンキズマブ 200mg～1800mg を単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移



健康成人にリサンキズマブ 200mg～1800mg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

|                              | 200mg       | 600mg       | 1200mg      | 1800mg <sup>*</sup> |
|------------------------------|-------------|-------------|-------------|---------------------|
| C <sub>max</sub> (μg/mL)     | 60.1 (14)   | 225 (8)     | 363 (15)    | 693 (16)            |
| t <sub>1/2</sub> (day)       | 31.2 (7.38) | 30.7 (2.56) | 32.7 (14.2) | 28.2 (5.70)         |
| AUC <sub>∞</sub> (μg·day/mL) | 998 (12)    | 3620 (9)    | 7020 (28)   | 11200 (15)          |

C<sub>max</sub>、AUC<sub>∞</sub>：算術平均 (CV%)、t<sub>1/2</sub>：調和平均 (疑似標準偏差)

※本剤の最大承認用量は 1200mg である。

### 16.1.2 反復投与

クローン病患者に導入用量の本剤 600mg を投与 0、4、8 週時に静脈内投与し、引き続き維持用量のリサンキズマブ 360mg を投与 12 週時、以降は 8 週間ごとに皮下投与したとき、導入療法期 (投与 8-12 週時) の C<sub>max</sub> 及び C<sub>trough</sub> の最大値の中央値は各々 156 及び 38.8 μg/mL であり、維持療法期 (投与 40-48 週時) の定常状態 C<sub>max</sub> 及び C<sub>trough</sub> の中央値は各々 28.0 及び 8.13 μg/mL であった<sup>4)</sup> (日本人及び外国人併合データ)。

### 16.1.3 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析より、体重 70kg の患者に対するリサンキズマブの全身クリアランス (CL)、定常状態分布容積 (V<sub>ss</sub>) 及び終末相消失半減期 (t<sub>1/2</sub>) はそれぞれ 0.296L/day、7.68L 及び 21 日であった<sup>4)</sup> (日本人及び外国人併合データ)。

### 16.7 薬物相互作用

尋常性乾癬患者にリサンキズマブシリンジ 150mg を反復投与したところ、カフェイン (CYP1A2)、ワルファリン (CYP2C9)、オメプラゾール (CYP2C19)、メトプロロール (CYP2D6) 及びミダゾラム (CYP3A) の曝露量は併用前後で同程度であった<sup>5)</sup> (外国人データ)。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 〈クローン病〉

#### 17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (M16-006 試験)

中等症から重症の活動性クローン病患者を対象とし、プラセボ、リサンキズマブ 600mg 又は 1200mg を 0 週、4 週及び 8 週に静脈内投与した導入療法試験を実施した。生物製剤 (インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブ ペゴル、ナタリズマブ、ベドリズマブ又はウステクマブ) の治療で効果不十分又は不耐容の患者及び既存治療 (アミノサリチル酸製剤、コルチコステロイド又は免疫調節剤) で効果不十分又は不耐容の患者を対象とした。12 週時の臨床的寛解<sup>注 1)</sup> 及び内視鏡的改善<sup>注 2)</sup> が得られた被験者の割合を下表に示す。

投与 12 週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善を達成した被験者の割合について、いずれもリサンキズマブ 600mg 群のプラセボ群に対する統計学的有意差が示され、優越性が検証された (P<0.001)<sup>6)</sup>。

|                        | プラセボ                | リサンキズマブ 600mg                     |
|------------------------|---------------------|-----------------------------------|
| 全体集団                   |                     |                                   |
| 臨床的寛解 <sup>注 1)</sup>  | 21.7%<br>(38/175 例) | 43.5% <sup>§</sup><br>(146/336 例) |
| 内視鏡的改善 <sup>注 2)</sup> | 12.0%<br>(21/175 例) | 40.3% <sup>§</sup><br>(135/336 例) |
| 日本人集団                  |                     |                                   |

|                        |                   |                    |
|------------------------|-------------------|--------------------|
| 臨床的寛解 <sup>注 1)</sup>  | 18.8%<br>(3/16 例) | 67.9%<br>(19/28 例) |
| 内視鏡的改善 <sup>注 2)</sup> | 6.3%<br>(1/16 例)  | 35.7%<br>(10/28 例) |

達成割合は、COVID-19 関連の欠測を多重代入法で補完する規定を組み込んだノンレスポンドー補完法で補完し Rubin's rule を用いて算出された。達成した被験者例数は達成割合と評価人数により算出された。

§ 多重性調整下でリサンキズマブとプラセボの比較において統計学的に有意 (p<0.001)

注 1)：平均 1 日排便回数が 2.8 回以下でベースラインより悪化していない、かつ平均 1 日腹痛スコアが 1 以下でベースラインより悪化していない。

注 2)：中央判定の評価者によるスコア判定で粘膜炎症の内視鏡的所見 (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease [SES-CD]) がベースラインから 50% 超減少 (病変が回腸に局限している被験者でベースラインの SES-CD が 4 の場合、ベースラインからの減少が 2 以上)。

本試験ではリサンキズマブ 600mg を投与された安全性評価対象 373 例中 84 例 (22.5%) に副作用が認められた。主な副作用は、リサンキズマブ 600mg 群では疲労が 373 例中 12 例 (3.2%) 上気道感染が 373 例中 11 例 (2.9%)、頭痛が 373 例中 8 例 (2.1%) 等であった。また、リサンキズマブ 600mg の最終投与から 7 週間後に一過性の急激な肝機能検査値異常を発現した症例が 1 例認められた。

#### 17.1.2 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (M16-000 試験 Sub-study1)

中等症から重症の活動性クローン病患者を対象としたリサンキズマブの導入療法試験から移行した被験者を対象とし、プラセボ、リサンキズマブ 180mg 又は 360mg を 8 週ごとに皮下投与した維持療法試験を実施した。導入療法試験でリサンキズマブ静脈内投与により臨床的改善<sup>注 3)</sup> が得られた被験者における、本試験 52 週時の臨床的寛解<sup>注 4)</sup> 及び内視鏡的改善<sup>注 5)</sup> が得られた被験者の割合を下表に示す。

投与 52 週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善を達成した被験者の割合について、いずれもリサンキズマブ 360mg 群のプラセボ群に対する統計学的有意差が示され、優越性が検証された (P<0.01)<sup>7)</sup>。

|                        | プラセボ                | リサンキズマブ 360mg                     |
|------------------------|---------------------|-----------------------------------|
| 全体集団                   |                     |                                   |
| 臨床的寛解 <sup>注 4)</sup>  | 39.6%<br>(65/164 例) | 51.8% <sup>§</sup><br>(73/141 例)  |
| 内視鏡的改善 <sup>注 5)</sup> | 22.0%<br>(36/164 例) | 46.5% <sup>§§</sup><br>(66/141 例) |
| 日本人集団                  |                     |                                   |
| 臨床的寛解 <sup>注 4)</sup>  | 50.0%<br>(7/14 例)   | 60.0%<br>(6/10 例)                 |
| 内視鏡的改善 <sup>注 5)</sup> | 35.7%<br>(5/14 例)   | 50.0%<br>(5/10 例)                 |

達成割合は、COVID-19 関連の欠測を多重代入法で補完する規定を組み込んだノンレスポンドー補完法で補完し Rubin's rule を用いて算出された。達成した被験者例数は達成割合と評価人数により算出された。

§ 多重性調整下でリサンキズマブとプラセボの比較において統計学的に有意 (p<0.01)

§§ 多重性調整下でリサンキズマブとプラセボの比較において統計学的に有意 (p<0.001)

注 3)：平均 1 日排便回数が 30%以上減少及び/又は平均 1 日腹痛スコアが 30%以上減少、かついずれもベースラインより悪化していない。

注 4)：平均 1 日排便回数が 2.8 回以下でベースラインより悪化していない、かつ平均 1 日腹痛スコアが 1 以下でベースラインより悪化していない。

注 5)：中央判定の評価者によるスコア判定で粘膜炎症の内視鏡的所見 (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease [SES-CD]) がベースラインから 50% 超減少 (病変が回腸に局限している被験者でベースラインの SES-CD が 4 の場合、ベースラインからの減少が 2 以上)

本試験ではリサンキズマブ 360mg を投与された安全性評価対象 163 例中 43 例 (26.4%) に副作用が認められた。主な副作用は、リサンキズマブ 360mg 群では上気道感染が 163 例中 9 例 (5.5%)、注射部位反応が 163 例中 7 例 (4.3%)、関節痛が 163 例中 4 例 (2.5%) 等であった。

#### 非盲検下でのレスキュー治療

投与 16 週時以降、症状の亢進及び客観的な炎症マーカーの確認に基づき、効果の減弱が認められた被験者は、非盲検下でのリサンキズマブによるレスキュー治療 (1200mg を静脈内投与した後、360mg を 8 週ごとに皮下投与) を行った。

360mg 投与群でレスキュー治療を受けた被験者の投与 52 週時の臨床的寛解<sup>注 2)</sup> 及び内視鏡的改善<sup>注 3)</sup> を達成した被験者の割合は、20.0% (6/30 例) 及び 34.5% (10/29 例) であった。また、投与 52 週時に臨床的改善<sup>注 1)</sup> が得られた割合は 56.7% (17/30 例) であった。

リサンキズマブ 360mg 投与群で、リサンキズマブ 1200mg 静脈内投与によるレスキュー治療を受けた被験者 33 例中 1 例 (3.0%) に副作用が認められた (インフルエンザ、そう痒症)。リサンキズマブ 1200mg を静

脈内投与後、360mg を 8 週ごとに皮下投与された被験者 28 例中 6 例 (21.4%) に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位紅斑が 28 例中 2 例 (7.1%) であった。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

リサンキズマブは、インターロイキン (IL) -23 に対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、IL-23 の p19 サブユニットに結合し、IL-23 の作用を中和する<sup>8) -10)</sup>。

### 18.2 *in vitro* 中和作用

18.2.1 ヒトびまん性大細胞型リンパ腫由来ヒト B リンパ芽球細胞株において、リサンキズマブは STAT3 の IL-23 依存的リン酸化を阻害した<sup>9)</sup>。

18.2.2 マウス脾細胞において、リサンキズマブはヒト IL-23 刺激による IL-17 の産生誘導を抑制した<sup>9)</sup>。

### 18.3 *in vivo* 中和作用

ヒト IL-23 により誘導されるマウス耳介炎症モデルにおいて、リサンキズマブは耳介の腫脹及び耳組織中の IL-17 及び IL-22 の産生を抑制した<sup>10)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：リサンキズマブ (遺伝子組換え)

(Risankizumab (Genetical Recombination)) [JAN]

分子量：約 149,000

本質：遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-23 $\alpha$  (p19) サブユニット抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG1 の定常部からなり、H 鎖 237 及び 238 番目のアミノ酸残基がそれぞれ Ala に置換され、C 末端の Lys は除去されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 ( $\gamma$ 1 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 ( $\kappa$  鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量：約 149,000) である。

## 20. 取扱い上の注意

20.1 本剤および希釈液は、激しく振とうしないこと。

20.2 本剤は外箱に入れた状態で保存すること。

20.3 凍結を避けて保存すること。

## 21. 承認条件

## 22. 包装

バイアル (10mL)  $\times$  1 本

## 23. 主要文献

- 1) Kimball, A.B., et al.: Br. J. Dermatol. 2015; 173: 1183-1190
- 2) 社内資料：健康成人における第 I 相試験 (2019 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.2.2)
- 3) 社内資料：健康成人における第 I 相試験 (20XX 年 X 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2)
- 4) 社内資料：母集団薬物動態 (20XX 年 X 月 XX 日承認、CTD2.7.2.3)
- 5) 社内資料：CYP 基質薬物との相互作用試験 (2019 年 3 月 26 日承認、CTD 2.7.2.1)
- 6) 社内資料：導入療法試験 M16-006 試験 (20XX 年 X 月 XX 日承認、CTD2.7.3.2、CTD2.7.3.3)
- 7) 社内資料：維持療法試験 M16-000 試験 (20XX 年 X 月 XX 日承認、CTD2.7.3.2、CTD2.7.3.3)
- 8) 社内資料：IL-23 に対する結合親和性 (2019 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.2.2)
- 9) 社内資料：*in vitro* 中和作用 (2019 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.2.1)
- 10) 社内資料：*in vivo* 中和作用 (2019 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.2.2)

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

アッヴィ合同会社 くすり相談室

〒108-0023 東京都港区芝浦 3-1-21

フリーダイヤル 0120-587-874

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

**アッヴィ合同会社**  
東京都港区芝浦3-1-21