

審議結果報告書

令和 8 年 8 月 27 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] スキリージ皮下注150mgシリンジ 1 mL、同皮下注150mgペン
1 mL、同皮下注75mgシリンジ0.83mL、同皮下注55mgシリンジ
0.37mL
[一 般 名] リサンキズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] アッヴィ合同会社
[申請年月日] 令和 7 年10月29日

[審 議 結 果]

令和 8 年 8 月 24 日に開催された医薬品第二部会において、スキリージ皮下注 150mg シリンジ 1 mL、同皮下注 150mg ペン 1 mL 及び同皮下注 75mg シリンジ 0.83mL の一部変更承認申請並びにスキリージ皮下注 55mg シリンジ 0.37mL の承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

スキリージ皮下注 55mg シリンジ 0.37mL は生物由来製品に該当し、製剤は劇薬に該当するとされた。スキリージ皮下注 150mg シリンジ 1 mL、同皮下注 150mg ペン 1 mL、同皮下注 75mg シリンジ 0.83mL 及び同皮下注 55mg シリンジ 0.37mL の尋常性乾癬、乾癬性関節炎及び乾癬性紅皮症に係る再審査期間は 4 年、膿疱性乾癬に係る再審査期間は 10 年とされた。

[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。

審査報告書

令和 8 年 8 月 5 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 75 mg シリンジ 0.83 mL、②同皮下注 150 mg シリンジ 1 mL、③同皮下注 150 mg ペン 1 mL、④同皮下注 55 mg シリンジ 0.37 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 7 年 10 月 29 日
- [剤形・含量] ① 1 シリンジ（0.83 mL）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
②③1 シリンジ（1 mL）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
④ 1 シリンジ（0.37 mL）中にリサンキズマブ（遺伝子組換え）55 mg を含有する注射剤
- [申 請 区 分] ①②③医療用医薬品（6）新用量医薬品
④ 医療用医薬品（6）新用量医薬品、（8）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）
- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R7 薬）第 721 号、令和 7 年 8 月 29 日付け医薬薬審発 0829 第 1 号）
- [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 6 歳以上の小児における既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮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、以下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。スキリージ皮下注 55 mg シリンジ 0.37 mL は生物由来製品に該当し、製剤は劇薬に該当すると判断する。なお、使用実態下における本剤の安全性等について、製造販売後の調査等においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

①②③

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症

(変更なし)

④

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

[用法及び用量]

①②③

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、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。

通常、6 歳以上の小児にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、体重 40 kg 以上の患者には 1 回 150 mg を、体重 40 kg 未満の患者には 1 回 55 mg を、初回、4 週後、以降 12 週間隔で皮下投与する。

〈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)

④

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

通常、6 歳以上の小児にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、体重 40 kg 以上の患者には 1 回 150 mg を、体重 40 kg 未満の患者には 1 回 55 mg を、初回、4 週後、以降 12 週間隔で皮下投与する。

[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 8 年 7 月 10 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 75 mg シリンジ 0.83 mL、②同皮下注 150 mg シリンジ 1 mL、③同皮下注 150 mg ペン 1 mL、④同皮下注 55 mg シリンジ 0.37 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 7 年 10 月 29 日
- [剤形・含量] ① 1 シリンジ（0.83 mL）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
- ②③1 シリンジ（1 mL）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
- ④ 1 シリンジ（0.37 mL）中にリサンキズマブ（遺伝子組換え）55 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

①②③

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症

(変更なし)

④

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

[申請時の用法・用量]

①②③

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、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。

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

通常、6 歳以上の小児にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、体重 40 kg 以上の患者には 1 回 150 mg を、体重 40 kg 未満の患者には 1 回 55 mg を、初回、4 週後、以降 12 週間隔で皮下投与する。

〈乾癬性関節炎〉

通常、5 歳以上の小児にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、体重 40 kg 以上の患者には 1 回 150 mg を、体重 40 kg 未満の患者には 1 回 55 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）

④

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

通常、6 歳以上の小児にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、体重 40 kg 以上の患者には 1 回 150 mg を、体重 40 kg 未満の患者には 1 回 55 mg を、初回、4 週後、以降 12 週間隔で皮下投与する。

〈乾癬性関節炎〉

通常、5 歳以上の小児にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、体重 40 kg 以上の患者には 1 回 150 mg を、体重 40 kg 未満の患者には 1 回 55 mg を、初回、4 週後、以降 12 週間隔で皮下投与する。

[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	3
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	10
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	27
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	27
10. その他	28

[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 75 mg シリンジ 0.83 mL、同皮下注 150 mg シリンジ 1 mL、同皮下注 150 mg ペン 1 mL、同皮下注 55 mg シリンジ 0.37 mL」（本剤）の有効成分であるリサンキズマブ（遺伝子組換え）（本薬）は、XXXXXXXXXX 社により創製された、ヒト IL-23p19 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 月に尋常性乾癬（PsO）、乾癬性関節炎（PsA）、膿疱性乾癬（GPP）及び乾癬性紅皮症（EP）、2023 年 5 月に掌蹠膿疱症に係る効能・効果に対して、成人における用法・用量がそれぞれ承認されている。

乾癬は多様な臨床症状を呈する慢性の炎症性皮膚疾患であり、主に皮膚症状のみを呈する PsO、皮膚症状に加え関節症状を合併する PsA、発熱や全身の潮紅皮膚上に多発する無菌性膿疱を特徴とする GPP、全身性の皮疹、びまん性の潮紅及び落屑を伴う EP 並びに滴状乾癬に分類される（J Dermatol 2024; 51: 185-95）。本邦において、乾癬の有病率は 0.34%と推定されており（BMJ Open 2015; 5: e006450）、乾癬患者のうち小児乾癬患者の割合は 0～9 歳で 0.8%、10～19 歳で 1.8%と報告されている（J Dermatol 2021; 48: 864-75）。また、本邦における小児乾癬患者の病型別の有病率は明らかとされていないものの、海外での小児乾癬患者の病型別の有病率として PsO が 75%、PsA が 1～10%、GPP が 1～5.4%、EP は極めてまれと報告されている（J Dermatol 2024; 51: 185-95）。

本邦において、既存治療で効果不十分な PsO、PsA、GPP 及び EP の成人患者に対して承認されている生物製剤は複数あるが、小児患者を対象とした臨床試験成績に基づき小児の用法・用量が承認されている生物製剤はセクキヌマブのみ（PsO、PsA 及び GPP に係る効能・効果のみ）である。

本邦において、本剤の 6 歳以上の小児 PsO 患者を対象とした臨床試験は 2020 年 7 月から開始され、今般、日本を含む国際共同試験成績に基づき、75 mg シリンジ 0.83 mL 製剤、150 mg シリンジ 1 mL 製剤及び 150 mg ペン 1 mL 製剤の製造販売承認事項一部変更承認申請並びに 55 mg シリンジ 0.37 mL 製剤の剤形を追加する製造販売承認申請が行われた。

本剤は 2026 年 6 月に、米国において 6 歳以上の PsO 及び PsA に対する用法・用量について、欧州において 6 歳以上の PsO に対する用法・用量についてそれぞれ承認されている。

なお、本薬は 2025 年 8 月に、予定される効能・効果「既存治療で効果不十分な膿疱性乾癬」のうち小児に限るものについて、希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（R7 薬）第 721 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、スキリージ皮下注 55 mg シリンジ 0.37 mL については、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、「品質に関する資料」が提出されている。機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

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

申請者は、以下の点等から、5 歳以上の小児患者に本剤を投与したときの安全性は担保可能であり、幼若動物を用いた試験の実施は不要と判断した旨を説明している。

- 本薬の成獣サルを用いた 4 週間及び 26 週間反復投与毒性試験、並びにサルを用いた拡充型の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験の出生児において、本薬の薬理作用より想定される標的器官である免疫系を含め、毒性は認められなかったこと（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）。
- IL-12p40 ノックアウトマウスの受胎能及び催奇形性試験並びに周産期及び出生後発生試験（Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2011; 92: 102-10）、抗 IL-23 抗体であるウステキヌマブの生殖発生毒性試験（平成 22 年 11 月 10 日付け審査報告書「ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ」参照）等において、発生過程の器官に対する影響は認められていないこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

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：2.04 又は 3.36 ng/mL）により、血清中中和抗体はヒト大細胞型 B 細胞リンパ腫細胞株を用いたバイオアッセイ法（検出感度：1.76 µg/mL）により測定された。

6.2 臨床薬理試験

6 歳以上 18 歳未満の中等症から重症の PsO 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（M19-977 試験（CTD 5.3.5.1-1）、M19-973 試験（CTD 5.3.5.2-1））の成績、母集団薬物動態解析、曝露－反応解析等が提出された。

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：M19-977 試験（2020 年 7 月～2024 年 10 月））

6 歳以上 18 歳未満の中等症から重症の PsO 患者に、本剤 55 又は 150 mg を初回、4 週後、以降 12 週間隔で皮下投与したときの試験パート別の血清中本薬濃度推移及び ADA の発現は、表 1 のとおりであった。

表 1 本剤反復皮下投与時の血清中本薬濃度推移（µg/mL）及び ADA の発現割合

パート名	年齢	体重区分	用量	投与 4 週	投与 8 週	投与 12 週	投与 16 週	投与 52 週	ADA 発現例	中和抗体発現例
パート 1	12 歳以上	—	150 mg	7.9±3.0 (12)	13.0±6.0 (11)	6.6±2.5 (12)	3.2±1.1 (11)	1.9±1.3 (11)	0/12 例	0/0 例
パート 2 ピリオド A	18 歳未満	40 kg 未満	55 mg	6.0, 6.0 (2)	—	—	1.7, 2.2 (2)	—	1/2 例	0/1 例
		40 kg 以上	150 mg	7.5±2.9 (49)	—	—	2.9±1.3 (48)	—	4/51 例	0/4 例
パート 3	6 歳以上	40 kg 未満	55 mg	6.7±1.7 (5)	9.8±2.2 (5)	5.3±1.7 (5)	2.5±1.5 (5)	1.9±1.0 (5)	1/5 例	1/1 例
		40 kg 以上	150 mg	11.9±5.2 (7)	14.4±5.5 (6)	8.1±5.7 (6)	3.4±1.5 (8)	2.2±1.4 (8)	1/8 例	0/1 例
パート 4	12 歳未満	40 kg 未満	55 mg	6.9±1.9 (20)	—	—	2.1±1.0 (20)	1.5±0.8 (17)	2/23 例	1/2 例
		40 kg 以上	150 mg	11.3±3.1 (6)	—	—	3.2±1.1 (6)	2.0±0.6 (5)	3/6 例	0/3 例

平均値±標準偏差（例数）、2 例以下の場合は個別値（例数）、—：測定なし

6.2.2 母集団薬物動態解析

6.2.2.1 小児 PsO 患者における母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析（CTD 5.3.5.3-4）

健康成人、6 歳以上の小児及び成人 PsO 患者を対象とした 9 試験¹⁾から得られた血清中本薬濃度データ（2,048 例、13,987 測定点）並びに成人 PsO 患者のデータから得られた既存の母集団薬物動態モデル²⁾を用いて母集団薬物動態解析（NONMEM version 7.5.1）が実施された。本薬の小児 PsO 患者における薬物動態は、成人 PsO 患者のデータに基づき構築された既存のモデルにより記述され、共変量探索³⁾の結果、 V_c に対して年齢を共変量として追加したモデルが最終モデルとされた。

最終モデルから推定された小児 PsO 患者における本剤 55 又は 150 mg 投与時の定常状態における薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった。日本人部分集団では外国人部分集団と比較し、体重区分が 40 kg 以上の集団において、本薬の曝露量が高い傾向が認められた。

表 2 最終モデルを用いて推定された小児 PsO 患者の定常状態における本薬の薬物動態パラメータ

集団	体重区分	用量	例数	体重 (kg)	C_{max} (µg/mL)	C_{avg} (µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)
全体集団	40 kg 未満	55 mg	32	29.7±5.13	10.9±1.72	5.46±1.21	1.68±0.721
外国人部分集団			28	29.2±5.25	11.2±1.67	5.63±1.18	1.75±0.732
日本人部分集団			4	33.3±2.16	9.13±0.823	4.28±0.769	1.20±0.448
全体集団	40 kg 以上	150 mg	105	69.2±21.1	15.5±4.31	7.52±2.63	2.52±1.40
外国人部分集団			101	70.0±21.0	15.4±4.30	7.45±2.65	2.51±1.43
日本人部分集団			4	47.7±6.38	19.6±1.86	9.17±0.962	2.81±0.404

平均値±標準偏差

また、最終モデルを用いて予測した結果、成人又は小児 PsO の仮想患者集団での本剤 55 又は 150 mg を投与したときの定常状態における薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。成人 PsO 患者と比較して、体重 40 kg 以上の小児 PsO 患者に本剤 150 mg を投与したときの曝露量が高い傾向が認められたが、当該差異は、それぞれの集団間の体重分布に起因すると申請者は説明している。

表 3 最終モデルを用いて予測された仮想 PsO 集団での定常状態における本薬の薬物動態パラメータ

集団	体重区分	用量	例数	体重 (kg)	C_{max} (µg/mL)	C_{avg} (µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)
成人	—	150 mg	1,000	90.3±22.1	11.9±4.25	5.51±2.03	1.87±1.16
小児	40 kg 未満	55 mg	264	29.1±6.49	11.8±4.11	5.49±1.84	1.77±1.01
	40 kg 以上	150 mg	736	66.7±20.0	16.4±5.57	7.67±2.59	2.59±1.41

平均値±標準偏差

6 歳以上 18 歳未満の中等症から重症の PsO 患者を対象とした M19-977 試験の成績を用いて、有効性に関する曝露－反応解析が実施された。また、M19-977 試験及びその長期投与試験である M19-973 試験の成績を用いて、安全性に関する曝露－反応解析が実施された。

投与 16 週までの C_{avg} の四分位別の有効性（投与 16 週時の PASI 75 達成割合及び sPGA 0/1 達成割合）及び安全性（有害事象、重篤な有害事象及び感染症の発現割合）に係る結果は、表 4 及び表 5 のとおりであり、体重区分に基づく用法・用量で本剤を投与したときの曝露量範囲においては、有効性及び安全性に係るいずれの評価項目においても本薬の曝露量との間に明らかな関係は認められなかった。

¹⁾ 第 I 相試験（健康成人：M16-513 試験、成人 PsO：1311.1 試験）、第 II 相試験（成人 PsO：1311.2 試験）、第 III 相試験（成人 PsO：M15-992 試験、M15-995 試験、M16-008 試験、M16-010 試験、小児 PsO：M19-973 試験、M19-977 試験）

²⁾ CL に対して体重、ベースラインのアルブミン値、ベースラインの血清クレアチニン値、高感度 CRP 値及び ADA 抗体価が、 V_c 及び V_p に対して体重が、F に対して製剤の製造に用いた原薬がそれぞれ共変量として組み込まれた一次吸収及び消失を伴う 2-コンパートメントモデル

³⁾ 本薬の CL 及び V_c に対して年齢、体重、年齢区分（18 歳未満／18 歳以上）、 V_p に対して体重が共変量として検討された。

表 4 投与 16 週までの C_{avg} の四分位別の各有効性評価項目における達成割合

	投与 16 週までの C_{avg} ($\mu\text{g/mL}$)	投与 16 週時の PASI 75 達成割合	投与 16 週時の sPGA 0/1 達成割合
Q1	2.99 以上 6.82 未満	88.9 (24/27)	88.9 (24/27)
Q2	6.82 以上 8.33 未満	92.3 (24/26)	88.5 (23/26)
Q3	8.33 以上 10.9 未満	81.5 (22/27)	81.5 (22/27)
Q4	10.9 以上 18.0 以下	88.9 (24/27)	81.5 (22/27)

% (例数)

表 5 最終投与までの C_{avg} の四分位別の各安全性評価項目における発現割合

	最終投与までの C_{avg} ($\mu\text{g/mL}$)	有害事象の 発現割合	重篤な有害事象の 発現割合	感染症の 発現割合
Q1	1.59 以上 5.11 未満	82.4 (28/34)	2.9 (1/34)	76.5 (26/34)
Q2	5.11 以上 6.42 未満	90.9 (30/33)	3.0 (1/33)	78.8 (26/33)
Q3	6.42 以上 8.34 未満	82.4 (28/34)	5.9 (2/34)	58.8 (20/34)
Q4	8.34 以上 14.3 以下	67.6 (23/34)	2.9 (1/34)	61.8 (21/34)

% (例数)

本剤の初回申請時に提出された成人 PsO 患者における、有効性及び安全性に関する曝露－反応関係において、検討された曝露量範囲では明らかな曝露－反応関係は認められておらず (図 1、表 6)、成人と小児患者とで曝露－反応関係に明らかな違いは認められなかった。なお、成人と比較し小児 PsO 患者において有害事象の発現割合が高いことについて、申請者は、当該差異は上気道感染を含む感染症の発現割合が小児で高いことによるものと考えられると説明している。

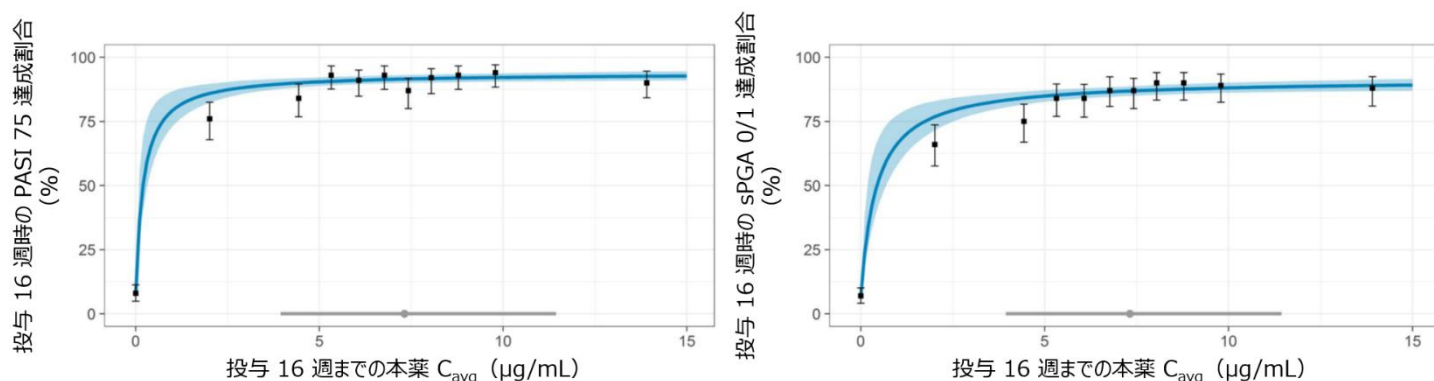


図 1 成人 PsO 患者における本剤の有効性に関する曝露－反応関係

青線及び網掛け範囲：成人 PsO 患者における PASI 75 又は sPGA 0/1 達成割合の予測値及び 95%CI
 黒点及び線：投与 16 週までの本薬 C_{avg} の 10 分位別の PASI 75 又は sPGA 0/1 達成割合の観測値及び 95%CI
 灰点及び線：本薬 C_{avg} の中央値並びに 5 及び 95 パーセンタイル値

表 6 成人 PsO 患者における最終投与までの C_{avg} の四分位別の有害事象の発現割合

	最終投与までの C_{avg} ($\mu\text{g/mL}$)	有害事象の 発現割合	重篤な有害事象の 発現割合	感染症の 発現割合
Q1	0.691 以上 3.71 未満	73.4 (292/398)	9.3 (37/398)	43.7 (174/398)
Q2	3.71 以上 5.03 未満	71.5 (284/397)	5.5 (22/397)	43.1 (171/397)
Q3	5.03 以上 6.75 未満	76.5 (303/396)	6.1 (24/396)	49.7 (197/396)
Q4	6.75 以上 16 以下	70.9 (283/399)	5.0 (20/399)	47.6 (190/399)

% (例数)

6.2.2.2 小児 PsA 患者における母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-1)

健康成人、6 歳以上の小児 PsO 患者、成人 PsO 及び成人 PsA 患者を対象とした 13 試験⁴⁾から得られた

⁴⁾ 第 I 相試験 (健康成人：M16-513 試験、成人 PsO 患者：1311.1 試験)、第 II 相試験 (成人 PsO 患者：1311.2 試験、成人 PsA 患者：M16-002 試験、M16-244 試験)、第 III 相試験 (成人 PsO 患者：M15-992 試験、M15-995 試験、M16-008 試験、M16-010 試験、小児 PsO 患者：M19-973 試験、M19-977 試験、成人 PsA 患者：M15-998 試験、M16-011 試験)

血清中本薬濃度データ（3,508 例、16,935 測定点）並びに成人 PsA 患者のデータから得られた既存の母集団薬物動態モデル⁵⁾を用いて母集団薬物動態解析（NONMEM version 7.5.1）が実施された。共変量探索⁶⁾の結果、F に対して製剤の製造に用いた原薬、CL に対して ADA 抗体価、 V_c に対して年齢の影響を共変量として追加したモデルが最終モデルとされた。

最終モデルを用いて予測した結果、成人又は小児 PsA の仮想患者集団において本剤 55 又は 150 mg を投与したときの定常状態における薬物動態パラメータは図 2 のとおりであった。小児 PsO 患者における母集団薬物動態解析と同様に（6.2.2.1 項参照）、成人 PsA 患者と比較して、体重 40 kg 以上の小児 PsA 患者に本剤 150 mg を投与したときの曝露量は高い傾向が認められたが、申請者は、当該差異は、それぞれの集団間の体重分布に起因すると説明している。

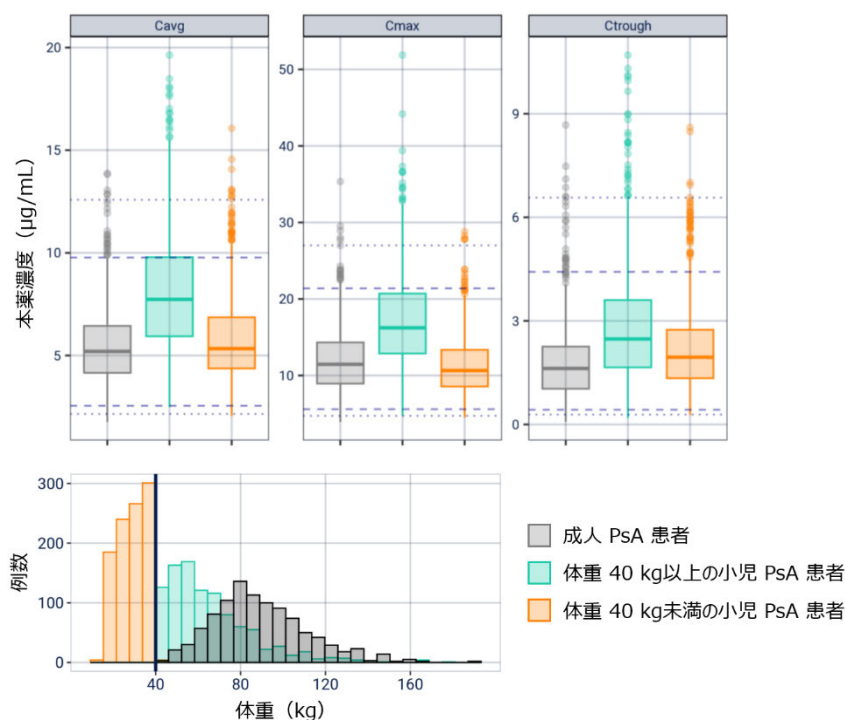


図 2 （上）最終モデルを用いて予測された仮想 PsA 集団における本薬の薬物動態パラメータ（下）仮想 PsA 集団における体重分布
破線及び点線：成人 PsA における各曝露指標の 95%及び 99%CI

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 成人 PsO 患者と成人 GPP 及び EP 患者における本薬の曝露－反応関係について

申請者は、小児 GPP 及び EP 患者に対する用法・用量の検討（7.R.1 項参照）に当たって、成人 PsO 患者と成人 GPP 及び EP 患者における本薬の薬物動態及び曝露－反応関係について、以下のように説明している。

⁵⁾ CL に対して体重、年齢、ベースラインのアルブミン値、ベースラインの血清クレアチニン値、高感度 CRP 値が、 V_c に対して体重がそれぞれ共変量として組み込まれた一次吸収及び消失を伴う 2-コンパートメントモデル

⁶⁾ V_c に対して体重又は BSA、患者集団（PsA/PsO）、小児集団（該当/非該当）及び年齢、CL に対して V_c で検討した共変量に加え ADA 抗体価（ADA 抗体価 128 以上/ADA 抗体価 128 未満又は ADA 陰性）、 V_p に対して体重又は BSA、F に対して製剤の製造に用いた原薬（製法 1/製法 2）が共変量として検討された。なお、製法 2 で製造された原薬を用いた製剤が M19-977 試験及び M19-973 試験に使用された。

成人 PsO 患者、GPP 及び EP 患者における本薬の薬物動態及び曝露－反応関係⁷⁾は図 3 及び図 4 のとおりであり、成人の GPP 及び EP 患者と PsO 患者とで本剤 75 又は 150 mg 投与時の曝露量及び投与 16 週時の PASI 90 達成割合に明らかな差は認められなかった。

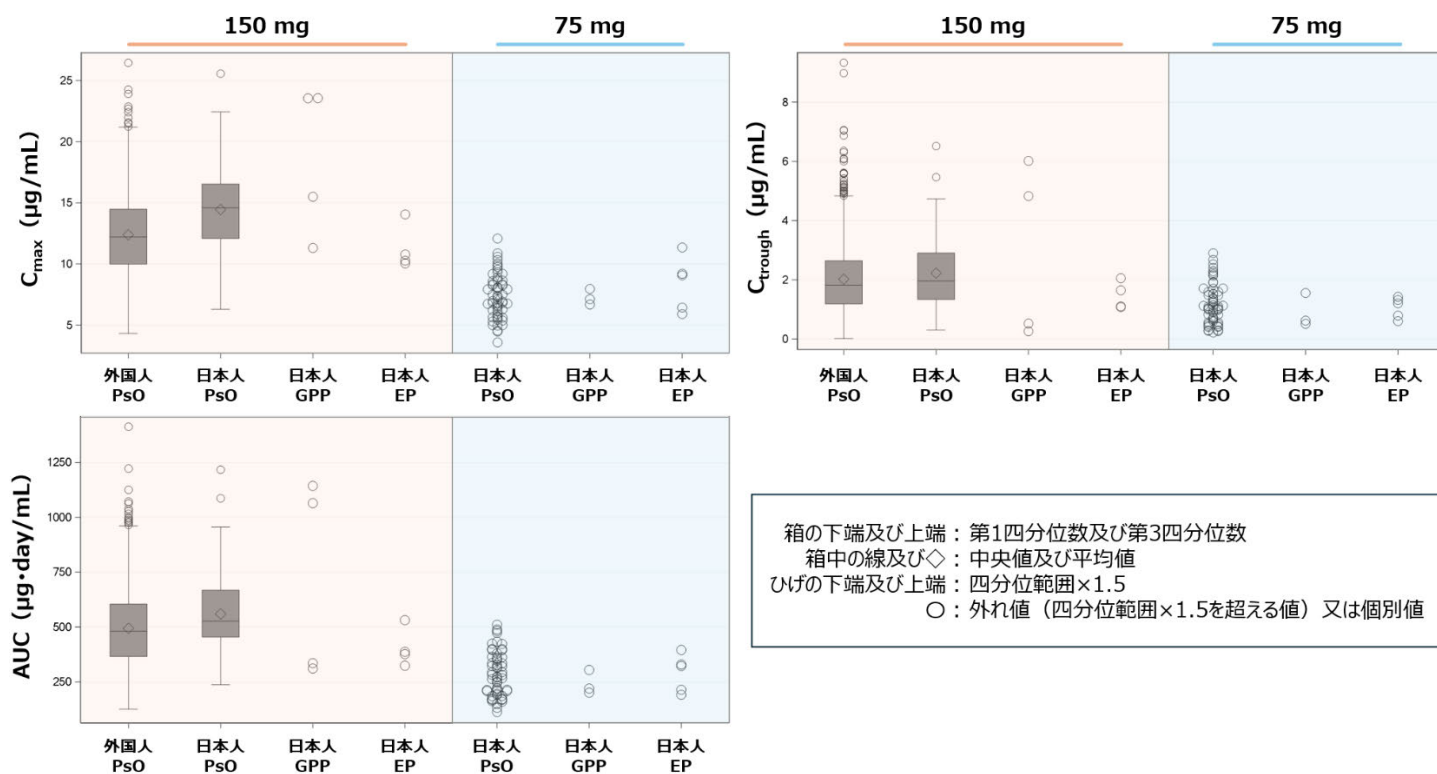


図 3 成人 PsO、GPP 及び EP 患者における定常状態での本薬の曝露量

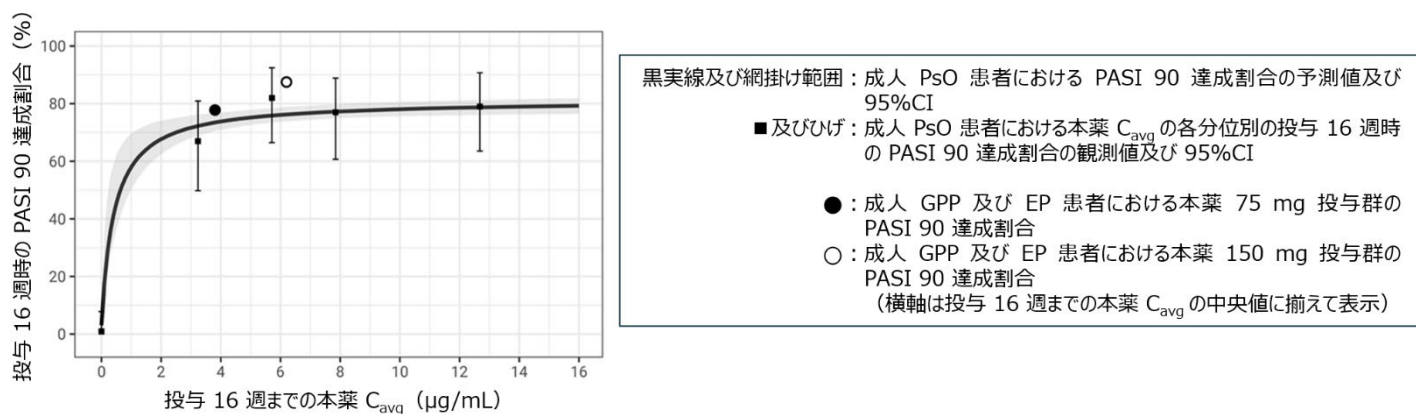


図 4 成人 PsO、GPP 及び EP 患者における本剤の有効性に関する曝露－反応関係

機構は、申請者の説明を了承した。なお、小児 GPP 及び EP 患者の用法・用量については、6 歳以上 18 歳未満の PsO 患者を対象とした臨床試験成績も踏まえ、7.R.4 項において議論する。

⁷⁾ 健康成人、成人 PsO、GPP 及び EP 患者を対象とした臨床試験成績に基づき構築された母集団薬物動態モデル（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）を用い、成人 GPP 及び EP 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（M15-988 試験）における投与 16 週までの本薬 C_{avg} を算出した上で、当該試験における投与 16 週時の PASI90 達成割合が本剤の投与量別に図示された。

6.R.2 ADA について

申請者は、ADA の発現状況並びに ADA が本薬の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

薬物動態への影響について、M19-977 試験における ADA 発現区分別の血清中本薬トラフ濃度推移は表 7 のとおりであった。また、その長期継続投与試験である M19-973 試験でも同様の傾向が認められることを確認している。いずれの試験においても ADA 陽性例は限られていたものの、各試験において ADA 陽性例における血清中本薬トラフ濃度は ADA 陰性例の濃度範囲内であり、ADA 発現が本薬の薬物動態に及ぼす明らかな影響は認められなかった。

表 7 ADA 発現区分別の本剤反復皮下投与時の血清中本薬トラフ濃度の推移 (M19-977 試験、 $\mu\text{g/mL}$)

パート名	年齢	体重	用量	ADA 発現	投与 4 週	投与 16 週	投与 52 週
パート 1	12 歳以上 18 歳未満	—	150 mg	ADA 陰性	7.9±3.0 (12)	3.1±1.1 (11)	1.9±1.3 (11)
ADA 陽性 ^{a)}				—	—	—	
パート 2 ピリオド A		40 kg 未満	55 mg	ADA 陰性	6.0, 6.0 (2)	2.2 (1)	—
				ADA 陽性 ^{a)}	—	1.7 (1)	—
		40 kg 以上	150 mg	ADA 陰性	7.5±2.9 (49)	2.9±1.3 (43)	—
				ADA 陽性 ^{a)}	—	2.6±0.2 (4)	—
パート 3	6 歳以上 12 歳未満	40 kg 未満	55 mg	ADA 陰性	6.7±1.7 (5)	2.8±1.5 (4)	1.9±1.0 (5)
				ADA 陽性	—	1.3 (1)	—
				中和抗体陽性	—	1.3 (1)	—
		40 kg 以上	150 mg	ADA 陰性	11.3±5.5 (6)	3.6±1.5 (7)	2.4±1.4 (7)
				ADA 陽性 ^{a)}	—	2.0 (1)	0.6 (1)
パート 4	40 kg 未満	55 mg	ADA 陰性	7.0±1.9 (19)	2.1±1.0 (19)	1.5±0.8 (17)	
			ADA 陽性 ^{a)}	—	—	—	
		40 kg 以上	150 mg	ADA 陰性	12.1±2.7 (5)	3.5±1.2 (4)	2.2±0.8 (3)
				ADA 陽性	7.3 (1)	2.4, 2.8 (2)	1.6, 1.8 (2)
			中和抗体陽性	—	—	1.8 (1)	

平均値 $\pm$ 標準偏差 (例数)、2 例以下の場合は個別値 (例数)、—: 該当なし

a) 中和抗体の発現は認められなかった。

有効性への影響について、M19-977 試験パート 2 における ADA 発現区分別の投与 16 週における有効性の結果は表 8 のとおりであった。M19-977 試験パート 2 における ADA 陽性例は限られており、また、中和抗体陽性例は認められなかったものの、得られた試験成績において ADA 発現が有効性に及ぼす明らかな影響は認められなかった。

表 8 ADA 発現区分別の投与 16 週における有効性 (M19-977 試験パート 2 ピリオド A)

	ADA 陰性 (42 例)	ADA 陽性 ^{a)} (11 例)
PASI 75 達成割合	35 (83.3)	11 (100)
sPGA 0/1 達成割合	33 (78.6)	10 (90.9)

例数 (%)

a) 中和抗体の発現は認められなかった。

安全性への影響について、M19-977 試験及び M19-973 試験における ADA 発現区分別の有害事象、過敏症反応及び注射部位反応の発現状況は表 9 のとおりであった。本剤 150 mg 投与例において ADA 陽性例では ADA 陰性例と比較して過敏症反応の発現割合が高かったものの、限られた例数での検討であることに注意が必要である。認められた事象はいずれも軽度又は中等度の過敏症反応であり、投与中止には至っておらず、ADA 発現が安全性に及ぼす明らかな影響は認められなかった。

表 9 ADA 発現区分別の有害事象の発現状況 (M19-977 試験及び M19-973 試験)

	本剤 150 mg 投与例		本剤 55 mg 投与例		
	ADA 陰性 (88 例)	ADA 陽性 ^{a)} (17 例)	ADA 陰性 (28 例)	ADA 陽性 (4 例)	中和抗体陽性 (2 例)
全有害事象	68 (77.3)	16 (94.1)	24 (85.7)	2 (50.0)	2 (100)
過敏症反応	5 (5.7)	4 (23.5)	5 (17.9)	0	0
注射部位反応	3 (3.4)	0	0	0	0

例数 (%)

a) 中和抗体の発現は認められなかった。

以上より、ADA 陽性例は限られており、ADA 及び中和抗体発現による本剤の薬物動態、有効性及び安全性への影響を結論付けることは困難であるものの、現時点において得られている試験成績からは、これらに明らかな影響は認められなかった。

機構は、申請者の説明を了承した。

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 10 に示す試験成績が提出された。

表 10 有効性及び安全性に関する評価資料

相	試験名 (jRCT 番号)	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
Ⅲ	M19-977 試験 (jRCT2051210069)	国際 共同	<パート 1> 12 歳以上 18 歳未満の 重症の PsO 患者	12	本剤 150 mg を 0、4 週、以降 12 週間隔で投与	薬物動態 安全性 有効性
			<パート 2> 12 歳以上 18 歳未満の 中等症から重症の PsO 患者	①54 ②28	<ピリオド A> ①本剤群： 本剤 55 mg（体重 40 kg 未満）又は 150 mg（体重 40 kg 以上）を 0、4 週、以降 12 週間隔で投与 ②ウステクヌマブ群 ^{a)} ： ウステクヌマブ 0.75 mg/kg（体重 60 kg 未満）、45 mg （体重 60 kg 以上 100 kg 未満）、90 mg（体重 100 kg 以上）を 0、4 週時に投与 <ピリオド B 及び C> 7.1.1 項参照	
			<パート 3> 6 歳以上 12 歳未満の 重症の PsO 患者	13	本剤 55 mg（体重 40 kg 未満）又は 150 mg（体重 40 kg 以上）を 0、4 週、以降 12 週間隔で投与	
			<パート 4> 6 歳以上 12 歳未満の 中等症から重症の PsO 患者	32 ^{b)}		
	M19-973 試験 (jRCT2041220091)	国際 共同	M19-977 試験を完了した患者	131 ^{b)}	本剤 55 mg（体重 40 kg 未満）又は 150 mg（体重 40 kg 以上）を 12 週間隔で投与	安全性 有効性

a) 本邦では PsO に対し成人の用法及び用量のみが承認されている。

b) 本邦からのみ 12 歳以上 18 歳未満の患者 2 例が M19-977 試験のパート 4 に追加で組み入れられ、M19-973 試験に移行した。当該 2 例は個々の試験における有効性及び安全性の解析対象集団からは除外され、別途評価された。

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : M19-977 試験 (2020 年 7 月～2024 年 10 月))

6 歳以上 18 歳未満の中等症から重症の PsO 患者 (表 11) (目標症例数 132 例 (パート 1 : 12 例、パート 2 : 80 例、パート 3 : 12 例、パート 4 : 28 例)^{b)}) を対象に、本剤の薬物動態、安全性及び有効性を検討するため、国際共同第Ⅲ相試験が日本、米国、ドイツ等の 7 の国又は地域で実施された。

^{b)} 有効性の主要評価項目について評価可能な患者を 120 例以上組み入れることとされ、そのうち 6 歳以上 12 歳未満の患者を 40 例以上、12 歳以上 18 歳未満の患者を 80 例以上組み入れることとされた。

表 11 主な組入れ基準

1. 6 歳以上 18 歳未満
 - ・パート 1 及び 2：組入れ時に 12 歳以上 18 歳未満
 - ・パート 3 及び 4：組入れ時に 6 歳以上 12 歳未満
2. ベースライン時の 6 カ月以上前に PsO と診断されている
3. 治験責任医師により全身療法の適応となると判断され、スクリーニング時及びベースライン時のいずれにおいても以下の疾患活動性の基準を満たす
 - ・パート 1 及び 3：乾癬皮疹が BSA 20%以上かつ sPGA スコア 4、乾癬皮疹が顔面若しくは陰部を含め BSA 10%以上かつ sPGA スコア 4、又は PASI スコア 20 以上と定義される重症の PsO を有する
 - ・パート 2 及び 4：乾癬皮疹が BSA 10%以上かつ sPGA スコア 3 以上又は PASI スコア 12 以上と定義される中等症から重症の PsO を有する
4. EP、GPP、滴状乾癬又は薬剤誘発性若しくは薬剤で増悪する乾癬の既往がない
5. 乾癬の評価に影響を及ぼす可能性がある乾癬以外の活動性皮膚疾患の既往がない

本試験は用量設定のためのパート 1 及び 3（非盲検、各 40 週間）、無作為化有効性評価者盲検下で行われ、本剤とウステクヌマブ⁹⁾皮下投与との比較を行う投与期ピリオド A（16 週間）、ピリオド A におけるウステクヌマブ投与群の患者に対する本剤への切替え投与及び本剤投与群の患者に対する本剤継続投与又は中止期であるピリオド B（12 週～最長 36 週間）並びに本剤再投与期であるピリオド C（16 週間）からなるパート 2（図 5）、並びに安全性評価を目的としたパート 4（40 週間）の 4 つのパートで構成され、各パートの対象患者は表 10 のとおりとされた。本剤の用法・用量は、パート 1 では本剤 150 mg を 0、4 週、以降 12 週間隔で皮下投与、パート 2～4 では 55 mg（体重 40 kg 未満）又は 150 mg（体重 40 kg 以上）を 0、4 週、以降 12 週間隔で皮下投与することとされた。

パート 2 のピリオド A における用法・用量は本剤を上記の用法・用量で皮下投与又はウステクヌマブ 0.75 mg/kg（体重 60 kg 未満）、45 mg（体重 60 kg 以上 100 kg 未満）若しくは 90 mg（体重 100 kg 以上）を 0、4 週時に皮下投与することとされた。ピリオド B では、ピリオド A で本剤群であった患者のうち sPGA スコアが 2 以上の患者及びウステクヌマブ群の患者は、本剤を上記の用量により 12 週間隔で皮下投与することとされ（本剤ノンレスポnder／本剤群及びウステクヌマブ／本剤群）、ピリオド A で本剤群であった患者のうち sPGA スコア 0 又は 1 を達成した患者は、本剤を上記の用量により 12 週間隔で皮下投与を継続する群（本剤レスポnder／本剤群）又は本剤投与を中止する群（本剤レスポnder／中止群）に無作為化された。ピリオド C は、ピリオド B の本剤レスポnder／中止群の患者のうち投与 28 週以降に sPGA スコアが 3 以上となった患者を対象に、本剤の皮下投与を上記の用法・用量で再開することとされた。やむを得ず併用薬の投与が必要な場合には、慢性的な症状等に対して一定の用量で併用薬を使用することが許容された。試験期間中、PsO への有効性が確認された薬剤を PsO の治療のために併用することは原則禁止とされた¹⁰⁾。

⁹⁾ 本邦では PsO に対し成人の用法及び用量のみが承認されている。

¹⁰⁾ 治験薬以外の PsO 治療のための生物製剤は併用禁止とされた。ベースライン前 4 週間以内の生物製剤以外の全身 PsO 治療薬（シクロスポリン、副腎皮質ステロイド、MTX、エトレチナート、アブレミラスト、フマル酸誘導体等）、光線療法、レーザー治療等は禁止された。ベースライン前 2 週間以内の局所 PsO 治療（副腎皮質ステロイド、ビタミン D 誘導体、レチノイド等）は禁止されたが、手掌、足底、顔面、乳房下部、鼠径部にのみ保湿剤、シャンプー、又は低力価の外用ステロイド薬の使用が認められた。

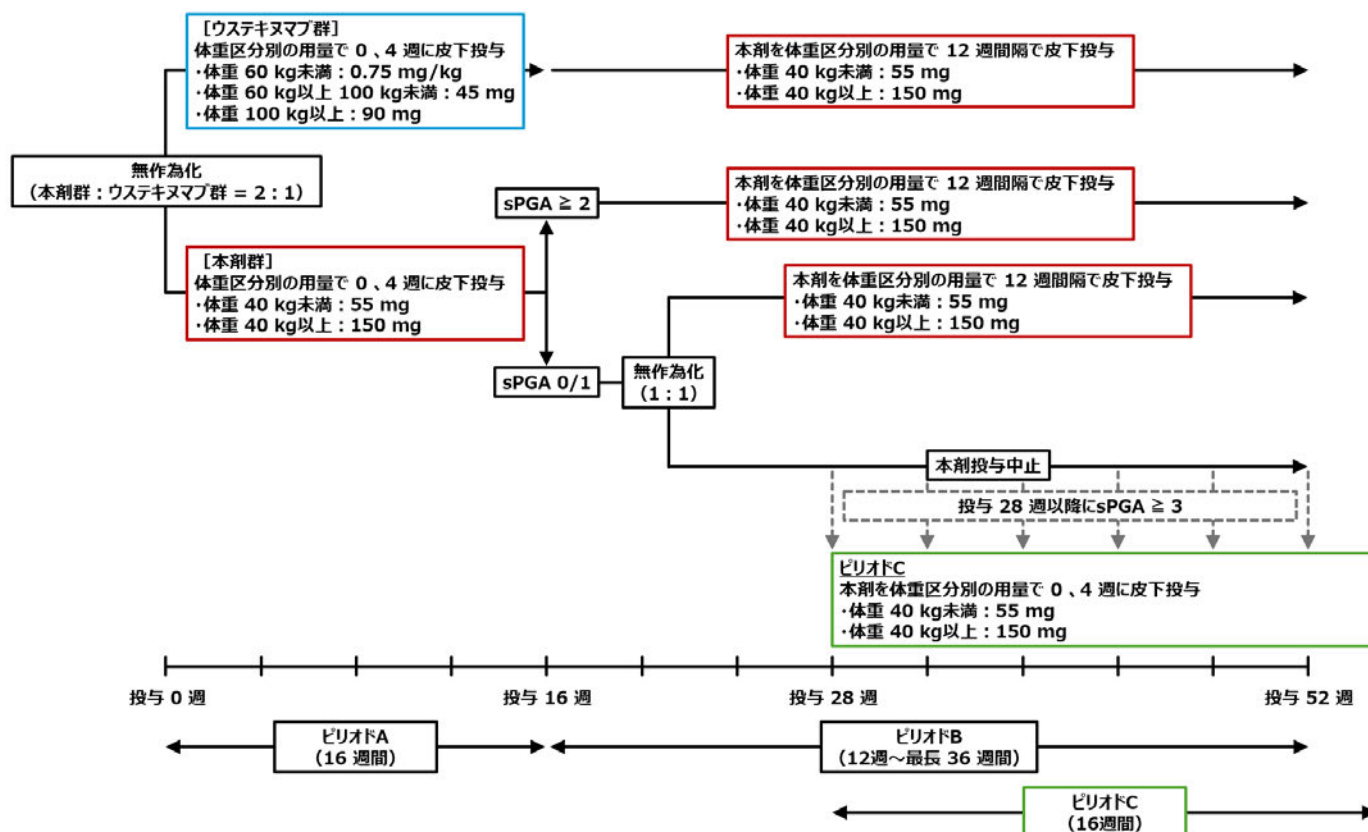


図5 パート2の試験デザイン

パート1では、組み入れられた12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、治験薬が1回以上投与された12例全例が安全性解析対象集団とされた。試験中止例は認められなかった。

パート2では、無作為化された82例（本剤群54例、ウステキヌマブ群28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、治験薬が1回以上投与された82例全例が安全性解析対象集団とされた。ピリオドAにおける試験中止例は本剤群1.9%（1/54例）に認められ、中止理由は追跡不能であった。ピリオドBに組み入れられた81例（本剤レスポnder／本剤群22例、本剤ノンレスポnder／本剤群10例、ウステキヌマブ／本剤群28例、本剤レスポnder／中止群21例）のうち、本剤レスポnder／中止群を除く60例に治験薬が1回以上投与された。ピリオドBの安全性の解析は、本剤／本剤群32例、ウステキヌマブ／本剤群28例、本剤レスポnder／中止群21例を対象に行われた。ピリオドCには8例が組み入れられ¹⁾、8例全例に治験薬が1回以上投与された。ピリオドB及びCでは試験中止例は認められなかった。

パート3に組み入れられた13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、治験薬が1回以上投与された13例全例が安全性解析対象集団とされた。試験中止例は認められなかった。

パート4には12歳以上18歳未満の日本人2例を含む32例が組み入れられ、12歳以上18歳未満の日本人2例を除いた30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、32例全例に治験薬が1回以上投与されたが、12歳以上18歳未満の日本人2例を除いた30例が安全性解析対象集

¹⁾ ピリオドCに組み入れられた8例のうち1例は、予定外来院時にsPGAスコアの誤判定によりピリオドCに組み入れられ、本剤が投与されたものの、実際には再燃は認められなかった（sPGAスコア1）ことから、以降の本剤投与は継続されなかった。

団とされ、12 歳以上 18 歳未満の日本人 2 例については別途安全性が評価された。試験中止例は 10.0% (3/30 例) に認められ、中止理由は同意撤回、追跡不能及びその他であった。

有効性について、主要評価項目は投与 16 週時の PASI 75 達成割合及び sPGA 0/1 達成割合の co-primary エンドポイントとされ、本剤群とウステキヌマブ群との比較に関する仮説検定は実施せず、各投与群の記述的な評価を行う計画とされた。パート 2 ピリオド A の結果は表 12 のとおりであり、日本人部分集団における結果は表 12 のとおりであった。

表 12 主要評価項目の結果 (パート 2 ピリオド A、ITT 集団)

	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群	ウステキヌマブ群	本剤群	ウステキヌマブ群
投与 16 週時の PASI 75 達成割合	85.2 (46/54)	85.7 (24/28)	100 (1/1)	100 (2/2)
ウステキヌマブ群との群間差 [95%CI]	-0.5 [-15.6, 18.4]		0.0 [-85.2, 74.2]	
投与 16 週時の sPGA 0/1 達成割合	79.6 (43/54)	75.0 (21/28)	100 (1/1)	100 (2/2)
ウステキヌマブ群との群間差 [95%CI]	4.6 [-13.4, 25.4]		0.0 [-85.2, 74.2]	

% (例数)、欠測値は NRI 法により補完された。

パート 1~4 を通じて、死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象はパート 2 ピリオド B のみで認められた。

パート 1 における有害事象は 50.0% (6/12 例) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は発熱及び頭痛 (各 2 例) であった。

副作用は認められなかった。

パート 2 ピリオド A における有害事象は、本剤群 44.4% (24/54 例)、ウステキヌマブ群 50.0% (14/28 例) に認められ、主な事象は表 13 のとおりであった。

副作用は、本剤群 13.0% (7/54 例)、ウステキヌマブ群 21.4% (6/28 例) に認められた。

表 13 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象
(パート 2 ピリオド A、安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (54 例)	ウステキヌマブ群 (28 例)
上咽頭炎	10 (18.5)	4 (14.3)
COVID-19	5 (9.3)	2 (7.1)
頭痛	3 (5.6)	3 (10.7)
節足動物咬傷	2 (3.7)	0

例数 (%)

パート 2 ピリオド B における有害事象は、本剤／本剤群 71.9% (23/32 例)、ウステキヌマブ／本剤群 71.4% (20/28 例)、本剤レスポンダー／中止群で 33.3% (7/21 例) に認められ、主な事象は表 14 のとおりであった。

重篤な有害事象は、本剤／本剤群 3.1% (1/32 例 (腓骨骨折))、ウステキヌマブ／本剤群 3.6% (1/28 例 (自殺念慮)) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤／本剤群 12.5% (4/32 例)、ウステキヌマブ／本剤群 21.4% (6/28 例)、本剤レスポンダー／中止群 9.5% (2/21 例) に認められた。

表 14 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（パート 2 ピリオド B、安全性解析対象集団）

事象名	本剤／本剤群 (32 例)	ウスデキヌマブ ／本剤群 (28 例)	本剤レスポナー ／中止群 (21 例)
上咽頭炎	9 (28.1)	12 (42.9)	0
頭痛	4 (12.5)	3 (10.7)	0
COVID-19	3 (9.4)	1 (3.6)	1 (4.8)
上気道感染	3 (9.4)	1 (3.6)	0
皮膚乳頭腫	3 (9.4)	0	0
咳嗽	2 (6.3)	3 (10.7)	0
月経困難症	2 (6.3)	0	0
ALT 増加	0	3 (10.7)	0
発熱	0	2 (7.1)	2 (9.5)

例数 (%)

パート 2 全期間における有害事象は、本剤投与例 67.1% (55/82 例) に認められ、主な事象は表 15 のとおりであった。

副作用は、本剤投与例 18.3% (15/82 例) に認められた。

表 15 2 例以上に認められた有害事象（パート 2 全期間、安全性解析対象集団）

事象名	本剤投与例 (82 例)	事象名	本剤投与例 (82 例)
上咽頭炎	25 (30.5)	皮膚乳頭腫	3 (3.7)
COVID-19	10 (12.2)	脱毛症	2 (2.4)
頭痛	9 (11.0)	節足動物咬傷	2 (2.4)
咳嗽	6 (7.3)	悪寒	2 (2.4)
上気道感染	5 (6.1)	浮動性めまい	2 (2.4)
発熱	4 (4.9)	湿疹	2 (2.4)
腹痛	3 (3.7)	胃腸炎	2 (2.4)
ざ瘡	3 (3.7)	口腔咽頭痛	2 (2.4)
ALT 増加	3 (3.7)	ウイルス感染	2 (2.4)
月経困難症	3 (3.7)	例数 (%)	

パート 3 における有害事象は、46.2% (6/13 例) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は上気道感染及び咳嗽（各 2 例）であった。

副作用は、23.1% (3/13 例) に認められた。

パート 4 における有害事象は、86.7% (26/30 例) に認められ、主な事象は表 16 のとおりであった。

副作用は、23.3% (7/30 例) に認められた。

表 16 2 例以上に認められた有害事象（パート 4、安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (30 例)	事象名	本剤群 (30 例)
上咽頭炎	10 (33.3)	レンサ球菌性咽頭炎	2 (6.7)
発熱	4 (13.3)	皮膚乳頭腫	2 (6.7)
胃腸炎	3 (10.0)	扁桃炎	2 (6.7)
咳嗽	3 (10.0)	蕁麻疹	2 (6.7)
インフルエンザ	2 (6.7)	例数 (%)	

パート 2 全期間の日本人部分集団における有害事象は、本剤投与例 66.7% (2/3 例) に認められ、認められた有害事象は上咽頭炎（2 例）、季節性アレルギー、咳嗽及びざ瘡（各 1 例）であった（重複あり）。

パート4の6歳以上12歳未満の日本人部分集団における有害事象は、100%（3/3例）に認められ、認められた有害事象は上咽頭炎（3例）、気管支炎、インフルエンザ、爪囲炎、関節痛及び皮膚嚢腫（各1例）であった（重複あり）。

パート4の12歳以上18歳未満の日本人部分集団における有害事象は、50.0%（1/2例、便秘）に認められた。

パート2及び4の日本人部分集団において、重篤な有害事象及び副作用は認められなかった。

7.1.2 長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2-1：M19-973試験（2021年7月～継続中（2025年1月データカットオフ）））

M19-977試験を完了した患者を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が日本、米国、ドイツ等の7の国又は地域で実施された。用法・用量は、本剤55mg（体重40kg未満）又は本剤150mg（体重40kg以上）を12週間隔で216週間皮下投与することとされた。

M19-977試験からM19-973試験に移行した131例全例に治験薬が1回以上投与され、131例のうち、M19-977試験パート4への組入れ後、M19-973試験に移行した12歳以上18歳未満の日本人2例を除く129例が安全性解析対象集団とされた。当該12歳以上18歳未満の日本人2例については別途安全性が評価された。また、129例がFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。試験中止例は3.9%（5/129例）に認められ、中止理由は、その他1.6%（2/129例）、追跡不能、患者による同意撤回、親又は保護者による同意撤回各0.8%（1/129例）であった。

有害事象は、65.9%（85/129例）に認められ、主な事象は表17のとおりであった。

死亡及び投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

重篤な有害事象は、2.3%（3/129例、肥満、うつ病及び自殺念慮各1例）に認められ、自殺念慮については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、11.6%（15/129例）に認められた。

表17 2%以上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 (129例)	事象名	本剤投与例 (129例)
上咽頭炎	28 (21.7)	COVID-19	5 (3.9)
上気道感染	9 (7.0)	血中CPK増加	3 (2.3)
ざ瘡	8 (6.2)	疲労	3 (2.3)
頭痛	8 (6.2)	胃腸炎	3 (2.3)
扁桃炎	8 (6.2)	インフルエンザ	3 (2.3)
咳嗽	6 (4.7)	口腔咽頭痛	3 (2.3)
悪心	6 (4.7)	鼻漏	3 (2.3)

例数 (%)

日本人部分集団での有害事象は80.0%（4/5例）に認められ、認められた事象はざ瘡（2例）、悪心、COVID-19、インフルエンザ、上咽頭炎、化膿、失神寸前の状態、小児うつ病、汗疹及び内出血（各1例）であった（重複あり）。また、安全性解析対象集団に含まれなかった日本人2例における有害事象は50.0%（1/2例、便秘／上咽頭炎）に認められた。

死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び副作用は認められなかった。

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、小児乾癬に関する本剤の開発計画について、乾癬の病型ごとに以下のように説明している。

<PsO>

小児の PsO は成人と比較して顔面、屈曲部に皮膚病変が多く認められる等の違いはあるものの、病態生理は成人と小児とで類似している（*Pediatr Clin North Am* 2014; 61: 261-77、*Paediatr Drugs* 2015; 17: 373-84）。PsO に対する治療は、副腎皮質ステロイド、ビタミン D3 製剤等の外用薬、光線療法、内服薬及び生物製剤による全身療法に大別され、小児での治療に際しては一部制限があるものの、外用薬から開始し皮膚病変の範囲が広い場合には全身療法が考慮される治療体系は成人と小児とで明らかな違いはない（*J Dermatol* 2024; 51: 185-95）。また、小児 PsO の病態、診断及び治療方針は国内外で類似しており（*Pediatr Clin North Am* 2014; 61: 261-77、*J Dermatol* 2024; 51: 185-95 等）、成人 PsO 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において民族的要因による本薬の薬物動態への影響は認められていない（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 他」等参照）。

以上より、6 歳以上 18 歳未満の中等症から重症の PsO 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験である M19-977 試験等では、成人 PsO 患者の承認用量である本剤 150 mg 投与時の曝露量と同程度となるよう用法・用量を設定し、当該国際共同第Ⅲ相試験に本邦から参加した上で、得られた試験成績を成人 PsO 患者における薬物動態、有効性及び安全性と比較することで、6 歳以上の日本人小児 PsO 患者における本剤の有効性及び安全性を評価可能と考えた。

M19-977 試験のパート 1 及び 3 はそれぞれパート 2・3 及び 4 の用量設定のためのパートとし、患者背景を均一化するために重症の PsO 患者を対象とした。また、成人 PsO 患者を対象とした臨床試験（国際共同第Ⅲ相試験（M15-992 試験及び M16-008 試験）、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（M16-004 試験）等）において、乾癬皮疹が BSA 10%以上、sPGA スコア 3 以上かつ PASI スコア 12 以上の中等症から重症の PsO 患者を対象に本剤の有効性が確認されていること、及び実臨床において、「紫外線療法を含む既存の全身療法で十分な効果が得られず、乾癬皮疹が BSA の 10%以上の患者」が生物製剤の投与対象とされている（*日皮会誌* 2022; 132: 2271-96）ことを踏まえ、M19-977 試験のパート 2 及び 4 では、中等症から重症の小児 PsO 患者を対象とし、重症度に関する選択基準として「乾癬皮疹が BSA 10%以上かつ sPGA スコア 3 以上、又は PASI スコア 12 以上」を設定した。さらに、有効性の主要評価項目は、成人 PsO 患者において評価した項目のうち、小児でも評価可能な項目として、投与 16 週時の PASI 75 達成割合及び sPGA 0/1 達成割合の co-primary エンドポイントを設定することとした。これにより、M19-977 試験の成績と成人 PsO 患者を対象とした臨床試験成績との比較が可能と考えた。なお、M19-977 試験の開発時点において本邦で小児 PsO に対して承認されていた生物製剤はなかったものの、M19-977 試験の参加地域において小児 PsO に対しウスティヌマブ等の生物製剤が承認されており、使用の推奨度、有効性等を考慮するとウスティヌマブを比較対照と設定することは妥当と考えられたこと等から、M19-977 試験パート 2 ピリオド A ではウスティヌマブを対照薬として設定した。

<GPP 及び EP>

GPP は、小児期から高齢期までのどの年齢でも発症する可能性があり、小児では 10 歳以下の発症が多いとされているが（*Nippon Rinsho* 2018; 76: 46-51）、小児乾癬患者のうち GPP の有病率は海外で 1～5.4%と報告されており（*J Dermatol* 2024; 51: 185-95）、小児 GPP の患者数は限られている。急激な発熱

と全身倦怠感とともに全身の皮膚が紅潮し、無菌性膿疱が多発するという臨床的特徴は成人と小児で共通しており、診断基準についても成人と小児で違いはない。本邦における GPP に対する治療アルゴリズムは PsO と概ね同様であるが（日皮会誌 2015; 125: 2211-57）、GPP では顆粒球単球吸着除去法及び抗 IL-36 受容体抗体も承認されている。小児では治療選択肢に制限があるものの、成人と小児の治療体系は概ね同様である。

EP は、乾癬が紅皮症化した状態の重症な乾癬の一病型であり、患者数は乾癬全体の 1%程度とされており、成人及び小児ともに発症は極めてまれである（Nippon Rinsho 2018; 76: 41-5、皮膚病診療 2021; 43: 779-85）。診断は、成人・小児ともに、主に、経過や臨床像として全身の皮膚がびまん性に発赤し、鱗屑を伴っていることに基づき行われ、他の原因による紅皮症との鑑別が必要な場合には皮膚生検が行われる（Nippon Rinsho 2018; 76: 41-5）。EP に特化した診療ガイドラインはないが、PsO の治療に準じてシクロスポリン、レチノイド等の内服治療、光線療法が行われており、これらの治療で効果不十分な患者に対して成人では生物製剤も承認されているものの、小児に対して承認されている生物製剤はない。

海外において本剤は、GPP 及び EP に係る効能・効果で承認されておらず、海外では小児 GPP 及び EP 患者に対する本剤の開発は計画されていなかった。上記のとおり本邦における小児 GPP 及び EP 患者は極めて限られていることを踏まえると、本邦単独で小児 GPP 及び EP 患者を対象とした臨床試験を実施することは困難であると考えられた。当該状況並びに以下の点を踏まえ、小児 GPP 及び EP 患者に対する開発においては、成人 PsO と小児 PsO における本剤の薬物動態、有効性及び安全性が類似していることを確認された場合には、成人 GPP 及び EP 患者に本剤を投与したときと同様に、日本人小児 GPP 及び EP 患者においても本剤の有効性及び安全性が期待できると考えた。

- GPP 及び EP は乾癬の一病型であり、GPP 及び EP の臨床症状、診断基準等について成人と小児で明らかな違いはないこと。
- 成人 PsO 患者と成人 GPP 及び EP 患者の曝露－反応関係が類似していること（6.R.1 項参照）。

<PsA>

PsA は、乾癬の皮膚症状に加えて関節炎を発症した病型である。成人 PsA 患者では皮膚症状が先行することが多い一方、小児 PsA では関節症状が先行することが多い等の発症時の特徴は異なるものの、その後の疾患経過は成人 PsA と小児 PsA 患者で類似しており（皮膚病診療 2024; 48: 678-83）、腱付着部、末梢関節、体軸関節、指、爪等の複数の組織に多様な症状が認められるという病態は成人と小児で同様である。成人の PsA の分類基準である CASPAR 分類と国際リウマチ学会が作成した小児 PsA の分類基準である ILAR 分類の内容は、多くの項目が重複し、類似している（J Rheumatol 2004; 31: 390-2、Arthritis Rheum 2006; 54: 2665-73）。PsA の治療は、関節症状の軽減、QOL の改善、関節症状の進行を防ぐための薬物療法が中心であり、皮膚症状は PsO と同様に治療する。関節症状の治療は NSAIDs から開始し、NSAIDs で効果不十分の場合には MTX 等の csDMARDs、csDMARDs でも効果不十分又は不耐容の場合には生物製剤、JAK 阻害薬等が用いられる（J Dermatol 2024; 51: 185-95）。以上の治療体系は、成人と小児で概ね同様であるが、小児で使用可能な生物製剤はセクキヌマブのみであり、他の病型と同様に小児に対する治療選択肢には一部制限がある。

以上の成人 PsA と小児 PsA の疾患の類似性を踏まえて、米国において、小児 PsA 患者の開発を以下に示す外挿に基づく戦略にて行うことを許容された。本邦においても、日本人小児 PsA 患者が極めて限られることも考慮し、以下の点を踏まえ、小児 PsO と成人 PsO における本剤の薬物動態、有効性及び安全性の類似性を確認した上で、外挿に基づく開発戦略（図 6）により、成人 PsA 患者を対象とした海外

第Ⅲ相試験（M15-998 試験、M16-011 試験）から得られた有効性に係る試験成績¹²⁾及び 6 歳以上 18 歳未満の PsO 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（M19-977 試験及び M19-973 試験）から得られる安全性に係る試験成績から日本人小児 PsA 患者における有効性及び安全性を評価することは可能と考えた。

- 上述の通り、一部異なる点もあるものの、成人 PsA と小児 PsA の病態、治療体系は類似していることを踏まえると、成人 PsA と小児 PsA とで同程度の本薬の曝露が得られれば小児 PsA に対する有効性が期待できると考えられたこと。また、小児 PsA 患者や若年性特発性関節炎患者（小児 PsA 患者を含む）を対象とした他の生物製剤の臨床試験において、成人 PsA と同様の有効性が示唆されたとの報告が複数ある¹³⁾ことを踏まえると、成人 PsA と同様に小児 PsA に対する本剤の有効性は期待できると考えられたこと。
- 小児 PsA 患者でも PsO の皮膚症状が認められることに加え、小児 PsA 及び小児 PsO はいずれも肥満、糖尿病、脂質異常症等との関連が認められており（J Psoriasis Psoriatic Arthritis 2018; 3: 131-6）、小児 PsA と小児 PsO の病態は類似していると考えられること。
- 成人 PsA 及び成人 PsO 患者に本剤を投与したときの薬物動態及び安全性プロファイルに明らかな差異は認められていないこと（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」、7.R.3 項参照）。

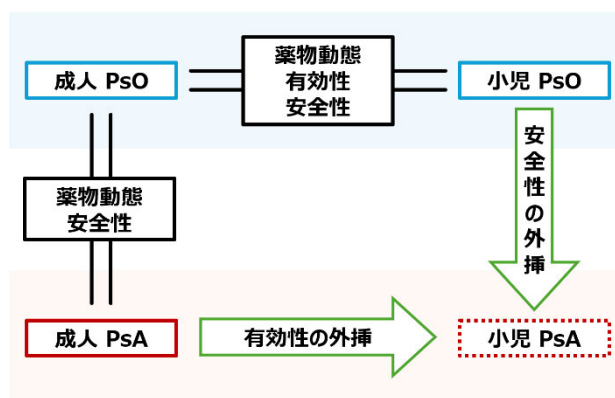


図 6 外挿に基づく開発戦略

機構は、本来であれば小児 GPP、EP 及び PsA 患者を対象とした臨床試験成績から本剤の有効性及び安全性を評価することが望ましいと考えるものの、本剤の投与対象とされる小児患者は限られていること等を考慮すると、6 歳以上 18 歳未満の中等症から重症の PsO 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（M19-977 試験）及び長期継続試験（M19-973 試験）において得られた試験成績により、小児 PsO 患者に本剤を投与したときの薬物動態、有効性及び安全性について評価した上で、成人 PsO、GPP 及び EP 患者並びに PsA 患者に本剤を投与したときの試験成績等に基づき小児 GPP 及び EP 患者並びに PsA 患者

¹²⁾ 成人 PsA 患者を対象とした本剤の海外第Ⅲ相試験における有効性の試験成績（FAS）は、下表のとおり。

	M15-998 試験		M16-011 試験	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
投与 24 週時の ACR 20 達成割合	51.3 (115/224)	26.5 (58/219)	57.3 (277/483)	33.5 (161/481)
プラセボ群との群間差 [95%CI]	24.5 [15.9, 33.0]		24.0 [18.0, 30.0]	

%（例数）

¹³⁾ エタネルセプトに関する報告（Arthritis Rheum 2004; 50: 2264-72、Arthritis Res Ther 2019; 21: 125 等）、セクキヌマブに関する報告（RMD Open 2018; 4: e000723、Ann Rheum Dis 2023; 82: 154-60）

に対する有効性及び安全性を評価することはやむを得ないと判断した。なお、PsA 患者の用法・用量における年齢下限の設定については、7.R.4 項において議論したい。

7.R.2 有効性について

申請者は、小児 PsO 患者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。

6 歳以上 18 歳未満の中等症から重症の PsO 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（M19-977 試験）の主要評価項目である投与 16 週時の PASI 75 達成割合及び sPGA 0/1 達成割合並びにその他の有効性評価項目の試験成績は表 18 のとおりであった。パート 1、3 及び 4 では単群試験として実施されたものの、パート 2 の本剤群と同様の傾向が認められた。また、本剤の投与を継続したパートにおいて、投与期間を通じて本剤の有効性は維持された。なお、パート 2 ピリオド B において、本剤の投与を中止した群では有効性が低下したが（表 19）、ピリオド C の再投与により再度症状が改善する傾向が認められた¹⁴⁾。

¹⁴⁾ ピリオド C として、本剤の投与中止により sPGA スコアが 3 以上となった患者（8 例）を対象に本剤の再投与が行われ、ピリオド C の投与 16 週時における sPGA 0/1 達成割合は 62.5%（5/8 例）、PASI 75 達成割合は 87.5%（7/8 例）であった。

表 18 有効性評価項目の成績 (M19-977 試験、ITT 集団)

	パート 1	パート 2 ピリオド A		パート 3	パート 4
	本剤投与例 (12 例)	本剤群 (54 例)	ウステキヌマブ群 (28 例)	本剤投与例 (13 例)	本剤投与例 (30 例)
sPGA 0/1 達成割合 (NRI)					
4 週	25.0 (3/12)	33.3 (18/54)	14.3 (4/28)	15.4 (2/13)	43.3 (13/30)
12 週	83.3 (10/12)	70.4 (38/54)	71.4 (20/28)	84.6 (11/13)	86.7 (26/30)
16 週 (※)	83.3 (10/12)	79.6 (43/54)	75.0 (21/28)	84.6 (11/13)	90.0 (27/30)
28 週	91.7 (11/12)			76.9 (10/13)	93.3 (28/30)
52 週	91.7 (11/12)			84.6 (11/13)	83.3 (25/30)
sPGA 0 達成割合 (NRI)					
4 週	0	0	0	0	3.3 (1/30)
12 週	41.7 (5/12)	33.3 (18/54)	10.7 (3/28)	30.8 (4/13)	33.3 (10/30)
16 週	41.7 (5/12)	40.7 (22/54)	17.9 (5/28)	53.8 (7/13)	43.3 (13/30)
28 週	66.7 (8/12)			61.5 (8/13)	50.0 (15/30)
52 週	66.7 (8/12)			69.2 (9/13)	63.3 (19/30)
PASI 75 達成割合 (NRI)					
4 週	33.3 (4/12)	18.5 (10/54)	14.3 (4/28)	30.8 (4/13)	33.3 (10/30)
12 週	91.7 (11/12)	75.9 (41/54)	78.6 (22/28)	92.3 (12/13)	76.7 (23/30)
16 週 (※)	83.3 (10/12)	85.2 (46/54)	85.7 (24/28)	92.3 (12/13)	86.7 (26/30)
28 週	91.7 (11/12)			100 (13/13)	93.3 (28/30)
52 週	100 (12/12)			100 (13/13)	86.7 (26/30)
PASI 90 達成割合 (NRI)					
4 週	8.3 (1/12)	7.4 (4/54)	0	0	20.0 (6/30)
12 週	83.3 (10/12)	55.6 (30/54)	35.7 (10/28)	76.9 (10/13)	63.3 (19/30)
16 週	83.3 (10/12)	64.8 (35/54)	60.7 (17/28)	84.6 (11/13)	76.7 (23/30)
28 週	83.3 (10/12)			92.3 (12/13)	80.0 (24/30)
52 週	83.3 (10/12)			84.6 (11/13)	80.0 (24/30)
PASI 100 達成割合 (NRI)					
4 週	0	0	0	0	3.3 (1/30)
12 週	50.0 (6/12)	29.6 (16/54)	10.7 (3/28)	30.8 (4/13)	33.3 (10/30)
16 週	41.7 (5/12)	40.7 (22/54)	17.9 (5/28)	53.8 (7/13)	43.3 (13/30)
28 週	66.7 (8/12)			61.5 (8/13)	50.0 (15/30)
52 週	66.7 (8/12)			69.2 (9/13)	63.3 (19/30)
Itch NRS $\geq$ 4 改善達成割合 (NRI)					
16 週		64.9 (24/37)	57.1 (8/14)		
CDLQI (LOCF)					
ベースライン		10.4 $\pm$ 6.5 (52)	9.6 $\pm$ 8.0 (27)		
16 週		2.8 $\pm$ 3.9 (51)	3.4 $\pm$ 3.6 (28)		
FDLQI (LOCF)					
ベースライン		10.5 $\pm$ 5.8 (51)	10.3 $\pm$ 6.7 (25)		
16 週		3.7 $\pm$ 4.7 (51)	4.8 $\pm$ 4.1 (25)		

% (例数) 又は平均値 $\pm$ 標準偏差 (例数)、※: 主要評価項目

表 19 有効性評価項目の成績 (M19-977 試験、パート 2 ピリオド B、ITT 集団)

	本剤ノンレスポonder ／本剤群	本剤レスポonder ／本剤群	本剤レスポonder ／中止群	ウステキヌマブ ／本剤群
sPGA 0/1 達成割合 (NRI)				
16 週	10.0 (1/10)	100 (22/22)	100 (21/21)	75.0 (21/28)
28 週	40.0 (4/10)	95.5 (21/22)	85.7 (18/21)	85.7 (24/28)
52 週	50.0 (5/10)	95.5 (21/22)	42.9 (9/21)	89.3 (25/28)
PASI 75 達成割合 (NRI)				
16 週	60.0 (6/10)	95.5 (21/22)	95.2 (20/21)	85.7 (24/28)
28 週	70.0 (7/10)	100 (22/22)	76.2 (16/21)	96.4 (27/28)
52 週	90.0 (9/10)	100 (22/22)	57.1 (12/21)	96.4 (27/28)

% (例数)

M19-977 試験の日本人部分集団 (パート 2 (本剤群) : 1 例、パート 2 (ウステキヌマブ群) : 2 例、パート 4 (6 歳以上 12 歳未満) : 3 例、パート 4 (12 歳以上 18 歳未満) : 2 例) における投与 16 週時の有効性は表 20 のとおりであり、1 例を除いて投与 16 週時の PASI 75 及び sPGA 0/1 を達成した。

表 20 日本人部分集団における投与 16 週時の有効性評価項目の成績 (M19-977 試験)

	年齢	性別	sPGA 0/1	PASI 75	PASI 90	PASI 100
パート 2						
本剤群	1■	女性	達成	達成	達成	非達成
ウステキヌマブ群	1■	男性	達成	達成	達成	非達成
ウステキヌマブ群	1■	女性	達成	達成	非達成	非達成
パート 4						
本剤投与例	1■	女性	達成	非達成	非達成	非達成
本剤投与例	1■	男性	達成	達成	達成	非達成
本剤投与例	1■	男性	達成	達成	達成	非達成
本剤投与例	1■	女性	達成	達成	達成	非達成
本剤投与例	1■	男性	達成	達成	達成	非達成

小児 PsO 患者を対象とした M19-977 試験の本剤投与群において認められた有効性は、成人 PsO 患者を対象とした臨床試験の成績と同様であった (表 21)。

表 21 小児 PsO 患者と成人 PsO 患者の投与 16 週時における有効性の比較 (ITT 集団、NRI)

患者集団	小児 PsO 患者	成人 PsO 患者		
試験名	M19-977 試験 パート 2 ペリオド A	M16-004 試験	M16-008 試験	M15-992 試験
実施地域	国際共同	国内	国際共同	国際共同
用量	55 mg/150 mg	150 mg	150 mg	150 mg
sPGA 0/1 達成割合	79.6 (43/54)	92.7 (51/55)	87.8 (267/304)	83.5 (340/407)
sPGA 0 達成割合	40.7 (22/54)	38.2 (21/55)	36.8 (112/304)	46.4 (189/407)
PASI 75 達成割合	85.2 (46/54)	94.5 (52/55)	89.1 (271/304)	88.7 (361/407)
PASI 90 達成割合	64.8 (35/54)	74.5 (41/55)	75.3 (229/304)	73.2 (298/407)
PASI 100 達成割合	40.7 (22/54)	32.7 (18/55)	35.9 (109/304)	47.2 (192/407)

% (例数)

機構は、以下のように考える。

6 歳以上 18 歳未満の中等症から重症の PsO 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (M19-977 試験) の本剤投与時において、成人 PsO 患者を対象とした臨床試験と同様に有効性が示唆されたことから、小児 PsO 患者における本剤の有効性は期待できると判断した。また、臨床試験における日本人小児 PsO 患者での検討は限られているものの、全体集団と概ね同様の有効性が確認されていることから、日本人小児 PsO 患者に対する本剤の有効性も期待できると判断した。なお、M19-977 試験及び M19-973 試験では小児 PsO 患者のみが対象とされており、小児 PsA、GPP 及び EP 患者へ本剤を投与した試験成績は得られていない。小児 PsA、GPP 及び EP 患者における本剤の有効性については、7.R.4 項において議論する。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、小児 PsO 患者に対する本剤の安全性について、以下のように説明している。

6 歳以上 18 歳未満の中等症から重症の PsO 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (M19-977 試験及び M19-973 試験) の併合データ、並びに成人 PsO 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (M15-997 試験) 及び成人 PsA 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (M15-998 試験及び M16-011 試験) の併合データにおける安全性の概要及び注目すべき有害事象等の発現状況は表 22 のとおりであった。患者背景、各集団における患者数等が異なるため比較には限界があるものの、成人 PsO 患者における本剤の有害事象の発現状況と比較して、小児 PsO 患者では感染症、過敏症及び精神神経系事象の発現割合がやや高い傾向が認められた。小児 PsO 患者で感染症の発現割合が高かった理由として、集団生活による上気道感染 (上咽頭

炎等)の発現が多く認められたことによるものと考えられる。一方で、小児 PsO 集団では重篤な感染症、日和見感染、帯状疱疹及び活動性結核は認められなかった。また、過敏症として認められた事象のほとんどは、湿疹及び蕁麻疹であり、これらは本剤の既知の有害事象であった。その他の事象として、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎及びアレルギー性結膜炎が認められたが、いずれも非重篤で軽度から中等度であった。多くの事象は治験薬との因果関係は否定され、治験薬投与継続下で回復した。精神神経系事象について、認められた事象は、うつ病及び自殺念慮¹⁵⁾各 2 例、小児うつ病 1 例であり、うつ病を発現した症例のうち 1 例で 5 件の事象が発現したことにより、曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数が高くなった可能性がある。当該症例において発現した 5 件の事象のうち、2 件が重篤な事象と判定されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、治験薬投与継続下で回復した。小児うつ病及びうつ病を発現したその他の症例については、事象は非重篤で、治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与中止にも至らなかった。薬剤誘発性うつ病は通常、治療開始後数週間以内に起こることが多いとされているが (Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. Third edition. American Society of Health-System Pharmacists; 2018. Section IV Chapter18 p1-23)、本剤の小児 PsO 患者を対象とした臨床試験で認められたうつ関連事象の発現日は本剤初回投与後 495～1,078 日であったこと、本剤投与継続下で事象が回復していることを踏まえると、これらのうつ関連事象は本剤投与によるものとは考えにくく、思春期の患者における精神疾患又は乾癬による心理社会的影響が主な要因であると考えられる。

以上を踏まえると、小児 PsO の併合データにおいて、新たな安全性シグナルや既知の副作用に対する新たな傾向は認められておらず、小児 PsO に対する本剤の安全性プロファイルは成人 PsO と同様であると考えられる。

¹⁵⁾ 自殺念慮を発現した 2 例は M19-977 試験のウステキヌマブ／本剤群の患者であり、うち 1 例の事象は重篤かつ重度であったが、うつ病の既往があり、治験担当医師は治験薬との関連性はなしと評価した。当該事象は投与 150 日目に本剤投与下で発現し、発現から 82 日後に治験薬投与継続下で回復した。もう 1 例は、M19-973 試験中に重篤で中等度の事象を発現した。当該患者は自殺念慮の既往を治験責任医師に伝えていなかったため、事象発現時には治験薬との関連性ありと評価されたが、後に精神科医により大うつ病性障害及び不安と診断され、いずれも治験薬との関連性はなしと評価され、最終的には自殺念慮も治験薬との関連性はなしと評価が修正された。

表 22 安全性の概要及び注目すべき有害事象等の発現状況

対象患者	小児 PsO 患者				成人 PsO 患者	成人 PsA 患者
対象試験・集団	M19-977 試験 ^{a)}			2 試験併合 ^{b)} データ	M15-997 試験 ^{c)}	2 試験併合 ^{d)} データ
	パート 2		全パート			
期間	投与 16 週まで			全投与期間		
投与群	本剤群	ウステキヌマブ群	全本剤投与例	全本剤投与例	全本剤投与例	全本剤投与例
例数	54	28	111	139	2,170	1,365
総曝露期間 (人・年)	16.7	8.6	34.5	330.5	11,958.9	1,467.8
安全性の概要						
全有害事象	24 (44.4) 323.4	14 (50.0) 220.9	55 (49.5) 336.2	110 (79.1) 186.4	2,031 (93.6) 139.5	783 (57.4) 157.4
重篤な有害事象	0	0	0	5 (3.6) 1.8	490 (22.6) 6.8	84 (6.2) 8.1
死亡	0	0	0	0	28 (1.3) 0.2	2 (0.1) 0.1
中止に至った有害事象	0	0	0	0	172 (7.9) 1.7	25 (1.8) 2.0
副作用	7 (13.0) 77.8	6 (21.4) 69.8	13 (11.7) 63.8	31 (22.3) 32.7	779 (35.9) 19.6	222 (16.3) 30.9
注目すべき有害事象等						
感染症	19 (35.2) 185.6	9 (32.1) 104.7	36 (32.4) 165.2	94 (67.6) 85.0	1,622 (74.7) 44.3	426 (31.2) 42.4
重篤な感染症	0	0	0	0	99 (4.6) 1.2	33 (2.4) 2.5
日和見感染	0	0	0	0	10 (0.5) 0.1	2 (0.1) 0.1
活動性結核	0	0	0	0	1 (<0.1) <0.1	0
带状疱疹	0	0	0	0	55 (2.5) 0.5	7 (0.5) 0.5
真菌感染	0	0	1 (0.9) 2.9	7 (5.0) 2.4	207 (9.5) 2.3	24 (1.8) 2.0
悪性腫瘍	0	0	0	0	101 (4.7) 1.2	15 (1.1) 1.2
NMSC	0	0	0	0	39 (1.8) 0.6	9 (0.7) 0.7
NMSC を除く悪性腫瘍	0	0	0	0	65 (3.0) 0.6	6 (0.4) 0.4
肝関連事象	0	0	0	8 (5.8) 4.2	244 (11.2) 3.5	99 (7.3) 10.6
過敏症	1 (1.9) 6.0	0	4 (3.6) 14.5	14 (10.1) 7.3	362 (16.7) 4.4	43 (3.2) 3.5
重篤な過敏症	0	0	0	0	6 (0.3) <0.1	0
注射部位反応	0	0	0	3 (2.2) 0.9	102 (4.7) 2.7	8 (0.6) 1.0
精神神経系事象	0	0	0	5 (3.6) 2.7	71 (3.3) 0.7	14 (1.0) 1.0
自殺念慮及び行動	0	0	0	2 (1.4) 0.6	6 (0.3) <0.1	2 (0.1) 0.1
MACE	0	0	0	0	59 (2.7) 0.5	3 (0.2) 0.2
Extended MACE	0	0	0	0	68 (3.1) 0.6	4 (0.3) 0.3
好中球減少症	0	0	0	2 (1.4) 0.6	15 (0.7) 0.2	9 (0.7) 0.7

上段：例数（％）、下段：曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数

a) 完了した M19-977 試験データ

b) 完了した M19-977 試験データ及び M19-973 試験のデータカットオフ時点（2025 年 1 月 1 日）までのデータ

c) 完了した M15-997 試験データ

d) M15-998 試験及び M16-011 試験のデータカットオフ時点（2021 年 4 月 19 日）までのデータ

いずれの対象集団においても、アナフィラキシー反応は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

小児 PsO 患者における本剤の安全性は、既承認の成人 PsO 患者と比較して、現時点で新たな懸念を示唆する成績は示されていないことから、既知の副作用の発現に留意するとともに、既承認の成人患者で実施されている安全対策を引き続き実施することにより、本剤のリスクは管理可能である。なお、M19-

977 試験及び M19-973 試験では小児 PsO 患者のみが対象とされており、小児 PsA、GPP 及び EP 患者へ本剤を投与した試験成績は得られていない。小児 PsA、GPP 及び EP 患者における本剤の安全性については、7.R.4 項において議論する。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4 臨床的位置付け及び用法・用量について

申請者は、小児乾癬患者において想定される本剤の臨床的位置付けについて、病型ごとに以下のように説明している。

<PsO>

小児 PsO に対する治療は、成人と同様に、副腎皮質ステロイド等の外用薬、光線療法、内服薬及び生物製剤による全身療法に大別される（7.R.1 項参照）。成人 PsO 患者において、「紫外線療法を含む既存の全身療法で十分な効果が得られず、乾癬皮疹が BSA の 10%以上の患者」が生物製剤の投与対象とされている（日皮会誌 2022; 132: 2271-96）こと等を踏まえて、6 歳以上 18 歳未満の中等症から重症の PsO 患者を対象とした本剤の国際共同第Ⅲ相試験（M19-977 試験及び M19-973 試験）において、成人 PsO を対象とした臨床試験と同様の薬物動態、有効性及び安全性が示唆された（6.2.2.1 項、7.R.2 項及び 7.R.3 項参照）。以上より、本剤は、既承認の生物製剤と同様に 6 歳以上の既存治療で効果不十分な PsO 患者に対する治療選択肢となり得ると考える。

<GPP 及び EP>

GPP 及び EP に対する治療は、概ね PsO に準じて行われており、外用薬、光線療法等において効果不十分な患者が、生物製剤を含む全身療法の対象となる。小児 GPP 及び EP 患者を対象とした本剤の臨床試験は実施していないものの、成人 PsO 患者と成人 GPP 及び EP 患者の曝露－反応関係は類似していること（6.R.1 項参照）、並びに成人 PsO と小児 PsO において本剤の薬物動態、有効性及び安全性が類似することが確認できた（6.2.2.1 項、7.R.2 項及び 7.R.3 項参照）ことを踏まえ、成人 GPP 及び EP 患者に本剤を投与したときと同様に、6 歳以上の小児 GPP 及び EP 患者においても本剤の有効性及び安全性が期待できると考える。小児 GPP 患者において使用できる生物製剤は限られており、小児 EP 患者に対して承認されている生物製剤はないことを踏まえると、本剤は 6 歳以上の既存治療で効果不十分な GPP 及び EP 患者に対する新たな治療選択肢となり得ると考える。

<PsA>

小児 PsA の関節症状に対する治療は、NSAIDs から開始し、効果不十分の場合には MTX 等の csDMARDs を用い、csDMARDs でも効果不十分又は不耐容の場合に生物製剤が考慮される（7.R.1 項参照）。7.R.1 項の外挿に基づく開発戦略のとおり、6 歳以上 18 歳未満の PsO 患者を対象とした本剤の国際共同第Ⅲ相試験（M19-977 試験及び M19-973 試験）において、小児 PsO 患者における本剤の薬物動態、有効性及び安全性が、成人 PsO と類似していたことから（6.2.2.1 項、7.R.2 項及び 7.R.3 項参照）、成人 PsA 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験から得られた有効性に係る試験成績¹²⁾及び 6 歳以上 18 歳未満の PsO 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験から得られた安全性に係る試験成績を、小児 PsA 患者に外挿することは可能と考えた。なお、成人 PsO 患者と比較し成人 PsA 患者においては肝関連事象の発現

が多く認められたものの（表 22）、成人 PsA 患者を対象とした臨床試験における本剤群及びプラセボ群の肝機能検査値異常の発現割合は同程度¹⁶⁾であり、PsA 患者では MTX が前治療又は併用で投与されていたためと考えられる。その他の有害事象の発現状況は成人 PsO 患者と成人 PsA 患者で同程度であり、安全性プロファイルに明確な差異は認められなかった。以上に加え、小児 PsA 患者において使用できる生物製剤が限られていることを踏まえると、本剤は既存治療で効果不十分な小児 PsA 患者に対する新たな治療選択肢となり得ると考える。

また、申請者は、以下の点を踏まえ、6 歳以上の PsO、GPP 及び EP 患者並びに 5 歳以上の PsA 患者に対する申請用法・用量を「体重 40 kg 以上の患者に 1 回 150 mg を、体重 40 kg 未満の患者には 1 回 55 mg を、初回、4 週後、以降 12 週間隔で皮下投与する」とすることは可能と判断した。

- 成人患者に本剤 150 mg を初回、4 週後、以降 12 週間隔で皮下投与したときと同様の曝露量が小児患者で得られるよう、本剤の用法・用量を、体重 40 kg 以上の患者に 1 回 150 mg を、体重 40 kg 未満の患者には 1 回 55 mg を、初回、4 週後、以降 12 週間隔で皮下投与することと設定した、6 歳以上 18 歳未満の PsO 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（M19-977 試験及び M19-973 試験）において、小児 PsO 患者における本剤の薬物動態、有効性及び安全性は、成人 PsO と類似することが確認されたこと。
- 小児 PsO 患者、成人 PsA 患者のデータ等を用いた母集団薬物動態解析において予測された、本剤 55 mg 又は 150 mg を小児 PsA 患者に皮下投与したときの曝露量は、成人 PsA 患者における曝露量と同程度と予測されたこと（6.2.2.2 項参照）。
- PsO 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（M19-977 試験及び M19-973 試験）の対象年齢は 6 歳以上 18 歳未満であったものの、以下の点を踏まえると、5 歳と 6 歳の PsA 患者に本剤を投与したときの薬物動態、有効性及び安全性は大きく異ならないと推定され、PsA 患者に対する用法・用量の年齢下限を 5 歳とすることは可能と考えたこと。
 - ✓ 小児 PsA 患者の発症年齢は二峰性分布を示し、早期ピークは約 2～4 歳、後期ピークは 9～11 歳と言われており（Textbook of Pediatric Rheumatology sixth edition. Elsevier; 2011. Chapter 18 p292-3）、また、小児 PsA 患者を対象としたコホート研究において、発症年齢が 5 歳未満の患者と 5 歳以上の患者の病態等を比較した結果、5 歳未満の PsA 患者では女兒が多く、抗核抗体陽性患者や指趾炎を認める患者が多い一方で、5 歳以上の PsA 患者では乾癬、腱付着部炎等が多く成人 PsA の病態に類似していたこと（J Rheumatol 2025; 52: 1013-20）。
 - ✓ 日本人の 5 歳と 6 歳の平均体重及び身長に大きな違いはないこと（令和 5 年乳幼児身体発育調査、こども家庭庁成育局母子保健課）。
 - ✓ 5 歳及び 6 歳の PsA 患者における本薬の曝露量を母集団薬物動態解析により予測したところ、5 歳と 6 歳とで明らかな曝露量差は認められなかったこと（図 7）。

¹⁶⁾ 成人 PsA 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（M15-998 試験及び M16-011 試験）の MTX 併用患者における ALT 上昇は本剤群 23.2%（98/422 例）及びプラセボ群 24.7%（102/413 例）、AST 上昇は本剤群 16.4%（69/422 例）及びプラセボ群 15.0%（62/413 例）に認められた。

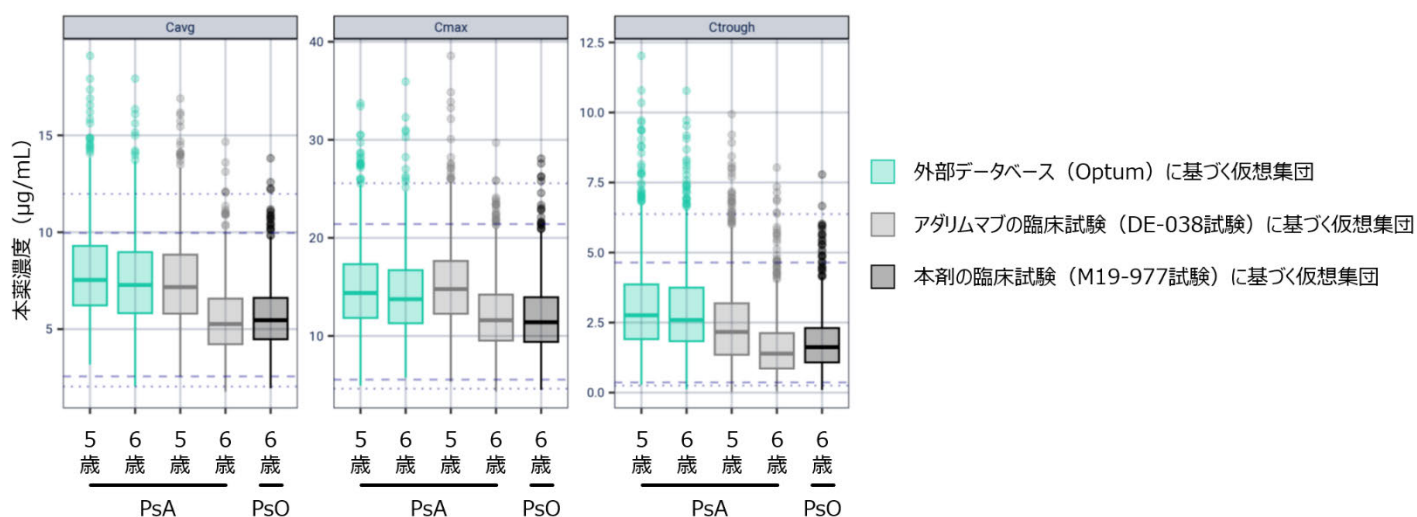


図7 仮想集団別の5歳と6歳の小児 PsA 患者における本薬の曝露量の予測値
破線及び点線：成人 PsA における各曝露指標の 95%及び 99%CI

機構は、以下のように考える。

提出された資料並びに 6.2.2 項、7.R.2 項及び 7.R.3 項の検討において、小児 PsO 患者における本剤の薬物動態、有効性及び安全性は成人 PsO 患者の試験成績と同様であったことから、7.R.1 項の外挿戦略に基づき、日本人小児 PsO、PsA、GPP 及び EP 患者における本剤の有効性は期待でき、安全性プロファイルが大きく異なることはないと推測できる。したがって、本剤は、小児乾癬患者に対しても、成人乾癬患者における本剤の臨床的位置付けと同様に、既存治療で効果不十分な患者に対する治療選択肢になり得るものと考ええる。本剤の使用に当たっては、成人患者に対する投与時と同様に、既存治療の適用を十分に勘案した上で、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師により投与されることが重要であると考ええる。

また、用法・用量について、小児 PsO 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の成績等を踏まえ、小児 PsO、GPP 及び EP 患者に対する本剤の用法・用量を申請のとおり設定することは可能と判断した。一方、小児 PsA に対する本剤の開発は 7.R.1 項のとおり、6 歳以上 18 歳未満の PsO 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (M19-977 試験及び M19-973 試験) から得られる試験成績に基づき PsA 患者における安全性を評価する外挿戦略に基づくものであり、現在までに小児 PsA 患者を対象とした臨床試験成績は得られていないことを考慮すると、PsA 患者の用法・用量の年齢下限は小児に対する本剤の臨床試験成績が得られている PsO 患者と同様に 6 歳と設定することが適切と考える。以上を踏まえ、小児 PsO、PsA、GPP 及び EP 患者の用法・用量は、「通常、6 歳以上の小児にはリサンキズマブ (遺伝子組換え) として、体重 40 kg 以上の患者には 1 回 150 mg を、体重 40 kg 未満の患者には 1 回 55 mg を、初回、4 週後、以降 12 週間隔で皮下投与する。」と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、専門協議で議論したい。

7.R.5 製造販売後の検討事項及び安全対策について

申請者は、日本人小児 PsA、GPP 及び EP 患者の使用実態下における本剤の安全性等を確認するため、通常の医薬品安全性監視活動に加え、使用成績調査の実施を計画している。

機構は、以下のように考える。

7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討を踏まえ、小児 PsO 患者における本剤の有効性は期待でき、成人 PsO 患者に本剤を投与したときの安全性と比較して、小児 PsO 患者において新たな懸念を示唆する成績は示されていない。現時点では小児 PsO 患者を対象とした製造販売後調査等を実施する必要性は低く、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動により安全性情報を収集、評価し、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。

また、7.R.4 項での検討のとおり、成人 PsO、PsA、GPP 及び EP 患者を対象とした本剤の臨床試験成績、並びに小児 PsO 患者を対象とした臨床試験において確認された本剤の有効性及び安全性を踏まえれば、小児 PsA、GPP 及び EP 患者においても一定の有効性は期待でき、安全性プロファイルが大きく異なることはないと推測できる。しかしながら、小児 PsA、GPP 及び EP 患者に本剤を投与した試験成績は得られていないことを踏まえ、製造販売後の調査等において、小児 PsA、GPP 及び EP 患者に対して本剤を投与したときの安全性及び有効性について、引き続き検討することは適切である。

また、小児乾癬患者への本剤の使用に当たっては、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで投与を行う等、既承認の成人患者における使用時と同様の安全対策を講じる必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

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 6 歳以上の既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性は期待でき、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。また、スキリージ皮下注 55 mg シリンジ 0.37 mL は劇薬に該当すると判断する。本品目は、6 歳以上の既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症における新たな治療の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
ACR 20 達成割合	68 関節における圧痛関節数及び 66 関節における腫脹関節数がベースラインから 20%以上減少し、かつ、①患者による Visual Analog Scale (VAS) を用いた疼痛評価、②患者による VAS を用いた全般評価、③医師による VAS を用いた全般評価、④患者による HAQ-DI (健康評価質問票機能障害指数) を用いた日常生活動作の評価、⑤CRP のうち 3 項目以上がベースラインから 20%以上改善した患者の割合。
sPGA スコア	医師によるすべての乾癬病変の紅斑、硬結及び鱗屑形成をそれぞれ 0～4 点の範囲でスコア化し、3 項目の平均スコアにより、0：消失（平均スコアが 0 点）、1：ほぼ消失（平均スコアが 0 点超 1.5 点未満）、2：軽度（平均スコアが 1.5 点以上 2.5 点未満）、3：中等度（平均スコアが 2.5 点以上 3.5 点未満）、4：高度（平均スコアが 3.5 点以上）と定義。
sPGA 0/1、0 達成割合	sPGA スコアが 0 若しくは 1 又は 0 である患者の割合。
PASI スコア	全身を頭部、体幹、上肢、下肢の 4 部位に区分し、各部位について紅斑、浸潤・肥厚及び鱗屑の症状を、0（なし）、1（軽度）、2（中等度）、3（高度）又は 4（極めて高度）の 5 段階で評価し総和した症状スコアに、BSA に対する病変面積の割合及び各部位の病変面積の占有割合（頭部 10%、上肢 20%、体幹 30%、下肢 40%）を乗じたスコア（最大値 72.0）。
PASI 75/90/100 達成割合	PASI スコアがベースラインから 75%/90%/100%以上減少した患者の割合。
Itch NRS ≥ 4 改善達成割合	過去 24 時間のかゆみの強さを 0：かゆみなし～10：想像しうる最大のかゆみの 11 段階で評価したスコアが、ベースラインから 4 点以上改善した患者の割合。
CDLQI	皮膚疾患の症状や治療が患者の QOL に与える影響を評価するための質問票。症状、感情、日常生活、レジャー、学校、交友関係、睡眠及び治療に関する 10 の質問からなり、それぞれの質問に対し、0～3 点の範囲で点数を付け、足し合わせたもの（最大値 30）。点数が高いほど QOL が低いことを示す。
FDLQI	皮膚疾患の症状や治療が患者家族の QOL に与える影響を評価するための質問票。10 の質問からなり、それぞれの質問に対し、0～3 点の範囲で点数を付け、足し合わせたもの（最大値 30）。点数が高いほど QOL が低いことを示す。

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	感染症のうち重篤な事象
日和見感染	申請者により定義された日和見感染に関する 298 の PT
活動性結核	申請者により定義された活動性結核に関する 51 の PT
带状疱疹	申請者により定義された带状疱疹に関する 26 の PT
真菌感染	申請者により定義された真菌感染に関する 261 の PT
悪性腫瘍	悪性腫瘍 (SMQ、狭域)
NMSC	悪性皮膚腫瘍 (SMQ、狭域) に該当する事象。ただし、黒色腫皮膚癌に該当する事象を除く。
黒色腫皮膚癌	申請者により定義された黒色腫に関する 48 の PT
NMSC を除く悪性腫瘍	悪性腫瘍 (SMQ、狭域) に該当する事象。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 (SMQ、広域)、肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害 (SMQ、広域)、肝臓関連臨床検査、徴候および症状 (SMQ、広域)、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)
過敏症	過敏症 (SMQ、狭域)
重篤な過敏症	過敏症のうち重篤な事象
注射部位反応	注射部位反応 (HLT)、注入部位反応 (HLT)、「注射部位」、「注入部位」、「適用部位」を含む事象。ただし、「滴下投与部位」、「カテーテル留置部位」、「埋込み部位」、「血管穿刺部位」を含む事象を除く。
精神神経系事象	うつ病および自殺/自傷 (SMQ、狭域)
自殺念慮及び行動	自殺/自傷 (SMQ、狭域)
MACE	成人試験：以下の SMQ により特定された事象のうち、心血管イベント判定委員会により MACE と判定された事象。 小児試験：以下の SMQ に照らして、医学的レビューにより MACE と判定された事象。 心筋梗塞 (SMQ、狭域)、その他の虚血性心疾患 (SMQ、狭域)、出血性中枢神経系血管障害 (SMQ、狭域)、中枢神経系出血および脳血管性損傷に伴う状態 (SMQ、狭域)、虚血性中枢神経系血管障害 (SMQ、狭域)、死亡および突然死 (HLT)
Extended MACE	成人試験：以下の SMQ により特定された事象のうち、心血管イベント判定委員会により Extended MACE と判定された事象。 小児試験：以下の SMQ に照らして、医学的レビューにより Extended MACE と判定された事象。 心筋梗塞 (SMQ、狭域)、その他の虚血性心疾患 (SMQ、狭域)、出血性中枢神経系血管障害 (SMQ、狭域)、中枢神経系出血および脳血管性損傷に伴う状態 (SMQ、狭域)、虚血性中枢神経系血管障害 (SMQ、狭域)、死亡および突然死 (HLT)、入院を要する不安定狭心症及び冠動脈血管再建
好中球減少症	申請者により定義された好中球減少症に関する 29 の PT

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 8 月 5 日

申請品目

[販 売 名] ①スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL、②同皮下注 150 mg シリンジ 1 mL、
③同皮下注 150 mg ペン 1 mL、④同皮下注 55 mg シリンジ 0.37 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 7 年 10 月 29 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、臨床的位置付け及び用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性、臨床的位置付け及び用法・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安全対策並びに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、製造販売後の検討事項及び安全対策に関する機構の判断は専門委員から概ね支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 体重 40 kg 以上の小児 PsO 患者では、成人 PsO 患者や体重 40 kg 未満の小児 PsO 患者と比べて、本薬の曝露量が高い傾向が認められている。体重 40 kg 以上の小児 PsO 患者集団において、体重 40 kg 未満の小児 PsO 患者集団と比較して安全性上問題となる差異が生じていないか、評価する必要がある。

機構は、6 歳以上 18 歳未満の PsO 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（M19-977 試験及び M19-973 試験）の併合データにおける体重区分別の有害事象の発現状況は表 23 のとおりであり、各集団の症例数は限られているものの、本薬曝露量の高い体重 40 kg 以上の小児 PsO 患者集団において、体重 40 kg 未満の小児 PsO 患者集団と比較して、明らかな安全性上の懸念は認められていないことを確認した。

表 23 本剤投与例の体重区分別の有害事象の発現状況 (M19-977 試験及び M19-973 試験)

	投与 16 週まで		全投与期間	
	体重 40 kg 以上 (79 例)	体重 40 kg 未満 (32 例)	体重 40 kg 以上 (106 例)	体重 40 kg 未満 (33 例)
安全性の概略				
全有害事象	35 (44.3)	20 (62.5)	84 (79.2)	26 (78.8)
重篤な有害事象	0	0	5 (4.7) ^{a)}	0
副作用	7 (8.9)	6 (18.8)	22 (20.8)	9 (27.3)
主な事象 ^{b)}				
上咽頭炎	11 (13.9)	5 (15.6)	37 (34.9)	10 (30.3)
COVID-19	5 (6.3)	1 (3.1)	14 (13.2)	3 (9.1)
頭痛	3 (3.8)	1 (3.1)	13 (12.3)	3 (9.1)
咳嗽	2 (2.5)	3 (9.4)	12 (11.3)	3 (9.1)
上気道感染	2 (2.5)	1 (3.1)	16 (15.1)	1 (3.0)
腹痛	2 (2.5)	0	4 (3.8)	1 (3.0)
節足動物咬傷	2 (2.5)	0	3 (2.8)	1 (3.0)
鼻炎	2 (2.5)	0	3 (2.8)	0
発熱	1 (1.3)	4 (12.5)	5 (4.7)	6 (18.2)
胃腸炎	1 (1.3)	2 (6.3)	4 (3.8)	4 (12.1)
ざ瘡	1 (1.3)	0	10 (9.4)	1 (3.0)
皮膚乳頭腫	1 (1.3)	0	5 (4.7)	1 (3.0)
扁桃炎	0	2 (6.3)	5 (4.7)	4 (12.1)
鼻漏	0	2 (6.3)	3 (2.8)	3 (9.1)
悪心	0	0	5 (4.7)	2 (6.1)

例数 (%)

死亡及び中止に至った有害事象はいずれの集団においても認められなかった。

a) 全投与期間の体重 40 kg 以上の集団で認められた重篤な有害事象は、自殺念慮 2 例、腓骨骨折、肥満及びうつ病各 1 例であった (自殺念慮及びうつ病に関しては 7.R.3 項参照)。

b) 投与 16 週までの期間にいずれかの集団で 2 例以上に発現した有害事象又は全投与期間にいずれかの集団で 5 例以上に発現した有害事象。

また、機構は、審査報告 (1) の「7.R.5 製造販売後の検討事項及び安全対策について」の項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 24 に示す安全性検討事項を設定することが適切と判断した。また、表 25 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、製造販売後の調査等において、これまでに臨床試験成績が得られていない小児 PsA、GPP 及び EP 患者に対して本剤を投与したときの安全性及び有効性について検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 24 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
- 重篤な感染症 - 重篤な過敏症	- 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)

表 25 医薬品リスク管理計画 (案) における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 (乾癬 (小児)) - 特定使用成績調査 (乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 (小児)) - 製造販売後データベース調査 (重篤な感染症) (クローン病)	該当なし	- 市販直後調査による情報提供 (乾癬 (小児)) - 医療関係者向け資料 (適正使用ガイド) の作成と提供 - 納入前の確実な情報提供

(下線部：今回追加)

申請者は、表 26 のとおり小児 PsA、GPP 及び EP 患者を対象に特定使用成績調査を実施し、使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性について検討する旨を説明した。

表 26 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	小児 PsA、GPP 及び EP 患者における本剤の安全性及び有効性に関する情報収集
調査方法	連続調査方式
対象患者	6 歳以上の小児 PsA、GPP 及び EP 患者
観察期間	最長 52 週
予定症例数	19 例
主な調査項目	・安全性検討事項：重篤な感染症、重篤な過敏症、心血管系事象、悪性腫瘍、好中球数減少 ・患者背景（年齢、体重、性別、乾癬の病型分類、重症度、罹病期間、既往歴・合併症等） ・本剤の投与状況（投与量、投与期間、投与中止理由等） ・前治療薬、併用薬・併用療法 ・臨床検査値 ・有害事象 ・有効性

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに情報提供する必要があると考える。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下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。また、本申請は小児に係る新用量医薬品としての申請であること及び小児の GPP に係る効能・効果について希少疾病用医薬品に指定されていることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量のうち PsO、PsA 及び EP の再審査期間は 4 年、GPP の再審査期間は 10 年と判断する。

[効能・効果]

①②③

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症

④

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

（申請時より変更なし）

[用法・用量]

①②③

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、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。

通常、6 歳以上の小児にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、体重 40 kg 以上の患者には 1 回 150 mg を、体重 40 kg 未満の患者には 1 回 55 mg を、初回、4 週後、以降 12 週間隔で皮下投与する。

〈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。

~~〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉~~

~~通常、6 歳以上の小児にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、体重 40 kg 以上の患者には 1 回 150 mg を、体重 40 kg 未満の患者には 1 回 55 mg を、初回、4 週後、以降 12 週間隔で皮下投与する。~~

~~〈乾癬性関節炎〉~~

~~通常、5 歳以上の小児にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、体重 40 kg 以上の患者には 1 回 150 mg を、体重 40 kg 未満の患者には 1 回 55 mg を、初回、4 週後、以降 12 週間隔で皮下投与する。~~

④

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

通常、6 歳以上の小児にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、体重 40 kg 以上の患者には 1 回 150 mg を、体重 40 kg 未満の患者には 1 回 55 mg を、初回、4 週後、以降 12 週間隔で皮下投与する。

~~〈乾癬性関節炎〉~~

~~通常、5 歳以上の小児にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、体重 40 kg 以上の患者には 1 回 150 mg を、体重 40 kg 未満の患者には 1 回 55 mg を、初回、4 週後、以降 12 週間隔で皮下投与する。~~

（申請時より下線部追加、取消線部削除）

[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
ACR	American college of rheumatology	米国リウマチ学会
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BSA	Body surface area	体表面積
CASPAR	Classification criteria for psoriatic arthritis	—
C _{avg}	Average serum concentration	平均血清中濃度
CDLQI	Children's dermatology of life quality index	—
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CRP	C-reactive protein	C 反応性たん白質
csDMARDs	Conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs	従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬
C _{trough}	Trough serum concentration	血清中トラフ濃度
EP	Erythrodermic psoriasis	乾癬性紅皮症
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
FAS	Full analysis set	—
FDLQI	Family dermatology life quality Index	—
GPP	Generalized pustular psoriasis	膿疱性乾癬
HLT	High level terms	高位語
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	Interleukin	インターロイキン
ILAR	International league of associations for rheumatology	国際リウマチ学会
Itch NRS	Itch numeric rating scale	—
ITT	Intent-to-treat	—
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
LOCF	Last observation carried forward	—
MACE	Major adverse cardiovascular event	主要な心血管系イベント
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	国際医薬用語集
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NMSC	Non-melanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
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
PASI	Psoriasis area and severity index	—
PsA	Psoriatic arthritis	乾癬性関節炎
PsO	Plaque psoriasis	尋常性乾癬
PT	Preferred terms	基本語
QOL	Quality of life	生活の質
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ classes	器官別大分類

略語	英語	日本語
sPGA	Static physician global assessment	—
V_c	Central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
V_p	Peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL、同皮下注 150 mg シリンジ 1 mL、同皮下注 150 mg ペン 1 mL、同皮下注 55 mg シリンジ 0.37 mL
本薬	—	リサンキズマブ（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。