

審査報告書

令和5年7月7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] ルミセフ皮下注 210 mg シリンジ
[一般名] プロダルマブ（遺伝子組換え）
[申請者] 協和キリン株式会社
[申請年月日] 令和4年9月15日
[剤形・含量] 1 シリンジ（1.5 mL）中にプロダルマブ（遺伝子組換え）210 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
[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、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症

（下線部追加）

[用法及び用量] 通常、成人にはプロダルマブ（遺伝子組換え）として1回210 mg を、初回、1週後、2週後に皮下投与し、以降、2週間の間隔で皮下投与する。

（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。

審査報告(1)

令和5年5月31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] ルミセフ皮下注 210 mg シリンジ

[一般名] プロダルマブ（遺伝子組換え）

[申請者] 協和キリン株式会社

[申請年月日] 令和4年9月15日

[剤形・含量] 1シリンジ（1.5 mL）中にプロダルマブ（遺伝子組換え）210 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、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症

（下線部追加）

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはプロダルマブ（遺伝子組換え）として1回210 mgを、初回、1週後、2週後に皮下投与し、以降、2週間の間隔で皮下投与する。

（変更なし）

[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	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
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	2
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	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
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	3
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	4
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	16
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	16
10. その他	17

[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

ルミセフ皮下注 210 mg シリンジ（以下、「本剤」）の有効成分であるプロダルマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、米 Amgen Inc. が創製した、ヒト IL-17 受容体 A に対するヒト IgG2 モノクローナル抗体であり、本邦では 2016 年 7 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」、2020 年 11 月に「既存治療で効果不十分な下記疾患 強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」の効能・効果で承認されている。

掌蹠膿疱症（PPP）は、手掌及び足蹠に紅斑、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、足蹠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）、主な合併症として PPP 患者の 10～45% で掌蹠膿疱症性骨関節炎（PAO）が報告されている（Ann Rheum Dis 1981; 40: 554-7、J Dermatol 1995; 22: 930-4、臨皮 2006; 60: 633-7、日皮会誌 2015; 125: 1775-82）。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る。また、既存治療で効果不十分な場合には、ヒト抗ヒト 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（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-17 受容体 A を介したシグナル伝達阻害作用による PPP への治療効果を期待し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 2019 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 3 月現在、米国、欧州等 42 の国又は地域において承認されている

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

本申請は新効能に係るものであり、「非臨床薬物動態試験に関する資料」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

血清中本薬濃度は固相酵素結合免疫測定法（定量範囲：50～2,000 ng/mL）により測定された。ADAは電気化学発光測定法（検出感度：15 ng/mL）、本薬に対する中和抗体はIL-17受容体Aを発現しているヒト包皮線維芽細胞を用いたバイオアッセイ法（検出感度：2.5 µg/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（4827-009試験〔CTD 5.3.5.1-1〕）の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量は本薬としての用量を記載する。

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：4827-009試験〔2019年7月～2022年8月〕）

日本人PPP患者に本剤210 mgを初回、1週後、2週後に皮下投与し、以降、2週間間隔で反復皮下投与したときの全体集団及びPAO合併の有無別の集団における血清中本薬トラフ濃度推移は表1のとおりであり、PAO合併の有無別で、本薬の薬物動態に明確な差異は認められなかった。プラセボ→本剤群¹⁾例で48週時（本剤投与開始後32週時）にADA陽性となったが、その後の測定では陰性であった。また、いずれの患者にも中和抗体は認められなかった。

表1 本剤反復皮下投与時の血清中本薬トラフ濃度推移（µg/mL）

対象集団	投与群	1週	2週	4週	8週	12週	16週	24週	32週	48週	68週
PPP	本剤群	13.9±7.0 (63)	28.9±13.9 (63)	28.9±14.7 (62)	26.4±13.8 (53)	23.7±14.8 (48)	23.7±13.8 (45)	22.8±16.0 (40)	18.3±11.2 (36)	18.8±12.6 (28)	25.2±16.3 (26)
	プラセボ →本剤群	測定なし						19.4±16.4 (51)	15.0±12.1 (49)	17.5±14.8 (38)	20.3±16.0 (35)
PAO 有	本剤群	14.5±8.1 (10)	30.1±17.5 (10)	28.6±16.1 (10)	24.1±19.6 (7)	16.7±16.0 (6)	15.5±9.2 (5)	29.9±12.9 (4)	15.3±6.4 (3)	11.8 (1)	13.2 (1)
	プラセボ →本剤群	測定なし						28.3±15.8 (9)	23.8±16.2 (8)	32.9±11.7 (8)	32.2±16.2 (8)
PAO 無	本剤群	13.8±6.9 (53)	28.7±13.3 (53)	29.0±14.6 (52)	26.8±13.0 (46)	24.7±14.5 (42)	24.7±14.0 (40)	22.0±16.3 (36)	18.5±11.5 (33)	19.1±12.8 (27)	25.7±16.4 (25)
	プラセボ →本剤群	測定なし						17.5±16.1 (42)	13.3±10.6 (41)	13.4±12.8 (30)	16.7±14.3 (27)

平均値±標準偏差又は個別値（例数）

投与16週時における血清中本薬トラフ濃度の四分位別のPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量は表2のとおりであり、本剤210 mgを反復皮下投与したときの曝露量と有効性に明らかな関連は認められなかった。

表2 投与16週時の血清中本薬トラフ濃度の四分位別のPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量

投与16週時の血清中本薬 トラフ濃度の範囲（µg/mL）	例数	PPPASI合計スコアの ベースラインからの変化量
13.4未満	12	13.13±14.23
13.4以上20.5未満	12	11.28±12.67
20.5以上31.6未満	12	14.78±10.19
31.6以上60.4以下	13	18.70±13.81
0（プラセボ）	62	7.69±11.16

平均値±標準偏差

¹⁾14週まではプラセボ、16週、17週、18週及び以降2週間間隔で本剤210 mgを投与した群。

6.R 機構における審査の概略

機構は、本剤の PPP 患者への臨床使用において、臨床薬理の観点から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 3 に示す試験成績が提出された。

表 3 有効性及び安全性に関する臨床試験

相	試験名	実施地域	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】
Ⅲ	4827-009 試験	国内	既存治療で効果不十分な PPP 患者	①63 ②63	①本剤 210 mg を 0、1、2 週、以降 2 週間間隔で投与 ^{a)} ②14 週まではプラセボ、16 週、17 週、18 週、以降 2 週間間隔で本剤 210 mg を投与	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】

a) 盲検性の維持のため、17 週にプラセボを投与。

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 : 4827-009 試験 [2019 年 7 月～2022 年 8 月])

既存治療で効果不十分な PPP 患者 (表 4) (目標例数 120 例 [各群 60 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本邦にて実施された。

表 4 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> PPP と診断された時点から 24 週以上経過しており (骨関節病変の合併の有無は問わない)、以下の 3 つの基準を満たす <ul style="list-style-type: none"> 手掌足趾に膿疱がある 水疱から膿疱に転じる 同部位に病変を繰り返し生じる PPPASI 合計スコアが 12 以上、かつ手掌又は足趾の膿疱・小水疱の PPPASI 重症度スコアが 2 以上 同意取得以前に、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、エトレチナート全身投与のいずれか、又はその組合せの治療に対して効果不十分 18 歳以上 70 歳以下 <p><主な除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 局面型の乾癬、膿疱性乾癬、薬剤誘発性の掌跖膿疱症又は汗疱と診断された スクリーニング期に PPPASI 合計スコアが 4 以上改善した 以下に示す生物製剤の使用歴を有する <ul style="list-style-type: none"> 抗 TNF 製剤：治験薬投与前 4 週以内のエタネルセプト、治験薬投与前 8 週以内のインフリキシマブ、治験薬投与 10 週以内のその他の抗 TNF 製剤 治験薬投与前 6 カ月以内の抗 IL-6、抗 IL-12/IL-23 製剤 抗 IL-17 製剤 治験薬投与前 6 カ月以内に病巣感染に対する治療 (扁桃摘出、歯科治療等)、金属アレルギーに対する治療 (歯科材料変更等) を施行された

4827-009 試験は、2 期 (二重盲検比較期：投与 16 週まで、非盲検継続投与期：投与 16 週から投与 68 週まで) から構成され、二重盲検比較期の用法・用量は、本剤 210 mg 又はプラセボを投与 0、1、2 週、以降 2 週間間隔で皮下投与、非盲検継続投与期の用法・用量は、二重盲検比較期に本剤群の被験者は本

²⁾ 主要評価項目である投与 16 週時における PPPASI 合計スコアのベースラインからの変化量について、本剤群とプラセボ群の期待群間差を -7.0、各投与群の標準偏差の想定値を 11.5 と仮定し、有意水準両側 5% の下、90% の検出力を確保するために必要な例数は 1 群 58 例と算出され、目標例数として 120 例 (各群 60 例) を設定した。

剤 210 mg を 2 週間間隔で³⁾、二重盲検比較期にプラセボ群の被験者は本剤 210 mg を投与 16、17、18 週時及び以後 2 週間間隔で皮下投与することと設定された。

無作為化⁴⁾された 126 例（各群 63 例）全例に治験薬が 1 回以上投与され、同意に関する逸脱があったプラセボ群の 1 名を除く 125 例（本剤群 63 例、プラセボ群 62 例）が mITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。

二重盲検比較期における中止例は、本剤群 20.6%（13/63 例）に認められ、中止理由は有害事象 9.5%（6/63 例）、原疾患の進行 4.8%（3/63 例）、同意撤回 4.8%（3/63 例）、追跡不能 1.6%（1/63 例）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 5 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 5 有効性の主要評価項目の成績（mITT 集団）

	本剤群	プラセボ群
ベースライン時の PPPASI 合計スコア	27.40±11.242 (63)	26.63±11.382 (62)
投与 16 週時の PPPASI 合計スコア	13.54±9.668 (50)	18.94±11.009 (62)
変化量	-14.22±12.843 (50)	-7.69±11.157 (62)
群間差 [95%CI] ^{a)}	-5.29 [-8.94, -1.64]	
p 値 ^{a),b)}	0.0049	

平均値±標準偏差（例数）

a) 投与群、評価時点、ベースライン時の PPPASI 合計スコア、PAO の有無、ベースライン時の喫煙習慣の有無、投与群と評価時点の交互作用を共変量とし、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%

二重盲検比較期における有害事象は、本剤群 92.1%（58/63 例）、プラセボ群 58.1%（36/62 例）に認められ、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、本剤群 1.6%（1/63 例〔肺炎〕）に認められ、治験薬との因果関係ありと判断された。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 14.3%（9/63 例）に認められた。

副作用は、本剤群 47.6%（30/63 例）、プラセボ群 12.9%（8/62 例）に認められた。

³⁾ 二重盲検比較期の盲検性の維持のため、投与 17 週には盲検下でプラセボが投与された。

⁴⁾ ベースライン時の PPPASI 合計スコア（21 未満、21 以上 31 未満、31 以上）、PAO の有無、喫煙の有無及び実施医療機関が層別因子とされた。

表6 いずれかの群で3%以上に認められた有害事象（二重盲検比較期、安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (63例)	プラセボ群 (62例)	事象名	本剤群 (63例)	プラセボ群 (62例)
外耳炎	16 (25.4)	1 (1.6)	倦怠感	2 (3.2)	1 (1.6)
毛包炎	10 (15.9)	2 (3.2)	結膜炎	2 (3.2)	1 (1.6)
湿疹	9 (14.3)	8 (12.9)	関節痛	2 (3.2)	1 (1.6)
上咽頭炎	9 (14.3)	3 (4.8)	乾癬様皮膚炎	2 (3.2)	1 (1.6)
発疹	5 (7.9)	0	胃食道逆流性疾患	2 (3.2)	0
皮脂欠乏性湿疹	4 (6.3)	1 (1.6)	歯痛	2 (3.2)	0
口内炎	4 (6.3)	0	発熱	2 (3.2)	0
蜂巣炎	4 (6.3)	0	咽頭炎	2 (3.2)	0
口腔カンジダ症	4 (6.3)	0	血圧上昇	2 (3.2)	0
接触皮膚炎	3 (4.8)	5 (8.1)	筋肉痛	2 (3.2)	0
口唇炎	3 (4.8)	0	皮膚乳頭腫	2 (3.2)	0
季節性アレルギー	3 (4.8)	0	味覚不全	2 (3.2)	0
膿疱疹	3 (4.8)	0	味覚障害	2 (3.2)	0
爪囲炎	3 (4.8)	0	脱毛症	2 (3.2)	0
歯周炎	3 (4.8)	0	皮膚乾燥	2 (3.2)	0
扁桃炎	3 (4.8)	0	貨幣状湿疹	2 (3.2)	0
膿疱性骨関節炎	3 (4.8)	0	陥入爪	2 (3.2)	0
蕁麻疹	3 (4.8)	0	齲歯	1 (1.6)	2 (3.2)
口腔咽頭痛	2 (3.2)	2 (3.2)	上腹部痛	0	3 (4.8)
ざ瘡	2 (3.2)	2 (3.2)	節足動物咬傷	0	2 (3.2)
痔核	2 (3.2)	1 (1.6)	例数 (%)		

投与 68 週までの有害事象の発現割合は 99.2%（124/125 例）であり、主な事象は表 7 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、3.2%（4/125 例〔白内障、蜂巣炎、肺炎、乾癬様皮膚炎各 1 例〕）に認められ、このうち 3 例（蜂巣炎、肺炎、乾癬様皮膚炎）は、治験薬との因果関係ありと判断された。

投与中止に至った有害事象は、14.4%（18/125 例）に認められた。

副作用は、54.4%（68/125 例）に認められた。

表7 3%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤投与例 (125例)	事象名	本剤投与例 (125例)	事象名	本剤投与例 (125例)
外耳炎	34 (27.2)	関節痛	7 (5.6)	乾癬様皮膚炎	5 (4.0)
湿疹	30 (24.0)	発疹	7 (5.6)	上腹部痛	4 (3.2)
毛包炎	27 (21.6)	挫傷	7 (5.6)	眼瞼炎	4 (3.2)
上咽頭炎	25 (20.0)	ざ瘡	6 (4.8)	便秘	4 (3.2)
ワクチン接種合併症	25 (20.0)	齲歯	6 (4.8)	貨幣状湿疹	4 (3.2)
膿疱性骨関節炎	17 (13.6)	皮膚乾燥	6 (4.8)	帯状疱疹	4 (3.2)
接触皮膚炎	16 (12.8)	発熱	6 (4.8)	角膜炎	4 (3.2)
歯周炎	13 (10.4)	脂漏性皮膚炎	6 (4.8)	倦怠感	4 (3.2)
掌蹠膿疱症	13 (10.4)	節足動物咬傷	5 (4.0)	筋肉痛	4 (3.2)
口内炎	12 (9.6)	口唇炎	5 (4.0)	悪心	4 (3.2)
背部痛	10 (8.0)	結膜炎	5 (4.0)	歯周病	4 (3.2)
口腔カンジダ症	10 (8.0)	膀胱炎	5 (4.0)	アレルギー性鼻炎	4 (3.2)
蜂巣炎	9 (7.2)	胃食道逆流性疾患	5 (4.0)	季節性アレルギー	4 (3.2)
咽頭炎	9 (7.2)	肝機能異常	5 (4.0)	椎間板突出	4 (3.2)
扁桃炎	9 (7.2)	副鼻腔炎	5 (4.0)	ワクチン接種部位反応	4 (3.2)
皮脂欠乏性湿疹	8 (6.4)	皮膚乳頭腫	5 (4.0)	ワクチン接種部位疼痛	4 (3.2)
爪囲炎	8 (6.4)	歯痛	5 (4.0)	例数 (%)	
口腔咽頭痛	8 (6.4)	蕁麻疹	5 (4.0)		

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 4827-009 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付けの薬剤になると考えたことから、4827-009 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の既存治療で効果不十分な PPP 患者を対象とすることとした。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 以外の皮膚疾患を合併する患者は除外された。

● 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、4827-009 試験の主要評価項目及び評価時期を、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することは適当と考えられた。

● 用法・用量

4827-009 試験の用法・用量は、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、本薬 1 回 210 mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間間隔で皮下投与する設定とされた。

- 膿疱性乾癬と PPP はいずれも、病変部位で IL-17 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、臨床像が類似していると考えられた。
- 実施済みの臨床試験（健康成人、乾癬、axSpA、関節リウマチ、喘息又はクローン病）において、対象疾患によらず本薬の薬物動態は類似することが確認されており、PPP 患者でも同様の薬物動態が示され、IL-17 受容体 A 阻害作用の発現に必要な濃度が維持されると考えられた。

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は概ね了承でき、4827-009 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、4827-009 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、また、臨床的に意義のある PPPASI 合計スコアの最小変化量に関する報告はないため、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、本剤の有効性を解釈するに当たり、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）や QoL の評価（DLQI）等の結果も重要と考え、副次評価項目の結果も含めて総合的に有効性を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。

既存治療で効果不十分な PPP 患者を対象とした 4827-009 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 週時における 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 8 のとおりであり、患者による掌蹠部位の皮膚疼痛スコア及び皮膚そう痒スコアを除き、本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。また、本剤投与を継続した場合、いずれの評価項目についても投与開始 16 週時までの治療効果が維持又はより改善する傾向が認められた。

なお、投与 16 週時の患者による掌蹠部位の皮膚疼痛スコア及び皮膚そう痒スコアにおいて本剤群でプラセボ群よりベースラインからの変化量が小さい傾向が認められた点に関して、本剤群で SOC「皮膚および皮下組織障害」に属する有害事象が多く発現したこと⁵⁾や、紅斑や水疱の消失に比べ、紅斑や水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ことから、16 週間の二重盲検比較期では、これらの項目に対する本剤の効果を適切に評価できなかったことが要因として考えられた。

⁵⁾ 4827-009 試験の二重盲検比較期における SOC「皮膚および皮下組織障害」の発現頻度 本剤群：50.8%（32/63 例）、プラセボ群：25.8%（16/62 例）。

表 8 主な有効性評価項目の成績 (4827-009 試験、mITT 集団)

		本剤群 (63 例)	プラセボ→本剤群 ^{a)} (62 例)
PPPASI 合計スコア (OC)			
ベースライン (投与 0 週時)		27.40±11.242 (63)	26.63±11.382 (62)
ベースラインからの変化量	投与 8 週時	-12.17±12.073 (56)	-5.78±8.915 (61)
	投与 16 週時	-14.22±12.843 (50)	-7.69±11.157 (62)
	投与 32 週時	-19.59±12.211 (45)	-17.29±14.177 (56)
	投与 52 週時	-23.16±12.011 (35)	-21.54±13.369 (45)
	投与 68 週時	-23.83±12.277 (35)	-22.37±13.085 (43)
PPPASI 50 達成率 (NRI)			
投与 8 週時		44.4 (28/63)	17.7 (11/62)
投与 16 週時		42.9 (27/63)	24.2 (15/62)
投与 32 週時		55.6 (35/63)	69.4 (43/62)
投与 52 週時		47.6 (30/63)	64.5 (40/62)
投与 68 週時		50.8 (32/63)	62.9 (39/62)
PPPASI 75 達成率 (NRI)			
投与 8 週時		20.6 (13/63)	1.6 (1/62)
投与 16 週時		28.6 (18/63)	8.1 (5/62)
投与 32 週時		36.5 (23/63)	41.9 (26/62)
投与 52 週時		38.1 (24/63)	48.4 (30/62)
投与 68 週時		41.3 (26/63)	54.8 (34/62)
PPPASI 90 達成率 (NRI)			
投与 8 週時		7.9 (5/63)	0 (0/62)
投与 16 週時		12.7 (8/63)	0 (0/62)
投与 32 週時		22.2 (14/63)	21 (13/62)
投与 52 週時		25.4 (16/63)	35.5 (22/62)
投与 68 週時		28.6 (18/63)	30.6 (19/62)
PPP-SI 合計スコア (OC)			
ベースライン (投与 0 週時)		8.6±1.97 (63)	8.2±1.61 (62)
ベースラインからの変化量	投与 8 週時	-3.3±2.75 (56)	-1.5±1.75 (61)
	投与 16 週時	-3.9±2.92 (50)	-1.8±2.21 (62)
	投与 32 週時	-5.4±2.85 (45)	-4.5±3.04 (56)
	投与 52 週時	-6.0±2.93 (35)	-5.4±2.66 (45)
	投与 68 週時	-6.5±2.56 (35)	-5.7±1.96 (43)
PGA (0/1) 達成率 (NRI)			
投与 8 週時		15.9 (10/63)	0 (0/62)
投与 16 週時		25.4 (16/63)	9.7 (6/62)
投与 32 週時		28.6 (18/63)	35.5 (22/62)
投与 52 週時		28.6 (18/63)	41.9 (26/62)
投与 68 週時		41.3 (26/63)	50.0 (31/62)
DLQI スコア (OC)			
ベースライン (投与 0 週時)		9.1±6.33 (63)	7.6±5.01 (62)
ベースラインからの変化量	投与 8 週時	-2.1±6.49 (56)	-2.4±4.01 (61)
	投与 16 週時	-2.8±6.49 (50)	-2.7±4.88 (62)
	投与 32 週時	-4.5±5.56 (45)	-3.4±5.42 (56)
	投与 52 週時	-4.5±5.56 (45)	-3.4±5.42 (56)
	投与 68 週時	-7.0±5.60 (35)	-5.2±4.41 (43)
患者による掌蹠部位の皮膚疼痛スコア (OC)			
ベースライン (投与 0 週時)		5.4±2.39 (51)	5.2±2.54 (46)
ベースラインからの変化量	投与 8 週時	-1.2±3.50 (46)	-1.7±3.00 (45)
	投与 16 週時	-1.7±3.56 (40)	-2.2±3.18 (46)
	投与 32 週時	-2.5±3.66 (36)	-2.7±3.37 (42)
	投与 52 週時	-4.0±2.86 (29)	-3.1±3.61 (34)
	投与 68 週時	-4.9±2.81 (30)	-4.0±2.60 (32)
患者による掌蹠部位の皮膚そう痒スコア (OC)			
ベースライン (投与 0 週時)		5.6±2.65 (61)	5.9±2.57 (61)
ベースラインからの変化量	投与 8 週時	-1.0±3.73 (54)	-1.3±2.64 (60)
	投与 16 週時	-1.4±3.62 (48)	-1.6±2.90 (61)
	投与 32 週時	-2.6±3.45 (44)	-2.5±3.43 (55)
	投与 52 週時	-3.5±3.18 (34)	-3.6±3.28 (45)
	投与 68 週時	-3.7±3.26 (34)	-3.8±2.57 (43)

ベースラインからの変化量：平均値±標準偏差 (例数)、達成率：% (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 9 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、男性、65 歳以上、生物製剤による全身療法歴ありの部分集団を除き、本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。

表 9 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 (4827-009 試験、mITT 集団)

全体集団		本剤群	プラセボ群	プラセボ群との差
性別	男性	-13.73 [-16.56, -10.91] (50)	-8.45 [-11.13, -5.76] (62)	-5.29 [-8.94, -1.64]
	女性	-4.83 [-15.24, 5.57] (6)	-7.01 [-15.42, 1.39] (10)	2.18 [-10.35, 14.71]
年齢	65 歳未満	-14.91 [-17.86, -11.95] (44)	-8.65 [-11.52, -5.78] (52)	-6.26 [-10.13, -2.38]
	65 歳以上	-14.29 [-17.38, -11.20] (40)	-7.21 [-10.19, -4.23] (51)	-7.08 [-11.06, -3.10]
体重	60.7 kg 未満	-11.19 [-17.82, -4.56] (10)	-14.14 [-20.53, -7.74] (11)	2.95 [-6.02, 11.92]
	60.7 kg 以上	-16.18 [-20.04, -12.31] (26)	-9.05 [-12.91, -5.18] (29)	-7.13 [-12.35, -1.90]
PPP の罹病期間	4.4 年未満	-10.38 [-14.58, -6.18] (24)	-7.77 [-11.55, -3.99] (33)	-2.61 [-7.68, 2.46]
	4.4 年以上	-13.74 [-17.88, -9.61] (22)	-9.13 [-12.81, -5.45] (32)	-4.62 [-9.82, 0.59]
登録時の PPPASI 合計スコア	4.4 年以上	-13.86 [-17.86, -9.86] (28)	-7.81 [-11.85, -3.77] (30)	-6.05 [-11.34, -0.75]
	21 未満	-6.27 [-10.08, -2.46] (16)	-2.99 [-6.67, 0.68] (22)	-3.28 [-8.35, 1.80]
スクリーニングからベースラインまでの PPPASI 合計スコア変化	21 以上 31 未満	-10.49 [-14.64, -6.34] (18)	-10.07 [-14.04, -6.11] (21)	-0.42 [-5.77, 4.93]
	31 以上	-26.69 [-33.23, -20.15] (16)	-13.45 [-19.41, -7.48] (19)	-13.24 [-21.67, -4.82]
ベースライン時の PAO	改善	-12.27 [-16.95, -7.60] (20)	-6.97 [-11.41, -2.54] (28)	-5.30 [-11.34, 0.74]
	不変	-15.58 [-23.67, -7.49] (5)	-5.56 [-13.16, 2.03] (10)	-10.01 [-21.16, 1.13]
登録時の喫煙状況	あり	-12.85 [-15.63, -10.07] (45)	-8.47 [-11.15, -5.80] (52)	-4.38 [-8.23, -0.53]
	なし	-12.35 [-16.27, -8.43] (31)	-8.82 [-12.56, -5.07] (36)	-3.54 [-8.61, 1.54]
BMI	あり	-15.45 [-19.49, -11.40] (19)	-7.96 [-11.77, -4.14] (26)	-7.49 [-12.72, -2.25]
	25 未満	-12.77 [-16.14, -9.40] (33)	-8.11 [-11.52, -4.70] (36)	-4.66 [-9.21, -0.11]
登録時の PPP-SI 合計スコア	25 以上	-15.13 [-20.34, -9.92] (17)	-9.03 [-13.50, -4.56] (26)	-6.10 [-12.26, 0.06]
	4 以上 9 以下	-9.32 [-12.15, -6.49] (35)	-7.09 [-9.66, -4.52] (50)	-2.23 [-5.88, 1.42]
登録時の PGA	9 超	-26.32 [-33.80, -18.83] (15)	-11.51 [-19.34, -3.67] (12)	-14.81 [-24.52, -5.10]
	4 未満	-10.72 [-13.76, -7.68] (28)	-7.27 [-10.03, -4.50] (43)	-3.46 [-7.33, 0.42]
生物製剤以外の全身療法歴	4 以上	-19.60 [-25.49, -13.70] (22)	-10.77 [-16.72, -4.81] (19)	-8.83 [-16.74, -0.92]
	あり	-15.90 [-18.99, -12.81] (40)	-10.17 [-13.24, -7.11] (44)	-5.73 [-9.71, -1.74]
生物製剤による全身療法歴	なし	-6.74 [-12.80, -0.69] (10)	-5.25 [-10.40, -0.10] (18)	-1.49 [-9.24, 6.25]
	あり	-21.95 [-28.50, -15.40] (7)	-37.78 [-61.46, -14.10] (1)	15.83 [-10.57, 42.24]
光線療法	なし	-13.11 [-16.36, -9.87] (43)	-7.09 [-9.92, -4.26] (61)	-6.02 [-9.62, -2.43]
	あり	-15.13 [-19.44, -10.82] (21)	-5.44 [-9.24, -1.63] (29)	-9.69 [-15.00, -4.38]
	なし	-12.91 [-16.54, -9.28] (29)	-11.37 [-15.01, -7.72] (33)	-1.54 [-6.39, 3.31]

最小二乗平均 [95%CI] ^{a)} (例数)、プラセボ群との差：最小二乗平均 [95%CI] ^{a)}

a) 投与群、評価時点、ベースライン時の PPPASI 合計スコア、PAO の有無、ベースライン時の喫煙習慣の有無、投与群と評価時点の交互作用を共変量とし、分散共分散構造として unstructured を仮定した MMRM。ただし、「生物製剤による全身療法歴」に対する分散共分散構造は compound symmetry を仮定した。

申請者は、4827-009 試験の二重盲検比較期において本剤群のみに中止例が認められたことが主要評価項目の結果に及ぼした影響について、以下のように説明している。

4827-009 試験の二重盲検比較期において本剤群のみに中止例が認められた明確な原因は特定できなかったが、本剤群でプラセボ群と比較して感染症関連の有害事象の発現割合が高く ⁹⁾、感染症の処置に全身性抗菌薬を使用するために試験を中止する必要があったことが一因であった可能性があると考えられる。中止により生じた欠測の取扱い方法として、LOCF 及び BOCF を用いた場合の主要評価項目の補足的解析結果は表 10 のとおりであり、主要評価項目の主解析の結果と同様の傾向が認められたことから、本剤の有効性は示されていると考えている。

⁹⁾ 4827-009 試験の二重盲検比較期における SOC「感染症および寄生虫症」の発現頻度 本剤群：65.1% (41/63 例)、プラセボ群：19.4% (12/62 例)。

表 10 有効性の主要評価項目の欠測の取扱いを変更した場合の補足的解析結果 (4827-009 試験、mITT 集団)

欠測の取扱い方法	本剤群	プラセボ群	群間差
主解析 ^{a)}	-13.73 [-16.56, -10.91]	-8.45 [-11.13, -5.76]	-5.29 [-8.94, -1.64]
LOCF ^{b)}	-12.69 [-15.61, -9.77]	-7.95 [-10.87, -5.03]	-4.74 [-8.18, -1.3]
BOCF ^{b)}	-9.36 [-12.39, -6.34]	-6.22 [-9.26, -3.19]	-3.14 [-6.71, 0.43]

最小二乗平均 [95%CI]

- a) 投与群、評価時点、ベースライン時の PPPASI 合計スコア、PAO の有無、ベースライン時の喫煙習慣の有無、投与群と評価時点の交互作用を共変量とし、分散共分散構造として無構造を仮定した MMRM
 b) 投与群、評価時点、ベースライン時の PPPASI 合計スコア、PAO の有無、ベースライン時の喫煙習慣の有無を共変量とした ANCOVA モデル

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。

4827-009 試験に組み入れられた PAO 合併患者を対象に、探索的に本剤の PAO に対する有効性を検討した結果は表 11 のとおりであった。PAO の病態における IL-17 の役割は明確ではないものの、axSpA に対して、本剤を含む IL-17 シグナル伝達を阻害する薬剤が治療効果を有していることから、axSpA と同様に脊椎関節炎に関連すると考えられる PAO に対しても本剤が治療効果を有する可能性はあるが、現時点で、PAO 患者に本剤を投与する臨床的意義について、4827-009 試験の結果から言及することは困難である。

表 11 本剤の PAO に対する有効性を検討した結果 (4827-009 試験、mITT 集団 (PAO 評価対象集団))

		本剤群 (10 例)	プラセボ→本剤群 ^{a)} (10 例)
医師による PAO の疾患活動性の全般的評価 (OC)			
ベースライン (投与 0 週時)		6.3±1.64 (10)	6.1±1.79 (10)
ベースラインから の変化量	投与 8 週時	-2.0±3.56 (7)	-2.1±2.47 (10)
	投与 16 週時	-2.6±3.44 (5)	-1.4±2.88 (10)
	投与 32 週時	-0.6±1.14 (5)	-3.9±2.09 (9)
	投与 52 週時	0, 0 (2)	-4.9±2.59 (8)
	投与 68 週時	-2, -4 (2)	-4.1±4.16 (8)
患者による PAO の疼痛評価 (OC)			
ベースライン (投与 0 週時)		6.5±1.43 (10)	6.2±1.23 (10)
ベースラインから の変化量	投与 8 週時	-2.4±2.99 (7)	-2.6±2.63 (10)
	投与 16 週時	-2.2±3.27 (5)	-1.6±3.06 (10)
	投与 32 週時	-1.2±2.28 (5)	-3.9±2.26 (9)
	投与 52 週時	-1, 1 (2)	-4.6±1.69 (8)
	投与 68 週時	-5, 1 (2)	-3.6±3.42 (8)
ASDAS-CRP (OC)			
ベースライン (投与 0 週時)		2.60±0.696 (10)	2.53±0.724 (10)
ベースラインから の変化量	投与 8 週時	-0.51±1.289 (7)	-0.75±0.472 (10)
	投与 16 週時	-0.60±1.306 (5)	-0.77±0.727 (10)
	投与 32 週時	-0.36±0.777 (5)	-1.16±1.028 (9)
	投与 52 週時	-0.2, 1.5 (2)	-1.23±1.212 (8)
	投与 68 週時	-1.0, 0.4 (2)	-1.14±1.665 (8)

平均値±標準偏差又は個別値 (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な PPP 患者対象の 4827-009 試験より、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、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証されている。なお、4827-009 試験の二重盲検比較期においてプラセボ群と比較して本剤群で中止割合が高かったものの、欠測の取扱い方法を変更した場合の補足的解析結果 (表 10) においても主解析と同様の傾向が認められていることを確認した。

また、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ていること、本剤の投与継続により、いずれの評価項目についても投与開始 16 週時までの治療

効果が維持又は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。

なお、申請者も説明しているとおり、限定的な PAO 合併例による探索的な評価に基づく、本剤の PAO に対する有効性の評価は困難である。

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.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、4827-009 試験のデータ並びに既承認効能・効果である axSpA 及び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。

本剤の安全性の概要及び本剤の薬理作用、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 12 のとおりであった。PPP 患者における本剤投与時の全有害事象及び中止に至った有害事象の発現割合は、既承認効能・効果である axSpA 及び乾癬患者に比べて高かったが、重篤な有害事象の発現割合に顕著な違いは認められなかった。また、本剤群のみに試験中止例が認められたことの原因の一つとして、4827-009 試験の二重盲検比較期ではプラセボ群に対して本剤群の感染症関連の有害事象の発現割合が高く、当該有害事象を処置するため、二重盲検比較期では併用禁止薬とされていた全身性抗菌薬を使用した例が多かったことが考えられた。また、注目すべき有害事象のうち、axSpA 及び乾癬患者に比べて PPP 患者で発現割合が高かった事象は、注射部位反応及び炎症性腸疾患であった。PPP 患者で認められた注射部位反応の重症度はいずれも Grade 2 以下であり、炎症性腸疾患については、クローン病及び潰瘍性大腸炎の発現はなかった。

また、PPP 患者において、axSpA 及び乾癬患者より明らかに高い発現割合であった有害事象⁷⁾は、外耳炎、ワクチン接種合併症、湿疹、毛包炎、接触皮膚炎、膿疱性骨関節炎、歯周炎、扁桃炎、掌蹠膿疱症、注射部位反応、ワクチン接種部位反応、ワクチン接種部位疼痛、乾癬様皮膚炎、口内炎、皮脂欠乏性湿疹、ざ瘡及び爪囲炎であった。このうち、ワクチン接種部位反応及びワクチン接種部位疼痛は接種機会が多かった新型コロナワクチン接種の影響が、また膿疱性骨関節炎、掌蹠膿疱症及び乾癬様皮膚炎は寛解と増悪を繰り返す PPP の自然経過を反映した原疾患の悪化の影響が考えられる。その他の有害事象については、重症度はいずれも Grade 2 以下であった。感染症関連の有害事象である外耳炎、毛包炎、歯周炎及び扁桃炎については、既知のリスクであった。

以上より、本剤の安全性プロファイルに疾患による明らかな差異はなく、PPP 患者において新たな安全性上の懸念は認められていないことから、現在実施されている本剤の既承認効能・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られる。

⁷⁾ axSpA 及び乾癬のいずれよりも 10 人・年以上高値、又は 10 倍以上高値であった有害事象 (PT)。

表 12 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）

	PPP			axSpA	乾癬	
	4827-009 試験			4827-006 試験	国内外 9 試験併合 ^{a)}	特定使用 成績調査
	二重盲検比較期		投与 68 週まで			
	本剤群	プラセボ群	本剤投与例 ^{b)}	本剤投与例 ^{b)}	本剤投与例 ^{b)}	—
例数	63	62	125	148	4,638	741
総曝露期間（人・年） ^{c)}	57.5	49.3	106.8	163.0	5,724.0	589.4
有害事象の概要						
全有害事象	58 (92.1) 386.1	36 (58.1) 148.1	124 (99.2) 849.3	122 (82.4) 255.9	3,812 (82.2) 349.7	204 (27.5) 66.8
重篤な有害事象	1 (1.6) 1.7	0	4 (3.2) 3.7	16 (10.8) 11.0	337 (7.3) 7.5	66 (8.9) 15.1
中止に至った有害事象	9 (14.3) 24.3	0	18 (14.4) 29.0	4 (2.7) 4.3	146 (3.1) 3.1	61 (8.2) ^{d)} — ^{e)}
副作用	30 (47.6) 137.4	8 (12.9) 28.4	68 (54.4) 196.6	96 (64.9) 147.9	1,621 (35.0) 77.3	171 (23.1) 52.1
死亡	0	0	0	0	9 (0.2) 0.2	7 (0.9) 1.4
注目すべき有害事象						
感染症	41 (65.1) 139.1	12 (19.4) 30.4	87 (69.6) 256.6	72 (48.6) 90.2	2,601 (56.1) 102.5	107 (14.4) 24.3
重篤な感染症	1 (1.6) 1.7	0	2 (1.6) 1.9	7 (4.7) 4.9	64 (1.4) 1.2	41 (5.5) ^{d)} 4.0
カンジダ症を含む真菌感染症	6 (9.5) 10.4	1 (1.6) 2.0	15 (12.0) 17.8	4 (2.7) 2.5	324 (7.0) 7.5	54 (7.3) 9.8
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	0	0	0	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	2 (0.04) 0.03	5 (0.7) 0.8
好中球数減少	0	0	1 (0.8) 1.9	3 (2.0) 1.8	42 (0.9) 1.5	13 (1.8) 2.9
MACE	0	0	0	1 (0.7) 0.6	45 (1.0) 1.0	3 (0.4) 0.5
アレルギー反応／過敏症	0	0	1 (0.8) 0.9	0	11 (0.2) 0.2	8 (1.1) 1.5
重篤な過敏症	0	0	1 (0.8) 0.9	0	11 (0.2) 0.2	8 (1.1) 1.5
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	1 (0.02) 0.02	0
注射部位反応	1 (1.6) 1.7	0	4 (3.2) 11.2	0	155 (3.3) 5.1	3 (0.4) 1.7
悪性腫瘍	0	0	2 (1.6) 1.9	0	58 (1.3) 1.1	20 (2.7) ^{d)} 1.9
うつ病（自殺／自傷を除く）	1 (1.6) 1.7	0	1 (0.8) 0.9	0	113 (2.4) 2.2	0
自殺／自傷	0	0	0	0	14 (0.3) 0.3	3 (0.4) 0.5
炎症性腸疾患	0	1 (1.6) 2.0	3 (2.4) 2.8	3 (2.0) 1.8	30 (0.7) 0.6	2 (0.3) 0.3
クローン病	0	0	0	0	1 (0.02) 0.02	0
潰瘍性大腸炎	0	0	0	0	2 (0.04) 0.05	0
ぶどう膜炎	0	0	0	5 (3.4) 3.1	7 (0.2) 0.2	0
肝障害	1 (1.6) 1.7	0	2 (1.6) 1.9	16 (10.8) 17.8	214 (4.6) 5.8	13 (1.8) 2.9
薬剤性肝障害	1 (1.6) 1.7	0	2 (1.6) 1.9	11 (7.4) 11.7	76 (1.6) 2.1	8 (1.1) 1.9

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

a) 4827-002、4827-003、4827-004、4827-005、20090062、20090403、20120102、20120103 及び 20120104 試験

b) 本剤を 1 回以上投与された被験者

c) 本剤投与期間の合計

d) 投与開始後 52 週までに有害事象により投与が中止された症例数

e) 有害事象による投与中止の情報は収集されたが、中止に至った有害事象を特定する情報は収集されていない。

f) 投与開始後最大 3 年間の追跡調査の情報も含む集計

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績から、PPP 患者では全有害事象及び一部の有害事象の発現割合が axSpA 及び乾癬患者より高い傾向が認められているものの、患者背景、曝露期間、併用薬等が試験間で異なるため試験間の比較には限界があり、認められた発現例数や重症度は概ね既知のリスクの範囲内と言えるとともに、本剤群のみに試験中止例が認められた一因が全身性抗菌薬を併用禁止とした 4827-009 試験デザインにあるとの考察は理解可能である。

以上、axSpA 及び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されていないと判断し、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。

4827-009 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 (TCS、ビタミン D₃ 誘導體等)、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が、PAO の評価対象被験者以外の患者では、NSAIDs 及びアセトアミノフェンの併用は許容された。また、乾癬患者や axSpA 患者を対象とした臨床試験においては、TCS や NSAIDs の併用により有害事象の発現割合が明らかに上昇する傾向は認められておらず (平成 28 年 5 月 19 日付けルミセフ皮下注 210 mg シリンジ審査報告書 7.R.6.2 項、令和 2 年 10 月 21 日付けルミセフ皮下注 210 mg シリンジ審査報告書 7.R.4 項)、最新の安全性定期報告 (2021 年 7 月 4 日～2022 年 1 月 3 日) においても、これらの薬剤と本剤と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。

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 (7.R.1 参照) 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、現時点では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、4827-009 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、成人にはプロダルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 210 mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の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。

主要評価項目は投与 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設定したものの、医学専門家への意見聴取の結果、臨床現場における 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 達成率が、投与 24 週時以降は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 24 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。

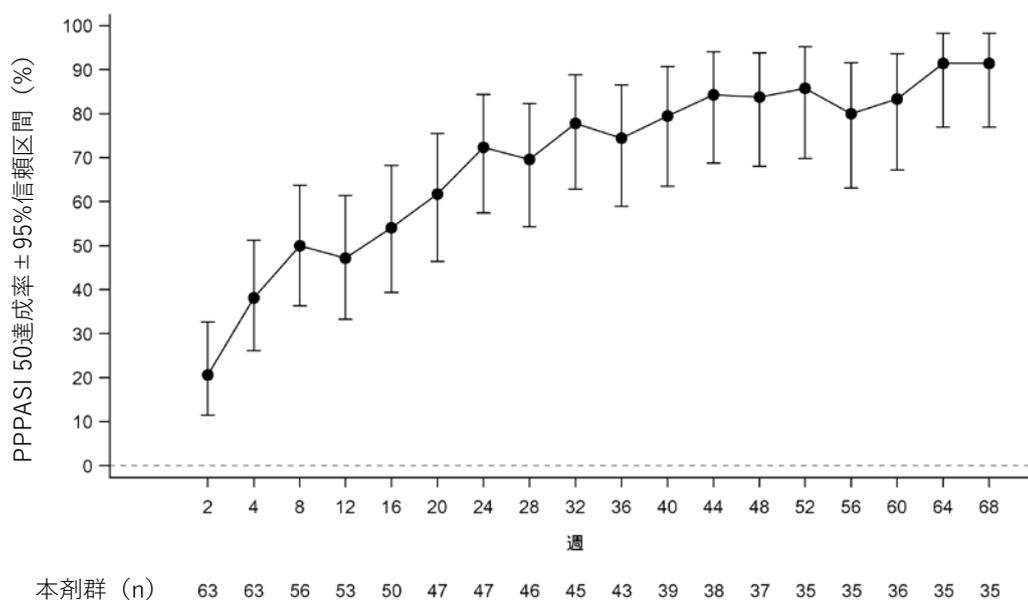


図 1 PPPASI 50 達成率の経時推移（4827-009 試験、mITT 集団、OC）

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。

既存治療で効果不十分な PPP 患者を対象とした 4827-009 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。

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、右足蹠、左足蹠の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%、右足蹠30%、左足蹠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
PPP-SI 合計スコア	医師が掌蹠を右手掌、左手掌、右足蹠、左足蹠の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を、0（消失）、1（ほぼ消失）、2（軽度）、3（中等症）、4（高度）又は5（極めて高度）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）。
患者による掌蹠部位の皮膚疼痛スコア	患者による PPP の皮膚症状における痛みの評価スケールであり、過去1週間の痛みを0（痛みなし）から10（最大の痛み）の11段階で評価する。
患者による掌蹠部位の皮膚そう痒スコア	患者による PPP の皮膚症状におけるかゆみの評価スケールであり、過去1週間の最大のかゆみを0（かゆみなし）から10（考えられる最悪のかゆみ）の11段階で評価する。なお、右手掌、左手掌、右足蹠、左足蹠の4部位のうち、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が評価部位とされた。
医師による PAO の疾患活動性の全般的評価	医師が骨関節炎の疾患活動性を、0（極めて良い）から10（極めて悪い）の11段階で評価したスコア
患者による PAO の疼痛評価	患者による PAO の骨関節炎の痛みの評価スケールであり、過去1週間の痛みを0（無痛）から10（想像できる最悪の痛み）の11段階で評価する。
ASDAS-CRP	PAO の疾患活動性を評価する複合指標であり、自己記入式の患者報告質問票を用いて、以下の計算式により算出されるスコア（高値ほど疾患活動性が高い） $ASDAS-CRP = 0.121 \times (\text{脊椎痛の程度}) + 0.110 \times (\text{疾患活動性の全般評価}) + 0.073 \times (\text{末梢関節炎の程度}) + 0.058 \times (\text{朝のこわばりの継続時間}) + 0.579 \times \ln(\text{CRP [mg/L]} + 1)$ 脊椎痛の程度、疾患活動性の全般評価、末梢関節炎の程度は0（全くない）から10（非常に重度）の11段階で測定され、朝のこわばりの継続時間は0（0時間）から10（2時間以上）の11段階で測定された。

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
カンジダ症を含む真菌感染症	真菌感染症（HLGT）、血中β-D-グルカン増加、血中β-D-グルカン異常、カンジダ検査陽性、真菌検査陽性（PT）
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（PT）
間質性肺疾患	間質性肺疾患（SMQ、狭域）
好中球数減少	好中球減少症、好中球数減少、好中球百分率減少、自己免疫性好中球減少症、周期性好中球減少症、新生児好中球減少症、特発性好中球減少症、発熱性好中球減少症、良性民族性好中球減少症、杆状核好中球数減少、杆状核好中球百分率減少、新生児白血球減少症、白血球減少症、白血球数減少、新生児顆粒球減少症、顆粒球減少症、顆粒球数減少（PT）
MACE	虚血性心疾患、虚血性中枢神経系血管障害、出血性中枢神経系血管障害（SMQ、狭域）
アレルギー反応/過敏症	下記の「重篤な過敏症」及び「アナフィラキシー反応」に該当する有害事象
重篤な過敏症	過敏症（SMQ）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（SMQ、狭域）
注射部位反応 ^{a)}	投与部位膿瘍、注射部位皮膚剥脱、注射部位反応、投与部位内出血、注射部位漏出、注射部位リコール反応、投与部位蜂巣炎、注射部位線維症、注射部位痲皮、投与部位皮膚炎、注射部位血腫、注射部位癬痕、投与部位分泌物、注射部位出血、注射部位線条、投与部位変色、注射部位知覚過敏、注射部位腫脹、投与部位湿疹、注射部位過敏反応、注射部位血栓、投与部位紅斑、注射部位多毛症、注射部位潰瘍、投与部位血腫、注射部位肥厚、注射部位蕁麻疹、投与部位出血、注射部位知覚低下、注射部位血管炎、投与部位過敏反応、注射部位硬結、注射部位小水疱、投与部位多毛症、注射部位感染、注射部位熱感、投与部位感染、注射部位炎症、注射部位からの吸収不良、投与部位炎症、注射部位損傷、注射に伴う反応、投与部位臭、注射部位刺激感、注射部位肉芽腫、投与部位浮腫、注射部位虚血、穿刺部位膿瘍、投与部位疼痛、注射部位関節不快感、穿刺部位分泌物、投与部位異常感覚、注射部位関節滲出液、穿刺部位紅斑、投与部位そう痒感、注射部位関節感染、穿刺部位出血、投与部位発疹、注射部位関節の炎症、穿刺部位知覚低下、投与部位反応、注射部位関節運動障害、穿刺部位硬結、投与部位腫脹、注射部位関

項目	定義
	節痛、穿刺部位感染、投与部位潰瘍、注射部位関節紅斑、穿刺部位浮腫、投与部位蕁麻疹、注射部位関節腫脹、穿刺部位疼痛、薬剤性塞栓性皮膚症、注射部位関節熱感、穿刺部位反応、注射による四肢の運動低下、注射部位裂傷、穿刺部位腫脹、注射部位膿瘍、注射部位リンパ節腫脹、全身系への漏出、注射部位無菌性膿瘍、注射部位斑、血管穿刺部位知覚消失、注射部位知覚消失、注射部位腫瘍、血管穿刺部位内出血、注射部位萎縮、注射部位運動障害、血管穿刺部位分泌物、注射部位内出血、注射部位壊死、血管穿刺部位紅斑、注射部位石灰化、注射部位神経損傷、血管穿刺部位血腫、注射部位蜂巣炎、注射部位結節、血管穿刺部位出血、注射部位冷感、注射部位浮腫、血管穿刺部位知覚低下、注射部位嚢胞、注射部位疼痛、血管穿刺部位硬結、注射部位皮膚炎、注射部位蒼白、血管穿刺部位感染、注射部位分泌物、注射部位丘疹、血管穿刺部位炎症、注射部位変色、注射部位知覚異常、血管穿刺部位疼痛、注射部位不快感、注射部位静脈炎、血管穿刺部位知覚異常、注射部位乾燥、注射部位光線過敏反応、血管穿刺部位そう痒感、注射部位知覚不全、注射部位局面、血管穿刺部位反応、注射部位湿疹、注射部位そう痒感、血管穿刺部位腫脹、注射部位びらん、注射部位膿疱、血管穿刺部位血栓、注射部位紅斑、注射部位発疹 (PT)
悪性腫瘍	悪性疾患 (SMQ)
うつ病 (自殺/自傷を除く)	うつ病 (自殺/自傷を除く) (SMQ)
自殺/自傷	自殺/自傷 (SMQ)
炎症性腸疾患 ^{b)}	炎症性腸疾患であるか否かを確認するために申請者が設定した以下の事象 クローン病、小腸炎、炎症性腸疾患、転移性皮膚クローン病、肛門の炎症、大腸炎、十二指腸炎、出血性十二指腸炎、腸炎、出血性腸炎、胃腸の炎症、粘膜の炎症、直腸炎、出血性直腸炎、潰瘍性直腸炎、急性出血性潰瘍性大腸炎、急性食道粘膜病変、肛門びらん、肛門潰瘍、出血性肛門潰瘍、吻合部びらん、吻合部潰瘍、出血性吻合部潰瘍、穿孔性吻合部潰瘍、肛門直腸潰瘍、びらん性大腸炎、潰瘍性大腸炎、サイトメガロウイルス性胃腸潰瘍、十二指腸潰瘍、出血性十二指腸潰瘍、穿孔性十二指腸潰瘍、十二指腸潰瘍修復、閉塞性十二指腸潰瘍、びらん性十二指腸炎、びらん性食道炎、胃潰瘍、出血性胃潰瘍、閉塞性出血性胃潰瘍、穿孔性胃潰瘍、閉塞性穿孔性胃潰瘍、びらん性胃炎、胃十二指腸潰瘍、消化管びらん、胃腸潰瘍、出血性胃腸潰瘍、穿孔性胃腸潰瘍、出血性びらん性胃炎、回腸潰瘍、回腸潰瘍穿孔、腸潰瘍、穿孔性腸潰瘍、空腸潰瘍、穿孔性空腸潰瘍、大腸潰瘍、出血性大腸潰瘍、穿孔性大腸潰瘍、大腸びらん、食道潰瘍、食道潰瘍出血、穿孔性食道潰瘍、潰瘍性食道炎、消化性潰瘍、穿孔性潰瘍、直腸潰瘍、出血性直腸潰瘍、出血性小腸潰瘍、穿孔性小腸潰瘍、小腸潰瘍、潰瘍、潰瘍性出血、潰瘍性十二指腸炎、潰瘍性胃炎 (PT)
クローン病	上記炎症性腸疾患の定義で抽出後、社内医学専門家が各患者の EDC データを確認し、ガイドライン等の最新の医学的知見を踏まえた上で、「クローン病」に該当すると判断した報告
潰瘍性大腸炎	上記炎症性腸疾患の定義で抽出後、社内医学専門家が各患者の EDC データを確認し、ガイドライン等の最新の医学的知見を踏まえた上で、「潰瘍性大腸炎」に該当すると判断した報告
ぶどう膜炎 ^{c)}	毛様体炎、虹彩毛様体炎、虹彩炎、ぶどう膜炎、自己免疫性ぶどう膜炎 (PT)
肝障害	肝障害 (SMQ、狭域)
薬剤性肝障害	肝臓関連臨床検査、徴候および症状、肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸、非感染性肝炎、肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害 (SMQ、狭域) かつ治験薬との因果関係が「関連あり」

PPP : MedDRA Ver.24.1、axSpA : MedDRA Ver.22.0、乾癬国内外 9 試験併合 : MedDRA Ver.17.1、乾癬特定使用成績調査 : MedDRA Ver.25.0

- a) 「注射部位関節痛」、「注射部位関節紅斑」は MedDRA Ver.17.1 にはないため、乾癬の抽出条件では「注射部位関節疼痛」、「注射部位関節発赤」を設定 (MedDRA バージョンアップに伴い変更された事象)
- b) 「吻合部びらん」は MedDRA Ver.22.0、17.1 にはないため、axSpA、乾癬の抽出条件に含めず。「急性出血性潰瘍性大腸炎」、「急性食道粘膜病変」、「サイトメガロウイルス性胃腸潰瘍」、「大腸びらん」、「潰瘍性十二指腸炎」、「潰瘍性胃炎」は MedDRA Ver.17.1 にはないため、乾癬の抽出条件に含めず (いずれも MedDRA バージョンアップに伴い新設された事象)
- c) 「自己免疫性ぶどう膜炎」は MedDRA Ver.17.1 にはないため、乾癬の抽出条件には含めず

以上

審査報告 (2)

令和5年7月6日

申請品目

[販売名] ルミセフ皮下注 210 mg シリンジ
[一般名] ブロダルマブ (遺伝子組換え)
[申請者] 協和キリン株式会社
[申請年月日] 令和4年9月15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、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、PPP に対して使用されている既承認の生物製剤と同じ臨床的位置付けを目指して行われた本剤の臨床試験成績等を踏まえ、審査報告(1)に記載した本剤の有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

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、臨床試験において PPP に特有の新たな懸念は認められておらず、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13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 13 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"> 好中球数減少 重篤な感染症 活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪 重篤な過敏症 	<ul style="list-style-type: none"> 悪性腫瘍 免疫原性 炎症性腸疾患 自殺／自傷行為に関連する事象 間質性肺炎 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症） 		

（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6年7月3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、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症

（申請時より変更なし）

[用法・用量]

通常、成人にはプロダルマブ（遺伝子組換え）として1回210mgを、初回、1週後、2週後に皮下投与し、以降、2週間の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
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
ASDAS	Ankylosing spondylitis disease activity score	—
axSpA	Axial spondyloarthritis	体軸性脊椎関節炎
BMI	Body mass index	—
BOCF	Baseline observation carried forward	—
CI	Confidence interval	信頼区間
CRP	C-reactive protein	C-反応性タンパク
DLQI	Dermatology life quality index	皮膚疾患特異的 QoL 評価指標
EDC	Electronic data capture	—
HLGT	High level group term	高位グループ語
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	Interleukin	インターロイキン
LOCF	Last observation carried forward	—
MACE	Major adverse cardiovascular events	主要心血管イベント
mITT	Modified intention-to-treat	—
MMRM	Mixed-effect model repeated measurement	反復測定混合効果モデル
NRI	Non-responder imputation	ノンレスポonder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
PPP-SI	Palmoplantar pustulosis severity index	掌蹠膿疱症の重症度指標
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
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ルミセフ皮下注 210 mg シリンジ
本薬	—	ブロダルマブ (遺伝子組換え)

※生物製剤の一般名については、「(遺伝子組換え)」を省略して記載した。