

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	アボット ジャパン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-16
	成分名 (一般名)	アダリムマブ (遺伝子組換え)
	販売名	ヒュミラ®皮下注 40mg シリンジ 0.8mL
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	既存治療で効果不十分な下記疾患 膿疱性乾癬
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	通常、成人にはアダリムマブ (遺伝子組換え) と して初回に 80mg を皮下注射し、以後 2 週に 1 回、 40mg を皮下注射する。 なお、効果不十分な場 合、1 回 80mg まで増量できる。
	備 考 (該当する場合は チェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 { <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 }	
	<input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし }	
	(特記事項等)	

<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発が<u>困難</u>とする場合、その<u>特段</u>の理由)</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>膿疱性乾癬は汎発性または限局性に無菌性膿疱が多発する乾癬の一型である。原因は不明であるが、尋常性乾癬の皮疹が先行する場合としない場合があり、再発を繰り返すこともある[1]。汎発型膿疱性乾癬は経過中に全身性炎症反応に伴う臨床検査異常を示し、しばしば粘膜症状、関節炎を合併する。また、稀に心・循環不全により死亡に至ることもあることから[1]、患者の日常生活に与える影響は甚大であると考えられる。なお、汎発型膿疱性乾癬は、厚生労働省が指定する特定疾患（希少難治性皮膚疾患）となっている。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>汎発型膿疱性乾癬は乾癬の最重症型の一つとして考えられる非常に稀な疾患である。報告により罹患率にばらつきはあるものの、乾癬患者の1.2-1.8%との報告があり[2]、汎発型膿疱性乾癬については平成21年度の報告（平成22年3月31日現在）で1,639人の患者が特定疾患医療受給者証の交付を受けている。本疾患の治療につい</p>

	<p>ては、皮膚症状の薬物療法として、エトレチナートやシクロスポリン、メトトレキサート、それらの併用療法が臨床使用されてきたが、患者によってはこれらの既存治療では十分な効果が得られない、或いは安全性上の問題で治療の継続が困難な症例も存在し、臨床上問題となっている。「膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2010」[3]では、前述の治療法に加え、アダリムマブを含む TNFα 阻害薬を治療法の一つに組み入れており、2010 年 1 月に膿疱性乾癬の効能が承認されたインフリキシマブが汎発型膿疱性乾癬に使用され高い有効性を認めている。しかしながら、インフリキシマブでは長期使用下において効果が持続できない症例（二次無効例）が散見され、大きな課題を残している。これは、インフリキシマブがその組成にマウス蛋白を含むため、抗インフリキシマブ抗体が産生されやすいためと考えられている。アダリムマブはマウス蛋白を含まないヒト型抗 TNFα モノクローナル抗体製剤であり、インフリキシマブと同様、乾癬の病態の形成、病態の維持に重要なサイトカイン TNFα を特異的に中和し、乾癬の症状を抑制する。また、乾癬の症状に対して優れた有効性を示すと同時に、長期使用下においても効果の減弱を認めにくい特徴がある[4]。アダリムマブは汎発型膿疱性乾癬患者を対象とした臨床試験は実施していないが、実臨床において汎発型膿疱性乾癬にアダリムマブを使用し、有効かつ安全であったとする複数の報告がある[5-9]。又、アダリムマブのみならず、抗 TNFα 作用を有するエタネルセプトでも汎発型膿疱性乾癬に関する使用の報告がある事[10-12]、海外のガイドライン/教科書でアダリムマブをはじめとする TNFα 阻害薬の使用を推奨する記載があることから[4,13]、汎発型膿疱性乾癬の症状のコントロールを目的としてアダリムマブが使用されていると考えられる。以上より、医療上の有用性は、「ウ. 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内においても有用性が期待できる」と評価する。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 （該当国にチェックし、該	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪国 [欧米等 6 か国での承認内容] <table border="1" data-bbox="405 1957 1385 2007"> <tr> <td data-bbox="405 1957 507 2007"></td> <td data-bbox="507 1957 1385 2007">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）
	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）		

当国の承認内容を記載する。)	米国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
豪国	販売名（企業名）		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
欧米等 6 か国での標準的使用状況 （欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての み、該当国にチェックし、 該当国の標準的使用内容を記載する。）	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪国		
	〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）			
	ガイドライン		

		の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
ガイドライン			

		の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献を検索するために、PubMed, Scopus, MEDLINE にて、2011年11月29日に、以下の検索式にて海外論文を検索した。

(clinical-trial OR clinical-study OR pharmaco*) AND (gpp OR generalized pustular psoriasis OR Zumbusch) AND (adalimumab OR etanercept OR infliximab)

その結果、2文献が検索され、1文献 (Int J Dermatol 2002 41:449-52) は尋常性乾癬の臨床試験に基づくインフリキシマブの汎発型膿疱性乾癬に関する有効性を示す1症例報告であった[14]。

もう1文献は、インフリキシマブ投与群28例を解析した症例報告であった (Br J Dermatol 2007 156:329-36)[15]が、無作為化されておらず、28例の乾癬患者のうち、3症例が汎発型膿疱性乾癬であり、有効であったというものであった。

更に論文によっては、掌蹠膿疱症と膿疱性乾癬とを混同している論文があり、別の表現をすれば、掌蹠膿疱症は限局性 (localized ; palmoplantar) の膿疱性乾癬 (pustular psoriasis)、膿疱性乾癬は汎発性 (全身性 ; generalized) の掌蹠膿疱症 (palmoplantar psoriasis) との見方をする論文があるため、以下の検索式を用いて追加検索した。

(clinical-trial OR clinical-study OR pharmaco*) AND (pustular psoriasis NOT palmoplantar) AND (adalimumab OR etanercept OR infliximab)

その結果、上記2文献以外に3文献が検索されたが、無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献は、アダリムマブだけでなく、日本において (汎発性) 膿疱性乾癬が承認されているインフリキシマブを含めて検索することができなかった。

3文献の内訳は、1文献はエタネルセプトがインフリキシマブよりも副作用が少なく、重篤な有害事象が少ないというもの (J Drugs Dermatol 2010 9:975-86) [16]であり、Cochrane Database によるメタ・アナリシスで既知の「アダリムマブやエタネルセプトはインフリキシマブよりも有害事象による中止が有意差を持って少ない」(Cochrane Database Syst Rev 2011 Feb 16(2): CD008794)とのデータを裏付けるものであった。

もう1文献は汎発型膿疱性乾癬を除いた臨床試験であり、本件とは無関係であった (Br J Dermatol 2006 155:160-9) [17]。

最後の1文献は、日本でのインフリキシマブの汎発型膿疱性乾癬に関する適応を示す論文であり、2011年4月にJ Dermatol (38(4):321-34) [18]に初めて公表されており、身体を4つに区分化し、皮疹の紅斑、肥厚・浸潤、鱗屑・落屑の程度をスコア化するPsoriasis Area and Severity Index(PASI)スコアを用いた改善度ではなく、皮疹の紅斑、肥厚・浸潤、鱗屑・落屑を総合的に評価する重症度スコアであるPhysician's Global Assessment(PGA)および膿疱の程度を示す独自のエンドポイントで調査されているものであった。しかしながら無作為化はされておらず、プラセボ対照群をおく比較試験ではなく、対象患者として他の乾癬（関節症性乾癬、乾癬性紅皮症）も含めたオープン試験であり、（汎発型）膿疱性乾癬患者は7症例のみで、用法・用量は尋常性乾癬で用いられたものと同様であった。

<海外における臨床試験等>

1) 上記に記載されているように、無作為化比較試験や薬物動態試験に関する論文は、アダリムマブだけでなく、インフリキシマブやエタネルセプトに関しても検索されなかった。なお、症例報告ではインフリキシマブの無効例に対してアダリムマブが有用であった症例の報告などがなされている。

<日本における臨床試験等>

1) 上述したように、日本でのインフリキシマブの（汎発型）膿疱性乾癬に関する適応を示す臨床論文（J Dermatol 2011 38(4):321-34) [18]があった。

そこで、さらに医学中央雑誌にて2011年11月30日に「膿疱性乾癬」と「インフリキシマブ」、「エタネルセプト」、「アダリムマブ」と其々「会議録を除き」検索したところ、14、1、6報の文献が検索されたが、いずれも症例報告であり、臨床試験として実施されたものではなかった。

なおインフリキシマブの14報（14例）の報告の内、2報（各1例）はインフリキシマブ投与で膿疱性乾癬様皮疹が発症したもの、4報は解説、1報（1例）はインフリキシマブと関連のないものであった。残りの7報（各1例）のうち、4報では改善が認められ、1報では水疱性類天疱瘡の有害事象発現、2報は効果不十分であった。アダリムマブの6報のうち、汎発型膿疱性乾癬に対して実際にアダリムマブが投与された症例はなかった。

また会議録を含めた症例報告ではインフリキシマブの二次無効例に対してアダリムマブが有用であった症例の報告がなされている（日本皮膚科学会雑誌121巻6号P1113-4） [19]。

以上をまとめると、海外と同様に国内でも、汎発型膿疱性乾癬の治療としてのアダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプトに関する無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献は検索されなかった。ただし、オープン試

験に関しては、インフリキシマブに関して 1 文献のみ検索された (J Dermatol 2011 38(4):321-34) [18]。

無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献が少ない理由としては、汎発型膿疱性乾癬が希少難治性疾患であり、患者数が少ないことに加え、重症疾患であるためプラセボをおいた無作為化比較試験を施行することは患者に生命の危機を含めた大きな負担を強いるため、十分な無作為化比較試験等がなされていないことが考えられた。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況を検索するために、PubMed, Scopus, MEDLINE にて、2011 年 11 月 30 日に、以下の検索式にて海外論文を検索した。なお、上述の膿疱性乾癬の概念に掌蹠膿疱症が含まれることを勘案すると、検索できない文献も含まれる可能性があることから、先ず以下の検索式をで調べ、網羅的に内容を確認していった。

(gpp OR pustular psoriasis OR Zumbusch) AND (adalimumab OR etanercept OR infliximab)

その結果、87 文献 (上述の 5 文献を含む) が検索された。

掌蹠膿疱症などの「汎発性膿疱性乾癬以外のもの」に関する文献は 23 件、TNF α 阻害薬投与による「有害事象としての膿疱性乾癬」に関する文献が 27 件、総説であるが「膿疱性乾癬に対する TNF α 阻害薬についての記載の無いもの」などを含む文献が 7 件であり、30 文献 (上述の 3 文献を含む) が残った。

29 文献は症例報告であり、1 文献は総説であったが、アダリムマブおよびインフリキシマブを用いた汎発型膿疱性乾癬に関する治療についての症例報告を引用しているだけのものであり、TNF α 阻害薬として同列の扱いをしていた (日本臨床免疫学会雑誌 2010 33:126-34) [20]。

29 文献の症例報告の内訳は、汎発型膿疱性乾癬に対するアダリムマブによる治療に関しては、4 症例/4 文献、インフリキシマブは 32 症例/18 文献、エタネルセプトは 12 症例/7 文献であった。

但し、1 文献はインフリキシマブで導入治療がなされた後に、エタネルセプトに切り替えて症状のコントロールが良好であった汎発型膿疱性乾癬の治療法について記載されていた (Cutis 2006 78:197-9) [21]。よって上記に本症例はインフリキシマブとエタネルセプトとの両方に使用された症例として扱っ

た。

残る 1 文献の症例報告は、上記にカウントしなかったが、J Am Acad Dermatol 2011 Jul 11 (Epub ahead of print) [22]に出版された Mayo Clinic での 12 年間の報告があった。汎発型膿疱性乾癬 7 例に対する TNF α 阻害薬の使用経験が記載されていた。しかしその 7 例の内訳は明らかにされておらず、インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプトのいずれの TNF α 阻害薬が使用されたかは記載されていなかった。また難治性症例に関しては TNF α 阻害薬間での薬剤の変更が推奨されていた。

さらに上記検索式では調査できなかったが、高用量グルココルチコステロイド（プレドニゾン換算で 7.5mg を 7-10 日間使用）で発症した汎発型膿疱性乾癬 4 症例に対する治療に関する文献があった（Br J Dermatol 2009 16:964-6）[8]。ステロイドにより誘発される汎発型膿疱性乾癬は重篤であるが、4 症例中、2 症例にインフリキシマブ、3 症例にエタネルセプト、2 症例にアダリムマブが使用されていた。TNF α 阻害薬間での薬剤の変更がなされた症例は 2 症例（インフリキシマブ→エタネルセプト→アダリムマブおよびインフリキシマブ→エタネルセプト）であった。最終的に 4 症例のうち、2 症例はエタネルセプトで、また残る 2 症例はアダリムマブにて経過良好であった。

以上を纏めると、Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシスに関する論文は、アダリムマブだけでなく、インフリキシマブやエタネルセプトに関しても検索されなかった。ただし、調べ得た限りでは TNF α 阻害薬 3 剤の合計の汎発型膿疱性乾癬に対する使用症例としては、2011 年 11 月 30 日で 58 症例 / 30 文献が報告されており、いずれも良好な有効性が示されていた。それらのうち、アダリムマブに関して報告されている 6 症例 / 5 報 [5-9] については、尋常性乾癬・関節症性乾癬で承認されている用法・用量の範疇で良好な治療成績が報告されていた。汎発型膿疱性乾癬は尋常性乾癬の重症型と考えられていること、また尋常性乾癬から汎発型膿疱性乾癬へ移行することもあることを考慮すれば [23]、実臨床下では TNF α 阻害薬は汎発型膿疱性乾癬を乾癬の重症型の一部として使用している症例も多いと考えられる。

（3）教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Rook's Textbook of Dermatology Eighth Edition [23]

汎発型膿疱性乾癬の治療に関しては、ほとんどの場合、全身療法が必要となり、生物学的製剤が使用されているとの記載がある。特に TNF α 阻害薬については、具体的な成分名の記載はないものの、急激に膿疱化した際の治療オプションとなり得るとしている。

<日本における教科書等>

1)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 本邦でのアダリムマブの臨床使用実態について確認したところ、製造販売後調査（特定使用成績調査（全例調査））の中で3施設において4例が汎発型膿疱性乾癬に対して使用されていた。以下にその調査票の内容から得た情報を記載する。また、本調査において、報告対象症例数に到達後、本剤が投与された症例については使用記録により登録されているが、その登録情報から13施設において15例の汎発型膿疱性乾癬に対する使用が確認されている。すなわち、2011年12月28日現在、特定使用成績調査（全例調査）に登録（使用記録による登録含む）されている1,371症例のうち19症例（1.4%）（15施設）が汎発型膿疱性乾癬に対して使用されていた（登録期間：2010年1月～2011年12月）。

症例1) 67歳男性、身長不明、体重60kg、合併症として高血圧、高尿酸血症、高脂血症、不眠症、逆流性食管炎を有していた。既往歴なし、喫煙歴及び飲酒歴なし。インフリキシマブが無効のため、2010年4月12日からアダリムマブの投与を開始。初回80mg、以降2週ごとに40mgを皮下投与され、投与開始8週後に十分な効果が得られなかったため、80mgの隔週投与へ増量されていた。有効性については、PGAは投与開始時の3から投与24週時の1へと重症度が改善していた。またPASIスコアは、投与開始前9.3から投与24週時に2.6まで改善した。患者の皮膚の状態によるQOLの尺度を計るDermatology Life and Quality Index(DLQI)は記載がなかった。全般改善度の主治医判断は「有効」であった。本症例においては、投与期間中の有害事象は認められなかった。2010年9月29日にアダリムマブの投与を終了し、経過観察を行っている。

症例2) 35歳男性、身長168cm、体重64kg、合併症として高血圧、再生不良性貧血、シェーグレン症候群、橋本病を有していた。既往歴として細菌性気管支炎、喫煙歴及び飲酒歴はなかった。インフリキシマブが無効であったため、

2010年9月7日よりアダリムマブの投与開始。初回用量80mg、以降2週ごとに40mgを皮下投与され、投与開始4週後に十分な効果が得られていないため80mgの隔週投与へ増量されていた。有効性については、PGAが投与開始時の5から投与24週時の5と重症度は改善していなかった。しかし、PASIスコアは、投与開始前35.5から投与24週時には23.5まで改善、DLQIは投与開始時の15から投与開始24週には2に改善していた。全般改善度の主治医判断は「有効」であった。投与期間中にアダリムマブの関連が否定できない有害事象として、肝機能障害、上気道炎ならびに口唇ヘルペスを認めた。これらの有害事象についてはいずれも軽快しており、現在もアダリムマブの投与を継続している。

症例3) 59歳女性、身長148.5cm、体重39.8kg、合併症として頸椎症を有していた。既往歴なし、喫煙歴及び飲酒歴なし、乾癬性関節炎を合併していた。インフリキシマブが無効であったため、2010年9月1日からアダリムマブの投与を開始。初回用量80mg、以降2週ごとに40mgを皮下投与されていた。有効性については、PGAが投与開始時の3から投与24週時の1へと重症度が改善していた。また、PASIスコアは、投与開始前15.4から投与24週時には0.9まで改善、DLQIは投与開始時の3から投与開始24週には2に改善していた。全般改善度の主治医判断は「著効」であった。本症例において、有害事象は認められておらず、現在もアダリムマブの投与を継続している。

症例4) 45歳男性、身長不明、体重69.5kg、合併症なし、既往歴としてサルコイドーシスがあった。過去2年間の喫煙歴があり、飲酒歴はなかった。インフリキシマブが無効であったため、2010年5月27日からアダリムマブの投与を開始。初回用量80mg、以降2週ごとに40mgを皮下投与されていた。投与開始8週後に十分な効果を認めなかったため、80mg隔週投与へ増量されていた。有効性については、PGAが投与開始時の5から投与24週時の4へと重症度が改善していた。また、PASIスコアは、投与開始前30.0から投与24週時には18.4まで改善、DLQIは投与開始時の11から投与開始24週には4に改善していた。全般改善度の主治医判断は「有効」であった。投与期間中にアダリムマブの関連が否定できない有害事象として、帯状疱疹ならびに感冒を認めた。これらの有害事象についてはいずれも回復しており、現在もアダリムマブの投与を継続している。

上記4例が、特定使用成績調査内で汎発型膿疱性乾癬症例に対して使用された症例である。いずれの症例もインフリキシマブが前治療薬として使用されていた。有効性については、各評価項目において改善が認められおり、また発現した有害事象ならびに副作用についても現時点で確認されているアダリムマブ

の安全性プロファイルと変わらなかった。また、使用記録で登録されている汎発型膿疱性乾癬症例 15 例において、現時点で報告されている有害事象は 2 例 8 件、副作用は 2 例 6 件である。有害事象の内訳は、突発性難聴 1 例 2 件、アナフィラキシー様症状 1 例 1 件、蕁麻疹 1 例 2 件、狭心症 1 例 1 件、大動脈弁狭窄症 1 例 1 件、気管支肺炎 1 例 1 件である。副作用の内訳は、突発性難聴 1 例 2 件、アナフィラキシー様症状 1 例 1 件、蕁麻疹 1 例 2 件、気管支肺炎 1 例 1 件である。有害事象ならびに副作用として報告されている事象については、現時点で確認されているアダリムマブの安全性プロファイルと変わらなかった。

上記以外の報告として、第 26 回日本乾癬学会学術大会 (2011 年 9 月 9～10 日) においてアダリムマブの汎発型膿疱性乾癬への効果を検討した演題が下記の通り報告されている。

「金沢大における乾癬患者に対するアダリムマブ (ヒュミラ) 治療」
平野 貴士ほか 金沢大

「インフリキシマブが 2 次無効となったが、アダリムマブに変更し奏功している乾癬の一例」
森田 真紀子ほか 自治医大

さらに現時点でアダリムマブの汎発型膿疱性乾癬への使用に関する症例報告、1 報 (1 施設 3 症例) が論文投稿中であり、5 報 (5 施設 7 症例) が投稿準備中である事が確認されている。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

< 要望効能・効果について >

- 1) 以下の理由から、要望効能・効果は「既存治療で効果不十分な下記疾患 膿疱性乾癬」と記載した。
 - 本邦で膿疱性乾癬に承認されている類薬インフリキシマブの効能・効果が「既存治療で効果不十分な下記疾患 膿疱性乾癬」となっていること

< 要望用法・用量について >

- 1) 海外でのアダリムマブの汎発型膿疱性乾癬への症例報告でも、尋常性乾癬で承認されている用法・用量で投与されていることから、「通常、成人にはアダリムマブ (遺伝子組換え) として初回に 80mg を皮下注射し、以後 2 週に 1 回、40mg を皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1 回 80mg まで増量できる」が適切と考える。

<臨床的位置づけについて>

1) 日本皮膚科学会からの要望にもあるように、アダリムマブは、現在本邦で承認されているキメラ抗体であるインフリキシマブと同様、ヒト型抗ヒト TNF α モノクローナル抗体であり、作用機序は同じと考えられ、インフリキシマブが承認されている効能・効果のほとんどが承認されている。本邦及び海外のガイドライン/教科書では、汎発型膿疱性乾癬の皮膚症状に対しての第1選択薬はエトレチナートやシクロスポリン又はメトトレキサートとなり、インフリキシマブ等の TNF α 阻害薬は既存の治療で十分な効果が得られなかった症例に対する使用が妥当とされている。そのため、アダリムマブについてもインフリキシマブと同様に、既存の治療で十分な効果が得られなかった症例に対する使用が適切であると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) アダリムマブは現在、尋常性乾癬、関節症性乾癬についての製造販後全例調査を実施している。その中には、19例のアダリムマブの膿疱性乾癬（汎発型）に対する使用例が含まれており、うち4例については、回収された調査票から、尋常性乾癬・関節症性乾癬に対して本邦で承認されている用法・用量の範囲で、優れた有効性、安全性を示すことが確認されている。残りの15症例についても現在のところ特筆すべき安全性の問題は報告されていない。また、海外においても尋常性乾癬で承認されている用法・用量の範囲で汎発型膿疱性乾癬に対して使用され、有効であったとする報告がある。汎発型膿疱性乾癬は非常に稀な疾患であり、本邦における患者数は千数百例未満と推測され、臨床試験で収集可能な症例数は限定される。類薬であるインフリキシマブが承認申請時に本邦で収集した患者数はオープン試験の7例のみであった。したがって、汎発型膿疱性乾癬に患者を限定した臨床試験を新たに行ったとしても、現在得られている情報を上回るデータを収集することは困難と考えられる。汎発型膿疱性乾癬の性質を考慮すると、製造販売後全例調査の調査票で得られている4症例の情報に加え、残る15症例の経過の詳細が明らかになれば、評価は十分に可能であると言える。アダリムマブを医療現場の強い要望に応え、早期に使用可能とするためには、臨床試験による有効性と安全性の検討ではなく、使用が確認されている15症例の情報を収集し、評価を行うことが適切であると考えられる。

2) 承認申請においては、国内外のガイドラインにおいてアダリムマブを膿疱性乾癬（汎発型）に使用することが推奨されていること、また、本邦においても既に尋常性乾癬と同じ用法・用量で19例の使用報告があることから、使用実態の情報を収集・評価し、公知申請を行うことが妥当であると考えられる。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

- [1] 皮膚疾患 最新の治療 2011-2012.
- [2] 川田暁ほか. 乾癬の全国調査 皮膚病診療 2010; 32(11):1238-1242.
- [3] 膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2010 : TNF α 阻害薬を組み入れた治療指針
- [4] Smith C.H. et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. Br J Dermatol 2009; 161:987-1019.
- [5] Zangrilli A. et al. Long-term efficacy of adalimumab in generalized pustular psoriasis. J Dermatol Treat 2008; 19:185-187.
- [6] Callen JP, Jackson JH. Adalimumab effectively controlled recalcitrant generalized pustular psoriasis in an adolescent. J Dermatolog Treat 2005; 16:350-352.
- [7] Jordan J. et al. Adalimumab: safe and successful in severe pustular psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23(5):592-593.
- [8] Antonio CA. et al. Recalcitrant pustular psoriasis successfully treated with Adalimumab. Pediatr Dermatol 2011; 28(2):195-197.
- [9] Brenner. et al. Generalized pustular psoriasis induced by systemic glucocorticosteroids: four cases and recommendations for treatment. Br J Dermatol 2009; 161(1):964-966.
- [10] Mikhail M. et al. Successful treatment with etanercept of von zumbusch pustular psoriasis in a patient with human immunodeficiency virus. Arch Dermatol 2008; 144(4):453-456.
- [11] Esposito M. et al. Etanercept at different dosages in the treatment of generalized pustular psoriasis: a case series. Dermatology 2008; 216: 355-360.
- [12] Ricotti C. et al. Subacute annular generalized pustular psoriasis treated with etanercept and cyclosporine combination. J Drugs Dermatol 2007 Jul; 6(7):1-14.
- [13] Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis, 1st Edition, June 2009
- [14] Meggan R. et al. Rapid response to infliximab in severe pustular psoriasis, von Zumbusch type. Int J Dermatol 2002; 41:449-452.
- [15] Poulalhon N. et al. A follow-up study in 28 patients treated with infliximab for severe recalcitrant psoriasis: evidence for efficacy and high incidence of biological autoimmunity. Br J Dermatol 2007; 156:329-336.

- [16] Marji JS. Et al. Use of biologic agents in pediatric psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2010 Aug;9(8):975-86.
- [17] Smith C.H. et al. Infliximab for severe, treatment-resistant psoriasis: a prospective, open-label study. *Br J Dermatol* 2006; 155:160-169.
- [18] Torii H. et al. Long-term study of infliximab in Japanese patients with plaque psoriasis, psoriatic arthritis, pustular psoriasis and psoriatic erythroderma. *J Dermatol* 2011; 38(4):321-334.
- [19] 日本皮膚科学会雑誌 121 卷 6 号 P1113-4
- [20] 多田弥生ほか. 生物学的製剤による乾癬の治療 日本臨床免疫学会雑誌 2010; 33(3):126-134.
- [21] Weisenseel P. et al. Sequential use of infliximab and etanercept in generalized pustular psoriasis. *Cutis*. 2006 Sep;61(4):375-81.
- [22] Shmidt BA. et al. Psoriasis and palmoplantar pustulosis associated with tumor necrosis factor- α inhibitors: The Mayo clinic experience, 1998 to 2010. *J Am Acad Dermatol* 2011; Jul 11 (Epub ahead of print).
- [23] Rook's Textbook of Dermatology EIGHT EDITION VOLUME 1