

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 社団法人 日本皮膚科学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 4 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>アダリムマブ (遺伝子組換え)</p>
	<p>販売名</p>	<p>ヒュミラ®皮下注 40mg シリンジ 0.8mL</p>
	<p>会社名</p>	<p>アボット ジャパン株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>(選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>既存治療で効果不十分な下記疾患 膿疱性乾癬</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>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。</p>
	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<p>「医療上の必要性に係る基</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <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>準」への 該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 膿疱性乾癬は乾癬の重症型に位置づけられる原因不明の疾患で、急性な発熱とともに全身の皮膚が潮紅し、無菌性膿疱が多発する非常に稀な疾患である。急性汎発性膿疱性乾癬は、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。生活の質が著しく低下するとともに、粘膜症状、関節炎も合併し、稀に呼吸器不全、眼症状、二次性アミロイドーシスを合併する。心・循環不全により死亡に至ることもあることから、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であり、生命を脅かす危険性もある。</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 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>(1) 日本人における乾癬の病型、患者数について 日本人における乾癬の主要な病型は、88.6%を占める尋常性乾癬、2.6%を占める関節症性乾癬、3.7%を占める滴状乾癬、1.1%を占める乾癬性紅皮症、1.2%の膿疱性乾癬(汎発型)に分類される[1]。国内では正確な疫学調査は行われていないものの、乾癬患者は約 10-15 万人いると推測されている。急性汎発性膿疱性乾癬については特定疾患医療受給者証の交付を受けている患者が約 1600 人程度と非常に稀な疾患である。</p> <p>(2) 国内で現在承認されている膿疱性乾癬治療薬について 当該疾患の主な全身療法としては、エトレチナート、シクロスポリン、インフリキマブの3種類が承認されている。これらの治療法はいずれも膿疱性乾癬に対して有効かつ汎用されている治療法であり、皮疹、患者 QOL を改善することが示されている。</p> <p>(3) 現在国内で承認されている膿疱性乾癬治療薬の問題点 現在国内で承認されているエトレチナート、シクロスポリン、インフリキシマブの膿疱性乾癬に対する効果には個人差があり、満足のいく効果が得られない患者も少なくない。エトレチナートは肝障害、過骨症、骨端の早期閉鎖、催奇形性、シクロスポリンは腎障害、</p>
--	---

	<p>高血圧等、いずれも長期使用下において安全性の観点から使用が継続できないことがある。インフリキシマブについても膿疱性乾癬に対して非常に有効であるものの、マウス蛋白を含むことから、中和抗体が出現しやすく、特に長期使用下においては中和抗体の産生により、その効果が減弱している患者が次第に増加し、その対応が臨床的に大きな問題となっている。このように、現在の治療法だけでは限界があり、膿疱性乾癬に対する新たな治療選択肢が強く求められている。</p> <p>(4) アダリムマブ（遺伝子組換え）について アダリムマブ（遺伝子組換え）は、ヒト型抗ヒト TNFαモノクローナル抗体製剤であり、乾癬の病態に重要な役割を果たす TNFαの働きを抑制することによって有効性を示すと考えられている。ヒト型でマウス蛋白を含まないため、薬剤に対する中和抗体が産生されにくく、それに伴い継続使用による効果減弱は起こしにくいと考えられる。現在、国内で膿疱性乾癬の適応が承認されているインフリキシマブと同じ作用機序を有する。 アダリムマブは、膿疱性乾癬に対して臨床試験は行われてはいないが、海外で膿疱性乾癬患者に投与し有効であったとの報告がある。[2]-[6] また、同じ TNF 阻害薬であるエタネルセプトでも膿疱性乾癬に対して有効であったとする報告がなされている。[7]-[8] このように、アダリムマブに限らず、TNF 阻害薬は膿疱性乾癬に対して有効な治療手段であることが示されており、国内外のガイドラインを見てもアダリムマブの膿疱性乾癬に対する使用を示唆する記載が有ることから、実臨床下においては膿疱性乾癬に対して使用されていると考えられる。 安全性の観点では、これらの報告されている症例において特筆すべき有害事象の報告は確認されていないことから、既存治療で効果不十分な膿疱性乾癬に対して本剤が有用である可能性があり、国内での治療に利用可能となることが望まれる。</p> <p>(5) 医療上の有用性の判断基準への該当性について 以上により、アダリムマブは、医療上の有用性の判断基準「ウ 欧米において標準的医療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えられる」に該当すると考えられる。</p>
備考	<p>海外においてはアダリムマブをはじめとする生物学的製剤は、「乾癬」あるいは「関節症性乾癬」で適応を取得しており、「膿疱性乾癬」という名称での適応はいずれの国においても有していない。し</p>

	かしながら、膿疱性乾癬は「乾癬」の重症型と考えられていることから、アダリムマブは、実臨床においては膿疱性乾癬に対して使用されている。
--	--

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、該当国の承認内容を記載する。)	<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"/> 豪州 [欧米等 6 か国での承認内容] <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 5%;"></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">豪州</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </tbody> </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)		米国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		仏国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		加国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		豪州	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																																									
米国	販売名 (企業名)	承認なし																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
英国	販売名 (企業名)	承認なし																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
独国	販売名 (企業名)	承認なし																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
仏国	販売名 (企業名)	承認なし																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
加国	販売名 (企業名)	承認なし																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
豪州	販売名 (企業名)	承認なし																																																								
	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)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等 6 か国での標準的使用内容] <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 5%;"></th> <th colspan="2">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)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>米国</td> <td>ガイドライ ン名</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		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																																																				
	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																																																									

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。）		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	British Association of Dermatologist's guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009 [9]
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	<p>生物学的製剤による膿疱性乾癬の治療については、疾患そのものが非常に稀であること、また、生物学的製剤が比較的新しい治療法であることから少数のケースレポートに限定されているものの、良好な結果を示している。現在のところ、その使用はインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブに限定されており、これらの使用結果は良好であったため、この治療に難渋する患者群に対して、臨床試験で評価する価値がある、としている。また、本ガイドライン中に以下の記載があり、膿疱性乾癬に対するアダリムマブの使用が示唆されている。</p> <p>(p997 右上)</p> <p><u>TNF antagonists may be considered for patients with generalized pustular psoriasis (Strength of recommendation D; level of evidence 3)</u></p>
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	<p><u>用法・用量に関する記載は膿疱性乾癬に特化した記載はされておらず、通常乾癬に対する用法・用量(80mg初回負可投与後、1週後より隔週に40mgを皮下投与する。症状に応じて毎週40mg投与に増量できる。)と同一であると考えられる。</u></p> <p>(p995 右)</p> <p><u>Adalimumab therapy should be initiated according to the licensed dosing regimen (i.e. 80 mg</u></p>

		<p><u>subcutaneously at week 0, 40 mg at week 1, and then every other week thereafter</u>) and disease response assessed at 3–4 months (Strength of recommendation A; level of evidence 1++)</p> <p>Consideration may be given to increasing the dose of Adalimumab to 40 mg weekly in certain clinical circumstances (e.g. in those with PASI > 10 despite achieving a response to Adalimumab 40 mg every other week), although this is unlicensed and not approved by NICE (and in the U.K. may not be funded) (Strength of recommendation A; level of evidence 1+)</p>
	ガイドラインの根拠論文	Callen JP, Jackson JH. Adalimumab effectively controlled recalcitrant generalized pustular psoriasis in an adolescent. J Dermatolog Treat 2005; 16:350–2. [3]
	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	Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis, 1 st Edition, June 2009 [10]
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	尋常性乾癬は膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、滴状乾癬と区別して考えられることもあるが、これらの症状は時に同一の患者に同時に認められることもある。また、尋常性乾癬の患者は時に急性増悪時に膿疱性乾癬へ移行することもある。本ガイドラインには以下の記載が認められ、アダリムマブは、このような膿疱化した乾癬のコントロールに使用を考慮できる、とされている。 (p59 右) <u>Either Adalimumab or Infliximab may be considered for control of generalized pustular flares.[3]</u>
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	<u>本ガイドラインにおいても膿疱性乾癬に特化した用法・用量の記載はないが、乾癬の用法・用量として以下のように記載されている。すなわち、アダリムマブは 80mg 初回負可投与後、1 週後より隔週に 40mg を皮下投与し、症状に応じて増量できると考えられる。</u> (p31 左) <u>Adalimumab is administered subcutaneously, usually at a dose of 40 mg every other week, following a loading dose of 80 mg, although more frequent dosing has been explored.</u>
		ガイドライ ンの根拠論 文	Callen JP, Jackson JH. Adalimumab effectively controlled recalcitrant generalized pustular psoriasis in an adolescent. <i>J Dermatolog Treat</i> 2005;16:350-2 [3]
		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	

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) PubMed, Scopus, MEDLINE にて 2011 年 8 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) AND (adalimumab OR etanercept OR infliximab)

1 文献(Br J Dermatol 2007 156:329-36)のみ検索可能であった。フランスからの報告で infliximab に焦点を絞った無作為化されておらず比較のない症例報告の纏めであり、28 例の尋常性乾癬の重症化したものの中に、3 例のみ膿疱性乾癬についての記載があるのみであった。

そこで上記から(clinical-trial OR clinical-study)を除き検索したところ、上記論文を除き、19 文献の検索が可能であった。

インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブに関する症例報告が、8 文献、5 文献、2 文献検索された。(エタネルセプトとインフリキシマブとの投与例を含む。) 1 文献はインフリキシマブが無効のためエファリズマブを使用した症例報告であった。4 文献が症例報告以外の論文で膿疱性乾癬に対して一般的に TNF 阻害薬の有用性を示唆する論文であった。

医学中央雑誌にて 2011 年 8 月 29 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、13、1、6 報の文献が検索された。臨床試験に関するものを認めなかった。なおインフリキシマブの 13 報の報告の内、5 報に関しては効果が不十分との内容のものであった。

さらに、会議録を含むとアダリムマブに関しては 3 文献が追加で報告されて

おり、インフリキシマブ不応例に対してアダリムマブが有効であるとの報告であった。問い合わせたところ、投稿準備中とのことであった。

成書に関しては、一般的によく精読されているものを中心に、最新の出版物を選出した。

<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などがなされている。

<日本における臨床試験等>

1) 海外と同様に、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。

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

1) 上記に記載されているように、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、J Am Acad Dermatol 2011 Jul 11 (Epub ahead of print) に出版された Mayo Clinic での 12 年間の報告によると、膿疱性乾癬 7 例に対する TNF 阻害薬の使用経験が記載されている。しかしその 7 例の内、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 阻害薬が使用されたかは記載されていなかった。つまりこれらの 3 つの TNF 阻害薬は同列に扱われている。さらに難治性症例に関しては TNF 阻害薬間での薬剤の変更を推奨している。

(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) Treatment of Skin Disease (Third Edition) [11]

膿疱性乾癬の患者においては、皮膚の防御機能が低下し、易感染状態、水分の喪失、電解質異常、皮膚の栄養状態の低下、体温調節異常等を起こす。感染に対する補助療法は必須であり、アシトレチン（ビタミンA誘導体）は即効性があり有用である。また、シクロスポリン、インフリキシマブ、アダリムマブ、メトトレキサートも非常に有用である。

第一選択薬

- ステロイド外用薬
- レチノイド

- シクロスポリン
- インフリキシマブ
- アダリムマブ
- メトトレキサート

第二選択薬

- ビタミンD3外用薬
- エタネルセプト
- 6-チオグアニン
- ヒドロキシ尿素
- ミコフェノレート・モフェチル
- アザチオプリン

第三選択薬

- コルヒチン

2) Andrew's Diseases Of The Skin Clinical Dermatology (Eleventh Edition) [12]

汎発型膿疱性乾癬

アイトレチンがこの重症疾患に使用される薬剤である。効果発現は一般的に速やかである。イソトレチノインも有用である。シクロスポリン、メトトレキサート、生物学的製剤でも代替できる。

<日本における教科書等>

1) 皮膚科学 (第9版) [13]

膿疱性乾癬は全身または限局的に無菌性膿疱を生じ、尋常性乾癬に移行あるいは混在しうる乾癬の病型の一つである。汎発型の治療法には、エトレチナート（妊婦には禁忌）、シクロスポリン、内服ステロイド、メトトレキサート、生物学的製剤がある。

2) 皮膚疾患 最新の治療 2011-2012 [14]

膿疱性乾癬の治療には、急性期には心・循環・呼吸不全に対する治療を行う。ARDS/capillary leak 症候群の合併には副腎皮質ステロイドの全身投与を行う。皮膚症状にはシクロスポリンおよびエトレチナートが第1選択薬となるが、小児ではシクロスポリンが第1選択薬となる。全身療法には、

- a. エトレチナート
- b. シクロスポリン
- c. メトトレキサート
- d. 副腎皮質ステロイド

e. TNF α 阻害薬
などがある。

(4) 学会また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) British Association of Dermatologist's guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009 [9]

英国皮膚科学会が作成した乾癬に対する生物学的製剤の使用ガイドライン 2009 に以下の記載が認められる。

膿疱性乾癬に対する生物学的製剤の使用については、生物学的製剤が乾癬に対して比較的最近使用できることになった事、汎発型膿疱性乾癬が稀な疾患であることから、症例報告に留まっているが、アダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプトの使用によって症状を良好にコントロールできたとの報告がなされている。従って、本ガイドラインでは TNF α 阻害薬は汎発型膿疱性乾癬に対して使用を考慮できる、としている。

2) Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis, 1st Edition, June 2009 [10]

カナダ皮膚科学会が作成した尋常性乾癬の治療ガイドラインに以下の記載が認められる。

乾癬が治療の過程で悪化（紅皮化、膿疱化）することがあるが、このような膿疱に対して、アダリムマブ、インフリキシマブの使用を考慮できる、としている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 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 [15]

日本皮膚科学会と厚生労働省難治性疾患克服研究事業「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究」によって作成された膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2010 には、以下の記載が認められる。

急性期膿疱性乾癬に推奨される全身療法

成人：非妊娠時

アダリムマブ 成人には初回に 80mg 皮下注、2 週目以降は 2 週に 1 回、40mg 皮下投与、効果が不十分な場合には 1 回 80mg まで増量可

妊婦・授乳婦例

TNF α 阻害薬 他剤が無効で、しかも、生命を脅かすような症例に限って使用

を考慮するべきである

(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販売会社に確認したところ、製造販売後全例調査の中で4例が膿疱性乾癬に対して使用されていた。その調査票の内容から得た情報を記載する。また、症例経過等の詳細情報は不明なもの、使用記録として回収された情報によれば、上記4例以外にも8例の膿疱性乾癬に対する使用が確認されている。

症例1) 67歳男性、身長不明、体重60kg、既往歴なし、尋常性乾癬を合併。インフリキシマブが無効であったため、2011年4月12日より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。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。投与開始前に9.3であったPASIスコアは24週後に2.6まで減少。有効性の主治医判断は「有効」であった。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、細菌性気管支炎の既往有り。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。メトトレキサート7.5mg/週、フォリアミン5mg/週を併用。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。投与開始時のPASIスコアは35.5だったスコアが投与24週後に23.5へ減少。有効性の主治医判定は「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、上気道炎と口唇ヘルペスを認めた。上気道炎は対症療法にて軽快、口唇ヘルペスについてもバラシクロビルの投与で軽快し、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、既往歴なし、関節症性乾癬を合併。インフリキシマブが無効であったため、2010年9月1日より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。投与開始前に15.4だったPASIスコアは投与24週で0.9まで減少。有効性の主治医判定は「著効」であった。投与期間中に有害事象の報告は無く、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、サルコイドーシスの既往有り。インフリキシマブが無効であったため、2010年5月27日よりアダ

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。メトトレキサート7.5mg/週を併用。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。投与前に30だったPASIスコアは、投与24週で18.4まで減少。有効性の主治医判定は「有効」となっている。投与期間中に「帯状疱疹」の有害事象が報告されたが、ファムシクロビル1500mg/日を7日間投与し軽快している。また、感冒も確認されたが、こちらは特別な対処無く、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。

上記以外の報告として、以下のものが学会で報告されている。

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

(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) 海外におけるアダリムマブの膿疱性乾癬への症例報告も、乾癬で承認されている用法・用量と同一であることから、「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」を用法・用量として要望する。

<臨床的位置づけについて>

1) アダリムマブ(遺伝子組換え)は、ヒト型抗ヒトTNF α モノクローナル抗体製剤であり、作用機序は現在国内で承認されているインフリキシマブと同様と考えられる。国内及び海外のガイドライン/教科書では、膿疱性乾癬に対して

の第1選択薬はエトレチナートやシクロスポリンであり、インフリキシマブ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る。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 膿疱性乾癬は非常に稀な疾患であり、患者数は国内で千数百例未満と推測される。国内における患者数が限られていることから、臨床試験を実施することは非常に困難であると考える。また、アダリムマブは国内において尋常性乾癬、関節症性乾癬、関節リウマチ、クローン病、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎に対して既に承認を取得し、広く使用されていること、また、尋常性乾癬、関節症性乾癬については現在、製造販後全例調査が行われており、その中にはアダリムマブの膿疱性乾癬に対する使用例も報告されている。これらの症例において、アダリムマブは要望する用法・用量で、優れた有効性、安全性を示すことが示唆されていること、海外においても尋常性乾癬と同様の用法・用量で膿疱性乾癬に対して使用され、有効であったとする報告もあることから、膿疱性乾癬に患者を限定した新たな臨床試験を行う必要は無いと考える。

5. 備考

<その他>

1) 膿疱性乾癬の推定患者数約 1600 人は、難病情報センターのホームページで確認できる特定疾患医療受給者証交付数から推定した。[16]

6. 参考文献一覧

- [1] 川田暁ほか. 乾癬の全国調査 皮膚病診療 2010;32(11): 1238-1242.
- [2] Zangrilli A. et al. Long-term efficacy of adalimumab in generalized pustular psoriasis. J Dermatol Treat 2008; 19: 185-187.
- [3] Callen JP, Jackson JH. Adalimumab effectively controlled recalcitrant generalized pustular psoriasis in an adolescent. J Dermatolog Treat 2005; 16:350-2.
- [4] Jordan J. et al. Adalimumab: safe and successful in severe pustular psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23(5): 592-593.
- [5] Antonio CA. et al. Recalcitrant pustular psoriasis successfully treated with Adalimumab. 2011; 28(2): 195-197.
- [6] Brenner. et al. Generalized pustular psoriasis induced by systemic glucocorticosteroids: four cases and recommendations for treatment. Br J Dermatol 2009; 161(1): 964-966.
- [7] 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.

[8] Esposito M. et al. Etanercept at different dosages in the treatment of generalized pustular psoriasis: a case series. *Dermatology* 2008; 216: 355-360.

[9] Smith C.H. et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009; 161: 987-1019.

[10] Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis, 1st Edition, June 2009

[11] Treatment of Skin Disease (Third Edition)

[12] Andrew's Diseases Of The Skin Clinical Dermatology (Eleventh Edition)

[13] 皮膚科学 (第9版)

[14] 皮膚疾患 最新の治療 2011-2012

[15] 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

[16] 難病情報センター 膿疱性乾癬 特定疾患医療受給者証交付件数
(<http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356>)