

平成 24 年 5 月 25 日
医薬食品局審査管理課
医療機器審査管理室

審議結果報告書

[類 別] 機械器具 07 内臓機能代用器
[一般的名称] 血球細胞除去用浄化器
[販 売 名] アダカラム
[申 請 者] 株式会社 JIMRO
[申 請 日] 平成 23 年 9 月 21 日（製造販売承認事項一部変更承認申請）

【審議結果】

平成 24 年 5 月 25 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

再審査期間を 7 年間として承認することが適当である。生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

審査報告書

平成 24 年 5 月 8 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療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下の通りである。

記

- [類 別] : 機械器具 7、内臓機能代用器
- [一 般 的 名 称] : 血球細胞除去用浄化器
- [販 売 名] : アダカラム
- [申 請 者] : 株式会社 JIMRO
- [申 請 年 月 日] : 平成 23 年 9 月 21 日
- [特 記 事 項] : 希少疾病用医療機器
- [審 査 担 当 部] : 医療機器審査第二部

審 査 結 果

平成 24 年 5 月 8 日

[類別] : 機械器具 7、内臓機能代用器
[一般的名称] : 血球細胞除去用浄化器
[販売名] : アダカラム
[申請者] : 株式会社 JIMRO
[申請年月日] : 平成 23 年 9 月 21 日 (製造販売承認事項一部変更承認申請)

審査結果

アダカラム (以下、「本品」という。) は末梢血中の顆粒球を中心とした白血球を吸着除去することで炎症反応を抑制し、病態を改善することを目的とした体外循環用カラム (吸着型血液浄化器) である。平成 11 年 10 月に重症の潰瘍性大腸炎の活動期における緩解促進を使用目的として、平成 20 年 9 月に栄養療法及び既存の薬物治療が無効又は適用できない、大腸の病変に起因する明らかな臨床症状が残る中等症から重症の活動期クローン病患者の緩解促進に使用する目的として承認を受けている。今般、「膿疱性乾癬の臨床症状の改善」を使用目的に追加する一部変更承認申請がなされた。なお、本品は平成 21 年 7 月に、当該使用目的で希少疾病用医療機器に指定されている。

本品の有効性および安全性を評価するために、中等度以上の膿疱性乾癬と診断された患者に対して国内で多施設共同非盲検非対照試験 (11 施設、15 症例) が行われた。本臨床試験では最終の体外循環施行日から 2 週間後に、膿疱性乾癬 (汎発型) 診療ガイドラインに定められる重症度判定スコアに、紅斑色調の改善度合いを別途スコア化したものを合算して求めた判定スコアを用いた有効性判定と総合的安全性から臨床的有用性が評価された。有効性は、治療前の判定スコアに対して 40%に相当するスコアの減少がみられた場合を有効と判定することとした。組み入れられた 15 症例は全例汎発型であり、中止 1 例、逸脱例 2 例を除いた 12 例中有効例は 11 例 (有効率は 91.7%) であった。安全性に関しては、臨床試験中に確認された因果関係の可能性のある副作用は、いずれも中程度の頭痛、めまい、立ちくらみ、寒気、脱力感及び、軽度の肺陰影、軽度の合併症 (類天疱瘡) の悪化等であり、臨床上特に危惧すべき問題はなかった。当該臨床試験は少数症例による非比較臨床試験であるが、実質上既存の薬物療法が奏功しない患者を対象としており、一定期間以上の前治療期間を設定することによりその影響を小さくしていること、判定スコアによる評価で臨床症状が改善したことから本品の有効性を評価することは可能であると考えられる。重症度が中等症以上の膿疱性乾癬に対する有効な療法がない現状を踏まえ、本品を医療現場に提供することは臨床的意義があるものとする。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品の使用目的を以下のとおり変更した上で承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的

本品は、全身治療における既存内服療法が無効又は適用できない、中等症以上の膿胞性乾癬の臨床症状の改善に使用する。

審 査 報 告

平成 24 年 5 月 8 日

1. 審議品目

[類 別]	: 器具機械 7、内臓機能代用器
[一 般 名 称]	: 吸着型血液浄化器
[販 売 名]	: アダカラム
[申 請 者]	: 株式会社 JIMRO
[申 請 年 月 日]	: 平成 23 年 9 月 21 日
[申 請 時 の 使 用 目 的]	: 膿疱性乾癬の臨床症状の改善
[特 記 事 項]	希少疾病用医療機器

2. 審議品目の概要

本品は末梢血中の顆粒球を中心とした白血球を吸着除去することで過剰な炎症反応を抑制し、病態を改善させることを目的とした体外循環用カラムである（図 1）。本品は、平成 11 年 10 月に重症の潰瘍性大腸炎の活動期における緩解促進を使用目的として承認を受けており（承認番号：21100BZZ00687000）、平成 20 年 9 月には栄養療法及び既存の薬物治療が無効または適用できない、大腸の病変に起因する明らかな臨床症状が残る中等症から重症の活動期クローン病患者の緩解促進を使用目的とする一部変更承認を受けている。今般、膿疱性乾癬の臨床症状の改善を使用目的として、一部変更承認申請がされた。本品の吸着剤としてはビーズ状に加工された酢酸セルロースが 220g 充填されている。使用方法として 1 回の循環治療は流速 30mL/分、60 分間で、1 クール治療（1 回/週の治療を連続 5 回）を目安とする。

なお、本品は平成 21 年 7 月に「膿疱性乾癬患者の臨床症状の改善」を予定される使用目的として希少疾病用医療機器に指定されている。



図 1、本品の外観

3. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「総合機構」という）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、平成 20 年 12 月 25 日付「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」（20 達第 8 号）第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

【起原又は発見の経緯】

膿疱性乾癬は、発熱や倦怠感等の全身症状を伴う皮膚潮紅と多発する無菌性膿胞、末梢血中での多核白血球増多及び皮膚への好中球浸潤などの炎症像を呈する難治性皮膚疾患であり、本邦における患者数は約 2000 人程度と稀な疾患である。また、全身に症状が出現する汎発型膿疱性乾癬は、特定疾患に認定されている。本疾患の治療法としてエトレチナー トやシクロスポリンなどの内服薬を始め、ステロイドやビタミン D₃などの外用薬、並びに紫外線照射（PUVA や NB-UVB による光線療法）が挙げられるが、効果が十分ではない患者もおり、内服薬には成長障害や催奇形性、肝・腎障害などの重大な副作用が報告されている。また、近年導入された生物製剤（インフリキシマブ）は臨床上的効果は高いものの、感染症や重篤な注入反応（infusion reaction）などの重大な副作用が報告されているため、新たな治療の選択肢が望まれている。本品は、重症の潰瘍性大腸炎の活動期における緩解促進、及び栄養療法及び既存の薬物治療が無効又は適用できない大腸の病変に起因する明らかな臨床症状が残る中等症から重症の活動期クローン病患者の緩解促進に対し承認されたものであり、これまで既承認の適用範囲での安全性も示されている。本品による血中顆粒球除去性能もすでに確認されており、この特性によって、皮膚潮紅、無菌性膿胞及び炎症像低減の作用が期待されることから、本疾患に適用出来ると考え、今般、膿疱性乾癬患者の症状緩和を目的に本品の適応追加の申請がなされた。

【外国における使用状況及び不具合発生状況】

外国においては膿疱性乾癬を対象とした医療機器としての承認を取得していないため、当該適応での販売実績はない。

なお、本品は炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）、関節リウマチ、ベーチェット病、および全身性エリテマトーデスを対象とした医療機器として欧州 15 カ国において CE マークを取得しており、平成 14 年から平成 23 年 12 月末日現在までの販売実績は [REDACTED] 本である。また平成 23 年 9 月には、炎症性腸疾患を対象とした医療機器として中国で承認を受けているが、平成 24 年 4 月現在で販売は開始されていない。

欧州では平成 23 年 9 月 21 日までに、回収を要するような不具合はなかった。本品と因果関係の否定できない有害事象として 11 件の副作用が報告され、うち 6 件は当局への 15

日あるいは30日報告対象となった。しかしながらいずれも体外循環治療で認められる一般的な症状であり、全例が回復の転帰を示した。

本邦においては、既承認の適用範囲における平成24年3月末日現在までの販売実績は[]である。また同日までに報告された副作用は、潰瘍性大腸炎の治療時では162件で、うち10件（ショック、肝機能異常等）は当局への15日報告対象となった。クローン病治療時では95件で、当局への報告対象となるものはなかった。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

当該申請は効能を追加する承認事項一部変更申請であるため、今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

ハ. 安全性に関する資料

当該申請は効能を追加する承認事項一部変更申請であるため、今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

ニ. 電気的安全性、生物学的安全性、その他の安全性に関する資料

当該申請は効能を追加する承認事項一部変更申請であるため、今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

ホ. 性能に関する資料

当該申請は効能を追加する承認事項一部変更申請であるため、今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

ヘ. 臨床試験成績に関する資料

臨床試験成績に関する資料として、本邦で行われた多施設共同非盲検非対照試験（11施設、15症例）の結果が提出された。本試験は「膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン2008年度版」に準じて、膿疱性乾癬と診断され、かつ同ガイドラインに定められる重症度判定スコアに準じて、“中等症以上”と診断された患者を対象に、本品の有効性及び安全性を評価する目的に行われた。1回の治療における循環血液量を30mL/分、体外循環時間60分として、週1回連続5週間の治療を原則として行った。主要評価項目は、治験の判定日（最後の体外循環施行日から2週間後）に有効と判定された症例の割合（有効率）とした。主要評価項目における有効性の判定は、膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドラインに定められる重症度判定スコア（表1、表2）に、紅斑色調の改善度合いを別途スコア化（表3）したものを合算して求めた判定スコアを用い、治療前の判定スコアの40%に相当するスコアの減少が、治験の判定日に算出した判定スコアにみられた場合を有効と判定した。

皮膚症状	高度	中等度	軽度	なし
紅斑面積	3点	2点	1点	0点
膿疱を伴う紅斑面積	3点	2点	1点	0点
浮腫の面積	3点	2点	1点	0点

全身症状・検査所見	2点	1点	0点
体温（℃）	38.5以上	37以上38.5未満	37未満
白血球数（/ μ l）	15,000以上	10,000以上15,000未満	10,000未満
CRP（mg/dL）	7.0以上	0.3以上7.0未満	0.3未満
血清アルブミン（g/dL）	3.0未満	3.0以上3.8未満	3.8以上

判定日	高度	中等度	軽度
ベースライン			
高度	0	-1	-2
中等度	1	0	-1
軽度	2	1	0

副次的評価項目は、①副次的判定日（3回目の体外循環実施日）における有効率、②治験前後の Dermatology Life Quality Index（以下、「DLQI」という。）の変化、③重症度判定スコアの各評価項目の変化（本品使用前に対する、副次的判定日及び治験の判定日それぞれの変化）、④予後調査日（治験の判定日から8週間後）における病態評価、について評価した。また、安全性については、全ての随伴症状、臨床検査値の変動及び不具合から、総合的に判定するものとした。併用療法に関する規定は以下の通りであった。ベースライン検査・観察日から起算して①前168日（6ヶ月）以内に何らかの治験薬の投与を受けたり、体外循環を行うまたは膿疱性乾癬の治療に用いる他の治験機器を使用したり、あるいは体外循環療法の適用を受けた患者、②前56日（8週間）以内に生物学的製剤の投与がある患者、③前14日以内にエトレチナート、シクロスポリン、メトトレキサート、膿疱性乾癬治療のための外用剤（ステロイド外用剤、ビタミンD₃外用剤等）を新規開始あるいは用量を変更した患者、④前14日以内に光線療法（PUVA、UVA、UVB）を実施した患者、⑤前7日以内にステロイド経口剤を投与開始した患者、あるいは用量を変更した患者、⑥前7日以内に非ステロイド性抗炎症剤の投与がある患者（ただし、抗炎症作用を目的としない処方の場合または外用剤を除く）、については除外するものとした。

判定スコアによる有効性判定結果は、初回の体外循環施行中に有害事象を発現し、有効性評価を行わずに中止に至った症例1例を除いた集団を最大解析対象集団：Full Analysis Set（以下、「FAS」という。）（n=14）（図2）とし、FASの有効率は85.7%（12/14例）であった。また、治験実施計画書から逸脱した2例をFASから除いた集団を治験実施計画書適合集団：Per Protocol Set（以下、「PPS」という。）（n=12）（図2）とした場合の有効率は91.7%（11/12例）であった。

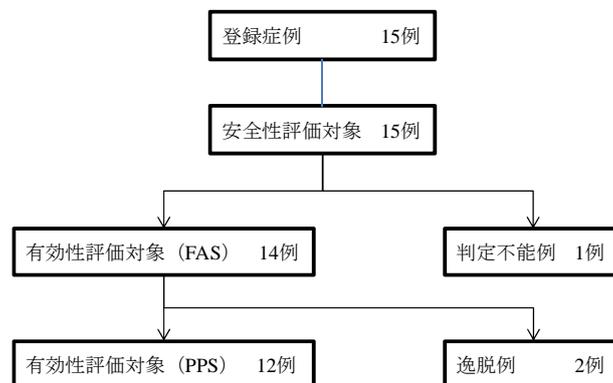


図 2、症例の内訳

治験中止に至った症例は 2 例あり、一方は、初回の体外循環開始から約 40 分経過時に、頭痛やふるえの症状が現れ、抗凝固剤（ナファモスタットメシル酸塩）に起因すると思われる有害事象と考えられたため体外循環を中断し、有効性評価に要する皮膚症状の観察を行わずに治験を中止した例であった。他方は、第 4 回目の体外循環実施後から翌週の第 5 回目の体外循環実施予定日までの間に原疾患の症状が悪化し治験を中止したが、FAS および PPS からは除かれず有効性判定が実施された例である。治験実施計画書からの逸脱は 2 例あり、一方は、第 1 回目の体外循環実施の 4 日後に、被験者の自己判断によりステロイドの経皮吸収型湿布剤が使用されたもので、他方は、第 3 回目の体外循環実施の 1 日後に、合併症である水疱性類天疱瘡の悪化に対する処置としてステロイド内服剤を 2mg から 20mg へ増量したものであった。いずれもステロイドに関する薬剤規程に抵触することから PPS の評価から除外された。

副次的有効性評価の項目である①副次的判定日（3 回目の体外循環実施日）に既に有効性判定基準を満たした早期改善例は、FAS で 7 例、PPS で 6 例あり、半数の症例が早期改善を示した。また、②DLQI の変化については、FAS、PPS とともに有意に改善した。特に構成要素のうち、症状、日常活動、余暇および仕事/学校の 4 項目が有意に改善した（表 4）。③重症度判定スコアの評価項目である紅斑面積、膿疱を伴う紅斑面積および浮腫面積はいずれも経時的に縮小し、治験後有意に改善した（表 5）。④予後調査日における病態評価については、予後調査へ移行した「有効」判定の 12 例のうち被験者の希望により治験終了後 1 週間で調査を終了した 1 例を除く 11 例を対象とした。うち 1 例に症状の再燃がみられたが、10 例は治験の判定日時点と同程度の有効性を維持していた。再燃した 1 例については調査移行から約 4 週間後に、紅斑面積が治験の判定日と比較して増悪（50%→80%）していた。しかしながら膿疱や浮腫などその他の皮膚症状や臨床検査所見には変化が認められなかった。

(満点)	FAS (n=14)				PPS (n=12)		
	治験前	治験後	p値	治験前	治験後	p値	
	DLQI (30)	16.6±7.9	9.7±7.8	0.0063*	17.6±7.9	10.8±8.0	0.0149*
症状 (6)	4.0±1.3	2.5±1.6	0.0117*	4.2±1.3	2.6±1.7	0.0199*	
日常活動 (6)	3.7±2.0	2.1±1.9	0.0135*	4.0±2.0	2.4±1.9	0.0299*	
余暇 (6)	3.7±2.2	1.9±2.1	0.0075*	4.0±2.2	2.2±2.2	0.0114*	
仕事/学校 (3)	1.9±1.1	1.0±1.2	0.0185*	1.9±1.2	1.2±1.2	0.0473*	
人間関係 (6)	1.6±2.2	0.9±1.4	0.0845	1.8±2.3	1.0±1.5	0.0845	
治療 (3)	1.6±0.9	1.3±1.1	0.1898	1.7±1.0	1.4±1.2	0.3657	

平均±標準誤差、wilcoxon signed rank test、有意水準：0.05

	FAS (n=14)				PPS (n=12)			
	治験前	中間	治験後	p値	治験前	中間	治験後	p値
	紅斑面積 (%)	76.8±13.7	63.1±22.8	47.9±30.7	0.0042*	77.1±14.8	62.4±24.5	48.8±30.3
膿胞を伴う紅斑面積 (%)	24.7±12.8	11.7±14.9	5.2±8.1	0.0031*	24.3±13.8	11.5±15.3	4.0±6.1	0.0051*
浮腫面積 (%)	26.3±19.1	6.5±7.5	5.3±10.8	0.0014*	26.1±20.7	6.3±8.0	5.4±11.6	0.0033*

平均±標準誤差、wilcoxon signed rank test、補正後の有意水準：0.025

なお、初回循環時のカラム通過前血液中及び循環終了後のカラム通過後血液中の白血球数から求めた FAS 14 例の平均吸着数は、カラムあたり顆粒球： $(4.25 \pm 0.57) \times 10^9$ 個、単球： $(0.14 \pm 0.02) \times 10^9$ 個、リンパ球： $(0.15 \pm 0.04) \times 10^9$ 個であり、吸着した白血球中、ほとんどが顆粒球であった。また、末梢血中における FAS 14 例の平均吸着率は顆粒球：38.6 ± 3.0%、単球：26.8 ± 3.4%、リンパ球：6.0 ± 1.5%であった。

安全性について、副作用は 3 例に 16 件（表 6）報告されたが、そのうち 14 件は 1 例に発現した頭痛やめまいなどであり、本品使用時に一般的に認められる症状であることから因果関係は「多分あり」と判定した。いずれの症状も数日以内に自然消失した。肺陰影の 1 例は、5 回目の体外循環施行日に咳症状を訴えた例に認められ、胸部 X 線及び CT 検査や喀痰検査等を実施したものの確定診断には至らず、「肺陰影」として報告された症例である。膿疱性乾癬には肺疾患が合併することがあることが知られている¹こと、当該症例には治験前に、肺結核を再活性化させることがある生物製剤（インフリキシマブ）が投与されていたこと、治験期間中に併用していたメソトレキサートには肺合併症の発生が稀に認められることから、原因の特定は困難であるものの、当該疾患及び本品の使用を含む治療との関連性が考えられるため、本品との因果関係は「多分あり」と判定した。合併症である類天疱瘡の悪化の 1 例は、本品の使用との因果関係を明らかに否定する明確な根拠が不明であるため、因果関係を「不明」と判定した。

SOC*	事象	件数
神経系障害	頭痛	5
	めまい	5
	立ちくらみ	2
皮膚および皮下組織障害	合併症（類天疱瘡）の悪化	1
	一般・全身障害および投与部位の状態	1
臨床検査	肺陰影	1
合計		16

*MedDRA/J 14.0

総合機構は以下の点につき申請者の見解を求めた。

- (1) 本品が膿疱性乾癬患者に対して症状の寛解をもたらす作用機序を考察すること。
- (2) 本臨床試験では比較対照がないが、本疾患の病態等を踏まえ、設定したプロトコルで本品の有効性が評価できることを説明すること。
- (3) 原疾患の悪化によって治療薬の増量があった場合、薬剤規定を逸脱するため解析から除外される基準になっており、悪化症例は一律解析対象から除外されてしまうことになるが、除外基準として設定した薬剤規定の妥当性を説明すること。
- (4) 有効性の判定方法が、「有効/無効」を判定するのみだが、「症状に変化がないこと」と「悪化」が判定「無効」に包含されることとなる。「症状に変化がないこと」と「悪化」とでは許容可否の判断が異なる。本治験で「無効」と判定された症例の中で、「悪化」した症例について詳細に評価し考察すること。
- (5) 本品の使用目的は「膿疱性乾癬の臨床症状の改善」としているが、臨床試験においてはほとんどが既存の療法に奏効しない患者であったことを踏まえ、本品の臨床的位置付けについて、既存療法と比較した上で説明すること。
- (6) 予後調査を治験の判定日から8週間後とした根拠、および有効性を示した場合の有効性持続期間について説明すること。
- (7) 本品による治療で有効性を示したものの再発した症例について、繰り返し治療を行った場合の有効性及び安全性を考察すること。
- (8) 掌蹠膿疱症に代表されるような限局型膿疱性乾癬に対する本品の有効性及び安全性は臨床試験からは示されていない。限局型を適応とする妥当性について説明すること。

これらに対し、申請者は以下のごとく説明した。

- (1) 本品が炎症反応を抑制する作用機序としては、①カラムへ白血球が吸着し、カラム内部で炎症性因子等を放出して炎症局所と類似の反応を起こす、②カラムに吸着せずとも内部を通過することにより、白血球の接着因子の発現低下、炎症性サイトカイン産生能の低下等の機能変化を起こす、③特に顆粒球のカラムへの吸着除去により、炎症反応を起こしにくい未熟な顆粒球が骨髄から末梢へ動員される、等により、白血球の活性化が抑制された結果、炎症反応が鎮静すると考えられている。
- (2) 本疾患は患者数が少ないことから、比較試験を実施するのは困難と判断し、対照を設定しない単群試験とした。以下の理由から単群試験でも本品の有効性は評価できると判断した。①本治験においては重症度が中等症以上の患者を対象とし、自然寛解の可能性の低い症例に限定したこと、②同一症例の本品介入前後で比較することで、個人差を排除したこと、③既存療法による有効性評価への影響に対しては、可能な限り排除できるプロトコルを設定したこと。これらの規定により、治験前に一定期間以上治療を継続しているにもかかわらず症状の改善が認められない症例が治験に導入されることとなり、既存療法からの影響を最小限に抑え、同一症例の比較においても科学的

な有効性評価を行うことが可能であると考える。

- (3) 治験中に何らかの原因で原疾患の悪化がみられ、治験の継続が困難な場合には、治験を中止するように規定されているが、中止例、逸脱例ともに本品を1回以上使用し有効性評価のデータが得られた症例についてはFASとして解析することとなっている。FASが本治験における有効性の主要な解析対象と定義されており、実際に原疾患の悪化と判断された中止1症例はFAS、PPSともに評価対象となっている。逸脱2症例は治験計画に適合していないことからPPS解析対象からは除外されているが、FASの評価対象には含まれている。よって、原疾患の悪化と関連しない薬剤規定逸脱症例も、また原疾患の悪化が見られた症例においてもそれぞれ適切な解析対象に含まれる治験設計となっていた。

以上のことから、悪化を示した症例においても主要な解析対象であるFASには含まれて評価される一方、既存治療薬が本品の有効性評価に与える影響は、副次的な解析対象であるPPSの評価に基づき最小限にとどめることが可能であるため、本治験の除外基準における薬剤規定設定は妥当であったと考える。

- (4) FASにおいて「無効」と判定された2例のうち、1例（指先のひび割れによるステロイド貼付剤使用のため逸脱）はステロイド内服の離脱後に本治験に参加し、本品による5回の治療施行から2週間後の判定日において、臨床検査値が増悪していたことから判定スコアの増大および「無効」判定となった。しかし、検査値のうち体温上昇は軽度、CRP値の変動は患者固有の生理的変動内と考えられ、また別にスコア化される皮膚症状については紅斑の悪化は認められず、浮腫については改善がみられた。このため「無効」例の中でも症状の変化が乏しい例として考えられた。

他1例（原疾患悪化のため中止）は本品による4回目の治療施行時に発熱があり、施行後に症状の増悪傾向がみられたため治験中止に至った。中止時の判定では臨床検査値、皮膚症状ともに増悪が認められ「無効」判定となったため、本例は「無効」例の中でも悪化に該当する例として考えられた。しかしながら、副次的判定日の段階では改善傾向が認められ、また中止後には増悪前の状態に復したことから、本症例については本品の継続使用による一定のリスクが認められたものの、そのリスクは不可逆的なものではないと考えられた。

以上より、「無効」と判定された症例を個別に検討し、許容可能であると判断したことを踏まえ、本品の有効性評価は妥当であったと考えられる。ただし、症状が悪化したり、治療効果が見られない可能性があることを踏まえ、症状悪化等異常が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行う旨、及び本品が漫然と継続使用されることに対して注意喚起するなど、可能なリスク低減措置を計る必要がある。

- (5) 膿疱性乾癬に適応をもつ薬剤には肝・腎障害、成長障害、催奇形性や悪性腫瘍の発生などの重大な副作用が認められていることから、使用にあたっては慎重に検討し、十分なインフォームド・コンセントを得るよう注意喚起されている。また、長期使用に

伴う薬剤の蓄積による副作用発現率の上昇などの懸念や、定期的に X 線検査や血液検査が必要となるなど患者への負担が大きいことから、有効かつ安全で、しかも患者負担が少ない治療法の開発が求められている。インフリキシマブについても、有害事象としてアナフィラキシー様反応、ループス様症候群、脱髄性疾患や非黒色腫性皮膚腫瘍のほか、逆説的副作用として膿疱誘発・増悪も報告²されており、安全性は必ずしも高いものではない。

一方、本品は本邦において、重症の活動期の潰瘍性大腸炎の寛解促進、及びクローン病の活動期における緩解促進の使用目的で 10 年以上の使用実績があり、安全性について評価されている。既存療法に奏功しない、重症度が中等症以上の患者を対象とした本治験の結果においても、重篤または重大な副作用の報告はなく、膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドラインに示される重症度判定スコアに準じた評価方法による有効率は 85.7%（FAS、12/14 例）と高い有用性が示された。症例数が少なく、評価方法や患者背景も異なるため厳密な比較はできないが、前述したガイドライン¹において治療の第一選択として推奨されている内服薬（エトレチナート、シクロスポリン）に劣らない有効性が示されたと考える。

以上のことから、本品はエトレチナートとシクロスポリン等による全身療法（内服治療）を要する程度の病態にある患者を対象に使用が検討され、本品による治療を治療の第一選択として単独で行う場合であっても、有効性は期待できるものとする。

- (6) 治験計画時に承認見込みであったインフリキシマブの維持療法では 8 週間隔で投与が行われることを参考に、本品が有効であった患者についても当該判定から少なくとも 8 週間は判定時と同等程度の有効性を維持している必要があると考え、予後調査期間を設定した。有効性判定は最後の体外循環施行から 2 週間後に行ったため、予後の確認は体外循環施行日から事実上 10 週間後に行われた。治験において、予後調査の対象となった 11 例のうち 1 例は判定から約 4 週間後まで、10 例は判定から 8 週間後まで、有効と判定された時と同程度の有効性を維持していた。
- (7) 治験では、再治療に関する検討は行われていないため、膿疱性乾癬に対する本品の再治療時の有効性および安全性は現時点では明らかにされていない。よって、膿疱性乾癬に対する本品による再治療時の有効性と安全性については、使用成績調査にて確認する。
- (8) 膿疱性乾癬は全身に膿疱が多発する汎発型膿疱性乾癬と、手足を中心とする身体の一部に限局して膿疱が発現する限局型膿疱性乾癬に分類され、治験において両方の病型に対する本品の有効性・安全性を検討する予定としていたが、登録された 15 例は全例が汎発型であった。したがって、限局型膿疱性乾癬に対する本品の有効性・安全性について治験結果に基づいて説明することはできないが、医師の臨床研究において、エトレチナート内服およびステロイド/ビタミン D₃ 外用剤による治療が無効の限局型膿疱性乾癬患者に本品を適用したところ、2 回の治療施行後には症状が改善し、エトレチ

ナートの中止に成功した1症例の症例報告³がある。エビデンスとしては不十分であるものの、限局型においても既存の全身療法を行っても改善せずに治療に難渋する症例があることから、限局型膿疱性乾癬に対して本品による治療の適用が必要となることが考えられる。

総合機構は、臨床試験成績について、申請者の回答を踏まえ、以下のように考える。

膿疱性乾癬は病因等も明らかではなく、申請者が考察している炎症反応抑制における作用機序が病態改善にどれほど寄与しているのかについては、十分に解明されていないと考える。

本治験は、比較試験ではないこと、症例が15例と少ないことから、有効性判定スコアに基づいた評価により、本品の有用性を厳密に検証するのは困難であると考え。しかし本治験においては、薬物療法による影響を極力排除する等、工夫したプロトコルにより、比較試験でないものの本品使用前の自己対照との比較をある程度可能としたこと、その結果本品による介入治療の有効性が認められたことから、本治験をもって本品の有効性に関し一定の評価は可能であると考え。一方、薬物療法による影響を排除する必要があったことから、本臨床試験では結果的に薬物療法に奏効しない患者が対象となっていたこと、当該疾患に対する有効性及び安全性の評価としては十分な症例ではないことから、本品の適応は慎重に検討する必要があると考える。本疾患は、既存療法に奏効しない又は副作用により適応できない患者が存在することや、前述した診療ガイドラインで推奨されている治療アルゴリズムなどを踏まえ、総合機構は、適応となる患者を「全身治療における既存内服療法が無効又は適用できない、中等症以上の膿疱性乾癬の臨床症状の改善に使用する」とするのであれば、膿疱性乾癬に対する新しい選択肢として臨床現場に導入する意義はあるものと考え。近年、一部の生物製剤（インフリキシマブ）が本疾患の治療に適応されるようになったが、これらの生物製剤は臨床上高い有効性を示す一方、感染症をはじめとする重篤な副作用や使用に際しての施設基準があることなどから、改訂された膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン¹においても、急性期の全身症状に対するプライマリーケアへの使用に関しては慎重に行うことが推奨されている。また、生物製剤無効例に対する本品の有効性を示した症例は本治験の2例のみであり、安全上問題はなかったものの本品の臨床上の有用性を判断することは必ずしも十分ではないことから、生物製剤無効又は適用できない症例に対する本品の有効性及び安全性は十分に評価されていない旨注意喚起するとともに、使用成績調査で重点的に確認する必要がある。また、本治療が奏功せず、「無効」判定がされた症例や、その中には症状が悪化した症例も認められたことから、本品が漫然と継続使用されることがないように、添付文書の使用上の注意の項目に「本品による治療は1クール（週1回、5週での使用）と制限し、治療効果を慎重に判断すること。」等の注意喚起をすることが必要と考える。限局型膿疱性乾癬についてはその病態につ

いて汎発型膿疱性乾癬との関連性に議論はあるものの、その治療が汎発型膿疱性乾癬と同様⁴であること、限局性であっても既存の治療では効果のない重篤な症例もあることを勘案すると、本品を適切な症例に対して使用することは許容できると考える。ただし、適応症例の判断については添付文書に記載するとともに、限局型膿疱性乾癬症例に対する本品の有効性および安全性が確立されていないため、添付文書の使用上の注意の項目に「なお、本品の限局性膿疱性乾癬への適用について、有効性・安全性に関する確立された知見はない。」等の注意喚起及び、使用成績調査において確認することが必要と考える。

本品による治療の有効性の持続期間、再治療時における有効性および安全性については、本治験の予後調査の結果からある程度評価できるものの、必ずしも十分ではないことから、この点については使用成績調査において重点調査項目とすることが必要であると考え。

また、本品については、対象が希少疾病であり症例数も限定されていることから、使用成績調査の予定症例数である 150 例に達するまでは全例登録の上、一定期間確認することが妥当であると考え。

4. GCP に係わる書面調査結果

GCP に係わる書面調査の結果、提出された資料に基づき審査を行うことについて差し支えないものと総合機構は判断した。

5. 総合評価

本品は体外循環により末梢血液中の顆粒球を中心とした白血球を吸着除去することで生体の過剰な炎症反応を抑制し、病態改善を目的に開発された吸着型血液浄化器である。本品の審査における主な論点は（１）非盲検非対照臨床試験による有効性判定の妥当性について、（２）本品の適応について、（３）本品を用いた限局型膿疱性乾癬の治療及び治療の長期又は繰り返し使用の有効性および安全性についてであった。以上の論点を含め、専門協議を踏まえた総合機構の判断は以下の通りである。

- （１）本治験は、比較対照試験ではないものの、治験前の観察期間を設けたり、治験期間中の併用薬の用量を一定にしたりするなど、バイアスを減じる方策がとられており、重症度スコアの低下、全身状態の改善などから総合的に判断し、本品の有効性は評価できると考える。少数症例を検討した結果を根拠として本品の臨床上的有用性を判断することは必ずしも十分ではないが、既存療法に奏効しない、又は副作用により適応できない患者が存在することや前述した診療ガイドラインで推奨されている治療アルゴリズムなどを踏まえ、本品を膿疱性乾癬症に対する新しい選択肢として臨床現場に導入する意義はあるものと判断した。
- （２）本治験の対象の多くがエトレチナートとシクロスポリン等の内服薬による既存療法に奏効しない症例であることも含め、本品の適応対象を「全身治療における既存内服療法が無効又は適用できない中等症以上の膿疱性乾癬の臨床症状の改善に使用する」と

することが妥当であると判断した。ただし、生物製剤無効又は適用できない症例に対する本品の有効性および安全性は十分に評価されていないため、注意喚起及び使用成績調査で確認することが妥当であると考え。

- (3) 本治験には、結果として限局型膿疱性乾癬症例が組み入れられず、本品の限局型への有効性および安全性は確立されていない。また本治験では、事実上本品による治療後10週間までの有効性の持続が確認されたのみで、その後の有効性の持続期間や再治療に関する検討は行われていないため、膿疱性乾癬に対する本品の有効性の持続期間、再治療時の有効性および安全性は現時点では明らかにされていない。このため、本品の限局型への適用および中長期や繰り返し使用における有効性および安全性に関しては、十分に確立されていないことを注意喚起するとともに、使用成績調査において一定期間確認することが妥当であると考え。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、使用目的を以下の通りとして、本品を承認して差し支えないと判断した。

使用目的

「全身治療における既存内服療法が無効又は適用できない、中等症以上の膿疱性乾癬の臨床症状の改善に使用する」

なお、本品は新効能医療機器であり、また希少疾病用医療機器であるため、再審査期間は7年とすることが妥当であると考え。また、生物由来材料および特定生物由来材料のいずれにも該当しないと考える。

本件は医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当と判断する。

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（簡略版）。日皮会誌 120:815-839, 2010。

² Uwe Wollina, et al. Tumor Necrosis Factor- α Inhibitor-Induced Psoriasis or Psoriasiform Exanthemata. American Journal of Clinical Dermatology 9:1-14, 2008.

³ Mariko Seishima, et al. Efficacy of Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis for Pustular Psoriasis. Therapeutic Apheresis and Dialysis 12: 13-18, 2008.

⁴ 中西他、日皮会誌 119:873-879, 2009。