

貯法：2～8℃で保存
有効期間：24ヵ月

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品^(注)

ヒト化抗ヒトIL-23p19モノクローナル抗体製剤
皮下投与用リサンキズマブ（遺伝子組換え）製剤
スキリージ[®] 皮下注360mg
オートドージャー
Skyrizi[®] Auto dosers

日本標準商品分類番号

873999

承認番号

360mg/2.4mL | 30400AMX00414000

販売開始

360mg/2.4mL | 2023年2月

(注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

®登録商標

1. 警告

1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。[2.1、2.2、8.1、8.2、8.5、9.1.1、9.1.2、11.1.1、15.1.2参照]

1.2 重篤な感染症

ウイルス及び細菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

1.3 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分勘案すること。[5.参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な感染症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕

[1.1、1.2、8.1、11.1.1参照]

2.2 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕[1.1、8.2、9.1.2参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分・含量	(カートリッジ1本2.4mL中) リサンキズマブ（遺伝子組換え） 360mg	
添加剤	酢酸ナトリウム水和物	2.98mg
	水酢酸	0.13mg
	トレハロース水和物	168mg
	ポリソルベート20	0.48mg

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

性状	無色～黄色、澄明～わずかに乳白光を呈する液 半透明～白色の製品由来の微粒子を含むことがある
pH	5.2～6.0
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

中等症から重症の活動期クローン病の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.3参照]

6. 用法及び用量

リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法終了4週間後から、通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として360mgを8週間隔で皮下投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法にて効果不十分な患者では、本剤の皮下投与開始後、3回目の投与までに治療反応がない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。

7.2 維持療法において効果減弱時にリサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を単回投与した場合は、8週間後から本剤の皮下投与を再開すること（効果減弱時における用法及び用量は、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤の添付文書を参照すること）。

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

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため、本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、1.2、2.1、9.1.1、11.1.1参照]

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

また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。[1.1、2.2、9.1.2参照]

8.3 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。

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

8.5 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

感染症が悪化するおそれがある。[1.1、1.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

結核症の発現に十分に注意すること。

(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、2.2、8.2参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。[1.1、2.2、8.2参照]

- ・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- ・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- ・インターフェロ γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症（2.5%）

重篤な感染症（敗血症、骨髄炎、腎盂腎炎、細菌性髄膜炎等）があらわれることがある。重篤な感染症が発症した場合には、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。[1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 重篤な過敏症（頻度不明）

アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	上気道感染	白癬感染	—	毛包炎
神経系障害	—	—	頭痛	—
全身障害及び投与局所様態	—	注射部位反応（紅斑、腫脹、そう痒感、疼痛、出血、硬結等）	疲労	—

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 外箱のまま、投与45～90分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温で静置すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 混濁、変色又は大きな粒子がある場合は、使用しないこと。半透明～白色の製品由来の微粒子を含むことがある。

14.2.2 注射部位は腹部又は大腿部とし、投与毎に注射部位を変えること。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（皮膚の圧痛、内出血、傷、紅斑、硬結等の部位）には注射しないこと。

14.2.3 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外及び国際共同臨床試験においてクローン病患者に導入療法（リサンキズマブ600mgを投与0、4及び8週時に静脈内投与）後に維持療法（リサンキズマブシリンジ360mgを投与12週時、以降は8週間ごとに皮下投与）を行った場合、64週間の曝露期間でそれぞれ2/58例（3.4%）及び0/58例（0%）の患者に投与に起因する抗リサンキズマブ抗体及び中和抗体が認められた。

日本人尋常性乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者にリサンキズマブシリンジ75mg又は150mgを0週目、4週目及びそれ以降12

週毎に52週まで皮下投与したところ、それぞれ15/67例（22.4%）及び31/100例（31.0%）の患者に抗リサンキズマブ抗体が認められ、10/67例（14.9%）及び12/100例（12.0%）の患者に中和抗体が認められた。海外及び国際共同臨床試験において尋常性乾癬患者を対象として、リサンキズマブシリンジ150mgを0週目、4週目及びそれ以降12週毎に52週まで皮下投与したところ、263/1079例（24.4%）の患者に抗リサンキズマブ抗体が認められ、150/1079例（13.9%）の患者に中和抗体が認められた。

15.1.2 クローン病患者を対象とした国際共同臨床試験（M16-000試験 Sub-study1）の結果、リサンキズマブ皮下投与群では、悪性腫瘍の100人年あたりの発現被験者数は0.6例/100人年（360mg皮下投与群1例）であった。[1.1参照]

乾癬患者を対象とした国内二重盲検比較試験及び海外二重盲検比較試験併合解析の結果（延べ例数：1672例、総曝露期間：1758.5人年）、リサンキズマブ投与群において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.6/100人年（発現割合：0.5%、9/1672例）であった。併合解析での悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、一般の乾癬患者で報告されている発現率（1.42/100人年、95%信頼区間：1.35, 1.49）と同程度であった¹⁾。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.9/100人年（発現割合：0.7%、12/1672例）であった。一般の乾癬患者で報告されている非黒色腫皮膚癌の発現率は1.80/100人年（95%信頼区間：1.73, 1.88）であった¹⁾。[1.1、8.5参照]

16. 薬物動態

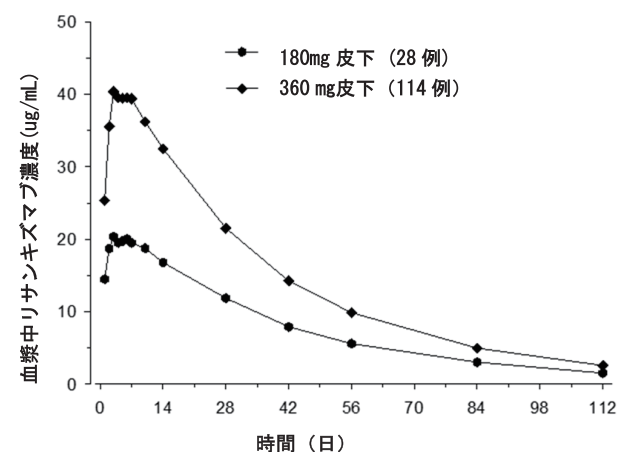
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人（各群6例）にリサンキズマブ18、90若しくは300mgを単回皮下投与*したとき又は200、600、1200若しくは1800mgを静脈内投与*したときのリサンキズマブの血漿中濃度は、いずれも用量に比例して増加した^{2)、3)}。

健康成人に本剤180mg*（28例）又は360mg（114例）を単回皮下投与したときのリサンキズマブの血清中濃度は用量に比例して増加し、皮下投与後5日に最高血清中濃度に到達した⁴⁾（日本人及び外国人併合データ）。

健康成人に本剤180mg又は360mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移



健康成人に本剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	180mg*	360mg
C _{max} (ug/mL)	22.1 (45)	44.6 (39)
T _{max} (day)	5.0 (2.0-28.0)	5.0 (2.0-14.0)
t _{1/2} (day)	27.8 (6.26)	26.2 (5.86)
AUC _∞ (ug·day/mL)	983 (50)	1730 (37)

C_{max}、AUC_∞：算術平均（CV%）、T_{max}：中央値（範囲）、t_{1/2}：調和平均（疑似標準偏差）

*本剤の承認用量は1回360mg皮下投与である。

16.1.2 反復投与

クローン病患者に導入用量のリサンキズマブ600mgを投与0、4、8週時に静脈内投与し、引き続き維持用量のリサンキズマブ360mgを投与12週時、以降は8週間ごとに皮下投与したとき、導入療法期（投与8-12週時）のC_{max}及びC_{trough}の最大値の中央値は各々156及び38.8µg/mLであり、維持療法期（投与40-48週時）の定常状態C_{max}及びC_{trough}の中央値は各々28.0及び8.13µg/mLであった⁵⁾（日本人及び外国人併合データ）。

16.1.3 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析より、体重70kgの患者に対するリサンキズマブの全身クリアランス（CL）、定常状態分布容積（V_{ss}）及び終末相消失半減期（t_{1/2}）はそれぞれ0.296L/day、7.68L及び21日であった⁵⁾（日本人及び外国人併合データ）。

16.7 薬物相互作用

尋常性乾癬患者にリサンキズマブシリンジ150mgを反復投与したところ、カフェイン（CYP1A2）、ワルファリン（CYP2C9）、オメプラゾール（CYP2C19）、メトプロロール（CYP2D6）及びミダゾラム（CYP3A）の曝露量は併用前後で同程度であった⁶⁾（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈クローン病〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験（M16-000試験Sub-study1）

中等症から重症の活動性クローン病患者を対象としたリサンキズマブの導入療法試験から移行した被験者を対象とし、プラセボ、リサンキズマブ180mg又は360mgを8週ごとに皮下投与した維持療法試験を実施した。導入療法試験でリサンキズマブ静脈内投与により臨床的改善^{注1)}が得られた被験者における、本試験52週時の臨床的寛解^{注2)}及び内視鏡的改善^{注3)}が得られた被験者の割合を下表に示す。投与52週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善を達成した被験者の割合について、いずれもリサンキズマブ360mg群のプラセボ群に対する統計学的有意差が示され、優越性が検証された（P≤0.01）⁷⁾。

	プラセボ	リサンキズマブ360mg
全体集団		
臨床的寛解 ^{注2)}	39.6% (65/164例)	51.8% [§] (73/141例)
内視鏡的改善 ^{注3)}	22.0% (36/164例)	46.5% ^{§ §} (66/141例)
日本人集団		
臨床的寛解 ^{注2)}	50.0% (7/14例)	60.0% (6/10例)
内視鏡的改善 ^{注3)}	35.7% (5/14例)	50.0% (5/10例)

達成割合は、COVID-19関連の欠測を多重代入法で補完する規定を組み込んだノンレスポンス補完法で補完しRubin's ruleを用いて算出された。

達成した被験者例数は達成割合と評価人数により算出された。

§ 多重性調整下でリサンキズマブとプラセボの比較において統計学的に有意（p<0.01）

§ § 多重性調整下でリサンキズマブとプラセボの比較において統計学的に有意（p<0.001）

注1)：平均1日排便回数が30%以上減少及び/又は平均1日腹痛スコアが30%以上減少、かついずれもベースラインより悪化していない。

注2)：平均1日排便回数が2.8回以下でベースラインより悪化していない、かつ平均1日腹痛スコアが1以下でベースラインより悪化していない。

注3)：中央判定の評価者によるスコア判定で粘膜炎症の内視鏡的所見（Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease [SES-CD]）がベースラインから50%超減少（病変が回腸に局限している被験者でベースラインのSES-CDが4の場合、ベースラインからの減少が2以上）

本試験ではリサンキズマブ360mgを投与された安全性評価対象163例中43例（26.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、リサンキズマブ360mg群では上気道感染が163例中9例（5.5%）、注射部位反応が163例中7例（4.3%）、関節痛が163例中4例（2.5%）等であった。

非盲検下でのレスキュー治療

投与16週時以降、症状の活動性の亢進及び客観的な炎症マーカーの確認に基づき、効果の減弱が認められた被験者は、非盲検下でのリサンキズマブによるレスキュー治療（1200mgを静脈内投与した後、360mgを8週ごとに皮下投与）を行った。

360mg投与群でレスキュー治療を受けた被験者の投与52週時の臨床的寛解^{注2)}及び内視鏡的改善^{注3)}を達成した被験者の割合は、20.0%（6/30例）及び34.5%（10/29例）であった。また、投与52週時に臨床的改善^{注1)}が得られた割合は56.7%（17/30例）であった。リサンキズマブ360mg投与群で、リサンキズマブ1200mg静脈内投与によるレスキュー治療を受けた被験者33例中1例（3.0%）に副作用が認められた（インフルエンザ、そう痒症）。リサンキズマブ1200mgを静脈内投与後、360mgを8週ごとに皮下投与された被験者28例中6例（21.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位紅斑が28例中2例（7.1%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

リサンキズマブは、インターロイキン（IL）-23に対するヒト化IgG1モノクローナル抗体であり、IL-23のp19サブユニットに結合し、IL-23の作用を中和する⁸⁾⁻¹⁰⁾。

18.2 *in vitro*中和作用

18.2.1 ヒトびまん性大細胞型リンパ腫由来ヒトBリンパ芽球細胞株において、リサンキズマブはSTAT3のIL-23依存的リン酸化を阻害した¹⁰⁾。

18.2.2 マウス脾細胞において、リサンキズマブはヒトIL-23刺激によるIL-17の産生誘導を抑制した⁹⁾。

18.3 *in vivo*中和作用

ヒトIL-23により誘導されるマウス耳介炎症モデルにおいて、リサンキズマブは耳介の腫脹及び耳組織中のIL-17及びIL-22の産生を抑制した¹⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：リサンキズマブ（遺伝子組換え）

（Risankizumab (Genetical Recombination)）[JAN]

分子量：約149,000

本質：遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-23α（p19）サブユニット抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒトIgG1の定常部からなり、H鎖237及び238番目のアミノ酸残基がそれぞれAlaに置換され、C末端のLysは除去されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。449個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 本剤および希釈液は、激しく振とうしないこと。

20.2 本剤は外箱に入れた状態で保存すること。

20.3 凍結を避けて保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

オートドーズ×1個

23. 主要文献

- 1) Kimball, A.B., et al. : Br. J. Dermatol. 2015 ; 173 : 1183-1190
- 2) 社内資料：健康成人における第I相試験（2019年3月26日承認、CTD2.7.2.2）
- 3) 社内資料：健康成人における第I相試験（2022年9月26日承認、CTD2.7.2.2）
- 4) 社内資料：健康成人における第I相試験（2022年9月26日承認、CTD2.7.1.2）
- 5) 社内資料：母集団薬物動態（2022年9月26日承認、CTD2.7.2.3）

- 6)社内資料：CYP基質薬物との相互作用試験（2019年3月26日承認、CTD 2.7.2.2.1）
- 7)社内資料：維持療法試験M16-000試験（2022年9月26日承認、CTD2.7.3.2、CTD2.7.3.3）
- 8)社内資料：IL-23に対する結合親和性（2019年3月26日承認、CTD2.6.2.2）
- 9)社内資料：*in vitro*中和作用（2019年3月26日承認、CTD2.6.2.1）
- 10)社内資料：*in vivo*中和作用（2019年3月26日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アッヴィ合同会社 くすり相談室
〒108-0023 東京都港区芝浦3-1-21
フリーダイヤル 0120-587-874

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アッヴィ合同会社
東京都港区芝浦3-1-21