2.5 臨床に関する概括評価

目次

2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 病態，疫学 8
2.5.1.2 治療の現状 8
2.5.1.3 リサンキズマブの背景情報 9
2.5.1.3.1 作用機序，効能及び効果 9
2.5.1.3.2 クローン病を対象としたリサンキズマブの開発の経緯 10
2.5.1.4 臨床試験の概要 11
2.5.1.4.1 第 I 相比較試験 11
2.5.1.4.2 第 II 相比較試験 12
2.5.1.4.3 第 III 相比較試験 14
2.5.1.5 国内開発への規制当局の助言 19
2.5.1.6 承認申請に用いた臨床試験データパッケージ 21
2.5.1.7 医薬品の臨床試験の実施の基準の順守 22
2.5.1.8 参考文献 23
2.5.2 生物薬剤に関する概括評価 26
2.5.2.1 参考文献 27
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 28
2.5.4 有効性の概括評価 30
2.5.4.1 有効性の評価に用いた試験 30
2.5.4.2 有効性の評価 31
2.5.4.2.1 有効性の評価項目 31
2.5.4.2.2 統計解析 33
2.5.4.3 被験者の内訳及びベースラインの特性 36
2.5.4.4 有効性の成績 37
2.5.4.4.1 第 II 相試験：M15-993 試験 37
2.5.4.4.2 第 III 相導入療法試験：M16-006 試験 38
2.5.4.4.3 第 III 相維持療法試験：M16-000 試験 Sub-study 1 40
2.5.4.4.4 併合解析 45

2.5.4.5 部分集団解析 46
2.5.4.5.1 部分集団別の有効性 46
2.5.4.5.2 日本人部分集団の有効性 47
2.5.4.6 効果の持続，耐薬性 47
2.5.4.7 有効性のまとめ 48
2.5.4.8 参考文献 49
2.5.5 安全性の概括評価 50
2.5.5.1 安全性の評価に用いた試験及び対象集団 50
2.5.5.2 評価方法 52
2.5.5.3 曝露状況 53
2.5.5.4 有害事象 54
2.5.5.4.1 有害事象の概要 54
2.5.5.4.2 比較的よくみられる有害事象 65
2.5.5.4.3 死亡 67
2.5.5.4.4 その他の重篤な有害事象 68
2.5.5.4.5 その他の重要な有害事象 69
2.5.5.4.6 特に注目すべき事象 70
2.5.5.5 臨床検査及び他の安全性評価項目 85
2.5.5.6 市販予定製剤の安全性 86
2.5.5.7 部分集団での安全性 86
2.5.5.8 安全性のまとめ 87
2.5.5.9 参考文献 88
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 90
2.5.6.1 治療の背景 90
2.5.6.1.1 疾患又は症状 90
2.5.6.1.2 現行の治療 90
2.5.6.2 ベネフィット・リスク評価 91
2.5.6.2.1 ベネフィット 91
2.5.6.2.2 リスク 95
2.5.6.2.3 ベネフィット・リスク評価 97
2.5.6.3 補遺 99
2.5.6.4 参考文献 99

2.5.7 参考文献 103

表一覧

表 2.5.1-1. 臨床データパッケージ 22
表 2.5.4-1. 主要評価項目及び第一種の過誤率を制御した副次評価項目：第 III 相試験（M16-006 試験，M15-991 試験及び M16-000 試験 SS1） 32
表 2.5.4-2. 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（NRI-C，ITT1A）：M16-006 試験 39
表 2.5.4-3. 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（NRI-C，ITT1A）：M16-000 試験 SS1 41
表 2.5.5-1. ISS の主要な安全性併合解析対象集団の構成及び定義 51
表 2.5.5-2. 12 週導入療法安全性併合解析集団の有害事象の概要 55
表 2.5.5-3. 52 週維持療法安全性解析集団の有害事象の概要（100 人年あたりの発現状況） 58
表 2.5.5-4. 全安全性併合解析集団の有害事象の概要（100 人年あたりの発現状況） 61
表 1. M16-006 試験実施中に変更した主な内容及び変更理由 105
表 2. M16-000 試験実施中に変更した主な内容及び変更理由 125

図一覧

図 2.5.1-1. 試験デザインの概略：M15-993 試験 13
図 2.5.1-2. 試験デザインの概略：M15-989 試験 14
図 2.5.1-3. 試験デザインの概略：M16-006 試験 15
図 2.5.1-4. 試験デザインの概略：M15-991 試験 17
図 2.5.1-5. 試験デザインの概略：M16-000 試験（SS1） 18
図 2.5.1-6. 試験デザインの概略：M16-000 試験（SS2） 19
図 2.5.1-7. 試験デザインの概略：M16-000 試験（SS3） 19

略語及び定義一覧

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
ADA	antidrug antibody	抗薬物抗体
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AO	as observed	－
AP	abdominal pain	腹痛
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve from time 0 to infinite time	時間 0 から無限大時間までの濃度－時間曲線化面積
AUC_t	area under the concentration-time curve from time 0 to time of last measurable concentration	時間 0 から最終測定可能時間までの濃度－時間曲線化面積
Bio-IR	biologic therapy-intolerant or inadequate responder	生物学的製剤による前治療で効果不十分又は不耐容であった被験者
CDAI	Crohn's Disease Activity Index	クローン病活動度指数
CDEIS	Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity	－
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	－
COVID-19	Coronavirus Disease - 2019	コロナウイルス感染症
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CSS	Crohn's Symptom Severity	クローン病症状重症度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語基準
EIMs	extra-intestinal manifestations	腸管外合併症
EOT	end of treatment	－
EU	European Union	欧州連合
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue	慢性疾患治療-疲労の機能評価
Fc	crystallizable fragment	結晶化可能フラグメント
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FCP	fecal calprotectin	便中カルプロテクチン
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
hs-CRP	high-sensitivity C-reactive protein	高感度 C 反応性蛋白

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire	炎症性腸疾患質問票
IC_{50}	concentration producing 50% inhibition	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IL	interleukin	インターロイキン
ISE	Integrated Summary of Efficacy	－
ISS	Integrated Summary of Safety	－
ITT	intent-to-treat	－
IV	intravenous	静脈内
J-ISE	Japan Integrated Summary of Efficacy	－
J-ISS	Japan Integrated Summary of Safety	－
JSA	Japan population subgroup analysis	－
Kd	dissociation constant	解離定数
MACE	major adverse cardiovascular events	主要心血管イベント
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MI	multiple imputation	多重補完法
MMRM	mixed effect model repeat measurement	反復測定混合効果モデル
MWPC	meaningful within-patient change	意義のある患者ごとの変化
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
NCI	National Cancer Institute	（米）国立がん研究所
NMSC	non-melanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
NRI	non-responder imputation	－
OBDS	on-body delivery system	オンボディデリバリーシステム
PFS	pre-filled syringe	プレフィルドシリンジ
PGIC	Patient Global Impression of Change	変化に関する患者の全体的印象
PGIS	Patient Global Impression of Severity	重症度に関する患者の全体的印象
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
PT	preferred term	基本語
Q4W	every 4 weeks	4 週毎
Q8W	every 8 weeks	8 週毎
QoL	Quality of Life	生活の質
SC	subcutaneous	皮下
SES-CD	Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease	－
SF	stool frequency	排便回数
SF-36	36-Item Short Form Health Status Survey	SF-36 健康調査票

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
SOC	system organ class	器官別大分類
SS1	Sub-study 1	－
SS2	Sub-study 2	－
SS3	Sub-study 3	－
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3	シグナル伝達兼転写活性化因子 3
TE-ADA	Treatment-emergent anti-drug antibody	投与に起因する抗薬物抗体
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
ULN	upper limit of normal	基準値上限
WPAI-CD	Work Productivity and Impairment Questionnaire-Crohn's disease	クローン病患者の仕事の生産性及び活動障害に関する質問票

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 病態，疫学

クローン病は，限局性の非対称性，貫壁性，及び時に肉芽腫性の炎症を呈する一連の臨床過程及び病理過程を伴う疾患である。小腸・大腸を中心に浮腫や潰瘍を認め，腸管狭窄や瘻孔など特徴的な病態が生じる。口腔から肛門までの消化管のあらゆる部位におこりうる。消化管以外にも種々の合併症を伴うため，全身性疾患としての対応が必要である。臨床像は病変の部位や範囲によるが，下痢や腹痛などの消化管症状と発熱や体重減少・栄養障害などの全身症状を認め，貧血，関節炎，虹彩炎，皮膚病変などの合併症に由来する症状も呈する。病状・病変は再発・再燃を繰り返しながら進行し，治療に抵抗して社会生活が損なわれることも少なくない [1, 2]。

クローン病は年齢を問わず発症するが，特に 10 代と 20 代で発病することが多い。女性の方が男性よりも発症率がわずかに高く，また，一部の民族では発症リスクが他の民族よりも高い [3, 4]。クローン病の発症率は，過去 30 年間にわたり，世界中，特に新興工業国群で上昇し続けている。クローン病の発症率が最も高いのは北米及び欧州連合（以下「EU」）であり，推定値は，それぞれ 10 万人当たり 23.8 例及び 15.4 例である [5]。有病率も高位にとどまっており，有病率が最も高いのは，EU（10 万人当たり 322 例）及び北米（10 万人当たり 319 例）である [5]。アジア及び中東では，クローン病の発症率は 10 万人当たり最大 8.4 例，有病率は 53.1 例と推定される [5]。本邦では，有病率は 10 万人当たり 55.6 例である [6]。

クローン病の正確な原因は今も不明であるが，遺伝的に感受性の強い個人における免疫系の調節不全の結果であると推測される。患者の遺伝的要因，微生物叢，免疫反応，及び環境が組み合わさることにより，腸内で過剰かつ異常な免疫反応が起こり，クローン病の病理を引き起こすと考えられている [3]。

2.5.1.2 治療の現状

中等症から重症の活動性クローン病に対しては，いくつかの治療選択肢が使用可能であるが，有効性は限定的であり，多くは，有害事象により使用が制限される。したがって，クローン病患者の転帰を継続して改善するための新たな治療選択肢が必要とされる。

クローン病の治療は，急性期における改善又は寛解を目指す導入療法，その維持療法に分けられる [7]。従来は，クローン病の治療目標は，臨床症状のコントールのみに重点が置かれていた。しかし，現在では，粘膜治癒は，再発リスクの減少，入院する患者の割合の減少，臨床的寛解（ステロイド非使用）及び結腸切除の減少など，長期転帰の改善と関連することから，重要な治療目標であることが認識されている [8–11]。最近の治療ガイドラインでは，短期治療目標として，早期の臨床症状のコントロール（すなわち，臨床的改善），中期治療目標として，より厳格な臨床症状のコントロール（すなわち，臨床的寛解）並びに C 反応性蛋白（CRP）及び便中カルプロテクチン（FCP）などの炎症バイオマーカーの正常化，長期治療目標として，粘膜治癒を組み

入れるに至っている[12]。粘膜治癒は比較的新規の治療目標であるため，現在の承認薬で，この治療目標の達成に対する頑健なエビデンスを有するものはない。

中等症から重症の活動性クローン病の治療薬としては，アミノサリチル酸製剤，コルチコステロイド及び免疫調節薬（チオプリン及びメトトレキサートなど）などの従来の治療並びに生物学的製剤が含まれる。アミノサリチル酸製剤及び局所作用型コルチコステロイドの経口剤は，使用頻度は高いものの，ベネフィットは限定的であり，長期治療目標としては推奨されていない[7]。全身性コルチコステロイドは，短期的には推奨されているが，維持療法としては有効ではなく，粘膜治癒が達成できないこともあり，また，短期使用でも，骨喪失，感情障害，不眠症，高血圧，血中ブドウ糖増加，狭隅角緑内障，ざ瘡，体重増加及び副腎機能不全などの重要な有害事象を伴うこともある[7]。免疫調節薬の作用発現は緩徐であり，有効性は限定的で，アレルギー反応，膵炎，骨髄抑制，悪心，感染症，肝毒性及び悪性腫瘍などの有害事象と関連する[13, 14]。生物学的製剤の承認により，中等症から重症の活動性クローン病患者の治療は激変した。

国内では，厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針（2021 年 3 月改訂）[2]において，活動期の中等症から重症クローン病の治療として，経口ステロイド及び抗菌薬による薬物療法（ステロイド・栄養療法などの通常治療が無効 / 不耐な場合は，インフリキシマブ・アダリムマブ・ウステキヌマブ・ベドリズマブ），栄養療法（経腸栄養療法），血球成分除去療法の併用（通常治療で効果不十分・不耐で大腸病変に起因する症状が残る症例に適応）が挙げられている。寛解維持療法としては，薬物療法（アミノサリチル酸製剤，アザチオプリンなど。インフリキシマブ・アダリムマブ・ウステキヌマブ・ベドリズマブにより寛解導入された後は，それぞれの定期的投与が寛解維持に有効とされる。），在宅経腸栄養療法が挙げられている。また，肛門病変，狭窄 / 瘻孔の治療では，まず外科治療の適応を検討することとされる。なお，内科治療への反応性や薬物による副作用あるいは合併症などに注意し，必要に応じて専門家の意見を聞き，外科治療のタイミングなどを誤らないようにすることに留意が必要とされる。

2.5.1.3 リサンキズマブの背景情報

2.5.1.3.1 作用機序，効能及び効果

リサンキズマブは，免疫グロブリン G1 サブクラスの完全ヒト化抗インターロイキン（以下「IL」）-23 p19 モノクローナル抗体である。この抗体は，結晶化可能フラグメント（以下「Fc」）γ 受容体と補体の結合を減少させるため，Fc 領域の 2 つの変異を用いて設計した。リサンキズマブが IL-23 p19 に結合すると，組織の炎症，破壊及び異常な組織修復に関与するヘルパーT 細胞 17，固有のリンパ系細胞，γδT 細胞及びナチュラルキラー細胞を誘導，維持する IL-23 の作用が抑制される。

ゲノムワイド関連解析により，IL-23 又はその受容体の遺伝的多型と乾癬，クローン病，潰瘍性大腸炎及び関節症性乾癬の間に関連性があることが示されている[15–18]。また，IL-23 の過剰発

現が，乾癬患者の皮膚，クローン病患者の腸粘膜及び関節症性乾癬患者の滑膜組織で報告されている[19–21]。

In vitro では，リサンキズマブはヒト及びカニクイザルの IL-23 に結合し，解離定数（K_d）は 10 pM 未満であった。結合は特異的であり，ヒト IL-12 への検出可能な結合はなかった。ヒト細胞株では，リサンキズマブはシグナル伝達兼転写活性化因子 3（STAT3）の IL-23 に依存したリン酸化を強力に阻害し，50%阻害濃度（IC_{50}）値は 24 ± 3 pM であった。更に，リサンキズマブは，単球におけるヒト IL-23 による IL-17 の誘導は阻害するが，フィトヘマグルチニン芽球における IL-12 によるインターフェロン γ の誘導は阻害しない。In vivo マウス耳腫脹モデルでは，リサンキズマブは IL-23 によって誘発される耳の腫脹並びに IL-17 及び IL-22 の誘導を阻害している。

本邦では，2019 年 3 月 26 日（国際誕生日）に尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症を有する成人患者を対象にリサンキズマブ 150 mg 及び 75 mg の皮下（以下「SC」）投与（0 週，4 週，以降 12 週間隔）が承認された。2021 年 3 月 25 日時点で，リサンキズマブは 72 ヵ国で承認されており，市販後の推定累積曝露数は 56 ヵ国で 87387 人年であった。また，150 mg/mL の充填済み注射器及び自己注射器が本邦，米国食品医薬品局及び欧州医薬品庁で承認されている。

2.5.1.3.2 クローン病を対象としたリサンキズマブの開発の経緯

中等症から重症の活動性クローン病では，使用可能な生物学的製剤（インフリキシマブ，アダリムマブ，ベドリズマブ及びウステキヌマブなど）のベネフィットにもかかわらず，多くの患者で，初期治療が奏効しない（以下「一次無効」）か，又は時間の経過と共に効果が減弱していく（以下「二次無効」）。既承認の抗腫瘍壊死因子（以下「TNF」）生物学的製剤に関しては，患者の約 40%が一次無効となり，また，投与 1 年時には 50%が二次無効となる[22–26]。ベドリズマブでは，投与 6 週時には患者の 61%が一次無効となり，投与 6 ヵ月時から投与 1 年時の間には 48%が二次無効となる[27,28]。ウステキヌマブでは，投与 8 週時には患者の 55%が一次無効となり，投与 1 年時には 41%が二次無効となる[29]。

更に，生物学的製剤のベネフィット / リスクプロファイルは概して良好であるものの，副作用と関連し，また，脱髄障害の既往を有する患者，うっ血性心不全患者，重篤な感染症のリスクが高い患者又は悪性腫瘍歴を有する患者など，使用可能な生物学的製剤の適応とならない患者もいる[7,30–33]。

全体として，クローン病患者で使用可能な治療がいくつか存在するが，安全で，持続性があり，有効な治療に対する大きなアンメットニーズが残存する。

2.5.1.4 臨床試験の概要

2.5.1.4.1 第 I 相比較試験

2.5.1.4.1.1 M16-533 試験

M16-533 試験（5.3.3.3-1 項，評価資料）は，日本人及び白人の健康被験者にリサンキズマブ又はプラセボを単回静脈内（以下「IV」）投与したときの薬物動態，安全性，忍容性及び免疫原性を評価する第 I 相，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，単一施設試験であった。全体で 16 例の被験者をリサンキズマブ群又はプラセボ群に 6:2 の比でランダムに割り付けた。

- グループ 1：日本人 1800 mg IV
- グループ 2：白人 1800 mg IV

2.5.1.4.1.2 M16-324 試験

M16-324 試験（5.3.1.1-1 項，参考資料）は，健康被験者を対象とした第 I 相，単回投与，4 Arm，非盲検，ランダム化，並行群間比較試験であり，リサンキズマブの相対的バイオアベイラビリティとともに様々な速度及び量のリサンキズマブを SC 投与したときの注射部位に関連する疼痛の程度を評価した。本試験の結果は，SC 投与用の「市販予定」製剤開発にも使用した。試験は各 12 例からなる 4 つの Arm で構成され，入院開始時の体重により層別化して登録した。Arm ごとに決められた方法で各被験者にリサンキズマブ液剤 90 mg/mL を投与した。

- Arm 1：0.8 mL ずつ 3 回 SC 投与（216 mg；対照）
- Arm 2：シリンジポンプを用いて 3 分かけて 2.4 mL を SC 投与（216 mg；試験）
- Arm 3：シリンジポンプを用いて 6 分かけて 2.4 mL を SC 投与（216 mg；試験）
- Arm 4：2 mL を 1 回 SC 投与（180 mg；試験）

2.5.1.4.1.3 M19-128 試験

M19-128 試験（5.3.1.2-1 項，評価資料）は，健康被験者を対象とした第 I 相，単回投与，ランダム化，非盲検，多施設共同試験であり，2 つの substudy で構成された。Substudy 1 では，第 III 相試験で使用されている 90 mg プレフィルドシリンジ（以下「PFS」）（4×1 mL の SC 投与）に対する市販予定の 360 mg オンボディデリバリーシステム（以下「OBDS」）（2.4 mL の単回 SC 投与）のリサンキズマブの相対的バイオアベイラビリティを評価した。更に，substudy 1 では，市販予定の 180 mg OBDS を 180 mg の用量で単回 SC 投与したときのリサンキズマブの薬物動態を評価した。Substudy 2 では，第 III 相試験で使用されている 300 mg 液剤バイアルに対する市販予定の 600 mg 液剤バイアルの 1800 mg IV 投与時のリサンキズマブの相対的バイオアベイラビリティを評価した。

全体で 394 例の被験者が，substudy 1 では 4:4:1 に，substudy 2 では 1:1 にランダムに割り付けられ，393 例が以下のようにリサンキズマブの単回投与を受けた。

Substudy 1：

- グループ 1：360 mg SC（90 mg PFS × 4，対照）（N = 127，N = 8 の日本人を含む）
- グループ 2：360 mg SC（OBDS，150 mg/mL，2.4 mL，試験）（N = 129, N = 8 の日本人を含む）
- グループ 3：180 mg SC（OBDS，150 mg/mL，1.2 mL）（N = 30）

Substudy 2：

- グループ 4：1800 mg IV（6 × 300 mg 液剤バイアル［90 mg/mL］，対照）（N = 53）
- グループ 5：1800 mg IV（3 × 600 mg 液剤バイアル［60 mg/mL］，試験）（N = 54）

2.5.1.4.2 第 II 相比較試験

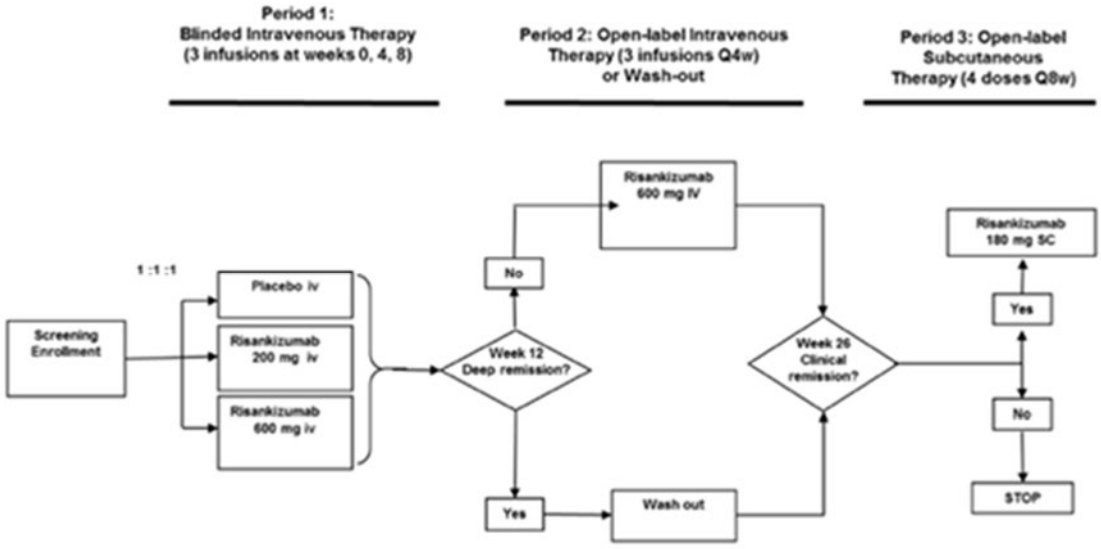
2.5.1.4.2.1 M15-993 試験

M15-993 試験（5.3.5.1-1 項，評価資料）は，投与 12 週時のクローン病活動度指数（以下「CDAI」）に基づく臨床的寛解（以下「臨床的 CDAI 寛解」）の導入におけるリサンキズマブの有効性を評価することを目的とした，中等症から重症の活動性クローン病を有する被験者を対象にした，リサンキズマブの proof of concept，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，第 II 相，用量範囲探索試験であった。

本試験は，最大 4 週間のスクリーニング期間，12 週間の二重盲検 IV 投与ピリオド（第 1 ピリオド），14 週間の非盲検 IV 投与 / 休薬ピリオド（第 2 ピリオド），26 週間の SC 投与ピリオド（第 3 ピリオド），及び 15 週間の追跡調査ピリオドで構成された。

詳細は，図 2.5.1-1 に示す。

図 2.5.1-1. 試験デザインの概略：M15-993 試験



Note: Deep remission was defined as achieving clinical remission (CDAI < 150) and endoscopic remission (CD Endoscopic Index of Severity [CDEIS] ≤ 4 or ≤ 2 in subjects with initial isolated ileitis, as determined by blinded central review).

Note: Ileocolonoscopy was to be performed for all subjects at Screening, Week 12, and Week 52 to evaluate endoscopic response/remission, and to provide mucosal biopsy specimens for molecular pharmacodynamics assessments pre- and post-treatment (Protocol Section 3.1). Ileocolonoscopy was also to be performed for any subject discontinuing prematurely after Week 12.

Note: In case of a disease flare during Period 2, defined as an increase of CDAI score ≥ 70 points compared to Week 12 and a CDAI score ≥ 220 or greater, the investigator was to perform an ileocolonoscopy within 2 weeks. If the CDEIS was ≤ 4 (or ≤ 2 for subjects with isolated ileitis), subjects were to continue on wash-out until Week 26. If the CDEIS is > 4 (or ≥ 2 for subjects with initial isolated ileitis), subjects were to have received OL IV induction therapy (3 doses separated by 4-week intervals) with 600 mg of risankizumab as described in Protocol Flowchart B.

Cross Reference：M15-993 試験 CSR Figure 1, Appendix 16.1 1

2.5.1.4.2.2 M15-989 試験

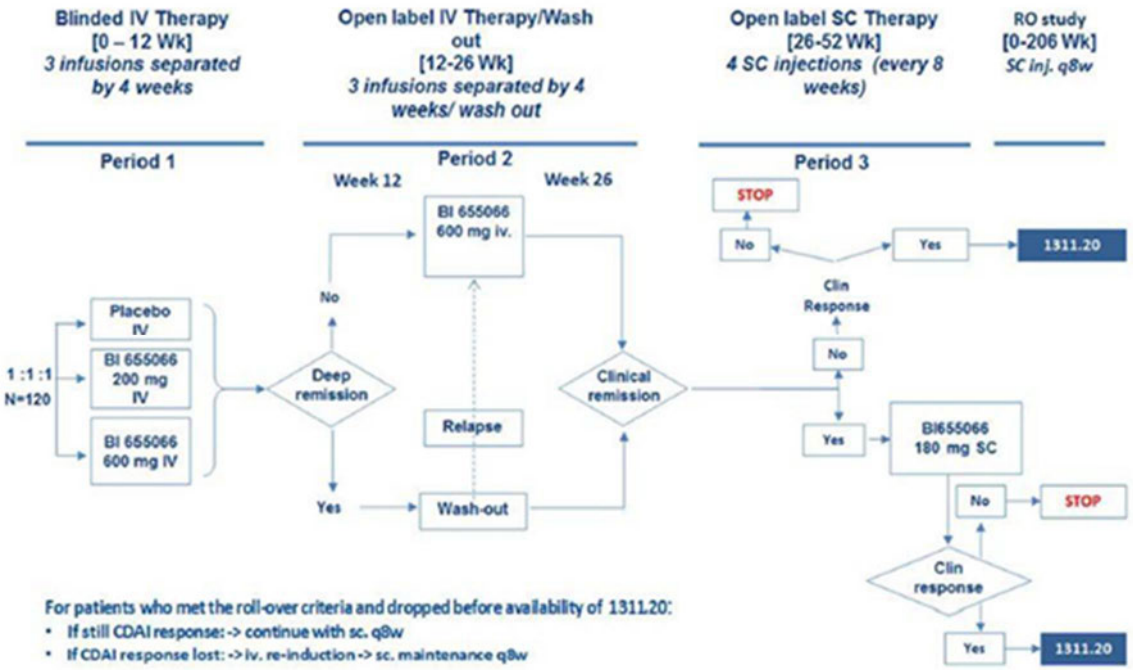
M15-989 試験（5.3.5.2-1 項，参考資料）は，中等症から重症の活動性クローン病患者を対象として，リサンキズマブの長期安全性及び有効性を評価する第 II 相，非盲検，単群，長期継続投与試験であった。

M15-993 試験終了時（以下「EOT」）Visit 又は M15-989 試験のスクリーニング時に CDAI に基づく臨床的改善（以下「臨床的 CDAI 改善」）又は臨床的 CDAI 寛解であった被験者は，M15-993 試験から M15-989 試験へ移行し，リサンキズマブ 180 mg SC 投与 8 週毎（以下「Q8W」）を Visit 2 から EOT Visit まで受けた。M15-993 試験の EOT Visit 又は M15-989 試験のスクリーニング時に臨床的 CDAI 寛解が消失した被験者は，非盲検下でリサンキズマブ 600 mg IV 投与 4 週毎（以下「Q4W」）（3 回）の再導入療法を受け，その後適格性を再評価した。臨床的 CDAI 改善又は臨床的 CDAI 寛解を達成した被験者は，Visit 5 以降リサンキズマブ 180 mg SC 投与 Q8W の

維持療法に切り替えられた。M15-989 試験を完了した被験者は，M16-000 試験 Sub-study 3（第 III 相，非盲検，長期継続投与試験）に移行可能とした。

詳細は，図 2.5.1-2 に示す。

図 2.5.1-2.　　試験デザインの概略：M15-989 試験



1311.20 = Study M15-989; BI 655066 = risankizumab; CDAI = Crohn's Disease Activity Index; Clin = clinical; inj = injection; IV = intravenous; q8w = every 8 weeks; RO = roll over; SC = subcutaneous; Wk = week

Cross Reference：M15-989 試験 CSR Figure 1, Appendix 16.1　1

2.5.1.4.3　　第 III 相比較試験

2.5.1.4.3.1　　導入療法試験：M16-006 試験

M16-006 試験（5.3.5.1-2 項，評価資料）は，中等症から重症の活動性クローン病患者を対象として，導入療法におけるリサンキズマブの有効性及び安全性を評価する第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験であった。

本試験は，生物学的製剤による前治療で効果不十分又は不耐容の被験者（以下「Bio-IR」）及び Bio-IR 以外の被験者で，従来の治療に対して効果不十分又は不耐容の被験者（以下「non Bio-IR」）のいずれも対象とした。

Bio-IR 集団は，クローン病に対する既承認の抗 TNF 製剤又は抗インテグリン生物学的製剤（インフリキシマブ，アダリムマブ，セルトリズマブ，ベドリズマブ，ウステキヌマブ及び / 又はナタリズマブ）のひとつ以上に対して不耐容又は効果不十分との記録がある被験者と定義し

た。Non Bio-IR 集団は，Bio-IR 以外の被験者で，従来の治療に対して効果不十分又は不耐容である被験者を対象とした。従来の治療とは，アミノサリチル酸製剤，局所作用型ステロイドの経口剤（例：ブデソニド，ベクロメタゾン），全身性副腎皮質ステロイド（プレドニゾン又は等価のステロイド），又は免疫調節薬のうち，ひとつ以上による治療と定義した。また，過去に生物学的製剤による治療を受けたが，効果不十分又は不耐容以外の理由（例：医療費償還範囲の変更，良好な疾患コントロール）で投与を中止した被験者も含めた。

Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease（以下「SES-CD」）に基づく Low SES-CD*の被験者の組入れは 85 例を超えないものとした。また，Bio-IR 集団は約 540 例，non Bio-IR 集団は約 315 例とした。ウステキヌマブに対して不耐容又は効果不十分である被験者の割合は，20%を超えないものとした。

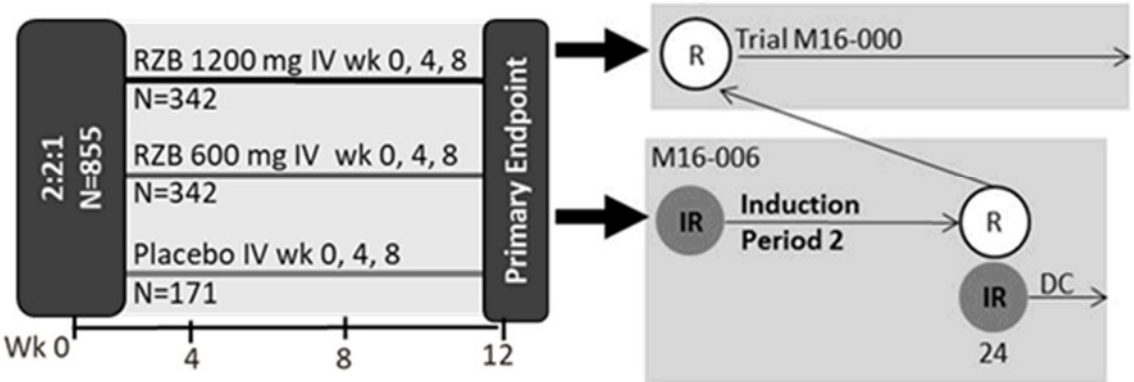
本試験は，最大 35 日間のスクリーニング期間，12 週導入療法期，投与 12 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者における 12 週間の導入療法期 2，及び治験薬最終投与から 140 日間の追跡調査を含む最大 49 週間で構成された。

* 第 III 相試験（M16-006 試験，M15-991 試験及び M16-000 試験 Sub-study1）において，Original SES-CD は，狭窄の有無の項目を除き，ベースラインの SES-CD が 6 以上（病変が回腸に限局している場合は 4 以上）と定義し，Low SES-CD は，狭窄の有無の項目を除き，小腸大腸型病変又は大腸型病変の場合はベースラインの SES-CD が 3 以上 6 未満（病変が回腸に限局している場合は 3）と定義した。

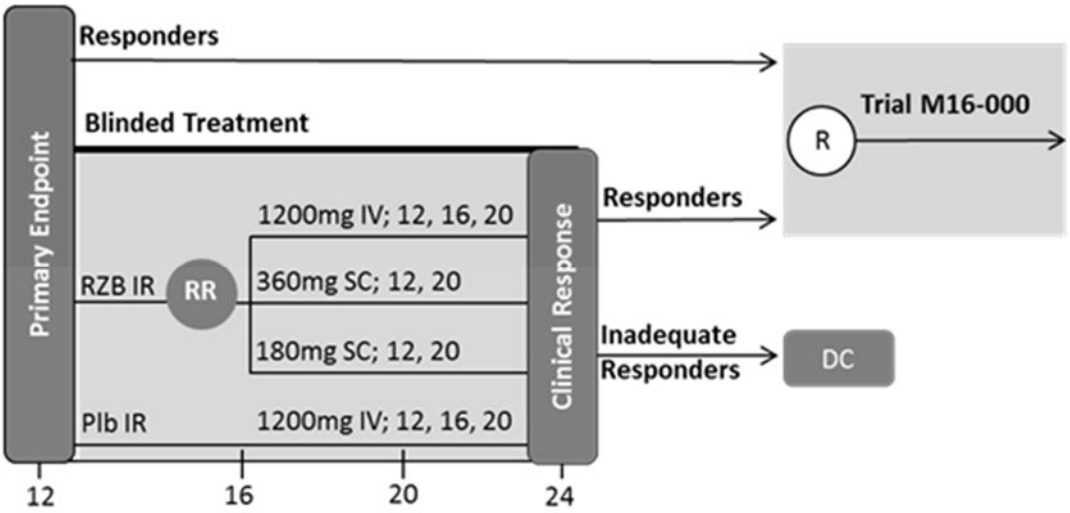
詳細は，図 2.5.1-3 に示す。

図 2.5.1-3.　　試験デザインの概略：M16-006 試験

a. 12 週導入療法期



b. 導入療法期 2



DC = discontinued; IR = subjects with inadequate SF/APS clinical response to induction; IV = intravenous; Plb = placebo; R = subjects with SF/APS clinical response; RR = re-randomize; RZB = risankizumab; SC = subcutaneous; Wk = Week

Cross Reference：M16-006 試験 CSR Figure 1, Appendix 16.1　1

2.5.1.4.3.2　導入療法試験：M15-991 試験

M15-991 試験（5.3.5.1-4 項，参考資料）は，中等症から重症の活動性クローン病患者を対象として，導入療法におけるリサンキズマブの有効性及び安全性を評価する第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験であった。

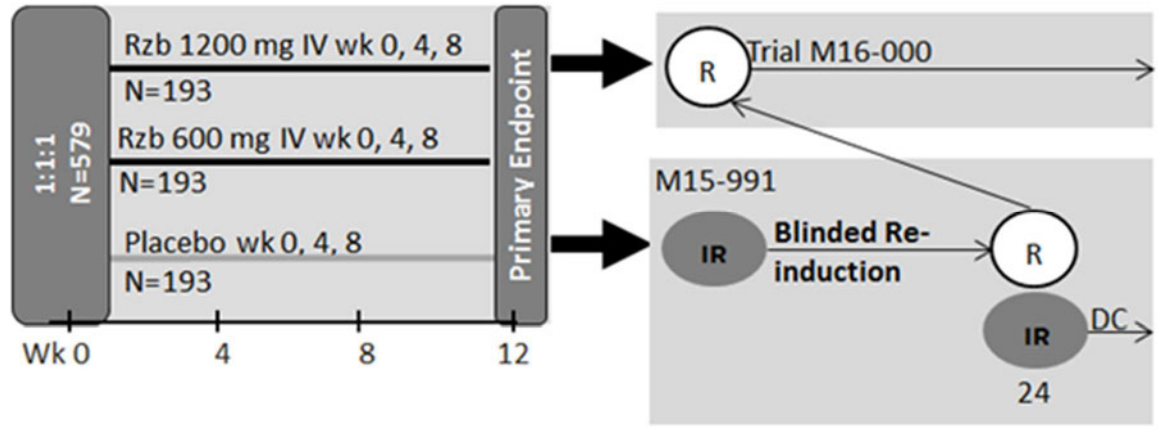
Low SES-CD の被験者の組入れは 58 例を超えないものとした。また，Bio-IR の被験者のみを組み入れた。ウステキヌマブに対して不耐容又は効果不十分である被験者の割合は，20%を超えないものとした。

本試験は，最大 35 日間のスクリーニング期間，12 週導入療法期，投与 12 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者における 12 週間の導入療法期 2，及び治験薬最終投与から 140 日間の追跡調査を含む最大 49 週間で構成された。

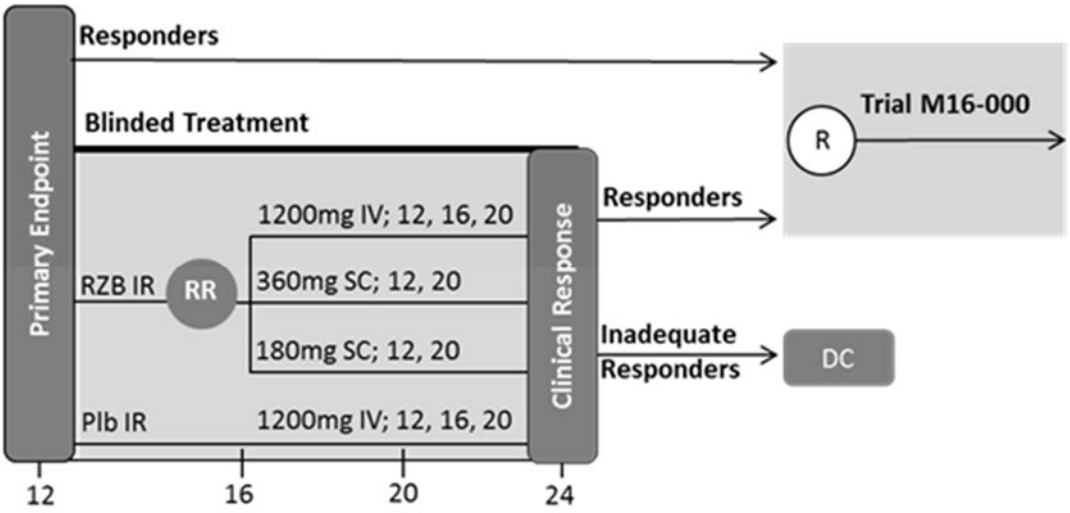
詳細は，図 2.5.1-4 に示す。

図 2.5.1-4. 試験デザインの概略：M15-991 試験

a. 12 週導入療法期



b. 導入療法期 2



DC = discontinued; IR = subjects with inadequate SF/APS clinical response to induction; IV = intravenous; Plb = placebo; R = subjects with SF/APS clinical response; RR = re-randomize; RZB = risankizumab; SC = subcutaneous; Wk = week

Cross Reference：M15-991 試験 CSR Figure 1, Appendix 16.1 1

2.5.1.4.3.3 維持療法試験：M16-000 試験

M16-000 試験 Sub-study 1（以下「SS1」）（5.3.5.1-3 項，評価資料）を含む M16-000 試験は，導入療法試験（M16-006 試験又は M15-991 試験）の最終 Visit に臨床的改善を達成した，中等症から重症の活動性クローン病患者を対象として，リサンキズマブの有効性及び安全性を評価す

る第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，52 週間維持療法試験及び非盲検長期継続投与試験であった。

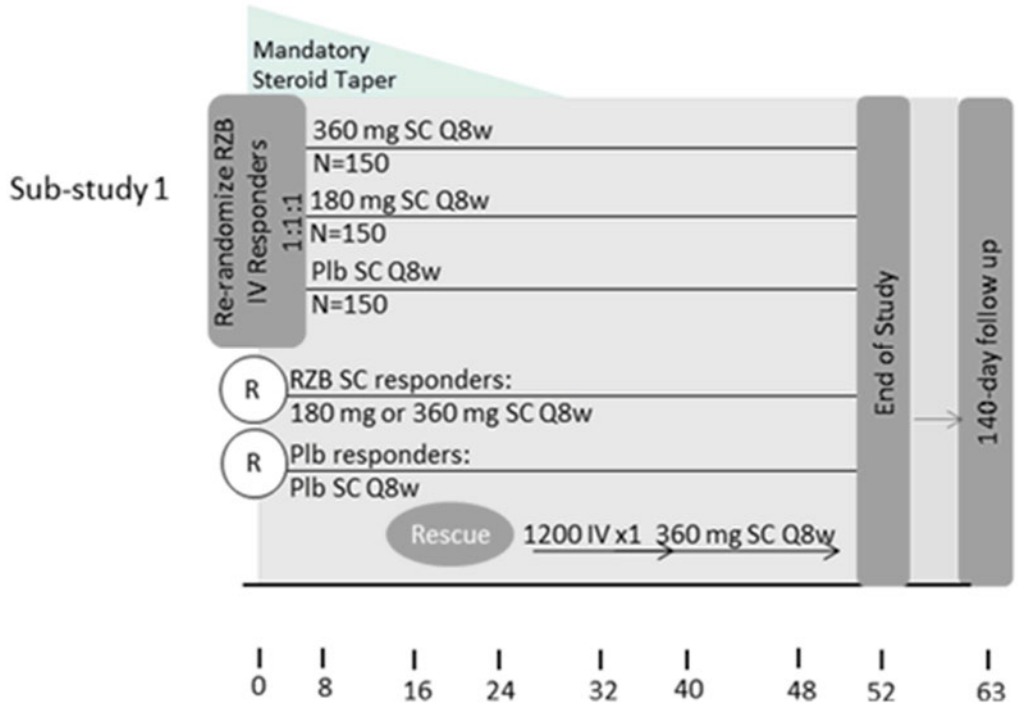
本試験は，3 つの Sub-study で構成された。SS1 は，52 週間，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，維持療法試験であった。Sub-study 2（以下「SS2」）は，52 週間，ランダム化，探索的維持療法試験であった。Sub-study 3（以下「SS3」）は，SS1 及び SS2 を完了した被験者，アッヴィ社によるリサンキズマブのクローン病を対象とした他の試験を完了した被験者，又は M16-006 試験若しくは M15-991 試験の導入療法により臨床的改善を達成した被験者のうち，コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックにより最終の内視鏡検査を実施していない被験者で，SS3 への組入れに同意した被験者を対象とした非盲検長期継続投与試験であった。

SS1 又は SS2 は，52 週間の維持療法期及び治験薬最終投与から 140 日間の追跡調査（SS3 に継続参加した被験者を除く）を含む最大 68 週間で構成された。

SS3 は，220 週の完了まで，中止のどちらか早い時期まで継続することとした。

詳細は，図 2.5.1-5（SS1），図 2.5.1-6（SS2）及び図 2.5.1-7（SS3）に示す。

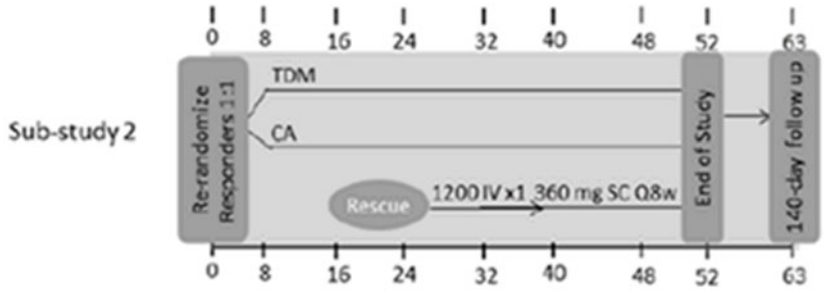
図 2.5.1-5.　　試験デザインの概略：M16-000 試験（SS1）



SC = subcutaneous; Q8w = every 8 weeks; IV = intravenous; TDM = therapeutic drug monitoring; CA = clinical assessment; OLE = Open-label extension; R = subjects with clinical response

Cross Reference：M16-000 試験治験実施計画書 Figure 1, Appendix 16.1　1

図 2.5.1-6.　　試験デザインの概略：M16-000 試験（SS2）



SC = subcutaneous; Q8w = every 8 weeks; IV = intravenous; TDM = therapeutic drug monitoring; CA = clinical assessment; OLE = Open-label extension; R = subjects with clinical response

Cross Reference：M16-000 試験 治験実施計画書 Figure 1, Appendix 16.1　1

図 2.5.1-7.　　試験デザインの概略：M16-000 試験（SS3）



SC = subcutaneous, Q8w = every 8 weeks, SS3 = Sub-study 3, IV = intravenous

NOTE 1: During the COVID-19 pandemic there may be subjects from Studies M16-006 or M15-991 without endoscopy who enrolled directly into SS3.

NOTE 2: Completer subjects from another AbbVie risankizumab Crohn's disease study may enroll.

Cross Reference：M16-000 試験 治験実施計画書 Figure 2, Appendix 16.1　1

2.5.1.5　　国内開発への規制当局の助言

リサンキズマブのクローン病患者を対象とする臨床開発計画に関し，医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」）からの主な助言は以下のとおりである。

医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（受付日・番号：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日・#[redacted]）

[redacted]として，[redacted]試験（[redacted]試験）及び[redacted]試験（[redacted]試験）に[redacted]を相談した。

PMDA からの主な助言は以下のとおりである。

- [redacted]によらず[redacted]が確認できるかは，[redacted]試験の成績を踏まえて判断される。
- [redacted]試験において，[redacted]は差し支えない。ただし，[redacted]試験に[redacted]を，[redacted]試験成績等に基づき十分に説明する必要がある。
- [redacted]により，「[redacted]，[redacted]試験成績等も踏まえて検討した上で，[redacted]で最終的に判断される。
- [redacted]いずれも，[redacted]する必要がある。また，[redacted]，[redacted]，[redacted]について，[redacted]評価する必要がある。
- [redacted]試験（[redacted]試験，[redacted]試験及び[redacted]試験）における[redacted]について，特に異論はない。

医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（受付日・番号：令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日・#[redacted]）

[redacted]試験（[redacted]試験）及び[redacted]試験（[redacted]試験）の[redacted]について相談した。

[redacted]試験（[redacted]試験）

PMDA からの主な助言は以下のとおりである。

- [redacted]はやむを得ない。
- [redacted]はやむを得ない。
- [redacted]は差し支えない。
- [redacted]はやむを得ない。ただし，1 例でも多く組み入れるよう最大限努力する必要がある。

[redacted]試験（[redacted]試験 SS1）

PMDA からの主な助言は以下のとおりである。

- [redacted]はやむを得ない。ただし，1 例でも多く組み入れるよう最大限努力する必要がある。

- [redacted]を検討すること。

医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（受付日・番号：令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日・#[redacted]）

[redacted]について相談した。

PMDA からの主な助言は以下のとおりである。

- [redacted]に現時点では異論はない。
- [redacted]に異論はない。

2.5.1.6 承認申請に用いた臨床試験データパッケージ

本申請に用いた臨床データパッケージは表 2.5.1-1 のとおりである。

表 2.5.1-1.　　臨床データパッケージ

開発の相	試験番号	日本人の参加の有無	比較 / 非盲検試験	試験のカテゴリ（評価 / 参考）
第 I 相試験	M16-533（5.3.3.3-1 項）	○	比較試験	評価資料
	M16-324（5.3.1.1-1 項）	×	非盲検 / 比較試験	参考資料
	M19-128（5.3.1.2-1 項）	○	非盲検 / 比較試験	評価資料
第 II 相試験	M15-993（5.3.5.1-1 項）	×	比較試験	評価資料
	M15-989（5.3.5.2-1 項）	×	非盲検試験	参考資料
第 III 相試験	M16-006（5.3.5.1-2 項）	○	比較試験	評価資料
	M15-991（5.3.5.1-4 項）	×	比較試験	参考資料
	M16-000 SS1（5.3.5.1-3 項）	○	比較試験	評価資料

2.5.1.7　　医薬品の臨床試験の実施の基準の順守

本申請に使用した国内外で行われたリサンキズマブの臨床試験（M16-533 試験，M16-324 試験，M19-128 試験，M15-993 試験，M15-989 試験，M16-006 試験，M15-991 試験，M16-000 試験）は，いずれも医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」）の医薬品の臨床試験の実施の基準（以下「GCP」）ガイドライン（ICH-GCP）を遵守して実施された。このうち，日本でも実施した国際共同試験である M16-006 試験及び M16-000 試験 SS1 は，GCP のガイドラインも遵守して実施された。

2.5.1.8 参考文献

1. Hanauer SB, Sandborn W. Management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol. 2001;96(3):635-43.
2. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）潰瘍性大腸炎・クローン病診断 基準・治療指針（2021 年 3 月改訂）.
3. Loftus EV, Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology. 2004;126(6):1504-17.
4. Probert CSJ, Jayanthi V, Rampton DS, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in different ethnic and religious groups: limitations and aetiological clues. Int J Colorectal Dis. 1996;11(1):25-8.
5. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet. 2017;390(10114):2769-78.
6. Murakami Y, Nishiwaki Y, Oba MS, et al. Estimated prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan in 2014: an analysis of a nationwide survey. J Gastroenterol. 2019;54:1070-7.
7. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. Am J Gastroenterol. 2018;113(4):481-517.
8. Froslie KF, Jahnsen J, Moum BA, et al. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. Gastroenterology. 2007;133(2):412-22.
9. Klenske E, Bojarski C, Waldner M, et al. Targeting mucosal healing in Crohn's disease: what the clinician needs to know. Therap Adv Gastroenterol. 2019;12:1-11.
10. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: impossible ideal or therapeutic target? Gut. 2007;56(4):453-5.
11. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2013;369(8):711-21.
12. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. Gastroenterology. 2021;160(5):1570-83.

13. Kappelman MD, Farkas DK, Long MD, et al. Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow up. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(2):265-73.
14. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(5):847-58.
15. Bowes J, Barton A. The genetics of psoriatic arthritis: lessons from genome-wide association studies. Discov Med. 2010;10(52):177-83.
16. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. Science. 2006;314(5804):1461-3.
17. Liu M, Zhu W, Wang J, et al. Interleukin-23 receptor genetic polymorphisms and ulcerative colitis susceptibility: A meta-analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2015;39(4):516-25.
18. Smith RL, Warren RB, Eyre S, et al. Polymorphisms in the IL-12β and IL-23R genes are associated with psoriasis of early onset in a UK cohort. J Invest Dermatol. 2008;128(5):1325-7.
19. Barouch DH, Alter G, Broge T, et al. Protective efficacy of adenovirus/protein vaccines against SIV challenges in rhesus monkeys. Science. 2015;349(6245):320-4.
20. Celis R, Planell N, Fernandez-Sueiro JL, et al. Synovial cytokine expression in psoriatic arthritis and associations with lymphoid neogenesis and clinical features. Arthritis Res Ther. 2012;14(2):R93.
21. Liu Z, Yadav PK, Xu X, et al. The increased expression of IL-23 in inflammatory bowel disease promotes intraepithelial and lamina propria lymphocyte inflammatory responses and cytotoxicity. J Leukoc Biol. 2011;89(4):597-606.
22. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. Gastroenterology. 2007;132(1):52-65.
23. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. Lancet. 2002;359(9317):1541-9.
24. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. Gastroenterology. 2006;130(2):323-33.

25. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. N Engl J Med. 2007;357(3):228-38.

26. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor α for Crohn's disease. N Engl J Med. 1997;337(15):1029-35.

27. Ha C, Kornbluth A. Vedolizumab as a treatment for Crohn's disease and ulcerative colitis. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2014;10(12):793-800.

28. Peyrin-Biroulet L, Danese S, Argollo M, et al. Loss of response to vedolizumab and ability of dose intensification to restore response in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(5):838-46.

29. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2016;375(20):1946-60.

30. Hindryckx P, Novak G, Bonovas S, et al. Infection risk with biologic therapy in patients with inflammatory bowel disease. Clin Pharmacol Ther. 2017;102(4):633-41.

31. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Risk of biologic therapy-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: use of the JC virus antibody assay in the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2012;8(11 Suppl 8):1-20.

32. Lin SC, Goldowsky A, Papamichael K, et al. The treatment of inflammatory bowel disease in patients with a history of malignancy. Inflamm Bowel Dis. 2019;25(6):998-1005.

33. Van Assche G, Lewis JD, Lichtenstein GR, et al. The London position statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: safety. Am J Gastroenterol. 2011;106(9):1594-602.

2.5.2 生物薬剤に関する概括評価

クローン病患者の治療のため，導入療法では静脈内（以下「IV」）投与用製品，維持療法では皮下（以下「SC」）投与用製品の 2 つのリサンキズマブ製品を市販予定である。市販予定製品及び主要な第 III 相試験用製品はいずれも，CMC2 製造工程により生産された原薬を含むが，以下に示すような差異がある。

- IV 投与：クローン病患者を対象とした主要な第 III 相試験では，リサンキズマブの IV 投与は，90 mg/mL 製剤を含む 300 mg バイアルから調製した点滴静注バッグを用いて行った。市販予定の IV 投与用製品は，リサンキズマブ 600 mg（60 mg/mL 製剤）を含む 150 mg/mL 製剤由来のバイアルである。
- SC 投与：クローン病患者を対象とした主要な第 III 相試験では，90 mg/mL 製剤を含む 90 mg/mL プレフィルドシリンジ（以下「PFS」）（90 mg/1.0 mL）を用いてリサンキズマブを複数回ボーラス SC 投与した。市販予定の SC 投与用製品は 150 mg/mL 製剤を 360 mg 含有する 2.4 mL オンボディデリバリーシステム（以下「OBDS」）であり，最大 5 分かけて SC 投与する。

in vitro における分析上の同等性 / 同質性を評価する（3.2.S.2.6-1 項及び 3.2.P.2.3-1 項）とともに，健康被験者を対象として主要な第 III 相試験で用いた製品と市販予定製品の IV 及び SC 投与時の薬物動態の類似性及び安全性 / 忍容性に関する第 I 相単回投与試験（M19-128 試験［5.3.1.2-1 項］）を実施した（2.7.1.2.2 項）。

M19-128 試験のデータから，IV 投与では市販予定の 600 mg バイアルと第 III 相試験で用いた 300 mg バイアルに関して，1800 mg 投与時の生物学的同等性並びに免疫原性及び安全性 / 忍容性の類似性が示された。

第 III 相試験で用いた 90 mg/mL PFS と市販予定の 360 mg OBDS を SC 投与したときの比較から，時間 0 から最終測定可能時間までの又は時間 0 から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC_t 又は AUC_{inf}）の点推定値が 1 に近く，その 90%信頼区間（以下「CI」）は生物学的同等性の基準である 0.80–1.25 の範囲内であることが示された。しかし，最高濃度（以下「C_{max}」）の 90% CI は 0.8–1.25 の範囲の上限を超え，1.184–1.347 であり，点推定値は 1.263 であった（2.7.1.2.2 項）。健康被験者及びクローン病患者を対象とした第 I 相から第 III 相試験の安全性 / 忍容性及び有効性の結果から，この C_{max} の差は臨床的に意味のあるものではではないと考えられる。これまでの臨床試験において，健康被験者にリサンキズマブを 1800 mg まで単回 IV 投与したとき，及びクローン病患者に広範囲の用量で 1200 mg まで 4 週毎に反復 IV 投与したときの忍容性は良好であり，これらの用量における C_{max} は 360 mg を 8 週毎に SC 投与したときの C_{max} を大きく上回っている（2.7.2.3.2 項及び 2.7.4 項）。更に，用量又は曝露量に依存した安全性上の問題はなく，有効性は主にリサンキズマブの AUC に関連する平均濃度によって決まることが示されており，M19-128 試験における AUC は生物学的同等性の基準を満たしている（2.7.2.3.4 項）。したがって，C_{max} については生物学的同等性の基準の上限を超えていたが，臨床試験デー

タを総合的に見てリサンキズマブの治療域が広いことを考慮すると，市販予定の OBDS SC 投与時と第 III 相 PFS SC 投与時の薬物動態の類似性は示されていると考えられる。

投与に起因する抗薬物抗体（以下「TE-ADA」）の発現率は，M19-128 試験におけるすべての投与群でおおむね低かった。一方，TE-ADA の発現率は，360 mg OBDS を投与したグループ（13%）の方が 90 mg/mL PFS を投与したグループ（6.0%）よりも高かったが，すべてのグループを通して ADA の発現率は，健康被験者を対象とした第 I 相単回投与試験で認められた ADA の発現率の範囲内であった（2.7.1.2.2 項）[1]。免疫原性の影響に関する解析では，ADA 陽性被験者と陰性被験者との間でリサンキズマブの曝露量にごくわずかな差が認められたが，ADA は免疫関連の安全性事象（過敏症反応及び注射部位反応）に影響を及ぼさなかったことから，360 mg OBDS で ADA の発現率がより高かったことは，臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いことが示された。

本試験におけるリサンキズマブ IV 及び SC 投与用市販予定製品の忍容性はおおむね良好であり，新たな安全性リスクは特定されなかった（2.5.5.6 項）。被験者が報告した注射部位疼痛は，OBDS 及び PFS 投与グループで同程度であった。ほぼすべての被験者（150/159 例［94.3%］）で，治験実施医療機関のスタッフによる OBDS の治験薬投与を完了した（2.7.1.2.2 項）。

M19-128 試験では IV 及び SC 投与のいずれにおいても，第 III 相試験用製品と市販予定製品で投与したときの生物学的同等性又は類似性が示された。

2.5.2.1 参考文献

1. Lon HK, Cheng L, Nudurupati S, et al. Pharmacokinetic Comparability of Risankizumab Formulations in Prefilled Syringe and Auto-injector for Subcutaneous Injection. Clin Ther. 2021;43(3):629-36.

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

薬物動態，薬力学，有効性及び安全性に関する曝露－反応解析，免疫原性評価を含む臨床薬理評価を，クローン病患者を対象とした第 II 相試験（M15-993 試験［5.3.5.1-1 項］及び M15-989 試験［5.3.5.2-1 項］）及び主要な第 III 相試験（M15-991 試験［5.3.5.1-4 項］，M16-006 試験［5.3.5.1-2 項］及び M16-000 試験［5.3.5.1-3 項］）で実施した。

健康被験者及び尋常性乾癬患者と同様に，中等症から重症の活動性クローン病患者において，リサンキズマブは線形で時間非依存的な薬物動態特性を示した。第 III 相導入療法及び維持療法試験においてリサンキズマブを反復投与したところ，クローン病患者の血清中トラフ濃度は日本人と非日本人で同程度であった。日本人及び欧米人の健康被験者の試験間比較から高用量である 1800 mg 静脈内（以下「IV」）投与後又は 360 mg 皮下（「SC」）投与後の薬物動態に民族差はみられないことが示された。

活動性クローン病患者において内因性及び外因性要因の大部分は，リサンキズマブの薬物動態に有意な影響を及ぼさなかった。これらには，年齢，人種（アジア人対非アジア人），国 / 地域，肝機能マーカー（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼ，総ビリルビン），クレアチニン，クローン病活動度指数のベースライン値，Simple Endoscopic Score-CD のベースライン値，罹病期間，生物学的製剤による前治療回数（0 回 / 1 回以上），経時的に変化する免疫抑制剤の使用，投与に起因する抗薬物抗体（以下「TE-ADA」）及び中和抗体（以下「NAb」）が含まれる。性別，便中カルプロテクチンのベースライン値，経時的に変化する副腎皮質ステロイドの使用及びクレアチニンクリアランスのベースライン値は，リサンキズマブのクリアランスと相関していたが，それらの曝露量への影響は，臨床レジメン投与後の有効性又は安全性に影響を及ぼすほど臨床的に意味のあるものではなかった（2.7.2.1 項及び 2.7.2.3.2 項）。母集団薬物動態解析のシミュレーションによれば，第 III 相試験に組み入れられた被験者において，事後モデルにより予測したリサンキズマブの曝露量は青少年と成人で同程度であった。それぞれの母集団特性を用いて発生させたバーチャルな被験者での曝露量シミュレーション値は，青少年と成人で同程度であった（2.7.2.3.3 項）。

用量設定のために実施した第 II 相 M15-993 試験から得られた有効性に関する曝露－反応解析では，活動性クローン病患者におけるリサンキズマブの proof-of-concept が示され，第 III 相試験の用量選択に用いた。主要な第 III 相試験並びに有効性及び安全性に関する曝露－反応解析の結果から，中等症から重症の活動性クローン病患者に対する推奨用法・用量を，600 mg を 4 週間隔で 3 回（初回，4 週，8 週）点滴静注する導入療法と，導入療法終了 4 週後から 360 mg を 8 週間隔で SC 投与する維持療法とした（2.7.2.3.4 項）。なお，SC 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，1200 mg を単回点滴静注することができる。M15-991 及び M16-006 試験における 12 週導入療法期の四分位値解析の結果から，プラセボと比べてリサンキズマブを投与された被験者は高い反応率を達成したが，有効性評価項目のいずれにおいても明確な曝露－反応関係は認められなかった。第 II 相及び第 III 相試験の 12 週導入療法期の併合データに基づくロジスティック回帰モデルから，導入療法の用量 600 mg を投与 0，4 及び 8 週時 IV 投与したときのリサンキズマブの曝露において，すべての有効性評価項目でほぼ最大の効果

が得られ，1200 mg IV 投与により付加されるベネフィットは臨床的に無視できる程度であることが示された。

M15-991 及び M16-006 試験における導入療法期 2 の四分位値による曝露－反応解析から，投与 24 週時の臨床的改善又は臨床的寛解に関する曝露－反応関係に一貫した傾向は認められなかった。投与 12 週時に臨床的改善を達成せず，180 mg 又は 360 mg を 8 週毎（以下「Q8W」）に SC 投与を開始した被験者は，1200 mg を 4 週毎に IV 投与する再導入療法を受けた被験者と同様の有効性を示した。M16-000 試験 Sub-study 1 の 52 週間の維持療法期から得られた四分位値による曝露－反応プロット及びロジスティック回帰モデルによる曝露－反応解析から，有効性評価項目の大多数，特に内視鏡的寛解及び内視鏡的治癒（潰瘍が治癒した状態）などのより厳格な内視鏡的評価項目について，360 mg を Q8W に SC 投与時に相当する高い曝露量範囲で，より高い反応率が得られる傾向が示された。12 週若しくは 24 週の導入療法又は 52 週の維持療法において，重要な安全性事象の曝露－反応関係を解析したところ，リサンキズマブの曝露量と有害事象，重篤な有害事象，感染症又は重篤な感染症との間に明らかな関連は認められなかった。

インターロイキン（以下「IL」）-23 p19 の受容体への結合及びその後の下流シグナル伝達を阻害する作用機序と一致して，第 II 相及び第 III 相試験でクローン病患者にリサンキズマブを投与したところ，腸組織における IL-23/17 型ヘルパーT 細胞軸（IL-17 及び IL-22 を含む）に関連する遺伝子がダウンモジュレートされた。更に，IL-23 の薬力学的バイオマーカーである IL-22 の血清中濃度が低下するとともに，便中カルプロテクチン及び血清中高感度 C 反応性タンパクも減少した（2.7.2.3.5 項）。注目すべきこととして，リサンキズマブの IV 投与で臨床的改善を達成した被験者が再ランダム化され休薬するデザインを含む維持療法試験の有効性の主要解析対象集団のうち，休薬群（プラセボ群）であった被験者では，導入療法のベースラインと比較して投与 52 週時（リサンキズマブの最終投与から約 56 週後）の IL-22 のレベルが抑制されており，リサンキズマブ IV 投与による導入療法の薬力学的効果が残存していることが示された。

クローン病患者を対象とした主要な第 III 相試験のデータによると，推奨レジメンの IV 導入療法及びその後の SC 維持療法を受けた被験者では，64 週間の曝露期間中に被験者のそれぞれ 3.4%（2/58 例）及び 0%（0/58 例）に TE-ADA 及び NAb が検出された（2.7.2.4.1 項）。導入療法期及びその後維持療法期にリサンキズマブを投与され，免疫原性の評価が可能であった被験者において，最長 76 週間の曝露期間中の ADA 及び NAb の発現率はそれぞれ 2.2%（7/325 例）及び 0.3%（1/325 例）であった。TE-ADA（陽性 / 陰性又は抗体価）は，リサンキズマブ濃度，臨床的有効性又は安全性に意味のある変化をもたらさなかった。ADA 発現までの期間の中央値は投与開始後約 4 週間であった。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性の評価に用いた試験

リサンキズマブの有効性は，臨床データパッケージのうち，中等症から重症の活動性クローン病患者を対象とした，第 II 相及び第 III 相の 5 試験から評価した。有効性評価に用いた臨床試験の一覧は，表 2.7.3-1 参照。

5 試験のうち，海外第 II 相，proof-of-concept 試験の M15-993 試験（5.3.5.1-1 項），並びに日本人を含む国際共同第 III 相試験の M16-006 試験（5.3.5.1-2 項）及び M16-000 試験 Sub-study 1（以下「SS1」，5.3.5.1-3 項）の 3 試験を評価資料とし，海外第 II 相非盲検試験の M15-989 試験（5.3.5.2-1 項）及び海外第 III 相試験の M15-991 試験（5.3.5.1-4 項）の 2 試験を参考資料とした。試験デザインの概要は，2.7.3.1.1 項参照。

M15-993 試験は，クローン病活動度指数（以下「CDAI」）に基づく臨床的寛解（以下「臨床的 CDAI 寛解」）の導入におけるリサンキズマブの有効性を評価することを主要目的とした，第 II 相，proof-of-concept，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，用量範囲探索試験であった。M15-989 試験は，リサンキズマブの長期安全性及び有効性を評価した，第 II 相，非盲検，単群，長期継続投与試験であった。

M16-006 試験及び M15-991 試験は，中等症から重症の活動性クローン病患者を対象に，導入療法でのリサンキズマブの有効性及び安全性を評価する第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験であり，12 週導入療法期及び投与 12 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者を対象とした導入療法期 2 が含まれた。M16-006 試験は生物学的製剤による前治療で効果不十分又は不耐容であった被験者（以下「Bio-IR」）及び Bio-IR 以外の被験者で，従来の治療に対して効果不十分又は不耐容の被験者（過去に生物学的製剤による治療を受けたが，効果不十分又は不耐容以外の理由で投与を中止した被験者も含めた）（以下「non Bio-IR」）を対象とし，M15-991 試験は Bio-IR を対象とした。

M16-000 試験は，導入療法試験（M16-006 試験又は M15-991 試験）にて臨床的改善を達成した被験者を対象とした，維持療法におけるリサンキズマブの有効性及び安全性を評価する第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，52 週間維持療法及び非盲検長期継続投与試験であり，3 つの Sub-study（SS1，Sub-study 2［以下「SS2」］及び Sub-study 3［以下「SS3」］）から構成される。SS1 では，導入療法試験の Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease（以下「SES-CD」）に基づく Original SES-CD*の被験者のうち最初の約 450 例を再ランダム化した。SS1 の組入れ完了後に SS2 の組入れが開始し，SS1 及び SS2 を完了した被験者は SS3 への組入れを可能とした。

第 III 相試験の M16-006 試験，M15-991 試験及び M16-000 試験 SS1 は試験が終了しており，M16-000 試験 SS2 及び SS3 は実施中である。

導入療法と長期維持療法の有効性を包括的に検討するため，M16-006 試験，M15-991 試験及び M16-000 試験から得られたデータの併合解析を実施した（Integrated Summary of Efficacy［以下「ISE」：5.3.5.3-1 項］）。

本概括評価では，評価資料である第 II 相（M15-993 試験）及び第 III 相（M16-006 試験及び M16-000 試験 SS1）の 3 試験並びに第 III 相試験（M16-006 試験，M15-991 試験及び M16-000 試験［SS1 及び SS3］）の併合解析の結果を主に示している。

* 第 III 相試験（M16-006 試験，M15-991 試験及び M16-000 試験 SS1）において，Original SES-CD は，狭窄の有無の項目を除き，ベースラインの SES-CD が 6 以上（病変が回腸に限局している場合は 4 以上）と定義し，Low SES-CD は，狭窄の有無の項目を除き，小腸大腸型病変又は大腸型病変の場合はベースラインの SES-CD が 3 以上 6 未満（病変が回腸に限局している場合は 3）と定義した。

2.5.4.2 有効性の評価

2.5.4.2.1 有効性の評価項目

有効性評価の詳細は 2.7.3.1.2 項参照。有効性評価に用いた評価項目の定義は，2.7.3.1.2.1 項参照。

第 II 相試験：M15-993 試験

主要評価項目

投与 12 週時の臨床的 CDAI 寛解

副次評価項目

- 投与 12 週時の CDAI に基づく臨床的改善（以下「臨床的 CDAI 改善」）
- 投与 12 週時の Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity（以下「CDEIS」）に基づく内視鏡的寛解（内視鏡的 CDEIS 寛解）
- 投与 12 週時の CDEIS に基づく内視鏡的改善（内視鏡的 CDEIS 改善）
- 投与 12 週時の CDEIS に基づく内視鏡的粘膜治癒
- 投与 12 週時の完全寛解

第 III 相試験

本概括評価では，主要評価項目及び副次評価項目として米国以外で設定した項目の結果を示した。第 III 相導入療法試験 2 試験（M16-006 試験及び M15-991 試験）及び第 III 相維持療法試験 1 試験（M16-000 試験 SS1）の主要評価項目及び第一種の過誤率を制御した副次評価項目を表 2.5.4-1 に示す。

主要評価項目及び副次評価項目では，クローン病の徴候及び症状については，CDAI，排便回数（以下「SF」）及び腹痛（以下「AP」）スコア，腸管外合併症（以下「EIMs」）並びに排液

性瘻孔を，内視鏡的評価については SES-CD を，生活の質（以下「QoL」）については，炎症性腸疾患質問票（以下「IBDQ」），慢性疾患治療-疲労の機能評価（以下「FACIT-F」），SF-36 健康調査票（以下「SF-36」）及びクローン病患者の仕事の生産性及び活動障害に関する質問票（以下「WPAI-CD」）を，Healthcare Resource Utilization（医療資源の利用）については，クローン病関連の入院を，それぞれ指標に評価した。

表 2.5.4-1. 主要評価項目及び第一種の過誤率を制御した副次評価項目：第 III 相試験（M16-006 試験，M15-991 試験及び M16-000 試験 SS1）

	導入療法試験： M16-006 試験及び M15-991 試験	維持療法試験： M16-000 試験 SS1
co-primary endpoints	投与 12 週時の臨床的寛解 [a]	投与 52 週時の臨床的寛解 [a]
	投与 12 週時の内視鏡的改善 [b]	投与 52 週時の内視鏡的改善 [b]
順位付けされた副次評価項目		
1	投与 12 週時の臨床的 CDAI 寛解	投与 52 週時の臨床的 CDAI 寛解
2	投与 4 週時の臨床的 CDAI 改善	投与 52 週時の臨床的寛解の維持
3	投与 4 週時の臨床的寛解	投与 52 週時の内視鏡的治癒（潰瘍が治癒した状態）
4	投与 12 週時の臨床的 CDAI 改善	投与 52 週時の内視鏡的寛解
5	投与 12 週時の FACIT-F のベースラインからの変化量	投与 52 週時の IBDQ トータルスコアの導入療法試験のベースラインからの変化量
6	投与 12 週時の IBDQ トータルスコアのベースラインからの変化量	投与 52 週時の FACIT-F の導入療法試験のベースラインからの変化量
7	NA	投与 52 週時の臨床的寛解（コルチコステロイド非使用）
8	NA	投与 52 週時の臨床的 CDAI 改善
Holm の手順	投与 12 週時の高度臨床的改善かつ内視鏡的改善	投与 52 週時の臨床的寛解かつ内視鏡的改善
	投与 12 週時の内視鏡的寛解	投与 52 週時の高度臨床的改善
	投与 4 週時の高度臨床的改善	投与 52 週時の臨床的寛解かつ内視鏡的寛解
	投与 12 週時の内視鏡的治癒（潰瘍が治癒した状態）	投与 0 週時から投与 52 週時までの曝露期間で調整したクローン病関連の入院の発生
	投与 12 週時の高度臨床的改善	投与 52 週時の SF-36 PCS スコアの導入療法試験のベースラインからの変化量
	ベースラインに EIMs を有していた被験者を対象とした投与 12 週時の EIMs の消失	
	投与 12 週時までのクローン病関連の入院の発生	
	ベースラインに排液性瘻孔を有していた被験者を対象とした投与 12 週時の排液性瘻孔なし	
	投与 12 週時の WPAI-CD 総労働損失のベースラインからの変化量	

	導入療法試験： M16-006 試験及び M15-991 試験	維持療法試験： M16-000 試験 SS1
	投与 12 週時の SF-36 PCS スコアのベースラインからの変化量	

AP = 腹痛，CDAI = クローン病活動度指数，EIMs = 腸管外合併症，FACIT-F = 慢性疾患治療-疲労の機能評価，IBDQ = 炎症性腸疾患質問票，NA = 該当なし，PCS = 身体的側面の QoL サマリー，QoL = 生活の質，SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease，SF = 排便回数，SF-36 = SF-36 健康調査票，SS1 = Sub-study 1，WPAI-CD = クローン病患者の仕事の生産性及び活動障害に関する質問票

a. 臨床的寛解：平均 1 日 SF 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 AP スコアが 1 以下でベースラインより悪化していない

b. 内視鏡的改善：中央判定の評価者によるスコア判定で SES-CD がベースラインから 50%超減少（病変が回腸に限局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）

2.5.4.2.2 統計解析

2.5.4.2.2.1 解析対象集団

解析対象集団の詳細は 2.7.3.1.3 項参照。

第 II 相試験：M15-993 試験

すべての有効性の解析は，最大の解析対象集団（以下「FAS」）を対象に実施した。

第 III 相試験

すべての有効性の解析は，intent-to-treat（以下「ITT」）解析対象集団を対象に実施した。導入療法試験及び維持療法試験の主要解析対象集団は，それぞれ ITT1A 解析対象集団であった。

併合解析

第 III 相導入療法試験 2 試験（M16-006 試験及び M15-991 試験）並びに第 III 相維持療法及び非盲検長期継続投与試験 1 試験（M16-000 試験［SS1 及び SS3］）を用いて，有効性データを併合解析した（ISE）。併合解析の主要解析対象集団として，12 週導入療法有効性併合解析集団，導入療法期 2 有効性併合解析集団及び長期維持療法有効性併合解析集団を定義した。12 週導入療法における主要評価項目及び副次評価項目の解析には 12 週導入療法有効性併合解析集団を用い，導入療法期 2 には導入療法期 2 有効性併合解析集団を用いた。

日本人部分集団

M16-006 試験及び M16-000 試験 SS1 は，日本人を含む国際共同第 III 相試験であり，日本人のみのデータを抽出して解析（部分集団解析）を行った（M16-006 試験 Japan population subgroup

analysis［以下「M16-006 試験 JSA」：5.3.5.4-2 項］，M16-000 試験 SS1 Japan population subgroup analysis［以下「M16-000 試験 SS1_JSA」：5.3.5.4-3 項］）。

併合解析では，長期維持療法有効性併合解析集団と長期維持療法（皮下［以下「SC」］改善例）有効性併合解析集団について，日本人のみのデータを抽出して解析（部分集団解析）を行った（Japan Integrated Summary of Efficacy［以下「J-ISE」：5.3.5.3-3 項］）。

2.5.4.2.2.2 統計解析方法

統計解析方法の詳細は 2.7.3.1.4 項参照。

第 II 相試験：M15-993 試験

第 II 相試験（M15-993 試験）の有効性の主要評価項目及び副次評価項目の主解析では，ランダム化時の抗腫瘍壊死因子（以下「TNF」）製剤使用の有無（未治療，既治療）の層別因子で層別化し，Greenland & Robins が提唱する重み付けを用いた Cochran-Mantel-Haenszel（以下「CMH」）検定を用いて投与群間差を推定・検定した。検定は両側検定とし，有意水準は $\alpha = 0.10$ とした。リサンキズマブ各群とプラセボ群との対比較では，多重性の調整は行わず，名目 *P* 値を示した。欠測データの取扱いでは，non-responder imputation（以下「NRI」）を用いた。

第 III 相導入療法試験（M16-006 試験及び M15-991 試験）

Co-primary endpoints の主解析では，ランダム化時の層別因子（過去に無効であった生物学的製剤の数［M16-006 試験：0，1，1 超。M15-991 試験：1 以下，1 超］及びベースラインのステロイド使用の有無［はい，いいえ］）で調整した CMH 検定を用いて，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を，リサンキズマブ 1200 mg 静脈内（以下「IV」）群及び 600 mg IV 群の各群とプラセボ群で比較した。カテゴリー変数で表される副次評価項目の解析では，主に CMH 検定を用いた。

第一種の過誤率は graphical multiple testing procedure を用いて制御した。Graphical multiple testing procedure による検定は，事前に規定した順序に従い，co-primary endpoints と順位付けされた副次評価項目について実施した（表 2.5.4-1）。リサンキズマブ各群とプラセボ群の比較で有意水準を $\alpha = 0.025$（両側）として co-primary endpoints の各評価項目の検定から開始した。Co-primary endpoints の両評価項目が有意となった場合，順位付けされた副次評価項目の検定を実施した。

欠測データの取扱いについて，カテゴリー変数で表される有効性評価項目の主な解析では，NRI を用い，コロナウイルス感染症（以下「COVID-19」）による欠測データには多重補完法（以下「MI」）を用いた（以下「NRI-C」）。連続変数で表される有効性評価項目では，反復測定混合効果モデル（以下「MMRM」）を用いた。MMRM では，投与群，Visit，Visit と投与群の交互作用，及びランダム化時の層別因子（過去に無効であった生物学的製剤の数［M16-006 試

験：0，1，1 超。M15-991 試験：1 以下，1 超］及びベースラインのステロイド使用の有無［はい，いいえ］）を固定効果（カテゴリー変数），ベースライン値を固定共変量（連続変数）として用いた。クローン病関連のコルチコステロイド使用又は増量後のデータは用いなかった。

第 III 相維持療法試験（M16-000 試験 SS1）

Co-primary endpoints の主解析では，ランダム化時の層別因子（投与 0 週時の臨床的寛解の達成状況［達成，達成せず］，投与 0 週時の内視鏡的改善の達成状況［達成，達成せず］及びリサンキズマブの導入療法試験の用量［1200 mg，600 mg］）で調整した CMH 検定を用いて，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を，リサンキズマブ 360 mg SC 群及び 180 mg SC 群の各群とプラセボ群で比較した。カテゴリー変数で表される副次評価項目の解析では，主に CMH 検定を用いた。

第一種の過誤率は graphical multiple testing procedure を用いて制御した。Graphical multiple testing procedure による検定は，事前に規定した順序に従い，co-primary endpoints と順位付けされた副次評価項目について実施した（表 2.5.4-1）。Co-primary endpoints の各評価項目におけるリサンキズマブ 360 mg SC 群とプラセボ群の投与群間差の比較は，有意水準 $\alpha = 0.05$（両側）で検定し，次いで，co-primary endpoints の各評価項目におけるリサンキズマブ 180 mg SC 群とプラセボ群の投与群間差の比較は，有意水準 $\alpha = 0.05$（両側）で検定した。

欠測データの取扱いについて，カテゴリー変数で表される有効性評価項目の主な解析では，NRI-C を用いた。連続変数で表される副次評価項目のうち，治験薬投与後では 1 時点でのみ収集すると規定された項目については，共分散分析（以下「ANCOVA」）を用いた。ANCOVA では，投与群，ランダム化時の層別因子（投与 0 週時の臨床的寛解の達成状況［達成，達成せず］，投与 0 週時の内視鏡的改善の達成状況［達成，達成せず］及びリサンキズマブの導入療法試験の用量［1200 mg，600 mg］），並びに，該当する場合は，導入療法試験のベースライン及び投与 0 週時の各測定値を共変量として用いた。クローン病関連のコルチコステロイド使用若しくは増量後又はレスキュー治療後のデータは用いなかった。

併合解析

短期併合解析：12 週導入療法期

カテゴリー変数で表される有効性評価項目では，試験（M16-006 試験，M15-991 試験）及びランダム化時の層別因子（過去に無効であった生物学的製剤の数［0，1，1 超］及びベースラインのステロイド使用の有無［はい，いいえ］）で調整した CMH 検定を用いて，リサンキズマブ各群とプラセボ群を比較した（NRI-C を用いて欠測値を補完）。

連続変数で表される有効性評価項目では，MMRM 又は ANCOVA モデルを用いて，リサンキズマブ各群とプラセボ群を比較した。

短期併合解析：導入療法期 2

カテゴリー変数で表される有効性評価項目では，試験（M16-006 試験，M15-991 試験）で調整した CMH 検定を用いて，ランダム化されたリサンキズマブ IV 群と SC 群を比較した（NRI-C を用いて欠測値を補完）。

連続変数で表される有効性評価項目では，MMRM 又は ANCOVA モデルを用いて，ランダム化されたリサンキズマブ IV 群と SC 群を比較した。

長期併合解析

主に，投与群別に記述統計量を示した。

長期間の有効性評価項目の解析では，観測値に基づいた要約を行い，欠測データの補完は行わなかった（as observed［以下「AO」］）。

2.5.4.3 被験者の内訳及びベースラインの特性

被験者の内訳及びベースラインの特性の詳細は 2.7.3.2 項及び 2.7.3.3.1 項参照。

第 II 相試験：M15-993 試験

二重盲検 IV 投与ピリオド（第 1 ピリオド）では，121 例（リサンキズマブ 200 mg IV 群 41 例，600 mg IV 群 41 例，プラセボ群 39 例）がランダム化され，治験薬を投与された。108 例（リサンキズマブ 200 mg IV 群 35 例，600 mg IV 群 40 例，プラセボ群 33 例）が第 1 ピリオドを完了した（表 2.7.3.6-2）。第 2 ピリオド及び第 3 ピリオドでは，それぞれ基準を満たした 107 例及び 62 例が組み入れられ，それぞれ 100 例及び 54 例が各ピリオドを完了した。

導入療法試験：M16-006 試験

12 週導入療法期では，931 例がランダム化され，治験薬を投与された。投与 12 週時までの治験薬の投与を完了した被験者の割合は，リサンキズマブ 600 mg IV 群及び 1200 mg IV 群でプラセボ群と比較して高かった（表 2.7.3.6-10）。投与 12 週時までの治験薬の投与中止に至った主な理由は，いずれの群でも有害事象であり，有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者の割合は，リサンキズマブ各群でプラセボ群と比較して数値的に低かった。ITT1A 解析対象集団には 850 例（リサンキズマブ 600 mg IV 群 336 例，1200 mg IV 群 339 例，プラセボ群 175 例）が含まれた（表 2.7.3.6-8）。

導入療法期 2 では，278 例が治験薬を投与され，治験薬の投与を完了した被験者の割合は全体で 95.3%であり，投与群間でおおむね均衡していた（表 2.7.3.6-11）。導入療法期 2 の治験薬の投与中止に至った主な理由は，効果不十分，同意撤回及び COVID-19 による実施上の制約であった。ITT2A 解析対象集団には 254 例（リサンキズマブ 180 mg SC 群 65 例，360 mg SC 群 60 例，1200 mg IV 群 57 例，プラセボ / リサンキズマブ 1200 mg IV 群 72 例）が含まれた（表 2.7.3.6-9）。

ITT1A 解析対象集団では，人口統計学的及びベースラインの疾患特性は，投与群間でおおむね均衡していた。

維持療法試験：M16-000 試験 Sub-study 1

712 例が組み入れられ，治験薬を投与された。

ランダム化され，治験薬を投与された 542 例のうち，治験薬の投与を完了した被験者の割合は，リサンキズマブ 180 mg SC 群，360 mg SC 群及び休薬群（プラセボ群）で同様であった（表 2.7.3.6-15）。ITT1A 解析対象集団には 462 例（リサンキズマブ 180 mg SC 群 157 例，360 mg SC 群 141 例，休薬群［プラセボ群］164 例）が含まれた（表 2.7.3.6-14，M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.1　1.1）。

ランダム化されず，治験薬を投与された 170 例のうち，治験薬の投与を完了した被験者の割合は，リサンキズマブ 360 mg SC 群で 180 mg SC 群及びプラセボ群と比較して高かった（表 2.7.3.6-16）。ITT1C 解析対象集団には 167 例（リサンキズマブ 180 mg SC 群 30 例，360 mg SC 群 33 例，プラセボ群 104 例）が含まれた（表 2.7.3.6-14，M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.1　1.3）。

ITT1A 解析対象集団では，導入療法試験の人口統計学的特性は，投与群間でおおむね均衡していた。また，導入療法試験のベースライン及び M16-000 試験 SS1 の投与 0 週時の両時における疾患特性は，リサンキズマブ 360 mg SC 群で高感度 C 反応性蛋白（以下「hs-CRP」）の平均値が高かったのを除き，投与群間でおおむね均衡していた。

2.5.4.4　有効性の成績

本項では，第 II 相試験（M15-993 試験），第 III 相導入療法試験（M16-006 試験）及び第 III 相維持療法試験（M16-000 試験 SS1）の有効性の成績，更に，第 III 相導入療法試験 2 試験（M16-006 試験及び M15-991 試験）並びに第 III 相維持療法及び非盲検長期継続投与試験 1 試験（M16-000 試験［SS1 及び SS3］）を用いた有効性データの併合解析の結果を示す（詳細は 2.7.3.2 項，2.7.3.3 項，2.7.3.5 項参照）。

なお，全体として，第 III 相試験での COVID-19 による有効性評価項目に関する欠測データは少なく，有効性の結論に対して影響を及ぼさなかったと考えられる。

2.5.4.4.1　第 II 相試験：M15-993 試験

M15-993 試験の第 1 ピリオドでは，リサンキズマブ 200 mg IV 及び 600 mg IV 投与とプラセボを比較した（投与 0，4，8 週時に投与）。第 2 ピリオドでは，投与 12 週時の結果に基づき，完全寛解を達成した被験者は投与 26 週時まで休薬し，完全寛解を達成しなかった被験者は非盲検下でリサンキズマブ 600 mg IV 投与 4 週毎（以下「Q4W」）（3 回）の導入療法を受けた。第 3

ピリオドでは，投与 26 週時（Visit E1）に臨床的 CDAI 寛解を達成した被験者は，非盲検下でリサンキズマブ 180 mg SC 投与 8 週毎（以下「Q8W」）を 4 回受けた。

主要評価項目である投与 12 週時の臨床的 CDAI 寛解を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ 200 mg 及び 600 mg IV 併合群（28.0%）でプラセボ群（15.4%）と比較して統計学的に有意に高かった（$P = 0.0955$）。また，投与 12 週時の臨床的 CDAI 寛解を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ 600 mg IV 群（36.6%）でプラセボ群（15.4%）及びリサンキズマブ 200 mg IV 群（19.5%）と比較して統計学的に有意に高かった（プラセボ群との比較：$P = 0.0252$，リサンキズマブ 200 mg IV 群との比較：$P = 0.0799$）（表 2.7.3-10）。

投与 12 週時のほとんどの副次評価項目で，用量依存的な効果が認められ，リサンキズマブ 600 mg IV 群ではすべての評価項目について達成した被験者の割合が最も高かった。

2.5.4.4.2 第 III 相導入療法試験：M16-006 試験

被験者をリサンキズマブ 1200 mg IV 群，600 mg IV 群及びプラセボ群のいずれかに，2:2:1 の比でランダム化し，投与 0，4，8 週時に投与した。導入療法期 2 では，投与 12 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者のうち，12 週導入療法期にリサンキズマブ IV 投与を受けた被験者を，リサンキズマブ 1200 mg IV 群，360 mg SC 群及び 180 mg SC 群のいずれかに 1:1:1 の比でランダム化し，12 週導入療法期にプラセボ投与を受けた被験者はリサンキズマブ 1200 mg IV 投与を受けた（プラセボ / リサンキズマブ 1200 mg IV 群）。IV 投与は投与 12，16，20 週時に，SC 投与は投与 12，20 週時に行った。

主要評価項目

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は，リサンキズマブ 600 mg IV 群及び 1200 mg IV 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く（$P < 0.001$），主要評価項目である co-primary endpoints が達成された（表 2.5.4-2）。全体として，リサンキズマブ 600 mg IV 群と 1200 mg IV 群で数値的に同様の結果であった。

表 2.5.4-2. 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（NRI-C, ITT1A）：M16-006 試験

				Adjusted Treatment Difference	
	PBO IV N = 175 n (%)	RZB 600 mg IV N = 336 n (%)	RZB 1200 mg IV N = 339 n (%)	Δ RZB 600 mg IV – PBO (95% CI)	Δ RZB 1200 mg IV – PBO (95% CI)
SF/APS clinical remission at Week 12[a]	38 (21.7)	146 (43.5)	139 (41.0)	21.9 (13.8, 29.9) ***	18.8 (10.8, 26.8) ***
Endoscopic response at Week 12[b]	21 (12.0)	135 (40.3)	109 (32.1)	28.3 (21.2, 35.4) ***	20.3 (13.6, 27.1) ***

APS = abdominal pain score, CI = confidence interval, IV = intravenous, PBO = placebo, RZB = risankizumab, SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, SF = stool frequency

a. SF/APS clinical remission: average daily SF ≤ 2.8 and not worse than baseline and average daily APS ≤ 1 and not worse than baseline.

b. Endoscopic response: decrease in SES-CD > 50% from baseline (or for subjects with isolated ileal disease and a baseline SES-CD of 4, at least a 2 point reduction from baseline), as scored by central reviewer.

*** *P* value < 0.001.

Cross Reference：M16-006 試験 CSR Table 14.2 1.2.2.1, Table 14.2 1.2.3.1

副次評価項目

第一種の過誤率を制御した副次評価項目では，全体として，クローン病の徴候及び症状の消失，QoL の改善，粘膜炎症の内視鏡的所見の減少並びにクローン病関連の入院の減少について，リサンキズマブ各群でプラセボ群と比較して明確な効果が示され，ほとんどの評価項目で統計学的に有意な差が認められた（表 2.7.3-24）。全体として，リサンキズマブ 600 mg IV 群と 1200 mg IV 群で数値的に同様の結果であった。

クローン病の徴候及び症状を早期にコントロールすることは重要な治療目標である。臨床的 CDAI 改善，高度臨床的改善及び臨床的寛解を達成した被験者は投与 4 週時の早期に認められ，その割合は，リサンキズマブ各群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。また，投与 12 週時の臨床的 CDAI 改善及び高度臨床的改善を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ各群でプラセボ群と比較して，増加した。QoL を評価するその他の患者報告アウトカム質問票の IBDQ 及び FACIT-F では，投与 12 週時に，リサンキズマブ各群でプラセボ群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。

投与 12 週時の内視鏡的寛解，内視鏡的治癒（潰瘍が治癒した状態）及び複合評価項目である高度臨床的改善かつ内視鏡的改善を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ各群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。これらの厳格な評価項目は重要な治療目標であるが，

通常は長期目標とされている。これらの結果より，粘膜炎症の減少に関するリサンキズマブの短期有効性が認められた。

また，投与 12 週時までのクローン病関連で入院した被験者の割合は，リサンキズマブ各群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に低かった。評価例数は少なかったものの，EIMs の消失は，リサンキズマブ各群でプラセボ群と比較して数値的に高かった。

投与 12 週時のその他の評価項目

薬力学的炎症バイオマーカーの減少，並びにその他のクローン病の徴候及び症状，内視鏡的アウトカム及び QoL の改善を含む評価項目の結果からも，リサンキズマブの有効性が示された（2.7.3.3.2.3 項）。

炎症バイオマーカーの正常化は重要な治療目標の一つであるが，炎症バイオマーカーの便中カルプロテクチン（以下「FCP」）及び hs-CRP の減少は，リサンキズマブ各群でプラセボ群と比較して，投与 4 週時の早期から認められ，投与 12 週時まで持続した（M16-006 試験 CSR Table 14.2　1.4.8，Table 14.2　1.4.9）。リサンキズマブ各群でプラセボ群と比較して，インターロイキン（以下「IL」）-23 経路に関連する薬力学的バイオマーカーである IL-22 について投与 12 週時のベースラインからの変化量が有意に減少した（2.7.2.3.5 項）。

投与 24 週時の有効性

投与 12 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者では，投与 24 週時の臨床的改善を達成した被験者の割合は高く，各投与群で数値的に同様であった（リサンキズマブ 180 mg SC 群 86.7%，360 mg SC 群 72.5%，1200 mg IV 群 81.0%，プラセボ / リサンキズマブ 1200 mg IV 群 84.5%）（M16-006 試験 CSR Table 14.2　2.1.19）。

2.5.4.4.3　第 III 相維持療法試験：M16-000 試験 Sub-study 1

M16-000 試験 SS1 では，導入療法試験（M16-006 試験又は M15-991 試験）の終了時にリサンキズマブ IV 投与により臨床的改善を達成した，導入療法試験の Original SES-CD の被験者のうち 462 例を，リサンキズマブ 180 mg SC 投与 Q8W（リサンキズマブ 180 mg SC 群），360 mg SC 投与 Q8W（リサンキズマブ 360 mg SC 群）又はプラセボ SC 投与 Q8W（休薬群［プラセボ群］）に 1:1:1 の比で再ランダム化した。また，導入療法試験の導入療法期 2 でリサンキズマブ SC 投与後の投与 24 週時に臨床的改善を達成した被験者は，導入療法試験の導入療法期 2 で投与されていた用量と同一の用量に割り付けられ，二重盲検下でリサンキズマブ 180 mg 又は 360 mg SC 投与 Q8W を受け，導入療法試験でプラセボ投与により臨床的改善を達成した被験者は，二重盲検下でのプラセボ投与に割り付けられた。SS1 で効果不十分となった被験者は，症状の活動性が増加し，客観的炎症マーカーによって確認された場合，投与 16 週時以降，非盲検下でリサンキズマブのレスキュー治療を受けることを可能とした。

主要評価項目

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は，リサンキズマブ 360 mg SC 群で休薬群（プラセボ群）と比較して統計学的に有意に高く（いずれも $P < 0.01$），主要評価項目である co-primary endpoints が達成された（表 2.5.4-3）。リサンキズマブ 180 mg SC 群においては，休薬群（プラセボ群）と比較して，投与 52 週時の内視鏡的改善を達成した被験者の割合では $P < 0.001$ であったものの，投与 52 週時の臨床的寛解を達成した試験者の割合では $P = 0.124$ であり，co-primary endpoints が達成されなかった。

臨床的寛解の結果は，リサンキズマブ IV 投与の導入療法での効果が持続していると考えられる。すなわち，リサンキズマブ各群と休薬群（プラセボ群）との投与群間差が想定よりも小さかったのは，リサンキズマブ各群で効果不十分であったためではなく，休薬群（プラセボ群）で想定以上に効果が高かったためであると考えられた。また，客観的評価項目である内視鏡的改善の投与 52 週時の結果より，リサンキズマブ各群で休薬群（プラセボ群）と比較して，明確な効果と有意に大きな投与群間差が認められたことから，リサンキズマブの継続投与の必要性が示されたと考える。

表 2.5.4-3. 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（NRI-C, ITT1A）：M16-000 試験 SS1

	Randomized Subjects			Adjusted Treatment Difference	
	WD (PBO) SC N = 164 n (%)	RZB 180 mg SC N = 157 n (%)	RZB 360 mg SC N = 141 n (%)	Δ RZB 180 mg SC – PBO (95% CI)	Δ RZB 360 mg SC – PBO (95% CI)
SF/APS clinical remission at Week 52[a]	65 (39.6)	73 (46.5)	73 (51.8)	7.7 (-2.1, 17.5) NS	15.2 (4.9, 25.4) **S
Endoscopic response at Week 52[b]	36 (22.0)	74 (47.1)	66 (46.5)	26.0 (17.2, 34.7) ***NS	27.8 (18.7, 37.0) ***S

APS = abdominal pain score, CI = confidence interval, PBO = placebo, RZB = risankizumab, SC = subcutaneous, SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, SF = stool frequency, SS1 = Sub-study 1, WD = withdrawal

a. SF/APS clinical remission: average daily SF ≤ 2.8 and not worse than baseline and average daily APS ≤ 1 and not worse than baseline.

b. Endoscopic response: decrease in SES-CD > 50% from baseline (or for subjects with isolated ileal disease and a baseline SES-CD of 4, at least a 2 point reduction from baseline), as scored by central reviewer.

S, NS The endpoint achieved (S) or did not achieve (NS), statistical significance based on the pre-specified graphical testing procedure.

** P value ≤ 0.01; *** P value < 0.001.

Cross Reference：M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.2　2.2.1, Table 14.2　2.3.1

副次評価項目

事前に規定した graphical multiple testing procedure に基づき，リサンキズマブ 360 mg SC 群において主要評価項目である co-primary endpoints が達成されたが，リサンキズマブ 180 mg SC 群においては co-primary endpoints が達成されなかったため，本評価項目で検定手順が終了となり，副次評価項目については統計学的に有意な差は認められなかった。したがって，副次評価項目の結果は名目 *P* 値で示した。

多くの副次評価項目について，リサンキズマブ 180 mg SC 群及び 360 mg SC 群で休薬群（プラセボ群）と比較して，臨床的に意義のある改善が認められた。

内視鏡的寛解及び内視鏡的治癒（潰瘍が治癒した状態）の結果より，リサンキズマブ各群で休薬群（プラセボ群）と比較して臨床的に意義のある粘膜炎症の減少が認められた（いずれも，名目 *P* 値< 0.001）。臨床的寛解かつ内視鏡的改善及び臨床的寛解かつ内視鏡的寛解についても，リサンキズマブ各群と休薬群（プラセボ群）に投与群間差が認められた（いずれも，名目 *P* 値 ≤ 0.001）。全体として，これらの評価項目より，リサンキズマブ 360 mg SC 群の有効性は，180 mg SC 群と比較して，数値的に高く，明確な用量反応性が認められた。

投与 52 週時の臨床的寛解の維持（投与 0 週時に臨床的寛解を達成していた被験者を対象とした投与 52 週時の臨床的寛解の維持）を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ各群で休薬群（プラセボ群）と比較して，数値的に高く（いずれも，名目 *P* 値< 0.05），リサンキズマブ各群の約 70%が本評価項目を達成した（リサンキズマブ 180 mg SC 群 64.1%，360 mg SC 群 69.2%，休薬群［プラセボ群］50.5%）。

その他の評価項目

ITT1A 解析対象集団

全体として，主要評価項目及び副次評価項目の結果を裏付ける結果が示された（2.7.3.3.2.6 項）。

投与 52 週時の hs-CRP 及び FCP の中央値は，リサンキズマブ 180 mg SC 群及び 360 mg SC 群では，投与 0 週時と比較して減少した（図 2.7.3.6-2 及び図 2.7.3.6-3）。一方，休薬群（プラセボ群）では，投与 52 週時のこれらのバイオマーカーの中央値は，投与 0 週時と比較して増加し，これらの被験者での炎症の増加が示唆された（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.2　4.81，Table 14.2　4.83）。

維持療法試験の投与 0 週時に内視鏡的改善，内視鏡的寛解，完全寛解及び臨床的寛解かつ内視鏡的寛解を達成していた被験者の割合（リサンキズマブ IV 投与の 12 週間の導入療法後）は，3 投与群で同様であった（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.2　4.86～Table 14.2　4.89）。投与 52 週時のこれらの評価項目を達成した被験者の割合は，投与 0 週時と比較して，休薬群（プラセボ群）では減少したが，リサンキズマブ各群では増加又はほぼ変化がなかった。全体として，リサンキズマブ 360 mg SC 群で 180 mg SC 群と比較して，割合の増加量は数値的に大きかった。

リサンキズマブの薬物動態及び薬力学的効果と一致して，休薬群（プラセボ群）では，クローン病の徴候及び症状の評価項目で想定以上の効果が認められ，臨床的改善，臨床的寛解，臨床的 CDAI 改善及び臨床的 CDAI 寛解を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ各群と休薬群（プラセボ群）で，維持療法試験の投与 0 週時以降投与 16 週時から投与 24 週時まで同様であり，その後，リサンキズマブ各群と休薬群（プラセボ群）の投与群間差は増大した（図 2.7.3-7，図 2.7.3-8，表 2.7.3.6-26，表 2.7.3.6-27，M16-000 試験 SS1 CSR Figure 14.2　6.10，Figure 14.2　6.1，Table 14.2　4.21，Table 14.2　4.20）。

QoL について，副次評価項目である IBDQ 及び FACIT-F の導入療法試験のベースラインからの変化量では，全体としてすべての投与群間で数値的に同様であった（2.7.3.2.2.3 項）。しかし，IBDQ 及び FACIT-F の意義のある変化を達成した被験者の割合を評価する解析では，これらの QoL に対して効果が示唆された（2.7.3.3.2.6 項）。

投与 52 週時のクローン病症状の改善と睡眠への影響として評価したクローン病症状重症度（CSS）並びに疾患の重症度として評価した重症度に関する患者の全体的印象（PGIS）及び変化に関する患者の全体的印象（PGIC）の結果，リサンキズマブ各群で休薬群（プラセボ群）と比較して，数値的に大きな改善が認められた（リサンキズマブ各群で，名目 *P* 値< 0.05）（2.7.3.3.2.6 項）。

非盲検下でレスキュー治療を受けた被験者（ITT1A 解析対象集団）

すべての被験者について，投与 16 週時以降，レスキュー治療を受けることを可能とした。非盲検下でのレスキュー治療の開始は，効果不十分（定義は，2.7.3.1.1 項の M16-000 試験の試験概要での記載を参照）となった場合とした。レスキュー治療を受けた被験者の割合は，休薬群（プラセボ群）（40.2%，66/164 例）でリサンキズマブ 180 mg SC 群（24.2%，38/157 例）又は 360 mg SC 群（21.3%，30/141 例）と比較して高かった（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.1　2.1）。

試験中にリサンキズマブのレスキュー治療を受けた被験者のうち，投与 52 週時の臨床的改善を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ 180 mg SC 群 75.0%，360 mg SC 群 56.7%，休薬群（プラセボ群）52.5%であった（表 2.7.3.6-28）。また，試験中にリサンキズマブのレスキュー治療を受けた被験者のうち，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は，約 20%から 36%であった（表 2.7.3.6-29 及び表 2.7.3.6-30）。

ランダム化されなかった被験者の有効性（ITT1C 解析対象集団）

ITT1C 解析対象集団は，ランダム化されなかった 2 つの集団，すなわち，導入療法試験にてリサンキズマブ SC 投与により投与 24 週時（導入療法期 2）に臨床的改善を達成した被験者，及びプラセボ IV 投与により 12 週導入療法期の投与 12 週時に臨床的改善を達成した被験者から構成された。両被験者集団はいずれも，先行する導入療法試験で投与されていたものと同一の投与（リサンキズマブ 180 mg SC 若しくは 360 mg SC 又はプラセボ）を受けた。リサンキズマブ SC 投与を引き続き受けた被験者（リサンキズマブ 180 mg SC 群 30 例，360 mg SC 群 33 例）では，

投与 52 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ 180 mg SC 群 43.3%，360 mg SC 群 54.5%であり，投与 52 週時の内視鏡的改善を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ 180 mg SC 群 36.7%，360 mg SC 群 45.5%であり（表 2.7.3.6-31 及び表 2.7.3.6-32），ITT1A 解析対象集団の結果とおおむね同様であった。これらの結果から，delayed response の被験者（リサンキズマブ IV 投与の導入療法により投与 12 週時に臨床的改善を達成せず，リサンキズマブ SC の 12 週投与により導入療法試験の投与 24 週時に臨床的改善を達成した被験者）で，12 週間のリサンキズマブ IV 投与の導入療法により臨床的改善を達成した被験者と同様の有効性が投与 52 週時に示された。

導入療法試験でプラセボ IV 投与により臨床的改善を達成し，M16-000 試験 SS1 でプラセボ SC 投与を引き続き受けた被験者（プラセボ群 104 例）では，臨床的改善を達成した被験者の割合は，投与 8 週時から減少し始め，投与 52 週時には 32.7%であった（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.2　5.28）。一方，ITT1A 解析対象集団のランダム化された被験者である休薬群（プラセボ群）における投与 52 週時の臨床的改善を達成した被験者の割合は 52.4%であった（表 2.7.3.6-26）。

以上のとおり，M16-006 試験の導入療法期 2 及び M16-000 試験 SS1 の結果より，リサンキズマブ IV 投与の 12 週導入療法により臨床的改善を達成しなかった患者に対して，リサンキズマブ SC 投与の維持療法を開始することが裏付けられた。

リサンキズマブの薬物動態及び薬力学の推移と有効性

M16-000 試験 SS1 の試験デザインでは，導入療法試験にて臨床的改善を達成した被験者をランダム化する投与群に休薬群（プラセボ群）が含まれるため，その有効性の解釈には，リサンキズマブの薬物動態及び薬力学の経時変化を考慮することが重要と考えられる。導入療法試験と維持療法試験は連続して実施したため，導入療法試験で臨床的改善を達成した被験者のうち，M16-000 試験 SS1 で休薬群（プラセボ群）にランダム化された被験者では，先行のリサンキズマブ IV 投与の導入療法に由来するリサンキズマブが残存していた。

この点は，休薬群（プラセボ群）における投与 16 週時の血清中リサンキズマブ濃度により示され（2.7.2.2.3.2 項），更に，母集団薬物動態モデルを用いた薬物動態プロファイルのシミュレーションにより表されている（図 2.7.3-9）。導入療法からの曝露量の残留は，M16-000 試験 SS1 で約 16 週間から 24 週間続き，その後，休薬群（プラセボ群）のリサンキズマブ濃度は徐々にウォッシュアウトされた。

M16-000 試験 SS1 の 52 週間は，休薬群（プラセボ群）ではリサンキズマブがウォッシュアウトされ，リサンキズマブ SC 群では定常状態に達するのに十分な期間であったが，リサンキズマブの薬力学的効果の持続が，薬物動態に比べて長く認められた。血清中 IL-22 濃度の平均値の結果より，休薬群（プラセボ群）では，IL-23 経路が，導入療法試験のベースラインと比較して，投与 52 週時まで抑制され続けており，リサンキズマブ IV 投与の導入療法を受け，維持療法試験でプラセボ投与を受けた休薬群（プラセボ群）で薬力学的効果が延長していたことが示唆された（図 2.7.3-10）。この効果は，導入療法試験でプラセボ投与により臨床的改善を達成し，維持

療法試験で引き続きプラセボ投与を受けた被験者（リサンキズマブ未投与）では認められなかった（5.3.5.3-5 項）。

2.5.4.4.4 併合解析

導入療法の有効性

主要評価項目

12 週導入療法有効性併合解析集団では，co-primary endpoints の投与 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は，リサンキズマブ 600 mg IV 群及び 1200 mg IV 群でプラセボ群と比較して高く（$P < 0.001$）（表 2.7.3-22 及び表 2.7.3-23），M16-006 試験の結果と一致していた。リサンキズマブ 600 mg IV 群と 1200 mg IV 群で，数値的に同様の結果が認められた。

副次評価項目

12 週導入療法有効性併合解析集団での副次評価項目の結果は，M16-006 試験の結果と一致していた。全体として，クローン病の徴候及び症状の消失，粘膜炎症の内視鏡的所見の減少，QoL の改善並びにクローン病関連の入院について，リサンキズマブ各群でプラセボ群と比較して明確な効果が示された（表 2.7.3-25）。

投与 24 週時の有効性

全体で，リサンキズマブ IV 投与により投与 12 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者は 252 例であり，リサンキズマブ SC 又は IV 投与にランダム化された（リサンキズマブ 180 mg SC 群 84 例，360 mg SC 群 91 例，1200 mg IV 群 77 例）。プラセボ IV 投与により投与 12 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者は 134 例であり，リサンキズマブ 1200 mg IV 投与を受けた（プラセボ / リサンキズマブ 1200 mg IV 群）（ISE Table 1.1　3）。

導入療法期 2 有効性併合解析集団では，投与 24 週時の臨床的改善を達成した被験者の割合は，ランダム化された及びランダム化されなかったすべての投与群を通して数値的に同様であった（リサンキズマブ 180 mg SC 群 73.8%，360 mg SC 群 63.7%，1200 mg IV 群 62.3%，プラセボ / リサンキズマブ 1200 mg IV 群 61.9%）（ISE Table 1.3　1.34）。

導入療法期 2 有効性併合解析集団のランダム化された被験者では，投与 24 週時の hs-CRP，SES-CD 及び FCP の中央値は，投与 12 週時と比較して同様であった（ISE Table 1.3　1.35～Table 1.3　1.37）。ランダム化されなかった被験者では，投与 24 週時の hs-CRP，SES-CD 及び FCP の中央値は，投与 12 週時と比較して減少し，これらの被験者が，導入療法期 2 でリサンキズマブを初めて投与されたことと一致する。

2.5.4.5 部分集団解析

2.5.4.5.1 部分集団別の有効性

部分集団解析の詳細は 2.7.3.3.3.1 項参照。

人口統計学的特性，疾患特性，前治療薬及び併用薬による部分集団での有効性の一貫性を評価するために，M16-006 試験及び M16-000 試験 SS1 では，それぞれ投与 12 週時及び投与 52 週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善の co-primary endpoints について，併合解析では臨床的寛解及び内視鏡的改善について，部分集団解析を実施した。更に，M16-000 試験 SS1 では，Bio-IR 部分集団及び non Bio-IR 部分集団並びに導入療法試験の用量別の部分集団において，内視鏡的寛解，完全寛解，臨床的寛解かつ内視鏡的寛解及び内視鏡的治癒（潰瘍が治癒した状態）も解析し，併合解析では，Bio-IR 部分集団において副次評価項目も解析した。

導入療法試験

M16-006 試験の主要な部分集団である Bio-IR 部分集団及び non Bio-IR 部分集団において，投与 12 週時の co-primary endpoints の両評価項目の結果より，明確な効果が示され，non Bio-IR 部分集団の方が有効性は高く，投与群間差が大きかった。これは，Bio-IR 部分集団の方が治療抵抗性であることから予想されるものであった。全体として，両部分集団において，リサンキズマブ 600 mg IV 群と 1200 mg IV 群で数値的に同様の結果であり，これは，Bio-IR 部分集団において，有効性がプラトーに達成していることを示唆している（表 2.7.3.6-33 及び表 2.7.3.6-34）。

併合解析

12 週導入療法有効性併合解析集団での Bio-IR 部分集団の結果は，M16-006 試験の部分集団の結果のエビデンスを更に高めるものであり，投与 12 週時の co-primary endpoints の両評価項目の結果より，リサンキズマブ 600 mg IV 群及び 1200 mg IV 群でプラセボ群と比較して，数値的に高い有効性が認められた（表 2.7.3.6-35）。なお，non Bio-IR については，M16-006 試験でのみ組み入れられたため，併合解析は実施しなかった。

維持療法試験

M16-000 試験 SS1 の主要な部分集団である Bio-IR 部分集団及び non Bio-IR 部分集団において，co-primary endpoints の両評価項目の結果，全体として，ITT1A 解析対象集団の全体集団と同様の傾向が認められた。Non Bio-IR 部分集団で Bio-IR 部分集団と比較しておおむね有効性が高く，導入療法試験の結果と同様，Bio-IR 部分集団の方が治療抵抗性であることから予想されるものであった。Co-primary endpoints のこれらの部分集団解析では，リサンキズマブ 180 mg SC 群と 360 mg SC 群で同様の結果が認められた（表 2.7.3.6-36 及び表 2.7.3.6-37）。

2.5.4.5.2 日本人部分集団の有効性

日本人を含む国際共同第 III 相試験の M16-006 試験及び M16-000 試験 SS1 について，日本人部分集団及び全体集団でのリサンキズマブの有効性を比較した（日本人部分集団の結果の詳細は 2.7.3.3.3.2 項，全体集団の結果の概要は 2.5.4.4.2 項［導入療法試験：M16-006 試験］及び 2.5.4.4.3 項［維持療法試験：M16-000 試験 SS1］参照）。なお，多重性の調整は行わなかった。

第 III 相導入療法試験：M16-006 試験

日本人部分集団の co-primary endpoints である投与 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は，リサンキズマブ 600 mg IV 群でそれぞれ 67.9%，35.7%，1200 mg IV 群でそれぞれ 37.0%，22.2%，プラセボ群でそれぞれ 18.8%，6.3%であり（表 2.7.3-26），全体集団とおおむね一貫していた。副次評価項目の結果も，全体集団とおおむね一貫していた。

また，日本人部分集団では，Bio-IR 部分集団及び non Bio-IR 部分集団における投与 12 週時の co-primary endpoints の両評価項目の結果並びに投与 24 週時（導入療法期 2）の臨床的改善の結果は，co-primary endpoints 及び副次評価項目の結果と同様，全体集団とおおむね一貫していた。

第 III 相維持療法試験：M16-000 試験 Sub-study 1

日本人部分集団の co-primary endpoints である投与 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は，リサンキズマブ 180 mg SC 群でそれぞれ 58.3%，58.3%，360 mg SC 群でそれぞれ 60.0%，50.0%，休薬群（プラセボ群）でそれぞれ 50.0%，35.7%であり（表 2.7.3-27），例数が少ないことによるばらつきの影響が考えられるものの，全体集団とおおむね一貫していた。副次評価項目の結果も，例数が少ないことによるばらつきの影響が考えられるものの，全体集団とおおむね一貫していた。

また，日本人部分集団では，Bio-IR 部分集団及び non Bio-IR 部分集団における投与 52 週時の co-primary endpoints の両評価項目の結果並びにレスキュー治療を受けた被験者の投与 52 週時の臨床的改善，臨床的寛解及び内視鏡的改善の結果は，co-primary endpoints 及び副次評価項目の結果と同様，例数が少ないことによるばらつきの影響が考えられるものの，全体集団とおおむね一貫していた。

2.5.4.6 効果の持続，耐薬性

長期維持療法有効性併合解析集団（M16-000 試験 SS1 と SS3 の結果の併合）では，全リサンキズマブ SC 群の臨床的改善，臨床的寛解，臨床的 CDAI 改善及び臨床的 CDAI 寛解を達成した被験者の割合は，維持療法試験である M16-000 試験 SS1 の試験期間中，維持又は経時的に増加し，有効性は投与 104 週時 Visit まで持続することが示された（AO）（図 2.7.3.6-9 及び図 2.7.3.6-10）。なお，SS3 は継続中で，ほとんどの被験者は投与 104 週時 Visit に達していない。投与 104 週時以降の例数は少ないため，当該期間の結果の解釈には注意を要する。

2.5.4.7 有効性のまとめ

全体として，導入療法試験及び維持療法試験の結果から，中等症から重症の活動性クローン病被験者に対して，リサンキズマブ 600 mg IV 投与を投与 0，4 及び 8 週時に行い，リサンキズマブ 360 mg SC 投与を投与 12 週時から開始し，以降 Q8W で行う用法・用量での治療が裏付けられた。更に，これらの試験の結果は，短期治療目標を早期の臨床症状のコントロール（臨床的改善），中期治療目標をより厳格な臨床症状のコントロール（臨床的寛解）並びに CRP 及び FCP の炎症バイオマーカーの正常化，長期治療目標を臨床的寛解及び粘膜治癒とする最近の治療ガイドライン[1]とも一致する。

導入療法試験の結果，中等症から重症の活動性クローン病被験者に対するリサンキズマブ投与により，プラセボ投与と比較して，co-primary endpoints，副次評価項目及びその他の評価項目を通して，多くのクローン病の徴候及び症状について，統計学的に有意で，臨床的に意義のある消失が示された。クローン病の徴候及び症状並びに疾患活動性の炎症マーカーの減少は，投与 4 週時の早期に認められ，速やかな効果の発現が示された。クローン病の徴候及び症状の更なる改善は，IBDQ 及び FACIT-F などの QoL の改善と共に，投与 12 週時に認められた。粘膜炎症の減少は，リサンキズマブ投与により，投与 12 週時に，改善（すなわち，内視鏡的改善及び内視鏡的寛解）及び潰瘍の消失を含め，様々な程度で認められた。この投与 12 週時という時点は，これらの長期治療目標が認められるには，比較的早いタイミングである。また，クローン病関連で入院した被験者の割合という臨床的に意義のある評価項目は，導入療法試験の終了まで，統計学的に有意に低かった。

維持療法試験の結果，休薬群（プラセボ群）にランダム化された被験者において，長期にわたる薬物動態及び薬力学的効果の持続性が示された。投与 52 週時の臨床的改善，臨床的寛解，臨床的 CDAI 改善及び臨床的 CDAI 寛解を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ SC 群で休薬群（プラセボ群）と比較して高かった。内視鏡的評価項目及び炎症バイオマーカーを含む，客観的な評価項目の結果から，リサンキズマブによる維持療法を継続することの重要性が示され，また，リサンキズマブ 360 mg SC を用法・用量として選択することが裏付けられた。

導入療法試験及び維持療法試験のいずれにおいても，Bio-IR 部分集団及び non Bio-IR 部分集団で有効性が認められた。

また，delayed response の被験者（リサンキズマブ IV 投与の導入療法により投与 12 週時に臨床的改善を達成せず，リサンキズマブ SC の 12 週投与により導入療法試験の投与 24 週時に臨床的改善を達成した被験者）の解析結果から，リサンキズマブ IV 投与により，投与 12 週時の臨床的改善を達成しなかった患者に対して，リサンキズマブ 360 mg SC 投与の維持療法を開始することのベネフィットが裏付けられた。

2.5.4.8 参考文献

1. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. Gastroenterology. 2021;160(5):1570-83.

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価に用いた試験及び対象集団

リサンキズマブの安全性は，臨床データパッケージのうち，主に中等症から重症の活動性クローン病患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験の計 5 試験について評価した。試験デザインの概要は 2.5.1.4 項に示す。

評価資料は，海外第 II 相比較試験の M15-993 試験（5.3.5.1-1 項），並びに日本人を含む第 III 相国際共同試験の M16-006 試験（5.3.5.1-2 項）及び M16-000 試験（Sub-study 1［以下「SS1」］：5.3.5.1-3 項）の 3 試験とした。参考資料は，海外第 II 相非盲検試験の M15-989 試験（5.3.5.2-1 項）及び海外第 III 相比較試験の M15-991 試験（5.3.5.1-4 項）の 2 試験とした。M15-993 試験，M16-006 試験，M16-000 試験の SS1，M15-989 試験及び M15-991 試験は完了した。また，健康被験者を対象とした第 I 相試験である，静脈内（以下「IV」）及び皮下（以下「SC」）投与用第 III 相試験製剤と市販予定製剤間の薬物動態比較試験（M19-128 試験［5.3.1.2-1 項］，評価資料）の安全性評価も示した。

第 II 相及び第 III 試験の 5 試験を用いて 5 つの併合解析対象集団を設定し，併合解析を実施した（Integrated Summary of Safety［以下「ISS」：5.3.5.3-2 項］）。M16-000 試験のうち継続中の Sub-study 2 及び 3 のデータカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。本概括評価では，リサンキズマブの安全性は，主要な併合解析対象集団である 12 週導入療法安全性併合解析集団及び全安全性併合解析集団で評価する。維持療法でのリサンキズマブの安全性は，維持療法を実施した試験が M16-000 試験のみであったことから併合解析は実施せず，M16-000 試験 SS1 でランダム化された被験者（2 つの導入療法試験でリサンキズマブ IV 投与により臨床的改善を達成した被験者，52 週維持療法安全性解析集団）で評価する。12 週導入療法安全性併合解析集団及び全安全性併合解析集団の構成及び定義を表 2.5.5-1 に，その他の補足的な安全性併合解析対象集団を表 2.7.4-3 に示す。M16-000 試験 SS1 の 52 週維持療法安全性解析対象集団の構成及び定義を表 2.7.4-4 に示す。また，M16-006 試験及び M16-000 試験は，日本人を含む国際共同第 III 相試験であったことから，すべての安全性併合解析対象集団，M16-006 試験（12 週導入療法期）及び M16-000 試験 SS1（52 週までの維持療法期）では，日本人の部分集団解析を行った（Japan Integrated Summary of Safety［以下「J-ISS」］：5.3.5.3-4 項，M16-006 試験 Japan population subgroup analysis［以下「JSA」］：5.3.5.4-2 項及び M16-000 試験 SS1_JSA：5.3.5.4-3 項）。なお，12 週導入療法安全性併合解析集団に含まれる 3 試験のうち，M16-006 試験のみに日本人が含まれたことから，12 週導入療法安全性併合解析集団の全体集団に対する日本人部分集団の結果は，M16-006 試験又は 12 週導入療法安全性併合解析集団の日本人部分集団の結果から示す。

表 2.5.5-1. ISS の主要な安全性併合解析対象集団の構成及び定義

解析対象集団	解析	併合した試験 / 期間 / SS	投与群 (表中での投与群表記)	目的
12 週導入療法安全性併合解析集団 [a]	12 週導入療法期 (投与 0 週から 12 週時)	M15-993 の第 1 ピリオド (リサンキズマブ 600 mg IV 群及びプラセボ群のみ) M16-006 及び M15-991 の 12 週導入療法期	リサンキズマブ 1200 mg IV 群 (Risankizumab 1200 mg IV) リサンキズマブ 600 mg IV 群 (Risankizumab 600 mg IV) プラセボ群 (Placebo IV)	主な安全性併合解析集団 第 II 相及び第 III 相試験でプラセボ対照の 12 週導入療法期の安全性を評価する。
全安全性併合解析集団	すべての第 II 相及び第 III 相試験，期間	M15-993 の第 1，第 2，第 3 ピリオド M16-006 及び M15-991 の 12 週導入療法期，導入療法期 2 M16-000 の SS1，SS2，SS3 M15-989	リサンキズマブ 1200 mg IV 群 (RZB 1200 mg IV) リサンキズマブ 600 mg IV 群 (RZB 600 mg IV) リサンキズマブ 360 mg SC 群 (RZB 360 mg SC) リサンキズマブ 180 mg SC 群 (RZB 180 mg SC) 全リサンキズマブ IV 群 (Any RZB IV) 全リサンキズマブ SC 群 (Any RZB SC) 全リサンキズマブ群 (Any RZB) 全プラセボ IV / SC (リサンキズマブ未投与) 群 (Placebo IV / SC [RZB Naive])	すべての第 II 相及び第 III 相試験で，リサンキズマブ及びプラセボの安全性及び曝露量を最も包括的に評価する。

IV = 静脈内，SC = 皮下，SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease，SS = Sub-study

a. 一部の解析は，ベースラインの適格性基準で SES-CD が 6 以上（病変が回腸に限局している場合は 4 以上）の被験者でも実施した。

Cross Reference：ISS Statistical Analysis Plan 6.1 項 and Table 2

2.5.5.2 評価方法

リサンキズマブの安全性は，有害事象，臨床検査及びバイタルサインについて評価した。

「治験薬投与後に発現した有害事象」は，治験薬投与開始日から最終投与後 140 日までに発現した有害事象と定義し，本概括評価では特に記載のない限り，「治験薬投与後に発現した有害事象」を示した。12 週導入療法安全性併合解析集団での有害事象は，治験薬投与開始日から 12 週導入療法期（M15-993 試験では第 1 ピリオド）の最終投与後 140 日，導入療法期 2（M15-993 試験では第 2 ピリオド）又は M16-000 試験の治験薬投与開始日のいずれか早い時点までに発現した有害事象と定義した。M16-000 試験 SS1（52 週維持療法安全性解析集団）での有害事象は，SS1 の治験薬投与開始日から SS1 の最終投与後 140 日（SS3 に移行しない被験者）又は SS3 の治験薬投与開始日（SS3 に移行した被験者）のいずれか早い時点までに発現した有害事象と定義した。全安全性併合解析集団で，リサンキズマブの最終投与後 140 日又はデータカットオフ日（継続中の Sub-study のみ）のいずれか早い時点までに発現した有害事象は，発現の直前に受けていたリサンキズマブ投与の有害事象とした。プラセボを投与された被験者で，リサンキズマブの投与開始前，プラセボの最終投与後 140 日，又はデータカットオフ日（継続中の Sub-study のみ）のいずれか早い時点までに発現した有害事象は，プラセボ投与の有害事象とした。なお，リサンキズマブの 2 つの投与期の間に設定されたプラセボ投与期間中に有害事象が発現した場合，最初のリサンキズマブ投与期の最終投与後 140 日より後で，リサンキズマブの再投与開始前までに発現した有害事象は，有害事象の集計から除外した。

有害事象コーディング辞書として ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）version 23.1（有害事象和訳辞書は MedDRA/J）を用い，器官別大分類（以下「SOC」）別及び基本語（以下「PT」）別の有害事象を投与群別に集計した。

有害事象の集計では，発現割合，100 人年あたりの発現件数及び 100 人年あたりの発現被験者数とそれらを試験サイズで調整したデータを算出した。なお，12 週導入療法安全性併合解析集団の全体集団では試験サイズで調整したデータを用いて評価する。

また，有害事象に加え，治験薬と関連ありの有害事象，高度（Grade 3 以上）の有害事象，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び特に注目すべき事象も集計した。特に注目すべき事象として，主要心血管イベント（以下「MACE」），Extended MACE，重篤な感染症，活動性結核，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く），帯状疱疹，悪性腫瘍，非黒色腫皮膚癌（以下「NMSC」），悪性腫瘍（NMSC を除く），過敏症，重篤な過敏症，委員会判定されたアナフィラキシー反応，肝関連事象及び注射部位反応を評価した。特に注目すべき事象の定義は 2.7.4.1.1.2.2.1 項及び表 2.7.4-6 に示す。

臨床検査については，主にベースラインからの平均変化量，Grade のシフトテーブル及び臨床的に意義があると判断した臨床検査値の基準（Grade 3 以上）に該当した被験者を用いて評価した。（米）国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（以下「CTCAE」）version 4.03 の grade に従い分類した。バイタルサインについては，主にベースラインからの平均変化量及び臨床的に意義があると判断した基準値に該当した被験者を用いて評価した。

安全性の評価方法の詳細は，2.7.4.1.1.2 項に示す。

2.5.5.3 曝露状況

12 週導入療法

12 週導入療法安全性併合解析集団では，計 1629 例が治験薬を 1 回以上投与され，内訳はリサンキズマブ IV が 1197 例（600 mg：620 例，1200 mg：577 例），プラセボ IV が 432 例であった（ISS Table 2.3　1.1.1）。曝露期間の中央値は，3 群いずれも 84.0 日であった。

日本人部分集団では，計 75 例が治験薬を 1 回以上投与され，内訳はリサンキズマブ IV が 59 例（600 mg：31 例，1200 mg：28 例），プラセボ IV が 16 例であった（M16-006 試験 JSA Table 14.1　1.20.2_J）。曝露期間の中央値は，リサンキズマブ 600 mg IV 群で 84.0 日，リサンキズマブ 1200 mg IV 群で 83.5 日，プラセボ群で 83.5 日であった。

52 週までの維持療法

52 週維持療法安全性解析集団では，リサンキズマブ SC が 358 例（180 mg：179 例，360 mg：179 例）に 1 回以上投与され，曝露（維持療法）期間の中央値は 390.0 日であった（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.1　20.1）。プラセボ SC は 184 例に 1 回以上投与され，曝露期間の中央値は 385.5 日であった。

日本人部分集団では，リサンキズマブ SC が 26 例（180 mg：13 例，360 mg：13 例）に 1 回以上投与され，曝露（維持療法）期間の中央値は 387.5 日であった（M16-000 試験 SS1_JSA Table 14.1　20.1_J）。プラセボ SC は 14 例に 1 回以上投与され，曝露期間の中央値は 381.5 日であった。

全安全性併合解析集団

全安全性併合解析集団では，リサンキズマブが計 1574 例に 1 回以上投与され，曝露期間の中央値は 390.5 日，総人年は 2059.2 人年であった（ISS Table 2.3　1.5.1，Table 2.4　1.5.1.2）。1574 例のうち 852 例（54.1%）が 1 年以上リサンキズマブの曝露を受けた。

688 例が導入療法でリサンキズマブ 600 mg IV を投与された（ISS Table 2.3　1.5.1）。維持療法ではリサンキズマブ 360 mg SC が計 533 例に 1 回以上投与され，うち 333 例が 6 ヵ月以上，233 例が 12 ヵ月以上投与された。

日本人部分集団では，リサンキズマブが計 71 例に 1 回以上投与され，曝露期間の中央値は 480.0 日，総人年は 91.8 人年であった（J-ISS Table 2.3　1.5.1_J，Table 2.4　1.5.1.2_J）。71 例のうち 45 例（63.4%）が 1 年以上リサンキズマブの曝露を受けた。

31 例が導入療法でリサンキズマブ 600 mg IV を投与された（J-ISS Table 2.3　1.5.1_J）。維持療法ではリサンキズマブ 360 mg SC が計 32 例に 1 回以上投与され，うち 25 例が 6 ヵ月以上，19 例が 12 ヵ月以上投与された。

2.5.5.4　有害事象

2.5.5.4.1　有害事象の概要

12 週導入療法

12 週導入療法安全性併合解析集団の有害事象の概要を表 2.5.5-2 に示す。試験サイズで調整したデータを以下に示す。

12 週導入療法安全性併合解析集団での有害事象の発現割合は，リサンキズマブ 600 mg IV 群で 53.9%，リサンキズマブ 1200 mg IV 群で 54.4%であり，プラセボ群の 61.4%と比較して低く，リサンキズマブ 600 mg IV 群と 1200 mg IV 群で同様であった。重篤な有害事象，高度の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，リサンキズマブ IV の両用量群でプラセボ群と比較して低かった。この理由は，主にプラセボ群で原疾患に関する事象が多かったためである。死亡はリサンキズマブ 1200 mg IV 群で 1 例，プラセボ群で 2 例に認められた（詳細は 2.5.5.4.3 及び 2.7.4.2.1.2 項参照）。全体として，リサンキズマブ 600 mg IV 群と 1200 mg IV 群の有害事象の発現割合に明らかな用量関係は認められなかった。

日本人部分集団の有害事象の発現割合は，リサンキズマブ IV 群全体で 47.5%，プラセボ群で 62.5%であり，用量群別ではリサンキズマブ 600 mg IV 群で 51.6%，リサンキズマブ 1200 mg IV 群で 42.9%であった（表 2.7.4-9）。重篤な有害事象は，リサンキズマブ 600 mg IV 群で 3 例（9.7%），プラセボ群で 3 例（18.8%）に発現し，リサンキズマブ 1200 mg IV 群では発現しなかった。高度の有害事象は，リサンキズマブ 600 mg IV 群で 1 例（3.2%），リサンキズマブ 1200 mg IV 群で 1 例（3.6%），プラセボ群で 2 例（12.5%）に発現した。治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群（2 例［12.5%］）のみに発現した。死亡は認められなかった。

表 2.5.5-2. 12 週導入療法安全性併合解析集団の有害事象の概要

	Placebo IV (N = 432) n (%) [SSA %]	Risankizumab 600 mg IV (N = 620) n (%) [SSA %]	Risankizumab 1200 mg IV (N = 577) n (%) [SSA %]	Risankizumab Total (N = 1197) n (%) [SSA %]	Treatment Comparison (95% CI) [A] 600 mg IV - Placebo IV	Treatment Comparison (95% CI) [A] 1200 mg IV - Placebo IV
Subjects with:						
All TEAEs	274 (63.4) [61.4]	339 (54.7) [53.9]	312 (54.1) [54.4]	651 (54.4) [54.7]	-7.5 [-13.7, -1.3]	-5.9 [-12.4, 0.5]
Any COVID-19 related TEAEs	3 (0.7) [0.8]	1 (0.2) [0.2]	0	1 (<0.1) [<0.1]	-0.6 [-1.6, 0.3]	-0.8 [-1.8, 0.1]
TEAEs related to study drug per investigator	91 (21.1) [21.1]	117 (18.9) [18.6]	108 (18.7) [18.7]	225 (18.8) [18.5]	-2.6 [-7.6, 2.5]	-2.5 [-7.8, 2.7]
Severe TEAEs	52 (12.0) [11.2]	32 (5.2) [5.0]	30 (5.2) [5.2]	62 (5.2) [5.2]	-6.2 [-9.7, -2.8]	-5.4 [-9.0, -1.8]
Serious TEAEs	67 (15.5) [15.0]	41 (6.6) [6.5]	23 (4.0) [4.0]	64 (5.3) [5.4]	-8.5 [-12.5, -4.6]	-10.0 [-14.0, -6.1]
TEAEs leading to discontinuation of study drug	37 (8.6) [8.2]	13 (2.1) [2.0]	12 (2.1) [2.1]	25 (2.1) [2.1]	-6.2 [-9.0, -3.3]	-5.7 [-8.7, -2.7]
TEAEs leading to death	2 (0.5) [0.6]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (<0.1) [<0.1]	-0.6 [-1.5, 0.2]	-0.5 [-1.4, 0.5]

Note: TEAEs are events occurring after the first dose of study drug and within 140 days after the last administration of study drug in Induction Period 1, or until the first dose of study drug in Induction Period 2 or Study M16-000.
ISS1 includes all subjects that have received at least one dose of study drug in the 12-week induction Period 1 from the two global Phase 3 studies: M15-991 and M16-006, as well as the subjects from the Phase 2 study M15-993 who received placebo or risankizumab 600mg IV for the 12-week induction period.
SSA estimates for 1200mg and the 1200mg IV - Placebo treatment difference and 95% CI are based on two studies: M15-991 and M16-006. SSA estimates for Placebo, 600mg IV and treatment difference and 95% CI are based on all three studies: M15-993, M15-991 and M16-006.
Events with unknown toxicity grade or Grade 3 and above based on CTCAE v5.0 are counted as severe.
Events with unknown relationship to study drug are being counted as having a reasonable possibility of being related to study drug.
SSA = Study size adjusted.
[A] Study size adjusted risk difference between treatment groups.

	Placebo IV (N = 432) n (%) [SSA %]	Risankizumab 600 mg IV (N = 620) n (%) [SSA %]	Risankizumab 1200 mg IV (N = 577) n (%) [SSA %]	Risankizumab Total (N = 1197) n (%) [SSA %]	-Treatment Comparison (95% CI) [A]- 600 mg IV - Placebo IV	-Treatment Comparison (95% CI) [A]- 1200 mg IV - Placebo IV
Subjects with:						
All deaths	2 (0.5) [0.6]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (<0.1) [<0.1]	-0.6 [-1.5, 0.2]	-0.5 [-1.4, 0.5]
Deaths occurring <= 140 days after last dose of study drug	2 (0.5) [0.6]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (<0.1) [<0.1]	-0.6 [-1.5, 0.2]	-0.5 [-1.4, 0.5]
Deaths occurring > 140 days after last dose of study drug	0	0	0	0	0.0	0.0
COVID-19 related deaths	0	0	0	0	0.0	0.0

Note: TEAEs are events occurring after the first dose of study drug and within 140 days after the last administration of study drug in Induction Period 1, or until the first dose of study drug in Induction Period 2 or Study M16-000.
ISS1 includes all subjects that have received at least one dose of study drug in the 12-week induction Period 1 from the two global Phase 3 studies: M15-991 and M16-006, as well as the subjects from the Phase 2 study M15-993 who received placebo or risankizumab 600mg IV for the 12-week induction period.
SSA estimates for 1200mg and the 1200mg IV - Placebo treatment difference and 95% CI are based on two studies: M15-991 and M16-006. SSA estimates for Placebo, 600mg IV and treatment difference and 95% CI are based on all three studies: M15-993, M15-991 and M16-006.
Events with unknown toxicity grade or Grade 3 and above based on CTCAE v5.0 are counted as severe.
Events with unknown relationship to study drug are being counted as having a reasonable possibility of being related to study drug.
SSA = Study size adjusted.
[A] Study size adjusted risk difference between treatment groups.

Cross Reference：ISS Table 2.4　1.1.1.1

52 週までの維持療法

52 週維持療法安全性解析集団の有害事象の概要を表 2.5.5-3（100 人年あたりの発現状況）に示す。

52 週維持療法安全性解析集団では，有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，リサンキズマブ 180 mg SC 群で 283.5 件/100 人年，リサンキズマブ 360 mg SC 群で 269.3 件/100 人年で，両用量群で同様であり，用量依存性の傾向は認められなかった。また，有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，リサンキズマブ SC の両用量群と休薬群（プラセボ群）（339.7 件/100 人年）で同様であった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，リサンキズマブ SC 群全体と休薬群（プラセボ群）でおおむね同様であり，リサンキズマブ 180 mg SC 群と 360 mg SC 群の間に用量依存性の傾向は認められなかった。52 週までの維持療法期に死亡は認められなかった。

日本人部分集団の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，リサンキズマブ 180 mg SC 群で 221.1 件/100 人年，リサンキズマブ 360 mg SC 群で 337.5 件/100 人年，休薬群（プラセボ群）で 263.0 件/100 人年であった（表 2.7.4-11）。重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，リサンキズマブ 360 mg SC 群で 26.6 件/100 人年（3 件），休薬群（プラセボ群）で 26.3 件/100 人年（3 件）であり，リサンキズマブ 180 mg SC 群では発現しなかった。リサンキズマブ SC の両用量群では治験薬の投与中止に至った有害事象は発現しなかった。52 週までの維持療法期に死亡は認められなかった。

表 2.5.5-3. 52 週維持療法安全性解析集団の有害事象の概要（100 人年あたりの発現状況）

	Placebo SC (N=184) (PYs=160.4)	Risankizumab 180 mg SC (N=179) (PYs=169.3)	Risankizumab 360 mg SC (N=179) (PYs=166.4)	Risankizumab Total (N=358) (PYs=335.7)	- 95% CI& for Treatment Difference - 180 mg SC VS Placebo SC	360 mg SC VS Placebo SC	Risankizumab Rescue Therapy* (N=150) (PYs=87.2)
Exposure-adjusted event rate	Events (E/100PYs)	Events (E/100PYs)	Events (E/100PYs)	Events (E/100PYs)			Events (E/100PYs)
Adverse event (AE)	545 (339.7)	480 (283.5)	448 (269.3)	928 (276.5)	-56.2 (-94.3, -18.0)	-70.4 (-108.3, -32.5)	281 (322.1)
AE related to COVID-19	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (2.4)	5 (1.5)	-0.0 (-1.7, 1.7)	1.8 (-0.9, 4.4)	4 (4.6)
AE related to study drug according to the investigator	91 (56.7)	102 (60.2)	91 (54.7)	193 (57.5)	3.5 (-13.0, 20.0)	-2.0 (-18.2, 14.2)	48 (55.0)
Severe AE	33 (20.6)	15 (8.9)	26 (15.6)	41 (12.2)	-11.7 (-20.0, -3.4)	-4.9 (-14.2, 4.3)	17 (19.5)
Serious AE	31 (19.3)	33 (19.5)	35 (21.0)	68 (20.3)	0.2 (-9.3, 9.7)	1.7 (-8.0, 11.5)	24 (27.5)
AE leading to discontinuation of study drug	6 (3.7)	4 (2.4)	8 (4.8)	12 (3.6)	-1.4 (-5.2, 2.4)	1.1 (-3.4, 5.5)	4 (4.6)
AE leading to death	0	0	0	0	0.0	0.0	0

Note: Treatment emergent AEs (TEAEs) for M16-000 sub-study 1 are defined as events that begin either on or after the first dose of the study drug in the sub-study 1 and within 140 days after the last dose administration of the study drug in the sub-study 1 for subjects who do not participate in the sub-study 3 or until first dose of study drug in the sub-study 3 if the subject is enrolled into the sub-study 3.
SA1 Population includes all subjects who received at least one dose of study drug in the sub-study 1.
E/100PYs = Events per 100 patient-years. n/100PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
& The point estimate and 95% CI are based on normal approximation to poisson distribution.
* Risankizumab rescue therapy is one dose of open-label 1200 mg IV followed by 360 mg SC through the end of the sub-study 1. All events happened after receiving risankizumab rescue therapy regardless the previous treatments are presented in this column. AEs happened before receiving risankizumab rescue therapy will be presented in their original treatment group.

	Placebo SC (N=184) (PYs=160.4)	Risankizumab 180 mg SC (N=179) (PYs=169.3)	Risankizumab 360 mg SC (N=179) (PYs=166.4)	Risankizumab Total (N=358) (PYs=335.7)	95% CI& for Treatment Difference - 180 mg SC VS Placebo SC	95% CI& for Treatment Difference - 360 mg SC VS Placebo SC	Risankizumab Rescue Therapy* (N=150) (PYs=87.2)
Exposure-adjusted incidence rate	n/PYs (n/100PYs)	n/PYs (n/100PYs)	n/PYs (n/100PYs)	n/PYs (n/100PYs)			n/PYs (n/100PYs)
All deaths							
Deaths occurring <= 140 days after last dose of study drug	0/160.4	0/169.3	0/166.4	0/335.7	0.0	0.0	0/87.2
Deaths occurring > 140 days after last dose of study drug	0/160.4	0/169.3	0/166.4	0/335.7	0.0	0.0	0/87.2
Deaths related to COVID-19	0/160.4	0/169.3	0/166.4	0/335.7	0.0	0.0	0/87.2

Note: Treatment emergent AEs (TEAEs) for M16-000 sub-study 1 are defined as events that begin either on or after the first dose of the study drug in the sub-study 1 and within 140 days after the last dose administration of the study drug in the sub-study 1 for subjects who do not participate in the sub-study 3 or until first dose of study drug in the sub-study 3 if the subject is enrolled into the sub-study 3.
SA1 Population includes all subjects who received at least one dose of study drug in the sub-study 1.
E/100PYs = Events per 100 patient-years. n/100PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
& The point estimate and 95% CI are based on normal approximation to poisson distribution.
* Risankizumab rescue therapy is one dose of open-label 1200 mg IV followed by 360 mg SC through the end of the sub-study 1. All events happened after receiving risankizumab rescue therapy regardless the previous treatments are presented in this column. AEs happened before receiving risankizumab rescue therapy will be presented in their original treatment group.

Cross Reference：M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.3　1.1.1.8

全安全性併合解析集団

全安全性併合解析集団の有害事象の概要を表 2.5.5-4（100 人年あたりの発現状況）に示す。

全安全性併合解析集団の全リサンキズマブ SC 群では，有害事象の 100 人年あたりの発現件数は 272.0 件/100 人年，重篤な有害事象は 18.1 件/100 人年，治験薬の投与中止に至った有害事象は 3.7 件/100 人年であった。全リサンキズマブ SC 群及びリサンキズマブ 360 mg SC 群の有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡の 100 人年あたりの発現件数は，52 週維持療法安全性解析集団のリサンキズマブ SC 群全体と同様であった。全リサンキズマブ群では死亡が 4 例に認められた（詳細は 2.7.4.2.1.2 項参照）。

日本人部分集団では，全リサンキズマブ SC 群の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は 218.5 件/100 人年，重篤な有害事象は 16.8 件/100 人年であり，治験薬の投与中止に至った有害事象は発現しなかった（表 2.7.4-13）。いずれの投与群でも死亡は認められなかった。

表 2.5.5-4. 全安全性併合解析集団の有害事象の概要（100 人年あたりの発現状況）

	Placebo IV/SC (RZB naive) (N=432)	RZB 180 mg SC (N=1096)	RZB 360 mg SC (N=533)	RZB 600 mg IV (N=688)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs = 199.4) Events (E/100 PYs)	(PYs = 1104.4) Events (E/100 PYs)	(PYs = 442.6) Events (E/100 PYs)	(PYs = 200.8) Events (E/100 PYs)
All TEAEs	1115 (559.2)	2991 (270.8)	1217 (275.0)	1290 (642.4)
TEAEs related to COVID-19	9 (4.5)	47 (4.3)	21 (4.7)	1 (0.5)
TEAEs related to study drug according to the investigator	225 (112.8)	494 (44.7)	255 (57.6)	262 (130.5)
Severe TEAEs	107 (53.7)	147 (13.3)	50 (11.3)	64 (31.9)
Serious TEAEs	136 (68.2)	199 (18.0)	81 (18.3)	77 (38.3)
TEAEs leading to discontinuation of study drug	59 (29.6)	39 (3.5)	19 (4.3)	20 (10.0)
TEAEs leading to death	5 (2.5)	2 (0.2)	0	0
All deaths	2 (1.0)	2 (0.2)	0	0
Deaths occurring <= 140 days after last dose of study drug	2 (1.0)	2 (0.2)	0	0
Deaths occurring > 140 days after last dose of study drug	0	0	0	0
Deaths related to COVID-19	0	0	0	0

Note: Subjects may be represented in more than one treatment group according to treatments received.
TEAEs are defined as events with onset after the first dose of study drug and within 140 days after the last dose of study drug, or database cutoff, whichever is earliest.
ISS4 includes all subjects that have received at least one dose of study drug from all Phase 2 and 3 CD studies and associated periods and Sub-studies: M15-993 (Periods 1, 2 and 3), M15-989, M15-991 (Periods 1 and 2), M16-006 (Periods 1 and 2), and M16-000 (Sub-Studies 1, 2 and 3).
E/100 PYs = Events per 100 patient-years.
n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.

	RZB 1200 mg IV (N=1023)	Any RZB SC (N=1318)	Any RZB IV (N=1536)	Any RZB (N=1574)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs = 299.3) Events (E/100 PYs)	(PYs = 1547.0) Events (E/100 PYs)	(PYs = 512.2) Events (E/100 PYs)	(PYs = 2059.2) Events (E/100 PYs)
All TEAEs	1387 (463.4)	4208 (272.0)	2828 (552.1)	7036 (341.7)
TEAEs related to COVID-19	5 (1.7)	68 (4.4)	6 (1.2)	74 (3.6)
TEAEs related to study drug according to the investigator	335 (111.9)	749 (48.4)	614 (119.9)	1363 (66.2)
Severe TEAEs	96 (32.1)	197 (12.7)	168 (32.8)	365 (17.7)
Serious TEAEs	84 (28.1)	280 (18.1)	174 (34.0)	454 (22.0)
TEAEs leading to discontinuation of study drug	24 (8.0)	58 (3.7)	49 (9.6)	107 (5.2)
TEAEs leading to death	2 (0.7)	2 (0.1)	2 (0.4)	4 (0.2)
All deaths	2 (0.7)	2 (0.1)	2 (0.4)	4 (0.2)
Deaths occurring <= 140 days after last dose of study drug	2 (0.7)	2 (0.1)	2 (0.4)	4 (0.2)
Deaths occurring > 140 days after last dose of study drug	0	0	0	0
Deaths related to COVID-19	0	0	0	0

Note: Subjects may be represented in more than one treatment group according to treatments received.
TEAEs are defined as events with onset after the first dose of study drug and within 140 days after the last dose of study drug, or database cutoff, whichever is earliest.
ISS4 includes all subjects that have received at least one dose of study drug from all Phase 2 and 3 CD studies and associated periods and Sub-studies: M15-993 (Periods 1, 2 and 3), M15-989, M15-991 (Periods 1 and 2), M16-006 (Periods 1 and 2), and M16-000 (Sub-Studies 1, 2 and 3).
E/100 PYs = Events per 100 patient-years.
n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.

	Placebo IV/SC (RZB naive) (N=432)	RZB 180 mg SC (N=1096)	RZB 360 mg SC (N=533)	RZB 600 mg IV (N=688)
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)
All TEAEs	306/79.6 (384.4)	656/456.2 (143.8)	338/199.8 (169.2)	409/111.5 (366.8)
TEAEs related to COVID-19	7/197.4 (3.5)	45/1089.5 (4.1)	20/436.2 (4.6)	1/200.8 (0.5)
TEAEs related to study drug according to the investigator	99/162.9 (60.8)	216/868.6 (24.9)	121/356.5 (33.9)	140/170.8 (82.0)
Severe TEAEs	60/177.9 (33.7)	87/1015.3 (8.6)	40/418.0 (9.6)	45/190.8 (23.6)
Serious TEAEs	80/170.9 (46.8)	121/965.0 (12.5)	58/405.5 (14.3)	55/189.0 (29.1)
TEAEs leading to discontinuation of study drug	42/184.8 (22.7)	33/1092.9 (3.0)	15/438.2 (3.4)	17/196.0 (8.7)
TEAEs leading to death	2/198.7 (1.0)	2/1104.0 (0.2)	0/442.6	0/200.8
All deaths	2/198.7 (1.0)	2/1104.0 (0.2)	0/442.6	0/200.8
Deaths occurring <= 140 days after last dose of study drug	2/198.7 (1.0)	2/1104.0 (0.2)	0/442.6	0/200.8
Deaths occurring > 140 days after last dose of study drug	0/199.4	0/1104.4	0/442.6	0/200.8
Deaths related to COVID-19	0/199.4	0/1104.4	0/442.6	0/200.8

Note: Subjects may be represented in more than one treatment group according to treatments received.
TEAEs are defined as events with onset after the first dose of study drug and within 140 days after the last dose of study drug, or database cutoff, whichever is earliest.
ISS4 includes all subjects that have received at least one dose of study drug from all Phase 2 and 3 CD studies and associated periods and Sub-studies: M15-993 (Periods 1, 2 and 3), M15-989, M15-991 (Periods 1 and 2), M16-006 (Periods 1 and 2), and M16-000 (Sub-Studies 1, 2 and 3).
E/100 PYs = Events per 100 patient-years.
n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.

	RZB 1200 mg IV (N=1023)	Any RZB SC (N=1318)	Any RZB IV (N=1536)	Any RZB (N=1574)
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)
All TEAEs	535/174.6 (306.4)	876/567.1 (154.5)	899/266.5 (337.3)	1214/519.5 (233.7)
TEAEs related to COVID-19	4/298.9 (1.3)	65/1511.2 (4.3)	5/511.6 (1.0)	70/2003.4 (3.5)
TEAEs related to study drug according to the investigator	187/251.7 (74.3)	314/1170.9 (26.8)	325/417.7 (77.8)	510/1368.7 (37.3)
Severe TEAEs	60/283.7 (21.1)	125/1410.1 (8.9)	111/477.8 (23.2)	217/1779.8 (12.2)
Serious TEAEs	59/284.9 (20.7)	177/1334.5 (13.3)	122/478.3 (25.5)	274/1687.6 (16.2)
TEAEs leading to discontinuation of study drug	21/293.1 (7.2)	48/1523.4 (3.2)	43/499.0 (8.6)	91/2002.3 (4.5)
TEAEs leading to death	2/299.0 (0.7)	2/1546.6 (0.1)	2/511.9 (0.4)	4/2057.8 (0.2)
All deaths	2/299.0 (0.7)	2/1546.6 (0.1)	2/511.9 (0.4)	4/2057.8 (0.2)
Deaths occurring <= 140 days after last dose of study drug	2/299.0 (0.7)	2/1546.6 (0.1)	2/511.9 (0.4)	4/2057.8 (0.2)
Deaths occurring > 140 days after last dose of study drug	0/299.3	0/1547.0	0/512.2	0/2059.2
Deaths related to COVID-19	0/299.3	0/1547.0	0/512.2	0/2059.2

Note: Subjects may be represented in more than one treatment group according to treatments received.
TEAEs are defined as events with onset after the first dose of study drug and within 140 days after the last dose of study drug, or database cutoff, whichever is earliest.
ISS4 includes all subjects that have received at least one dose of study drug from all Phase 2 and 3 CD studies and associated periods and Sub-studies: M15-993 (Periods 1, 2 and 3), M15-989, M15-991 (Periods 1 and 2), M16-006 (Periods 1 and 2), and M16-000 (Sub-Studies 1, 2 and 3).
E/100 PYs = Events per 100 patient-years.
n/100 PYs = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.

Cross Reference：ISS Table 2.4　1.5.1.2

2.5.5.4.2 比較的よくみられる有害事象

12 週導入療法

12 週導入療法安全性併合解析集団では，試験サイズで調整したデータを以下に示す。リサンキズマブ 600 mg IV 群又は 1200 mg IV 群で発現割合が高かった有害事象（発現割合が 5.0%以上）は，頭痛（6.3%及び 5.2%）及び上咽頭炎（5.1%及び 5.1%）であった（表 2.7.4-14）。プラセボ群で発現割合が高かった有害事象（発現割合が 5.0%以上）は，クローン病（14.5%），腹痛（5.7%），悪心（5.6%）及び頭痛（5.1%）であった。プラセボ群では，クローン病（クローン病の悪化）の発現割合が最も高く，リサンキズマブ 600 mg IV 群及び 1200 mg IV 群（それぞれ 3.1%及び 1.7%）と比較して高かった。発現割合が高かった有害事象の全体の傾向は，リサンキズマブ IV の両用量群でおおむね同様であった。

治験薬と関連ありの有害事象のうち，リサンキズマブ IV 群全体で発現割合が高かった有害事象（発現割合が 1.5%以上）は疲労（2.1%），頭痛（1.9%）及び関節痛（1.5%）であり，プラセボ群で発現割合が高かった有害事象（発現割合が 1.5%以上）はクローン病（2.4%）及び頭痛（1.8%）であった（ISS Table 2.4　1.1.3.8）。治験薬と関連ありの有害事象のうち発現割合が高かった有害事象は，リサンキズマブ 600 mg IV 群，1200 mg IV 群及びプラセボ群でおおむね同様であった。

高度の有害事象の発現割合は，プラセボ群で 11.2%であり，リサンキズマブ 600 mg IV 群の 5.0%及び 1200 mg IV 群の 5.2%と比較して高かった（ISS Table 2.4　1.1.3.7）。リサンキズマブ 600 mg IV 群及び 1200 mg IV 群では，PT 別で 1.0%以上の被験者に発現した高度の有害事象はなく，高度の有害事象の発現割合は両用量群でおおむね同様であった。リサンキズマブ IV 群全体で発現割合が高かった高度の有害事象（発現割合が 0.5%以上）は，貧血及びクローン病（各 0.5%）であった。プラセボ群で発現割合が高かった高度の有害事象（発現割合が 1.0%以上）は，クローン病（5.7%）及び腹痛（1.2%）であり，いずれも本申請の適応から予測できるものであった。

12 週導入療法期の日本人部分集団では，リサンキズマブ 600 mg IV 群又は 1200 mg IV 群で発現割合が高かった有害事象（発現割合が 10.0%以上）は上咽頭炎（12.9%［4 例］及び 14.3%［4 例］）及び湿疹（0%及び 10.7%［3 例］）であった（表 2.7.4.7-5）。プラセボ群で発現割合が高かった有害事象（発現割合が 10.0%以上）は，クローン病（25.0%［4 例］），嘔吐及び発熱（各 12.5%［2 例］）であった。プラセボ群では，クローン病の発現割合が最も高く，リサンキズマブ 600 mg IV 群及び 1200 mg IV 群では 3.2%（1 例）及び 7.1%（2 例）であった。

治験薬と関連ありの有害事象のうちいずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は，リサンキズマブ 600 mg IV 群の上咽頭炎（6.5%［2 例］）のみであり，本事象は他の投与群では発現しなかった（表 2.7.4.7-6）。リサンキズマブ 1200 mg IV 群で発現した治験薬と関連ありの有害事象は，肛門狭窄（1 例）のみであった。

高度の有害事象の発現割合は，リサンキズマブ 600 mg IV 群で 3.2%（1 例），リサンキズマブ 1200 mg IV 群で 3.6%（1 例），プラセボ群で 12.5%（2 例）であった（表 2.7.4.7-9）。発現した高度の有害事象は，リサンキズマブ 600 mg IV 群ではイレウス（3.2%［1 例］），リサンキズマブ 1200 mg IV 群では貧血（3.6%［1 例］），プラセボ群ではクローン病（12.5%［2 例］）及び子宮頚部上皮異形成（6.3%［1 例］）であった。

52 週までの維持療法

52 週維持療法安全性解析集団では，リサンキズマブ 180 mg SC 群又は 360 mg SC 群で発現割合が高かった有害事象（発現割合が 5.0%以上）は，クローン病（10.6%及び 11.7%），上咽頭炎（9.5%及び 9.5%），関節痛（8.4%及び 9.5%），頭痛（5.0%及び 6.1%），腹痛（4.5%及び 5.0%），貧血（5.0%及び 4.5%）及び悪心（5.0%及び 2.2%）であった（M16-000 試験 SS1 2.7.6 項の表 4）。休薬群（プラセボ群）で発現割合が高かった有害事象（発現割合が 5.0%以上）は，クローン病（17.4%），上咽頭炎（13.6%），関節痛（10.9%），頭痛（6.0%），腹痛（7.1%），悪心（7.1%）及び下痢（5.4%）であった。リサンキズマブのいずれの用量群でも発現割合が 5.0%を超えた有害事象は，いずれも発現割合が休薬群（プラセボ群）でリサンキズマブ 180 mg SC 群及び 360 mg SC 群と比較して高かった。リサンキズマブ 180 mg SC 群又は 360 mg SC 群で発現割合が高かった有害事象（発現割合が 5.0%以上）の発現割合はリサンキズマブ SC の両用量群でおおむね同様であり，発現割合が高かった有害事象の全体の傾向もリサンキズマブ SC の両用量群でおおむね同様であった。

治験薬と関連ありの有害事象のうち，リサンキズマブ SC 群全体で発現割合が高かった有害事象（発現割合が 2.0%以上）は，注射部位紅斑（3.6%）及び上咽頭炎（2.2%）であった（M16-000 試験 SS1 2.7.6 項の表 6）。治験薬と関連ありの有害事象のうち，休薬群（プラセボ群）で発現割合が高かった有害事象（発現割合が 2.0%以上）は，クローン病（3.3%），注射部位紅斑及び関節痛（各 2.2%）であった。治験薬と関連ありの有害事象のうち発現割合が高かった有害事象は，リサンキズマブ 180 mg SC 群，360 mg SC 群及び休薬群（プラセボ群）でおおむね同様であった。

高度の有害事象の発現割合は，リサンキズマブ 180 mg SC 群で 6.7%，リサンキズマブ 360 mg SC 群で 11.7%，休薬群（プラセボ群）で 12.5%であった（表 2.7.4.7-10）。PT 別で発現割合が高かった高度の有害事象（発現割合が 1.0%以上）は，リサンキズマブ 180 mg SC 群では貧血及び虫垂炎（各 1.1%），リサンキズマブ 360 mg SC 群ではウイルス感染（1.7%），貧血，小腸閉塞及び背部痛（各 1.1%），休薬群（プラセボ群）ではクローン病（2.2%），腹痛及び肛門膿瘍（各 1.1%）であった。これらの事象は，一般集団でもみられるもの又は本申請の適応で予測できるものであった。

52 週維持療法安全性解析集団の日本人部分集団では，リサンキズマブ 180 mg SC 群又は 360 mg SC 群で 3 例以上に発現した有害事象は，上咽頭炎（4 例［30.8%］及び 3 例［23.1%］）であっ

た。休薬群（プラセボ群）で 3 例以上に発現した有害事象は，上咽頭炎（6 例［42.9%］）及びクローン病（5 例［35.7%］）であった（表 2.7.4.7-7）。

治験薬と関連ありの有害事象のうち SOC 別でいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象は，リサンキズマブ 360 mg SC 群の感染症および寄生虫症（2 例［15.4%］）のみであり，PT は上咽頭炎（2 例［15.4%］）であった。その他の SOC はいずれの投与群でも 1 例以下の発現であった（表 2.7.4.7-8）。

高度の有害事象の発現割合は，リサンキズマブ 360 mg SC 群で 15.4%（2 例），休薬群（プラセボ群）で 14.3%（2 例）であり，リサンキズマブ 180 mg SC 群では発現しなかった（表 2.7.4.7-11）。発現した高度の有害事象は，リサンキズマブ 360 mg SC 群では小腸閉塞及び発熱（各 7.7%［1 例］），休薬群（プラセボ群）では肛門狭窄，クローン病及び回腸狭窄（各 7.1%［1 例］）であった。

全安全性併合解析集団

全安全性併合解析集団の全リサンキズマブ SC 群で発現割合が高かった有害事象（ISS Table 2.4　1.5.3.17）の全体の傾向は，52 週維持療法安全性解析集団のリサンキズマブ SC 群全体と同様であった。

治験薬と関連ありの有害事象のうち全リサンキズマブ SC 群で 100 人年あたりの発現件数が多かった有害事象（ISS Table 2.4　1.5.3.7）は，SOC 及び PT のいずれも 52 週維持療法安全性解析集団のリサンキズマブ SC 群全体で発現割合が高かった有害事象とおおむね同様であった。

全リサンキズマブ SC 群で発現した高度の有害事象（ISS Table 2.4　1.5.3.5）の傾向は，SOC 及び PT のいずれも 52 週維持療法安全性解析集団のリサンキズマブ SC 群全体と同様であった。

全安全性併合解析集団の日本人部分集団の全リサンキズマブ SC 群で発現割合が高かった有害事象（発現割合が 5.0%以上）は，上咽頭炎（19.4%［13 例］），関節痛（9.0%［6 例］），発熱（7.5%［5 例］）及び齲歯（6.0%［4 例］）であった（J-ISS Table 2.4　1.5.3.17_J）。

治験薬と関連ありの有害事象のうち，全リサンキズマブ SC 群で 100 人年あたりの発現件数が 2 件/100 人年以上であった有害事象は，上咽頭炎（4.2 件/100 人年［3 件］）及び注射部位紅斑（2.8 件/100 人年［2 件］）であった（J-ISS Table 2.4　1.5.3.7_J）。

全リサンキズマブ SC 群で発現した高度の有害事象は，発熱及び虫垂炎（各 1 件［1.4 件/100 人年］）を除きいずれも SOC の胃腸障害の事象（腸閉塞，大腸閉塞及び小腸閉塞が各 1 件［1.4 件/100 人年］）であった（J-ISS Table 2.4　1.5.3.5_J）。

2.5.5.4.3　死亡

クローン病患者を対象とした第 II 相試験では，死亡は認められなかった。データカットオフ日時点で，クローン病患者を対象とした第 III 相試験で計 6 例が死亡し，その内訳はリサンキズマブ投与で 4 例，プラセボ投与で 2 例であった（表 2.7.4-15）。リサンキズマブ投与での死亡はい

ずれも評価期間中の死亡（すなわち，リサンキズマブ最終投与後 140 日以内に発現）であった（表 2.7.4-12）。

リサンキズマブ投与で死亡が認められた 4 例のうち 2 例は導入療法試験（導入療法期 2 を含む）で報告された（表 2.7.4-15）。うち 1 例（リサンキズマブ 1200 mg IV 群）は，急性呼吸不全（投与 47 日目に発現，肺扁平上皮癌と診断された被験者）により死亡し，他の 1 例（リサンキズマブ 1200 mg IV 群）は，敗血症（投与 269 日目に発現）により死亡した。残りの 2 例は M16-000 試験で報告された。1 例（リサンキズマブ 180 mg SC 群）は，SS2 の期間に呼吸不全（投与 300 日目に発現）により死亡し，他の 1 例（リサンキズマブ 180 mg SC 群）は，SS3 の期間に心突然死（投与 306 日目に発現）により死亡した。いずれの死亡も，治験薬と関連なしと判断された。M16-006 試験及び M15-991 試験の死亡の詳細を 2.7.6 項に，M16-000 試験 SS2 及び SS3 の死亡の詳細を 5.3.5.4-4 項に示す。

日本人部分集団で死亡は認められなかった（表 2.7.4-13）。

2.5.5.4.4 その他の重篤な有害事象

12 週導入療法

12 週導入療法安全性併合解析集団では，試験サイズで調整したデータを以下に示す。重篤な有害事象の発現割合は，リサンキズマブ 600 mg IV 群で 6.5%，1200 mg IV 群で 4.0%であり，両用量群で同様で，用量依存性の傾向は認められなかった（表 2.7.4.7-20 及び ISS Figure 2.4 1.1.8.1）。また，重篤な有害事象の発現割合は，リサンキズマブ IV の両用量群でプラセボ群（15.0%）と比較して低かった。この差は，原疾患に起因する重篤な有害事象（クローン病，腹部膿瘍，肛門膿瘍等）の発現割合がプラセボ群で高かったためであった。最も発現割合が高かった重篤な有害事象は，クローン病（リサンキズマブ IV 群全体で 0.8%，プラセボ群で 8.9%）であった。

12 週導入療法期の日本人部分集団では，重篤な有害事象の発現割合は，リサンキズマブ 600 mg IV 群で 9.7%（3 例），プラセボ群で 18.8%（3 例）であり，リサンキズマブ 1200 mg IV 群では発現しなかった（表 2.7.4.7-21）。発現した重篤な有害事象は，リサンキズマブ 600 mg IV 群ではクローン病，イレウス，胆管結石及び胆管炎（各 1 例）であり，プラセボ群ではクローン病（3 例）であった。

52 週までの維持療法

52 週維持療法安全性解析集団では，重篤な有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの発現件数は，リサンキズマブ 180 mg SC 群で 12.3%及び 19.5 件/100 人年，リサンキズマブ 360 mg SC 群で 13.4%及び 21.0 件/100 人年であり，休薬群（プラセボ群）の 12.5%及び 19.3 件/100 人年とおお

むね同様で，リサンキズマブ 180 mg SC 群と 360 mg SC 群での発現に用量反応は認められなかった（表 2.7.4.7-22 及び表 2.7.4.7-23）。

52 週維持療法安全性解析集団の日本人部分集団では，重篤な有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの発現件数は，リサンキズマブ 360 mg SC 群で 23.1%（3 例）及び 26.6 件/100 人年（3 件），休薬群（プラセボ群）で 14.3%（2 例）及び 26.3 件/100 人年（3 件）であり，リサンキズマブ 180 mg SC 群では発現しなかった（表 2.7.4.7-24 及び表 2.7.4.7-25）。

全安全性併合解析集団

全安全性併合解析集団の全リサンキズマブ SC 群での重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数（18.1 件/100 人年）及び重篤な有害事象の種類（ISS Table 2.4　1.5.3.3）は，52 週維持療法安全性解析集団のリサンキズマブ SC 群全体（20.3 件/100 人年）と同様であった。

重篤な有害事象の累積発現率プロットより，リサンキズマブ投与での重篤な有害事象の発現リスクは経時的に一定であることが示唆された（ISS Figure 2.4　1.5.8.2.1）。

全安全性併合解析集団の日本人部分集団では，全リサンキズマブ SC 群の重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は 16.8 件/100 人年（12 件）であった（J-ISS Table 2.4　1.5.3.3 J）。全リサンキズマブ SC 群で 100 人年あたりの発現件数が多かった重篤な有害事象は，回腸狭窄（4.2 件/100 人年［3 件］）及びクローン病（2.8 件/100 人年［2 件］）であった。その他の重篤な有害事象はいずれも 1 件の発現であった。

M19-128 試験

M19-128 試験（IV 及び SC 投与用第 III 相試験製剤と市販予定製剤間の薬物動態比較試験）では，プレフィルドシリンジ（以下「PFS」）を用いてリサンキズマブ 360 mg SC を単回投与された被験者 1 例で，重篤な有害事象（高度のうつ病）が発現した（表 2.7.4.7-19）。本事象は投与 29 日目に発現し，治験薬及び PFS と関連はなしと判断された。

2.5.5.4.5　その他の重要な有害事象

12 週導入療法

12 週導入療法安全性併合解析集団では，試験サイズで調整したデータを以下に示す。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，リサンキズマブ 600 mg IV 群で 2.0%，リサンキズマブ 1200 mg IV 群で 2.1%であり，プラセボ群の 8.2%と比較して低く，リサンキズマブ 600 mg IV 群と 1200 mg IV 群の間に用量反応は認められなかった（表 2.7.4.7-26）。発現割合が最も高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は，いずれの群でも原疾患の悪化（クローン病）であり，

その発現割合はプラセボ群で高かった（リサンキズマブ 600 mg IV 群：0.5%，リサンキズマブ 1200 mg IV 群：0.5%，プラセボ群：5.0%）。

12 週導入療法期の日本人部分集団では，治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群で 2 例（12.5%）に発現し，リサンキズマブ 600 mg IV 群及び 1200 mg IV 群では発現しなかった（表 2.7.4.7-27）。

52 週までの維持療法

52 週維持療法安全性解析集団では，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，リサンキズマブ 180 mg SC 群で 1.7%，リサンキズマブ 360 mg SC 群で 3.4%，休薬群（プラセボ群）で 3.3%であった（表 2.7.4.7-28）。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち，いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は，原疾患の悪化（クローン病）のみであった（リサンキズマブ 180 mg SC 群：0 例，リサンキズマブ 360 mg SC 群：2 例［1.1%］，休薬群［プラセボ群］：3 例［1.6%］）。

52 週維持療法安全性解析集団の日本人部分集団では，治験薬の投与中止に至った有害事象は休薬群（プラセボ群）の 1 例（7.1%）のみに発現し（クローン病），リサンキズマブ SC 群全体では発現しなかった（表 2.7.4.7-29）。

全安全性併合解析集団

全安全性併合解析集団の全リサンキズマブ SC 群での治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数（3.7 件/100 人年）及び発現傾向（ISS Table 2.4　1.5.3.9）は，52 週維持療法安全性解析集団のリサンキズマブ SC 群全体（3.6 件/100 人年）と同様であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち，全リサンキズマブ群で最も多く発現した有害事象はクローン病（1.3 件/100 人年）であり，その他の有害事象は 1.0 件/100 人年以下の発現であった。

全安全性併合解析集団の日本人部分集団では，治験薬の投与中止に至った有害事象は，全リサンキズマブ SC 群では発現しなかった（J-ISS Table 2.4　1.5.3.9_J）。

2.5.5.4.6　特に注目すべき事象

特に注目すべき事象として，MACE，Extended MACE，重篤な感染症，活動性結核，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く），帯状疱疹，悪性腫瘍，NMSC，悪性腫瘍（NMSC を除く），過敏症，重篤な過敏症，委員会判定されたアナフィラキシー反応，肝関連事象及び注射部位反応を評価した。特に注目すべき事象の定義は 2.7.4.1.1.2.2.1 項に示す。

12 週導入療法

12 週導入療法安全性併合解析集団では，特に注目すべき事象の発現割合及び 100 人年あたりの発現件数は，過敏症及び肝関連事象を含めていずれもリサンキズマブ IV 群全体とプラセボ群でおおむね同様であり，発現割合は注射部位反応を除きリサンキズマブ 600 mg IV 群と 1200 mg IV 群で同様であった（表 2.7.4-16 及び ISS Table 2.4　1.1.2.2）。

日本人部分集団の特に注目すべき事象の発現割合はいずれもリサンキズマブ IV 群全体で低く，プラセボ群では特に注目すべき事象は発現しなかった（表 2.7.4-17）。

52 週までの維持療法

52 週維持療法安全性解析集団では，特に注目すべき事象の 100 人年あたりの発現件数は，リサンキズマブ SC 群全体と休薬群（プラセボ群）でおおむね同様であり，用量依存性もみられなかった（表 2.7.4-18 及び表 2.7.4-19）。

日本人部分集団の特に注目すべき事象の 100 人年あたりの発現件数は，リサンキズマブ SC 群全体と休薬群（プラセボ群）でおおむね同様であった（表 2.7.4-20 及び表 2.7.4-21）。

全安全性併合解析集団

全安全性併合解析集団の全リサンキズマブ SC 群での特に注目すべき事象の 100 人年あたりの発現件数（表 2.7.4-22）は，52 週維持療法安全性解析集団のリサンキズマブ SC 群全体とおおむね同様であった。

日本人部分集団の特に注目すべき事象の 100 人年あたりの発現件数は，リサンキズマブ SC 群全体とおおむね同様であった（表 2.7.4-23）。

以下に特に注目すべき事象の各事象の結果について要約を示し，詳細は 2.7.4.2.1.5 項に示す。

2.5.5.4.6.1 MACE 及び Extended MACE

公表文献によると，クローン病患者は慢性炎症を有することから，一般集団と比較して心血管疾患の発現リスクが上昇する[1,2,3]。

全安全性併合解析集団の全リサンキズマブ群では計 4 例に MACE が発現した（表 2.7.4-22）。MACE を発現した被験者とは別に Extended MACE を発現した被験者はいなかった。全リサンキズマブ群では，MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は 0.2 例/100 人年であり，公表された推定値に基づく本患者集団での発現率（0.82 例/100 人年）[1] と比較して多くはなかった。

全安全性併合解析集団の日本人部分集団では，委員会判定された心血管イベント（MACE 及び Extended MACE）は発現しなかった（表 2.7.4-23）。

結論

クローン病患者ではリサンキズマブ投与により MACE の発現リスクは上昇しないことが示唆された。

2.5.5.4.6.2 感染症（重篤な感染症，日和見感染［結核及び帯状疱疹を除く］，活動性結核，帯状疱疹）

Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre の 2014 年から 2019 年のプライマリケアデータベースを用いた地域住民コホート研究では，一般感染症（ウイルス感染症及び胃腸感染症を含む）の発現リスクがクローン病患者で上昇することが報告された [4]。一般感染症は，上気道感染，肺炎，急性気管支炎，インフルエンザ様疾患，皮膚感染，単純ヘルペス及び帯状疱疹感染，性器感染，尿路感染及び胃腸感染の複合事象と定義された。

2.5.5.4.6.2.1 全感染症

12 週導入療法

12 週導入療法安全性併合解析集団では，試験サイズで調整したデータを以下に示す。感染症（SOC の感染症および寄生虫症）の発現割合及び 100 人年あたりの発現件数は，リサンキズマブ 600 mg IV 群（19.2%及び 83.3 件/100 人年）及びリサンキズマブ 1200 mg IV 群（18.3%及び 95.6 件/100 人年）でプラセボ群（24.4%及び 117.7 件/100 人年）と比較して低かった（ISS Table 2.4　1.1.3.1 及び Table 2.4　1.1.3.2）。この差は，主に胃腸炎，副鼻腔炎，肺炎及び肛門膿瘍の発現がプラセボ群で多かったためであった。感染症の発現にリサンキズマブ 600 mg IV 群と 1200 mg IV 群で用量反応は認められなかった。リサンキズマブ IV 群全体で発現した感染症の多くは，非重篤で（ISS Table 2.4　1.1.3.4），軽度又は中等度であり（ISS Table 2.4　1.1.3.7），治験薬の投与中止に至った事象は発現しなかった（ISS Table 2.4　1.1.3.9）。

リサンキズマブ IV 群全体で発現割合が高かった感染症（発現割合が 1%以上）は，上咽頭炎（5.1%），上気道感染（2.4%），インフルエンザ（1.1%）及び尿路感染（1.0%）であった（ISS Table 2.4　1.1.3.1）。プラセボ群で発現割合が高かった感染症（発現割合が 1%以上）は，上咽頭炎（3.9%），副鼻腔炎（1.7%），肛門膿瘍（1.6%），胃腸炎（1.5%），肺炎（1.4%），上気道感染（1.3%）及び気管支炎（1.0%）であった。これらの感染症の種類は，クローン病患者集団でよくみられるものであった。

12 週導入療法期の日本人部分集団では，感染症の発現割合は，リサンキズマブ 600 mg IV 群で 29.0%（9 例），リサンキズマブ 1200 mg IV 群で 14.3%（4 例），プラセボ群で 25.0%（4 例）であった（表 2.7.4.7-5）。各投与群で 2 例以上に発現した感染症は，リサンキズマブ 600 mg IV 群では上咽頭炎（4 例［12.9%］），肛門膿瘍及び膀胱炎（各 2 例［6.5%］），リサンキズマブ 1200 mg IV 群では上咽頭炎（4 例［14.3%］）であり，プラセボ群ではいずれの事象も 1 例の発

現であった。重篤な感染症（表 2.7.4.7-21），高度の感染症（表 2.7.4.7-9）及び治験薬の投与中止に至った感染症（表 2.7.4.7-27）は発現しなかった。

52 週までの維持療法

52 週維持療法安全性解析集団では，感染症の 100 人年あたりの発現件数は，リサンキズマブ 180 mg SC 群（51.4 件/100 人年）及びリサンキズマブ 360 mg SC 群（57.7 件/100 人年）で休薬群（プラセボ群）（76.0 件/100 人年）と比較して少なかった（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.3　1.1.2.2）。リサンキズマブ SC 群全体で 100 人年あたりの発現件数が多かった感染症（3 件/100 人年以上）は，上咽頭炎（12.5 件/100 人年）及び上気道感染（3.6 件/100 人年）であった。休薬群（プラセボ群）で 100 人年あたりの発現件数が多かった感染症（3 件/100 人年以上）は，上咽頭炎（18.7 件/100 人年），上気道感染（4.4 件/100 人年），尿路感染（4.4 件/100 人年），ウイルス性胃腸炎（3.7 件/100 人年）及びインフルエンザ（3.7 件/100 人年）であった。リサンキズマブ SC 群全体で発現した感染症は，ほとんどが非重篤で（表 2.7.4.7-22），軽度又は中等度であり（表 2.7.4.7-10），治験薬の投与中止に至った事象はわずかであった（表 2.7.4.7-28）。

52 週維持療法安全性解析集団の日本人部分集団では，感染症の 100 人年あたりの発現件数は，リサンキズマブ 180 mg SC 群で 76.5 件/100 人年（9 件），リサンキズマブ 360 mg SC 群で 79.9 件/100 人年（9 件），休薬群（プラセボ群）で 87.7 件/100 人年（10 件）であった（M16-000 試験 SS1_JSA Table 14.3　1.1.2.2 J）。100 人年あたりの発現件数が最も多かった感染症はいずれの群でも上咽頭炎であり，100 人年あたりの発現件数はリサンキズマブ 180 mg SC 群で 51.0 件/100 人年（6 件），リサンキズマブ 360 mg SC 群で 44.4 件/100 人年（5 件），休薬群（プラセボ群）で 78.9 件/100 人年（9 件）であった。その他の感染症はいずれも各投与群で 1 件以下の発現であった。重篤な感染症はリサンキズマブ 360 mg SC 群で 1 例（マイコプラズマ性肺炎）に発現した（表 2.7.4.7-24）。高度の感染症（表 2.7.4.7-11）及び治験薬の投与中止に至った感染症（表 2.7.4.7-29）は発現しなかった。

全安全性併合解析集団

全安全性併合解析集団では，感染症の 100 人年あたりの発現件数は，全リサンキズマブ SC 群で 56.6 件/100 人年であり（ISS Table 2.4　1.5.3.1），52 週維持療法安全性解析集団のリサンキズマブ SC 群全体（54.5 件/100 人年）と同様であった。全リサンキズマブ群で発現した感染症の多くは，非重篤で（ISS Table 2.4　1.5.3.3），軽度又は中等度であり（ISS Table 2.4　1.5.3.5），治験薬の投与中止に至った感染症はわずか（3 件［0.1 件/100 人年］）であった（ISS Table 2.4　1.5.3.9）。

全リサンキズマブ群で 100 人年あたりの発現件数が多かった感染症（2.5 件/100 人年以上）は，上咽頭炎（12.8 件/100 人年），上気道感染（4.9 件/100 人年），COVID-19（3.4 件/100 人年），胃腸炎（3.4 件/100 人年），尿路感染（3.3 件/100 人年）及びインフルエンザ（2.6 件/100 人年）

であり，COVID-19 を除きクローン病患者を対象とした地域住民の疫学研究での結果 [4] と一致していた。COVID-19 の発現が多かったことは，パンデミックの時期であるため予測できないものではなかった。

全安全性併合解析集団の日本人部分集団では，感染症の 100 人年あたりの発現件数は，全リサンキズマブ SC 群で 54.6 件/100 人年であった（J-ISS Table 2.4　1.5.3.1_J）。全リサンキズマブ群で 100 人年あたりの発現件数が最も多かった感染症は上咽頭炎（39.2 件/100 人年［36 件］）であった。全リサンキズマブ群では，重篤な感染症は 4 件（4.4 件/100 人年）発現し（虫垂炎，クロストリジウム性大腸炎，クロストリジウム・ディフィシレ感染及びマイコプラズマ性肺炎）（J-ISS Table 2.4　1.5.3.3_J），高度の感染症は 2 件（2.2 件/100 人年）発現した（虫垂炎及びクロストリジウム・ディフィシレ感染）（J-ISS Table 2.4　1.5.3.5_J）。治験薬の投与中止に至った感染症は発現しなかった（J-ISS Table 2.4　1.5.3.9_J）。

2.5.5.4.6.2.2　　重篤な感染症

12 週導入療法

12 週導入療法安全性併合解析集団では，試験サイズで調整したデータを以下に示す。重篤な感染症の発現割合及び 100 人年あたりの発現件数は，リサンキズマブ 600 mg IV 群（0.9%，3.4 件/100 人年）及びリサンキズマブ 1200 mg IV 群（0.7%，2.9 件/100 人年）でプラセボ群（3.6%，16.7 件/100 人年）と比較して低かった（表 2.7.4.7-31 及び ISS Table 2.4　1.1.2.2）。重篤な感染症の発現割合及び 100 人年あたりの発現件数は，リサンキズマブ 600 mg IV 群と 1200 mg IV 群で同様であり，用量反応は認められなかった。リサンキズマブ IV 群全体で 2 例以上に発現した重篤な感染症はなく，治験薬の投与中止に至った事象は発現しなかった（ISS Table 2.4　1.1.6.5）。プラセボ群で重篤な感染症の発現が多かった理由は，主に消化管の膿瘍の発現が多かったためであった（ISS Table 2.4　1.1.4.1.3）。

12 週導入療法期の日本人部分集団では，重篤な感染症は発現しなかった（表 2.7.4-17）。

52 週までの維持療法

52 週維持療法安全性解析集団では，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，リサンキズマブ 180 mg SC 群で 3.0 件/100 人年，リサンキズマブ 360 mg SC 群で 6.0 件/100 人年，休薬群（プラセボ群）で 5.0 件/100 人年であった（表 2.7.4.7-32）。リサンキズマブ SC 群全体で，治験薬の投与中止に至った重篤な感染症は発現しなかった（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.3　2.1.11.2）。

52 週維持療法安全性解析集団の日本人部分集団では，重篤な感染症がリサンキズマブ 360 mg SC 群で 1 件（8.9 件/100 人年，マイコプラズマ性肺炎）発現した（M16-000 試験 SS1_JSA Table 14.3　2.1.5.7_J）。

全安全性併合解析集団

全安全性併合解析集団では，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，全リサンキズマブ SC 群で 3.2 件/100 人年であり（ISS Table 2.4　1.5.4.1.5），52 週維持療法安全性解析集団のリサンキズマブ SC 群全体（4.5 件/100 人年）と同様であった。全リサンキズマブ SC 群で 100 人年あたりの発現件数が最も多かった重篤な感染症は，虫垂炎（0.3 件/100 人年［5 件］）及び腹膜炎（0.3 件/100 人年［4 件］）であった。重篤な感染症の多くは治験薬の投与中止には至らなかった（ISS Table 2.4　1.5.4.3.3）。

全リサンキズマブ SC 群での重篤な感染症の 100 人年あたりの発現被験者数（2.9 例/100 人年）（表 2.7.4-22）は，公表された研究の推定値に基づく炎症性腸疾患患者集団での発現率（TNF 阻害薬投与で 8 例/100 人年[5]，ウステキヌマブ投与で 6.06 例/100 人年[6]）と比較して高くはなかった。

重篤な感染症の累積発現率プロットより，リサンキズマブ投与での重篤な感染症の発現リスクは経時的に一定であることが示唆された（ISS Figure 2.4　1.5.8.2.3）。

全安全性併合解析集団の日本人部分集団では，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，全リサンキズマブ SC 群で 4.2 件/100 人年（3 件）であり，内訳は虫垂炎，クロストリジウム性大腸炎及びマイコプラズマ性肺炎（各 1.4 件/100 人年［1 件］）であった（J-ISS Table 2.4　1.5.3.3_J）。いずれの事象も治験薬の投与中止には至らなかった（J-ISS Table 2.4　1.5.3.9_J）。

結論

クローン病患者ではリサンキズマブ投与により重篤な感染症の発現リスクは上昇しないことが示唆された。

2.5.5.4.6.2.3　日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）

炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎を含む）患者では，日和見感染の発現リスクが上昇する。フランスで実施された研究では，炎症性腸疾患患者の日和見感染の発現率は 0.80 例/100 人年であり，最も多くみられた事象はウイルス感染（サイトメガロウイルス及び帯状疱疹を含む）であった[7]。その他の研究によると，炎症性腸疾患患者集団ではアスペルギルス症及び結核の有病率が高かった[8,9]。

12 週導入療法

12 週導入療法安全性併合解析集団では，試験サイズで調整したデータを以下に示す。日和見感染の発現割合及び 100 人年あたりの発現件数は，リサンキズマブ 600 mg IV 群（0%及び 0 件/100 人年），リサンキズマブ 1200 mg IV 群（0.2%［1 例］及び 0.6 件/100 人年）及びプラセボ群（0.5%［3 例］及び 2.0 件/100 人年）で同様であった（表 2.7.4-16 及び ISS Table 2.4　1.1.2.2）。リサンキズマブ 1200 mg IV 群で発現した 1 例の日和見感染はサイトメガロウイルス感染であった（ISS Table 2.4　1.1.4.1.5）。

12 週導入療法期の日本人部分集団では，日和見感染は発現しなかった（表 2.7.4-17）。

52 週までの維持療法

52 週維持療法安全性解析集団では，日和見感染はリサンキズマブ 180 mg SC 群及び 360 mg SC 群で各 1 件（それぞれ口腔真菌感染及びアエロモナス感染）発現した（表 2.7.4.7-33）。いずれの日和見感染も非重篤で，軽度であり，治験薬の投与中止には至らなかった（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.3　2.1.11.2）。

52 週維持療法安全性解析集団の日本人部分集団では，日和見感染は発現しなかった（表 2.7.4-20）。

全安全性併合解析集団

全安全性併合解析集団では，日和見感染の 100 人年あたりの発現件数は，全リサンキズマブ SC 群で 0.5 件/100 人年（8 件）であり（ISS Table 2.4　1.5.4.1.9），52 週維持療法安全性解析集団のリサンキズマブ SC 群全体（0.6 件/100 人年）と同様であった。発現した事象のほとんどは，非重篤で（ISS Table 2.4　1.5.4.2.7），軽度又は中等度であり（ISS Table 2.4　1.5.6.7），治験薬の投与中止に至った事象は発現しなかった（ISS Table 2.4　1.5.2.5）。全リサンキズマブ SC 群で 100 人年あたりの発現件数が最も多かった事象は，口腔真菌感染（0.2 件/100 人年［3 件］）であり，いずれも非重篤であった。

全安全性併合解析集団で認められた日和見感染の種類は，クローン病患者集団でよくみられる事象を反映していた。全リサンキズマブ SC 群での日和見感染の 100 人年あたりの発現被験者数（0.5 例/100 人年）（表 2.7.4-22）は，公表された研究の推定値に基づく炎症性腸疾患患者集団での発現率（0.80 例/100 人年）[7] と同様であった。

全安全性併合解析集団の日本人部分集団では，日和見感染は発現しなかった（表 2.7.4-23）。

結論

クローン病患者ではリサンキズマブ投与により日和見感染の発現リスクは上昇しないことが示唆された。

2.5.5.4.6.2.4 活動性結核

全安全性併合解析集団では，活動性結核は全リサンキズマブ群で 2 件（導入療法試験で 1 件，維持療法試験で 1 件），全プラセボ IV / SC（リサンキズマブ未投与）群で 1 件（導入療法試験）発現した（表 2.7.4-22 及び ISS Table 2.4　1.5.6.6）。

全リサンキズマブ群では，試験期間中にリサンキズマブ投与と結核の予防療法を併用し，平均追跡調査期間 1.4 年で活動性結核が発現しなかった潜在性結核を有する被験者は 72 例であった（ISS Table 2.4　1.5.7.21）。試験期間中に結核の予防療法を受けず，平均追跡調査期間 2.0 年で活動性結核が発現しなかった潜在性結核を有する被験者は 55 例であった。

全リサンキズマブ群での活動性結核の 100 人年あたりの発現被験者数は，0.1 例未満/100 人年であり（表 2.7.4-22），公表された推定値に基づく本患者集団で想定された範囲（0.09–0.1 例/100 人年）[6, 10] 内であった。疫学データによると炎症性腸疾患患者集団での結核の有病率が高いことから，クローン病患者を対象とした臨床試験で結核が発現することは予測できないことではない。

全安全性併合解析集団の日本人部分集団では，活動性結核は発現しなかった（表 2.7.4-23）。

2.5.5.4.6.2.5 帯状疱疹

12 週導入療法

12 週導入療法安全性併合解析集団では，試験サイズで調整したデータを以下に示す。帯状疱疹の発現割合及び 100 人年あたりの発現件数は，リサンキズマブ 600 mg IV 群（0.3%及び 1.2 件/100 人年）及びリサンキズマブ 1200 mg IV 群（0.2%及び 0.6 件/100 人年）とプラセボ群（0.2%及び 0.7 件/100 人年）で同様であった（表 2.7.4-16 及び ISS Table 2.4　1.1.2.2）。

12 週導入療法期の日本人部分集団では，帯状疱疹はリサンキズマブ 600 mg IV 群で 1 例（3.2%）に発現した（表 2.7.4-17）。

52 週までの維持療法

52 週維持療法安全性解析集団では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，リサンキズマブ 180 mg SC 群（1.2 件/100 人年［2 件］），リサンキズマブ 360 mg SC 群（0 件）及び休薬群（プラセボ群）（0.6 件/100 人年［1 件］）で同様であった（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.3　2.1.5.10）。

52 週維持療法安全性解析集団の日本人部分集団では，帯状疱疹は発現しなかった（表 2.7.4-21）。

全安全性併合解析集団

全安全性併合解析集団では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は全リサンキズマブ SC 群で 0.8 件/100 人年（12 件）であった（ISS Table 2.4　1.5.4.1.11）。いずれの事象も非重篤で（ISS Table 2.4　1.5.2.4），軽度又は中等度であり（ISS Table 2.4　1.5.6.8），治験薬の投与中止に至った事象は発現しなかった（ISS Table 2.4　1.5.2.6）。

全リサンキズマブ SC 群での帯状疱疹の 100 人年あたりの発現被験者数（0.8 例/100 人年）（表 2.7.4-22）は，公表された推定値に基づく本患者集団で想定される範囲（0.9–1.0 例/100 人年）[6, 10] と同様であった。

全安全性併合解析集団の日本人部分集団では，帯状疱疹は全リサンキズマブ SC 群で 2 件（2.8 件/100 人年）発現した（表 2.7.4-23）。いずれの事象も非重篤であり，治験薬の投与中止に至った事象は発現しなかった（ISS Table 2.4　1.5.2.4 及び Table 2.4　1.5.2.6）。

結論

クローン病患者ではリサンキズマブ投与により帯状疱疹の発現リスクは上昇しないことが示唆された。

2.5.5.4.6.3　悪性腫瘍，NMSC 及び悪性腫瘍（NMSC を除く）

公表文献によると，クローン病患者では癌全体の発現リスクがやや上昇する [11, 12, 13]。

全安全性併合解析集団では，悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数は全リサンキズマブ群で 0.5 例/100 人年であり，悪性腫瘍が 11 例に 12 件発現した（表 2.7.4-22）。全リサンキズマブ群では NMSC が 2 例に発現し，100 人年あたりの発現被験者数は 0.1 例未満/100 人年であった。全リサンキズマブ群で悪性腫瘍を発現した被験者はいずれもリスク因子（喫煙歴及び癌の家族歴等）を有するか，悪性腫瘍の発現時期よりリサンキズマブ投与との時間的関連性がないことが示唆された。

全リサンキズマブ群での悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数（0.5 例/100 人年）は，公表された推定値に基づく本患者集団での発現率（1.33 例/100 人年）[13] と比較して高くはなかった。

全安全性併合解析集団の日本人部分集団では，悪性腫瘍は発現しなかった（表 2.7.4-23）。

結論

クローン病患者に対するリサンキズマブ投与では悪性腫瘍に関する安全性の懸念は特定されなかった。

2.5.5.4.6.4 肝障害

炎症性腸疾患患者の約50%で長期追跡調査期間中に肝機能検査値の一過性の増加がみられる。これには様々な要因があり，非アルコール性脂肪性肝疾患（最も一般的な原因），原発性硬化性胆管炎，自己免疫性肝炎，原発性胆汁性胆管炎，総胆管結石症，アミロイドーシス，門脈血栓症及び薬物性肝障害等である[14]。炎症性腸疾患患者では，最大30%の患者に肝生化学検査で異常が報告されている[15]。スペインで実施されたレトロスペクティブ研究では，炎症性腸疾患患者786例を5年以上追跡調査した結果，追跡調査期間中に15.3%の患者で肝機能検査値に何らかの異常が認められ，5%の患者で肝毒性が発現した[16]。

クローン病臨床開発プログラムで得られた肝機能検査値データ，eDISHプロット（薬物性の重篤な肝毒性の評価）及び肝関連事象を総合的に評価した。個々の被験者については，臨床的に意義があると判断した肝機能検査値異常の基準（アラニンアミノトランスフェラーゼ［以下「ALT」］又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［以下「AST」］が基準値上限［以下「ULN」］の3倍以上かつ総ビリルビンがULNの2倍以上を含む）に該当した被験者，重篤な肝関連事象及び治験薬の投与中止に至った肝関連事象を詳細に評価した。

12週導入療法

12週導入療法安全性併合解析集団では，投与12週時のALT，AST及び総ビリルビンのベースラインからの平均変化量に，リサンキズマブ600 mg IV群及び1200 mg IV群とプラセボ群で臨床的に意味のある差はなく，リサンキズマブの両用量群で用量依存的な増加は認められなかった（ISS Table 2.5　1.1.1）。

ALT（ULNの3倍以上），AST（ULNの3倍以上），総ビリルビン（ULNの2倍以上）及びアルカリホスファターゼ（以下「ALP」）（ULNの1.5倍以上）で肝機能検査値上昇の基準に該当した被験者の割合は，リサンキズマブ600 mg IV群及び1200 mg IV群で低く（いずれの投与群でもすべての基準で2.5%未満），リサンキズマブ600 mg IV群及び1200 mg IV群とプラセボ群で意味のある差は認められなかった（表 2.7.4.7-35）。リサンキズマブIV群全体で計5例にALT又はAST増加（ULNの5倍以上）が認められた（ISS Table 2.5　1.1.4.2）。アミノトランスフェラーゼ，ALP及び総ビリルビンの増加では，いずれのULNの基準でも用量反応は認められなかった。

肝関連事象の発現割合及び100人年あたりの発現件数（試験サイズで調整）は，リサンキズマブ600 mg IV群（1.6%及び8.5件/100人年）及びリサンキズマブ1200 mg IV群（1.4%及び6.1件/100人年）とプラセボ群（1.7%及び6.4件/100人年）で同様であった（表 2.7.4.7-36及びISS Table

2.4　1.1.2.2）。リサンキズマブ IV 群全体で発現した肝関連事象の多くは，肝酵素上昇に関するもので，非重篤であり（ISS Table 2.4　1.1.4.2.10），軽度又は中等度であった（ISS Table 2.4　1.1.6.15）。治験薬の投与中止に至った肝関連事象はわずかであった（リサンキズマブ 600 mg IV 群：0.3%［2 例］，リサンキズマブ 1200 mg IV 群：0%）（ISS Table 2.4　1.1.4.3.13）。

12 週導入療法期の日本人部分集団では，投与 12 週時のベースラインからの平均変化量（リサンキズマブ 600 mg IV 群，1200 mg IV 群，プラセボ群の順に記載）は，ALT で 2.5，0.3 及び-1.9 U/L，AST で 3.2，1.4 及び-1.8 U/L，総ビリルビンで 1.5，1.9 及び 1.1 µmol/L であった（J-ISS Table 2.5　1.1.1 J）。

1 例（リサンキズマブ 600 mg IV 群）で ALT 及び AST が ULN の 3 倍以上 5 倍未満となった（ISS Table 2.5　1.1.4.2）。本被験者では，ALT が ULN の 3 倍以上，ALP が ULN の 1.5 倍以上及び総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以上が同時に認められた（M16-006 試験 JSA Table 14.3　4.1.7.2 J）。

肝関連事象は発現しなかった（表 2.7.4-17）。

52 週までの維持療法

52 週維持療法安全性解析集団では，投与 52 週時の ALT，AST 及び総ビリルビンのベースライン（導入療法時）からの平均変化量に，リサンキズマブ 180 mg SC 群及び 360 mg SC 群と休薬群（プラセボ群）で臨床的に意味のある差はなく（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.3　4.1.2.2），リサンキズマブの両用量群で用量依存的な増加は認められなかった。

ALT（ULN の 3 倍以上），AST（ULN の 3 倍以上）及び総ビリルビン（ULN の 2 倍以上）で肝機能検査値上昇の基準に該当した被験者の割合は，リサンキズマブ 180 mg SC 群及び 360 mg SC 群で低く（いずれの投与群でもすべての基準で 3%未満）（表 2.7.4.7-37），リサンキズマブ 180 mg SC 群及び 360 mg SC 群と休薬群（プラセボ群）で意味のある差は認められなかった。リサンキズマブ SC 群全体で ALT 増加（ULN の 5 倍以上）又は AST 増加（ULN の 5 倍以上）が認められた被験者はわずかであった（それぞれ 2 例及び 1 例，いずれもリサンキズマブ 360 mg SC 群）。ALT 又は AST 増加が ULN の 10 倍以上となった被験者は認められなかった。

肝関連事象の 100 人年あたりの発現件数は，リサンキズマブ 180 mg SC 群で 4.7 件/100 人年，リサンキズマブ 360 mg SC 群で 5.4 件/100 人年，休薬群（プラセボ群）で 2.5 件/100 人年であった（表 2.7.4.7-38）。肝関連事象の多くは，肝酵素上昇に関するものであり，重篤な事象及び高度の事象は発現しなかった（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.3　2.1.11.6）。治験薬の投与中止に至った肝関連事象が 1 例（リサンキズマブ 180 mg SC 群）に発現した。

52 週維持療法安全性解析集団の日本人部分集団では，投与 52 週時のベースライン（導入療法時）からの平均変化量（リサンキズマブ 180 mg SC 群，360 mg SC 群，休薬群［プラセボ群］の順に記載）は，ALT で 18.2，1.6 及び 1.1 U/L，AST で 9.7，5.3 及び–3.9 U/L，総ビリルビンで 2.5，12.2 及び 7.9 µmol/L であった（M16-000 試験 SS1_JSA Table 14.3　4.1.2.2 J）。

リサンキズマブ SC 群全体では，ALT が ULN の 5 倍以上 10 倍未満であった被験者が 1 例（360 mg），総ビリルビンが ULN の 2 倍以上であった被験者が 2 例（360 mg）であった（M16-000 試験 SS1_JSA Table 14.3　4.1.7 J）。ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以上の被験者はいなかった。

肝関連事象の 100 人年あたりの発現件数は，リサンキズマブ 180 mg SC 群で 8.5 件/100 人年（1 件），リサンキズマブ 360 mg SC 群で 8.9 件/100 人年（1 件）であり，休薬群（プラセボ群）では発現しなかった（M16-000 試験 SS1_JSA Table 14.3　2.1.9.7 J）。発現した肝関連事象は，リサンキズマブ 180 mg SC 群では軽度の肝機能異常，リサンキズマブ 360 mg SC 群では軽度の肝機能検査値上昇であった（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.3　2.1.11.6）。いずれの事象も非重篤であり，治験薬と関連なしと判断された。治験薬の投与中止に至った肝関連事象は発現しなかった。

全安全性併合解析集団

全安全性併合解析集団の全リサンキズマブ SC 群では，ALT（ULN の 3 倍以上），AST（ULN の 3 倍以上）及び総ビリルビン（ULN の 2 倍以上）で肝機能検査値上昇の基準に該当した被験者の割合は低かった（1.3%以下）（表 2.7.4.7-39）。全リサンキズマブ群では，ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍以上の増加（Hy's law 疑い）は 3 例に認められ（表 2.7.4.7-39，図 2.7.4-4 及び図 2.7.4-5），いずれも導入療法試験で報告された。これら 3 例を評価した結果，いずれも他の原因があるか，肝酵素上昇の傾向が薬物性肝障害と一致しなかった（詳細は 2.7.4.2.1.5.1.4 項参照）。したがって，Hy's law と確定された被験者はいなかった。

全リサンキズマブ SC 群では，肝関連事象の 100 人年あたりの発現件数は 4.1 件/100 人年であり（ISS Table 2.4　1.5.4.1.25），52 週維持療法安全性解析集団のリサンキズマブ SC 群全体（5.1 件/100 人年）と同様であった。全リサンキズマブ SC 群で発現した肝関連事象の多くは，肝酵素上昇に関するものであり，非重篤で（ISS Table 2.4　1.5.4.2.19），軽度又は中等度であり（ISS Table 2.4　1.5.6.15），治験薬の投与中止に至った肝関連事象はわずかであった（1 例［0.1%未満］）（ISS Table 2.4　1.5.4.3.13）。全リサンキズマブ群では，重篤な肝関連事象は 2 例（600 mg IV 及び 1200 mg IV で各 1 例）に発現し（ISS Table 2.4　1.5.4.2.19 及び Table 2.4　1.5.6.16），いずれも導入療法試験（M16-006 試験）で報告された（詳細は 2.7.4.2.1.5.1.4 項参照）。

肝関連事象の累積発現率プロットより，リサンキズマブ投与での肝関連事象の発現リスクは経時的に一定であることが示唆された（ISS Figure 2.4　1.5.8.2.5）。

全安全性併合解析集団の日本人部分集団の全リサンキズマブ群では，ALT が ULN の 3 倍以上の被験者が 2 例（うち 1 例は ULN の 5 倍以上 10 倍未満），AST が ULN の 3 倍以上 5 倍未満の被験者が 2 例，総ビリルビンが ULN の 2 倍以上の被験者が 3 例であった（J-ISS Table 2.5　1.5.4.1 J）。ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以上の被験者は 1 例であった。

肝関連事象の 100 人年あたりの発現件数は全リサンキズマブ SC 群で 11.2 件/100 人年（8 件）であった（表 2.7.4-23）。重篤な肝関連事象及び治験薬の投与中止に至った肝関連事象は発現しなかった（J-ISS Table 2.4　1.5.2.3　J 及び Table 2.4　1.5.2.5　J）。

結論

クローン病患者に対するリサンキズマブ投与では肝毒性の発現リスクは認められなかった。

2.5.5.4.6.5　過敏症（重篤な過敏症を含む）及び委員会判定されたアナフィラキシー反応

免疫グロブリン蛋白として，リサンキズマブの IV 又は SC 投与は過敏症（即時型及び遅延型）及び免疫原性（すなわち抗薬物抗体の発現）と関連がある可能性がある。したがって，過敏症は，通常，生物学的製剤の安全性の関心事項である。過敏症の有害事象の評価に加えて，過敏症の発現割合を抗薬物抗体が陽性の被験者と陰性の被験者で比較し，免疫原性の影響も評価した。

12 週導入療法

12 週導入療法安全性併合解析集団では試験サイズで調整したデータを以下に示す。過敏症の発現割合及び 100 人年あたりの発現件数は，リサンキズマブ 600 mg IV 群（4.7%及び 20.2 件/100 人年）及びリサンキズマブ 1200 mg IV 群（5.3%及び 21.4 件/100 人年）とプラセボ群（4.3%及び 21.8 件/100 人年）で同様であった（表 2.7.4.7-40 及び ISS Table 2.4　1.1.2.2）。リサンキズマブ IV 群全体で発現した過敏症の多くは，非重篤で（ISS Table 2.4　1.1.4.1.11），軽度又は中等度であった（ISS Table 2.4　1.1.6.12）。治験薬の投与中止に至った過敏症を発現した被験者はわずかであった（リサンキズマブ 600 mg IV 群：2 例［0.3%］，リサンキズマブ 1200 mg IV 群：4 例［0.7%］）（ISS Table 2.4　1.1.4.3.10）。

12 週導入療法期の日本人部分集団では，過敏症がリサンキズマブ 1200 mg IV 群で 3 例（10.7%）に発現し，リサンキズマブ 600 mg IV 群及びプラセボ群では発現しなかった（M16-006 試験 JSA Table 14.3　2.1.7.5　J）。リサンキズマブ 1200 mg IV 群で発現した過敏症はいずれも湿疹であった。いずれの事象も，軽度，非重篤であり，治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された（ISS Table 2.4　1.1.6.12）。治験薬の投与中止に至った事象は発現しなかった。

52 週までの維持療法

52 週維持療法安全性解析集団では，過敏症の 100 人年あたりの発現件数は，リサンキズマブ 180 mg SC 群（12.4 件/100 人年），リサンキズマブ 360 mg SC 群（12.6 件/100 人年）及び休薬群（プラセボ群）（11.8 件/100 人年）で同様であった（表 2.7.4.7-41）。発現した過敏症はいずれも非重篤で（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.3　2.1.7.4），軽度又は中等度であった（M16-000 試

験 SS1 CSR Table 14.3　2.1.11.4）。治験薬の投与中止に至った過敏症は 1 件発現した（休薬群［プラセボ群］の 1 例に蕁麻疹が発現）。

52 週維持療法安全性解析集団の日本人部分集団では，過敏症の 100 人年あたりの発現件数は，リサンキズマブ 180 mg SC 群で 25.5 件/100 人年（3 件），リサンキズマブ 360 mg SC 群で 17.8 件/100 人年（2 件），休薬群（プラセボ群）で 8.8 件/100 人年（1 件）であった（M16-000 試験 SS1_JSA Table 14.3　2.1.7.2_J）。発現した過敏症はいずれも非重篤で（M16-000 試験 SS1_JSA Table 14.3　2.1.7.4_J），治験薬の投与中止には至らなかった（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.3　2.1.11.4）。

全安全性併合解析集団

全安全性併合解析集団の全リサンキズマブ SC 群では，過敏症の 100 人年あたりの発現件数は 9.8 件/100 人年であり（ISS Table 2.4　1.5.4.1.19），52 週維持療法安全性解析集団のリサンキズマブ SC 群全体（12.5 件/100 人年）と同様であった。過敏症の多くは，非重篤で（ISS Table 2.4　1.5.4.1.21），軽度又は中等度であった（ISS Table 2.4　1.5.6.12）。全リサンキズマブ SC 群で治験薬の投与中止に至った過敏症は発現しなかった（ISS Table 2.4　1.5.4.3.10）。

重篤な過敏症は，全リサンキズマブ群で 2 例に 3 件発現し，内訳は発疹（600 mg IV，12 週導入療法期での発現），アナフィラキシー反応及び循環虚脱であった。重篤なアナフィラキシー反応（180 mg SC）及び循環虚脱（600 mg IV）は同一被験者での発現であり，本被験者は第 II 相 M15-993 試験及び M15-989 試験（アナフィラキシー判定委員会の設置なし）に参加していた（ISS Table 2.4　1.5.6.13）。維持療法試験では重篤な過敏症は発現しなかった。

クローン病患者を対象とした第 III 相試験では，委員会判定されたアナフィラキシー反応は発現しなかった（表 2.7.4-22）。

全リサンキズマブ群で抗薬物抗体検査を受けた被験者では，過敏症の発現割合は陽性の被験者で 17.1%（6/35 例），陰性の被験者で 11.1%（150/1349 例）であった（ISS Table 2.4　1.5.7.13）。抗薬物抗体陽性の被験者に発現した事象はおおむね軽度で（高度の事象はなし），1 件が治験薬の投与中止に至った（ISS Table 2.4　1.5.7.16）。これらの結果より，リサンキズマブの免疫原性が過敏症に及ぼす臨床的に重要な影響はないことが示唆された（免疫原性統合報告書［R&D/20/1400］［5.3.5.4-1 項］）。

過敏症の累積発現率プロットより，リサンキズマブ投与で過敏症の発現リスクは経時的に一定であることが示唆された（ISS Figure 2.4　1.5.8.2.9）。

全安全性併合解析集団の日本人部分集団では，過敏症の 100 人年あたりの発現件数は，全リサンキズマブ SC 群で 11.2 件/100 人年（8 件）であった（表 2.7.4-23）。全リサンキズマブ SC 群で発現した過敏症はいずれも非重篤であり（J-ISS Table 2.4　1.5.2.4_J），治験薬の投与中止に至った事象は発現しなかった（J-ISS Table 2.4　1.5.2.6_J）。重篤な過敏症はいずれの投与群でも発現しなかった（J-ISS Table 2.4　1.5.2.4_J）。

2.5.5.4.6.6 注射部位反応（注入に伴う反応を含む）

12 週導入療法

12 週導入療法安全性併合解析集団では試験サイズで調整したデータを以下に示す。注射部位反応（注入に伴う反応を含む）の発現割合及び 100 人年あたりの発現件数は，リサンキズマブ 600 mg IV 群で 0.8%及び 4.4 件/100 人年，リサンキズマブ 1200 mg IV 群で 2.0%及び 8.2 件/100 人年，プラセボ群で 1.0%及び 4.2 件/100 人年であった（表 2.7.4.7-42 及び ISS Table 2.4　1.1.2.2）。リサンキズマブ IV 群全体で，重篤な注射部位反応（注入に伴う反応を含む）は発現せず（ISS Table 2.4　1.1.7.6），すべての事象は軽度又は中等度であった（ISS Table 2.4　1.1.7.9）。注射部位反応の発現までの期間は投与 1 日目～104 日目の範囲であった。治験薬の投与中止に至った注射部位反応は，計 2 例（リサンキズマブ 600 mg IV 群及び 1200 mg IV 群で各 1 例［0.2%］）に発現し，いずれも注入に伴う反応であった（ISS Table 2.4　1.1.7.7）。いずれの事象も非重篤で，軽度又は中等度であった（ISS Table 2.4　1.1.7.9）。

抗薬物抗体検査を受けた被験者のうち，陽性の被験者では注射部位反応（注入に伴う反応を含む）は発現しなかった（リサンキズマブ 600 mg IV 群：0%［0/13 例］，リサンキズマブ 1200 mg IV 群：0%［0/4 例］）（ISS Table 2.4　1.1.7.10）。これらの結果より，リサンキズマブの免疫原性が注射部位反応（注入に伴う反応を含む）に及ぼす影響はないことが示唆された（免疫原性統合報告書［R&D/20/1400］［5.3.5.4-1 項］）。

12 週導入療法期の日本人部分集団では，注射部位反応がリサンキズマブ 600 mg IV 群で 1 例（3.2%）に発現し，リサンキズマブ 1200 mg IV 群及びプラセボ群では発現しなかった（M16-006 試験 JSA Table 14.3　2.1.10.3_J）。発現した事象は注射部位疼痛であった。本事象は軽度で，非重篤であり，治験薬の投与中止に至らなかった（ISS Table 2.4　1.1.7.9）。

52 週までの維持療法

52 週維持療法安全性解析集団では，注射部位反応の 100 人年あたりの発現件数は，リサンキズマブ 180 mg SC 群で 9.5 件/100 人年，リサンキズマブ 360 mg SC 群で 13.8 件/100 人年，休薬群（プラセボ群）で 8.1 件/100 人年であった（表 2.7.4.7-43）。いずれの投与群でも最も多かった事象は注射部位紅斑であった。重篤な事象，高度の事象及び治験薬の投与中止に至った事象は発現しなかった（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.3　2.1.11.7）。

リサンキズマブ SC 群全体で抗薬物抗体陽性であった被験者 4 例では，注射部位反応は発現しなかった（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.3　2.1.10.3）。

52 週維持療法安全性解析集団の日本人部分集団では，注射部位反応の 100 人年あたりの発現件数は，リサンキズマブ 360 mg SC 群で 8.9 件/100 人年（1 件，注射部位疼痛），休薬群（プラセボ群）で 8.8 件/100 人年（1 件，注射部位紅斑）であり，リサンキズマブ 180 mg SC 群では発

現しなかった（M16-000 試験 SS1_JSA Table 14.3　2.1.10.2_J）。重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は発現しなかった（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.3　2.1.11.7）。

全安全性併合解析集団

全安全性併合解析集団の全リサンキズマブ SC 群では，注射部位反応の 100 人年あたりの発現件数は 9.5 件/100 人年であり（ISS Table 2.4　1.5.7.6），52 週維持療法安全性解析集団のリサンキズマブ SC 群全体（11.6 件/100 人年）と比較して低かった。全リサンキズマブ群では，重篤な事象（ISS Table 2.4　1.5.7.8）及び高度の事象（ISS Table 2.4　1.5.7.11）は発現せず，治験薬の投与中止に至った事象を発現した被験者はわずか（3 例［0.2%］）であった（ISS Table 2.4　1.5.7.9）。

全リサンキズマブ SC 群で抗薬物抗体検査を受けた被験者では，注射部位反応の発現割合は陽性の被験者で 7.1%（2/28 例），陰性の被験者で 4.0%（45/1134 例）であり，陽性の被験者で数値的に高かったが（ISS Table 2.4　1.5.7.12），陽性の被験者は少なく，陽性の被験者で発現した注射部位反応はいずれも軽度であった（ISS Table 2.4　1.5.7.15）。これらの結果より，リサンキズマブの免疫原性が注射部位反応に及ぼす臨床的に重要な影響はないことが示唆された（免疫原性統合報告書［R&D/20/1400］［5.3.5.4-1 項］）。

注射部位反応の累積発現率プロットより，リサンキズマブ投与で注射部位反応の発現リスクは経時的に一定であることが示唆された（ISS Figure 2.4　1.5.8.2.8）。

全安全性併合解析集団の日本人部分集団では，注射部位反応の 100 人年あたりの発現件数は，全リサンキズマブ SC 群で 5.6 件/100 人年（4 件）であった（表 2.7.4-23）。全リサンキズマブ群では，重篤な事象（J-ISS Table 2.4　1.5.7.8_J）及び治験薬の投与中止に至った事象（J-ISS Table 2.4　1.5.7.9_J）は発現しなかった。

結論

クローン病患者ではリサンキズマブ投与による注射部位反応（注入に伴う反応を含む）の発現リスクは上昇しなかった。

2.5.5.5　臨床検査及び他の安全性評価項目

血液学的検査値及び血液生化学検査値について，平均変化量の推移，個々の被験者の変化及び臨床的に意義があると判断した臨床検査値の基準に該当した被験者を評価した結果，リサンキズマブの用量依存的な傾向及びリサンキズマブ投与による重要な安全性の懸念は認められなかった（詳細は 2.7.4.3 項参照）。

リサンキズマブ投与期間中でのバイタルサインパラメータの平均変化量は，臨床的に意味のあるものではないと考える（詳細は 2.7.4.4 項参照）。

以上より，リサンキズマブ投与時に臨床検査値のモニタリングは必要ではないと考える。

2.5.5.6 市販予定製剤の安全性

クローン病患者を対象とした第 III 相試験で用いたコンビネーション製剤は，市販予定製剤とは異なる。M19-128 試験では，健康被験者を対象に第 III 相試験製剤と市販予定製剤間のバイオアベイラビリティを比較した。

IV 投与（リサンキズマブ 1800 mg）では，第 III 相試験製剤（3.33 mL，90 mg/mL バイアル）の安全性及び忍容性は，市販予定製剤（10 mL，60 mg/mL バイアル）と同様であった（M19-128 試験 CSR Table 14.3　1.1.2）。

SC 投与（リサンキズマブ 360 mg）では，PFS（1 mL，90 mg/mL，第 III 相試験製剤）及びオンボディデリバリーシステム（以下「OBDS」）（2.4 mL，150 mg/mL，市販予定製剤）を評価した。注射部位反応の発現割合は，市販予定製剤（OBDS）（34.9%［45/129 例］）で第 III 相試験製剤（PFS）（8.7%［11/127 例］）と比較して高かった（M19-128 試験 CSR Table 14.3　1.1.1）。注射部位反応はすべて軽度であり，その多くは発現当日に回復した（M19-128 試験 CSR Table 14.3　1.7.1 及び Appendix 16.2　7.1）。リサンキズマブ 360 mg OBDS 群で発現した注射部位反応の多くは，注射部位紅斑又は注射部位硬結であった（M19-128 試験 CSR Table 14.3　1.10.1）。本試験での注射部位反応の発現割合は，第 I 相試験のデザインの特徴（健康被験者は施設に滞在し，注意深く観察される）の影響を受けていると考えられる。

SC 投与の日本人部分集団では，注射部位反応の発現割合は，リサンキズマブ 360 mg OBDS 群で 100%（8/8 例），リサンキズマブ 360 mg PFS 群で 50.0%（4/8 例）であった（M19-128 試験 CSR Table 14.3　1.1.1）。

M19-128 試験の結果より，リサンキズマブ IV 及び SC の市販予定製剤の忍容性はおおむね良好であり，市販予定製剤のベネフィット・リスクプロファイルは依然として良好であった。

2.5.5.7 部分集団での安全性

有害事象の概要，特に注目すべき事象の概要及び各有害事象について，内因性要因（年齢，性別，体重，人種及び地域）及び外因性要因（生物学的製剤による前治療で効果不十分又は不耐容であった被験者［以下「Bio-IR」］の有無，過去に無効であった生物学的製剤の数，ベースラインでの副腎皮質ステロイドの使用の有無，ベースラインでの免疫調節薬の使用の有無）を因子とした部分集団解析を実施した。本項では Bio-IR の有無別の結果について要約を示し，その他の内因性及び外因性要因のすべての部分集団の結果は，2.7.4.5.2 項及び 2.7.4.5.3 項に示す。

Bio-IR の有無

12 週導入療法安全性併合解析集団では，Bio-IR の被験者の割合は，リサンキズマブ IV 群全体で 71.5%，プラセボ群で 78.9%であった（ISS Table 2.2　1.1.2）。12 週導入療法安全性併合解析集団では，Bio-IR の有無別の有害事象及び特に注目すべき事象の各カテゴリーの発現割合に明らかな傾向は認められなかった（ISS Table 2.4　1.1.5.1.7 及び Table 2.4　1.1.5.2.7）。

52 週維持療法安全性解析集団では，Bio-IR の有無別の特に注目すべき事象を確認した結果，リサンキズマブ 360 mg SC 群では，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，Bio-IR あり（9.2 件/100 人年）で Bio-IR なし（0 件）と比較して多かった（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.3　1.1.1.19 及び Table 14.3　1.1.1.20）。休薬群（プラセボ群）でも同様の傾向が認められ，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，Bio-IR あり（6.2 件/100 人年）で Bio-IR なし（2.1 件/100 人年）と比較して多かった。ただし，リサンキズマブ 180 mg SC 群では，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，Bio-IR あり（1.7 件/100 人年）で Bio-IR なし（5.6 件/100 人年）と比較して少なかった。注目すべき点として，Bio-IR の有無に関係なく，リサンキズマブ SC 群全体での重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数（Bio-IR あり：5.3 件/100 人年，Bio-IR なし：2.7 件/100 人年）は，休薬群（プラセボ群）（それぞれ 6.2 件/100 人年及び 2.1 件/100 人年）と同様であった。このことから，重篤な感染症の Bio-IR 有無別の発現傾向が投与群間で異なったのは，概して発現件数が少なかったためであり，リサンキズマブ 360 mg SC 群で重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数が Bio-IR ありの被験者で多かった原因は，リサンキズマブ投与ではなく，Bio-IR の有無である可能性の方が高いことが示唆された。

全安全性併合解析集団の全リサンキズマブ群では，有害事象，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，Bio-IR ありで Bio-IR なしと比較しておおむね多かった（ISS Table 2.4　1.5.5.1.13）。特に注目すべき事象の各カテゴリーについては，全リサンキズマブ群での過敏症の 100 人年あたりの発現件数が Bio-IR あり（14.9 件/100 人年）で Bio-IR なし（8.1 件/100 人年）と比較して数値的に多かった（ISS Table 2.4　1.5.5.2.13）。全プラセボ IV / SC（リサンキズマブ未投与）群でも同様の傾向が認められ，過敏症の 100 人年あたりの発現件数は Bio-IR あり（19.6 件/100 人年）で Bio-IR なし（10.7 件/100 人年）と比較して多かった。全リサンキズマブ群での過敏症の 100 人年あたりの発現件数は，Bio-IR あり及びなし共に全プラセボ IV / SC（リサンキズマブ未投与）群と比較して少なかった。その他の特に注目すべき事象の 100 人年あたりの発現件数は，Bio-IR ありと Bio-IR なしでおおむね同様であったか，発現件数が少なく意味のある比較ができなかったかのいずれかであった。全リサンキズマブ群での重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，Bio-IR あり（3.7 件/100 人年）と Bio-IR なし（3.1 件/100 人年）で同様であったことから，リサンキズマブ投与による重篤な感染症の発現リスクは Bio-IR ありとなしの集団で意味のある違いはないことが更に示唆された。

2.5.5.8　安全性のまとめ

安全性併合解析データより，中等症から重症の活動性クローン病患者において，導入療法でのリサンキズマブ 600 mg 及び 1200 mg の IV 投与，その後の維持療法でのリサンキズマブ 180 mg 及び 360 mg の SC 投与は安全で，忍容性は良好であるという結論が裏付けられた。

日本人部分集団でのリサンキズマブの安全性プロファイルは全体集団と大きな違いはないと考えられた。

2.5.5.9 参考文献

1. Kristensen SL, Ahlehoff O, Lindhardsen J, et al. Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death-a Danish nationwide cohort study. PLoS One. 2013;8(2):e56944.
2. Panhwar MS, Mansoor E, Al-Kindi SG, et al. Risk of myocardial infarction in inflammatory bowel disease: a population-based national study. Inflamm Bowel Dis. 2019;25(6):1080-7.
3. Singh S, Singh H, Loftus EV, Jr., et al. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(3):382-93.e1: quiz e22.
4. Irving PM, de Lusignan S, Tang D, et al. Risk of common infections in people with inflammatory bowel disease in primary care: a population-based cohort study. BMJ Open Gastroenterol. 2021;8(1):e000573.
5. Nyboe Andersen N, Pasternak B, Friis-Møller N, et al. Association between tumour necrosis factor-α inhibitors and risk of serious infections in people with inflammatory bowel disease: nationwide Danish cohort study. BMJ. 2015;350:h2809.
6. Sandborn WJ, Feagan BG, Danese S, et al. Safety of ustekinumab in inflammatory bowel disease: pooled safety analysis of results from Phase 2/3 studies. Inflamm Bowel Dis. 2021;27(7):994-1007.
7. Kirchgesner J, Lemaitre M, Carrat F, et al. Risk of serious and opportunistic infections associated with treatment of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology. 2018;155(2):337-46.e10.
8. Sheriff MZ, Mansoor E, Luther J, et al. Opportunistic infections are more prevalent in Crohn's disease and ulcerative colitis: a large population-based study. Inflamm Bowel Dis. 2020;26(2):291-300.
9. Zabana Y, Rodríguez L, Lobatón T, et al. Relevant infections in inflammatory bowel disease, and their relationship with immunosuppressive therapy and their effects on disease mortality. J Crohns Colitis. 2019;13(7):828-37.
10. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. Gut. 2017;66(5):839-51.
11. Lo B, Zhao M, Vind I, et al. The risk of extraintestinal cancer in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis of population-based cohort studies. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(6):1117-38.e19.

12. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, et al. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2012;143(2):390-9.e1.
13. Taborelli M, Sozzi M, Del Zotto S, et al. Risk of intestinal and extra-intestinal cancers in patients with inflammatory bowel diseases: A population-based cohort study in northeastern Italy. PLoS One. 2020;15(6):e0235142.
14. Klein M, Nuñez P, Bay C, et al. Liver disorders in inflammatory bowel disease. EMJ Hepatol. 2020;8(1):26-32.
15. Fousekis FS, Theopistos VI, Katsanos KH, et al. Hepatobiliary manifestations and complications in inflammatory bowel disease: a review. Gastroenterology Res. 2018;11(2):83-94.
16. Gisbert JP, Luna M, González-Lama Y, et al. Liver injury in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 786 patients. Inflamm Bowel Dis. 2007;13(9):1106-14.

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

クローン病は，限局性の非対称性，貫壁性，及び時に肉芽腫性の炎症を呈する一連の臨床過程及び病理過程を伴う疾患である。小腸・大腸を中心に浮腫や潰瘍を認め，腸管狭窄や瘻孔など特徴的な病態が生じる。口腔から肛門までの消化管のあらゆる部位におこりうる。消化管以外にも種々の合併症を伴うため，全身性疾患としての対応が必要である。臨床像は病変の部位や範囲によるが，下痢や腹痛などの消化管症状と発熱や体重減少・栄養障害などの全身症状を認め，貧血，関節炎，虹彩炎，皮膚病変などの合併症に由来する症状も呈する。病状・病変は再発・再燃を繰り返しながら進行し，治療に抵抗して社会生活が損なわれることも少なくない[1,2]。

クローン病は年齢を問わず発症するが，特に 10 代と 20 代で発病することが多い。女性の方が男性よりも発症率がわずかに高く，また，一部の民族では発症リスクが他の民族よりも高い[3,4]。クローン病の発症率は，過去 30 年間にわたり，世界中，特に新興工業国群で上昇し続けている。クローン病の発症率が最も高いのは北米及び欧州連合（以下「EU」）であり，推定値は，それぞれ 10 万人当たり 23.8 例及び 15.4 例である[5]。有病率も高位にとどまっており，有病率が最も高いのは，EU（10 万人当たり 322 例）及び北米（10 万人当たり 319 例）である[5]。アジア及び中東では，クローン病の発症率は 10 万人当たり最大 8.4 例，有病率は 53.1 例と推定される[5]。本邦では，有病率は 10 万人当たり 55.6 例である[6]。

クローン病の正確な原因は今も不明であるが，遺伝的に感受性の強い個人における免疫系の調節不全の結果であると推測される。患者の遺伝的要因，微生物叢，免疫反応，及び環境が組み合わさることにより，腸内で過剰かつ異常な免疫反応が起こり，クローン病の病理を引き起こすと考えられている[3]。

2.5.6.1.2 現行の治療

中等症から重症の活動性クローン病に対しては，いくつかの治療選択肢が使用可能であるが，有効性は限定的であり，多くは，有害事象により使用が制限される。したがって，クローン病患者の転帰を継続して改善するための新たな治療選択肢が必要とされる。

クローン病の治療は，急性期における改善又は寛解を目指す導入療法，その維持療法に分けられる[7]。従来は，クローン病の治療目標は，臨床症状のコントロールのみに重点が置かれていた。しかし，現在では，粘膜治癒は，再発リスクの減少，入院する患者の割合の減少，臨床的寛解（ステロイド非使用）及び結腸切除の減少など，長期転帰の改善と関連することから，重要な治療目標であることが認識されている[8–11]。最近の治療ガイドラインでは，短期治療目標として，早期の臨床症状のコントロール（すなわち，臨床的改善），中期治療目標として，より厳格な臨床症状のコントロール（すなわち，臨床的寛解）並びに C 反応性蛋白（CRP）及び便中カルプロテクチン（FCP）などの炎症バイオマーカーの正常化，長期治療目標として，粘膜治癒を組

み入れるに至っている[12]。粘膜治癒は比較的新規の治療目標であるため，現在の承認薬で，この治療目標の達成に対する頑健なエビデンスを有するものはない。

中等症から重症の活動性クローン病の治療薬としては，アミノサリチル酸製剤，コルチコステロイド及び免疫調節薬（チオプリン及びメトトレキサートなど）などの従来の治療並びに生物学的製剤が含まれる。アミノサリチル酸製剤及び局所作用型コルチコステロイドの経口剤は，使用頻度は高いものの，ベネフィットは限定的であり，長期治療目標としては推奨されていない[7]。全身性コルチコステロイドは，短期的には推奨されているが，維持療法としては有効ではなく，粘膜治癒が達成できないこともあり，また，短期使用でも，骨喪失，感情障害，不眠症，高血圧，血中ブドウ糖増加，狭隅角緑内障，ざ瘡，体重増加及び副腎機能不全などの重要な有害事象を伴うこともある[7]。免疫調節薬の作用発現は緩徐であり，有効性は限定的で，アレルギー反応，膵炎，骨髄抑制，悪心，感染症，肝毒性及び悪性腫瘍などの有害事象と関連する[13, 14]。生物学的製剤の承認により，中等症から重症の活動性クローン病患者の治療は激変した。

国内では，厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針（2021 年 3 月改訂）[2] において，活動期の中等症から重症のクローン病の治療として，経口ステロイド及び抗菌薬による薬物療法（ステロイド・栄養療法などの通常治療が無効 / 不耐な場合は，インフリキシマブ・アダリムマブ・ウステキヌマブ・ベドリズマブ），栄養療法（経腸栄養療法），血球成分除去療法の併用（通常治療で効果不十分・不耐で大腸病変に起因する症状が残る症例に適応）が挙げられている。寛解維持療法としては，薬物療法（アミノサリチル酸製剤，アザチオプリンなど。インフリキシマブ・アダリムマブ・ウステキヌマブ・ベドリズマブにより寛解導入された後は，それぞれの定期的投与が寛解維持に有効とされる。），在宅経腸栄養療法が挙げられている。また，肛門病変，狭窄 / 瘻孔の治療では，まず外科治療の適応を検討することとされる。なお，内科治療への反応性や薬物による副作用あるいは合併症などに注意し，必要に応じて専門家の意見を聞き，外科治療のタイミングなどを誤らないようにすることに留意が必要とされる。

2.5.6.2 ベネフィット・リスク評価

2.5.6.2.1 ベネフィット

2.5.6.2.1.1 主要なベネフィット 1 – 臨床的寛解及び臨床的改善

臨床的重要性

中等症から重症の活動性クローン病に対する最近の治療ガイドラインでは，短期治療目標として臨床的改善，中期治療目標として，より厳格なアウトカムである臨床的寛解を推奨している[12]。臨床的改善及び臨床的寛解は，生活の質（以下「QoL」）の臨床的に意味のある改善と関連する新しい患者報告アウトカムである排便回数（以下「SF」）及び腹痛（以下「AP」）スコアにより評価した（2.7.3.1.2 項）。

主要なエビデンス

12 週導入療法期

12 週導入療法有効性併合解析集団の 600 mg 静脈内投与（以下「IV」）群において臨床的クローン病活動度指数（以下「CDAI」）改善及び臨床的寛解を達成した被験者の割合は，プラセボ群と比較して 4 週時より数値的に高く，臨床的ベネフィットが認められた（2.7.3.3.2.2 項）。導入療法の併合解析では，被験者の割合及びプラセボ群との差は 12 週導入療法期を通して増加し，投与 12 週時のリサンキズマブ 600 mg IV 群で臨床的寛解，臨床的 CDAI 改善及び高度臨床的改善を達成した被験者の割合はプラセボ群と比較して高かった（2.7.3.3.2.2 項）。

生物学的製剤による前治療で効果不十分又は不耐容（以下「Bio-IR」）部分集団で，臨床的寛解を達成した被験者の割合は，併合リサンキズマブ 600 mg IV 群でプラセボ群と比較して数値的に高かった（2.7.3.3.3.1.1.2 項）。non Bio-IR 部分集団でも臨床的寛解は同様の結果であった（2.7.3.3.3.1.1.1 項）。

52 週維持療法期

投与 52 週時に臨床的寛解，臨床的 CDAI 改善及び高度臨床的改善を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ 360 mg 皮下投与（以下「SC」）群で休薬群（プラセボ群）と比較して高かった（2.7.3.2.2.3 項）。

Bio-IR 部分集団のリサンキズマブ 360 mg SC 群においても休薬群（プラセボ群）と比較して明確な治療効果が示された。non Bio-IR 部分集団でも同様の結果であった（2.7.3.3.3.1.1.3 項）。

2.5.6.2.1.2 主要なベネフィット 2 – 粘膜炎症の改善

臨床的重要性

粘膜炎症の改善はクローン病に対する長期治療目標であり，長期転帰の改善と関連している [12]。リサンキズマブの臨床プログラムは，すべての被験者の粘膜炎症を内視鏡を用いて中央で評価する，最初の前向きな主要プログラムである。評価には，粘膜炎症改善の様々なレベルを定義した SES-CD を用いた [15]。内視鏡的改善は閾値（SES-CD がベースラインから 50%以上減少）で定義され，投与 50 週時のコルチコステロイド非使用での寛解と関連するものである [16]。内視鏡的寛解はより厳しい閾値（SES-CD が 4 以下，ベースラインからの減少が 2 以上で，サブスコアが 1 を超える個別項目がない）であり，主要な増悪のリスク減少に関連する，検出できない又はほとんど検出できないレベルの粘膜炎症の減少を示すことを意図している [17]。粘膜治癒はベースライン時に潰瘍を有する被験者を対象として評価した。投与 12 週時又は 52 週時に内視鏡で潰瘍が存在しない（SES-CD の潰瘍サブスコアが 0 と定義）と判定された被験者は，粘膜治癒と判断した [8, 16, 18]。

粘膜炎症の改善及び臨床症状に対する複合評価項目は，同一患者での臨床的寛解かつ内視鏡的改善の co-primary endpoints を組み合わせることにより評価した。投与 52 週時の完全寛解はより厳しい評価項目であり，内視鏡的寛解と臨床的寛解（CDAI 又は SF/AP スコアによる）を組み合わせて評価し，疾患進行の著しいリスク減少と関連するものである [17]。

主要なエビデンス

12 週導入療法期

12 週導入療法有効性併合解析集団において，投与 12 週時に内視鏡的改善の co-primary endpoints を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ 600 mg IV 群でプラセボ群と比較して高かった（2.7.3.3.2.1.2 項）。内視鏡的寛解及び内視鏡的治癒（潰瘍が治癒した状態）の評価により，リサンキズマブ 600 mg IV 群で臨床的に意味のある粘膜炎症の減少が認められた（2.7.3.3.2.2.2 項）。

Bio-IR の被験者において，内視鏡的改善，内視鏡的寛解及び内視鏡的治癒（潰瘍が治癒した状態）の評価で，リサンキズマブ 600 mg IV 群はプラセボ群と比較して優れていた（表 2.7.3.6-35，ISE Table 1.2 2.8.2，Table 1.2 2.10.2）。non Bio-IR 部分集団のリサンキズマブの投与を受けた被験者でも内視鏡的改善は同様の結果であった（2.7.3.3.3.1.1.1 項）。

52 週維持療法期

投与 52 週時に内視鏡的改善を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ 360 mg SC 群で休薬群（プラセボ群）と比較して高かった（2.7.3.2.2.3 項）。内視鏡的寛解及び内視鏡的治癒（潰瘍が治癒した状態）を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ 360 mg SC 群で休薬群（プラセボ群）と比較して高かった（2.7.3.2.2.3 項）。内視鏡的改善，内視鏡的寛解及び臨床的寛解かつ内視鏡的寛解を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ 360 mg SC 群で休薬群（プラセボ群）と比較して高かった（2.7.3.2.2.3 項）。

Bio-IR の被験者において，内視鏡的寛解及び内視鏡的治癒（潰瘍が治癒した状態）で，リサンキズマブ 360 mg SC 群は休薬群（プラセボ群）と比較して優れていた（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.2 4.65，Table 14.2 4.68）。non Bio-IR 部分集団でも同様の結果が認められた（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.2 4.65，Table 14.2 4.68）。

2.5.6.2.1.3 主要なベネフィット 3 – QoL の改善

臨床的重要性

クローン病における衰弱性症状及び合併症は，身体機能低下，作業生産性，抑うつ，睡眠の質，社会的孤立及び合併症に対するおそれを含め，患者の QoL に大きな影響を与える。若い年代で発病し，慢性的で再発する本疾患では，クローン病を評価するうえで QoL はより重要なアウトカムである [19]。IBDQ のような疾患特有の指標が開発され，疾患により影響を受ける患者の QoL を 4 つのドメイン（腸管症状，精神状態，社会生活，全身症状）で測定することがバリデートされている。クローン病では，IBDQ トータルスコアが 16 ポイント以上増加した場合に臨床的に意味のある改善と判定される [20]。

疲労はクローン病患者で多く認められ，関連があり，重要な症状であることが示されている [21]。炎症性腸疾患の患者では，40%～86%に疲労が報告された [22, 23, 24]。活動性疾患を有する患者の 80%超だけでなく，臨床的寛解の患者の約 50%も影響を受けている [22]。FACIT-F は疲労の経験及

び影響を評価する指標である。意義のある患者ごとの変化（MWPC）が 7～10 の範囲で，FACIT-F はクローン病において有効であり，信頼できることが示された（Outcome Assessment Evidence Dossier- FACIT-Fatigue，5.3.5.4-5 項）。

主要なエビデンス

12 週導入療法期

12 週導入療法有効性併合解析集団において，ベースラインから投与 12 週時までの IBDQ トータルスコア及び FACIT-F スコアの変化が認められ，投与 12 週時にリサンキズマブ 600 mg IV 群でプラセボ群と比較して臨床的に意義のある QoL 改善が認められた（2.7.3.3.2.2.2 項）。

52 週維持療法期

投与 52 週時の QoL の評価（IBDQ 及び FACIT-F）における導入療法試験のベースラインからの変化量では，全体としてすべての投与群間で数値的に同様であった（2.7.3.2.2.3 項）が，意義のある変化のあった被験者の割合を評価する解析では，これらの QoL に対して効果が示唆された（2.7.3.3.2.6 項）。投与 52 週時の IBDQ 改善（導入療法試験のベースラインから 16 ポイント以上増加）及び IBDQ 寛解（IBDQ スコアが 170 ポイント以上）を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ各群で休薬群（プラセボ群）と比較して数値的に高かった（2.7.3.3.2.6 項）。疲労の改善（FACIT-F）でも同様の結果が示された。投与 52 週時の FACIT-F の改善（FACIT-F の導入療法試験のベースラインからの変化量の平均値が 7 以上，9 以上又は 11 以上）を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ 180 mg SC 群（それぞれ 62.4%，58.0%及び 52.9%）で休薬群（プラセボ群）（それぞれ 43.9%，38.4%及び 36.5%）と比較して数値的に高く，リサンキズマブ 360 mg SC 群（それぞれ 48.3%，46.1%及び 40.4%）と休薬群（プラセボ群）で同様であった（2.7.3.3.2.6 項）。

2.5.6.2.1.4 主要なベネフィット 4 – クローン病関連の入院の減少

臨床的重要性

生物学的製剤の承認以降であっても，クローン病患者において入院及び手術は比較的一般的である。入院の 5 年累積確率は 40%を超え，同期間で最大 17%の患者に手術が必要になる [25]。クローン病の進行性の性質から，クローン病患者の約 80%は，生涯のある時点で手術が必要になると推定される [26]。

主要なエビデンス

12 週導入療法期

12 週導入療法有効性併合解析集団において，投与 12 週時までのクローン病関連で入院した被験者の割合は，リサンキズマブ各群でプラセボ群と比較して低かった（$P < 0.001$）（2.7.3.3.2.2.2 項）。

より治療抵抗性の被験者である Bio-IR においてもクローン病関連で入院した被験者の割合は，リサンキズマブ 600 mg IV 群で 4.4%，プラセボ群で 11.6%であり，全集団の結果と同様であった（ISE Table 1.2　2.13.2）。

52 週維持療法期

投与 52 週時までのクローン病関連の入院の発生については，全体として，すべての投与群間で数値的に同様であり，クローン病関連の入院はほとんど報告されなかった（各群で 5～9 例）（2.7.3.2.2.3 項）。

2.5.6.2.1.5　主要なベネフィット 5 – Delayed Responder に対するベネフィット

臨床的重要性

Delayed responder とは，リサンキズマブ IV 投与の導入療法により投与 12 週時に臨床的改善を達成せず，リサンキズマブ SC の 12 週投与により導入療法試験の投与 24 週時に臨床的改善を達成した被験者を指す。すべての患者に対して最初の導入療法で効果が得られるわけではなく，中等症から重症のクローン病患者に対して承認された治療の選択肢が限られていることを考慮すると，医師は，導入療法にて効果が得られなかった患者の管理方法の決定の際に，困難に直面する。

主要なエビデンス

導入療法期 2 有効性併合解析集団では，投与 12 週時に 91 例はリサンキズマブ IV 投与で臨床的改善を達成せず，再割付けされ，投与 24 週時までリサンキズマブ 360 mg SC 投与を受けた（2.7.3.3.2.4.2 項）。このうち，投与 24 週時の臨床的改善を達成した被験者の割合は 63.7%であった（2.7.3.3.2.4.2 項）。

M16-000 維持療法試験の Sub-study 1 でリサンキズマブ 360 mg SC の投与を継続した delayed response の被験者（33 例）のうち，投与 52 週時に 54.5%は臨床的寛解を達成，45.5%は内視鏡的改善を達成した（2.7.3.3.2.6 項）。

2.5.6.2.2　リスク

2.5.6.2.2.1　主要なリスク 1 – MACE

臨床的重要性

炎症性腸疾患の患者では，慢性的な炎症により，アテローム性動脈硬化及び心血管疾患のリスクが高い。クローン病患者は，一般的な集団と比較して心血管疾患のリスクが増加するとの報告がある[27, 28, 29]。リサンキズマブのクローン病の臨床プログラムでは，投与薬剤を盲検化した状態で，独立した外部専門家の委員会が主要心血管イベント（以下「MACE」）の可能性をレビューし，判定した。

主要なエビデンス

12 週導入療法（12 週導入療法安全性併合解析集団）では，委員会判定された心血管イベントは発現しなかった（2.7.4.2.1.5.1.1 項）。

52 週維持療法安全性解析集団において，リサンキズマブ 360 mg SC 群と休薬群（プラセボ群）の MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は，両群共に 0.6 例/100 人年であった（2.7.4.2.1.5.1.1 項）。全安全性併合解析集団では MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は，全リサンキズマブ群で 0.2 例/100 人年であり，公表された推定値（0.82 例/100 人年）に基づく本患者集団での発現率と比較して多いということはなかった（2.7.4.2.1.5.1.1 項）。本データから，リサンキズマブ投与を受けたクローン病を有する被験者において MACE のリスクが高まることは示唆されなかった。

2.5.6.2.2.2 主要なリスク 2 – 重篤な感染症

臨床的重要性

リサンキズマブプログラムの臨床での重篤な感染症の評価は，リサンキズマブの免疫調整効果，及びクローン病の基礎疾患を有すること，並びに免疫抑制療法を併用していることによる感染の可能性があるため重要である。

主要なエビデンス

12 週導入療法（12 週導入療法安全性併合解析集団）において，重篤な感染症の発現割合及び 100 人年あたりの発現件数（試験サイズで調整）は，リサンキズマブ 600 mg IV 群（0.9%，3.4 件/100 人年）でプラセボ群（3.6%，16.7 件/100 人年）と比較して低かった。（2.7.4.2.1.5.1.2.2 項）。プラセボ群で重篤な感染症の発現が多かった理由は，主に消化管の膿瘍の発現が多かったためであった（2.7.4.2.1.5.1.2.2 項）。

52 週維持療法安全性解析集団において，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，リサンキズマブ 360 mg SC 群で 6.0 件/100 人年，休薬群（プラセボ群）で 5.0 件/100 人年であった（2.7.4.2.1.5.1.2.2 項）。全安全性併合解析集団では，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，全リサンキズマブ SC 群で 3.2 件/100 人年であり，52 週維持療法安全性解析集団のリサンキズマブ SC 群全体（4.5 件/100 人年）と同様であった（2.7.4.2.1.5.1.2.2 項）。長期にわたり重篤な感染症の累積発現率は一定であった。

2.5.6.2.2.3 主要なリスク 3 – 悪性腫瘍

臨床的重要性

炎症性腸疾患及び悪性腫瘍に対する免疫抑制療法との関連から，悪性腫瘍の評価は重要である。

主要なエビデンス

12 週導入療法（12 週導入療法安全性併合解析集団）のリサンキズマブ 600 mg IV 群では悪性腫瘍の報告はなかった（2.7.4.2.1.5.1.3 項）。

52 週維持療法安全性解析集団において，悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数は，リサンキズマブ 360 mg SC 群と休薬群（プラセボ群）で 0.6 例/100 人年（1 例）と同様であった（2.7.4.2.1.5.1.3 項）。これは，イタリアの地域住民を対象とした試験で公表された癌の推定値（1.33 例/100 人年）に基づくと，本患者集団で予測できる範囲内であった[30]。悪性腫瘍が報告されたすべての被験者は，いずれの被験者もリスク因子を有しており，治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された（2.7.4.2.1.5.1.3 項）。悪性腫瘍のタイプに注目すべきパターンはなく，リサンキズマブ投与を受けたクローン病を有する被験者において悪性腫瘍に関する安全性上の懸念はなかった。

2.5.6.2.2.4 主要なリスク 4 – 重篤な過敏症

臨床的重要性

過敏症は生命を脅かす可能性があり，生物学的製剤は過敏症と関連がある[31]。生物学的タンパク質として，リサンキズマブの全身又は皮下投与は免疫原性（すなわち抗薬物抗体の発現）及び過敏症に関連する可能性がある。

主要なエビデンス

12 週導入療法（12 週導入療法安全性併合解析集団）において，重篤な過敏症の発現割合及び 100 人年あたりの発現件数（試験サイズで調整）は，リサンキズマブ 600 mg IV 群（0.2%［1 例］，0.6 件/100 人年）とプラセボ群（0.1%［1 例］，0.5 件/100 人年）で同様であった（2.7.4.2.1.5.1.5 項）。リサンキズマブ 600 mg IV 群において，リサンキズマブの投与中止後に重篤な過敏症（発疹）が 1 例に報告された。発現当初，発疹は非重篤であり，被験者は入院及び副腎皮質ステロイドが投与された（2.7.4.2.1.5.1.5 項）。

52 週維持療法安全性解析集団において，重篤な過敏症は，いずれの投与群でも発現しなかった（2.7.4.2.1.5.1.5 項）。全安全性併合解析集団では，重篤な過敏症は，全リサンキズマブ群で 2 例に 3 件（0.1 件/100 人年）発現し，内訳は発疹（上述した 12 週導入療法期での発現），アナフィラキシー反応及び循環虚脱であった（2.7.4.2.1.5.1.5 項）。

2.5.6.2.3 ベネフィット・リスク評価

中等症から重症のクローン病は生涯にわたる疾患であり，重度の症状及び入院の必要性や手術の可能性があり，あらゆる面で患者の生活に影響を及ぼす。クローン病において，安全で有効な治療に対するアンメットニーズは高く，臨床的寛解だけでなく粘膜炎症の改善が得られることが求められる。リサンキズマブの第 III 相試験では，中等症から重症の活動性クローン病患者における有効性と安全性の評価が示され，この対象患者には極めて治療抵抗性の Bio-IR 患者集団を含めており，リサンキズマブはこの重要な集団での評価を行った最初の生物学的製剤

である。リサンキズマブのクローン病プログラムの第 III 相試験は，CDAI 及び SF/AP スコアの両方の定義を用いた臨床的寛解及び内視鏡的改善を co-primary endpoints とした最初の登録プログラムである。

中等症から重症のクローン病患者を対象とした主要な導入療法試験では，複合した症状，QoL 及び内視鏡の評価項目と同様に，臨床的寛解及び内視鏡的改善の co-primary endpoints において，リサンキズマブ 600 mg IV 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高いことを示す P 値が得られ，リサンキズマブ 600 mg IV の明確な有効性及び治療効果が示された。日本人部分集団における，リサンキズマブ 600 mg IV 群での投与 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は，全体集団とおおむね一貫していた。クローン病の症状の減少は早く（投与 4 週時）からみられ，臨床的改善及び臨床的寛解を達成した被験者の割合は，導入療法期の投与 12 週時まで増加した。

注目すべき点として，リサンキズマブの導入療法で，内視鏡的改善，内視鏡的寛解及び粘膜治癒（内視鏡による潰瘍不存在）を評価した結果，粘膜炎症の改善がみられた。これは，初めて，第 III 相試験ですべての被験者を対象に粘膜炎症を評価したことを意味する。リサンキズマブのクローン病関連症状の減少及び粘膜炎症治癒の導入効果により，QoL にも改善（IBDQ 及び FACIT-F のトータルスコアの導入療法期ベースラインからの変化の平均値より評価）がみられた。更に，12 週間という比較的短期間で，クローン病関連で入院する割合が低いことが示された。

治療のベネフィットは，Bio-IR 集団及び non Bio-IR 集団でも認められた。したがって，先行の生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容であったか否かにかかわらず，リサンキズマブ 600 mg IV は導入療法として有効であることが示された。

導入療法において，リサンキズマブ 600 mg IV 群の重篤な感染症及び重篤な過敏症の発現件数は，プラセボ群と比較して同程度又は低かった。導入療法において，リサンキズマブ 600 mg IV 群で MACE 及び悪性腫瘍の報告はなかった。

総合すると，主要なベネフィット及びリスクは，中等症から重症のクローン病の導入療法におけるリサンキズマブ 600 mg IV の良好なベネフィット・リスクプロファイルを裏付けるものと考えられた。

更に，12 週のリサンキズマブ IV の導入療法に対しての delayed responder に対してもポジティブなベネフィット・リスクプロファイルが次のとおり認められた。最初の 12 週のリサンキズマブ IV の導入療法で臨床的改善を達成しなかった被験者のほとんどは，その後のリサンキズマブ 360 mg SC 投与の開始で臨床的改善を達成し，維持療法試験で持続的な効果が裏付けられた。投与期の安全性は，リサンキズマブの全般的なプロファイルと一致していた。

リサンキズマブ IV の導入療法で臨床的改善が認められ維持療法としてリサンキズマブ 360 mg SC 投与を継続した被験者のベネフィットは，維持療法試験のデータから示された。投与 52 週時に，リサンキズマブ 360 mg SC 群は臨床的寛解と内視鏡的改善の co-primary endpoints を達成した。日本人部分集団における，リサンキズマブ 360 mg SC 群での投与 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は，全体集団とおおむね一貫していた。更に，リサンキ

ズマブ 360 mg SC 群は，休薬群（プラセボ群）と比較して，投与 52 週時に内視鏡的寛解及び複合評価項目（すなわち完全寛解）を達成した被験者の割合が高かった。同様のベネフィットは Bio-IR 集団及び non Bio-IR 集団でも認められた。更に，IBDQ 及び FACIT-F に意義のある変化のあった患者の割合を評価したとき，QoL の数値に大きな改善がみられた。

52 週の維持療法期では，MACE，重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現件数は，リサンキズマブ 360 mg SC 群と休薬群（プラセボ群）で同程度であった。リサンキズマブ 360 mg SC 群で中止に至った重篤な感染症の発現はなく，重篤な感染症の発現件数は経時的に増加しなかった。Bio-IR 集団及び non Bio-IR 集団における主要なリスクのレビューの結果，全体集団と同様であることが示された。

全般的に，クローン病以外の患者集団で既知のリサンキズマブの安全性プロファイルと比較して，クローン病患者に対するリサンキズマブの投与で新たな安全性の問題の懸念はないと考えられた。また，日本人部分集団の安全性プロファイルは全体集団とおおむね同様であった。

総合すると，リサンキズマブ投与のベネフィット及びリスクは，クローン病患者に導入療法としてリサンキズマブ 600 mg IV を投与 0，4，8 週時に投与し，その後維持療法としてリサンキズマブ 360 mg SC を投与 12 週時及びその後 8 週ごとに投与した際の良好なベネフィット・リスクプロファイルを裏付けるものと考えられた。

2.5.6.3 補遺

該当なし。

2.5.6.4 参考文献

1. Hanauer SB, Sandborn W. Management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol. 2001;96(3):635-43.
2. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針（2021 年 3 月改訂）.
3. Loftus EV, Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology. 2004;126(6):1504-17.
4. Probert CSJ, Jayanthi V, Rampton DS, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in different ethnic and religious groups: limitations and aetiological clues. Int J Colorectal Dis. 1996;11(1):25-8.
5. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet. 2017;390(10114):2769-78.

6. Murakami Y, Nishiwaki Y, Oba MS, et al. Estimated prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan in 2014: an analysis of a nationwide survey. J Gastroenterol. 2019;54:1070-7.
7. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. Am J Gastroenterol. 2018;113(4):481-517.
8. Froslie KF, Jahnsen J, Moum BA, et al. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. Gastroenterology. 2007;133(2):412-22.
9. Klenske E, Bojarski C, Waldner M, et al. Targeting mucosal healing in Crohn's disease: what the clinician needs to know. Therap Adv Gastroenterol. 2019;12:1-11.
10. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: impossible ideal or therapeutic target? Gut. 2007;56(4):453-5.
11. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2013;369(8):711-21.
12. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. Gastroenterology. 2021;160(5):1570-83.
13. Kappelman MD, Farkas DK, Long MD, et al. Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow up. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(2):265-73.
14. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(5):847-58.
15. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. Gastrointest Endosc. 2004;60(4):505-12.
16. Ferrante M, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Validation of endoscopic activity scores in patients with Crohn's disease based on a post hoc analysis of data from SONIC. Gastroenterology. 2013;145(5):978-86.
17. Ungaro RC, Yzet C, Bossuyt P, et al. Deep remission at 1 year prevents progression of early Crohn's disease. Gastroenterology. 2020;159(1):139-47.

18. Kakkar A, Wasan SK, Farraye FA. Targeting mucosal healing in Crohn's disease. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2011;7(6):374-80.
19. Cohen RD. The quality of life in patients with Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16(9):1603-9.
20. Irvine EJ. Development and subsequent refinement of the inflammatory bowel disease questionnaire: a quality-of-life instrument for adult patients with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999;28(4):S23-7.
21. Farrell D, McCarthy G, Savage E. Self-reported symptom burden in individuals with inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2016;10(3):315-22.
22. Borren NZ, van der Woude CJ, Ananthakrishnan AN. Fatigue in IBD: epidemiology, pathophysiology and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16(4):247-59.
23. van Langenberg DR, Della Gatta P, Warmington SA, et al. Objectively measured muscle fatigue in Crohn's disease: correlation with self-reported fatigue and associated factors for clinical application. J Crohns Colitis. 2014;8(2):137-46.
24. Hindryckx P, Laukens D, D'Amico F, et al. Unmet needs in IBD: the case of fatigue. Clin Rev Allergy Immunol. 2018;55(3):368-78.
25. Jeuring SFG, van den Heuvel TRA, Liu LYL, et al. Improvements in the long-term outcome of Crohn's disease over the past two decades and the relation to changes in medical management: results from the population-based IBDSL cohort. Am J Gastroenterol. 2017;112(2):325-36.
26. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2004;53 Suppl 5:V1-16.
27. Kristensen SL, Ahlehoff O, Lindhardsen J, et al. Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death-a Danish nationwide cohort study. PLoS One. 2013;8(2):e56944.
28. Panhwar MS, Mansoor E, Al-Kindi SG, et al. Risk of myocardial infarction in inflammatory bowel disease: a population-based national study. Inflamm Bowel Dis. 2019;25(6):1080-7.
29. Singh S, Singh H, Loftus EV, Jr., et al. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(3):382-93.

30. Taborelli M, Sozzi M, Del Zotto S, et al. Risk of intestinal and extra-intestinal cancers in patients with inflammatory bowel diseases: a population-based cohort study in northeastern Italy. PLoS One. 2020;15(6):e0235142.

31. Corominas M, Gastaminza G, Lobera T. Hypersensitivity reactions to biological drugs. J Investig Allergol Clin Immunol. 2014;24(4):212-25.

2.5.7 参考文献

参考文献は，各セクションの末尾に記載した。