2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 1
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 原薬 6
2.7.1.1.2 製剤及び製剤設計 6
2.7.1.1.3 分析法 7
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.1.2.1 M16-324 試験 12
2.7.1.2.2 M19-128 試験 14
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 21
2.7.1.4 付録 21
2.7.1.5 参考文献 35

表一覧

表 2.7.1-1. リサンキズマブ製剤の組成 7
表 2.7.1-2. リサンキズマブ濃度測定法の比較 8
表 2.7.1-3. リサンキズマブに関する ADA 測定法の比較 10
表 2.7.1-4. リサンキズマブの NAb 測定の比較 11
表 2.7.1-5. 健康被験者にリサンキズマブを単回 SC 投与したときの薬物動態パラメータの幾何平均値（平均値，%CV）（M16-324 試験） 13
表 2.7.1-6. 健康被験者にリサンキズマブを単回 SC 又は IV 投与したときの薬物動態パラメータの幾何平均値（平均値，%CV）（M19-128 試験） 17
表 2.7.1-7. M19-128 試験における相対バイオアベイラビリティ及び 90%信頼区間 18
表 2.7.1-8. ベースライン時及び投与後に出現した ADA の発現率（M19-128 試験） 20

図一覧

図 2.7.1-1. 健康被験者にリサンキズマブを単回 SC 投与したときの平均血漿中リサンキズマブ濃度推移（線形及び対数－線形スケール，M16-324 試験） 13
図 2.7.1-2. 健康被験者にリサンキズマブ 360 mg 又は 180 mg を単回 SC 投与したときの血清中リサンキズマブ濃度推移（用量で標準化した平均値 ± SD，M19-128 試験，Substudy 1） 15

図 2.7.1-3. 健康被験者にリサンキズマブ 1800 mg を単回 IV 投与したときの血清中リサンキズマブ濃度推移（平均値 ± SD，M19-128 試験，Substudy 2） 16

付録一覧

付録 A. クローン病開発におけるリサンキズマブの原薬，製剤，含量及び製品の一覧 22
付録 B. リサンキズマブ濃度測定法のバリデーション報告書の一覧 27
付録 C. ヒト血清中リサンキズマブ濃度測定法のバリデーション結果の要約（R&D/20/1454） 28
付録 D. ヒト血清中リサンキズマブ濃度測定法のクロスバリデーション結果の要約 30
付録 E. 抗薬物抗体（抗リサンキズマブ抗体）及び中和抗体測定法のバリデーション報告書の一覧 31
付録 F. クローン病に関する主要な第 III 相試験（M15-991，M16-006 及び M16-000 試験）における抗薬物抗体（抗リサンキズマブ抗体）測定法の概要 32
付録 G. クローン病に関する主要な第 III 相試験（M15-991，M16-006 及び M16-000 試験）における中和抗体測定法の概要 33
付録 H. クローン病に関する第 III 相試験（M16-006 試験）における血清バイオマーカー測定法の一覧 34

略語及び定義一覧

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
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
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	peak concentration	最高濃度
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CV	coefficient of variation	変動係数
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
[redacted]	[redacted]	[redacted]
IL	Interleukin	インターロイキン
IV	intravenous	静脈内
MCB	Master Cell Bank	マスターセルバンク
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
OBDS	on-body delivery system	オンボディデリバリーシステム
PFS	prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
QC	quality control	品質管理
SC	subcutaneous	皮下
$t_{1/2}$	half-life	半減期
T_{max}	time to maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
WCB	Working Cell Bank	ワーキングセルバンク

2.7.1.1 背景及び概観

リサンキズマブは，インターロイキン（以下「IL」）-23 p19 に対するヒト化免疫グロブリン G1 モノクローナル抗体である。リサンキズマブは，成人尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を適応症として，2019 年 3 月 26 日に本邦にて承認された。リサンキズマブは現在，中等症から重症の成人尋常性乾癬の治療薬として，米国，欧州諸国及びその他の国々で承認されているが，クローン病，潰瘍性大腸炎など多数の適応症の治療薬としても開発されている。

リサンキズマブの開発では，CMC1 及び CMC2 という 2 つの工程を用いて原薬を製造した。クローン病患者を対象とした第 II 相試験では，マスターセルバンク（以下「MCB」）を用いて CMC1 により製造したリサンキズマブ原薬を使用した（付録 A）。クローン病患者を対象とした第 I 相，第 II 相及び第 III 相臨床試験では，ワーキングセルバンク（以下「WCB」）を用いて CMC2 により製造したリサンキズマブ原薬を使用した（付録 A）。

原薬の製造工程と併せて，臨床試験用にリサンキズマブの 2 つの異なる製剤及び製品を開発した。

- CMC1：クローン病患者を対象とした第 II 相試験では，静脈内（以下「IV」）投与用にバイアル入り 10 mg/mL 溶液製剤及び皮下（以下「SC」）投与用にプレフィルドシリンジ［以下「PFS」］入り 90 mg/mL 溶液製剤を使用した。
- CMC2：クローン病患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験では，IV 投与用にバイアル入りの，SC 投与用には PFS 入りの 90 mg/mL 溶液製剤を使用した。

リサンキズマブは当初，乾癬の治療に対して，75 mg の溶液（0.83 mL）を 2 回に分けて 150 mg を，投与 0 週時，4 週時，以降は 12 週間ごとに投与する，注射針保護装置付きの PFS を用いた 90 mg/mL 製剤として承認された。その後，承認用量 150 mg を単回 SC 投与できるように，濃度 150 mg/mL の新製剤が開発された。米国及び欧州では，注射針保護装置付きの PFS 及びオートインジェクターを用いた 150 mg/mL 製剤が承認され，本邦でも 2021 年 9 月に承認されている。

中等症から重症の活動性クローン病患者に推奨されるリサンキズマブの用法・用量は，導入療法として 600 mg を 4 週間隔で 3 回（初回，4 週，8 週）点滴静注し，維持療法としてオンボディデリバリーシステム（以下「OBDS」）を用いて導入療法終了 4 週後から 360 mg を 8 週間隔で SC 投与する。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。クローン病患者の治療のため，導入療法では IV 投与用製品，維持療法では SC 投与用製品の 2 つが市販される予定である。市販予定製品はいずれも，以下に示すように，クローン病患者における主要な第 III 相試験で検討したものとは異なる（表 2.7.1-1）。

- 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 導入療法又はレスキュー投与は，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）を含有する 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 PFS（90 mg/1.0 mL）を用いてリサンキズマブを 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 OBDS である。

600 mg バイアル及び 360 mg OBDS の原薬及び製剤の製造工程開発の詳細，及びそれぞれ 300 mg バイアル及び 90 mg/mL PFS の製造工程との分析上の同等性 / 同質性の確認試験については，3.2.S.2.6-1 項及び 3.2.P.2.3-1 項に記載した。原薬及び製剤の概要をそれぞれ 2.7.1.1.1 項及び 2.7.1.1.2 項に示す。

リサンキズマブ，リサンキズマブに対する抗薬物抗体（以下「ADA」）及び中和抗体（以下「NAb」）の濃度測定法は，現行の規制要件に従ってバリデートされており，ルーチンの検体分析に対して許容可能な選択性，精度，感度，頑健性及びマトリックス中安定性を有していた。分析法の概要を 2.7.1.1.3 項に示す。

クローン病を適応症とした新製品の承認申請のために以下の 2 つの臨床試験を実施した。

- M16-324 試験（5.3.1.1-1 項）：健康被験者にリサンキズマブを SC 投与したときのバイオアベイラビリティに及ぼす投与速度及び投与液量の影響を評価する探索的相対的バイオアベイラビリティ試験であり，注射部位疼痛を含むリサンキズマブの安全性及び忍容性も評価した。本試験の結果は，SC 投与用の市販予定製剤の開発に使用した。
- M19-128 試験（5.3.1.2-1 項）：健康被験者を対象とした生物薬剤学に関するブリッジング試験であり，市販予定 IV 及び SC 投与用製品の相対的バイオアベイラビリティを，クローン病患者を対象とした主要な第 III 相試験で使用したものと比較して評価した。

2 つの生物薬剤学試験（M16-324 及び M19-128 試験）の概要を 2.7.1.2 項に示す。これらの試験のデータは SC 投与用の OBDS の開発を支持するものであり，IV 及び SC 投与のいずれにおいても，市販予定製品とクローン病患者を対象とした第 III 相試験で使用した製品との間の生物学的同等性又は類似性が示された。

2.7.1.1.1 原薬

第 II 相臨床試験に用いた初期の原薬製造工程を CMC1 とした。CMC1 工程では MCB を使用し，2000 L スケールで製造した。第 I 相，第 II 相及び第 III 相臨床試験に用いた第 2 世代原薬の製造工程を CMC2 とした。CMC2 工程では WCB を使用し，12000 L スケールでの実生産工程を最適化するために開発した。

150 mg/mL 原薬の開発では，90 mg/mL 製剤に使用した CMC2 原薬の製造工程を改良し，より高いタンパク質濃度（すなわち 150 mg/mL）を可能とした。更に，高濃度溶液中のリサンキズマブの安定性を十分に確保するため，製剤を変更した。クローン病患者に対する維持療法用の市販予定 OBDS 用製剤は，乾癬患者用の 150 mg/mL PFS の製造に用いたものと同じ CMC2 工程による 150 mg/mL 原薬を用いて製造される。

クローン病患者に対する導入療法に用いる市販予定の 600 mg バイアル用製剤は，150 mg/mL 原薬に用いた CMC2 工程により製造される。このプロセスには，[redacted]（以下「[redacted]」）工程及び [redacted] を用いた[redacted]（CMC2 150 mg/mL [redacted] 工程）が追加されている。希釈した点滴静注液中のタンパク質の安定性を確保するため，150 mg/mL 原薬製造時に CMC2 の [redacted] 工程を使用する。原薬の製造工程開発の詳細を 3.2.S.2.6-1 項に示す。

2.7.1.1.2 製剤及び製剤設計

クローン病患者を対象とした第 III 相試験では，リサンキズマブの IV 投与に 300 mg バイアル（90 mg/mL）を，SC 投与には 90 mg/mL PFS（90 mg/1.0 mL）を用いた。表 2.7.1-1 に示すように，クローン病患者に対する市販予定の IV 投与製剤（600 mg バイアル［60 mg/mL］）は，乾癬患者に対する SC 投与用 150 mg/mL 製剤と質的に（リサンキズマブ以外の成分の種類及び濃度が）同じである。しかし，市販予定の IV 投与製剤は乾癬患者に対する SC 投与用 PFS 製剤と有効成分の濃度には差があるため，投与経路の違いに加え，最初に市販された 90 mg/mL PFS 製剤及び 150 mg/mL 製剤とは量的にも異なる。

クローン病患者を対象とした維持療法における SC 投与用の市販予定製品は，乾癬患者を対象とした 150 mg/mL PFS 及びプレフィルドペンで使用するのと同一の製剤をプレフィルドカートリッジ（以下「PFC」）を用いて [redacted] 社が開発した OBDS を介して投与し，360 mg（2.4 mL）投与に必要な液量に対応する。OBDS は，単回使用のバッテリー駆動の装着型注入器と，1 回の維持用量を含有する個別のプレフィルド環状オレフィンポリマー系 PFC からなるドラッグデリバリーシステムである。本申請の臨床試験で使用した製剤及び原薬のロットを付録 A に示す。

表 2.7.1-1. リサンキズマブ製剤の組成

Component	Composition of Risankizumab 90 mg/mL Formulation Originally Approved for Psoriasis and Used in Phase 3 CD Studies	Composition of Risankizumab 150 mg/mL Formulation for SC Treatment of Psoriasis and To-Be-Marketed SC Maintenance Treatment of CD	Composition of Risankizumab 60 mg/mL Formulation for To-Be-Marketed IV Induction Treatment of CD
Risankizumab	90.0 mg/mL	150 mg/mL	60.0 mg/mL
Sorbitol	[redacted]		
Trehalose dihydrate			
Disodium succinate hexahydrate			
Succinic acid			
Sodium acetate trihydrate			
Acetic acid, glacial			
Sodium chloride (NaCl)			
Polysorbate 20			
Water for Injection (WFI)			

N/A = not applicable,
Cross reference: Module 3, Section 3.2.P.2.2-1

2.7.1.1.3 分析法

ヒト血清中リサンキズマブ濃度測定

リサンキズマブ濃度測定法の概要を表 2.7.1-2 に示し，バリデーション試験報告書一覧と対応する臨床試験を付録 B に示す。第 I 相試験の M16-533 及び M16-324 試験，並びにクローン病患者を対象とした第 II 相試験である M15-993 及び M15-989 試験で得られた検体は，乾癬の承認申請時にバリデートし提出した酵素結合免疫吸着法により血漿中リサンキズマブ濃度を測定した。生物薬剤学に関する第 I 相ブリッジング試験である M19-128 試験，並びにクローン病患者を対象とした主要な第 III 相試験である M15-991，M16-006 及び M16-000 試験では，150 mg/mL PFS 及びオートインジェクターの承認申請時にバリデートし提出したブリッジング電気化学発光（以下「ECL」）法を用いて，血清中リサンキズマブ濃度を測定した。また，中国で採取した試験検体の分析のため，[redacted] 社（[redacted]，中国）に血清 ECL 法による測定法を移管した。

バリデーション結果を付録 C に示す。この分析法の移管において，バリデーションのほか，社内でバリデートした血清中濃度測定法とのクロスバリデーションを実施し（R&D/19/1058），2つの方法のコンパラビィリティが示された。クロスバリデーションの結果を付録 D に示す。

表 2.7.1-2. リサンキズマブ濃度測定法の比較

Studies	Original Application Pivotal Psoriasis Studies and Phase 1 and Phase 2 CD Studies	Pivotal CD Studies and Biopharmaceutics Bridging Study M19-128
Test Site Location	[redacted], [redacted]	AbbVie Ludwigshafen, Germany [redacted], China
Test Principle	Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)	Bridging electrochemiluminescence (ECL) immunoassay
Capture and Detection Reagents	Polyclonal anti-risankizumab antibody and [redacted] anti-idiotypic risankizumab antibody	[redacted] anti-idiotypic risankizumab antibody and [redacted] anti-idiotypic antibody
Matrix	Plasma	Serum
MRD	1:10	1:10
Sensitivity (LLOQ)	5.00 ng/mL	4.34 ng/mL
Assay Range	5.00 to 100 ng/mL	4.34 to 1670 ng/mL

LLOQ = lower limit of quantitation; MRD = minimal required dilution

ヒト血清中抗薬物抗体の測定

ADA 測定法の概要を表 2.7.1-3 に示し，バリデーション試験報告書一覧と対応する臨床試験を付録 E に示す。生物薬剤学に関する第 I 相ブリッジング試験である M19-128 試験，並びにクローン病患者を対象とした主要な第 III 相試験である M15-991，M16-006 及び M16-000 試験では，150 mg/mL プレフィルドシリンジ及びオートインジェクターの承認申請時にバリデートし提出した抗体価に基づく酸解離ブリッジング ECL 免疫測定法を用いてヒト血清中 ADA を測定した。また，中国での検体分析を可能にするため，ADA 測定を [redacted] 社に移管した（R&D/20/1455）。バリデーション結果を付録 F に示す。添加品質管理（以下「QC」）試料を用いたクロスバリデーション試験により，社内でバリデートした血清 ECL 測定法と [redacted] 社でバリデートした測定法の完全なコンパラビィリティが示された（R&D/20/0487）。

上記の血清中 ADA 測定法は，第 I 相試験の M16-533 及び M16-324 試験，第 II 相試験の M15-993 及び M15-989 試験で用いた血漿中 ADA 測定法，並びに最初の乾癬の申請で用いた血漿中 ADA 測定法と同じブリッジング形式の ECL 測定法の原理に基づいており，主な違いは試料マトリックスとして血漿の代わりに血清を用いること，種々の重要な試薬が異なること及び抗体価の表示方法である（表 2.7.1-3）。試料の抗体価は，カットポイントまで内挿した希釈倍率の逆数として示される。抗体価は最小希釈倍率（1:10）を含むため，クローン病患者を対象とした主要な第 III 相試験の抗体価は，クローン病患者を対象とした第 II 相試験及び乾癬患者を対象とした第 III 相試験の ADA データセットと比較して 10 倍高い値になる。

表 2.7.1-3. リサンキズマブに関する ADA 測定法の比較

Studies	Original Application Pivotal Psoriasis Studies	Phase 1 and Phase 2 CD Studies	Pivotal CD Studies and Biopharmaceutics Bridging Study M19-128
Test Site Location	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted]	AbbVie, Ludwigshafen, Germany
Test Principle:	Titer-based ECL - Bridging Ligand Binding Assay		
Matrix	Plasma		Serum
Drug Tolerance	100 ng/mL monoclonal PC detected in presence of 100 µg/mL drug	100 ng/mL monoclonal PC detected in presence of 100 µg/mL drug	100 ng/mL monoclonal PC detected in presence of 102 µg/mL drug
Sensitivity	0.141 ng/mL	0.149 ng/mL	1.25 ng/mL (CD) 1.36 ng/mL (healthy)
Threshold for Positivity (screening)	5% false positive rate	5% false positive rate	5% false positive rate
Threshold for confirmatory assay	1% false positive rate	1% false positive rate	1% false positive rate
Titer determination factoring in MRD	No	No	Yes

MRD = minimal required dilution; PC = positive control

ヒト血清中のリサンキズマブ中和抗体の測定

中和抗体測定法の概要を表 2.7.1-4 に示し，バリデーション試験報告書一覧と対応する臨床試験を付録 E に，バリデーション結果を付録 G に示す。クローン病患者を対象とした主要な第 III 相試験である M15-991，M16-006 及び M16-000 試験では，ヒト血清試料中の NAb を測定するため，感度及び drug tolerance を改善するための試料の前処理工程を用いた競合的リガンド結合 NAb 測定法を開発し，クローン病患者検体に特異的なカットポイントを設定した。クローン病患者を対象とした第 II 相試験である M15-993 及び M15-989 試験並びに乾癬患者を対象とした第 III 相試験で使用していた細胞ベースのリサンキズマブ NAb 測定法を変更し，クローン病患者を対象とした第 III 相試験では乾癬患者を対象とした試験で用いた方法と比較して薬物濃度が高い場合でも NAb を検出できるようにした。主な違いは，リサンキズマブの作用機序である IL-23 結合に基づく細胞ベースの測定法の代わりに，競合的リガンド結合法を用いたことである。酸解離による試料前処理工程は，最初の乾癬申請で使用した NAb 法でも実施していた。本測定法

は最新の公表文献，欧州医薬品庁ガイドライン及び米国食品医薬品局ガイダンスに従ってバリデートした。統計学的評価は Shankar らの論文[1]に示されている原則に従った。クローン病患者を対象とした第 II 相試験及び乾癬患者を対象とした第 III 相試験の測定は [redacted] 社（[redacted]，米国）で，クローン病患者を対象とした主要な第 III 相試験の測定は AbbVie（Ludwigshafen，ドイツ）でそれぞれ実施及びバリデートされた。中国での検体分析を可能にするため，NAb 測定法を [redacted] 社に移管した（R&D/21/0328）。添加 QC 試料を用いたクロスバリデーション試験により，社内でバリデートした血清 NAb 分析法と [redacted] 社でバリデートした分析法の完全なコンパラビリティが示された（R&D/20/0689）。

表 2.7.1-4. リサンキズマブの NAb 測定の比較

Studies	Original Application Pivotal Psoriasis Studies	Phase 1 and Phase 2 CD Studies	Pivotal CD Studies
Test Site Location	[redacted] [redacted], [redacted]	[redacted] [redacted], [redacted]	AbbVie Ludwigshafen, Germany
Test Principle:	Cell-based using acid dissociation	Cell-based	Competitive Ligand Binding Assay using acid dissociation
Matrix	Plasma		Serum
Drug Tolerance	2500 ng/mL monoclonal PC detected in presence of 20000 µg/mL drug	250 ng/mL monoclonal PC detected in presence of 70 ng/mL drug	130 ng/mL polyclonal PC detected in presence of 418000 ng/mL drug
Sensitivity	2000 to 5000 ng/mL	125 ng/mL	63.16 ng/mL (healthy) 148.93 ng/mL (CD)
Threshold for positivity	5% false positive rate	5% false positive rate and passed specificity assay	1% false positive rate

血清バイオマーカーの IL-22，高感度 C 反応性タンパク及び便中カルプロテクチン

M15-991，M16-006 及び M16-000 試験では，定量的蛍光サンドイッチ免疫測定法（SMC™ Human High Sensitivity Immunoassay kits，EMD Millipore 社）を用いて血清中 IL-22 濃度を，Roche Diagnostic 社の CRPHs particle-enhanced immunoturbidimetric assay を用いて高感度 C 反応性タンパク（hs-CRP）濃度を測定し，Buhlmann 社の定量的サンドイッチ酵素免疫測定法（ELISA）を用いて便中カルプロテクチン（FCP）濃度を測定した（付録 H）。選択したバイオマーカーの定量にリサンキズマブによる干渉は認められなかった。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

新たな生物薬剤学試験として，リサンキズマブ SC 投与時の投与速度及び投与液量の影響を評価する相対的バイオアベイラビリティ試験（M16-324 試験）及び生物薬剤学に関するブリッジング試験（M19-128 試験）を実施した。これらの試験を以下の項に要約する。

2.7.1.2.1 M16-324 試験

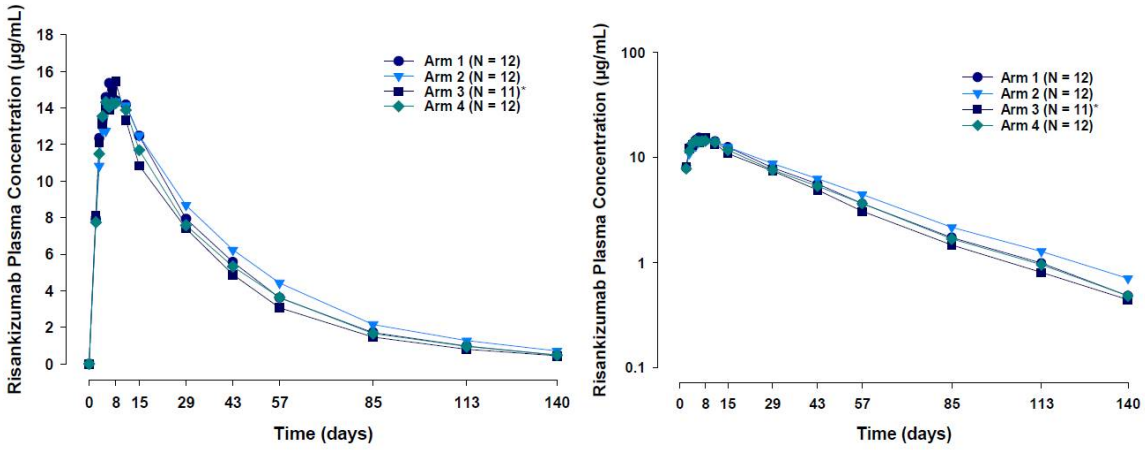
M16-324 試験は，健康被験者を対象とした第 I 相，単回投与，4-Arm，非盲検，ランダム化，並行群間比較試験であり，リサンキズマブの相対的バイオアベイラビリティとともにリサンキズマブを様々な速度及び液量で SC 投与したときの注射部位に関連する疼痛の程度を評価した。本試験の結果は，SC 投与用の市販予定製品開発にも使用した。試験は各 12 例からなる 4 つの投与群（Arm）で構成され，入院開始時の体重により層別化して登録した。Arm ごとに規定した以下の方法で，各被験者にリサンキズマブ液剤 90 mg/mL を投与した。

- 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）

リサンキズマブ濃度測定用の血液検体は Day 1（投与前），2，3，4，5，6，7，8，11，15，29，43，57，85，113 及び 140 に採取した。ADA 測定用検体は Day 1（投与前），15，29，57，85 及び 140 に採取した。

健康被験者にリサンキズマブを単回 SC 投与したときの投与群別の平均血漿中リサンキズマブ濃度推移を図 2.7.1-1 に示す。

図 2.7.1-1. 健康被験者にリサンキズマブを単回 SC 投与したときの平均血漿中リサンキズマブ濃度推移（線形及び対数－線形スケール，M16-324 試験）



*One subject prematurely discontinued from the study.
Cross reference: Study M16-324 Figure 1

健康被験者にリサンキズマブを単回 SC 投与したときの投与群別の薬物動態パラメータを表 2.7.1-5 に示す。

表 2.7.1-5. 健康被験者にリサンキズマブを単回 SC 投与したときの薬物動態パラメータの幾何平均値（平均値，%CV）（M16-324 試験）

	Risankizumab			
Pharmacokinetic Parameters (units)	Arm 1 Three 0.8 mL SC injections (216 mg, Reference) N = 12	Arm 2 2.4 mL syringe pump over 3 min. (216 mg, Test) N = 12	Arm 3 2.4 mL syringe pump over 6 min. (216 mg, Test) N = 11[a]	Arm 4 One 2 mL SC injection (180 mg, Test) N = 12
C_{max} (µg/mL)	15.6 (16.0, 22)	15.0 (15.6, 29)	15.8 (16.1, 21)	15.0 (15.7, 29)
T_{max}[b] (day)	6 (4 – 10)	7 (4 – 14)	6 (2 – 7)	6 (3 – 10)
AUC_t (µg•day/mL)	609 (616, 16)	656 (671, 20)	537 (555, 28)	583 (594, 20)
AUC_{inf} (µg•day/mL)	628 (636, 17)	689 (707, 22)	554 (577, 32)	605 (616, 19)
$t_{1/2}$[c] (day)	25.9 (5.59)	30.9 (7.03)	21.7 (8.59)	28.6 (7.72)

a. One subject prematurely discontinued from the study and was included in the descriptive statistics for pharmacokinetic parameters except for: C_{max} and T_{max}.
b. Median (minimum through maximum).
c. Harmonic mean (pseudo-standard deviation); evaluations of $t_{1/2}$ were based on statistical tests for apparent terminal phase elimination rate constant (β).

Cross reference: Study M16-324 CSR Table 5

健康被験者にリサンキズマブを単回 SC 投与したときの薬物動態プロファイルは，4 つの Arm 間でおおむね同様であった。3 分間又は 6 分間 SC 投与後の曝露量は，0.8 mL を 3 回 SC ボーラス投与した対照 Arm と同程度であった。全ての Arm を通じて，ベースライン及び投与後に出現した ADA 発現率はそれぞれ 8.3%–25%及び 0%–50%であり，薬物動態又は安全性に明らかな影響は認められなかった。いずれのレジメンにおいても被験者の忍容性は良好であり，新たな安全性の問題は特定されなかった。SC ボーラス投与後（Arm 1）と比較して，SC 注入後（Arm 2 及び 3）では，針を挿入した瞬間の注射部位疼痛が統計学的に有意に少なかった。

2.7.1.2.2 M19-128 試験

M19-128 試験は，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 PFS（4 × 1 mL の SC 投与）に対する市販予定の 360 mg 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，更に，180 mg OBDS（1.2 mL）を単回 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，最大臨床推奨用量の可能性を加味してリサンキズマブを 1800 mg IV 投与し，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 600 mg 液剤バイアル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 例の被験者を Substudy 1 では 4:4:1 に，Sub-study 2 では 1:1 にランダムに割付け，393 例に以下のようにリサンキズマブを単回投与した。

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：

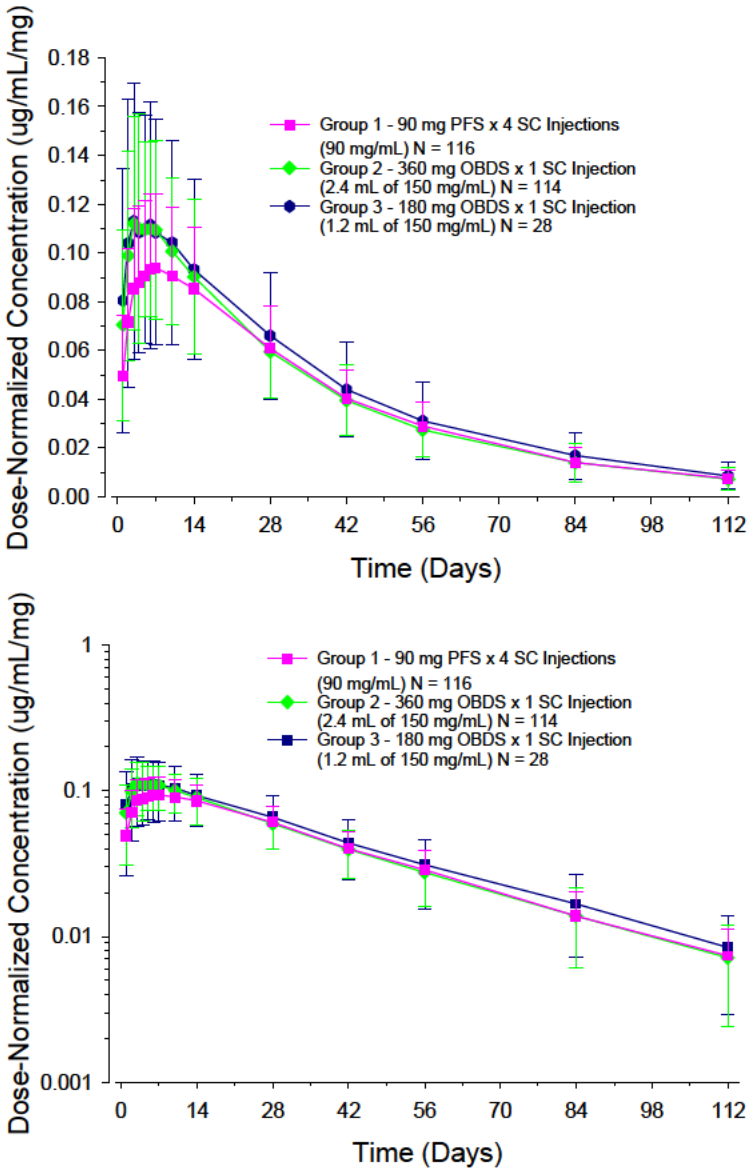
- グループ 4：1800 mg IV（6 × 300 mg 液剤バイアル［90 mg/mL］，対照）（N = 53）
- グループ 5：1800 mg IV（3 × 600 mg 液剤バイアル［60 mg/mL］，試験）（N = 54）

リサンキズマブの薬物動態及び免疫原性評価用の血液検体を，投与前及び投与後 113 日まで又は被験者の中止時に採取した。更に，SC 投与後の有害事象及び注射部位関連疼痛を含む安全性 / 忍容性について試験期間を通して評価した。

薬物動態の結果の要約

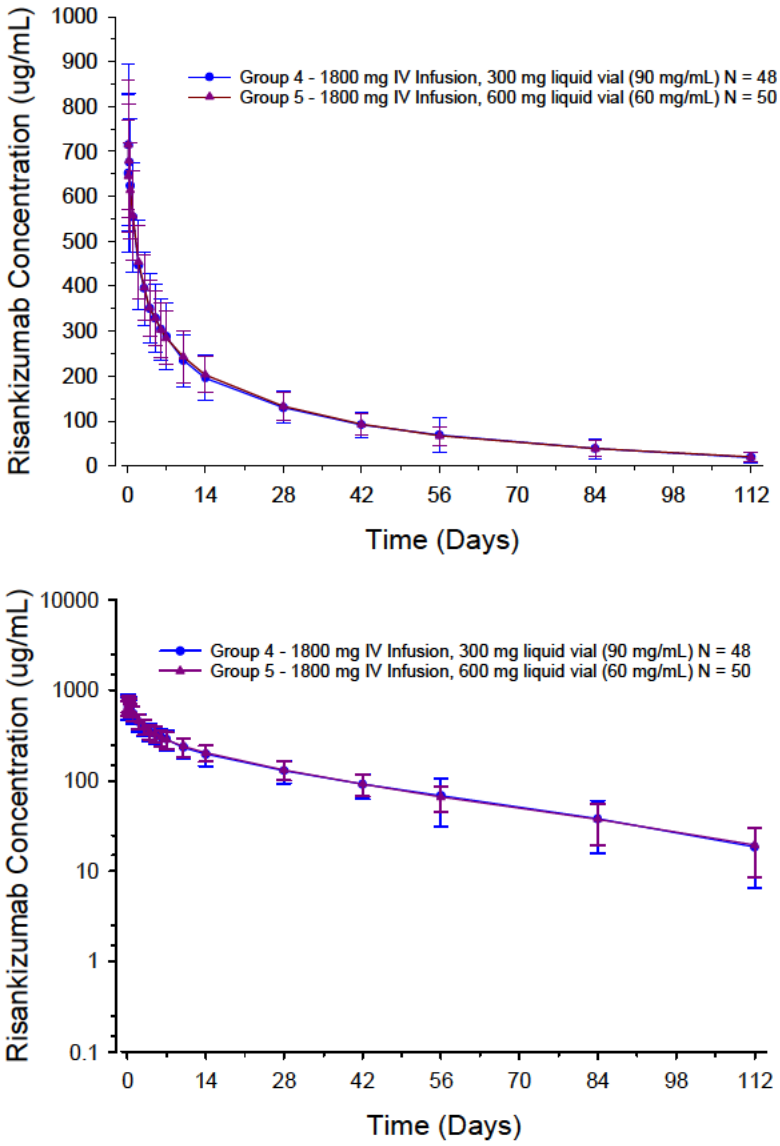
被験者 356 例から得られたデータを薬物動態解析に用いた。Substudy 1 及び 2 のリサンキズマブの平均血清中濃度推移をそれぞれ図 2.7.1-2 及び図 2.7.1-3 に示す。

図 2.7.1-2. **健康被験者にリサンキズマブ 360 mg 又は 180 mg を単回 SC 投与したときの血清中リサンキズマブ濃度推移（用量で標準化した平均値 ± SD，M19-128 試験，Substudy 1）**



Cross reference: Study M19-128 CSR Figure 2

図 2.7.1-3. 健康被験者にリサンキズマブ 1800 mg を単回 IV 投与したときの血清中リサンキズマブ濃度推移（平均値 ± SD，M19-128 試験，Substudy 2）



Cross reference: Study M19-128 CSR Figure 3

健康被験者にリサンキズマブを単回 SC 又は IV 投与したときの薬物動態パラメータを表 2.7.1-6 に示す。

表 2.7.1-6. 健康被験者にリサンキズマブを単回 SC 又は IV 投与したときの薬物動態パラメータの幾何平均値（平均値，%CV）（M19-128 試験）

	Risankizumab SC Administration (Substudy 1)				
				Japanese	
Pharmacokinetic Parameters (units)	Group 1 90 mg PFS × 4 N = 116	Group 2 360 mg OBDS N = 114	Group 3 180 mg OBDS N = 28	Group 1 90 mg PFS × 4 N = 7	Group 2 360 mg OBDS N = 8
C_{max} (µg/mL)	34.3 (36.1, 32)	42.1 (44.6, 39)	20.2 (22.1, 45)	42.3 (44.4, 30)	40.8 (42.1, 25)
T_{max}[a] (day)	7.0 (2.0 – 30.0)	5.0 (2.0 – 14.0)	5.0 (2.0 – 28.0)	10.0 (3.0 – 14.0)	5.5 (3.0 – 14.0)
AUC_t (µg•day/mL)	1440 (1510, 30)	1500 (1590, 36)	755 (830, 47)	1700 (1800, 36)	1710 (1760, 23)
AUC_{inf} (µg•day/mL)	1570 (1650, 30)	1640 (1730, 37)	902 (983, 50)	1820 (1930, 37)	1870 (1920, 25)
$t_{1/2}$[b] (day)	27.0 (5.54)	26.2 (5.86)	27.8 (6.26)	26.6 (6.44)	29.5 (6.93)

	Risankizumab IV Administration (Substudy 2)	
Pharmacokinetic Parameters (units)	Group 4 6 × 300 mg liquid vials N = 48	Group 5 3 × 600 mg liquid vials N = 50
C_{max} (µg/mL)	723 (742, 25)	716 (730, 20)
T_{max}[a] (day)	0.2 (0.1 – 0.5)	0.2 (0.1 – 1.0)
AUC_t (µg•day/mL)	10700 (11100, 30)	11400 (11700, 23)
AUC_{inf} (µg•day/mL)	12000 (12500, 29)	12300 (12700, 25)
$t_{1/2}$[b] (day)	27.1 (6.15)	28.3 (6.71)

a. Median (minimum through maximum).

b. Harmonic mean (pseudo-standard deviation); evaluations of $t_{1/2}$ were based on statistical tests for apparent terminal phase elimination rate constant (β).

Cross reference: Study M19-128 CSR Table 8, Table 10

リサンキズマブ 360 mg を単回 SC 投与したとき，グループ 1（90 mg PFS × 4 回 SC 投与）と比較してグループ 2（OBDS 360 mg × 1 回 SC 投与）のリサンキズマブの濃度は吸収相で高かったが，消失相では薬物動態プロファイルに重なりが認められた（図 2.7.1-2）。したがって，360 mg OBDS 投与グループの最高濃度（以下「C_{max}」）が高かったことを除き，90 mg PFS 投与グループ（4 × 90 mg/mL）と 360 mg OBDS 投与グループの薬物動態パラメータは，おおむね同程度であった（表 2.7.1-6）。用量で標準化したリサンキズマブ濃度－時間プロファイルは，グループ 2（360 mg OBDS × 1 回 SC 投与）及びグループ 3（180 mg OBDS×1 回 SC 投与）で重な

りが認められ，薬物動態パラメータは同程度であったことから，OBDS を用いて投与したとき 360 mg と 180 mg との SC 投与間で線形性が示された（図 2.7.1-2 及び表 2.7.1-6）。

図 2.7.1-3 及び表 2.7.1-6 に示すように，1800 mg を単回 IV 投与したときのリサンキズマブの濃度－時間プロファイルは，グループ 4 と 5 との間で重なりが認められ，パラメータも同程度であったことから，製剤の違いにかかわらず薬物動態は類似していることが示された。

C_{max}，時間 0 から最終測定可能時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC_t）及び時間 0 から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）の自然対数値に基づき計算した 90 mg PFS に対する 360 mg OBDS の相対的バイオアベイラビリティ及び 300 mg 液剤バイアルに対する 600 mg 液剤バイアルの相対的バイオアベイラビリティを表 2.7.1-7 に示す。

用量で標準化した C_{max}，AUC_t 及び AUC_{inf} の自然対数値に基づく 360 mg OBDS に対する 180 mg OBDS の相対的バイオアベイラビリティも表 2.7.1-7 に示す。

表 2.7.1-7. M19-128 試験における相対バイオアベイラビリティ及び 90%信頼区間

Group (Risankizumab Dose) Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value Test	Central Value Reference	Relative Bioavailability Point Estimate	Relative Bioavailability 90% Confidence Interval
		Substudy 1			
Group 2 (360 mg OBDS) vs. Group 1 (90 mg PFS × 4 SC injections)	C_{max}	43.1	34.1	1.263	1.184, 1.347
	AUC_t	1555	1461	1.065	1.000, 1.134
	AUC_{inf}	1700	1588	1.070	1.010, 1.134
Group 3 (180 mg OBDS) vs. Group 2 (360 mg OBDS)	C_{max}/Dose	0.110	0.114	0.967	0.861, 1.087
	AUC_t/Dose	4.257	4.225	1.008	0.894, 1.137
	AUC_{inf}/Dose	5.057	4.596	1.100	0.994, 1.218
		Substudy 2			
Group 5 (3 × 600 mg liquid vials) vs. Group 4 (6 × 300 mg liquid vials)	C_{max}	735	736	0.998	0.952, 1.046
	AUC_t	11500	10700	1.079	1.001, 1.164
	AUC_{inf}	12400	11900	1.044	0.976, 1.117

Units for C_{max}, AUC, C_{max}/Dose, and AUC/Dose are µg/mL, µg•day/mL, µg/mL/mg, and µg•day/mL/mg, respectively.
Cross reference: Study M19-128 CSR Table 9, Table 11

Substudy 1 の結果から，リサンキズマブ 90 mg/mL PFS の SC 投与と比較して，360 mg OBDS の SC 投与は，AUC 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，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。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 1200 mg まで 4 週間ごとに反復 IV 投与したときの忍容性は良好であった。これらの用量における C_{max} は 360 mg を 8 週間ごとに 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，AUC は生物学的同等性の基準を満たしている（2.7.2.3.4 項及び曝露－反応解析報告書［R&D/20/1614］）。したがって，C_{max} については生物学的同等性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 投与用製品と第 III 相 PFS SC 投与用製品の薬物動態の類似性は示されていると考えられる。

リサンキズマブ 180 mg OBDS と 360 mg OBDS の SC 投与を比較した結果から，両用量間で薬物動態の線形性が示された。

Substudy 2 の結果から，検討した薬物動態パラメータに基づくリサンキズマブ 300 mg バイアルと比較したときの 600 mg バイアルの相対的バイオアベイラビリティの点推定値は 1.00 に近く，C_{max} 及び AUC を含むすべての曝露量指標の 90% CI は生物学的に同等とする範囲内（0.80–1.25）にあり，両製品の生物学的同等性が示された。

免疫原性の結果の要約

ADA 免疫原性所見の要約を表 2.7.1-8 に示す。

表 2.7.1-8. ベースライン時及び投与後に出現した ADA の発現率（M19-128 試験）

Group (Risankizumab Dose)	Baseline ADA % (n/N)	Treatment-Emergent ADA %[a] (n/N)
	Risankizumab SC Administration (Substudy 1)	
Group 1 (90 mg PFS × 4 SC injections)	5/120 (4.2%)	7/117 (6.0%)
Group 2 (360 mg OBDS)	8/118 (6.8%)	16/123 (13%)
Group 3 (180 mg OBDS)	2/29 (6.9%)	1/27 (3.7%)
	Risankizumab IV Administration (Substudy 2)	
Group 4 (3 × 600 mg liquid vials)	1/49 (2.0%)	2/48 (4.2%)
Group 5 (6 × 300 mg liquid vials)	1/50 (2.0%)	1/50 (2.0%)

a. Treatment emergent ADA was defined when a subject was (1) ADA negative or missing assessment at baseline (prior to the first risankizumab dose) and became ADA positive at one or more time points post baseline; or (2) ADA positive at baseline and showed a 4-fold or greater increase in titer values relative to baseline.

Cross reference: Study M19-128 CSR Table 12

ベースライン時及び投与に起因する ADA（以下「TE-ADA」）の発現率は，すべての投与群でそれぞれ 2.0%–6.9%及び 2.0%–13%であった。TE-ADA の発現率は，360 mg OBDS を投与したグループ 2（13%）の方が 90 mg/mL PFS を投与したグループ 1（6.0%）よりも高かったことを除き，両サブスタディのすべての投与グループでおおむね低かった。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。

安全性 / 忍容性の結果の要約

本試験における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（2.7.4 項）。

Substudy 1 で被験者が報告した注射部位疼痛は，3 つの SC 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。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

M19-128 試験の結果から，市販予定の SC 及び IV 投与用製品は，第 III 相試験用製品と生物学的に同等又は同程度であり，忍容性は良好であることが示された。

2.7.1.4 付録

付録 A. クローン病開発におけるリサンキズマブの原薬，製剤，含量及び製品の一覧

Clinical Phase	Clinical Study	Strength (mg/mL)	Presentation	Drug Product Batch Number	Drug Substance Process	Drug Substance Parent Batch Number
Phase 1	M16-533	90	Vial[b]	[redacted]	CMC2	[redacted]
	M16-324	90	PFS	[redacted]	CMC2	[redacted]
	M19-128	90	PFS	[redacted]	CMC2	[redacted]
		150[a]	OBDS[a]	[redacted]	CMC2	[redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted]
		60[a]	Vial[a,b]	[redacted]	CMC2[c]	[redacted]
		90	Vial[b]	[redacted]	CMC2	[redacted]
Phase 2	M15-993	10	Vial[b]	[redacted]	CMC1	[redacted]
				[redacted]	CMC1	[redacted]
				[redacted]	CMC1	[redacted]
		90	PFS	[redacted]	CMC1	[redacted]
				[redacted]	CMC1	[redacted]
				[redacted]	CMC1	[redacted]

付録 A. クローン病開発におけるリサンキズマブの原薬，製剤，含量及び製品の一覧（続き）

Clinical Phase	Clinical Study	Strength (mg/mL)	Presentation	Drug Product Batch Number	Drug Substance Process	Drug Substance Parent Batch Number
Phase 2	M15-989	90	PFS	[redacted]	CMC1	[redacted]
(Continued)				[redacted]	CMC1	[redacted]
				[redacted]	CMC1	[redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted]
		10	Vial[b]	[redacted]	CMC1	[redacted]
Phase 3	M15-991	90	PFS	[redacted]	CMC2	[redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted], [redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted]
		90	Vial[b]	[redacted]	CMC2	[redacted], [redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted], [redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted], [redacted], [redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted], [redacted]

付録 A. クローン病開発におけるリサンキズマブの原薬，製剤，含量及び製品の一覧（続き）

Clinical Phase	Clinical Study	Strength (mg/mL)	Presentation	Drug Product Batch Number	Drug Substance Process	Drug Substance Parent Batch Number
Phase 3 (Continued)	M16-006	90	PFS	[redacted]	CMC2	[redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted], [redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted], [redacted], [redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted]
		90	Vial[b]	[redacted]	CMC2	[redacted], [redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted], [redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted], [redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted], [redacted]

付録 A　クローン病開発におけるリサンキズマブの原薬，製剤，含量及び製品の一覧（続き）

Clinical Phase	Clinical Study	Strength (mg/mL)	Presentation	Drug Product Batch Number	Drug Substance Process	Drug Substance Parent Batch Number
Phase 3 (Continued)	M16-000	90	PFS	[redacted]	CMC2	[redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted], [redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted], [redacted], [redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted], [redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted], [redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted], [redacted]

付録 A. クローン病開発におけるリサンキズマブの原薬，製剤，含量及び製品の一覧（続き）

Clinical Phase	Clinical Study	Strength (mg/mL)	Presentation	Drug Product Batch Number	Drug Substance Process	Drug Substance Parent Batch Number
Phase 3 (Continued)	M16-000 (Continued)	90	Vial[b]	[redacted]	CMC2	[redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted]
				[redacted]	CMC2	[redacted]

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

b. Used for IV doses

c. CMC2 150 mg/mL [redacted] process

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

付録 B. リサンキズマブ濃度測定法のバリデーション報告書の一覧

Assay	Validation Report	Report Site	Studies
Risankizumab	c-da-rd161479-icd463-[redacted]viy2-val-elisa-plasma-free c-da-rd161488-icd463-[redacted]viy3-update-elisa-plasma-free c-da-rd161489-icd463-[redacted]viy4-update-elisa-plasma-free c-da-rd161496-icd463-[redacted]viy9-update-elisa-plasma-free c-da-rd161497-icd463-[redacted]viy13-update-elisa-plasma-free c-da-rd161500-icd463-[redacted]viy14-update-elisa-plasma-free c-da-rd171035-icd463-[redacted]viy16-update-elisa-plasma-free	[redacted]	M16-533 M16-324 M15-993 M15-989
	c-ba-ana17020-rd170345-ecl-val-ser c-ba-ana17021-rd170346-val-ecl-ser-interim c-ba-ana17081-rd171135-ecl-val-ser c-ba-ana21006-rd210124-val-ecl-ser	AbbVie	M19-128 M15-991 M16-006 M16-000
	c-da-rd201454-4028191917 98bmv-val-ecl-ser	[redacted]	M15-991 M16-006 M16-000

付録 C. ヒト血清中リサンキズマブ濃度測定法のバリデーション結果の要約（R&D/20/1454）

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	Validation of a method for the quantification of ABBV-066 in human serum via electrochemiluminescence (ECL) immunoassay, c-da-rd201454-402819191798bmv-val-ecl-ser
Method description	Serum bridging electrochemiluminescence (ECL) immunoassay, capture via biotinylated anti-idiotypic risankizumab antibody, detection via Sulfo-Tag™ labelled anti-idiotypic risankizumab antibody
Materials used for standard calibration curve and concentration	Risankizumab Lot: [redacted] Concentration: 89.50 mg/mL
Validated assay range	4.34 to 1670 ng/mL
Material used for QCs and concentration	Risankizumab Lot: [redacted] Concentration: 89.50 mg/mL
Minimum required dilutions (MRDs)	1:10
Source and lot of reagents	Bio anti-id mAb ABBV-066 (PR-1734497) Source: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Sulfo anti-id mAb ABBV-066 (PR-1733646) Source: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Regression model and weighting	5PL Marquardt with $1/Y^2$ weighting

Validation parameters	Method Validation Summary		Source Data
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	# std calibrators from LLOQ to ULOQ	10	Table 6-2 in R&D/20/1454
	% bias from LLOQ to ULOQ	-4.2 to 3.2%	Table 6-2 in R&D/20/1454
	% CV from LLOQ to ULOQ	≤ 2.5%	Table 6-2 in R&D/20/1454
Performance of QCs during accuracy and precision runs	% bias in 5 QCs	-3.2 to 0.8%	Table 6-5 in R&D/20/1454
	Inter-batch %CV	≤ 8.5%	Table 6-5 in R&D/20/1454
	Total error	≤ 9.6%	Table 6-5 in R&D/20/1454
Selectivity & matrix effect	10 out of 10 healthy serum samples at LLOQ: %bias -18.7 to -4.4% 10 out of 10 healthy serum samples at high QC: %bias -4.8 to 0.8%		Table 6-7-1 in R&D/20/1454
	10 out of 10 Crohn's disease serum samples at LLOQ: %bias -0.2 to 10.8% 10 out of 10 Crohn's disease serum samples at high QC: %bias -7.2 to 13.6%		Table 6-7-2 in R&D/20/1454

付録 C. ヒト血清中リサンキズマブ濃度測定法のバリデーション結果の要約（R&D/20/1454）（続き）

Interference & Specificity	No additional interference experiments performed, refer to R&D/17/0345	N/A
Hemolysis effect	One 10% hemolytic serum sample %bias: –6.4 to 3.2	Table 6-7-3 in R&D/20/1454
Lipemic effect	One lipemic serum sample %bias: –10.4 to 1.2	Table 6-7-3 in R&D/20/1454
Dilution linearity & hook effect	Dilution Linearity: Highest concentration tested: 1.0 mg/mL Number of dilution factors tested: 6 Highest dilution tested: 1:1000000 %bias: –7.8% to 9.6%	Table 6-8 in R&D/20/1454
	Hook effect: A hook effect was not observed for the concentrations tested (up to 1 mg/mL in 100% human serum)	Table 6-8 in R&D/20/1454
Bench-top/process stability	ABBV-066 is stable when stored at room temperature for 2 weeks ABBV-066 is stable when stored at 4°C for 1 month	Table 6-9-1 in R&D/20/1454
Freeze-Thaw stability	6 Freeze-thaw cycles at -20°C and -70°C	Table 6-9-1 in R&D/20/1454
Long-term storage	ABBV-066 is stable when stored at -20°C for 12 months and at -70°C for 24 months.	Table 6-9-1 in R&D/20/1454
Carry over	N/A	N/A

付録 D. ヒト血清中リサンキズマブ濃度測定法のクロスバリデーション結果の要約

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Determination of Risankizumab in Human Serum via Electrochemiluminescence (ECL) Immunoassay - Cross Validation of Analytical Methods ANA17-020 (AbbVie) and 19BASM056V2 ([redacted]) c-ba-ana19034-rd191058-val-ecl-ser		
Changes in method	N/A		
New validation assay range if any	N/A		
Validation parameters	Cross Validation Performance		Source Data
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	% bias in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	N/A	N/A
	% CV from LLOQ to ULOQ	N/A	N/A
Performance of QCs during accuracy and precision runs	% bias in 5 QCs	N/A	N/A
	Inter-batch % CV	N/A	N/A
	Total error	N/A	N/A
Cross-validation	Four different quality control samples (HQC, MQC, LQC as well as one high concentrated Sample [DQC]) were analyzed using two Analytical methods (ANA17-020 [AbbVie] and 19BASM056V2 [[redacted]]). All QC samples met the acceptance criteria of % difference ± 20.		Table 4 in R&D/19/1058
List other parameters	N/A		

付録 E. 抗薬物抗体（抗リサンキズマブ抗体）及び中和抗体測定法のバリデーション報告書の一覧

Assay	Validation Report	Report Site	Studies
ADA (anti-risankizumab antibody)	c-da-rd161480-icdim123-[redacted]wiy2-val-ada-plasma c-da-rd161491-icdim123-[redacted]wiy3-update-ada-plasma c-da-rd161490-icdim123-[redacted]wiy4-update-ada-plasma c-da-rd161492-icdim123-[redacted]wiy5-update-ada-plasma c-da-rd171021-icdim123-[redacted]wiy16-update-ada-plasma c-da-rd161499-icdim123-[redacted]wiy18-update-ada-plasma c-da-rd180177-icdim123-update-ada-plasma	[redacted]	M16-533 M16-324 M15-993 M15-989
	c-ba-ana17043-rd170676-val-ada-ecl-ser c-ba-ana21007-rd210125-val-ecl-ser	AbbVie	M19-128 M15-991 M16-006 M16-000
	c-da-rd201455-402819191901bmv-val-ada-ser	[redacted]	M15-991 M16-006 M16-000
NAb	c-da-rd161486-[redacted]vsdcba49-val-nab-plasma c-da-rd161487-[redacted]vsdcba49-update-nab-plasma c-da-rd170931-[redacted]vsdcba49-update-nab-plasma	[redacted]	M15-993 M15-989
	c-ba-ana17069-rd171056-val-nab-hum-ser c-ba-ana19033-rd190897-val-nab-hum-ser c-ba-ana20032-rd200779-val-nab-hum-ser c-ba-ana20026-rd200765-val-nab-hum-ser c-ba-ana21019-rd210442-val-nab-hum-ser	AbbVie	M15-991 M16-006 M16-000
	c-da-rd210328-402819191903bmv-val-nab-lba-ser	[redacted]	M16-006

付録 F.　クローン病に関する主要な第 III 相試験（M15-991，M16-006 及び M16-000 試験）における抗薬物抗体（抗リサンキズマブ抗体）測定法の概要

Report Number	Method Matrix	MRD	Sensitivity	Drug Tolerance	Intra-Run Precision % CV	Inter-Run Precision % CV	Selectivity	Long-Term Stability
c-ba-ana17043-rd170676-val-ada-ecl-ser	ECL Serum	1:10	1.25 ng/mL	100 ng/mL polyclonal ADA control could be detected in the presence of 23.6 µg/mL drug, 100 ng/mL monoclonal ADA control could be detected in the presence of 102.3 µg/mL drug.	1.9 to 3.9	2.8 to 6.3	10/10 unspiked individual patient sera (CD) below CP; 10/10 individual patient sera (CD) spiked with LQC of 2.4 ng/mL above CP	N/A
c-da-rd201455-4028191919901bmv-val-ada-ser	ECL Serum	1:10	2.33 ng/mL (CD)	6 ng/mL LQC detected in the presence of 55 µg/mL drug; 100 ng/mL ADA detected in the presence of 78.8 µg/mL drug	2.3 to 3.7 (CD)	2.1 to 4.9 (CD)	8/10 individual patient sera (CD) met the acceptance criteria of eight out of ten samples unspiked/LQC-spiked below/above CP	N/A

CP = cut- point

付録 G. クローン病に関する主要な第 III 相試験（M15-991，M16-006 及び M16-000 試験）における中和抗体測定法の概要

Report Number	Method Matrix	MRD	Sensitivity	Drug Tolerance	Intra-Run Precision % CV	Inter-Run Precision % CV	Selectivity	Long-Term Stability
c-ba-ana17069-rd171056-val-nab-hum-ser	Competitive ligand binding ECL serum includes sample pre-treatment	1:2	148.93 ng/mL (CD)	130 ng/mL LQC detected in presence of 418 µg/mL drug; 1250 ng/mL HQC detected in presence of at least 400 µg/mL drug	3.9 to 5.9	7.9 to 20.9	10/10 unspiked individual patient sera (CD) below CP; 10/10 patient sera (CD) spiked with LQC 130 ng/mL above CP	N/A
c-da-rd210328-4028191919903bmv-val-nab-lba-ser	Competitive ligand binding ECL serum includes sample pre-treatment	1:2	79.69 ng/mL#	130 ng/mL LQC detected in presence of 85.76 µg/mL drug; 1250 ng/mL HQC detected in presence of at least 400 µg/mL drug	2.4 to 14.1#	18.6 to 36.6*#	10/10 unspiked individual patient sera (CD) below CP; 10/10 patient sera (CD) spiked with LQC 130 ng/mL above CP	N/A

*Outside of assay acceptance of % CV < 25% reported as deviation with no impact since LQC/HQC ratio not considered relevant for NAb assay outcome.

CP = cut- point

Evaluated in serum of healthy subjects

付録 H. クローン病に関する第 III 相試験（M16-006 試験）における血清バイオマーカー測定法の一覧

Analyte	Validation Report	Report Site	Biomarker Report
IL-22	c-da-pcdsvp17017-rd201475-val-erenna-smcxpro-ser	AbbVie	R&D/21/0761
hs-CRP, FCP	c-da-rd211069-covance-crp-cobas-serum c-da-rd211070-covance-calprotectin-elisa-serum	Covance	R&D/21/0911

IL-22 = Interleukin-22; hs-CRP = high-sensitivity C-reactive protein; FCP = fecal calprotectin

2.7.1.5 参考文献

1. Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, et al. Recommendations for the Validation of Immunoassays used for Detection of Host Antibodies against Biotechnology Products. J Pharm Biomed Anal. 2008;48:1267-1281.

2.7.2 臨床薬理試験

目次

2.7.2 臨床薬理試験 1
2.7.2.1 背景及び概観 6
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.2.2.1 健康被験者における第 I 相試験 11
2.7.2.2.1.1 M16-533 試験 11
2.7.2.2.2 クローン病患者における第 II 相試験 13
2.7.2.2.2.1 M15-993 試験 13
2.7.2.2.2.2 M15-989 試験 16
2.7.2.2.3 クローン病患者における第 III 相試験 17
2.7.2.2.3.1 導入療法試験：M15-991 及び M16-006 試験 17
2.7.2.2.3.2 維持療法試験：M16-000 試験 19
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 21
2.7.2.3.1 リサンキズマブの薬物動態の特性 21
2.7.2.3.2 リサンキズマブの母集団薬物動態 24
2.7.2.3.3 リサンキズマブの薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響 26
2.7.2.3.4 有効性及び安全性に関する曝露－反応解析 30
2.7.2.3.5 薬力学及び疾病に関するバイオマーカー 43
2.7.2.4 特別な試験 44
2.7.2.4.1 免疫原性 44
2.7.2.5 付録 51
2.7.2.6 参考文献 51

表一覧

表 2.7.2-1. リサンキズマブの第 I 相試験 8
表 2.7.2-2. 臨床薬理評価を行ったクローン病に関する第 II 相及び第 III 相試験 9
表 2.7.2-3. 日本人及び白人の健康被験者にリサンキズマブ 1800 mg を単回 IV 投与したときのリサンキズマブの薬物動態パラメータの幾何平均値（平均値，%CV）（M16-533 試験） 12
表 2.7.2-4. 日本人及び白人の健康被験者におけるリサンキズマブの C_{max} 及び AUC の比（M 16-533 試験） 12
表 2.7.2-5. クローン病患者におけるリサンキズマブの血漿中トラフ濃度（µg/mL）（M15-993 試験） 15

表 2.7.2-6. 第 III 相 M15-991 及び M16-006 試験の活動性クローン病患者におけるリサンキズマブの血清中トラフ濃度（μg/mL）（導入療法）.....22
表 2.7.2-7. 第 III 相 M16-000 試験 Sub-Study 1 の活動性クローン病患者におけるリサンキズマブの血清中濃度（μg/mL）（維持療法）.....22
表 2.7.2-8. 第 III 相 M16-006 試験での日本人及び非日本人の活動性クローン病患者におけるリサンキズマブの血清中トラフ濃度（μg/mL）（導入療法）.....23
表 2.7.2-9. 第 III 相 M16-000 試験 Sub-study 1 での日本人及び非日本人の活動性クローン病患者におけるリサンキズマブの血清中濃度（μg/mL）（維持療法）.....24
表 2.7.2-10. 日本人及び白人の健康被験者にリサンキズマブ 1800 mg を単回 IV 投与又は 360 mg を単回 SC 投与したときのリサンキズマブの薬物動態パラメータの幾何平均値（平均値，%CV）.....29
表 2.7.2-11. 第 III 相導入療法試験における投与 12 週時の TE-ADA 及び NAb の有無により層別したリサンキズマブの有効性.....48
表 2.7.2-12. 第 III 相維持療法試験における投与 52 週時の TE-ADA 及び NAb の有無により層別したリサンキズマブの有効性.....48
表 2.7.2-13. 全安全性併合解析集団における 248 週までの TE-ADA の有無により層別した過敏症反応及び注射部位反応の比較.....50

図一覧

図 2.7.2-1. M15-993 試験の概要.....13
図 2.7.2-2. M15-993 試験から長期継続投与試験（M15-989 試験）への被験者の移行ガイドライン.....16
図 2.7.2-3. 導入療法試験である M15-991 及び M16-006 試験の概要.....18
図 2.7.2-4. M16-000 試験の概要.....20
図 2.7.2-5. 母集団薬物動態解析で特定された共変量がリサンキズマブの曝露量に及ぼす影響を示すフォレストプロット.....26
図 2.7.2-6. 青少年及び成人を対象とした導入及び維持療法で推奨される投与レジメンにおけるリサンキズマブの曝露量のモデル予測値.....27
図 2.7.2-7. 青少年及び成人を対象とした導入及び維持療法で推奨される投与レジメンにおけるリサンキズマブの曝露量のシミュレーション値.....28
図 2.7.2-8. アジア人及び非アジア人を対象とした導入及び維持療法で推奨される投与レジメンにおけるリサンキズマブの曝露量のモデル予測値 .29
図 2.7.2-9. 第 III 相試験（M15-991 及び M16-006 試験）におけるリサンキズマブの $C_{avg,Week0-12}$ モデル予測値と導入療法期 12 週時の反応率の関係
.....32

図 2.7.2-10. 第 III 相試験（M15-991 及び M16-006 試験）の導入療法期 2 におけるリサンキズマブの $C_{avg,Week12-24}$ モデル予測値と導入療法期 24 週時の反応率の関係.....35
図 2.7.2-11. M16-000 試験におけるリサンキズマブの $C_{avg,Week40-48}$ モデル予測値と維持療法期 52 週時の反応率の関係 38
図 2.7.2-12. 第 III 相試験（M15-991 及び M16-006 試験）におけるリサンキズマブの $C_{avg,Week0-12}$ と投与 12 週時までの安全性事象の曝露－反応関係 41
図 2.7.2-13. M16-000 試験におけるリサンキズマブの C_{avg} と維持療法期の安全性事象の曝露－反応関係.....42
図 2.7.2-14. 第 III 相導入療法試験における投与 12 週時までの ADA 発現の有無により層別したリサンキズマブの血清中トラフ濃度の比較.....45
図 2.7.2-15. 第 III 相導入療法試験における投与 24 週時までの ADA 発現の有無により層別したリサンキズマブの血清中トラフ濃度の比較.....46
図 2.7.2-16. 第 III 相維持療法試験における投与 52 週時までの ADA 発現の有無により層別したリサンキズマブの血清中濃度の比較.....47

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	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AE	adverse event	有害事象
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APS	abdominal pain score	腹痛スコア
AUC	area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
bio-IR	inadequate response or intolerance to biologic therapy	生物学的製剤による前治療で効果不十分又は不耐容
CDAI	Crohn's Disease Activity Index	クローン病活動度指数
CL	systemic clearance	全身クリアランス
C_{max}	peak concentration	最高濃度
C_{trough}	trough concentration	トラフ濃度
C_{avg}	average concentration	平均濃度
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
FCP	fecal calprotectin	便中カルプロテクチン
hs-CRP	high-sensitivity C-reactive protein	高感度 C 反応性タンパク
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire	炎症性腸疾患質問票
IL	Interleukin	インターロイキン
IgG1	humanized immunoglobulin G1	ヒト化免疫グロブリン G1
IV	intravenous	静脈内
K_a	absorption rate constant	吸収速度定数
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
OBDS	on-body delivery system	オンボディデリバリーシステム
OLE	open-label extension	非盲検継続投与
PFS	prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
q4w	every 4 weeks	4 週間ごと
q8w	every 8 weeks	8 週間ごと
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SC	subcutaneous	皮下
SES-CD	Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease	－
SF	stool frequency	排便回数

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）
SS1	Sub-Study 1 又は Substudy 1	－
SS2	Sub-Study 2 又は Substudy 2	－
SS3	Sub-Study 3 又は Substudy 3	－
$t_{1/2}$	half-life	半減期
TE-ADA	treatment-emergent ADA	投与に起因する抗薬物抗体
Th17	T helper 17 type cell	17 型ヘルパーT 細胞
V_c	central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

2.7.2.1 背景及び概観

クローン病は限局性非対称性，貫壁性，及びときに肉芽腫性炎症を呈する多様な臨床的及び病理学的プロセスからなり，消化管のいずれの部位にも発症し，疲労症状，肉眼的出血を伴う又は伴わない持続性下痢，腹痛，体重減少及び発熱を呈する[1]。クローン病の正確な原因は未だ不明であるが，遺伝的に感受性のある背景を有する個体における免疫系の調節不全により発症すると仮定されている。患者の遺伝学的背景，マイクロバイオーム，免疫応答及び環境が組み合わさって，腸管内で過剰かつ異常な免疫応答が生じ，その結果，クローン病でみられる病態が生じると考えられている[2]。

リサンキズマブはヒト化免疫グロブリン G1（以下「IgG1」）モノクローナル抗体（以下「mAb」）であり，ヒトサイトカインであるインターロイキン（以下「IL」）-23 p19 サブユニットに高い親和性で選択的に結合する。リサンキズマブは IL-23 の受容体への結合を阻害することで，IL-23 依存性の細胞内シグナル伝達及び炎症誘発性サイトカインの放出を阻害することから，クローン病を含む免疫介在性の炎症性疾患を治療できる可能性がある。

リサンキズマブは，成人尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を適応症として，150 mg 又は 75 mg を投与 0，4 週時，以降は 12 週間ごとに皮下（以下「SC」）投与する治療薬として，2019 年 3 月 26 日に本邦にて承認された。リサンキズマブは現在，中等症から重症の成人尋常性乾癬に対して，米国，欧州を含む諸国で承認されている。リサンキズマブは，クローン病及び潰瘍性大腸炎を含む他の炎症性疾患の治療薬としても開発中である。

リサンキズマブの薬物動態，薬力学，免疫原性，並びに有効性及び安全性に関する曝露－反応関係は，健康被験者及び中等症から重症の尋常性乾癬患者において十分に検討されている。クローン病患者での承認申請のため，第 II 相試験である M15-993 試験及び M15-989 試験，並びに主要な第 III 相試験である M15-991 試験，M16-006 試験及び M16-000 試験において臨床薬理評価を実施した。更に，活動性クローン病患者におけるリサンキズマブの臨床薬理の特性を明らかにするため，これらの試験の併合データを用いて，母集団薬物動態解析，有効性及び安全性に関する曝露－反応解析，並びに薬物動態，安全性及び有効性に及ぼす免疫原性の影響に関する解析を実施した。

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。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［AST］，アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］，総ビリルビン），クレアチニン，クローン病活動度指数（以下「CDAI」）のベースライン値，Simple Endoscopic Score-CD（以下「SES-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，投与に起因するリサンキズマブに対する抗薬物抗体（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（以下「FCP」）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（母集団薬物動態解析報告書［R&D/20/1547］及び曝露－反応解析報告書［R&D/20/1614］）。

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 週間隔でオンボディデリバリーシステム（以下「OBDS」）を用いて SC 投与する維持療法とした。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。

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（以下「Th17」）軸（IL-17 及び IL-22 を含む）に関連する遺伝子の発現の減少が認められた（第 II 相 M15-993 試験）[3]。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，FCP 及び血清中高感度 C 反応性タンパク（以下「hs-CRP」）も減少した（第 III 相 M15-991 及び M16-006 試験；バイオマーカー報告書［R&D/21/0761 及び R&D/21/0911］）。

活動性クローン病患者を対象とした主要な第 III 相試験のデータから，推奨投与方法に基づき静脈内（以下「IV」）導入療法（600 mg を投与 0，4 及び 8 週時に投与）後に SC 維持療法（360 mg を投与 12 週時，以降は 8 週間ごと［以下「q8w」］に投与）を行った場合，64 週間の曝露期間中の TE-ADA 及び NAb の発現率はそれぞれ 3.4%（2/58 例）及び 0%（0/58 例）であった。導入療法期及びその後の維持療法期にリサンキズマブを投与したすべての評価可能な被験者において，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（免疫原性統合報告書［R&D/20/1400］）。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本項で述べる第 I 相臨床薬理試験を表 2.7.2-1 に示す。第 I 相試験に加え，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 相試験及び主要な第 III 相試験でもリサンキズマブの薬物動態及び免疫原性について評価した。これらの試験を表 2.7.2-2 に示す。すべての第 II 相及び第 III 相試験のデータを用いたリサンキズマブの薬物動態，安全性及び有効性に及ぼす免疫原性の影響の評価の結果については，2.7.2.4.1 項に記載した。

表 2.7.2-1. リサンキズマブの第 I 相試験

試験番号 CTD 番号 資料種別	目的	投与方法及び投与経路	被験者数 （投与 / 完了[a]）
M16-324 5.3.1.1-1 項 参考資料	健康被験者を対象として，SC 投与後の RZB のバイオアベイラビリティに及ぼす投与速度及び投与液量の影響，並びに安全性及び忍容性を評価する。	• RZB 216 mg：90 mg/mL を 0.8 mL ずつ 3 回 SC 投与 • RZB 216 mg：シリンジポンプを用いて 90 mg/mL（2.4 mL）を 3 分かけて SC 投与 • RZB 216 mg：シリンジポンプを用いて 90 mg/mL（2.4 mL）6 分かけて SC 投与 • RZB 180 mg：90 mg/mL（2 mL）を 1 回 SC 投与	48/47
M19-128 5.3.1.2-1 項 評価資料	Substudy 1： 第 III 相 SC 投与製剤（90 mg PFS × 4）に対する市販予定 SC 投与製剤（360 mg OBDS）の RZB のバイオアベイラビリティ，SC 投与製剤（180 mg OBDS）の薬物動態及び注射部位疼痛を評価する。 Substudy2：第 III 相 IV 投与製剤（300 mg 液剤バイアル）に対する市販予定 IV 投与製剤（600 mg 液剤バイアル）の RZB のバイオアベイラビリティを評価する。	Substudy 1: • RZB 360 mg SC 投与（90 mg PFS × 4） • RZB 360 mg SC 投与（OBDS, 150 mg/mL，2.4 mL） • RZB 180 mg SC 投与（OBDS, 150 mg/mL，1.2 mL） Substudy 2: • RZB 1800 mg IV 投与（6 × 300 mg 液剤バイアル［90 mg/mL］） • RZB 1800 mg IV 投与（3 × 600 mg 液剤バイアル［60 mg/mL］）	Substudy 1: 286/269 Substudy 2: 107/95
M16-533 5.3.3.3-1 項 評価資料	日本人及び白人の健康被験者にリサンキズマブを単回 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。	RZB 1800 mg IV 投与又は PBO	17/16

PBO = プラセボ；PFS = プレフィルドシリンジ；RZB = リサンキズマブ

a. 「完了」 は治験薬投与を完了した被験者数を示し、中止した被験者は含まない。

表 2.7.2-2. 臨床薬理評価を行ったクローン病に関する第 II 相及び第 III 相試験

試験番号 CTD 番号 資料種別	目的	投与方法及び投与経路	被験者数 （投与 / 完了[a]）	統合解析
第 II 相試験				
M15-993 5.3.5.1-1 項 評価資料	中等症から重症の活動性クローン病患者を対象とした RZB の proof-of-concept，用量設定	Period 1：PBO IV, RZB 200 mg IV 投与又は RZB 600 mg （q4w 3 回 12 週間 IV 投与） Period 2：RZB 600 mg IV 投与又は 14 週間休薬 Period 3：RZB 180 mg（q8w 4 回 26 週間 SC 投与）	121/121	母集団薬物動態及び曝露－反応解析； 免疫原性統合評価
M15-989[b] 5.3.5.2-1 項 参考資料	中等症から重症の活動性クローン病患者における RZB の長期安全性（M15-993 試験の継続投与試験）	RZB 180 mg q8w SC 投与（維持療法）及び該当する場合 RZB 600 mg q4w IV 投与（再導入療法）	65/44	母集団薬物動態及び曝露－反応解析； 免疫原性統合評価
第 III 相試験				
M15-991 5.3.5.1-4 項 参考資料	中等症から重症の活動性クローン病患者を対象に，導入療法期における RZB の有効性及び安全性を PBO と比較する。	12 週導入療法期：RZB 1200 mg IV 投与，RZB 600 mg IV 投与又は PBO q4w IV 投与 導入療法期 2：RZB 1200 mg IV 投与，RZB 360 mg SC 投与，又は RZB 180 mg SC 投与（RZB IV 投与で臨床的改善が認められない被験者)；RZB 1200 mg IV 投与（PBO IV 投与で臨床的改善が認められない被験者）	12 週導入療法期： 618/587 導入療法期 2： 211/192	母集団薬物動態及び曝露－反応解析； 免疫原性統合評価
M16-006 5.3.5.1-2 項 評価資料	中等症から重症の活動性クローン病患者を対象に，導入療法期における RZB の有効性及び安全性を PBO と比較する。	12 週導入療法期： RZB 1200 mg IV 投与，RZB 600 mg IV 投与又は PBO q4w IV 投与 導入療法期 2： RZB 1200 mg IV 投与，RZB 360 mg SC 投与，又は RZB 180 mg SC 投与（RZB IV 投与で臨床的改善が認められない被験者)；RZB 1200 mg IV 投与（PBO IV 投与で臨床的改善が認められない被験者）	12 週導入療法期： 931/894 導入療法期 2： 278/265	母集団薬物動態及び曝露－反応解析； 免疫原性統合評価

表 2.7.2-2. 臨床薬理評価を行ったクローン病に関する第 II 相及び第 III 相試験（続き）

試験番号 CTD 番号 資料種別	目的	投与方法及び投与経路	被験者数 （投与 / 完了[a]）	統合解析
第 III 相試験（続き）				
M16-000[c] 5.3.5.1-3 項 評価資料	RZB IV 投与による寛解導入療法で改善を認めた中等症から重症の活動性クローン病患者（M16-006 及び M15-991 試験の継続投与試験）を対象に，維持療法としての RZB の有効性及び安全性を PBO と比較評価する。	Sub-Study 1：ランダム化された被験者（RZB IV 投与により臨床的改善が認められた被験者）：RZB 180 mg SC 投与，RZB 360 mg SC 投与又は休薬（PBO）q8w SC 投与；非ランダム化被験者：PBO q8w SC 投与（PBO IV 投与により臨床的改善が認められた被験者）；RZB 180 mg SC 投与，RZB 360 mg SC 投与（RZB SC 投与により臨床的改善が認められた被験者；RZB 1200 mg IV 投与 + RZB 360 mg q8w SC 投与（レスキュー治療） Sub-Study 2：RZB 180 mg SC 投与 + PBO IV 投与（RZB により臨床的改善認められた被験者）又は PBO SC 投与 + RZB 1200 mg IV 投与（PBO により臨床的改善が認められた被験者）を 0 週時に投与；RZB 180 mg q8w SC 投与を投与 8 週時から開始；RZB 1200 mg IV 投与 + RZB 360 mg q8w SC 投与（レスキュー治療） Sub-Study 3：RZB 180 mg SC 又は RZB 360 mg q8w SC 投与；RZB 1200 mg IV 投与 + RZB 360 mg q8w SC 投与（レスキュー治療）	Sub-Study 1：712/625 Sub-Study 2：実施中 Sub-Study 3：実施中	母集団薬物動態及び曝露－反応解析；免疫原性統合評価

PBO = プラセボ；q4w = 4 週間ごと；RZB = リサンキズマブ

a. 「完了」は治験薬投与を完了した被験者数を示し，中止した被験者は含まない。

b. M15-989 試験は，M15-989 試験の非盲検継続投与を完了した被験者が M16-000 試験 Sub-study 3 に移行できるよう早期に中止された。M16-000 Sub-Study 3 に移行した被験者は第 III 相試験で更に非盲検継続投与を受け，必要に応じてリサンキズマブの増量が可能となった。

c. 本申請の CSR には M16-000 試験 Sub-Study 1 のみが含まれている。Sub-Study 2 及び Sub-Study 3 は進行中である。

2.7.2.2.1 健康被験者における第 I 相試験

M16-324 試験及び M19-128 試験の結果は 2.7.1.2 項に記載した。

2.7.2.2.1.1 M16-533 試験

M16-533 試験は，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 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 例の被験者を以下に示した各グループそれぞれ 8 例について，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

日本人及び白人被験者にリサンキズマブ 1800 mg を単回 IV 投与したときの薬物動態パラメータを表 2.7.2-3 に示す。

表 2.7.2-3. 日本人及び白人の健康被験者にリサンキズマブ 1800 mg を単回 IV 投与したときのリサンキズマブの薬物動態パラメータの幾何平均値（平均値，%CV）（M16-533 試験）

	Risankizumab 1800 mg IV	
Pharmacokinetic Parameters (Units)	Japanese (N = 6)	Caucasian (N = 6)
C_{max} (µg/mL)	684 (693, 16)	602 (604, 10)
T_{max}[a] (h)	4.0 (3.0 – 24.0)	4.0 (3.0 – 8.0)
$t_{1/2}$[b] (day)	28.2 (5.70)	28.6 (2.21)
AUC_t (µg•day/mL)	10700 (10800, 15)	10100 (10200, 17)
AUC_{inf} (µg•day/mL)	11100 (11200, 15)	10400 (10600, 18)
CL (L/day)	0.162 (0.164, 15)	0.172 (0.175, 18)

a. Median (minimum through maximum).

b. Harmonic mean (pseudo-standard deviation); evaluations of $t_{1/2}$ were based on statistical tests for apparent terminal phase elimination rate constant (β).

Cross reference: Study M16-533 CSR Table 5

最高血漿中濃度（以下「C_{max}」）及び血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC）について，体重の違いを調整しなかった場合の白人健康被験者に対する日本人健康被験者の比及び90%信頼区間を表 2.7.2-4 に示す。なお，体重は統計学的に有意な共変量ではなかった。

以上の結果から，日本人被験者にリサンキズマブ 1800 mg を単回 IV 投与したときのリサンキズマブの曝露量は白人被験者と同程度であることが示された。本試験では低抗体価の TE-ADA が 3 例（日本人：1/6 例［17%］，白人：2/6 例［33%］）に認められたが，リサンキズマブの曝露量に明らかな影響は認められなかった。

表 2.7.2-4. 日本人及び白人の健康被験者におけるリサンキズマブの C_{max} 及び AUC の比（M 16-533 試験）

Regimens	Pharmacokinetic	Exposure Ratios	
Test vs. Reference	Parameter	Point Estimate[a]	90% Confidence Interval[b]
Japanese vs. Caucasian	C_{max}	1.137	0.984, 1.315
	AUCt	1.063	0.901, 1.255
	AUC_{inf}	1.062	0.895, 1.259

a. Antilogarithm of the difference (test minus reference) of the least squares means for logarithms.

b. Antilogarithm of the endpoints of confidence intervals for the difference of logarithms means.

Cross reference: Study M16-533 CSR Table 6

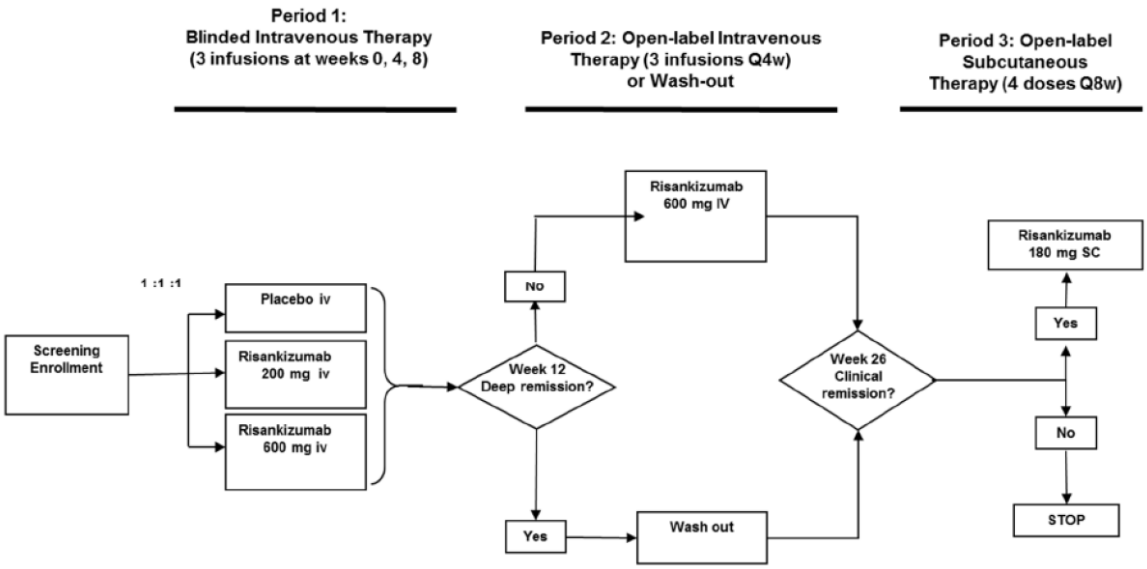
2.7.2.2.2 クローン病患者における第 II 相試験

2.7.2.2.2.1 M15-993 試験

M15-993 試験は，未治療又は抗腫瘍壊死因子療法による治療を受けたことのある中等症から重症の活動性クローン病患者を対象としたリサンキズマブの有効性を評価する第 II 相，proof-of-concept，多施設共同，ランダム化，二重盲検，反復投与，プラセボ対照，並行群間比較試験であった。

図 2.7.2-1 に示す 3 つのピリオドの試験デザインに，121 例の活動性クローン病患者をランダムに割り付けた。

図 2.7.2-1. M15-993 試験の概要



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

クローン病患者におけるリサンキズマブの血漿中トラフ濃度を表 2.7.2-5 に示す。第 1 ピリオドで投与 0，4 及び 8 週時にリサンキズマブ 200 mg 及び 600 mg IV 投与による導入療法を受けたクローン病被験者において，リサンキズマブの血漿中トラフ濃度は用量にほぼ比例して増加した。リサンキズマブ 600 mg を IV 投与した被験者において，第 2 ピリオドのリサンキズマブのトラフ濃度は第 1 ピリオドと同程度であった。第 3 ピリオドで投与 26 週時から 180 mg を q8w に SC 投与したところ，投与 42 週時までにほぼ定常状態に到達した。

リサンキズマブを 1 回以上投与した被験者の 8%（9/108 例）で TE-ADA 陽性反応が認められた。リサンキズマブを投与した被験者で ADA が初めて陽性となるまでの期間は，投与開始後 12 週から 18 週の範囲であった。ADA 陽性被験者の中で NAb 陽性例は認められなかった。ADA 陽

性被験者数は限られていたが，血漿中リサンキズマブ濃度に及ぼす ADA の影響はないと考えられた。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，リサンキズマブの投与により，クローン病患者の腸組織における炎症反応及び IL-23/T ヘルパー17 軸に関連する遺伝子がダウンモジュレートされた[3]。

表 2.7.2-5. クローン病患者におけるリサンキズマブの血漿中トラフ濃度（μg/mL）（M15-993 試験）

	Median (Min, Max) [N]								
	Period 1			Period 2			Period 3		
	Week 4	Week 8	Week 12	Week 18	Week 22	Week 26	Week 34	Week 42	Week 50
Time Since Last Dose (Weeks)[a]	4.0 (0.0, 6.3) [110]	4.0 (0.0, 6.0) [105]	4.0 (2.0, 5.7) [112]	4.0 (0.0, 11.0) [107]	4.0 (0.0, 15.0) [102]	4.0 (2.0, 20.0) [99]	8.0 (0.0, 9.0) [55]	8.0 (7.0, 11.3) [52]	8.0 (0.0, 9.6) [52]
Treatment Regimen	Mean (Median, %CV) [N]								
Risankizumab 200 mg IV	5.8 (5.2, 53.4) [37]	8.5 (7.5, 50.0) [34]	9.3 (7.9, 58.2) [38]	--	--	--	--	--	--
Risankizumab 600 mg IV	18.9 (19.0, 46.1) [40]	31.5 (29.6, 55.1) [38]	34.2 (36.4, 44.8) [39]	--	--	--	--	--	--
Risankizumab 600 mg IV[b]	--	--	--	25.2 (22.0, 53.9) [101]	31.8 (30.0, 43.4) [96]	35.5 (34.3, 46.1) [94]	--	--	--
Risankizumab 180 mg SC	--	--	--	--	--	--	9.2 (7.8, 64.9) [55]	4.4 (3.9, 60.0) [52]	3.6 (3.4, 62.3) [52]

a. Total number of subjects includes subjects who received placebo during Period 1 or who were randomized to treatment washout in Period 2.

b. Excludes six subjects who underwent treatment washout during Period 2.

Cross reference: Study M15-993 CSR Table 18

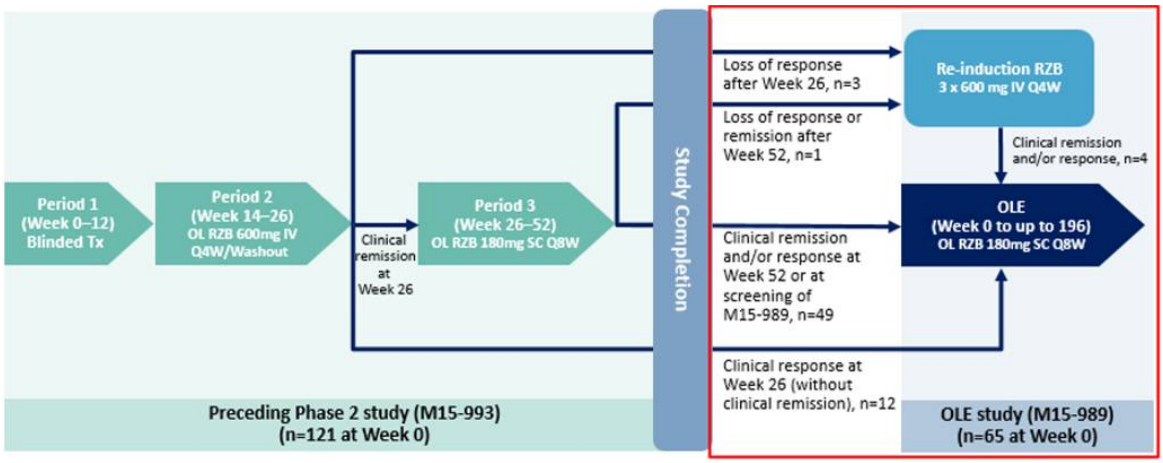
2.7.2.2.2.2 M15-989 試験

M15-989 試験は，第 II 相非盲検継続投与（以下「OLE」）試験であり，M15-993 試験に登録された中等症から重症の活動性クローン病患者を対象に，リサンキズマブの長期投与時の安全性及び有効性を検討した。65 例が組み入れられ，以下のように投与した。

- M15-993 試験の投与 26 週時に CDAI に基づく臨床的改善（以下「臨床的 CDAI 改善」）が認められたが，CDAI に基づく臨床的寛解（以下「臨床的 CDAI 寛解」）が認められなかった被験者は，リサンキズマブ 180 mg，q8w の SC 投与を開始した。
- M15-993 試験の投与 52 週時に臨床的 CDAI 改善及び / 又は臨床的 CDAI 寛解が認められた被験者は，リサンキズマブ 180 mg，q8w の SC 投与を開始した。
- M15-993 試験の投与 26 週時又は 52 週時に効果減弱が認められた被験者は，リサンキズマブ 600 mg を投与 0，4 及び 8 週時に IV 投与した。投与 12 週時に臨床的 CDAI 改善及び / 又は臨床的 CDAI 寛解を達成した被験者は，リサンキズマブ 180 mg，q8w の SC 投与で試験を継続した。

M15-993 試験から M15-989 試験への被験者の移行ガイドラインの概略を図 2.7.2-2 に示す。M15-989 試験を完了した被験者は，第 III 相 OLE 試験である M16-000 試験 Sub-Study 3（以下「SS3」）への継続参加を選択することができた。

図 2.7.2-2. M15-993 試験から長期継続投与試験（M15-989 試験）への被験者の移行ガイドライン



Q4W = every 4 weeks; Q8W = every 8 weeks; Tx = treatment

中等症又は重症のクローン病患者にリサンキズマブ 180 mg を q8w に SC 投与したとき，血漿中濃度は初回 SC 投与後 24 週時までに定常状態に到達し，トラフ濃度の中央値は 3.66 µg/mL から 4.23 µg/mL の範囲であった。試験期間中にリサンキズマブを 1 回以上投与した 65 例のうち 8 例（12%）に ADA の発現が認められたが，多くが低抗体価（抗体価は 1 から 64 の範囲）であり

中和抗体は認められなかった。ADA の産生はリサンキズマブの血漿中曝露量に明らかな影響を及ぼさないと考えられる。

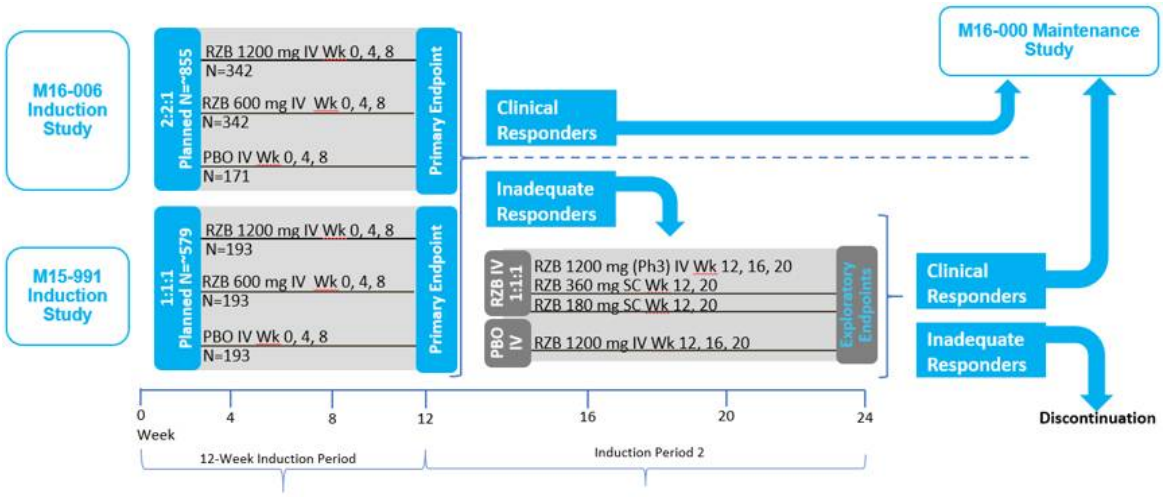
2.7.2.2.3 クローン病患者における第 III 相試験

2.7.2.2.3.1 導入療法試験：M15-991 及び M16-006 試験

M15-991 及び M16-006 試験は，中等症から重症の活動性クローン病患者を対象としたリサンキズマブの第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，12 週導入療法試験であった。M15-991 試験では，生物学的製剤による治療で効果不十分又は不耐容の被験者（以下「bio-IR」）が組入れられ，M16-006 試験では，bio-IR の被験者及び bio-IR 以外の被験者（non-bio-IR）が組入れられた。

618 例（M15-991 試験）及び 931 例（M16-006 試験）の被験者をそれぞれ 1:1:1 及び 2:2:1 の比でランダムに割り付け，投与 0，4 及び 8 週時にリサンキズマブ 1200 mg 若しくは 600 mg 又はプラセボを IV 投与した。両試験は 2 つの療法期に分けられ，12 週導入療法期と 12 週時に臨床的改善が認められなかった被験者を対象とした導入療法期 2 から構成された。導入療法試験の概略を図 2.7.2-3 に示す。

図 2.7.2-3. 導入療法試験である M15-991 及び M16-006 試験の概要



Ph3 = Phase 3; Wk = week
N represents number of subjects that were planned to be randomized.

導入療法試験で得られたリサンキズマブの血清中トラフ濃度を表 2.7.2-6 に示す。M15-991 及び M16-006 試験の最初の 12 週間にリサンキズマブの導入療法を受けた被験者では，リサンキズマブの血清中濃度は投与後経過時間を通して 600 mg と 1200 mg の間でおおむね用量比例関係が示された。投与 12 週時の血清中トラフ濃度の幾何平均値は，600 mg IV では 34.8 µg/mL（M15-991 試験）及び 39.4 µg/mL（M16-006 試験）であり，1200 mg IV では 65.1 µg/mL（M15-991 試験）及び 73.1 µg/mL（M16-006 試験）であった。投与 12 週時に効果不十分であり，導入療法期 2 にリサンキズマブを投与された被験者では，投与 24 週時の血清中リサンキズマブ濃度の幾何平均値はおおむね用量に依存し，いずれの試験でも用量が高いほど濃度が高かった（M15-991 試験 CSR Table 20，M16-006 試験 CSR Table 20）。

M15-991 試験では，12 週導入療法期又は導入療法期 2 にリサンキズマブを投与された被験者の 2.8%（11/390 例）で投与前に ADA が検出された。リサンキズマブを投与し免疫原性の評価が可能であった被験者（ベースライン後，試験期間中に免疫原性を 1 回以上評価できた被験者）において，TE-ADA の発現率は，投与 0–12 週時及び 0–24 週時でそれぞれ 1.5%（6/397 例）及び 1.6%（3/193 例）であり，試験期間中に NAb 陽性となった被験者は 1 例のみであった。投与 12 週時に臨床的改善を達成した被験者と達成しなかった被験者との間で ADA 発現率に明らかな差は認められなかった。ADA 及び / 又は NAb を発現した ADA 陽性被験者数は限られていたが，リサンキズマブの曝露量に及ぼす免疫原性の明らかな影響は観察されなかった。

M16-006 試験では，12 週導入療法期又は導入療法期 2 にリサンキズマブを投与した被験者の 3.5%（25/724 例）で投与前に ADA が検出された。リサンキズマブを投与し免疫原性の評価が可能であった被験者（ベースライン後，試験期間中に免疫原性を 1 回以上評価できた被験者）にお

いて，TE-ADA の発現率は，投与 0–12 週時及び 0–24 週時でそれぞれ 1.4%（10/736 例）及び 1.1%（3/269 例）であり，試験期間中に NAb 陽性となった被験者は 1 例のみであった。投与 12 週時に臨床的改善を達成した被験者と達成しなかった被験者との間で ADA 発現率に明らかな差は認められなかった。ADA 及び / 又は NAb を発現した被験者数は限られていたが，ADA を発現した被験者における血清中リサンキズマブ曝露量は，ADA 陰性被験者と比べてわずかに低いか同程度であり，リサンキズマブの曝露量に及ぼす NAb の明らかな影響は認められなかった。

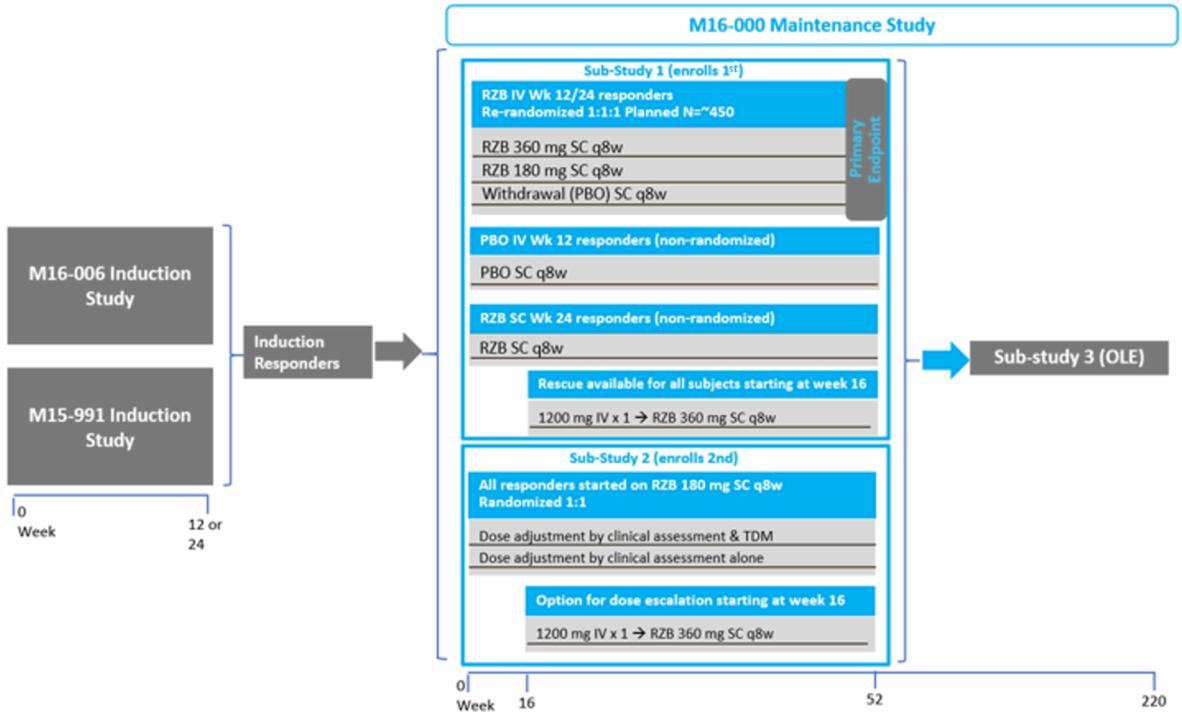
M15-991 及び M16-006 試験において，プラセボ投与と比べて，リサンキズマブ 600 mg 及び 1200 mg IV 投与では，IL-23 経路に関連する薬力学的バイオマーカーである IL-22 の投与 12 週時におけるベースラインからの変化量が有意に減少した（R&D/21/0761）。また，プラセボ投与と比べて，リサンキズマブ 600 mg 及び 1200 mg の IV 投与では，炎症バイオマーカーである hs-CRP の投与 12 週時におけるベースラインからの変化量が有意に減少した（バイオマーカー報告書［R&D/21/0911］）。更に，M16-006 試験では，プラセボ投与と比べて，リサンキズマブ 600 mg 及び 1200 mg の IV 投与では，炎症バイオマーカーFCP の投与 12 週時におけるベースラインからの変化量が有意に減少した（R&D/21/0911）。

M15-991 及び M16-006 試験のバイオマーカーの結果の要約を 2.7.2.3.5 項に示した。

2.7.2.2.3.2 維持療法試験：M16-000 試験

M16-000 試験は 3 つの sub-study からなる第 III 相多施設共同試験であり，Sub-Study 1（以下「SS1」）は 52 週間のランダム化，二重盲検，プラセボ対照維持療法試験，Sub-Study 2（以下「SS2」）は 52 週間のランダム化，探索的維持療法試験であった。Sub-Study 3（以下「SS3」）は，SS1 又は SS2 を完了した被験者，M15-989 試験を完了した被験者，又は M16-006 若しくは M15-991 試験で導入療法の効果が認められたもののコロナウイルス感染症 2019（COVID-19）の汎流行により最終的な内視鏡検査を実施しなかった被験者を対象とした長期 OLE 試験であった。試験デザインを図 2.7.2-4 に示す。本申請では M16-000 試験 SS1 の CSR を提出しており，その要約を以下に示す。SS2 及び SS3 は現在実施中である。

図 2.7.2-4. M16-000 試験の概要



SS1

リサンキズマブ IV 投与に対して臨床的改善を示した 542 名の被験者を 1:1:1 にランダムに割り付け，投与 0，8，16，24，32，40 及び 48 週時にリサンキズマブ 360 mg 若しくは 180 mg を SC 投与するか又は休薬してプラセボを SC 投与した。

維持療法試験で得られた血清中リサンキズマブ濃度を表 2.7.2-7 に示す。リサンキズマブ 180 mg 及び 360 mg を SC 投与したときの血清中リサンキズマブ濃度は，52 週維持療法期を通して用量に比例し，投与 16 週時までに定常状態に到達した。休薬してプラセボを投与された被験者では，IV 導入療法時に比べて血清中リサンキズマブ濃度の減少が認められた。

ベースライン時（導入療法期のリサンキズマブ初回投与前）に ADA 及び NAb が検出されたのは，試験中にリサンキズマブの投与を 1 回以上受けた被験者のそれぞれ 4.3%（23/533 例）及び 0%（0/533 例）であった。

リサンキズマブ IV 投与による 12 週導入療法後に SS1 で SC 投与による維持療法を受けたランダム化部分において，ADA の評価が可能であった被験者（ベースライン後，試験期間中に免疫原性の評価を 1 回以上実施した被験者）での TE-ADA の発現率は 1.8%（4/224 例）であり，1 例が NAb 陽性と判定された。360 mg 投与群では 180 mg 投与群と比べて，TE-ADA 及び NAb の発現率が数値的に低かった。リサンキズマブの曝露量に及ぼす ADA 又は NAb の明らかな影響は認められなかった。M16-000 試験では，リサンキズマブ 180 mg 又は 360 mg の投与により，投与 52

週時における IL-22（IL-23 経路に関連する薬力学的バイオマーカー）は，導入療法試験のベースラインから有意に減少した。休薬群（プラセボ SC 投与群），リサンキズマブ 180 mg 投与群と 360 mg 投与群との間で IL-22 濃度に統計学的有意差は認められず，リサンキズマブの IV 導入療法による薬力学的効果の延長を反映していると考えられる（R&D/21/0761）。休薬群（プラセボ SC 投与群）と比べて，リサンキズマブ 180 mg 及び 360 mg 投与群では，投与 52 週時の hs-CRP 及び FCP（いずれも炎症バイオマーカー）のベースラインからの平均変化量に有意な減少が認められた（R&D/21/0911）。M16-000 試験のバイオマーカー測定結果の要約を 2.7.2.3.5 項に示した。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 リサンキズマブの薬物動態の特性

<u>リサンキズマブ単回投与時の薬物動態</u>

リサンキズマブの単回投与時の薬物動態は，健康被験者及び中等症から重症の尋常性乾癬患者において十分に検討されている [4]。クローン病患者に関する承認申請のため，SC 又は IV 投与した 3 つの第 I 相試験で薬物動態を評価した。これらの試験には，健康被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験（M16-324 及び M19-128 試験），並びに日本人及び白人の健康被験者を対象とした高用量薬物動態試験（M16-533 試験）が含まれる（2.7.2.2.1 項）。

これらの 3 試験の結果は既存のデータ [4] と一致しており，リサンキズマブの薬物動態は検討した SC 及び IV 投与の用量範囲で線形であった。単回 SC 投与後の最高濃度到達時間の中央値は 3–7 日であり，終末相消失半減期の平均値は 22–31 日であった。単回 IV 投与後，リサンキズマブは二相性で減少し，消失半減期の平均値は 27–35 日であった。

<u>リサンキズマブ反復投与時の薬物動態</u>

活動性クローン病患者を対象としたすべての第 II 相及び第 III 相試験で得られたデータから，リサンキズマブは線形で時間非依存性の薬物動態を示し，典型的な IgG1 mAb 並びに健康被験者及び尋常性乾癬患者におけるリサンキズマブの薬物動態プロファイルと一致した。活動性クローン病患者にリサンキズマブ 600 mg 又は 1200 mg を 4 週間ごと（以下「q4w」）に IV 投与したとき及びリサンキズマブ 360 mg 又は 180 mg を q8w に SC 投与したときの主要な第 III 相試験における血清中リサンキズマブ濃度をそれぞれ表 2.7.2-6 及び表 2.7.2-7 に示す。

12 週導入療法期において投与 0，4 及び 8 週時に投与したとき，リサンキズマブの曝露量は第 III 相試験を通じてほぼ同程度であり，用量比例関係が認められた（表 2.7.2-6 及び 2.7.2.2.3.1 項）。

同様に，第 III 相維持療法試験では，リサンキズマブ 360 mg 又は 180 mg を q8w に SC 投与後，リサンキズマブの曝露量は用量に比例して増加し，投与 16 週時までに定常状態に到達した（表 2.7.2-7 及び 2.7.2.2.3.2 項）。リサンキズマブの消失半減期が長いため，休薬群（プラセボ SC 投与群）においても前回の IV 導入療法からのリサンキズマブの血清中曝露量の減少が測定可能であった。

表 2.7.2-6. 第 III 相 M15-991 及び M16-006 試験の活動性クローン病患者におけるリサンキズマブの血清中トラフ濃度（μg/mL）（導入療法）

		Geometric Mean (Mean, %CV) [N]		
Regimen	Study Number	Week 4	Week 8	Week 12
Risankizumab 600 mg IV q4w	M15-991	20.7 (24.7, 105) [187]	29.8 (34.5, 65) [186]	34.8 (43.1, 106) [184]
	M16-006	23.3 (26.1, 63) [340]	34.5 (39.2, 59) [339]	39.4 (43.8, 48) [332]
Risankizumab 1200 mg IV q4w	M15-991	41.1 (45.4, 44) [185]	58.7 (66.1, 47) [193]	65.1 (75.5, 50) [182]
	M16-006	45.4 (52.4, 88) [334]	65.2 (73.2, 46) [349]	73.1 (82.2, 43) [340]

Cross reference: Study M15-991 CSR Table 19, Study M16-006 CSR Table 19

表 2.7.2-7. 第 III 相 M16-000 試験 Sub-Study 1 の活動性クローン病患者におけるリサンキズマブの血清中濃度（μg/mL）（維持療法）

	Geometric Mean (Mean, %CV) [N]			
Regimen	Week 16	Week 32	Week 48	Week 52*
Risankizumab 360 mg SC q8w	7.75 (9.97, 65) [87]	7.93 (9.05, 48) [60]	7.24 (9.19, 50) [55]	18.0 (19.6, 35) [51]
Risankizumab 180 mg SC q8w	4.53 (6.59, 79) [93]	3.75 (4.49, 52) [75]	3.41 (4.28, 64) [64]	8.95 (9.88, 41) [56]
Withdrawal (Placebo SC)	2.07 (3.36, 91) [96]	0.198 (0.322, 102) [63]	0.031 (0.215, 585) [53]	0.027 (0.036, 165) [48]

*Week 52 serum risankizumab samples were collected 4 weeks after the dose instead of 8 weeks at other visits.

Cross reference: Study M16-000 Interim CSR Table 17

日本人及び非日本人被験者におけるリサンキズマブ反復投与時の薬物動態

日本人被験者は国際共同第 III 相試験である M16-006 及び M16-000 試験に参加した。日本人及び非日本人の活動性クローン病患者にリサンキズマブ 600 mg 又は 1200 mg を q4w に IV 投与したとき（導入療法期）並びに導入療法期にリサンキズマブ 1200 mg を q4w に IV 投与後 360 mg 又は 180 mg を q8w に SC 投与したとき（維持療法期）のリサンキズマブの血清中濃度をそれぞれ表 2.7.2-8 及び表 2.7.2-9 に示す。リサンキズマブの血清中濃度は導入療法期及び維持療法期を通じていずれの用量においても日本人と非日本人とで同程度であった。

表 2.7.2-8. 第 III 相 M16-006 試験での日本人及び非日本人の活動性クローン病患者におけるリサンキズマブの血清中トラフ濃度（μg/mL）（導入療法）

		Geometric Mean (Mean, %CV) [N]		
Regimen	Ethnicity	Week 4	Week 8	Week 12
Risankizumab 600 mg IV q4w	Japanese	22.2 (24.6, 37) [29]	33.4 (35.9, 38) [31]	36.7 (40.8, 39) [30]
	Non-Japanese	23.8 (26.2, 65) [311]	34.6 (39.6, 60) [308]	39.6 (44.1, 48) [302]
Risankizumab 1200 mg IV q4w	Japanese	42.3 (45.3, 39) [21]	55.0 (61.7, 44) [27]	67.0 (74.4, 42) [28]
	Non-Japanese	45.7 (52.9, 90) [313]	66.1 (74.2, 46) [322]	73.7 (82.9, 43) [312]

Cross reference: Study M16-006 CSR Table 14.2__4.1

表 2.7.2-9. 第 III 相 M16-000 試験 Sub-study 1 での日本人及び非日本人の活動性クローン病患者におけるリサンキズマブの血清中濃度（μg/mL）（維持療法）

		Geometric Mean (Mean, %CV) [N]			
Regimen	Ethnicity	Week 16	Week 32	Week 48	Week 52*
Risankizumab 360 mg SC q8w	Japanese	5.22 (6.39, 66) [7]	4.86 (5.61, 55) [4]	5.93 (6.82, 49) [5]	17.0 (18.5, 42) [5]
	Non-Japanese	8.41 (10.9, 61) [44]	7.96 (9.02, 45) [30]	8.70 (9.74, 49) [28]	16.4 (18.3, 38) [25]
Risankizumab 180 mg SC q8w	Japanese	3.84 (6.17, 101) [6]	2.63 (4.23, 80) [3]	2.62 (3.48, 82) [4]	6.50 (8.09, 66) [4]
	Non-Japanese	4.82 (7.10, 78) [58]	3.45 (4.22, 60) [46]	3.01 (3.95, 65) [34]	8.02 (8.89, 43) [28]

*Week 52 serum risankizumab samples were collected 4 weeks after the dose instead of 8 weeks at other visits.

Subjects who received risankizumab induction treatment of 1200 mg IV q4w during the first 12 weeks followed by maintenance treatment of 180 mg or 360 mg SC q8w were included.

Cross reference: Study M16-000 Interim CSR Table 14.2__7.1

2.7.2.3.2 リサンキズマブの母集団薬物動態

健康被験者を対象とした第 I 相試験，クローン病患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験のデータを用いて，中等症から重症の活動性クローン病患者におけるリサンキズマブの母集団薬物動態を評価した（R&D/20/1547）。第 I 相試験である M16-533 試験の要約を 2.7.2.2.1.1 項に示す。第 II 相及び第 III 相試験の要約をそれぞれ 2.7.2.2.2 項及び 2.7.2.2.3 項に示す。

中等症から重症の尋常性乾癬患者及びクローン病患者におけるリサンキズマブの薬物動態を記述した構築済みのモデルである，一次吸収及び一次消失を伴う 2-コンパートメント母集団薬物動態モデルを開始モデルとして用いた [5]。健康被験者及びクローン病患者のデータに適合させるため，必要に応じてモデルを改良した。

中等症から重症の活動性クローン病患者に SC 投与後のリサンキズマブの薬物動態は，一次吸収及び一次消失を伴う 2-コンパートメントモデルで適切に記述された。母集団薬物動態の最終モデルのパラメータは高い精度（%相対標準誤差は 1%–21%の範囲）で算出された。適合度プロット及び視覚的事後予測性能評価を用いたモデル評価から，モデルはリサンキズマブの薬物動態を適切に記述していた。リサンキズマブの薬物動態パラメータの値は，これまでに報告されている典型的な IgG1 mAb における値及び中等症から重症の慢性尋常性乾癬及び関節症性乾癬を有する被験者での値と整合性が認められた。母集団薬物動態解析により以下のことが示された。

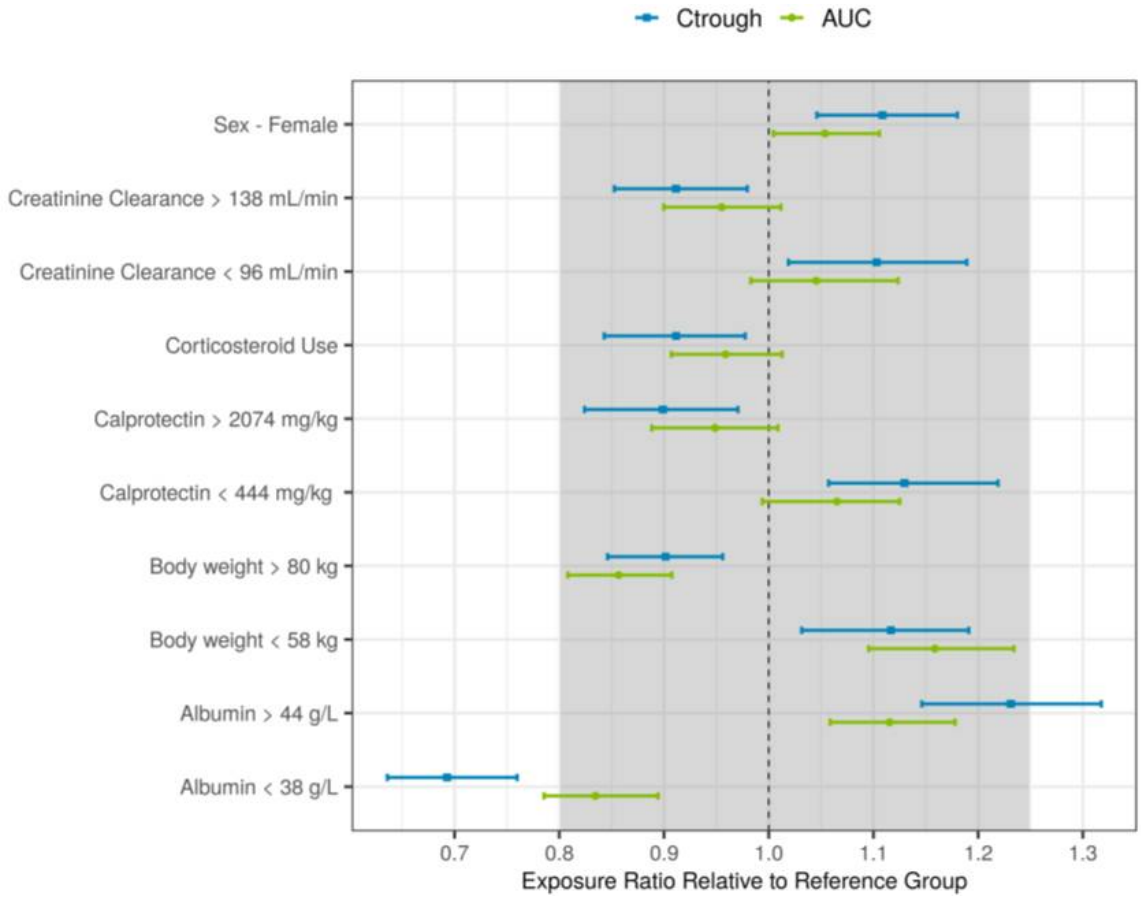
- リサンキズマブの全身クリアランス（以下「CL」），定常状態分布容積（以下「V_{ss}」），バイオアベイラビリティ及び終末相半減期（以下「$t_{1/2}$」）は，体重 70 kg の被験者でそれぞれ 0.296 L/day，7.68 L，74.0%及び 21 日と算出された。
- リサンキズマブの CL，V_{ss} 及び吸収速度定数（以下「K_a」）の個体間変動（%変動係数［以下「CV」］）はそれぞれ 33.9%，64.2%及び 134%であった。
- リサンキズマブの CL，中央コンパートメントの分布容積（V_c）及び K_a の η-シュリンケージはそれぞれ 12.6%，44.1%及び 59.1%であった。
- クローン病患者に導入療法として 600 mg を投与 0，4，8 週時に IV 投与し，その後維持療法として 360 mg を投与 12 週時，以降は q8w に SC 投与したときの C_{max}，トラフ濃度（以下「C_{trough}」）及び AUC の最大値の中央値は，導入療法期（投与 8–12 週時）でそれぞれ 156 µg/mL，38.8 µg/mL 及び 2010 µg•day/mL であった。また，維持療法期（投与 40–48 週時）の定常状態における C_{max}，C_{trough} 及び AUC の中央値はそれぞれ 28.0 µg/mL，8.13 µg/mL 及び 985 µg•day/mL であった。

母集団薬物動態解析で特定された共変量がリサンキズマブの投与 12 週時の曝露量（C_{trough} 及び AUC）に及ぼす影響は，図 2.7.2-5 に示すとおり，ベースライン時の FCP，副腎皮質ステロイドの使用，性別及びクレアチニンクリアランスはリサンキズマブの CL との間に統計学的な相関性が認められたが，リサンキズマブの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。他の IgG1 mAb と同様に，体重もリサンキズマブの CL 及び見かけの中央コンパートメントの分布容積と相関していたが，リサンキズマブの薬物動態に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

ベースラインの血清アルブミンが低値（< 38 g/L）の被験者では，対照被験者（38–44 g/L）と比べて投与 12 週時のトラフ濃度が平均で 31%低いと予測された。なお，曝露－反応解析では曝露量指標として平均濃度（以下「C_{avg}」）を用いたが，AUC（$AUC = C_{avg} \times time$）は参照値の 0.8 から 1.25 の範囲内であった（R&D/20/1614）。

患者の内因性要因である年齢，人種（アジア人対非アジア人）及び肝機能マーカーは，リサンキズマブの曝露量に影響を及ぼさなかった。事後モデルで予測したリサンキズマブの曝露量は，アジア人と非アジア人の間，中国又は日本と非アジア諸国の被験者の間，並びに 16–17 歳の青年と成人の間で同程度であった。TE-ADA 又は NAb はリサンキズマブの CL の有意な共変量として特定されなかった。

図 2.7.2-5. 母集団薬物動態解析で特定された共変量がリサンキズマブの曝露量に及ぼす影響を示すフォレストプロット



Effect of covariates on risankizumab-simulated exposures in subjects with CD. Points represent medians and error bars represent 95% confidence intervals of the normalized exposure ratios across 200 simulation replicates. C_{trough} is the model-predicted trough concentration at Week 12, and AUC is the model-predicted average concentration over the 12 weeks induction period.

Cross reference: Population Pharmacokinetic Report (R&D/20/1547) Figure 10

2.7.2.3.3 リサンキズマブの薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響

<u>内因性要因の影響</u>

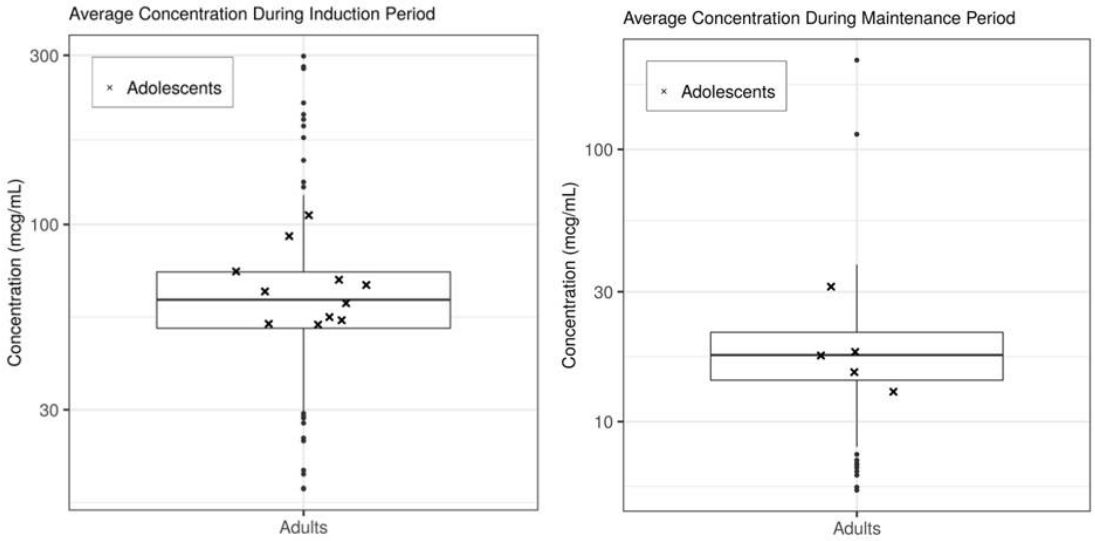
腎及び肝機能障害：リサンキズマブは肝代謝酵素による代謝又は腎排泄を受けないと考えられる。したがって，肝機能障害又は腎機能障害患者におけるリサンキズマブの薬物動態を評価する試験は実施していない。母集団薬物動態解析によれば，総ビリルビン，AST 及び ALT を含む肝機能マーカーはリサンキズマブの CL と相関せず，血清クレアチニン値はリサンキズマブの曝露量に意味のある影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.2 項）。

クローン病：母集団薬物動態解析の結果，リサンキズマブの薬物動態パラメータは，CDAI スコア及び SES-CD のベースライン値，並びに罹病期間などの疾患関連特性にかかわらず，健康被験者と活動性クローン病患者で類似していた（2.7.2.3.2 項）。

年齢及び性別：母集団薬物動態解析の結果，年齢及び性別はリサンキズマブの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（図 2.7.2-6，図 2.7.2-7 及び 2.7.2.3.2 項）。

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曝露量は青少年と成人で同程度であった（図 2.7.2-6）。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（図 2.7.2-7）。

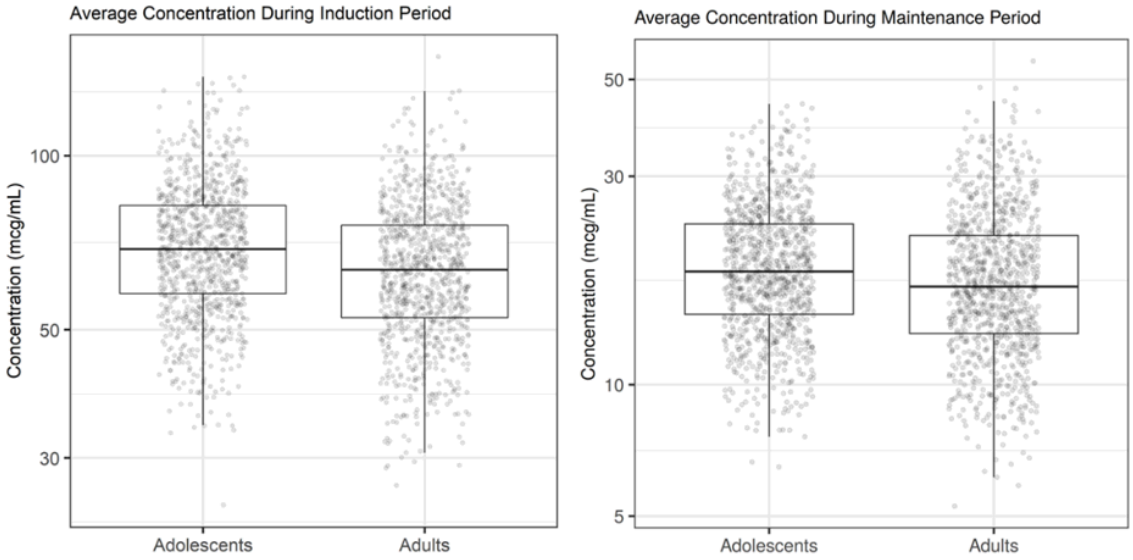
図 2.7.2-6. **青少年及び成人を対象とした導入及び維持療法で推奨される投与レジメンにおけるリサンキズマブの曝露量のモデル予測値**



The boxplot and dots (outliers) are model-predicted exposures for adults, and crosses are the individual model-predicted exposures for adolescents enrolled in the study and dosed with risankizumab.

Cross reference: Population Pharmacokinetic Report (R&D/20/1547) Figure 13

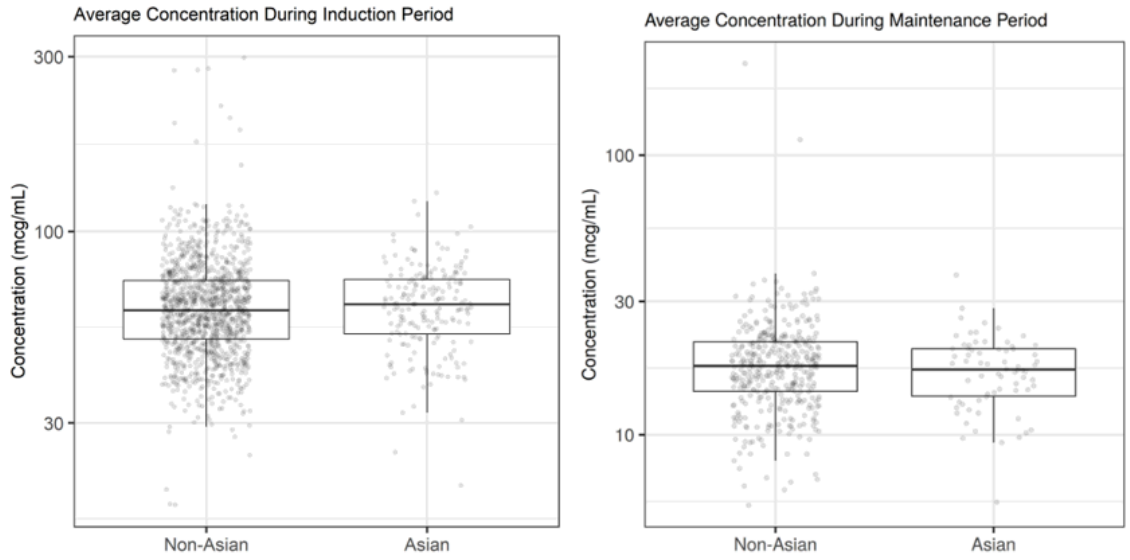
図 2.7.2-7. 青少年及び成人を対象とした導入及び維持療法で推奨される投与レジメンにおけるリサンキズマブの曝露量のシミュレーション値



Cross reference: Population Pharmacokinetic Report (R&D/20/1547) Figure 14

人種：母集団薬物動態解析において人種（アジア人対非アジア人）が有意な共変量ではなかったことから，人種はリサンキズマブの CL に影響を及ぼさないことが示された（2.7.2.3.2 項）。第 III 相試験の事後モデル予測によれば，推奨される導入及び維持療法レジメン投与後のリサンキズマブの曝露量が，アジア人と非アジア人で同程度であることからも，人種がリサンキズマブの薬物動態に影響を及ぼさないことが示されている（図 2.7.2-8）。更に，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（表 2.7.2-8 及び表 2.7.2-9）。日本人及び欧米人の健康被験者におけるノンコンパートメント解析による薬物動態パラメータの比較（M16-533 及び M19-128 試験）でも，いずれの投与群でも類似性が示され民族差はみられないことが示された（表 2.7.2-10）。

図 2.7.2-8. アジア人及び非アジア人を対象とした導入及び維持療法で推奨される投与レジメンにおけるリサンキズマブの曝露量のモデル予測値



Cross reference: Population Pharmacokinetic Report (R&D/20/1547) Figure 11

表 2.7.2-10. 日本人及び白人の健康被験者にリサンキズマブ 1800 mg を単回 IV 投与又は 360 mg を単回 SC 投与したときのリサンキズマブの薬物動態パラメータの幾何平均値（平均値，%CV）

	Single Dose 1800 mg IV		Single Dose 360 mg SC	
Pharmacokinetic Parameters (Units)	Study M16-533 Japanese (N = 6)	StudyM16-533 Caucasian (N = 6)	StudyM19-128 Japanese (N = 7)	Study M19-128 All[c] (N = 116)
C_{max} (µg/mL)	684	602	42.3	34.3
	(693, 16)	(604, 10)	(44.4, 30)	(36.1, 32)
T_{max}[a] (day)	0.17	0.17	10.0	7.0
	(0.13 – 1.00)	(0.13 – 0.33)	(3.0 – 14.0)	(2.0 – 30.0)
$t_{1/2}$[b] (day)	28.2	28.6	26.6	27.0
	(5.70)	(2.21)	(6.44)	(5.54)
AUC_t	10700	10100	1700	1440
(µg•day/mL)	(10800, 15)	(10200, 17)	(1800, 36)	(1510, 30)
AUC_{inf} (µg•day/mL)	11100	10400	1820	1570
	(11200, 15)	(10600, 18)	(1930, 37)	(1650, 30)

a. Median (minimum through maximum).

b. Harmonic mean (pseudo-standard deviation).

c. Includes both Japanese and non-Japanese subjects.

Cross reference: Study M16-533 CSR Table 5; Study M19-128 CSR Table 8

体重：他の IgG1 mAb と同様に，リサンキズマブの CL 及び分布容積は体重の増加とともに増加したが，リサンキズマブの曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。即ち対照被験者（58–80 kg）と比べて高体重（80 kg 超）又は低体重（58 kg 未満）の被験者では，曝露量（C_{trough} と AUC の中央値の比の平均値）がそれぞれ約 12%低い又は 14%高いと予測された（2.7.2.3.2 項，図 2.7.2-5 及び R&D/20/1547 Table 13.7　1）。母集団薬物動態シミュレーションに基づけば，図 2.7.2-7 に示すように 16–17 歳の青少年におけるリサンキズマブの曝露量の中央値は成人よりもやや高く，平均体重が低いためと考えられたが，曝露量の範囲は青少年と成人でほぼ重なっていた。

免疫原性：被験者間の薬物動態比較及び母集団薬物動態解析によれば，リサンキズマブの CL 又は曝露量は ADA（陽性 / 陰性又は抗体価）の発現による影響を受けなかった（2.7.2.3.2 項，R&D/20/1547，R&D/20/1614 及び R&D/20/1400）。

外因性要因の影響

相互作用薬としてのリサンキズマブ：抗 IL-23 p19 mAb であるリサンキズマブを投与した患者において，炎症誘発性サイトカインの減少を介してチトクロム P450（以下「CYP」）の活性 / 発現を間接的に増加させる可能性がある。しかし，尋常性乾癬患者を対象として実施した薬物相互作用試験（M16-007 試験，乾癬に関する承認申請資料 5.3.3.2-2 項）で相互作用が起こらなかったことから，リサンキズマブが併用薬との相互作用を引き起こすリスクは低い。この試験では，乾癬患者にリサンキズマブ 150 mg を q4w に反復 SC 投与したが，CYP1A2，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A のプローブ基質の曝露量に影響は認められなかった。したがって，これらの CYP の基質である薬剤をリサンキズマブと併用投与する場合，用量調節は不要である。

被相互作用薬としてのリサンキズマブ：母集団薬物動態解析から，リサンキズマブの第 III 相臨床試験でクローン病患者に広く併用された副腎皮質ステロイドは，リサンキズマブの CL に有意な影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.2 項）。

2.7.2.3.4　有効性及び安全性に関する曝露－反応解析

有効性に関する曝露－反応解析

クローン病患者におけるリサンキズマブの有効性に関する曝露－反応解析は，第 II 相試験（M15-993 試験；第 1 ピリオドのみ）及び第 III 相試験（M15-991，M16-006 及び M16-000 試験［SS1］）のデータを用いて実施した（R&D/20/1614）。

a. 12 週導入療法期

最初の 12 週間のリサンキズマブの平均濃度（以下「$C_{avg,Week0-12}$」）と，投与 12 週時に認められた臨床的 CDAI 改善，臨床的 CDAI 寛解，排便回数（以下「SF」）/ 腹痛スコア（以下「APS」）に基づく臨床的改善，SF/APS に基づく臨床的寛解，内視鏡的改善及び内視鏡的寛解との曝露－反応関係は，第 II 相 M15-993 試験のデータを用いて解析した。M15-993 試験では，

リサンキズマブ 200 mg 及び 600 mg を q4w に IV 投与し，プラセボと比較した。グラフを用いた四分位値解析から，導入療法としてリサンキズマブ 600 mg を投与 0，4 及び 8 週時に IV 投与したときの曝露量において，M15-993 試験で評価したすべての有効性評価項目（曝露－反応関係の明確な傾向が認められなかった内視鏡的寛解を除く）で，200 mg を IV 投与したときと比べて良好な有効性が得られることが示された（R&D/20/1614 Figure 4）。

第 III 相導入療法試験（M15-991 及び M16-006 試験）では，リサンキズマブ 600 mg 及び 1200 mg を投与 0，4 及び 8 週時に IV 投与し，プラセボと比較することにより評価したが，12 週導入療法期に得られたリサンキズマブの $C_{avg,Week0-12}$ と投与 12 週時の有効性評価項目との曝露－反応関係を解析した。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，図 2.7.2-9 に示すように，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 週導入療法期に関する併合データに基づき，リサンキズマブの $C_{avg,Week0-12}$ を種々の有効性評価項目と関連付けてロジスティック回帰モデルを構築した。モデルによる予測から，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（両投与レジメン間の平均反応率の差は 1–5%）であることが示された。

図 2.7.2-9. 第 III 相試験（M15-991 及び M16-006 試験）におけるリサンキズマブの $C_{avg,Week0-12}$ モデル予測値と導入療法期 12 週時の反応率の関係

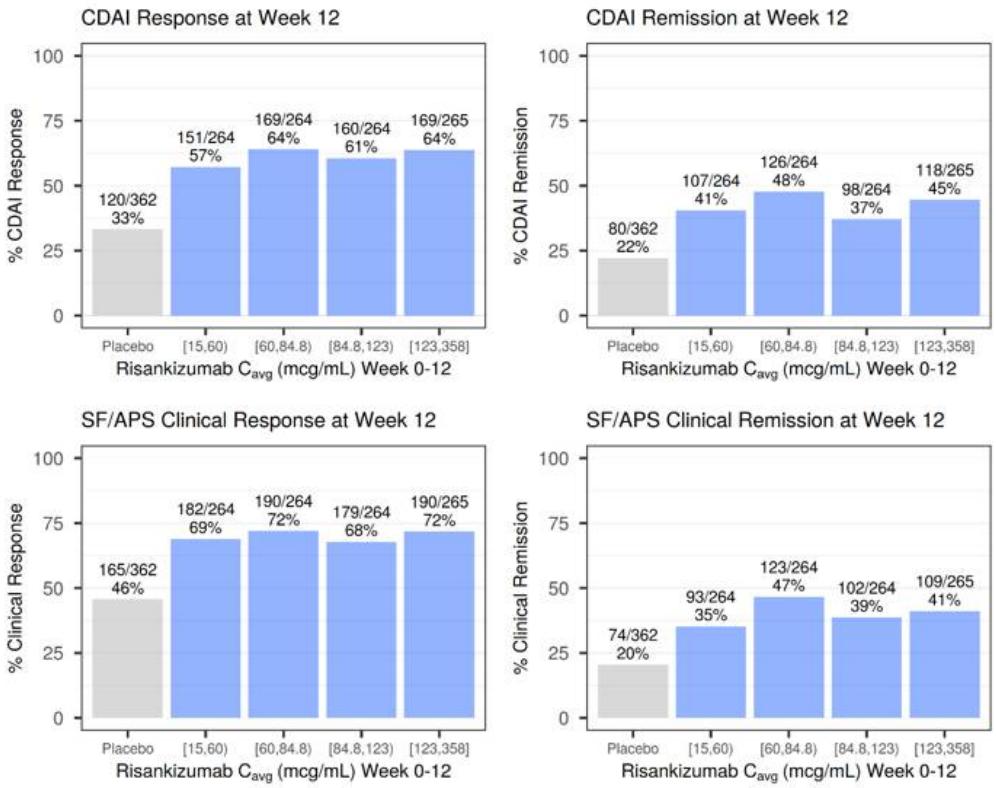
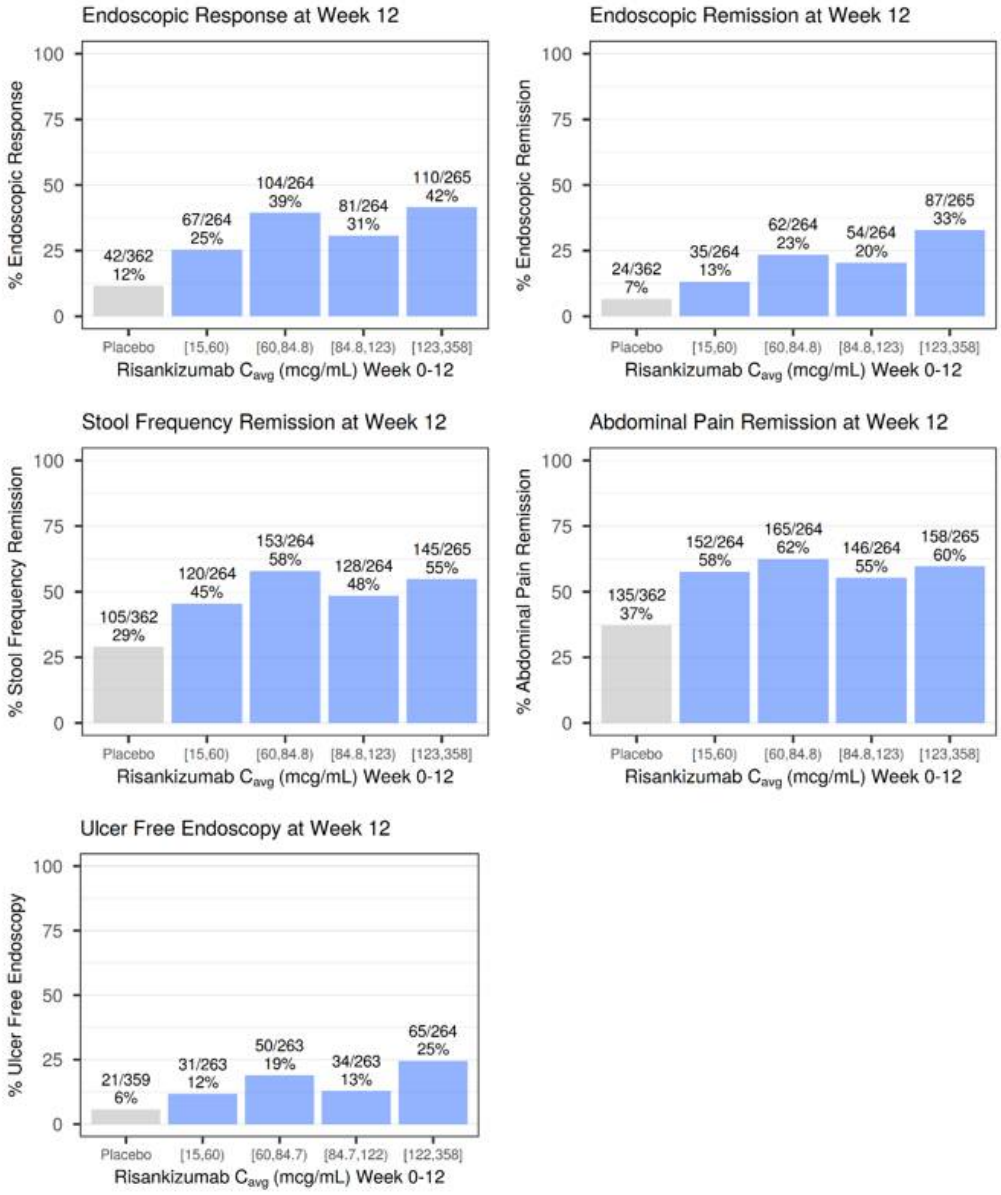


図 2.7.2-9　第 III 相試験（M15-991 及び M16-006 試験）におけるリサンキズマブの $C_{avg,Week0-12}$ モデル予測値と導入療法期 12 週時の反応率の関係（続き）



mcg/mL = µg/mL
Cross reference: Exposure-Response Analyses Report (R&D/20/1614) Figure 5

b. 導入療法期 2

第 III 相試験の M15-991 及び M16-006 試験で，導入療法期の最初の 12 週間にリサンキズマブを IV 投与したものの投与 12 週時に臨床的改善を達成せず，12 週間の導入療法期 2 に移行した被験者から得られたデータを用いて，投与 12 週時から 24 週時までの投与間隔でのリサンキズマ

ブ濃度（$C_{avg,Week12-24}$）と投与 24 週時の有効性評価項目との曝露－反応関係を解析した。これらの被験者を 1:1:1 にランダムに割り付け，リサンキズマブを 1200 mg IV 投与（投与 12，16 及び 20 週時）又は 360 mg 若しくは 180 mg SC 投与（投与 12 及び 20 週時）した。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（図 2.7.2-10）。IV 投与 12 週時に臨床的改善を達成せず，180 mg 又は 360 mg を q8w に SC 投与する維持療法を開始した被験者は，1200 mg を q4w 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。内視鏡的評価項目に関しては，360 mg を q8w に SC 投与，又は 1200 mg を q4w に IV 投与したより高い四分位に存在する被験者はより高い反応率を示した。しかしながら，導入療法期 2 開始時に内視鏡的改善を示していた被験者の割合は投与群間で不均衡が存在し，360 mg を q8w に SC 投与，180 mg を q8w に SC 投与及び 1200 mg を q4w に IV 投与した被験者のそれぞれ 21.4%，30.0%及び 27.9%が内視鏡的改善を示していた。したがって，内視鏡的評価項目で観察された傾向の解釈には注意が必要と考えられる（Integrated Summary of Efficacy［R&D/20/1144］ Table 1.3　1.2）。

図 2.7.2-10. 第 III 相試験（M15-991 及び M16-006 試験）の導入療法期 2 におけるリサンキズマブの $C_{avg,Week12-24}$ モデル予測値と導入療法期 24 週時の反応率の関係

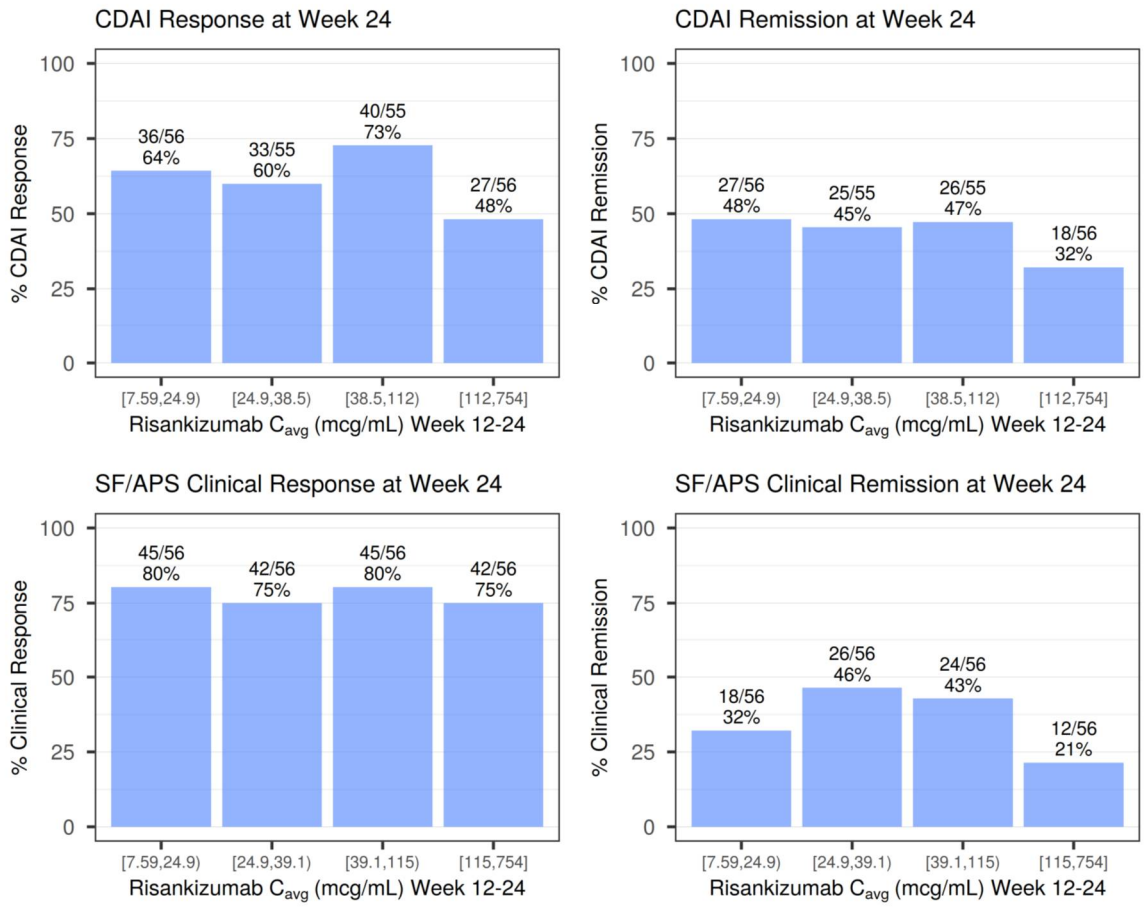


図 2.7.2-10　第 III 相試験（M15-991 及び M16-006 試験）の導入療法期 2 におけるリサンキズマブの $C_{avg,Week12-24}$ モデル予測値と導入療法期 24 週時の反応率の関係（続き）

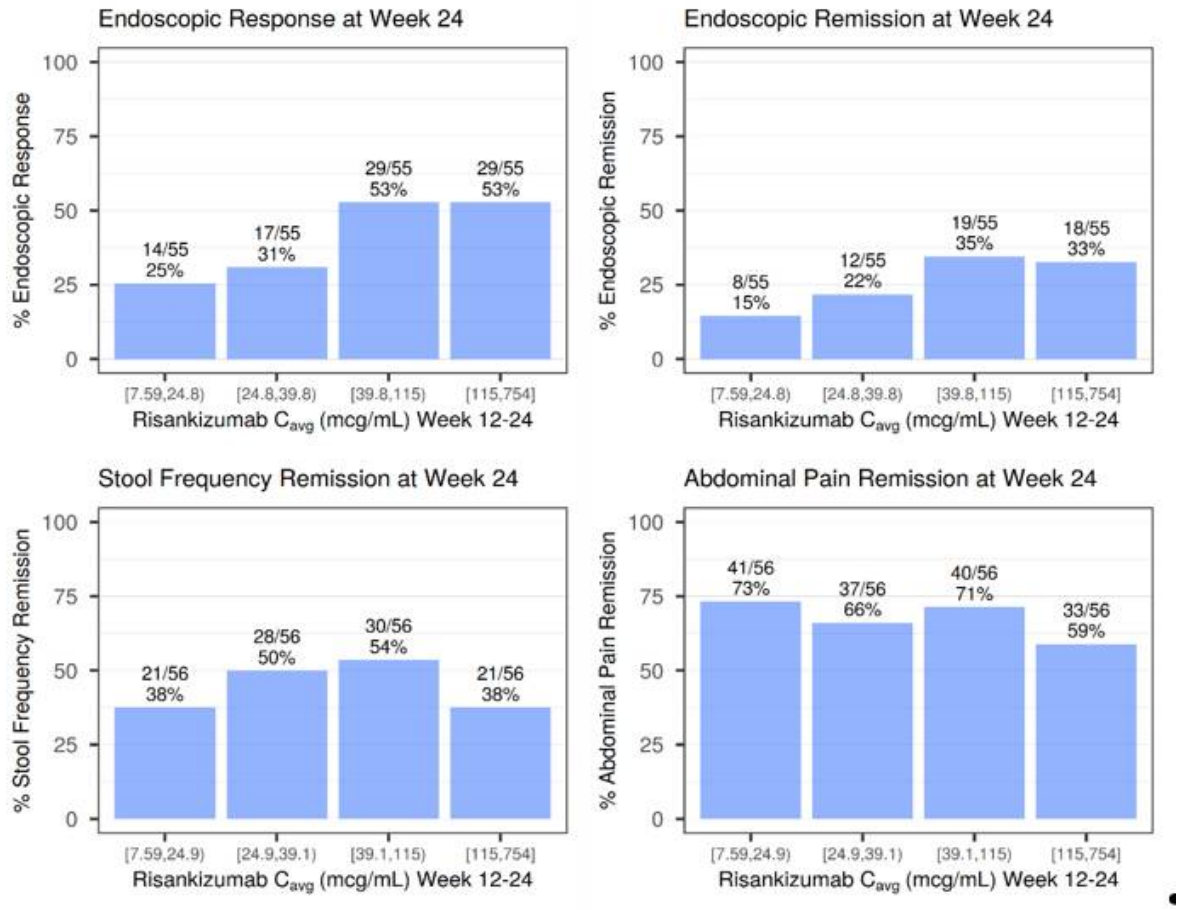
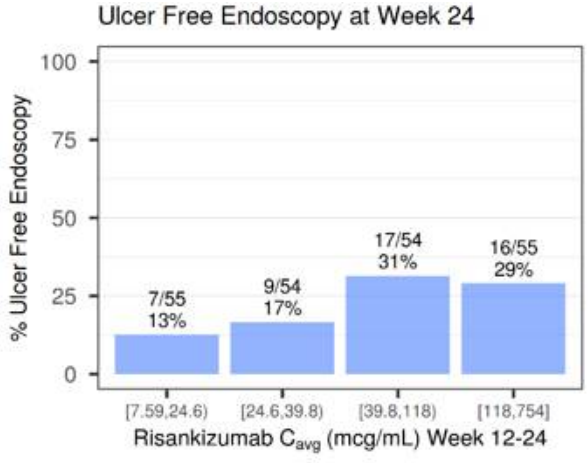


図 2.7.2-10　第 III 相試験（M15-991 及び M16-006 試験）の導入療法期 2 におけるリサンキズマブの $C_{avg,Week12-24}$ モデル予測値と導入療法期 24 週時の反応率の関係（続き）



Note: For the exploratory exposure-response analyses for efficacy for Induction Period 2, subjects were included in the analyses only if they had the endpoint evaluated and a valid Week 24 visit. N = 4 subjects were excluded from these plots since their Week 24 visit had a pharmacokinetic sample collected by more than 6 weeks from the planned time.

Cross reference: Exposure-Response Analyses Report (R&D/20/1614) Figure 8

c. 52 週維持療法期

投与 40 週時から 48 週時までの投与間隔におけるリサンキズマブの平均濃度（$C_{avg,Week40-48}$）と投与 52 週時の有効性評価項目との曝露－反応関係を，第 III 相 M16-000 試験の SS1 の 52 週維持療法期のデータを用いて解析した。SS1 では，M15-991 及び M16-006 試験においてリサンキズマブの 12 週間 IV 投与に対して臨床的改善を達成した被験者を対象として，プラセボと比較することにより 180 mg 又は 360 mg を q8w に SC 投与する 2 つの維持療法レジメンを評価した。非盲検下でリサンキズマブのレスキュー治療（1200 mg IV 投与後 360 mg を q8w に SC 投与）を受けた被験者については，非盲検下でのレスキュー治療によるバイアス及び維持療法期間中の真の曝露－反応関係の解釈の誤りを最小限にするため，$C_{avg,Week40-48}$ を算出するためにレスキュー開始前の用量を用いた。

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（図 2.7.2-11）。

ロジスティック回帰モデルを構築し，リサンキズマブの $C_{avg,Week40-48}$ と有効性評価項目を達成する確率との関係を検討した。臨床評価項目については，曝露－反応モデルによれば，維持療法において q8w の SC 投与を 180 mg から 360 mg にしたときの反応率の増加はごくわずかであると予測された。しかしながら，内視鏡評価項目（内視鏡的改善，内視鏡的寛解及び内視鏡的治癒）については，維持療法で 360 mg を q8w に SC 投与時の反応率は，180 mg 投与時と比べて 3–7%高い（両レジメン間の平均反応率［%］の数値的な差に基づく）と予測された。

図 2.7.2-11. M16-000 試験におけるリサンキズマブの $C_{avg,Week40-48}$ モデル予測値と維持療法期 52 週時の反応率の関係

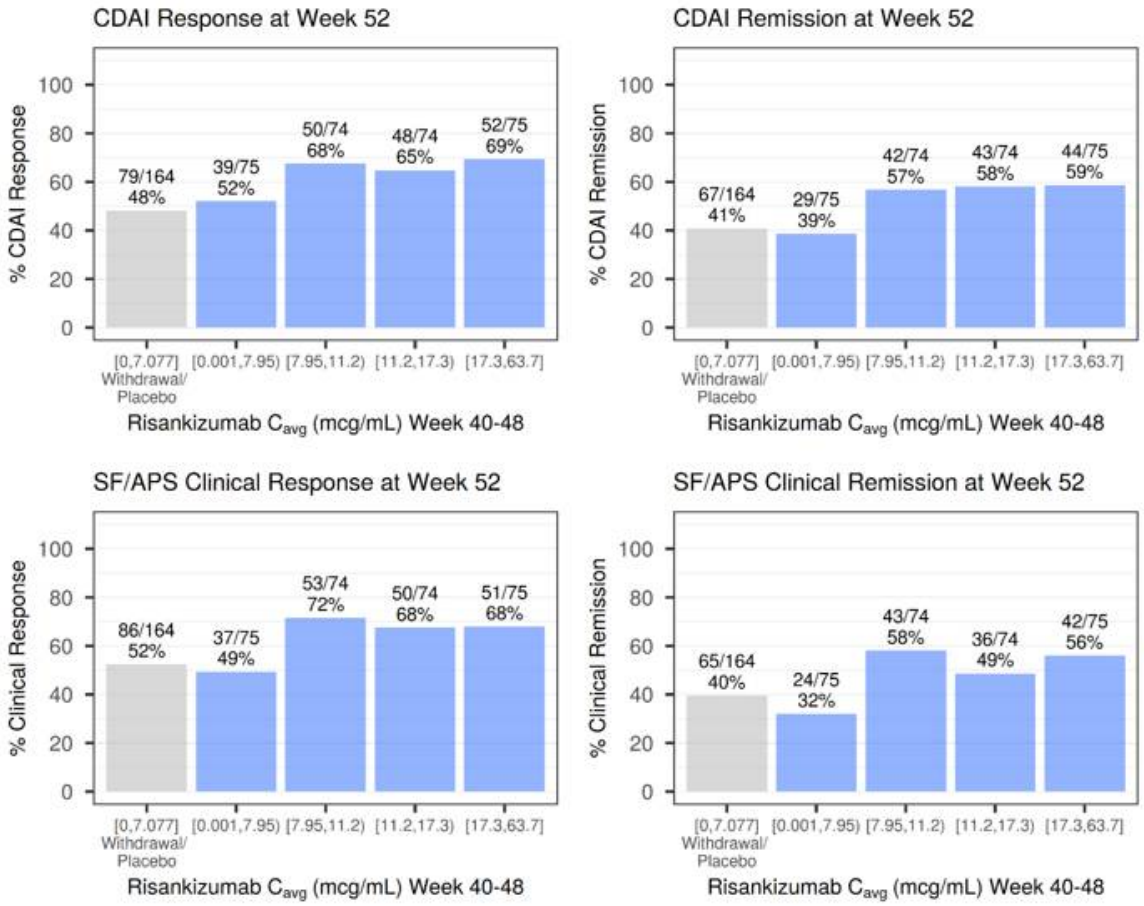


図 2.7.2-11. M16-000 試験におけるリサンキズマブの $C_{avg,Week40-48}$ モデル予測値と維持療法期 52 週時の反応率の関係（続き）

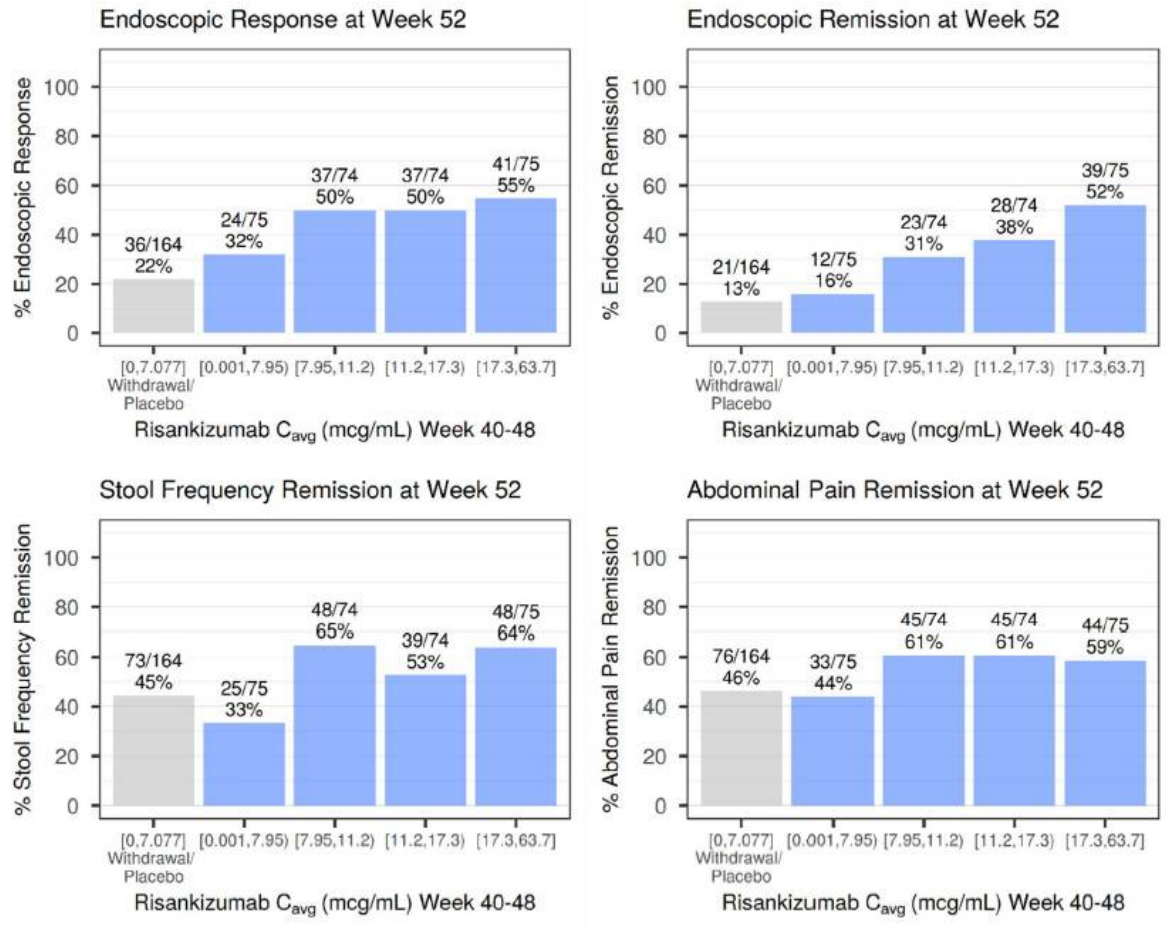
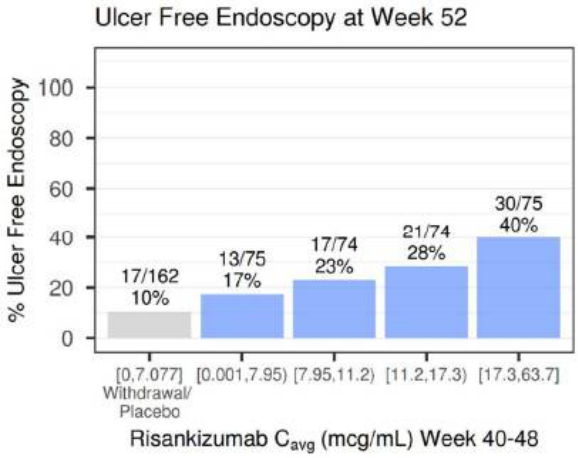


図 2.7.2-11. M16-000 試験におけるリサンキズマブの $C_{avg,Week40-48}$ モデル予測値と維持療法期 52 週時の反応率の関係（続き）



Graphical exposure-response analyses for efficacy endpoints using the non-responder imputation (NRI) method. For subjects not receiving the open-label (OL) rescue therapy, exposures reflect model-predicted average risankizumab concentration across dosing interval between Week 40 to Week 48 ($C_{avg,Week40-48}$) based on actual dosing history. For subjects receiving OL rescue therapy, exposures reflect a nominal average risankizumab concentration at steady state ($C_{avg,SS}$) assuming the assigned dose at randomization for Study M16-000 was continued.

Note: One of the subjects in the withdrawal (placebo SC) arm who did not receive OL rescue therapy had seemingly erroneous measurements for the pharmacokinetic sample, which is reflected in the upper range of the withdrawal (placebo SC) arm.

Cross reference: Exposure-Response Analyses Report (R&D/20/1614) Figure 10

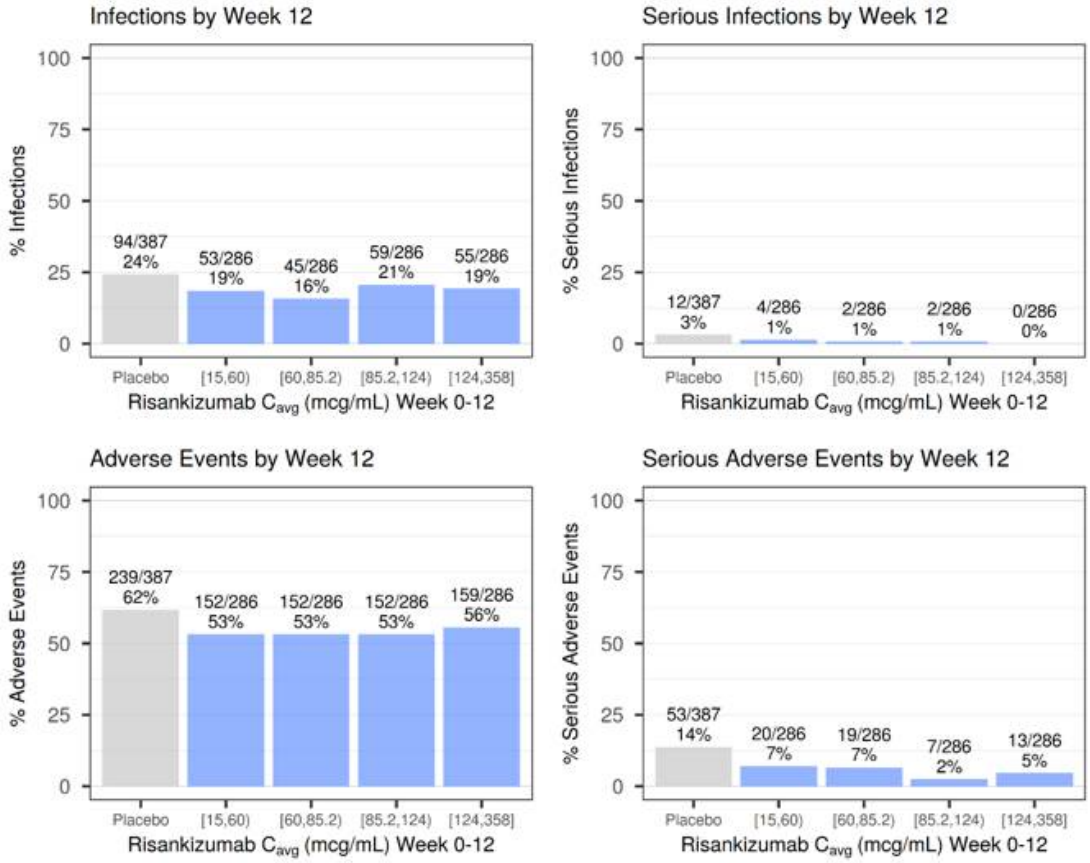
<u>安全性に関する曝露－反応解析</u>

クローン病患者を対象とした第 III 相試験（M15-991，M16-006 及び M16-000 試験［SS1 のみ］）の併合データを用いて安全性に関する曝露－反応関係を検討した。プラセボを投与された被験者（投与 12 週時及び 52 週時の解析に関連）並びにリサンキズマブの曝露量の四分位値別に，投与 12 週時（12 週導入療法期終了時），24 週時（導入療法期 2 終了時）及び 52 週時（維持療法期終了時）までの注目すべき安全性事象（すべての有害事象［以下「AE」］，重篤な有害事象［以下「SAE」］，感染症及び重篤な感染症）を対象として，曝露－反応関係を探索的に検討した（R&D/20/1614）。

導入療法期の最初の 12 週間及び維持療法期の 52 週間までの安全性事象の曝露－反応関係を，それぞれ図 2.7.2-12 及び図 2.7.2-13 に示す。第 III 相導入療法試験でリサンキズマブを 24 週間投与したときの安全性事象の曝露－反応関係についても同様の解析を実施した（R&D/20/1614 Figure 9）。

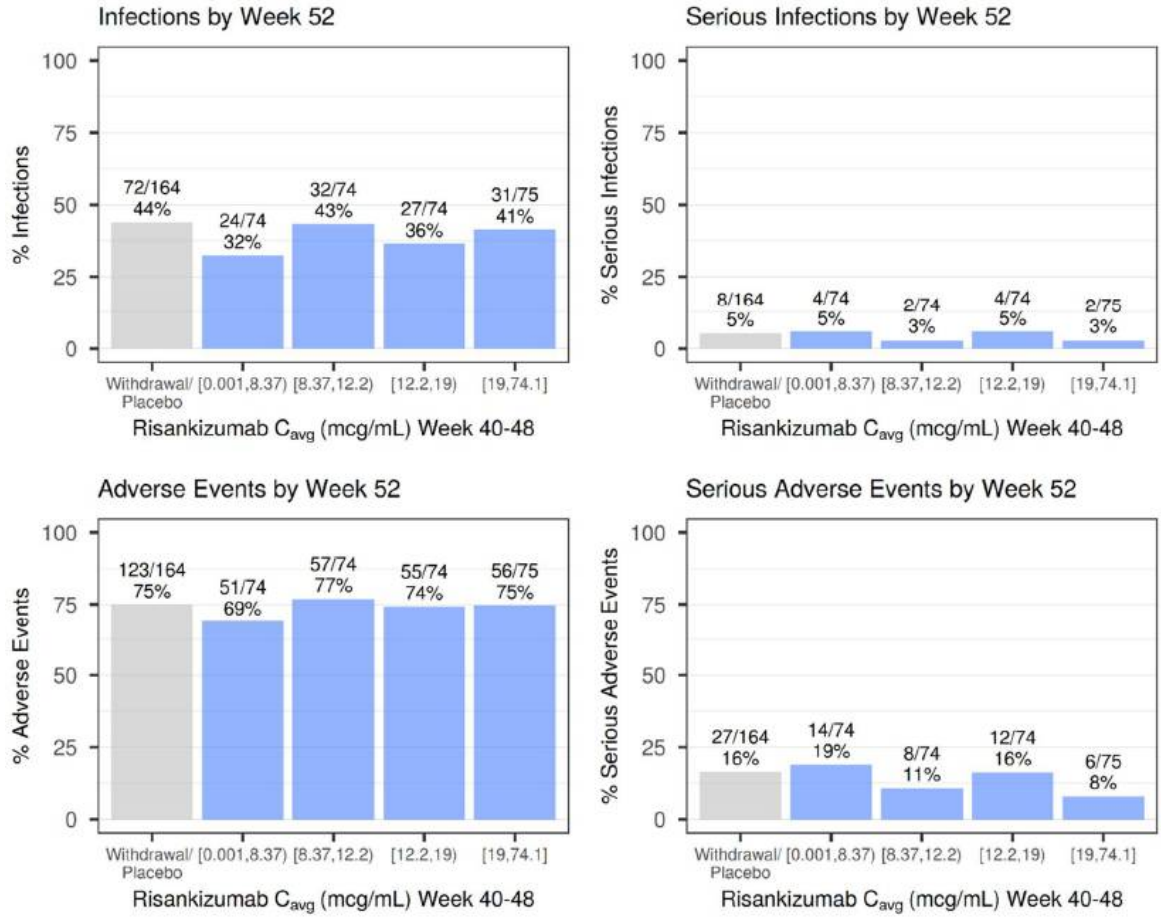
導入療法期の 12 若しくは 24 週間，又は維持療法期の 52 週間にわたり，リサンキズマブの曝露量と AE，SAE，感染症又は重篤な感染症との間に明らかな関連性は認められなかった。

図 2.7.2-12. 第 III 相試験（M15-991 及び M16-006 試験）におけるリサンキズマブの $C_{avg,Week0-12}$ と投与 12 週時までの安全性事象の曝露－反応関係



Note: Subjects who had baseline eligible SES-CD of < 6 (< 4 for isolated ileal disease) were included in the safety analyses.
Cross reference: Exposure-Response Analyses Report (R&D/20/1614) Figure 7

図 2.7.2-13. M16-000 試験におけるリサンキズマブの C_{avg} と維持療法期の安全性事象の曝露－反応関係



Note: One subject was excluded from these plots since the Week 52 visit had a pharmacokinetic sample collected more than 6 weeks from the planned time.

Cross reference: Exposure-Response Analyses Report (R&D/20/1614) Figure 12

曝露－反応解析の結論

第 II 相及び第 III 相試験のデータを用いた曝露－反応解析の結果，導入療法として 600 mg を投与 0，4 及び 8 週時に 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った。導入療法期 2 における様々な治療レジメンによる投与 24 週時の臨床的改善又は臨床的寛解について，曝露－反応関係に一貫した傾向は認められなかった。維持療法の投与 52 週時までに，有効性評価項目の大多数において，高い曝露量範囲（360 mg q8w SC 投与レジメンに相当）で高い反応率を示す傾向が認められ，特により厳格な内視鏡的評価項目である内視鏡的寛解及び内視鏡的治癒で顕著であった。安全性に関する曝露－反応解析では，導入療法期

及び維持療法期のいずれにおいても，リサンキズマブの曝露量と安全性（AE，SAE，感染症又は重篤な感染症の評価）との間に明らかな関連は特定されなかった。これらのデータは，クローン病患者に 600 mg を 4 週間隔で 3 回（初回，4 週，8 週）点滴静注し，点滴静注製剤による導入療法終了 4 週後から 360 mg を 8 週間隔で SC 投与し，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という最終的な推奨投与方法を支持するものである。

2.7.2.3.5 薬力学及び疾病に関するバイオマーカー

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 M15-993 試験では，リサンキズマブの投与により，クローン病患者の腸組織における炎症反応及び IL-23/Th17 軸に関連する遺伝子がダウンモジュレートされた[3]。

第 III 相導入療法試験である M15-991 試験（122 例）及び M16-006 試験（123 例）並びに維持療法試験である M16-000 試験 SS1（92 例）の反応率，人口統計学的特性及び臨床的特性を反映するよう選択した一部のクローン病被験者を対象として，IL-23 に関連する薬力学的バイオマーカーである IL-22 並びに炎症性バイオマーカーである hs-CRP 及び FCP を評価した（R&D/21/0761 及び R&D/21/0911）。

M15-991 及び M16-006 試験では，リサンキズマブ 600 mg 及び 1200 mg の IV 投与により投与 12 週時の IL-22 濃度が有意に減少したことから，クローン病患者における IL-23 経路に対するリサンキズマブの薬力学的作用が確認された。リサンキズマブ 600 mg 及び 1200 mg の IV 投与では投与 12 週時の hs-CRP 濃度も有意に減少したことから，クローン病患者におけるリサンキズマブの抗炎症作用が確認された。更に，M16-006 試験では，リサンキズマブ 600 mg 及び 1200 mg の投与により投与 12 週時の FCP 濃度が有意に減少し，M15-991 試験でも投与 12 週時に同様な反応の傾向が認められたことから，クローン病患者におけるリサンキズマブの抗炎症作用が確認された。

M16-000 試験 SS1 では，リサンキズマブの IV 導入療法に対して臨床的改善を示した被験者を対象にリサンキズマブ 180 mg 及び 360 mg を SC 投与したところ，IL-22 の阻害が持続し，IL-23 経路に対する薬力学的作用が投与 52 週時にも同程度に維持された。12 週導入療法後に認められた薬力学的作用は，休薬群（プラセボ投与群）でも投与 52 週時に認められ，IL-22 濃度は導入療法のベースライン時よりも低い濃度が維持された。リサンキズマブ 180 mg 及び 360 mg の SC 投与により hs-CRP 及び FCP の阻害が持続し，投与 52 週時の抗炎症作用が同程度に維持された。このことは，休薬してプラセボを SC 投与した被験者において投与 0 週時に比べて 52 週時で hs-CRP 及び FCP の濃度が増加したことと対照的であった。

以上をまとめると，クローン病患者を対象とした試験においてリサンキズマブの反復投与後に腸組織中の IL-23/Th17 軸に関連する遺伝子の発現が減少した。FCP，血清中 hs-CRP 及び IL-22 の減少もクローン病患者で観察された。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性

第 II 相及び第 III 相試験では，活動性クローン病患者におけるリサンキズマブの免疫原性を評価した。個々の試験の結果を 2.7.2.2.2.1 項，2.7.2.2.2.2 項，2.7.2.2.3.1 項及び 2.7.2.2.3.2 項に示す。クローン病患者における ADA 及び NAb の発現率，並びにそれらがリサンキズマブの薬物動態，有効性及び安全性に及ぼす影響に関する免疫原性評価について統合評価した（R&D/20/1400）。

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，推奨レジメンに基づき導入療法としてリサンキズマブ 600 mg を投与 0，4，8 週時に IV 投与し，その後，維持療法として 360 mg を投与 12 週時，以降は q8w に SC 投与した被験者では，64 週間の曝露期間中に評価した被験者のそれぞれ 3.4%（2/58 例）及び 0%（0/58 例）に TE-ADA 及び NAb が検出された。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（ベースライン後，試験期間中に免疫原性を 1 回以上評価できた被験者）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。免疫原性を統合評価すると，ADA の産生は，中等症から重症の活動性クローン病患者におけるリサンキズマブの曝露量，有効性又は安全性に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。これらの評価の要約を以下に示す。

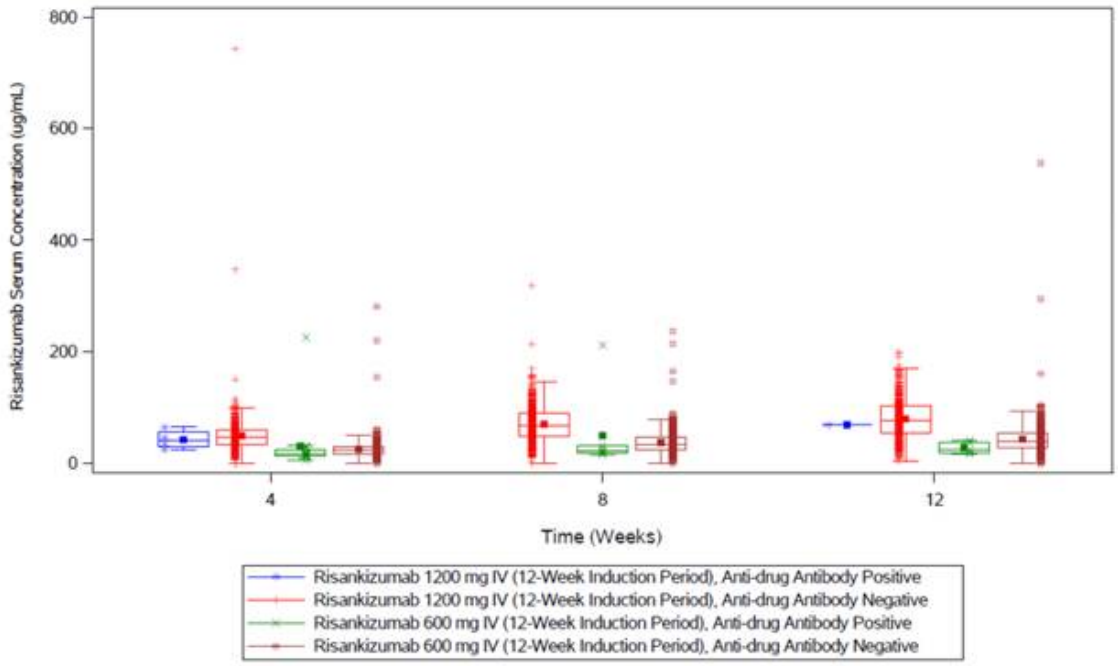
<u>リサンキズマブの全身曝露に及ぼす免疫原性の影響</u>

第 II 相及び第 III 相試験を通じてリサンキズマブのトラフ濃度の被験者間及び被験者内の要約統計量の算出，並びに母集団薬物動態解析を実施し，リサンキズマブの曝露量に及ぼす ADA の影響を評価した（R&D/20/1400 Section 8.2.1）。

2 つの第 III 相試験の併合データを用いた被験者間比較に基づくと，導入療法期及び維持療法期を通じて，リサンキズマブの血清中トラフ濃度（中心値の傾向及び分布）は ADA 陽性被験者と陰性被験者で同程度であった（図 2.7.2-14，図 2.7.2-15 及び図 2.7.2-16）。

被験者内評価が可能なデータは限られているものの，ADA がリサンキズマブの曝露量に被験者内で明らかな影響を及ぼさないことが示された。母集団薬物動態解析の結果，TE-ADA はリサンキズマブのクリアランス及び曝露量に有意な影響を及ぼさなかった。これらの結果から，中等症から重症の活動期クローン病被験者において，ADA の産生はリサンキズマブの曝露量に影響を及ぼさないことが示された。

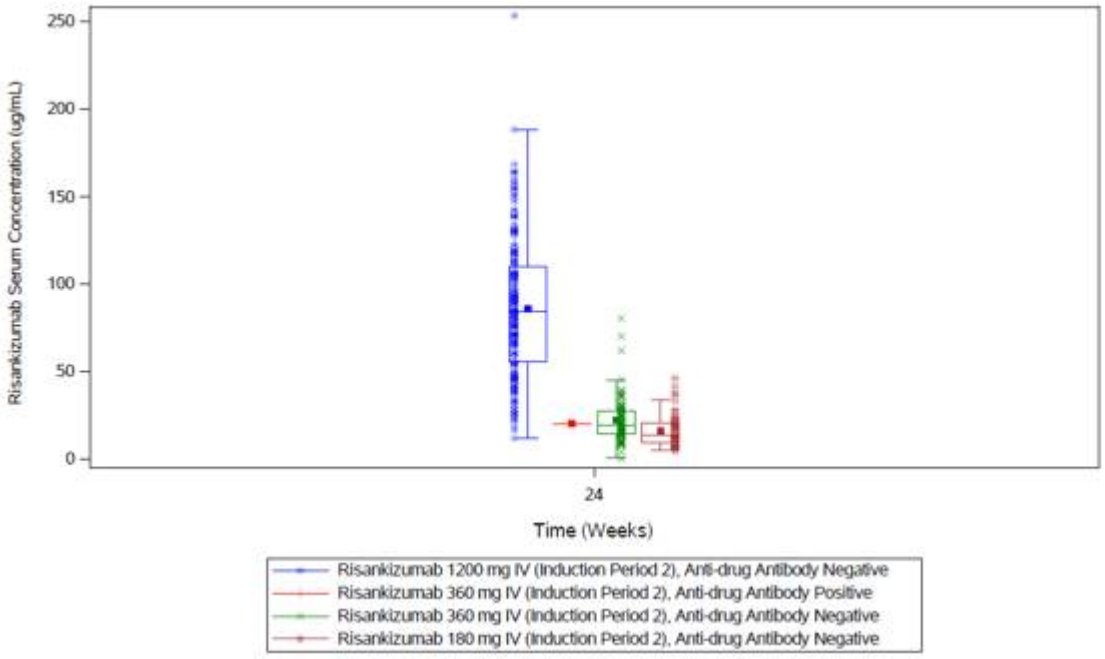
図 2.7.2-14. 第 III 相導入療法試験における投与 12 週時までの ADA 発現の有無により層別したリサンキズマブの血清中トラフ濃度の比較



Note: In the box plots, solid square and horizontal bar within each box represents geometric mean and median values, respectively. The other symbols (*, +, x, #) represent risankizumab concentration values from individual subjects.

Cross reference: Integrated Immunogenicity Report (R&D/20/1400) Figure 1

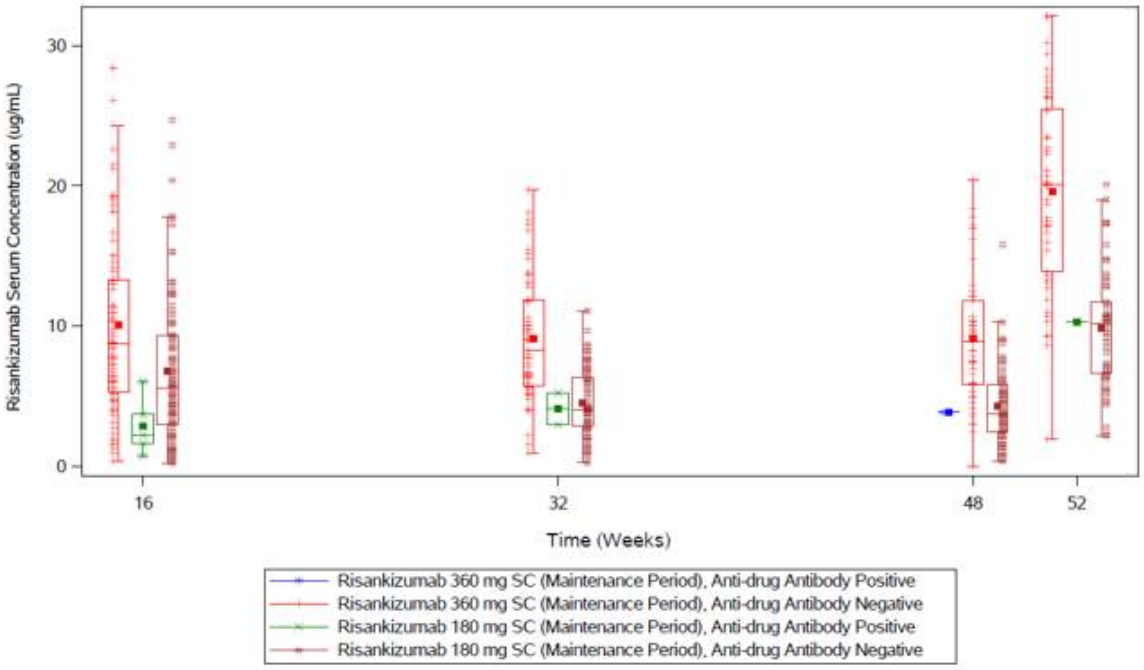
図 2.7.2-15. 第 III 相導入療法試験における投与 24 週時までの ADA 発現の有無により層別したリサンキズマブの血清中トラフ濃度の比較



Note: In the box plots, solid square and horizontal bar within each box represents geometric mean and median values, respectively. The other symbols (*, +, x, #) represent risankizumab concentration values from individual subjects.

Cross reference: Integrated Immunogenicity Report (R&D/20/1400) Figure 2

図 2.7.2-16. 第 III 相維持療法試験における投与 52 週時までの ADA 発現の有無により層別したリサンキズマブの血清中濃度の比較



Note: In the box plots, solid square and horizontal bar within each box represents geometric mean and median values, respectively. The other symbols (*, +, x, #) represent risankizumab concentration values from individual subjects.
Cross reference: Integrated Immunogenicity Report (R&D/20/1400) Figure 3

<u>リサンキズマブの有効性に及ぼす免疫原性の影響</u>

リサンキズマブの有効性に及ぼす免疫原性の影響を評価するため，投与 12 週時（M15-991 及び M16-006 試験）及び 52 週時（M16-000 試験）の臨床的 CDAI 寛解，SF/APS での臨床的寛解及び内視鏡的改善の反応率の点推定値を，リサンキズマブ投与群の ADA 陽性被験者と陰性被験者で比較した（表 2.7.2-11 及び表 2.7.2-12）。

これらの解析から，リサンキズマブの免疫原性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に臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された。

表 2.7.2-11. 第 III 相導入療法試験における投与 12 週時の TE-ADA 及び NAb の有無により層別したリサンキズマブの有効性

	Response to Clinical Endpoints at Week 12, n (%) (ISE1A Population)			
Risankizumab 600 mg IV q4w (N = 523)	ADA Positive (N = 12)	ADA Negative (N = 511)	NAb Positive (N = 2)	NAb Negative (N = 521)
CDAI Remission	4 (33.3%)	228 (44.6%)	1 (50.0%)	231 (44.3%)
SF/APS Clinical Remission	6 (50.0%)	206 (40.3%)	1 (50.0%)	211 (40.5%)
Endoscopic Response	4 (33.3%)	186 (36.4%)	N/A	190 (36.5%)
Risankizumab 1200 mg IV q4w (N = 525)	ADA Positive (N = 4)	ADA Negative (N = 521)	NAb Positive (N = 0)	NAb Negative (N = 525%)
CDAI Remission	1 (25.0%)	217 (41.7%)	N/A	218 (41.5%)
SF/APS Clinical Remission	2 (50.0%)	213 (40.9%)	N/A	215 (41.0%)
Endoscopic Response	1 (25.0%)	172 (33.0%)	N/A	173 (33.0%)

N/A = not available

Note: ISE1A population includes randomized subjects who had baseline eligibility SES-CD of ≥ 6 (≥ 4 for isolated ileal disease) and have received at least one dose of study drug in 12-Week Induction Period from two global Phase 3 induction studies: Studies M15-991 and M16-006.

CDAI clinical remission is defined as CDAI < 150.

Cross reference: Integrated Immunogenicity Report (R&D/20/1400) Table 12

表 2.7.2-12. 第 III 相維持療法試験における投与 52 週時の TE-ADA 及び NAb の有無により層別したリサンキズマブの有効性

	Response to Clinical Endpoints at Week 52 in Study M16-000 (Sub-Study 1), n (%)			
180 mg SC q8w (N = 118)	ADA Positive (N = 3)	ADA Negative (N = 115)	NAb Positive (N = 1)	NAb Negative (N = 117)
CDAI Remission	2 (66.7%)	83 (72.2%)	1 (100%)	84 (71.8%)
SF/APS Clinical Remission	2 (66.7%)	69 (60.0%)	1 (100%)	70 (59.8%)
Endoscopic Response	2 (66.7%)	71 (61.7%)	1 (100%)	72 (61.5%)
360 mg SC q8w (N = 107)	ADA Positive (N = 1)	ADA Negative (N = 106)	NAb Positive (N = 0)	NAb Negative (N = 107)
CDAI Remission	1 (100%)	71 (66.6%)	N/A	72 (66.9%)
SF/APS Clinical Remission	1 (100%)	70 (66.1%)	N/A	71 (66.4%)
Endoscopic Response	1 (100%)	63 (59.1) %	N/A	64 (59.4%)

Cross reference: Integrated Immunogenicity Report (R&D/20/1400) Table 13

リサンキズマブの安全性に及ぼす免疫原性の影響

リサンキズマブの安全性に及ぼす免疫原性の影響を評価するため，過敏症反応，注射部位反応及び注入部位反応の発現率を，TE-ADA 陽性と陰性との間で比較した（R&D/20/1400）。その際，プラセボ対照 12 週間及び 24 週間の導入療法期それぞれの安全性併合解析集団並びに全安全性併合解析集団を用いた。更に，注射部位反応及び過敏症反応の発現率を，M16-000 試験で検討した 52 週維持療法での ADA 陽性被験者と陰性被験者で比較した。

全安全性併合解析集団（M16-000 試験の SS2 及び SS3 のデータを除く）における過敏症反応及び注射部位反応（注入部位反応を含む）の TE-ADA の状態別の比較を表 2.7.2-13 に示す。

提案している導入療法レジメンとして 600 mg を投与 0，4 及び 8 週時に IV 投与した全安全性併合解析集団では，TE-ADA 陽性被験者数が少なかった（26/677 例，3.8%）ものの，過敏症反応及び注射部位反応（注入部位反応を含む）の発現率は，ADA 陽性被験者がそれぞれ 7.7%及び 3.8%であり，ADA 陰性被験者が 5.2%及び 1.7%であり，ADA 陽性被験者の方が高かった。維持療法として 360 mg を投与 12 週時，以降は q8w に SC 投与された被験者では，TE-ADA 陽性被験者数が少なかった（11/476 例，2.3%）ものの，過敏症反応及び注射部位反応の発現率は，ADA 陽性被験者がそれぞれ 9.1%及び 9.1%であり，ADA 陰性被験者が 6.0%及び 5.2%であり，ADA 陽性被験者の方が高かった。すべての解析において，過敏症反応及び注射部位反応の発現率は低かった。これらの発現率は TE-ADA 陽性被験者の方が ADA 陰性被験者よりも高かったが，ADA 陽性被験者におけるすべての反応は軽度又は中等度であり，1 件を除き投与中止に至った事象はなかった。TE-ADA 陽性被験者 1 例に，重篤でない AE として中等度の輸注反応が発現し，治験薬の投与中止に至った。

以上の結果から，過敏症反応及び注射部位反応で評価したリサンキズマブの安全性に対して，リサンキズマブの免疫原性は臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された。

表 2.7.2-13. 全安全性併合解析集団における 248 週までの TE-ADA の有無により層別した過敏症反応及び注射部位反応の比較

	All Treated Safety Analysis Set									
	600 mg IV at Weeks 0, 4, and 8 (N = 677)		Any RZB IV Regimen (N = 1384)		360 mg SC q8w (N = 476)		Any RZB SC Regimen (N = 1162)		Any RZB (N = 1384)	
	ADA+ (N = 26)	ADA- (N = 651)	ADA+ (N = 35)	ADA- (N = 1349)	ADA+ (N = 11)	ADA- (N = 465)	ADA+ (N = 28)	ADA- (N = 1134)	ADA+ (N = 35)	ADA- (N = 1349)
Hypersensitivity reactions (per SMQ), n (%)	2 (7.7%)	34 (5.2%)	3 (8.6%)	89 (6.6%)	1 (9.1%)	28 (6.0%)	4 (14.3%)	68 (6.0%)	6 (17.1%)	150 (11.1%)
Injection-site reactions (per CMQ), n (%)	1 (3.8%)	11 (1.7%)	2 (5.7%)	31 (2.3%)	1 (9.1%)	24 (5.2%)	2 (7.1%)	45 (4.0%)	4 (11.4%)	72 (5.3%)

ADA+ = ADA positive; ADA- = ADA negative

Note: Risankizumab exposure from 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: 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-Study 1).

Cross reference: Integrated Immunogenicity Report (R&D/20/1400) Table 11

2.7.2.5 付録

なし

2.7.2.6 参考文献

1. Hanauer SB, Sandborn W. Management of Crohn's Disease in Adults. American J Gastroenterology. 2001;96(3):635-643.
2. Loftus EV Jr. Clinical Epidemiology of Inflammatory Bowell Disease: Incidence, Prevalence, and Environmental Influnces. Gastroenterology. 2004;126:1504-1517.
3. Visvanathan S, Baum P, Salas A. Selective IL-23 Inhibition by Risankizumab Modulates the Molecular Profile in the Colon and Ileum of Patients With Active Crohn's Disease: Results From a Randomised Phase II Biopsy Sub-study. J Crohn's and Colitis, 2018;1170–1179.
4. Pang Y, Khatri A, Suleiman AA, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Risankizumab in Psoriasis Patients. Clinical Pharmacokinetics, 2020;59:311-326.
5. Suleiman AA, Khatri A, Minocha M, et al. Population pharmacokinetics of the interleukin-23 inhibitor risankizumab in subjects with psoriasis and Crohn's disease: Analyses of Phase I and II trials. Clinical pharmacokinetics. 2019;58(3):375-87.

2.7.3 臨床的有効性

目次

2.7.3 臨床的有効性 1
2.7.3.1 背景及び概観 5
2.7.3.1.1 有効性の評価に用いた臨床試験 5
2.7.3.1.2 有効性の評価項目 20
2.7.3.1.2.1 各評価項目の定義 20
2.7.3.1.2.1.1 クローン病の徴候及び症状 22
2.7.3.1.2.1.2 内視鏡的評価 22
2.7.3.1.2.1.3 生活の質（QoL） 23
2.7.3.1.2.1.4 Healthcare Resource Utilization（医療資源の利用） 24
2.7.3.1.2.2 主要評価項目 24
2.7.3.1.2.3 副次評価項目 24
2.7.3.1.3 解析対象集団 26
2.7.3.1.3.1 個々の試験の解析対象集団 26
2.7.3.1.3.2 併合解析の解析対象集団 28
2.7.3.1.3.3 日本人部分集団 30
2.7.3.1.4 統計解析 31
2.7.3.1.4.1 第 II 相試験：M15-993 試験 31
2.7.3.1.4.2 第 III 相試験 31
2.7.3.1.4.2.1 導入療法試験：M16-006 試験及び M15-991 試験 31
2.7.3.1.4.2.2 維持療法試験：M16-000 試験 Sub-study 1 35
2.7.3.1.4.2.3 有効性併合解析 38
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 40
2.7.3.2.1 第 II 相試験：M15-993 試験 40
2.7.3.2.2 第 III 相試験 43
2.7.3.2.2.1 導入療法試験：M16-006 試験 43
2.7.3.2.2.2 導入療法試験：M15-991 試験 49
2.7.3.2.2.3 維持療法試験：M16-000 試験 Sub-study 1 55
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 61
2.7.3.3.1 試験対象集団 61
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 61
2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 62
2.7.3.3.1.2.1 導入療法試験 62

2.7.3.3.1.2.2 維持療法試験：M16-000 試験 Sub-study 1 71
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 82
2.7.3.3.2.1 導入療法試験：主要評価項目 82
2.7.3.3.2.1.1 M16-006 試験 82
2.7.3.3.2.1.2 併合解析 85
2.7.3.3.2.2 導入療法試験：副次評価項目 88
2.7.3.3.2.2.1 M16-006 試験 88
2.7.3.3.2.2.2 併合解析 92
2.7.3.3.2.3 導入療法試験：投与 12 週時のその他の評価項目 96
2.7.3.3.2.4 導入療法試験：投与 24 週時の有効性 96
2.7.3.3.2.4.1 M16-006 試験 96
2.7.3.3.2.4.2 併合解析 96
2.7.3.3.2.5 導入療法試験：Low SES-CD の被験者における有効性 97
2.7.3.3.2.5.1 M16-006 試験 97
2.7.3.3.2.5.2 併合解析 97
2.7.3.3.2.6 維持療法試験：M16-000 試験 Sub-study 1 97
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 106
2.7.3.3.3.1 部分集団別の有効性解析 106
2.7.3.3.3.1.1 Bio-IR 及び Non Bio-IR における有効性 106
2.7.3.3.3.1.1.1 導入療法試験：M16-006 試験 106
2.7.3.3.3.1.1.2 導入療法試験：併合解析 106
2.7.3.3.3.1.1.3 維持療法試験：M16-000 試験 Sub-study 1 107
2.7.3.3.3.1.2 導入療法試験の用量における有効性 107
2.7.3.3.3.2 日本人部分集団及び全体集団の結果の一貫性 107
2.7.3.3.3.2.1 導入療法試験：M16-006 試験 107
2.7.3.3.3.2.1.1 試験対象集団 107
2.7.3.3.3.2.1.2 有効性の結果 108
2.7.3.3.3.2.2 維持療法試験：M16-000 試験 Sub-study 1 114
2.7.3.3.3.2.2.1 試験対象集団 114
2.7.3.3.3.2.2.2 有効性の結果 115
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 120
2.7.3.4.1 第 III 相試験のための用法・用量の設定根拠 120
2.7.3.4.2 推奨用量・用量設定の根拠 120
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 123
2.7.3.6 付録 125

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）
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AO	as observed	－
AP	abdominal pain	腹痛
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
CA	clinical assessment	臨床評価
CD	Crohn's Disease	クローン病
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
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	－
COVID-19	Coronavirus Disease - 2019	コロナウイルス感染症
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
EIMs	extra-intestinal manifestations	腸管外合併症
EOT	end of trial	試験終了時
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Levels	－
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue	慢性疾患治療-疲労の機能評価
FAS-P1	Period 1 full analysis set	第 1 ピリオドの最大の解析対象集団
FAS-P2	Period 2 full analysis set	第 2 ピリオドの最大の解析対象集団
FAS-P3	Period 3 full analysis set	第 3 ピリオドの最大の解析対象集団
FCP	fecal calprotectin	便中カルプロテクチン
hs-CRP	high-sensitivity C-reactive protein	高感度 C 反応性蛋白
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire	炎症性腸疾患質問票
IL	interleukin	インターロイキン
ISE	Integrated Summary of Efficacy	－
ITT	intent-to-treat	－
IV	intravenous	静脈内
J-ISE	Japan Integrated Summary of Efficacy	－
JSA	Japan population subgroup analysis	－
MCS	mental component summary	精神的側面の QoL サマリー
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
NRI	non-responder imputation	－

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）
NRI-C	non-responder imputation while incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19	COVID-19 による欠測データには多重補完法を用いた non-responder imputation
PCS	physical component summary	身体的側面の QoL サマリー
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
Q4W	every 4 weeks	4 週毎
Q8W	every 8 weeks	8 週毎
QoL	Quality of Life	生活の質
RZB	risankizumab	リサンキズマブ
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
SC	subcutaneous	皮下
SD	standard deviation	標準偏差
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
SS1	Sub-study 1	－
SS2	Sub-study 2	－
SS3	Sub-study 3	－
TDM	therapeutic drug monitoring	治療薬物モニタリング
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
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

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性の評価に用いた臨床試験

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 相試験及び第 III 相試験の 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を表 2.7.3-1 に示す。

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。

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（以下「non Bio-IR」）を対象とし，M15-991 試験は Bio-IR を対象とした導入療法試験であった。M16-000 試験は 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。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］）。

本概要では，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。

表 2.7.3-1. 有効性評価に用いた臨床試験の一覧

試験番号/ 資料番号/ 評価/参考資料/ 施設数/ 実施国/ 実施期間	試験開始， 登録状況， 組入れ/目標被験者数， 試験の進行状況	デザイン 対照の種類	被験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群別の 組入れ/完了 被験者数	対象	有効性の 主要評価項目
M15-993/ 5.3.5.1-1/ 評価資料/ 36 施設/ 9 ヵ国/ 全 3 ピリオドで約 67 週及び追跡調査 15 週	2014 年 2 月， 登録完了， 121/120， 完了	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	第 1 ピリオド リサンキズマブ 200 mg IV 群：リサンキズマブ 200 mg IV リサンキズマブ 600 mg IV 群：リサンキズマブ 600 mg IV プラセボ群：プラセボ IV （全群 Wk 0，4，8） 第 2 ピリオド リサンキズマブ 600 mg IV 群：リサンキズマブ 600 mg IV Q4W（3 回） 休薬群：投与 26 週時まで休薬 第 3 ピリオド リサンキズマブ 180 mg SC 群：リサンキズマブ 180 mg SC Q8W（4 回）	主要目的 投与 12 週時の臨床的 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。 副次目的 ・内視鏡的 CDEIS 改善，臨床的 CDAI 改善，CDEIS に基づく内視鏡的粘膜治癒及び完全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。 ・リサンキズマブの安全性を評価する。 ・クローン病治療におけるリサンキズマブの薬物動態及び薬力学を探索する。	第 1 ピリオド リサンキズマブ 200 mg IV 群：41/35 リサンキズマブ 600 mg IV 群：41/40 プラセボ群：39/33 第 2 ピリオド リサンキズマブ 600 mg IV 群：101/94 休薬群：6/6 第 3 ピリオド リサンキズマブ 180 mg SC 群：62[a]/54	中等症から重症の活動性クローン病患者	投与 12 週時の臨床的 CDAI 寛解

試験番号/ 資料番号/ 評価/参考資料/ 施設数/ 実施国/ 実施期間	試験開始， 登録状況， 組入れ/目標被験者数， 試験の進行状況	デザイン 対照の種類	被験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群別の 組入れ/完了 被験者数	対象	有効性の 主要評価 項目
M15-989/ 5.3.5.2-1/ 参考資料/ 28 施設/ 9 ヵ国/ 約 4 年。EOT 時の手順も含め試験を完了した被験者は，M16-000 試験 SS3 への移行を可能とした。	2015 年 9 月， 登録完了， 65/60， 完了	第 II 相，非盲検，単群，長期継続投与試験	リサンキズマブ 180 mg SC 群：リサンキズマブ 180 mg SC Q8W 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 Q4W（3 回）の再導入療法を受け（リサンキズマブ 600 mg IV 群），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（リサンキズマブ 180 mg SC 群）。	<u>主要目的</u> 先行試験（M15-993 試験）でリサンキズマブ投与により臨床的 CDAI 改善又は臨床的 CDAI 寛解を達成し，引き続き長期投与を受けている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を評価する。 <u>その他の目的</u> リサンキズマブの長期有効性，忍容性，薬物動態，薬力学及び免疫原性を評価する。	リサンキズマブ 600 mg IV 群：4/4 リサンキズマブ 180 mg SC 群：65/44	先行試験（M15-993 試験）で臨床的 CDAI 改善又は臨床的 CDAI 寛解を達成した中等症から重症の活動性クローン病患者	該当なし

試験番号/ 資料番号/ 評価/参考資料/ 施設数/ 実施国/ 実施期間	試験開始， 登録状況， 組入れ/目標被験者数， 試験の進行状況	デザイン 対照の種類	被験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群別の 組入れ/完了 被験者数	対象	有効性の 主要評価項目
M16-006/ 5.3.5.1-2/ 評価資料/ 297 施設/ 日本を含む 39 ヵ国/ 最大 49 週	2017 年 5 月， 登録完了， 931/約 855[b, c]（85[c, d]）， 完了	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	<u>12 週導入療法期</u> リサンキズマブ 1200 mg IV 群：リサンキズマブ 1200 mg IV リサンキズマブ 600 mg IV 群：リサンキズマブ 600 mg IV プラセボ群：プラセボ IV （全群 Wk 0，4，8） <u>導入療法期 2</u> リサンキズマブ 1200 mg IV 群：リサンキズマブ 1200 mg IV（Wk 12，16，20） リサンキズマブ 360 mg SC 群：リサンキズマブ 360 mg SC（Wk 12，20） リサンキズマブ 180 mg SC 群：リサンキズマブ 180 mg SC（Wk 12，20） プラセボ / リサンキズマブ 1200 mg IV 群：リサンキズマブ 1200 mg IV（Wk 12，16，20）	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プラセボと比較し評価する。	<u>12 週導入療法期</u> リサンキズマブ 1200 mg IV 群：372/366 リサンキズマブ 600 mg IV 群：373/365 プラセボ群：186/163 <u>導入療法期 2</u> リサンキズマブ 1200 mg IV 群：67/64 リサンキズマブ 360 mg SC 群：68/65 リサンキズマブ 180 mg SC 群：67/62 プラセボ / リサンキズマブ 1200 mg IV 群：76/74	Bio-IR[e] 又は non Bio-IR[f] である中等症から重症の活動性クローン病患者	Co-primary endpoints[g] ・投与 12 週時の臨床的寛解 ・投与 12 週時の内視鏡的改善

試験番号/ 資料番号/ 評価/参考資料/ 施設数/ 実施国/ 実施期間	試験開始， 登録状況， 組入れ/目標被験者数， 試験の進行状況	デザイン 対照の種類	被験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群別の 組入れ/完了 被験者数	対象	有効性の 主要評価項目
M15-991/ 5.3.5.1-4/ 参考資料/ 214 施設/ 40 ヵ国/ 最大 49 週	2017 年 12 月， 登録完了， 618/約 579[b, c]（58[c, d]）， 完了	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	12 週導入療法期 リサンキズマブ 1200 mg IV 群：リサンキズマブ 1200 mg IV リサンキズマブ 600 mg IV 群：リサンキズマブ 600 mg IV プラセボ群：プラセボ IV （全群 Wk 0，4，8） 導入療法期 2 リサンキズマブ 1200 mg IV 群：リサンキズマブ 1200 mg IV（Wk 12，16，20） リサンキズマブ 360 mg SC 群：リサンキズマブ 360 mg SC（Wk 12，20） リサンキズマブ 180 mg SC 群：リサンキズマブ 180 mg SC（Wk 12，20） プラセボ / リサンキズマブ 1200 mg IV 群：リサンキズマブ 1200 mg IV（Wk 12，16，20）	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プラセボと比較し評価する。	12 週導入療法期 リサンキズマブ 1200 mg IV 群：205/199 リサンキズマブ 600 mg IV 群：206/202 プラセボ群：207/186 導入療法期 2 リサンキズマブ 1200 mg IV 群：42/38 リサンキズマブ 360 mg SC 群：42/39 リサンキズマブ 180 mg SC 群：41/39 プラセボ / リサンキズマブ 1200 mg IV 群：86/76	Bio-IR[e] である中等症から重症の活動性クローン病患者	Co-primary endpoints[g] ・投与 12 週時の臨床的寛解 ・投与 12 週時の内視鏡的改善

試験番号/ 資料番号/ 評価/参考資料/ 施設数/ 実施国/ 実施期間	試験開始， 登録状況， 組入れ/目標被験者数， 試験の進行状況	デザイン 対照の種類	被験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群別の 組入れ/完了 被験者数	対象	有効性の 主要評価項目
M16-000SS1/ 5.3.5.1-3/ 評価資料/ 273 施設/ 日本を含む 44 ヵ国/ 52 週	SS1 2018 年 4 月， 登録完了， 712/約 450[c,h]， 完了	SS1 第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，維持療法試験	SS1 ランダム化された被験者： リサンキズマブ 360 mg SC 群：リサンキズマブ 360 mg SC Q8W リサンキズマブ 180 mg SC 群：リサンキズマブ 180 mg SC Q8W 休薬群（プラセボ群）：プラセボ SC Q8W ランダム化されなかった被験者： リサンキズマブ 360 mg SC 群：リサンキズマブ 360 mg SC Q8W リサンキズマブ 180 mg SC 群：リサンキズマブ 180 mg SC Q8W プラセボ群：プラセボ SC Q8W	SS1 M16-006 試験又は M15-991 試験のリサンキズマブ IV 投与の導入療法により臨床的改善を達成した，導入療法試験の Original SES-CD[c] の中等症から重症の活動性クローン病患者を対象として，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プラセボと比較し評価する。	SS1 ランダム化された被験者： リサンキズマブ 360 mg SC 群：179/160 リサンキズマブ 180 mg SC 群：179/164 休薬群（プラセボ群）：184/160 ランダム化されなかった被験者： リサンキズマブ 360 mg SC 群：33/33 リサンキズマブ 180 mg SC 群：31/26 プラセボ群：106/82	SS1 M16-006 試験又は M15-991 試験を完了し，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	SS1 Co-primary endpoints[g] ・投与 52 週時の臨床的寛解 ・投与 52 週時の内視鏡的改善

Bio-IR = 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 = クローン病活動度指数，CDEIS = Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity，EOT = 試験終了時，ITT = intent-to-treat，IV = 静脈内，Q4W = 4 週毎，Q8W = 8 週毎，SC = 皮下，SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease，SS1 = Sub-study 1，

SS3 = Sub-study 3，TNF = 腫瘍壊死因子，Wk X = 投与 X 週時，内視鏡的 CDEIS 改善 = CDEIS に基づく内視鏡的改善，臨床的 CDAI 改善 = CDAI に基づく臨床的改善，臨床的 CDAI 寛解 = CDAI に基づく臨床的寛解

a. 第 2 ピリオドの完了時に臨床的 CDAI 寛解を達成しなかった 1 例が，治験実施計画書に違反して第 3 ピリオドに組み入れられた（2.7.3.2.1 項）。

b. ITT 解析対象集団として組み入れる Original SES-CD の患者の例数。

c. 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。

d. Low SES-CD の患者の組入れ上限例数。

e. Bio-IR 集団：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効果不十分又は不耐容との記録がある被験者

f. Non Bio-IR 集団：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。

g. リサンキズマブのクローン病を対象とした第 III 相試験では，米国では臨床的 CDAI 寛解及び内視鏡的改善を，米国以外では臨床的寛解及び内視鏡的改善を co-primary endpoints として設定した。本概要では，主要評価項目として米国以外で設定した臨床的寛解及び内視鏡的改善の結果を示した。

h. SS1 への組入れは，導入療法試験の Original SES-CD の被験者が約 450 例ランダム化されるまで継続（最大 15%まで多く組み入れる可能性あり）

Cross Reference：M15-993 試験 CSR Table 14.1　2.1.1，Table 14.1　2.1.2，M15-989 試験 CSR Table 14.1　1.1，M16-006 試験 CSR Table 14.1　1.3.2，Table 14.1　2.3，M15-991 試験 CSR Table 14.1　1.3.2，Table 14.1　2.3，M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.1　3.2.1，Table 14.1　3.2.2

各試験の試験デザインの概要を以下に示す。

なお，各試験で用いた中等症から重症の活動性クローン病の定義は以下のとおりであった。

M15-993 試験及び M15-989 試験：

クローン病活動度指数（以下「CDAI」）が 220 以上 450 以下，かつ，回腸又は結腸の 1 ヵ所以上の部位に粘膜潰瘍を有しており，Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity（以下「CDEIS」）が 7 以上（病変が回腸に限局している患者の場合は 4 以上）（ランダム化前に大腸内視鏡で評価し，中央独立判定の評価者により確定）

M16-006 試験，M15-991 試験及び M16-000 試験 Sub-study 1：

1. 平均 1 日排便回数（以下「SF」）が 4 回以上（算出時は水様便及び非常に軟らかい便のみを記録する）及び / 又は平均 1 日腹痛（以下「AP」）スコアが 2 以上，かつ
2. 粘膜炎症の内視鏡的所見（Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease［以下「SES-CD」］）。すべての適格性のスコア（狭窄の有無の項目を除く）は，中央判定の評価者により判定される。内視鏡的な活動性は SES-CD スコアが 3 以上と定義する。

また，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。

M15-993 試験（第 II 相試験）

M15-993 試験は，中等症から重症の活動性クローン病患者を対象として，リサンキズマブの有効性，薬物動態及び安全性を評価する第 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る。

本試験は，最大 4 週間のスクリーニング期間，12 週間の二重盲検静脈内（以下「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 週間の非盲検皮下（以下「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。

第 1 ピリオド

被験者をリサンキズマブ 200 mg IV 群，600 mg IV 群及びプラセボ群のいずれかに 1:1:1 の比でランダム化し，投与 0，4，8 週時（3 回）に投与した。

ランダム化時には，過去の抗腫瘍壊死因子（以下「TNF」）製剤使用の有無（未治療，既治療）を因子とした層別化を行った。

第 2 ピリオド

投与 12 週時の結果に基づき決定した。

- 投与 12 週時に完全寛解*を達成した被験者：投与 26 週時まで休薬した（休薬群）。
- 投与 12 週時に完全寛解を達成しなかった被験者：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（リサンキズマブ 600 mg IV 群）。

* 完全寛解の定義：CDAI に基づく臨床的寛解（以下「臨床的 CDAI 寛解」）かつ CDEIS に基づく内視鏡的寛解（以下「内視鏡的 CDEIS 寛解」）（表 2.7.3-2 参照）

第 3 ピリオド

投与 26 週時（Visit E1）に臨床的 CDAI 寛解を達成した被験者は，投与 12 週時の結果及び第 2 ピリオドの投与にかかわらず，第 3 ピリオド（非盲検 SC 投与ピリオド）に組み入れられ，リサンキズマブ 180 mg SC 投与 8 週毎（以下「Q8W」）を 4 回受けた（リサンキズマブ 180 mg SC 群）。

M15-989 試験（第 II 相試験）

M15-989 試験は，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る。

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 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 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 SS3（第 III 相，非盲検，長期継続投与試験）に移行可能とした。

M15-989 試験の計画及び結果の詳細は，個々の試験のまとめ（2.7.6 項）及び M15-989 試験治験総括報告書（以下「CSR」）に示した。

M16-006 試験及び M15-991 試験（第 III 相試験）

M16-006 試験

M16-006 試験は，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る。

本試験は，Bio-IR 及び 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効果不十分又は不耐容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の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。

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効果不十分又は不耐容の被験者の割合は，20%を超えないものとした。

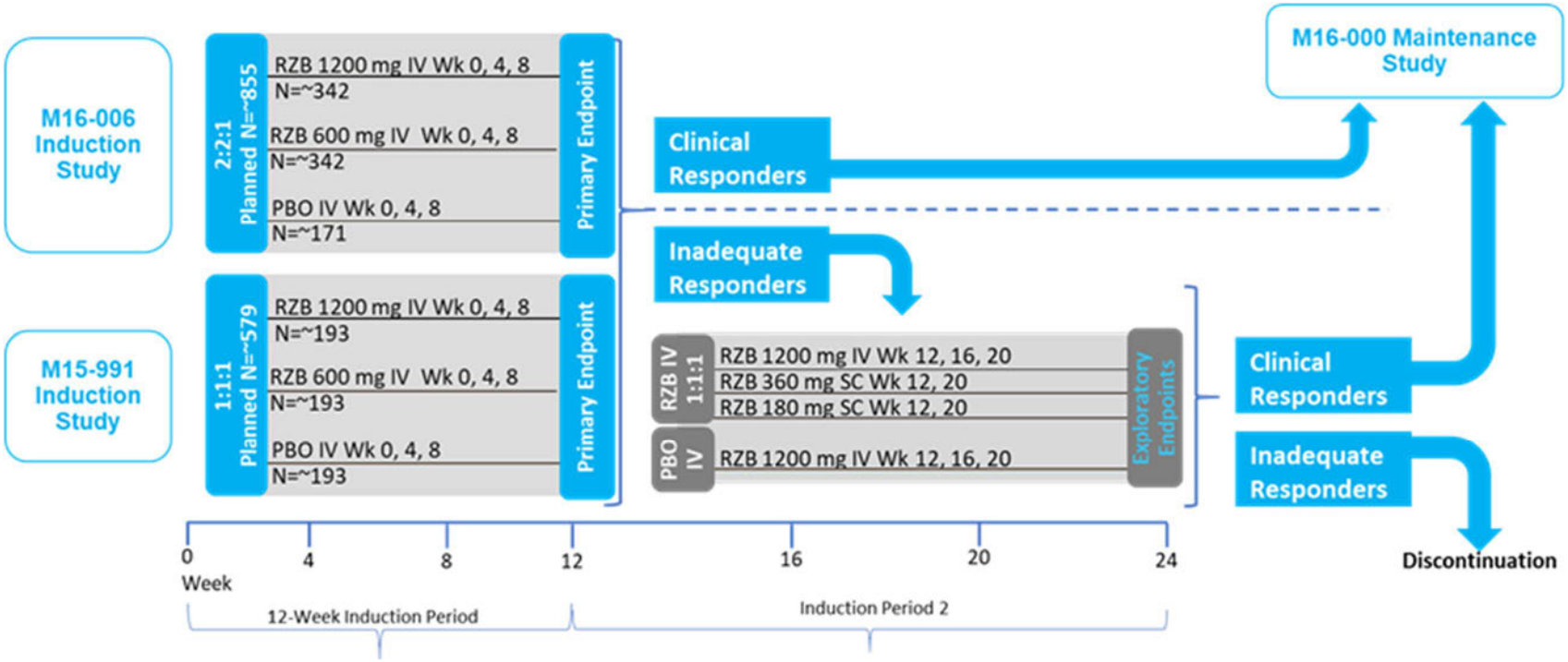
M15-991 試験

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る。

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 のみを組み入れた。ウステキヌマブに対して効果不十分又は不耐容の被験者の割合は，20%を超えないものとした。

M16-006 試験及び M15-991 試験の試験デザインの概略を図 2.7.3-1 に示す。

図 2.7.3-1.　　試験デザインの概略：M16-006 試験，M15-991 試験



IV = intravenous, PBO = placebo, RZB = risankizumab, SC = subcutaneous, Wk = week

Cross Reference：M16-006 試験 CSR Figure 1，M15-991 試験 CSR Figure 1

両試験は，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 日間の追跡調査期を含む最大 49 週間で構成された。

12 週導入療法期

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，M16-006 試験では 2:2:1 の比，M15-991 試験では 1:1:1 の比でランダム化し，投与 0，4，8 週時に投与した。

ランダム化時には，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［1，1 超］），ベースラインのステロイド使用の有無（はい，いいえ），ベースラインの SES-CD（Original SES-CD，Low SES-CD）を因子とした層別化を行った。

投与 12 週時に臨床的改善（定義は表 2.7.3-3 参照）を達成したすべての被験者が M16-000 試験への組入れに適格となった。

導入療法期 2

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。

投与 24 週時に臨床的改善を達成した被験者は M16-000 試験への組入れに適格となった。投与 24 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者は，試験を中止し，追跡調査を受けた。

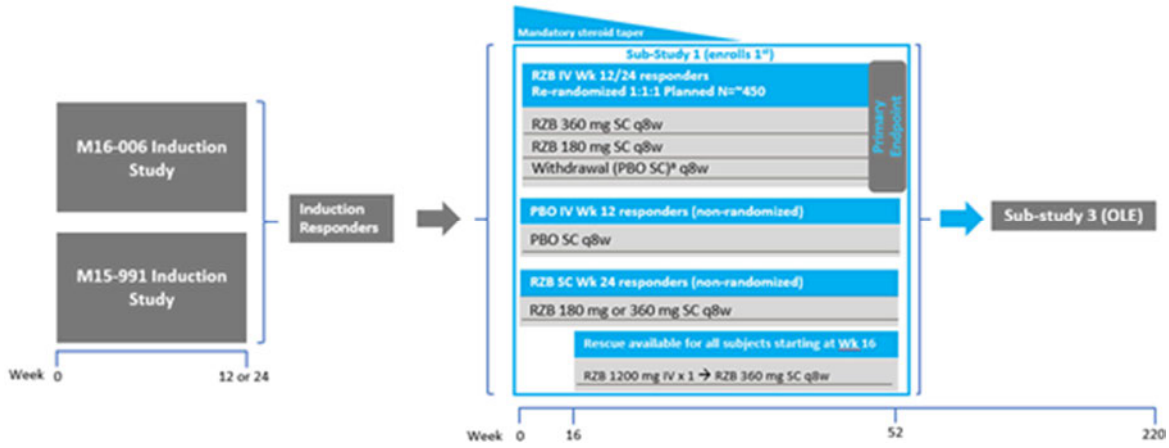
M16-000 試験（第 III 相試験）

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 週間維持療法及び非盲検長期継続投与試験である。

試験デザインの概略を図 2.7.3-2（SS1），図 2.7.3-3（SS2）及び図 2.7.3-4（SS3）に示す。

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。SS2 は，52 週間，ランダム化，探索的維持療法試験であった。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（以下「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。

図 2.7.3-2. 試験デザインの概略：M16-000 試験（SS1）

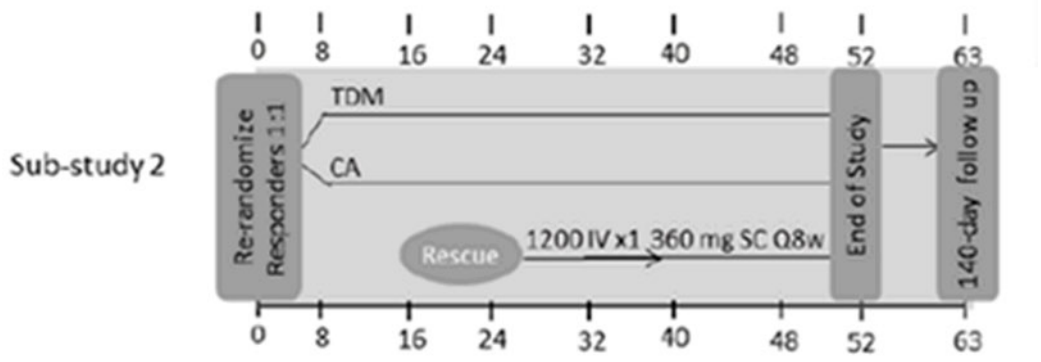


APS = abdominal pain score, IV = intravenous, OLE = open-label extension, PBO = placebo, q8w = every 8 weeks, RZB = risankizumab, SC = subcutaneous, SF = stool frequency, SS1 = Sub-study 1, Wk = Week

a. The withdrawal (placebo SC) arm consisted of subjects who achieved SF/APS clinical response to IV risankizumab induction therapy and were randomized to receive placebo in the maintenance study.

Cross Reference：M16-000 試験 SS1 CSR Figure 1

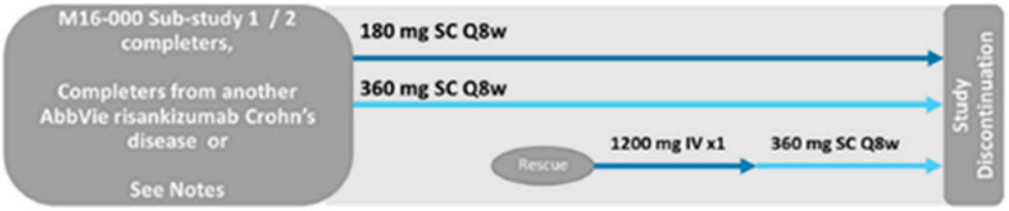
図 2.7.3-3. 試験デザインの概略：M16-000 試験（SS2）



CA = clinical assessment, IV = intravenous, Q8w = every 8 weeks, SC = subcutaneous, SS2 = Sub-study 2, TDM = therapeutic drug monitoring

Cross Reference：M16-000 試験 SS1 CSR Appendix 16.1 1

図 2.7.3-4. 試験デザインの概略：M16-000 試験（SS3）



COVID-19 = Coronavirus Disease - 2019, IV = intravenous, Q8w = every 8 weeks, SC = subcutaneous, SS3 = Sub-study 3
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 SS1 CSR Appendix 16.1 1

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 日間の追跡調査期（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，又は中止のどちらか早い時期まで継続することとした。

SS1（ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，維持療法試験）

ランダム化された被験者：

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 の被験者のうち最初の約 450 例を，以下のいずれかに 1:1:1 の比で再ランダム化することとした。導入療法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 Low SES-CD の被験者も，同様の方法で再ランダム化したが，有効性の主解析からは除外し，探索的目的として別途解析した。ランダム化時には，リサンキズマブの導入療法試験の用量に加えて，導入療法試験の最終 Visit の内視鏡的改善（実施医療機関による評価結果）及び臨床的寛解の達成状況を因子とした層別化を行った。

- グループ 1：リサンキズマブ 180 mg SC 投与 Q8W（リサンキズマブ 180 mg SC 群）
- グループ 2：リサンキズマブ 360 mg SC 投与 Q8W（リサンキズマブ 360 mg SC 群）
- グループ 3：プラセボ SC 投与 Q8W（休薬群［プラセボ群］）

ランダム化されなかった被験者：

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，SS1 に組入れ可能であったが，自動応答システムにより，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 を受けた（それぞれ，リサンキズマブ 180 mg SC 群又は 360 mg SC 群）。有効性の主解析からは除外した。

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，自動応答システムにより引き続き二重盲検下でのプラセボ投与に割り付けられた（プラセボ群）。有効性の主解析からは除外した。

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。

SS2（ランダム化，探索的，維持療法試験）

SS2 への組入れは SS1 への組入れ完了後に開始した。M16-006 試験又は M15-991 試験の終了時に臨床的改善を達成した被験者は，52 週間の探索的維持療法試験に移行し，臨床評価（以下「CA」）による用量漸増及び治療薬物モニタリング（TDM）による用量漸増の投与方法を比較するために，1:1 の比でランダム化された。投与 0 週時の投与は二重盲検下で行われ，リサンキズマブ 180 mg SC 投与及びプラセボ IV 投与，又は，プラセボ SC 投与及びリサンキズマブ 1200 mg IV 投与を受けた。すべての被験者が，投与 8 週時から非盲検下でリサンキズマブ 180 mg SC 投与を受けた。投与 16 週時以降，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。

SS3（非盲検，長期継続投与試験）

被験者は，SS1，SS2 又は先行参加していた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試験での割付けに基づき，非盲検下でリサンキズマブ 180 mg SC 投与 Q8W 又は 360 mg SC 投与 Q8W を受けた。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。

*リサンキズマブのレスキュー治療

効果不十分の基準に該当した被験者は，リサンキズマブ 1200 mg IV の単回投与後，試験の終了までリサンキズマブ 360 mg SC 投与を行うレスキュー治療を受けた。

効果不十分の定義

SS1，SS2 の CA 群及び SS3 の被験者は，以下の場合，リサンキズマブによるレスキュー治療を受ける。

1. 臨床症状：平均 1 日 SF が 3.3 回以上及び / 又は平均 1 日 AP スコアが 1.5 以上

及び

2. 客観的炎症マーカー
   a. 高感度 C 反応性蛋白（以下「hs-CRP」）が 5 mg/L 以上及び / 又は便中カルプロテクチン（以下「FCP」）が 250 µg/g 以上

又は hs-CRP 及び / 又は FCP が上昇していない場合

   b. 狭窄の有無の項目を除く SES-CD が 6 以上（病変が回腸に限局している場合は 4 以上）（実施医療機関での治験責任［分担］医師のスコアによる）

2.7.3.1.2 有効性の評価項目

2.7.3.1.2.1 各評価項目の定義

第 II 相試験の M15-993 試験並びに第 III 相試験の M16-006 試験，M15-991 試験及び M16-000 試験 SS1 にて，リサンキズマブの有効性評価に用いた評価項目の定義を表 2.7.3-2（第 II 相試験：M15-993 試験）及び表 2.7.3-3（第 III 相試験：M16-006 試験，M15-991 試験及び M16-000 試験 SS1）に示す。

各試験及び併合解析で用いた評価項目の詳細は各試験の統計解析計画書（以下「SAP」）及び ISE の SAP に示した。

表 2.7.3-2. 有効性評価項目の定義又は説明：第 II 相試験（M15-993 試験）

項目	定義
臨床的 CDAI 寛解	CDAI スコアが 150 未満（第 III 相試験と同じ）
臨床的 CDAI 改善	CDAI スコアが 150 未満又はベースラインから 100 以上減少
内視鏡的 CDEIS 寛解	CDEIS スコアが 4 以下（当初病変が回腸に限局していた被験者の場合は CDEIS スコアが 2 以下）
CDEIS に基づく内視鏡的改善	CDEIS スコアがベースラインから 50%以上減少
CDEIS に基づく内視鏡的粘膜治癒	粘膜潰瘍の不存在，すなわち，潰瘍サブスコア（深い潰瘍，浅い潰瘍，潰瘍性狭窄）が 0
完全寛解	臨床的 CDAI 寛解かつ内視鏡的 CDEIS 寛解

CDAI = クローン病活動度指数，CDEIS = Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity

表 2.7.3-3. 有効性評価項目の定義又は説明：第 III 相試験（M16-006 試験，M15-991 試験及び M16-000 試験 SS1）

項目	定義
臨床的 CDAI 寛解	CDAI スコアが 150 未満
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
臨床的 CDAI 改善	CDAI スコアがベースラインから 100 以上減少
臨床的改善	平均 1 日 SF が 30%以上減少及び / 又は平均 1 日 AP スコアが 30%以上減少，かついずれもベースラインより悪化していない
高度臨床的改善	平均 1 日 SF が 60%以上減少及び / 若しくは平均 1 日 AP スコアが 35%以上減少，かついずれもベースラインより悪化していない，並びに / 又は臨床的寛解
臨床的寛解の維持	維持療法試験の投与 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臨床的寛解の維持
臨床的寛解（コルチコステロイド非使用）	ベースラインにステロイドを使用していた被験者のうち，コルチコステロイド使用を 90 日中止し，臨床的寛解
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）
内視鏡的寛解	中央判定の評価者によるスコア判定で 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
内視鏡的治癒（潰瘍が治癒した状態）	中央判定の評価者によるスコア判定でベースラインの SES-CD 潰瘍表面サブスコアが 1 以上であった被験者のうち，SES-CD の潰瘍表面サブスコアが 0
完全寛解	臨床的 CDAI 寛解かつ内視鏡的寛解

AP = 腹痛，CDAI = クローン病活動度指数，SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease，SF = 排便回数

2.7.3.1.2.1.1 クローン病の徴候及び症状

クローン病活動度指数（CDAI）

CDAI は，被験者の 7 日間の症状（AP，SF 及び全般的な健康状態）並びに身体検査及び臨床検査所見を含む，複合指標である [1]。CDAI は 8 項目（水様便又は非常に軟らかい便の回数，腹痛の程度，全般的な健康状態，腸管外合併症［以下「EIMs」］の数，止しゃ剤の服用，腹部腫瘤，ヘマトクリット及び体重）の個々のスコアに係数を乗じ，その合計から算出する。CDAI は 0～600 の値となり，スコアが高値であるほど，疾患の重症度が高いことを示す。

排便回数（SF）及び腹痛（AP）スコア

SF 及び AP スコアは，規定 Visit 前 7 日間の 1 日平均値とした。なお，AP スコアは，腹痛の 1 日毎の程度を 0 = なし，1 = 軽度，2 = 中等度，3 = 重度としてスコア化した。

腸管外合併症（EIMs）

EIMs の発現は患者の生活の質（以下「QoL」）に重大な影響を及ぼし，クローン病の死亡率の上昇と関連があり，クローン病患者の障害の重大な原因である [2,3]。

EIMs のみを評価するバリデートされた指標はないものの，CDAI の質問項目 4（(1) 関節炎 / 関節痛，(2) 虹彩炎 / ぶどう膜炎及び (3) 結節性紅斑 / 壊疽性膿皮症 / アフタ性口内炎の有無）を用いて，ベースラインに EIMs を有する被験者を対象に EIMs を評価する。

排液性瘻孔

瘻孔の発現は患者の QoL に重大な影響を及ぼし，クローン病の死亡率の上昇と関連があり，クローン病患者の障害の重大な原因である [2,3]。

瘻孔治癒を評価するバリデートされた指標はない。アダリムマブのクローン病を対象とした第 III 相試験では，完全な瘻孔治癒 / 閉鎖は，（自然の又は軽い圧迫による）排液なしとして評価し，この評価項目によりアダリムマブとプラセボの差異の識別が可能であった [4]。そのため，リサンキズマブの第 III 相プログラムでは，ベースラインに排液性瘻孔を有していた被験者のうち，排液性瘻孔の消失を評価する評価項目を事前に規定した。

2.7.3.1.2.1.2 内視鏡的評価

Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease（SES-CD）

SES-CD は，内視鏡による 4 変量（潰瘍の有無及び大きさ，潰瘍部の表面積，病変部の表面積並びに狭窄の有無）の各項目の値の合計に基づき計算する [5]。各項目の各変量のスコアは 0～3 であり，SES-CD は 0～56 の値となり，スコアが高値であるほど，疾患の重症度が高いことを示す。

2.7.3.1.2.1.3　　生活の質（QoL）

炎症性腸疾患質問票（以下「IBDQ」）

IBDQ は，炎症性腸疾患患者の QoL の変化を評価する指標であり [6, 7]，32 項目の質問が以下の 4 ドメインに分けられている：腸管症状（例：軟便，腹痛），全身症状（例：体重減少，睡眠パターンの変化），社会生活（例：出勤，社会イベントのキャンセルの必要）及び精神状態（例：怒り，抑うつ，易刺激性）。個々の項目は 1（最悪）～7（最良）で評価される。トータルスコアは 32～224 の値となり，スコアが高値であるほど，転帰が良好であることを示す。トータルスコアの平均値の 16 ポイント以上の変化量及びトータルスコアが 170 以上となることには臨床的に意義があることが見出されている [7]。

慢性疾患治療-疲労の機能評価（以下「FACIT-F」）

FACIT-F は，疲労の経験と疲労の影響（例えば，程度，日常生活への影響，感情への影響）について，想起期間を「過去 7 日間」として，0（全くなし）～4（非常に）の 5 点で評価する，13 の疲労関連の質問で構成される。FACIT-F は最小スコア 0～最大スコア 52 の値となり，スコアが高値であるほど，疲労が軽度であることを示す。

SF-36 健康調査票（以下「SF-36」）

SF-36 は，被験者の全般的健康関連 QoL について，身体機能，日常役割機能（身体），体の痛み，全体的健康感，活力，社会生活機能，日常役割機能（精神）及び心の健康の 8 つの下位尺度により評価する。また，身体的側面の QoL サマリー（以下「PCS」）及び精神的側面の QoL サマリー（MCS）の 2 つのサマリースコアに要約できる。範囲は 0～100 の値となり，スコアが高値であるほど，転帰が良好であることを示す。

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」）

仕事の生産性及び活動障害に関する質問票は，過去 7 日間の特定の健康問題による労働時間損失並びに労働及び活動障害を測定する患者報告アウトカムであり，多くの疾患でバリデートされている [8]。WPAI-CD は 6 つの質問で構成され，就労の有無，クローン病により損失した労働時間，クローン病以外により損失した労働時間，実際の労働時間，仕事をしている間にクローン病が生産性に及ぼした影響の程度及びクローン病が日常の色々な活動に及ぼした影響の程度についての情報を収集する。損失した労働時間と労働障害をもとに，総労働損失スコアが得られる。このスコアは障害度及び生産性損失率がパーセントで算出され，スコアが高値であるほど，障害度が高いことを示す。

2.7.3.1.2.1.4 Healthcare Resource Utilization（医療資源の利用）

クローン病関連の入院

入院は，治験責任（分担）医師によりクローン病関連であるかが判断され，症例報告書に記載された。クローン病関連の入院の定義は，クローン病関連の有害事象又は合併症による，深夜をまたぐ入院又は既存の入院の延長で，クローン病関連の手術やクローン病関連の手術以外のイベント（クローン病関連の再燃又はクローン病の合併症など）による入院を含めた。

2.7.3.1.2.2 主要評価項目

第 II 相試験

M15-993 試験：投与 12 週時の臨床的 CDAI 寛解

第 III 相試験

リサンキズマブのクローン病を対象とした第 III 相試験では，米国では臨床的 CDAI 寛解及び内視鏡的改善を，米国以外では臨床的寛解及び内視鏡的改善を co-primary endpoints として設定した。本概要では，主要評価項目として米国以外で設定した臨床的寛解及び内視鏡的改善の結果を示した。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）の主要評価項目を表 2.7.3-4 に示す。

表 2.7.3-4. 主要評価項目：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 （co-primary endpoints）	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	投与 52 週時の臨床的寛解
投与 12 週時の内視鏡的改善	投与 52 週時の内視鏡的改善

SS1 = Sub-study 1

2.7.3.1.2.3 副次評価項目

第 II 相試験：M15-993 試験

- 投与 12 週時の臨床的 CDAI 改善
- 投与 12 週時の内視鏡的 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

本概要では，副次評価項目として米国以外で設定した項目を示した。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）の第一種の過誤率を制御した副次評価項目を表 2.7.3-5 に示す。

詳細及びその他の評価項目は各試験の SAP に示した（M15-993 試験 CSR Appendix 16.1　9.1，M15-989 試験 CSR Appendix 16.1　9，M16-006 試験 CSR Appendix 16.1　9.1，M15-991 試験 CSR Appendix 16.1　9.1，M16-000 試験 SS1 CSR Appendix 16.1　9）。

表 2.7.3-5.　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
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	
	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	

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，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

2.7.3.1.3 解析対象集団

2.7.3.1.3.1 個々の試験の解析対象集団

各試験の解析対象集団は，各試験の SAP に規定した（M15-993 試験 CSR Appendix 16.1__9.1，M15-989 試験 CSR Appendix 16.1__9，M16-006 試験 CSR Appendix 16.1__9.1，M15-991 試験 CSR Appendix 16.1__9.1，M16-000 試験 SS1 CSR Appendix 16.1__9）。

第 II 相試験：M15-993 試験

Intent-to-treat（以下「ITT」）解析対象集団は，治験薬の投与の有無にかかわらず，ランダム化されたすべての被験者とした。

第 1 ピリオドの最大の解析対象集団（以下「FAS-P1」）：
FAS-P1 は，ランダム化され，二重盲検 IV 投与ピリオド（第 1 ピリオド）に治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者とした。FAS-P1 解析対象集団において，被験者は，実際に受けた投与にかかわらず，予定されたランダム化に基づく投与群に割り付けられた。本解析対象集団は，二重盲検 IV 投与ピリオド（第 1 ピリオド）のすべての有効性解析並びに人口統計学的及びベースラインの特性の解析に用いた。

第 2 ピリオドの最大の解析対象集団（以下「FAS-P2」）：
FAS-P2 は，ランダム化され，非盲検 IV 投与ピリオド（第 2 ピリオド）に治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者及び投与 12 週時に完全寛解を達成した被験者とした。FAS-P2 解析対象集団において，被験者は，当初のランダム化された投与群に基づき解析された。本解析対象集団は，非盲検 IV 投与ピリオド（第 2 ピリオド）のすべての有効性解析に用いた。

第 3 ピリオドの最大の解析対象集団（以下「FAS-P3」）：
FAS-P3 は，ランダム化され，非盲検 SC 投与ピリオド（第 3 ピリオド）に治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者とした。FAS-P3 解析対象集団において，被験者は，当初のランダム化された投与群に基づき解析された。本解析対象集団は，非盲検 SC 投与ピリオド（第 3 ピリオド）のすべての有効性解析に用いた。

第 III 相試験

第 III 相試験の ITT 解析対象集団を表 2.7.3-6 に示す。
ITT 解析対象集団は，治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者とした。

ITT 解析対象集団において，解析は，実際に受けた投与にかかわらず，予定されたランダム化又は再ランダム化割付け時に割り付けられた投与群に基づいて行われた。

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。重大な逸脱があった治験実施医療機関 1 施設の被験者の有効性データは解析から除外した。また，各試験の ITT1A 解析対象集団を用いて，部分集団解析を実施した。

表 2.7.3-6. ITT 解析対象集団：第 III 相試験（M16-006 試験，M15-991 試験及び M16-000 試験 SS1）

解析対象集団	試験	定義	目的
導入療法			
ITT1A	M16-006 試験，M15-991 試験	12 週導入療法期の ITT 解析対象集団（ITT1）のうち，Original SES-CD[a] の被験者	**12 週導入療法期の有効性の主要解析対象集団**：中等症から重症の活動性クローン病で，Original SES-CD[a] の被験者を対象として，リサンキズマブ IV 投与の導入療法の有効性をプラセボと比較し評価する。
ITT1B	M16-006 試験，M15-991 試験	ITT1 のうち，Low SES-CD[a] の被験者	**12 週導入療法期の有効性の探索的解析対象集団**：中等症から重症の活動性クローン病で，Low SES-CD[a] の被験者を対象として，リサンキズマブ IV 投与の導入療法の有効性をプラセボと比較し評価する。
ITT2A	M16-006 試験，M15-991 試験	導入療法期 2 の ITT 解析対象集団（ITT2）のうち，Original SES-CD[a] の被験者	**導入療法期 2 の有効性の解析対象集団**：リサンキズマブ 600 mg 又は 1200 mg IV 投与の 12 週導入療法により投与 12 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者のうち，Original SES-CD[a] の被験者を対象として，リサンキズマブ IV 投与（再導入療法）とリサンキズマブ SC 投与（delayed response）の有効性を比較し評価する。
ITT2B	M16-006 試験，M15-991 試験	ITT2 のうち，Low SES-CD[a] の被験者	**導入療法期 2 の有効性の解析対象集団**：リサンキズマブ 600 mg 又は 1200 mg IV 投与の 12 週導入療法により投与 12 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者のうち，Low SES-CD[a] の被験者を対象として，リサンキズマブ IV 投与（再導入療法）とリサンキズマブ SC 投与（delayed response）の有効性を比較し評価する。
維持療法			
ITT1A	M16-000 試験 SS1	SS1 の ITT 解析対象集団（ITT1）のランダム化された被験者のうち，導入療法試験の 12 週導入療法期又は導入療法期 2 のいずれかのみでリサンキズマブ IV の 12 週投与を受けた Original SES-CD[a] の被験者	**52 週維持療法期の有効性の主要解析対象集団**：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た被験者のうち，Original SES-CD[a] の被験者を対象として，リサンキズマブ SC 投与の維持療法の有効性を休薬（プラセボ）と比較し評価する。

解析対象集団	試験	定義	目的
ITT1B	M16-000 試験 SS1	ITT1 のランダム化された被験者のうち，導入療法試験の Low SES-CD[a] の被験者	**52 週維持療法期の有効性の探索的解析対象集団**：リサンキズマブ IV の 12 週又は 24 週投与の導入療法により臨床的改善を達成した被験者のうち，Low SES-CD[a] の被験者を対象として，リサンキズマブ SC 投与の維持療法の有効性を休薬（プラセボ）と比較し評価する。
ITT1C	M16-000 試験 SS1	ITT1 のうち，ランダム化されなかった被験者（導入療法試験において，プラセボ投与又はリサンキズマブ SC 投与により臨床的改善を達成した被験者）	**52 週維持療法期の有効性の探索的解析対象集団**：リサンキズマブ 600 mg 又は 1200 mg IV 投与の 12 週導入療法により投与 12 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者のうち，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（delayed responders）を対象として，リサンキズマブ SC 投与の維持療法の有効性を評価する。
ITT1D	M16-000 試験 SS1	ITT1 のランダム化された被験者のうち，導入療法試験でリサンキズマブ IV の 12 週又は 24 週投与を受けた，Original SES-CD[a] の被験者	**52 週維持療法期の有効性の探索的解析対象集団**：リサンキズマブ IV の 12 週又は 24 週投与の導入療法により臨床的改善を達成した被験者のうち，Original SES-CD[a] の被験者を対象として，リサンキズマブ SC 投与の維持療法の有効性を休薬（プラセボ）と比較し評価する。

ITT = intent-to-treat，IV = 静脈内，SC = 皮下，SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease，SS1 = Sub-study 1

a. 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。

注：重大な逸脱があった治験実施医療機関 1 施設の被験者の有効性データは解析から除外した。

Cross Reference：M16-006 試験 CSR Appendix 16.1　9.1，M15-991 試験 CSR Appendix 16.1　9.1，M16-000 試験 SS1 CSR Appendix 16.1　9

2.7.3.1.3.2　　併合解析の解析対象集団

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（表 2.7.3-7）。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。

表 2.7.3-7. 有効性の併合解析集団

併合解析対象集団	定義	目的 / 解析	併合した試験	投与群
12 週導入療法有効性併合解析集団：ISE1A	第 III 相導入療法試験 2 試験において，Original SES-CD[a] の被験者で，ランダム化され，12 週導入療法期に治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者。 本解析対象集団は，12 週導入療法期の主要評価項目及び副次評価項目の主要併合解析対象集団とした。	**短期：**本解析対象集団を用いて，短期のリサンキズマブ IV 投与の導入療法の有効性をリサンキズマブの 2 用量とプラセボを比較し，評価した。	M16-006 試験， M15-991 試験	・リサンキズマブ 600 mg IV 群 ・リサンキズマブ 1200 mg IV 群 ・プラセボ群
12 週導入療法（Low SES-CD）有効性併合解析集団：ISE1B	第 III 相導入療法試験 2 試験において，Low SES-CD[a] の被験者で，ランダム化され，12 週導入療法期に治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者	**短期：**本解析対象集団を用いて，短期のリサンキズマブ IV 投与の導入療法の有効性を，リサンキズマブの 2 用量とプラセボを比較し，評価した。	M16-006 試験， M15-991 試験	・リサンキズマブ 600 mg IV 群 ・リサンキズマブ 1200 mg IV 群 ・プラセボ群
導入療法期 2 有効性併合解析集団：ISE2A	第 III 相導入療法試験 2 試験において，Original SES-CD[a] の被験者で，導入療法期 2 の組入れ時に臨床的改善を達成しておらず，導入療法期 2 に治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者	**短期：**本解析対象集団を用いて，短期のリサンキズマブの有効性を，ランダム化されたリサンキズマブ IV 群と SC 群を比較し，評価した。	M16-006 試験， M15-991 試験	・リサンキズマブ 1200 mg IV 群 ・リサンキズマブ 180 mg SC 群 ・リサンキズマブ 360 mg SC 群 ・プラセボ / リサンキズマブ 1200 mg IV 群
導入療法期 2（Low SES-CD）有効性併合解析集団：ISE2B	第 III 相導入療法試験 2 試験において，Low SES-CD[a] の被験者で，導入療法期 2 に治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者	**短期：**本解析対象集団を用いて，短期のリサンキズマブの有効性を，ランダム化されたリサンキズマブ IV 群と SC 群を比較し，評価した。	M16-006 試験， M15-991 試験	・リサンキズマブ 1200 mg IV 群 ・リサンキズマブ 180 mg SC 群 ・リサンキズマブ 360 mg SC 群 ・プラセボ / リサンキズマブ 1200 mg IV 群

併合解析対象集団	定義	目的 / 解析	併合した試験	投与群
長期維持療法有効性併合解析集団：ISE3A	第 III 相導入療法試験 2 試験において，Original SES-CD[a] の被験者で，12 週導入療法期又は導入療法期 2 のいずれかのみでリサンキズマブ IV の 12 週投与を受け，第 III 相維持療法試験（M16-000 試験 SS1）において，ランダム化され，リサンキズマブ SC 投与を 1 回以上受けた被験者。 本解析対象集団では，M16-000 試験でリサンキズマブ SC 投与を受けている間の M16-000 試験 SS1 の有効性データ及び M16-000 試験 SS3 の長期有効性データを併合した。非盲検下のリサンキズマブのレスキュー治療後のデータは，本解析に含めなかった。	**長期：**本解析対象集団を用いて，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た被験者における，長期のリサンキズマブ SC 投与の維持療法の有効性を評価した。	M16-000 試験 SS1， M16-000 試験 SS3	全リサンキズマブ SC 群
長期維持療法（SC 改善例）有効性併合解析集団：ISE3B	第 III 相導入療法試験 2 試験において，Original SES-CD[a] の被験者で，導入療法期 2 のリサンキズマブ SC 投与のいずれかの群にランダム化され，第 III 相維持療法試験（M16-000 試験 SS1）において，リサンキズマブ SC 投与を 1 回以上受けた被験者。 本解析対象集団では，リサンキズマブ SC 投与を受けている間の M16-006 試験，M15-991 試験並びに M16-000 試験の SS1 及び SS3 のデータを併合した。非盲検下のリサンキズマブのレスキュー治療後のデータは，本解析に含めなかった。	**長期：**本解析対象集団を用いて，リサンキズマブ IV 投与によりノンレスポンダーで，導入療法試験の投与 24 週時にリサンキズマブ SC 投与によりレスポンダーとなった被験者における，長期のリサンキズマブ SC 投与の維持療法の有効性を評価した。	M16-006 試験， M15-991 試験， M16-000 試験 SS1， M16-000 試験 SS3	全リサンキズマブ SC 群

ISE = Integrated Summary of Efficacy，IV = 静脈内，SC = 皮下，SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease，SS1 = Sub-study 1，SS3 = Sub-study 3

a. 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。

Cross Reference：ISE SAP Table 2

2.7.3.1.3.3 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。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（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。日本人部分集団の解析結果は，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）及び Japan Integrated Summary of Efficacy（以下「J-ISE」：5.3.5.3-3 項）に示す。

なお，日本人部分集団は，症例報告書に入力された治験実施医療機関が所在する国に基づいて設定した。

2.7.3.1.4 統計解析

各試験の解析の詳細は，各試験の SAP に示した（M15-993 試験 CSR Appendix 16.1__9.1，M15-989 試験 CSR Appendix 16.1__9，M16-006 試験 CSR Appendix 16.1__9.1，M15-991 試験 CSR Appendix 16.1__9.1，M16-000 試験 SS1 CSR Appendix 16.1__9）。

2.7.3.1.4.1 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を以下に要約する。

欠測データの取扱い

Non-responder imputation（以下「NRI」）を用いた。

検定方法及び有意水準

ランダム化時の抗 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，リサンキズマブ 200 mg 及び 600 mg IV 併合群とプラセボ群の投与群間差を推定・検定した。別段の記載がないかぎり，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も同様に実施し，その際に多重性の調整は行わず，名目 *P* 値を示した。

2.7.3.1.4.2 第 III 相試験

2.7.3.1.4.2.1 導入療法試験：M16-006 試験及び M15-991 試験

第 III 相導入療法試験（M16-006 試験及び M15-991 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を表 2.7.3-8 に要約する。

表 2.7.3-8. 主要評価項目及び副次評価項目の主解析：第 III 相導入療法試験（M16-006 試験及び M15-991 試験）

Endpoints	Analysis Methods
Proportion of subjects achieving at Week 12: • Clinical remission (per CDAI or per SF/APS) • CDAI Clinical response • Enhanced SF/APS clinical response • Endoscopic response/remission • Ulcer-free endoscopy • Resolution of EIMs	**N**on-**R**esponder **I**mputation (NRI) while incorporating Multiple Imputation (MI) to handle missing data due to **C**OVID-19 (NRI-C) was used. Subjects were considered as non-responders at or after initiation or dose escalation of CD-related corticosteroids. A Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) based two-sided 95% confidence intervals (CI) for treatment difference and *P* values were constructed using the CMH test adjusting for the main stratification factor (of each study).
Proportion of subjects achieving at Week 12: no draining fistulas in subjects with draining fistulas at Baseline	**N**on-**R**esponder **I**mputation with **N**o special data handling for missing due to **C**OVID-19 (NRI-NC) was used. Subjects were considered as non-responders at or after initiation or dose escalation of CD-related corticosteroids. 95% CI for treatment difference was constructed by normal approximation of the binomial proportions. *P* value was calculated according to the Chi-squared test, or Fisher's exact test if more than 20% of the cells have expected counts of less than 5.
Change from baseline at Week 12 in: • IBDQ • FACIT-Fatigue • SF-36 Physical Component Summary • WPAI-CD Overall Work Impairment	Statistical inference was conducted using mixed effect model repeat measurement (MMRM), including fixed effects of treatment, visit, treatment-by-visit interaction, the main stratification factor (of each study), and the corresponding baseline value as the covariate. All data at or after initiation or dose escalation of CD-related corticosteroids was not used.
Occurrence of CD-related hospitalization through Week 12	Analysis was conducted based on as observed (AO) data. 95% CI for treatment difference was constructed by normal approximation of the binomial proportions. *P* value was calculated according to the Chi-squared test, or Fisher's exact test if more than 20% of the cells have expected counts of less than 5.

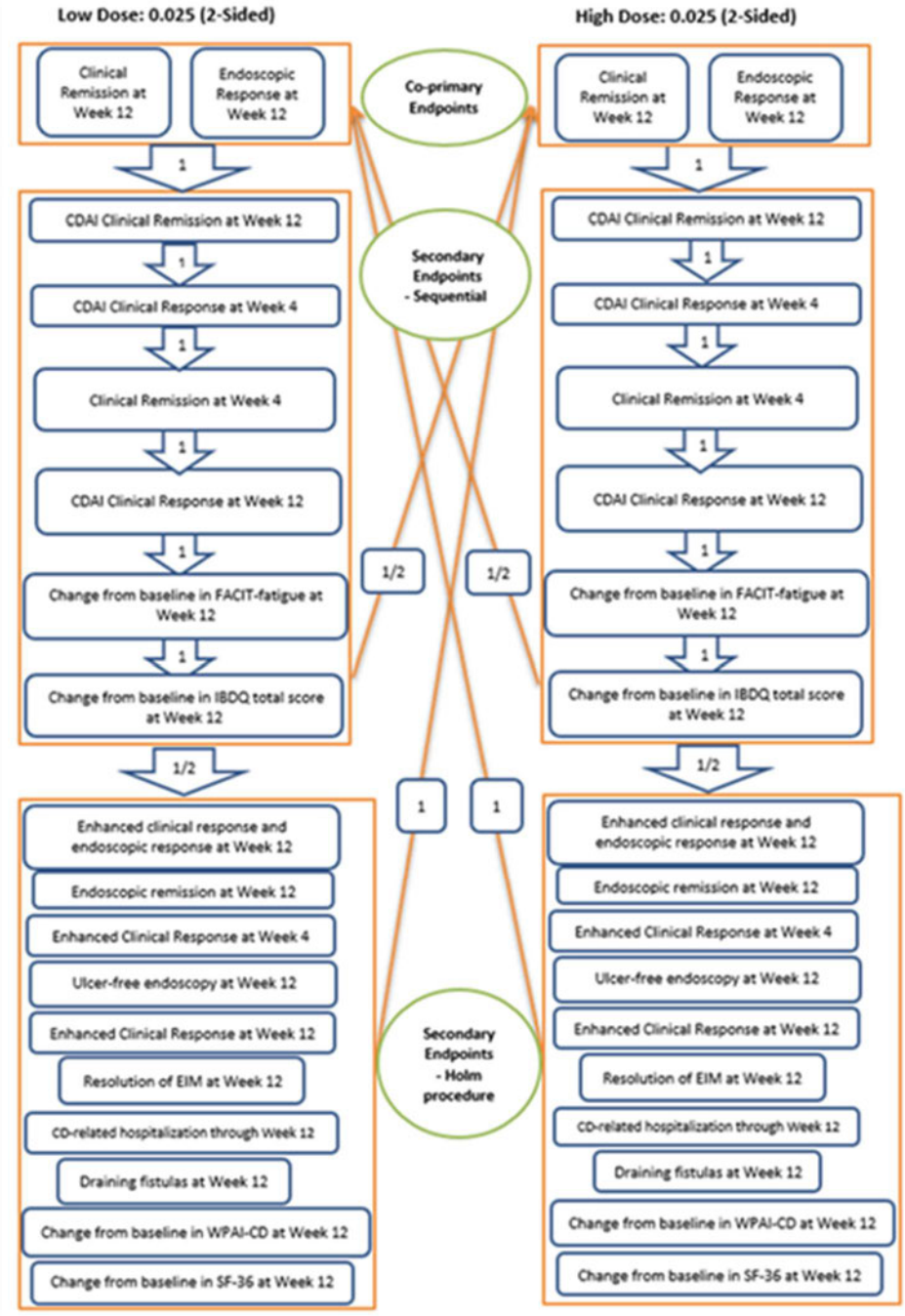
AO = as observed, APS = abdominal pain score, CD = Crohn's disease, CDAI = Crohn's Disease Activity Index, CI = confidence interval, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel, COVID-19 = Coronavirus Disease - 2019, EIMs = extra-intestinal manifestations, FACIT-Fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, IBDQ = Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, MI = multiple imputation, MMRM = mixed effect model repeat measurement, NRI = non-responder imputation, NRI-C = non-responder imputation while incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19, SF = stool frequency, SF-36 = 36-Item Short Form Health Status Survey, WPAI-CD = Work Productivity and Impairment Questionnaire-Crohn's disease

Cross Reference：M16-006 試験 CSR Appendix 16.1　9.1，M15-991 試験 CSR Appendix 16.1　9.1

多重性の制御：

Co-primary endpoints の両評価項目におけるリサンキズマブ各群とプラセボ群の投与群間差の多重比較は，試験全体での第一種の過誤率を α = 0.05（両側）に制御するため，有意水準を α = 0.025（両側）として，graphical multiple testing procedure により検定した（図 2.7.3-5）。また，co-primary endpoints 及び順位付けされた副次評価項目におけるリサンキズマブの両投与群の評価は，試験全体での第一種の過誤率を α = 0.05（両側）に厳密に制御した。検定は，仮説検定の順序に従い，co-primary endpoints，次いで規定した順序に従い順位付けされた副次評価項目の順に実施し，リサンキズマブ各群とプラセボ群の比較で有意水準を α = 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。

図 2.7.3-5. 多重性の検定手順：第 III 相導入療法試験（M16-006 試験及び M15-991 試験）



CD = Crohn's disease, CDAI = Crohn's Disease Activity Index, EIM = extra-intestinal manifestation, FACIT-fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, IBDQ = Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, SF-36 = 36-Item Short Form Health Status Survey, WPAI-CD = Work Productivity and Impairment Questionnaire-Crohn's disease

Note: 図の矢印は，ノード間の α の割当ての配分を示す。割り当てられた有意水準で検定結果が有意となった場合，有意水準は次のノードへ移動する。あるノードから矢印が複数出ている場合は，次の複数のノード間で事前に規定した配分に従って有意水準を分割する。矢印にある数字は，有意水準の配分を示し，配分 1 は次のノードへの有意水準の 100%の移動を示し，配分 1/2 は次の連結する 2 つのノードそれぞれへの有意水準の分割された 50%ずつの移動を示す。Co-primary endpoints の 2 つの評価項目は，同一の有意水準で検定し，次の順位付けされた副次評価項目にその有意水準を割り当てた。順位付けされた副次評価項目の最後のグループは Holm の手順で検定した。

Cross Reference：M16-006 試験 SAP Figure 3，M15-991 試験 SAP Figure 3

2.7.3.1.4.2.2 維持療法試験：M16-000 試験 Sub-study 1

第 III 相維持療法試験（M16-000 試験 SS1）の有効性の主要評価項目及び副次評価項目の主解析を表 2.7.3-9 に要約する。

表 2.7.3-9. 主要評価項目及び副次評価項目の主解析：第 III 相維持療法試験（M16-000 試験 SS1）

Endpoints	Analysis Methods
Proportion of subjects achieving at Week 52: • Clinical remission (per CDAI or per SF/APS) • CDAI Clinical response • Enhanced SF/APS clinical response • Endoscopic response/remission • Ulcer-free endoscopy • Maintenance of clinical remission (SF/APS) • Steroid-Free clinical remission (SF/APS) • Clinical remission (SF/APS) and endoscopic remission • Clinical remission (SF/APS) and endoscopic response	**N**on-**R**esponder **I**mputation (NRI) while incorporating Multiple Imputation (MI) to handle missing data due to **C**OVID-19 (NRI-C) was used. Subjects were considered as non-responders at or after initiation or dose escalation of CD-related corticosteroids, or after initiation of risankizumab rescue therapy. A Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) based two-sided 95% confidence intervals (CI) for treatment difference and *P* values were constructed using the CMH test adjusting for the main stratification factors.
Change from baseline at Week 52 in: • IBDQ • FACIT-Fatigue • SF-36 Physical Component Summary	Statistical inference was conducted using Analysis of Covariance (ANCOVA), including fixed effects of treatment, the main stratification factors, and measurements at both induction baseline and Week 0 as the covariate. Analysis was conducted based on the observed data by excluding measurements at or after initiation or dose escalation of CD-related corticosteroids, or after initiation of risankizumab rescue therapy.

Endpoints	Analysis Methods
Exposure adjusted occurrence of CD-related hospitalization from Week 0 through Week 52	95% CI for incidence rate difference and *P* value were based on the normal approximation to Poisson distribution. Analysis was conducted based on the observed data, excluding measurements after receiving rescue therapy.

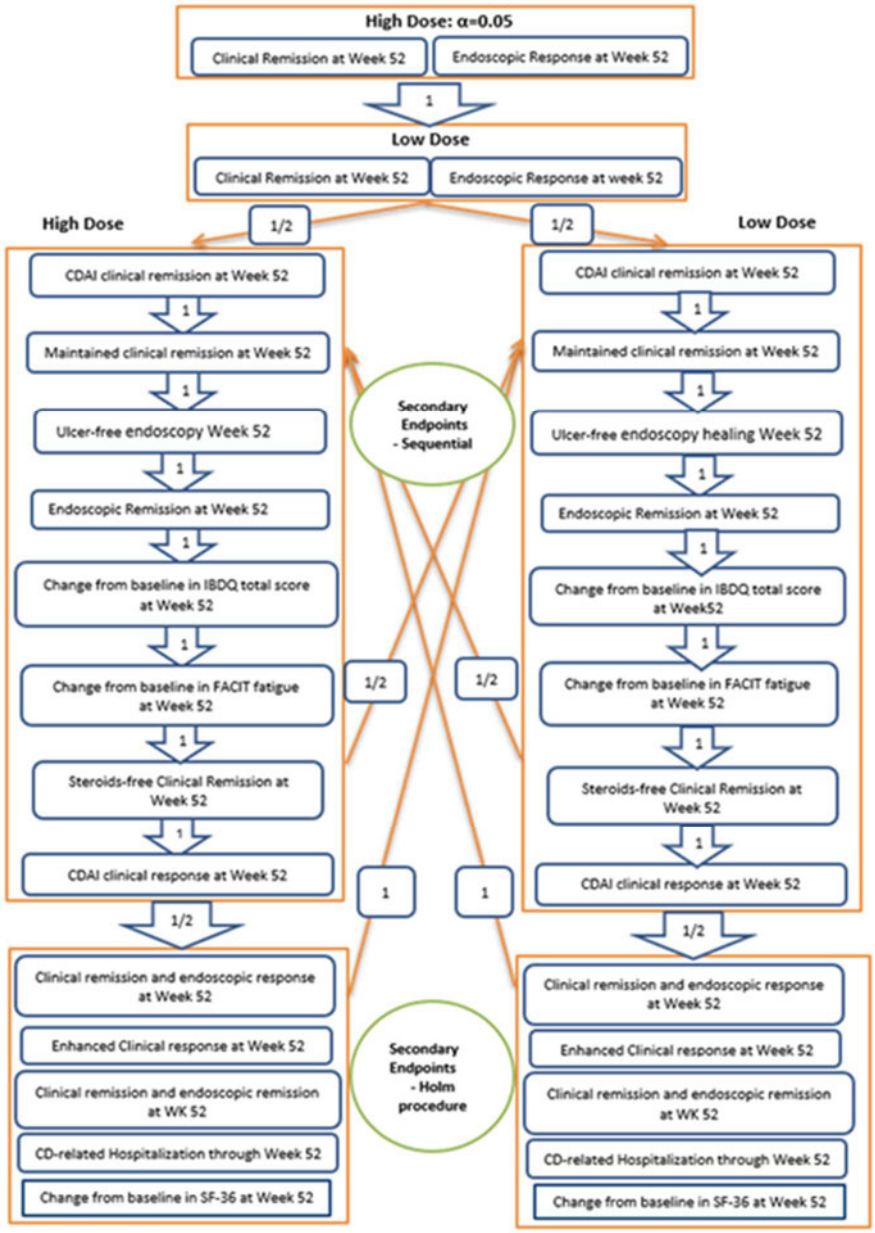
ANCOVA = Analysis of Covariance, APS = abdominal pain score, CD = Crohn's disease, CDAI = Crohn's Disease Activity Index, CI = confidence interval, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel, COVID-19 = Coronavirus Disease - 2019, FACIT-Fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, IBDQ = Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, MI = multiple imputation, NRI = non-responder imputation, NRI-C = non-responder imputation while incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19, SF = stool frequency, SF-36 = 36-Item Short Form Health Status Survey

Cross Reference：M16-000 試験 SS1 CSR Appendix 16.1　9

多重性の制御：

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 α = 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 α = 0.05（両側）で検定した。Co-primary endpoints の両評価項目が両投与群で有意となった場合は，続けて，順位付けされた副次評価項目におけるリサンキズマブ 360 mg SC 群及び 180 mg SC 群とプラセボ群の投与群間差について，多重性を調整するため，graphical multiple testing procedure により検定した（図 2.7.3-6）。Co-primary endpoints 及び順位付けされた副次評価項目におけるリサンキズマブの両投与群の評価は，試験全体での第一種の過誤率を α = 0.05（両側）に厳密に制御した。検定は，仮説検定の順序に従い，co-primary endpoints，次いで規定した順序に従い順位付けされた副次評価項目の順に実施した。

図 2.7.3-6. 多重性の検定手順：第 III 相維持療法試験（M16-000 試験 SS1）



CD = Crohn's disease, CDAI = Crohn's Disease Activity Index, FACIT-fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, IBDQ = Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, SF-36 = 36-Item Short Form Health Status Survey, SS1 = Sub-study 1

Note: 図の矢印は，ノード間の α の割当ての配分を示す。割り当てられた有意水準で検定結果が有意となった場合，有意水準は次のノードへ移動する。あるノードから矢印が複数出ている場合は，次の複数のノード間で事前に規定した配分に従って有意水準を分割する。矢印にある数字は，有意水準の配分を示し，配分 1 は次のノードへの有意水準の 100%の移動を示し，配分 1/2 は次の連結する 2 つのノードそれぞれへの有意水準の分割された 50%ずつの移動を示す。順位付けされた副次評価項目の最後のグループは Holm の手順で検定した。

Cross Reference：M16-000 試験 SS1 SAP Figure 4

2.7.3.1.4.2.3 有効性併合解析

有効性併合解析の概要

12 週導入療法有効性併合解析集団では，M16-006 試験の主要評価項目及び副次評価項目と同じ評価項目を解析した。また，部分集団解析では，ベースラインの部分集団別に臨床的寛解，臨床的 CDAI 寛解及び内視鏡的改善を解析した。長期維持療法有効性併合解析集団では，M16-000 試験 SS1 と同様の評価項目を解析した。併合解析では，多重性の調整は行わなかった。長期解析対象集団である長期維持療法有効性併合解析集団及び長期維持療法（SC 改善例）有効性併合解析集団の併合解析における継続中の Sub-study のデータカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。

併合解析の SAP 及び解析結果は，ISE に示した。

欠測データの取扱い

カテゴリー変数で表される有効性評価項目の主解析では，NRI を用い，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の主解析では，反復測定混合効果モデル（以下「MMRM」）又は共分散分析（以下「ANCOVA」）を用いた。MMRM では，試験，投与群，Visit，Visit と投与群の交互作用，及び該当する場合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［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］）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。ANCOVA は，治験薬投与後では 1 時点でのみ収集すると規定された連続変数で表される有効性評価項目（例えば，SES-CD）で用い，ANCOVA モデルを適用する前に，まず，COVID-19 による欠測データを MI により補完した（以下「ANCOVA-C」）。

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」］）。

検定方法

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，投与群間差の 95%信頼区間及び *P* 値を算出した。

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，投与群間差の 95%信頼区間及び *P* 値を算出した。

部分集団解析：

投与 12 週時の臨床的 CDAI 寛解，臨床的寛解及び内視鏡的改善の評価項目について，性別，年齢，体重，人種，試験地域，及び各ベースラインの疾患特性による部分集団解析を実施した（表 2.7.3.6-1）。

Bio-IR 集団について，co-primary endpoints 及びすべての副次評価項目の部分集団解析を実施した。

また，リサンキズマブ 1200 mg IV 群及び 600 mg IV 群の両群について，12 週導入療法有効性併合解析集団において，臨床的 CDAI 寛解，臨床的寛解及び内視鏡的改善の評価項目を以下の部分集団別に解析した。

- 投与後の抗薬物抗体（抗薬物抗体陽性，陰性）
- 投与後の中和抗体（中和抗体陽性，陰性）

短期併合解析：導入療法期 2

投与 12 週時から投与 24 週時までの解析を実施した。

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，投与群間差の 95%信頼区間及び *P* 値を算出した。

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，投与群間差の 95%信頼区間及び *P* 値を算出した。

12 週導入療法期にプラセボ投与を受け，ランダム化されなかったプラセボ / リサンキズマブ 1200 mg IV 群については，導入療法期 2 有効性併合解析集団及び導入療法期 2（Low SES-CD）有効性併合解析集団をそれぞれ用いて，別途，記述統計量により示した。

長期併合解析

M16-000 試験 SS3 は本申請時に継続中であるため，M16-000 試験 SS3 のデータは所定のカットオフ日までのデータについて解析した。内視鏡検査について，M16-000 試験 SS3 では中央判定によるスコアがなかったため，M16-000 試験 SS3 の内視鏡関連のデータは実施医療機関によるスコアを使用し，M16-000 試験 SS1 及び導入療法試験（M16-006 試験及び M15-991 試験）の内視鏡関連のデータは中央判定によるスコアを使用した。

有効性の長期併合解析のベースラインは，導入療法試験（M16-006 試験又は M15-991 試験）での初回投与以前の最終の実測時とした。投与 0 週時は，長期維持療法有効性併合解析集団では，M16-000 試験 SS1 のリサンキズマブ SC 初回投与日と定義し，長期維持療法（SC 改善例）有効性併合解析集団では，導入療法試験（M16-006 試験又は M15-991 試験）での導入療法期 2 のリサンキズマブ SC 初回投与日と定義した。

主に，投与群別に記述統計量を示した。連続変数で表される評価項目では，観測数，平均値，標準偏差，95%信頼区間，中央値，最小値，第 1 四分位，第 3 四分位及び最大値を含めた。2 値変数で表される評価項目では，頻度，割合及び正規近似を用いた割合の 95%信頼区間を算出した。適切な場合は，推移図も示した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 第 II 相試験：M15-993 試験

被験者の内訳

M15-993 試験の二重盲検 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 1 ピリオドの完了時に，6/108 例の被験者が投与 12 週時の完全寛解（臨床的 CDAI 寛解かつ内視鏡的 CDEIS 寛解）を達成し，第 2 ピリオドで休薬群となった（M15-993 試験 CSR Table 14.1　2.1.2）。第 1 ピリオドの完了時に，101/108 例の被験者が投与 12 週時の完全寛解を達成せず，第 2 ピリオドで非盲検下のリサンキズマブ 600 mg IV 群となった。1/108 例の被験者は第 1 ピリオドを完了したが，第 2 ピリオドへの継続参加は行わなかった。100 例が第 2 ピリオドを完了した。休薬群 6 例はいずれもレスキュー治療の基準に該当せず，全 6 例が第 2 ピリオドを完了した。第 2 ピリオドの完了時に，61 例が臨床的 CDAI 寛解を達成した。

62 例が第 3 ピリオドに組み入れられ，非盲検下でリサンキズマブ 180 mg SC 投与を受けた。前述の 61 例の他に，臨床的 CDAI 寛解を達成しなかった 1 例が治験実施計画書に違反して第 3 ピリオドに組み入れられたが，継続が許容された（M15-993 試験 CSR Section 10.2）。54 例が第 3 ピリオドを完了し，8 例が中止した。

試験全体で，治験薬投与を中止した被験者は 28 例（第 1 ピリオド：13 例，第 2 ピリオド：7 例，第 3 ピリオド：8 例）であり，治験薬投与の主な中止理由は，有害事象であった（表 2.7.3.6-2）。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

被験者の多く（61.2%）は女性で，平均年齢は 38.1 歳であった。性別，年齢，人種，体重及び国について投与群間で均衡していた。地理的地域全体での実施医療機関の分布により，ヒスパニック又は非ヒスパニックの区分については均衡していなかった（表 2.7.3.6-3 及び表 2.7.3.6-4）。

クローン病罹患期間の平均値は 13.4 年であった（表 2.7.3.6-5）。クローン病罹患期間に投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

ほとんどの被験者（67.8%）が，本試験に参加する前 90 日以内及びベースラインにクローン病治療薬を 1 回以上投与されていた（M15-993 試験 CSR Table 14.1　8.2）。40.5%の被験者が免疫調節薬を使用していた。ほとんどすべての被験者（94.2%）が抗 TNF 製剤を使用していた（M15-993 試験 CSR Table 14.1　4.1.2）。前治療及びベースラインに使用していたクローン病治療薬及び抗 TNF 製剤に投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

ベースラインの疾患特性（表 2.7.3.6-6）又は排液性瘻孔の数（表 2.7.3.6-7）に投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

主要評価項目

投与 12 週時の臨床的 CDAI 寛解を達成した被験者の割合を表 2.7.3-10 に示す。

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 寛解を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ 600 mg IV 群でプラセボ群及びリサンキズマブ 200 mg IV 群と比較して統計学的に有意に高かった。

表 2.7.3-10.　投与 12 週時の臨床的 CDAI 寛解を達成した被験者の割合（NRI，FAS-P1）：M15-993 試験

Treatment	Remission n/N	Remission Rate (%) (95% CI)[a]	Comparison	Remission Rate Diff (%) (95% CI)[b]	*P* value
Placebo (A)	6/39	15.4 (5.9, 30.5)			
Risankizumab 200 mg IV (B)	8/41	19.5 (8.8, 34.9)	[B vs A]	4.1 (–12.4, 20.6)	0.6278
Risankizumab 600 mg IV (C)	15/41	36.6 (22.1, 53.1)	[C vs A]	20.9 (2.6, 39.2)	0.0252
Risankizumab 200 + 600 mg IV (D)	23/82	28.0 (18.7, 39.1)	[D vs A]	12.6 (–2.2, 27.5)	0.0955
			[C vs B]	16.8 (–2.0, 35.6)	0.0799

CDAI = Crohn's Disease Activity Index, CI = confidence interval, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel, IV = intravenous, TNF = tumor necrosis factor

a. Exact 95% CI by Clopper and Pearson.

b. Statistics for the difference are calculated using the CMH risk difference stratified by TNF-exposure.

Cross Reference：M15-993 試験 CSR Table 14.2　1.1.1

副次評価項目

投与 12 週時の副次評価項目の結果を表 2.7.3-11 に示す。

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。

表 2.7.3-11. 投与 12 週時の副次評価項目の結果（NRI，FAS-P1）：M15-993 試験

Treatment	Response n/N	Response Rate (%) (95% CI)[a]	Comparison	Response Rate Diff (%) (95% CI)[b]	*P* value
CDAI clinical response					
Placebo (A)	9/39	23.1 (11.1, 39.3)			
Risankizumab 200 mg IV (B)	13/41	31.7 (18.1, 48.1)	[B vs A]	8.6 (–10.7, 27.8)	0.3832
Risankizumab 600 mg IV (C)	17/41	41.5 (26.3, 57.9)	[C vs A]	17.8 (–1.6, 37.2)	0.0725
Risankizumab 200 + 600 mg IV (D)	30/82	36.6 (26.2, 48.0)	[D vs A]	13.4 (–3.3, 30.1)	0.1151
			[C vs B]	9.2 (–10.9, 29.2)	0.3702
CDEIS remission					
Placebo (A)	1/39	2.6 (0.1, 13.5)			
Risankizumab 200 mg IV (B)	4/41	9.8 (2.7, 23.1)	[B vs A]	7.2 (–2.4, 16.9)	0.1429
Risankizumab 600 mg IV (C)	8/41	19.5 (8.8, 34.9)	[C vs A]	16.8 (3.9, 29.7)	0.0107
Risankizumab 200 + 600 mg IV (D)	12/82	14.6 (7.8, 24.2)	[D vs A]	12.0 (3.5, 20.6)	0.0057
			[C vs B]	10.2 (–5.0, 25.3)	0.1883
CDEIS response					
Placebo (A)	5/39	12.8 (4.3, 27.4)			
Risankizumab 200 mg IV (B)	11/41	26.8 (14.2, 42.9)	[B vs A]	14.1 (–2.8, 30.9)	0.1012
Risankizumab 600 mg IV (C)	15/41	36.6 (22.1, 53.1)	[C vs A]	23.5 (5.5, 41.5)	0.0106
Risankizumab 200 + 600 mg IV (D)	26/82	31.7 (21.9, 42.9)	[D vs A]	18.7 (4.4, 33.0)	0.0104
			[C vs B]	9.6 (–10.5, 29.6)	0.3493
Mucosal healing					
Placebo (A)	1/39	2.6 (0.1, 13.5)			
Risankizumab 200 mg IV (B)	1/41	2.4 (0.1, 12.9)	[B vs A]	–0.1 (–7.0, 6.7)	0.9699
Risankizumab 600 mg IV (C)	3/41	7.3 (1.5, 19.9)	[C vs A]	4.9 (–4.6, 14.3)	0.3108
Risankizumab 200 + 600 mg IV (D)	4/82	4.9 (1.3, 12.0)	[D vs A]	2.4 (–4.5, 9.2)	0.4977
			[C vs B]	5.0 (–4.3, 14.3)	0.2915
Deep remission					
Placebo (A)	0/39	0 (0.0, 9.0)			
Risankizumab 200 mg IV (B)	1/41	2.4 (0.1, 12.9)	[B vs A]	2.4 (–2.3, 7.1)	0.3110
Risankizumab 600 mg IV (C)	5/41	12.2 (4.1, 26.2)	[C vs A]	12.4 (2.3, 22.5)	0.0164
Risankizumab 200 + 600 mg IV (D)	6/82	7.3 (2.7, 15.2)	[D vs A]	7.4 (1.7, 13.0)	0.0107
			[C vs B]	10.0 (–1.2, 21.1)	0.0794

CDAI = Crohn's Disease Activity Index, CDEIS = Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity, CI = confidence interval, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel, IV = intravenous, TNF = tumor necrosis factor

a. Exact 95% CI by Clopper and Pearson.

b. Statistics for the difference are calculated using the CMH risk difference stratified by TNF-exposure.

Cross Reference：M15-993 試験 CSR Table 14.2　1.1.3，Table 14.2　1.2.1，Table 14.2　1.2.2，Table 14.2　1.3，Table 14.2　1.4

2.7.3.2.2　第 III 相試験

2.7.3.2.2.1　導入療法試験：M16-006 試験

被験者の内訳

12 週導入療法期では，931 例（リサンキズマブ 600 mg IV 群 373 例，1200 mg IV 群 372 例，プラセボ群 186 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）。

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）。

12 週導入療法期及び導入療法期 2 で用いた有効性及び安全性の解析対象集団をそれぞれ表 2.7.3.6-8 及び表 2.7.3.6-9 に示した。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

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（表 2.7.3-15 及び表 2.7.3-16）。

主要評価項目及び副次評価項目

Co-primary endpoints 及び副次評価項目の結果要約を表 2.7.3-12 に示す。

投与 12 週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善を達成した被験者の割合は，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。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。

第一種の過誤率を制御した副次評価項目のほとんど（粘膜炎症の減少，クローン病の徴候及び症状の消失，QoL の改善並びにクローン病関連の入院の減少を含む）について，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な差が認められた。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 2.7.3-12. Co-primary Endpoints 及び副次評価項目の結果要約（ITT1A）：M16-006 試験

Endpoint[A] Treatment	N	Within Group Point Estimate [95% CI]	---- Between Group Difference (Risankizumab - Placebo) ---- Point Estimate [95% CI][B]	P-value	Statistical Significance[C]
Summary of Clinical Remission at Week 12 (%)					
Placebo IV	175	21.7 [15.6, 27.8]			
Risankizumab 600 mg IV	336	43.5 [38.2, 48.8]	21.9 [13.8, 29.9]	<0.001***	Significant
Risankizumab 1200 mg IV	339	41.0 [35.8, 46.2]	18.8 [10.8, 26.8]	<0.001***	Significant
Summary of Endoscopic Response at Week 12 (%)					
Placebo IV	175	12.0 [7.2, 16.8]			
Risankizumab 600 mg IV	336	40.3 [35.0, 45.6]	28.3 [21.2, 35.4]	<0.001***	Significant
Risankizumab 1200 mg IV	339	32.1 [27.1, 37.1]	20.3 [13.6, 27.1]	<0.001***	Significant
Summary of CDAI Clinical Remission at Week 12 (%)					
Placebo IV	175	24.6 [18.2, 31.0]			
Risankizumab 600 mg IV	336	45.2 [39.9, 50.5]	20.7 [12.4, 29.0]	<0.001***	Significant
Risankizumab 1200 mg IV	339	41.6 [36.3, 46.8]	16.7 [8.5, 24.9]	<0.001***	Significant
Summary of CDAI Clinical Response at Week 4 (%)					
Placebo IV	175	25.2 [18.7, 31.6]			
Risankizumab 600 mg IV	336	40.8 [35.5, 46.0]	15.4 [7.2, 23.7]	<0.001***	Significant
Risankizumab 1200 mg IV	339	37.2 [32.0, 42.3]	11.2 [3.1, 19.2]	0.007**	Significant

Endpoint[A] Treatment	N	Within Group Point Estimate [95% CI]	---- Between Group Difference (Risankizumab - Placebo) ---- Point Estimate [95% CI][B]	P-value	Statistical Significance[C]
Summary of Clinical Remission at Week 4 (%)					
Placebo IV	175	9.1 [4.9, 13.4]			
Risankizumab 600 mg IV	336	21.0 [16.6, 25.3]	11.5 [5.4, 17.5]	<0.001***	Significant
Risankizumab 1200 mg IV	339	21.2 [16.9, 25.6]	11.7 [5.7, 17.8]	<0.001***	Significant
Summary of CDAI Clinical Response at Week 12 (%)					
Placebo IV	175	36.7 [29.6, 43.9]			
Risankizumab 600 mg IV	336	59.7 [54.5, 65.0]	23.1 [14.2, 31.9]	<0.001***	Significant
Risankizumab 1200 mg IV	339	64.9 [59.8, 70.0]	27.7 [19.0, 36.4]	<0.001***	Significant
Change from Baseline in FACIT Fatigue at Week 12					
Placebo IV	134	6.0 [4.4, 7.7]			
Risankizumab 600 mg IV	302	11.2 [10.1, 12.4]	5.2 [3.2, 7.2]	<0.001***	Significant
Risankizumab 1200 mg IV	310	10.1 [9.0, 11.3]	4.1 [2.1, 6.1]	<0.001***	Significant
Change from Baseline in IBDQ Total Score at Week 12					
Placebo IV	134	23.6 [18.2, 28.9]			
Risankizumab 600 mg IV	302	44.3 [40.6, 48.0]	20.7 [14.3, 27.1]	<0.001***	Significant
Risankizumab 1200 mg IV	310	43.0 [39.4, 46.6]	19.4 [13.1, 25.8]	<0.001***	Significant

Endpoint[A] Treatment	N	Within Group Point Estimate [95% CI]	---- Between Group Difference (Risankizumab - Placebo) ---- Point Estimate [95% CI][B]	P-value	Statistical Significance[C]
Summary of Enhanced Clinical Response and Endoscopic Response at Week 12 (%)					
Placebo IV	175	8.0 [4.0, 12.0]			
Risankizumab 600 mg IV	336	30.9 [25.9, 35.8]	23.2 [16.8, 29.6]	<0.001***	Significant
Risankizumab 1200 mg IV	339	23.2 [18.7, 27.8]	15.2 [9.3, 21.2]	<0.001***	Significant
Summary of Endoscopic Remission at Week 12 (%)					
Placebo IV	175	9.1 [4.9, 13.4]			
Risankizumab 600 mg IV	336	24.2 [19.6, 28.7]	15.1 [9.0, 21.2]	<0.001***	Significant
Risankizumab 1200 mg IV	339	23.9 [19.4, 28.5]	15.4 [9.4, 21.4]	<0.001***	Significant
Summary of Enhanced Clinical Response at Week 4 (%)					
Placebo IV	175	31.0 [24.1, 37.9]			
Risankizumab 600 mg IV	336	46.0 [40.7, 51.3]	14.9 [6.2, 23.5]	0.001**	Significant
Risankizumab 1200 mg IV	339	43.4 [38.1, 48.6]	11.8 [3.2, 20.3]	0.007**	Significant
Summary of Ulcer-Free Endoscopy at Week 12 (%)					
Placebo IV	173	7.6 [3.6, 11.5]			
Risankizumab 600 mg IV	336	21.0 [16.6, 25.4]	13.7 [7.9, 19.5]	<0.001***	Significant
Risankizumab 1200 mg IV	338	16.4 [12.4, 20.3]	9.1 [3.7, 14.5]	0.001**	Significant

Endpoint[A] Treatment	N	Within Group Point Estimate [95% CI]	---- Between Group Difference (Risankizumab - Placebo) ---- Point Estimate [95% CI][B]	P-value	Statistical Significance[C]
Summary of Enhanced Clinical Response at Week 12 (%)					
Placebo IV	175	41.9 [34.6, 49.3]			
Risankizumab 600 mg IV	336	62.8 [57.6, 68.0]	21.0 [12.2, 29.9]	<0.001***	Significant
Risankizumab 1200 mg IV	339	64.3 [59.2, 69.4]	21.6 [12.8, 30.4]	<0.001***	Significant
Summary of Subjects with Resolution of EIMs at Week 12 in Subjects with any EIMs at Baseline (%)					
Placebo IV	64	20.5 [10.5, 30.4]			
Risankizumab 600 mg IV	140	38.1 [30.0, 46.1]	14.6 [2.1, 27.0]	0.022*	Not Significant
Risankizumab 1200 mg IV	158	43.7 [35.9, 51.4]	23.7 [11.1, 36.3]	<0.001***	Significant
Summary of CD-Related Hospitalization through Week 12 (%)					
Placebo IV	175	12.0 [7.2, 16.8]			
Risankizumab 600 mg IV	336	3.3 [1.4, 5.2]	-8.7 [-13.9, -3.5]	<0.001***	Significant
Risankizumab 1200 mg IV	339	1.8 [0.4, 3.2]	-10.2 [-15.2, -5.2]	<0.001***	Significant
Summary of Subjects with No Draining Fistulas at Week 12 in Subjects with Draining Fistulas at Baseline (%)					
Placebo IV	9	22.2 [0.0, 49.4]			
Risankizumab 600 mg IV	18	27.8 [7.1, 48.5]	5.6 [-28.6, 39.7]	1.000	Not Significant
Risankizumab 1200 mg IV	24	29.2 [11.0, 47.4]	6.9 [-25.7, 39.6]	1.000	Not Significant

Endpoint[A] Treatment	N	Within Group Point Estimate [95% CI]	---- Between Group Difference (Risankizumab - Placebo) ---- Point Estimate [95% CI][B]	P-value	Statistical Significance[C]
Change from Baseline in WPAI-CD Overall Work Impairment at Week 12					
Placebo IV	65	-8.344 [-15.351, -1.338]			
Risankizumab 600 mg IV	156	-17.930 [-22.539, -13.321]	-9.586 [-17.890, -1.282]	0.024*	Not Significant
Risankizumab 1200 mg IV	162	-20.485 [-25.029, -15.942]	-12.141 [-20.390, -3.892]	0.004**	Significant
Change from Baseline in SF-36 Physical Component Summary Score at Week 12					
Placebo IV	134	5.482 [4.307, 6.656]			
Risankizumab 600 mg IV	302	8.394 [7.588, 9.200]	2.913 [1.512, 4.313]	<0.001***	Significant
Risankizumab 1200 mg IV	309	8.756 [7.957, 9.555]	3.275 [1.877, 4.672]	<0.001***	Significant

Note: ITT1A Population includes randomized subjects who received at least one dose of study drug during the 12-Week Induction Period, and had baseline eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease).
[A] Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C), with the exception of CD-related hospitalization and no draining fistulas. Results for continuous endpoints are based on MMRM.
[B] Point estimate and 95% CI for treatment difference are based on CMH for categorical endpoints (Chi-sq test/Fisher's exact test for CD-related hospitalization and no draining fistulas) and MMRM for continuous endpoints.
[C] Statistical significance is determined via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and key secondary endpoints at the 0.05 level.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross Reference：M16-006 試験 CSR Table 14.2　1.1.2

2.7.3.2.2.2 導入療法試験：M15-991 試験

被験者の内訳

12 週導入療法期では，618 例（リサンキズマブ 600 mg IV 群 206 例，1200 mg IV 群 205 例，プラセボ群 207 例）がランダム化され，治験薬を投与された。このうち，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（リサンキズマブ 600 mg IV 群 98.1%，1200 mg IV 群 97.1%，プラセボ群 89.9%）（M15-991 試験 CSR Table 14.1　1.3.2）。ITT1A 解析対象集団には 569 例（リサンキズマブ 600 mg IV 群 191 例，1200 mg IV 群 191 例，プラセボ群 187 例）が含まれた（M15-991 試験 CSR Table 14.1　1.2）。

導入療法期 2 では，211 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 91.0%であり，投与群間でおおむね均衡していた（範囲：88.4%～95.1%）（M15-991 試験 CSR Table 14.1　2.3）。ITT2A 解析対象集団には 196 例（リサンキズマブ 180 mg SC 群 39 例，360 mg SC 群 41 例，1200 mg IV 群 37 例，プラセボ / リサンキズマブ 1200 mg IV 群 79 例）が含まれた（M15-991 試験 CSR Table 14.1　2.4.1）。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

ITT1A 解析対象集団では，男女比はおおむね同様であり（女性 48.5%），大部分の被験者は白人であった（88.9%）。平均年齢は 39.6 歳であった。人口統計学的特性は投与群間でおおむね均衡していた（表 2.7.3.6-12）。

ITT1A 解析対象集団では，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（表 2.7.3.6-13）。

主要評価項目及び副次評価項目

Co-primary endpoints 及び副次評価項目の結果要約を表 2.7.3-13 に示す。

投与 12 週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善を達成した被験者の割合は，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（$P \leq 0.001$），主要評価項目である co-primary endpoints が達成された。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。

第一種の過誤率を制御した副次評価項目のほとんど（粘膜炎症の減少，クローン病の徴候及び症状の消失，QoL の改善並びにクローン病関連の入院の減少を含む）について，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な差が認められた。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 2.7.3-13. Co-primary Endpoints 及び副次評価項目の結果要約（ITT1A）：M15-991 試験

Endpoint[A] Treatment	N	Within Group Point Estimate [95% CI]	---- Between Group Difference (Risankizumab - Placebo) ---- Point Estimate [95% CI][B]	P-value	Statistical Significance[C]
Summary of Clinical Remission at Week 12 (%)					
Placebo IV	187	19.3 [13.6, 24.9]			
Risankizumab 600 mg IV	191	34.6 [27.8, 41.3]	15.2 [6.4, 24.0]	0.001**	Significant
Risankizumab 1200 mg IV	191	39.8 [32.8, 46.7]	20.4 [11.5, 29.3]	<0.001***	Significant
Summary of Endoscopic Response at Week 12 (%)					
Placebo IV	187	11.2 [6.7, 15.8]			
Risankizumab 600 mg IV	191	28.8 [22.4, 35.3]	17.6 [9.9, 25.4]	<0.001***	Significant
Risankizumab 1200 mg IV	191	34.2 [27.4, 40.9]	23.1 [15.1, 31.1]	<0.001***	Significant
Summary of CDAI Clinical Remission at Week 12 (%)					
Placebo IV	187	19.8 [14.1, 25.5]			
Risankizumab 600 mg IV	191	42.0 [34.9, 49.0]	22.1 [13.1, 31.0]	<0.001***	Significant
Risankizumab 1200 mg IV	191	40.3 [33.4, 47.3]	20.5 [11.6, 29.5]	<0.001***	Significant
Summary of CDAI Clinical Response at Week 4 (%)					
Placebo IV	187	20.9 [15.0, 26.7]			
Risankizumab 600 mg IV	191	36.6 [29.8, 43.5]	15.7 [6.8, 24.6]	0.001**	Significant
Risankizumab 1200 mg IV	191	32.5 [25.8, 39.1]	11.8 [3.0, 20.5]	0.008**	Significant

Endpoint[A] Treatment	N	Within Group Point Estimate [95% CI]	---- Between Group Difference (Risankizumab - Placebo) ---- Point Estimate [95% CI][B]	P-value	Statistical Significance[C]
Summary of Clinical Remission at Week 4 (%)					
Placebo IV	187	8.0 [4.1, 11.9]			
Risankizumab 600 mg IV	191	17.3 [11.9, 22.6]	9.2 [2.6, 15.7]	0.006**	Significant
Risankizumab 1200 mg IV	191	18.3 [12.8, 23.8]	10.3 [3.7, 16.8]	0.002**	Significant
Summary of CDAI Clinical Response at Week 12 (%)					
Placebo IV	187	30.0 [23.4, 36.6]			
Risankizumab 600 mg IV	191	59.5 [52.5, 66.5]	29.4 [19.9, 39.0]	<0.001***	Significant
Risankizumab 1200 mg IV	191	60.7 [53.8, 67.7]	30.6 [21.1, 40.1]	<0.001***	Significant
Change from Baseline in FACIT Fatigue at Week 12					
Placebo IV	144	7.7 [6.0, 9.4]			
Risankizumab 600 mg IV	168	10.5 [8.9, 12.1]	2.8 [0.4, 5.1]	0.020*	Significant
Risankizumab 1200 mg IV	172	10.8 [9.2, 12.4]	3.0 [0.7, 5.3]	0.010**	Significant
Change from Baseline in IBDQ Total Score at Week 12					
Placebo IV	144	27.2 [21.8, 32.6]			
Risankizumab 600 mg IV	168	39.6 [34.5, 44.7]	12.4 [5.0, 19.8]	0.001**	Significant
Risankizumab 1200 mg IV	172	42.2 [37.1, 47.3]	15.0 [7.7, 22.4]	<0.001***	Significant

Endpoint[A] Treatment	N	Within Group Point Estimate [95% CI]	---- Between Group Difference (Risankizumab - Placebo) ---- Point Estimate [95% CI][B]	P-value	Statistical Significance[C]
Summary of Enhanced Clinical Response and Endoscopic Response at Week 12 (%)					
Placebo IV	187	7.0 [3.3, 10.6]			
Risankizumab 600 mg IV	191	21.0 [15.2, 26.8]	13.9 [7.1, 20.7]	<0.001***	Significant
Risankizumab 1200 mg IV	191	24.1 [18.0, 30.1]	17.3 [10.3, 24.2]	<0.001***	Significant
Summary of Endoscopic Remission at Week 12 (%)					
Placebo IV	187	4.3 [1.4, 7.2]			
Risankizumab 600 mg IV	191	19.4 [13.8, 25.1]	15.0 [8.9, 21.2]	<0.001***	Significant
Risankizumab 1200 mg IV	191	20.4 [14.7, 26.1]	16.2 [9.9, 22.4]	<0.001***	Significant
Summary of Enhanced Clinical Response at Week 4 (%)					
Placebo IV	187	31.6 [24.9, 38.2]			
Risankizumab 600 mg IV	191	45.0 [38.0, 52.1]	13.6 [4.0, 23.3]	0.006**	Not Significant
Risankizumab 1200 mg IV	191	38.7 [31.8, 45.7]	7.1 [-2.4, 16.6]	0.142	Not Significant
Summary of Ulcer-Free Endoscopy at Week 12 (%)					
Placebo IV	186	4.3 [1.4, 7.2]			
Risankizumab 600 mg IV	190	13.8 [8.9, 18.7]	9.4 [3.8, 15.1]	0.001**	Significant
Risankizumab 1200 mg IV	189	15.4 [10.2, 20.5]	11.2 [5.3, 17.0]	<0.001***	Significant

Endpoint[A] Treatment	N	Within Group Point Estimate [95% CI]	---- Between Group Difference (Risankizumab - Placebo) ---- Point Estimate [95% CI][B]	P-value	Statistical Significance[C]
Summary of Enhanced Clinical Response at Week 12 (%)					
Placebo IV	187	39.1 [32.1, 46.1]			
Risankizumab 600 mg IV	191	61.8 [54.9, 68.7]	22.8 [13.0, 32.5]	<0.001***	Significant
Risankizumab 1200 mg IV	191	59.2 [52.2, 66.1]	20.0 [10.2, 29.9]	<0.001***	Significant
Summary of Subjects with Resolution of EIMs at Week 12 in Subjects with any EIMs at Baseline (%)					
Placebo IV	97	23.7 [15.2, 32.2]			
Risankizumab 600 mg IV	100	29.5 [20.5, 38.5]	5.6 [-6.8, 17.9]	0.377	Not Significant
Risankizumab 1200 mg IV	97	37.1 [27.5, 46.7]	13.4 [0.7, 26.1]	0.039*	Not Significant
Summary of CD-Related Hospitalization through Week 12 (%)					
Placebo IV	187	11.2 [6.7, 15.8]			
Risankizumab 600 mg IV	191	3.1 [0.7, 5.6]	-8.1 [-13.2, -2.9]	0.002**	Significant
Risankizumab 1200 mg IV	191	2.1 [0.1, 4.1]	-9.1 [-14.1, -4.2]	<0.001***	Significant
Summary of Subjects with No Draining Fistulas at Week 12 in Subjects with Draining Fistulas at Baseline (%)					
Placebo IV	15	13.3 [0.0, 30.5]			
Risankizumab 600 mg IV	14	7.1 [0.0, 20.6]	-6.2 [-28.1, 15.7]	1.000	Not Significant
Risankizumab 1200 mg IV	16	43.8 [19.4, 68.1]	30.4 [0.6, 60.2]	0.113	Not Significant

Endpoint[A] Treatment	N	Within Group Point Estimate [95% CI]	---- Between Group Difference (Risankizumab - Placebo) ---- Point Estimate [95% CI][B]	P-value	Statistical Significance[C]
Change from Baseline in WPAI-CD Overall Work Impairment at Week 12					
Placebo IV	68	-12.253 [-18.888, -5.618]			
Risankizumab 600 mg IV	73	-19.576 [-26.027, -13.125]	-7.323 [-16.399, 1.753]	0.113	Not Significant
Risankizumab 1200 mg IV	86	-21.013 [-26.937, -15.088]	-8.759 [-17.518, -0.001]	0.050*	Not Significant
Change from Baseline in SF-36 Physical Component Summary Score at Week 12					
Placebo IV	142	5.237 [4.026, 6.449]			
Risankizumab 600 mg IV	167	7.458 [6.325, 8.591]	2.221 [0.577, 3.865]	0.008**	Not Significant
Risankizumab 1200 mg IV	172	7.951 [6.822, 9.081]	2.714 [1.077, 4.351]	0.001**	Significant

Note: ITT1A Population includes randomized subjects who received at least one dose of study drug during the 12-Week Induction Period, and had baseline eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease).
[A] Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C), with the exception of CD-related hospitalization and no draining fistulas. Results for continuous endpoints are based on MMRM.
[B] Point estimate and 95% CI for treatment difference are based on CMH for categorical endpoints (Chi-sq test/Fisher's exact test for CD-related hospitalization and no draining fistulas) and MMRM for continuous endpoints.
[C] Statistical significance is determined via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and key secondary endpoints at the 0.05 level.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross Reference：M15-991 試験 CSR Table 14.2　1.1.2

2.7.3.2.2.3 維持療法試験：M16-000 試験 Sub-study 1

被験者の内訳

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）。

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）。

各解析対象集団を表 2.7.3.6-14 及び図 2.7.3.6-1 に示した。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

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 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（表 2.7.3-17，表 2.7.3-18，表 2.7.3-19）。

主要評価項目及び副次評価項目

Co-primary endpoints 及び副次評価項目の結果要約を表 2.7.3-14 に，co-primary endpoints である投与 52 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合及び投与 52 週時の内視鏡的改善を達成した被験者の割合をそれぞれ表 2.7.3.6-17 及び表 2.7.3.6-18 に，第一種の過誤率を制御した副次評価項目の結果を表 2.7.3.6-19 に示す。

投与 52 週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善を達成した被験者の割合は，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。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。

事前に規定した graphical multiple testing procedure に基づき，リサンキズマブ 180 mg SC 群において 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。

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%）。

クローン病の徴候及び症状の評価項目について，投与 52 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休薬群（プラセボ群）と比較して数値的に高かった（いずれも，名目 *P* 値< 0.05）。

ITT1A 解析対象集団のうち，約 30%の被験者が導入療法試験のベースラインにコルチコステロイドを使用していた（表 2.7.3-18）。このうち，投与 52 週時の臨床的寛解（コルチコステロイド非使用）を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ 180 mg SC 群で 360 mg SC 群及び休薬群（プラセボ群）と比較して高かった。

QoL 関連の評価項目である IBDQ，FACIT-F 及び SF-36 並びに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）。

表 2.7.3-14. Co-primary Endpoints 及び副次評価項目の結果要約（ITT1A）：M16-000 試験 SS1

Endpoint[A] Treatment	N	Within Group Point Estimate [95% CI]	---- Between Group Difference (Risankizumab - Placebo) ---- Point Estimate [95% CI][B]	P-value	Statistical Significance[C]
Summary of Clinical Remission at Week 52 (%)					
Placebo SC	164	39.6 [32.1, 47.1]			
Risankizumab 180 mg SC	157	46.5 [38.7, 54.3]	7.7 [-2.1, 17.5]	0.124	Not Significant
Risankizumab 360 mg SC	141	51.8 [43.5, 60.1]	15.2 [4.9, 25.4]	0.004**	Significant
Summary of Endoscopic Response at Week 52 (%)					
Placebo SC	164	22.0 [15.6, 28.3]			
Risankizumab 180 mg SC	157	47.1 [39.3, 54.9]	26.0 [17.2, 34.7]	<0.001***	Not Significant
Risankizumab 360 mg SC	141	46.5 [38.3, 54.8]	27.8 [18.7, 37.0]	<0.001***	Significant
Summary of CDAI Clinical Remission at Week 52 (%)					
Placebo SC	164	40.9 [33.3, 48.4]			
Risankizumab 180 mg SC	157	55.4 [47.6, 63.2]	14.7 [5.0, 24.5]	0.003**	Not Significant
Risankizumab 360 mg SC	141	52.2 [43.9, 60.5]	14.6 [4.3, 25.0]	0.005**	Not Significant
Summary of Clinical Remission at Week 52 among Subjects with Clinical Remission at Week 0 (%)					
Placebo SC	91	50.5 [40.3, 60.8]			
Risankizumab 180 mg SC	92	64.1 [54.3, 73.9]	14.4 [0.5, 28.3]	0.042*	Not Significant
Risankizumab 360 mg SC	72	69.2 [58.4, 79.9]	21.0 [6.5, 35.5]	0.005**	Not Significant

Endpoint[A] Treatment	N	Within Group Point Estimate [95% CI]	---- Between Group Difference (Risankizumab - Placebo) ---- Point Estimate [95% CI][B]	P-value	Statistical Significance[C]
Summary of Ulcer-Free Endoscopy at Week 52 (%)					
Placebo SC	162	10.5 [5.8, 15.2]			
Risankizumab 180 mg SC	157	24.2 [17.5, 30.9]	13.9 [6.6, 21.2]	<0.001***	Not Significant
Risankizumab 360 mg SC	141	30.5 [22.9, 38.2]	22.0 [14.3, 29.7]	<0.001***	Not Significant
Summary of Endoscopic Remission at Week 52 (%)					
Placebo SC	164	12.8 [7.7, 17.9]			
Risankizumab 180 mg SC	157	29.9 [22.8, 37.1]	17.2 [9.3, 25.0]	<0.001***	Not Significant
Risankizumab 360 mg SC	141	39.1 [31.0, 47.1]	28.5 [19.9, 37.0]	<0.001***	Not Significant
Change from Baseline of the Induction Study in IBDQ Total Score at Week 52					
Placebo SC	93	56.4 [51.3, 61.6]			
Risankizumab 180 mg SC	117	60.9 [56.3, 65.5]	4.5 [-2.3, 11.3]	0.192	Not Significant
Risankizumab 360 mg SC	104	62.2 [57.4, 67.0]	5.8 [-1.2, 12.8]	0.105	Not Significant
Change from Baseline of the Induction Study in FACIT-Fatigue at Week 52					
Placebo SC	93	15.0 [13.3, 16.6]			
Risankizumab 180 mg SC	117	15.5 [13.9, 17.0]	0.5 [-1.7, 2.7]	0.663	Not Significant
Risankizumab 360 mg SC	104	15.4 [13.8, 17.0]	0.4 [-1.9, 2.7]	0.703	Not Significant

Endpoint[A] Treatment	N	Within Group Point Estimate [95% CI]	---- Between Group Difference (Risankizumab - Placebo) ---- Point Estimate [95% CI][B]	P-value	Statistical Significance[C]
Summary of Discontinuation of Corticosteroid use for 90 Days and Clinical Remission at Week 52 in Subjects Taking Steroids at Baseline of the Induction Study (%)					
Placebo SC	51	23.5 [11.9, 35.2]			
Risankizumab 180 mg SC	51	43.1 [29.5, 56.7]	19.3 [3.3, 35.2]	0.018*	Not Significant
Risankizumab 360 mg SC	42	34.0 [19.5, 48.4]	11.4 [-3.3, 26.1]	0.130	Not Significant
Summary of CDAI Clinical Response at Week 52 (%)					
Placebo SC	164	48.2 [40.5, 55.8]			
Risankizumab 180 mg SC	157	66.9 [59.5, 74.2]	18.8 [8.8, 28.8]	<0.001***	Not Significant
Risankizumab 360 mg SC	141	61.6 [53.5, 69.6]	16.2 [5.7, 26.6]	0.002**	Not Significant
Summary of Clinical Remission and Endoscopic Response at Week 52 (%)					
Placebo SC	164	16.5 [10.8, 22.1]			
Risankizumab 180 mg SC	157	31.8 [24.6, 39.1]	16.1 [8.1, 24.1]	<0.001***	Not Significant
Risankizumab 360 mg SC	141	35.1 [27.2, 43.0]	21.6 [12.8, 30.4]	<0.001***	Not Significant
Summary of Enhanced Clinical Response at Week 52 (%)					
Placebo SC	164	49.4 [41.7, 57.0]			
Risankizumab 180 mg SC	157	61.8 [54.2, 69.4]	12.9 [2.7, 23.1]	0.013*	Not Significant
Risankizumab 360 mg SC	141	59.5 [51.4, 67.6]	12.8 [2.2, 23.3]	0.018*	Not Significant

Endpoint[A] Treatment	N	Within Group Point Estimate [95% CI]	---- Between Group Difference (Risankizumab - Placebo) ---- Point Estimate [95% CI][B]	P-value	Statistical Significance[C]
Summary of Clinical Remission and Endoscopic Remission at Week 52 (%)					
Placebo SC	164	9.8 [5.2, 14.3]			
Risankizumab 180 mg SC	157	22.3 [15.8, 28.8]	12.7 [5.4, 20.0]	0.001**	Not Significant
Risankizumab 360 mg SC	141	27.7 [20.3, 35.1]	20.2 [12.3, 28.2]	<0.001***	Not Significant
Summary of Exposure Adjusted Occurrence of CD-Related Hospitalizations from Week 0 through Week 52 (%)					
Placebo SC	164	5.8			
Risankizumab 180 mg SC	157	3.4	-2.4 [-7.4, 2.7]	0.355	Not Significant
Risankizumab 360 mg SC	141	7.1	1.3 [-4.8, 7.5]	0.676	Not Significant
Change from Baseline of the Induction Study in SF-36 Physical Component Summary Score at Week 52					
Placebo SC	92	11.3 [10.1, 12.6]			
Risankizumab 180 mg SC	117	11.9 [10.8, 13.0]	0.6 [-1.0, 2.2]	0.471	Not Significant
Risankizumab 360 mg SC	103	12.0 [10.8, 13.1]	0.6 [-1.1, 2.3]	0.470	Not Significant

Note: ITT1A Population includes the randomized subjects in the intent-to-treat population who received IV risankizumab for only one period of 12 weeks in the induction study M16-006 or M15-991 and at least one dose of study drug in the sub-study 1, and had eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease) at baseline of induction study.
[A] Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C), with the exception of CD-related hospitalization.
Results for continuous endpoints are based on ANCOVA.
[B] Point estimate and 95% CI for treatment difference are based on CMH for categorical endpoints (Z-test for CD-related hospitalization) and ANCOVA for continuous endpoints.
[C] Statistical significance is determined via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and key secondary endpoints at the 0.05 level.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross Reference：M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.2　1.2

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

導入療法試験：M16-006 試験

12 週導入療法期では，931 例（リサンキズマブ 600 mg IV 群 373 例，1200 mg IV 群 372 例，プラセボ群 186 例）がランダム化され，治験薬を投与された。このうち，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（リサンキズマブ 600 mg IV 群 97.9%，1200 mg IV 群 98.4%，プラセボ群 87.6%）。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（リサンキズマブ 600 mg IV 群 1.1%，1200 mg IV 群 0.8%，プラセボ群 7.0%）（表 2.7.3.6-10）。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 例が組み入れられ，リサンキズマブ 180 mg SC 群 67 例，360 mg SC 群 68 例，1200 mg IV 群 67 例がランダム化され，76 例はランダム化されずに，プラセボ / リサンキズマブ 1200 mg IV 群に割り付けられ，治験薬を投与された。このうち，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。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（表 2.7.3.6-11）。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）。

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。

ランダム化された被験者は，542 例（リサンキズマブ 180 mg SC 群 179 例，360 mg SC 群 179 例，休薬群［プラセボ群］184 例）であり，治験薬を投与された。このうち，投与 52 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 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（リサンキズマブ 180 mg SC 群 91.6%，360 mg SC 群 89.4%，休薬群［プラセボ群］87.0%）。投与 52 週時までの治験薬の投与中止に至った主な理由は，リサンキズマブ 180 mg SC 群で同意撤回（2.8%），360 mg SC 群及び休薬群（プラセボ群）で効果不十分（それぞれ 3.4%及び 6.0%）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）。

ランダム化されなかった被験者は，170 例（リサンキズマブ 180 mg SC 群 31 例，360 mg SC 群 33 例，プラセボ群 106 例）であり，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

の用量のリサンキズマブ SC 投与又はプラセボ投与を引き続き受けた。このうち，投与 52 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 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（リサンキズマブ 180 mg SC 群 83.9%，360 mg SC 群 100%，プラセボ群 77.4%）（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）。

2.7.3.3.1.2　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

2.7.3.3.1.2.1　導入療法試験

M16-006 試験

ITT1A 解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.3-15 に，ベースラインの疾患特性を表 2.7.3-16 に示す。また，ITT2A 解析対象集団の人口統計学的特性を M16-006 試験 CSR Table 14.1　2.4.1 に，ベースラインの疾患特性を M16-006 試験 CSR Table 14.1　2.5.1 に示す。

人口統計学的特性

ITT1A 解析対象集団では，男女比はおおむね同様であり（女性 45.9%），大部分の被験者は白人であった（75.2%）。平均年齢は 37.5 歳であった。人口統計学的特性は，投与群間でおおむね均衡していた（表 2.7.3-15）。

ベースラインの疾患特性

12 週導入療法期

ITT1A 解析対象集団では，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（表 2.7.3-16）。ベースラインの CDAI，SF，AP スコア及び SES-CD スコアの平均値は，中等症から重症のクローン病の一般的患者集団と一貫性が認められた。疾患部位もクローン病の一般的患者集団と同様であった[9, 10]。

表 2.7.3-15. 人口統計学的特性（ITT1A）：M16-006 試験

Variable	Placebo IV (N=175)	Risankizumab 600 mg IV (N=336)	Risankizumab 1200 mg IV (N=339)	Total (N=850)
Age (years)				
n	175	336	339	850
Mean (SD)	37.1 (13.36)	38.3 (13.33)	37.0 (13.19)	37.5 (13.28)
Median	34.0	37.0	34.0	34.0
Min, Max	16, 74	16, 79	16, 74	16, 79
Age category - n(%)				
< 18	2 (1.1)	2 (0.6)	4 (1.2)	8 (0.9)
[18, 40)	115 (65.7)	191 (56.8)	212 (62.5)	518 (60.9)
[40, 65)	50 (28.6)	130 (38.7)	109 (32.2)	289 (34.0)
>= 65	8 (4.6)	13 (3.9)	14 (4.1)	35 (4.1)
Sex - n(%)				
Female	87 (49.7)	147 (43.8)	156 (46.0)	390 (45.9)
Male	88 (50.3)	189 (56.3)	183 (54.0)	460 (54.1)
Race - n(%)				
White	134 (76.6)	258 (76.8)	247 (72.9)	639 (75.2)
Black or African American	9 (5.1)	9 (2.7)	13 (3.8)	31 (3.6)
Asian	31 (17.7)	65 (19.3)	74 (21.8)	170 (20.0)
American Indian/Alaska Native	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.6)	0	1 (0.3)	2 (0.2)
Multiple	0	4 (1.2)	4 (1.2)	8 (0.9)
Ethnicity - n(%)				
Hispanic/Latino	10 (5.7)	11 (3.3)	14 (4.1)	35 (4.1)
Non-Hispanic/Latino	165 (94.3)	325 (96.7)	325 (95.9)	815 (95.9)

Variable	Placebo IV (N=175)	Risankizumab 600 mg IV (N=336)	Risankizumab 1200 mg IV (N=339)	Total (N=850)
Geographic region - n(%)				
North America	45 (25.7)	70 (20.8)	77 (22.7)	192 (22.6)
South/Central America	5 (2.9)	5 (1.5)	6 (1.8)	16 (1.9)
Western Europe	47 (26.9)	115 (34.2)	110 (32.4)	272 (32.0)
Eastern Europe	37 (21.1)	58 (17.3)	57 (16.8)	152 (17.9)
Asia	30 (17.1)	64 (19.0)	71 (20.9)	165 (19.4)
Other	11 (6.3)	24 (7.1)	18 (5.3)	53 (6.2)
Tobacco/nicotine use - n(%)				
Currently smokes	44 (25.1)	74 (22.0)	71 (20.9)	189 (22.2)
Ex-smoker	30 (17.1)	78 (23.2)	80 (23.6)	188 (22.1)
Never smoked	101 (57.7)	184 (54.8)	187 (55.2)	472 (55.5)
Unknown	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Alcohol use - n(%)				
Current drinker	62 (35.4)	132 (39.3)	124 (36.6)	318 (37.4)
Former drinker	23 (13.1)	40 (11.9)	36 (10.6)	99 (11.6)
Non-drinker	86 (49.1)	161 (47.9)	174 (51.3)	421 (49.5)
Unknown	4 (2.3)	3 (0.9)	5 (1.5)	12 (1.4)
Systolic blood pressure (mmHg)				
n	175	336	339	850
Mean (SD)	118.9 (14.80)	119.2 (14.64)	118.2 (15.25)	118.8 (14.91)
Median	118.0	118.0	118.0	118.0
Min, Max	84, 180	87, 175	82, 179	82, 180
Diastolic blood pressure (mmHg)				
n	175	336	339	850
Mean (SD)	74.9 (9.80)	75.3 (10.51)	74.4 (9.40)	74.8 (9.93)
Median	75.0	75.0	74.0	75.0
Min, Max	50, 110	43, 114	48, 110	43, 114

Variable	Placebo IV (N=175)	Risankizumab 600 mg IV (N=336)	Risankizumab 1200 mg IV (N=339)	Total (N=850)
Pulse (bpm)				
n	175	336	339	850
Mean (SD)	78.3 (14.67)	79.4 (13.97)	80.4 (14.01)	79.6 (14.14)
Median	76.0	78.0	80.0	78.0
Min, Max	49, 130	51, 137	52, 137	49, 137
Body temperature (°c)				
n	175	336	339	850
Mean (SD)	36.522 (0.3772)	36.515 (0.4253)	36.482 (0.4296)	36.503 (0.4175)
Median	36.556	36.500	36.500	36.500
Min, Max	35.000, 37.300	35.000, 38.000	34.700, 37.800	34.700, 38.000
Body weight (kg)				
n	175	336	339	850
Mean (SD)	70.370 (18.1740)	69.920 (17.6775)	69.811 (19.5329)	69.969 (18.5185)
Median	70.000	67.400	67.000	67.500
Min, Max	38.00, 145.15	32.00, 145.60	38.00, 158.50	32.00, 158.50
Female				
n	87	147	156	390
Mean (SD)	66.992 (20.8633)	65.799 (19.1207)	64.952 (19.9255)	65.726 (19.8052)
Median	62.000	61.100	60.150	60.791
Min, Max	38.00, 145.15	32.00, 145.60	39.20, 158.50	32.00, 158.50

Variable	Placebo IV (N=175)	Risankizumab 600 mg IV (N=336)	Risankizumab 1200 mg IV (N=339)	Total (N=850)
Body weight (kg) (Cont.)				
Male				
n	88	189	183	460
Mean (SD)	73.710 (14.4091)	73.126 (15.7891)	73.953 (18.2471)	73.567 (16.5416)
Median	72.950	72.400	70.000	72.000
Min, Max	44.30, 110.00	42.00, 118.90	38.00, 145.60	38.00, 145.60
Body weight category - n(%)				
< 60 kg	58 (33.1)	109 (32.4)	116 (34.2)	283 (33.3)
>= 60 kg	117 (66.9)	227 (67.6)	223 (65.8)	567 (66.7)
Height (cm)				
n	175	336	339	850
Mean (SD)	169.93 (9.838)	170.15 (9.236)	170.66 (10.306)	170.31 (9.791)
Median	169.00	170.00	170.18	170.00
Min, Max	148.5, 198.1	148.0, 197.0	144.8, 199.0	144.8, 199.0
Body mass index (kg/m^2)				
n	175	336	339	850
Mean (SD)	24.29 (5.786)	24.09 (5.643)	23.87 (6.148)	24.04 (5.873)
Median	23.43	23.30	22.65	23.04
Min, Max	14.9, 51.7	13.0, 49.7	13.7, 58.2	13.0, 58.2
BMI category - n(%)				
Underweight [< 18.5 kg/m^2]	18 (10.3)	45 (13.4)	47 (13.9)	110 (12.9)
Normal [>= 18.5 and < 25 kg/m^2]	89 (50.9)	164 (48.8)	182 (53.7)	435 (51.2)
Overweight [>= 25 and < 30 kg/m^2]	46 (26.3)	81 (24.1)	69 (20.4)	196 (23.1)
Obese [>= 30 kg/m^2]	22 (12.6)	46 (13.7)	41 (12.1)	109 (12.8)

Note: ITT1A Population includes randomized subjects who received at least one dose of study drug during the 12-Week Induction Period, and had baseline eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease).
Percentages calculated on non-missing values.

Cross Reference：M16-006 試験 CSR Table 14.1　1.5.1

表 2.7.3-16. ベースラインの疾患特性（ITT1A）：M16-006 試験

Variable	Placebo IV (N=175)	Risankizumab 600 mg IV (N=336)	Risankizumab 1200 mg IV (N=339)	Total (N=850)
Average Daily Stool Frequency				
n	175	336	339	850
Mean (SD)	6.081 (2.7881)	5.761 (2.7124)	5.633 (2.8396)	5.776 (2.7809)
Median	5.857	5.286	5.286	5.429
Min, Max	0.143, 16.000	0.143, 20.286	0.000, 24.143	0.000, 24.143
Average Daily Abdominal Pain				
n	175	336	339	850
Mean (SD)	1.943 (0.5621)	1.873 (0.5665)	1.888 (0.5247)	1.893 (0.5492)
Median	2.000	2.000	2.000	2.000
Min, Max	0.000, 3.000	0.000, 3.000	0.000, 3.000	0.000, 3.000
Baseline CDAI				
n	175	336	339	850
Mean (SD)	319.22 (59.388)	311.24 (62.430)	311.46 (68.445)	312.97 (64.311)
Median	314.00	303.95	302.20	306.55
Min, Max	179.1, 471.0	134.4, 550.5	76.0, 634.0	76.0, 634.0
Baseline SES-CD				
n	175	336	339	850
Mean (SD)	13.8 (6.77)	14.7 (7.67)	13.4 (6.53)	14.0 (7.07)
Median	13.0	13.0	12.0	12.0
Min, Max	4, 35	4, 45	4, 36	4, 45

Variable	Placebo IV (N=175)	Risankizumab 600 mg IV (N=336)	Risankizumab 1200 mg IV (N=339)	Total (N=850)
Crohn's disease duration (years)				
n	175	336	339	850
Mean (SD)	8.220 (7.1025)	9.036 (8.8378)	8.934 (8.4151)	8.827 (8.3336)
Median	6.431	6.153	6.437	6.341
Min, Max	0.077, 37.949	0.068, 38.995	0.268, 52.624	0.068, 52.624
Baseline fecal calprotectin (mg/kg)				
n	141	284	282	707
Mean (SD)	2499.3 (4308.76)	1767.3 (2272.65)	2322.3 (3988.31)	2134.7 (3489.69)
Median	1200.0	960.0	1045.0	1045.0
Min, Max	30, 26786	30, 14690	30, 28800	30, 28800
Baseline corticosteroid use (yes, no) - n(%)				
Yes	50 (28.6)	102 (30.4)	101 (29.8)	253 (29.8)
No	125 (71.4)	234 (69.6)	238 (70.2)	597 (70.2)
Baseline immunomodulator use (yes, no) - n(%)				
Yes	42 (24.0)	88 (26.2)	73 (21.5)	203 (23.9)
No	133 (76.0)	248 (73.8)	266 (78.5)	647 (76.1)
Biologics failure history (0, 1, >1) - n(%)				
0	78 (44.6)	141 (42.0)	140 (41.3)	359 (42.2)
1	41 (23.4)	100 (29.8)	98 (28.9)	239 (28.1)
>1	56 (32.0)	95 (28.3)	101 (29.8)	252 (29.6)

Variable	Placebo IV (N=175)	Risankizumab 600 mg IV (N=336)	Risankizumab 1200 mg IV (N=339)	Total (N=850)
TNF failure history (0, 1, >1) - n(%)				
Bio-IR population				
n	97	195	199	491
0	0	12 (6.2)	12 (6.0)	24 (4.9)
1	57 (58.8)	110 (56.4)	111 (55.8)	278 (56.6)
>1	40 (41.2)	73 (37.4)	76 (38.2)	189 (38.5)
Vedolizumab failure history (yes, no) - n(%)				
Bio-IR population				
n	97	195	199	491
Yes	25 (25.8)	60 (30.8)	57 (28.6)	142 (28.9)
No	72 (74.2)	135 (69.2)	142 (71.4)	349 (71.1)
Ustekinumab failure history (yes, no) - n(%)				
Bio-IR population				
n	97	195	199	491
Yes	19 (19.6)	43 (22.1)	48 (24.1)	110 (22.4)
No	78 (80.4)	152 (77.9)	151 (75.9)	381 (77.6)
Baseline hs-CRP (mg/L)				
n	175	333	338	846
Mean (SD)	16.326 (21.3370)	18.135 (26.9099)	16.230 (21.9175)	17.000 (23.8890)
Median	8.360	7.290	7.605	7.695
Min, Max	0.24, 118.00	0.20, 181.00	0.20, 161.00	0.20, 181.00
Draining fistulas (yes, no) - n(%)				
Yes	9 (5.2)	18 (5.4)	24 (7.1)	51 (6.0)
No	165 (94.8)	318 (94.6)	314 (92.9)	797 (94.0)
Missing	1	0	1	2

Variable	Placebo IV (N=175)	Risankizumab 600 mg IV (N=336)	Risankizumab 1200 mg IV (N=339)	Total (N=850)
Non-draining fistulas (yes, no) - n(%)				
Yes	18 (10.3)	30 (8.9)	25 (7.4)	73 (8.6)
No	156 (89.7)	306 (91.1)	313 (92.6)	775 (91.4)
Missing	1	0	1	2
Anal fissures (yes, no) - n(%)				
Yes	10 (5.7)	24 (7.1)	20 (5.9)	54 (6.4)
No	164 (94.3)	312 (92.9)	318 (94.1)	794 (93.6)
Missing	1	0	1	2
Crohn's disease location per SES-CD (colonic only, ileal only, ileal-colonic) - n(%)				
Ileal only	19 (10.9)	52 (15.5)	54 (15.9)	125 (14.7)
Colonic only	70 (40.0)	115 (34.2)	118 (34.8)	303 (35.6)
Ileal-colonic	86 (49.1)	169 (50.3)	167 (49.3)	422 (49.6)
Extra intestinal manifestation (yes, no) - n(%)				
Yes	64 (36.6)	140 (41.7)	158 (46.6)	362 (42.6)
No	111 (63.4)	196 (58.3)	181 (53.4)	488 (57.4)

Note: ITT1A Population includes randomized subjects who received at least one dose of study drug during the 12-Week Induction Period, and had baseline eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease).
Percentages calculated on non-missing values.

Cross Reference：M16-006 試験 CSR Table 14.1　1.6.1

併合解析

12 週導入療法有効性併合解析集団及び導入療法期 2 有効性併合解析集団では，人口統計学的及びベースラインの疾患特性は，リサンキズマブ各群とプラセボ群でおおむね均衡していた（ISE Table 1.1　1，Table 1.1　3）。

2.7.3.3.1.2.2　維持療法試験：M16-000 試験 Sub-study 1

ITT1A 解析対象集団における導入療法試験の人口統計学的特性を表 2.7.3-17 に，導入療法試験のベースラインの疾患特性を表 2.7.3-18 に，M16-000 試験 SS1 の投与 0 週時の疾患特性を表 2.7.3-19 に示す。

人口統計学的特性

ITT1A 解析対象集団では，男女比はおおむね同様であり（女性 48.5%），大部分の被験者は白人であった（78.8%）。平均年齢は 38.1 歳であった。人口統計学的特性は，投与群間でおおむね均衡していた（表 2.7.3-17）。

ベースラインの疾患特性

ITT1A 解析対象集団では，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 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（表 2.7.3-18 及び表 2.7.3-19）。ベースラインの CDAI，AP スコア，SF 及び SES-CD スコアの平均値は，中等症から重症のクローン病の一般的患者集団と一貫性が認められた。疾患部位もクローン病の一般的患者集団と同様であった [9, 10]。

表 2.7.3-17. 人口統計学的特性（ITT1A）：M16-000 試験 SS1

Variable	Placebo SC (N=164)	Risankizumab 180 mg SC (N=157)	Risankizumab 360 mg SC (N=141)	Total (N=462)
Age (years)				
n	164	157	141	462
Mean (SD)	38.0 (12.95)	39.1 (14.76)	37.0 (12.81)	38.1 (13.55)
Median	37.0	37.0	35.0	35.5
Min, Max	17, 76	16, 75	16, 71	16, 76
Age category - n(%)				
< 18	1 (0.6)	2 (1.3)	2 (1.4)	5 (1.1)
[18, 40)	95 (57.9)	88 (56.1)	86 (61.0)	269 (58.2)
[40, 65)	62 (37.8)	54 (34.4)	47 (33.3)	163 (35.3)
>= 65	6 (3.7)	13 (8.3)	6 (4.3)	25 (5.4)
Sex - n(%)				
Female	75 (45.7)	89 (56.7)	60 (42.6)	224 (48.5)
Male	89 (54.3)	68 (43.3)	81 (57.4)	238 (51.5)
Race - n(%)				
White	126 (76.8)	127 (80.9)	111 (78.7)	364 (78.8)
Black or African American	10 (6.1)	4 (2.5)	8 (5.7)	22 (4.8)
Asian	28 (17.1)	22 (14.0)	20 (14.2)	70 (15.2)
American Indian/Alaska Native	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
Multiple	0	3 (1.9)	2 (1.4)	5 (1.1)
Ethnicity - n(%)				
Hispanic/Latino	7 (4.3)	8 (5.1)	7 (5.0)	22 (4.8)
Non-Hispanic/Latino	157 (95.7)	149 (94.9)	134 (95.0)	440 (95.2)

Variable	Placebo SC (N=164)	Risankizumab 180 mg SC (N=157)	Risankizumab 360 mg SC (N=141)	Total (N=462)
Geographic region - n(%)				
North America	50 (30.5)	39 (24.8)	38 (27.0)	127 (27.5)
South/Central America	2 (1.2)	4 (2.5)	0	6 (1.3)
Western Europe	52 (31.7)	55 (35.0)	46 (32.6)	153 (33.1)
Eastern Europe	22 (13.4)	27 (17.2)	30 (21.3)	79 (17.1)
Asia	26 (15.9)	21 (13.4)	20 (14.2)	67 (14.5)
Other	12 (7.3)	11 (7.0)	7 (5.0)	30 (6.5)
Tobacco/nicotine use - n(%)				
Currently smokes	39 (23.8)	33 (21.0)	22 (15.6)	94 (20.3)
Ex-smoker	36 (22.0)	40 (25.5)	29 (20.6)	105 (22.7)
Never smoked	88 (53.7)	83 (52.9)	90 (63.8)	261 (56.5)
Unknown	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.4)
Alcohol use - n(%)				
Current drinker	65 (39.6)	63 (40.1)	50 (35.5)	178 (38.5)
Former drinker	14 (8.5)	16 (10.2)	22 (15.6)	52 (11.3)
Non-drinker	82 (50.0)	76 (48.4)	67 (47.5)	225 (48.7)
Unknown	3 (1.8)	2 (1.3)	2 (1.4)	7 (1.5)
Systolic blood pressure (mmHg)				
n	164	157	141	462
Mean (SD)	118.3 (13.03)	118.2 (14.48)	117.5 (13.72)	118.0 (13.72)
Median	118.0	118.0	118.0	118.0
Min, Max	90, 179	90, 167	82, 157	82, 179

Variable	Placebo SC (N=164)	Risankizumab 180 mg SC (N=157)	Risankizumab 360 mg SC (N=141)	Total (N=462)
Diastolic blood pressure (mmHg)				
n	164	157	141	462
Mean (SD)	75.5 (9.86)	73.5 (9.85)	74.5 (10.25)	74.5 (9.99)
Median	75.0	72.0	75.0	74.5
Min, Max	47, 100	48, 103	50, 114	47, 114
Pulse (bpm)				
n	164	157	141	462
Mean (SD)	79.2 (13.50)	79.0 (12.78)	79.5 (15.05)	79.2 (13.73)
Median	78.0	78.0	78.0	78.0
Min, Max	52, 124	52, 118	50, 137	50, 137
Body temperature (°c)				
n	164	157	141	462
Mean (SD)	36.509 (0.4535)	36.514 (0.3910)	36.498 (0.4116)	36.507 (0.4195)
Median	36.600	36.500	36.500	36.500
Min, Max	35.100, 37.800	35.400, 37.500	34.700, 38.000	34.700, 38.000
Body weight (kg)				
n	164	157	141	462
Mean (SD)	71.759 (19.1794)	69.230 (16.2090)	70.411 (17.5205)	70.488 (17.7006)
Median	67.500	67.000	68.600	67.850
Min, Max	36.60, 147.50	38.10, 126.70	39.00, 140.00	36.60, 147.50
Female				
n	75	89	60	224
Mean (SD)	68.361 (21.6337)	66.285 (16.9481)	63.145 (15.4760)	66.139 (18.3331)
Median	62.142	63.503	60.087	62.550
Min, Max	36.60, 147.50	38.10, 126.70	39.00, 114.30	36.60, 147.50

Variable	Placebo SC (N=164)	Risankizumab 180 mg SC (N=157)	Risankizumab 360 mg SC (N=141)	Total (N=462)
Body weight (kg) (Cont.)				
Male				
n	89	68	81	238
Mean (SD)	74.622 (16.4215)	73.084 (14.4178)	75.793 (17.0775)	74.581 (16.0775)
Median	73.700	70.500	74.389	73.850
Min, Max	42.00, 114.00	47.00, 110.60	45.00, 140.00	42.00, 140.00
Body weight category - n(%)				
< 60 kg	49 (29.9)	48 (30.6)	40 (28.4)	137 (29.7)
>= 60 kg	115 (70.1)	109 (69.4)	101 (71.6)	325 (70.3)
Height (cm)				
n	164	157	141	462
Mean (SD)	169.99 (9.954)	168.53 (9.954)	171.58 (9.486)	169.98 (9.869)
Median	170.00	168.00	171.30	170.00
Min, Max	146.5, 200.7	134.0, 190.0	149.0, 199.0	134.0, 200.7
Body mass index (kg/m^2)				
n	164	157	141	462
Mean (SD)	24.79 (6.287)	24.35 (5.358)	23.85 (5.374)	24.35 (5.710)
Median	23.85	23.04	22.54	23.46
Min, Max	13.0, 54.1	15.5, 41.5	15.1, 46.2	13.0, 54.1
BMI category - n(%)				
Underweight [< 18.5 kg/m^2]	19 (11.6)	17 (10.8)	16 (11.3)	52 (11.3)
Normal [>= 18.5 and < 25 kg/m^2]	83 (50.6)	81 (51.6)	80 (56.7)	244 (52.8)
Overweight [>= 25 and < 30 kg/m^2]	36 (22.0)	34 (21.7)	29 (20.6)	99 (21.4)
Obese [>= 30 kg/m^2]	26 (15.9)	25 (15.9)	16 (11.3)	67 (14.5)

Note: ITT1A Population includes the randomized subjects in the intent-to-treat population who received IV risankizumab for only one period of 12 weeks in the induction study M16-006 or M15-991 and at least one dose of study drug in the sub-study 1, and had eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease) at baseline of induction study.
Demographics characteristics are summarized at the baseline of the induction study.
Percentages calculated on non-missing values.

Cross Reference：M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.1　5.1

表 2.7.3-18. 導入療法試験のベースラインの疾患特性（ITT1A）：M16-000 試験 SS1

Variable	Placebo SC (N=164)	Risankizumab 180 mg SC (N=157)	Risankizumab 360 mg SC (N=141)	Total (N=462)
Average Daily Stool Frequency				
n	164	157	141	462
Mean (SD)	5.751 (2.6943)	6.054 (3.2268)	5.868 (2.6008)	5.890 (2.8567)
Median	5.143	5.429	5.571	5.429
Min, Max	0.000, 20.286	0.143, 24.143	0.429, 17.836	0.000, 24.143
Average Daily Abdominal Pain				
n	164	157	141	462
Mean (SD)	1.875 (0.5169)	2.006 (0.4611)	1.848 (0.5437)	1.911 (0.5108)
Median	2.000	2.000	2.000	2.000
Min, Max	0.286, 3.000	0.429, 3.000	0.000, 3.000	0.000, 3.000
Baseline CDAI				
n	164	157	141	462
Mean (SD)	307.38 (64.860)	323.21 (67.586)	308.92 (61.130)	313.23 (64.960)
Median	296.90	315.00	307.30	305.70
Min, Max	179.3, 550.5	220.3, 623.8	131.9, 445.0	131.9, 623.8
Baseline SES-CD				
n	164	157	141	462
Mean (SD)	14.0 (7.10)	14.7 (7.05)	14.3 (7.36)	14.3 (7.16)
Median	13.0	13.0	12.0	13.0
Min, Max	4, 34	4, 36	4, 37	4, 37

Variable	Placebo SC (N=164)	Risankizumab 180 mg SC (N=157)	Risankizumab 360 mg SC (N=141)	Total (N=462)
Crohn's disease duration (years)				
n	164	157	141	462
Mean (SD)	9.613 (8.7694)	10.768 (10.2375)	9.296 (8.0708)	9.909 (9.1014)
Median	7.498	7.055	6.598	7.102
Min, Max	0.068, 52.624	0.151, 47.567	0.416, 47.622	0.068, 52.624
Baseline fecal calprotectin (mg/kg)				
n	140	120	114	374
Mean (SD)	1640.7 (2055.69)	2829.3 (4700.09)	2182.5 (2471.67)	2187.2 (3273.84)
Median	794.5	1561.0	1543.0	1293.5
Min, Max	30, 11378	30, 28800	30, 14649	30, 28800
Baseline corticosteroid use (yes, no) - n(%)				
Yes	51 (31.1)	51 (32.5)	42 (29.8)	144 (31.2)
No	113 (68.9)	106 (67.5)	99 (70.2)	318 (68.8)
Baseline immunomodulator use (yes, no) - n(%)				
Yes	40 (24.4)	41 (26.1)	40 (28.4)	121 (26.2)
No	124 (75.6)	116 (73.9)	101 (71.6)	341 (73.8)
Biologics failure history (0, 1, >1) - n(%)				
0	41 (25.0)	44 (28.0)	39 (27.7)	124 (26.8)
1	60 (36.6)	42 (26.8)	51 (36.2)	153 (33.1)
>1	63 (38.4)	71 (45.2)	51 (36.2)	185 (40.0)

Variable	Placebo SC (N=164)	Risankizumab 180 mg SC (N=157)	Risankizumab 360 mg SC (N=141)	Total (N=462)
TNF failure history (0, 1, >1) - n(%)				
Bio-IR population				
n	123	113	102	338
0	4 (3.3)	6 (5.3)	11 (10.8)	21 (6.2)
1	71 (57.7)	52 (46.0)	49 (48.0)	172 (50.9)
>1	48 (39.0)	55 (48.7)	42 (41.2)	145 (42.9)
Vedolizumab failure history (yes, no) - n(%)				
Bio-IR population				
n	123	113	102	338
Yes	31 (25.2)	35 (31.0)	31 (30.4)	97 (28.7)
No	92 (74.8)	78 (69.0)	71 (69.6)	241 (71.3)
Ustekinumab failure history (yes, no) - n(%)				
Bio-IR population				
n	123	113	102	338
Yes	15 (12.2)	18 (15.9)	17 (16.7)	50 (14.8)
No	108 (87.8)	95 (84.1)	85 (83.3)	288 (85.2)
Baseline hs-CRP (mg/L)				
n	162	156	140	458
Mean (SD)	17.153 (25.4597)	17.041 (21.4348)	22.782 (28.6244)	18.836 (25.3037)
Median	7.670	8.415	10.050	8.470
Min, Max	0.26, 181.00	0.39, 151.00	0.25, 129.00	0.25, 181.00
Draining fistulas (yes, no) - n(%)				
Yes	11 (6.7)	6 (3.8)	11 (7.8)	28 (6.1)
No	153 (93.3)	151 (96.2)	130 (92.2)	434 (93.9)

Variable	Placebo SC (N=164)	Risankizumab 180 mg SC (N=157)	Risankizumab 360 mg SC (N=141)	Total (N=462)
Non-draining fistulas (yes, no) - n(%)				
Yes	13 (7.9)	9 (5.7)	6 (4.3)	28 (6.1)
No	151 (92.1)	148 (94.3)	135 (95.7)	434 (93.9)
Anal fissures (yes, no) - n(%)				
Yes	8 (4.9)	9 (5.7)	12 (8.5)	29 (6.3)
No	156 (95.1)	148 (94.3)	129 (91.5)	433 (93.7)
Crohn's disease location per SES-CD (colonic only, ileal only, ileal-colonic) - n(%)				
Ileal only	23 (14.0)	15 (9.6)	15 (10.6)	53 (11.5)
Colonic only	62 (37.8)	70 (44.6)	59 (41.8)	191 (41.3)
Ileal-colonic	79 (48.2)	72 (45.9)	67 (47.5)	218 (47.2)
Extra intestinal manifestation (yes, no) - n(%)				
Yes	80 (48.8)	72 (45.9)	69 (48.9)	221 (47.8)
No	84 (51.2)	85 (54.1)	72 (51.1)	241 (52.2)

Note: ITT1A Population includes the randomized subjects in the intent-to-treat population who received IV risankizumab for only one period of 12 weeks in the induction study M16-006 or M15-991 and at least one dose of study drug in the sub-study 1, and had eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease) at baseline of induction study.
Disease characteristics are summarized at the baseline of the induction study.
Percentages calculated on non-missing values.

Cross Reference： M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.1　6.1

表 2.7.3-19. M16-000 試験 SS1 の投与 0 週時の疾患特性（ITT1A）：M16-000 試験 SS1

Variable	Placebo SC (N=164)	Risankizumab 180 mg SC (N=157)	Risankizumab 360 mg SC (N=141)	Total (N=462)
CDAI				
n	163	157	138	458
Mean (SD)	133.58 (80.643)	132.83 (75.776)	137.22 (67.701)	134.42 (75.119)
Median	126.00	121.00	140.25	129.20
Min, Max	0.0, 380.0	0.0, 377.0	0.0, 302.3	0.0, 380.0
SES-CD				
n	162	151	136	449
Mean (SD)	7.6 (6.61)	7.9 (6.44)	8.5 (7.34)	8.0 (6.78)
Median	6.0	7.0	7.0	7.0
Min, Max	0, 32	0, 33	0, 32	0, 33
Average Daily Stool Frequency				
n	163	157	139	459
Mean (SD)	1.820 (1.8383)	2.163 (1.9917)	2.080 (1.7701)	2.016 (1.8742)
Median	1.429	2.000	1.857	1.714
Min, Max	0.000, 11.143	0.000, 11.857	0.000, 8.571	0.000, 11.857

Variable	Placebo SC (N=164)	Risankizumab 180 mg SC (N=157)	Risankizumab 360 mg SC (N=141)	Total (N=462)
Average Daily Abdominal Pain				
n	163	157	139	459
Mean (SD)	0.746 (0.5830)	0.716 (0.6367)	0.728 (0.5848)	0.730 (0.6013)
Median	0.857	0.714	0.857	0.857
Min, Max	0.000, 2.143	0.000, 3.000	0.000, 2.286	0.000, 3.000
hs-CRP (mg/L)				
n	164	157	141	462
Mean (SD)	6.945 (8.8451)	6.480 (7.7915)	10.457 (26.2484)	7.859 (16.1384)
Median	4.070	3.730	3.900	3.830
Min, Max	0.20, 53.40	0.20, 47.90	0.20, 258.00	0.20, 258.00
Fecal calprotectin (mg/kg)				
n	158	150	136	444
Mean (SD)	1126.8 (3107.67)	1121.7 (2712.06)	1065.9 (1716.87)	1106.4 (2606.83)
Median	307.0	412.5	424.0	363.5
Min, Max	30, 28013	30, 28800	30, 14804	30, 28800

Note: ITT1A Population includes the randomized subjects in the intent-to-treat population who received IV risankizumab for only one period of 12 weeks in the induction study M16-006 or M15-991 and at least one dose of study drug in the sub-study 1, and had eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease) at baseline of induction study.
Percentages calculated on non-missing values.

Cross Reference： M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.1　6.6

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 導入療法試験：主要評価項目

2.7.3.3.2.1.1 M16-006 試験

M16-006 試験での，投与 12 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合を表 2.7.3-20 に，投与 12 週時の内視鏡的改善を達成した被験者の割合を表 2.7.3-21 に示す。

M16-006 試験では，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統計学的に有意に高く（$P < 0.001$），クローン病の徴候及び症状並びに粘膜炎症の改善が示された。

表 2.7.3-20. 投与 12 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合（NRI-C，ITT1A）：M16-006 試験

Strata Treatment	N	---- Responder (NRI-C) ---- n (%)	[95% CI][A]	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff ---------- Compared to Placebo ---------- Diff(%)[B]	Adjusted Diff(%)[B]	[95% CI][C]	P-value[C]
All								
Placebo IV	175	38 (21.7)	[15.6, 27.8]	2				
Risankizumab 600 mg IV	336	146 (43.5)	[38.2, 48.8]	1	21.7	21.9	[13.8, 29.9]	<0.001***
Risankizumab 1200 mg IV	339	139 (41.0)	[35.8, 46.2]	1	19.3	18.8	[10.8, 26.8]	<0.001***

Note: ITT1A Population includes randomized subjects who received at least one dose of study drug during the 12-Week Induction Period, and had baseline eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease).
Clinical remission is defined as average daily SF <= 2.8 and not worse than baseline AND average daily AP score <= 1 and not worse than baseline.
[A]: 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
[B]: Risk difference = (risankizumab - placebo). Adjusted risk difference is calculated based on the Cochran-Mantel-Haenszel test.
[C]: Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for strata (Number of prior biologics failed (0, 1, >1) and baseline steroid use (Yes, No)) for the comparison of two treatment groups. Within each stratum, 95% CI for difference are calculated using normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross Reference：M16-006 試験 CSR Table 14.2　1.2.2.1

表 2.7.3-21. 投与 12 週時の内視鏡的改善を達成した被験者の割合（NRI-C，ITT1A）：M16-006 試験

Strata Treatment	N	---- Responder (NRI-C) ---- n (%)	[95% CI][A]	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff ---------- Compared to Placebo ---------- Diff(%)[B]	Adjusted Diff(%)[B]	[95% CI][C]	P-value[C]
All								
Placebo IV	175	21 (12.0)	[7.2, 16.8]	3				
Risankizumab 600 mg IV	336	135 (40.3)	[35.0, 45.6]	14	28.2	28.3	[21.2, 35.4]	<0.001***
Risankizumab 1200 mg IV	339	109 (32.1)	[27.1, 37.1]	17	20.1	20.3	[13.6, 27.1]	<0.001***

Note: ITT1A Population includes randomized subjects who received at least one dose of study drug during the 12-Week Induction Period, and had baseline eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease).
Endoscopic response is defined as decreasing 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.
[A]: 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
[B]: Risk difference = (risankizumab - placebo). Adjusted risk difference is calculated based on the Cochran-Mantel-Haenszel test.
[C]: Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for strata (Number of prior biologics failed (0, 1, >1) and baseline steroid use (Yes, No)) for the comparison of two treatment groups. Within each stratum, 95% CI for difference are calculated using normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross Reference：M16-006 試験 CSR Table 14.2　1.2.3.1

2.7.3.3.2.1.2 併合解析

12 週導入療法有効性併合解析集団での，投与 12 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合を表 2.7.3-22 に，投与 12 週時の内視鏡的改善を達成した被験者の割合を表 2.7.3-23 に示す。

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かった（$P < 0.001$）。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。

表 2.7.3-22.　　投与 12 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合（NRI-C，12 週導入療法有効性併合解析集団）

Strata Treatment	N	Responder (NRI-C) n (%)	 [95% CI][A]	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)[B]	 Adjusted Diff(%)[B]	 [95% CI][C]	 P-value[C]
All								
Placebo IV	362	74 (20.4)	[16.3, 24.6]	3				
Risankizumab 600 mg IV	527	212 (40.2)	[36.0, 44.4]	1	19.8	18.9	[12.9, 24.8]	<0.001***
Risankizumab 1200 mg IV	530	215 (40.6)	[36.4, 44.7]	1	20.1	19.6	[13.6, 25.5]	<0.001***

Note: ISE1A population includes randomized subjects who had baseline eligibility SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease) and have received at least one dose of study drug in 12-Week Induction Period from two global Phase 3 induction studies: Studies M15-991 and M16-006.
Clinical remission is defined as average daily SF <= 2.8 and not worse than baseline AND average daily AP score <= 1 and not worse than baseline.
[A]: 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
[B]: Risk difference = (risankizumab - placebo). Adjusted risk difference is calculated based on the Cochran-Mantel-Haenszel test.
[C]: Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for study (M15-991, M16-006), strata (Number of prior biologics failed (0, 1, >1) and baseline steroid use (Yes, No)) for the comparison of two treatment groups. Within each stratum, 95% CI for difference are calculated using normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross Reference：ISE Table 1.2　1.2.1

表 2.7.3-23.　投与 12 週時の内視鏡的改善を達成した被験者の割合（NRI-C，12 週導入療法有効性併合解析集団）

Strata Treatment	N	Responder (NRI-C) n (%)	 [95% CI][A]	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)[B]	 Adjusted Diff(%)[B]	 [95% CI][C]	 P-value[C]
All								
Placebo IV	362	42 (11.6)	[8.3, 14.9]	8				
Risankizumab 600 mg IV	527	190 (36.1)	[31.9, 40.2]	23	24.4	23.4	[18.2, 28.6]	<0.001***
Risankizumab 1200 mg IV	530	174 (32.8)	[28.8, 36.9]	22	21.2	21.6	[16.4, 26.8]	<0.001***

Note: ISE1A population includes randomized subjects who had baseline eligibility SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease) and have received at least one dose of study drug in 12-Week Induction Period from two global Phase 3 induction studies: Studies M15-991 and M16-006.
Endoscopic response is defined as decreasing 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.
[A]: 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
[B]: Risk difference = (risankizumab - placebo). Adjusted risk difference is calculated based on the Cochran-Mantel-Haenszel test.
[C]: Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for study (M15-991, M16-006), strata (Number of prior biologics failed (0, 1, >1) and baseline steroid use (Yes, No)) for the comparison of two treatment groups. Within each stratum, 95% CI for difference are calculated using normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross Reference：ISE Table 1.2　1.3.1

2.7.3.3.2.2 導入療法試験：副次評価項目

2.7.3.3.2.2.1 M16-006 試験

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について，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。

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統計学的に有意に高く，投与 4 週時と比較して，効果は高く，投与群間差も大きかった。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。

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 は，リサンキズマブ各群でプラセボ群と比較して減少する傾向が認められた。排液性瘻孔に関する評価項目については，ベースラインに排液性瘻孔を有していた例数は非常に少なく（51 例）（表 2.7.3-16），統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.3-24. 第一種の過誤率を制御した副次評価項目の結果（NRI-C，ITT1A）：M16-006 試験

	Endpoints	Placebo (N = 175) % (n)[a] or LSMEAN (SE)	Risankizumab 600 mg IV (N = 336) % (n)[a] or LSMEAN (SE)	Risankizumab 1200 mg IV (N = 339) % (n)[a] or LSMEAN (SE)	Adjusted Treatment Difference 95% CI[b]		*p*-Value[b]	
					Risankizumab 600 mg IV – Placebo	Risankizumab 1200 mg IV – Placebo	Risankizumab 600 mg IV vs. Placebo	Risankizumab 1200 mg IV vs. Placebo
1	CDAI clinical remission at Week 12	24.6 (43)	45.2 (152)	41.6 (141)	20.7 [12.4, 29.0]	16.7 [8.5, 24.9]	< 0.001[S]	< 0.001[S]
2	CDAI clinical response at Week 4	25.2 (44)	40.8 (137)	37.2 (126)	15.4 [7.2, 23.7]	11.2 [3.1, 19.2]	< 0.001[S]	0.007[S]
3	Clinical remission (SF/APS) at Week 4	9.1 (16)	21.0 (71)	21.2 (72)	11.5 [5.4, 17.5]	11.7 [5.7, 17.8]	< 0.001[S]	< 0.001[S]
4	CDAI clinical response at Week 12	36.7 (64)	59.7 (201)	64.9 (220)	23.1 [14.2, 31.9]	27.7 [19.0, 36.4]	< 0.001[S]	< 0.001[S]
5	Change from baseline in FACIT-Fatigue at Week 12 (MMRM)	(N = 134) 6.0 (0.86)	(N = 302) 11.2 (0.59)	(N = 310) 10.1 (0.58)	5.2 [3.2, 7.2]	4.1 [2.1, 6.1]	< 0.001[S]	< 0.001[S]
6	Change from baseline in IBDQ total score at Week 12 (MMRM)	(N = 134) 23.6 (2.72)	(N = 302) 44.3 (1.87)	(N = 310) 43.0 (1.85)	20.7 [14.3, 27.1]	19.4 [13.1, 25.8]	< 0.001[S]	< 0.001[S]

	Endpoints	Placebo (N = 175) % (n)[a] or LSMEAN (SE)	Risankizumab 600 mg IV (N = 336) % (n)[a] or LSMEAN (SE)	Risankizumab 1200 mg IV (N = 339) % (n)[a] or LSMEAN (SE)	Adjusted Treatment Difference 95% CI[b]		*p*-Value[b]	
					Risankizumab 600 mg IV – Placebo	Risankizumab 1200 mg IV – Placebo	Risankizumab 600 mg IV vs. Placebo	Risankizumab 1200 mg IV vs. Placebo
Holm Procedure	Enhanced SF/APS clinical response and endoscopic response at Week 12	8.0 (14)	30.9 (104)	23.2 (79)	23.2 [16.8, 29.6]	15.2 [9.3, 21.2]	< 0.001[S]	< 0.001[S]
	Endoscopic remission at Week 12	9.1 (16)	24.2 (81)	23.9 (81)	15.1 [9.0, 21.2]	15.4 [9.4, 21.4]	< 0.001[S]	< 0.001[S]
	Enhanced SF/APS clinical response at Week 4	31.0 (54)	46.0 (155)	43.4 (147)	14.9 [6.2, 23.5]	11.8 [3.2, 20.3]	0.001[S]	0.007[S]
	Ulcer-free endoscopy at Week 12	(N = 173) 7.6 (13)	(N = 336) 21.0 (71)	(N = 338) 16.4 (55)	13.7 [7.9, 19.5]	9.1 [3.7, 14.5]	< 0.001[S]	0.001[S]
	Enhanced SF/APS clinical response at Week 12	41.9 (73)	62.8 (211)	64.3 (218)	21.0 [12.2, 29.9]	21.6 [12.8, 30.4]	< 0.001[S]	< 0.001[S]
	Resolution of EIMs at Week 12, in subjects with any EIMs at baseline	(N = 64) 20.5 (13)	(N = 140) 38.1 (53)	(N = 158) 43.7 (69)	14.6 [2.1, 27.0]	23.7 [11.1, 36.3]	0.022[NS]	< 0.001[S]
	CD-related hospitalization through Week 12 (AO)	12.0 (21)	3.3 (11)	1.8 (6)	-8.7 [-13.9, -3.5]	-10.2 [-15.2, -5.2]	< 0.001[S]	< 0.001[S]
	No draining fistulas at Week 12 in subjects with draining fistulas at baseline (NRI-NC)	(N = 9) 22.2 (2)	(N = 18) 27.8 (5)	(N = 24) 29.2 (7)	5.6 [-28.6, 39.7]	6.9 [-25.7, 39.6]	1.000[NS]	1.000[NS]

	Endpoints	Placebo (N = 175) % (n)[a] or LSMEAN (SE)	Risankizumab 600 mg IV (N = 336) % (n)[a] or LSMEAN (SE)	Risankizumab 1200 mg IV (N = 339) % (n)[a] or LSMEAN (SE)	Adjusted Treatment Difference 95% CI[b]		*p*-Value[b]	
					Risankizumab 600 mg IV – Placebo	Risankizumab 1200 mg IV – Placebo	Risankizumab 600 mg IV vs. Placebo	Risankizumab 1200 mg IV vs. Placebo
Holm Procedure (continued)	Change from baseline in WPAI-CD Overall Work Impairment at Week 12 (MMRM)	(N = 65) -8.344 (3.5640)	(N = 156) -17.930 (2.3446)	(N = 162) -20.485 (2.3112)	-9.586 [-17.890, -1.282]	-12.141 [-20.390 -3.892]	0.024[NS]	0.004[S]
	Change from baseline in SF-36 Physical Component Summary score at Week 12 (MMRM)	(N = 134) 5.482 (0.5985)	(N = 302) 8.394 (0.4107)	(N = 309) 8.756 (0.4071)	2.913 [1.512, 4.313]	3.275 [1.877, 4.672]	< 0.001[S]	< 0.001[S]

AO = as observed, APS = abdominal pain score, CD = Crohn's Disease, CDAI = Crohn's Disease Activity Index, CI = confidence interval, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel, EIMs = extra-intestinal manifestations, FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, IBDQ = Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IV = intravenous, LS = least squares, MMRM = mixed effect model repeat measurement, NRI-C = non-responder imputation while incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19, SE = standard error, OUS = outside United States, SF = stool frequency, SF-36 = 36-Item Short Form Health Status Survey, WPAI-CD = Work Productivity and Impairment Questionnaire-Crohn's disease

a. The % (n) represents the synthesized results from multiple imputation.

b. Adjusted treatment difference, 95% CI and *p*-values for comparison of binary endpoints between risankizumab and placebo were calculated using CMH test adjusted for randomization stratification factors (the number of prior biologics failed [0, 1, > 1] and baseline corticosteroid use [yes or no]); 95% CI and *p*-values for comparison of continuous endpoints between risankizumab and placebo were calculated using MMRM with baseline, treatment, visit, treatment by visit interaction and stratification factors in the model.

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

Cross Reference：M16-006 試験 CSR Table 14.2 1.1.2, Table 14.2 1.2.1.1, Table 14.2 1.3.1.1, Table 14.2 1.3.15.1, Table 14.2 1.3.2.1, Table 14.2 1.3.3, Table 14.2 1.3.16, Table 14.2 1.3.17.1, Table 14.2 1.3.8.1, Table 14.2 1.3.9.1, Table 14.2 1.3.10.1, Table 14.2 1.3.11.1, Table 14.2 1.3.12.1, Table 14.2 1.3.13, Table 14.2 1.3.14, Table 14.2 1.3.18, Table 14.2 1.3.19

2.7.3.3.2.2.2 併合解析

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 600 mg IV 群及び 1200 mg IV 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 4 週時の臨床的 CDAI 改善，高度臨床的改善及び臨床的寛解の結果，リサンキズマブ各群でプラセボ群と比較してクローン病の徴候及び症状の改善が，投与 4 週時の早期に認められた（$P < 0.001$［リサンキズマブ 1200 mg IV 群の高度臨床的改善での $P \leq 0.01$ を除く］）。臨床的 CDAI 改善及び高度臨床的改善は，投与 12 週時までに更に改善した（$P < 0.001$）。

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，リサンキズマブ各群で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（$P < 0.001$）。

投与 12 週時の IBDQ トータルスコア，FACIT-F，WPAI-CD 総労働損失スコア及び SF-36 PCS スコアのベースラインからの変化量の結果，リサンキズマブ各群でプラセボ群と比較して臨床的に意義のある QoL の改善が認められた（$P < 0.001$［リサンキズマブ各群の WPAI-CD 総労働損失スコアでの $P \leq 0.01$ を除く］）。

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（$P < 0.001$）。EIMs の消失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高かった（$P \leq 0.05$）。

表 2.7.3-25. 副次評価項目の結果（NRI-C，12 週導入療法有効性併合解析集団）

	PBO IV		RZB 600 mg IV		RZB 1200 mg IV		Adjusted Treatment Difference[a]	
Secondary Endpoints	N	n (%)[b] or LSMean (SE)	N	n (%)[b] or LSMean (SE)	N	n (%)[b] or LSMean (SE)	Δ RZB 600 mg IV – PBO (95% CI)	Δ RZB 1200 mg IV – PBO (95% CI)
CDAI clinical remission at Week 12	362	80 (22.1)	527	232 (44.0)	530	218 (41.1)	21.3 (15.3, 27.4) ***	18.4 (12.4, 24.5) ***
CDAI clinical response at Week 4	362	83 (22.9)	527	207 (39.3)	530	188 (35.5)	15.6 (9.5, 21.6) ***	11. 4 (5.5, 17.4) ***
SF/APS clinical remission at Week 4	362	31 (8.6)	527	103 (19.6)	530	107 (20.2)	10.4 (6.0, 14.9) ***	11.1 (6.6, 15.5) ***
CDAI clinical response at Week 12	362	120 (33.3)	527	314 (59.7)	530	336 (63.4)	26.0 (19.5, 32.4) ***	29.0 (22.6, 35.4) ***
Change from baseline in FACIT-Fatigue at Week 12 (MMRM)	278	6.8 (0.61)	470	10.9 (0.49)	482	10.2 (0.49)	4.1 (2.6, 5.6) ***	3.5 (2.0, 5.0) ***
Change from baseline in IBDQ total score at Week 12 (MMRM)	278	25.6 (1.94)	470	42.7 (1.55)	482	42.8 (1.54)	17.0 (12.3, 21.8) ***	17.1 (12.4, 21.9) ***
Enhanced SF/APS clinical response and endoscopic response at Week 12	362	27 (7.5)	527	144 (27.3)	530	125 (23.6)	19.0 (14.3, 23.6) ***	16.2 (11.6, 20.7) ***
Endoscopic remission at Week 12	362	24 (6.6)	527	118 (22.4)	530	120 (22.7)	15.1 (10.7, 19.4) ***	15.7 (11.4, 20.1) ***
Enhanced SF/APS clinical response at Week 4	362	113 (31.3)	527	241 (45.7)	530	221 (41.7)	14.3 (7.9, 20.7) ***	9.7 (3.3, 16.0) **

Secondary Endpoints	PBO IV		RZB 600 mg IV		RZB 1200 mg IV		Adjusted Treatment Difference[a]	
	N	n (%)[b] or LSMean (SE)	N	n (%)[b] or LSMean (SE)	N	n (%)[b] or LSMean (SE)	Δ RZB 600 mg IV – PBO (95% CI)	Δ RZB 1200 mg IV – PBO (95% CI)
Ulcer-free endoscopy at Week 12	359	21 (5.8)	526	97 (18.5)	527	84 (16.0)	11.9 (7.8, 15.9) ***	10.1 (6.1, 14.0) ***
Enhanced SF/APS clinical response at Week 12	362	146 (40.4)	527	329 (62.4)	530	331 (62.5)	21.9 (15.4, 28.4) ***	21.0 (14.4, 27.5) ***
Resolution of EIMs at Week 12 in subjects with any EIMs at baseline	161	36 (22.5)	240	83 (34.5)	255	105 (41.2)	9.6 (0.8, 18.4) *	18.2 (9.2, 27.2) ***
CD-related hospitalization through Week 12 (AO)	362	42 (11.6)	527	17 (3.2)	530	10 (1.9)	-8.4 (-12.0, -4.7) ***	-9.7 (-13.2, -6.2) ***
No draining fistulas at Week 12 in subjects with draining fistulas at baseline	24	4 (16.7)	32	6 (18.8)	40	14 (36.1)	7.4 (-7.5, 22.3)	19.4 (2.0, 36.9) *
Change from baseline in WPAI-CD overall work impairment at Week 12 (MMRM)	133	-10.423 (2.4794)	229	-18.543 (1.9378)	248	-20.694 (1.8676)	-8.120 (-14.158, -2.082) **	-10.271 (-16.216, -4.326) **
Change from baseline in SF-36 physical component summary score at Week 12 (MMRM)	276	5.331 (0.4293)	469	7.986 (0.3416)	481	8.389 (0.3398)	2.655 (1.602, 3.709) ***	3.058 (2.008, 4.108) ***

AO = as observed, APS = abdominal pain score, CD = Crohn's disease, CDAI = Crohn's Disease Activity Index, CI = confidence interval, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel, EIMs = extra-intestinal manifestations, FACIT-Fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, IBDQ = Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IV = intravenous, LS = least square, MMRM = mixed effect model repeat measurement, PBO = placebo, RZB = risankizumab, SE = standard error, SF = stool frequency, SF-36 = 36-Item Short Form Health Status Survey, WPAI-CD = Work Productivity and Impairment Questionnaire-Crohn's disease

a. Adjusted treatment difference, 95% CI and *P* values for comparison of binary endpoints between risankizumab and placebo were calculated using CMH test adjusted for study and randomization stratification factors; 95% CI and *P* values for comparison of continuous endpoints between risankizumab and placebo were calculated using MMRM with the categorical fixed effects of study, treatment, visit and treatment-by-visit interaction, stratification factors (Number of prior biologics failed (0, 1, >1) and baseline steroid use (Yes, No)), and the continuous fixed covariates of baseline measurements included in the model.

b. The % (n) represents the synthesized results from multiple imputation.

* *P* value ≤ 0.05; ** *P* value ≤ 0.01; *** *P* value < 0.001.

Note: Induction studies consisted of Study M15-991 and Study M16-006.

Cross Reference：ISE Table 1.2　1.1.1, Table 1.2　2.1.1, Table 1.2　2.15.1, Table 1.2　2.2.1, Table 1.2　2.3.1, Table 1.2　2.16.1, Table 1.2　2.17.1, Table 1.2　2.8.1, Table 1.2　2.9.1, Table 1.2　2.10.1, Table 1.2　2.11.1, Table 1.2　2.12.1, Table 1.2　2.13.1, Table 1.2　2.14.1, Table 1.2　2.18.1, Table 1.2　2.19.1

2.7.3.3.2.3 導入療法試験：投与 12 週時のその他の評価項目

併合解析ではその他の評価項目の解析は行っていないため，本項では，M16-006 試験の結果のみ示す。

M16-006 試験では，その他の評価項目の結果は，全体として，co-primary endpoints 及び第一種の過誤率を制御した副次評価項目の結果（ITT1A 解析対象集団）を裏付けるものであった（M16-006 試験 CSR Section 11.1.1.3）。臨床的寛解及び臨床的改善の結果より，リサンキズマブ各群でプラセボ群と比較して経時的にクローン病の徴候及び症状の改善が示された（表 2.7.3.6-20 及び表 2.7.3.6-21）。また，その他の評価項目の結果からも，クローン病の徴候及び症状の改善（平均 1 日 AP スコア，AP 寛解，平均 1 日 SF，SF 寛解，臨床的 CDAI 改善，高度臨床的改善，臨床的 CDAI 寛解，クローン病症状重症度［以下「CSS」］，EIMs の消失，変化に関する患者の全体的印象［以下「PGIC」］並びに重症度に関する患者の全体的印象［以下「PGIS」］の経時的変化）及び QoL の改善（IBDQ，FACIT-F，WPAI-CD，European Quality of Life 5 Dimensions 5 Levels［EQ-5D-5L］及び SF-36 スコア）が，リサンキズマブ各群でプラセボ群と比較して経時的に示された。投与 12 週時の SES-CD のベースラインからの変化量はリサンキズマブ各群でプラセボ群と比較して大きかった。

また，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）。この結果と一致して，炎症バイオマーカーの 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。投与 4，8 及び 12 週時の hs-CRP のベースラインからの減少量の平均値は，リサンキズマブ各群でプラセボ群と比較して数値的に大きかった（M16-006 試験 CSR Table 14.2　1.4.9）。投与 4 及び 12 週時の FCP のベースラインからの減少量の平均値は，リサンキズマブ各群でプラセボ群と比較して数値的に大きかった（M16-006 試験 CSR Table 14.2　1.4.8）。

2.7.3.3.2.4 導入療法試験：投与 24 週時の有効性

2.7.3.3.2.4.1 M16-006 試験

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）。

2.7.3.3.2.4.2 併合解析

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。

2.7.3.3.2.5　導入療法試験：Low SES-CD の被験者における有効性

2.7.3.3.2.5.1　M16-006 試験

M16-006 試験では，ITT1B 解析対象集団（有効性の主要解析対象集団から除外された Low SES-CD の被験者）における投与 12 週時の有効性の結果は，ITT1A 解析対象集団と同様であった（表 2.7.3.6-22 及び表 2.7.3.6-23）。

同様に，ITT2B 解析対象集団の投与 24 週時の有効性の結果は，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 Low SES-CD の被験者における効果を裏付けるものであった（M16-006 試験 CSR Table 14.2　2.2.5）。

2.7.3.3.2.5.2　併合解析

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かった（表 2.7.3.6-24 及び表 2.7.3.6-25）。

M16-006 試験の結果と一貫して，導入療法期 2（Low SES-CD）有効性併合解析集団の投与 24 週時の有効性の結果は，Low SES-CD の被験者における効果を裏付けるものであった（ISE Table 1.3　2.5）。

2.7.3.3.2.6　維持療法試験：M16-000 試験 Sub-study 1

本項では，維持療法試験である M16-000 試験 SS1 のその他の評価項目の結果を主に示し，維持療法の併合解析結果は，2.7.3.5 項に示す。なお，M16-000 試験 SS1 の co-primary endpoints 及び副次評価項目の結果の詳細は，2.7.3.2.2.3 項に示した。

リサンキズマブ 360 mg SC 群において休薬群（プラセボ群）と比較して主要評価項目である co-primary endpoints が達成されたが（$P < 0.01$），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。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。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。

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。

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）。

炎症マーカーと同様に，投与 52 週時の SES-CD の中央値は，リサンキズマブ各群では，投与 0 週時と比較して減少した（図 2.7.3.6-4）。一方，休薬群（プラセボ群）では，投与 52 週時の SES-CD の中央値は，投与 0 週時と比較して増加した。

内視鏡的寛解の維持（すべての被験者を対象とした投与 0 及び 52 週時の両時での内視鏡的寛解の維持を達成した被験者の割合）及び SES-CD が 2 以下を達成した被験者の割合といったその他の内視鏡的評価の結果より，リサンキズマブ各群で休薬群（プラセボ群）と比較して，明確な効果が示され，また，リサンキズマブ 360 mg SC 群で 180 mg SC 群と比較して，これらの評価項目を達成した被験者の割合が数値的に高かった（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.2　4.24，Table 14.2　4.25）。また，投与 0 週時に内視鏡的寛解を達成していた被験者を対象とした投与 52 週時の内視鏡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（リサンキズマブ 180 mg SC 群 45.5%［名目 P 値= 0.046］，360 mg SC 群 74.4%［名目 P 値< 0.001］，休薬群［プラセボ群］23.9%），リサンキズマブ 360 mg SC 群で 180 mg SC 群と比較して高かった（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.2　4.73）。

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。

全体として，クローン病の徴候及び症状の評価項目では，休薬群（プラセボ群）で有効性が維持され，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，維持療法試験の投与 0 週時以降投与 16 週時から投与 24 週時まで高く維持され，リサンキズマブ各群と休薬群（プラセボ群）で同様であった（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）。

リサンキズマブ各群と休薬群（プラセボ群）の投与群間差が投与 0 週時以降投与 16 週時から投与 24 週時までの間で認められなかったことは，休薬群（プラセボ群）の被験者では，約 16 週間，血清中リサンキズマブ濃度が測定可能であった結果（2.7.2.3.1 項）と一致している（M16-000 試験 SS1 CSR Section 11.2.1）。

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では，投与 52 週時までに約 10%のリサンキズマブ各群と休薬群（プラセボ群）の投与群間差が認められた。これらのクローン病の徴候及び症状に関する有効性の評価項目を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ 180 mg SC 群と 360 mg SC 群で同様であった（表 2.7.3.6-26，表 2.7.3.6-27，M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.2　4.21，Table 14.2　4.20）。

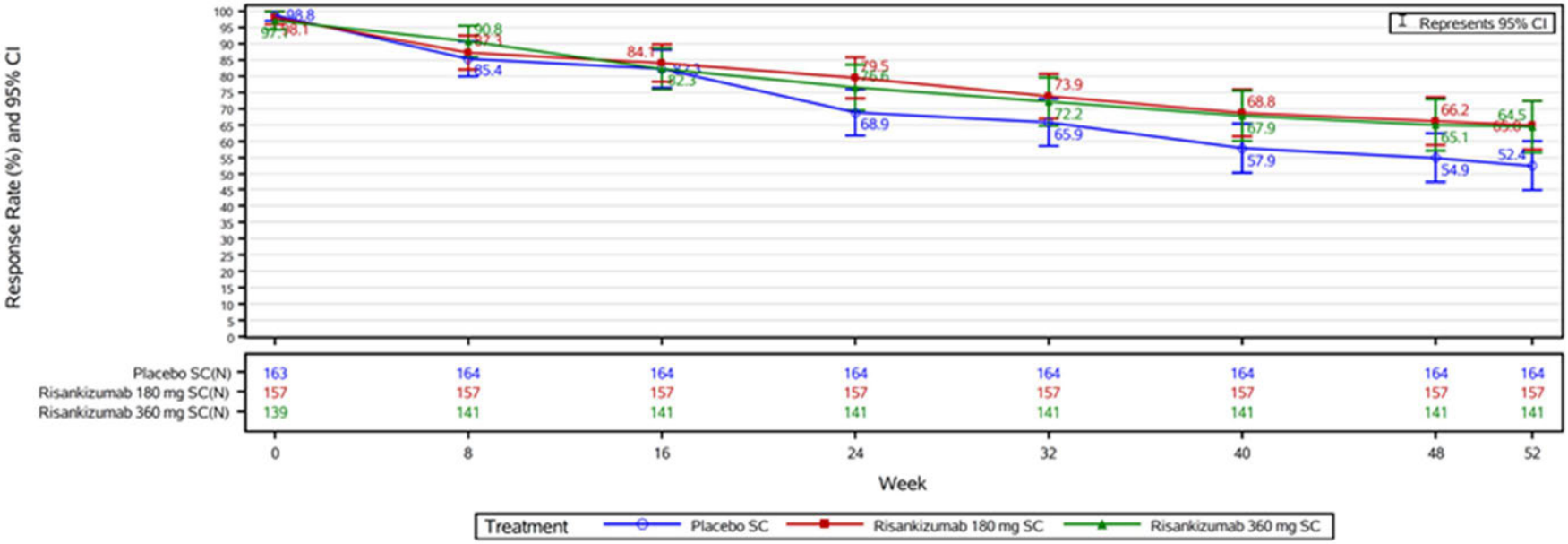
このように，投与群間差が試験計画時の想定よりも小さかったのは，休薬群（プラセボ群）で，IL-22 及び炎症マーカーに及ぼす薬力学的効果が部分的に延長していたためである可能性があり，投与 52 週時のこれらのマーカーの濃度の平均値は，導入療法試験のベースライン（リサンキズマブの投与開始前）と比較して，かなり低値を維持していた。

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が（2.7.3.2.2.3 項），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。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（リサンキズマブ各群で，名目 *P* 値 ≤ 0.001）（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.2　4.1，Table 14.2　4.2）。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（名目 *P* 値≤ 0.001），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（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.2　4.8，Table 14.2　4.9，Table 14.2　4.10）。

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 CSS の導入療法試験のベースラインからの変化量の平均値は，リサンキズマブ各群で休薬群（プラセボ群）と比較して．数値的に大きかった（リサンキズマブ各群で，名目 *P* 値< 0.05）（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.2　4.45）。

投与 52 週時の疾患の重症度として評価した PGIS 及び 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，全般的改善が示された。投与 52 週時の症状が，PGIS に基づき「なし」又は「わずか」を達成した被験者の割合及び PGIC に基づき「かなり改善した」又は「極めて改善した」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（リサンキズマブ各群で，名目 *P* 値< 0.05）（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.2　4.28，Table 14.2　4.30）。

図 2.7.3-7.　投与 8，16，24，32，40，48 及び 52 週時の臨床的改善を達成した被験者の割合（NRI-C，ITT1A）：M16-000 試験 SS1



AP = abdominal pain, CI = confidence interval, COVID-19 = Coronavirus Disease - 2019, ITT = intent-to-treat, IV = intravenous, SC = subcutaneous, SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, SF = stool frequency, SS1 = Sub-study 1

Note: ITT1A Population includes the randomized subjects in the intent-to-treat population who received IV risankizumab for only one period of 12 weeks in the induction study M16-006 or M15-991 and at least one dose of study drug in the sub-study 1, and had eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease) at baseline of induction study.

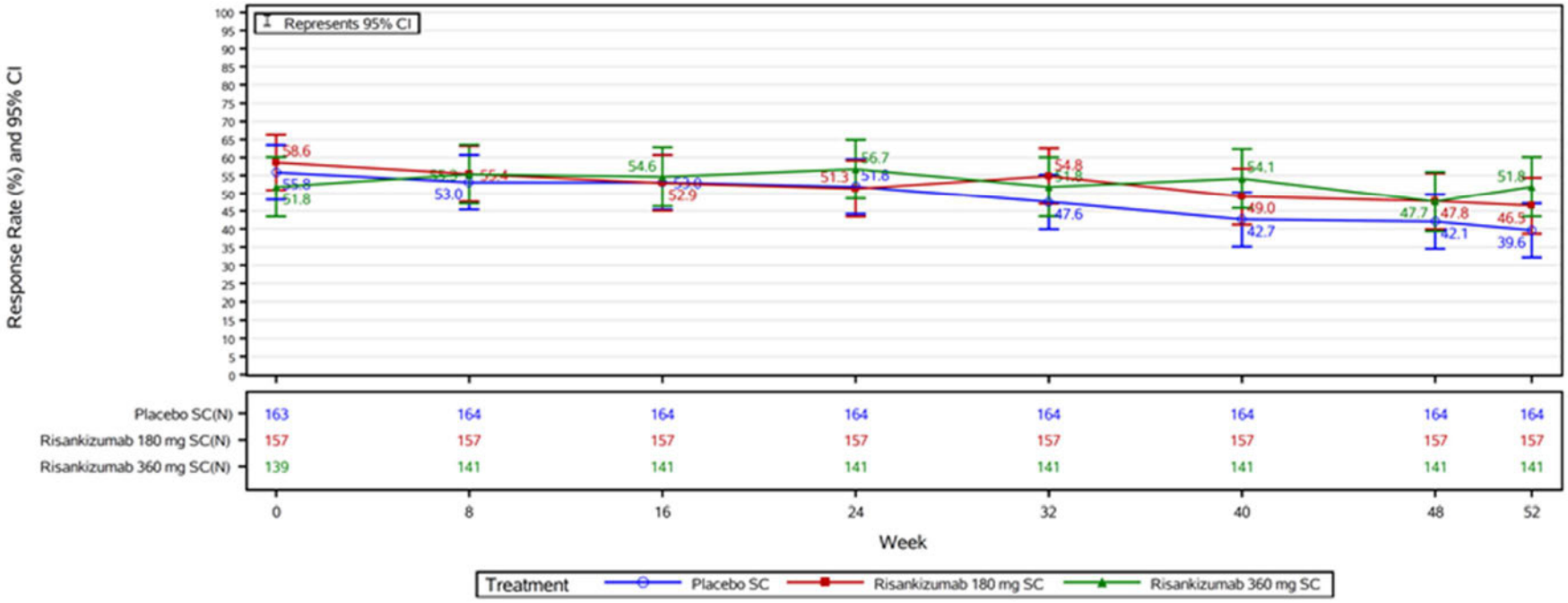
Clinical response is defined as >= 30% decreasing in average daily SF and/or >= 30% decreasing in average daily AP score and both not worse than baseline of the induction study.

95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

Week 0 response rate is based on the observed data and the 95% CI for the response rate is based on the normal approximation to the binomial distribution.

Cross Reference：M16-000 試験 SS1 CSR Figure 14.2　6.9

図 2.7.3-8. 投与 8，16，24，32，40，48 及び 52 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合（NRI-C，ITT1A）：M16-000 試験 SS1



AP = abdominal pain, CI = confidence interval, COVID-19 = Coronavirus Disease - 2019, ITT = intent-to-treat, IV = intravenous, SC = subcutaneous, SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, SF = stool frequency, SS1 = Sub-study 1

Note: ITT1A Population includes the randomized subjects in the intent-to-treat population who received IV risankizumab for only one period of 12 weeks in the induction study M16-006 or M15-991 and at least one dose of study drug in the sub-study 1, and had eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease) at baseline of induction study.

Clinical remission is defined as average daily SF <= 2.8 and not worse than baseline AND average daily AP score <= 1 and not worse than baseline.

95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

Week 0 response rate is based on the observed data and the 95% CI for the response rate is based on the normal approximation to the binomial distribution.

Cross Reference：M16-000 試験 SS1 CSR Figure 14.2　6.2

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）。

Low SES-CD の被験者の有効性（ITT1B 解析対象集団）

ITT1B 解析対象集団（リサンキズマブ 180 mg SC 群 14 例，360 mg SC 群 23 例，休薬群［プラセボ群］15 例）には，Low SES-CD の被験者が含まれた（NRI-NC）（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.1　1.2）。ITT1B 解析対象集団では，例数が少なかったため，その結果からは，有効性に関する明確な傾向は認められなかった。

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（2.7.3.2.2.3 項）。

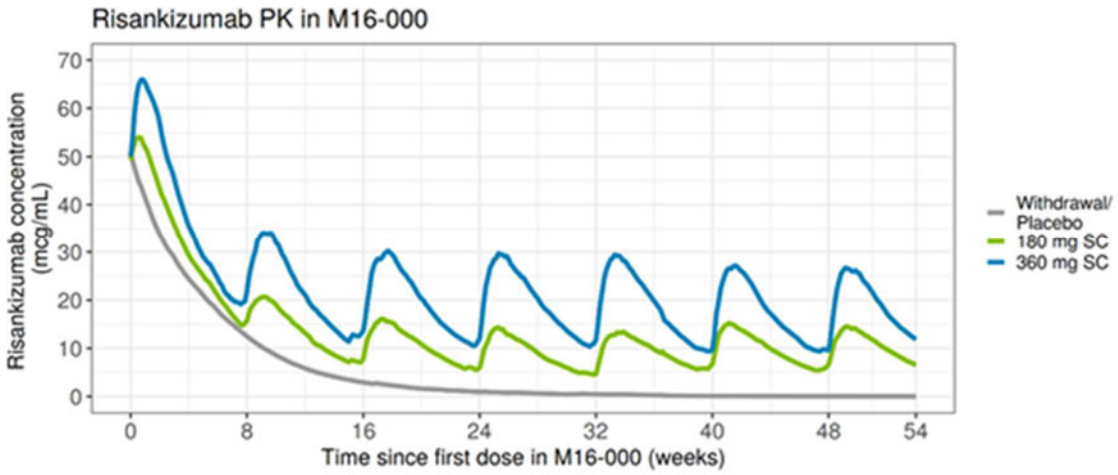
導入療法試験でプラセボ IV 投与により臨床的改善を達成し，M16-000 試験 SS1 でプラセボ SC 投与を引き続き受けた被験者（プラセボ群 104 例）では，臨床的改善を達成した被験者の割合は，投与 8 週時から減少し始め，投与 52 週時には 32.7%であった（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.2　5.28）。一方，ITT1A 解析対象集団のランダム化された被験者である休薬群（プラセボ群）における投与 52 週時の臨床的改善を達成した被験者の割合は 52.4%であった（表 2.7.3.6-26）。

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（図 2.7.3-9）。クローン病被験者におけるリサンキズマブの半減期は 21 日間と推定されている（母集団薬物動態解析報告書［R&D/20/1547］［5.3.3.5-1 項］）ことから，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 180 mg SC 群及び 360 mg SC 群では定常状態に達するのに十分な期間であった。

図 2.7.3-9. 維持療法期の被験者におけるリサンキズマブの曝露量予測：M16-000 試験 SS1



PK = pharmacokinetic(s), q8w = every 8 weeks, SC = subcutaneous, SS1 = Sub-study 1

Notes: Figure depicts model-predicted risankizumab PK profiles in subjects who received either risankizumab 180 mg or 360 mg SC q8w or placebo during the 52-week maintenance period in Study M16-000 (Sub-study 1) and excludes subjects who received rescue treatment.

180 mg SC refers to subjects in the risankizumab 180 mg SC arm.

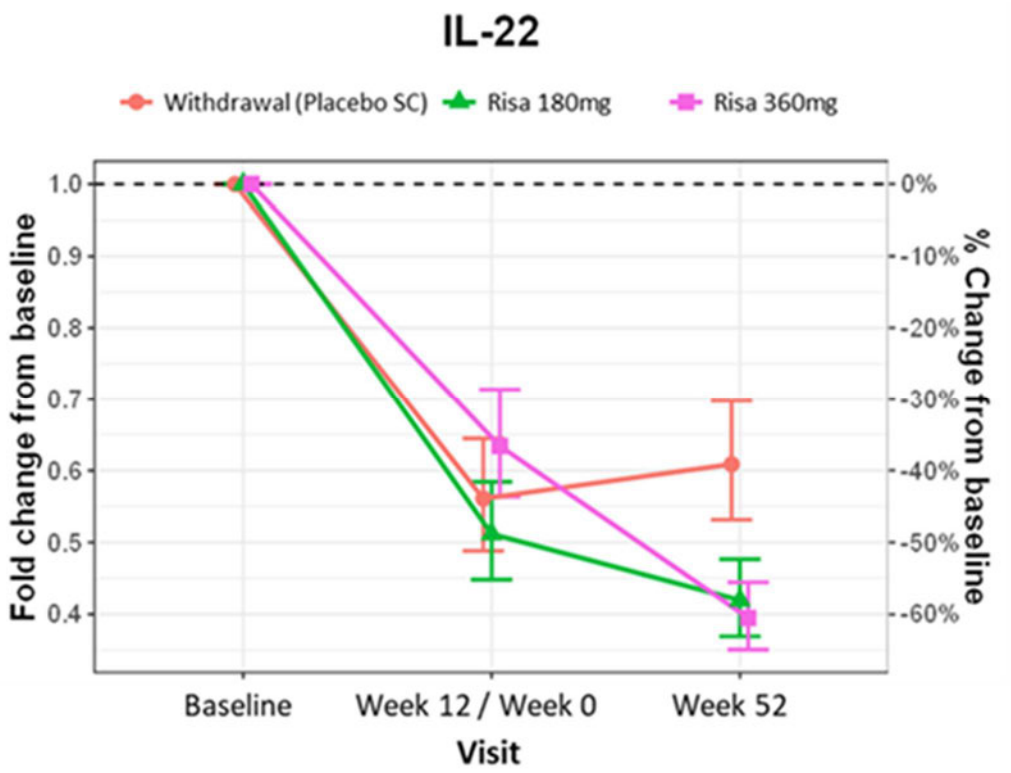
360 mg SC refers to subjects in the risankizumab 360 mg SC arm.

Withdrawal/Placebo refers to subjects in the withdrawal (placebo SC) arm.

Cross Reference：母集団薬物動態解析報告書（R&D/20/1547）Figure 15

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ること及び半減期が長いことに加え，投与 52 週時の血清中 IL-22 濃度の平均値が，休薬群（プラセボ群）では，導入療法試験のベースラインと比較して減少したことから，リサンキズマブの薬力学的効果も長期間持続することが示された。IL-22 の減少が持続していることは，投与 52 週時まで IL-23 経路が抑制され続けていることを示しており，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被験者（休薬群［プラセボ群］）において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，バイオマーカー報告書［R&D/21/0761］［5.3.5.3-5 項］）。

図 2.7.3-10.　　維持療法期の血清中 IL-22 濃度：M16-000 試験 SS1



IL = interleukin, SC = subcutaneous, SS1 = Sub-study 1

Notes:　Baseline is Week 0 of the induction studies; Week 12/ Week 0 is Week 12 of the induction studies and Week 0 of the maintenance study; Week 52 is Week 52 of the maintenance study.

Withdrawal (Placebo SC) refers to subjects in the withdrawal (placebo SC) arm.

Risa 180 mg refers to subjects in the risankizumab 180 mg SC arm.

Risa 360 mg refers to subjects in the risankizumab 360 mg SC arm.

Cross Reference：バイオマーカー報告書（R&D/21/0761）

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 部分集団別の有効性解析

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。

M16-006 試験の各部分集団における co-primary endpoints 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明確な効果が示され，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（図 2.7.3.6-5，図 2.7.3.6-6，M16-006 試験 CSR Table 14.2　1.2.2.4，Table 14.2　1.2.3.3）。

M16-000 試験 SS1 の各部分集団における co-primary endpoints の結果より，例数が少ない部分集団を除き，全体として，ITT1A 解析対象集団の全体集団と同様の結果が認められた（図 2.7.3.6-7，図 2.7.3.6-8，M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.2　2.2.4，Table 14.2　2.3.3）。

2.7.3.3.3.1.1 Bio-IR 及び Non Bio-IR における有効性

####### 2.7.3.3.3.1.1.1 導入療法試験：M16-006 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。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った（表 2.7.3.6-33 及び表 2.7.3.6-34）。

####### 2.7.3.3.3.1.1.2 導入療法試験：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。

2.7.3.3.3.1.1.3 維持療法試験：M16-000 試験 Sub-study 1

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かった。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）。

2.7.3.3.3.1.2 導入療法試験の用量における有効性

投与 52 週時の co-primary endpoints のリサンキズマブ 180 mg SC 群及び 360 mg SC 群での結果は，導入療法試験の用量がリサンキズマブ 600 mg IV 群であった部分集団と 1200 mg IV 群であった部分集団で数値的に同様であった（表 2.7.3.6-38 及び表 2.7.3.6-39）。したがって，導入療法試験の用量は，リサンキズマブ SC 投与後の投与 52 週時の有効性に影響を及ぼさなかったと考えられる。

2.7.3.3.3.2 日本人部分集団及び全体集団の結果の一貫性

2.7.3.3.3.2.1 導入療法試験：M16-006 試験

2.7.3.3.3.2.1.1 試験対象集団

被験者の内訳

日本人部分集団の被験者の内訳を M16-006 試験 JSA Table 14.1　1.3.2_J（12 週導入療法期）及び Table 14.1　2.3_J（導入療法期 2）に示す。全体集団の結果を 2.7.3.3.1.1 項に示す。

12 週導入療法期では，日本人 75 例（リサンキズマブ 600 mg IV 群 31 例，1200 mg IV 群 28 例，プラセボ群 16 例）がランダム化され，治験薬を投与された。このうち，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（リサンキズマブ 600 mg IV 群 100%［31/31 例］，1200 mg IV 群 100%［28/28 例］，プラセボ群 81.3%［13/16 例］）。プラセボ群で投与 12 週時までの治験薬の投与中止に至った主な理由は，有害事象であった（プラセボ群 18.8%［3/16 例］）。ITT1A 解析対象集団には 71 例（リサンキズマブ 600 mg IV 群 28 例，1200 mg IV 群 27 例，プラセボ群 16 例）が含まれた（M16-006 試験 JSA Table 14.1　1.2_J）。

導入療法期 2 では，日本人 21 例が組み入れられ，リサンキズマブ 180 mg SC 群 5 例，360 mg SC 群 4 例，1200 mg IV 群 4 例がランダム化され，8 例はランダム化されずに，プラセボ / リサンキズマブ 1200 mg IV 群に割り付けられ，治験薬を投与された。すべての被験者が，治験薬の投与を完了した。ITT2A 解析対象集団には 19 例（リサンキズマブ 180 mg SC 群 5 例，360 mg SC 群 3 例，1200 mg IV 群 3 例，プラセボ / リサンキズマブ 1200 mg IV 群 8 例）が含まれた（M16-006 試験 JSA Table 14.1　2.4.1_J）。

人口統計学的及びその他の基準値の特性

ITT1A 解析対象集団の日本人部分集団の人口統計学的特性を表 2.7.3.6-40 に，ベースラインの疾患特性を表 2.7.3.6-41 に示す。全体集団の結果を 2.7.3.3.1.2.1 項に示す。

ITT1A 解析対象集団の日本人部分集団では，73.2%（52/71 例）が男性で，平均年齢は 35.8 歳であった。

ITT1A 解析対象集団の日本人部分集団では，過去に無効であった生物学的製剤の数が 0 であった被験者の割合は 26.8%であった。SES-CD に基づく主なクローン病の疾患部位は，小腸大腸型病変（60.6%）であった。ベースラインにコルチコステロイドを使用していた被験者の割合及び免疫調節薬を使用していた被験者の割合は，いずれも 29.6%であった。

ITT2A 解析対象集団の日本人部分集団の人口統計学的特性を M16-006 試験 JSA Table 14.1 2.4.1 J に，ベースラインの疾患特性を Table 14.1 2.5.1 J に示す。

2.7.3.3.3.2.1.2 有効性の結果

日本人部分集団の co-primary endpoints 及び副次評価項目の結果要約を表 2.7.3-26 に，co-primary endpoints である投与 12 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合及び投与 12 週時の内視鏡的改善を達成した被験者の割合をそれぞれ表 2.7.3.6-42 及び表 2.7.3.6-43 に示し，各副次評価項目の結果を M16-006 試験 JSA Table 14.2 1.2.1.1 J，Table 14.2 1.3.1.1 J，Table 14.2 1.3.15.1 J，Table 14.2 1.3.2.1 J，Table 14.2 1.3.3 J，Table 14.2 1.3.16 J，Table 14.2 1.3.17.1 J，Table 14.2 1.3.8.1 J，Table 14.2 1.3.9.1 J，Table 14.2 1.3.10.1 J，Table 14.2 1.3.11.1 J，Table 14.2 1.3.12.1 J，Table 14.2 1.3.13 J，Table 14.2 1.3.14 J，Table 14.2 1.3.18 J，Table 14.2 1.3.19 J に示す。全体集団の結果を 2.7.3.2.2.1 項に示す。なお，日本人部分集団では，多重性の調整は行わなかった。

日本人部分集団の co-primary endpoints 及び副次評価項目の結果は，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（M16-006 試験 JSA Table 14.2 1.2.2.4 J，Table 14.2 1.2.3.3 J）並びに投与 24 週時（導入療法期 2）の臨床的改善の結果（M16-006 試験 JSA Table 14.2 2.1.19 J）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。

表 2.7.3-26. 日本人部分集団の Co-primary Endpoints 及び副次評価項目の結果要約（ITT1A）：M16-006 試験

Endpoint[A] Treatment	N	Within Group Point Estimate [95% CI]	-- Between Group Difference (Risankizumab - Placebo) -- Point Estimate [95% CI][B]
Summary of Clinical Remission at Week 12 (%)			
Placebo IV	16	18.8 [0.0, 37.9]	
Risankizumab 600 mg IV	28	67.9 [50.6, 85.2]	49.1 [23.3, 74.9]
Risankizumab 1200 mg IV	27	37.0 [18.8, 55.3]	18.3 [-8.1, 44.7]
Summary of Endoscopic Response at Week 12 (%)			
Placebo IV	16	6.3 [0.0, 18.1]	
Risankizumab 600 mg IV	28	35.7 [18.0, 53.5]	29.5 [8.1, 50.8]
Risankizumab 1200 mg IV	27	22.2 [6.5, 37.9]	16.0 [-3.7, 35.6]
Summary of CDAI Clinical Remission at Week 12 (%)			
Placebo IV	16	18.8 [0.0, 37.9]	
Risankizumab 600 mg IV	28	53.6 [35.1, 72.0]	34.8 [8.2, 61.4]
Risankizumab 1200 mg IV	27	25.9 [9.4, 42.5]	7.2 [-18.1, 32.5]
Summary of CDAI Clinical Response at Week 4 (%)			
Placebo IV	16	12.5 [0.0, 28.7]	
Risankizumab 600 mg IV	28	35.7 [18.0, 53.5]	23.2 [-0.8, 47.2]
Risankizumab 1200 mg IV	27	37.0 [18.8, 55.3]	24.5 [0.2, 48.9]

Endpoint[A] Treatment	N	Within Group Point Estimate [95% CI]	-- Between Group Difference (Risankizumab - Placebo) -- Point Estimate [95% CI][B]
Summary of Clinical Remission at Week 4 (%)			
Placebo IV	16	6.3 [0.0, 18.1]	
Risankizumab 600 mg IV	28	21.4 [6.2, 36.6]	15.2 [-4.1, 34.5]
Risankizumab 1200 mg IV	27	25.9 [9.4, 42.5]	19.7 [-0.7, 40.0]
Summary of CDAI Clinical Response at Week 12 (%)			
Placebo IV	16	31.3 [8.5, 54.0]	
Risankizumab 600 mg IV	28	67.9 [50.6, 85.2]	36.6 [8.1, 65.2]
Risankizumab 1200 mg IV	27	59.3 [40.7, 77.8]	28.0 [-1.3, 57.3]
Change from Baseline in FACIT Fatigue at Week 12			
Placebo IV	11	3.1 [-1.7, 7.9]	
Risankizumab 600 mg IV	26	12.8 [9.5, 16.1]	9.7 [3.8, 15.5]
Risankizumab 1200 mg IV	25	9.1 [5.7, 12.4]	5.9 [0.1, 11.8]
Change from Baseline in IBDQ Total Score at Week 12			
Placebo IV	11	18.5 [1.2, 35.7]	
Risankizumab 600 mg IV	26	45.5 [33.8, 57.1]	27.0 [6.2, 47.8]
Risankizumab 1200 mg IV	25	38.6 [26.8, 50.5]	20.2 [-0.8, 41.1]

Endpoint[A] Treatment	N	Within Group Point Estimate [95% CI]	-- Between Group Difference (Risankizumab - Placebo) -- Point Estimate [95% CI][B]
Summary of Enhanced Clinical Response and Endoscopic Response at Week 12 (%)			
Placebo IV	16	6.3 [0.0, 18.1]	
Risankizumab 600 mg IV	28	32.1 [14.8, 49.4]	25.9 [4.9, 46.9]
Risankizumab 1200 mg IV	27	11.1 [0.0, 23.0]	4.9 [-11.9, 21.6]
Summary of Endoscopic Remission at Week 12 (%)			
Placebo IV	16	6.3 [0.0, 18.1]	
Risankizumab 600 mg IV	28	21.4 [6.2, 36.6]	15.2 [-4.1, 34.5]
Risankizumab 1200 mg IV	27	14.8 [1.4, 28.2]	8.6 [-9.3, 26.5]
Summary of Enhanced Clinical Response at Week 4 (%)			
Placebo IV	16	25.0 [3.8, 46.2]	
Risankizumab 600 mg IV	28	50.0 [31.5, 68.5]	25.0 [-3.2, 53.2]
Risankizumab 1200 mg IV	27	40.7 [22.2, 59.3]	15.7 [-12.4, 43.9]
Summary of Ulcer-Free Endoscopy at Week 12 (%)			
Placebo IV	16	0.0 [0.0, 0.0]	
Risankizumab 600 mg IV	28	14.3 [1.3, 27.2]	14.3 [1.3, 27.2]
Risankizumab 1200 mg IV	27	11.1 [0.0, 23.0]	11.1 [-0.7, 23.0]

Endpoint[A] Treatment	N	Within Group Point Estimate [95% CI]	-- Between Group Difference (Risankizumab - Placebo) -- Point Estimate [95% CI][B]
Summary of Enhanced Clinical Response at Week 12 (%)			
Placebo IV	16	25.0 [3.8, 46.2]	
Risankizumab 600 mg IV	28	78.6 [63.4, 93.8]	53.6 [27.5, 79.7]
Risankizumab 1200 mg IV	27	51.9 [33.0, 70.7]	26.9 [-1.5, 55.2]
Summary of Subjects with Resolution of EIMs at Week 12 in Subjects with any EIMs at Baseline (%)			
Placebo IV	5	0.0 [0.0, 0.0]	
Risankizumab 600 mg IV	13	23.1 [0.2, 46.0]	23.1 [0.2, 46.0]
Risankizumab 1200 mg IV	13	38.5 [12.0, 64.9]	38.5 [12.0, 64.9]
Summary of CD-Related Hospitalization through Week 12 (%)			
Placebo IV	16	18.8 [0.0, 37.9]	
Risankizumab 600 mg IV	28	7.1 [0.0, 16.7]	-11.6 [-33.0, 9.8]
Risankizumab 1200 mg IV	27	0.0 [0.0, 0.0]	-18.8 [-37.9, 0.4]
Summary of Subjects with No Draining Fistulas at Week 12 in Subjects with Draining Fistulas at Baseline (%)			
Placebo IV	1	0.0 [0.0, 0.0]	
Risankizumab 600 mg IV	5	60.0 [17.1, 100.0]	60.0 [17.1, 100.0]
Risankizumab 1200 mg IV	4	0.0 [0.0, 0.0]	0.0 [NA, NA]

Endpoint[A] Treatment	N	Within Group Point Estimate [95% CI]	-- Between Group Difference (Risankizumab - Placebo) -- Point Estimate [95% CI][B]
Change from Baseline in WPAI-CD Overall Work Impairment at Week 12			
Placebo IV	8	-19.738 [-41.766, 2.289]	
Risankizumab 600 mg IV	19	-18.598 [-33.286, -3.910]	1.140 [-25.334, 27.614]
Risankizumab 1200 mg IV	19	-22.651 [-37.338, -7.964]	-2.913 [-29.376, 23.551]
Change from Baseline in SF-36 Physical Component Summary Score at Week 12			
Placebo IV	11	4.012 [0.009, 8.014]	
Risankizumab 600 mg IV	26	7.961 [5.190, 10.731]	3.949 [-0.936, 8.834]
Risankizumab 1200 mg IV	25	7.800 [4.993, 10.608]	3.789 [-1.085, 8.663]

Note: ITT1A Population includes randomized subjects who received at least one dose of study drug during the 12-Week Induction Period, and had baseline eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease).
[A] Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C), with the exception of CD-related hospitalization and no draining fistulas.
Results for continuous endpoints are based on MMRM.
[B] Point estimate and 95% CI for treatment difference are based on normal approximation to the binomial distribution for categorical endpoints and MMRM for continuous endpoints.

Cross Reference：M16-006 試験 JSA Table 14.2__1.1.2_J

2.7.3.3.3.2.2 維持療法試験：M16-000 試験 Sub-study 1

2.7.3.3.3.2.2.1 試験対象集団

被験者の内訳

日本人部分集団の被験者の内訳を M16-000 試験 SS1_JSA Table 14.1　3.2.1_J（ランダム化された被験者）及び Table 14.1　3.2.2_J（ランダム化されなかった被験者）に示す。全体集団の結果を 2.7.3.3.1.1 項に示す。

日本人は 48 例が組み入れられ，治験薬を投与された。

ランダム化された被験者のうち，日本人は 40 例（リサンキズマブ 180 mg SC 群 13 例，360 mg SC 群 13 例，休薬群［プラセボ群］14 例）であり，治験薬を投与された。このうち，投与 52 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 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（リサンキズマブ 180 mg SC 群 92.3%［12/13 例］，360 mg SC 群 100%［13/13 例］，休薬群［プラセボ群］85.7%［12/14 例］）。投与 52 週時までの治験薬の投与中止に至った理由は，有害事象，効果不十分及び同意撤回が各 1 例であった。ITT1A 解析対象集団には 36 例（リサンキズマブ 180 mg SC 群 12 例，360 mg SC 群 10 例，休薬群［プラセボ群］14 例）が含まれた（M16-000 試験 SS1_JSA Table 14.1　1.1_J）。

ランダム化されなかった被験者のうち，日本人は 8 例（リサンキズマブ 180 mg SC 群 3 例，360 mg SC 群 2 例，プラセボ群 3 例）であり，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のリサンキズマブ SC 投与又はプラセボ投与を引き続き受けた。このうち，投与 52 週時までの治験薬の投与を完了した被験者は，リサンキズマブ 360 mg SC 群及び 180 mg SC 群では全例が投与を完了し，プラセボ群では 1 例が同意撤回のため投与を中止した（リサンキズマブ 180 mg SC 群 100%［3/3 例］，360 mg SC 群 100%［2/2 例］，プラセボ群 66.7%［2/3 例］）。ITT1C 解析対象集団には 8 例（リサンキズマブ 180 mg SC 群 3 例，360 mg SC 群 2 例，プラセボ群 3 例）が含まれた（M16-000 試験 SS1_JSA Table 14.1　1.3_J）。

人口統計学的及びその他の基準値の特性

ITT1A 解析対象集団の日本人部分集団における導入療法試験の人口統計学的特性を表 2.7.3.6-44 に，導入療法試験のベースラインの疾患特性を表 2.7.3.6-45 に，M16-000 試験 SS1 の投与 0 週時の疾患特性を表 2.7.3.6-46 に示す。全体集団の結果を 2.7.3.3.1.2.2 項に示す。

ITT1A 解析対象集団の日本人部分集団では，75.0%（27/36 例）が男性で，平均年齢は 34.4 歳であった。

ITT1A 解析対象集団の日本人部分集団では，導入療法試験のベースラインに過去に無効であった生物学的製剤の数が 0 であった被験者の割合は 30.6%であった。M16-000 試験 SS1 の投与 0 週時の CDAI の平均値は 142.56，SES-CD の平均値は 9.2 であった。

2.7.3.3.3.2.2.2 有効性の結果

日本人部分集団の co-primary endpoints 及び副次評価項目の結果要約を表 2.7.3-27 に，co-primary endpoints である投与 52 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合及び投与 52 週時の内視鏡的改善を達成した被験者の割合をそれぞれ表 2.7.3.6-47 及び表 2.7.3.6-48 に示し，各副次評価項目の結果を M16-000 試験 SS1_JSA Table 14.2 2.1.1 J，Table 14.2 3.2.1 J，Table 14.2 3.3.1 J，Table 14.2 3.4.1 J，Table 14.2 3.6.1 J，Table 14.2 3.5.1 J，Table 14.2 3.8.1 J，Table 14.2 3.9.1 J，Table 14.2 3.13.1 J，Table 14.2 3.14.1 J，Table 14.2 3.16.1 J，Table 14.2 3.17 J，Table 14.2 3.18.1 J に示す。全体集団の結果を 2.7.3.2.2.3 項に示す。なお，日本人部分集団では，多重性の調整は行わなかった。

日本人部分集団の co-primary endpoints 及び副次評価項目の結果は，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（M16-000 試験 SS1_JSA Table 14.2 2.2.4 J，Table 14.2 2.3.3 J）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（M16-000 試験 SS1_JSA Table 14.2 4.74 J，Table 14.2 4.75 J，Table 14.2 4.77 J）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。

表 2.7.3-27. 日本人部分集団の Co-primary Endpoints 及び副次評価項目の結果要約（ITT1A）：M16-000 試験 SS1

Endpoint[A] Treatment	N	Within Group Point Estimate [95% CI]	-- Between Group Difference (Risankizumab - Placebo) -- Point Estimate [95% CI][B]
Summary of Clinical Remission at Week 52 (%)			
Placebo SC	14	50.0 [23.8, 76.2]	
Risankizumab 180 mg SC	12	58.3 [30.4, 86.2]	8.3 [-29.9, 46.6]
Risankizumab 360 mg SC	10	60.0 [29.6, 90.4]	10.0 [-30.1, 50.1]
Summary of Endoscopic Response at Week 52 (%)			
Placebo SC	14	35.7 [10.6, 60.8]	
Risankizumab 180 mg SC	12	58.3 [30.4, 86.2]	22.6 [-14.9, 60.1]
Risankizumab 360 mg SC	10	50.0 [19.0, 81.0]	14.3 [-25.6, 54.2]
Summary of CDAI Clinical Remission at Week 52 (%)			
Placebo SC	14	57.1 [31.2, 83.1]	
Risankizumab 180 mg SC	12	41.7 [13.8, 69.6]	-15.5 [-53.6, 22.6]
Risankizumab 360 mg SC	10	60.0 [29.6, 90.4]	2.9 [-37.1, 42.8]
Summary of Clinical Remission at Week 52 among Subjects with Clinical Remission at Week 0 (%)			
Placebo SC	11	54.5 [25.1, 84.0]	
Risankizumab 180 mg SC	9	77.8 [50.6, 100.0]	23.2 [-16.8, 63.3]
Risankizumab 360 mg SC	6	66.7 [28.9, 100.0]	12.1 [-35.7, 60.0]

Endpoint[A] Treatment	N	Within Group Point Estimate [95% CI]	-- Between Group Difference (Risankizumab - Placebo) -- Point Estimate [95% CI][B]
Summary of Ulcer-Free Endoscopy at Week 52 (%)			
Placebo SC	14	14.3 [0.0, 32.6]	
Risankizumab 180 mg SC	12	16.7 [0.0, 37.8]	2.4 [-25.6, 30.3]
Risankizumab 360 mg SC	10	30.0 [1.6, 58.4]	15.7 [-18.1, 49.5]
Summary of Endoscopic Remission at Week 52 (%)			
Placebo SC	14	21.4 [0.0, 42.9]	
Risankizumab 180 mg SC	12	33.3 [6.7, 60.0]	11.9 [-22.3, 46.2]
Risankizumab 360 mg SC	10	50.0 [19.0, 81.0]	28.6 [-9.1, 66.3]
Change from Baseline of the Induction Study in IBDQ Total Score at Week 52			
Placebo SC	8	63.2 [47.9, 78.4]	
Risankizumab 180 mg SC	8	56.0 [40.9, 71.2]	-7.1 [-28.6, 14.3]
Risankizumab 360 mg SC	7	66.7 [50.4, 82.9]	3.5 [-18.9, 25.9]
Change from Baseline of the Induction Study in FACIT-Fatigue at Week 52			
Placebo SC	8	16.8 [11.7, 21.9]	
Risankizumab 180 mg SC	8	13.2 [8.1, 18.3]	-3.6 [-10.8, 3.6]
Risankizumab 360 mg SC	7	16.8 [11.4, 22.3]	0.1 [-7.4, 7.5]

Endpoint[A] Treatment	N	Within Group Point Estimate [95% CI]	-- Between Group Difference (Risankizumab - Placebo) -- Point Estimate [95% CI][B]
Summary of Discontinuation of Corticosteroid use for 90 Days and Clinical Remission at Week 52 in Subjects Taking Steroids at Baseline of the Induction Study (%)			
Placebo SC	4	25.0 [0.0, 67.4]	
Risankizumab 180 mg SC	3	66.7 [13.3, 100.0]	41.7 [-26.5, 100.0]
Risankizumab 360 mg SC	4	25.0 [0.0, 67.4]	0.0 [-60.0, 60.0]
Summary of CDAI Clinical Response at Week 52 (%)			
Placebo SC	14	57.1 [31.2, 83.1]	
Risankizumab 180 mg SC	12	66.7 [40.0, 93.3]	9.5 [-27.7, 46.7]
Risankizumab 360 mg SC	10	60.0 [29.6, 90.4]	2.9 [-37.1, 42.8]
Summary of Clinical Remission and Endoscopic Response at Week 52 (%)			
Placebo SC	14	35.7 [10.6, 60.8]	
Risankizumab 180 mg SC	12	50.0 [21.7, 78.3]	14.3 [-23.5, 52.1]
Risankizumab 360 mg SC	10	50.0 [19.0, 81.0]	14.3 [-25.6, 54.2]
Summary of Enhanced Clinical Response at Week 52 (%)			
Placebo SC	14	57.1 [31.2, 83.1]	
Risankizumab 180 mg SC	12	58.3 [30.4, 86.2]	1.2 [-36.9, 39.3]
Risankizumab 360 mg SC	10	60.0 [29.6, 90.4]	2.9 [-37.1, 42.8]

Endpoint[A] Treatment	N	Within Group Point Estimate [95% CI]	-- Between Group Difference (Risankizumab - Placebo) -- Point Estimate [95% CI][B]
Summary of Clinical Remission and Endoscopic Remission at Week 52 (%)			
Placebo SC	14	21.4 [0.0, 42.9]	
Risankizumab 180 mg SC	12	25.0 [0.5, 49.5]	3.6 [-29.0, 36.2]
Risankizumab 360 mg SC	10	50.0 [19.0, 81.0]	28.6 [-9.1, 66.3]
Summary of Exposure Adjusted Occurrence of CD-Related Hospitalizations from Week 0 through Week 52 (%)			
Placebo SC	14	18.2	
Risankizumab 180 mg SC	12	0.0	-18.2 [-43.3, 7.0]
Risankizumab 360 mg SC	10	0.0	-18.2 [-43.3, 7.0]
Change from Baseline of the Induction Study in SF-36 Physical Component Summary Score at Week 52			
Placebo SC	8	13.3 [9.5, 17.2]	
Risankizumab 180 mg SC	8	11.9 [8.1, 15.7]	-1.5 [-6.8, 3.9]
Risankizumab 360 mg SC	7	13.7 [9.6, 17.8]	0.4 [-5.3, 6.0]

Note: ITT1A Population includes the randomized subjects in the intent-to-treat population who received IV risankizumab for only one period of 12 weeks in the induction study M16-006 or M15-991 and at least one dose of study drug in the sub-study 1, and had eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease) at baseline of induction study.
[A] Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C), with the exception of CD-related hospitalization.
Results for continuous endpoints are based on ANCOVA.
[B] Point estimate and 95% CI for treatment difference are based on normal approximation to the binomial distribution for categorical endpoints and ANCOVA for continuous endpoints.

Cross Reference：M16-000 試験 SS1_JSA Table 14.2　1.2_J

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 第 III 相試験のための用法・用量の設定根拠

導入療法の用法・用量の設定根拠

第 III 相導入療法試験（M16-006 試験及び M15-991 試験）では，リサンキズマブ 600 mg 及び 1200 mg IV 投与（0，4 及び 8 週時に投与）の 2 つの用量について検討した。第 II 相試験（M15-993 試験）にてリサンキズマブ 200 mg 及び 600 mg IV 投与（0，4 及び 8 週時に投与）を検討し，用量反応及び曝露反応解析に基づき，第 III 相導入療法試験の用量を設定した。M15-993 試験の結果から，臨床的評価項目及び内視鏡的評価項目において，明確な用量反応が示され，リサンキズマブ 200 mg 及び 600 mg で効果がプラトーに達することなく，用量に比例して高い有効性が認められた（2.7.3.2.1 項）。したがって，第 III 相導入療法試験では，リサンキズマブ 600 mg IV 投与に加え，より高用量（リサンキズマブ 1200 mg IV 投与）も評価した。

維持療法の用法・用量の設定根拠

第 II 相試験（M15-993 試験）では，投与 26 週時に臨床的 CDAI 寛解を達成した被験者を対象として，8 週毎のリサンキズマブ 180 mg SC 投与の 1 用量のみを検討した。M15-993 試験の結果，約 30%の被験者が 26 週間の投与期間中に臨床的 CDAI 寛解を消失し，ほとんどの被験者が投与 52 週時の内視鏡的 CDEIS 寛解及び完全寛解のより厳格な評価項目を達成しなかったことから，より高い用量での維持療法により，更なるベネフィットが得られる可能性があることが示唆された（M15-993 試験 CSR Table 17）。したがって，第 III 相維持療法試験では，リサンキズマブ 180 mg SC 投与に加え，より高用量（リサンキズマブ 360 mg SC 投与）も評価した。

2.7.3.4.2 推奨用量・用量設定の根拠

リサンキズマブの中等症から重症の活動性クローン病患者に対する用法・用量（案）は，第 II 相導入療法試験（M15-993 試験），第 III 相導入療法試験（M16-006 試験及び M15-991 試験）及び第 III 相維持療法試験（M16-000 試験 SS1）の結果に基づいて設定した。

M16-006 試験及び M15-991 試験

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，主要評価項目である co-primary endpoints が達成された（2.7.3.2.2 項）。

Bio-IR 及び non Bio-IR の部分集団解析及びより厳格な評価項目（例えば，内視鏡的寛解）の解析を含む全体的な有効性の結果から，リサンキズマブ 600 mg IV 群及び 1200 mg IV 群の有効性は同様であった（2.7.3.3.3.1.1 項及び 2.7.3.3.2.2 項）。

第 III 相試験のデータに基づくグラフを用いた四分位値の曝露－反応プロット及び第 II 相及び第 III 相試験の併合データに基づくロジスティック回帰モデルによる曝露－反応解析により，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量は，評価したすべての有効性評価項目でほぼ最大の効果に到達し，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（両投与レジメン間の平均反応率の数値的な差に基づくと，1～5%のわずかな増加）であることが示された（2.7.2.3.4 項）。

以上より，導入療法の用量は，リサンキズマブ 600 mg IV を選択した。

M16-000 試験 Sub-study 1

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，主要評価項目である co-primary endpoints が達成された（2.7.3.2.2.3 項）。

部分集団解析を含むクローン病の徴候及び症状の評価項目の結果は，リサンキズマブ 360 mg SC 群と 180 mg SC 群で同様であった。しかしながら，より厳格な内視鏡的評価項目（例えば，内視鏡的寛解，内視鏡的治癒［潰瘍が治癒した状態］，内視鏡的寛解の維持，完全寛解等）の結果では，リサンキズマブ 360 mg SC 群で 180 mg SC 群と比較して，より高い有効性が示された（2.7.3.2.2.3 項及び 2.7.3.3.2.6 項）。特に，維持療法期間中の内視鏡的寛解を達成していた被験者の割合は，リサンキズマブ 360 mg SC 群で増加したが（投与 0 週時：28.7%，投与 52 週時：39.1%），リサンキズマブ 180 mg SC 群ではほぼ変化なく（投与 0 週時：29.1%，投与 52 週時：29.9%），休薬群（プラセボ群）では減少した（投与 0 週時：28.4%，投与 52 週時：12.8%）（2.7.3.3.2.6 項，M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.2　4.87）。その他の厳格な内視鏡的評価項目でも同様の傾向が認められた。また，これらの内視鏡的評価項目において，Bio-IR の部分集団解析でも，これらの内視鏡的評価項目の結果は，リサンキズマブ 360 mg SC 群で数値的に最も高い有効性が示された（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.2　4.65～Table 14.2　4.68）。

第 III 相試験の維持療法のデータに基づくグラフを用いた四分位値の曝露－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－反応解析により，評価した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，リサンキズマブ 360 mg を 8 週毎に SC 投与するレジメンに関連付けられるより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（2.7.2.3.4 項）。

以上より，総合的に判断し，維持療法の用量としてリサンキズマブ 360 mg SC を選択した。

非盲検下でのレスキュー治療（ITT1A 解析対象集団）

すべての被験者で，投与 16 週時以降にレスキュー治療を受けることを可能とし，レスキュー治療の開始は，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効果不十分となった場合とした（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）。

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%）でリサンキズマブ 180 mg SC 群（24.2%）又は 360 mg SC 群（21.3%）と比較して高かった（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.1　2.1）。リサンキズマブのレスキュー治療を受けた被験者では，すべての投与群で投与 52 週時に大部分の被験者が臨床的改善を達成した（休薬群［プラセボ群］：52.5%，リサンキズマブ 180 mg SC 群：75.0%，リサンキズマブ 360 mg SC 群：56.7%）。また，リサンキズマブ 360 mg SC 群でレスキュー治療を受けた被験者の投与 52 週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善を達成した被験者の割合は，20.0%及び 34.5%であった（2.7.3.3.2.6 項）。

以上より，維持療法中に効果が減弱した場合には，リサンキズマブ 1200 mg IV 単回投与の 8 週間後にリサンキズマブ 360 mg を 8 週毎に SC 投与することのベネフィットが示された。

安全性

全体集団において，リサンキズマブ 600 mg の導入用量及び 360 mg の維持用量で新たな安全性リスクは特定されなかった（2.7.4 項）。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（2.7.4.2.1 項）。また，中等症から重症の活動性クローン病患者の全体集団の安全性プロファイルは，他の適応症で認められた安全性プロファイルと同様であり，新たな安全性上の懸念は認められなかった。

まとめ

Bio-IR 及び non Bio-IR である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した。

導入療法試験の結果より，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，主要評価項目である co-primary endpoints が達成された。曝露－反応解析の結果を含め総合的に判断し，導入療法の用量は，リサンキズマブ 600 mg IV を選択した。

維持療法試験の結果より，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，主要評価項目である co-primary endpoints が達成された。曝露－反応解析の結果を含め総合的に判断し，維持療法の用量は，リサンキズマブ 360 mg SC を選択した。

また，リサンキズマブのレスキュー治療を受けた被験者では，すべての投与群で投与 52 週時に大部分の被験者が臨床的改善を達成した。維持療法中に効果が減弱した場合には，リサンキズマブ 1200 mg IV 単回投与の 8 週間後にリサンキズマブ 360 mg を 8 週毎に SC 投与することのベネフィットが示された。

導入療法試験及び維持療法試験の結果より，リサンキズマブで新たな安全性の懸念は認められなかった。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

長期有効性の評価では，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におけるリサンキズマブ SC 投与の維持療法の有効性については，併合解析の結果を用いてAO データに基づき，記述統計量を示す。

全体集団

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。

日本人部分集団

長期維持療法有効性併合解析集団の日本人部分集団では，投与 128 週までの全リサンキズマブ SC 群における臨床的改善，臨床的寛解及び臨床的 CDAI 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（表 2.7.3.6-49，表 2.7.3.6-50，表 2.7.3.6-51）。

参考文献

1. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index: National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology. 1976;70(3):439-44.
2. Juillerat P, Manz M, Sauter B, et al. Therapies in inflammatory bowel disease patients with extraintestinal manifestations. Digestion. 2020;101 Suppl 1:83-97.
3. Panes J, Reinisch W, Rupniewska E, et al. Burden and outcomes for complex perianal fistulas in Crohn's disease: Systematic review. World J Gastroenterol. 2018;24(42):4821-34.
4. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. Gut. 2009;58(7):940-8.
5. 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.
6. Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 1989;96(3):804-10.
7. 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.
8. Reilly MC, Gerlier L, Brabant Y, et al. Validity, reliability, and responsiveness of the work productivity and activity impairment questionnaire in Crohn's disease. Clin Ther. 2008;30(2):393-404.
9. Dulai PS, Singh S, Vande Casteele N, et al. Should we divide Crohn's disease into ileum-dominant and isolated colonic diseases? Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(13):2634-43.
10. Subramanian S, Ekbom A, Rhodes JM. Recent advances in clinical practice: a systematic review of isolated colonic Crohn's disease: the third IBD? Gut. 2017;66(2):362-81.

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1. 有効性併合解析に用いた部分集団

Subgroup Factor	Categories
Age	< 18, (18, 40), (40, 65), ≥ 65
Sex	Male or Female
Weight	< 60 kg or ≥ 60 kg
Race	White or non-White
Geographic Region	North America, South/Central America, Western Europe, Eastern Europe, Asia, Other
Number of Prior Biologics Failed	0, 1, > 1
Prior Ustekinumab Failure (within bio-IR population)	Yes or No
Prior TNF Failure (within subjects with Prior TNF Failure)	1, > 1
Prior Vedolizumab Failure (within bio-IR population)	Yes or No
Baseline Steroids Use	Yes or No
Baseline Immunodulator Use	Yes or No
Baseline CDAI	≤ median or > median
Baseline CDAI	≤ 300 or > 300
Baseline SF	≤ median or > median
Baseline AP Score	≤ median or > median
Baseline SES-CD	≤ median or > median
Baseline SES-CD	≤ 15 or > 15
Disease Duration at Baseline	≤ median or > median
Disease Duration at Baseline	≤ 5 years or > 5 years
Baseline hs-CRP	≤ median or > median
Baseline hs-CRP	≤ 5 mg/L or > 5 mg/L
Baseline Calprotectin	≤ median or > median
Baseline Calprotectin	≤ 250 mg/kg or > 250 mg/kg
Crohn's Disease Location at Baseline	colonic, ileal, ileocolonic

AP = abdominal pain, bio-IR = biologic therapy-intolerant or inadequate responder, CDAI = Crohn's Disease Activity Index, hs-CRP = high-sensitivity C-reactive protein, SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, SF = stool frequency, TNF = tumor necrosis factor

* See Appendix A of the ISE SAP for a list of countries considered for each region.

Cross Reference：ISE SAP Table 5

表 2.7.3.6-2. 被験者の内訳（ITT）：M15-993 試験

	Placebo n (%)	Risankizumab 200 mg IV n (%)	Risankizumab 600 mg IV n (%)	Risankizumab 200 + 600mg IV n (%)	Total n (%)
Period 1	39	41	41	82	121^
Completed Period 1	33 (84.6)	35 (85.4)	40 (97.6)	75 (91.5)	108 (89.3)
Discontinued Period 1	6 (15.4)	6 (14.6)	1 (2.4)	7 (8.5)	13 (10.7)
ADVERSE EVENT	6 (15.4)	5 (12.2)	1 (2.4)	6 (7.3)	12 (9.9)
PROTOCOL VIOLATION	0	0	0	0	0
LOST TO FOLLOW-UP	0	0	0	0	0
WITHDRAWAL BY SUBJECT	0	0	0	0	0
LACK OF EFFICACY	0	0	0	0	0
OTHER	0	1 (2.4)	0	1 (1.2)	1 (0.8)
Period 2	33	35	39	74	107*
Completed Period 2	29 (87.9)	33 (94.3)	38 (97.4)	71 (95.9)	100 (93.5)
Discontinued Period 2	4 (12.1)	2 (5.7)	1 (2.6)	3 (4.1)	7 (6.5)
ADVERSE EVENT	1 (3.0)	0	0	0	1 (0.9)
PROTOCOL VIOLATION	0	0	0	0	0
LOST TO FOLLOW-UP	0	0	0	0	0
WITHDRAWAL BY SUBJECT	3 (9.1)	0	0	0	3 (2.8)
LACK OF EFFICACY	0	0	0	0	0
OTHER	0	2 (5.7)	1 (2.6)	3 (4.1)	3 (2.8)
Period 3	19	22	21	43	62 (SC)#
Completed Period 3	16 (84.2)	19 (86.4)	19 (90.5)	38 (88.4)	54 (87.1)
Discontinued Period 3	3 (15.8)	3 (13.6)	2 (9.5)	5 (11.6)	8 (12.9)
ADVERSE EVENT	0	2 (9.1)	0	2 (4.7)	2 (3.2)
PROTOCOL VIOLATION	2 (10.5)	0	0	0	2 (3.2)
LOST TO FOLLOW-UP	0	0	0	0	0
WITHDRAWAL BY SUBJECT	1 (5.3)	1 (4.5)	1 (4.8)	2 (4.7)	3 (4.8)
LACK OF EFFICACY	0	0	0	0	0
OTHER	0	0	1 (4.8)	1 (2.3)	1 (1.6)

Note: Subjects who discontinued study drug were counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.
^ Included all the subjects in full analysis set for period 1.
* Included all the subjects in full analysis set for period 2 (subjects who were treated with risankizumab 600 mg IV in period 2 and subjects with deep remission).
# Included all the subjects in full analysis set for period 3; In period 3, treatment is risankizumab 180 mg SC.

Cross Reference：M15-993 試験 CSR Table 14.1 2.1.1

表 2.7.3.6-3. 人口統計学的特性（カテゴリー変数）（FAS-P1）：M15-993 試験

Variable	Placebo (N=39) n (%)	Risankizumab 200 mg IV (N=41) n (%)	Risankizumab 600 mg IV (N=41) n (%)	Risankizumab 200 + 600mg IV (N=82) n (%)	Total (N=121) n (%)	P-Value@
Sex						
MALE	16 (41.0)	15 (36.6)	16 (39.0)	31 (37.8)	47 (38.8)	0.9200
FEMALE	23 (59.0)	26 (63.4)	25 (61.0)	51 (62.2)	74 (61.2)	
MISSING	0	0	0	0	0	
Age (years)						
< 40	24 (61.5)	23 (56.1)	23 (56.1)	46 (56.1)	70 (57.9)	0.9141
40 to < 65	13 (33.3)	17 (41.5)	16 (39.0)	33 (40.2)	46 (38.0)	
65 to < 75	2 (5.1)	1 (2.4)	2 (4.9)	3 (3.7)	5 (4.1)	
>= 75	0	0	0	0	0	
MISSING	0	0	0	0	0	
Weight (kg)						
< 60	18 (46.2)	13 (31.7)	11 (26.8)	24 (29.3)	42 (34.7)	0.1703
>= 60	21 (53.8)	28 (68.3)	30 (73.2)	58 (70.7)	79 (65.3)	
MISSING	0	0	0	0	0	
Race						
WHITE	32 (82.1)	36 (87.8)	34 (82.9)	70 (85.4)	102 (84.3)	0.7453
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	1 (2.6)	0	0	0	1 (0.8)	
ASIAN	6 (15.4)	5 (12.2)	7 (17.1)	12 (14.6)	18 (14.9)	
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	0	0	0	0	
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0	0	0	0	0	
MULTIPLE	0	0	0	0	0	
MISSING	0	0	0	0	0	
Ethnicity						
HISPANIC OR LATINO	0	6 (16.2)	4 (9.8)	10 (12.8)	10 (8.5)	0.0240
NOT HISPANIC OR LATINO	39 (100)	31 (83.8)	37 (90.2)	68 (87.2)	107 (91.5)	
MISSING	0	4	0	4	4	

Variable	Placebo (N=39) n (%)	Risankizumab 200 mg IV (N=41) n (%)	Risankizumab 600 mg IV (N=41) n (%)	Risankizumab 200 + 600mg IV (N=82) n (%)	Total (N=121) n (%)	P-Value@
Country						
UNITED STATES	5 (12.8)	3 (7.3)	5 (12.2)	8 (9.8)	13 (10.7)	0.8430
CANADA	1 (2.6)	1 (2.4)	0	1 (1.2)	2 (1.7)	
BELGIUM	13 (33.3)	14 (34.1)	11 (26.8)	25 (30.5)	38 (31.4)	
NETHERLANDS	3 (7.7)	3 (7.3)	4 (9.8)	7 (8.5)	10 (8.3)	
GERMANY	4 (10.3)	2 (4.9)	3 (7.3)	5 (6.1)	9 (7.4)	
SPAIN	0	7 (17.1)	6 (14.6)	13 (15.9)	13 (10.7)	
UNITED KINGDOM	6 (15.4)	5 (12.2)	5 (12.2)	10 (12.2)	16 (13.2)	
IRELAND	0	0	0	0	0	
KOREA, REPUBLIC OF	6 (15.4)	4 (9.8)	5 (12.2)	9 (11.0)	15 (12.4)	
POLAND	1 (2.6)	2 (4.9)	2 (4.9)	4 (4.9)	5 (4.1)	
MISSING	0	0	0	0	0	
BMI Category (kg/m^2)						
< 18.5	7 (17.9)	6 (14.6)	5 (12.2)	11 (13.4)	18 (14.9)	0.8036
18.5 - < 25	17 (43.6)	19 (46.3)	22 (53.7)	41 (50.0)	58 (47.9)	
25 - < 30	8 (20.5)	10 (24.4)	11 (26.8)	21 (25.6)	29 (24.0)	
>= 30	7 (17.9)	6 (14.6)	3 (7.3)	9 (11.0)	16 (13.2)	
MISSING	0	0	0	0	0	

Note: Percentages calculated on non missing values.
@ P-value for differences among treatment groups from CHI Square test or Fisher's exact test if >= 20% of the cells have expected cell count <5.
CHI square test was used for analysis of country.
Non-white races were combined for analysis of race.

Cross Reference：M15-993 試験 CSR Table 14.1 3.1.1

表 2.7.3.6-4. 人口統計学的特性（連続変数）（FAS-P1）：M15-993 試験

Variable Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max	P-Value@
Age (years)							
Placebo	39	35.5	13.86	31.0	19.0	67.0	0.3231
Risankizumab 200mg IV	41	38.8	13.27	37.0	20.0	74.0	
Risankizumab 600mg IV	41	39.9	13.26	36.0	21.0	71.0	
Risankizumab 200 + 600mg IV	82	39.3	13.20	36.0	20.0	74.0	
Total	121	38.1	13.48	35.0	19.0	74.0	
Weight (kg)							
Placebo	39	67.7	21.84	62.0	35.0	124.9	0.9353
Risankizumab 200mg IV	41	66.3	14.88	66.6	41.0	100.7	
Risankizumab 600mg IV	41	67.2	12.92	65.8	44.0	97.4	
Risankizumab 200 + 600mg IV	82	66.7	13.86	66.0	41.0	100.7	
Total	121	67.0	16.76	65.6	35.0	124.9	
Weight - Females (kg)							
Placebo	23	60.9	13.99	59.0	35.0	88.5	0.4069
Risankizumab 200mg IV	26	62.6	13.47	61.6	42.9	88.5	
Risankizumab 600mg IV	25	65.9	11.20	65.1	44.0	91.0	
Risankizumab 200 + 600mg IV	51	64.2	12.39	65.0	42.9	91.0	
Total	74	63.2	12.90	63.1	35.0	91.0	
Weight - Males (kg)							
Placebo	16	77.3	27.45	74.9	39.2	124.9	0.5342
Risankizumab 200mg IV	15	72.7	15.50	67.5	41.0	100.7	
Risankizumab 600mg IV	16	69.2	15.39	68.8	45.0	97.4	
Risankizumab 200 + 600mg IV	31	70.9	15.29	67.5	41.0	100.7	
Total	47	73.1	20.19	71.6	39.2	124.9	
Height (cm)							
Placebo	39	169.8	10.20	168.0	153.0	200.0	0.1111
Risankizumab 200mg IV	41	166.0	9.40	168.0	145.0	184.0	
Risankizumab 600mg IV	41	169.8	8.80	170.0	150.0	191.0	
Risankizumab 200 + 600mg IV	82	167.9	9.25	169.0	145.0	191.0	
Total	121	168.5	9.57	169.0	145.0	200.0	

Variable Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max	P-Value@
Body Mass Index (kg/m^2)							
Placebo	39	23.2	5.86	21.8	13.6	37.3	0.7374
Risankizumab 200mg IV	41	24.1	5.24	23.1	15.0	35.3	
Risankizumab 600mg IV	41	23.5	5.09	23.4	15.7	36.9	
Risankizumab 200 + 600mg IV	82	23.8	5.14	23.2	15.0	36.9	
Total	121	23.6	5.37	22.6	13.6	37.3	

@ P-value for differences among treatment groups from one-way ANOVA.

Cross Reference：M15-993 試験 CSR Table 14.1　3.1.2

表 2.7.3.6-5. ベースラインの疾患特性（クローン病罹患期間）（FAS-P1）：M15-993 試験

Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max	*P* value[a]
Placebo	39	12.1	9.42	9.0	2.0	44.0	0.5807
Risankizumab 200 mg IV	41	13.8	9.04	11.0	2.0	40.0	
Risankizumab 600 mg IV	41	14.2	9.73	11.0	2.0	38.0	
Risankizumab 200 + 600 mg IV	82	14.0	9.34	11.0	2.0	40.0	
Total	121	13.4	9.37	10.0	2.0	44.0	

ANOVA = analysis of variance, IV = intravenous, SD = standard deviation

a. *P* value for differences among treatment groups from 1-way ANOVA.

Cross Reference：M15-993 試験 CSR Table 14.1　4.1.1

表 2.7.3.6-6. ベースラインの疾患特性（FAS-P1）：M15-993 試験

Variable Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max	P-Value@
Average Daily Abdominal Pain*							
Placebo	39	1.9	0.74	2.0	0.4	3.0	0.8047
Risankizumab 200mg IV	41	1.9	0.64	2.0	0.0	3.0	
Risankizumab 600mg IV	41	1.8	0.59	1.9	0.4	3.0	
Risankizumab 200 + 600mg IV	82	1.9	0.61	2.0	0.0	3.0	
Total	121	1.9	0.65	2.0	0.0	3.0	
Average Daily Stool Frequency*							
Placebo	39	6.2	3.30	5.9	0.3	13.6	0.9238
Risankizumab 200mg IV	41	6.3	3.69	5.6	1.1	16.9	
Risankizumab 600mg IV	41	6.5	2.39	6.3	2.6	12.9	
Risankizumab 200 + 600mg IV	82	6.4	3.09	6.1	1.1	16.9	
Total	121	6.4	3.15	6.1	0.3	16.9	
Bristol Stool Chart Score							
Placebo	39	6.3	0.61	6.3	4.9	7.0	0.2500
Risankizumab 200mg IV	41	6.1	0.74	6.1	4.5	7.0	
Risankizumab 600mg IV	41	6.3	0.54	6.3	4.6	7.0	
Risankizumab 200 + 600mg IV	82	6.2	0.65	6.2	4.5	7.0	
Total	121	6.2	0.64	6.3	4.5	7.0	
CDAI							
Placebo	39	310.5	94.25	294.8	109.0	517.7	0.6928
Risankizumab 200mg IV	41	310.9	75.94	310.9	143.8	456.0	
Risankizumab 600mg IV	41	297.9	60.29	298.1	177.0	460.5	
Risankizumab 200 + 600mg IV	82	304.4	68.45	299.8	143.8	460.5	
Total	121	306.4	77.36	298.1	109.0	517.7	
CDEIS							
Placebo	39	13.0	6.14	11.3	5.2	29.8	0.8138
Risankizumab 200mg IV	41	13.9	6.14	11.8	6.2	35.0	
Risankizumab 600mg IV	41	13.6	6.08	12.6	3.6	26.6	
Risankizumab 200 + 600mg IV	82	13.7	6.08	12.2	3.6	35.0	
Total	121	13.5	6.08	12.1	3.6	35.0	

Variable Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max	P-Value@
CRP							
Placebo	39	25.4	34.29	14.0	0.5	144.0	0.4983
Risankizumab 200mg IV	41	25.0	30.60	10.6	0.3	146.0	
Risankizumab 600mg IV	41	18.6	21.52	7.8	0.2	89.9	
Risankizumab 200 + 600mg IV	82	21.8	26.49	10.1	0.2	146.0	
Total	121	22.9	29.13	10.6	0.2	146.0	
IBDQ							
Placebo	38	119.9	34.57	127.0	53.0	191.0	0.3850
Risankizumab 200mg IV	41	110.5	29.36	108.0	53.0	167.0	
Risankizumab 600mg IV	41	113.3	28.41	114.0	52.0	169.0	
Risankizumab 200 + 600mg IV	82	111.9	28.74	111.0	52.0	169.0	
Total	120	114.4	30.79	114.0	52.0	191.0	
PRO-2^							
Placebo	39	153.9	55.88	162.0	39.0	253.0	0.9801
Risankizumab 200mg IV	41	156.0	56.49	142.0	63.0	286.0	
Risankizumab 600mg IV	41	155.5	36.09	151.0	79.0	250.0	
Risankizumab 200 + 600mg IV	82	155.8	47.10	147.0	63.0	286.0	
Total	121	155.2	49.87	151.0	39.0	286.0	
SES-CD							
Placebo	38	18.7	8.74	17.5	5.0	41.0	0.7324
Risankizumab 200mg IV	39	18.4	8.20	16.0	6.0	36.0	
Risankizumab 600mg IV	40	17.3	7.94	17.5	2.0	31.0	
Risankizumab 200 + 600mg IV	79	17.9	8.04	17.0	2.0	36.0	
Total	117	18.1	8.24	17.0	2.0	41.0	
Stool Calprotectin							
Placebo	38	2613.2	3330.14	1694.5	51.0	15343.0	0.8736
Risankizumab 200mg IV	41	2436.3	3800.45	1364.0	40.0	20463.0	
Risankizumab 600mg IV	41	2894.5	4751.37	894.0	75.0	25252.0	
Risankizumab 200 + 600mg IV	82	2665.4	4281.83	1243.0	40.0	25252.0	
Total	120	2648.9	3991.01	1348.0	40.0	25252.0	

Variable Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max	P-Value@
Stool Lactoferrin							
Placebo	37	254.0	250.70	166.3	1.3	800.0	0.5347
Risankizumab 200mg IV	41	196.4	243.65	82.4	1.6	800.0	
Risankizumab 600mg IV	40	248.8	267.19	149.1	1.1	800.0	
Risankizumab 200 + 600mg IV	81	222.3	255.30	96.4	1.1	800.0	
Total	118	232.3	253.23	118.3	1.1	800.0	

@ P-value for differences among treatment groups from one-way ANOVA.
* Unweighted, base on CDAI subscore.
^ PRO-2 = Defined as weekly weighted total abdominal pain [AP] score + stool frequency [SF].

Cross Reference：M15-993 試験 CSR Table 14.1　4.2.1

表 2.7.3.6-7.　　ベースラインの疾患特性（排液性瘻孔の数）（FAS-P1）：M15-993 試験

Variable	Placebo N = 39	Risankizumab 200 mg IV N = 41	Risankizumab 600 mg IV N = 41	Risankizumab Total (200 + 600 mg IV) N = 82	All Subjects N = 121	
Draining Fistulas			n (%)			*P* value[a]
Baseline frequency distribution						
0	39 (100)	39 (95.1)	39 (95.1)	78 (95.1)	117 (96.7)	0.5447
1	0	2 (4.9)	2 (4.9)	4 (4.9)	4 (3.3)	

IV = intravenous

a. *P* value for differences among treatment groups from Chi square test or Fisher's exact test if ≥ 20% of the cells have expected cell count < 5.

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Cross Reference：M15-993 試験 CSR Table 14.1　4.2.2

表 2.7.3.6-8.　　解析対象集団（12 週導入療法期）：M16-006 試験

Analysis Set	Placebo IV	Risankizumab 600 mg IV	Risankizumab 1200 mg IV	Total
ITT1A Population	175	336	339	850
ITT1B Population	10	35	31	76
SA1 Population	186	373	372	931
SA1A Population	176	338	341	855

ITT = intent-to-treat, IV = intravenous, SA = safety population

Cross Reference：M16-006 試験 CSR Table 14.1　1.2, Table 14.1　1.3.1, Table 14.1　1.3.2, Table 14.1　1.5.2

表 2.7.3.6-9.　　解析対象集団（導入療法期 2）：M16-006 試験

	Randomized Treatment Groups			Placebo IV/ Risankizumab	
	---------- Risankizumab ----------				
Analysis Set	180 mg SC	360 mg SC	1200 mg IV	1200 mg IV	Total
ITT2A Population	65	60	57	72	254
ITT2B Population	1	8	9	3	21
SA2 Population	67	68	67	76	278

ITT = intent-to-treat, IV = intravenous, SA = safety population, SC = subcutaneous

Cross Reference：M16-006 試験 CSR Table 14.1　2.4.1, Table 14.1　2.4.2, Table 14.1　2.7

表 2.7.3.6-10.　12 週導入療法期における被験者の内訳（SA1）：M16-006 試験

	Placebo IV (N=186) n (%)	Risankizumab 600 mg IV (N=373) n (%)	Risankizumab 1200 mg IV (N=372) n (%)	Total (N=931) n (%)
COMPLETED INDUCTION PERIOD STUDY DRUG	163 (87.6)	365 (97.9)	366 (98.4)	894 (96.0)
DISCONTINUATION DUE TO (PRIMARY REASON)				
ANY REASON	23 (12.4)	8 (2.1)	6 (1.6)	37 (4.0)
ADVERSE EVENT	13 (7.0)	4 (1.1)	3 (0.8)	20 (2.1)
LACK OF EFFICACY	3 (1.6)	0	1 (0.3)	4 (0.4)
LOST TO FOLLOW-UP	0	0	0	0
WITHDRAWAL BY SUBJECT	4 (2.2)	3 (0.8)	0	7 (0.8)
COVID-19 INFECTION	0	0	0	0
COVID-19 LOGISTICAL RESTRICTIONS	2 (1.1)	0	0	2 (0.2)
OTHER	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)	4 (0.4)
DISCONTINUATION DUE TO (ALL REASONS)[A]				
ANY REASON	23 (12.4)	8 (2.1)	6 (1.6)	37 (4.0)
ADVERSE EVENT	14 (7.5)	5 (1.3)	4 (1.1)	23 (2.5)
LACK OF EFFICACY	4 (2.2)	0	2 (0.5)	6 (0.6)
LOST TO FOLLOW-UP	0	0	0	0
WITHDRAWAL BY SUBJECT	4 (2.2)	3 (0.8)	0	7 (0.8)
COVID-19 INFECTION	0	0	0	0
COVID-19 LOGISTICAL RESTRICTIONS	2 (1.1)	0	1 (0.3)	3 (0.3)
OTHER	1 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.8)	5 (0.5)

Note: SA1 Population includes all subjects who received at least one dose of study drug during the 12-Week Induction Period.
Percentages calculated based on N in the header.
[A] Subjects who discontinued study drug were counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Cross Reference：M16-006 試験 CSR Table 14.1　1.3.2

表 2.7.3.6-11.　導入療法期 2 における被験者の内訳（SA2）：M16-006 試験

	Risankizumab			Placebo IV/ Risankizumab	
	180 mg SC (N=67) n (%)	360 mg SC (N=68) n (%)	1200 mg IV (N=67) n (%)	1200 mg IV (N=76) n (%)	Total (N=278) n (%)
COMPLETED INDUCTION PERIOD 2 STUDY DRUG	62 (92.5)	65 (95.6)	64 (95.5)	74 (97.4)	265 (95.3)
DISCONTINUATION DUE TO (PRIMARY REASON)					
ANY REASON	5 (7.5)	3 (4.4)	3 (4.5)	2 (2.6)	13 (4.7)
ADVERSE EVENT	0	2 (2.9)	0	0	2 (0.7)
LACK OF EFFICACY	2 (3.0)	0	1 (1.5)	0	3 (1.1)
LOST TO FOLLOW-UP	0	0	0	0	0
WITHDRAWAL BY SUBJECT	2 (3.0)	1 (1.5)	0	0	3 (1.1)
COVID-19 INFECTION	0	0	0	0	0
COVID-19 LOGISTICAL RESTRICTIONS	1 (1.5)	0	2 (3.0)	0	3 (1.1)
OTHER	0	0	0	2 (2.6)	2 (0.7)
DISCONTINUATION DUE TO (ALL REASONS)[A]					
ANY REASON	5 (7.5)	3 (4.4)	3 (4.5)	2 (2.6)	13 (4.7)
ADVERSE EVENT	0	2 (2.9)	0	0	2 (0.7)
LACK OF EFFICACY	2 (3.0)	0	1 (1.5)	0	3 (1.1)
LOST TO FOLLOW-UP	0	0	0	0	0
WITHDRAWAL BY SUBJECT	2 (3.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	4 (1.4)
COVID-19 INFECTION	0	0	0	0	0
COVID-19 LOGISTICAL RESTRICTIONS	1 (1.5)	0	2 (3.0)	0	3 (1.1)
OTHER	0	0	0	2 (2.6)	2 (0.7)

Note: SA2 Population includes all subjects who received at least one dose of study drug during the Induction Period 2.
Percentages calculated based on N in the header.
[A] Subjects who discontinued study drug were counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Cross Reference：M16-006 試験 CSR Table 14.1　2.3

表 2.7.3.6-12. 人口統計学的特性（連続変数）（ITT1A）：M15-991 試験

Variable	Placebo IV (N=187)	Risankizumab 600 mg IV (N=191)	Risankizumab 1200 mg IV (N=191)	Total (N=569)
Age (years)				
n	187	191	191	569
Mean (SD)	39.3 (13.47)	40.2 (13.58)	39.3 (12.94)	39.6 (13.31)
Median	37.0	38.0	39.0	38.0
Min, Max	17, 80	17, 74	16, 74	16, 80
Age category - n(%)				
< 18	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (0.7)
[18, 40)	104 (55.6)	100 (52.4)	97 (50.8)	301 (52.9)
[40, 65)	71 (38.0)	78 (40.8)	87 (45.5)	236 (41.5)
>= 65	10 (5.3)	12 (6.3)	6 (3.1)	28 (4.9)
Sex - n(%)				
Female	88 (47.1)	99 (51.8)	89 (46.6)	276 (48.5)
Male	99 (52.9)	92 (48.2)	102 (53.4)	293 (51.5)
Race - n(%)				
White	162 (86.6)	176 (92.1)	168 (88.0)	506 (88.9)
Black or African American	7 (3.7)	7 (3.7)	8 (4.2)	22 (3.9)
Asian	15 (8.0)	8 (4.2)	14 (7.3)	37 (6.5)
American Indian/Alaska Native	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	2 (1.1)	0	0	2 (0.4)
Multiple	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (0.4)
Ethnicity - n(%)				
Hispanic/Latino	19 (10.2)	16 (8.4)	15 (7.9)	50 (8.8)
Non-Hispanic/Latino	168 (89.8)	175 (91.6)	176 (92.1)	519 (91.2)

Variable	Placebo IV (N=187)	Risankizumab 600 mg IV (N=191)	Risankizumab 1200 mg IV (N=191)	Total (N=569)
Geographic region - n(%)				
North America	69 (36.9)	64 (33.5)	65 (34.0)	198 (34.8)
South/Central America	7 (3.7)	5 (2.6)	3 (1.6)	15 (2.6)
Western Europe	52 (27.8)	68 (35.6)	68 (35.6)	188 (33.0)
Eastern Europe	27 (14.4)	30 (15.7)	29 (15.2)	86 (15.1)
Asia	14 (7.5)	6 (3.1)	13 (6.8)	33 (5.8)
Other	18 (9.6)	18 (9.4)	13 (6.8)	49 (8.6)
Tobacco/nicotine use - n(%)				
Currently smokes	40 (21.4)	38 (19.9)	32 (16.8)	110 (19.3)
Ex-smoker	43 (23.0)	49 (25.7)	46 (24.1)	138 (24.3)
Never smoked	104 (55.6)	103 (53.9)	113 (59.2)	320 (56.2)
Unknown	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)
Alcohol use - n(%)				
Current drinker	77 (41.2)	67 (35.1)	72 (37.7)	216 (38.0)
Former drinker	21 (11.2)	18 (9.4)	16 (8.4)	55 (9.7)
Non-drinker	86 (46.0)	103 (53.9)	102 (53.4)	291 (51.1)
Unknown	3 (1.6)	3 (1.6)	1 (0.5)	7 (1.2)
Systolic blood pressure (mmHg)				
n	187	191	191	569
Mean (SD)	117.8 (12.83)	119.2 (14.45)	118.4 (14.33)	118.5 (13.89)
Median	116.0	120.0	116.0	118.0
Min, Max	89, 155	89, 168	90, 170	89, 170
Diastolic blood pressure (mmHg)				
n	187	191	191	569
Mean (SD)	75.4 (9.91)	75.5 (10.45)	75.9 (10.23)	75.6 (10.19)
Median	75.0	76.0	75.0	75.0
Min, Max	47, 104	48, 116	50, 115	47, 116

Variable	Placebo IV (N=187)	Risankizumab 600 mg IV (N=191)	Risankizumab 1200 mg IV (N=191)	Total (N=569)
Pulse (bpm)				
n	187	191	191	569
Mean (SD)	80.1 (11.71)	79.8 (12.54)	80.4 (13.40)	80.1 (12.56)
Median	80.0	80.0	79.0	79.0
Min, Max	52, 115	53, 116	56, 125	52, 125
Body temperature (°c)				
n	187	191	191	569
Mean (SD)	36.513 (0.3757)	36.512 (0.4391)	36.570 (0.3882)	36.532 (0.4023)
Median	36.556	36.500	36.600	36.600
Min, Max	35.100, 37.300	35.000, 37.700	35.500, 37.900	35.000, 37.900
Body weight (kg)				
n	187	191	191	569
Mean (SD)	72.815 (19.0761)	72.742 (20.2498)	73.467 (17.6459)	73.009 (18.9893)
Median	70.000	70.100	71.000	70.300
Min, Max	35.00, 140.00	35.00, 145.15	38.10, 120.00	35.00, 145.15
Female				
n	88	99	89	276
Mean (SD)	68.304 (16.9103)	67.782 (19.7107)	70.083 (16.4507)	68.690 (17.7902)
Median	64.750	63.800	68.400	65.208
Min, Max	39.00, 116.00	35.00, 145.15	38.10, 119.50	35.00, 145.15

Variable	Placebo IV (N=187)	Risankizumab 600 mg IV (N=191)	Risankizumab 1200 mg IV (N=191)	Total (N=569)
Body weight (kg) (Cont.)				
Male				
n	99	92	102	293
Mean (SD)	76.824 (20.0572)	78.080 (19.5496)	76.420 (18.1952)	77.078 (19.2126)
Median	75.000	76.600	75.000	75.000
Min, Max	35.00, 140.00	47.00, 135.00	45.00, 120.00	35.00, 140.00
Body weight category - n(%)				
< 60 kg	51 (27.3)	55 (28.8)	45 (23.6)	151 (26.5)
>= 60 kg	136 (72.7)	136 (71.2)	146 (76.4)	418 (73.5)
Height (cm)				
n	187	191	191	569
Mean (SD)	169.98 (9.676)	169.21 (10.282)	170.37 (10.339)	169.85 (10.100)
Median	170.00	169.00	170.00	170.00
Min, Max	145.0, 196.0	149.0, 200.7	134.0, 198.0	134.0, 200.7
Body mass index (kg/m^2)				
n	187	191	191	569
Mean (SD)	25.10 (5.835)	25.32 (6.447)	25.29 (5.682)	25.24 (5.988)
Median	24.30	24.49	24.37	24.38
Min, Max	14.7, 46.2	14.7, 52.4	14.5, 46.6	14.5, 52.4
BMI category - n(%)				
Underweight [< 18.5 kg/m^2]	18 (9.6)	20 (10.5)	18 (9.4)	56 (9.8)
Normal [>= 18.5 and < 25 kg/m^2]	88 (47.1)	83 (43.5)	87 (45.5)	258 (45.3)
Overweight [>= 25 and < 30 kg/m^2]	46 (24.6)	49 (25.7)	49 (25.7)	144 (25.3)
Obese [>= 30 kg/m^2]	35 (18.7)	39 (20.4)	37 (19.4)	111 (19.5)

Note: ITT1A Population includes randomized subjects who received at least one dose of study drug during the 12-Week Induction Period, and had baseline eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease).
Percentages calculated on non-missing values.

Cross Reference：M15-991 試験 CSR Table 14.1__1.5.1

表 2.7.3.6-13.　　ベースラインの疾患特性（ITT1A）：M15-991 試験

Variable	Placebo IV (N=187)	Risankizumab 600 mg IV (N=191)	Risankizumab 1200 mg IV (N=191)	Total (N=569)
Average Daily Stool Frequency				
n	186	191	190	567
Mean (SD)	6.431 (2.8784)	6.206 (3.0855)	5.874 (2.7943)	6.168 (2.9263)
Median	6.000	5.571	5.286	5.571
Min, Max	0.000, 16.286	0.429, 19.143	0.000, 19.857	0.000, 19.857
Average Daily Abdominal Pain				
n	186	191	190	567
Mean (SD)	1.878 (0.5428)	1.852 (0.5045)	1.943 (0.5644)	1.891 (0.5382)
Median	2.000	2.000	2.000	2.000
Min, Max	0.000, 3.000	0.000, 3.000	0.000, 3.000	0.000, 3.000
Baseline CDAI				
n	186	191	190	567
Mean (SD)	319.62 (69.785)	310.70 (63.556)	312.46 (61.206)	314.21 (64.911)
Median	314.50	300.00	306.45	307.00
Min, Max	72.4, 650.8	131.9, 526.0	176.0, 469.0	72.4, 650.8
Baseline SES-CD				
n	187	191	191	569
Mean (SD)	15.0 (8.08)	14.4 (7.61)	15.1 (7.63)	14.8 (7.77)
Median	13.0	13.0	13.0	13.0
Min, Max	4, 40	4, 35	4, 37	4, 40

Variable	Placebo IV (N=187)	Risankizumab 600 mg IV (N=191)	Risankizumab 1200 mg IV (N=191)	Total (N=569)
Crohn's disease duration (years)				
n	187	191	191	569
Mean (SD)	12.520 (9.7351)	10.875 (7.7073)	11.787 (9.0940)	11.722 (8.8894)
Median	10.467	8.690	9.383	9.394
Min, Max	0.375, 61.517	0.422, 39.499	0.320, 47.622	0.320, 61.517
Baseline fecal calprotectin (mg/kg)				
n	146	150	151	447
Mean (SD)	2648.9 (4831.20)	2379.2 (3879.64)	2132.4 (2819.36)	2383.9 (3915.93)
Median	987.5	1367.0	1220.0	1225.0
Min, Max	30, 28800	30, 28800	30, 16877	30, 28800
Baseline corticosteroid use (yes, no) - n(%)				
Yes	68 (36.4)	65 (34.0)	62 (32.5)	195 (34.3)
No	119 (63.6)	126 (66.0)	129 (67.5)	374 (65.7)
Baseline immunomodulator use (yes, no) - n(%)				
Yes	40 (21.4)	36 (18.8)	53 (27.7)	129 (22.7)
No	147 (78.6)	155 (81.2)	138 (72.3)	440 (77.3)
Biologics failure history (<=1, > 1) - n(%)				
<=1	88 (47.1)	92 (48.2)	88 (46.1)	268 (47.1)
> 1	99 (52.9)	99 (51.8)	103 (53.9)	301 (52.9)
TNF failure history (0, 1, > 1) - n(%)				
0	6 (3.2)	14 (7.3)	10 (5.2)	30 (5.3)
1	103 (55.1)	101 (52.9)	101 (52.9)	305 (53.6)
> 1	78 (41.7)	76 (39.8)	80 (41.9)	234 (41.1)

Variable	Placebo IV (N=187)	Risankizumab 600 mg IV (N=191)	Risankizumab 1200 mg IV (N=191)	Total (N=569)
Vedolizumab failure history (yes, no) - n(%)				
Yes	60 (32.1)	56 (29.3)	61 (31.9)	177 (31.1)
No	127 (67.9)	135 (70.7)	130 (68.1)	392 (68.9)
Ustekinumab failure history (yes, no) - n(%)				
Yes	40 (21.4)	36 (18.8)	33 (17.3)	109 (19.2)
No	147 (78.6)	155 (81.2)	158 (82.7)	460 (80.8)
Baseline hs-CRP (mg/L)				
n	187	186	190	563
Mean (SD)	20.398 (25.6710)	19.328 (26.2593)	20.747 (25.2942)	20.162 (25.7025)
Median	9.400	9.330	11.650	9.580
Min, Max	0.20, 139.00	0.23, 161.00	0.20, 167.00	0.20, 167.00
Draining fistulas (yes, no) - n(%)				
Yes	15 (8.0)	14 (7.3)	16 (8.4)	45 (7.9)
No	172 (92.0)	177 (92.7)	175 (91.6)	524 (92.1)
Non-draining fistulas (yes, no) - n(%)				
Yes	12 (6.4)	14 (7.3)	12 (6.3)	38 (6.7)
No	175 (93.6)	177 (92.7)	179 (93.7)	531 (93.3)
Anal fissures (yes, no) - n(%)				
Yes	12 (6.4)	9 (4.7)	9 (4.7)	30 (5.3)
No	175 (93.6)	182 (95.3)	182 (95.3)	539 (94.7)

Variable	Placebo IV (N=187)	Risankizumab 600 mg IV (N=191)	Risankizumab 1200 mg IV (N=191)	Total (N=569)
Crohn's disease location per SES-CD (colonic only, ileal only, ileal-colonic) - n(%)				
Ileal only	26 (13.9)	33 (17.3)	21 (11.0)	80 (14.1)
Colonic only	73 (39.0)	75 (39.3)	74 (38.7)	222 (39.0)
Ileal-colonic	88 (47.1)	83 (43.5)	96 (50.3)	267 (46.9)
Extra intestinal manifestation (yes, no) - n(%)				
Yes	97 (51.9)	100 (52.4)	97 (50.8)	294 (51.7)
No	90 (48.1)	91 (47.6)	94 (49.2)	275 (48.3)

Note: ITT1A Population includes randomized subjects who received at least one dose of study drug during the 12-Week Induction Period, and had baseline eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease).
Percentages calculated on non-missing values.

Cross Reference：M15-991 試験 CSR Table 14.1　1.6.1

表 2.7.3.6-14.　　解析対象集団：M16-000 試験 SS1

Analysis Set	Definition	N
ITT1A	Primary efficacy analysis population, randomized subjects who received 12 weeks of RZB IV induction	462
ITT1B	Randomized subjects with lower SES-CD at baseline of induction	52
ITT1C	Non-randomized, subjects who received either PBO IV or RZB SC in the induction studies	167
ITT1D	Randomized, subjects who received either 12- or 24 weeks of RZB IV induction treatment	485
SA1[a] (randomized)	—	542
SA1[a] (non-randomized)	—	170
SA1A[b]	—	466

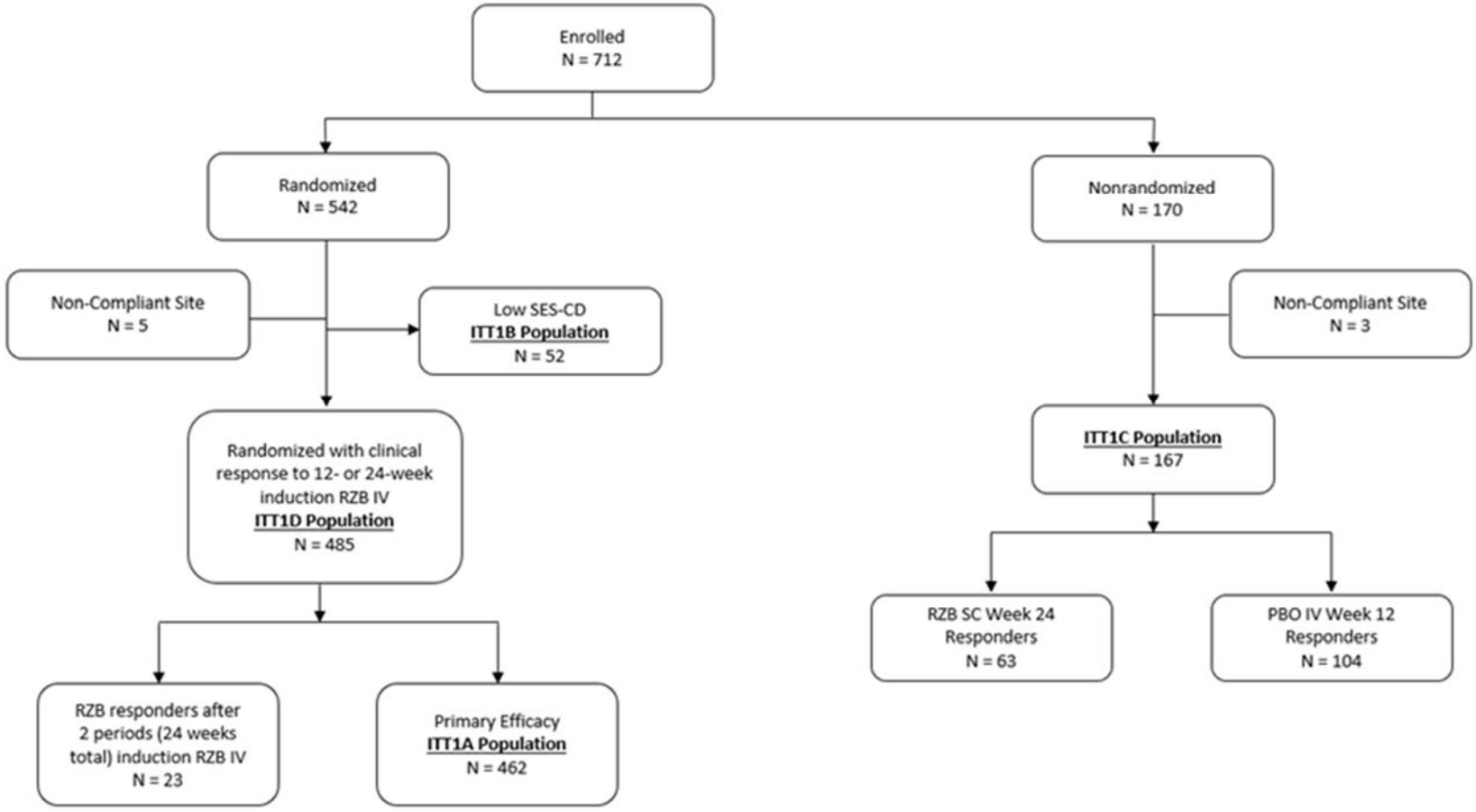
ITT = intent-to-treat, IV = intravenous, PBO = placebo, RZB = risankizumab, SA = safety population, SC = subcutaneous, SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, SS1 = Sub-study 1

a. SA1 Population includes all subjects who received at least one dose of study drug in the Sub-study 1.

b. SA1A Population includes the randomized subjects in the safety population who received IV risankizumab for only one period of 12 weeks in the induction study M16-006 or M15-991 and at least one dose of study drug in the sub-study 1, and had eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease) at baseline of induction study.

Cross Reference：M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.1　1.1, Table 14.1　1.2, Table 14.1　1.3, Table 14.1　1.4, Table 14.1　3.1, Table 14.1　3.2.1, Table 14.1　3.2.2

図 2.7.3.6-1. ITT1 解析対象集団：M16-000 試験 SS1



ITT = intent-to-treat, IV = intravenous, PBO = placebo, RZB = risankizumab, SC = subcutaneous, SS1 = Sub-study 1

Cross Reference：M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.1 1.1, Table 14.1 1.2, Table 14.1 1.3, Table 14.1 1.4, Table 14.1 3.1, Table 14.1 3.2.1, Table 14.1 3.2.2

表 2.7.3.6-15.　被験者の内訳（ランダム化された被験者，SA1）：M16-000 試験 SS1

	Placebo SC (N=184) n (%)	Risankizumab 180 mg SC (N=179) n (%)	Risankizumab 360 mg SC (N=179) n (%)	Total (N=542) n (%)
COMPLETED STUDY DRUG	160 (87.0)	164 (91.6)	160 (89.4)	484 (89.3)
DISCONTINUATION DUE TO (PRIMARY REASON)				
ANY REASON	24 (13.0)	15 (8.4)	19 (10.6)	58 (10.7)
ADVERSE EVENT	5 (2.7)	2 (1.1)	3 (1.7)	10 (1.8)
LACK OF EFFICACY	11 (6.0)	3 (1.7)	6 (3.4)	20 (3.7)
LOST TO FOLLOW-UP	0	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (0.7)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	4 (2.2)	5 (2.8)	2 (1.1)	11 (2.0)
COVID-19 INFECTION	0	0	0	0
COVID-19 LOGISTICAL RESTRICTIONS	0	0	0	0
OTHER	4 (2.2)	3 (1.7)	6 (3.4)	13 (2.4)
DISCONTINUATION DUE TO (ALL REASONS)[A]				
ANY REASON	24 (13.0)	15 (8.4)	19 (10.6)	58 (10.7)
ADVERSE EVENT	7 (3.8)	2 (1.1)	5 (2.8)	14 (2.6)
LACK OF EFFICACY	11 (6.0)	4 (2.2)	6 (3.4)	21 (3.9)
LOST TO FOLLOW-UP	0	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (0.7)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	4 (2.2)	5 (2.8)	3 (1.7)	12 (2.2)
COVID-19 INFECTION	0	0	0	0
COVID-19 LOGISTICAL RESTRICTIONS	0	0	2 (1.1)	2 (0.4)
OTHER	4 (2.2)	3 (1.7)	6 (3.4)	13 (2.4)
SUBJECTS RECEIVING RESCUE MEDICATION	70 (38.0)	41 (22.9)	39 (21.8)	150 (27.7)

Note: SA1 Population includes all subjects who received at least one dose of study drug in the sub-study 1.
Percentages calculated on N in the header.
[A] Subjects who discontinued study drug were counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Cross Reference：M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.1　3.2.1

表 2.7.3.6-16.　被験者の内訳（ランダム化されなかった被験者，SA1）：M16-000 試験 SS1

	Placebo SC (N=106) n (%)	Risankizumab 180 mg SC (N=31) n (%)	Risankizumab 360 mg SC (N=33) n (%)	Total (N=170) n (%)
COMPLETED STUDY DRUG	82 (77.4)	26 (83.9)	33 (100)	141 (82.9)
DISCONTINUATION DUE TO (PRIMARY REASON)				
ANY REASON	24 (22.6)	5 (16.1)	0	29 (17.1)
ADVERSE EVENT	2 (1.9)	2 (6.5)	0	4 (2.4)
LACK OF EFFICACY	7 (6.6)	0	0	7 (4.1)
LOST TO FOLLOW-UP	2 (1.9)	2 (6.5)	0	4 (2.4)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	11 (10.4)	1 (3.2)	0	12 (7.1)
COVID-19 INFECTION	0	0	0	0
COVID-19 LOGISTICAL RESTRICTIONS	0	0	0	0
OTHER	2 (1.9)	0	0	2 (1.2)
DISCONTINUATION DUE TO (ALL REASONS)[A]				
ANY REASON	24 (22.6)	5 (16.1)	0	29 (17.1)
ADVERSE EVENT	6 (5.7)	2 (6.5)	0	8 (4.7)
LACK OF EFFICACY	8 (7.5)	0	0	8 (4.7)
LOST TO FOLLOW-UP	2 (1.9)	2 (6.5)	0	4 (2.4)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	12 (11.3)	1 (3.2)	0	13 (7.6)
COVID-19 INFECTION	0	0	0	0
COVID-19 LOGISTICAL RESTRICTIONS	0	0	0	0
OTHER	2 (1.9)	0	0	2 (1.2)
SUBJECTS RECEIVING RESCUE MEDICATION	46 (43.4)	9 (29.0)	6 (18.2)	61 (35.9)

Note: SA1 Population includes all subjects who received at least one dose of study drug in the sub-study 1.
Percentages calculated on N in the header.
[A] Subjects who discontinued study drug were counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Cross Reference：M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.1　3.2.2

表 2.7.3.6-17.　投与 52 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合（NRI-C，ITT1A）：M16-000 試験 SS1

Strata Treatment	N	--- Responder (NRI-C) --- n (%)	[95% CI][A]	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)[B]	Adjusted Diff(%)[B]	[95% CI][C]	P-value[C]
All								
Placebo SC	164	65 (39.6)	[32.1, 47.1]	0				
Risankizumab 180 mg SC	157	73 (46.5)	[38.7, 54.3]	0	6.9	7.7	[-2.1, 17.5]	0.124
Risankizumab 360 mg SC	141	73 (51.8)	[43.5, 60.1]	2	12.2	15.2	[4.9, 25.4]	0.004**

Note: ITT1A Population includes the randomized subjects in the intent-to-treat population who received IV risankizumab for only one period of 12 weeks in the induction study M16-006 or M15-991 and at least one dose of study drug in the sub-study 1, and had eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease) at baseline of induction study.
Clinical remission is defined as average daily SF <= 2.8 and not worse than baseline of the induction study AND average daily AP score <= 1 and not worse than baseline of the induction study.
[A]: 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
[B]: Risk difference = (risankizumab - placebo). Adjusted risk difference is calculated based on the Cochran-Mantel-Haenszel test.
[C]: Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for strata (endoscopic response at Week 0 (yes or no), clinical remission status at Week 0 (yes or no) and last IV dose during risankizumab induction periods (1200 mg or 600 mg)) for the comparison of two treatment groups.
Within each stratum, 95% CI for difference are calculated using normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

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

表 2.7.3.6-18.　投与 52 週時の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

Strata Treatment	N	--- Responder (NRI-C) --- n (%)	[95% CI][A]	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)[B]	Adjusted Diff(%)[B]	[95% CI][C]	P-value[C]
All								
Placebo SC	164	36 (22.0)	[15.6, 28.3]	0				
Risankizumab 180 mg SC	157	74 (47.1)	[39.3, 54.9]	0	25.2	26.0	[17.2, 34.7]	<0.001***
Risankizumab 360 mg SC	141	66 (46.5)	[38.3, 54.8]	1	24.6	27.8	[18.7, 37.0]	<0.001***

Note: ITT1A Population includes the randomized subjects in the intent-to-treat population who received IV risankizumab for only one period of 12 weeks in the induction study M16-006 or M15-991 and at least one dose of study drug in the sub-study 1, and had eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease) at baseline of induction study.
Endoscopic response is defined as decreasing in SES-CD > 50% from baseline of the induction study (or for subjects with isolated ileal disease and a baseline SES-CD of 4, at least a 2 point reduction from baseline of the induction study), as scored by central reviewer.
[A]: 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
[B]: Risk difference = (risankizumab - placebo). Adjusted risk difference is calculated based on the Cochran-Mantel-Haenszel test.
[C]: Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for strata (endoscopic response at Week 0 (yes or no), clinical remission status at Week 0 (yes or no) and last IV dose during risankizumab induction periods (1200 mg or 600 mg)) for the comparison of two treatment groups.
Within each stratum, 95% CI for difference are calculated using normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

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

表 2.7.3.6-19.　第一種の過誤率を制御した副次評価項目の結果（NRI-C，ITT1A）：M16-000 試験 SS1

	Endpoints at Week 52	WD (PBO SC)[a] (N = 164) % (n)[b] or LS Mean (SE)	RZB 180 mg SC (N = 157) % (n)[b] or LS Mean (SE)	RZB 360 mg SC (N = 141) % (n)[b] or LS Mean (SE)	Adjusted Treatment Difference [95% CI][c]		*p*-value[c]	
					RZB 180 mg SC – PBO SC	RZB 360 mg SC – PBO SC	RZB 180 mg SC vs. PBO SC	RZB 360 mg SC vs. PBO SC
1	CDAI clinical remission	40.9 (67)	55.4 (87)	52.2 (74)	14.7 [5.0, 24.5]	14.6 [4.3, 25.0]	0.003[NS]	0.005[NS]
2	Clinical remission (SF/APS) among subjects with clinical remission at Week 0	(N = 91) 50.5 (46)	(N = 92) 64.1 (59)	(N = 72) 69.2 (50)	14.4 [0.5, 28.3]	21.0 [6.5, 35.5]	0.042[NS]	0.005[NS]
3	Ulcer-free endoscopy	(N = 162) 10.5 (17)	(N = 157) 24.2 (38)	(N = 141) 30.5 (43)	13.9 [6.6, 21.2]	22.0 [14.3, 29.7]	< 0.001[NS]	< 0.001[NS]
4	Endoscopic remission	12.8 (21)	29.9 (47)	39.1 (55)	17.2 [9.3, 25.0]	28.5 [19.9, 37.0]	< 0.001[NS]	< 0.001[NS]
5	Change from BL of induction study in IBDQ total score (ANCOVA)	(N = 93) 56.4 (2.62)	(N = 117) 60.9 (2.33)	(N = 104) 62.2 (2.43)	4.5 [–2.3, 11.3]	5.8 [–1.2, 12.8]	0.192[NS]	0.105[NS]
6	Change from BL of induction study in FACIT-Fatigue (ANCOVA)	(N = 93) 15.0 (0.85)	(N = 117) 15.5 (0.76)	(N = 104) 15.4 (0.80)	0.5 [–1.7, 2.7]	0.4 [–1.9, 2.7]	0.663[NS]	0.703[NS]
7	Corticosteroid-free use for 90 days and clinical remission (SF/APS) among subjects taking steroids at BL of induction study	(N = 51) 23.5 (12)	(N = 51) 43.1 (22)	(N = 42) 34.0 (14)	19.3 [3.3, 35.2]	11.4 [–3.3, 26.1]	0.018[NS]	0.130[NS]
8	CDAI clinical response	48.2 (79)	66.9 (105)	61.6 (87)	18.8 [8.8, 28.8]	16.2 [5.7, 26.6]	< 0.001[NS]	0.002[NS]
Holm procedure	Clinical remission (SF/APS) and endoscopic response	16.5 (27)	31.8 (50)	35.1 (49)	16.1 [8.1, 24.1]	21.6 [12.8, 30.4]	< 0.001[NS]	< 0.001[NS]
	Enhanced (SF/APS) clinical response	49.4 (81)	61.8 (97)	59.5 (84)	12.9 [2.7, 23.1]	12.8 [2.2, 23.3]	0.013[NS]	0.018[NS]

	Endpoints at Week 52	WD (PBO SC)[a] (N = 164) % (n)[b] or LS Mean (SE)	RZB 180 mg SC (N = 157) % (n)[b] or LS Mean (SE)	RZB 360 mg SC (N = 141) % (n)[b] or LS Mean (SE)	Adjusted Treatment Difference [95% CI][c]		*p*-value[c]	
					RZB 180 mg SC – PBO SC	RZB 360 mg SC – PBO SC	RZB 180 mg SC vs. PBO SC	RZB 360 mg SC vs. PBO SC
Holm procedure (continued)	Clinical remission (SF/APS) and endoscopic remission	9.8 (16)	22.3 (35)	27.7 (39)	12.7 [5.4, 20.0]	20.2 [12.3, 28.2]	0.001[NS]	< 0.001[NS]
	Exposure-adjusted CD-related hospitalizations from Week 0 through 52 (AO)	5.80 (8/137.85)[d]	3.43 (5/145.63)[d]	7.11 (9/126.54)[d]	–2.37 [–7.3931, 2.6526][e]	1.31 [–4.8364, 7.4541][e]	0.355[e,NS]	0.676[e,NS]
	Change from BL of induction study in SF-36 Physical Component Summary score (ANCOVA)	(N = 92) 11.3 (0.62)	(N = 117) 11.9 (0.56)	(N = 103) 12.0 (0.58)	0.6 [–1.0, 2.2]	0.6 [–1.1, 2.3]	0.471[NS]	0.470[NS]

ANCOVA = Analysis of Covariance, AO = as observed, APS = abdominal pain score, BL = baseline, CD = Crohn's disease, CDAI = Crohn's Disease Activity Index, CI = confidence interval, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel, FACIT-fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, IBDQ = Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IV = intravenous, LS = least square, PBO = placebo, RZB = risankizumab, SC = subcutaneous, SE = standard error, SF = stool frequency, SF-36 = 36-Item Short Form Health Status Survey, US = United States, WD = withdrawal

a. The withdrawal (placebo SC) arm consisted of subjects who achieved SF/APS clinical response to IV risankizumab induction therapy and were randomized to receive placebo in the maintenance study.

b. The % (n) represents the synthesized results from multiple imputation.

c. Adjusted treatment difference, 95% CI and *p*-values for comparison of binary endpoints between risankizumab and withdrawal (placebo SC) were calculated using CMH test adjusted for randomization stratification factors (endoscopic response at Week 0 [yes or no], clinical remission status at Week 0 [yes or no], and last IV dose during risankizumab induction periods [1200 mg or 600 mg]); 95% CI and *p*-values for comparison of continuous endpoints between risankizumab and withdrawal (placebo SC) were calculated using ANCOVA with measurements at both induction Baseline and Week 0, treatment, and stratification factors in the model.

d. The data represent the incidence rate of CD-related hospitalization (n/time at risk) as assessed by number of subjects with CD-related hospitalization events per patient-year.

e. The 95% CI for incidence rate difference and *p*-value are based on the normal approximation to the Poisson distribution.

Note: NS The endpoint did not achieve (NS) statistical significance based on the pre-specified graphical testing procedure for the global protocol outside US.

Cross Reference：M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.2 1.2, Table 14.2 2.1.1, Table 14.2 3.2.1, Table 14.2 3.3.1, Table 14.2 3.4.1, Table 14.2 3.5.1, Table 14.2 3.6.1, Table 14.2 3.8.1, Table 14.2 3.9.1, Table 14.2 3.13.1, Table 14.2 3.14.1, Table 14.2 3.16.1, Table 14.2 3.17, Table 14.2 3.18.1

表 2.7.3.6-20.　投与 4，8 及び 12 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合（NRI-C，ITT1A）：M16-006 試験

Time Point / Treatment	N	Responder (NRI-C) n (%)	Responder (NRI-C) [95% CI][A]	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)[B]	Response Rate Diff Compared to Placebo Adjusted Diff(%)[B]	Response Rate Diff Compared to Placebo Adjusted [95% CI][C]	Response Rate Diff Compared to Placebo Adjusted P-value[C]
Week 4								
Placebo IV	175	16 (9.1)	[4.9, 13.4]	1				
Risankizumab 600 mg IV	336	71 (21.0)	[16.6, 25.3]	1	11.8	11.5	[5.4, 17.5]	<0.001***
Risankizumab 1200 mg IV	339	72 (21.2)	[16.9, 25.6]	1	12.1	11.7	[5.7, 17.8]	<0.001***
Week 8								
Placebo IV	175	27 (15.4)	[10.1, 20.8]	2				
Risankizumab 600 mg IV	336	116 (34.5)	[29.4, 39.6]	0	19.1	18.6	[11.3, 26.0]	<0.001***
Risankizumab 1200 mg IV	339	128 (37.8)	[32.6, 42.9]	2	22.3	21.8	[14.4, 29.1]	<0.001***
Week 12								
Placebo IV	175	38 (21.7)	[15.6, 27.8]	2				
Risankizumab 600 mg IV	336	146 (43.5)	[38.2, 48.8]	1	21.7	21.9	[13.8, 29.9]	<0.001***
Risankizumab 1200 mg IV	339	139 (41.0)	[35.8, 46.2]	1	19.3	18.8	[10.8, 26.8]	<0.001***

Note: ITT1A Population includes randomized subjects who received at least one dose of study drug during the 12-Week Induction Period, and had baseline eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease).
Clinical remission is defined as average daily SF <= 2.8 and not worse than baseline AND average daily AP score <= 1 and not worse than baseline.
[A]: 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
[B]: Risk difference = (risankizumab - placebo). Adjusted risk difference is calculated based on the Cochran-Mantel-Haenszel test.
[C]: 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for strata (Number of prior biologics failed (0, 1, >1) and baseline steroid use (Yes, No)) for the comparison of two treatment groups. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross Reference：M16-006 試験 CSR Table 14.2　1.4.12

表 2.7.3.6-21.　投与 4，8 及び 12 週時の臨床的改善を達成した被験者の割合（NRI-C，ITT1A）：M16-006 試験

Time Point Treatment	N	---- Responder (NRI-C) ---- n (%)	[95% CI][A]	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff ---------- Compared to Placebo ---------- Diff(%)[B]	Adjusted Diff(%)[B]	[95% CI][C]	P-value[C]
Week 4								
Placebo IV	175	73 (41.9)	[34.6, 49.3]	1				
Risankizumab 600 mg IV	336	204 (60.6)	[55.4, 65.8]	1	18.7	17.8	[8.9, 26.6]	<0.001***
Risankizumab 1200 mg IV	339	198 (58.4)	[53.2, 63.7]	1	16.5	16.0	[7.1, 24.8]	<0.001***
Week 8								
Placebo IV	175	80 (45.5)	[38.1, 52.9]	2				
Risankizumab 600 mg IV	336	235 (69.9)	[65.0, 74.8]	0	24.5	24.2	[15.5, 32.9]	<0.001***
Risankizumab 1200 mg IV	339	240 (70.9)	[66.0, 75.7]	2	25.4	25.2	[16.6, 33.9]	<0.001***
Week 12								
Placebo IV	175	83 (47.2)	[39.8, 54.7]	2				
Risankizumab 600 mg IV	336	235 (70.0)	[65.1, 74.9]	1	22.7	22.8	[14.1, 31.6]	<0.001***
Risankizumab 1200 mg IV	339	244 (72.0)	[67.2, 76.8]	1	24.7	24.2	[15.5, 32.9]	<0.001***

Note: ITT1A Population includes randomized subjects who received at least one dose of study drug during the 12-Week Induction Period, and had baseline eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease).
Clinical response is defined as >= 30% decreasing in average daily SF and/or >= 30% decreasing in average daily AP score and both not worse than baseline.
[A]: 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
[B]: Risk difference = (risankizumab - placebo). Adjusted risk difference is calculated based on the Cochran-Mantel-Haenszel test.
[C]: 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for strata (Number of prior biologics failed (0, 1, >1) and baseline steroid use (Yes, No)) for the comparison of two treatment groups. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross Reference：M16-006 試験 CSR Table 14.2　1.4.14

表 2.7.3.6-22.　投与 12 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合（AO，ITT1B）：M16-006 試験

Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI] [A]	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%) [B]	Response Rate Diff Compared to Placebo [95% CI] [C]
Placebo IV	9	4 (44.4)	[12.0, 76.9]		
Risankizumab 600 mg IV	33	10 (30.3)	[14.6, 46.0]	-14.1	[-50.2, 21.9]
Risankizumab 1200 mg IV	31	18 (58.1)	[40.7, 75.4]	13.6	[-23.2, 50.4]

Note: ITT1B Population includes randomized subjects who received at least one dose of study drug during the 12-Week Induction Period, and didn't have baseline eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease).
Clinical remission is defined as average daily SF <= 2.8 and not worse than baseline and average daily AP score <= 1 and not worse than baseline.
AO is as observed, all available measurements will be used for analysis regardless of on/after steroid censoring date, and AO analysis will not impute values for missing evaluations.
[A]: 95% CI for response rate is based on the normal approximation to the binomial distribution.
[B]: Risk difference = (risankizumab - placebo).
[C]: 95% CI for difference is based on the normal approximation to the binomial distribution.

Cross Reference：M16-006 試験 CSR Table 14.2　1.5.2

表 2.7.3.6-23.　投与 12 週時の内視鏡的改善を達成した被験者の割合（AO，ITT1B）：M16-006 試験

Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI] [A]	Response Rate Diff Compared to Placebo - Diff(%) [B]	Response Rate Diff Compared to Placebo - [95% CI] [C]
Placebo IV	9	2 (22.2)	[0.0, 49.4]		
Risankizumab 600 mg IV	31	17 (54.8)	[37.3, 72.4]	32.6	[0.3, 64.9]
Risankizumab 1200 mg IV	31	12 (38.7)	[21.6, 55.9]	16.5	[-15.6, 48.6]

Note: ITT1B Population includes randomized subjects who received at least one dose of study drug during the 12-Week Induction Period, and didn't have baseline eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease).
Endoscopic response is defined as 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.
AO is as observed, all available measurements will be used for analysis regardless of on/after steroid censoring date, and AO analysis will not impute values for missing evaluations.
[A]: 95% CI for response rate is based on the normal approximation to the binomial distribution.
[B]: Risk difference = (risankizumab - placebo).
[C]: 95% CI for difference is based on the normal approximation to the binomial distribution.

Cross Reference：M16-006 試験 CSR Table 14.2　1.5.3

表 2.7.3.6-24.　投与 12 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合（NRI-C，12 週導入療法［Low SES-CD］有効性併合解析集団）

Strata / Treatment	N	Responder (NRI-C) n (%)	Responder (NRI-C) [95% CI][A]	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)[B]	Response Rate Diff Compared to Placebo Adjusted Diff(%)[B]	Response Rate Diff Compared to Placebo Adjusted [95% CI][C]	Response Rate Diff Compared to Placebo Adjusted P-value[C]
All								
Placebo IV	25	5 (20.0)	[4.3, 35.7]	0				
Risankizumab 600 mg IV	46	14 (30.4)	[17.1, 43.7]	0	10.4	8.0	[-12.9, 28.9]	0.452
Risankizumab 1200 mg IV	41	21 (51.2)	[35.9, 66.5]	0	31.2	20.2	[-0.8, 41.2]	0.059

Note: ISE1B population includes randomized subjects who did not have baseline eligibility SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease) and have received at least one dose of study drug in 12-Week Induction Period from two global Phase 3 induction studies: Studies M15-991 and M16-006.
Clinical remission is defined as average daily SF <= 2.8 and not worse than baseline AND average daily AP score <= 1 and not worse than baseline.
[A]: 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
[B]: Risk difference = (risankizumab - placebo). Adjusted risk difference is calculated based on the Cochran-Mantel-Haenszel test.
[C]: Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for study (M15-991, M16-006), strata (Number of prior biologics failed (0, 1, >1) and baseline steroid use (Yes, No)) for the comparison of two treatment groups. Within each stratum, 95% CI for difference are calculated using normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross Reference：ISE Table 1.2　3.2

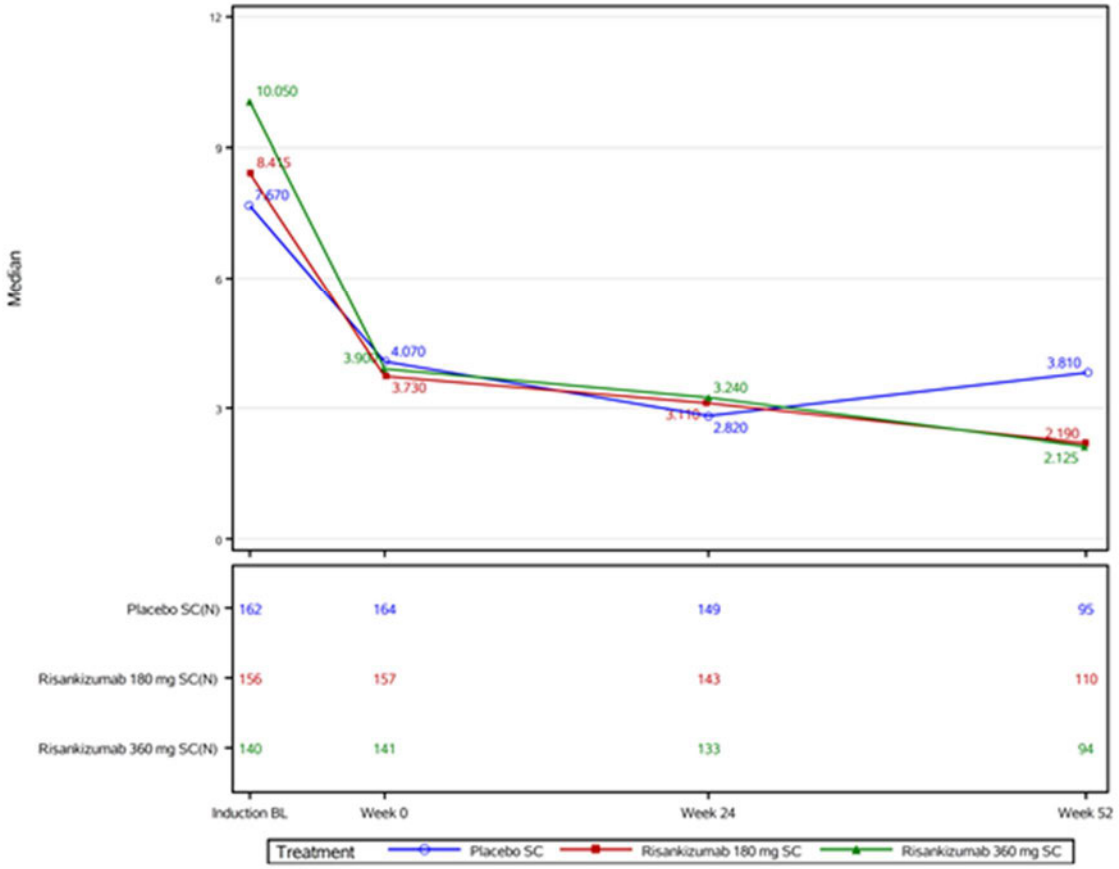
表 2.7.3.6-25.　投与 12 週時の内視鏡的改善を達成した被験者の割合（NRI-C，12 週導入療法［Low SES-CD］有効性併合解析集団）

Strata Treatment	N	Responder (NRI-C) n (%)	 [95% CI][A]	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)[B]	 Adjusted Diff(%)[B]	 [95% CI][C]	 P-value[C]
All								
Placebo IV	25	4 (16.0)	[1.6, 30.4]	0				
Risankizumab 600 mg IV	46	22 (47.8)	[33.4, 62.3]	1	31.8	33.3	[13.9, 52.7]	0.001**
Risankizumab 1200 mg IV	41	14 (34.1)	[19.6, 48.7]	0	18.1	16.0	[-3.4, 35.4]	0.106

Note: ISE1B population includes randomized subjects who did not have baseline eligibility SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease) and have received at least one dose of study drug in 12-Week Induction Period from two global Phase 3 induction studies: Studies M15-991 and M16-006.
Endoscopic response is defined as decreasing 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.
[A]: 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
[B]: Risk difference = (risankizumab - placebo). Adjusted risk difference is calculated based on the Cochran-Mantel-Haenszel test.
[C]: Across the strata, 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for study (M15-991, M16-006), strata (Number of prior biologics failed (0, 1, >1) and baseline steroid use (Yes, No)) for the comparison of two treatment groups. Within each stratum, 95% CI for difference are calculated using normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross Reference：ISE Table 1.2　3.3

図 2.7.3.6-2. ベースライン，投与 0，24 及び 52 週時の hs-CRP の中央値（ITT1A）：M16-000 試験 SS1



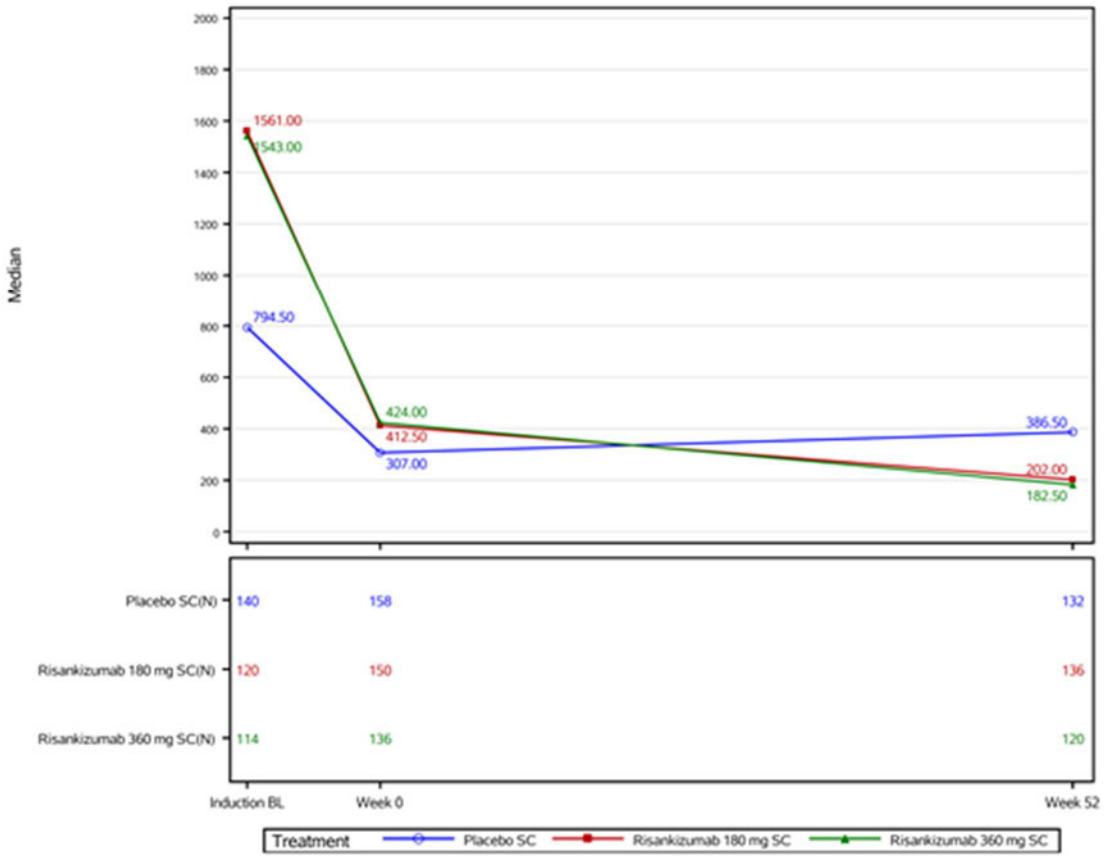
hs-CRP = high-sensitivity C-reactive protein, ITT = intent-to-treat, IV = intravenous, SC = subcutaneous, SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, SS1 = Sub-study 1

Note: ITT1A Population includes the randomized subjects in the intent-to-treat population who received IV risankizumab for only one period of 12 weeks in the induction study M16-006 or M15-991 and at least one dose of study drug in the sub-study 1, and had eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease) at baseline of induction study.

Only present the data before receiving risankizumab rescue therapy/censoring.

Cross Reference：M16-000 試験 SS1 CSR Figure 14.2　6.11

図 2.7.3.6-3. ベースライン，投与 0 及び 52 週時の FCP の中央値（ITT1A）：M16-000 試験 SS1



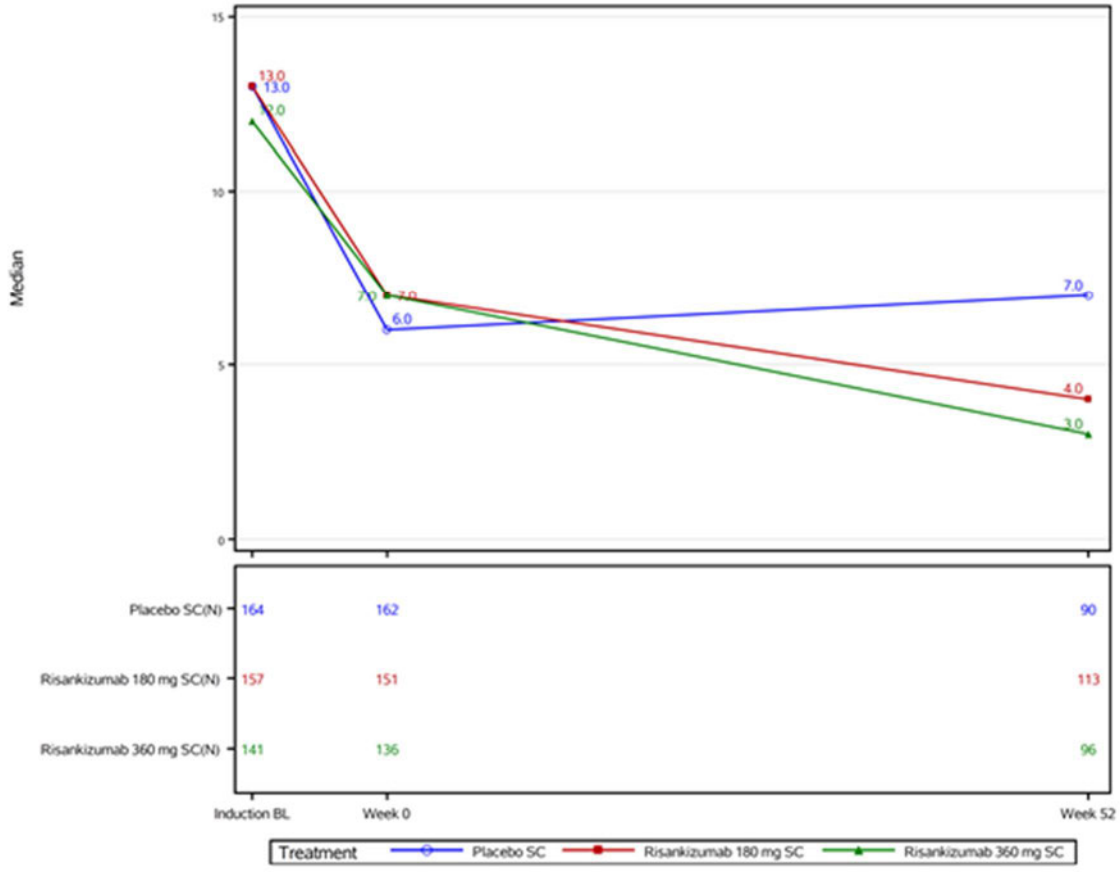
FCP = fecal calprotectin, ITT = intent-to-treat, IV = intravenous, SC = subcutaneous, SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, SS1 = Sub-study 1

Note: ITT1A Population includes the randomized subjects in the intent-to-treat population who received IV risankizumab for only one period of 12 weeks in the induction study M16-006 or M15-991 and at least one dose of study drug in the sub-study 1, and had eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease) at baseline of induction study.

Only present the data before receiving risankizumab rescue therapy/censoring.

Cross Reference：M16-000 試験 SS1 CSR Figure 14.2　6.12

図 2.7.3.6-4. ベースライン，投与 0 及び 52 週時の SES-CD の中央値（ITT1A）：M16-000 試験 SS1



ITT = intent-to-treat, IV = intravenous, SC = subcutaneous, SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, SS1 = Sub-study 1

Note: ITT1A Population includes the randomized subjects in the intent-to-treat population who received IV risankizumab for only one period of 12 weeks in the induction study M16-006 or M15-991 and at least one dose of study drug in the sub-study 1, and had eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease) at baseline of induction study.

Only present the data before receiving risankizumab rescue therapy/censoring.

Cross Reference：M16-000 試験 SS1 CSR Figure 14.2　6.13

表 2.7.3.6-26. 投与 8，16，24，32，40，48 及び 52 週時の臨床的改善を達成した被験者の割合（NRI-C，ITT1A）：M16-000 試験 SS1

Time Point / Treatment	N	--- Responder (NRI-C) --- n (%)	[95% CI][A]	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)[B]	Adjusted Diff(%)[B]	[95% CI][C]	P-value[C]
Week 8								
Placebo SC	164	140 (85.4)	[80.0, 90.8]	0				
Risankizumab 180 mg SC	157	137 (87.3)	[82.0, 92.5]	0	1.9	0.7	[-6.5, 7.9]	0.857
Risankizumab 360 mg SC	141	128 (90.8)	[86.0, 95.6]	0	5.4	5.5	[-1.3, 12.3]	0.115
Week 16								
Placebo SC	164	135 (82.3)	[76.5, 88.2]	0				
Risankizumab 180 mg SC	157	132 (84.1)	[78.4, 89.8]	0	1.8	2.1	[-6.1, 10.3]	0.622
Risankizumab 360 mg SC	141	116 (82.3)	[76.0, 88.6]	0	-0.0	1.0	[-7.3, 9.3]	0.818
Week 24								
Placebo SC	164	113 (68.9)	[61.8, 76.0]	0				
Risankizumab 180 mg SC	157	125 (79.5)	[73.2, 85.9]	1	10.6	10.2	[1.1, 19.2]	0.028*
Risankizumab 360 mg SC	141	108 (76.6)	[69.6, 83.6]	1	7.7	9.5	[0.1, 18.9]	0.047*

Time Point Treatment	N	--- Responder (NRI-C) --- n (%)	[95% CI][A]	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)[B]	Adjusted Diff(%)[B]	[95% CI][C]	P-value[C]
Week 32								
Placebo SC	164	108 (65.9)	[58.6, 73.1]	0				
Risankizumab 180 mg SC	157	116 (73.9)	[67.0, 80.8]	1	8.0	7.0	[-2.4, 16.5]	0.144
Risankizumab 360 mg SC	141	102 (72.2)	[64.8, 79.6]	1	6.4	7.6	[-2.5, 17.7]	0.138
Week 40								
Placebo SC	164	95 (57.9)	[50.4, 65.5]	0				
Risankizumab 180 mg SC	157	108 (68.8)	[61.5, 76.0]	0	10.9	10.4	[0.5, 20.4]	0.039*
Risankizumab 360 mg SC	141	96 (67.9)	[60.2, 75.6]	1	10.0	12.8	[2.4, 23.1]	0.015*
Week 48								
Placebo SC	164	90 (54.9)	[47.3, 62.5]	0				
Risankizumab 180 mg SC	157	104 (66.2)	[58.8, 73.6]	0	11.4	10.9	[1.0, 20.8]	0.030*
Risankizumab 360 mg SC	141	92 (65.1)	[57.2, 73.0]	1	10.2	12.6	[2.0, 23.1]	0.020*

Time Point Treatment	N	--- Responder (NRI-C) --- n (%)	[95% CI][A]	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)[B]	Adjusted Diff(%)[B]	[95% CI][C]	P-value[C]
Week 52								
Placebo SC	164	86 (52.4)	[44.8, 60.1]	0				
Risankizumab 180 mg SC	157	102 (65.0)	[57.5, 72.4]	0	12.5	12.9	[2.7, 23.0]	0.013*
Risankizumab 360 mg SC	141	91 (64.5)	[56.6, 72.4]	2	12.1	14.3	[3.8, 24.9]	0.008**

Note: ITT1A Population includes the randomized subjects in the intent-to-treat population who received IV risankizumab for only one period of 12 weeks in the induction study M16-006 or M15-991 and at least one dose of study drug in the sub-study 1, and had eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease) at baseline of induction study.
Clinical response is defined as >= 30% decreasing in average daily SF and/or >= 30% decreasing in average daily AP score and both not worse than baseline of the induction study.
[A]: 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
[B]: Risk difference = (risankizumab - placebo). Adjusted risk difference is calculated based on the Cochran-Mantel-Haenszel test.
[C]: 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for strata (endoscopic response at Week 0 (yes or no), clinical remission status at Week 0 (yes or no) and last IV dose during risankizumab induction periods (1200 mg or 600 mg)) for the comparison of two treatment groups.
The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross Reference：M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.2　4.19

表 2.7.3.6-27. 投与 8，16，24，32，40，48 及び 52 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合（NRI-C，ITT1A）：M16-000 試験 SS1

Time Point / Treatment	N	--- Responder (NRI-C) --- n (%)	[95% CI][A]	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)[B]	Adjusted Diff(%)[B]	[95% CI][C]	P-value[C]
Week 8								
Placebo SC	164	87 (53.0)	[45.4, 60.7]	0				
Risankizumab 180 mg SC	157	87 (55.4)	[47.6, 63.2]	0	2.4	1.7	[-7.2, 10.6]	0.705
Risankizumab 360 mg SC	141	78 (55.3)	[47.1, 63.5]	0	2.3	5.7	[-3.7, 15.1]	0.235
Week 16								
Placebo SC	164	87 (53.0)	[45.4, 60.7]	0				
Risankizumab 180 mg SC	157	83 (52.9)	[45.1, 60.7]	0	-0.2	-1.0	[-10.6, 8.7]	0.846
Risankizumab 360 mg SC	141	77 (54.6)	[46.4, 62.8]	0	1.6	4.3	[-5.5, 14.2]	0.389
Week 24								
Placebo SC	164	85 (51.8)	[44.2, 59.5]	0				
Risankizumab 180 mg SC	157	80 (51.3)	[43.4, 59.1]	1	-0.6	-0.7	[-10.1, 8.7]	0.882
Risankizumab 360 mg SC	141	80 (56.7)	[48.6, 64.9]	1	4.9	8.7	[-1.1, 18.5]	0.081

Time Point Treatment	N	--- Responder (NRI-C) --- n (%)	[95% CI][A]	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)[B]	Adjusted Diff(%)[B]	[95% CI][C]	P-value[C]
Week 32								
Placebo SC	164	78 (47.6)	[39.9, 55.2]	0				
Risankizumab 180 mg SC	157	86 (54.8)	[47.0, 62.6]	1	7.2	6.6	[-3.0, 16.1]	0.178
Risankizumab 360 mg SC	141	73 (51.8)	[43.5, 60.0]	1	4.2	7.3	[-2.9, 17.5]	0.161
Week 40								
Placebo SC	164	70 (42.7)	[35.1, 50.3]	0				
Risankizumab 180 mg SC	157	77 (49.0)	[41.2, 56.9]	0	6.4	6.4	[-3.2, 15.9]	0.191
Risankizumab 360 mg SC	141	76 (54.1)	[45.9, 62.4]	1	11.4	15.6	[5.7, 25.5]	0.002**
Week 48								
Placebo SC	164	69 (42.1)	[34.5, 49.6]	0				
Risankizumab 180 mg SC	157	75 (47.8)	[40.0, 55.6]	0	5.7	5.3	[-4.4, 15.1]	0.283
Risankizumab 360 mg SC	141	67 (47.7)	[39.4, 55.9]	1	5.6	8.5	[-1.8, 18.7]	0.106

Time Point Treatment	N	--- Responder (NRI-C) --- n (%)	[95% CI][A]	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)[B]	Adjusted Diff(%)[B]	[95% CI][C]	P-value[C]
Week 52								
Placebo SC	164	65 (39.6)	[32.1, 47.1]	0				
Risankizumab 180 mg SC	157	73 (46.5)	[38.7, 54.3]	0	6.9	7.7	[-2.1, 17.5]	0.124
Risankizumab 360 mg SC	141	73 (51.8)	[43.5, 60.1]	2	12.2	15.2	[4.9, 25.4]	0.004**

Note: ITT1A Population includes the randomized subjects in the intent-to-treat population who received IV risankizumab for only one period of 12 weeks in the induction study M16-006 or M15-991 and at least one dose of study drug in the sub-study 1, and had eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease) at baseline of induction study.
Clinical remission is defined as average daily SF <= 2.8 and not worse than baseline of the induction study AND average daily AP score <= 1 and not worse than baseline of the induction study.
[A]: 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
[B]: Risk difference = (risankizumab - placebo). Adjusted risk difference is calculated based on the Cochran-Mantel-Haenszel test.
[C]: 95% CI for adjusted difference and p-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for strata (endoscopic response at Week 0 (yes or no), clinical remission status at Week 0 (yes or no) and last IV dose during risankizumab induction periods (1200 mg or 600 mg)) for the comparison of two treatment groups.
The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.
* P-value <= 0.05; ** P-value <= 0.01; *** P-value < 0.001.

Cross Reference：M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.2　4.17

表 2.7.3.6-28. 投与 52 週時の SF 及び AP 評価前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（NRI-NC，ITT1A）：M16-000 試験 SS1

Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI] [A]
Placebo SC	59	31 (52.5)	[39.8, 65.3]
Risankizumab 180 mg SC	32	24 (75.0)	[60.0, 90.0]
Risankizumab 360 mg SC	30	17 (56.7)	[38.9, 74.4]

Note: ITT1A Population includes the randomized subjects in the intent-to-treat population who received IV risankizumab for only one period of 12 weeks in the induction study M16-006 or M15-991 and at least one dose of study drug in the sub-study 1, and had eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease) at baseline of induction study.
Clinical response is defined as >= 30% decreasing in average daily SF and/or >= 30% decreasing in average daily AP score and both not worse than baseline of the induction study.
NRI-NC is non-responder imputation with no special data handling for missing due to COVID-19.
[A]: 95% CI for response rate is based on the normal approximation to the binomial distribution.

Cross Reference：M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.2 4.74

表 2.7.3.6-29. 投与 52 週時の SF 及び AP 評価前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 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合（NRI-NC，ITT1A）：M16-000 試験 SS1

Treatment	N	Responder n (%)	Responder [95% CI] [A]
Placebo SC	59	19 (32.2)	[20.3, 44.1]
Risankizumab 180 mg SC	32	9 (28.1)	[12.5, 43.7]
Risankizumab 360 mg SC	30	6 (20.0)	[5.7, 34.3]

Note: ITT1A Population includes the randomized subjects in the intent-to-treat population who received IV risankizumab for only one period of 12 weeks in the induction study M16-006 or M15-991 and at least one dose of study drug in the sub-study 1, and had eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease) at baseline of induction study.
Clinical remission is defined as average daily SF <= 2.8 and not worse than baseline of the induction study and average daily AP score <= 1 and not worse than baseline of the induction study.
NRI-NC is non-responder imputation with no special data handling for missing due to COVID-19.
[A]: 95% CI for response rate is based on the normal approximation to the binomial distribution.

Cross Reference：M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.2 4.75

表 2.7.3.6-30. 投与 52 週時の SES-CD 評価前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 週時の内視鏡的改善を達成した被験者の割合（NRI-NC，ITT1A）：M16-000 試験 SS1

Treatment	N	Responder	
		n (%)	[95% CI] [A]
Placebo SC	60	16 (26.7)	[15.5, 37.9]
Risankizumab 180 mg SC	33	12 (36.4)	[20.0, 52.8]
Risankizumab 360 mg SC	29	10 (34.5)	[17.2, 51.8]

Note: ITT1A Population includes the randomized subjects in the intent-to-treat population who received IV risankizumab for only one period of 12 weeks in the induction study M16-006 or M15-991 and at least one dose of study drug in the sub-study 1, and had eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease) at baseline of induction study.
Endoscopic response is defined as SES-CD <= 4 and at least a 2 point reduction versus baseline of the induction study and no subscore greater than 1 in any individual variable, as scored by a central reviewer.
NRI-NC is non-responder imputation with no special data handling for missing due to COVID-19.
[A]: 95% CI for response rate is based on the normal approximation to the binomial distribution.

Cross Reference：M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.2 4.77

表 2.7.3.6-31.　投与 52 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合（NRI-NC，ITT1C）：M16-000 試験 SS1

Treatment	N	Responder n (%)	[95% CI] [A]
Placebo SC	104	17 (16.3)	[9.2, 23.5]
Risankizumab 180 mg SC	30	13 (43.3)	[25.6, 61.1]
Risankizumab 360 mg SC	33	18 (54.5)	[37.6, 71.5]

Note: ITT1C Population includes the non-randomized subjects in the intent-to-treat population who received at least one dose of study drug in the sub-study 1.
Clinical remission is defined as average daily SF <= 2.8 and not worse than baseline of the induction study and average daily AP score <= 1 and not worse than baseline of the induction study.
NRI-NC is non-responder imputation with no special data handling for missing due to COVID-19.
[A]: 95% CI for response rate is based on the normal approximation to the binomial distribution.

Cross Reference：M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.2　5.2.2

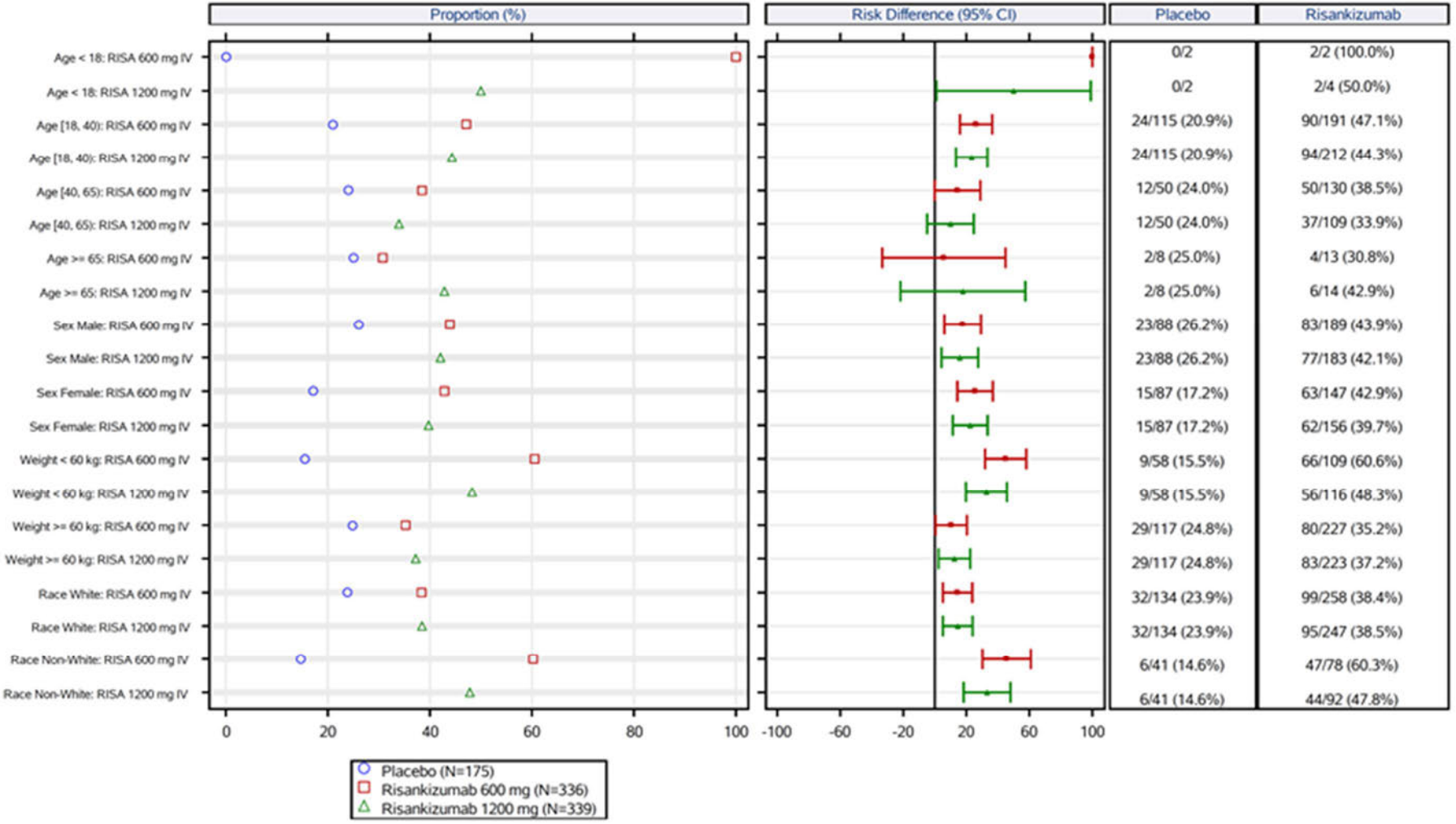
表 2.7.3.6-32.　投与 52 週時の内視鏡的改善を達成した被験者の割合（NRI-NC，ITT1C）：M16-000 試験 SS1

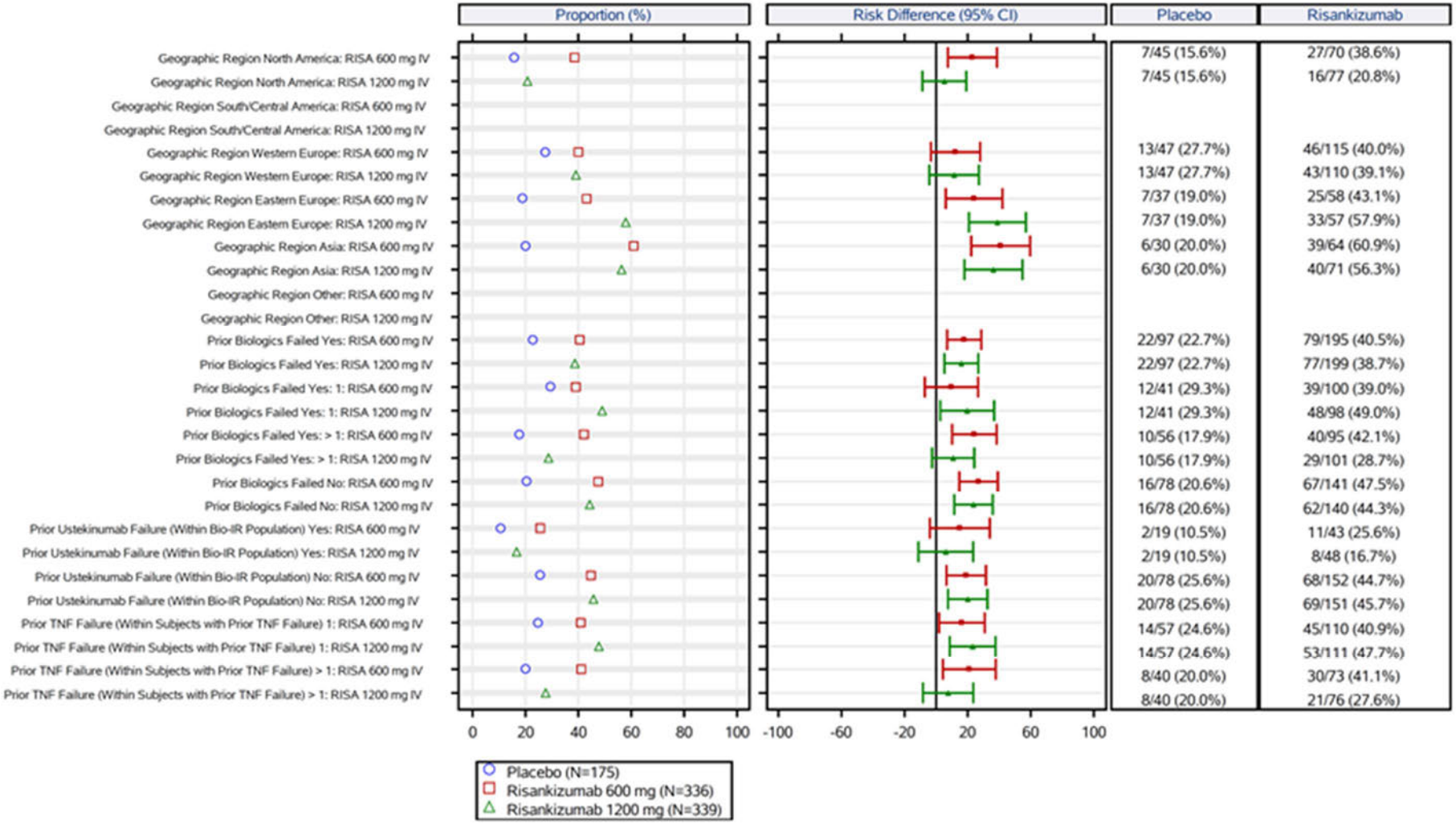
Treatment	N	Responder n (%)	[95% CI] [A]
Placebo SC	104	14 (13.5)	[6.9, 20.0]
Risankizumab 180 mg SC	30	11 (36.7)	[19.4, 53.9]
Risankizumab 360 mg SC	33	15 (45.5)	[28.5, 62.4]

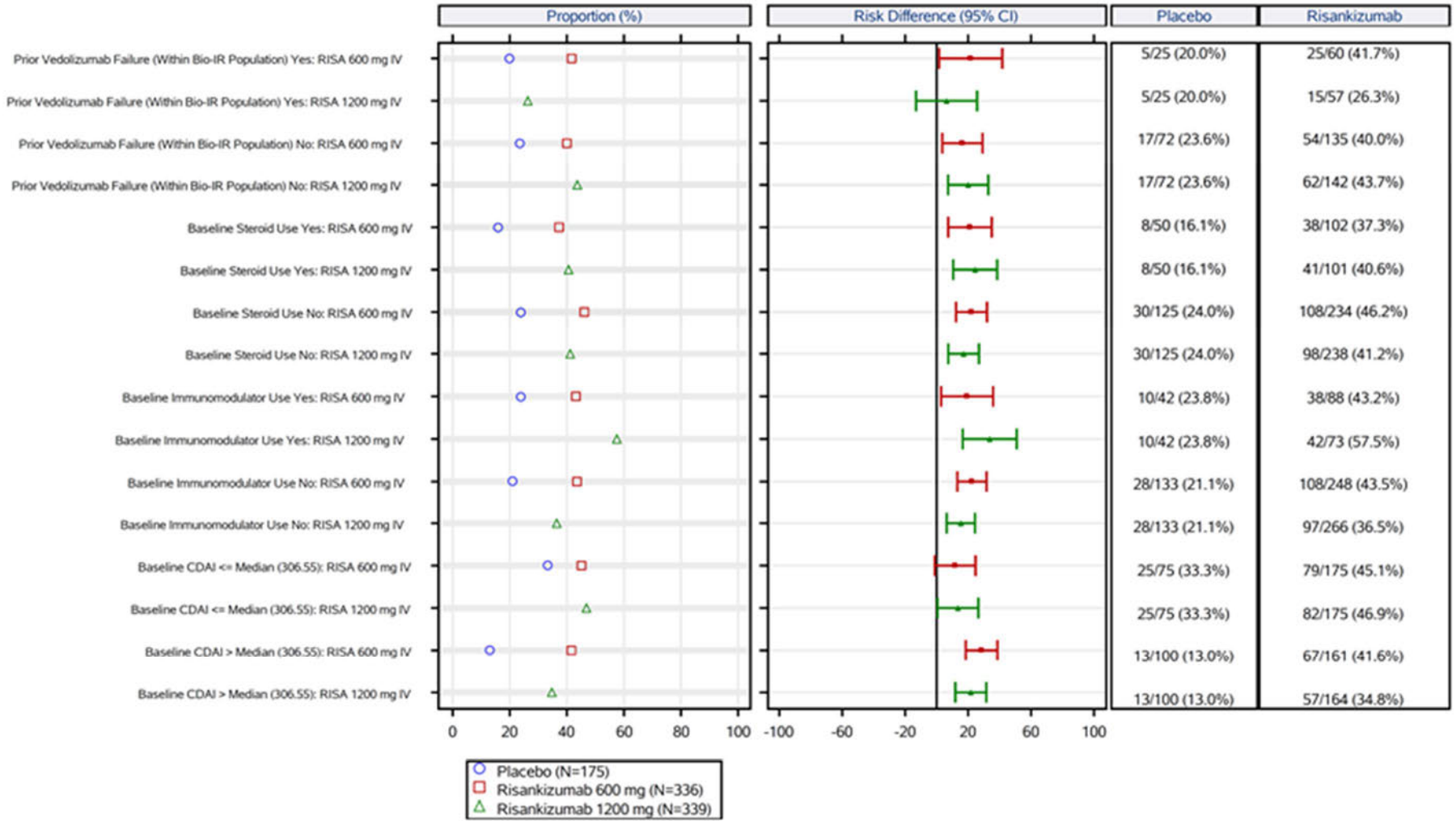
Note: ITT1C Population includes the non-randomized subjects in the intent-to-treat population who received at least one dose of study drug in the sub-study 1.
Endoscopic response is defined as SES-CD <= 4 and at least a 2 point reduction versus baseline of the induction study and no subscore greater than 1 in any individual variable, as scored by a central reviewer.
NRI-NC is non-responder imputation with no special data handling for missing due to COVID-19.
[A]: 95% CI for response rate is based on the normal approximation to the binomial distribution.

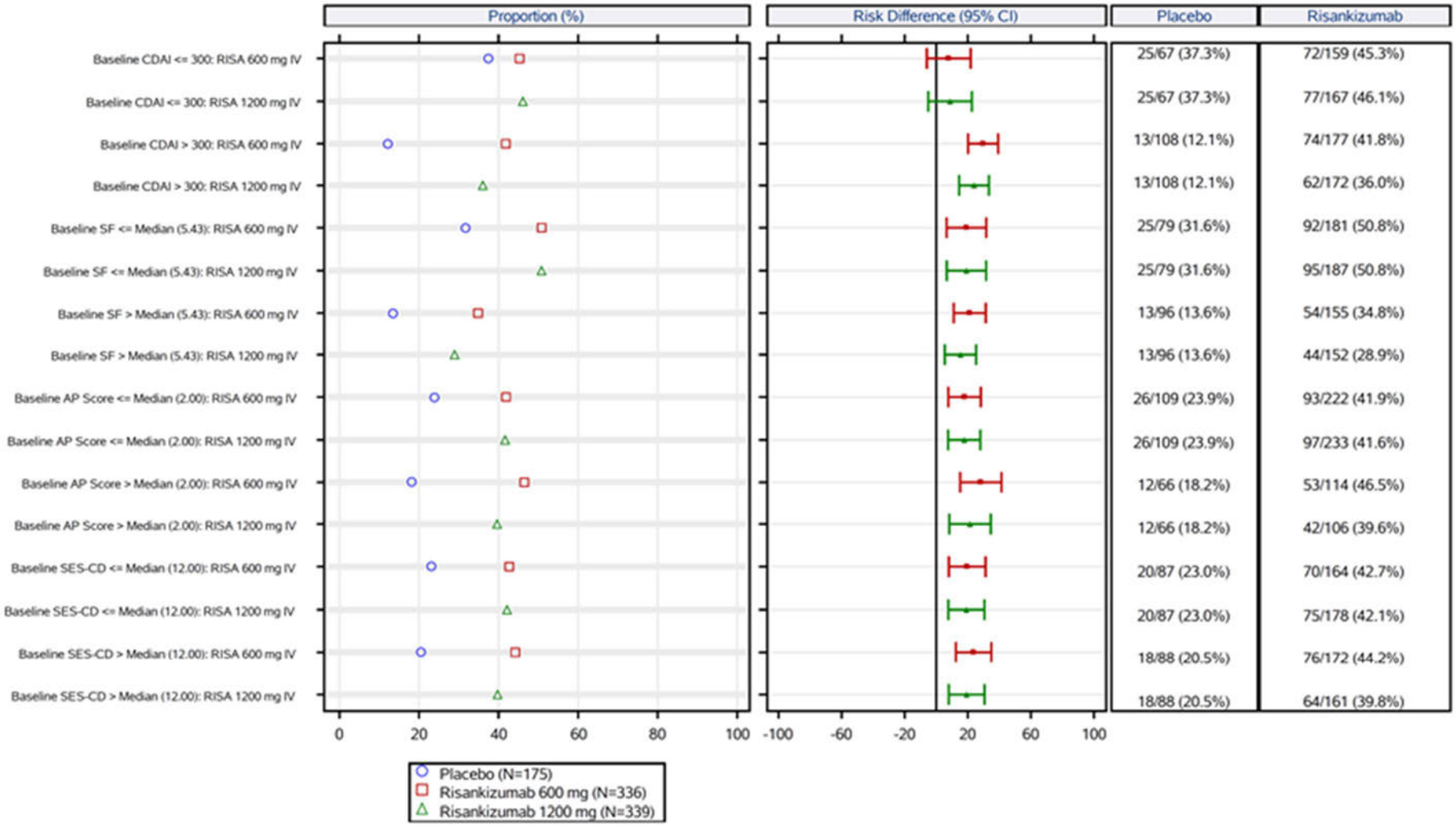
Cross Reference：M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.2　5.3.2

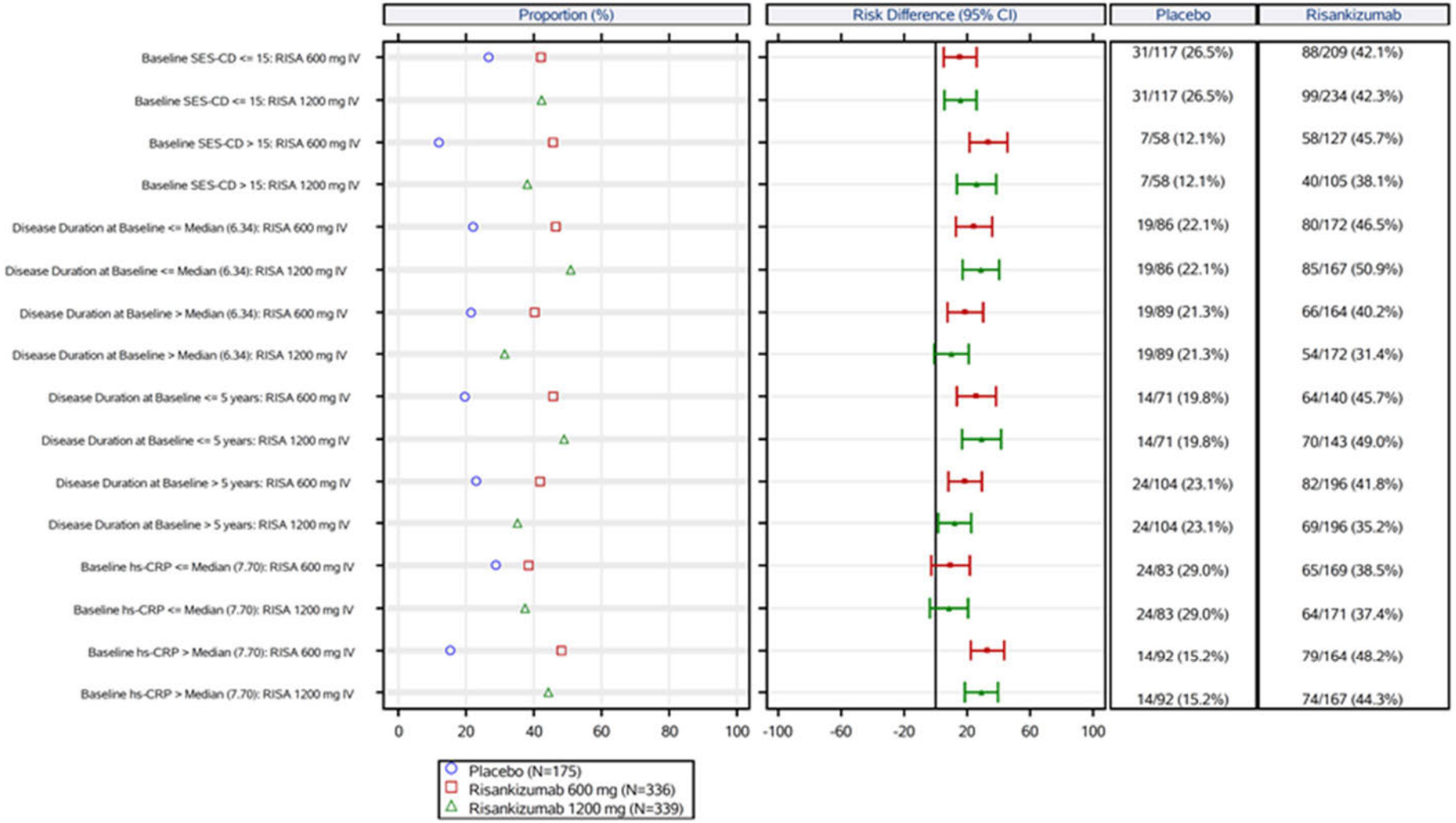
図 2.7.3.6-5.　　部分集団別の投与 12 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合（NRI-C，ITT1A）：M16-006 試験

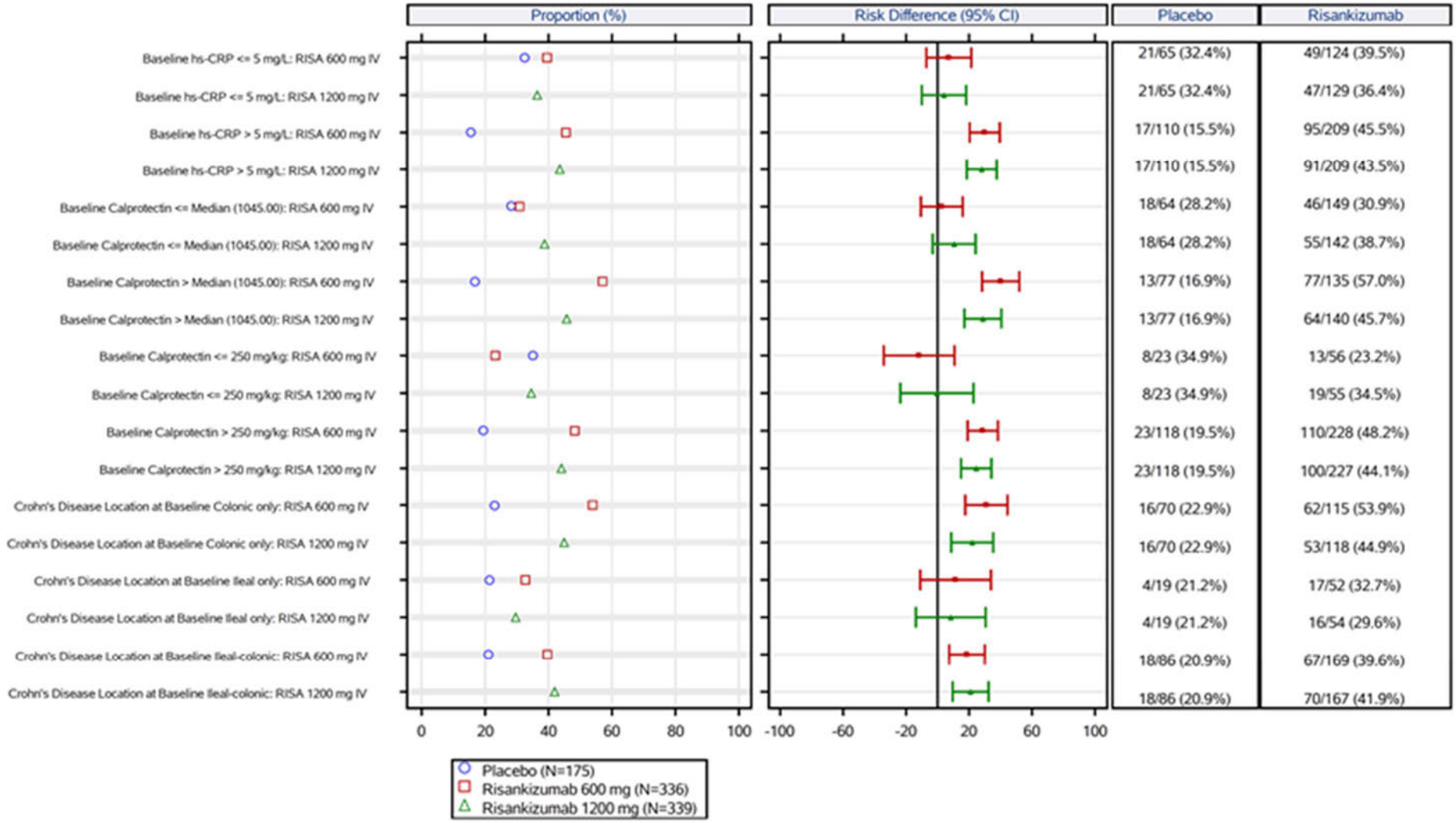



Proportion (%)
Risk Difference (95% CI)
Placebo
Risankizumab
Geographic Region North America: RISA 600 mg IV
Geographic Region North America: RISA 1200 mg IV
Geographic Region South/Central America: RISA 600 mg IV
Geographic Region South/Central America: RISA 1200 mg IV
Geographic Region Western Europe: RISA 600 mg IV
Geographic Region Western Europe: RISA 1200 mg IV
Geographic Region Eastern Europe: RISA 600 mg IV
Geographic Region Eastern Europe: RISA 1200 mg IV
Geographic Region Asia: RISA 600 mg IV
Geographic Region Asia: RISA 1200 mg IV
Geographic Region Other: RISA 600 mg IV
Geographic Region Other: RISA 1200 mg IV
Prior Biologics Failed Yes: RISA 600 mg IV
Prior Biologics Failed Yes: RISA 1200 mg IV
Prior Biologics Failed Yes: 1: RISA 600 mg IV
Prior Biologics Failed Yes: 1: RISA 1200 mg IV
Prior Biologics Failed Yes: > 1: RISA 600 mg IV
Prior Biologics Failed Yes: > 1: RISA 1200 mg IV
Prior Biologics Failed No: RISA 600 mg IV
Prior Biologics Failed No: RISA 1200 mg IV
Prior Ustekinumab Failure (Within Bio-IR Population) Yes: RISA 600 mg IV
Prior Ustekinumab Failure (Within Bio-IR Population) Yes: RISA 1200 mg IV
Prior Ustekinumab Failure (Within Bio-IR Population) No: RISA 600 mg IV
Prior Ustekinumab Failure (Within Bio-IR Population) No: RISA 1200 mg IV
Prior TNF Failure (Within Subjects with Prior TNF Failure) 1: RISA 600 mg IV
Prior TNF Failure (Within Subjects with Prior TNF Failure) 1: RISA 1200 mg IV
Prior TNF Failure (Within Subjects with Prior TNF Failure) > 1: RISA 600 mg IV
Prior TNF Failure (Within Subjects with Prior TNF Failure) > 1: RISA 1200 mg IV
7/45 (15.6%)
27/70 (38.6%)
7/45 (15.6%)
16/77 (20.8%)
13/47 (27.7%)
46/115 (40.0%)
13/47 (27.7%)
43/110 (39.1%)
7/37 (19.0%)
25/58 (43.1%)
7/37 (19.0%)
33/57 (57.9%)
6/30 (20.0%)
39/64 (60.9%)
6/30 (20.0%)
40/71 (56.3%)
22/97 (22.7%)
79/195 (40.5%)
22/97 (22.7%)
77/199 (38.7%)
12/41 (29.3%)
39/100 (39.0%)
12/41 (29.3%)
48/98 (49.0%)
10/56 (17.9%)
40/95 (42.1%)
10/56 (17.9%)
29/101 (28.7%)
16/78 (20.6%)
67/141 (47.5%)
16/78 (20.6%)
62/140 (44.3%)
2/19 (10.5%)
11/43 (25.6%)
2/19 (10.5%)
8/48 (16.7%)
20/78 (25.6%)
68/152 (44.7%)
20/78 (25.6%)
69/151 (45.7%)
14/57 (24.6%)
45/110 (40.9%)
14/57 (24.6%)
53/111 (47.7%)
8/40 (20.0%)
30/73 (41.1%)
8/40 (20.0%)
21/76 (27.6%)
0
20
40
60
80
100
-100
-60
-20
20
60
100
Placebo (N=175)
Risankizumab 600 mg (N=336)
Risankizumab 1200 mg (N=339)


Proportion (%)
Risk Difference (95% CI)
Placebo
Risankizumab
Prior Vedolizumab Failure (Within Bio-IR Population) Yes: RISA 600 mg IV
Prior Vedolizumab Failure (Within Bio-IR Population) Yes: RISA 1200 mg IV
Prior Vedolizumab Failure (Within Bio-IR Population) No: RISA 600 mg IV
Prior Vedolizumab Failure (Within Bio-IR Population) No: RISA 1200 mg IV
Baseline Steroid Use Yes: RISA 600 mg IV
Baseline Steroid Use Yes: RISA 1200 mg IV
Baseline Steroid Use No: RISA 600 mg IV
Baseline Steroid Use No: RISA 1200 mg IV
Baseline Immunomodulator Use Yes: RISA 600 mg IV
Baseline Immunomodulator Use Yes: RISA 1200 mg IV
Baseline Immunomodulator Use No: RISA 600 mg IV
Baseline Immunomodulator Use No: RISA 1200 mg IV
Baseline CDAI <= Median (306.55): RISA 600 mg IV
Baseline CDAI <= Median (306.55): RISA 1200 mg IV
Baseline CDAI > Median (306.55): RISA 600 mg IV
Baseline CDAI > Median (306.55): RISA 1200 mg IV
5/25 (20.0%)
25/60 (41.7%)
5/25 (20.0%)
15/57 (26.3%)
17/72 (23.6%)
54/135 (40.0%)
17/72 (23.6%)
62/142 (43.7%)
8/50 (16.1%)
38/102 (37.3%)
8/50 (16.1%)
41/101 (40.6%)
30/125 (24.0%)
108/234 (46.2%)
30/125 (24.0%)
98/238 (41.2%)
10/42 (23.8%)
38/88 (43.2%)
10/42 (23.8%)
42/73 (57.5%)
28/133 (21.1%)
108/248 (43.5%)
28/133 (21.1%)
97/266 (36.5%)
25/75 (33.3%)
79/175 (45.1%)
25/75 (33.3%)
82/175 (46.9%)
13/100 (13.0%)
67/161 (41.6%)
13/100 (13.0%)
57/164 (34.8%)
0
20
40
60
80
100
-100
-60
-20
20
60
100
Placebo (N=175)
Risankizumab 600 mg (N=336)
Risankizumab 1200 mg (N=339)


Proportion (%)
Risk Difference (95% CI)
Placebo
Risankizumab
Baseline CDAI <= 300: RISA 600 mg IV
Baseline CDAI <= 300: RISA 1200 mg IV
Baseline CDAI > 300: RISA 600 mg IV
Baseline CDAI > 300: RISA 1200 mg IV
Baseline SF <= Median (5.43): RISA 600 mg IV
Baseline SF <= Median (5.43): RISA 1200 mg IV
Baseline SF > Median (5.43): RISA 600 mg IV
Baseline SF > Median (5.43): RISA 1200 mg IV
Baseline AP Score <= Median (2.00): RISA 600 mg IV
Baseline AP Score <= Median (2.00): RISA 1200 mg IV
Baseline AP Score > Median (2.00): RISA 600 mg IV
Baseline AP Score > Median (2.00): RISA 1200 mg IV
Baseline SES-CD <= Median (12.00): RISA 600 mg IV
Baseline SES-CD <= Median (12.00): RISA 1200 mg IV
Baseline SES-CD > Median (12.00): RISA 600 mg IV
Baseline SES-CD > Median (12.00): RISA 1200 mg IV
25/67 (37.3%)
72/159 (45.3%)
25/67 (37.3%)
77/167 (46.1%)
13/108 (12.1%)
74/177 (41.8%)
13/108 (12.1%)
62/172 (36.0%)
25/79 (31.6%)
92/181 (50.8%)
25/79 (31.6%)
95/187 (50.8%)
13/96 (13.6%)
54/155 (34.8%)
13/96 (13.6%)
44/152 (28.9%)
26/109 (23.9%)
93/222 (41.9%)
26/109 (23.9%)
97/233 (41.6%)
12/66 (18.2%)
53/114 (46.5%)
12/66 (18.2%)
42/106 (39.6%)
20/87 (23.0%)
70/164 (42.7%)
20/87 (23.0%)
75/178 (42.1%)
18/88 (20.5%)
76/172 (44.2%)
18/88 (20.5%)
64/161 (39.8%)
0
20
40
60
80
100
-100
-60
-20
20
60
100
Placebo (N=175)
Risankizumab 600 mg (N=336)
Risankizumab 1200 mg (N=339)


Proportion (%)
Risk Difference (95% CI)
Placebo
Risankizumab
Baseline SES-CD <= 15: RISA 600 mg IV
Baseline SES-CD <= 15: RISA 1200 mg IV
Baseline SES-CD > 15: RISA 600 mg IV
Baseline SES-CD > 15: RISA 1200 mg IV
Disease Duration at Baseline <= Median (6.34): RISA 600 mg IV
Disease Duration at Baseline <= Median (6.34): RISA 1200 mg IV
Disease Duration at Baseline > Median (6.34): RISA 600 mg IV
Disease Duration at Baseline > Median (6.34): RISA 1200 mg IV
Disease Duration at Baseline <= 5 years: RISA 600 mg IV
Disease Duration at Baseline <= 5 years: RISA 1200 mg IV
Disease Duration at Baseline > 5 years: RISA 600 mg IV
Disease Duration at Baseline > 5 years: RISA 1200 mg IV
Baseline hs-CRP <= Median (7.70): RISA 600 mg IV
Baseline hs-CRP <= Median (7.70): RISA 1200 mg IV
Baseline hs-CRP > Median (7.70): RISA 600 mg IV
Baseline hs-CRP > Median (7.70): RISA 1200 mg IV
31/117 (26.5%)
88/209 (42.1%)
31/117 (26.5%)
99/234 (42.3%)
7/58 (12.1%)
58/127 (45.7%)
7/58 (12.1%)
40/105 (38.1%)
19/86 (22.1%)
80/172 (46.5%)
19/86 (22.1%)
85/167 (50.9%)
19/89 (21.3%)
66/164 (40.2%)
19/89 (21.3%)
54/172 (31.4%)
14/71 (19.8%)
64/140 (45.7%)
14/71 (19.8%)
70/143 (49.0%)
24/104 (23.1%)
82/196 (41.8%)
24/104 (23.1%)
69/196 (35.2%)
24/83 (29.0%)
65/169 (38.5%)
24/83 (29.0%)
64/171 (37.4%)
14/92 (15.2%)
79/164 (48.2%)
14/92 (15.2%)
74/167 (44.3%)
0
20
40
60
80
100
-100
-60
-20
20
60
100
Placebo (N=175)
Risankizumab 600 mg (N=336)
Risankizumab 1200 mg (N=339)


Proportion (%)
Risk Difference (95% CI)
Placebo
Risankizumab
Baseline hs-CRP <= 5 mg/L: RISA 600 mg IV
Baseline hs-CRP <= 5 mg/L: RISA 1200 mg IV
Baseline hs-CRP > 5 mg/L: RISA 600 mg IV
Baseline hs-CRP > 5 mg/L: RISA 1200 mg IV
Baseline Calprotectin <= Median (1045.00): RISA 600 mg IV
Baseline Calprotectin <= Median (1045.00): RISA 1200 mg IV
Baseline Calprotectin > Median (1045.00): RISA 600 mg IV
Baseline Calprotectin > Median (1045.00): RISA 1200 mg IV
Baseline Calprotectin <= 250 mg/kg: RISA 600 mg IV
Baseline Calprotectin <= 250 mg/kg: RISA 1200 mg IV
Baseline Calprotectin > 250 mg/kg: RISA 600 mg IV
Baseline Calprotectin > 250 mg/kg: RISA 1200 mg IV
Crohn's Disease Location at Baseline Colonic only: RISA 600 mg IV
Crohn's Disease Location at Baseline Colonic only: RISA 1200 mg IV
Crohn's Disease Location at Baseline Ileal only: RISA 600 mg IV
Crohn's Disease Location at Baseline Ileal only: RISA 1200 mg IV
Crohn's Disease Location at Baseline Ileal-colonic: RISA 600 mg IV
Crohn's Disease Location at Baseline Ileal-colonic: RISA 1200 mg IV
21/65 (32.4%)
49/124 (39.5%)
21/65 (32.4%)
47/129 (36.4%)
17/110 (15.5%)
95/209 (45.5%)
17/110 (15.5%)
91/209 (43.5%)
18/64 (28.2%)
46/149 (30.9%)
18/64 (28.2%)
55/142 (38.7%)
13/77 (16.9%)
77/135 (57.0%)
13/77 (16.9%)
64/140 (45.7%)
8/23 (34.9%)
13/56 (23.2%)
8/23 (34.9%)
19/55 (34.5%)
23/118 (19.5%)
110/228 (48.2%)
23/118 (19.5%)
100/227 (44.1%)
16/70 (22.9%)
62/115 (53.9%)
16/70 (22.9%)
53/118 (44.9%)
4/19 (21.2%)
17/52 (32.7%)
4/19 (21.2%)
16/54 (29.6%)
18/86 (20.9%)
67/169 (39.6%)
18/86 (20.9%)
70/167 (41.9%)
0
20
40
60
80
100
-100
-60
-20
20
60
100
Placebo (N=175)
Risankizumab 600 mg (N=336)
Risankizumab 1200 mg (N=339)

AP = abdominal pain, Bio-IR = biologic therapy-intolerant or inadequate responder, CDAI = Crohn's Disease Activity Index, CI = confidence interval, COVID-19 = Coronavirus Disease - 2019, hs-CRP = high-sensitivity C-reactive protein, ITT = intent-to-treat, IV = intravenous, SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, SF = stool frequency, TNF = tumor necrosis factor

Note: ITT1A Population includes randomized subjects who received at least one dose of study drug during the 12-Week Induction Period, and had baseline eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease).

If any of the resulting subgroups except for age, sex and race has fewer than 10% of the planned study size, the subgroup analyses for that category will not be presented.

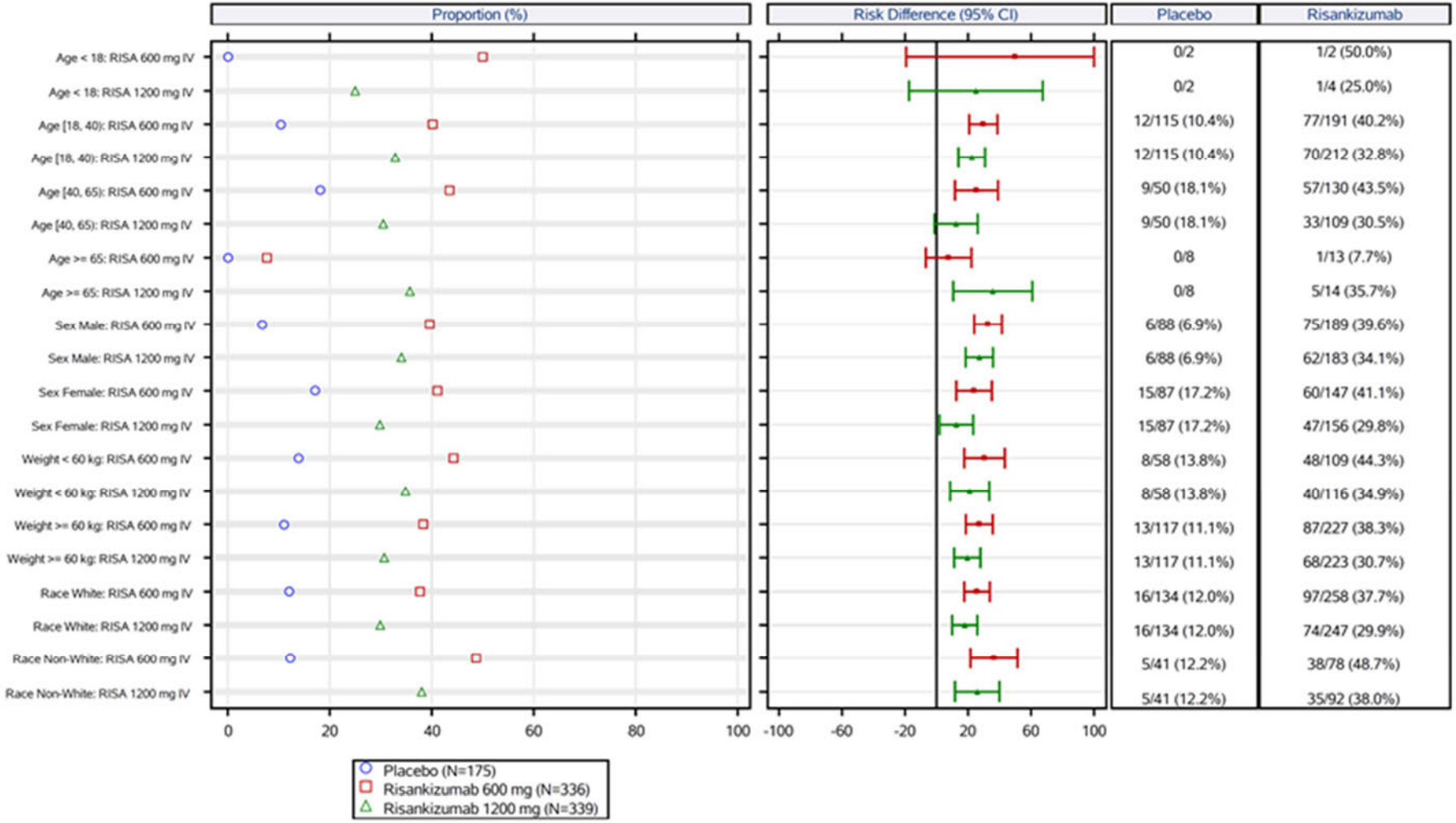
RISA = Risankizumab. Risk difference = (risankizumab - placebo).

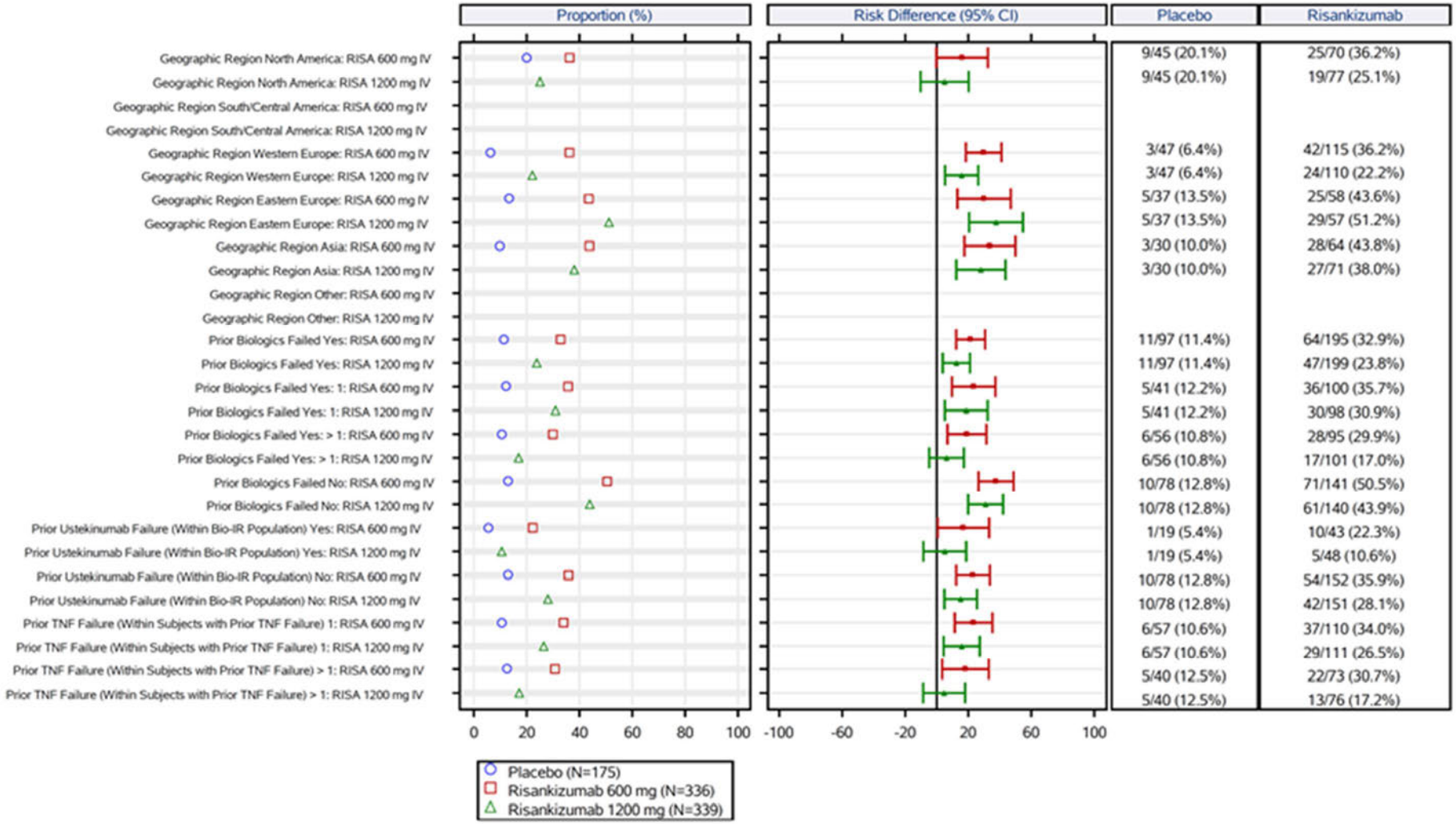
Clinical remission is defined as average daily SF <= 2.8 and not worse than baseline AND average daily AP score <= 1 and not worse than baseline.

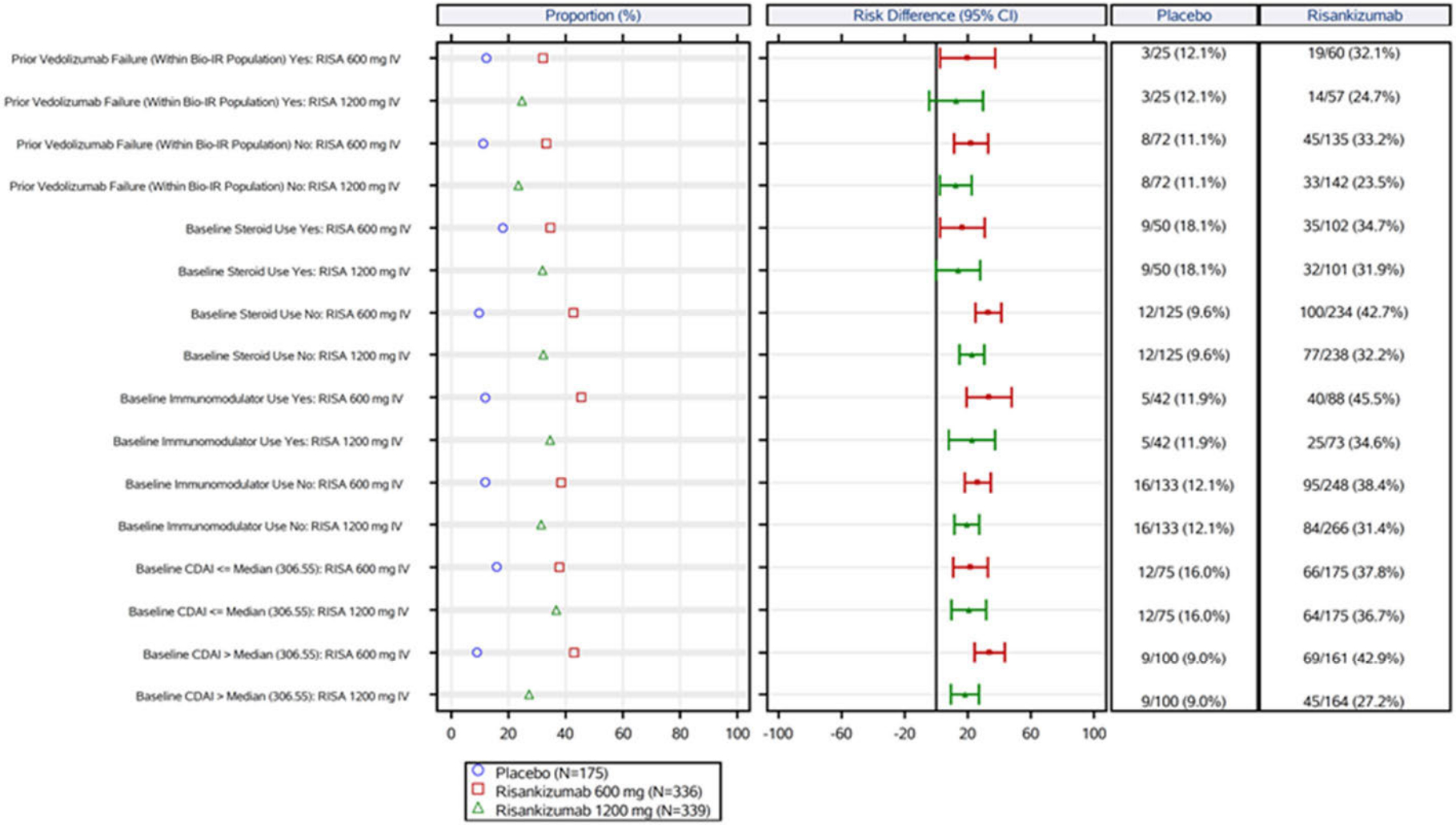
95% CI for difference calculated using normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.

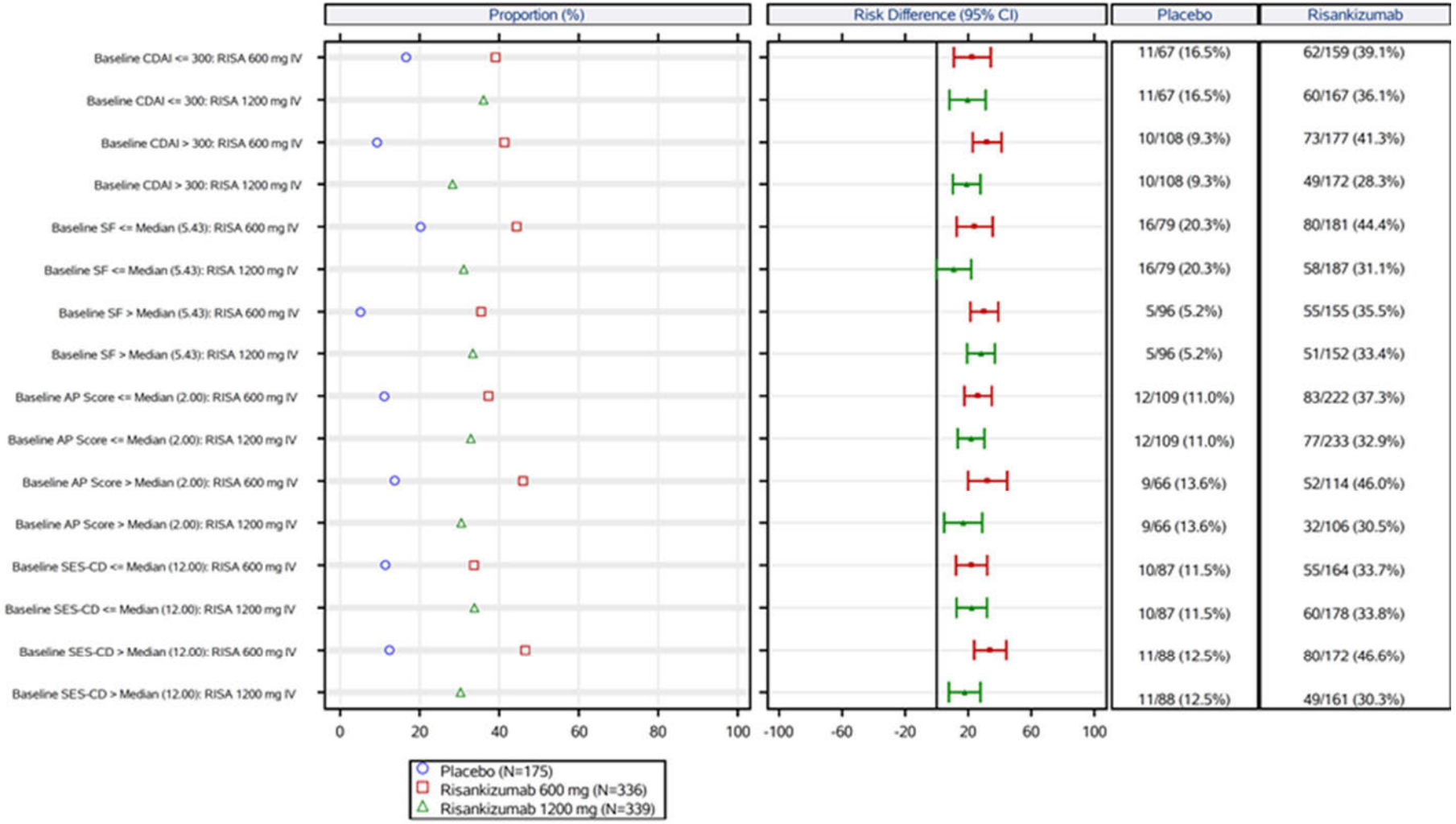
Cross Reference：M16-006 試験 CSR Figure 14.2　3.3.4

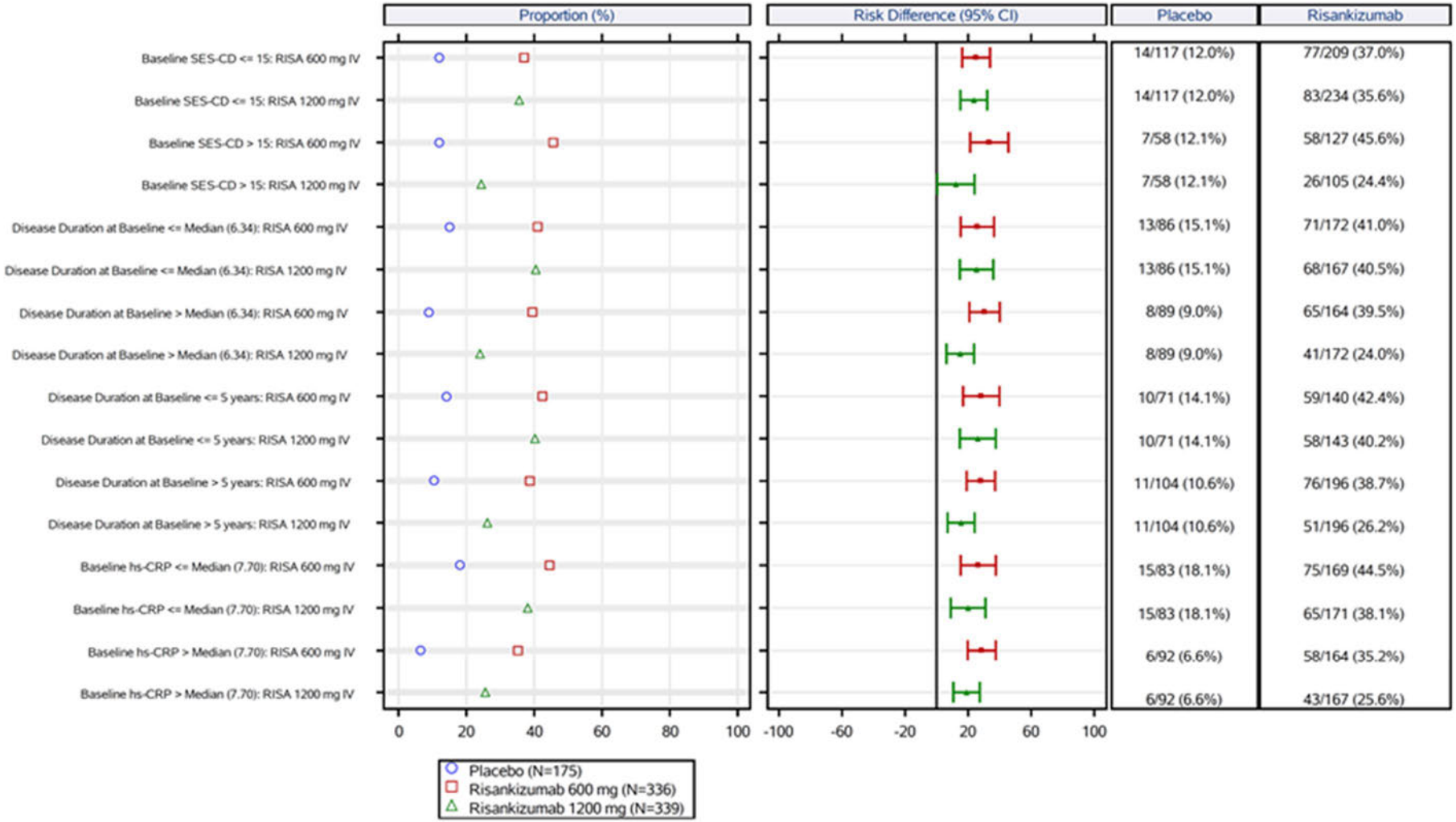
図 2.7.3.6-6.　　部分集団別の投与 12 週時の内視鏡的改善を達成した被験者の割合（NRI-C，ITT1A）：M16-006 試験

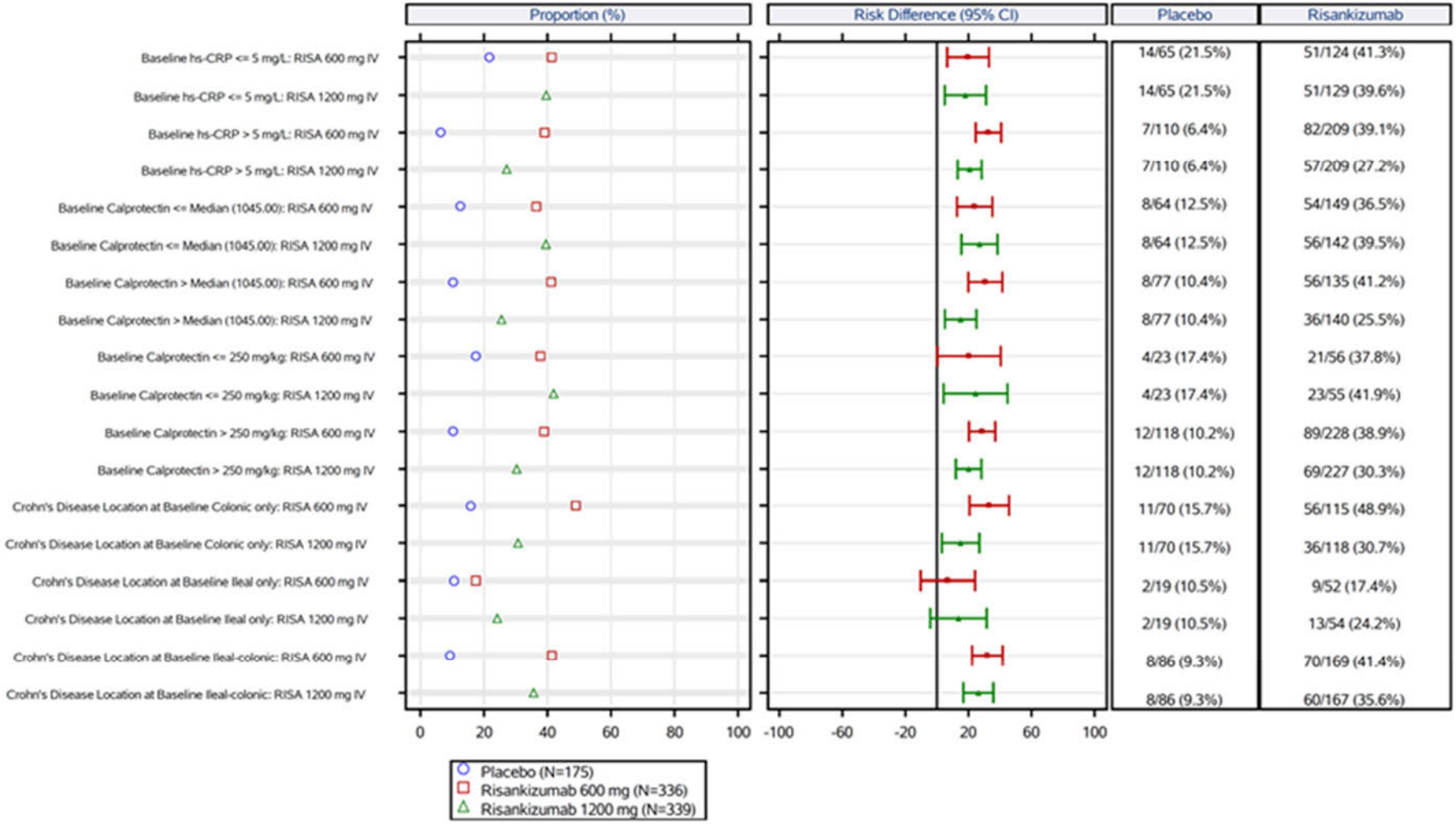



Proportion (%)
Risk Difference (95% CI)
Placebo
Risankizumab
Geographic Region North America: RISA 600 mg IV
Geographic Region North America: RISA 1200 mg IV
Geographic Region South/Central America: RISA 600 mg IV
Geographic Region South/Central America: RISA 1200 mg IV
Geographic Region Western Europe: RISA 600 mg IV
Geographic Region Western Europe: RISA 1200 mg IV
Geographic Region Eastern Europe: RISA 600 mg IV
Geographic Region Eastern Europe: RISA 1200 mg IV
Geographic Region Asia: RISA 600 mg IV
Geographic Region Asia: RISA 1200 mg IV
Geographic Region Other: RISA 600 mg IV
Geographic Region Other: RISA 1200 mg IV
Prior Biologics Failed Yes: RISA 600 mg IV
Prior Biologics Failed Yes: RISA 1200 mg IV
Prior Biologics Failed Yes: 1: RISA 600 mg IV
Prior Biologics Failed Yes: 1: RISA 1200 mg IV
Prior Biologics Failed Yes: > 1: RISA 600 mg IV
Prior Biologics Failed Yes: > 1: RISA 1200 mg IV
Prior Biologics Failed No: RISA 600 mg IV
Prior Biologics Failed No: RISA 1200 mg IV
Prior Ustekinumab Failure (Within Bio-IR Population) Yes: RISA 600 mg IV
Prior Ustekinumab Failure (Within Bio-IR Population) Yes: RISA 1200 mg IV
Prior Ustekinumab Failure (Within Bio-IR Population) No: RISA 600 mg IV
Prior Ustekinumab Failure (Within Bio-IR Population) No: RISA 1200 mg IV
Prior TNF Failure (Within Subjects with Prior TNF Failure) 1: RISA 600 mg IV
Prior TNF Failure (Within Subjects with Prior TNF Failure) 1: RISA 1200 mg IV
Prior TNF Failure (Within Subjects with Prior TNF Failure) > 1: RISA 600 mg IV
Prior TNF Failure (Within Subjects with Prior TNF Failure) > 1: RISA 1200 mg IV
9/45 (20.1%)
25/70 (36.2%)
9/45 (20.1%)
19/77 (25.1%)
3/47 (6.4%)
42/115 (36.2%)
3/47 (6.4%)
24/110 (22.2%)
5/37 (13.5%)
25/58 (43.6%)
5/37 (13.5%)
29/57 (51.2%)
3/30 (10.0%)
28/64 (43.8%)
3/30 (10.0%)
27/71 (38.0%)
11/97 (11.4%)
64/195 (32.9%)
11/97 (11.4%)
47/199 (23.8%)
5/41 (12.2%)
36/100 (35.7%)
5/41 (12.2%)
30/98 (30.9%)
6/56 (10.8%)
28/95 (29.9%)
6/56 (10.8%)
17/101 (17.0%)
10/78 (12.8%)
71/141 (50.5%)
10/78 (12.8%)
61/140 (43.9%)
1/19 (5.4%)
10/43 (22.3%)
1/19 (5.4%)
5/48 (10.6%)
10/78 (12.8%)
54/152 (35.9%)
10/78 (12.8%)
42/151 (28.1%)
6/57 (10.6%)
37/110 (34.0%)
6/57 (10.6%)
29/111 (26.5%)
5/40 (12.5%)
22/73 (30.7%)
5/40 (12.5%)
13/76 (17.2%)
0
20
40
60
80
100
-100
-60
-20
20
60
100
Placebo (N=175)
Risankizumab 600 mg (N=336)
Risankizumab 1200 mg (N=339)


Proportion (%)
Risk Difference (95% CI)
Placebo
Risankizumab
Prior Vedolizumab Failure (Within Bio-IR Population) Yes: RISA 600 mg IV
Prior Vedolizumab Failure (Within Bio-IR Population) Yes: RISA 1200 mg IV
Prior Vedolizumab Failure (Within Bio-IR Population) No: RISA 600 mg IV
Prior Vedolizumab Failure (Within Bio-IR Population) No: RISA 1200 mg IV
Baseline Steroid Use Yes: RISA 600 mg IV
Baseline Steroid Use Yes: RISA 1200 mg IV
Baseline Steroid Use No: RISA 600 mg IV
Baseline Steroid Use No: RISA 1200 mg IV
Baseline Immunomodulator Use Yes: RISA 600 mg IV
Baseline Immunomodulator Use Yes: RISA 1200 mg IV
Baseline Immunomodulator Use No: RISA 600 mg IV
Baseline Immunomodulator Use No: RISA 1200 mg IV
Baseline CDAI <= Median (306.55): RISA 600 mg IV
Baseline CDAI <= Median (306.55): RISA 1200 mg IV
Baseline CDAI > Median (306.55): RISA 600 mg IV
Baseline CDAI > Median (306.55): RISA 1200 mg IV
3/25 (12.1%)
19/60 (32.1%)
3/25 (12.1%)
14/57 (24.7%)
8/72 (11.1%)
45/135 (33.2%)
8/72 (11.1%)
33/142 (23.5%)
9/50 (18.1%)
35/102 (34.7%)
9/50 (18.1%)
32/101 (31.9%)
12/125 (9.6%)
100/234 (42.7%)
12/125 (9.6%)
77/238 (32.2%)
5/42 (11.9%)
40/88 (45.5%)
5/42 (11.9%)
25/73 (34.6%)
16/133 (12.1%)
95/248 (38.4%)
16/133 (12.1%)
84/266 (31.4%)
12/75 (16.0%)
66/175 (37.8%)
12/75 (16.0%)
64/175 (36.7%)
9/100 (9.0%)
69/161 (42.9%)
9/100 (9.0%)
45/164 (27.2%)
0
20
40
60
80
100
-100
-60
-20
20
60
100
Placebo (N=175)
Risankizumab 600 mg (N=336)
Risankizumab 1200 mg (N=339)


Proportion (%)
Risk Difference (95% CI)
Placebo
Risankizumab
Baseline CDAI <= 300: RISA 600 mg IV
Baseline CDAI <= 300: RISA 1200 mg IV
Baseline CDAI > 300: RISA 600 mg IV
Baseline CDAI > 300: RISA 1200 mg IV
Baseline SF <= Median (5.43): RISA 600 mg IV
Baseline SF <= Median (5.43): RISA 1200 mg IV
Baseline SF > Median (5.43): RISA 600 mg IV
Baseline SF > Median (5.43): RISA 1200 mg IV
Baseline AP Score <= Median (2.00): RISA 600 mg IV
Baseline AP Score <= Median (2.00): RISA 1200 mg IV
Baseline AP Score > Median (2.00): RISA 600 mg IV
Baseline AP Score > Median (2.00): RISA 1200 mg IV
Baseline SES-CD <= Median (12.00): RISA 600 mg IV
Baseline SES-CD <= Median (12.00): RISA 1200 mg IV
Baseline SES-CD > Median (12.00): RISA 600 mg IV
Baseline SES-CD > Median (12.00): RISA 1200 mg IV
11/67 (16.5%)
62/159 (39.1%)
11/67 (16.5%)
60/167 (36.1%)
10/108 (9.3%)
73/177 (41.3%)
10/108 (9.3%)
49/172 (28.3%)
16/79 (20.3%)
80/181 (44.4%)
16/79 (20.3%)
58/187 (31.1%)
5/96 (5.2%)
55/155 (35.5%)
5/96 (5.2%)
51/152 (33.4%)
12/109 (11.0%)
83/222 (37.3%)
12/109 (11.0%)
77/233 (32.9%)
9/66 (13.6%)
52/114 (46.0%)
9/66 (13.6%)
32/106 (30.5%)
10/87 (11.5%)
55/164 (33.7%)
10/87 (11.5%)
60/178 (33.8%)
11/88 (12.5%)
80/172 (46.6%)
11/88 (12.5%)
49/161 (30.3%)
0
20
40
60
80
100
-100
-60
-20
20
60
100
Placebo (N=175)
Risankizumab 600 mg (N=336)
Risankizumab 1200 mg (N=339)


Proportion (%)
Risk Difference (95% CI)
Placebo
Risankizumab
Baseline SES-CD <= 15: RISA 600 mg IV
Baseline SES-CD <= 15: RISA 1200 mg IV
Baseline SES-CD > 15: RISA 600 mg IV
Baseline SES-CD > 15: RISA 1200 mg IV
Disease Duration at Baseline <= Median (6.34): RISA 600 mg IV
Disease Duration at Baseline <= Median (6.34): RISA 1200 mg IV
Disease Duration at Baseline > Median (6.34): RISA 600 mg IV
Disease Duration at Baseline > Median (6.34): RISA 1200 mg IV
Disease Duration at Baseline <= 5 years: RISA 600 mg IV
Disease Duration at Baseline <= 5 years: RISA 1200 mg IV
Disease Duration at Baseline > 5 years: RISA 600 mg IV
Disease Duration at Baseline > 5 years: RISA 1200 mg IV
Baseline hs-CRP <= Median (7.70): RISA 600 mg IV
Baseline hs-CRP <= Median (7.70): RISA 1200 mg IV
Baseline hs-CRP > Median (7.70): RISA 600 mg IV
Baseline hs-CRP > Median (7.70): RISA 1200 mg IV
14/117 (12.0%)
77/209 (37.0%)
14/117 (12.0%)
83/234 (35.6%)
7/58 (12.1%)
58/127 (45.6%)
7/58 (12.1%)
26/105 (24.4%)
13/86 (15.1%)
71/172 (41.0%)
13/86 (15.1%)
68/167 (40.5%)
8/89 (9.0%)
65/164 (39.5%)
8/89 (9.0%)
41/172 (24.0%)
10/71 (14.1%)
59/140 (42.4%)
10/71 (14.1%)
58/143 (40.2%)
11/104 (10.6%)
76/196 (38.7%)
11/104 (10.6%)
51/196 (26.2%)
15/83 (18.1%)
75/169 (44.5%)
15/83 (18.1%)
65/171 (38.1%)
6/92 (6.6%)
58/164 (35.2%)
6/92 (6.6%)
43/167 (25.6%)
0
20
40
60
80
100
-100
-60
-20
20
60
100
Placebo (N=175)
Risankizumab 600 mg (N=336)
Risankizumab 1200 mg (N=339)



AP = abdominal pain, Bio-IR = biologic therapy-intolerant or inadequate responder, CDAI = Crohn's Disease Activity Index, CI = confidence interval, COVID-19 = Coronavirus Disease - 2019, hs-CRP = high-sensitivity C-reactive protein, ITT = intent-to-treat, IV = intravenous, SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, SF = stool frequency, TNF = tumor necrosis factor

Note: ITT1A Population includes randomized subjects who received at least one dose of study drug during the 12-Week Induction Period, and had baseline eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease).

If any of the resulting subgroups except for age, sex and race has fewer than 10% of the planned study size, the subgroup analyses for that category will not be presented.

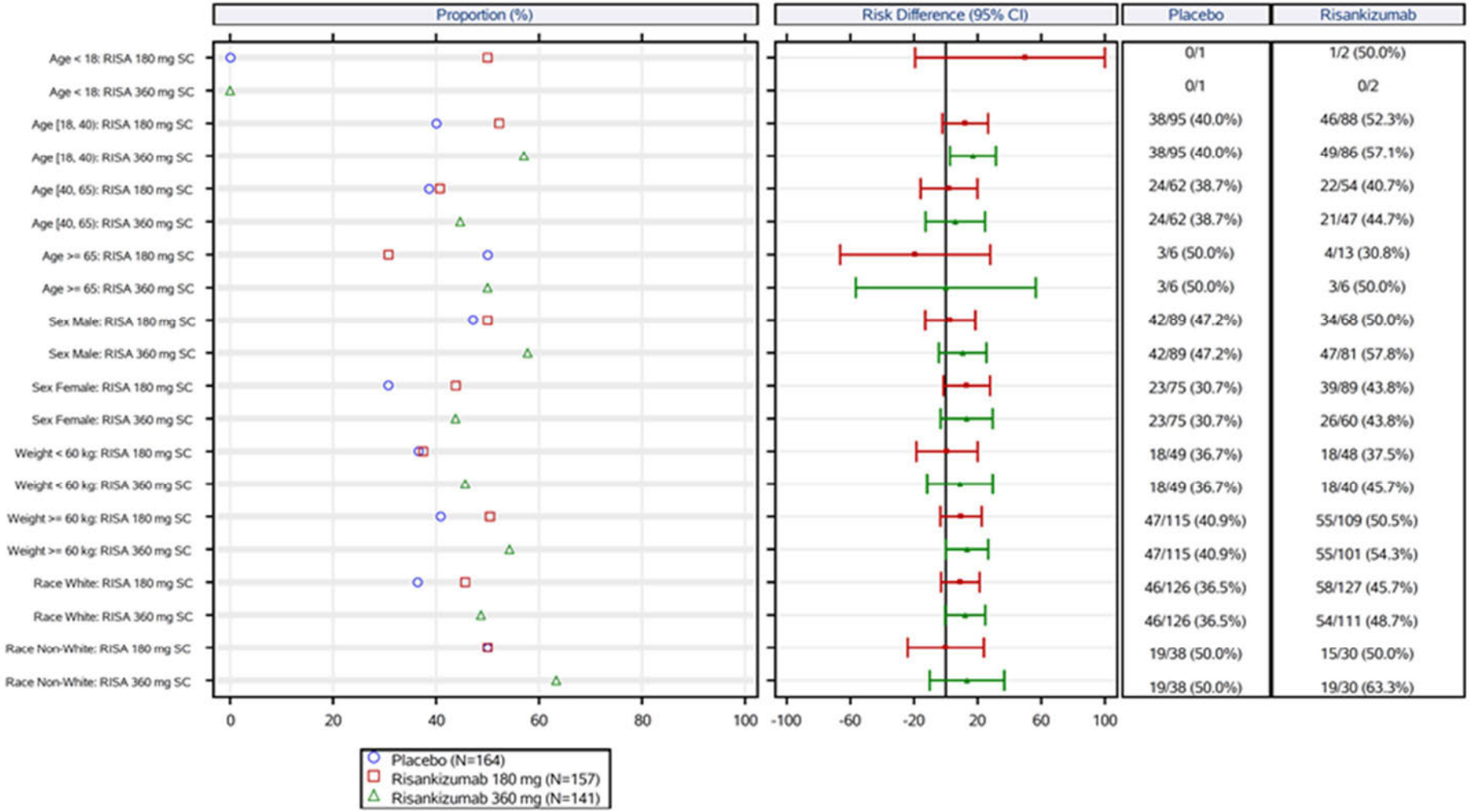
RISA = Risankizumab. Risk difference = (risankizumab - placebo).

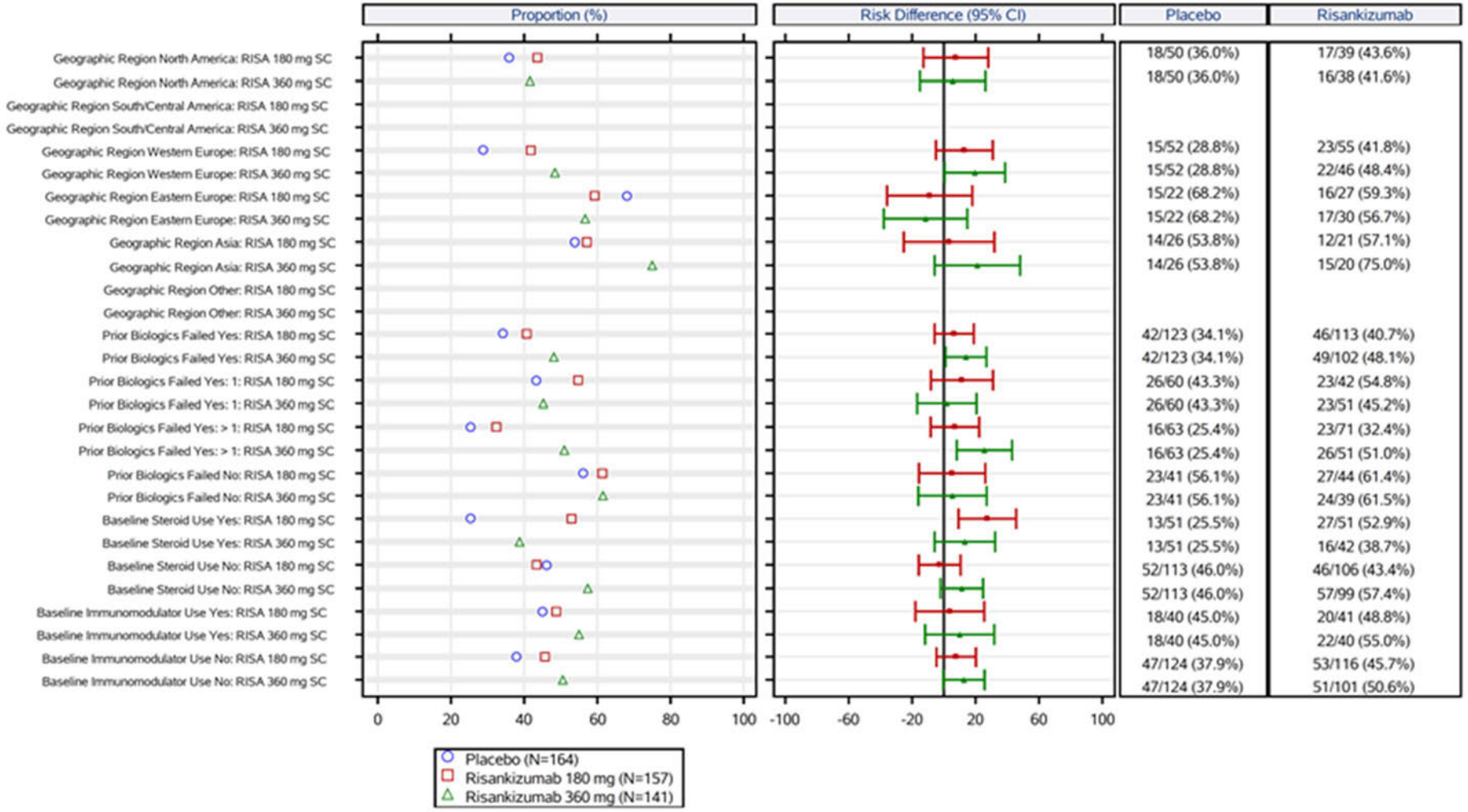
Endoscopic response is defined as decreasing in SES-CD > 50% from baseline (or for subjects with isolated ileal disease and a baseline SES-CD of 4, at least a 2 point reduction from baseline), as scored by central reviewer.

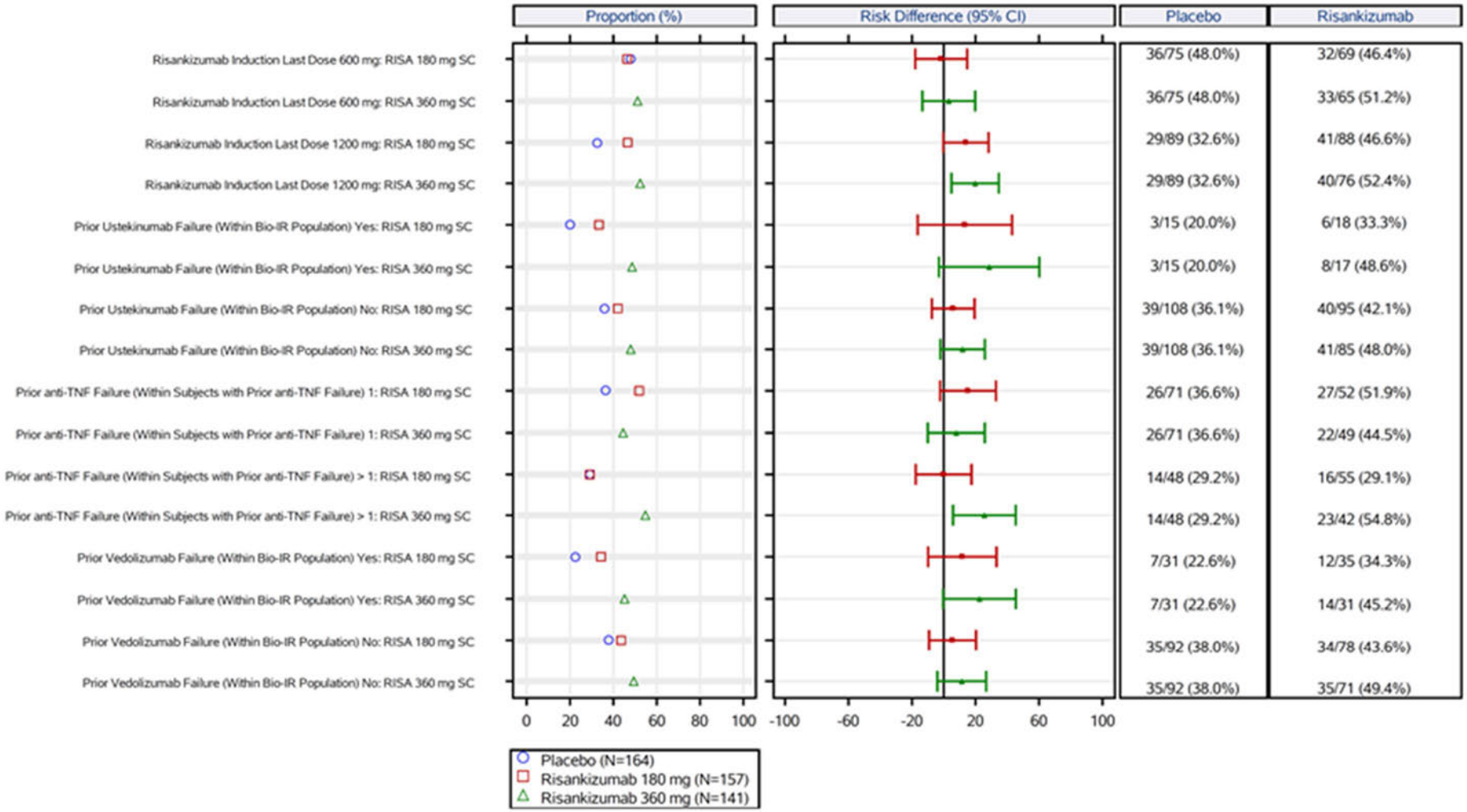
95% CI for difference calculated using normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.

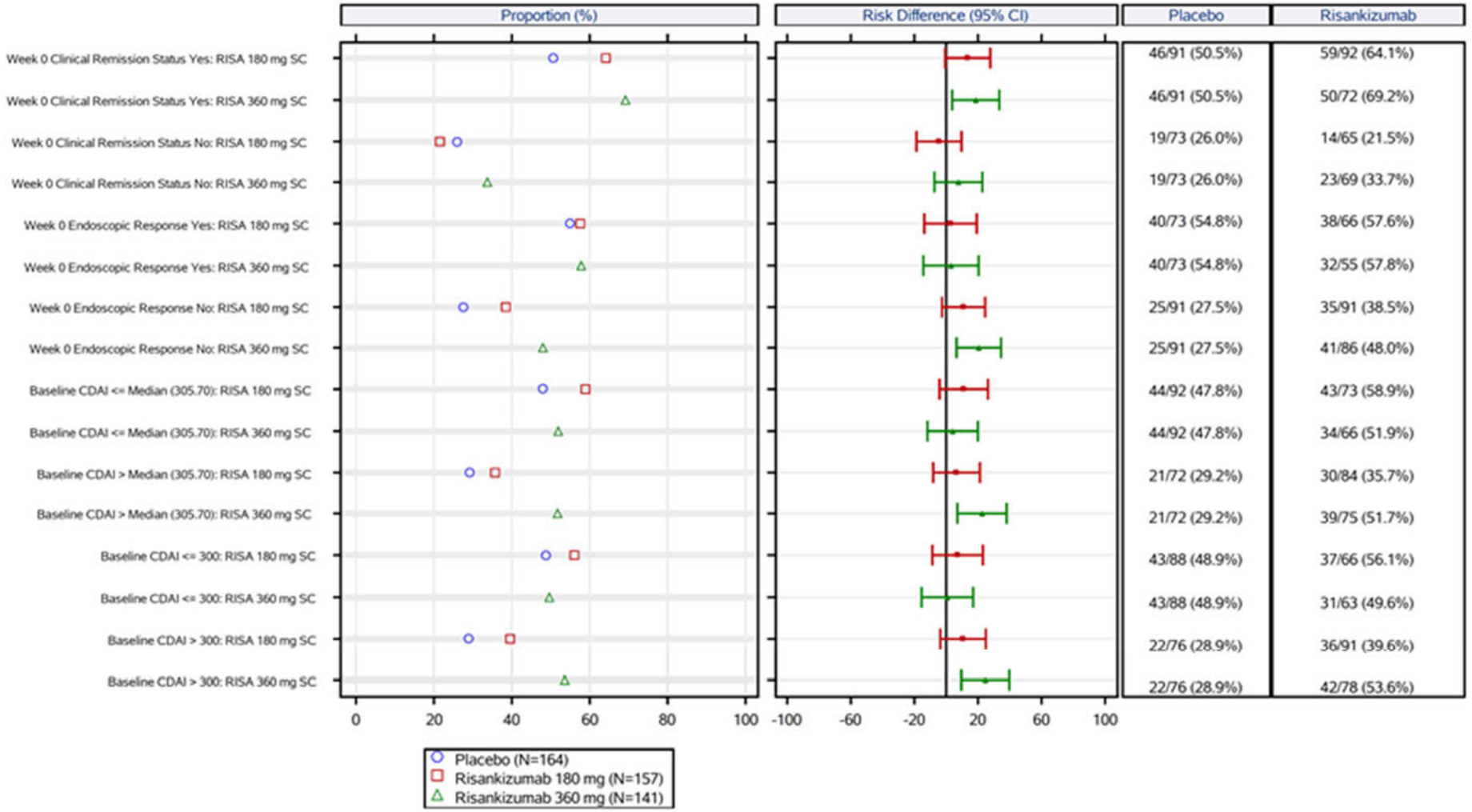
Cross Reference：M16-006 試験 CSR Figure 14.2　3.3.5

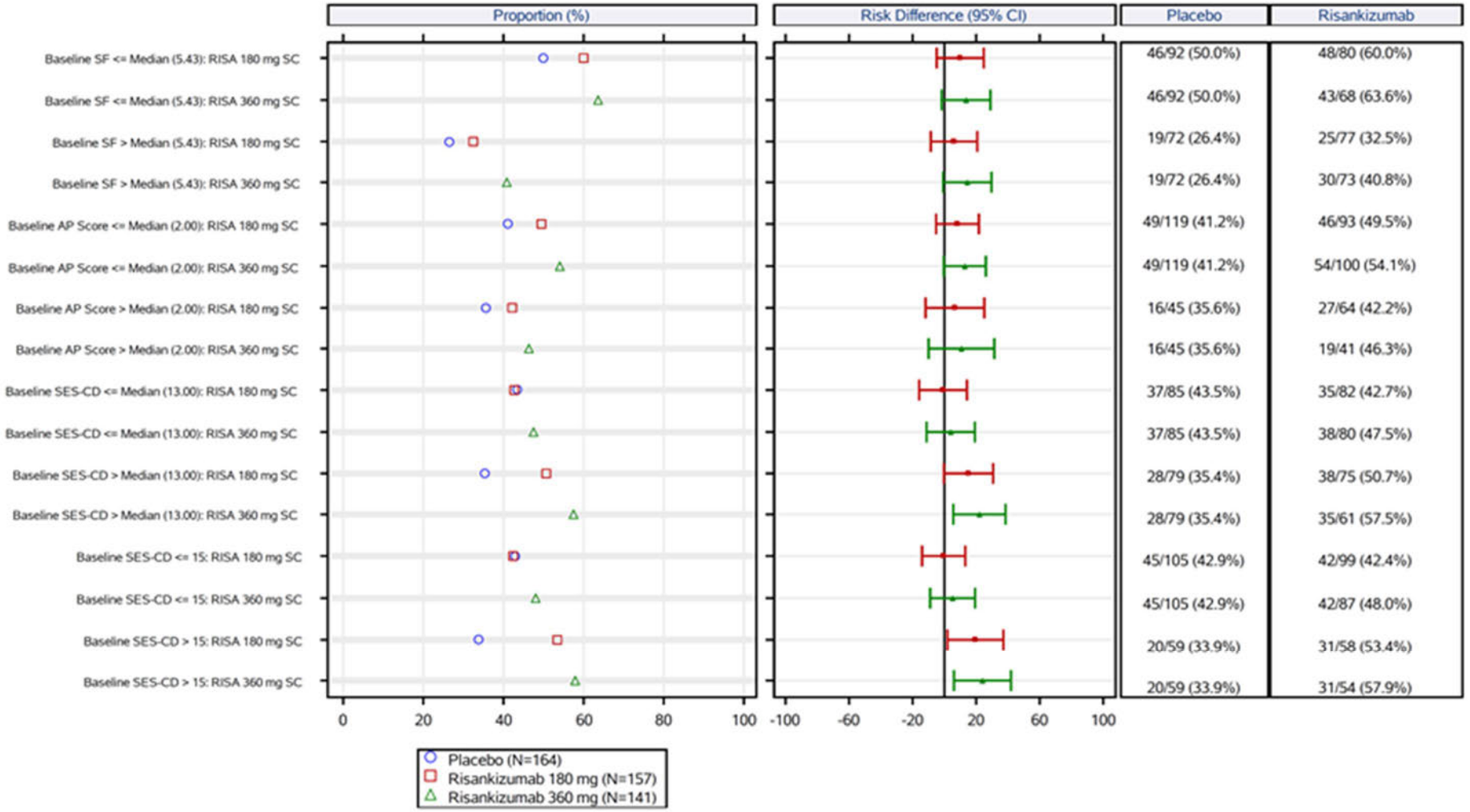
図 2.7.3.6-7.　　部分集団別の投与 52 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合（NRI-C，ITT1A）：M16-000 試験 SS1

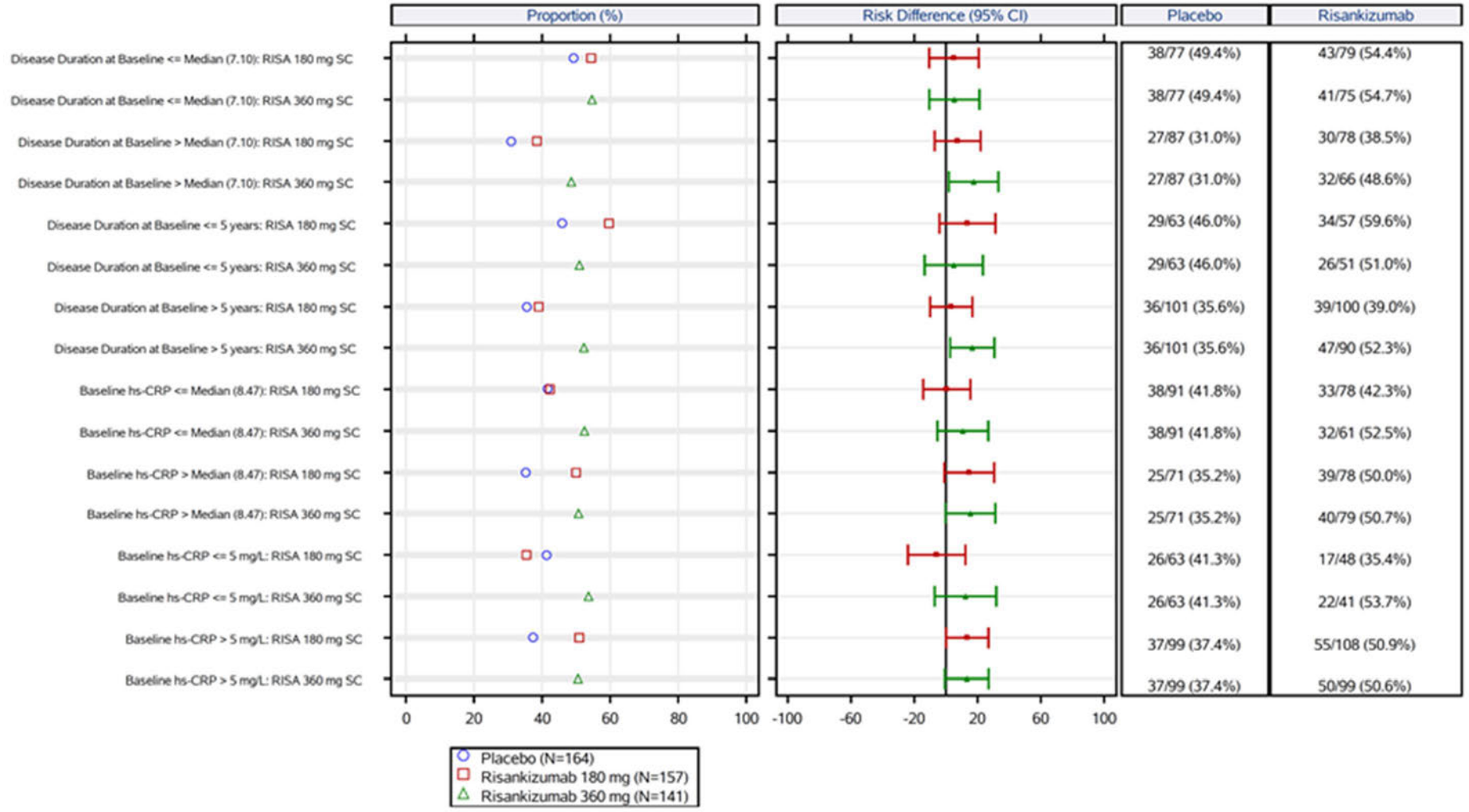


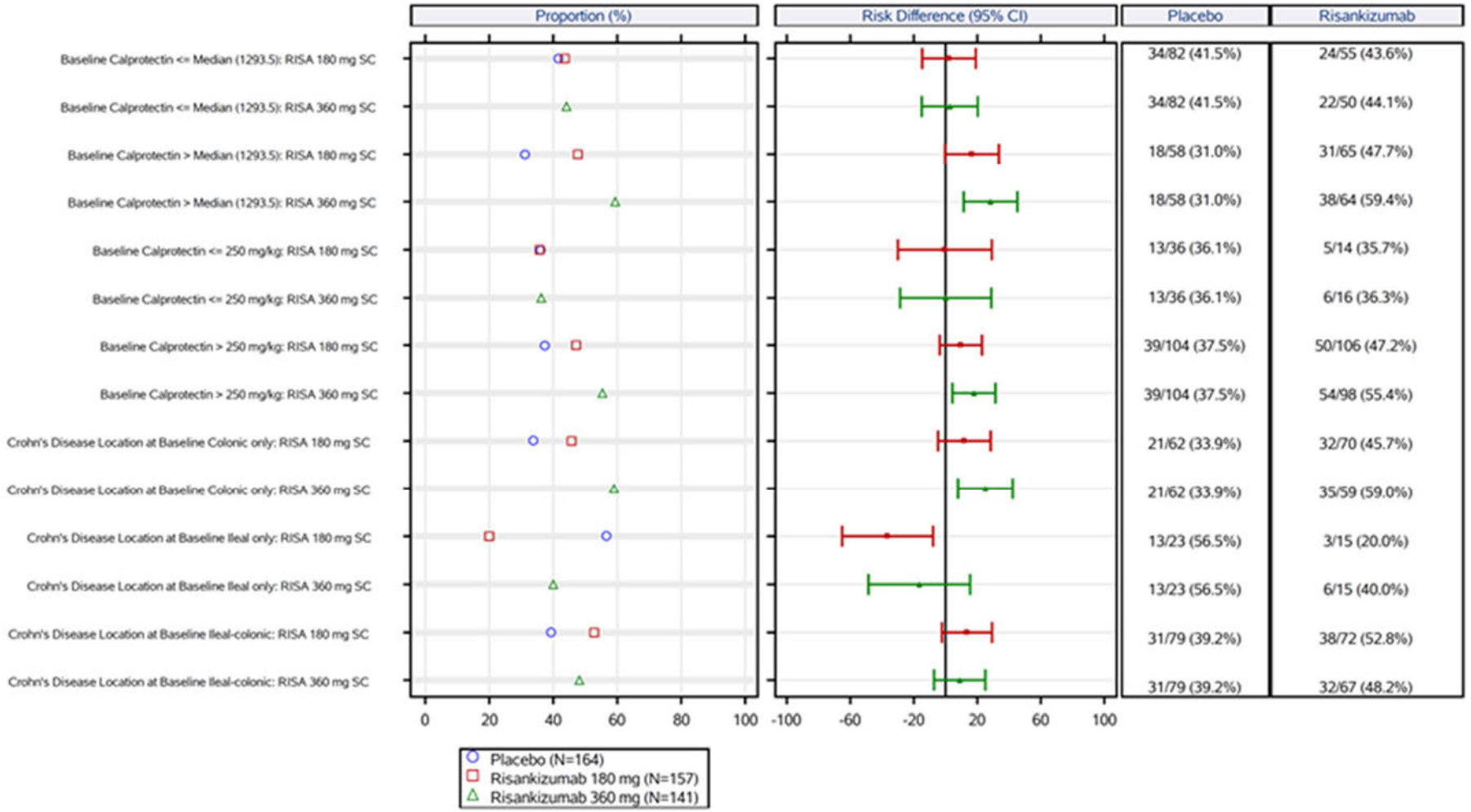

Proportion (%)
Risk Difference (95% CI)
Placebo
Risankizumab
Geographic Region North America: RISA 180 mg SC
Geographic Region North America: RISA 360 mg SC
Geographic Region South/Central America: RISA 180 mg SC
Geographic Region South/Central America: RISA 360 mg SC
Geographic Region Western Europe: RISA 180 mg SC
Geographic Region Western Europe: RISA 360 mg SC
Geographic Region Eastern Europe: RISA 180 mg SC
Geographic Region Eastern Europe: RISA 360 mg SC
Geographic Region Asia: RISA 180 mg SC
Geographic Region Asia: RISA 360 mg SC
Geographic Region Other: RISA 180 mg SC
Geographic Region Other: RISA 360 mg SC
Prior Biologics Failed Yes: RISA 180 mg SC
Prior Biologics Failed Yes: RISA 360 mg SC
Prior Biologics Failed Yes: 1: RISA 180 mg SC
Prior Biologics Failed Yes: 1: RISA 360 mg SC
Prior Biologics Failed Yes: > 1: RISA 180 mg SC
Prior Biologics Failed Yes: > 1: RISA 360 mg SC
Prior Biologics Failed No: RISA 180 mg SC
Prior Biologics Failed No: RISA 360 mg SC
Baseline Steroid Use Yes: RISA 180 mg SC
Baseline Steroid Use Yes: RISA 360 mg SC
Baseline Steroid Use No: RISA 180 mg SC
Baseline Steroid Use No: RISA 360 mg SC
Baseline Immunomodulator Use Yes: RISA 180 mg SC
Baseline Immunomodulator Use Yes: RISA 360 mg SC
Baseline Immunomodulator Use No: RISA 180 mg SC
Baseline Immunomodulator Use No: RISA 360 mg SC
18/50 (36.0%)
17/39 (43.6%)
18/50 (36.0%)
16/38 (41.6%)
15/52 (28.8%)
23/55 (41.8%)
15/52 (28.8%)
22/46 (48.4%)
15/22 (68.2%)
16/27 (59.3%)
15/22 (68.2%)
17/30 (56.7%)
14/26 (53.8%)
12/21 (57.1%)
14/26 (53.8%)
15/20 (75.0%)
42/123 (34.1%)
46/113 (40.7%)
42/123 (34.1%)
49/102 (48.1%)
26/60 (43.3%)
23/42 (54.8%)
26/60 (43.3%)
23/51 (45.2%)
16/63 (25.4%)
23/71 (32.4%)
16/63 (25.4%)
26/51 (51.0%)
23/41 (56.1%)
27/44 (61.4%)
23/41 (56.1%)
24/39 (61.5%)
13/51 (25.5%)
27/51 (52.9%)
13/51 (25.5%)
16/42 (38.7%)
52/113 (46.0%)
46/106 (43.4%)
52/113 (46.0%)
57/99 (57.4%)
18/40 (45.0%)
20/41 (48.8%)
18/40 (45.0%)
22/40 (55.0%)
47/124 (37.9%)
53/116 (45.7%)
47/124 (37.9%)
51/101 (50.6%)
0
20
40
60
80
100
-100
-60
-20
20
60
100
Placebo (N=164)
Risankizumab 180 mg (N=157)
Risankizumab 360 mg (N=141)


Proportion (%)
Risk Difference (95% CI)
Placebo
Risankizumab
Risankizumab Induction Last Dose 600 mg: RISA 180 mg SC
Risankizumab Induction Last Dose 600 mg: RISA 360 mg SC
Risankizumab Induction Last Dose 1200 mg: RISA 180 mg SC
Risankizumab Induction Last Dose 1200 mg: RISA 360 mg SC
Prior Ustekinumab Failure (Within Bio-IR Population) Yes: RISA 180 mg SC
Prior Ustekinumab Failure (Within Bio-IR Population) Yes: RISA 360 mg SC
Prior Ustekinumab Failure (Within Bio-IR Population) No: RISA 180 mg SC
Prior Ustekinumab Failure (Within Bio-IR Population) No: RISA 360 mg SC
Prior anti-TNF Failure (Within Subjects with Prior anti-TNF Failure) 1: RISA 180 mg SC
Prior anti-TNF Failure (Within Subjects with Prior anti-TNF Failure) 1: RISA 360 mg SC
Prior anti-TNF Failure (Within Subjects with Prior anti-TNF Failure) > 1: RISA 180 mg SC
Prior anti-TNF Failure (Within Subjects with Prior anti-TNF Failure) > 1: RISA 360 mg SC
Prior Vedolizumab Failure (Within Bio-IR Population) Yes: RISA 180 mg SC
Prior Vedolizumab Failure (Within Bio-IR Population) Yes: RISA 360 mg SC
Prior Vedolizumab Failure (Within Bio-IR Population) No: RISA 180 mg SC
Prior Vedolizumab Failure (Within Bio-IR Population) No: RISA 360 mg SC
36/75 (48.0%)
32/69 (46.4%)
36/75 (48.0%)
33/65 (51.2%)
29/89 (32.6%)
41/88 (46.6%)
29/89 (32.6%)
40/76 (52.4%)
3/15 (20.0%)
6/18 (33.3%)
3/15 (20.0%)
8/17 (48.6%)
39/108 (36.1%)
40/95 (42.1%)
39/108 (36.1%)
41/85 (48.0%)
26/71 (36.6%)
27/52 (51.9%)
26/71 (36.6%)
22/49 (44.5%)
14/48 (29.2%)
16/55 (29.1%)
14/48 (29.2%)
23/42 (54.8%)
7/31 (22.6%)
12/35 (34.3%)
7/31 (22.6%)
14/31 (45.2%)
35/92 (38.0%)
34/78 (43.6%)
35/92 (38.0%)
35/71 (49.4%)
0
20
40
60
80
100
-100
-60
-20
20
60
100
Placebo (N=164)
Risankizumab 180 mg (N=157)
Risankizumab 360 mg (N=141)


Proportion (%)
Risk Difference (95% CI)
Placebo
Risankizumab
Week 0 Clinical Remission Status Yes: RISA 180 mg SC
Week 0 Clinical Remission Status Yes: RISA 360 mg SC
Week 0 Clinical Remission Status No: RISA 180 mg SC
Week 0 Clinical Remission Status No: RISA 360 mg SC
Week 0 Endoscopic Response Yes: RISA 180 mg SC
Week 0 Endoscopic Response Yes: RISA 360 mg SC
Week 0 Endoscopic Response No: RISA 180 mg SC
Week 0 Endoscopic Response No: RISA 360 mg SC
Baseline CDAI <= Median (305.70): RISA 180 mg SC
Baseline CDAI <= Median (305.70): RISA 360 mg SC
Baseline CDAI > Median (305.70): RISA 180 mg SC
Baseline CDAI > Median (305.70): RISA 360 mg SC
Baseline CDAI <= 300: RISA 180 mg SC
Baseline CDAI <= 300: RISA 360 mg SC
Baseline CDAI > 300: RISA 180 mg SC
Baseline CDAI > 300: RISA 360 mg SC
46/91 (50.5%)
59/92 (64.1%)
46/91 (50.5%)
50/72 (69.2%)
19/73 (26.0%)
14/65 (21.5%)
19/73 (26.0%)
23/69 (33.7%)
40/73 (54.8%)
38/66 (57.6%)
40/73 (54.8%)
32/55 (57.8%)
25/91 (27.5%)
35/91 (38.5%)
25/91 (27.5%)
41/86 (48.0%)
44/92 (47.8%)
43/73 (58.9%)
44/92 (47.8%)
34/66 (51.9%)
21/72 (29.2%)
30/84 (35.7%)
21/72 (29.2%)
39/75 (51.7%)
43/88 (48.9%)
37/66 (56.1%)
43/88 (48.9%)
31/63 (49.6%)
22/76 (28.9%)
36/91 (39.6%)
22/76 (28.9%)
42/78 (53.6%)
0
20
40
60
80
100
-100
-60
-20
20
60
100
Placebo (N=164)
Risankizumab 180 mg (N=157)
Risankizumab 360 mg (N=141)


Proportion (%)
Risk Difference (95% CI)
Placebo
Risankizumab
Baseline SF <= Median (5.43): RISA 180 mg SC
Baseline SF <= Median (5.43): RISA 360 mg SC
Baseline SF > Median (5.43): RISA 180 mg SC
Baseline SF > Median (5.43): RISA 360 mg SC
Baseline AP Score <= Median (2.00): RISA 180 mg SC
Baseline AP Score <= Median (2.00): RISA 360 mg SC
Baseline AP Score > Median (2.00): RISA 180 mg SC
Baseline AP Score > Median (2.00): RISA 360 mg SC
Baseline SES-CD <= Median (13.00): RISA 180 mg SC
Baseline SES-CD <= Median (13.00): RISA 360 mg SC
Baseline SES-CD > Median (13.00): RISA 180 mg SC
Baseline SES-CD > Median (13.00): RISA 360 mg SC
Baseline SES-CD <= 15: RISA 180 mg SC
Baseline SES-CD <= 15: RISA 360 mg SC
Baseline SES-CD > 15: RISA 180 mg SC
Baseline SES-CD > 15: RISA 360 mg SC
46/92 (50.0%)
48/80 (60.0%)
46/92 (50.0%)
43/68 (63.6%)
19/72 (26.4%)
25/77 (32.5%)
19/72 (26.4%)
30/73 (40.8%)
49/119 (41.2%)
46/93 (49.5%)
49/119 (41.2%)
54/100 (54.1%)
16/45 (35.6%)
27/64 (42.2%)
16/45 (35.6%)
19/41 (46.3%)
37/85 (43.5%)
35/82 (42.7%)
37/85 (43.5%)
38/80 (47.5%)
28/79 (35.4%)
38/75 (50.7%)
28/79 (35.4%)
35/61 (57.5%)
45/105 (42.9%)
42/99 (42.4%)
45/105 (42.9%)
42/87 (48.0%)
20/59 (33.9%)
31/58 (53.4%)
20/59 (33.9%)
31/54 (57.9%)
0
20
40
60
80
100
-100
-60
-20
20
60
100
Placebo (N=164)
Risankizumab 180 mg (N=157)
Risankizumab 360 mg (N=141)


Proportion (%)
Risk Difference (95% CI)
Placebo
Risankizumab
Disease Duration at Baseline <= Median (7.10): RISA 180 mg SC
Disease Duration at Baseline <= Median (7.10): RISA 360 mg SC
Disease Duration at Baseline > Median (7.10): RISA 180 mg SC
Disease Duration at Baseline > Median (7.10): RISA 360 mg SC
Disease Duration at Baseline <= 5 years: RISA 180 mg SC
Disease Duration at Baseline <= 5 years: RISA 360 mg SC
Disease Duration at Baseline > 5 years: RISA 180 mg SC
Disease Duration at Baseline > 5 years: RISA 360 mg SC
Baseline hs-CRP <= Median (8.47): RISA 180 mg SC
Baseline hs-CRP <= Median (8.47): RISA 360 mg SC
Baseline hs-CRP > Median (8.47): RISA 180 mg SC
Baseline hs-CRP > Median (8.47): RISA 360 mg SC
Baseline hs-CRP <= 5 mg/L: RISA 180 mg SC
Baseline hs-CRP <= 5 mg/L: RISA 360 mg SC
Baseline hs-CRP > 5 mg/L: RISA 180 mg SC
Baseline hs-CRP > 5 mg/L: RISA 360 mg SC
38/77 (49.4%)
43/79 (54.4%)
38/77 (49.4%)
41/75 (54.7%)
27/87 (31.0%)
30/78 (38.5%)
27/87 (31.0%)
32/66 (48.6%)
29/63 (46.0%)
34/57 (59.6%)
29/63 (46.0%)
26/51 (51.0%)
36/101 (35.6%)
39/100 (39.0%)
36/101 (35.6%)
47/90 (52.3%)
38/91 (41.8%)
33/78 (42.3%)
38/91 (41.8%)
32/61 (52.5%)
25/71 (35.2%)
39/78 (50.0%)
25/71 (35.2%)
40/79 (50.7%)
26/63 (41.3%)
17/48 (35.4%)
26/63 (41.3%)
22/41 (53.7%)
37/99 (37.4%)
55/108 (50.9%)
37/99 (37.4%)
50/99 (50.6%)
0
20
40
60
80
100
-100
-60
-20
20
60
100
Placebo (N=164)
Risankizumab 180 mg (N=157)
Risankizumab 360 mg (N=141)



AP = abdominal pain, Bio-IR = biologic therapy-intolerant or inadequate responder, CDAI = Crohn's Disease Activity Index, CI = confidence interval, COVID-19 = Coronavirus Disease - 2019, hs-CRP = high-sensitivity C-reactive protein, ITT = intent-to-treat, IV = intravenous, SC = subcutaneous, SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, SF = stool frequency, SS1 = Sub-study 1, TNF = tumor necrosis factor

Note: ITT1A Population includes the randomized subjects in the intent-to-treat population who received IV risankizumab for only one period of 12 weeks in the induction study M16-006 or M15-991 and at least one dose of study drug in the sub-study 1, and had eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease) at baseline of induction study.

If any of the resulting subgroups except for age, sex and race has fewer than 10% of the planned study size, the subgroup analyses for that category will not be presented.

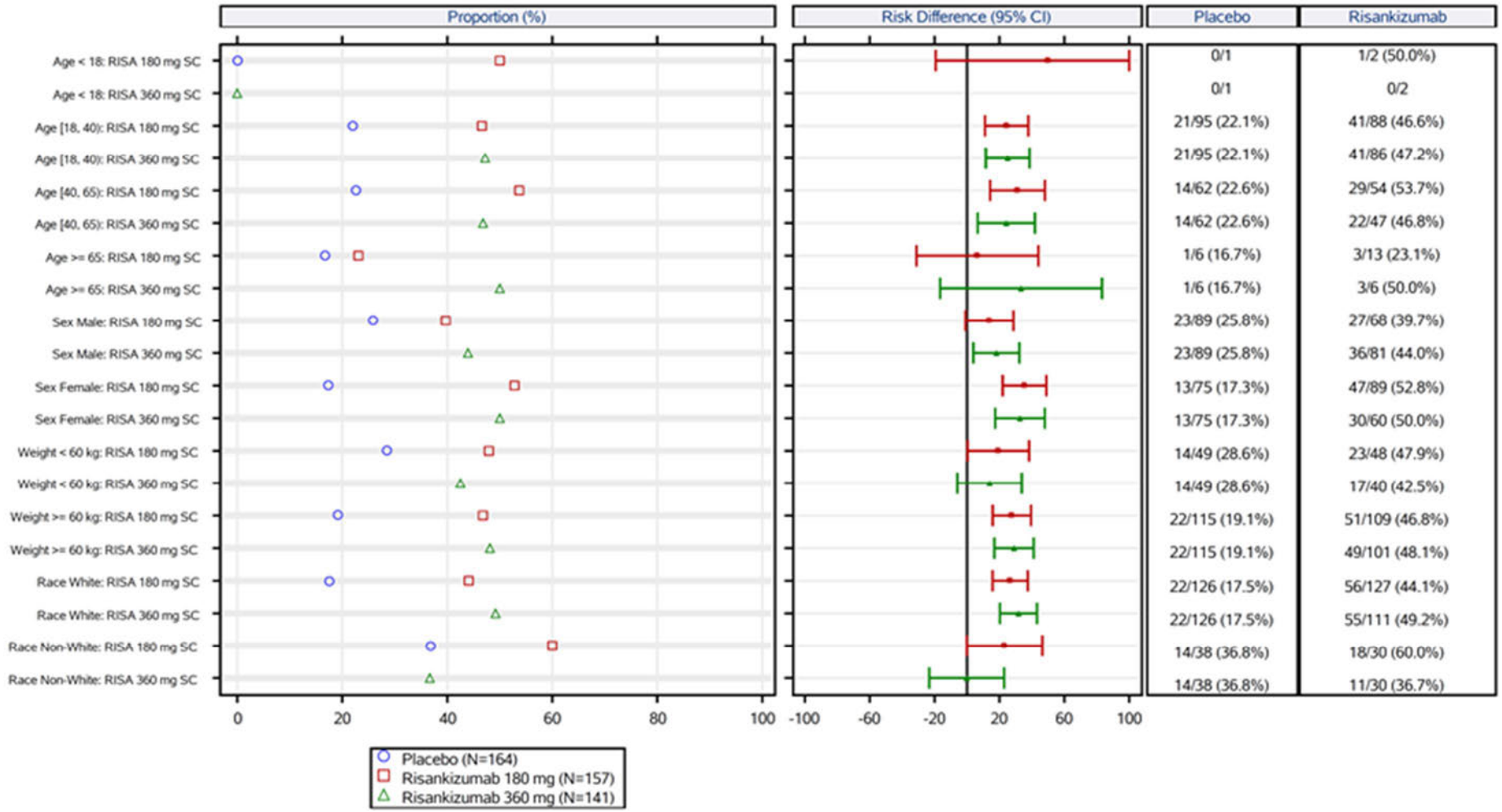
RISA = Risankizumab. Risk difference = (risankizumab - placebo).

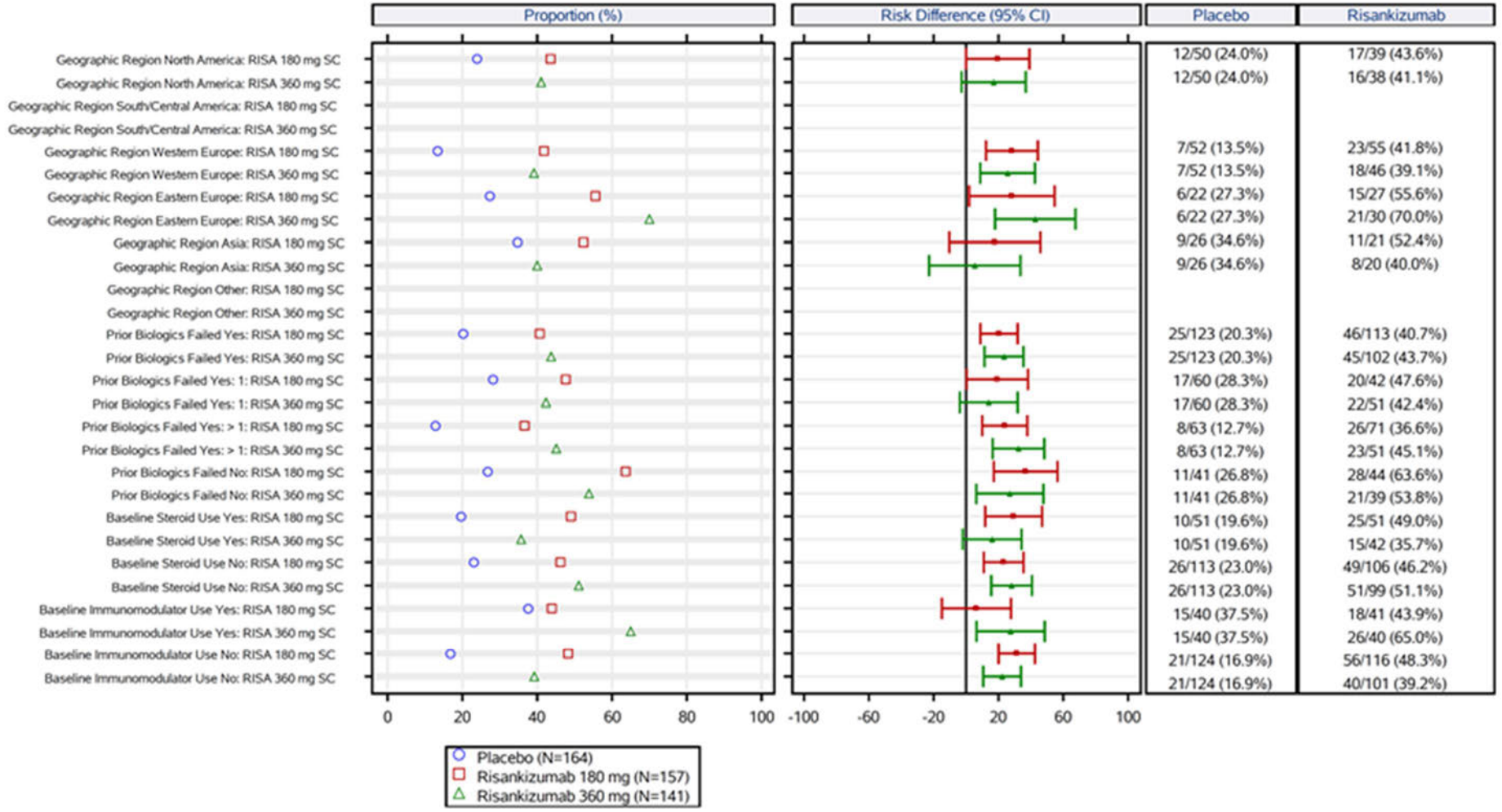
Clinical remission is defined as average daily SF <= 2.8 and not worse than baseline of the induction study AND average daily AP score <= 1 and not worse than baseline of the induction study.

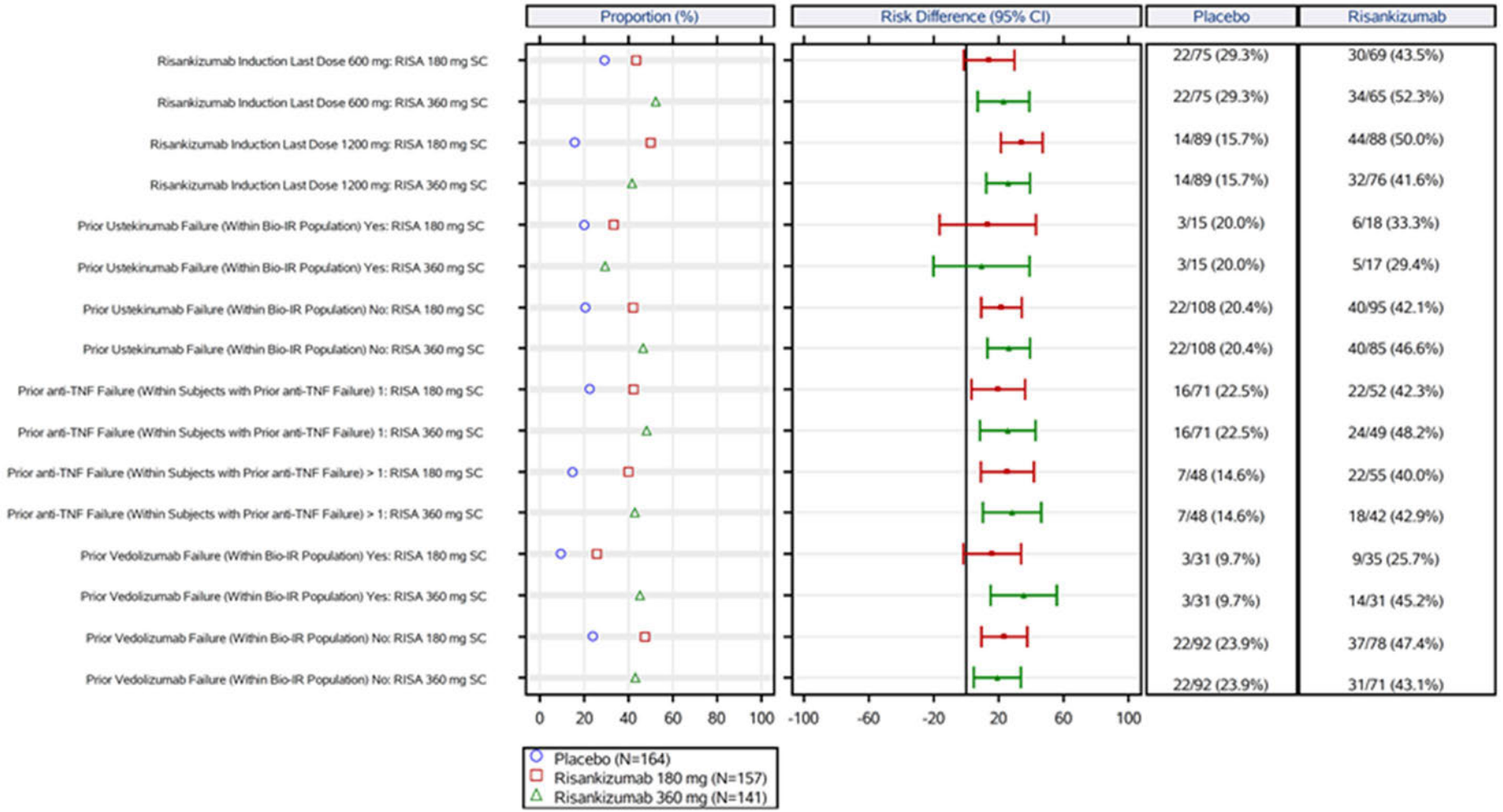
95% CI for difference calculated using normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.

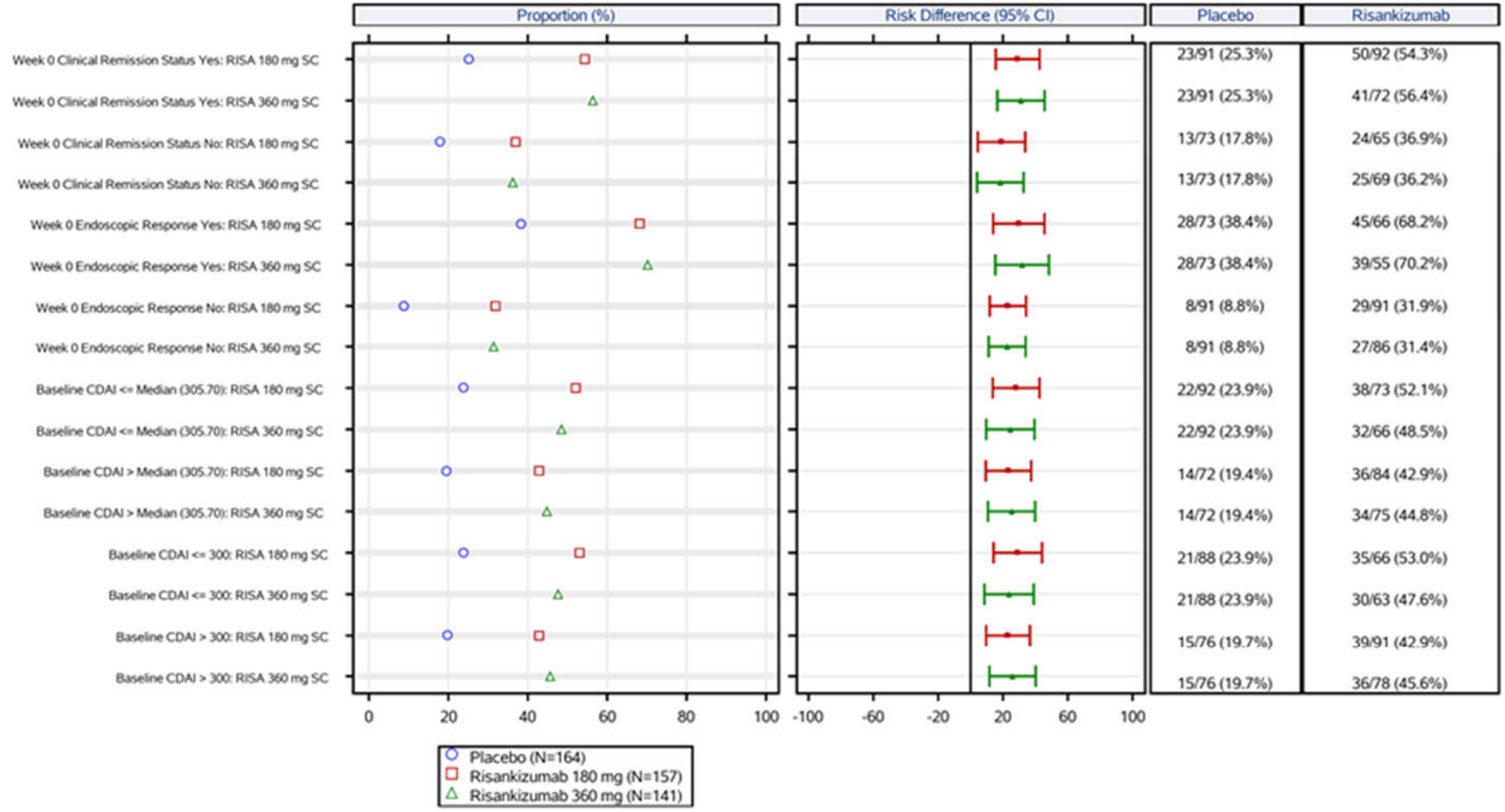
Cross Reference：M16-000 試験 SS1 CSR Figure 14.2　6.4

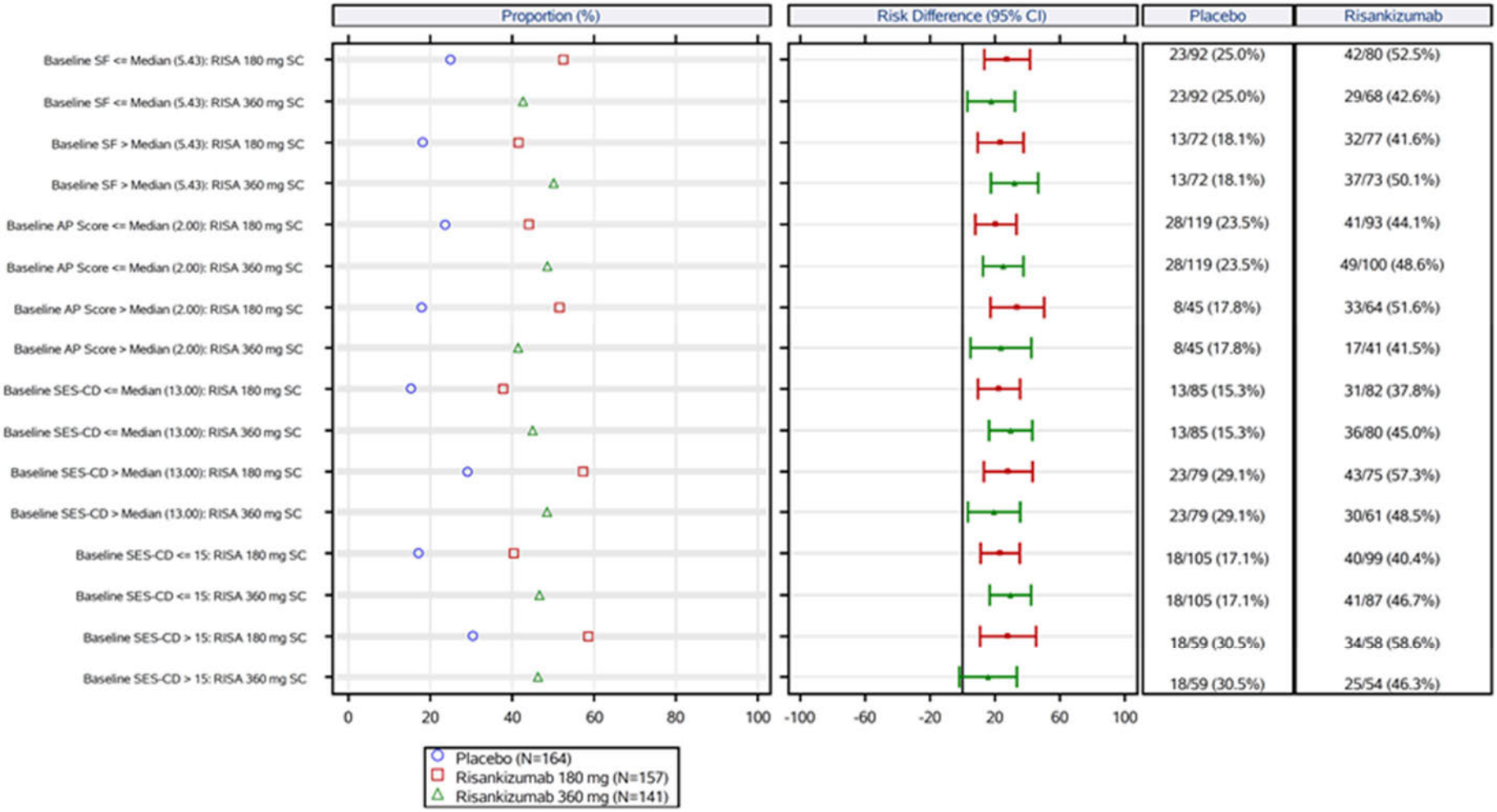
図 2.7.3.6-8. 部分集団別の投与 52 週時の内視鏡的改善を達成した被験者の割合（NRI-C，ITT1A）：M16-000 試験 SS1

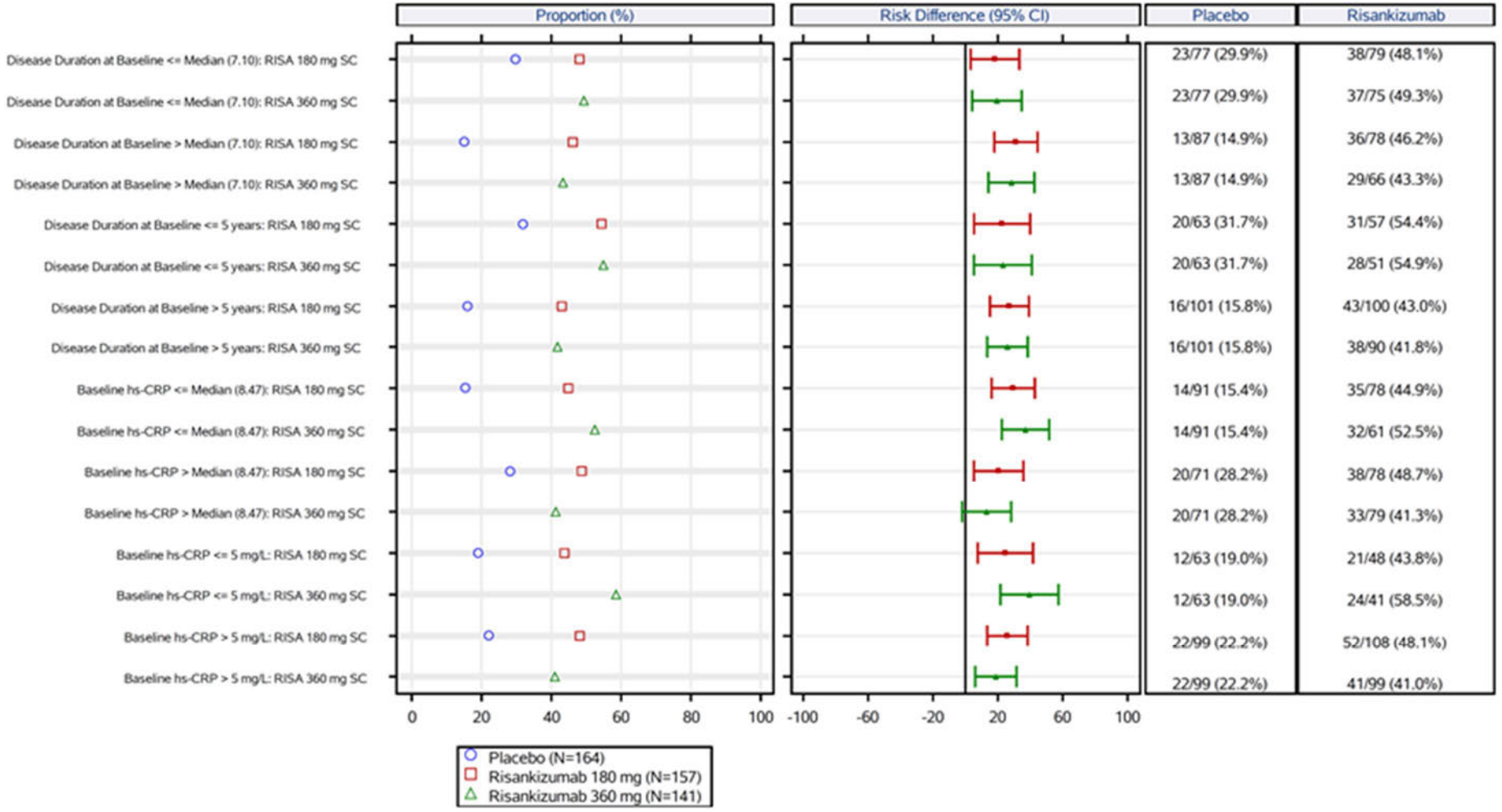


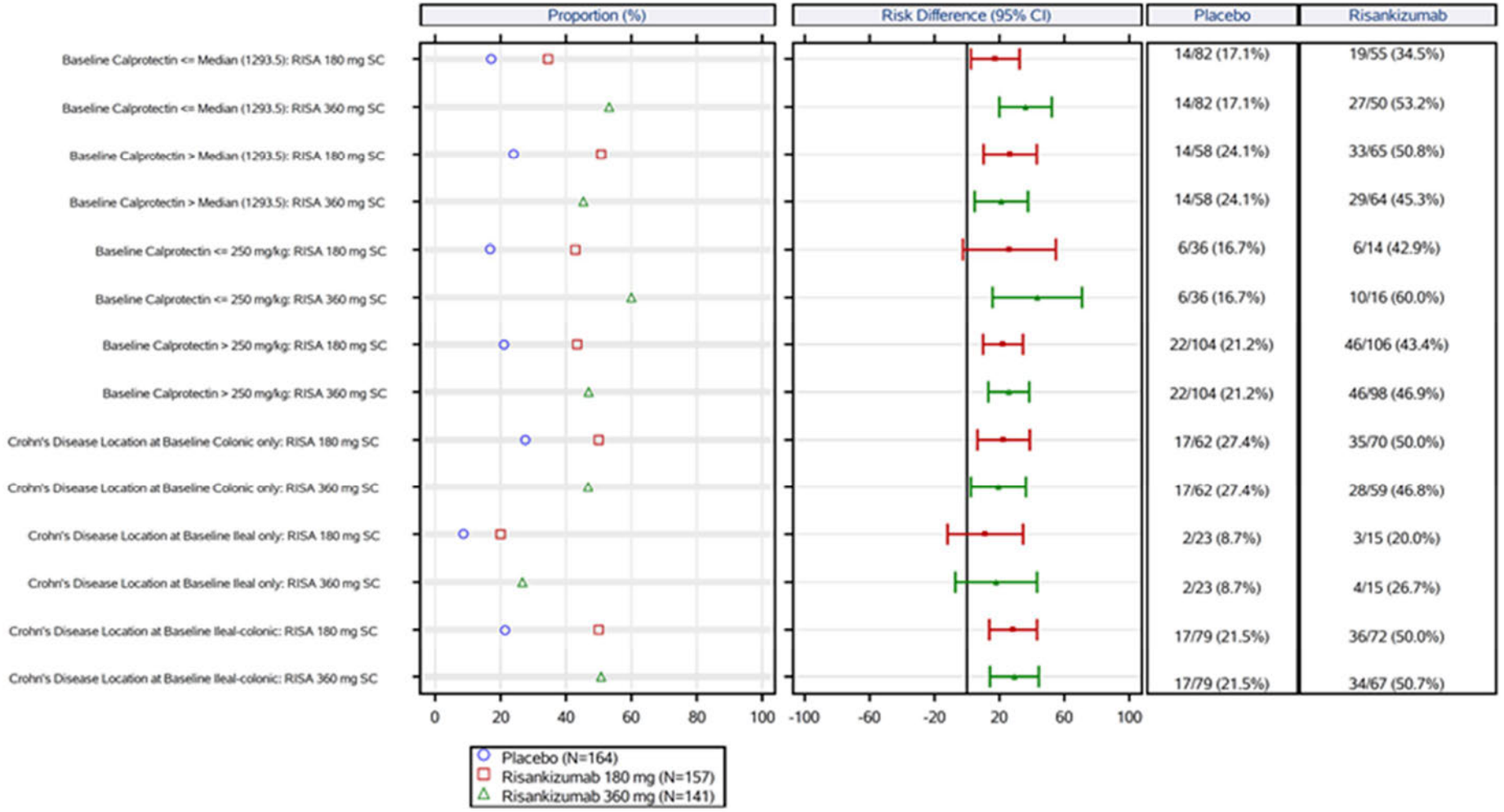

Proportion (%)
Risk Difference (95% CI)
Placebo
Risankizumab
Geographic Region North America: RISA 180 mg SC
Geographic Region North America: RISA 360 mg SC
Geographic Region South/Central America: RISA 180 mg SC
Geographic Region South/Central America: RISA 360 mg SC
Geographic Region Western Europe: RISA 180 mg SC
Geographic Region Western Europe: RISA 360 mg SC
Geographic Region Eastern Europe: RISA 180 mg SC
Geographic Region Eastern Europe: RISA 360 mg SC
Geographic Region Asia: RISA 180 mg SC
Geographic Region Asia: RISA 360 mg SC
Geographic Region Other: RISA 180 mg SC
Geographic Region Other: RISA 360 mg SC
Prior Biologics Failed Yes: RISA 180 mg SC
Prior Biologics Failed Yes: RISA 360 mg SC
Prior Biologics Failed Yes: 1: RISA 180 mg SC
Prior Biologics Failed Yes: 1: RISA 360 mg SC
Prior Biologics Failed Yes: > 1: RISA 180 mg SC
Prior Biologics Failed Yes: > 1: RISA 360 mg SC
Prior Biologics Failed No: RISA 180 mg SC
Prior Biologics Failed No: RISA 360 mg SC
Baseline Steroid Use Yes: RISA 180 mg SC
Baseline Steroid Use Yes: RISA 360 mg SC
Baseline Steroid Use No: RISA 180 mg SC
Baseline Steroid Use No: RISA 360 mg SC
Baseline Immunomodulator Use Yes: RISA 180 mg SC
Baseline Immunomodulator Use Yes: RISA 360 mg SC
Baseline Immunomodulator Use No: RISA 180 mg SC
Baseline Immunomodulator Use No: RISA 360 mg SC
12/50 (24.0%)
12/50 (24.0%)
7/52 (13.5%)
7/52 (13.5%)
6/22 (27.3%)
6/22 (27.3%)
9/26 (34.6%)
9/26 (34.6%)
25/123 (20.3%)
25/123 (20.3%)
17/60 (28.3%)
17/60 (28.3%)
8/63 (12.7%)
8/63 (12.7%)
11/41 (26.8%)
11/41 (26.8%)
10/51 (19.6%)
10/51 (19.6%)
26/113 (23.0%)
26/113 (23.0%)
15/40 (37.5%)
15/40 (37.5%)
21/124 (16.9%)
21/124 (16.9%)
17/39 (43.6%)
16/38 (41.1%)
23/55 (41.8%)
18/46 (39.1%)
15/27 (55.6%)
21/30 (70.0%)
11/21 (52.4%)
8/20 (40.0%)
46/113 (40.7%)
45/102 (43.7%)
20/42 (47.6%)
22/51 (42.4%)
26/71 (36.6%)
23/51 (45.1%)
28/44 (63.6%)
21/39 (53.8%)
25/51 (49.0%)
15/42 (35.7%)
49/106 (46.2%)
51/99 (51.1%)
18/41 (43.9%)
26/40 (65.0%)
56/116 (48.3%)
40/101 (39.2%)
0
20
40
60
80
100
-100
-60
-20
20
60
100
Placebo (N=164)
Risankizumab 180 mg (N=157)
Risankizumab 360 mg (N=141)


Proportion (%)
Risk Difference (95% CI)
Placebo
Risankizumab
Risankizumab Induction Last Dose 600 mg: RISA 180 mg SC
Risankizumab Induction Last Dose 600 mg: RISA 360 mg SC
Risankizumab Induction Last Dose 1200 mg: RISA 180 mg SC
Risankizumab Induction Last Dose 1200 mg: RISA 360 mg SC
Prior Ustekinumab Failure (Within Bio-IR Population) Yes: RISA 180 mg SC
Prior Ustekinumab Failure (Within Bio-IR Population) Yes: RISA 360 mg SC
Prior Ustekinumab Failure (Within Bio-IR Population) No: RISA 180 mg SC
Prior Ustekinumab Failure (Within Bio-IR Population) No: RISA 360 mg SC
Prior anti-TNF Failure (Within Subjects with Prior anti-TNF Failure) 1: RISA 180 mg SC
Prior anti-TNF Failure (Within Subjects with Prior anti-TNF Failure) 1: RISA 360 mg SC
Prior anti-TNF Failure (Within Subjects with Prior anti-TNF Failure) > 1: RISA 180 mg SC
Prior anti-TNF Failure (Within Subjects with Prior anti-TNF Failure) > 1: RISA 360 mg SC
Prior Vedolizumab Failure (Within Bio-IR Population) Yes: RISA 180 mg SC
Prior Vedolizumab Failure (Within Bio-IR Population) Yes: RISA 360 mg SC
Prior Vedolizumab Failure (Within Bio-IR Population) No: RISA 180 mg SC
Prior Vedolizumab Failure (Within Bio-IR Population) No: RISA 360 mg SC
22/75 (29.3%)
30/69 (43.5%)
22/75 (29.3%)
34/65 (52.3%)
14/89 (15.7%)
44/88 (50.0%)
14/89 (15.7%)
32/76 (41.6%)
3/15 (20.0%)
6/18 (33.3%)
3/15 (20.0%)
5/17 (29.4%)
22/108 (20.4%)
40/95 (42.1%)
22/108 (20.4%)
40/85 (46.6%)
16/71 (22.5%)
22/52 (42.3%)
16/71 (22.5%)
24/49 (48.2%)
7/48 (14.6%)
22/55 (40.0%)
7/48 (14.6%)
18/42 (42.9%)
3/31 (9.7%)
9/35 (25.7%)
3/31 (9.7%)
14/31 (45.2%)
22/92 (23.9%)
37/78 (47.4%)
22/92 (23.9%)
31/71 (43.1%)
0
20
40
60
80
100
-100
-60
-20
20
60
100
Placebo (N=164)
Risankizumab 180 mg (N=157)
Risankizumab 360 mg (N=141)


Proportion (%)
Risk Difference (95% CI)
Placebo
Risankizumab
Week 0 Clinical Remission Status Yes: RISA 180 mg SC
Week 0 Clinical Remission Status Yes: RISA 360 mg SC
Week 0 Clinical Remission Status No: RISA 180 mg SC
Week 0 Clinical Remission Status No: RISA 360 mg SC
Week 0 Endoscopic Response Yes: RISA 180 mg SC
Week 0 Endoscopic Response Yes: RISA 360 mg SC
Week 0 Endoscopic Response No: RISA 180 mg SC
Week 0 Endoscopic Response No: RISA 360 mg SC
Baseline CDAI <= Median (305.70): RISA 180 mg SC
Baseline CDAI <= Median (305.70): RISA 360 mg SC
Baseline CDAI > Median (305.70): RISA 180 mg SC
Baseline CDAI > Median (305.70): RISA 360 mg SC
Baseline CDAI <= 300: RISA 180 mg SC
Baseline CDAI <= 300: RISA 360 mg SC
Baseline CDAI > 300: RISA 180 mg SC
Baseline CDAI > 300: RISA 360 mg SC
23/91 (25.3%)
50/92 (54.3%)
23/91 (25.3%)
41/72 (56.4%)
13/73 (17.8%)
24/65 (36.9%)
13/73 (17.8%)
25/69 (36.2%)
28/73 (38.4%)
45/66 (68.2%)
28/73 (38.4%)
39/55 (70.2%)
8/91 (8.8%)
29/91 (31.9%)
8/91 (8.8%)
27/86 (31.4%)
22/92 (23.9%)
38/73 (52.1%)
22/92 (23.9%)
32/66 (48.5%)
14/72 (19.4%)
36/84 (42.9%)
14/72 (19.4%)
34/75 (44.8%)
21/88 (23.9%)
35/66 (53.0%)
21/88 (23.9%)
30/63 (47.6%)
15/76 (19.7%)
39/91 (42.9%)
15/76 (19.7%)
36/78 (45.6%)
0
20
40
60
80
100
-100
-60
-20
20
60
100
Placebo (N=164)
Risankizumab 180 mg (N=157)
Risankizumab 360 mg (N=141)


Proportion (%)
Risk Difference (95% CI)
Placebo
Risankizumab
Baseline SF <= Median (5.43): RISA 180 mg SC
Baseline SF <= Median (5.43): RISA 360 mg SC
Baseline SF > Median (5.43): RISA 180 mg SC
Baseline SF > Median (5.43): RISA 360 mg SC
Baseline AP Score <= Median (2.00): RISA 180 mg SC
Baseline AP Score <= Median (2.00): RISA 360 mg SC
Baseline AP Score > Median (2.00): RISA 180 mg SC
Baseline AP Score > Median (2.00): RISA 360 mg SC
Baseline SES-CD <= Median (13.00): RISA 180 mg SC
Baseline SES-CD <= Median (13.00): RISA 360 mg SC
Baseline SES-CD > Median (13.00): RISA 180 mg SC
Baseline SES-CD > Median (13.00): RISA 360 mg SC
Baseline SES-CD <= 15: RISA 180 mg SC
Baseline SES-CD <= 15: RISA 360 mg SC
Baseline SES-CD > 15: RISA 180 mg SC
Baseline SES-CD > 15: RISA 360 mg SC
23/92 (25.0%)
42/80 (52.5%)
23/92 (25.0%)
29/68 (42.6%)
13/72 (18.1%)
32/77 (41.6%)
13/72 (18.1%)
37/73 (50.1%)
28/119 (23.5%)
41/93 (44.1%)
28/119 (23.5%)
49/100 (48.6%)
8/45 (17.8%)
33/64 (51.6%)
8/45 (17.8%)
17/41 (41.5%)
13/85 (15.3%)
31/82 (37.8%)
13/85 (15.3%)
36/80 (45.0%)
23/79 (29.1%)
43/75 (57.3%)
23/79 (29.1%)
30/61 (48.5%)
18/105 (17.1%)
40/99 (40.4%)
18/105 (17.1%)
41/87 (46.7%)
18/59 (30.5%)
34/58 (58.6%)
18/59 (30.5%)
25/54 (46.3%)
0
20
40
60
80
100
-100
-60
-20
20
60
100
Placebo (N=164)
Risankizumab 180 mg (N=157)
Risankizumab 360 mg (N=141)


Proportion (%)
Risk Difference (95% CI)
Placebo
Risankizumab
Disease Duration at Baseline <= Median (7.10): RISA 180 mg SC
Disease Duration at Baseline <= Median (7.10): RISA 360 mg SC
Disease Duration at Baseline > Median (7.10): RISA 180 mg SC
Disease Duration at Baseline > Median (7.10): RISA 360 mg SC
Disease Duration at Baseline <= 5 years: RISA 180 mg SC
Disease Duration at Baseline <= 5 years: RISA 360 mg SC
Disease Duration at Baseline > 5 years: RISA 180 mg SC
Disease Duration at Baseline > 5 years: RISA 360 mg SC
Baseline hs-CRP <= Median (8.47): RISA 180 mg SC
Baseline hs-CRP <= Median (8.47): RISA 360 mg SC
Baseline hs-CRP > Median (8.47): RISA 180 mg SC
Baseline hs-CRP > Median (8.47): RISA 360 mg SC
Baseline hs-CRP <= 5 mg/L: RISA 180 mg SC
Baseline hs-CRP <= 5 mg/L: RISA 360 mg SC
Baseline hs-CRP > 5 mg/L: RISA 180 mg SC
Baseline hs-CRP > 5 mg/L: RISA 360 mg SC
23/77 (29.9%)
38/79 (48.1%)
23/77 (29.9%)
37/75 (49.3%)
13/87 (14.9%)
36/78 (46.2%)
13/87 (14.9%)
29/66 (43.3%)
20/63 (31.7%)
31/57 (54.4%)
20/63 (31.7%)
28/51 (54.9%)
16/101 (15.8%)
43/100 (43.0%)
16/101 (15.8%)
38/90 (41.8%)
14/91 (15.4%)
35/78 (44.9%)
14/91 (15.4%)
32/61 (52.5%)
20/71 (28.2%)
38/78 (48.7%)
20/71 (28.2%)
33/79 (41.3%)
12/63 (19.0%)
21/48 (43.8%)
12/63 (19.0%)
24/41 (58.5%)
22/99 (22.2%)
52/108 (48.1%)
22/99 (22.2%)
41/99 (41.0%)
0
20
40
60
80
100
-100
-60
-20
20
60
100
Placebo (N=164)
Risankizumab 180 mg (N=157)
Risankizumab 360 mg (N=141)



AP = abdominal pain, Bio-IR = biologic therapy-intolerant or inadequate responder, CDAI = Crohn's Disease Activity Index, CI = confidence interval, COVID-19 = Coronavirus Disease - 2019, hs-CRP = high-sensitivity C-reactive protein, ITT = intent-to-treat, IV = intravenous, SC = subcutaneous, SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, SF = stool frequency, SS1 = Sub-study 1, TNF = tumor necrosis factor

Note: ITT1A Population includes the randomized subjects in the intent-to-treat population who received IV risankizumab for only one period of 12 weeks in the induction study M16-006 or M15-991 and at least one dose of study drug in the sub-study 1, and had eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease) at baseline of induction study.

If any of the resulting subgroups except for age, sex and race has fewer than 10% of the planned study size, the subgroup analyses for that category will not be presented.

RISA = Risankizumab. Risk difference = (risankizumab - placebo).

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

95% CI for difference calculated using normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.

Cross Reference：M16-000 試験 SS1 CSR Figure 14.2　6.5

表 2.7.3.6-33.　Bio-IR 及び Non Bio-IR 部分集団における投与 12 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合（NRI-C，ITT1A）：M16-006 試験

Subgroup Category Treatment	N	---- Responder (NRI-C) ---- n (%)	[95% CI][A]	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff -- Compared to Placebo -- Diff(%)[B]	[95% CI][C]
Prior Biologics Failed						
Yes						
Placebo IV	97	22 (22.7)	[14.3, 31.0]	1		
Risankizumab 600 mg IV	195	79 (40.5)	[33.6, 47.4]	0	17.8	[7.0, 28.6]
Risankizumab 1200 mg IV	199	77 (38.7)	[31.9, 45.5]	1	16.0	[5.3, 26.7]
Yes: 1						
Placebo IV	41	12 (29.3)	[15.3, 43.2]	0		
Risankizumab 600 mg IV	100	39 (39.0)	[29.4, 48.6]	0	9.7	[-7.2, 26.6]
Risankizumab 1200 mg IV	98	48 (49.0)	[39.1, 58.9]	1	19.7	[2.6, 36.8]
Yes: > 1						
Placebo IV	56	10 (17.9)	[7.8, 27.9]	1		
Risankizumab 600 mg IV	95	40 (42.1)	[32.2, 52.0]	0	24.2	[10.1, 38.4]
Risankizumab 1200 mg IV	101	29 (28.7)	[19.9, 37.5]	0	10.9	[-2.5, 24.2]
No						
Placebo IV	78	16 (20.6)	[11.6, 29.5]	1		
Risankizumab 600 mg IV	141	67 (47.5)	[39.3, 55.8]	1	27.0	[14.8, 39.2]
Risankizumab 1200 mg IV	140	62 (44.3)	[36.1, 52.5]	0	23.7	[11.6, 35.9]

Note: ITT1A Population includes randomized subjects who received at least one dose of study drug during the 12-Week Induction Period, and had baseline eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease).
If any of the resulting subgroups except for age, sex and race has fewer than 10% of the planned study size, the subgroup analyses for that category will not be presented.
Clinical remission is defined as average daily SF <= 2.8 and not worse than baseline AND average daily AP score <= 1 and not worse than baseline.
[A]: 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
[B]: Risk difference = (risankizumab - placebo).
[C]: 95% CI for difference calculated using normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.

Cross Reference：M16-006 試験 CSR Table 14.2　1.2.2.4

表 2.7.3.6-34.　Bio-IR 及び Non Bio-IR 部分集団における投与 12 週時の内視鏡的改善を達成した被験者の割合（NRI-C，ITT1A）：M16-006 試験

Subgroup Category Treatment	N	---- Responder (NRI-C) ---- n (%)	[95% CI][A]	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff -- Compared to Placebo -- Diff(%)[B]	[95% CI][C]
Prior Biologics Failed						
Yes						
Placebo IV	97	11 (11.4)	[5.0, 17.7]	2		
Risankizumab 600 mg IV	195	64 (32.9)	[26.2, 39.5]	11	21.5	[12.3, 30.7]
Risankizumab 1200 mg IV	199	47 (23.8)	[17.9, 29.8]	12	12.5	[3.8, 21.1]
Yes: 1						
Placebo IV	41	5 (12.2)	[2.2, 22.2]	0		
Risankizumab 600 mg IV	100	36 (35.7)	[26.2, 45.2]	8	23.5	[9.7, 37.3]
Risankizumab 1200 mg IV	98	30 (30.9)	[21.7, 40.1]	4	18.7	[5.1, 32.3]
Yes: > 1						
Placebo IV	56	6 (10.8)	[2.6, 18.9]	2		
Risankizumab 600 mg IV	95	28 (29.9)	[20.6, 39.2]	3	19.2	[6.8, 31.5]
Risankizumab 1200 mg IV	101	17 (17.0)	[9.6, 24.3]	8	6.2	[-4.8, 17.2]
No						
Placebo IV	78	10 (12.8)	[5.4, 20.2]	1		
Risankizumab 600 mg IV	141	71 (50.5)	[42.2, 58.8]	3	37.7	[26.5, 48.8]
Risankizumab 1200 mg IV	140	61 (43.9)	[35.6, 52.1]	5	31.1	[20.0, 42.2]

Note: ITT1A Population includes randomized subjects who received at least one dose of study drug during the 12-Week Induction Period, and had baseline eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease).
If any of the resulting subgroups except for age, sex and race has fewer than 10% of the planned study size, the subgroup analyses for that category will not be presented.
Endoscopic response is defined as decreasing 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.
[A]: 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
[B]: Risk difference = (risankizumab - placebo).
[C]: 95% CI for difference calculated using normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.

Cross Reference：M16-006 試験 CSR Table 14.2　1.2.3.3

表 2.7.3.6-35. Bio-IR 部分集団における導入療法試験の主要評価項目の結果（NRI-C，12 週導入療法有効性併合解析集団）

	PBO IV N = 284 n (%)	RZB 600 mg IV N = 386 n (%)	RZB 1200 mg IV N = 390 n (%)	Adjusted Treatment Difference[a]	
				Δ RZB 600 mg IV – PBO (95% CI)	Δ RZB 1200 mg IV – PBO (95% CI)
SF/APS clinical remission at Week 12[b]	58 (20.4)	145 (37.6)	153 (39.2)	16.3 (9.5, 23.2) ***	18.2 (11.4, 25.0) ***
Endoscopic response at Week 12[c]	32 (11.3)	119 (30.8)	112 (28.8)	18.9 (13.0, 24.9) ***	18.4 (12.6, 24.3) ***

APS = abdominal pain score, Bio-IR = biologic therapy-intolerant or inadequate responder, CD = Crohn's disease, CI = confidence interval, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel, COVID-19 = Coronavirus Disease – 2019, IV = intravenous, PBO = placebo, RZB = risankizumab, SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, SF = stool frequency

a. Adjusted treatment difference, 95% CI and *P* values for comparison of binary endpoints between risankizumab and placebo were calculated using CMH test adjusted for study (M15-991, M16-006) and randomization stratification factors. The calculations are based on non responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.

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

c. 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 ≤ 0.05; ** *P* value ≤ 0.01; *** *P* value < 0.001.

Note: Subjects that were Bio-IR are integrated from Study M15-991 and Study M16-006. The Bio-IR population was defined as subjects with documented intolerance or inadequate response to one or more approved biologics for CD (infliximab, adalimumab, certolizumab, vedolizumab, ustekinumab and/or natalizumab).

Cross Reference：ISE Table 1.2　1.2.4, Table 1.2　1.3.4

表 2.7.3.6-36.　Bio-IR 及び Non Bio-IR 部分集団における投与 52 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合（NRI-C，ITT1A）：M16-000 試験 SS1

Subgroup Category Treatment	N	---- Responder (NRI-C) ---- n (%)	[95% CI][A]	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff -- Compared to Placebo -- Diff(%)[B]	[95% CI][C]
Prior Biologics Failed						
Yes						
Placebo SC	123	42 (34.1)	[25.8, 42.5]	0		
Risankizumab 180 mg SC	113	46 (40.7)	[31.6, 49.8]	0	6.6	[-5.8, 18.9]
Risankizumab 360 mg SC	102	49 (48.1)	[38.3, 57.9]	2	14.0	[1.1, 26.8]
Yes: 1						
Placebo SC	60	26 (43.3)	[30.8, 55.9]	0		
Risankizumab 180 mg SC	42	23 (54.8)	[39.7, 69.8]	0	11.4	[-8.2, 31.0]
Risankizumab 360 mg SC	51	23 (45.2)	[31.3, 59.1]	2	1.9	[-16.8, 20.6]
Yes: > 1						
Placebo SC	63	16 (25.4)	[14.6, 36.1]	0		
Risankizumab 180 mg SC	71	23 (32.4)	[21.5, 43.3]	0	7.0	[-8.3, 22.3]
Risankizumab 360 mg SC	51	26 (51.0)	[37.3, 64.7]	0	25.6	[8.2, 43.0]
No						
Placebo SC	41	23 (56.1)	[40.9, 71.3]	0		
Risankizumab 180 mg SC	44	27 (61.4)	[47.0, 75.8]	0	5.3	[-15.7, 26.2]
Risankizumab 360 mg SC	39	24 (61.5)	[46.3, 76.8]	0	5.4	[-16.1, 27.0]

Note: ITT1A Population includes the randomized subjects in the intent-to-treat population who received IV risankizumab for only one period of 12 weeks in the induction study M16-006 or M15-991 and at least one dose of study drug in the sub-study 1, and had eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease) at baseline of induction study.
If any of the resulting subgroups except for age, sex and race has fewer than 10% of the planned study size, the subgroup analyses for that category will not be presented.
Clinical remission is defined as average daily SF <= 2.8 and not worse than baseline of the induction study AND average daily AP score <= 1 and not worse than baseline of the induction study.
[A]: 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
[B]: Risk difference = (risankizumab - placebo).
[C]: 95% CI for difference calculated using normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.

Cross Reference：M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.2　2.2.4

表 2.7.3.6-37.　Bio-IR 及び Non Bio-IR 部分集団における投与 52 週時の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

Subgroup Category Treatment	N	Responder (NRI-C) n (%)	[95% CI][A]	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff -- Compared to Placebo -- Diff(%)[B]	[95% CI][C]
Prior Biologics Failed						
Yes						
Placebo SC	123	25 (20.3)	[13.2, 27.4]	0		
Risankizumab 180 mg SC	113	46 (40.7)	[31.6, 49.8]	0	20.4	[8.9, 31.9]
Risankizumab 360 mg SC	102	45 (43.7)	[34.1, 53.4]	1	23.4	[11.4, 35.4]
Yes: 1						
Placebo SC	60	17 (28.3)	[16.9, 39.7]	0		
Risankizumab 180 mg SC	42	20 (47.6)	[32.5, 62.7]	0	19.3	[0.4, 38.2]
Risankizumab 360 mg SC	51	22 (42.4)	[28.7, 56.1]	1	14.0	[-3.8, 31.8]
Yes: > 1						
Placebo SC	63	8 (12.7)	[4.5, 20.9]	0		
Risankizumab 180 mg SC	71	26 (36.6)	[25.4, 47.8]	0	23.9	[10.0, 37.8]
Risankizumab 360 mg SC	51	23 (45.1)	[31.4, 58.8]	0	32.4	[16.5, 48.3]
No						
Placebo SC	41	11 (26.8)	[13.3, 40.4]	0		
Risankizumab 180 mg SC	44	28 (63.6)	[49.4, 77.9]	0	36.8	[17.2, 56.5]
Risankizumab 360 mg SC	39	21 (53.8)	[38.2, 69.5]	0	27.0	[6.3, 47.7]

Note: ITT1A Population includes the randomized subjects in the intent-to-treat population who received IV risankizumab for only one period of 12 weeks in the induction study M16-006 or M15-991 and at least one dose of study drug in the sub-study 1, and had eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease) at baseline of induction study.
If any of the resulting subgroups except for age, sex and race has fewer than 10% of the planned study size, the subgroup analyses for that category will not be presented.
Endoscopic response is defined as decreasing in SES-CD > 50% from baseline of the induction study (or for subjects with isolated ileal disease and a baseline SES-CD of 4, at least a 2 point reduction from baseline of the induction study), as scored by central reviewer.
[A]: 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
[B]: Risk difference = (risankizumab - placebo).
[C]: 95% CI for difference calculated using normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.

Cross Reference：M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.2　2.3.3

表 2.7.3.6-38.　導入療法試験の用量別の部分集団における投与 52 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合（NRI-C，ITT1A）：M16-000 試験 SS1

Subgroup Category Treatment	N	---- Responder (NRI-C) ---- n (%)	[95% CI][A]	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff -- Compared to Placebo -- Diff(%)[B]	[95% CI][C]
Risankizumab Induction Last Dose						
600 mg						
Placebo SC	75	36 (48.0)	[36.7, 59.3]	0		
Risankizumab 180 mg SC	69	32 (46.4)	[34.6, 58.1]	0	-1.6	[-17.9, 14.7]
Risankizumab 360 mg SC	65	33 (51.2)	[39.0, 63.4]	1	3.2	[-13.5, 19.8]
1200 mg						
Placebo SC	89	29 (32.6)	[22.8, 42.3]	0		
Risankizumab 180 mg SC	88	41 (46.6)	[36.2, 57.0]	0	14.0	[-0.3, 28.3]
Risankizumab 360 mg SC	76	40 (52.4)	[41.1, 63.6]	1	19.8	[4.9, 34.7]

Note: ITT1A Population includes the randomized subjects in the intent-to-treat population who received IV risankizumab for only one period of 12 weeks in the induction study M16-006 or M15-991 and at least one dose of study drug in the sub-study 1, and had eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease) at baseline of induction study.
If any of the resulting subgroups except for age, sex and race has fewer than 10% of the planned study size, the subgroup analyses for that category will not be presented.
Clinical remission is defined as average daily SF <= 2.8 and not worse than baseline of the induction study AND average daily AP score <= 1 and not worse than baseline of the induction study.
[A]: 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
[B]: Risk difference = (risankizumab - placebo).
[C]: 95% CI for difference calculated using normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.

Cross Reference：M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.2　2.2.4

表 2.7.3.6-39.　導入療法試験の用量別の部分集団における投与 52 週時の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

Subgroup Category Treatment	N	Responder (NRI-C) n (%)	 [95% CI][A]	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff -- Compared to Placebo -- Diff(%)[B]	 [95% CI][C]
Risankizumab Induction Last Dose						
600 mg						
Placebo SC	75	22 (29.3)	[19.0, 39.6]	0		
Risankizumab 180 mg SC	69	30 (43.5)	[31.8, 55.2]	0	14.1	[-1.4, 29.7]
Risankizumab 360 mg SC	65	34 (52.3)	[40.2, 64.4]	0	23.0	[7.0, 38.9]
1200 mg						
Placebo SC	89	14 (15.7)	[8.2, 23.3]	0		
Risankizumab 180 mg SC	88	44 (50.0)	[39.6, 60.4]	0	34.3	[21.4, 47.2]
Risankizumab 360 mg SC	76	32 (41.6)	[30.4, 52.7]	1	25.8	[12.4, 39.3]

Note: ITT1A Population includes the randomized subjects in the intent-to-treat population who received IV risankizumab for only one period of 12 weeks in the induction study M16-006 or M15-991 and at least one dose of study drug in the sub-study 1, and had eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease) at baseline of induction study.
If any of the resulting subgroups except for age, sex and race has fewer than 10% of the planned study size, the subgroup analyses for that category will not be presented.
Endoscopic response is defined as decreasing in SES-CD > 50% from baseline of the induction study (or for subjects with isolated ileal disease and a baseline SES-CD of 4, at least a 2 point reduction from baseline of the induction study), as scored by central reviewer.
[A]: 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
[B]: Risk difference = (risankizumab - placebo).
[C]: 95% CI for difference calculated using normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.

Cross Reference：M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.2　2.3.3

表 2.7.3.6-40. 日本人部分集団における人口統計学的特性（ITT1A）：M16-006 試験

Variable	Placebo IV (N=16)	Risankizumab 600 mg IV (N=28)	Risankizumab 1200 mg IV (N=27)	Total (N=71)
Age (years)				
n	16	28	27	71
Mean (SD)	35.1 (13.85)	34.0 (11.15)	38.1 (10.57)	35.8 (11.58)
Median	30.0	33.0	39.0	34.0
Min, Max	20, 61	18, 55	21, 69	18, 69
Age category - n(%)				
< 18	0	0	0	0
[18, 40)	12 (75.0)	19 (67.9)	14 (51.9)	45 (63.4)
[40, 65)	4 (25.0)	9 (32.1)	12 (44.4)	25 (35.2)
>= 65	0	0	1 (3.7)	1 (1.4)
Sex - n(%)				
Female	7 (43.8)	4 (14.3)	8 (29.6)	19 (26.8)
Male	9 (56.3)	24 (85.7)	19 (70.4)	52 (73.2)
Race - n(%)				
White	0	0	0	0
Black or African American	0	0	0	0
Asian	16 (100)	28 (100)	26 (96.3)	70 (98.6)
American Indian/Alaska Native	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
Multiple	0	0	1 (3.7)	1 (1.4)
Ethnicity - n(%)				
Hispanic/Latino	0	0	0	0
Non-Hispanic/Latino	16 (100)	28 (100)	27 (100)	71 (100)

Variable	Placebo IV (N=16)	Risankizumab 600 mg IV (N=28)	Risankizumab 1200 mg IV (N=27)	Total (N=71)
Tobacco/nicotine use - n(%)				
Currently smokes	2 (12.5)	6 (21.4)	2 (7.4)	10 (14.1)
Ex-smoker	3 (18.8)	6 (21.4)	12 (44.4)	21 (29.6)
Never smoked	11 (68.8)	16 (57.1)	13 (48.1)	40 (56.3)
Unknown	0	0	0	0
Alcohol use - n(%)				
Current drinker	8 (50.0)	9 (32.1)	11 (40.7)	28 (39.4)
Former drinker	2 (12.5)	12 (42.9)	8 (29.6)	22 (31.0)
Non-drinker	6 (37.5)	7 (25.0)	8 (29.6)	21 (29.6)
Unknown	0	0	0	0
Systolic blood pressure (mmHg)				
n	16	28	27	71
Mean (SD)	117.8 (8.93)	113.8 (13.67)	115.6 (14.63)	115.4 (13.08)
Median	119.5	111.5	111.0	112.0
Min, Max	99, 135	92, 140	89, 140	89, 140
Diastolic blood pressure (mmHg)				
n	16	28	27	71
Mean (SD)	73.4 (7.71)	68.4 (9.09)	71.4 (10.27)	70.7 (9.38)
Median	72.0	66.0	71.0	71.0
Min, Max	60, 92	47, 88	54, 91	47, 92

Variable	Placebo IV (N=16)	Risankizumab 600 mg IV (N=28)	Risankizumab 1200 mg IV (N=27)	Total (N=71)
Pulse (bpm)				
n	16	28	27	71
Mean (SD)	80.2 (19.41)	85.4 (13.67)	82.3 (16.00)	83.0 (15.88)
Median	78.0	85.5	84.0	84.0
Min, Max	55, 126	60, 118	56, 108	55, 126
Body temperature (°c)				
n	16	28	27	71
Mean (SD)	36.650 (0.2733)	36.575 (0.4033)	36.615 (0.3009)	36.607 (0.3365)
Median	36.700	36.600	36.600	36.600
Min, Max	36.000, 37.000	35.700, 37.500	36.200, 37.200	35.700, 37.500
Body weight (kg)				
n	16	28	27	71
Mean (SD)	59.013 (12.3856)	59.575 (11.1170)	62.122 (11.1489)	60.417 (11.3387)
Median	58.750	56.850	62.400	58.400
Min, Max	43.10, 94.10	47.20, 91.90	39.20, 86.10	39.20, 94.10
Female				
n	7	4	8	19
Mean (SD)	53.414 (9.0601)	54.500 (8.5049)	57.150 (13.9404)	55.216 (10.8642)
Median	49.800	52.200	56.000	54.600
Min, Max	43.10, 67.00	47.20, 66.40	39.20, 77.20	39.20, 77.20

Variable	Placebo IV (N=16)	Risankizumab 600 mg IV (N=28)	Risankizumab 1200 mg IV (N=27)	Total (N=71)
Body weight (kg) (Cont.)				
Male				
n	9	24	19	52
Mean (SD)	63.367 (13.3161)	60.421 (11.4202)	64.216 (9.3995)	62.317 (11.0020)
Median	59.200	57.100	65.900	59.550
Min, Max	49.40, 94.10	47.30, 91.90	43.90, 86.10	43.90, 94.10
Body weight category - n(%)				
< 60 kg	10 (62.5)	19 (67.9)	11 (40.7)	40 (56.3)
>= 60 kg	6 (37.5)	9 (32.1)	16 (59.3)	31 (43.7)
Height (cm)				
n	16	28	27	71
Mean (SD)	164.47 (8.680)	168.30 (6.666)	168.75 (8.449)	167.61 (7.921)
Median	164.75	168.60	167.40	167.30
Min, Max	151.3, 178.8	155.9, 184.1	149.6, 180.0	149.6, 184.1
Body mass index (kg/m^2)				
n	16	28	27	71
Mean (SD)	21.73 (3.725)	21.03 (3.731)	21.84 (3.822)	21.49 (3.730)
Median	20.66	19.92	21.57	20.41
Min, Max	18.4, 31.6	16.6, 32.3	13.7, 30.6	13.7, 32.3
BMI category - n(%)				
Underweight [< 18.5 kg/m^2]	1 (6.3)	7 (25.0)	4 (14.8)	12 (16.9)
Normal [>= 18.5 and < 25 kg/m^2]	13 (81.3)	17 (60.7)	17 (63.0)	47 (66.2)
Overweight [>= 25 and < 30 kg/m^2]	1 (6.3)	3 (10.7)	5 (18.5)	9 (12.7)
Obese [>= 30 kg/m^2]	1 (6.3)	1 (3.6)	1 (3.7)	3 (4.2)

Note: ITT1A Population includes randomized subjects who received at least one dose of study drug during the 12-Week Induction Period, and had baseline eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease).
Percentages calculated on non-missing values.

Cross Reference：M16-006 試験 JSA Table 14.1__1.5.1_J

表 2.7.3.6-41. 日本人部分集団におけるベースラインの疾患特性（ITT1A）：M16-006 試験

Variable	Placebo IV (N=16)	Risankizumab 600 mg IV (N=28)	Risankizumab 1200 mg IV (N=27)	Total (N=71)
Average Daily Stool Frequency				
n	16	28	27	71
Mean (SD)	5.009 (1.6979)	4.816 (1.9683)	5.508 (2.4125)	5.123 (2.0908)
Median	4.714	4.786	5.286	4.857
Min, Max	2.000, 9.571	0.143, 8.429	0.429, 10.429	0.143, 10.429
Average Daily Abdominal Pain				
n	16	28	27	71
Mean (SD)	1.857 (0.4752)	1.837 (0.6181)	1.614 (0.4600)	1.757 (0.5358)
Median	2.000	1.857	1.714	1.857
Min, Max	0.714, 2.714	1.000, 3.000	1.000, 2.286	0.714, 3.000
Baseline CDAI				
n	16	28	27	71
Mean (SD)	303.97 (49.773)	319.10 (60.922)	304.28 (38.431)	310.05 (50.647)
Median	300.00	297.00	295.90	295.90
Min, Max	227.5, 377.2	222.0, 443.0	244.0, 375.8	222.0, 443.0
Baseline SES-CD				
n	16	28	27	71
Mean (SD)	15.3 (6.42)	17.9 (10.04)	14.3 (7.19)	15.9 (8.33)
Median	14.5	15.5	14.0	15.0
Min, Max	5, 27	4, 45	5, 36	4, 45

Variable	Placebo IV (N=16)	Risankizumab 600 mg IV (N=28)	Risankizumab 1200 mg IV (N=27)	Total (N=71)
Crohn's disease duration (years)				
n	16	28	27	71
Mean (SD)	5.000 (4.8042)	5.707 (6.7379)	9.689 (8.1140)	7.062 (7.1609)
Median	2.680	2.405	9.046	4.821
Min, Max	0.241, 13.437	0.068, 24.074	0.416, 30.639	0.068, 30.639
Baseline fecal calprotectin (mg/kg)				
n	15	27	25	67
Mean (SD)	3327.5 (2548.15)	2371.5 (2744.28)	1846.6 (2023.77)	2389.7 (2478.94)
Median	2601.0	1619.0	1144.0	1619.0
Min, Max	565, 8977	138, 11666	64, 8811	64, 11666
Baseline corticosteroid use (yes, no) - n(%)				
Yes	4 (25.0)	9 (32.1)	8 (29.6)	21 (29.6)
No	12 (75.0)	19 (67.9)	19 (70.4)	50 (70.4)
Baseline immunomodulator use (yes, no) - n(%)				
Yes	4 (25.0)	12 (42.9)	5 (18.5)	21 (29.6)
No	12 (75.0)	16 (57.1)	22 (81.5)	50 (70.4)
Biologics failure history (0, 1, >1) - n(%)				
0	4 (25.0)	8 (28.6)	7 (25.9)	19 (26.8)
1	6 (37.5)	10 (35.7)	9 (33.3)	25 (35.2)
>1	6 (37.5)	10 (35.7)	11 (40.7)	27 (38.0)

Variable	Placebo IV (N=16)	Risankizumab 600 mg IV (N=28)	Risankizumab 1200 mg IV (N=27)	Total (N=71)
TNF failure history (0, 1, >1) - n(%)				
Bio-IR population				
n	12	20	20	52
0	0	0	0	0
1	8 (66.7)	11 (55.0)	9 (45.0)	28 (53.8)
>1	4 (33.3)	9 (45.0)	11 (55.0)	24 (46.2)
Vedolizumab failure history (yes, no) - n(%)				
Bio-IR population				
n	12	20	20	52
Yes	2 (16.7)	2 (10.0)	2 (10.0)	6 (11.5)
No	10 (83.3)	18 (90.0)	18 (90.0)	46 (88.5)
Ustekinumab failure history (yes, no) - n(%)				
Bio-IR population				
n	12	20	20	52
Yes	4 (33.3)	7 (35.0)	6 (30.0)	17 (32.7)
No	8 (66.7)	13 (65.0)	14 (70.0)	35 (67.3)
Baseline hs-CRP (mg/L)				
n	16	28	27	71
Mean (SD)	19.625 (15.6070)	31.233 (38.6460)	14.966 (17.0846)	22.431 (28.1240)
Median	13.900	10.695	9.560	11.300
Min, Max	0.75, 45.40	0.20, 152.00	0.20, 63.40	0.20, 152.00
Draining fistulas (yes, no) - n(%)				
Yes	1 (6.3)	5 (17.9)	4 (14.8)	10 (14.1)
No	15 (93.8)	23 (82.1)	23 (85.2)	61 (85.9)

Variable	Placebo IV (N=16)	Risankizumab 600 mg IV (N=28)	Risankizumab 1200 mg IV (N=27)	Total (N=71)
Non-draining fistulas (yes, no) - n(%)				
Yes	3 (18.8)	3 (10.7)	4 (14.8)	10 (14.1)
No	13 (81.3)	25 (89.3)	23 (85.2)	61 (85.9)
Anal fissures (yes, no) - n(%)				
Yes	1 (6.3)	4 (14.3)	3 (11.1)	8 (11.3)
No	15 (93.8)	24 (85.7)	24 (88.9)	63 (88.7)
Crohn's disease location per SES-CD (colonic only, ileal only, ileal-colonic) - n(%)				
Ileal only	1 (6.3)	2 (7.1)	3 (11.1)	6 (8.5)
Colonic only	8 (50.0)	7 (25.0)	7 (25.9)	22 (31.0)
Ileal-colonic	7 (43.8)	19 (67.9)	17 (63.0)	43 (60.6)
Extra intestinal manifestation (yes, no) - n(%)				
Yes	5 (31.3)	13 (46.4)	13 (48.1)	31 (43.7)
No	11 (68.8)	15 (53.6)	14 (51.9)	40 (56.3)

Note: ITT1A Population includes randomized subjects who received at least one dose of study drug during the 12-Week Induction Period, and had baseline eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease).
Percentages calculated on non-missing values.

Cross Reference：M16-006 試験 JSA Table 14.1　1.6.1_J

表 2.7.3.6-42.　日本人部分集団における投与 12 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合（NRI-C，ITT1A）：M16-006 試験

Treatment	N	---- Responder (NRI-C) ---- n (%)	[95% CI][A]	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff ---------- Compared to Placebo ---------- Diff(%)[B]	[95% CI][C]
Placebo IV	16	3 (18.8)	[0.0, 37.9]	0		
Risankizumab 600 mg IV	28	19 (67.9)	[50.6, 85.2]	0	49.1	[23.3, 74.9]
Risankizumab 1200 mg IV	27	10 (37.0)	[18.8, 55.3]	0	18.3	[-8.1, 44.7]

Note: ITT1A Population includes randomized subjects who received at least one dose of study drug during the 12-Week Induction Period, and had baseline eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease).
Clinical remission is defined as average daily SF <= 2.8 and not worse than baseline AND average daily AP score <= 1 and not worse than baseline.
[A]: 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
[B]: Risk difference = (risankizumab - placebo).
[C]: 95% CI for difference are calculated using normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.

Cross Reference：M16-006 試験 JSA Table 14.2　1.2.2.1_J

表 2.7.3.6-43.　日本人部分集団における投与 12 週時の内視鏡的改善を達成した被験者の割合（NRI-C，ITT1A）：M16-006 試験

Treatment	N	Responder (NRI-C) n (%)	Responder (NRI-C) [95% CI][A]	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)[B]	Response Rate Diff Compared to Placebo [95% CI][C]
Placebo IV	16	1 (6.3)	[0.0, 18.1]	0		
Risankizumab 600 mg IV	28	10 (35.7)	[18.0, 53.5]	0	29.5	[8.1, 50.8]
Risankizumab 1200 mg IV	27	6 (22.2)	[6.5, 37.9]	0	16.0	[-3.7, 35.6]

Note: ITT1A Population includes randomized subjects who received at least one dose of study drug during the 12-Week Induction Period, and had baseline eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease).
Endoscopic response is defined as decreasing 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.
[A]: 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
[B]: Risk difference = (risankizumab - placebo).
[C]: 95% CI for difference are calculated using normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.

Cross Reference：M16-006 試験 JSA Table 14.2　1.2.3.1_J

表 2.7.3.6-44.　日本人部分集団における人口統計学的特性（ITT1A）：M16-000 試験 SS1

Variable	Placebo SC (N=14)	Risankizumab 180 mg SC (N=12)	Risankizumab 360 mg SC (N=10)	Total (N=36)
Age (years)				
n	14	12	10	36
Mean (SD)	36.0 (12.63)	32.7 (11.01)	34.1 (7.92)	34.4 (10.75)
Median	37.5	30.5	33.5	33.5
Min, Max	18, 61	18, 54	26, 51	18, 61
Age category - n(%)				
< 18	0	0	0	0
[18, 40)	8 (57.1)	9 (75.0)	8 (80.0)	25 (69.4)
[40, 65)	6 (42.9)	3 (25.0)	2 (20.0)	11 (30.6)
>= 65	0	0	0	0
Sex - n(%)				
Female	1 (7.1)	4 (33.3)	4 (40.0)	9 (25.0)
Male	13 (92.9)	8 (66.7)	6 (60.0)	27 (75.0)
Race - n(%)				
White	0	0	0	0
Black or African American	0	0	0	0
Asian	14 (100)	12 (100)	9 (90.0)	35 (97.2)
American Indian/Alaska Native	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
Multiple	0	0	1 (10.0)	1 (2.8)
Ethnicity - n(%)				
Hispanic/Latino	0	0	0	0
Non-Hispanic/Latino	14 (100)	12 (100)	10 (100)	36 (100)

Variable	Placebo SC (N=14)	Risankizumab 180 mg SC (N=12)	Risankizumab 360 mg SC (N=10)	Total (N=36)
Tobacco/nicotine use - n(%)				
Currently smokes	2 (14.3)	3 (25.0)	0	5 (13.9)
Ex-smoker	3 (21.4)	3 (25.0)	4 (40.0)	10 (27.8)
Never smoked	9 (64.3)	6 (50.0)	6 (60.0)	21 (58.3)
Unknown	0	0	0	0
Alcohol use - n(%)				
Current drinker	6 (42.9)	4 (33.3)	4 (40.0)	14 (38.9)
Former drinker	2 (14.3)	4 (33.3)	4 (40.0)	10 (27.8)
Non-drinker	6 (42.9)	4 (33.3)	2 (20.0)	12 (33.3)
Unknown	0	0	0	0
Systolic blood pressure (mmHg)				
n	14	12	10	36
Mean (SD)	116.4 (10.87)	110.6 (13.77)	113.1 (15.63)	113.5 (13.14)
Median	118.5	106.5	109.0	111.0
Min, Max	100, 138	92, 137	97, 140	92, 140

Variable	Placebo SC (N=14)	Risankizumab 180 mg SC (N=12)	Risankizumab 360 mg SC (N=10)	Total (N=36)
Diastolic blood pressure (mmHg)				
n	14	12	10	36
Mean (SD)	69.5 (12.53)	67.3 (7.76)	69.3 (7.33)	68.7 (9.60)
Median	65.5	65.0	65.5	65.0
Min, Max	47, 92	57, 80	62, 84	47, 92
Pulse (bpm)				
n	14	12	10	36
Mean (SD)	75.1 (15.14)	85.3 (17.61)	87.5 (14.23)	81.9 (16.32)
Median	74.5	84.5	89.0	83.0
Min, Max	55, 100	60, 118	56, 105	55, 118
Body temperature (°c)				
n	14	12	10	36
Mean (SD)	36.636 (0.2134)	36.592 (0.3942)	36.740 (0.4274)	36.650 (0.3410)
Median	36.650	36.600	36.650	36.600
Min, Max	36.300, 36.900	36.100, 37.200	36.200, 37.500	36.100, 37.500
Body weight (kg)				
n	14	12	10	36
Mean (SD)	64.707 (11.7119)	58.142 (13.0749)	63.690 (8.8636)	62.236 (11.5617)
Median	62.400	54.600	60.500	60.100
Min, Max	47.30, 91.90	39.20, 86.10	54.50, 78.40	39.20, 91.90
Female				
n	1	4	4	9
Mean (SD)	67.000 (NA)	49.775 (11.6466)	61.950 (9.9875)	57.100 (11.7946)
Median	67.000	46.750	58.350	56.400
Min, Max	67.00, 67.00	39.20, 66.40	54.60, 76.50	39.20, 76.50

Variable	Placebo SC (N=14)	Risankizumab 180 mg SC (N=12)	Risankizumab 360 mg SC (N=10)	Total (N=36)
Body weight (kg) (Cont.)				
Male				
n	13	8	6	27
Mean (SD)	64.531 (12.1708)	62.325 (12.2682)	64.850 (8.8049)	63.948 (11.1788)
Median	59.900	61.100	64.600	60.700
Min, Max	47.30, 91.90	50.50, 86.10	54.50, 78.40	47.30, 91.90
Body weight category - n(%)				
< 60 kg	7 (50.0)	7 (58.3)	4 (40.0)	18 (50.0)
>= 60 kg	7 (50.0)	5 (41.7)	6 (60.0)	18 (50.0)
Height (cm)				
n	14	12	10	36
Mean (SD)	169.08 (7.660)	165.78 (9.613)	167.43 (7.907)	167.52 (8.302)
Median	168.60	166.00	168.15	167.10
Min, Max	152.5, 184.1	149.6, 179.0	155.9, 178.7	149.6, 184.1
Body mass index (kg/m^2)				
n	14	12	10	36
Mean (SD)	22.67 (4.101)	21.01 (3.618)	22.82 (3.686)	22.16 (3.812)
Median	21.68	19.69	22.12	21.04
Min, Max	17.2, 32.3	17.5, 27.6	19.0, 30.6	17.2, 32.3
BMI category - n(%)				
Underweight [< 18.5 kg/m^2]	2 (14.3)	3 (25.0)	0	5 (13.9)
Normal [>= 18.5 and < 25 kg/m^2]	9 (64.3)	6 (50.0)	8 (80.0)	23 (63.9)
Overweight [>= 25 and < 30 kg/m^2]	2 (14.3)	3 (25.0)	1 (10.0)	6 (16.7)
Obese [>= 30 kg/m^2]	1 (7.1)	0	1 (10.0)	2 (5.6)

Note: ITT1A Population includes the randomized subjects in the intent-to-treat population who received IV risankizumab for only one period of 12 weeks in the induction study M16-006 or M15-991 and at least one dose of study drug in the sub-study 1, and had eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease) at baseline of induction study.
Demographics characteristics are summarized at the baseline of the induction study.
Percentages calculated on non-missing values.

Cross Reference：M16-000 試験 SS1_JSA Table 14.1　5.1 J

表 2.7.3.6-45. 日本人部分集団における導入療法試験のベースラインの疾患特性（ITT1A）：M16-000 試験 SS1

Variable	Placebo SC (N=14)	Risankizumab 180 mg SC (N=12)	Risankizumab 360 mg SC (N=10)	Total (N=36)
Average Daily Stool Frequency				
n	14	12	10	36
Mean (SD)	5.020 (0.9863)	4.464 (2.8824)	5.071 (2.1020)	4.849 (2.0458)
Median	4.786	4.214	5.357	4.786
Min, Max	3.429, 7.286	0.143, 9.000	0.429, 8.429	0.143, 9.000
Average Daily Abdominal Pain				
n	14	12	10	36
Mean (SD)	1.816 (0.6375)	1.810 (0.5822)	1.857 (0.4617)	1.825 (0.5592)
Median	2.000	1.857	1.929	2.000
Min, Max	1.000, 3.000	1.000, 3.000	1.000, 2.571	1.000, 3.000
Baseline CDAI				
n	14	12	10	36
Mean (SD)	315.81 (55.918)	308.81 (42.812)	326.22 (62.439)	316.37 (52.796)
Median	290.00	296.25	316.95	293.45
Min, Max	227.5, 415.0	260.0, 385.6	261.0, 443.0	227.5, 443.0
Baseline SES-CD				
n	14	12	10	36
Mean (SD)	14.4 (6.93)	14.3 (6.28)	15.4 (9.41)	14.6 (7.30)
Median	14.5	12.5	14.5	13.5
Min, Max	5, 27	6, 24	4, 31	4, 31

Variable	Placebo SC (N=14)	Risankizumab 180 mg SC (N=12)	Risankizumab 360 mg SC (N=10)	Total (N=36)
Crohn's disease duration (years)				
n	14	12	10	36
Mean (SD)	3.256 (4.4028)	6.764 (8.8728)	5.711 (5.5068)	5.107 (6.4927)
Median	1.681	2.205	4.480	2.290
Min, Max	0.068, 13.821	0.287, 24.074	0.416, 18.108	0.068, 24.074
Baseline fecal calprotectin (mg/kg)				
n	13	11	9	33
Mean (SD)	1273.5 (1185.37)	2719.4 (1965.52)	3601.7 (3385.49)	2390.4 (2357.15)
Median	1061.0	2194.0	2831.0	1675.0
Min, Max	149, 3784	242, 6144	585, 11666	149, 11666
Baseline corticosteroid use (yes, no) - n(%)				
Yes	4 (28.6)	3 (25.0)	4 (40.0)	11 (30.6)
No	10 (71.4)	9 (75.0)	6 (60.0)	25 (69.4)
Baseline immunomodulator use (yes, no) - n(%)				
Yes	6 (42.9)	2 (16.7)	2 (20.0)	10 (27.8)
No	8 (57.1)	10 (83.3)	8 (80.0)	26 (72.2)
Biologics failure history (0, 1, >1) - n(%)				
0	4 (28.6)	4 (33.3)	3 (30.0)	11 (30.6)
1	5 (35.7)	5 (41.7)	3 (30.0)	13 (36.1)
>1	5 (35.7)	3 (25.0)	4 (40.0)	12 (33.3)

Variable	Placebo SC (N=14)	Risankizumab 180 mg SC (N=12)	Risankizumab 360 mg SC (N=10)	Total (N=36)
TNF failure history (0, 1, >1) - n(%)				
Bio-IR population				
n	10	8	7	25
0	0	0	0	0
1	6 (60.0)	6 (75.0)	3 (42.9)	15 (60.0)
>1	4 (40.0)	2 (25.0)	4 (57.1)	10 (40.0)
Vedolizumab failure history (yes, no) - n(%)				
Bio-IR population				
n	10	8	7	25
Yes	1 (10.0)	0	1 (14.3)	2 (8.0)
No	9 (90.0)	8 (100)	6 (85.7)	23 (92.0)
Ustekinumab failure history (yes, no) - n(%)				
Bio-IR population				
n	10	8	7	25
Yes	3 (30.0)	2 (25.0)	3 (42.9)	8 (32.0)
No	7 (70.0)	6 (75.0)	4 (57.1)	17 (68.0)
Baseline hs-CRP (mg/L)				
n	14	12	10	36
Mean (SD)	14.316 (16.7446)	20.828 (19.2234)	31.731 (33.9624)	21.324 (23.8234)
Median	7.610	14.895	16.300	10.425
Min, Max	0.27, 58.40	0.95, 61.30	4.09, 94.20	0.27, 94.20
Draining fistulas (yes, no) - n(%)				
Yes	1 (7.1)	0	5 (50.0)	6 (16.7)
No	13 (92.9)	12 (100)	5 (50.0)	30 (83.3)

Variable	Placebo SC (N=14)	Risankizumab 180 mg SC (N=12)	Risankizumab 360 mg SC (N=10)	Total (N=36)
Non-draining fistulas (yes, no) - n(%)				
Yes	2 (14.3)	1 (8.3)	2 (20.0)	5 (13.9)
No	12 (85.7)	11 (91.7)	8 (80.0)	31 (86.1)
Anal fissures (yes, no) - n(%)				
Yes	2 (14.3)	2 (16.7)	3 (30.0)	7 (19.4)
No	12 (85.7)	10 (83.3)	7 (70.0)	29 (80.6)
Crohn's disease location per SES-CD (colonic only, ileal only, ileal-colonic) - n(%)				
Ileal only	1 (7.1)	0	1 (10.0)	2 (5.6)
Colonic only	3 (21.4)	3 (25.0)	5 (50.0)	11 (30.6)
Ileal-colonic	10 (71.4)	9 (75.0)	4 (40.0)	23 (63.9)
Extra intestinal manifestation (yes, no) - n(%)				
Yes	5 (35.7)	5 (41.7)	5 (50.0)	15 (41.7)
No	9 (64.3)	7 (58.3)	5 (50.0)	21 (58.3)

Note: ITT1A Population includes the randomized subjects in the intent-to-treat population who received IV risankizumab for only one period of 12 weeks in the induction study M16-006 or M15-991 and at least one dose of study drug in the sub-study 1, and had eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease) at baseline of induction study.
Disease characteristics are summarized at the baseline of the induction study.
Percentages calculated on non-missing values.

Cross Reference：M16-000 試験 SS1_JSA Table 14.1　6.1_J

表 2.7.3.6-46. 日本人部分集団における M16-000 試験 SS1 の投与 0 週時の疾患特性（ITT1A）：M16-000 試験 SS1

Variable	Placebo SC (N=14)	Risankizumab 180 mg SC (N=12)	Risankizumab 360 mg SC (N=10)	Total (N=36)
CDAI				
n	14	12	10	36
Mean (SD)	124.11 (68.616)	169.05 (67.643)	136.61 (65.104)	142.56 (68.290)
Median	135.50	162.10	139.65	145.45
Min, Max	20.8, 227.0	86.8, 254.8	39.0, 228.0	20.8, 254.8
SES-CD				
n	14	11	10	35
Mean (SD)	8.7 (7.26)	9.5 (6.33)	9.6 (5.02)	9.2 (6.23)
Median	7.5	7.0	10.5	9.0
Min, Max	0, 24	1, 20	1, 18	0, 24
Average Daily Stool Frequency				
n	14	12	10	36
Mean (SD)	1.306 (1.2947)	1.607 (1.3389)	1.543 (1.3499)	1.472 (1.2935)
Median	1.357	1.500	1.643	1.643
Min, Max	0.000, 3.429	0.000, 3.857	0.000, 3.429	0.000, 3.857

Variable	Placebo SC (N=14)	Risankizumab 180 mg SC (N=12)	Risankizumab 360 mg SC (N=10)	Total (N=36)
Average Daily Abdominal Pain				
n	14	12	10	36
Mean (SD)	0.551 (0.5162)	0.917 (0.7644)	0.629 (0.6360)	0.694 (0.6427)
Median	0.500	1.000	0.643	0.714
Min, Max	0.000, 1.429	0.000, 3.000	0.000, 2.000	0.000, 3.000
hs-CRP (mg/L)				
n	14	12	10	36
Mean (SD)	2.888 (3.8249)	3.492 (3.3332)	3.743 (3.5052)	3.327 (3.4959)
Median	1.900	2.220	2.375	2.190
Min, Max	0.20, 14.90	0.20, 8.77	0.88, 12.50	0.20, 14.90
Fecal calprotectin (mg/kg)				
n	14	12	10	36
Mean (SD)	848.5 (1825.73)	1838.9 (2983.56)	991.2 (701.20)	1218.3 (2088.94)
Median	283.0	710.0	1043.0	411.5
Min, Max	30, 7010	30, 10630	141, 2097	30, 10630

Note: ITT1A Population includes the randomized subjects in the intent-to-treat population who received IV risankizumab for only one period of 12 weeks in the induction study M16-006 or M15-991 and at least one dose of study drug in the sub-study 1, and had eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease) at baseline of induction study.
Percentages calculated on non-missing values.

Cross Reference：M16-000 試験 SS1_JSA Table 14.1　6.6 J

表 2.7.3.6-47.　日本人部分集団における投与 52 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合（NRI-C，ITT1A）：M16-000 試験 SS1

Treatment	N	---- Responder (NRI-C) ---- n (%)	[95% CI][A]	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff ---------- Compared to Placebo ---------- Diff(%)[B]	[95% CI][C]
Placebo SC	14	7 (50.0)	[23.8, 76.2]	0		
Risankizumab 180 mg SC	12	7 (58.3)	[30.4, 86.2]	0	8.3	[-29.9, 46.6]
Risankizumab 360 mg SC	10	6 (60.0)	[29.6, 90.4]	0	10.0	[-30.1, 50.1]

Note: ITT1A Population includes the randomized subjects in the intent-to-treat population who received IV risankizumab for only one period of 12 weeks in the induction study M16-006 or M15-991 and at least one dose of study drug in the sub-study 1, and had eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease) at baseline of induction study.
Clinical remission is defined as average daily SF <= 2.8 and not worse than baseline of the induction study AND average daily AP score <= 1 and not worse than baseline of the induction study.
[A]: 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
[B]: Risk difference = (risankizumab - placebo).
[C]: 95% CI for difference are calculated using normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.

Cross Reference：M16-000 試験 SS1_JSA Table 14.2　2.2.1_J

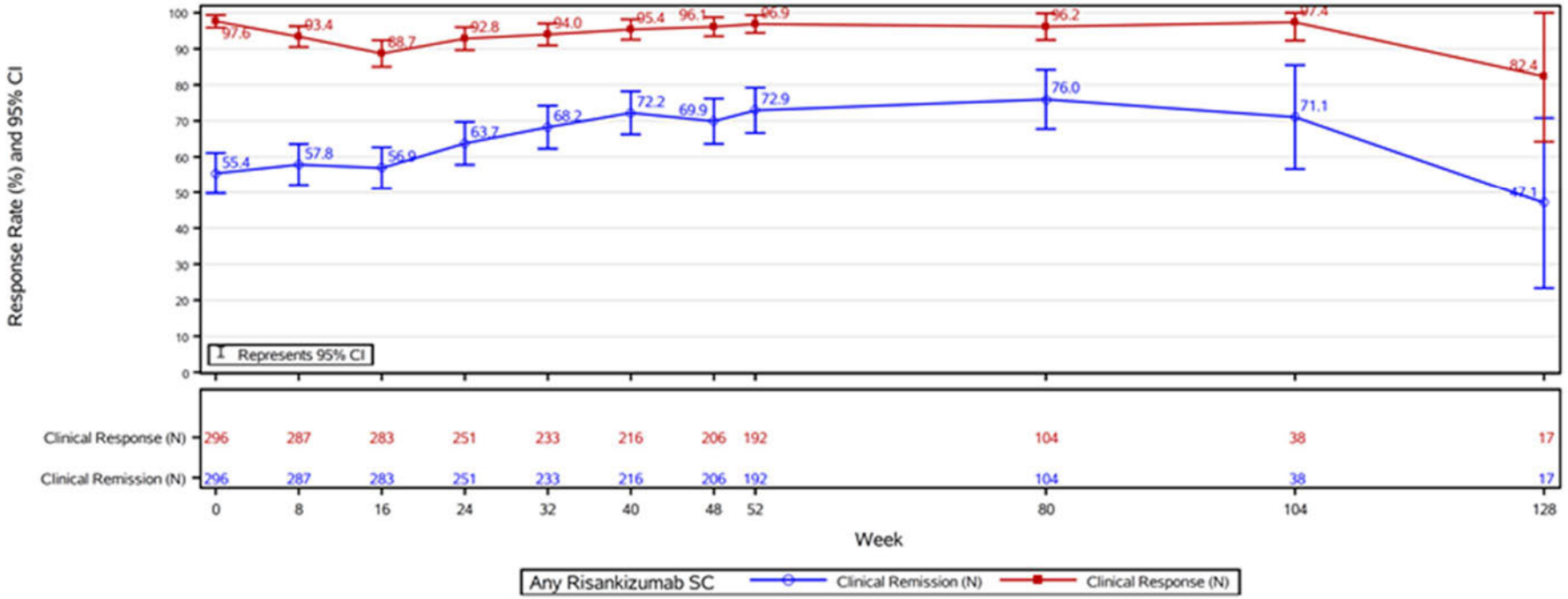
表 2.7.3.6-48.　日本人部分集団における投与 52 週時の内視鏡的改善を達成した被験者の割合（NRI-C，ITT1A）：M16-000 試験 SS1

Treatment	N	---- Responder (NRI-C) ---- n (%)	[95% CI][A]	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff(%)[B]	[95% CI][C]
Placebo SC	14	5 (35.7)	[10.6, 60.8]	0		
Risankizumab 180 mg SC	12	7 (58.3)	[30.4, 86.2]	0	22.6	[-14.9, 60.1]
Risankizumab 360 mg SC	10	5 (50.0)	[19.0, 81.0]	0	14.3	[-25.6, 54.2]

Note: ITT1A Population includes the randomized subjects in the intent-to-treat population who received IV risankizumab for only one period of 12 weeks in the induction study M16-006 or M15-991 and at least one dose of study drug in the sub-study 1, and had eligible SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease) at baseline of induction study.
Endoscopic response is defined as decreasing in SES-CD > 50% from baseline of the induction study (or for subjects with isolated ileal disease and a baseline SES-CD of 4, at least a 2 point reduction from baseline of the induction study), as scored by central reviewer.
[A]: 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
[B]: Risk difference = (risankizumab - placebo).
[C]: 95% CI for difference are calculated using normal approximation to the binomial distribution. The calculations are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.

Cross Reference：M16-000 試験 SS1_JSA Table 14.2　2.3.1_J

図 2.7.3.6-9.　　各規定 Visit の臨床的改善及び臨床的寛解を達成した被験者の割合（AO，長期維持療法有効性併合解析集団）



AO = as observed, AP = abdominal pain, CI = confidence interval, ISE = Integrated Summary of Efficacy, IV = intravenous, SC = subcutaneous, SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, SF = stool frequency,

Note: ISE3A population includes all randomized subjects who had baseline eligibility SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease), and received IV risankizumab for only one period of 12 weeks in the induction studies M15-991 or M16-006, and have received at least one dose of risankizumab SC in Phase 3 maintenance Study M16-000 Sub-Study 1.

Clinical remission is defined as average daily SF <= 2.8 and not worse than baseline and average daily AP score <= 1 and not worse than baseline.

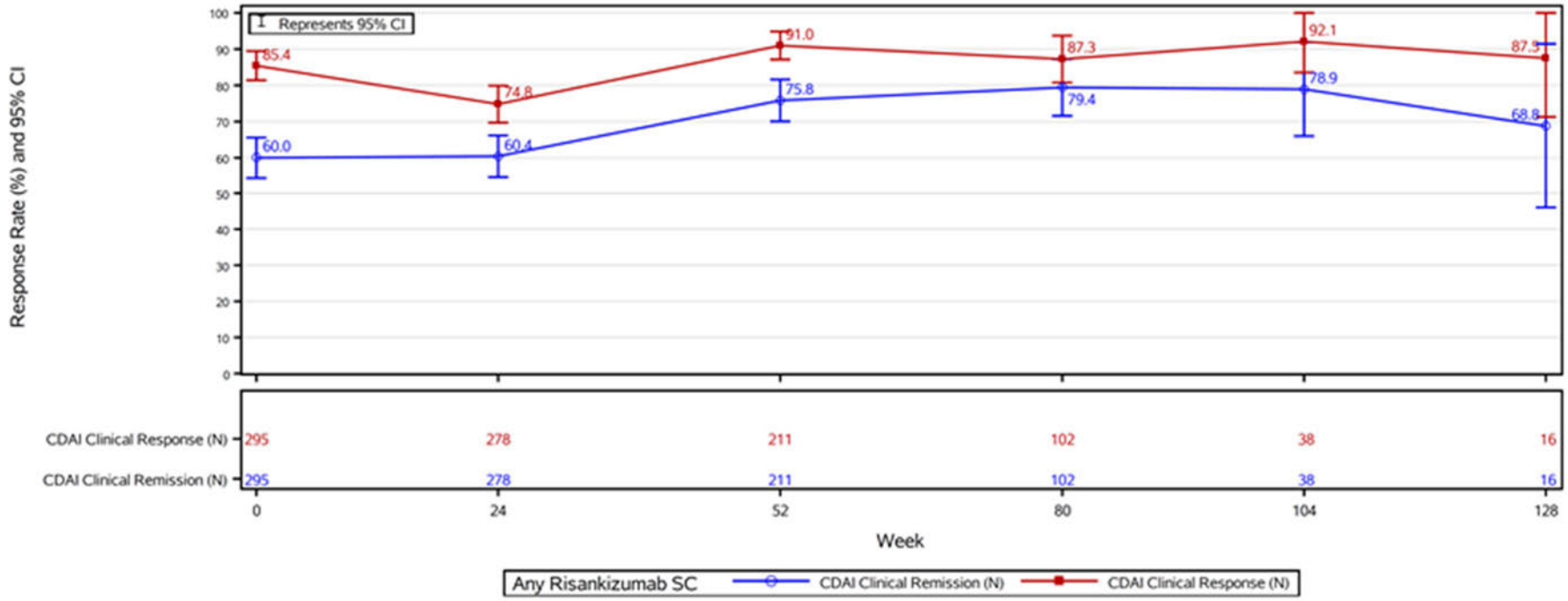
Clinical response is defined as >= 30% decreasing in average daily SF and/or >= 30% decreasing in average daily AP score and both not worse than baseline.

AO is as observed, all available measurements will be used for analysis regardless of on/after steroid censoring date, and AO analysis will not impute values for missing evaluations.

95% CI for response rate is based on the normal approximation to the binomial distribution.

Cross Reference：ISE Figure 1.4　22.2

図 2.7.3.6-10.　各規定 Visit の臨床的 CDAI 改善及び臨床的 CDAI 寛解を達成した被験者の割合（AO，長期維持療法有効性併合解析集団）



AO = as observed, CDAI = Crohn's Disease Activity Index, CI = confidence interval, ISE = Integrated Summary of Efficacy, IV = intravenous, SC = subcutaneous, SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease

Note: ISE3A population includes all randomized subjects who had baseline eligibility SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease), and received IV risankizumab for only one period of 12 weeks in the induction studies M15-991 or M16-006, and have received at least one dose of risankizumab SC in Phase 3 maintenance Study M16-000 Sub-Study 1.

CDAI clinical remission is defined as CDAI < 150.

CDAI clinical response is defined as reduction of CDAI >= 100 points from baseline.

AO is as observed, all available measurements will be used for analysis regardless of on/after steroid censoring date, and AO analysis will not impute values for missing evaluations.

95% CI for response rate is based on the normal approximation to the binomial distribution.

Cross Reference：ISE Figure 1.4　22.1

表 2.7.3.6-49.　日本人部分集団における各 Visit の臨床的改善を達成した被験者の割合（AO，長期維持療法有効性併合解析集団）

Time Point	Any Risankizumab SC
Week 0	(N=22)
Yes (%) [95% CI] [A]	22 (100) [100.0, 100.0]
Week 8	(N=22)
Yes (%) [95% CI] [A]	21 (95.5) [86.8, 100.0]
Week 16	(N=22)
Yes (%) [95% CI] [A]	20 (90.9) [78.9, 100.0]
Week 24	(N=19)
Yes (%) [95% CI] [A]	17 (89.5) [75.7, 100.0]
Week 32	(N=17)
Yes (%) [95% CI] [A]	17 (100) [100.0, 100.0]
Week 40	(N=15)
Yes (%) [95% CI] [A]	15 (100) [100.0, 100.0]
Week 48	(N=15)
Yes (%) [95% CI] [A]	14 (93.3) [80.7, 100.0]
Week 52	(N=15)
Yes (%) [95% CI] [A]	14 (93.3) [80.7, 100.0]

Time Point	Any Risankizumab SC
Week 80	(N=6)
Yes (%) [95% CI] [A]	6 (100) [100.0, 100.0]
Week 104	(N=2)
Yes (%) [95% CI] [A]	2 (100) [100.0, 100.0]
Week 128	(N=1)
Yes (%) [95% CI] [A]	1 (100) [100.0, 100.0]

Note: ISE3A population includes all randomized subjects who had baseline eligibility SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease), and received IV risankizumab for only one period of 12 weeks in the induction studies M15-991 or M16-006, and have received at least one dose of risankizumab SC in Phase 3 maintenance Study M16-000 Sub-Study 1.
Clinical response is defined as >= 30% decreasing in average daily SF and/or >= 30% decreasing in average daily AP score and both not worse than baseline.
AO is as observed, all available measurements will be used for analysis regardless of on/after steroid censoring date, and AO analysis will not impute values for missing evaluations.
[A]: 95% CI for response rate is based on the normal approximation to the binomial distribution.

Cross Reference：J-ISE Table 1.4　21.1_J

表 2.7.3.6-50.　日本人部分集団における各 Visit の臨床的寛解を達成した被験者の割合（AO，長期維持療法有効性併合解析集団）

Time Point	Any Risankizumab SC
Week 0	(N=22)
Yes (%) [95% CI] [A]	15 (68.2) [48.7, 87.6]
Week 8	(N=22)
Yes (%) [95% CI] [A]	12 (54.5) [33.7, 75.4]
Week 16	(N=22)
Yes (%) [95% CI] [A]	13 (59.1) [38.5, 79.6]
Week 24	(N=19)
Yes (%) [95% CI] [A]	14 (73.7) [53.9, 93.5]
Week 32	(N=17)
Yes (%) [95% CI] [A]	12 (70.6) [48.9, 92.2]
Week 40	(N=15)
Yes (%) [95% CI] [A]	13 (86.7) [69.5, 100.0]
Week 48	(N=15)
Yes (%) [95% CI] [A]	12 (80.0) [59.8, 100.0]
Week 52	(N=15)
Yes (%) [95% CI] [A]	13 (86.7) [69.5, 100.0]

Time Point	Any Risankizumab SC
Week 80	(N=6)
Yes (%) [95% CI] [A]	5 (83.3) [53.5, 100.0]
Week 104	(N=2)
Yes (%) [95% CI] [A]	2 (100) [100.0, 100.0]
Week 128	(N=1)
Yes (%) [95% CI] [A]	1 (100) [100.0, 100.0]

Note: ISE3A population includes all randomized subjects who had baseline eligibility SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease), and received IV risankizumab for only one period of 12 weeks in the induction studies M15-991 or M16-006, and have received at least one dose of risankizumab SC in Phase 3 maintenance Study M16-000 Sub-Study 1.
Clinical remission is defined as average daily SF <= 2.8 and not worse than baseline and average daily AP score <= 1 and not worse than baseline.
AO is as observed, all available measurements will be used for analysis regardless of on/after steroid censoring date, and AO analysis will not impute values for missing evaluations.
[A]: 95% CI for response rate is based on the normal approximation to the binomial distribution.

Cross Reference：J-ISE Table 1.4　3.1_J

表 2.7.3.6-51.　日本人部分集団における各 Visit の臨床的 CDAI 改善を達成した被験者の割合（AO，長期維持療法有効性併合解析集団）

Time Point	Any Risankizumab SC
Week 0	(N=22)
Yes (%) [95% CI] [A]	16 (72.7) [54.1, 91.3]
Week 24	(N=22)
Yes (%) [95% CI] [A]	15 (68.2) [48.7, 87.6]
Week 52	(N=15)
Yes (%) [95% CI] [A]	14 (93.3) [80.7, 100.0]
Week 80	(N=6)
Yes (%) [95% CI] [A]	5 (83.3) [53.5, 100.0]
Week 104	(N=2)
Yes (%) [95% CI] [A]	2 (100) [100.0, 100.0]
Week 128	(N=1)
Yes (%) [95% CI] [A]	1 (100) [100.0, 100.0]

Note: ISE3A population includes all randomized subjects who had baseline eligibility SES-CD of >= 6 (>= 4 for isolated ileal disease), and received IV risankizumab for only one period of 12 weeks in the induction studies M15-991 or M16-006, and have received at least one dose of risankizumab SC in Phase 3 maintenance Study M16-000 Sub-Study 1.
CDAI clinical response is defined as reduction of CDAI >= 100 points from baseline.
AO is as observed, all available measurements will be used for analysis regardless of on/after steroid censoring date, and AO analysis will not impute values for missing evaluations.
[A]: 95% CI for response rate is based on the normal approximation to the binomial distribution.

Cross Reference：J-ISE Table 1.4　12.1 J

2.7.4 臨床的安全性

目次

2.7.4 臨床的安全性 1
2.7.4.1 医薬品への曝露 7
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
2.7.4.1.1.1 安全性の評価に用いた臨床試験 7
2.7.4.1.1.2 安全性に関する評価方法 8
2.7.4.1.1.2.1 解析対象集団 8
2.7.4.1.1.2.1.1 併合解析の解析対象集団 8
2.7.4.1.1.2.1.2 個々の試験の解析対象集団 13
2.7.4.1.1.2.1.3 日本人部分集団 13
2.7.4.1.1.2.2 有害事象 14
2.7.4.1.1.2.2.1 安全性併合解析の有害事象 14
2.7.4.1.1.2.2.2 個々の試験の有害事象 17
2.7.4.1.1.2.3 臨床検査 17
2.7.4.1.1.2.4 バイタルサイン及び心電図 17
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 18
2.7.4.1.2.1 被験者の内訳 18
2.7.4.1.2.1.1 12 週導入療法 18
2.7.4.1.2.1.2 52 週までの維持療法 18
2.7.4.1.2.1.3 全安全性併合解析集団 19
2.7.4.1.2.2 曝露状況 19
2.7.4.1.2.2.1 12 週導入療法 19
2.7.4.1.2.2.2 52 週までの維持療法 20
2.7.4.1.2.2.3 全安全性併合解析集団 20
2.7.4.1.3 人口統計学的及びその他の基準値の特性 20
2.7.4.1.3.1 12 週導入療法 21
2.7.4.1.3.2 52 週までの維持療法及び全安全性併合解析集団 22
2.7.4.2 有害事象 22
2.7.4.2.1 有害事象の解析 22
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 43
2.7.4.2.1.1.1 有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象 43
2.7.4.2.1.1.1.1 12 週導入療法 43
2.7.4.2.1.1.1.2 52 週までの維持療法 45

2.7.4.2.1.1.1.3 全安全性併合解析集団 46
2.7.4.2.1.1.2 重症度別の有害事象 47
2.7.4.2.1.1.2.1 12 週導入療法 47
2.7.4.2.1.1.2.2 52 週までの維持療法 48
2.7.4.2.1.1.2.3 全安全性併合解析集団 48
2.7.4.2.1.1.3 全安全性併合解析集団での発現時期別の有害事象 49
2.7.4.2.1.2 死亡 49
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 51
2.7.4.2.1.3.1 12 週導入療法 51
2.7.4.2.1.3.2 52 週までの維持療法 52
2.7.4.2.1.3.3 全安全性併合解析集団 53
2.7.4.2.1.3.4 M19-128 試験 53
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 54
2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 54
2.7.4.2.1.4.1.1 12 週導入療法 54
2.7.4.2.1.4.1.2 52 週までの維持療法 54
2.7.4.2.1.4.1.3 全安全性併合解析集団 55
2.7.4.2.1.4.2 治験薬投与中止後に発現した発現時期別の有害事象 55
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 56
2.7.4.2.1.5.1 特に注目すべき事象 56
2.7.4.2.1.5.1.1 MACE 及び Extended MACE 81
2.7.4.2.1.5.1.2 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） 82
2.7.4.2.1.5.1.2.1 全感染症 83
2.7.4.2.1.5.1.2.2 重篤な感染症 85
2.7.4.2.1.5.1.2.3 日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く） 87
2.7.4.2.1.5.1.2.4 活動性結核 90
2.7.4.2.1.5.1.2.5 帯状疱疹 91
2.7.4.2.1.5.1.3 悪性腫瘍，NMSC 及び悪性腫瘍（NMSC を除く） 93
2.7.4.2.1.5.1.4 肝障害（肝機能検査値及び肝関連事象の総合的評価） 95
2.7.4.2.1.5.1.5 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 106
2.7.4.2.1.5.1.6 注射部位反応（注入に伴う反応を含む） 110
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 112
2.7.4.3 臨床検査値の評価 112

2.7.4.3.1 臨床検査値の推移 113
2.7.4.3.2 個々の被験者の変化 113
2.7.4.3.2.1 血液学的検査 113
2.7.4.3.2.2 血液生化学検査（肝機能検査を除く） 114
2.7.4.3.3 個々の臨床的に重要な異常 114
2.7.4.3.3.1 血液学的検査 114
2.7.4.3.3.2 血液生化学検査（肝機能検査を除く） 115
2.7.4.3.4 臨床検査値結果の要約 116
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 116
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 117
2.7.4.5.1 補足的な安全性併合解析対象集団及び第 I 相試験の安全性の結果 117
2.7.4.5.1.1 導入療法期 2（投与 24 週時）にリサンキズマブにより臨床的改善を達成した被験者（24 週導入療法安全性併合解析集団） 117
2.7.4.5.1.2 維持療法 1 安全性併合解析集団 125
2.7.4.5.1.3 維持療法 2 安全性併合解析集団 125
2.7.4.5.1.4 第 I 相 M19-128 試験 126
2.7.4.5.1.5 第 I 相 M16-324 試験及び M16-533 試験 127
2.7.4.5.2 内因性要因 127
2.7.4.5.2.1 年齢 127
2.7.4.5.2.2 性別 127
2.7.4.5.2.3 体重 128
2.7.4.5.2.4 人種 128
2.7.4.5.2.5 地域 128
2.7.4.5.2.6 日本人部分集団解析 129
2.7.4.5.3 外因性要因 129
2.7.4.5.3.1 Bio-IR の有無 129
2.7.4.5.3.2 過去に無効であった生物学的製剤の数 130
2.7.4.5.3.3 ベースラインでの副腎皮質ステロイドの使用の有無 131
2.7.4.5.3.4 ベースラインでの免疫調節薬の使用の有無 131
2.7.4.5.3.5 日本人部分集団解析 131
2.7.4.5.4 薬物相互作用 132
2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用 132
2.7.4.5.6 過量投与 134
2.7.4.5.7 薬物乱用 135
2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象 135

2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 135
2.7.4.6 市販後データ 135
2.7.4.7 付録 140

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）
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
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
CAC	Cardiovascular Adjudication Committee	心血管イベント判定委員会
CMQ	company MedDRA query	－
COVID-19	Coronavirus Disease - 2019	コロナウイルス感染症
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HER2	human epidermal growth factor receptor type 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2
IgE	immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
ISS	Integrated Summary of Safety	－
IV	intravenous	静脈内
J-ISS	Japan Integrated Summary of Safety	－
JSA	Japan population subgroup analysis	－
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
NCI	National Cancer Institute	（米）国立がん研究所
NMSC	non-melanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
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
PT	preferred term	基本語
SC	subcutaneous	皮下
SOC	system organ class	器官別大分類
SS1	Sub-study 1	－
SS2	Sub-study 2	－
SS3	Sub-study 3	－
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子

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）
ULN	upper limit of normal	基準値上限

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性の評価に用いた臨床試験

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。安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4-1 に示す（詳細は表 2.7.3-1 参照）。

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（各試験デザインは 2.7.3.1.1 項参照）。

評価試験のうち，M15-993 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，リサンキズマブの有効性，薬物動態及び安全性を評価する第 II 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，用量範囲探索試験であった。M16-006 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った。M16-000 試験は，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 III 相多施設共同維持療法及び長期継続投与試験であり，3 つの Sub-study で構成された。SS1 及び Sub-study 2（以下「SS2」）は，M16-006 試験又は M15-991 試験でリサンキズマブの導入療法により臨床的改善を達成した被験者を対象とした Sub-study であり，SS1 は維持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 52 週間，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験，SS2 はリサンキズマブによる維持療法で 2 つの投与方法（治療薬物モニタリング及び臨床評価による用量漸増）の有効性及び安全性を評価する 52 週間，ランダム化，探索試験（SS1 に登録されなかった残りの被験者を対象）であった。Sub-study 3（以下「SS3」）は SS1 及び SS2 を完了した患者，並びに M16-006 試験，M15-991 試験，M15-989 試験から直接 SS3 へ移行した患者を対象にリサンキズマブ長期投与時の有効性及び忍容性を評価する非盲検，長期継続投与試験であった。

参考試験のうち，M15-989 試験は M15-993 試験の終了時又は M15-989 試験のスクリーニング時に臨床的改善又は寛解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に，リサンキズマブ長期投与時の安全性及び有効性を評価する第 II 相，多施設共同，非盲検，長期継続投与試験であった。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った。

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，リサンキズマブの臨床データパッケージのうち，健康被験者を対象とした第 I 相試験である，投与速度及び投与液量の影響を検討したバイオアベイラビリティ試験（M16-324 試験

［5.3.1.1-1 項］，参考資料），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），日本人被験者を含む薬物動態試験（M16-553 試験［5.3.3.3-1 項］，評価資料）の安全性についても，本概要で説明する。

表 2.7.4-1.　　安全性評価に用いた臨床試験の一覧

評価 / 参考資料	試験番号 資料番号	国内 / 海外試験	対象患者	試験の相	比較 / 非盲検試験	試験の進行状況 報告書の種類
評価資料	M15-993 5.3.5.1-1	海外	クローン病	第 II 相	比較試験	完了 完全な報告書
評価資料	M16-006 5.3.5.1-2	日本人を含む国際共同試験	クローン病	第 III 相	比較試験	完了 完全な報告書
評価資料	M16-000 SS1：5.3.5.1-3	日本人を含む国際共同試験	クローン病	第 III 相	比較試験	完了 完全な報告書
参考資料	M15-989 5.3.5.2-1	海外	クローン病	第 II 相	非盲検試験	完了 完全な報告書
参考資料	M15-991 5.3.5.1-4	海外	クローン病	第 III 相	比較試験	完了 完全な報告書

SS1 = Sub-study 1

2.7.4.1.1.2　　安全性に関する評価方法

2.7.4.1.1.2.1　　解析対象集団

2.7.4.1.1.2.1.1　　併合解析の解析対象集団

リサンキズマブの安全性は，主に第 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評価する。安全性併合解析の統計解析計画及び解析結果は，Integrated Summary of Safety（以下「ISS」：5.3.5.3-2 項）に示した。継続中の Sub-study のデータカットオフ日は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。

主要な併合解析対象集団は，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あり，本概要ではこれら 2 つの解析対象集団での結果を詳述する。維持療法の安全性については，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，本概要では 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）の結果を詳述する（詳細は 2.7.4.1.1.2.1.2 項参照）。ランダム化されなかった被験者の結果は，全安全性併合解析集団及び以下に示す補足的な併合解析対象集団に含めた。

補足的な併合解析対象集団として，24 週導入療法安全性併合解析集団，維持療法 1 安全性併合解析集団及び維持療法 2 安全性併合解析集団を設定した。

ISS の安全性併合解析対象集団の構成及び定義を表 2.7.4-2（主要な集団）及び表 2.7.4-3（補足的な集団）に示す。

全安全性併合解析集団では，リサンキズマブの各群に含める被験者は，評価時，事象の発現時又は曝露量の算出時の直前に投与されていた用量に基づくこととした。例えば，M16-006 試験でリサンキズマブ 1200 mg を IV 投与された被験者が M16-000 試験でリサンキズマブ 180 mg の SC 投与に切り替えた場合，M16-006 試験の時点での曝露量，事象及び評価は 1200 mg IV 群に含まれ，M16-000 試験で 180 mg の SC 投与を受けている時点では 180 mg SC 群に含まれた。同様に，M16-006 試験の時点では被験者は全リサンキズマブ IV 群に含まれ，M16-000 試験で SC 投与を受けている時点では被験者は全リサンキズマブ SC 群に含まれた。試験の過程で異なる治療を受けた被験者は，複数の群で曝露量及び事象が集計されることから，各リサンキズマブ群の被験者数の合計はリサンキズマブを投与された全被験者数を超えることになる。また，プラセボ投与に関するデータは，リサンキズマブ初回投与前までの情報を用いた。すなわち，リサンキズマブ未投与のプラセボ群に含めた。

維持療法 1 及び維持療法 2 安全性併合解析集団では，レスキュー治療を受けている期間は全リサンキズマブ SC 群の集計に含めた。

表 2.7.4-2. 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

表 2.7.4-3. ISS の補足的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
24 週導入療法安全性併合解析集団 [a]	12 週導入療法期，導入療法期 2 (投与 0 週から 24 週時)	M16-006 及び M15-991 の 12 週導入療法期，導入療法期 2	導入療法期 2 (投与 12 週から 24 週時) : リサンキズマブ 1200 mg IV 群 (Risankizumab 1200 mg IV) リサンキズマブ 360 mg SC 群 (Risankizumab 360 mg SC) リサンキズマブ 180 mg SC 群 (Risankizumab 180 mg SC) プラセボ / リサンキズマブ 1200 mg IV 群 (Placebo IV / Risankizumab 1200 mg IV) サブセットとして 12 週導入療法期及び導入療法期 2 (投与 0 週から 24 週時) : リサンキズマブ IV / 1200 mg IV 群 (Risankizumab IV / 1200 mg IV) (リサンキズマブ IV には，リサンキズマブ 600 mg 及び 1200 mg 群を含む)	2 回目の導入療法の安全性併合解析集団 (12 週導入療法期に臨床的改善を達成せず，導入療法期 2 に投与を受けた被験者) 初回の導入療法で臨床的改善を達成しなかった被験者を対象に，初回及び 2 回目の導入療法の安全性を評価する。

11

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
維持療法 1 安全性併合解析集団	長期維持療法 (投与 0 週から 52 週時及び SS3 の終了まで)	M16-000 の SS1，SS3	全リサンキズマブ SC 群 (Any RZB SC) プラセボ SC（リサンキズマブ投与あり）群 (Placebo SC [RZB Exposed])（すなわち，リサンキズマブ IV で臨床的改善を達成し，プラセボに再ランダム化） プラセボ SC（リサンキズマブ未投与）群 (Placebo SC [(RZB Naive])（すなわち，プラセボ IV で臨床的改善を達成し，プラセボ SC を継続投与） なお，プラセボ SC 群には，M16-000 試験の SS1 期間のプラセボ曝露情報のみが含まれる。	12 週導入療法期でリサンキズマブ又はプラセボの IV 投与により投与 12 週時に臨床的改善を達成し，又はプラセボ IV 投与により投与 12 週時に臨床的改善を達成せず，導入療法期 2 でリサンキズマブ 1200 mg IV 投与により投与 24 週時に臨床的改善を達成した被験者を対象に，M16-000 試験でのリサンキズマブ及びプラセボの SC 投与による維持療法の安全性を評価する。 維持療法期間のプラセボ SC は，12 週導入療法期でのリサンキズマブ投与ありとリサンキズマブ未投与の 2 群に分けて評価する。
維持療法 2 安全性併合解析集団	長期維持療法 (投与 0 週から 52 週時及び SS3 の終了まで)	M16-006 及び M15-991 の導入療法期 2 M16-000 の SS1，SS3	全リサンキズマブ SC 群 (Any RZB SC) プラセボ SC（リサンキズマブ未投与）群 (Placebo SC [RZB Naive])（すなわち，プラセボ IV で臨床的改善を達成し，プラセボ SC を継続投与） なお，プラセボ SC 群には，M16-000 試験の SS1 期間のプラセボ曝露情報のみが含まれる。	12 週導入療法期でリサンキズマブ IV 投与により投与 12 週時に臨床的改善を達成せず，投与 24 週時にリサンキズマブ SC 投与により臨床的改善を達成し，M16-000 試験でリサンキズマブ SC 投与による維持療法を受けた被験者を対象に，リサンキズマブ SC 投与による導入療法及び維持療法の安全性を評価する。 12 週導入療法期でプラセボ IV 投与により投与 12 週時に臨床的改善を達成した被験者の維持療法期間のプラセボ SC も評価する。

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

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

2.7.4.1.1.2.1.2 個々の試験の解析対象集団

本概要で詳述する M16-000 試験 SS1 の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。その他の試験については各試験の統計解析計画書に示した。

維持療法でのリサンキズマブの安全性を評価するため，52 週間プラセボ対照維持療法試験である M16-000 試験 SS1 でランダム化された被験者（すなわち，導入療法試験でリサンキズマブ 600 mg 又は 1200 mg の IV 投与により臨床的改善を達成した被験者）の結果を本概要では詳述する。本集団ではレスキュー治療を受ける前までのデータを用いて解析し，本概要で詳述する。レスキュー治療開始後のデータは，レスキュー治療開始前の投与群に関係なく，レスキュー治療群として表に提示した。M16-000 試験 SS1 のうちランダム化されなかった被験者の結果及び M16-000 試験以外の試験の結果は 2.7.6 項及び治験総括報告書（以下「CSR」）に示した。

表 2.7.4-4. M16-000 試験 SS1 の安全性解析対象集団の構成及び定義

試験番号	解析対象集団	定義	投与群 (表中での投与群表記)
M16-000 SS1	52 週維持療法安全性解析集団	SS1 で治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者 (安全性解析対象集団 1) のうち，ランダム化された被験者 (すなわち導入療法試験でリサンキズマブの IV 投与により臨床的改善を達成した被験者)	リサンキズマブ 360 mg SC 群 (Risankizumab 360 mg SC) リサンキズマブ 180 mg SC 群 (Risankizumab 180 mg SC) 休薬群 (プラセボ群) (Placebo SC) レスキュー治療群 (Risankizumab Rescue Therapy)

SS1 = Sub-study 1

2.7.4.1.1.2.1.3 日本人部分集団

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 試験及び M16-000 試験 SS1 では，日本人の部分集団解析を行った。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。M16-006 試験での安全性解析対象集団の構成及び定義を表 2.7.4-5 に示す。日本人部分集団の解析結果は，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 項に示す。

表 2.7.4-5. M16-006 試験の安全性解析対象集団の構成及び定義

試験番号	解析対象集団	定義	投与群 (表中での投与群表記)
M16-006	安全性解析集団 1	12 週導入療法期に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者	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)

2.7.4.1.1.2.2 有害事象

2.7.4.1.1.2.2.1 安全性併合解析の有害事象

「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，本概要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。

24 週導入療法安全性併合解析集団では，導入療法期 2（投与 12 週から 24 週時）の有害事象は，導入療法期 2 の治験薬投与開始日から導入療法期 2 の最終投与後 140 日又は 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。投与 0 週から 24 週時の有害事象は，12 週導入療法期の治験薬投与開始日から導入療法期 2 の最終投与後 140 日又は 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。

維持療法 1 及び 2 安全性併合解析集団では，全リサンキズマブ SC 群の有害事象は，リサンキズマブ SC の投与開始日からリサンキズマブ SC 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と定義した。プラセボ SC 群の有害事象は，M16-000 試験のプラセボ SC 投与開始日からプラセボ SC 最終投与後 140 日，M16-000 試験のリサンキズマブ投与開始日，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。

有害事象の発現日が治験薬の投与開始日と同じ場合，当該事象の発現時間が治験薬の投与開始時間より前でない限り，治験薬投与後に発現した有害事象とした。有害事象の発現日の記載が不十分な場合，当該事象の消失日が治験薬の初回投与日より前であったことが確認できない限り，治験薬投与後に発現した有害事象とした。

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を算出した。発現割合の算出では，分母は全被験者数，分子は有害事象の発現被験者数とした。100 人年あたりの発現件数の算出では，分母は総人年，分子は有害事象の発現件数とし，同一被験者が同一の有害事象を複数回発現した場合，それぞれの発現をカウントした。総人年は，各集団及び群ごとに定義した「治験薬投与後に発現した有害事象」の規定期間を足し合わせたものと定義する。100 人年あたりの発現被験者数の算出では，分母は最初の有害事象が発現するまでの総人年，分子は有害事象の発現被験者数とした。有害事象の集計に加え，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。

更に，試験の被験者数（試験サイズ）の違いを考慮するため，試験サイズで調整した発現割合及び 100 人年あたりの発現件数 / 発現被験者数も示した。

本概要では，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，並びにそれらを試験サイズで調整したデータを含めた表を提示する。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。

特に注目すべき事象についても評価した。特に注目すべき事象の定義を表 2.7.4-6 に示す。また，注射部位反応（company MedDRA query［以下「CMQ」］の Injection Site Reaction の事象）も特に注目すべき事象に加えて評価した。

表 2.7.4-6. 特に注目すべき事象の定義

特に注目すべき事象（日本語）	特に注目すべき事象（英語）	検索基準
主要心血管イベント (MACE)	MACE	Adjudicated terms will be identified using CECAT and CETERM from the CE SDTM dataset.
Extended MACE	Extended MACE	Adjudicated terms will be identified (for MACE +) using CECAT and CETERM from the CE SDTM dataset.
重篤な感染症	Serious Infections	Serious AEs in the Infections and Infestations SOC
活動性結核	Active Tuberculosis	Active Tuberculosis CMQ (code 80000188)
日和見感染 (結核及び帯状疱疹を除く)	Opportunistic Infections excluding tuberculosis and herpes zoster	Opportunistic Infection excluding tuberculosis and herpes zoster CMQ (code 80000189)
帯状疱疹	Herpes Zoster	Herpes Zoster CMQ (code 80000175)
悪性腫瘍	Malignant Tumours	Narrow: Malignant tumours (SMQ 20000194)
非黒色腫皮膚癌 (NMSC)	Non-melanoma Skin Cancer (NMSC)	Broad: Skin malignant tumours (SMQ 20000204) excluding terms identified by the Melanoma CMQ (code 80000119)
悪性腫瘍 (NMSC を除く)	Malignant Tumours excluding NMSC	“Malignant Tumours excluding NMSC” is identified by the “Malignant Tumours” search excluding terms identified by the “Non-melanoma skin cancer (NMSC)” search.
過敏症	Hypersensitivity	Narrow: Hypersensitivity (SMQ 20000214)
重篤な過敏症	Serious Hypersensitivity	Narrow: Serious AEs in the Hypersensitivity SMQ (SMQ 20000214)
委員会判定されたアナフィラキシー反応 [a]	Adjudicated Anaphylactic Reaction[a]	Adjudicated terms will be identified using SDTM data (e.g., CE and PR domains).
肝関連事象	Hepatic Events	Broad: Hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage-related conditions (SMQ 20000013) Broad: Hepatitis, non-infectious (SMQ 20000010) Broad: Cholestasis and jaundice of hepatic origin (SMQ 20000009) Broad: Liver related investigations, signs and symptoms (SMQ 20000008) Narrow: Liver-related coagulation and bleeding disturbances (SMQ 20000015)

AE = adverse event, CMQ = company MedDRA query, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SMQ = standard MedDRA query, SOC = system organ class

a. Events were identified for adjudication by Anaphylactic Reaction SMQ Broad search as specified in the RZB AAC Charter.

Cross Reference：ISS Statistical Analysis Plan 7.8.1 項

2.7.4.1.1.2.2.2 個々の試験の有害事象

各試験の治験薬投与後に発現した有害事象の定義，有害事象の収集期間，重症度の定義，因果関係の定義，重篤な有害事象の定義は各試験の治験実施計画書に，MedDRA version 及び有害事象和訳辞書は各試験の CSR に示した。

M16-000 試験 SS1（52 週維持療法安全性解析集団）では，「治験薬投与後に発現した有害事象」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。

2.7.4.1.1.2.3 臨床検査

各試験の臨床検査測定項目は各試験の治験実施計画書に，評価方法は各試験の統計解析計画書に示した。

併合解析での臨床検査測定項目は，ISS Statistical Analysis Plan に示した。血液学的検査及び血液生化学検査パラメータ（連続データ）については，測定時点ごとの値及びベースラインからの変化量の要約統計量を示した。12 週導入療法安全性併合解析集団では，ベースライン値及び試験を共変量とした共分散分析（以下「ANCOVA」）を用いて投与群間差を評価した。また，血液学的検査及び血液生化学検査パラメータについて，シフトテーブルを用いて解析した。（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。更に，臨床的に意義があると判断した臨床検査値の基準（CTCAE で grade 3 以上）に該当した被験者数及びその割合を投与群別に示した。

2.7.4.1.1.2.4 バイタルサイン及び心電図

各試験のバイタルサインの測定項目は各試験の治験実施計画書に，評価方法は各試験の統計解析計画書に示した。

併合解析では，バイタルサインは，収縮期血圧，拡張期血圧及び心拍数を評価した。バイタルサインパラメータについては，測定時点ごとの値及びベースラインからの変化量の要約統計量を示した。12 週導入療法安全性併合解析集団では，ベースライン値及び試験を共変量とした ANCOVA を用いて投与群間差を評価した。また，臨床的に意義があると判断したバイタルサインの基準（表 2.7.4-7）に該当した被験者数及びその割合を投与群別に示した。

12 誘導心電図は，5 試験のいずれでも測定されたが，M16-006 試験及び M15-991 試験はスクリーニング時のみの測定であった。

表 2.7.4-7. 臨床的に意義があると判断したバイタルサインの基準

バイタルサイン	カテゴリー	基準
収縮期血圧 (mmHg)	低値	≤ 90 mmHg かつベースラインから≥ 20 mmHg 低下
	高値	≥ 160 mmHg かつベースラインから≥ 20 mmHg 上昇
拡張期血圧 (mmHg)	低値	≤ 50 mmHg かつベースラインから≥ 10 mmHg 低下
	高値	≥ 100 mmHg かつベースラインから≥ 10 mmHg 上昇

Cross Reference：ISS Statistical Analysis Plan Table 7

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 被験者の内訳

個々の試験の結果は 2.7.3 2 項及び各試験の CSR に示す。

2.7.4.1.2.1.1 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），プラセボが 432 例であった（ISS Table 2.1　1.1）。12 週導入療法期間中に治験薬の投与を中止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 群で各 2.1%，プラセボ群で 11.6%であった（ISS Table 2.1　2.1）。最も多かった治験薬の投与を中止した主な理由は，リサンキズマブ IV 群全体及びプラセボ群共に有害事象であり，その割合はリサンキズマブ IV 群全体（1.0%）でプラセボ群（6.5%）と比較して低かった。最も多かった治験薬の投与中止に至った有害事象は，いずれの投与群でもクローン病の悪化であった（詳細は 2.7.4.2.1.4.1.1 項参照）。治験薬の投与を中止した主な理由が効果不十分であった被験者の割合は，プラセボ群（2.1%）でリサンキズマブ IV 群全体（0.3%）と比較して高かった。コロナウイルス感染症（以下「COVID-19」）のために投与を中止した被験者はいなかったが，プラセボ群で 2 例が主に COVID-19 による実施上の制約のために投与を中止した。

日本人部分集団での被験者の内訳は 2.7.3.3.3.2.1.1 項（M16-006 試験）に示す。

2.7.4.1.2.1.2 52 週までの維持療法

52 週維持療法安全性解析集団での被験者の内訳は 2.7.3.2.2.3 項（M16-000 試験 SS1）に示す。
日本人部分集団の内訳は 2.7.3.3.3.2.2.1 項（M16-000 試験 SS1）に示す。

2.7.4.1.2.1.3 全安全性併合解析集団

全安全性併合解析集団では，計 1670 例が治験薬を 1 回以上投与され，1574 例がリサンキズマブを，432 例がプラセボ IV / SC（リサンキズマブ未投与）を投与された（ISS Table 2.1　1.5）。治験薬の投与を中止した被験者の割合は，全リサンキズマブ群で 15.1%，全プラセボ IV / SC（リサンキズマブ未投与）群で 19.0%であった（ISS Table 2.1　2.5）。最も多かった治験薬の投与を中止した主な理由は，全リサンキズマブ群（4.3%）及び全プラセボ IV / SC（リサンキズマブ未投与）群（7.9%）共に有害事象であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は，2.7.4.2.1.4 1.3 項で検討する。

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，71 例がリサンキズマブを，16 例がプラセボ IV / SC（リサンキズマブ未投与）を投与された（J-ISS Table 2.1　1.5 J）。治験薬の投与を中止した被験者は，全リサンキズマブ群で 4 例（5.6%），全プラセボ IV / SC（リサンキズマブ未投与）群で 5 例（31.3%）であった（J-ISS Table 2.1　2.5 J）。治験薬の投与を中止した主な理由は，全リサンキズマブ群では効果不十分が 3 例（4.2%），同意撤回が 1 例（1.4%）であり，全プラセボ IV / SC（リサンキズマブ未投与）群では有害事象が 4 例（25.0%），同意撤回が 1 例（6.3%）であった。

2.7.4.1.2.2 曝露状況

個々の試験の結果は 2.7.6 項に示す。

2.7.4.1.2.2.1 12 週導入療法

全体集団

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

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。

2.7.4.1.2.2.2 52 週までの維持療法

全体集団

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

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。

2.7.4.1.2.2.3 全安全性併合解析集団

全体集団

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。

計 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

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。

2.7.4.1.3 人口統計学的及びその他の基準値の特性

個々の試験の結果は 2.7.3 2 項及び各試験の CSR に示す。

2.7.4.1.3.1 12 週導入療法

全体集団

12 週導入療法安全性併合解析集団では，人口統計学的特性はリサンキズマブ IV の両用量群とプラセボ群でおおむね均衡していた（ISS Table 2.2 1.1.1）。男女比は同様であった。大部分の被験者は，白人で，18 歳以上 65 歳未満であり，体重は 60 kg 以上であった。大部分の被験者は西欧又は北米での参加であった。また，大部分の被験者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」）であり，その割合はリサンキズマブ 600 mg IV 群で 71.8%，リサンキズマブ 1200 mg IV 群で 71.2%，プラセボ群で 78.9%であった（ISS Table 2.2 1.1.2）。リサンキズマブの曝露を受けた被験者のうち，9 例が 18 歳未満であった（リサンキズマブ 600 mg IV 群：4 例，リサンキズマブ 1200 mg IV 群：5 例）。

多くみられた病歴は，SOC の胃腸障害（いずれの投与群でも 50%以上），筋骨格系および結合組織障害（いずれの投与群でも 40%以上）及び感染症および寄生虫症（いずれの投与群でも 30%以上）であった（ISS Table 2 2 1.1.3）。SOC の肝胆道系障害の病歴を有した被験者の割合は，いずれの投与群でも 10%をやや超えていた。

ベースライン時にいずれの投与群でも 60%を超える被験者でクローン病関連の薬剤を併用投与されていた（ISS Table 2.2 1.1.6）。リサンキズマブ IV 群全体で最も多く併用されていたクローン病関連の薬剤は，メサラジン（25.1%）及びアザチオプリン（18.7%）であった。

日本人部分集団

日本人部分集団では，男女比は，全体では男性が 74.7%と多く，リサンキズマブ IV 群でも男性（リサンキズマブ 600 mg IV 群：87.1%，リサンキズマブ 1200 mg IV 群：71.4%）が多かったが，プラセボ群ではおおむね同様（男性：56 3%，女性：43.8%）であった（M16-006 試験 JSA Table 14.1 1.5.4 J）。1 例（65 歳以上）を除くすべての被験者が 18 歳以上 65 歳未満であった。体重が 60 kg 未満の被験者の割合は全体で 54.7%であった。大部分の被験者は Bio-IR であり，リサンキズマブ 600 mg IV 群で 31 例中 21 例，リサンキズマブ 1200 mg IV 群で 28 例中 21 例，プラセボ群で 16 例中 12 例であった（M16-006 試験 JSA Table 14.1 1.6.4 J）。

リサンキズマブ IV 群全体で多くみられた病歴は，SOC の胃腸障害（リサンキズマブ IV 群全体で 55.9%，プラセボ群で 25.0%），血液およびリンパ系障害（それぞれ 40.7%及び 25.0%），感染症および寄生虫症（それぞれ 37.3%及び 37.5%）及び皮膚および皮下組織障害（それぞれ 32.2%及び 31.3%）であった（J-ISS Table 2.2 1.1 3 J）。SOC の肝胆道系障害の病歴を有した被験者の割合は，リサンキズマブ 600 mg IV 群で 12.9%（4 例），リサンキズマブ 1200 mg IV 群で 14.3%（4 例）であり，プラセボ群ではいなかった。

ベースライン時にほとんどの被験者（リサンキズマブ IV 群全体：93.2%，プラセボ群：100%）でクローン病関連の薬剤を併用投与されていた（J-ISS Table 2.2 1.1.6 J）。リサンキズマブ IV 群全体で多く併用されていたクローン病関連の薬剤は，メサラジン（76.3%）及びアザチオプリン（30.5%）であった。

2.7.4.1.3.2 52 週までの維持療法及び全安全性併合解析集団

全体集団

52 週維持療法安全性解析集団では，導入療法試験のベースライン時の人口統計学的特性，原疾患歴，病歴，前治療薬及び併用薬は，投与群間で均衡していた（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.1 5.5.1 及び Table 14 1 6.5.1）。また，全安全性併合解析集団でのベースラインの因子は，投与群間で均衡していた（ISS Table 2.2 1.5.1，Table 2.2 1.5.2，Table 2.2 1.5.3，Table 2.2 1.5.4，Table 2.2 1.5.5，Table 2 2 1.5.6）。

日本人部分集団

52 週維持療法安全性解析集団及び全安全性併合解析集団の日本人部分集団での人口統計学的特性をそれぞれ M16-000 試験 SS1_JSA Table 14.1 5.5.1 J 及び J-ISS Table 2.2 1.5.1 J に示す。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

個々の試験の結果は 2.7.6 項に示す。24 週導入療法安全性併合解析集団，維持療法 1 安全性併合解析集団及び維持療法 2 安全性併合解析集団の有害事象については，概要を 2.7.4.5.1 項に，その他の結果を ISS 及び J-ISS に示す。

12 週導入療法

全体集団

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 2.7.4-8 及び表 2.7.4.7-1（100 人年あたりの発現状況）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%と比較して低かった。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。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 2.7.4.2.1.2 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。

表 2.7.4-8. 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

日本人部分集団

12 週導入療法期での日本人部分集団の有害事象の概要を表 2.7.4-9 に示す。

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。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 2.7.4-9. 12 週導入療法期での日本人部分集団の有害事象の概要

	Placebo IV (N=16) n (%)	Risankizumab 600 mg IV (N=31) n (%)	Risankizumab 1200 mg IV (N=28) n (%)	Risankizumab Total (N=59) n (%)	95% CI& for Treatment Difference - 600 mg IV VS Placebo IV	95% CI& for Treatment Difference - 1200 mg IV VS Placebo IV
Subjects with any treatment-emergent						
Adverse event (AE)	10 (62.5)	16 (51.6)	12 (42.9)	28 (47.5)	-10.9 (-40.4, 18.6)	-19.6 (-49.6, 10.3)
AE related to COVID-19	0	0	0	0	0.0	0.0
AE related to study drug according to the investigator	2 (12.5)	6 (19.4)	1 (3.6)	7 (11.9)	6.9 (-14.5, 28.2)	-8.9 (-26.5, 8.7)
Severe AE	2 (12.5)	1 (3.2)	1 (3.6)	2 (3.4)	-9.3 (-26.6, 8.1)	-8.9 (-26.5, 8.7)
Serious AE	3 (18.8)	3 (9.7)	0	3 (5.1)	-9.1 (-30.8, 12.7)	-18.8 (-37.9, 0.4)
AE leading to discontinuation of study drug	2 (12.5)	0	0	0	-12.5 (-28.7, 3.7)	-12.5 (-28.7, 3.7)
AE leading to death	0	0	0	0	0.0	0.0
All deaths						
Deaths occurring <= 140 days after last dose of study drug	0	0	0	0	0.0	0.0
Deaths occurring > 140 days after last dose of study drug	0	0	0	0	0.0	0.0
Deaths related to COVID-19	0	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment emergent AEs (TEAEs) for the 12-Week Induction Period are defined as events that begin either on or after the first dose of the study drug in the 12-Week Induction Period and until the first dose of study drug in the study M16-000 if the subject is enrolled into the study M16-000 or until first dose of study drug in Induction Period 2 if the subject is enrolled into Induction Period 2, or within 140 days after the last dose administration of the study drug in 12-Week Induction Period if the subject does not participate in the study M16-000 or the Induction Period 2.
SA1 Population includes all subjects who received at least one dose of study drug during the 12-Week Induction Period.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation.

Cross Reference：M16-006 試験 JSA Table 14 3 1 1 1 5 J

26

52 週までの維持療法

全体集団

52 週維持療法安全性解析集団の有害事象の概要を表 2.7.4.7-2 及び表 2.7.4-10（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 2.7.4-10. 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	- 95% CI& for Treatment Difference - 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

日本人部分集団

52 週維持療法安全性解析集団の日本人部分集団の有害事象の概要を表 2.7.4.7-3 及び表 2.7.4-11（100 人年あたりの発現状況）に示す。

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。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 2.7.4-11. 52 週維持療法安全性解析集団の日本人部分集団の有害事象の概要（100 人年あたりの発現状況）

	Placebo SC (N=14) (PYs=11.4)	Risankizumab 180 mg SC (N=13) (PYs=11.8)	Risankizumab 360 mg SC (N=13) (PYs=11.3)	Risankizumab Total (N=26) (PYs=23.0)	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=13) (PYs=9.0)
Exposure-adjusted event rate	Events (E/100PYs)	Events (E/100PYs)	Events (E/100PYs)	Events (E/100PYs)			Events (E/100PYs)
Adverse event (AE)	30 (263.0)	26 (221.1)	38 (337.5)	64 (278.0)	-41.9 (-168.7, 84.9)	74.4 (-68.3, 217.2)	28 (312.4)
AE related to COVID-19	0	0	0	0	0.0	0.0	0
AE related to study drug according to the investigator	1 (8.8)	4 (34.0)	5 (44.4)	9 (39.1)	25.2 (-12.3, 62.8)	35.6 (-6.9, 78.2)	6 (66.9)
Severe AE	3 (26.3)	0	2 (17.8)	2 (8.7)	-26.3 (-56.1, 3.5)	-8.5 (-47.2, 30.1)	1 (11.2)
Serious AE	3 (26.3)	0	3 (26.6)	3 (13.0)	-26.3 (-56.1, 3.5)	0.3 (-42.0, 42.7)	4 (44.6)
AE leading to discontinuation of study drug	1 (8.8)	0	0	0	-8.8 (-26.0, 8.4)	-8.8 (-26.0, 8.4)	1 (11.2)
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.

31

	Placebo SC (N=14) (PYs=11.4)	Risankizumab 180 mg SC (N=13) (PYs=11.8)	Risankizumab 360 mg SC (N=13) (PYs=11.3)	Risankizumab Total (N=26) (PYs=23.0)	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=13) (PYs=9.0)
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	0/11.4	0/11.8	0/11.3	0/23.0	0.0	0.0	0/9.0
Deaths occurring > 140 days after last dose of study drug	0/11.4	0/11.8	0/11.3	0/23.0	0.0	0.0	0/9.0
Deaths related to COVID-19	0/11.4	0/11.8	0/11.3	0/23.0	0.0	0.0	0/9.0

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.

Cross Reference：M16-000 試験 SS1_JSA Table 14 3　1 1 1 8 J

全安全性併合解析集団

全体集団

全安全性併合解析集団の有害事象の概要を表 2.7.4.7-4 及び表 2.7.4-12（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）。

表 2.7.4-12. 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.

34

	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.

35

	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.

36

	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

37

日本人部分集団

全安全性併合解析集団の日本人部分集団の有害事象の概要を J-ISS Table 2.4 1.5.1.1 J 及び表 2.7.4-13（100 人年あたりの発現状況）に示す。

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。いずれの投与群でも死亡は認められなかった。

表 2.7.4-13. 全安全性併合解析集団の日本人部分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=16)	RZB 180 mg SC (N=55)	RZB 360 mg SC (N=32)	RZB 600 mg IV (N=31)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs = 5.4) Events (E/100 PYs)	(PYs = 42.2) Events (E/100 PYs)	(PYs = 29.2) Events (E/100 PYs)	(PYs = 7.7) Events (E/100 PYs)
All TEAEs	30 (555.6)	85 (201.4)	71 (243.2)	42 (545.5)
TEAEs related to COVID-19	0	0	0	0
TEAEs related to study drug according to the investigator	3 (55.6)	11 (26.1)	10 (34.2)	8 (103.9)
Severe TEAEs	5 (92.6)	3 (7.1)	2 (6.8)	2 (26.0)
Serious TEAEs	5 (92.6)	5 (11.8)	7 (24.0)	5 (64.9)
TEAEs leading to discontinuation of study drug	6 (111.1)	0	0	1 (13.0)
TEAEs leading to death	0	0	0	0
All deaths	0	0	0	0
Deaths occurring <= 140 days after last dose of study drug	0	0	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.

39

	RZB 1200 mg IV (N=45)	Any RZB SC (N=67)	Any RZB IV (N=71)	Any RZB (N=71)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs = 12.7) Events (E/100 PYs)	(PYs = 71.4) Events (E/100 PYs)	(PYs = 20.4) Events (E/100 PYs)	(PYs = 91.8) Events (E/100 PYs)
All TEAEs	58 (456.7)	156 (218.5)	100 (490.2)	256 (278.9)
TEAEs related to COVID-19	0	0	0	0
TEAEs related to study drug according to the investigator	8 (63.0)	21 (29.4)	16 (78.4)	37 (40.3)
Severe TEAEs	6 (47.2)	5 (7.0)	8 (39.2)	13 (14.2)
Serious TEAEs	7 (55.1)	12 (16.8)	12 (58.8)	24 (26.1)
TEAEs leading to discontinuation of study drug	1 (7.9)	0	2 (9.8)	2 (2.2)
TEAEs leading to death	0	0	0	0
All deaths	0	0	0	0
Deaths occurring <= 140 days after last dose of study drug	0	0	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.

40

	Placebo IV/SC (RZB naive) (N=16)	RZB 180 mg SC (N=55)	RZB 360 mg SC (N=32)	RZB 600 mg IV (N=31)
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	11/2.3 (478.3)	32/24.8 (129.0)	22/12.2 (180.3)	20/5.6 (357.1)
TEAEs related to COVID-19	0/5.4	0/42.2	0/29.2	0/7.7
TEAEs related to study drug according to the investigator	3/4.3 (69.8)	8/35.9 (22.3)	8/25.1 (31.9)	7/6.9 (101.4)
Severe TEAEs	3/4.6 (65.2)	3/40.9 (7.3)	2/28.3 (7.1)	2/7.9 (25.3)
Serious TEAEs	4/4.3 (93.0)	4/40.6 (9.9)	5/26.3 (19.0)	4/7.6 (52.6)
TEAEs leading to discontinuation of study drug	3/4.2 (71.4)	0/42.2	0/29.2	1/7.9 (12.7)
TEAEs leading to death	0/5.4	0/42.2	0/29.2	0/7.7
All deaths	0/5.4	0/42.2	0/29.2	0/7.7
Deaths occurring <= 140 days after last dose of study drug	0/5.4	0/42.2	0/29.2	0/7.7
Deaths occurring > 140 days after last dose of study drug	0/5.4	0/42.2	0/29.2	0/7.7
Deaths related to COVID-19	0/5.4	0/42.2	0/29.2	0/7.7

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.

41

	RZB 1200 mg IV (N=45)	Any RZB SC (N=67)	Any RZB IV (N=71)	Any RZB (N=71)
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	23/7.8 (294.9)	45/31.1 (144.7)	40/13.2 (303.0)	58/25.2 (230.2)
TEAEs related to COVID-19	0/12.7	0/71.4	0/20.4	0/91.8
TEAEs related to study drug according to the investigator	5/11.9 (42.0)	15/57.8 (26.0)	12/18.3 (65.6)	21/66.2 (31.7)
Severe TEAEs	4/12.0 (33.3)	5/68.9 (7.3)	6/19.9 (30.2)	10/82.8 (12.1)
Serious TEAEs	5/11.7 (42.7)	9/66.0 (13.6)	8/19.2 (41.7)	15/78.7 (19.1)
TEAEs leading to discontinuation of study drug	1/12.4 (8.1)	0/71.4	2/20.3 (9.9)	2/90.8 (2.2)
TEAEs leading to death	0/12.7	0/71.4	0/20.4	0/91.8
All deaths	0/12.7	0/71.4	0/20.4	0/91.8
Deaths occurring <= 140 days after last dose of study drug	0/12.7	0/71.4	0/20.4	0/91.8
Deaths occurring > 140 days after last dose of study drug	0/12.7	0/71.4	0/20.4	0/91.8
Deaths related to COVID-19	0/12.7	0/71.4	0/20.4	0/91.8

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.

Cross Reference：J-ISS Table 2 4　1 5 1 2 J

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象

個々の試験の結果は 2.7.6 項に示す。

2.7.4.2.1.1.1.1 12 週導入療法

全体集団

12 週導入療法安全性併合解析集団で発現割合が高かった有害事象（いずれかのリサンキズマブ IV 群で発現割合が 2%以上）を表 2.7.4-14 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は，SOC 別で発現割合が高かった有害事象（リサンキズマブ 600 mg IV 群，1200 mg IV 群及びプラセボ群で発現割合が 14.0%以上。以下同順で記載）は，感染症および寄生虫症（19.2%，18.3%及び 24.4%）及び胃腸障害（20.9%，14.8%及び 34.1%）であり，発現割合はプラセボ群でリサンキズマブ 600 mg IV 群及び 1200 mg IV 群と比較して高かった（ISS Table 2.4　1.1.3.1）。

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。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。

12 週導入療法安全性併合解析集団では，治験薬と関連ありの有害事象のうち SOC 別で発現割合が高かった有害事象（リサンキズマブ 600 mg IV 群，1200 mg IV 群及びプラセボ群で発現割合が 3.5%以上。以下同順で記載）は，感染症および寄生虫症（4.0%，3.9%及び 6.5%）及び皮膚および皮下組織障害（4.8%，4.3%及び 3.7%）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，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。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。

表 2.7.4-14. 12 週導入療法安全性併合解析集団で発現割合が高かった有害事象（いずれかのリサンキズマブ IV 群で発現割合が 2%以上）

MedDRA 23 1 Preferred Term	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%]
頭痛	24 (5 6) [5 1]	40 (6 5) [6 3]	30 (5 2) [5 2]	70 (5 8) [5 9]
上咽頭炎	19 (4 4) [3 9]	32 (5 2) [5 1]	30 (5 2) [5 1]	62 (5 2) [5 1]
関節痛	19 (4 4) [4 2]	31 (5 0) [4 7]	20 (3 5) [3 5]	51 (4 3) [4 5]
悪心	25 (5 8) [5 6]	26 (4 2) [4 0]	16 (2 8) [2 7]	42 (3 5) [3 5]
疲労	16 (3 7) [3 6]	22 (3 5) [3 4]	18 (3 1) [3 0]	40 (3 3) [3 3]
発熱	18 (4 2) [3 9]	21 (3 4) [3 2]	17 (2 9) [2 8]	38 (3 2) [3 2]
貧血	21 (4 9) [4 4]	19 (3 1) [3 0]	16 (2 8) [2 8]	35 (2 9) [3 0]
腹痛	26 (6 0) [5 7]	17 (2 7) [2 6]	13 (2 3) [2 2]	30 (2 5) [2 6]
上気道感染	6 (1 4) [1 3]	14 (2 3) [2 2]	16 (2 8) [2 7]	30 (2 5) [2 4]
クローン病	64 (14 8) [14 5]	19 (3 1) [3 1]	10 (1 7) [1 7]	29 (2 4) [2 5]
浮動性めまい	8 (1 9) [1 7]	14 (2 3) [2 1]	12 (2 1) [2 0]	26 (2 2) [2 2]
発疹	5 (1 2) [1 2]	15 (2 4) [2 3]	8 (1 4) [1 4]	23 (1 9) [1 9]
嘔吐	14 (3 2) [3 3]	15 (2 4) [2 3]	7 (1 2) [1 2]	22 (1 8) [1 9]

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 = Study size adjusted

Cross Reference：ISS Table 2 4　1 1 3 13

日本人部分集団

12 週導入療法期の日本人部分集団で発現した有害事象を表 2.7.4.7-5 に示す。また，治験薬と関連ありの有害事象を表 2.7.4.7-6 に示す。

12 週導入療法期の日本人部分集団では，SOC 別で発現割合が高かった有害事象（リサンキズマブ 600 mg IV 群，1200 mg IV 群及びプラセボ群で発現割合が 14.0%以上。以下同順で記載）は，感染症および寄生虫症（29.0%，14.3%及び 25.0%）であった。

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。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。

12 週導入療法期の日本人部分集団では，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 600 mg IV 群の感染症および寄生虫症のみであり，その発現割合はリサンキズマブ 600 mg IV 群で 9.7%（3 例），リサンキズマブ 1200 mg IV 群で 0%，プラセボ群で 6.3%（1 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。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。

2.7.4.2.1.1.1.2 52 週までの維持療法

全体集団

52 週維持療法安全性解析集団で発現した有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象を M16-000 試験 SS1 2.7.6 項の表 4 及び表 6 に示す。

52 週維持療法安全性解析集団では，SOC 別で発現割合が最も高かった有害事象は胃腸障害であり，その発現割合はリサンキズマブ 180 mg SC 群で 35.8%，リサンキズマブ 360 mg SC 群で 37.4%，休薬群（プラセボ群）で 40.8%であった。

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）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。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両用量群でおおむね同様であった。

52 週維持療法安全性解析集団では，治験薬と関連ありの有害事象のうち SOC 別で発現割合が高かった有害事象（リサンキズマブ 180 mg SC 群，360 mg SC 群又は休薬群［プラセボ群］で発現割合が 5.0%以上。以下同順で記載）は，胃腸障害（7.8%，2.2%及び 8.2%），一般・全身障害および投与部位の状態（6.7%，6.1%及び 4.3%），感染症および寄生虫症（5.6%，9.5%及び 8.2%）及び皮膚および皮下組織障害（5.6%，5.0%及び 3.8%）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。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。

日本人部分集団

52 週維持療法安全性解析集団の日本人部分集団で発現した有害事象を表 2.7.4.7-7 に示す。また，治験薬と関連ありの有害事象を表 2.7.4.7-8 に示す。

52 週維持療法安全性解析集団の日本人部分集団では，SOC 別で発現割合が最も高かった有害事象は胃腸障害であり，その発現割合はリサンキズマブ 180 mg SC 群で 30.8%，リサンキズマブ 360 mg SC 群で 61.5%，休薬群（プラセボ群）で 57.1%であった。

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。

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。

2.7.4.2.1.1.1.3 全安全性併合解析集団

全体集団

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（発現割合が 5%以上）は，クローン病（12.5%），関節痛（8.2%），上咽頭炎（7.2%），頭痛（5.4%）及び腹痛（5.1%）であった（ISS Table 2.4 1.5.3.17）。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。

全安全性併合解析集団では，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。

日本人部分集団

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）。

全安全性併合解析集団の日本人部分集団では，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）。

2.7.4.2.1.1.2 重症度別の有害事象

個々の試験の結果は 2.7.6 項に示す。

2.7.4.2.1.1.2.1 12 週導入療法

全体集団

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。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。リサンキズマブ 600 mg IV 群及び 1200 mg IV 群では，高度の有害事象のうち SOC 別で発現割合が最も高かった有害事象は，胃腸障害（それぞれ 2.4%及び 1.4%）であった（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。

日本人部分集団

12 週導入療法期の日本人部分集団の高度の有害事象を表 2.7.4.7-9 に示す。

12 週導入療法期の日本人部分集団では，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。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。

2.7.4.2.1.1.2.2 52 週までの維持療法

全体集団

52 週維持療法安全性解析集団の高度の有害事象を表 2.7.4.7-10 に示す。

52 週維持療法安全性解析集団では，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。SOC 別で発現割合が高かった高度の有害事象（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 1.5%以上。以下同順で記載）は，胃腸障害（2.8%，3.9%及び 5.4%）及び感染症および寄生虫症（1.7%，3.4%及び 3.3%）であった。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。

日本人部分集団

52 週維持療法安全性解析集団の日本人部分集団の高度の有害事象を表 2.7.4.7-11 に示す。

52 週維持療法安全性解析集団の日本人部分集団では，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。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。

2.7.4.2.1.1.2.3 全安全性併合解析集団

全体集団

全安全性併合解析集団の高度の有害事象を ISS Table 2.4　1 5.3.5 に示す。

全安全性併合解析集団の全リサンキズマブ SC 群で発現した高度の有害事象の傾向は，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。

日本人部分集団

全安全性併合解析集団の日本人部分集団の高度の有害事象を J-ISS Table 2.4　1.5.3.5 J に示す。

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。

2.7.4.2.1.1.3 全安全性併合解析集団での発現時期別の有害事象

全安全性併合解析集団での発現時期別の有害事象の概要を J-ISS Table 2.4 1.9.1.1 に，発現時期別の有害事象を J-ISS Table 2.4 1.9.1.2 に示す。

有害事象全体，高度の有害事象，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発現割合は，おおむね経時的に減少する傾向が認められた。長期投与に伴って現れると考えられる有害事象は認められなかった。

全安全性併合解析集団の日本人部分集団での発現時期別の有害事象の概要を J-ISS Table 2.4 1.9.1.1 J に，発現時期別の有害事象を J-ISS Table 2.4 1.9.1.2 J に示す。

有害事象全体，高度の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は，おおむね経時的に減少する傾向が認められた。長期投与に伴って現れると考えられる有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.2 死亡

死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.4-15 に，M16-006 試験及び M15-991 試験の死亡の詳細を 2.7.6 項に示す。M16-000 試験 SS2 及び SS3 の死亡の詳細を 5.3.5.4-4 項に示す。

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（ISS Table 2.4 1.5.3.16）。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の死亡は，急性呼吸不全による死亡，敗血症による死亡，心突然死による死亡及び呼吸不全による死亡であった。いずれの死亡も治験薬と関連なしと判断された。

日本人部分集団で死亡は認められなかった（表 2.7.4-13）。

表 2.7.4-15. 死亡に至った有害事象の一覧表

試験番号/ 期間	被験者番号	人種	投与群	性別	年齢	発現日 [a]	死亡日 [a]	有害事象 基本語	重症度	因果関係	治験薬の処置
M15-991 (12 週導入療法期)	[redacted]	白人	RZB 1200 mg IV	女性	5[redacted]	47	52	急性呼吸不全	高度	関連なし	肺扁平上皮癌と診断されたため投与中止となっていた
M15-991 (導入療法期 2)	[redacted]	白人	RZB 1200 mg IV	男性	5[redacted]	269	270	敗血症	高度	関連なし	変更なし
M16-000 SS2	[redacted]	白人	RZB 180 mg SC	女性	6[redacted]	300	300	呼吸不全	高度	関連なし	投与中止
M16-000 SS3	[redacted]	白人	RZB 180 mg SC	男性	3[redacted]	306	306	心突然死	高度	関連なし	投与中止
M16-006 (12 週導入療法期)	[redacted]	白人	Placebo	男性	4[redacted]	40	41	肺炎	高度	関連なし	投与中止
						40	41	肺敗血症	高度	関連なし	投与中止
M16-006 (12 週導入療法期)	[redacted]	白人	Placebo	男性	5[redacted]	7	8	消化管壊死	高度	関連なし	投与中止
						7	8	回腸穿孔	高度	関連なし	投与中止
						7	8	腸管狭窄	高度	関連なし	投与中止

a 治験薬投与開始からの日数

Cross Reference：ISS Table 2 4 1 5 6 3

50

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

個々の試験の全体集団の結果及び重篤な有害事象の詳細は 2.7.6 項に示す。M16-000 試験 SS2 及び SS3 の重篤な有害事象の詳細は 5.3.5.4-4 項に示す。

個々の試験の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.7-12（M15-993 試験），表 2.7.4.7-13（M15-989 試験），表 2.7.4.7-14（M16-006 試験，12 週導入療法期），表 2.7.4.7-15（M16-006 試験，導入療法期 2），表 2.7.4.7-16（M15-991 試験，12 週導入療法期），表 2.7.4.7-17（M15-991 試験，導入療法期 2），表 2.7.4.7-18（M16-000 試験 SS1）及び表 2.7.4.7-19（M19-128 試験）に示す。全安全性併合解析集団での重篤な有害事象の一覧を ISS Table 2.4　1.5.6.1 に示す。

2.7.4.2.1.3.1 12 週導入療法

全体集団

12 週導入療法安全性併合解析集団の重篤な有害事象を表 2.7.4.7-20 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 6.5%，1200 mg IV 群で 4.0%であり，両用量群で同様で，用量依存の傾向は認められなかった（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。クローン病及び SOC の胃腸障害のその他の重篤な有害事象は，おそらく原疾患に起因するものと考える。SOC の感染症および寄生虫症の重篤な有害事象の発現割合は，リサンキズマブ 600 mg IV 群と 1200 mg IV 群（それぞれ 0.9%及び 0.7%）で同様であり，プラセボ群（3.6%）で高かった（詳細は 2.7.4.2.1.5.1.2.2 項参照）。

治験薬と関連ありの重篤な有害事象のうち，発現割合が最も高かった有害事象は，リサンキズマブ 1200 mg IV 群では貧血（0.4%［2 例］），プラセボ群ではクローン病（1.4%［7 例］）であり，これらの投与群で発現したその他の事象はすべて各 1 例での発現であった（ISS Table 2.4　1.1.3 10）。また，リサンキズマブ 600 mg IV 群で発現した治験薬と関連ありの重篤な有害事象はすべて各 1 例での発現であった。

治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は，リサンキズマブ 600 mg IV 群で 3 例（0 5%），リサンキズマブ 1200 mg IV 群で 6 例（1.0%），プラセボ群で 28 例（5.8%）に発現した（ISS Table 2.4　1.1 3.11）。

日本人部分集団

12 週導入療法期の日本人部分集団の重篤な有害事象を表 2.7.4.7-21 に示す。

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。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。

2.7.4.2.1.3.2 52 週までの維持療法

全体集団

52 週維持療法安全性解析集団の重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4.7-22 に，100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-23 に示す。

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。

SOC 別で 100 人年あたりの発現件数が最も多かった重篤な有害事象は，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）のいずれも胃腸障害（それぞれ 8.3 件/100 人年，7.8 件/100 人年及び 7.5 件/100 人年）であった。リサンキズマブ 180 mg SC 群及び 360 mg 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，クローン病（1.2 件/100 人年及び 1.2 件/100 人年），大腸狭窄及び亜イレウス（各 1.8 件/100 人年及び各 0.6 件/100 人年），小腸閉塞（0.6 件/100 人年及び 1.8 件/100 人年）であり，いずれも SOC の胃腸障害であった。これらの事象は，原疾患に起因するものと考える。重篤なクローン病の 100 人年あたりの発現件数は，休薬群（プラセボ群）（2.5 件/100 人年）の方が多かった。

治験薬と関連ありの重篤な有害事象はいずれの事象も 1 例での発現であった（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.3　2.1.2）。

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有害事象は，リサンキズマブ 180 mg SC 群で 1 例，リサンキズマブ 360 mg SC 群で 4 例に発現した（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.3　2.1.11.10）。

日本人部分集団

52 週維持療法安全性解析集団の日本人部分集団の重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4.7-24 に，100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-25 に示す。

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。

発現した重篤な有害事象は，リサンキズマブ 360 mg SC 群では小腸閉塞，発熱及びマイコプラズマ性肺炎（各 8.9 件/100 人年［1 件］），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 8.8 件/100 人年［1 件］）であった。

2.7.4.2.1.3.3 全安全性併合解析集団

全体集団

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。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，クローン病（1.6 件/100 人年）及び小腸閉塞（0.8 件/100 人年）であった。リサンキズマブ投与では，12 週導入療法安全性併合解析集団，52 週維持療法安全性解析集団及び全安全性併合解析集団の重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は一定であり，曝露期間の延長に伴う重篤な有害事象の発現リスク上昇は認められなかった（表 2.7.4.7-1，表 2.7.4-10 及び表 2.7.4-12）。

全安全性併合解析集団の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）。144 週以降はリサンキズマブを投与された被験者が極めて少なかったことから，意味のある検討はできなかった。

日本人部分集団

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。

2.7.4.2.1.3.4 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。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

個々の試験の結果は 2.7.6 項に示す。

2.7.4.2.1.4.1.1 12 週導入療法

全体集団

12 週導入療法安全性併合解析集団の治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.7-26 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 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。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%）。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち，SOC の感染症および寄生虫症の有害事象はプラセボ群で 8 例（1.9%）に発現したが，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。

日本人部分集団

12 週導入療法期の日本人部分集団の治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.7-27 に示す。

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。

2.7.4.2.1.4.1.2 52 週までの維持療法

全体集団

52 週維持療法安全性解析集団の治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.7-28 に示す。

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。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%］）。リサンキズマブ投与では，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，12 週導入療法安全性併合解析集団と 52 週維持療法安全性解析集団で同様であった（表 2.7.4.7-1 及び表 2.7.4-10）。

日本人部分集団

52 週維持療法安全性解析集団の日本人部分集団の治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.7-29 に示す。

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。

2.7.4.2.1.4.1.3 全安全性併合解析集団

全体集団

全安全性併合解析集団の治験薬の投与中止に至った有害事象を ISS Table 2.4 1.5.3.9 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。リサンキズマブ投与では，12 週導入療法安全性併合解析集団，52 週維持療法安全性解析集団及び全安全性併合解析集団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は一定であり，曝露期間の延長に伴う治験薬の投与中止に至った有害事象の発現リスク上昇は認められなかった（表 2.7.4.7-1，表 2.7.4-10 及び表 2.7.4-12）。

日本人部分集団

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）。

2.7.4.2.1.4.2 治験薬投与中止後に発現した発現時期別の有害事象

有害事象は，治験薬最終投与後 140 日までの追跡期間中に収集したが，この期間に収集した事象は他の因子の影響を受けている場合がある（例：他剤の投与開始，クローン病に対する併用薬の用量変更，活動性疾患の再発）。治験薬最終投与後 140 日までの追跡期間中に発現した有害事象の結果は，12 週導入療法安全性併合解析集団，52 週維持療法安全性解析集団及び全安全性併合解析集団で要約した。

12 週導入療法安全性併合解析集団，52 週維持療法安全性解析集団及び全安全性併合解析集団では，有害事象及び特に注目すべき事象の各カテゴリーを発現した被験者数は，治験薬の投与中止後に経時的に（30 日間隔で）減少した（ISS Table 2.4 1.1.7.15 及び Table 2.4 1.1.7.16，M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.3 1.1.1.13，Table 14.3 1.1.1.14 及び Table 14.3 1.1.1 15，ISS Table 2.4 1.5.7.17 及び Table 2.4 1.5.7.18）。全安全性併合解析集団では，治験薬の投与中止後

に有害事象を発現した被験者の半数以上は最初の 30 日以内に有害事象を発現し，この期間に発現した有害事象の発現割合は全リサンキズマブ SC 群で 26.2%であった（ISS Table 2.4　1.5.7 17）。治験薬の投与中止後 140 日の追跡期間中に特に注目すべき事象を発現した被験者はいずれのカテゴリーでもわずかであった（全リサンキズマブ SC 群で 3%以下）（ISS Table 2.4　1.5.7 18）。140 日の追跡期間中に発現した有害事象に特定の傾向は認められなかった。

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1　特に注目すべき事象

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。これらの事象は，中等症から重症の活動性クローン病患者で有病率が高いこと，免疫グロブリン注射製剤での一般的な懸念，リサンキズマブの免疫調節作用及び規制当局の関心に基づき設定した。特に注目すべき事象は，主に MedDRA 標準検索式（SMQ）及び CMQ を用いて検討した。また，発現が稀で潜伏期間の長い事象（MACE や悪性腫瘍等）の長期での発現率を検討するにあたり，本項では参考基準として実際の疫学データを併せて提示する。

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 に示した。

特に注目すべき事象の評価は，12 週導入療法安全性併合解析集団，52 週維持療法安全性解析集団及び全安全性併合解析集団を用いて行う。

12 週導入療法

12 週導入療法安全性併合解析集団の特に注目すべき事象の概要を表 2.7.4-16 及び ISS Table 2.4　1.1.2.2（100 人年あたりの発現状況）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。発現割合に群間差が認められた特に注目すべき事象は，重篤な感染症（プラセボ群［3.6%］で高かった）及び注射部位反応（リサンキズマブ 1200 mg IV 群［2.0%］でリサンキズマブ 600 mg IV 群［0.8%］と比較して数値的に高かった）であった。

12 週導入療法期の日本人部分集団の特に注目すべき事象の概要を表 2.7.4-17 に示す。

12 週導入療法期の日本人部分集団では，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 2.7.4-16. 12 週導入療法安全性併合解析集団の特に注目すべき事象の概要

	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:						
Adjudicated MACE	0	0	0	0	0.0	0.0
Adjudicated extended MACE	0	0	0	0	0.0	0.0
Serious infections	16 (3.7) [3.6]	6 (1.0) [0.9]	4 (0.7) [0.7]	10 (0.8) [0.9]	-2.7 [-4.6, -0.7]	-2.5 [-4.5, -0.5]
Active tuberculosis	1 (0.2) [0.3]	1 (0.2) [0.2]	0	1 (<0.1) [<0.1]	-0.2 [-0.8, 0.5]	-0.3 [-1.0, 0.3]
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	3 (0.7) [0.5]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (<0.1) [<0.1]	-0.5 [-1.2, 0.1]	-0.4 [-1.1, 0.3]
Herpes zoster	1 (0.2) [0.2]	2 (0.3) [0.3]	1 (0.2) [0.2]	3 (0.3) [0.2]	0.1 [-0.4, 0.7]	-0.0 [-0.5, 0.5]
Malignant tumours	0	0	1 (0.2) [0.2]	1 (<0.1) [<0.1]	0.0	0.2 [-0.2, 0.6]
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	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.
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:						
Malignant tumours excluding NMSC	0	0	1 (0.2) [0.2]	1 (<0.1) [<0.1]	0.0	0.2 [-0.2, 0.6]
Hypersensitivity	21 (4.9) [4.3]	30 (4.8) [4.7]	30 (5.2) [5.3]	60 (5.0) [5.1]	0.4 [-2.1, 3.0]	1.4 [-1.2, 4.1]
Serious hypersensitivity	1 (0.2) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0	1 (<0.1) [<0.1]	0.0 [-0.4, 0.4]	0.0
Adjudicated anaphylactic reactions	0	0	0	0	0.0	0.0
Hepatic events	7 (1.6) [1.7]	10 (1.6) [1.6]	8 (1.4) [1.4]	18 (1.5) [1.4]	-0.2 [-1.8, 1.5]	-0.3 [-2.0, 1.3]
Injection Site Reactions	5 (1.2) [1.0]	5 (0.8) [0.8]	12 (2.1) [2.0]	17 (1.4) [1.4]	-0.2 [-1.3, 0.9]	1.1 [-0.3, 2.6]

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.
SSA = Study size adjusted.
[A] Study size adjusted risk difference between treatment groups.

Cross Reference：ISS Table 2 4　1 1 2 1

表 2.7.4-17. 12 週導入療法期の日本人部分集団の特に注目すべき事象の概要

	Placebo IV (N = 16) n (%)	Risankizumab 600 mg IV (N = 31) n (%)	Risankizumab 1200 mg IV (N = 28) n (%)	Total (N = 59) n (%)
Subjects with:				
Adjudicated MACE	0	0	0	0
Adjudicated extended MACE	0	0	0	0
Serious infections	0	0	0	0
Active tuberculosis	0	0	0	0
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	0	0	0	0
Herpes zoster	0	1 (3.2)	0	1 (1.7)
Malignant tumours	0	0	0	0
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	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.

	Placebo IV (N = 16) n (%)	Risankizumab 600 mg IV (N = 31) n (%)	Risankizumab 1200 mg IV (N = 28) n (%)	Total (N = 59) n (%)
Subjects with:				
Malignant tumours excluding NMSC	0	0	0	0
Hypersensitivity	0	0	3 (10.7)	3 (5.1)
Serious hypersensitivity	0	0	0	0
Adjudicated anaphylactic reactions	0	0	0	0
Hepatic events	0	0	0	0
Injection Site Reactions	0	1 (3.2)	0	1 (1.7)

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.

Cross Reference：J-ISS Table 2 4　1 1 2 1 J

52 週までの維持療法

52 週維持療法安全性解析集団の特に注目すべき事象の概要を M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.3 1.1.1 9 及び Table 14.3 1.1.1.11，並びに表 2.7.4-18 及び表 2.7.4-19（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，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。

52 週維持療法安全性解析集団の日本人部分集団の特に注目すべき事象の概要を M16-000 試験 SS1_JSA Table 14 3 1.1.1.9 J 及び Table 14.3 1.1.1.11 J，表 2.7.4-20 及び表 2.7.4-21（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の日本人部分集団では，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った。

表 2.7.4-18. 52 週維持療法安全性解析集団の特に注目すべき事象の概要 1（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	- 95% CI& for Treatment Difference - 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)
Adjudicated MACE events	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-0.6 (-1.8, 0.6)	-0.0 (-1.7, 1.7)	0
Serious infections	8 (5.0)	5 (3.0)	10 (6.0)	15 (4.5)	-2.0 (-6.3, 2.3)	1.0 (-4.1, 6.1)	7 (8.0)
Active Tuberculosis	0	0	0	0	0.0	0.0	0
Opportunistic infections excluding tuberculosis and herpes zoster	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	0.6 (-0.6, 1.7)	0.6 (-0.6, 1.8)	1 (1.1)
Malignant tumors	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-0.6 (-1.8, 0.6)	-0.0 (-1.7, 1.7)	2 (2.3)
Malignancies excluding NMSC	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0.0	0.6 (-0.6, 1.8)	2 (2.3)
Hypersensitivity - serious events only	0	0	0	0	0.0	0.0	0
Adjudicated anaphylactic reaction	0	0	0	0	0.0	0.0	0
Serious anaphylactic reaction	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.

62

	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 incidence rate	n/PYs (n/100PYs)	n/PYs (n/100PYs)	n/PYs (n/100PYs)	n/PYs (n/100PYs)			n/PYs (n/100PYs)
Adjudicated MACE events	1/160.0 (0.6)	0/169.3	1/166.2 (0.6)	1/335.5 (0.3)	-0.6 (-1.8, 0.6)	-0.0 (-1.7, 1.7)	0/87.2
Serious infections	7/158.5 (4.4)	5/166.5 (3.0)	8/161.9 (4.9)	13/328.4 (4.0)	-1.4 (-5.6, 2.8)	0.5 (-4.2, 5.3)	6/84.4 (7.1)
Active Tuberculosis	0/160.4	0/169.3	0/166.4	0/335.7	0.0	0.0	0/87.2
Opportunistic infections excluding tuberculosis and herpes zoster	0/160.4	1/168.3 (0.6)	1/166.2 (0.6)	2/334.5 (0.6)	0.6 (-0.6, 1.8)	0.6 (-0.6, 1.8)	1/86.9 (1.2)
Hypersensitivity - serious events only	0/160.4	0/169.3	0/166.4	0/335.7	0.0	0.0	0/87.2
Adjudicated anaphylactic reaction	0/160.4	0/169.3	0/166.4	0/335.7	0.0	0.0	0/87.2
Serious anaphylactic reaction	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.

63

	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)
Adjudicated CV Events	1/160.0 (0.6)	0/169.3	1/166.2 (0.6)	1/335.5 (0.3)	-0.6 (-1.8, 0.6)	-0.0 (-1.7, 1.7)	0/87.2
Malignant tumors	1/160.4 (0.6)	0/169.3	1/165.8 (0.6)	1/335.1 (0.3)	-0.6 (-1.8, 0.6)	-0.0 (-1.7, 1.7)	1/86.9 (1.2)
Malignancies excluding NMSC	0/160.4	0/169.3	1/165.8 (0.6)	1/335.1 (0.3)	0.0	0.6 (-0.6, 1.8)	1/86.9 (1.2)

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 10

64

表 2.7.4-19. 52 週維持療法安全性解析集団の特に注目すべき事象の概要 2（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)
Adjudicated extended MACE events	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	-0.6 (-1.8, 0.6)	-0.0 (-1.7, 1.7)	0
Herpes zoster	1 (0.6)	2 (1.2)	0	2 (0.6)	0.6 (-1.5, 2.6)	-0.6 (-1.8, 0.6)	0
Hypersensitivity	19 (11.8)	21 (12.4)	21 (12.6)	42 (12.5)	0.6 (-7.0, 8.1)	0.8 (-6.8, 8.4)	13 (14.9)
Hepatic events	4 (2.5)	8 (4.7)	9 (5.4)	17 (5.1)	2.2 (-1.9, 6.3)	2.9 (-1.4, 7.2)	6 (6.9)
Injection site reactions	13 (8.1)	16 (9.5)	23 (13.8)	39 (11.6)	1.3 (-5.0, 7.7)	5.7 (-1.4, 12.9)	18 (20.6)
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	1 (0.6)	0	0	0	-0.6 (-1.8, 0.6)	-0.6 (-1.8, 0.6)	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.

65

	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 incidence rate	n/PYs (n/100PYs)	n/PYs (n/100PYs)	n/PYs (n/100PYs)	n/PYs (n/100PYs)			n/PYs (n/100PYs)
Adjudicated extended MACE events	1/160.0 (0.6)	0/169.3	1/166.2 (0.6)	1/335.5 (0.3)	-0.6 (-1.8, 0.6)	-0.0 (-1.7, 1.7)	0/87.2
Herpes zoster	1/160.3 (0.6)	2/167.9 (1.2)	0/166.4	2/334.3 (0.6)	0.6 (-1.5, 2.6)	-0.6 (-1.8, 0.6)	0/87.2
Hypersensitivity	17/151.5 (11.2)	18/157.5 (11.4)	12/157.6 (7.6)	30/315.1 (9.5)	0.2 (-7.3, 7.7)	-3.6 (-10.5, 3.2)	12/83.1 (14.4)
Hepatic events	4/158.9 (2.5)	5/165.9 (3.0)	7/163.0 (4.3)	12/328.9 (3.6)	0.5 (-3.1, 4.1)	1.8 (-2.2, 5.8)	4/86.0 (4.6)
Injection site reactions	9/155.2 (5.8)	9/163.7 (5.5)	11/156.8 (7.0)	20/320.5 (6.2)	-0.3 (-5.5, 4.9)	1.2 (-4.4, 6.8)	9/84.0 (10.7)
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	1/160.4 (0.6)	0/169.3	0/166.4	0/335.7	-0.6 (-1.8, 0.6)	-0.6 (-1.8, 0.6)	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 12

66

表 2.7.4-20. 52 週維持療法安全性解析集団の日本人部分集団の特に注目すべき事象の概要 1（100 人年あたりの発現状況）

	Placebo SC (N=14) (PYs=11.4)	Risankizumab 180 mg SC (N=13) (PYs=11.8)	Risankizumab 360 mg SC (N=13) (PYs=11.3)	Risankizumab Total (N=26) (PYs=23.0)	- 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=13) (PYs=9.0)
Exposure-adjusted event rate	Events (E/100PYs)	Events (E/100PYs)	Events (E/100PYs)	Events (E/100PYs)			Events (E/100PYs)
Adjudicated MACE events	0	0	0	0	0.0	0.0	0
Serious infections	0	0	1 (8.9)	1 (4.3)	0.0	8.9 (-8.5, 26.3)	1 (11.2)
Active Tuberculosis	0	0	0	0	0.0	0.0	0
Opportunistic infections excluding tuberculosis and herpes zoster	0	0	0	0	0.0	0.0	0
Malignant tumors	0	0	0	0	0.0	0.0	0
Malignancies excluding NMSC	0	0	0	0	0.0	0.0	0
Hypersensitivity - serious events only	0	0	0	0	0.0	0.0	0
Adjudicated anaphylactic reaction	0	0	0	0	0.0	0.0	0
Serious anaphylactic reaction	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.

67

	Placebo SC (N=14) (PYs=11.4)	Risankizumab 180 mg SC (N=13) (PYs=11.8)	Risankizumab 360 mg SC (N=13) (PYs=11.3)	Risankizumab Total (N=26) (PYs=23.0)	- 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=13) (PYs=9.0)
Exposure-adjusted incidence rate	n/PYs (n/100PYs)	n/PYs (n/100PYs)	n/PYs (n/100PYs)	n/PYs (n/100PYs)			n/PYs (n/100PYs)
Adjudicated MACE events	0/11.4	0/11.8	0/11.3	0/23.0	0.0	0.0	0/9.0
Serious infections	0/11.4	0/11.8	1/10.6 (9.5)	1/22.3 (4.5)	0.0	9.5 (-9.1, 28.0)	1/8.0 (12.5)
Active Tuberculosis	0/11.4	0/11.8	0/11.3	0/23.0	0.0	0.0	0/9.0
Opportunistic infections excluding tuberculosis and herpes zoster	0/11.4	0/11.8	0/11.3	0/23.0	0.0	0.0	0/9.0
Hypersensitivity - serious events only	0/11.4	0/11.8	0/11.3	0/23.0	0.0	0.0	0/9.0
Adjudicated anaphylactic reaction	0/11.4	0/11.8	0/11.3	0/23.0	0.0	0.0	0/9.0
Serious anaphylactic reaction	0/11.4	0/11.8	0/11.3	0/23.0	0.0	0.0	0/9.0

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.

68

	Placebo SC (N=14) (PYs=11.4)	Risankizumab 180 mg SC (N=13) (PYs=11.8)	Risankizumab 360 mg SC (N=13) (PYs=11.3)	Risankizumab Total (N=26) (PYs=23.0)	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=13) (PYs=9.0)
Exposure-adjusted incidence rate	n/PYs (n/100PYs)	n/PYs (n/100PYs)	n/PYs (n/100PYs)	n/PYs (n/100PYs)			n/PYs (n/100PYs)
Adjudicated CV Events	0/11.4	0/11.8	0/11.3	0/23.0	0.0	0.0	0/9.0
Malignant tumors	0/11.4	0/11.8	0/11.3	0/23.0	0.0	0.0	0/9.0
Malignancies excluding NMSC	0/11.4	0/11.8	0/11.3	0/23.0	0.0	0.0	0/9.0

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.

Cross Reference：M16-000 試験 SS1_JSA Table 14 3　1 1 1 10 J

69

表 2.7.4-21. 52 週維持療法安全性解析集団の日本人部分集団の特に注目すべき事象の概要 2（100 人年あたりの発現状況）

	Placebo SC (N=14) (PYs=11.4)	Risankizumab 180 mg SC (N=13) (PYs=11.8)	Risankizumab 360 mg SC (N=13) (PYs=11.3)	Risankizumab Total (N=26) (PYs=23.0)	- 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=13) (PYs=9.0)
Exposure-adjusted event rate	Events (E/100PYs)	Events (E/100PYs)	Events (E/100PYs)	Events (E/100PYs)			Events (E/100PYs)
Adjudicated extended MACE events	0	0	0	0	0.0	0.0	0
Herpes zoster	0	0	0	0	0.0	0.0	0
Hypersensitivity	1 (8.8)	3 (25.5)	2 (17.8)	5 (21.7)	16.7 (-16.9, 50.3)	9.0 (-21.0, 39.0)	1 (11.2)
Hepatic events	0	1 (8.5)	1 (8.9)	2 (8.7)	8.5 (-8.2, 25.2)	8.9 (-8.5, 26.3)	4 (44.6)
Injection site reactions	1 (8.8)	0	1 (8.9)	1 (4.3)	-8.8 (-26.0, 8.4)	0.1 (-24.3, 24.6)	2 (22.3)
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	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.

70

	Placebo SC (N=14) (PYs=11.4)	Risankizumab 180 mg SC (N=13) (PYs=11.8)	Risankizumab 360 mg SC (N=13) (PYs=11.3)	Risankizumab Total (N=26) (PYs=23.0)	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=13) (PYs=9.0)
Exposure-adjusted incidence rate	n/PYs (n/100PYs)	n/PYs (n/100PYs)	n/PYs (n/100PYs)	n/PYs (n/100PYs)			n/PYs (n/100PYs)
Adjudicated extended MACE events	0/11.4	0/11.8	0/11.3	0/23.0	0.0	0.0	0/9.0
Herpes zoster	0/11.4	0/11.8	0/11.3	0/23.0	0.0	0.0	0/9.0
Hypersensitivity	1/11.0 (9.1)	2/10.6 (18.9)	2/10.7 (18.6)	4/21.3 (18.8)	9.8 (-21.9, 41.5)	9.5 (-21.9, 40.9)	1/8.6 (11.7)
Hepatic events	0/11.4	1/10.9 (9.2)	1/10.8 (9.3)	2/21.7 (9.2)	9.2 (-8.8, 27.3)	9.3 (-8.9, 27.4)	2/8.3 (24.2)
Injection site reactions	1/10.3 (9.7)	0/11.8	1/10.2 (9.8)	1/22.0 (4.6)	-9.7 (-28.7, 9.3)	0.1 (-26.9, 27.1)	1/8.5 (11.8)
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0/11.4	0/11.8	0/11.3	0/23.0	0.0	0.0	0/9.0

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.

Cross Reference：M16-000 試験 SS1_JSA Table 14 3　1 1 1 12 J

全安全性併合解析集団

全安全性併合解析集団の特に注目すべき事象の概要を ISS Table 2.4　1.5.2.1 及び表 2.7.4-22（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 群での特に注目すべき事象の 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 群全体とおおむね同様であった。

全安全性併合解析集団の日本人部分集団の特に注目すべき事象の概要を J-ISS Table 2.4　1.5.2.1 J 及び表 2.7.4-23（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日本人部分集団の全リサンキズマブ SC 群の特に注目すべき事象の 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 群全体とおおむね同様であった。

表 2.7.4-22. 全安全性併合解析集団の特に注目すべき事象の概要（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)
Adjudicated MACE	0	4 (0.4)	1 (0.2)	0
Adjudicated extended MACE	0	4 (0.4)	1 (0.2)	0
Serious infections	25 (12.5)	29 (2.6)	20 (4.5)	7 (3.5)
Active tuberculosis	1 (0.5)	1 (<0.1)	0	1 (0.5)
Opportunistic infections excluding tuberculosis and herpes zoster	4 (2.0)	5 (0.5)	3 (0.7)	0
Herpes zoster	1 (0.5)	10 (0.9)	2 (0.5)	3 (1.5)
Malignant tumours	0	7 (0.6)	3 (0.7)	0
Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC)	0	1 (<0.1)	0	0
Malignant tumours excluding NMSC	0	6 (0.5)	3 (0.7)	0
Hypersensitivity	35 (17.6)	99 (9.0)	53 (12.0)	43 (21.4)
Serious hypersensitivity	1 (0.5)	1 (<0.1)	0	2 (1.0)
Adjudicated anaphylactic reaction	0	0	0	0
Hepatic events	8 (4.0)	45 (4.1)	18 (4.1)	21 (10.5)
Injection site reactions	11 (5.5)	72 (6.5)	75 (16.9)	15 (7.5)

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.

73

	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)
Adjudicated MACE	0	5 (0.3)	0	5 (0.2)
Adjudicated extended MACE	0	5 (0.3)	0	5 (0.2)
Serious infections	16 (5.3)	49 (3.2)	24 (4.7)	73 (3.5)
Active tuberculosis	0	1 (<0.1)	1 (0.2)	2 (<0.1)
Opportunistic infections excluding tuberculosis and herpes zoster	3 (1.0)	8 (0.5)	3 (0.6)	11 (0.5)
Herpes zoster	3 (1.0)	12 (0.8)	6 (1.2)	18 (0.9)
Malignant tumours	2 (0.7)	10 (0.6)	2 (0.4)	12 (0.6)
Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC)	1 (0.3)	1 (<0.1)	1 (0.2)	2 (<0.1)
Malignant tumours excluding NMSC	1 (0.3)	9 (0.6)	1 (0.2)	10 (0.5)
Hypersensitivity	69 (23.1)	152 (9.8)	118 (23.0)	270 (13.1)
Serious hypersensitivity	0	1 (<0.1)	2 (0.4)	3 (0.1)
Adjudicated anaphylactic reaction	0	0	0	0
Hepatic events	20 (6.7)	63 (4.1)	43 (8.4)	106 (5.1)
Injection site reactions	24 (8.0)	147 (9.5)	40 (7.8)	187 (9.1)

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.

74

	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)
Adjudicated MACE	0/199.4	3/1101.0 (0.3)	1/442.5 (0.2)	0/200.8
Adjudicated extended MACE	0/199.4	3/1101.0 (0.3)	1/442.5 (0.2)	0/200.8
Serious infections	18/192.2 (9.4)	28/1080.7 (2.6)	16/431.8 (3.7)	7/199.0 (3.5)
Active tuberculosis	1/199.3 (0.5)	1/1104.1 (<0.1)	0/442.6	1/200.7 (0.5)
Opportunistic infections excluding tuberculosis and herpes zoster	3/197.9 (1.5)	5/1098.5 (0.5)	3/441.8 (0.7)	0/200.8
Herpes zoster	1/199.3 (0.5)	10/1098.8 (0.9)	2/441.0 (0.5)	3/200.8 (1.5)
Malignant tumours	0/199.4	7/1102.6 (0.6)	2/441.8 (0.5)	0/200.8
Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC)	0/199.4	1/1104.1 (<0.1)	0/442.6	0/200.8
Malignant tumours excluding NMSC	0/199.4	6/1102.9 (0.5)	2/441.8 (0.5)	0/200.8
Hypersensitivity	27/190.3 (14.2)	76/987.9 (7.7)	38/416.3 (9.1)	37/193.2 (19.2)
Serious hypersensitivity	1/199.1 (0.5)	1/1099.7 (<0.1)	0/442.6	2/200.3 (1.0)
Adjudicated anaphylactic reaction	0/199.4	0/1104.4	0/442.6	0/200.8
Hepatic events	8/196.4 (4.1)	25/1071.6 (2.3)	13/433.3 (3.0)	15/197.0 (7.6)
Injection site reactions	8/196.6 (4.1)	37/1047.1 (3.5)	29/416.7 (7.0)	12/199.9 (6.0)

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.

75

	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)
Adjudicated MACE	0/299.3	4/1542.9 (0.3)	0/512.2	4/2053.6 (0.2)
Adjudicated extended MACE	0/299.3	4/1542.9 (0.3)	0/512.2	4/2053.6 (0.2)
Serious infections	13/296.4 (4.4)	44/1504.3 (2.9)	21/506.3 (4.1)	64/1973.7 (3.2)
Active tuberculosis	0/299.3	1/1546.7 (<0.1)	1/512.1 (0.2)	2/2058.6 (<0.1)
Opportunistic infections excluding tuberculosis and herpes zoster	3/298.2 (1.0)	8/1537.7 (0.5)	3/511.1 (0.6)	11/2044.2 (0.5)
Herpes zoster	3/299.0 (1.0)	12/1538.7 (0.8)	6/511.8 (1.2)	17/2042.7 (0.8)
Malignant tumours	2/298.8 (0.7)	9/1542.5 (0.6)	2/511.7 (0.4)	11/2049.7 (0.5)
Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC)	1/299.1 (0.3)	1/1546.7 (<0.1)	1/512.1 (0.2)	2/2056.7 (<0.1)
Malignant tumours excluding NMSC	1/298.9 (0.3)	8/1542.8 (0.5)	1/511.8 (0.2)	9/2052.2 (0.4)
Hypersensitivity	63/285.3 (22.1)	109/1386.3 (7.9)	103/484.6 (21.3)	200/1752.4 (11.4)
Serious hypersensitivity	0/299.3	1/1542.3 (<0.1)	2/511.7 (0.4)	2/2052.9 (<0.1)
Adjudicated anaphylactic reaction	0/299.3	0/1547.0	0/512.2	0/2059.2
Hepatic events	16/295.5 (5.4)	37/1494.2 (2.5)	32/502.5 (6.4)	68/1953.1 (3.5)
Injection site reactions	22/293.4 (7.5)	64/1447.7 (4.4)	35/504.5 (6.9)	94/1910.5 (4.9)

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 2 2

76

表 2.7.4-23. 全安全性併合解析集団の日本人部分集団の特に注目すべき事象の概要（100 人年あたりの発現状況）

	Placebo IV/SC (RZB naive) (N=16)	RZB 180 mg SC (N=55)	RZB 360 mg SC (N=32)	RZB 600 mg IV (N=31)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs = 5.4) Events (E/100 PYs)	(PYs = 42.2) Events (E/100 PYs)	(PYs = 29.2) Events (E/100 PYs)	(PYs = 7.7) Events (E/100 PYs)
Adjudicated MACE	0	0	0	0
Adjudicated extended MACE	0	0	0	0
Serious infections	0	2 (4.7)	1 (3.4)	0
Active tuberculosis	0	0	0	0
Opportunistic infections excluding tuberculosis and herpes zoster	0	0	0	0
Herpes zoster	0	2 (4.7)	0	1 (13.0)
Malignant tumours	0	0	0	0
Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC)	0	0	0	0
Malignant tumours excluding NMSC	0	0	0	0
Hypersensitivity	1 (18.5)	5 (11.8)	3 (10.3)	0
Serious hypersensitivity	0	0	0	0
Adjudicated anaphylactic reaction	0	0	0	0
Hepatic events	0	5 (11.8)	3 (10.3)	0
Injection site reactions	0	1 (2.4)	3 (10.3)	2 (26.0)

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.

77

	RZB 1200 mg IV (N=45)	Any RZB SC (N=67)	Any RZB IV (N=71)	Any RZB (N=71)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs = 12.7) Events (E/100 PYs)	(PYs = 71.4) Events (E/100 PYs)	(PYs = 20.4) Events (E/100 PYs)	(PYs = 91.8) Events (E/100 PYs)
Adjudicated MACE	0	0	0	0
Adjudicated extended MACE	0	0	0	0
Serious infections	1 (7.9)	3 (4.2)	1 (4.9)	4 (4.4)
Active tuberculosis	0	0	0	0
Opportunistic infections excluding tuberculosis and herpes zoster	0	0	0	0
Herpes zoster	0	2 (2.8)	1 (4.9)	3 (3.3)
Malignant tumours	0	0	0	0
Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC)	0	0	0	0
Malignant tumours excluding NMSC	0	0	0	0
Hypersensitivity	6 (47.2)	8 (11.2)	6 (29.4)	14 (15.3)
Serious hypersensitivity	0	0	0	0
Adjudicated anaphylactic reaction	0	0	0	0
Hepatic events	2 (15.7)	8 (11.2)	2 (9.8)	10 (10.9)
Injection site reactions	0	4 (5.6)	2 (9.8)	6 (6.5)

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=16)	RZB 180 mg SC (N=55)	RZB 360 mg SC (N=32)	RZB 600 mg IV (N=31)
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)
Adjudicated MACE	0/5.4	0/42.2	0/29.2	0/7.7
Adjudicated extended MACE	0/5.4	0/42.2	0/29.2	0/7.7
Serious infections	0/5.4	2/41.4 (4.8)	1/28.5 (3.5)	0/7.7
Active tuberculosis	0/5.4	0/42.2	0/29.2	0/7.7
Opportunistic infections excluding tuberculosis and herpes zoster	0/5.4	0/42.2	0/29.2	0/7.7
Herpes zoster	0/5.4	2/41.6 (4.8)	0/29.2	1/7.6 (13.2)
Malignant tumours	0/5.4	0/42.2	0/29.2	0/7.7
Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC)	0/5.4	0/42.2	0/29.2	0/7.7
Malignant tumours excluding NMSC	0/5.4	0/42.2	0/29.2	0/7.7
Hypersensitivity	1/5.1 (19.6)	3/39.1 (7.7)	3/26.9 (11.2)	0/7.7
Serious hypersensitivity	0/5.4	0/42.2	0/29.2	0/7.7
Adjudicated anaphylactic reaction	0/5.4	0/42.2	0/29.2	0/7.7
Hepatic events	0/5.4	4/39.2 (10.2)	2/28.4 (7.0)	0/7.7
Injection site reactions	0/5.4	1/41.9 (2.4)	2/28.1 (7.1)	2/7.4 (27.0)

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.

79

	RZB 1200 mg IV (N=45)	Any RZB SC (N=67)	Any RZB IV (N=71)	Any RZB (N=71)
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)
Adjudicated MACE	0/12.7	0/71.4	0/20.4	0/91.8
Adjudicated extended MACE	0/12.7	0/71.4	0/20.4	0/91.8
Serious infections	1/12.6 (7.9)	3/69.3 (4.3)	1/20.3 (4.9)	4/87.8 (4.6)
Active tuberculosis	0/12.7	0/71.4	0/20.4	0/91.8
Opportunistic infections excluding tuberculosis and herpes zoster	0/12.7	0/71.4	0/20.4	0/91.8
Herpes zoster	0/12.7	2/70.8 (2.8)	1/20.3 (4.9)	2/90.9 (2.2)
Malignant tumours	0/12.7	0/71.4	0/20.4	0/91.8
Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC)	0/12.7	0/71.4	0/20.4	0/91.8
Malignant tumours excluding NMSC	0/12.7	0/71.4	0/20.4	0/91.8
Hypersensitivity	5/11.3 (44.2)	6/64.9 (9.2)	5/18.7 (26.7)	10/78.1 (12.8)
Serious hypersensitivity	0/12.7	0/71.4	0/20.4	0/91.8
Adjudicated anaphylactic reaction	0/12.7	0/71.4	0/20.4	0/91.8
Hepatic events	1/12.6 (7.9)	5/67.0 (7.5)	1/20.3 (4.9)	6/84.9 (7.1)
Injection site reactions	0/12.7	3/68.9 (4.4)	2/20.2 (9.9)	5/87.0 (5.7)

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：J-ISS Table 2 4 1 5 2 2 J

2.7.4.2.1.5.1.1 MACE 及び Extended MACE

背景

デンマークの地域住民を対象とした研究では，クローン病患者の心血管イベントの発現率は，疾患のない成人と比較してわずかに高く，発現率の比（調整済み）は心筋梗塞で 1.35（95%信頼区間：1.03–1.77），脳卒中で 1 37（95%信頼区間：1.10–1.72），心血管イベントによる死亡で 1.63（95%信頼区間：1.36–1.95）と推定された [1]。MACE（心筋梗塞，脳卒中及び心血管イベントによる死亡の複合的な指標）の発現率は 0.82 例/100 人年（95%信頼区間：0.72–0.93）であり，発現率の比（疾患のない成人との比較）は 1.48（95%信頼区間：1.28–1.70）であった [1]。クローン病患者での MACE の各事象の発現率は，心筋梗塞で 0.22 例/100 人年，脳卒中で 0.32 例/100 人年，心血管イベントによる死亡で 0.52 例/100 人年であった [1]。

結果

心血管イベントは，独立した外部委員会である心血管イベント判定委員会（以下「CAC」）により，CAC の設置要綱の定義に基づき判定された。本項では，委員会判定されたすべての心血管イベントを以下のカテゴリーに基づき要約した。

- MACE（心血管イベントによる死亡，非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中と定義）
- Extended MACE（不安定狭心症及び冠動脈血行再建術のための入院を伴う MACE と定義）

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（表 2.7.4-16）。

52 週までの維持療法

52 週維持療法安全性解析集団の委員会判定された心血管イベントを表 2.7.4.7-30 に示す。

52 週維持療法安全性解析集団では，MACE が 2 例に発現した。1 例はリサンキズマブ 360 mg SC 群の被験者（4[redacted] 歳）で，非致死性心筋梗塞が発現し，他の 1 例は休薬群（プラセボ群）の被験者（6[redacted] 歳）で，非致死性脳卒中が発現した（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.3 2.1.11.1）。いずれの事象も，重篤であり，治験薬の投与に変更はなかった。MACE 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 群及び休薬群（プラセボ群）で共に 0.6 例/100 人年であった（表 2.7.4-18）。

52 週維持療法安全性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は発現しなかった（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では，MACE が全リサンキズマブ群で 4 例に発現し，うち 1 例は上述の非致死性心筋梗塞（52 週維持療法安全性解析集団で 360 mg SC 投与を受けていた被験者）であった（ISS Table 2.4　1.5.4.1.2）。その他の 3 例の内訳は，M16-000 試験の SS1 が 1 例（ランダム化されなかった被験者のため 52 週維持療法安全性解析集団には含まれていない），M16-000 試験の SS3（非盲検継続投与期）が 2 例で，いずれもリサンキズマブ 180 mg SC 投与を受けていたときに MACE（SS1：非致死性心筋梗塞，SS3：非致死性脳卒中及び心血管イベントによる死亡）が発現した（ISS Table 2.4　1.5.6.4）。4 例のうち 3 例は重篤であり，1 例は死亡に至った事象（心突然死による死亡）であった（2.7.4.2.1.2 項）。非致死性の心血管イベントはいずれも治験薬の投与中止に至らなかった。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 人年であった（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（表 2.7.4-22）。

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は発現しなかった（J-ISS Table 2.4　1.5.2.1 J 及び表 2.7.4-23）。

2.7.4.2.1.5.1.2　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）

背景

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 [2]。クローン病患者での主な感染症は，上気道感染（19.7%），皮膚感染（16.1%）及び急性気管支炎（14.2%）であった。クローン病患者での各感染症の発現率は，一般感染症が 17.4 例/100 人年（95%信頼区間：16.9–18.0），胃腸感染症が 2.0 例/100 人年（95%信頼区間：1.8–2.2），ウイルス感染症が 8.8 例/100 人年（95%信頼区間：8.4–9.2）であった。調整ハザード比は一般感染症が 1 20（95%信頼区間：1.14–1.26），胃腸感染症が 1.83（95%信頼区間：1.56–2.15），ウイルス感染症が 1.15（95%信頼区間：1.07–1.23）であった [2]。クローン病患者で発現リスクが上昇した事象は，上気道感染（調整ハザード比：1.12，95%信頼区間：1.04–1.21），肺炎（調整ハザード比：1.77，95%信頼区間：1.20–2.61），急性気管支炎（調整ハザード比：1.11，95%信頼区間：1.01–1.22），皮膚感染（調整ハザード比：1.42，95%信頼区間：1.30–1.55）及び帯状疱疹感染（調整ハザード比：1.68，95%信頼区間：1.36–2.08）であった [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）は，リサンキズマブの特に注目すべき事象と考える。全感染症は SOC の感染症および寄生虫症の有害事象とし，各感染症の定義は表 2.7.4-6 に示した。

2.7.4.2.1.5.1.2.1 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）。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。

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 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）。

累積発現率プロットでは，感染症の発現率は投与開始後初期で高く，これはおそらく活動性の原疾患に関連する感染によるものと考えられ，リサンキズマブとプラセボで明らかな差は認められなかった（ISS Figure 2.4　1.5.8.2.10）。後期の時点では分母となる被験者数が少なかったため，発現率に大きなばらつきがみられた。

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）。

2.7.4.2.1.5.1.2.2　重篤な感染症

背景

クローン病は感染症の発現リスク上昇と関連がある[2]。フランスで実施された全国の地域住民を対象とした研究では，炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎を含む）患者での重篤な感染症の発現率は，0.94 例/100 人年であった[3]。

クローン病の治療は重篤な感染症の発現リスク上昇と関連がある可能性がある[3]。このリスクは，治療選択肢により異なる可能性がある。重篤な感染症の発現率は治療選択肢により異なり，炎症性腸疾患患者での発現率は，チオプリン製剤及び腫瘍壊死因子（以下「TNF」）阻害薬の未投与で 0.84 例/100 人年，TNF 阻害薬の単剤投与で 1.89 例/100 人年，チオプリン製剤と TNF 阻害薬の併用投与で 2.24 例/100 人年であった[3]。重篤な感染症としてより広範な定義を用いたデンマークで実施された全国の地域住民を対象とした研究では，炎症性腸疾患患者の重篤な感染症の発現率は，治療開始から 1 年以内では TNF 阻害薬の投与を受けた患者で 8 例/100 人年，受けなかった患者で 6 例/100 人年であった[4]。クローン病患者を対象としたウステキヌマブの第 II / III 相試験の安全性併合解析では，1 年の追跡調査における重篤な感染症の発現率は投与群間で同様であり，プラセボ群で 6.64 例/100 人年，ウステキヌマブ群で 6.06 例/100 人年であった[5]。炎症性腸疾患患者（治療あり及びなしを含む）で最も多くみられた重篤な感染症は肺関連（24.2%）であり，最も多くみられた診断は肺炎（20.2%）であった[3]。

結果

12 週導入療法

12 週導入療法安全性併合解析集団の重篤な感染症の発現割合を表 2.7.4.7-31 に，100 人年あたりの発現件数を ISS Table 2.4　1.1.2.2 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は，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%及び 3.4 件/100 人年）及びリサンキズマブ 1200 mg IV 群（0.7%及び 2.9 件/100 人年）でプラセボ群（3.6%及び 16.7 件/100 人年）と比較して低かった。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）。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）。

リサンキズマブ 600 mg IV 群で 1 例に重篤なレプトスピラ症が発現した。本事象は中等度で，入院 / 入院期間の延長を要し，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　1.1.6.5）。感染による投与の変更はなかった。

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の重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-32 に示す。

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。

リサンキズマブ SC 群全体で 2 例以上に発現した重篤な感染症は，虫垂炎（180 mg SC 群：2 例，360 mg SC 群：0 例）及びウイルス感染（180 mg SC 群：0 例，360 mg SC 群：3 例）であり（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.3　2.1.5.2），これらの事象は一般集団でよくみられる事象であった。3 例に発現した重篤なウイルス感染はいずれも入院を要し（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.3　2.1.11.2），入院理由は頭痛及び頚部痛のためが 1 例，頭痛，頚部硬直及び発熱のためが 1 例（2 例とも髄膜炎は否定された），発熱及び排便回数増加のためが 1 例であった（M16-000 試験 SS1 CSR 12.2.1.3.2 項）。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）。リサンキズマブ投与では，重篤な感染症の種類に特定の傾向は認められなかった。

52 週維持療法安全性解析集団の日本人部分集団では，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）発現した（M16-000 試験 SS1_JSA Table 14.3　2.1.5.7_J）。発現した事象はマイコプラズマ性肺炎で，入院 / 入院期間の延長を要し，投与の変更はなかった（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.3　2.1.11.2）。

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）。全リサンキズマブ群では，治験薬の投与中止に至った重篤な感染症は 2 例（0.1%）に発現した（結核及び膀胱膿瘍）。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は 2.9 例/100 人年であった（表 2.7.4-22）。

探索的な Cox 比例ハザードモデルで，投与群と事前に規定した重篤な感染症のベースライン予測因子を評価した。12 週導入療法安全性併合解析集団の第 III 相サブセット（M15-991 試験及び M16-006 試験のデータのみ）及び全安全性併合解析集団のデータを用いた。12 週導入療法期でのリサンキズマブ投与（リサンキズマブ 600 mg IV 及び 1200 mg IV）及び全リサンキズマブ投与をプラセボ投与と比較したとき，重要なベースラインの予測因子（ベースラインの BMI）を含んだ重篤な感染症のハザード比は有意に低く（1 未満）（ISS Table 2.4　1.5.8.1 2），これは投与群別の重篤な感染症の発現状況と一致していた。

全安全性併合解析集団の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）。後期の時点では分母となる被験者数が少なかったため，発現率に大きなばらつきがみられた。

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）。

2.7.4.2.1.5.1.2.3　日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）

背景

米国で実施されたレトロスペクティブ研究では，大規模商用データベース（Explorys Inc.，米国オハイオ州クリーブランド）の 2013 年 3 月から 2018 年 3 月までのデータを用いて 153290 例のクローン病患者を確認した結果，日和見感染（結核及び帯状疱疹を含む）の有病率は 17.8%であり，有病率比は 2.54（95%信頼区間：2.51–2.57）であった [6]。アスペルギルス及びサイトメガロウイルスの感染症の有病率は，クローン病患者（それぞれ 0.07%及び 0.23%）で炎症性腸疾患のない患者（それぞれ 0.02%及び 0.02%）と比較して顕著に高く，未調整ハザード比はアスペルギルスで 4.33（95%信頼区間：3.59–5.23），サイトメガロウイルスで 10.43（95%信頼区間：9.37–11.61）であった [6]。

European Crohn’s and Colitis Foundation は，炎症性腸疾患患者で免疫調節薬の投与（特に併用投与）を受けている場合及び栄養障害を有している場合，日和見感染の発現リスクがあるとした [7]。フランスで実施された全国の地域住民を対象とした研究では，炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎を含む）患者の日和見感染の発現率は，0.80 例/100 人年であった [3]。

炎症性腸疾患患者（治療あり及びなしを含む）で多くみられた日和見感染はウイルス（38.9%）によるものであり，このうち最も多かったのはサイトメガロウイルス（15.4%）及びヘルペスウイルス（15.4%）であった [3]。炎症性腸疾患患者（治療あり及びなしを含む）で多くみられた日和見感染は帯状疱疹及び結核であり，有病率はそれぞれ 0.39%及び 0.26%であった [8]。

87

結果

日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の定義は表 2.7.4-6 に示した。活動性結核及び帯状疱疹は別の項で検討する。

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 群の 1 例で発現した日和見感染はサイトメガロウイルス感染であり，投与 15 日目に発現した（ISS Table 2.4　1.1.4.1.5 及び Table 2.4　1.1.6.7）。本事象は非重篤で，中等度であり，治験薬の投与中止には至らなかった。また，本事象は治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。

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の日和見感染の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-33 に示す。

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。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）。また，いずれの事象も治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。

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は 0.5 例/100 人年であった（表 2.7.4-22）。

重篤な日和見感染は，全リサンキズマブ群で 3 件（後述），全プラセボ IV / SC（リサンキズマブ未投与）群で 1 件（好中球減少性敗血症）発現した（ISS Table 2.4　1.5.4.2.7）。全リサンキズマブ群で発現した重篤な日和見感染の詳細を以下に示す（ISS Table 2.4　1.5.6.7）。

- 播種性ヒストプラスマ症 – 被験者番号 [redacted]（M16-000 試験 SS1 CSR 12.2.1.3.2 項）：本被験者（2[redacted] 歳の白人男性，リサンキズマブ 360 mg SC 群）は副腎皮質ステロイドを併用していた（20 mg の 1 日 1 回投与から漸減後に発現）。投与 460 日目（SS1 の投与 369 日目，最終投与後 29 日）に重篤な播種性ヒストプラスマ症（中等度）が発現した。診断は，治験実施計画書で規定されている投与 52 週時の結腸内視鏡検査の所見に基づくものであった。本被験者には，急性及び慢性の播種性ヒストプラスマ症に合致する症状は認められなかった。真菌の血液培養は陰性であり，皮膚に病変所見は認められなかった。被験者は，導入療法でリサンキズマブ 600 mg の IV 投与を 12 週間受け，M16-000 試験 SS1 でリサンキズマブ 360 mg SC 群に割り付けられたが，SS1 でリサンキズマブによるレスキュー治療（リサンキズマブ 1200 mg IV を 1 回投与）を非盲検下で受け，その後リサンキズマブ 360 mg SC を 8 週間隔で 3 回投与を受けた。本事象は回復し，治験薬の投与中止には至らなかった。本事象は治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された。
- 気管支肺アスペルギルス症 – 被験者番号 [redacted]（M15-991 試験）：本被験者（6[redacted] 歳の白人男性）は，M15-991 試験の 12 週導入療法期にプラセボ IV，導入療法期 2 にリサンキズマブ 1200 mg IV 投与を受けた（M15-991 試験 CSR Table 14.3　2.2.11.2）。投与 167 日目に重篤なブドウ球菌性肺炎が発現した（18 日後に回復）（ISS Table 2.4　1.5.6.5）。投与 189 日目に重篤な気管支肺アスペルギルス症（高度）が発現した。本事象は 62 日後に回復し，治験薬の投与中止には至らなかった。本事象は治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された。
- サイトメガロウイルス感染 – 被験者番号 [redacted]（M15-991 試験 CSR 12.2.1.3.2 項）：本被験者（2[redacted] 歳の白人女性）は，12 週導入療法期にプラセボ IV，導入療法期 2 にリサンキズマブ 1200 mg IV 投与を受けた（M15-991 試験 CSR Table 14.3　2.2.11.2）。投与 93 日目に重篤なサイトメガロウイルス感染が発現し，本被験者は入院した。ただし，サイトメガロウイルス感染の診断は，投与 12 週時（リサンキズマブ 1200 mg IV 投与前）に試験手順の一部として実施した回腸結腸内視鏡検査で得られた生検に基づくものであった。本事象は 8 日後に回復し，治験薬の投与中止には至らなかった。本事象は治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された。

全安全性併合解析集団の日和見感染の累積発現率プロットでは，リサンキズマブ投与で日和見感染の発現リスクは，投与 108 週時までは経時的に一定であり，その後は被験者が少なく意味のある解釈はできなかった（ISS Figure 2.4　1.5.8.2.4）。

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）。

2.7.4.2.1.5.1.2.4 活動性結核

背景

2018 年には世界で推定 1000 万人（範囲：900–1110 万人）が活動性結核に罹患している [9]。活動性結核（新規及び再燃）の発現率は，世界では 132 例/100000 人年であり，範囲は 28 例/100000 人年（欧州）から 554 例/100000 人年（フィリピン）であった [9]。

結核の有病率は，クローン病患者で炎症性腸疾患のない集団と比較して高い。結核の有病率は，クローン病患者で 0.16%，炎症性腸疾患のない集団で 0.03%であり，有病率比は 5 31（95%信頼区間：4.67–6.03）であった [6]。クローン病患者を対象としたウステキヌマブ及びベドリズマブの第 II / III 相試験の安全性併合解析では，活動性結核の 100 人年あたりの発現被験者数は，0.09–0.1 例/100 人年であった [5, 10]。炎症性腸疾患患者での結核の発現リスク上昇は，免疫調節薬及び TNF 阻害薬の投与と関連があるとされている [7]。

結果

リサンキズマブの臨床試験では，被験者はスクリーニング時にクォンティフェロン TB ゴールド検査（又はそれと同等の検査）もしくは結核皮膚検査（精製ツベルクリン蛋白），又はその両方を各地域のガイドラインに従って実施した。副腎皮質ステロイド（prednisone 5 mg 以上に相当，投与中又は結核スクリーニング前 1 ヵ月以内に投与）を投与された被験者については，インターフェロン γ 遊離試験（クォンティフェロン TB ゴールドインチューブ検査）をスクリーニング期間中に実施した。

また，活動性結核のエビデンスが認められた被験者はリサンキズマブの臨床試験に組み入れないこととした。ただし，潜在性結核を有する被験者は組入れ可能とし，結核の予防療法は必須とはせず，各地域のガイドラインに基づくこととした。

活動性結核の定義は表 2.7.4-6 に示した。

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。活動性結核はリサンキズマブ 600 mg IV 群で 1 件（0.6 件/100 人年），プラセボ群で 1 件（1.1 件/100 人年）発現した（ISS Table 2.4 1.1.2.2）。リサンキズマブ 600 mg IV 群の 1 例（被験者番号 [redacted]，4[redacted] 歳女性）は，活動性結核の病歴があった（ISS Table 2.4 1.1.6.6 及び M16-006 試験 CSR 12.2.1.3.2 項）。本被験者は，スクリーニング期間中の結核検査で陽性であり，治験薬の初回投与の約 1 ヵ月前に発熱が認められた。リサンキズマブ 600 mg の IV 投与を 3 回受けた後，非重篤の発熱のため試験を中止した。その後，投与 155 日目（投与 56 日目から追跡調査期間）に非重篤の結核が報告された。活動性結核は，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。

12 週導入療法期の日本人部分集団では，活動性結核は発現しなかった（表 2.7.4-17）。

52 週までの維持療法

52 週維持療法安全性解析集団では，活動性結核はいずれの投与群でも発現しなかった（表 2.7.4-18）。

全安全性併合解析集団

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（0.1 件未満/100 人年）発現し（表 2.7.4-22），うち 1 件は上述の 12 週導入療法期での発現であった。他の 1 件が発現した被験者（被験者番号[redacted]，3[redacted] 歳男性）は，M15-991 試験の 12 週導入療法期にリサンキズマブ 600 mg の IV 投与を受け，M16-000 試験 SS2 でリサンキズマブ 180 mg の SC 投与を受けた（ISS Table 2.4　1.5.6.6）。投与 118 日目（リサンキズマブ 180 mg SC の最終投与後 28 日）に重篤な活動性結核が発現した。本被験者は，結核陽性の人物との接触疑いがあった。本事象により治験薬の投与中止に至った。

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 人年であった（表 2.7.4-22）。

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）。

潜在性結核を有する被験者での予防療法の有無別の評価

クローン病患者を対象とした試験では，潜在性結核を有する被験者は各地域のガイドラインに従い組入れ可能とした。潜在性結核が確認された場合，各地域のガイドラインに従って結核の予防療法を開始し継続することとしたが，必須ではなかった。全安全性併合解析集団の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。

2.7.4.2.1.5.1.2.5　帯状疱疹

背景

クローン病患者では帯状疱疹の発現リスクが上昇し，その原因の一部として免疫調節異常及び免疫抑制療法の可能性が考えられる [7, 11]。ケベック州の行政医療データベースを用いた地域住民を対象とした研究では，1996 年から 2015 年までに 23388 例のクローン病患者が特定され，クローン病患者での帯状疱疹の粗発現率は 0.67 例/100 人年であった [12]。クローン病患者を対象と

したウステキヌマブ及びベドリズマブの第 II / III 相試験の安全性併合解析では，生物学的製剤を投与された患者の帯状疱疹の 100 人年あたりの発現被験者数は，0.9–1.0 例/100 人年であった [5, 10]。

結果

帯状疱疹の定義は表 2.7.4-6 に示した。

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。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）。リサンキズマブ IV 群全体で発現した帯状疱疹はいずれも軽度であり，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（ISS Table 2.4　1.1.6.8）。

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）。本事象は軽度，非重篤であり，治験薬の投与中止には至らなかった（ISS Table 2.4　1.1.6.8）。

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）。リサンキズマブ 180 mg SC 群で発現した 2 件の帯状疱疹は，いずれも非重篤で，軽度又は中等度であり，回復した（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.3　2.1.11.2）。治験薬の投与中止に至った事象は発現しなかった。

52 週維持療法安全性解析集団の日本人部分集団では，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は 0.8 例/100 人年であった（表 2.7.4-22）。

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）。

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

背景

クローン病患者では，癌全体の発現リスクがやや上昇し，この原因の一つは消化管癌（特に結腸直腸癌）の発現リスク上昇である[13, 14]。クローン病患者での癌発現には，長期の免疫抑制療法，原疾患及び生活要因が寄与している可能性がある[15]。イタリア北東部で実施された地域住民コホート研究では，地域の医療データベースとがん登録（1995–2013 年）を関連付けた結果（クローン病患者の総追跡調査期間は 10558 人年），クローン病患者での癌の発現率は，癌全体で 1.33 例/100 人年，NMSC を除く癌で 0.98 例/100 人年及び NMSC で 0.36 例/100 人年であり，標準化発現率比はそれぞれ 1.20（95%信頼区間：1.01–1.41），1.07（95%信頼区間：0.87–1.30）及び 1.86（95%信頼区間：1.32–2.55）であった[15]。デンマーク及びスウェーデンで実施された地域住民コホート研究では，結腸直腸癌の発現率はクローン病患者で 0.08 例/100 人年，一般集団で 0.06 例/100 人年であり，調整ハザード比は 1.40（95%信頼区間：1.27–1.53）であった[17]。クローン病患者での消化管癌（特に結腸直腸癌）の発現リスクは年々減少しており，この理由の一つとして免疫抑制剤及び生物学的製剤が早期に高い頻度で用いられており，炎症コントロールに効果的であることが考えられる[16]。

結果

悪性腫瘍，NMSC 及び悪性腫瘍（NMSC を除く）の定義は表 2.7.4-6 に示した。

クローン病患者を対象としたリサンキズマブの国際共同第 III 相試験では，以下に該当する被験者を試験の参加から除外した。

- 胃腸管異形成の病歴を有する，又はスクリーニング期間中の内視鏡検査で実施された生検で異形成が認められた（完全に切除された低グレードの異形成病変は除く）
- 悪性腫瘍（治療が成功した NMSC，基底細胞癌，局所の子宮頚部上皮内癌を除く）の病歴を有する

試験期間中に悪性腫瘍（局所 NMSC を除く）を発現した被験者は治験薬の投与を中止することとした。子宮頚部上皮内癌の場合，治験薬の投与中止は治験責任（分担）医師の判断とした。

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。悪性腫瘍はリサンキズマブ 1200 mg IV 群で 1 例に 1 件（重篤な肺扁平上皮癌）発現し，リサンキズマブ IV 群全体での発現割合及び 100 人年あたりの発現件数は 0.1%未満及び 0.4 件/100 人年であった（表 2.7.4-16 及び ISS Table 2.4 1.1.2.2 及び Table 2.4 1.1.6.9）。本事象は投与 8 日目に発現し，治験薬の投与中止に至った事象であった。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。

12 週導入療法期の日本人部分集団では，悪性腫瘍は発現しなかった（表 2.7.4-17）。

52 週までの維持療法

52 週維持療法安全性解析集団では，悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数はいずれの投与群でも少なく，リサンキズマブ 180 mg SC 群で 0.0 例/100 人年，リサンキズマブ 360 mg SC 群で 0.6 例/100 人年（1 例），休薬群（プラセボ群）で 0.6 例/100 人年（1 例）であった（表 2.7.4-18）。リサンキズマブ 360 mg SC 群の 1 例はヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（以下「HER2」）陽性乳癌であり，休薬群（プラセボ群）の 1 例は基底細胞癌であった（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.3 2.1.6.5）。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（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.3 2.1.11.3）。いずれの事象も重篤であり，HER2 陽性乳癌は治験薬の投与中止に至った事象であった。

52 週維持療法安全性解析集団の日本人部分集団では，悪性腫瘍は発現しなかった（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の悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数を表 2.7.4.7-34 に示す。

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 SC 群 0.6 例/100 人年，全リサンキズマブ群で 0.5 例/100 人年であった。全リサンキズマブ群では，悪性腫瘍が 11 例に 12 件発現し（表 2.7.4-22），うち 9 件は重篤であった（ISS Table 2.4 1.5.2.4）。また，10 件は治験薬の投与中止に至った（ISS Table 2.4 1.5.2.6）。

注目すべき点として，悪性腫瘍を発現した被験者のうち 1 例（被験者番号 [redacted]，3[redacted] 歳女性）で重篤な乳頭様甲状腺癌が発現した。本被験者は M16-006 試験でリサンキズマブ 1200 mg IV による導入療法を 12 週間受けた。その後，M16-000 試験 SS2 でリサンキズマブ 180 mg SC 投与を 52 週間受け，M16-000 試験 SS3 でリサンキズマブ 180 mg SC 投与を継続した。M16-000 試験 SS3 で，投与 522 日目に重篤な乳頭様甲状腺癌（高度）が発現した（ISS Table 2.4 1.5.6.9）。治験薬の投与は中止された。治験責任（分担）医師は治験薬と関連ありと判断したが，アッヴィ社は治験薬と関連なしと判断した。30 日後に乳頭様甲状腺癌は甲状腺摘出により回復した。

94

全安全性併合解析集団では，肺悪性腫瘍が 3 例，乳癌が 3 例に発現した（ISS Table 2.4　1.5.6.9）。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。悪性腫瘍は試験開始 8 日から 2190 日に発現した。

悪性腫瘍（NMSC を除く）の累積発現率プロットの傾きから，発現率は投与 252 週時（約 4.8 年）まで一定であることが示唆された（ISS Figure 2.4　1.5.8.2.6）。

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）。

2.7.4.2.1.5.1.4　肝障害（肝機能検査値及び肝関連事象の総合的評価）

背景

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などである [18]。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 [19]。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 [20]。炎症性腸疾患患者では，肝毒性関連の重篤な有害事象の発現割合は依然として低いが，メトトレキサート及びチオプリン製剤は肝毒性の発現リスク上昇と関連があり，多くの場合，用量調整により肝生化学検査値を正常化することが可能である [19, 21]。

結果

本項では，肝酵素異常及び肝関連事象を総合的に検討する。臨床検査値データの解析には，ベースラインからの平均変化量の推移（治療群間比較及びリサンキズマブ群内比較），外れ値分析（Hy's law 疑い例を含む）及び臨床的に意義があると判断した肝機能検査値上昇の基準（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［以下「AST」］，アラニンアミノトランスフェラーゼ［以下「ALT」］及びビリルビンが CTCAE Grade 3 以上）に該当した被験者を含めた。ALT 及び AST を解析したが，CIOMS の薬物性肝障害のガイダンスに記載されているとおり [22]，AST は肝臓以外の由来のものもあり，人口統計学的因子（性別及び民族性等）の影響を受けることから [23]，薬物性肝障害では ALT が AST よりも特異的である。

肝関連事象の定義は表 2.7.4-6 に示した。

クローン病患者を対象としたリサンキズマブの国際共同第 III 相試験では，スクリーニング時に臨床検査値で以下の異常値のいずれかを示した被験者は参加できないこととした。

- AST，ALT が基準値上限（以下「ULN」）の 2 倍を上回る

- 総ビリルビンが 2 mg/dL 以上（ただし，ジルベール症候群に関連して間接ビリルビンが単独で増加した被験者を除く）

なお，国際共同第 III 相試験では，臨床検査値異常は，試験中止に至った場合，治療を要した場合及び治験責任（分担）医師が判断した場合のみ，有害事象として報告された。

12 週導入療法

肝機能関連の臨床検査値

12 週導入療法安全性併合解析集団では，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（増加）で 4.1，1.0 及び 0.0 U/L，AST（増加）で 3.0，2.3 及び 0.4 U/L，総ビリルビン（増加）で 3.1，3.1 及び 1.9 µmol/L であった（ISS Table 2.5　1.1.1）。ALT，AST 及び総ビリルビン値に用量依存的な増加は認められなかった。ALT 及び AST の無症候性のわずかな上昇は一般集団でも比較的よくみられ，炎症性腸疾患患者でも最大 50%の患者にみられることから [18, 24]，12 週導入療法安全性併合解析集団での ALT 及び AST の平均変化量は臨床的に意味のあるものではないと判断した。

12 週導入療法安全性併合解析集団での ALT，AST，総ビリルビン及びアルカリホスファターゼ（以下「ALP」）で肝機能検査値上昇の基準に該当した被験者の割合を表 2.7.4.7-35 に示す。また，総ビリルビンのベースライン後の最大値に対する ALT 及び AST のベースライン後の最大値の eDISH プロットをそれぞれ図 2.7.4-1 及び図 2.7.4-2 に示す。

ベースラインから投与 12 週時までに ALT 及び AST が Grade 1（ULN 超かつ ULN の 3 倍以下）であった被験者の割合は，投与群間で同様であった（ISS Table 2.5　1.1.2）。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 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 群で低かった（いずれの投与群でもすべての基準で 2.5%未満）。ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上，ALT 又は AST が ULN の 5 倍以上，ALT 又は AST が ULN の 10 倍以上，及び ALT 又は AST が ULN の 20 倍以上であった被験者の割合に，リサンキズマブ 600 mg IV 群及び 1200 mg IV 群とプラセボ群で意味のある差は認められなかった。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。

リサンキズマブ IV 群全体では，ALT 増加（ULN の 5 倍以上）が 5 例で認められ，うち 3 例では AST 増加（ULN の 5 倍以上）が同時に認められた（ISS Table 2.5　1.1.4.2）。AST 増加（ULN の 5 倍以上）が単独で認められた被験者はいなかった。したがって，リサンキズマブ IV 群全体では 5 例（600 mg が 3 例，1200 mg が 2 例）に ALT 又は AST 増加（ULN の 5 倍以上）が認められた。5 例のうち，1 例で ALT が ULN の 10 倍以上，他の 1 例で ALT 及び AST が ULN の 10 倍以上（Hy's law 疑いの基準にも該当）であった（ISS Table 2.5　1.1.4.2）。他に 2 例で Hy's law 疑いの基準に該当する値が認められた。ALT 又は AST 増加が ULN の 10 倍以上であ

った被験者及び Hy's law 疑いの基準に該当した被験者の詳細を以下に示す（ISS Table 2.5　1.1.4.2）。

ALT 又は AST 増加が基準値上限の 10 倍以上であった被験者

- 被験者番号 [redacted]（M16-006 試験 CSR 12.3.2.3.3 項）：本被験者（3[redacted] 歳の白人女性，リサンキズマブ 600 mg IV 群）では，投与 53 日目に重篤なレプトスピラ症が発現した。2 日後（投与 55 日目）に ULN の 10 倍超（Grade 3）の ALT 増加（492 U/L）及び Grade 3 の AST 増加（314 U/L）が認められ，同日の総ビリルビン（21 µmol/L）は ULN（17 µmol/L）をわずかに上回った。投与 56 日目に総ビリルビンは基準範囲内に回復した。投与 65 日目に重篤なレプトスピラ症は回復し，同日に ALT 及び AST は基準範囲内に回復した。これらの検査値の増加は有害事象として報告されなかった。
- 被験者番号 [redacted]（M16-006 試験）：次の「Hy's law 疑いの基準に該当した被験者」の箇所で詳述する。

Hy's law 疑いの基準に該当した被験者

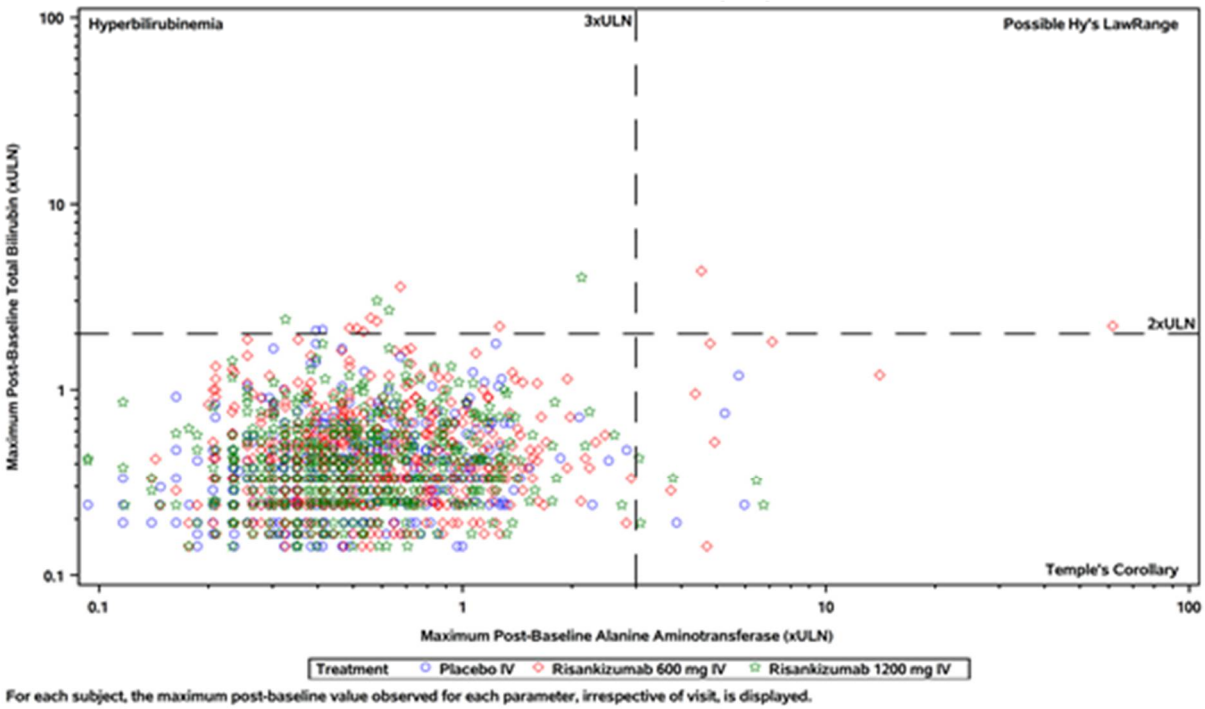
- 被験者番号 [redacted]（M16-006 試験 CSR 12.3.2.3.3 項）：本被験者（6[redacted] 歳の白人男性，リサンキズマブ 600 mg IV 群）では，投与 16 日目に非重篤のウイルス感染が発現した。投与 28 日目（投与 4 週時）に ALT が 159 U/L（ULN の 3 倍超），AST が 136 U/L（ULN の 3 倍超），総ビリルビンが 91 µmol/L（ULN の 3 倍以上，Grade 3），ALP が 923 U/L（ULN の 5 倍超，Grade 3），γ-グルタミルトランスフェラーゼが 1092 U/L（ULN の 20 倍超，Grade 4）となった。本被験者は，メトトレキサート，クラブラン酸カリウム / アモキシシリン水和物及びイソニアジドを併用していた。これらの臨床検査値の増加は，非重篤の有害事象（軽度の血中アルカリホスファターゼ増加，中等度の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び高度の薬物性肝障害）と報告された。これらの有害事象は治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断され，治験薬の投与に変更はなかった。投与 37 日目の検査でこれらの値は減少し，AST は基準範囲内に回復した。投与 56 日目（投与 8 週時の評価時）に ALT 及び総ビリルビンも基準範囲内に回復した。本件は Hy's law とは判断されなかった。
- 被験者番号 [redacted]（M15-991 試験 CSR 12.3.2.3.3 項）：本被験者（4[redacted] 歳の白人男性，リサンキズマブ 1200 mg IV 群）では，投与 4 日目に重篤な大腸菌性胃腸炎が発現した。同日（投与 4 日目）に AST が ULN の 3 倍超（156 U/L）で，Grade 3 の総ビリルビン増加（82 µmol/L）が認められた。AST 及び総ビリルビンの増加は有害事象として報告されなかった。投与 6 日目に AST 及び総ビリルビンは減少した（AST：78 U/L，総ビリルビン：34 µmol/L）。投与 30 日目に AST 及び総ビリルビンは基準範囲内に回復した。治験薬の投与に変更はなく，被験者は試験を継続したが，肝機能検査値異常（AST 及び総ビリルビン）の再発は認められなかった。本被験者は大腸菌性胃腸炎を同時に発現しており（治験薬と関連なしと判断），本事象がトランスアミナーゼ上昇の原因と考えられたことから，本件は Hy's law とは判断されなかった。

- 被験者番号 [redacted]（M16-006 試験 CSR 12.2.1.3 2 及び 12.3.2.3.3 項）：本被験者（3[redacted] 歳のアジア人男性，リサンキズマブ 600 mg IV 群）は，脂肪肝の病歴を有していた。投与 55 日目に非重篤の発疹が発現し，治験薬の投与を中止し，最終投与日は投与 29 日目であった。発疹は 7 日後に自然消失した。投与 80 日目に重篤な発疹が発現し，被験者は入院した。投与 82 日目に重篤な肝機能異常が発現し，Grade 4 の ALT 増加（2155 U/L 及び 1966 U/L，ULN の 20 倍超），Grade 4 の AST 増加（900 U/L 及び 1198 U/L，ULN の 20 倍超）及び総ビリルビン増加（46 µmol/L 及び 45 µmol/L，ULN の 2 倍超）が認められた。発疹のために副腎皮質ステロイドが投与され，肝臓保護のための薬剤も投与された。自己抗体検査は陰性であった。その後 3 日間で ALT 及び AST は急激に減少した。総ビリルビンも減少傾向であった。投与 92 日目に AST は基準範囲内に回復し，投与 109 日目に ALT は基準範囲内に近い値となった。治験責任（分担）医師により，肝機能異常は治験薬と関連ありと判断された。肝酵素上昇は治験薬の最終投与から遅れて（7 週間後）発現しており，またリサンキズマブの半減期は長いにもかかわらず肝酵素上昇は速やかに回復したことから，薬物性肝障害の特徴とは一致しておらず，急性障害が示唆された。このことから，本件は Hy's law とは判断されなかった。

以上より，Hy's law と確定された被験者はいなかった。

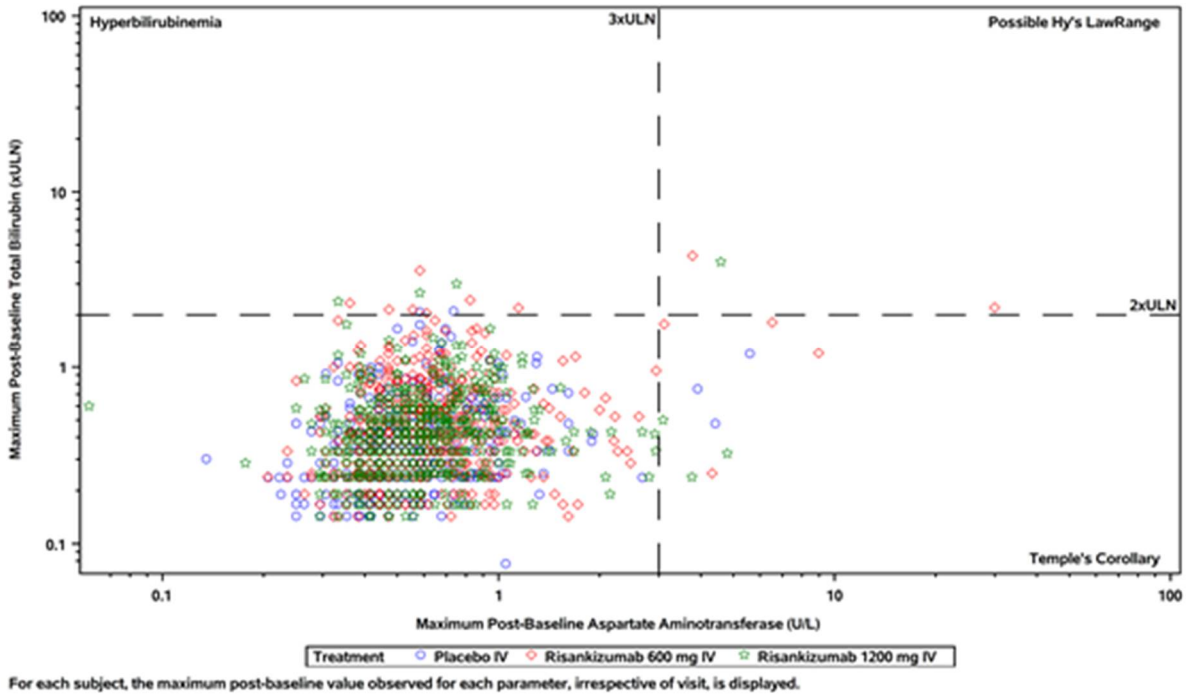
更に詳細な内容は，M16-006 試験 CSR 12.3.2.3.3 項及び M15-991 試験 CSR 12.3.2.3.3 項に示す。

図 2.7.4-1. 12 週導入療法安全性併合解析集団での総ビリルビンのベースライン後の最大値に対する ALT のベースライン後の最大値の eDISH プロット



Cross Reference：ISS Figure 2 5 1 1 4 5

図 2.7.4-2. 12 週導入療法安全性併合解析集団での総ビリルビンのベースライン後の最大値に対する AST のベースライン後の最大値の eDISH プロット



Cross Reference：ISS Figure 2 5 1 1 4 6

12 週導入療法期の日本人部分集団での臨床検査値のベースラインからの平均変化量を J-ISS Table 2.5 1.1.1 J に，臨床検査値のベースライン及び投与後のシフトテーブルを J-ISS Table 2.5 1.1.2 J に，肝機能検査値上昇の基準に該当した被験者の割合を M16-006 試験 JSA Table 14.3 4.1.7.2 J に示す。

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。

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。

肝関連事象

12 週導入療法安全性併合解析集団の肝関連事象の発現割合を表 2.7.4.7-36 に，100 人年あたりの発現件数を ISS Table 2.4 1.1.2.2 に示す。試験サイズで調整したデータを以下に示す。

99

12 週導入療法安全性併合解析集団では，肝関連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 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。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あり，非重篤で（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 群の 0.3%［2 例］）（ISS Table 2.4　1.1.4.3.13）。

重篤な肝関連事象は計 2 例（リサンキズマブ 600 mg IV 群及び 1200 mg IV 群で各 1 例）に発現した（ISS Table 2.4　1.1.4.2.10）。

- 被験者番号 [redacted]（M16-006 試験 CSR 12.2.1.3.2 項）：本被験者では重篤な肝機能異常（高度）が発現した。詳細は，上述の「Hy's law 疑いの基準に該当した被験者」の箇所に示した。
- 被験者番号 [redacted]（M16-006 試験 CSR 12.2.1.3.2 項）：本被験者（5[redacted] 歳の白人女性，リサンキズマブ 1200 mg IV 群）では，投与 57 日目に重篤な肝障害（入院を要する事象）が発現した。同日の臨床検査値は，ALT が Grade 3 であった。治験責任（分担）医師により，本事象は治験薬と関連はなく，本事象発現前に投与されていたアザチオプリンによるものと判断された。治験薬の投与は中断後に再開したが，再発は認められなかった。

また，リサンキズマブ 600 mg IV 群の 1 例（被験者番号 [redacted]）で投与 23 日目に非重篤の肝関連事象（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［PT］）により治験薬の投与を中止した（AST：65 U/L［ベースライン値 53 U/L］，ALT：85 U/L［ベースライン値 91 U/L］）（ISS Table 2.4　1.1.6.15 及び Table 2.5　1.1.4.2）。本事象は中等度であり，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。本事象は回復した。

以下では発現した薬物性肝障害（PT）について示す。

リサンキズマブ 600 mg IV 群の 2 例で薬物性肝障害が発現した（表 2.7.4.7-36）。1 例（被験者番号 [redacted]）の薬物性肝障害については，上述の「Hy's law 疑いの基準に該当した被験者」の箇所に示した。他の 1 例（被験者番号 [redacted]）には関連する病歴はなく，投与 36 日目に薬物性肝障害（医師記載名：薬物性肝炎）が発現した（ISS Table 2.4　1.1.6.15 及び M16-006 試験 CSR 12.2.1.3.2 項）。本事象は，非重篤で，中等度であり，治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された。ALT 及び AST は投与 36 日目に増加したが（ALT：168 U/L，AST：89 U/L），投与 57 日目に基準範囲内に回復した（ISS Table 2 5　1.1.4.2）。治験薬の投与に変更はなく，肝関連事象の再発はなかった。詳細は M16-006 試験 CSR 12.2.1.3.2 項に示す。

12 週導入療法期の日本人部分集団では，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

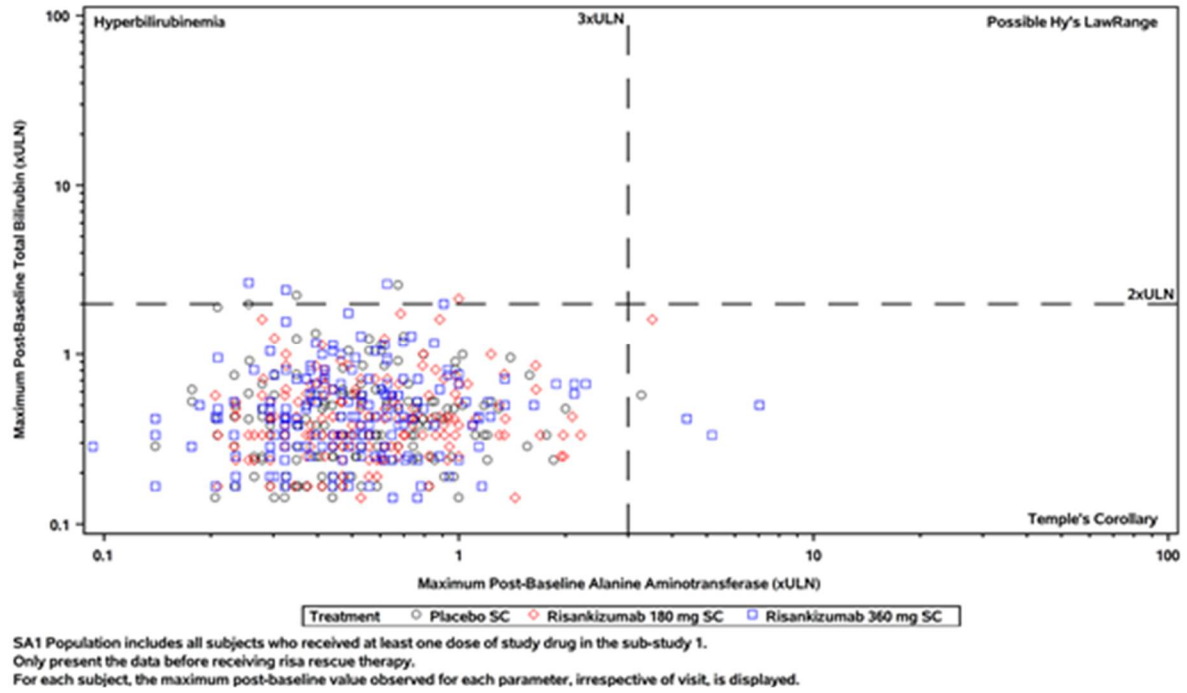
肝機能関連の臨床検査値

52 週維持療法安全性解析集団では，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（増加）で 5.5，7.1 及び 3.8 U/L，AST（増加）で 4.9，6.6 及び 4.5 U/L，総ビリルビン（増加）で 3.9，5.0 及び 3.3 µmol/L であった（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.3 4.1.2.2）。ALT，AST 及び総ビリルビン値に用量依存的な増加は認められなかった。ALT 及び AST の無症候性のわずかな上昇は一般集団でも比較的よくみられ，炎症性腸疾患患者でも最大 50%の患者にみられることから [18, 24]，52 週維持療法安全性解析集団での ALT 及び AST の平均変化量は臨床的に意味のあるものではないと判断した。

52 週維持療法安全性解析集団での ALT，AST，総ビリルビン及び ALP で肝機能検査値上昇の基準に該当した被験者の割合を表 2.7.4.7-37 に示す。また，総ビリルビンのベースライン後の最大値に対する ALT のベースライン後の最大値の eDISH プロットを図 2.7.4-3 に示す。

投与 0 週時から投与 52 週時までの維持療法期間に ALT 及び AST が Grade 1（ULN 超かつ ULN の 3 倍以下）であった被験者の割合は，投与群間で同様であった（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.3 4.1.4.2）。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 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 180 mg SC 群及び 360 mg SC 群で低かった（いずれの投与群でもすべての基準で 3%未満）。ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上及び ALT 又は AST が ULN の 5 倍以上の被験者の割合に，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）で意味のある差は認められなかった。リサンキズマブ 180 mg SC 群では，ALT 又は AST が ULN の 5 倍以上となった被験者は認められなかった。リサンキズマブ 360 mg SC 群では，ALT 又は AST が ULN の 5 倍以上となった被験者はわずか（それぞれ 2 例及び 1 例）であった。AST 及び ALT が同時に ULN の 5 倍以上となった被験者，並びに 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。リサンキズマブ SC 群全体で ALT が ULN の 3 倍以上となった被験者は 4 例であり，このうち 1 例（被験者番号 [redacted]）が治験薬の投与を中止した（M16-000 試験 SS1 CSR Table 14.3 4.1.8.1 及び Appendix 16.2 7.1.1）。詳細は M16-000 試験 SS1 CSR 12.3.2.3.3 項に示す。ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍以上の増加は，いずれの投与群でも認められず，Hy's law は特定されなかった。

図 2.7.4-3. 52 週維持療法安全性解析集団での総ビリルビンのベースライン後の最大値に対する ALT のベースライン後の最大値の eDISH プロット



Cross Reference：M16-000 試験 SS1 CSR Figure 14.3　8.1

52 週維持療法安全性解析集団の日本人部分集団での臨床検査値のベースラインからの平均変化量を M16-000 試験 SS1_JSA Table 14.3　4.1.2.2 J に，臨床検査値のベースライン及び投与後のシフトテーブルを M16-000 試験 SS1_JSA Table 14.3　4.1.4.2 J に，肝機能検査値上昇の基準に該当した被験者の割合を M16-000 試験 SS1_JSA Table 14.3　4.1.7 J に示す。

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。

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。ALT 又は AST が ULN の 3 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被験者はいなかった。

肝関連事象

52 週維持療法安全性解析集団の肝関連事象の 100 人年あたりの発現件数を表 2.7.4.7-38 に示す。

52 週維持療法安全性解析集団では，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。肝関連事象の発現に用量依存性は認められなかった。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 例に発現した。治験薬の投与を中止した 1 例（被験者番号 [redacted]，「肝機能関連の臨床検査値」の箇所で既述）はリサンキズマブ 180 mg SC 群であり，軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3 以上の肝酵素検査値はなし）と中等度の血中ビリルビン増加が同時に発現した。いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された（M16-000 試験 SS1 CSR 12.2.1.3.2 項）。

52 週維持療法安全性解析集団の日本人部分集団では，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

肝機能関連の臨床検査値

全安全性併合解析集団の ALT，AST，総ビリルビン及び ALP で肝機能検査値上昇の基準に該当した被験者の割合を表 2.7.4.7-39 に示す。また，総ビリルビンのベースライン後の最大値に対する ALT 及び AST のベースライン後の最大値の eDISH プロットをそれぞれ図 2.7.4-4 及び図 2.7.4-5 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，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）。

全リサンキズマブ群では，ALT 増加（ULN の 5 倍以上）が 8 例，AST 増加（ULN の 5 倍以上）が 7 例に認められた。ALT 又は AST 増加が ULN の 10 倍以上であった被験者は，上述した 12 週導入療法期の 2 例以外に新たには認められなかった。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 例に認められた。これら 3 例は 12 週導入療法期の箇所で詳述した。全体として，Hy's law と確定された被験者はいなかった。