

*2019年5月改訂（第2版）
2019年3月作成

貯法：遮光，凍結を避け2～8℃で保存
使用期限：製造後2年（最終使用年月をラベル，外箱に表示）

日本標準商品分類番号

873999

承認番号：23100AMX00299000

*薬価収載：2019年5月

*販売開始：2019年5月

国際誕生：2019年3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 スキリージ[®]皮下注75mg シリンジ0.83mL

<皮下注射用リサンキズマブ（遺伝子組換え）製剤>

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

Skyrizi[®]

■警告

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乾癬治療の十分な知識・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. 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。
3. 本剤の治療を開始する前に，光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）の適用を十分に勘案すること。

■禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 重篤な感染症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）
2. 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

■組成・性状

販売名	スキリージ皮下注75mgシリンジ0.83mL	
有効成分・含量 (1シリンジ中)	リサンキズマブ（遺伝子組換え）・75mg	
添加物 (1シリンジ中)	コハク酸二ナトリウム六水和物	0.88mg
	コハク酸	0.049mg
	D-ソルビトール	34.0mg
	ポリソルベート20	0.17mg
剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ）	
性状	無色～微黄色，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	5.7～6.5	
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）	

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。

■効能・効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

以下のいずれかを満たす尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者に投与すること。

- (1) 光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず，皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者
- (2) 難治性の皮疹，関節症状又は膿疱を有する患者

■用法・用量

通常，成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として，1回150mgを初回，4週後，以降12週間隔で皮下投与する。なお，患者の状態に応じて1回75mgを投与することができる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 投与毎に注射部位を変えること。また，皮膚が敏感な部位，皮膚に異常がある部位，乾癬の部位には注射しないこと（「適用上の注意」の項参照）。
- (2) 本剤による治療反応は，通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は，本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

■使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）
- (2) 結核の既往歴を有する患者〔結核を活動化させるおそれがあるため，胸部X線検査等を定期的に行うなど，結核の発現に十分に注意すること。〕（「重要な基本的注意」の項参照）
- (3) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (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。また，重篤な感染症が発症した場合には，適切な処置を行い，感染症が消失するまで本剤を投与しないこと（「重大な副作用」の項参照）。
- (2) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加えインターフェロング遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い，適宜胸部CT検査等を行うことにより，結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には，結核の診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) 胸部画像検査で陈旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
 - 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
 - 3) インターフェロング遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により，既感染が強く疑われる患者
 - 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

また、本剤投与中も、胸部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（「禁忌」及び「慎重投与」の項参照）。

- (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。
- (4)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。また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。
- (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（「臨床成績」の項参照）。

3. 副作用

尋常性乾癬、関節症性乾癬

国内臨床試験（M16-004 [1311.38] 試験）において、167例中39例（23.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、上咽頭炎7例（4.2%）、咽頭炎3例（1.8%）等であった。

国際共同臨床試験（M16-008 [1311.3] 試験）において、401例中71例（17.7%）（日本人では39例中12例（30.8%））に副作用が認められた。主な副作用は、ウイルス性上気道感染12例（3.0%）、頭痛6例（1.5%）、注射部位紅斑6例（1.5%）等であった。

国際共同臨床試験（M15-992 [1311.4] 試験）において、500例中77例（15.4%）（日本人では13例中3例（23.1%））に副作用が認められた。主な副作用は、上気道感染10例（2.0%）、ウイルス性上気道感染7例（1.4%）等であった。

国際共同臨床試験（M16-002 [1311.5] 試験）において、143例中27例（18.9%）（日本人では11例中1例（9.1%））に副作用が認められた。主な副作用は、ウイルス性上気道感染7例（4.9%）、注射部位紅斑3例（2.1%）等であった。

膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

国内臨床試験（M15-988 [1311.39] 試験）において、膿疱性乾癬患者では8例中3例（37.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、ウイルス性上気道感染1例（12.5%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加1例（12.5%）等であった。

国内臨床試験（M15-988 [1311.39] 試験）において、乾癬性紅皮症患者では9例中2例（22.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、ウイルス性気管支炎1例（11.1%）、血中ビリルビン増加1例（11.1%）であった。（承認時）

(1)重大な副作用

- 1) **重篤な感染症**（0.7%）：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ので、観察を十分に行い、感染症が疑われた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) **重篤な過敏症**（0.1%）：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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満
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

4. 高齢者への投与

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、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。]

- (2)本剤投与中は授乳を避けさせること。[本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明である。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

7. 適用上の注意

- (1)投与経路：皮下にのみ投与すること。
- (2)投与方法：150mgを投与するためには、75mgシリンジを2本投与すること。
- (3)投与時：
 - 1)投与15～30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が望ましい。
 - 2)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）、乾癬の部位には注射しないこと。
 - 3)投与部位は、腹部、大腿部、上腕部又は臀部が望ましい。
 - 4)本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。
 - 5)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。

8. その他の注意

- (1)日本人尋常性乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者に本剤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、本剤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、263/1,079例（24.4%）の患者に抗リサンキズマブ抗体が認められ、150/1,079例（13.9%）の患者に中和抗体が認められた。
- (2)免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

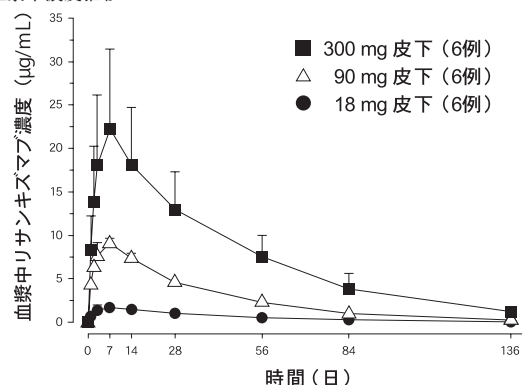
■薬物動態

1. 血中濃度

(1)単回投与（日本人データ）¹⁾

日本人健康成人に本剤18～300mgを単回皮下投与したとき又は200～1200mg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。皮下投与後7日に最高血漿中濃度に到達した。

日本人健康成人に本剤18mg、90mg又は300mgを単回皮下投与したときの血漿中濃度推移



日本人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

	18mg	90mg	300mg
C _{max} (µg/mL)	1.70 (30)	9.08 (7)	22.3 (41)
T _{max} (day)	7.0 (7.0-14.0)	7.0 (7.0-7.0)	7.0 (7.0-14.0)
t _{1/2} (day)	32.5 (4.95)	26.9 (1.54)	29.7 (4.80)
AUC _∞ (µg·day/mL)	84.7 (17)	377 (6)	1100 (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)

(2) 反復投与 (日本人データ)²⁾

尋常性乾癬患者及び膿疱性乾癬/乾癬性紅皮症患者に本剤75mg又は150mgを0週目、4週目及びそれぞれ以降12週毎に皮下投与したときのリサンキズマブの血漿中トラフ濃度は下表のとおりであった。

		4週目	16週目	28週目	40週目	52週目
尋常性乾癬	75mg	3.52 (36)	1.40 (57)	1.29 (62)	1.23 (80)	1.08 (54)
	150mg	6.75 (35)	2.53 (54)	2.25 (49)	2.18 (59)	2.07 (60)
膿疱性乾癬/ 乾癬性紅皮症	75mg	3.37 (21)	1.02 (37)	0.962 (53)	—	0.693 (59)
	150mg	7.25 (76)	2.66 (103)	2.89 (72)	—	1.96 (64)

単位: $\mu\text{g/mL}$, 算術平均 (CV%), - : データなし

2. 母集団薬物動態解析 (日本人及び外国人併合データ)³⁾

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血漿クリアランス (CL), 中央及び末梢コンパートメント分布容積 (V_c 及び V_d), 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0.24L/day, 4.87L, 4.25L, 9.12L及び28日であった。絶対的バイオアベイラビリティは試験横断的な母集団薬物動態解析結果に基づき89%であると推定される。

3. 薬物相互作用 (外国人データ)⁴⁾

尋常性乾癬患者に本剤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。

■臨床成績

1. 尋常性乾癬, 関節性乾癬

(1) 国内臨床試験 (M16-004 [1311.38] 試験)

中等症から重症の日本人尋常性乾癬患者 (関節性乾癬患者を含む) (乾癬病変が体表面積 (BSA) の10%以上, PASI (Psoriasis Area and Severity Index) スコアが12点以上及びsPGA (医師による皮膚病変の静的総合評価指標) スコアが3 (中等度) 以上) を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験でプラセボ, 本剤75mg, 150mgを0週, 4週, 以降12週間隔に投与した際のPASI90, PASI100, sPGA0/1 (消失又はほぼ消失) 及びDLQI (Dermatology Life Quality Index) 0/1達成率 (16週及び52週) を下表に示す。本剤75mg, 150mg投与群の投与16週時のPASI90達成率はプラセボに比べて有意に優れていた。

	プラセボ	16週		52週	
		本剤 75mg	本剤 150mg	本剤 75mg	本剤 150mg
PASI90	1.7% (1/58例)	75.9% [§] (44/58例)	74.5% [§] (41/55例)	86.2% (50/58例)	92.7% (51/55例)
PASI100	0% (0/58例)	22.4% (13/58例)	32.7% (18/55例)	43.1% (25/58例)	41.8% (23/55例)
sPGA 0/1	10.3% (6/58例)	86.2% (50/58例)	92.7% (51/55例)	84.5% (49/58例)	94.5% (52/55例)
DLQI 0/1	5.2% (3/58例)	62.1% (36/58例)	58.2% (32/55例)	75.9% (44/58例)	80.0% (44/55例)

脱落例及び中止例を含む欠測値は、非反応として集計。

[§]p<0.001 対プラセボ群 (Cochran-Mantel-Haenszel検定の結果は16週時のPASI90のみ記載)

(2) 国際共同臨床試験 (M16-008 [1311.3] 試験)⁵⁾

中等症から重症の尋常性乾癬患者 (関節性乾癬患者を含む) (乾癬病変がBSAの10%以上, PASIスコアが12点以上及びsPGAスコアが3以上) を対象としたプラセボ及びウステキヌマブ対照ランダム化二重盲検比較試験でプラセボ, ウステキヌマブ (100kg以下: 45mg, 100kg超: 90mg) 又は本剤150mgを0週, 4週, 以降12週間隔に投与した際のPASI90, sPGA0/1及びPASI100達成率 (16週) を下表に示す。本剤150mg投与群の投与16週時のPASI90及びsPGA0/1達成率はプラセボに比べて有意に優れていた。

	プラセボ	ウステキヌマブ	本剤150mg
全体集団			
PASI90	4.9% (5/102例)	42.0% (42/100例)	75.3% [§] (229/304例)
sPGA0/1	7.8% (8/102例)	63.0% (63/100例)	87.8% [§] (267/304例)
PASI100	0% (0/102例)	12.0% (12/100例)	35.9% (109/304例)
日本人集団			
PASI90	0% (0/9例)	40.0% (4/10例)	77.4% (24/31例)
sPGA0/1	0% (0/9例)	90.0% (9/10例)	90.3% (28/31例)
PASI100	0% (0/9例)	0% (0/10例)	32.3% (10/31例)

脱落例及び中止例を含む欠測値は、非反応として集計。

[§]p<0.001 対プラセボ群 (Cochran-Mantel-Haenszel検定の結果は16週時のPASI90及びsPGA0/1のみ記載)

また, PASI90, sPGA0/1及びPASI100達成率 (52週) を下表に示す。

	ウステキヌマブ	本剤150mg
全体集団		
PASI90	44.0% (44/100例)	81.9% (249/304例)
sPGA0/1	54.0% (54/100例)	86.2% (262/304例)
PASI100	21.0% (21/100例)	56.3% (171/304例)
日本人集団		
PASI90	20.0% (2/10例)	83.9% (26/31例)
sPGA0/1	50.0% (5/10例)	90.3% (28/31例)
PASI100	0% (0/10例)	64.5% (20/31例)

脱落例及び中止例を含む欠測値は、非反応として集計。

(3) 国際共同臨床試験 (M16-002 [1311.5] 試験)

活動性関節性乾癬患者 (5カ所以上の圧痛関節及び5カ所以上の腫脹関節を有する) を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験でプラセボ, 本剤150mgを0週, 4週, 16週に投与した際のACR20反応率 (16週) を下表に示す。

	プラセボ	本剤150mg
ACR20	35.7% (15/42例)	61.9% (26/42例)

脱落例及び中止例を含む欠測値は、非反応として集計。

2. 膿疱性乾癬, 乾癬性紅皮症

国内臨床試験 (M15-988 [1311.39] 試験)

膿疱性乾癬 (膿疱を伴う紅斑面積がBSAの10%以上) 又は乾癬性紅皮症 (炎症性紅斑面積がBSAの80%以上) の日本人患者 (膿疱性乾癬患者8例, 乾癬性紅皮症患者9例) を対象としたランダム化非盲検試験で, 150mgを0週, 4週, 以降12週間隔に投与した。膿疱性乾癬患者全例で, 16週時に日本皮膚科学会の膿疱性乾癬の合計スコアに基づいた臨床効果で「わずかに改善」以上を達成した (150mg群 4/4例)。乾癬性紅皮症患者全例で, 16週時にCGI-GI (臨床全般印象-全般改善度) で「わずかに改善」以上を達成した (150mg群 4/4例)。また, 150mg群のPASI90達成率 (16週) は, 膿疱性乾癬で75.0% (3/4例), 乾癬性紅皮症で100% (4/4例) であった。

3. 悪性腫瘍 (国内臨床試験及び海外臨床試験併合解析)

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: 1,672例, 総曝露期間: 1758.5人年), 本剤投与群において, 悪性腫瘍 (非黒色腫瘍を除く) の発現率は, 0.6/100人年 (発現割合: 0.5%, 9/1,672例) であった。併合解析での悪性腫瘍 (非黒色腫瘍を除く) 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⁶⁾。非黒色腫瘍の発現率は, 0.9/100人年 (発現割合: 0.7%, 12/1,672例) であった。一般の乾癬患者で報告されている非黒色腫瘍の発現率は1.80/100人年 (95%信頼区間: 1.73, 1.88) であった⁶⁾。

■薬効薬理

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⁷⁾⁻⁹⁾。

2. in vitro中和作用⁸⁾

- 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。
- 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。

3. in vivo中和作用⁹⁾

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。

■有効成分に関する理化学的見解

一般名: リサンキズマブ (遺伝子組換え)

Risankizumab (Genetical Recombination) [JAN]

本質: 遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体であり, マウス抗ヒトインターロイキン-23 α (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 1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。

分子量: 約149,000

■承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上, 適切に実施すること。

■包装

スキリージ皮下注75mgシリンジ0.83mL: 75mg × 2 シリンジ
スキリージ皮下注75mgシリンジ0.83mL: 75mg × 1 シリンジ

■主要文献

- 1) 社内資料：健康成人における第Ⅰ相試験
- 2) 社内資料：尋常性乾癬患者第Ⅱ/Ⅲ相試験，膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者第Ⅲ相試験
- 3) 社内資料：母集団薬物動態解析報告書
- 4) 社内資料：CYP基質薬物との相互作用試験
- 5) Gordon, K.B., et al. : Lancet 2018 : 392 : 650-61
- 6) Kimball, A.B., et al. : Br. J. Dermatol. 2015 : 173 : 1183-90
- 7) 社内資料：IL-23に対する結合親和性
- 8) 社内資料：*in vitro*中和作用
- 9) 社内資料：*in vivo*中和作用

■文献請求先

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

abbvie
製造販売(輸入)元 **アッヴィ合同会社**
東京都港区芝浦 3-1-21