

審査報告書

令和5年4月4日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ①スキリージ皮下注 150 mg シリンジ 1 mL、②同皮下注 150 mg ペン 1 mL、③同皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL
- [一般名] リサンキズマブ（遺伝子組換え）
- [申請者] アッヴィ合同会社
- [申請年月日] 令和4年6月30日
- [剤形・含量] ①②1 シリンジ中にリサンキズマブ（遺伝子組換え）150 mg を含有する注射剤
③ 1 シリンジ中にリサンキズマブ（遺伝子組換え）75 mg を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
- [特記事項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な掌蹠膿疱症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

- [効能又は効果] 既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症
(下線部追加)
- [用法及び用量] 〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、1回 150 mg 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 75 mg を投与することができる。
- 〈掌蹠膿疱症〉
通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、1回 150 mg を初回、4週後、以降 12 週間隔で皮下投与する。
(下線部追加)

[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。

審査報告(1)

令和5年2月16日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] ①スキリージ皮下注 150 mg シリンジ 1 mL、②同皮下注 150 mg ペン 1 mL、③同皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL

[一般名] リサンキズマブ（遺伝子組換え）

[申請者] アッヴィ合同会社

[申請年月日] 令和4年6月30日

[剤形・含量] ①②1 シリンジ中にリサンキズマブ（遺伝子組換え）150 mg を含有する注射剤
③ 1 シリンジ中にリサンキズマブ（遺伝子組換え）75 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・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、掌蹠膿疱症

（下線部追加）

[申請時の用法・用量]

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、1回 150 mg 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 75 mg を投与することができる。

〈掌蹠膿疱症〉

通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、1回 150 mg を初回、4 週後、以降 12 週間隔で皮下投与する。

（下線部追加）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	15
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	15
10. その他	16

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「スキリージ皮下注 150 mg シリンジ 1 mL、同皮下注 150 mg ペン 1 mL、同皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL」（以下、「本剤」）の有効成分であるリサンキズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、XXXXXXXXXX社により創製され、XXXXXXXXXX社及び Abbvie 社により開発された、ヒト IL-23 p19 サブユニットに対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。本邦では、申請者であるアッヴィ合同会社により開発が行われ、本剤は 2019 年 3 月に「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」の効能・効果で承認されている。

掌蹠膿疱症（PPP）は、手掌及び足底に紅斑、小水疱、膿疱、鱗屑及び痂皮が混在する慢性炎症性皮膚疾患である。典型的な皮膚病変として、手掌では中央部や母指球及び小指球に、足底では足弓部や踵部及び足縁に直径 1～5 mm のそう痒を伴う小水疱が多発し、小水疱膿疱、膿疱化し、炎症反応を繰り返すうちに比較的境界明瞭な炎症性角化局面となり、紅斑、鱗屑、肥厚、痂皮、亀裂がみられるようになる（最新皮膚科学大系 6 水疱症 膿疱症. 中山書店; 2002. 226-31）。PPP の本邦における有病率は 0.12% と推計されており（BMJ Open 2015; 5: e006450）、PPP 患者の約 10% で掌蹠膿疱症性骨関節炎（PAO）を合併することが報告されている（J Visual Dermatol 2012; 11: 1030-1）。PPP の病因として、喫煙、病巣感染等の関与が考えられているが、詳細は明らかになっていない（Clin Drug Investig 2019; 39: 241-52、J Dermatol 2018; 45: 812-23 等）。

PPP の治療においては、禁煙等の生活指導や感染病巣の除去を行った上で、対症療法として第一に TCS、ビタミン D₃誘導体制剤の外用療法が行われ、効果不十分な場合には光線療法やエトレチナート等の内服療法が行われる。また、既存治療で効果不十分な場合には、ヒト型抗ヒト IL-23 p19 モノクローナル抗体製剤であるグセルクマブによる治療も考慮される（エビデンスに基づく皮膚科新薬の治療方針 中山書店; 2021: 84-92、日皮会誌 2022; 132: 2055-113）。

PPP の病変部において IL-17 及び IL-23 の発現が上昇していることが報告されており、PPP による慢性炎症状態に IL-23/IL-17 によるシグナル伝達経路が関与していることが示唆されている（Arch Dermatol Res 2011; 303: 441-4、Exp Dermatol 2011; 20: 845-7）。本剤の IL-23 阻害作用により、IL-23 シグナル伝達経路の下流にあるヘルパー T 細胞 17 の分化、増殖及びその維持を制御することで治療効果を示すことが期待され、既存治療で効果不十分な PPP 患者に対する本剤の開発が進められた。

本邦では、本剤の PPP に対する臨床開発が 2020 年 7 月から開始され、今般、国内試験成績等に基づき製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。なお、2023 年 1 月現在、米国、欧州等 80 の国又は地域において尋常性乾癬に係る効能・効果で、53 の国又は地域において関節症性乾癬に係る効能・効果で、それぞれ承認されているが、海外において本剤の PPP に対する開発は行われていない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中本薬濃度及び血清中 ADA は電気化学発光免疫測定法（本薬濃度の定量下限：4.34 ng/mL、ADA の検出感度：4.28 ng/mL）により測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、PPP 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（M19-135 試験〔CTD 5.3.5.1-1〕）の成績が提出された。特に記載のない限り、本剤の用量は本薬としての用量を記載し、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：M19-135 試験〔2020年7月～継続中（2020年12月データカットオフ）〕）

PPP 患者に本剤 150 mg を 0、4 週時、以降 12 週間間隔で皮下投与したとき、投与 68 週までに、ADA は本剤群 11.7%（7/60 例）、プラセボ群¹⁾ 8.6%（5/58 例）で認められ、中和抗体は、そのうち本剤群 6 例、プラセボ群 2 例で認められた。本剤群における ADA の有無及び中和抗体陽性の被験者の血清中本薬トラフ濃度及び PPPASI 合計スコアのベースラインからの変化量の推移は表 1 のとおりであり、血清中本薬トラフ濃度及び PPPASI 合計スコアの低下量に対する ADA 及び中和抗体の影響は限定的であった。また、ADA 陽性例（12 例）と ADA 陰性例（107 例）において、注射部位反応が 8.3%（1/12 例）、4.7%（5/107 例）、過敏症反応が 25%（3/12 例）、21%（23/107 例）に認められたが、ADA 発現による有害事象の顕著な増加は認められなかった。

表 1 本剤 150 mg 反復皮下投与時の ADA、中和抗体別の PPP 患者の血清中本薬トラフ濃度及び PPPASI 合計スコア変化量

	16 週時	28 週時	52 週時	68 週時
血清中本薬トラフ濃度 (µg/mL) ^{a)}				
本剤群全体	3.1±1.7 (60)	3.2±2.1 (57)	2.5±1.6 (56)	1.2±0.7 (55)
ADA 陰性	3.1±1.7 (57)	3.4±2.1 (52)	2.6±1.7 (51)	1.2±0.7 (49)
ADA 陽性	1.6±0.9 (3)	1.4±1.3 (5)	2.2±1.1 (5)	1.4±0.8 (5)
中和抗体陽性	0.9 (1)	— ^{c)}	1.4±0.4 (3)	1.7±0.7 (4)
PPPASI 合計スコアのベースラインからの変化量 (OC) ^{b)}				
本剤群全体	-11.95 [-14.31, -9.59] (58)	-16.48 [-18.81, -14.14] (56)	-20.74 [-22.78, -18.71] (54)	-20.58 [-22.58, -18.58] (54)
ADA 陰性	-11.73 [-14.50, -8.95] (55)	-15.91 [-18.99, -12.82] (51)	-19.62 [-22.59, -16.64] (49)	-20.53 [-23.47, -17.59] (48)
ADA 陽性	-16.13 [-43.76, 11.49] (3)	-21.94 [-28.49, -15.39] (5)	-29.04 [-40.05, -18.03] (5)	-19.02 [-25.39, -12.65] (5)
中和抗体陽性	-3.80 (1)	— ^{c)}	-27.17 [-68.62, 14.29] (3)	-15.98 [-20.68, -11.27] (4)

a) 平均値±標準偏差又は個別値（例数）

b) 最小二乗平均 [95%信頼区間] 又は個別値

c) 該当被験者なし

¹⁾ 投与 16 週以降は本剤投与（7.1.1 項参照）

6.R 機構における審査の概略

機構は、既承認の乾癬患者における本薬曝露量（平成31年2月13日付け審査報告書「スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL」参照）と比較して PPP 患者の曝露量が高くなる傾向は示されていないことを確認し、臨床薬理の観点から PPP 患者で新たな懸念は示されていないと判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表2に示す試験成績が提出された。

表2 有効性及び安全性に関する主な臨床試験

実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略 (すべて皮下投与)	主な評価項目 【主要評価項目】
国内	M19-135 試験	Ⅲ	既存治療で効果不十分な中等症から重症の PPP 患者	①61 ②58	①本剤 150 mg を 0、4 週、以降 12 週間間隔で投与 ②16 週まではプラセボ、16 週以降は本剤 150 mg	有効性・安全性 【投与 16 週時における PPPASI 合計スコアのベースラインからの変化量】

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 既存治療で効果不十分な PPP 患者を対象とした国内試験(CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2:M19-135 試験〔2020年7月～継続中(2020年12月データカットオフ、投与68週時までのデータ)〕)

既存治療で効果不十分又は不耐性な中等症から重症の日本人 PPP 患者（表3）（目標例数 116 例〔各群 58 例〕²⁾）を対象に、本剤の PPP に対する有効性の検証及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

表3 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> スクリーニング前 24 週間以上にわたり中等症から重症の PPP と診断されている（PAOの有無は問わない） 以下の疾患活動性基準を満たす <ul style="list-style-type: none"> スクリーニング及びベースライン来院時の PPPASI 合計スコアが 12 以上 スクリーニング及びベースライン来院時に手掌又は足底に中等症又は重症の膿疱・小水疱を認める（PPPASI 重症度スコアが 2 以上） スクリーニング前又はスクリーニング時に、TCS 若しくはビタミン D₃誘導体制剤による外用療法、光線療法又はエトレチナート全身投与に対して効果不十分又は不耐性 PPP の疾患活動性を継続している（スクリーニング中の PPPASI 合計スコアの改善が 5 以下） 18 歳以上 <p><主な除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> PPP 評価に影響を及ぼす可能性がある PPP 以外の活動性皮膚疾患の既往がある 尋常性乾癬、膿疱性乾癬又は薬剤性 PPP と診断されたことがある 以下のエビデンスが認められる <ul style="list-style-type: none"> ベースライン来院前 1 カ月間の活動性全身性感染症 ベースライン来院前 1 カ月間の慢性又は再発性の病巣感染の急性発症又は増悪 治験薬初回投与前 24 週以内に、病巣感染の処置を受けた

M19-135 試験は、2 期（Part A：投与 16 週まで、Part B：投与 16 週から投与 68 週まで）から構成され、用法・用量は、盲検下において、Part A では本剤 150 mg 又はプラセボを投与 0、4、16 週時に皮下投与、Part B では、引き続き盲検下で Part A で本剤群の被験者は本剤 150 mg を 12 週間間隔で、Part A でプラセボ群の被験者は本剤 150 mg を投与 16、20 週時及び以後 12 週間間隔で皮下投与することと設定された。

²⁾ 主要評価項目である投与 16 週時における PPPASI 合計スコアについて、本剤群とプラセボ群の期待群間差を -5.9、各投与群の標準偏差の想定値として 8.5 を仮定し、有意水準両側 5% の下、95% の検出力を確保するために必要な例数に 5% の脱落を考慮して、目標例数として 116 例（各群 58 例）を設定した。

無作為化³⁾された119例（本剤群61例、プラセボ群58例）全例がITT集団とされ、ITT集団が有効性解析対象集団とされた。また、全例に治験薬が1回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。

Part Aにおける中止例は、本剤群1.6%（1/61例）に認められ、中止理由は被験者による同意撤回であった。

有効性の主要評価項目である投与16週時におけるPPPASI合計スコア（定義は10項参照）のベースラインからの変化量は表4のとおりであり、プラセボ群と本剤群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。

表4 有効性の主要評価項目の成績（ITT集団）

	本剤群	プラセボ群
ベースライン時のPPPASI合計スコア	28.0±10.2 (61)	28.1±10.6 (58)
投与16週時のPPPASI合計スコア	16.1±8.8 (60)	19.6±12.0 (58)
変化量	-12.1±10.3 (60)	-8.5±10.4 (58)
群間差 [95%CI] ^{a)}	-3.48 [-6.94, -0.02]	
p値 ^{a), b)}	0.049	

平均値±標準偏差（例数）

a) 投与群、来院、投与群と来院の交互作用、喫煙の有無、ベースライン値を共変量とし、分散共分散構造として無構造を仮定したMMRM

b) 有意水準両側5%

Part Aにおける有害事象は、本剤群52.5%（32/61例）、プラセボ群51.7%（30/58例）に認められ、主な事象は表5のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群3.3%（2/61例〔胆管炎、带状疱疹各1例〕）、プラセボ群3.4%（2/58例〔うっ血性心不全、腎盂腎炎各1例〕）に認められ、このうち本剤群1例（带状疱疹）及びプラセボ群1例（腎盂腎炎）については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤群3.3%（2/61例）に認められた。

副作用は、本剤群6.6%（4/61例）、プラセボ群8.6%（5/58例）に認められた。

表5 いずれかの群で2例以上に認められた有害事象（Part A、安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (61例)	プラセボ群 (58例)
上咽頭炎	5 (8.2)	1 (1.7)
湿疹	2 (3.3)	3 (5.2)
発熱	2 (3.3)	3 (5.2)
歯周炎	2 (3.3)	1 (1.7)
掌蹠膿疱症	1 (1.6)	4 (6.9)
皮脂欠乏性湿疹	1 (1.6)	3 (5.2)
関節痛	0	3 (5.2)

例数 (%)

また、投与68週時までに本剤を1回以上投与された119例が全リサンキズマブ投与集団とされ、当該集団における有害事象の発現割合は75.6%（90/119例）であり、主な事象は表6のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、4.2%（5/119例〔胆管炎／白内障、下咽頭癌、肝細胞癌、带状疱疹、慢性好酸球性副鼻腔炎各1例〕）に認められ、このうち2例（下咽頭癌、带状疱疹）については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

³⁾ ベースライン時のPPPASI合計スコア（20以下、20超30以下、30超）及び喫煙の有無が層別因子とされた。

投与中止に至った有害事象は、4.2%（5/119例）に認められた。

副作用は、11.8%（14/119例）に認められた。

表6 3%以上に認められた有害事象（投与68週まで、全リサンキズマブ投与集団）

事象名	本剤投与例 (119例)	事象名	本剤投与例 (119例)
発熱	26 (21.8)	下痢	4 (3.4)
上咽頭炎	11 (9.2)	倦怠感	4 (3.4)
湿疹	9 (7.6)	膀胱炎	4 (3.4)
背部痛	7 (5.9)	胃腸炎	4 (3.4)
接触皮膚炎	7 (5.9)	関節痛	4 (3.4)
齲歯	6 (5.0)	蕁麻疹	4 (3.4)
歯周炎	6 (5.0)	例数 (%)	

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、PPP患者を対象とした本剤の国内第Ⅲ相試験であるM19-135試験における「対象患者」、「主要評価項目及び評価期間」及び「用法・用量」について、以下のように設定した旨を説明している。

● 対象患者

PPP治療においては、禁煙等の生活指導や感染病巣の除去を行った上で、対症療法として第一にTCS、ビタミンD₃誘導体制剤の外用療法が行われ、外用療法で効果不十分の場合には光線療法やエトレチナート等の内服療法が行われ、これらの既存治療で効果不十分な場合には、既承認の生物製剤であり、本剤と同様の作用機序を有するグセルクマブによる治療も考慮される。本剤は、グセルクマブと同じ臨床的位置づけの薬剤になると考えたことから、M19-135試験では、本剤の想定される投与対象患者を考慮して、TCS、ビタミンD₃誘導体制剤による外用療法、光線療法、エトレチナート全身投与等の既存治療で効果不十分な中等症から重症のPPP患者を対象とした。なお、PPPに対する本剤の有効性の評価に影響を及ぼす可能性のあるPPP以外の活動性皮膚疾患の既往を有する患者は除外した。

● 主要評価項目及び評価期間

既存治療で効果不十分なPPPに対して承認されているグセルクマブの国内第Ⅲ相試験（JAMA Dermatol 2019; 155: 1153-61）における主要評価項目及び評価時期は「投与16週時におけるPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量」とされていた。PPPASI合計スコアは、PPPの主要な症状である紅斑、膿疱・小水疱、落屑・鱗屑を重症度及び病変面積に基づきスコア化する評価スケールであり、PPPASI合計スコアによりPPPの症状を客観的に評価可能と考えたことから、M19-135試験の主要評価項目及び評価期間はグセルクマブの国内第Ⅲ相試験の評価項目及び評価時期と同じ設定とした。

● 用法・用量

M19-135試験の用法・用量について、以下の理由から、本剤の乾癬に対する承認用法・用量と同様に、本薬1回150mgを初回、4週後、以降12週間間隔で皮下投与と設定した。

- 乾癬とPPPはいずれも、病変部位でIL-23等のサイトカインの発現が上昇する慢性炎症性疾患であり、紅斑や厚い鱗屑が認められる等、臨床像が類似していること。
- 本剤の使用が想定されるPPP患者は、本剤の投与対象となる乾癬患者と同様に、外用薬、光線療法及び内服薬による治療で効果不十分な患者であること。

- 本剤と同様の作用機序を有するグセルクマブの PPP に対する承認用法・用量は、日本人 PPP 患者を対象とした臨床試験成績（JAMA Dermatol 2019; 155: 1153-61）から、乾癬における承認用法・用量と同一となったこと。

機構は、対象患者、主要評価項目及び評価時期並びに用法・用量に係る申請者の説明を概ね了承し、M19-135 試験の成績に基づき、PPP に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。ただし、M19-135 試験計画時点では PPP を対象とした臨床試験に関する知見は少なく、グセルクマブの国内第Ⅲ相試験と同じ評価項目及び評価時期を設定したことは理解できるものの、PPPASI 合計スコアの臨床的に意義のある最小変化量に関する報告はなく、本剤の有効性を解釈する上では一定の PPPASI 合計スコアの改善を認めた患者の割合（PPPASI 50 達成率等）、QoL の評価（DLQI）等の結果も重要と考えることから、本剤の有効性について、副次評価項目の結果も含めて総合的に評価することとした。

7.R.2 有効性について

申請者は、PPP に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

日本人 PPP 患者を対象とした M19-135 試験のプラセボ群と本剤群との対比較において、主要評価項目（投与 16 週時の PPPASI 合計スコアのベースラインからの変化量）に統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された（7.1.1 項参照）。その他の有効性評価項目（各評価項目の定義は 10 項参照）の結果は表 7 のとおりであり、PPPASI 75 達成率を除き、投与 16 週時に本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。また、本剤投与の継続により、いずれの評価項目についても、投与 16 週時より改善する傾向が認められた。なお、紅斑や水疱の消失に比べ、水疱や膿疱が痂皮化し病変部位のターンオーバーに時間を要する落屑・鱗屑では治療効果の発現に長期間を要すると考えられるため、PPPASI 50 達成よりも寛解に近い PPPASI 75 達成及び PPPASI 90 達成は、投与 16 週時では十分な評価が行えなかった可能性がある。また、改善傾向及び増悪を繰り返す PPP の疾患特性によるばらつきの影響も、投与 16 週時の PPPASI 75 達成率において本剤群でプラセボ群を上回る傾向が認められなかった要因の一つと考えられる。

表7 主な有効性評価項目の成績 (M19-135 試験、ITT 集団)

		本剤群 (61 例)	プラセボ/本剤群 ^{a)} (58 例)
PPPASI 合計スコア (OC)			
ベースライン (投与 0 週時)		28.0±10.2 (61)	28.1±10.6 (58)
ベースラインからの変化量	投与 8 週時	-7.2±9.5 (58)	-5.4±10.5 (58)
	投与 16 週時	-12.0±10.2 (58)	-8.5±10.4 (58)
	投与 32 週時	-17.9±10.9 (56)	-16.6±9.7 (58)
	投与 52 週時	-20.5±11.2 (54)	-19.6±10.1 (55)
	投与 68 週時	-20.4±10.6 (54)	-21.9±9.4 (55)
PPPASI 50 達成率 (NRI-C)			
投与 8 週時		14.8 (9/61)	15.5 (9/58)
投与 16 週時		41.0 (25/61)	24.1 (14/58)
投与 32 週時		67.2 (41/61)	67.2 (39/58)
投与 52 週時		73.8 (45/61)	75.9 (44/58)
投与 68 週時		80.3 (49/61)	86.2 (50/58)
PPPASI 75 達成率 (NRI-C)			
投与 8 週時		6.6 (4/61)	6.9 (4/58)
投与 16 週時		13.1 (8/61)	15.5 (9/58)
投与 32 週時		41.0 (25/61)	29.3 (17/58)
投与 52 週時		57.4 (35/61)	44.8 (26/58)
投与 68 週時		54.1 (33/61)	65.5 (38/58)
PPPASI 90 達成率 (NRI-C)			
投与 8 週時		4.9 (3/61)	1.7 (1/58)
投与 16 週時		4.9 (3/61)	3.4 (2/58)
投与 32 週時		18.0 (11/61)	13.8 (8/58)
投与 52 週時		31.1 (19/61)	25.9 (15/58)
投与 68 週時		36.1 (22/61)	37.9 (22/58)
PPSI 合計スコア (OC)			
ベースライン (投与 0 週時)		8.7±1.6 (61)	8.8±1.7 (58)
ベースラインからの変化量	投与 8 週時	-1.7±2.3 (58)	-1.5±2.0 (58)
	投与 16 週時	-2.7±2.4 (58)	-2.1±2.3 (58)
	投与 32 週時	-4.4±2.7 (56)	-4.3±2.4 (58)
	投与 52 週時	-5.4±2.7 (54)	-5.0±2.5 (55)
	投与 68 週時	-5.5±3.1 (54)	-5.7±2.8 (55)
PGA (0/1) 達成率 (NRI-C)			
投与 8 週時		3.3 (2/61)	1.7 (1/58)
投与 16 週時		4.9 (3/61)	3.4 (2/58)
投与 32 週時		16.4 (10/61)	20.7 (12/58)
投与 52 週時		31.1 (19/61)	19.0 (11/58)
投与 68 週時		39.3 (24/61)	39.7 (23/58)
DLQI スコア (OC)			
ベースライン (投与 0 週時)		7.7±5.2 (59)	8.3±5.6 (58)
ベースラインからの変化量	投与 8 週時	-1.9±4.6 (56)	-1.7±4.6 (58)
	投与 16 週時	-2.8±5.1 (56)	-1.4±4.6 (58)
	投与 32 週時	-5.0±5.0 (54)	-4.0±4.2 (58)
	投与 52 週時	-5.2±4.8 (52)	-4.7±5.2 (55)
	投与 68 週時	-5.5±4.8 (52)	-5.1±5.2 (55)
WP-NRS スコア (OC)			
ベースライン (投与 0 週時)		4.5±2.9 (59)	5.7±2.9 (57)
ベースラインからの変化量	投与 8 週時	-1.1±2.2 (56)	-0.7±2.7 (56)
	投与 16 週時	-1.3±2.5 (56)	-0.8±3.1 (57)
	投与 32 週時	-2.2±2.6 (53)	-2.8±3.4 (57)
	投与 52 週時	-2.6±2.6 (52)	-3.4±3.6 (54)
	投与 68 週時	-2.7±2.9 (52)	-3.4±3.7 (54)

達成率：% (例数)、ベースラインからの変化量：平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与 16 週以降は本剤投与

患者背景別の部分集団における投与 16 週時の PPPASI 合計スコアのベースラインからの変化量は表 8 のとおりであり、例数が限られており結果の解釈には注意を要するものの、ベースライン時の PPPASI 合計スコアが 20 以下の部分集団を除き、本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。

表 8 M19-135 試験における背景因子ごとの部分集団における投与 16 週時の PPPASI 合計スコアのベースラインからの変化量

全体集団		本剤群	プラセボ群	プラセボ群との差 ^{a)}	
性別	男性	-11.96 [-14.38, -9.53] (60)	-8.48 [-10.94, -6.01] (58)	-3.48 [-6.94, -0.02]	
	女性	-9.16 [-13.77, -4.55] (17)	-8.89 [-16.30, -1.47] (8)	-0.27 [-9.46, 8.91]	
年齢	65 歳未満	-12.57 [-15.42, -9.72] (43)	-8.93 [-11.57, -6.28] (50)	-3.64 [-7.54, 0.26]	
	65 歳以上	-12.44 [-15.12, -9.76] (49)	-8.45 [-11.16, -5.73] (48)	-3.99 [-7.80, -0.18]	
体重	62.4 kg 以下	-10.86 [-18.04, -3.69] (11)	-10.28 [-18.06, -2.50] (10)	-0.58 [-10.00, 8.84]	
	62.4 kg 超	-13.25 [-16.81, -9.70] (30)	-10.46 [-14.12, -6.80] (29)	-2.79 [-7.94, 2.36]	
PPP の罹病期間	4.8 年以下	-10.32 [-13.52, -7.13] (30)	-7.36 [-10.66, -4.07] (29)	-2.96 [-7.56, 1.64]	
	4.8 年超	-12.03 [-15.19, -8.86] (31)	-6.22 [-9.38, -3.05] (31)	-5.81 [-10.30, -1.32]	
スクリーニング時の喫煙状況	あり	-12.42 [-16.10, -8.74] (29)	-10.55 [-14.35, -6.74] (27)	-1.87 [-7.23, 3.48]	
	なし	喫煙歴あり	-12.25 [-16.38, -8.12] (27)	-9.46 [-13.67, -5.25] (26)	-2.79 [-8.69, 3.12]
		喫煙歴なし	-11.89 [-16.51, -7.27] (22)	-6.16 [-10.24, -2.07] (25)	-5.73 [-10.29, -1.18]
全身療法歴	あり	-11.41 [-17.16, -5.66] (11)	-10.60 [-17.84, -3.36] (7)	-0.81 [-10.13, 8.51]	
	なし	-10.97 [-14.05, -7.89] (32)	-10.64 [-13.62, -7.66] (33)	-0.33 [-4.61, 3.95]	
光線療法による治療歴	あり	-13.00 [-16.85, -9.15] (28)	-5.77 [-9.83, -1.70] (25)	-7.23 [-12.83, -1.63]	
	なし	-11.64 [-15.68, -7.61] (22)	-11.53 [-15.20, -7.86] (26)	-0.11 [-5.55, 5.32]	
光線療法以外の全身療法歴	あり	-12.16 [-15.15, -9.17] (38)	-6.09 [-9.35, -2.83] (32)	-6.07 [-10.49, -1.65]	
	なし	-12.99 [-17.87, -8.11] (17)	-12.31 [-17.47, -7.14] (15)	-0.68 [-7.75, 6.39]	
ベースライン時の PPPASI スコア	20 以下	-11.65 [-14.58, -8.73] (43)	-7.17 [-10.11, -4.24] (43)	-4.48 [-8.62, -0.33]	
	20 超 30 以下	-4.14 [-7.09, -1.19] (13)	-4.67 [-7.42, -1.93] (15)	0.54 [-3.49, 4.56]	
	30 超	-9.01 [-12.42, -5.60] (22)	-6.62 [-10.22, -3.02] (20)	-2.39 [-7.36, 2.58]	
ベースライン時の PAO	あり	-18.68 [-23.29, -14.08] (25)	-11.88 [-16.70, -7.05] (23)	-6.81 [-13.47, -0.15]	
	なし	-12.05 [-16.61, -7.49] (19)	-10.17 [-15.19, -5.15] (16)	-1.88 [-8.70, 4.94]	
		-11.80 [-14.75, -8.84] (41)	-8.13 [-11.07, -5.19] (42)	-3.66 [-7.83, 0.50]	

最小二乗平均 [95%信頼区間] (例数)、プラセボ群との差：最小二乗平均 [95%信頼区間]

a) 投与群、来院、投与群と来院の交互作用、喫煙の有無、ベースライン値を共変量とし、分散共分散構造として無構造を仮定した MMRM

また、申請者は、本剤の PAO に対する有効性について、以下のように説明している。

M19-135 試験に組み入れられた PAO 合併患者を対象に、病変部位の疼痛の程度等を評価する指標である mBASDAI スコア (定義は 10 項参照) を用いて探索的に本剤の PAO に対する有効性を検討した結果は表 9 のとおりであり、いずれの群においても本剤投与後に投与 68 週時まで改善傾向が認められた。ただし、M19-135 試験における PAO 合併患者数は限られることから、結果解釈には注意が必要である。

表 9 PAO 合併例における mBASDAI による評価 (M19 135 試験、ITT 集団)

		本剤群 (19 例)	プラセボ/本剤群 ^{a)} (16 例)
mBASDAI スコア (OC)			
ベースライン (投与 0 週時)		4.16±2.59 (18)	5.46±2.54 (16)
ベースラインからの変化量	投与 8 週時	-0.59±1.58 (18)	-0.37±2.24 (15)
	投与 16 週時	-0.89±2.17 (18)	-0.61±2.85 (16)
	投与 32 週時	-1.08±2.01 (18)	-2.06±1.92 (16)
	投与 52 週時	-0.68±1.89 (18)	-2.34±2.77 (16)
	投与 68 週時	-0.99±1.98 (17)	-2.51±2.17 (16)
mBASDAI Q7 サブスコア (OC)			
ベースライン (投与 0 週時)		3.9±3.1 (18)	4.4±2.8 (16)
ベースラインからの変化率 (%)	投与 8 週時	-17.9±55.9 (16)	-3.7±66.8 (14)
	投与 16 週時	-28.3±67.4 (17)	15.6±96.4 (15)
	投与 32 週時	-16.5±88.7 (15)	-19.7±77.5 (16)
	投与 52 週時	-13.8±64.7 (16)	-28.9±59.9 (16)
	投与 68 週時	-38.2±66.0 (16)	-32.3±87.7 (16)

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与 16 週以降は本剤投与

機構は、以下のように考える。

既存治療で効果不十分又は不耐性な中等症から重症の日本人 PPP 患者を対象とした M19-135 試験では、主要評価項目である投与 16 週時の PPPASI 合計スコアのベースラインからの変化量について、プラセボ群と本剤群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越

性が検証されている。これに加えて、PPPASI 50 達成率を含むその他の有効性評価項目においても概ね本剤の有効性を支持する成績が得られ、かつ投与 68 週時までいずれの評価項目についても投与 16 週時より改善する傾向が認められ、継続的な有効性が示唆されていることを踏まえると、本剤の PPP に対する有効性は示されていると判断する。

また、M19-135 試験に組み入れられた PAO 合併患者を対象に本剤の PAO に対する有効性が検討されたものの、探索的な評価でありかつ PAO 合併例が非常に限定的であったことから、得られた成績からの評価には限界がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、PPP 患者における本剤の安全性について、M19-135 試験のデータ及び既承認効能・効果である乾癬患者を対象とした国内外の臨床試験の併合データ等に基づき、以下のように説明している。

PPP を対象とした M19-135 試験、並びに乾癬患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験における二重盲検期間（投与 16 週時まで）の併合データ（以下、「国内外プラセボ対照 4 試験併合集団」）及びその他非盲検非対照試験等を含む 6 試験の併合データ（以下、「国内外 6 試験併合集団」）における本剤の安全性の概要及びこれらの集団における本剤の薬理作用、疾患特性等を踏まえた注目すべき有害事象の発現状況は表 10 のとおりであり、患者背景が異なるため比較には限界があるものの、PPP 患者で認められた各事象の発現割合は、乾癬患者において認められた発現割合と比較し明らかに高いものではなかった。また、M19-135 試験で認められた注目すべき有害事象以外の事象の発現状況（7.1.1 項参照）からも、PPP 患者に特有の新たな安全性上の懸念は示唆されていない。なお、最新の定期的安全性報告（20 年 月 日～20 年 月 日）並びに尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象とした市販後の安全性報告の集計結果（カットオフ日：20 年 月 日）において、新たな安全性上の懸念は認められていない。

以上より、現在実施されている既承認効能・効果と同様の安全対策を実施することにより、PPP 患者における本剤投与時の安全性リスクは管理可能と考える。

表 10 本剤の安全性の概要及び注目すべき有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

対象患者	PPP			乾癬	
	M19-135 試験 Part A (投与 16 週時まで)		M19-135 試験 投与 68 週時まで	国内外プラセボ対 照 4 試験併合集団 ^{a)}	国内外 6 試験併合集団 ^{b)}
併合データ・試験期間	本剤群	プラセボ群	本剤投与例	本剤 150 mg	本剤 150 mg
投与群/投与例					
例数	61	58	119	1,060	1,672
総曝露期間 (100 人・年)	18.8	17.5	147.6	325.8	1758.5
全有害事象	32 (52.5)	30 (51.7)	90 (75.6)	501 (47.3)	1,257 (75.2)
重篤な有害事象	2 (3.3)	2 (3.4)	5 (4.2)	23 (2.2)	112 (6.7)
死亡	0	0	0	0	4 (0.2)
中止に至った有害事象	2 (3.3)	0	5 (4.2)	6 (0.6)	31 (1.9)
副作用	4 (6.6)	5 (8.6)	14 (11.8)	105 (9.9)	342 (20.5)
注目すべき有害事象					
感染症	15 (24.6)	7 (12.1)	40 (33.6)	214 (20.2)	803 (48.0)
	94.0	42.2	34.8	73.1	66.2
重篤な感染症	1 (1.6)	1 (1.7)	1 (0.8)	4 (0.4)	22 (1.3)
	5.4	5.7	0.7	1.2	1.3
活動性結核	0	0	0	0	0
真菌感染	1 (1.6)	0	4 (3.4)	18 (1.7)	63 (3.8)
	5.4		2.7	5.6	3.7
日和見感染症	0	0	0	1 (<0.1)	3 (0.2)
				0.3	0.2
帯状疱疹	1 (1.6)	0	3 (2.5)	1 (<0.1)	7 (0.4)
	5.4		2.0	0.3	0.4
MACE	0	0	0	1 (<0.1)	7 (0.4)
				0.3	0.4
Extended MACE	0	0	0	2 (0.2)	11 (0.7)
				0.6	0.6
アレルギー反応	6 (9.8)	7 (12.1)	26 (21.8)	29 (2.7)	118 (7.1)
	33.9	41.2	20.5	9.0	7.0
重篤な過敏症	0	0	1 (0.8)	0	0
			0.7		
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0
注射部位反応	0	0	6 (5.0)	13 (1.2)	58 (3.5)
			4.2	4.0	3.4
悪性腫瘍	0	0	2 (1.7)	5 (0.5)	21 (1.3)
			1.4	1.5	1.2
NMSC	0	0	0	3 (0.3)	12 (0.7)
				0.9	0.7
NMSC を除く悪性腫瘍	0	0	2 (1.7)	2 (0.2)	9 (0.5)
			1.4	0.6	0.5
肝関連事象	2 (3.3)	1 (1.7)	4 (3.4)	16 (1.5)	67 (4.0)
	10.9	5.8	2.8	5.0	3.9
精神神経系事象	0	0	0	4 (0.4)	21 (1.3)
				1.2	1.2
好中球減少症	0	0	0	1 (<0.1)	3 (0.2)
				0.3	0.2
間質性肺疾患	0	0	0	0	0

上段：例数（%）、下段：総曝露期間^{c)}で調整した 100 人・年当たりの発現例数

a) M15-992、M15-995、M16-004 及び M16-008 試験

b) M15-992、M15-995、M16-004、M15-997、M16-008 及び M16-010 試験

c) 初回のイベント発現までの期間（イベントが認められなかった被験者については投与期間）の合計

機構は、以下のように考える。

患者背景、曝露期間、併用薬等が試験間で異なるため比較に限界はあるものの、提出された臨床試験成績から、乾癬患者における本剤の安全性プロファイルと比較して、PPP 患者に特有の新たな安全性上の懸念は示唆されていない。したがって、PPP 患者においても既知の副作用の発現に十分留意するとともに、既承認効能・効果で実施されている安全対策を実施することが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置づけ及び本剤と既存の治療法との併用について、以下のように説明している。

本剤は、既存治療で効果不十分又は不耐性な中等症から重症の PPP 患者を対象に実施された M19-135 試験において、良好なベネフィット・リスクプロファイルが示されたことから、既承認のグセルクマブと同様に、光線療法、外用療法を含む既存治療で効果不十分な中等症から重症の PPP 患者に対する治療選択肢のひとつとなると考える。

また、本剤と既存の治療法との併用について、M19-135 試験では、PPP の皮膚病変及び有効性評価に影響を及ぼす可能性を考慮し、手足の病変部への外用療法（副腎皮質ステロイド、ビタミン D₃誘導体等）、PPP に対する光線療法及び全身療法（抗 TNF 製剤等の生物製剤やコルチコステロイド、アプレミラスト等の内服薬等）の併用は禁止された一方、手足以外の部位への外用療法の併用や PAO に伴う疼痛の対症療法としての NSAIDs 内服の併用は許容された。これらの薬剤との併用有無別の有害事象の発現状況は表 11 のとおりであり、本剤の併用に際して安全性上の大きな懸念は示されていない。

表 11 外用療法又は NSAIDs 内服の併用有無別の有害事象の発現状況（M19-135 試験 Part A、安全性解析対象集団）

	外用療法の併用有無別				NSAIDs 内服の併用有無別			
	本剤群		プラセボ群		本剤群		プラセボ群	
	併用あり (11 例)	併用なし (50 例)	併用あり (11 例)	併用なし (47 例)	併用あり (28 例)	併用なし (33 例)	併用あり (24 例)	併用なし (34 例)
有害事象	9 (81.8)	23 (46.0)	9 (81.8)	21 (44.7)	13 (46.4)	19 (57.6)	14 (58.3)	16 (47.1)
重篤な有害事象	1 (9.1)	1 (2.0)	0	2 (4.3)	0	2 (6.1)	1 (4.2)	1 (2.9)
中止に至った有害事象	2 (18.2)	0	0	0	0	2 (6.1)	0	0
副作用 例数 (%)	1 (9.1)	3 (6.0)	4 (36.4)	1 (2.1)	3 (10.7)	1 (3.0)	4 (16.7)	1 (2.9)

機構は、以下のように考える。

現時点までに得られている本剤の有効性（7.R.2 項参照）及び安全性プロファイル（7.R.3 項参照）、既存治療である外用療法や光線療法、内服療法に効果不十分である場合に生物製剤による治療が考慮されるという PPP の治療体系を踏まえると、申請者の説明のとおり、本剤は PPP に対して本邦で使用されている既承認の生物製剤と同様に、光線療法、外用療法を含む既存治療で効果不十分な中等症から重症の PPP 患者に対する治療選択肢の一つになるものと想定される。また、併用が想定される外用療法及び NSAIDs 内服と本剤との併用について、現時点のデータから、特段の懸念は示唆されていない。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.5 効能・効果について

機構は、提出された資料、7.R.2 項、7.R.3 項及び 7.R.4 項における検討から、本剤の効能・効果を申請のとおり「既存治療で効果不十分な掌蹠膿疱症」と設定することが適切と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 用法・用量について

機構は、提出された資料、7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討から、M19-135 試験で設定された用法・用量での本剤の PPP 患者に対する有効性が確認され、安全性は許容可能と考えられたことから、本剤の用法・用量を申請のとおり「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。」と設定することは可能と判断した。

7.R.6.2 投与継続の判断時期について

申請者は、本剤投与継続の判断時期について、以下のように説明している。

PPP に対する治療効果の判断指標の 1 つと考えられる PPPASI 50 達成率について、投与 28 週時以降、達成率の上昇が緩やかになっていることを踏まえ（図 1）、本剤投与継続の判断時期に関して、本剤の PPP における治療反応が得られる標準的な時期を 28 週以内とし、添付文書にて情報提供することが適切と考える。

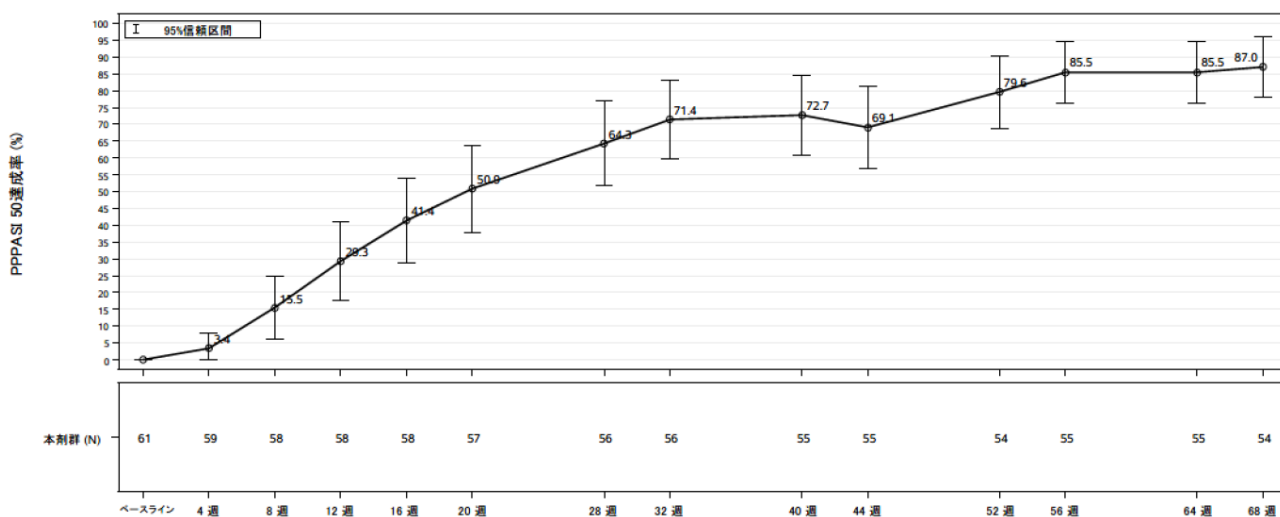


図 1 PPPASI 50 達成率の経時推移 (M19-135 試験、ITT 集団、OC)

機構は、申請者の説明を了承した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

中等症から重症の PPP 患者を対象とした M19-135 試験において認められた有害事象は、既知の有害事象の範囲内であり、PPP 患者に特有の新たな安全性上の懸念は認められないことから（7.R.3 項参照）、現時点で PPP 患者を対象とした製造販売後の調査を承認取得直後から実施する必要性は低く、当面は通常の安全性監視活動により安全性情報を収集し、新たな懸念を示唆する情報が得られた段階で製造販売後の調査等の実施を検討することで差し支えないと判断した。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な掌蹠膿疱症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、掌蹠膿疱症における治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価方法、評価項目の定義は以下のとおりである。

項目	定義
PPPASI 合計スコア	医師が掌蹠を右手掌、左手掌、右足底、左足底の4部位に区分し、各部位について「紅斑」、「膿疱・小水疱」及び「落屑・鱗屑」の各症状を、0（なし）、1（軽度）、2（中等度）、3（高度）又は4（極めて高度）の5段階で評価し合計した症状スコアに、総体表面積に対する病変面積の割合（0〔なし〕、1〔10%未満〕、2〔10%以上30%未満〕、3〔30%以上50%未満〕、4〔50%以上70%未満〕、5〔70%以上90%未満〕、6〔90%以上〕）及び各部位の病変面積の占有割合（右手掌20%、左手掌20%、右足底30%、左足底30%）を乗じ、合計したスコア（最大値72点）
PPPASI 50、75、90 達成率	PPPASI 合計スコアがベースラインから50%以上、75%以上又は90%以上減少した被験者の割合
PPSI 合計スコア	医師が掌蹠を右手掌、左手掌、右足底、左足底の4部位に区分し、ベースライン時に最も重症であった皮膚病変を有する部位について、「紅斑」、「膿疱・小水疱」及び「落屑・鱗屑」の各症状を、0（病変なし）、1（軽度）、2（中等度）、3（高度）又は4（極めて高度）の5段階で評価し、合計した症状スコア（最大値12点）
PGA スコア	医師が掌蹠の皮膚病変の全体的な状態に関する評価を、0（消失）、1（ほぼ消失）、2（軽度）、3（中等症）、4（重症）又は5（非常に重症）の6段階で評価したスコア
PGA (0/1) 達成率	PGA スコアが0又は1であった被験者の割合
DLQI スコア	患者による、過去1週間の症状及び感情、日常活動、余暇、仕事又は学校、人間関係、治療に関する10項目からなる質問票。各項目を0（全くない）～3（非常に）の4段階で評価した合計スコア（最大値30）。
WP-NRS スコア	患者によるかゆみの評価スケールであり、過去24時間のかゆみを0（かゆみなし）から10（想像できる最悪のかゆみ）の11段階で評価する。
mBASDAI スコア	過去7日間の状況について、以下の7つの質問に対し0（none）～10（very severe）の11段階で評価した症状スコア 1. 疲労感の程度 2. 頸部や背部～腰部又は臀部の疼痛の程度 3. 上記2.以外の関節の疼痛・腫脹の程度 4. 触れたり押したりした時に感じる疼痛の程度 5. 朝のこわばりの程度 6. 朝のこわばりの継続時間（0：0hr～5：1hr～10：2hr以上） 7. 前胸部痛の程度
mBASDAI Q7 サブスコア	mBASDAI スコアの質問7

7.R.3 項に記載した各事象の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
感染症	感染症および寄生虫症（SOC）
重篤な感染症	感染症および寄生虫症（SOC）に含まれる重篤な有害事象
活動性結核	肺外結核、食道結核、泌尿生殖器結核、副腎結核、末梢リンパ節結核、結核性子宮内膜炎、結核性喉頭炎、ウシ結核、精巣上体結核、甲状腺結核、結核性胸膜炎、結核性結膜炎、関節結核、脾臓結核、胸腔内リンパ節結核、腸結核、眼結核、脈絡膜結核結節、耳結核、先天性結核症、乳腺結核、結核性腹膜炎、膀胱結核、中枢神経系結核性膿瘍、リンパ節結核、女性生殖器結核、中枢神経系結核腫、結核性心膜炎、播種性結核、男性生殖器結核、結核性腱鞘炎、肺結核、消化器結核、珪肺結核、結核、肝結核、結核性前立腺炎、骨結核、結核性髄膜炎、結核性卵管炎、肺結核腫、中枢神経系結核、子宮頸部結核、結核性骨盤内炎症性疾患、尿管結核、尋常性狼瘡、皮膚結核、心結核、口腔結核、免疫再構築炎症反応症候群関連結核、腎結核（PT）
真菌感染	真菌性耳感染、真菌性心内膜炎、皮膚ヒストプラズマ症、真菌性脳炎、真菌性筋炎、ニューモシスチス・イロペチイ肺炎、顔面白癬、HIV 髄膜炎、血中β-D-グルカン異常、真菌性口腔咽頭炎、真菌性気道感染、モニリア性直腸炎、真菌感染、癩風、真菌の過剰増殖、須毛白癬、真菌性爪囲炎、腎被膜下血腫、真菌性生殖器感染、爪の皮膚糸状菌症、中毒性心筋症、胃腸ムコール症、口腔真菌感染、皮膚糸状菌症、ペニシリウム検査陽性、真菌感作による重症喘息、播種性クリプトコッカス症、真菌性消化管感染、義歯性口内炎、真菌性下気道感染、トリコフィトン感染症、ロボ真菌症、尿路カンジダ症、気管カンジダ症、真菌性眼感染、ゲオトリウム感染、白色癬、爪カンジダ症、真菌重複感染、真菌尿、播種性スポロトリコーシス、真菌性胆道感染、オーレオパシディウム・プルランス感染、真菌性副鼻腔炎、禿瘡、中咽頭アスペルギルス症、クリプトコッカス胃腸炎、播種性ムコール症、シュードアレシエリア性敗血症、特発性CD4リンパ球減少症、真菌性直腸炎、抗真菌治療、骨関節スポロトリコーシス、肺バラコクシジオイデス症、皮膚スポロトリコーシス、真菌性咽頭炎、真菌性腸炎、鼻脳型ムコール症、頭部白癬、黒色菌糸症、真菌性迷路炎、アルテルナリア感染、真菌性鼻炎、カンジダ性網膜炎、真菌性リンパ節炎、肝脾カンジダ症、黒色菌糸症脳膿瘍、脾被膜下血腫、腹膜カンジダ症、爪真菌症、播種性バラコクシジオイデス症、慢性肺ヒストプラズマ症、ペニシリウム感染、副鼻腔の炎症、真菌性結膜炎、真菌性網膜炎、真菌性足菌腫、真菌性喉頭炎、スポロトリコーシス、気管支肺アスペルギルス症、真菌性気管炎、カンジダ性肺炎、皮膚ムコール症、真菌性肺炎、中咽頭カンジダ症、真菌性脾感染、小孢子菌感染、アスペルギルス検査陽性、真菌性骨髄炎、アスペルギローマ、血中β-D-グルカン増加、カンジダ性眼内炎、マラセチア感染、カンジダ性心内膜炎、感染性動脈瘤、アレルギー性気管支肺真菌症、真菌性膀胱炎、渦状癬、肛門白癬、ヒストプラズマ性心内膜炎、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、ヒストプラズマ性網膜炎、急性肺ヒストプラズマ症、脳真菌感染、白癬性肉芽腫、カンジダ性髄膜炎、肝被膜下血腫、食道カンジダ症、真菌性扁桃炎、足部白癬、腹膜腔出血、真菌性膀胱炎、黒癬、血中β-D-グルカン陽性、真菌性尿路感染、脾カンジダ症、プラストミセス菌性精巣上体炎、ストーマ部カン

項目	定義
	ジダ、シュードアレシエリア感染、股部白癬、膀胱カンジダ症、真菌性舌感染、皮膚コクシジオイデス症、性器カンジダ症、新生児カンジダ感染、真菌中毒症、ヒストプラズマ性心膜炎、真菌性肛門感染、トリコスポロン感染、カンジダ性尿道炎、真菌性肝感染、肝陰影、真菌性外耳炎、真菌性心筋炎、クリプトコッカス検査陽性、肺ヒストプラズマ症、耳鼻咽喉障害、カンジダ性骨髄炎、播種性プラストミセス症、アスペルギルス性髄膜炎、播種性コクシジオイデス症、真菌性足感染、対症療法、外陰腔真菌感染、血管デバイス感染、カンジダ性外耳炎、皮膚カンジダ、口腔カンジダ症、鼻カンジダ症、有機塵中毒症候群、真菌性敗血症、肺スポロトリコーシス、真菌血症、真菌性尿道炎、真菌性髄膜炎、スコプラリオブシス感染、敗血症性脳塞栓症、真菌性胃炎、真菌検査陽性、プラストシスティス感染、真菌性腎盂腎炎、感染性角膜炎、ヒストプラズマ性髄膜炎、クリプトコッカス症、体部白癬、カンジダ感染、全身性真菌症、ネオスキタリジウム感染、クリプトコッカス髄膜炎、カンジダ性おむつ皮疹、真菌性壊死性筋膜炎、カンジダ性亀頭炎、リンパ節潰瘍、胸水検査異常、真菌曝露、肺トリコスポロン症、真菌性眼内炎、真菌性腹膜炎、喉頭クリプトコッカス症、真菌性上気道感染、真菌性中耳炎、プラストミセス菌性骨髄炎、真菌性心膜炎、同時感染、播種性トリコスポロン症、泌尿生殖器真菌感染、真菌性気管支炎、コクシジオイデス症、全身性カンジダ、トルロブシス感染、肺ムコール症、マイコバクテリウム・ヘモフィラム感染、骨クリプトコッカス症、脳アスペルギルス症、フサリウム感染、エクセロヒルム感染、上咽頭生検異常、マイコバクテリア性腹膜炎、クロモプラストミコーシス、手白癬、敗血症性心内膜炎、クリプトコッカス性真菌血症、外陰部腔カンジダ症、鼻切開、ムコール症、エクセロヒルム性髄膜炎、肛門カンジダ症、神経クリプトコッカス症、耳臭、上咽頭生検、末端回腸炎、白癬感染、黒色砂毛、カンジダ性子宮頸管炎、核酸検査、ゴモリメテナミン銀染色、カンジダ検査陽性、推定眼ヒストプラズマ症候群、ピチウム・インシジオースム感染、クリプトコッカス性肺炎、スケドスボリウム感染、真菌性乳腺炎、カンジダ性敗血症、口腔アスペルギルス症、プラストミセス症、真菌性角膜潰瘍、アスペルギルス感染、エクセロヒルム検査陽性、耳・鼻・咽喉の感染、肺プラストミセス症、三尖弁疾患（混合型）、人工弁心内膜炎、ヒストプラズマ症、中枢神経系真菌感染、真菌性亀頭炎、コクシジオイデス性脳炎、クリプトコッカス性髄膜炎、皮膚プラストミセス症、脳カンジダ症、コクシジオイデス性髄膜炎、パラコクシジオイデス感染、皮膚真菌感染、ニューモシスチス検査陽性、真菌性膿瘍、真菌性食道炎、中枢神経系真菌性膿瘍、粘膜皮膚カンジダ症、クリプトコッカス皮膚感染、壊死性リンパ節症、真菌性角膜炎、真菌性乳様突起炎、アスペルギルス性副鼻腔炎、真菌性関節炎、播種性ヒストプラズマ症、肝カンジダ症、消化器カンジダ症、アレシエリア症、真菌性疾患キャリアー、真菌性創感染、ニューモシスチス・イロペチイ感染、播種性アスペルギルス症 (PT)
日和見感染症	Ann Rheum Dis 2015; 74: 2107-16 で定義される日和見感染症
帯状疱疹	帯状疱疹性髄膜炎、水痘帯状疱疹ウイルス血症、皮膚播種性帯状疱疹、帯状疱疹性髄膜脊髄炎、陰部帯状疱疹、水痘帯状疱疹性食道炎、耳帯状疱疹、帯状疱疹再燃、帯状疱疹性髄膜脳炎、播種性帯状疱疹、播種性水痘帯状疱疹ワクチンウイルス感染、ヘルペス後神経痛、眼帯状疱疹、水痘帯状疱疹性肺炎、帯状疱疹性咽頭炎、口腔帯状疱疹、水痘帯状疱疹性胃炎、播種性水痘、播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染、水痘帯状疱疹ウイルス感染、水痘ウイルス検査陽性、帯状疱疹、帯状疱疹性壊死性網膜炎、帯状疱疹性髄膜神経根炎、水痘帯状疱疹性敗血症、神経合併症を伴う帯状疱疹感染 (PT)
MACE	中枢神経系出血および脳血管性疾患、その他の虚血性心疾患、心筋梗塞 (SMQ、狭域)、死亡および突然死 (HLT)
Extended MACE	MACE 並びに入院を要する不安定狭心症及び冠動脈血行再建
アレルギー反応	過敏症 (SMQ、狭域)
重篤な過敏症	過敏症 (SMQ、狭域) に含まれる重篤な有害事象
アナフィラキシー反応	アナフィラキシー反応 (PT)
注射部位反応	注射部位反応、注入部位反応 (HLT)、「injection site」「infusion site」「application site」を含む用語。ただし、検索は注射に対する局所反応に焦点を当て、「instillation site」「catheter site」「implant site」「vessel puncture site」を含む用語は除く。
悪性腫瘍	悪性腫瘍 (SMQ、狭域)
NMSC	悪性皮膚腫瘍 (SMQ、狭域)。ただし、次項のとおり定義するメラノーマを除く。
メラノーマ	毛様体黒色腫、悪性青色母斑、遠隔転移を伴う眼球黒色腫、表在拡大型黒色腫第 1 期、悪性黒子第 4 期、泌尿生殖器黒色腫、表在拡大型黒色腫第 2 期、線維形成性黒色腫、結節性黒色腫、肺原発悪性黒色腫、末端部黒子様黒色腫第 3 期、表在拡大型黒色腫第 3 期、末端部黒子様黒色腫第 4 期、脈絡膜黒色腫、悪性脊髄圧迫、ぶどう膜黒色腫、結膜黒色腫、悪性黒子、母斑様黒色腫、悪性黒色腫、悪性黒子第 3 期、表在拡大型黒色腫、病期不明、悪性黒子第 1 期、悪性黒色腫第 4 期、遠隔転移を伴う尿道黒色腫、リンパ節超音波検査、眼黒色腫、色素性類上皮色素細胞腫、悪性黒色腫第 1 期、皮膚以外の悪性黒色腫、表皮内悪性黒色腫、遠隔転移を伴う悪性黒色腫、悪性黒色腫第 3 期、消化器黒色腫、再発黒色腫、悪性黒子第 2 期、末端部黒子様黒色腫、脳圧排効果、眼瞼の悪性黒色腫、末端部黒子様黒色腫第 1 期、中枢神経系黒色腫、表在拡大型黒色腫第 4 期、悪性黒色腫第 2 期、網膜黒色腫、卵巣黒色腫、末端部黒子様黒色腫第 2 期、虹彩黒色腫、再発悪性黒子 (PT)
NMSC を除く悪性腫瘍	悪性腫瘍 (SMQ、狭域)。ただし、NMSC を除く。
肝関連事象	肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸、肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害、肝臓関連臨床検査、徴候および症状、非感染性肝炎 (SMQ、広域)、肝臓に関連する凝固および出血障害 (SMQ、狭域)
精神神経系事象	うつ病および自殺/自傷 (SMQ、狭域)
好中球減少症	新生児顆粒球減少症、顆粒球異常、自己免疫性好中球減少症、顆粒球数減少、骨髄球百分率減少、好中球百分率減少、好中球数減少、杆状核好中球百分率減少、良性民族性好中球減少症、前骨髄球数減少、好中球減少性感染、顆粒球成熟停止、発熱性好中球減少症、骨髄球数減少、好中球数異常、骨髄芽球百分率減少、顆粒球減少症、単芽球数減少、骨髄芽球数減少、放射線性好中球減少症、後骨髄球数減少、無顆粒球症、新生児好中球減少症、好中球減少症、骨髄系成熟停止、杆状核好中球数減少、周期性好中球減少症、好中球減少性敗血症、特発性好中球減少症 (PT)

項目	定義
間質性肺疾患	<p>かえで樹皮むき肺 (Maple-bark-strippers' lung、Maple barkstrippers' lung)、閉塞性肺臓炎、肺拡散障害、リンパ性間質性肺炎、きのこ栽培者肺 (Mushroom workers' lung、Mushroom-workers' lung)、麦芽肺 (Malt workers' lung、Malt worker's lung)、間質性肺疾患、肺間質液過剰、肺毒性、Baggasosis、進行性塊状線維症 (Progressive massive fibrosis、Fibrosis progressive massive)、特発性肺線維症、特発性間質性肺疾患、特発性肺線維症増悪、愛鳥家肺 (Bird-fanciers' lung、Bird fancier's lung)、肺のこわばり、非感染性肺臓炎、間質性肺線維症 (Interstitial pulmonary fibrosis、Lung fibrosis interstitial、Interstitial lung fibrosis)、過敏性肺臓炎 (Pneumonitis hypersensitivity、Hypersensitivity pneumonitis)、農夫肺 (Farmers' lung、Farmer's lung)、免疫性肺臓炎、肺硬化症 (Pneumosclerosis、Pulmonary sclerosis)、Other specified allergic alveolitis and pneumonitis、夏型過敏性肺臓炎、特発性間質性肺炎、Other allergic pneumonitis、間質性肺異常、加湿器肺、進行性線維化を伴う間質性肺疾患 (Progressive fibrosing interstitial lung disease、Interstitial lung disease with a progressive phenotype)、拘束性肺換気障害、肺線維症 (Pulmonary fibrosis、Fibrosis lung、Fibrosis pulmonary、Lung fibrosis)、間質性肺水腫 (Interstitial lung oedema、Interstitial lung edema)、慢性肺臓炎、換気性肺臓炎、特発性線維化性胞隔炎、RB-ILD、線維化性胞隔炎、呼吸細気管支炎関連間質性肺疾患、コルク肺、脱穀者肺、詳細不明のアレルギー性胞隔炎と肺臓炎、免疫性肺疾患、木こり肺、肺毒性 NOS、アレルギー性胞隔炎、アレルギー性肺臓炎、外因性アレルギー性胞隔炎 (Extrinsic allergic alveolitis、Alveolitis extrinsic allergic)、気管支癒痕、塗装剥離者喘息、閉塞性細気管支炎、肺臓炎、拘束性肺疾患、砂糖きび肺、間質性肺臓炎、詳細不明のアレルギー性胞隔炎、線維化性胞隔炎 (特発性)、閉塞性細気管支炎症候群 (LLT)</p>

以上

審査報告 (2)

令和5年4月3日

申請品目

- [販 売 名] ①スキリージ皮下注 150 mg シリンジ 1 mL、②同皮下注 150 mg ペン 1 mL、③同皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL
- [一 般 名] リサンキズマブ (遺伝子組換え)
- [申 請 者] アッヴィ合同会社
- [申請年月日] 令和4年6月30日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性、効能・効果、用法・用量及び臨床的位置付けについて

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の有効性、効能・効果、用法・用量及び臨床的位置付けに関する機構の判断は専門委員から支持された。ただし、漫然と本剤の投与が継続されることがないよう、定期的に有効性等を評価し、患者におけるリスク・ベネフィットバランスを踏まえた適切な使用がなされることが重要であるとの意見が出された。

1.2 安全性、製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の安全性及び製造販売後の検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討、専門協議における議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表12に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定した上で、当面は通常的安全性監視活動により安全性情報を収集し、新たな懸念を示唆する情報が得られた段階で製造販売後の調査等の実施を検討することが適切と判断した。

以上より、機構は、上記に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに対応する旨を回答した。

表 12 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 重篤な感染症 重篤な過敏症 	<ul style="list-style-type: none"> 心血管系事象 悪性腫瘍 免疫原性 好中球数減少 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

(変更なし)

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和9年3月25日まで）と設定する。

[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、掌蹠膿疱症

(申請時より変更なし)

[用法・用量]

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、1回 150 mg 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 75 mg を投与することができる。

〈掌蹠膿疱症〉

通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、1回 150 mg を初回、4 週後、以降 12 週間隔で皮下投与する。

(申請時より変更なし)

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
CI	Confidence interval	信頼区間
DLQI	Dermatology life quality index	皮膚疾患特異的 QoL 評価指標
HLT	High level term	高位語
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	Interleukin	インターロイキン
ITT	Intent-to-treat	—
LLT	Lowest level term	下層語
MACE	Major adverse cardiovascular events	主要心血管イベント
mBASDAI	Modified Bath ankylosing spondylitis disease activity index	改変 Bath 強直性脊椎炎疾患活動性指数
MMRM	Mixed-effect model repeated measurement	反復測定混合効果モデル
NMSC	Non-melanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
NRI-C	Non-responder imputation while incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19	COVID-19 による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポナー補完法
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OC	Observed cases	—
PAO	Pustulotic arthro-osteitis	掌蹠膿疱症性骨関節炎
PGA	Physician's global assessment	医師による総合評価
PPP	Palmoplantar pustulosis	掌蹠膿疱症
PPPASI	Palmoplantar pustulosis area and severity index	掌蹠膿疱症の面積及び重症度指標
PPSI	Palmoplantar pustulosis severity index	掌蹠膿疱症の皮膚所見の重症度指標
PT	Preferred term	基本語
QoL	Quality of life	生活の質
SMQ	Standardised MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
TCS	Topical corticosteroid	副腎皮質ステロイド外用剤
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
WP-NRS	Worst pruritus numeric rating scale	最悪のかゆみの数値評価尺度
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
グセルクマブ	—	グセルクマブ (遺伝子組換え)
本剤	—	スキリージ皮下注 150 mg シリンジ 1 mL、同皮下注 150 mg ペン 1 mL、同皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL
本薬	—	リサンキズマブ (遺伝子組換え)