

審議結果報告書

平成 31 年 2 月 18 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL、同皮下注80mgシリンジ0.8mL、同皮下注40mgペン0.4mL、同皮下注80 mgペン0.8mL
[一 般 名] アダリムマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] アッヴィ合同会社
[申請年月日] 平成 30 年 6 月 5 日

[審 議 結 果]

平成 31 年 1 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 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

平成 31 年 1 月 21 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ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL、②同皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL、③同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL、④同皮下注 80 mg ペン 0.8 mL
- [一般名] アダリムマブ（遺伝子組換え）
- [申請者] アヅヴィ合同会社
- [申請年月日] 平成 30 年 6 月 5 日
- [剤形・含量] ①③1 シリンジ中にアダリムマブ（遺伝子組換え）40 mg を含有する注射剤
②④1 シリンジ中にアダリムマブ（遺伝子組換え）80 mg を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
- [特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（29 薬）第 403 号、平成 29 年 9 月 29 日付け薬生薬審発 0929 第 1 号）
- [担当審査部] 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、本品目の化膿性汗腺炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

化膿性汗腺炎

（下線部追加、他の既承認効能又は効果については記載を省略する。）

[用法及び用量]

化膿性汗腺炎

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を、初回投与 2 週間後に 80 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40 mg を毎週 1 回、皮下注射する。

（下線部追加、他の既承認用法及び用量については記載を省略する。）

[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)

平成 30 年 12 月 6 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ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL、②同皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL、③同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL、④同皮下注 80 mg ペン 0.8 mL
- [一 般 名] アダリムマブ (遺伝子組換え)
- [申 請 者] アッヴィ合同会社
- [申請年月日] 平成 30 年 6 月 5 日
- [剤形・含量] ①③1 シリンジ中にアダリムマブ (遺伝子組換え) 40 mg を含有する注射剤
②④1 シリンジ中にアダリムマブ (遺伝子組換え) 80 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

化膿性汗腺炎

(下線部追加、他の既承認効能又は効果については記載を省略する。)

[申請時の用法・用量]

化膿性汗腺炎

通常、成人にはアダリムマブ (遺伝子組換え) として初回に 160 mg を、初回投与 2 週間後に 80 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40 mg を毎週 1 回、皮下注射する。

(下線部追加、他の既承認用法及び用量については記載を省略する。)

[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.....	2
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.....	3
6. 生物製剤学的試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	3
7. 臨床の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.....	5
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.....	26
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	26
別 記	i

[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

ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 他 3 品目（以下、「本剤」）の有効成分であるアダリムマブ（遺伝子組換え）は、Knoll 社（現 AbbVie 社）により創製されたヒト TNF α に対するヒト IgG1 モノクローナル抗体である。本邦において、本剤は 2008 年 4 月に関節リウマチ（既存治療効果不十分な場合に限る）を効能・効果として承認されて以降、尋常性乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、クローン病、若年性特発性関節炎等に関する効能・効果で承認されている。

化膿性汗腺炎（HS）は、主に思春期以降に発症する慢性、炎症性、再発性、消耗性の毛包性疾患で、アポクリン汗腺の多い腋窩、乳房下部、鼠径部、肛門性器部及び臀部が病変の好発部位であり、疼痛を伴う深在性の炎症性病変を形成する。病初期は毛包漏斗部の角化異常から角栓形成で始まり、その後、好中球を主体とした炎症細胞浸潤を認め、炎症性結節と膿瘍を繰り返す。病変部の破裂による瘻孔が生じ、排膿されて癬痕化する場合もあり、腋窩での過度の癬痕化及び線維化による拘縮や四肢の可動性の低下や、陰部や大腿部に炎症及び癬痕化は、肛門、尿道又は直腸における狭窄の合併可能性を高くすることが知られている（Dermatol Ther 2004; 17: 50-4）。欧米の HS 患者では女性優位（74%）で腋窩、乳房下部、鼠径部に多く病変を認めるのに対し（Clinical Presentation. Springer; 2006. p11-24）、日本人では男性優位（69%）で臀部の病変が多いことから（J Dermatol 2015; 42: 747-9）、国内では臀部慢性膿皮症と呼称されることも多い（皮膚科学 第 9 版. 金芳堂; 2011. p788-9）。

HS の病変部位では、TNF α 、IL-1 β 、IL-10 などの炎症性サイトカインの局所濃度が高く（Br J Dermatol 2011; 164: 1292-8）、TNF α が HS の病態生理に重要な役割を果たしていると考えられることから、HS に対する治療選択肢として、本剤の開発が進められた。

海外においては、本剤の HS に対する臨床開発は 2009 年 4 月より開始され、欧州では 2015 年 7 月、米国では 2015 年 9 月に承認され、2018 年 11 月現在、89 の国又は地域で承認されている。

国内の HS の患者数について、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「平成 28 年度総括・分担研究報告書（橋本隆）」において、公益社団法人日本皮膚科学会の認定研修施設である 670 の医療機関を対象とした疫学調査が行われ、平成 24～26 年の 3 年間の調査で 57 施設から 300 例が報告されている。本調査の回答率を考慮すると、認定研修施設で診察を受けている HS 患者数は約 3,500 人と推定され、また軽症患者が認定施設以外で診療される可能性を考慮しても、国内における HS 患者数は約 6,700 人¹⁾と推定されると申請者は説明している。また、日本皮膚科学会の認定研修施設である 659 の医療機関を対象とした別の疫学調査結果では 44 施設で年間 100 例との報告があり（J Dermatol 2015; 42: 747-9）、同様に推定した場合、国内における HS 患者数は、約 2,200 人²⁾と申請者は説明している。

HS の治療について、European Academy of Dermatology and Venereology（以下、「欧州皮膚科学性病学会」）の治療ガイドラインでは軽症例（Hurley 重症度分類ステージ I）にはクリンダマイシンの局所投与や抗炎症作用をもつテトラサイクリン系（ドキシサイクリン、ミノサイクリン）の全身投与とともに、切開・排膿などの局所療法が、中等症以上の患者にはクリンダマイシン及びリファンピシン併用に加え、本薬の投与が一次治療として推奨されている（Rev Endocr Metab Dis 2016; 17: 343-51）。

¹⁾ 中～重症患者（Hurley 重症度分類ステージ II～III）の割合が海外報告（J Invest Dermatol 2013; 133: 97-103）と同じ及び軽症患者（Hurley 重症度分類ステージ I）は研修施設以外を受診すると仮定した場合、3,500 人×76.6%（本調査における中～重症患者の割合）/40.3%（海外報告の中～重症患者の割合）＝約 6,700 人

²⁾ 中～重症患者（Hurley 重症度分類ステージ II～III）の割合が海外報告（J Invest Dermatol 2013; 133: 97-103）と同じ及び軽症患者（Hurley 重症度分類ステージ I）は研修施設以外を受診すると仮定した場合、2.3 人/施設×659 施設×59.0%（当該調査における中～重症患者の割合）/40.3%（海外報告の中～重症患者の割合）＝約 2,200 人

現在、本邦において、HS の効能・効果を有する薬剤はなく、対症療法としての抗菌薬による薬物療法（内服又は外用）、重症例には外科的治療（切開による排膿又は病変部の植皮術）が施行されており、治療の選択肢は限定的である。

本邦においては、本剤の HS に対する臨床開発は 2016 年 9 月より開始され、今般、国内臨床試験（M15-573 試験）の成績が得られたことから、国内外の臨床試験成績に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、本剤は 2017 年 9 月に、「化膿性汗腺炎」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（29 薬）第 403 号、平成 29 年 9 月 29 日付け薬生薬審発 0929 第 1 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、新たな「非臨床薬理に関する資料」は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態に関する資料」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

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性に関する資料」は提出されていない。

6. 生物製剤学的試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中本薬濃度は、ELISA 法（定量下限：31.3 ng/mL）又は電気化学発光免疫測定法（定量下限：30 ng/mL）により、血清中 ADA（感度：10 ng/mL）は ELISA 法により測定された。なお、特に記載のない限り、本剤の用量は本薬としての用量を記載し、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。また、定量下限未満の血清中本薬濃度は 0 µg/mL として扱うこととされた。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、HS 患者を対象とした国内臨床試験（M15-573 試験〔CTD 5.3.3.2-5〕）及び海外臨床試験（M10-467 試験〔CTD 5.3.3.2-1〕、M11-313 試験〔CTD 5.3.3.2-2〕、M11-810 試験〔CTD 5.3.3.2-3〕）等の成績が提出された。

6.2.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.3.2-1：M10-467 試験〔2009 年 4 月～2010 年 11 月〕）

中等症から重症の HS 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（7.1.1 参照）の二重盲検期（投与 0～16 週時）において、初回に本剤 160 mg、投与 2 週目に 80 mg、4 週以降は 40 mg を QW で反復皮下投与（40 mg QW 群）したときの血清中本薬トラフ濃度の推移は表 1 のとおりであった。

表1 HS患者に本剤を反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度推移 (µg/mL)

	4週目	8週目	16週目
40 mg QW 群	10.0±5.3 (50)	11.3±6.9 (47)	12.4±9.2 (45)

平均値±標準偏差 (例数)

6.2.2 国内臨床試験 (CTD 5.3.3.2-5 : M15-573 試験 [2016年9月~2018年6月])

中等症から重症のHS患者を対象とした国内臨床試験 (7.2.4 参照) において、初回に本剤 160 mg、投与 2 週目に 80 mg、4 週以降は 40 mg を QW で反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度の推移は表 2 のとおりであった。

表2 日本人HS患者に本剤を反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度推移 (µg/mL)

2週目	4週目	8週目	12週目	16週目	20週目	24週目	36週目	52週目
12.7±4.4 (15)	11.8±8.0 (15)	13.5±9.4 (15)	16.6±10.7 (15)	17.2±11.0 (14)	17.8±12.0 (14)	18.4±12.5 (14)	18.3±11.3 (14)	16.4±12.1 (14)

平均値±標準偏差 (例数)

6.2.3 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.3.2-2 : M11-313 試験 [2011年11月~2014年1月]、CTD 5.3.3.2-3 : M11-810 試験 [2011年12月~2014年4月])

中等症から重症のHS患者を対象とした2つの海外第Ⅲ相試験 [M11-313 試験及び M11-810 試験] (7.2.1 及び 7.2.2 参照) の二重盲検期 [期間 A (投与 0~12 週時)] において、初回に本剤 160 mg、投与 2 週目に 80 mg、4 週以降、40 mg を QW で反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度推移は表 3 のとおりであった。

表3 HS患者に本剤を反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度推移 (µg/mL)

M11-313 試験	2週目	4週目	8週目	12週目
本剤群	7.7±3.7 (149)	7.5±4.5 (148)	7.6±5.1 (146)	8.7±6.4 (145)
M11-810 試験	2週目	4週目	8週目	12週目
本剤群	7.4±3.3 (161)	7.5±4.2 (161)	8.6±5.4 (158)	9.0±6.3 (153)

平均値±標準偏差 (例数)

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 抗アダリムマブ抗体について

申請者はHS患者における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。

薬物動態及び有効性に関して、国内臨床試験 (M15-573 試験) 及び海外第Ⅲ相臨床試験 (M11-313 試験及び M11-810 試験) の二重盲検期 (投与 0~12 週時) におけるADAの有無別の血清中本薬トラフ濃度及び投与 12 週時のHiSCR³⁾の達成率は表4のとおりであり、ADA陰性患者と比較してADA陽性患者⁴⁾において血清中本薬トラフ濃度及び有効性の顕著な低下が認められた。安全性に関して、ADA陽性患者において特段の問題は認められなかった (7.R.3 参照)。

ただし、ADA陽性患者の例数が限られていることから、HS患者における本剤の有効性及び安全性に対する免疫原性の影響について明確な結論を得ることは困難と考える。

³⁾ ベースライン時と比較してAN数が少なくとも50%減少し、かつ膿瘍数及び排膿性瘻孔数が増加していないと定義。

⁴⁾ 本剤投与後30日以内に採取された検体において、ADA濃度が20 ng/mL超の検体を1検体でも有している被験者。

表4 ADA発現の有無別の血清中本薬トラフ濃度の推移 (µg/mL) 及び投与12週時点のHiSCR達成率

	投与後2週時	投与後4週時	投与後8週時	投与後12週時	投与後12週時のHiSCR達成率 [% (例数)]
M15-573 試験					
ADA陰性患者	13.5±4.2 (13)	13.5±7.2 (13)	15.6±8.3 (13)	18.9±9.4 (13)	92.3% (12/13 例)
ADA陽性患者	9.10, 6.71 (2)	2.01, 0.24 (2)	0.50, 0.15 (2)	2.30, 0.04 (2)	50% (1/2 例)
M11-313 試験					
ADA陰性患者	7.80±3.57 (141)	7.80±4.37 (140)	8.06±4.95 (138)	9.08±6.27 (138)	44.1% (64/145 例)
ADA陽性患者	5.79±5.38 (8)	1.19±1.45 (8)	0.527±1.22 (8)	0.433±1.15 (7)	0% (0/8 例)
M11-810 試験					
ADA陰性患者	7.38±3.21 (158)	7.52±4.15 (159)	8.67±5.39 (157)	9.11±6.22 (153)	59.6% (96/161 例)
ADA陽性患者	0, 7.67 (2)	0, 2.90 (2)	0 (1)	0, 0 (2)	0% (0/2 例)

平均値±標準偏差又は各実測値 (例数)

機構は、以下のように考える。

ADA陽性患者の例数が限られており、結果の解釈には留意する必要があるものの、国内臨床試験 (M15-573 試験) 及び海外第Ⅲ相臨床試験 (M11-313 試験及び M11-810 試験) のいずれの臨床試験においても、ADA発現による本剤の血清中本薬トラフ濃度の顕著な低下が認められ、また ADA陽性患者 (12 例) では、1 例を除き、投与後12週時に HiSCR³⁾ を達成できなかったことを踏まえると、ADAの発現が本剤の薬物動態及び有効性に影響を与える可能性は否定できないと考える。また、本剤の既承認の効能・効果 (関節リウマチ、乾癬等) においても、ADAの発現が本剤の薬物動態及び有効性に影響する可能性が示唆され (ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL 審査報告書 (平成 20 年 2 月 14 日付け) 等)、添付文書において、各効能・効果ごとの ADAの発現率、並びに ADAが確認された被験者における本剤の血中濃度の低下及び有効性が減弱するおそれがある旨について、情報提供がなされている。

以上から、HS患者を対象とした臨床試験における ADAの発現状況、並びに ADA発現に伴い本剤の曝露量の低下及び有効性の減弱が認められていることについて、既承認の効能効果と同様に添付文書等で適切に情報提供する必要がある。

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

主な有効性及び安全性の評価資料として、表5に示す5試験の成績が提出された。

表5 主な有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	被験者数	用法・用量の概略 (全て皮下投与)	主な評価項目
海外	M10-467	II	HS患者	① 51 ② 52 ③ 51	① 本剤40 mg QW ^{a)} ② 本剤40 mg Q2W ^{b)} ③ プラセボ ^{c)}	有効性 安全性
海外	M11-810	III	HS患者	① 163 ② 163	① 本剤40 mg QW ^{a)} ② プラセボ ^{c)}	有効性 安全性
海外	M11-313	III	HS患者	① 153 ② 154	① 本剤40 mg QW ^{a)} ② プラセボ ^{c)}	有効性 安全性
海外	M12-555	III	HS患者	508	本剤40 mg QW ^{d)}	安全性
国内	M15-573	III	HS患者	15	本剤40 mg QW ^{a)}	有効性 安全性

- a) 0週目に本剤160 mg、2週目に本剤80 mg、4週目以降は本剤40 mgをQWで投与
 b) 0週目に本剤80 mg、1週目以降は本剤40 mgをQ2Wで投与
 c) 0週目よりプラセボをQWで投与
 d) 0週目より本剤40 mgをQWで投与

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : M10-467 試験 [2009年4月~2010年11月])

中等症から重症の HS 患者⁵⁾ (目標例数 150 例 [各群 50 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化並行群間比較試験⁶⁾ が米国、オランダ、デンマーク及びドイツで実施された。

本試験は、二重盲検期 (16 週間) 及び非盲検期 (36 週間) で構成され、各投与期における用法・用量は以下のとおりとされた。また、治験薬投与終了後の 70 日間は追跡調査期とされた (図 1)。

二重盲検期 (16 週間)

- ・ 40 mg QW 群 : 0 週目に本剤 160 mg、2 週目に本剤 80 mg、4 週目以降は本剤 40 mg を QW で皮下投与された。なお、盲検性を維持するために、1 週目と 3 週目にプラセボが皮下投与された。
- ・ 40 mg Q2W 群 : 0 週目に本剤 80 mg、1 週目以降は本剤 40 mg を Q2W で皮下投与された。なお、盲検性を維持するために、2 週目から 14 週目までの間、プラセボが Q2W で皮下投与された。
- ・ プラセボ群 : プラセボを 0 週目より QW で皮下投与された。

非盲検期 (36 週間)

- ・ 二重盲検期に 40 mg QW 群又は 40 mg Q2W 群であった被験者は 17 週時から 28 週時まで Q2W で皮下投与し、投与 28 週時又は投与 31 週時に HS-PGA が中等度又は重症 (スコア 3 以上) であった場合、40 mg QW 投与へ短縮を行った。
- ・ 二重盲検期にプラセボ群であった被験者は投与 16 週時に盲検下で本剤 80 mg を皮下投与後、本剤 40 mg を 17 週時から 28 週時まで Q2W で皮下投与し、投与 28 週時又は投与 31 週時に HS-PGA が中等度又は重症 (スコア 3 以上) であった場合、40 mg QW 投与へ短縮を行った。

⁵⁾ 主な選択基準 : ①18 歳以上の男女、②6 カ月以上前に HS と診断され、解剖学的に異なる 2 カ所以上に HS 病変が存在する、③HS の治療目的での経口抗生物質に対して効果不十分又は忍容性がないと治験責任医師に判断された、④問診及び既往歴の評価によりスクリーニング前の少なくとも 2 カ月間及びベースライン時に HS が安定していると判断された、⑤ベースライン時に HS-PGA が中等度以上 (スコア 3 以上)、をいずれも満たす患者。

⁶⁾ 二重盲検期では、本剤 40 mg QW 群、本剤 40 mg Q2W 群及びプラセボ群の割付比は 1 : 1 : 1 であり、HS の Hurley 重症度分類 (ステージⅢ対ステージⅠ及びⅡ) を層別因子として無作為化された。

Hurley 重症度分類 : HS 病変の重症度を表す指標であり、各ステージは次のとおり、瘢痕や瘻管形成の程度により、分類される (Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine 8th edition McGraw Hill Medical 2012; 947-59, Postgrad Med J 2014; 90: 216-21)。Hurley 重症度分類ステージⅠ : 単発又は多発性の膿瘍形成で、瘻管や瘢痕形成はない。Hurley 重症度分類ステージⅡ : 1 個以上の広く分布した再発性の膿瘍で、瘻管や瘢痕形成を伴う。Hurley 重症度分類ステージⅢ : 多発性の相互に連絡した瘻管や膿瘍で、全域に散在する。

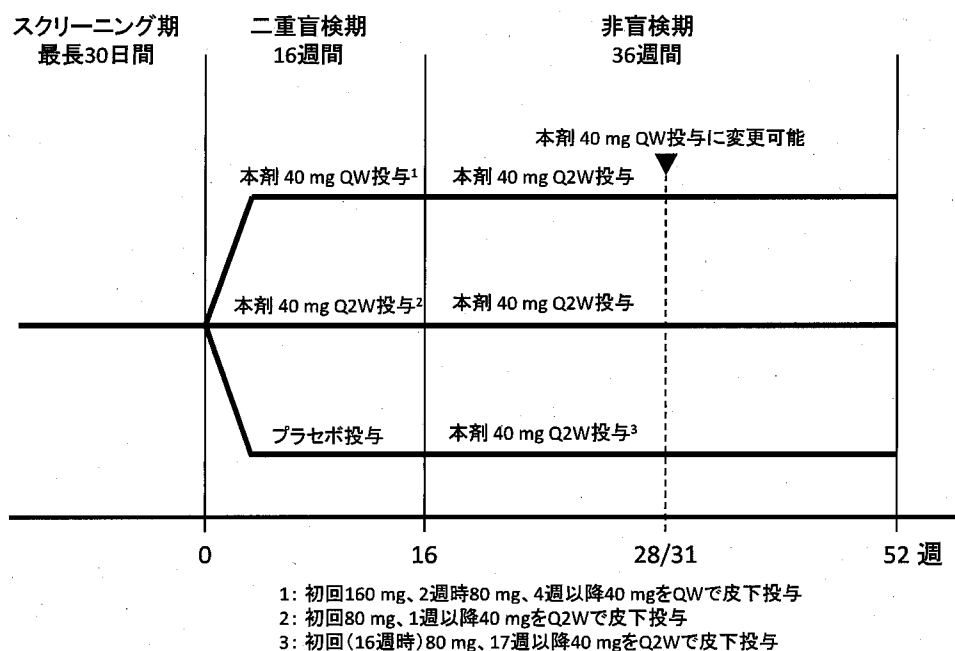


図1 試験デザイン (海外第II相試験 [M10-467 試験])

二重盲検期において、無作為化された154例全例(40 mg QW群51例、40 mg Q2W群52例、プラセボ群51例)がITT集団及び安全性解析対象集団とされ、ITT集団が有効性解析対象集団とされた。投与16週時までの中止例は40 mg QW群11.8% (6/51例 [有害事象、同意の撤回、有効性欠如及び追跡不能各1例、その他2例])及びプラセボ群9.8% (5/51例 [同意の撤回及び追跡不能各2例、プロトコルで指定された介入数を越えた症例1例])に認められた。

有効性について、主要評価項目である投与16週時における臨床反応(HS-PGAが「なし」、「軽微」又は「軽度」で、かつベースラインから2段階以上減少と定義)達成率及び主要な副次評価項目である投与12週時における臨床反応達成率は以下の表6のとおりであった。

表6 投与16週時及び12週時の臨床反応達成率(有効性解析対象集団、NRI)

	40 mg QW群 (51例)	40 mg Q2W群 (52例)	プラセボ群 (51例)
16週時の臨床反応達成率 ^{a)}	17.6 (9例)	9.6 (5例)	3.9 (2例)
プラセボ群との群間差[95% CI] ^{b)}	13.7 [1.7, 25.7]	5.6 [-4.0, 15.3]	
p値 ^{c)}		0.022	
p値 ^{d)}	0.025	0.252	
12週時の臨床反応達成率 ^{a)}	21.6 (11例)	7.7 (4例)	5.9 (3例)
プラセボ群との群間差[95% CI] ^{b)}	15.7 [2.5, 28.9]	1.8 [-7.9, 11.4]	

a) % (例数)

b) ベースラインのHurley重症度分類で調整した拡張Mantel-Haenszel法に基づく。

c) 40 mg QW群、40 mg Q2W群、プラセボ群の3群比較。有意水準両側5%、ベースラインのHurley重症度分類を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定

d) 40 mg QW群とプラセボ群、40 mg Q2W群とプラセボ群の2群比較。有意水準両側5%、ベースラインのHurley重症度分類を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定。40 mg QW群、40 mg Q2W群、プラセボ群の3群比較で統計学的有意差が認められた場合には各2群比較の仮説検定は多重性を考慮して調整した。

二重盲検期における有害事象は、40 mg QW群70.6% (36/51例)、40 mg Q2W群63.5% (33/52例)、プラセボ群58.8% (30/51例)に認められ、主な事象は表7のとおりであった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、40 mg QW群7.8% (4/51例 [貧血、非心臓性胸痛、細菌性性器感染/大腸菌感染、声

帯新生物各1例))、40 mg Q2W 群 5.8% (3/52 例 [毛巣嚢胞、間質性肺疾患、汗腺炎各1例])、プラセボ群 3.9% (2/51 例 [自殺企図、小腸閉塞各1例]) に認められ、このうち 40 mg QW 群 3 例 (貧血、非心臓性胸痛、声帯新生物)、40 mg Q2W 群 1 例 (間質性肺疾患 1 例)、プラセボ群 1 例 (自殺企図) は治験薬との因果関係を否定されなかったが、これらの転帰は、40 mg QW 群 2 例 (貧血、声帯新生物) の未回復を除き、回復であった。中止に至った有害事象は、40 mg QW 群 3.9% (2/51 例 [汗腺炎、声帯新生物各1例])、40 mg Q2W 群 3.8% (2/52 例 [間質性肺疾患、汗腺炎各1例]) に認められ、このうち 40 mg Q2W 群 1 例 (汗腺炎) を除く 3 例は治験薬との因果関係が否定されなかったが、これらの転帰は、40 mg QW 群 2 例 (声帯新生物、汗腺炎) は未回復、40 mg Q2W 群 1 例 (間質性肺疾患) は回復であった。

副作用⁷⁾ は、40 mg QW 群 60.8% (31/51 例)、40 mg Q2W 群 50.0% (26/52 例)、プラセボ群 39.2% (20/51 例) に認められた。

表7 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象 (投与16週時まで、安全性解析対象集団)

事象名	40 mg QW群 (51例)	40 mg Q2W群 (52例)	プラセボ群 (51例)
頭痛	8 (15.7)	7 (13.5)	2 (3.9)
鼻咽頭炎	6 (11.8)	7 (13.5)	6 (11.8)
汗腺炎	4 (7.8)	7 (13.5)	6 (11.8)
上気道感染	4 (7.8)	4 (7.7)	2 (3.9)
悪心	4 (7.8)	2 (3.8)	1 (2.0)
咳嗽	3 (5.9)	1 (1.9)	0
関節痛	3 (5.9)	0	1 (2.0)
胃食道逆流性疾患	3 (5.9)	0	0
口腔咽頭痛	1 (2.0)	3 (5.8)	1 (2.0)
そう痒症	1 (2.0)	3 (5.8)	0
嘔吐	1 (2.0)	2 (3.8)	3 (5.9)
毛包炎	0	0	3 (5.9)

例数 (%)

非盲検期(投与16~52週時)における有害事象は、40 mg QW/Q2W 群 73.3% (33/45 例)、40 mg Q2W/Q2W 群 68.6% (35/51 例)、プラセボ/40 mg Q2W 群 63.0% (29/46 例) に認められ、主な有害事象は表8のとおりであった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、40 mg QW/Q2W 群 6.7% (3/45 例 [蜂巣炎2例、陰茎腫脹/化膿性分泌物/膿疱性皮疹/陰嚢腫脹1例])、40 mg Q2W/Q2W 群 9.8% (5/51 例 [汗腺炎3例、貧血/貧血/菌血症、ウイルス感染各1例])、プラセボ/40 mg Q2W 群 4.3% (2/46 例 [汗腺炎/コントロール不良の糖尿病/甲状腺腫、直腸裂各1例]) に認められ、このうち 40 mg QW/Q2W 群 3 例 (蜂巣炎2例、陰茎腫脹/化膿性分泌物/膿疱性皮疹/陰嚢腫脹1例)、40 mg Q2W/Q2W 群 1 例 (貧血/貧血)、プラセボ/40 mg Q2W 群 2 例 (コントロール不良の糖尿病/甲状腺腫、直腸裂) は治験薬との因果関係を否定されなかったが、転帰は 40 mg QW/Q2W 群 (陰茎腫脹/化膿性分泌物/膿疱性皮疹/陰嚢腫脹)、40 mg Q2W/Q2W 群 (貧血) 及びプラセボ/40 mg Q2W 群 (甲状腺腫) の未回復を除いていずれも回復であった。中止に至った有害事象は、40 mg QW/Q2W 群 11.1% (5/45 例 [蜂巣炎、皮膚コクシジオイデス症、膿疱性乾癬、疼痛、陰茎腫脹/化膿性分泌物/膿疱性皮疹/陰嚢腫脹各1例])、40 mg Q2W/Q2W 群 3.9% (2/51 例 [貧血、感覚鈍麻/錯感覚各1例])、プラセボ/40 mg Q2W 群 6.5% (3/46 例 [大腸炎、汗腺炎、関節炎各1例]) に認められ、このうち 40 mg QW/Q2W 群 5 例 (蜂巣炎、皮膚コクシジオイデス症、膿疱性乾

⁷⁾ 治験責任(担当)医師により治験薬との関連性が否定できないと判断された有害事象(有害事象と治験薬との因果関係は4段階[「関連あり」「たぶん関連あり」「たぶん関連なし」「関連なし」]で評価され、「関連あり」「たぶん関連あり」又は「たぶん関連なし」と判定された事象を治験薬との関連性が否定できない有害事象と判定。ただし、国内臨床試験 M15-573 試験では、有害事象と治験薬との因果関係は2段階[「関連あり」「関連なし」]で評価され、「関連あり」と判定された事象を治験薬との関連性が否定できない有害事象と判定。)

癬、疼痛、陰茎腫脹/化膿性分泌物/膿疱性皮疹/陰囊腫脹)、40 mg Q2W/Q2W 群 2 例 (貧血、感覚鈍麻/錯感覚)、プラセボ/40 mg Q2W 群 1 例 (関節炎) は治験薬との因果関係を否定されなかったが、40 mg QW/Q2W 群 3 例 (蜂巣炎、皮膚コクシジオイデス症、疼痛) の回復を除き、いずれも未回復であった。

副作用⁷⁾ は、40 mg QW/Q2W 群 66.7% (30/45 例)、40 mg Q2W/Q2W 群 54.9% (28/51 例)、プラセボ/40 mg Q2W 群 50.0% (23/46 例) に認められた。

表 8 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象 (投与 16 週時から 52 週まで、安全性解析対象集団)

事象名	40 mg QW/Q2W群 (45例)	40 mg Q2W/Q2W群 (51例)	プラセボ/40 mg Q2W群 (46例)
汗腺炎	8 (17.8)	8 (15.7)	7 (15.2)
鼻咽頭炎	6 (13.3)	7 (13.7)	6 (13.0)
インフルエンザ	4 (8.9)	1 (2.0)	0
頭痛	3 (6.7)	5 (9.8)	2 (4.3)
下痢	3 (6.7)	0	3 (6.5)
蜂巣炎	3 (6.7)	0	0
胃腸炎	3 (6.7)	0	0
疲労	3 (6.7)	1 (2.0)	3 (6.5)
嘔吐	3 (6.7)	0	1 (2.2)
背部痛	3 (6.7)	1 (2.0)	0
上気道感染	2 (4.4)	3 (5.9)	2 (4.3)
副鼻腔炎	1 (2.2)	3 (5.9)	1 (2.2)
関節痛	1 (2.2)	3 (5.9)	2 (4.3)
貧血	0	3 (5.9)	0
発熱	0	3 (5.9)	1 (2.2)

例数 (%)

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : M11-313 試験 [2011 年 11 月～2014 年 1 月])

中等症から重症の HS 患者⁸⁾ (目標例数 300 例 [各群 150 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性をプラセボと比較することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験⁹⁾ がオーストラリア、カナダ、チェコ、ドイツ、ハンガリー及び米国で実施された。

本試験は、二重盲検期 (12 週間 [期間 A]) 及び期間 A に続く二重盲検期 (24 週間 [期間 B]) で構成され、各投与期における用法・用量は以下のとおりとされた。また、治験薬投与終了後の 70 日間は追跡調査期とされた (図 2)。

期間 A

- ・ 40 mg QW 群 : 0 週目に本剤 160 mg、2 週目に本剤 80 mg、4 週目以降は本剤 40 mg を QW で皮下投与された。
- ・ プラセボ群 : プラセボを 0 及び 2 週目、並びに 4 週目以降は QW で皮下投与された。

期間 B

期間 A において 40 mg QW 群であった被験者は、投与 12 週時に再無作為化され、以下の投与群に割り付けられた。また、期間 A においてプラセボ群であった被験者は、以下のとおりプラセボ/40 mg

⁸⁾ 主な選択基準 : ①18 歳以上の男女、②1 年以上前に HS と診断された、③解剖学的に異なる 2 カ所以上に HS 病変が存在し、そのうち 1 カ所が Hurley 重症度分類ステージⅡ又はⅢである、④3 ヶ月間以上 HS の治療目的での経口抗生物質に対して効果不十分又は忍容性がない、⑤スクリーニング前の少なくとも 2 カ月間に HS が安定していると判断された、⑥ベースライン時の AN 数が 3 以上である、⑦結核スクリーニング検査及びスクリーニング時の胸部 X 線検査が陰性であった、⑧潜在性結核が疑われる場合には、結核治療を開始してベースライン前に少なくとも 4 週間の投与を完了しているか、ベースライン以前に治療コースを完了した記録が確認できた患者。

⁹⁾ 期間 A では、40 mg QW 群及びプラセボ群の割合は 1 : 1 であり、HS の Hurley 重症度分類 (ステージⅡ対Ⅲ) を層別因子として無作為化された。期間 B では、期間 A で 40 mg QW の投与を受けた被験者を 40 mg QW、40 mg Q2W 群及びプラセボ群に 1 : 1 : 1 で再割り付けられ、期間 A でプラセボの投与を受けた被験者は本剤 40 mg QW の投与が開始された。

QW 群とされた。

- ・ 40 mg QW/QW 群：期間 A は 40 mg QW 群とされた後、期間 B では盲検下で本剤 40 mg を QW で皮下投与された。なお、盲検性を維持するために、12 及び 14 週目にはプラセボが皮下投与された。
- ・ 40 mg QW/Q2W 群：期間 A は 40 mg QW 群とされた後、期間 B では盲検下で本剤 40 mg を Q2W で皮下投与された。なお、盲検性を維持するため、12、13 及び 14 週目、並びに 15 から 35 週目までは Q2W でプラセボが皮下投与された。
- ・ 40 mg QW/プラセボ群：期間 A は 40 mg QW 群とされた後、期間 B では盲検下でプラセボを皮下投与された。
- ・ プラセボ/40 mg QW 群：期間 A はプラセボを皮下投与後、期間 B では盲検下で本剤 40 mg を QW で皮下投与された。

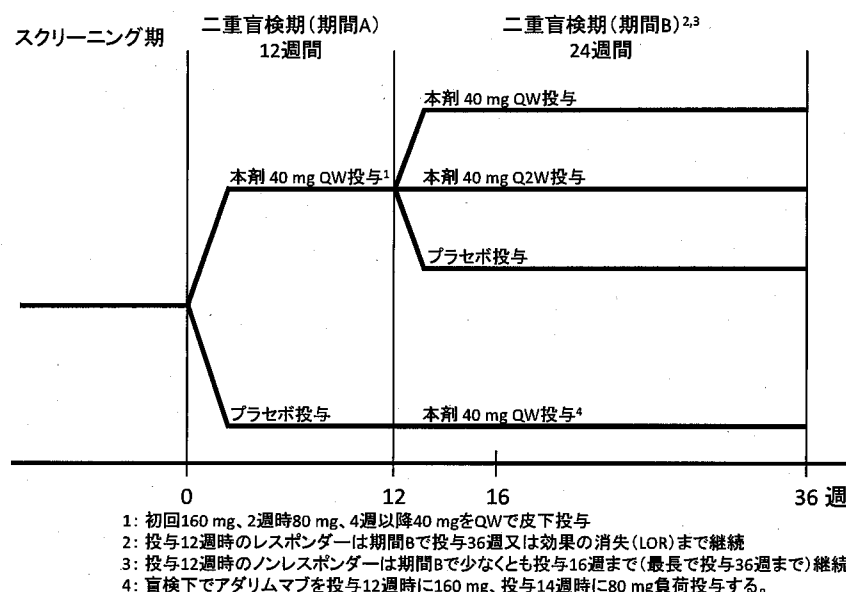


図2 試験デザイン (海外第Ⅲ相試験 [M11-313 試験])

期間 A において無作為化された 307 例全例 (40 mg QW 群 153 例、プラセボ群 154 例) が期間 A における ITT 集団 (ITT-A 集団) 及び有効性解析対象集団とされ、うち治験薬の投与を受けなかった 2 例 (いずれもプラセボ) を除く 305 例 (40 mg QW 群 153 例、プラセボ群 152 例) が期間 A の安全性解析対象集団とされた。投与 12 週時までの中止例は 40 mg QW 群 5.2% (8/153 例 [同意の撤回 4 例、追跡不能及びプロトコル違反各 1 例、その他 2 例])、プラセボ群 4.5% (7/154 例 [同意の撤回 4 例、追跡不能 2 例、有害事象 1 例]) に認められた。

期間 B において、期間 A の 40 mg QW 群を完了した 145 例が無作為に 40 mg QW/QW 群 48 例、40 mg QW/Q2W 群 48 例及び 40 mg QW/プラセボ群 49 例に割り付けられるとともに、期間 A のプラセボ群を完了した 145 例がプラセボ/40 mg QW 群に割り付けられ、全員が期間 B における ITT 集団 (ITT-B 集団) 及び安全性解析対象集団とされた。期間 B における中止例は 40 mg QW/QW 群 41.7% (20/48 例 [自

動応答システムによる指示¹⁰⁾ 13 例、有効性欠如、同意の撤回各 2 例、有害事象 1 例、その他 2 例)、40 mg QW/Q2W 群 43.8% (21/48 例 [自動応答システムによる指示 18 例、有害事象 2 例、その他 1 例])、40 mg QW/プラセボ群 55.1% (27/49 例 [自動応答システムによる指示 23 例、有害事象、有効性欠如、追跡不能及びその他各 1 例])、プラセボ/40 mg QW 群 35.9% (52/145 例 [自動応答システムによる指示 30 例、有害事象 6 例、同意の撤回、追跡不能各 5 例、有効性欠如 1 例、その他 5 例]) に認められた。

有効性について、主要評価項目である投与開始後 12 週時の HiSCR³⁾ 達成率は以下の表 9 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意に高い結果が認められた。

表 9 主要評価項目：投与 12 週時の HiSCR 達成率 (ITT-A 集団)

	本剤群 (153 例)	プラセボ群 (154 例)	群間差 [95%CI]	p 値 ^{b)}
HiSCR 達成率 (NRI)	41.8% (64 例)	26.0% (40 例)	15.9 [5.3, 26.5] ^{a)}	0.003

a) ベースラインの Hurley 重症度分類で調整した拡張 Mantel-Haenszel 法に基づく

b) 有意水準両側 5%、ベースラインの Hurley 重症度分類を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

また、副次評価項目であるベースラインの Hurley 重症度分類がステージ II であった被験者における投与 12 週時に膿瘍及び炎症性結節の合計数 (AN 数) が 2 以下を達成した被験者の割合、NRS のベースライン値が 3 以上の被験者において、投与 12 週時に「最悪の疼痛」で NRS30 を達成した被験者の割合 (以下、「NRS30 達成率」)、及びベースラインから投与 12 週時までの改訂 Sartorius スコアの変化量は以下の表 10 のとおりであった。

表 10 投与 12 週時の主要な副次評価項目 (ITT-A 集団)

	本剤群	プラセボ群	群間差 [95%CI]
ベースラインの Hurley 重症度分類がステージ II であった被験者における投与 12 週時に AN の数が 2 以下を達成した被験者の割合 (NRI)	28.9% (24/83)	28.6% (24/84)	0.3 [-13.4, 14.1]
NRS30 達成率 (NRI)	27.9% (34/122)	24.8% (27/109)	2.8 [-8.6, 14.2] ^{a)}
ベースラインから投与 12 週時までの改訂 Sartorius スコアの変化量 (LOCF)	-24.4 (153 例)	-15.7 (151 例)	-8.7 [-19.7, 2.4] ^{b)}

% (例数)

a) ベースラインの Hurley 重症度分類で調整した拡張 Mantel-Haenszel 法

b) ベースラインの改訂 Sartorius スコアと投与群を共変量とした ANCOVA モデル

期間 A (投与 0~12 週時) における有害事象は、40 mg QW 群 52.9% (81/153 例)、プラセボ群 61.8% (94/152 例) に認められ、主な事象は表 11 のとおりであった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、40 mg QW 群 2.0% (3/153 例 [腎盂腎炎、慢性閉塞性肺疾患、汗腺炎各 1 例])、プラセボ群 3.3% (5/152 例 [汗腺炎 3 例、滲出液/椎間板石灰化/腱炎、浸潤性乳管癌各 1 例]) に認められ、このうち 40 mg QW 群 2 例 (腎盂腎炎、汗腺炎各 1 例)、プラセボ群 3 例 (汗腺炎 2 例、滲出液/椎間板石灰化/腱炎 1 例) は治験薬との因果関係を否定されなかったが、転帰はプラセボ群 1 例 (汗腺炎) の未回復を除き、回復であった。中止に至った有害事象は、40 mg QW 群 0.7% (1/153 例 [汗腺炎 1 例])、プラセボ群 2.0% (3/152 例 [浸潤性乳管癌、頭痛、汗腺炎各 1 例]) に認められ、このうちプラセボ 1 例 (頭痛) は治験薬との因果関係を否定されなかったが、転帰は回復であった。副作用⁷⁾ は、40 mg QW 群 28.8% (44/153 例)、プラセボ群 33.6% (51/152 例) に認められた。

¹⁰⁾ 自動応答システムの指示により、投与 12 週時に HiSCR を達成し、期間 B に移行した被験者で効果の消失 [ベースラインと投与 12 週時の AN 数の平均値より多い AN 数と定義] が認められた場合、及び投与 12 週時に HiSCR を達成せず、投与 16 週時以降に悪化又は改善の消失 [AN 数が 14 日間以上離れて 2 回連続 (投与 12 週時は除く) してベースラインの AN 数以上と定義] が認められた場合は試験を中止して M12-555 試験に移行し、非盲検下で本剤 40 mg QW の投与を受けることとされた。

表 11 いずれかの投与群で2%以上に発現した有害事象 (投与 12 週時まで、安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (153例)	プラセボ群 (152例)
汗腺炎	14 (9.2)	20 (13.2)
頭痛	14 (9.2)	15 (9.9)
鼻咽頭炎	9 (5.9)	16 (10.5)
上気道感染	5 (3.3)	4 (2.6)
尿路感染	5 (3.3)	3 (2.0)
浮動性めまい	4 (2.6)	2 (1.3)
悪心	3 (2.0)	4 (2.6)
背部痛	3 (2.0)	4 (2.6)
疲労	3 (2.0)	4 (2.6)
C-反応性蛋白増加	3 (2.0)	3 (2.0)
体重増加	3 (2.0)	3 (2.0)
下痢	3 (2.0)	2 (1.3)
副鼻腔炎	3 (2.0)	1 (0.7)
関節痛	3 (2.0)	0
うつ病	3 (2.0)	0
口腔咽頭痛	2 (1.3)	4 (2.6)
咳嗽	2 (1.3)	3 (2.0)
インフルエンザ	2 (1.3)	3 (2.0)
上腹部痛	1 (0.7)	3 (2.0)
発熱	1 (0.7)	3 (2.0)
高血圧	1 (0.7)	3 (2.0)
呼吸困難	0	3 (2.0)

例数 (%)

期間 B (投与 12~36 週時) における有害事象は、40 mg QW/QW 群 60.4% (29/48 例)、40 mg QW/Q2W 群 56.3% (27/48 例)、40 mg QW/プラセボ群 63.3% (31/49 例)、プラセボ/40 mg QW 群 64.8% (94/145 例) に認められ、主な有害事象は表 12 のとおりであった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、40 mg QW/QW 群 2.1% (1/48 例 [異所性妊娠])、40 mg QW/Q2W 群 6.3% (3/48 例 [汗腺炎 2 例、人工流産 1 例])、40 mg QW/プラセボ群 4.1% (2/49 例 [汗腺炎 2 例])、プラセボ/40 mg QW 群 3.4% (5/145 例 [汗腺炎 2 例、腹痛/A 型肝炎抗体陽性/肝機能検査異常、異所性妊娠、肺炎各 1 例]) に認められ、このうち 40 mg QW/Q2W 群 1 例 (汗腺炎)、40 mg QW/プラセボ群 2 例 (汗腺炎 2 例)、プラセボ/40 mg QW 群 4 例 (汗腺炎、腹痛/A 型肝炎抗体陽性/肝機能検査異常、異所性妊娠、肺炎各 1 例) は治験薬との因果関係を否定されなかったが、これらの転帰はプラセボ/40 mg QW 群 2 例 (異所性妊娠、汗腺炎各 1 例) の未回復を除いて、回復であった。中止に至った有害事象は、40 mg QW/QW 群 2.1% (1/48 例 [汗腺炎])、40 mg QW/Q2W 群 2.1% (1/48 例 [汗腺炎])、40 mg QW/プラセボ群 4.1% (2/49 例 [汗腺炎、乾癬様皮膚疹各 1 例])、プラセボ/40 mg QW 群 3.4% (5/145 例 [膿疱性乾癬 2 例、副鼻腔炎/処置後感染/レンサ球菌性咽頭炎、尋常性乾癬、苔癬様角化症各 1 例]) に認められ、このうち 40 mg QW/QW 群 1 例 (汗腺炎)、40 mg QW/Q2W 群 1 例 (汗腺炎)、40 mg QW/プラセボ群 2 例 (汗腺炎、乾癬様皮膚炎各 1 例)、プラセボ/40 mg QW 群 5 例 (膿疱性乾癬 2 例、処置後感染、尋常性乾癬、苔癬様角化症各 1 例) は治験薬との因果関係を否定されなかった。転帰は、40 mg QW/QW 群 1 例 (汗腺炎)、40 mg QW/プラセボ群 1 例 (乾癬様皮膚炎)、プラセボ/40 mg QW 群 2 例 (膿疱性乾癬 2 例) の未回復を除き、回復であった。

副作用⁷⁾ は、40 mg QW/QW 群 39.6% (19/48 例)、40 mg QW/Q2W 群 27.1% (13/48 例)、40 mg QW/プラセボ群 42.9% (21/49 例)、プラセボ/40 mg QW 群 39.3% (57/145 例) に認められた。

表 12 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象（投与12週時から36週まで、安全性解析対象集団）

事象名	40 mg QW/QW群 (48例)	40 mg QW/Q2W群 (48例)	40 mg QW/プラセボ群 (49例)	プラセボ/40 mg QW群 (145例)
上気道感染	4 (8.3)	3 (6.3)	2 (4.1)	5 (3.4)
鼻咽頭炎	3 (6.3)	1 (2.1)	9 (18.4)	11 (7.6)
汗腺炎	2 (4.2)	9 (18.8)	10 (20.4)	16 (11.0)
頭痛	2 (4.2)	3 (6.3)	4 (8.2)	9 (6.2)
発熱	2 (4.2)	3 (6.3)	0	2 (1.4)
関節痛	1 (2.1)	1 (2.1)	3 (6.1)	1 (0.7)
接触性皮膚炎	0	3 (6.3)	0	1 (0.7)

例数 (%)

7.2.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3 : M11-810 試験〔2011年12月～2014年4月〕）

中等症から重症のHS患者⁸⁾（目標例数300例〔各群150例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性をプラセボと比較することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験¹¹⁾がオーストラリア、カナダ、EU、プエルトリコ、スイス、トルコ及び米国で実施された。

本試験は、二重盲検期（12週間〔期間A〕）及び期間Aに続く二重盲検期（24週間〔期間B〕）で構成され、各投与期における用法・用量は以下のとおりとされた。また、治験薬投与終了後の70日間は追跡調査期とされた（図3）。

期間A

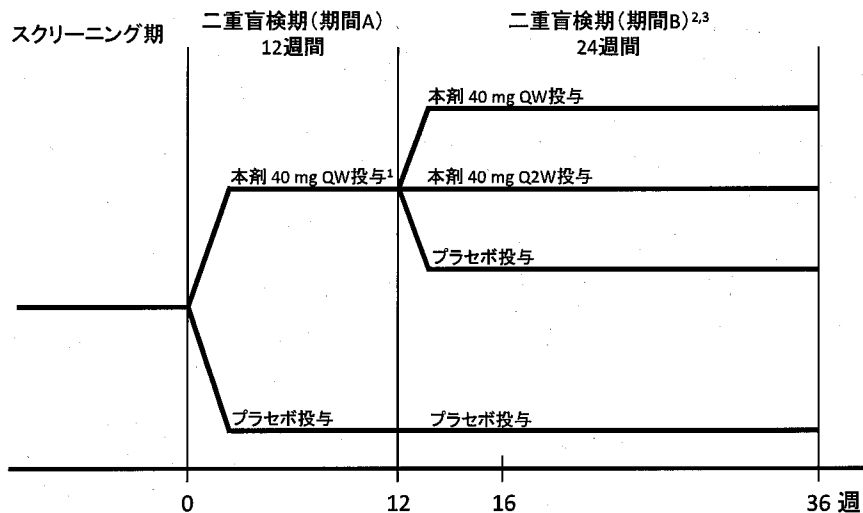
- ・ 40 mg QW 群：0週目に本剤160 mg、2週目に本剤80 mg、4週目以降は本剤40 mgをQWで皮下投与された。
- ・ プラセボ群：プラセボを0及び2週目、並びに4週目以降はQWで皮下投与された。

期間B

期間Aにおいて40 mg QW 群であった被験者は、投与12週時に再無作為化され、以下の投与群に割り付けられた。また、期間Aにおいてプラセボ群であった被験者は、以下のとおりプラセボを継続投与された。

- ・ 40 mg QW/QW 群：期間Aは40 mg QW 群とされた後、期間Bでは盲検下で40 mgをQWで皮下投与された。
- ・ 40 mg QW/Q2W 群：期間Aは40 mg QW 群とされた後、期間Bでは盲検下で40 mgをQ2Wで皮下投与された。なお、盲検性を維持するため、13から35週目まではQ2Wでプラセボが皮下投与された。
- ・ 40 mg QW/プラセボ群：期間Aは40 mg QW 群とされた後、期間Bでは盲検下でプラセボを皮下投与された。
- ・ プラセボ/プラセボ群：期間Aはプラセボ群とされた後、期間Bでも盲検下でプラセボを皮下投与された。

¹¹⁾ 期間Aでは、本剤40 mg QW 群及びプラセボ群の割付比は1:1であり、HSのHurley重症度分類（ステージⅡ対Ⅲ）及びベースラインの抗生物質の併用（併用あり対併用なし）を層別因子として無作為化された。期間Bでは、期間Aで本剤40 mg QWの投与を受けた被験者を本剤40 mg QW、本剤40 mg Q2W 群及びプラセボ群に1:1:1で再割付され、期間Aでプラセボの投与を受けた被験者はプラセボの継続投与を受けた。



- 1: 初回160 mg、2週時80 mg、4週以降40 mgをQWで皮下投与
 2: 投与12週時のレスポナーは期間Bで投与36週又は効果の消失(LOR)まで継続
 3: 投与12週時のノンレスポナーは期間Bで少なくとも投与16週まで(最長で投与36週まで)継続

図3 試験デザイン (海外第Ⅲ相試験 [M11-810 試験])

期間 A において、無作為化された 326 例全例 (40 mg QW 群 163 例、プラセボ群 163 例) が期間 A の ITT 集団 (ITT-A 集団) とされ、ITT-A 集団が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。投与 12 週時までの中止例は 40 mg QW 群 4.9% (8/163 例 [同意の撤回 4 例、有害事象 3 例、その他 1 例])、プラセボ群 7.4% (12/163 例 [有害事象 5 例、同意の撤回 3 例、追跡不能 3 例、その他 1 例]) に認められた。

期間 B において、期間 A の 40 mg QW 群を完了した 155 例が無作為に 40 mg QW 群 51 例、40 mg Q2W 群 53 例及びプラセボ群 51 例に割り付けられるとともに、期間 A のプラセボ群を完了した 151 例がプラセボ群に割り付けられ、全例が期間 B の ITT 集団 (ITT-B 集団) 及び安全性解析対象集団とされた。期間 B における中止例は 40 mg QW/QW 群 45.1% (23/51 例 [自動応答システムによる指示¹⁰⁾ 20 例、有害事象、同意の撤回、有効性欠如各 1 例])、40 mg QW/Q2W 群 52.8% (28/53 例 [自動応答システムによる指示 22 例、有害事象、追跡不能各 2 例、同意の撤回及びその他各 1 例])、40 mg QW/プラセボ群 54.9% (28/51 例 [自動応答システムによる指示 25 例、有効性欠如 2 例、同意の撤回 1 例])、プラセボ/プラセボ群 73.5% (111/151 例 [自動応答システムによる指示 84 例、同意の撤回及び有効性欠如各 9 例、有害事象、追跡不能及びその他各 3 例]) に認められた。

有効性について、主要評価項目である投与 12 週時の HiSCR 達成率は表 13 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意に高い結果が認められた。

表 13 投与 12 週時の HiSCR 達成率 (NRI、ITT-A 集団)

	本剤群 (163 例)	プラセボ群 (163 例)	群間差 [95%CI]	p 値
HiSCR 達成率 (NRI)	58.9% (96 例)	27.6% (45 例)	31.5 [20.7, 42.2] ^{a)}	<0.001 ^{b)}

- a) ベースラインの Hurley 重症度分類及び抗生剤併用の有無で調整した拡張 Mantel-Haenszel 法に基づく
 b) 有意水準両側 5%、ベースラインの Hurley 重症度分類及び抗生剤併用の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

また、副次評価項目であるベースラインの Hurley 重症度分類がステージ II であった被験者における投与 12 週時に AN の数が 2 以下を達成した被験者の割合、NRS30 達成率、ベースラインから投与 12 週時までの改訂 Sartorius スコアの変化量は以下の表 14 のとおりであった。

表 14 投与 12 週時の主要な副次評価項目 (ITT-A 集団)

	本剤群	プラセボ群	群間差 [95%CI]
ベースラインの Hurley 重症度分類がステージ II であった被験者における投与 12 週時に AN の数が 2 以下を達成した被験者の割合 (NRI)	51.8% (44/85)	32.2% (28/87)	19.5 [4.7, 34.2] ^{a)}
NRS30 達成率 (NRI)	45.7% (48/105)	20.7% (23/111)	25.1 [12.7, 37.6] ^{b)}
ベースラインから投与 12 週時までの改訂 Sartorius スコアの変化量 (LOCF)	-28.9 (163 例)	-9.5 (162 例)	-19.4 [-28.6, -10.1] ^{c)}

% (例数)

a) ベースラインの抗生剤併用の有無で調整した拡張 Mantel-Haenszel 法に基づく

b) ベースラインの Hurley 重症度分類及び抗生剤併用の有無で調整した拡張 Mantel-Haenszel 法に基づく

c) ベースラインの改訂 Sartorius スコア、Hurley 重症度分類及び抗生剤併用の有無及び投与群を共変量とした ANCOVA モデルに基づく

期間 A における有害事象は、40 mg QW 群 57.7% (94/163 例)、プラセボ群 66.9% (109/163 例) に認められ、主な有害事象は表 15 のとおりであった。重篤な有害事象は、40 mg QW 群 1.8% (3/163 例 [感染/急性腎不全、腱断裂、性的虐待各 1 例])、プラセボ群 3.7% (6/163 例 [自殺企図、浮動性めまい/失神寸前の状態/疲労/国際標準比増加、貧血/コントロール不良の糖尿病/汗腺炎、偶発的過量投与、胃腸炎/汗腺炎、ウイルス感染各 1 例]) に認められ、このうち 40 mg QW 群 1 例 (感染)、プラセボ群 1 例 (浮動性めまい/失神寸前の状態/疲労) は治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰はいずれも回復であった。中止に至った有害事象は、40 mg QW 群 2.5% (4/163 例 [薬疹、膿疱性皮膚疹、心房細動、類乾癬各 1 例])、プラセボ群 4.3% (7/163 例 [リウマチ性多発筋痛、ウイルス感染、肺炎、関節痛、汗腺炎、浮動性めまい/失神寸前の状態/疲労、コントロール不良の糖尿病各 1 例]) に認められ、このうち 40 mg QW 群 4 例 (薬疹、膿疱性皮膚疹、心房細動、類乾癬各 1 例)、プラセボ群 4 例 (リウマチ性多発筋痛、肺炎、汗腺炎、浮動性めまい/失神寸前の状態/疲労各 1 例) は治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は 40 mg QW 群 2 例 (薬疹、類乾癬各 1 例) の未回復を除き、回復であった。副作用⁷⁾は、40 mg QW 群 41.7% (68/163 例)、プラセボ群 47.2% (77/163 例) に認められた。

表 15 いずれかの投与群で2%以上に発現した有害事象（投与12週時まで、安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (163例)	プラセボ群 (163例)
頭痛	21 (12.9)	21 (12.9)
鼻咽頭炎	9 (5.5)	10 (6.1)
下痢	9 (5.5)	4 (2.5)
上気道感染	8 (4.9)	9 (5.5)
汗腺炎	7 (4.3)	21 (12.9)
悪心	7 (4.3)	5 (3.1)
浮動性めまい	7 (4.3)	2 (1.2)
注射部位疼痛	6 (3.7)	5 (3.1)
胃腸炎	5 (3.1)	4 (2.5)
疲労	5 (3.1)	3 (1.8)
嘔吐	4 (2.5)	2 (1.2)
毛包炎	4 (2.5)	0
気管支炎	2 (1.2)	4 (2.5)
尿路感染	1 (0.6)	5 (3.1)
不眠症	1 (0.6)	4 (2.5)
無力症	0	6 (3.7)

例数 (%)

期間Bにおける有害事象は、40 mg QW/QW 群 58.8% (30/51 例)、40 mg QW/Q2W 群 58.5% (31/53 例)、40 mg QW/プラセボ群 66.7% (34/51 例)、プラセボ/プラセボ群 49.7% (75/151 例) に認められ、主な有害事象は表 16 のとおりであった。死亡は 40 mg QW/Q2W 群において 1 例（心肺停止）認められたが、本剤との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、40 mg QW/QW 群 3.9% (2/51 例 [肺炎、発疹各 1 例])、40 mg QW/Q2W 群 3.8% (2/53 例 [急性心筋梗塞/汗腺炎/心肺停止、リンパ節炎各 1 例])、プラセボ/プラセボ群 4.6% (7/151 例 [クロストリジウム・ディフィシレ感染/汗腺炎、うつ病、虫垂炎/腹腔内血腫、人工流産、自殺企図、腎疝痛、心房細動各 1 例]) に認められ、このうち 40 mg QW/QW 群 2 例（肺炎、発疹各 1 例）、40 mg QW/Q2W 群 2 例（急性心筋梗塞/汗腺炎、リンパ節炎各 1 例）は治験薬との因果関係を否定されなかったが、転帰は 40 mg QW/Q2W 群 1 例（リンパ節炎）の未回復を除き、回復であった。中止に至った有害事象は、40 mg QW/QW 群 2.0% (1/51 例 [発疹])、40 mg QW/Q2W 群 1.9% (1/53 例 [急性心筋梗塞])、プラセボ/プラセボ群 2.0% (3/151 例 [虫垂炎/腹腔内血腫、クロストリジウム・ディフィシレ腸炎、白血球減少症]) に認められ、40 mg QW/QW 群 1 例（発疹）、40 mg QW/Q2W 群 1 例（急性心筋梗塞）、プラセボ/プラセボ群 1 例（白血球減少症）は治験薬との因果関係を否定されなかったが、転帰はいずれも回復であった。

副作用⁷⁾は、40 mg QW/QW 群 33.3% (17/51 例)、40 mg QW/Q2W 群 37.7% (20/53 例)、40 mg QW/プラセボ群 45.1% (23/51 例)、プラセボ/プラセボ群 25.8% (39/151 例) に認められた。

表 16 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象（投与12週時から36週まで、安全性解析対象集団）

事象名	40 mg QW/QW 群 (51例)	40 mg QW/Q2W 群 (53例)	40 mg QW/プラセボ群 (51例)	プラセボ/プラセボ群 (151例)
頭痛	5 (9.8)	3 (5.7)	4 (7.8)	4 (2.6)
汗腺炎	3 (5.9)	9 (17.0)	10 (19.6)	14 (9.3)
鼻咽頭炎	3 (5.9)	3 (5.7)	1 (2.0)	5 (3.3)
ウイルス性胃腸炎	3 (5.9)	2 (3.8)	0	0
インフルエンザ	3 (5.9)	0	2 (3.9)	3 (2.0)
上気道感染	1 (2.0)	4 (7.5)	5 (9.8)	13 (8.6)
下痢	1 (2.0)	4 (7.5)	1 (2.0)	2 (1.3)
胃腸炎	1 (2.0)	2 (3.8)	1 (2.0)	7 (4.6)
歯痛	1 (2.0)	0	3 (5.9)	3 (2.0)
気管支炎	1 (2.0)	0	3 (5.9)	2 (1.3)

例数 (%)

7.2.3 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : M12-555 試験 [2012年4月~2016年8月])

中等症から重症のHS患者¹²⁾ (目標例数 600例)を対象に、本剤の長期投与時の安全性、忍容性及び有効性を評価することを目的とした非盲検継続投与試験が米国、カナダ、オーストラリア、ドイツ、チェコ共和国、フランス、スイス、デンマーク、ギリシャ、ハンガリー、オランダ、スウェーデン及びトルコで実施された。

本試験は、先行する第Ⅲ相試験での投与方法に関わらず、全被験者に対してベースライン時から非盲検下で本剤40mgをQWにて投与した。投与期間は60週間以上又は被験者の居住国で製造販売承認を取得するまで若しくは製造販売承認が取消されるまでとした。

M11-313試験又はM11-810試験から移行した508例が登録され、安全性解析対象集団とされた。本剤の投与中止例は53.7% (273/508例 [効果不十分76例、同意の撤回67例、追跡不能53例、有害事象46例、プロトコルで指定された介入数を越えた症例2例、プロトコル違反1例、その他28例])であった。

有害事象は、全投与例のうち86.4% (439/508例)に認められ、主な有害事象は表17のとおりであった。死亡例は3例 (自己免疫性膵炎、急性肺水腫、膵癌/肝転移/肝性昏睡各1例)に認められ、そのうち2例 (急性肺水腫、膵癌)は本剤との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象は19.5% (99/508例)に認められ、うち2例以上に認められた重篤な有害事象は、汗腺炎29例、肺炎及び肥満各3例、狭心症、動悸、胆石症、虫垂炎、蜂巣炎、毛巣嚢胞、術後創感染、敗血症、敗血症性ショック、足関節部骨折、椎間板突出、自殺念慮、急性腎障害及び高血圧各2例であった。このうち、汗腺炎10例、肺炎2例、虫垂炎、胆石症、毛巣嚢胞、敗血症性ショック、敗血症、高血圧、術後創感染各1例は本剤との因果関係が否定されなかったが、転帰は毛巣嚢胞1例の未回復を除いて、回復であった。中止に至った有害事象は、全投与群の14.6% (74/508例)に認められ、うち2例以上で中止に至った有害事象は、汗腺炎28例¹³⁾、膿疱性乾癬3例、乾癬、薬疹、高血圧、体重増加、潜伏結核及びブルーパス様症候群各2例であった。

¹²⁾ 主な選択基準：先行するHSの海外第Ⅲ相試験 (M11-810試験又はM11-313試験)に参加し (a) 試験を完了した被験者、(b) 期間B移行時にHiSCRを達成していたが、その後LOR (ベースラインから投与12週時に達成したAN数の改善 [減少] の50%以上の消失と定義)が認められた被験者、又は (c) 期間B移行時にHiSCR未達成であり、その後先行する第Ⅲ相試験の投与16週時以降にWOAI (AN数が14日間以上離れて2回連続 [投与12週時は除く] してベースラインを上回る場合と定義)が認められた被験者。

¹³⁾ 28名の中止例のうち、20名は、中止の主な理由又はその他の理由として「効果不十分」が挙げられた。

表 17 いずれかの投与群で2%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	全本剤投与群 (508例)	事象名	全本剤投与群 (508例)	事象名	全本剤投与群 (508例)
汗腺炎	154 (30.3)	毛包炎	22 (4.3)	皮膚炎	13 (2.6)
鼻咽頭炎	92 (18.1)	うつ病	22 (4.3)	筋痙縮	12 (2.4)
上気道感染	84 (16.5)	口腔咽頭痛	21 (4.1)	上腹部痛	12 (2.4)
頭痛	80 (15.7)	筋肉痛	19 (3.7)	喘息	12 (2.4)
インフルエンザ	40 (7.9)	嘔吐	19 (3.7)	リンパ節症	11 (2.2)
尿路感染	40 (7.9)	接触性皮膚炎	18 (3.5)	インフルエンザ様疾患	11 (2.2)
関節痛	38 (7.5)	貧血	17 (3.3)	歯膿瘍	11 (2.2)
気管支炎	37 (7.3)	糖尿病	17 (3.3)	肉離れ	11 (2.2)
背部痛	34 (6.7)	そう痒症	17 (3.3)	結膜炎	11 (2.2)
下痢	33 (6.5)	乾癬	17 (3.3)	耳感染	11 (2.2)
悪心	32 (6.3)	間擦疹	16 (3.1)	レンサ球菌性咽頭炎	11 (2.2)
高血圧	30 (5.9)	咽頭炎	16 (3.1)	肺炎	11 (2.2)
発熱	30 (5.9)	扁桃炎	16 (3.1)	腹痛	10 (2.0)
副鼻腔炎	29 (5.7)	ビタミンD欠乏	16 (3.1)	便秘	10 (2.0)
咳嗽	27 (5.3)	外陰膺真菌感染	15 (3.0)	四肢痛	10 (2.0)
胃腸炎	26 (5.1)	歯痛	15 (3.0)	片頭痛	10 (2.0)
疲労	25 (4.9)	注射部位紅斑	15 (3.0)	脱毛症	10 (2.0)
湿疹	24 (4.7)	不安	15 (3.0)	筋骨格痛	10 (2.0)
浮動性めまい	23 (4.5)	不眠症	14 (2.8)		
蜂巣炎	22 (4.3)	ウイルス性胃腸炎	14 (2.8)		

例数 (%)

副作用⁷⁾は、全本剤投与群の64.6% (328/508例) に認められた。

7.2.4 国内臨床試験 (CTD 5.3.5.2-2 : M15-573 試験 [2016年9月～継続中 (2017年12月データカットオフ、投与52週までのデータ)])

中等症から重症のHS患者¹⁴⁾ (目標例数15例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

本試験は、全被験者に対して非盲検下で0週目に本剤160mg、2週目に本剤80mg、4週目以降は本剤40mgをQWで皮下投与された。投与期間は0週からHSの製造販売承認を取得するまでの少なくとも99週間、又はHSに係る製造販売承認申請が取り下げられるまでとされた。

本剤の投与を受けた15例全例が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。投与12週時までの中止例は6.7% (1/15例) に認められ、中止理由は同意の撤回であった。

有効性について、主要評価項目である投与12週時のHiSCR達成率は86.7% (13/15例) であった。

投与24週時までの有害事象は、全例のうち73.3% (11/15例) に認められ、発現した事象は表18のとおりであった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、全例のうち13.3% (2/15例 [蜂巣炎2例]) に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されず、転帰は1例が未回復、1例が回復であった。中止に至った有害事象は6.7% (1/15例 [蜂巣炎1例]) に認められた。副作用⁷⁾は、全例のうち40.0% (6/15例) に認められた。

¹⁴⁾ 主な選択基準：HSと診断され、ベースラインの6カ月以上前に何らかのHS症状を有し、解剖学的に異なる2カ所以上にHS病変が存在し、そのうち1カ所がHurley重症度分類でⅡ又はⅢである患者のうち、スクリーニング前の少なくとも2カ月間にHSが安定していると判断され、ベースライン時のAN数が3以上である患者。

表 18 国内第Ⅲ相試験で認められた有害事象（投与 24 週時まで、安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (15例)	事象名	本剤群 (15例)
上咽頭炎	3 (20.0)	毛包炎	1 (6.7)
蜂巣炎	2 (13.3)	副鼻腔炎	1 (6.7)
齲齒	2 (13.3)	皮膚感染	1 (6.7)
歯痛	2 (13.3)	外傷後頸部症候群	1 (6.7)
好中球減少症	1 (6.7)	リンパ球数増加	1 (6.7)
眼精疲労	1 (6.7)	頭痛	1 (6.7)
下痢	1 (6.7)	紅斑	1 (6.7)
発熱	1 (6.7)	そう痒症	1 (6.7)
紅色陰癬	1 (6.7)	皮膚剥脱	1 (6.7)

例数 (%)

投与 52 週時までの有害事象は、100% (15/15 例) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は上咽頭炎 33.3% (5/15 例)、インフルエンザ 26.7% (4/15 例)、齲齒 13.3% (2/15 例)、歯痛 13.3% (2/15 例)、蜂巣炎 13.3% (2/15 例) 及び頭痛 13.3% (2/15 例) であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、20.0% (3/15 例 [蜂巣炎、蜂巣炎/皮下組織膿瘍、深部静脈血栓症]) に認められ、蜂巣炎 2 例はいずれも本剤との因果関係は否定されず、転帰は蜂巣炎 1 例が未回復、1 例が回復であった。中止に至った有害事象は 6.7% (1/15 例 [蜂巣炎]) に認められた。副作用⁷⁾は、全例のうち 46.7% (7/15 例) に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージについて

申請者は、本申請における臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

本邦での開発開始時点で、欧米での本剤のHSに対する開発が終了していたこと、また、本邦のHS患者数を踏まえると、本邦単独で十分な症例を集積し、対照群をおいた比較試験により、有効性を検証することは困難であった。以下の理由から、海外臨床試験成績を利用して日本人HS患者における本剤の有効性及び安全性の説明を補完することは可能と考え、日本人HS患者を対象とした非盲検非対照試験 (M15-573試験) にプラセボ対照二重盲検比較試験を含む海外臨床試験を加えた臨床データパッケージを構築した。

- HSの治療アルゴリズムについて大きな地域間差は認められていないこと (今日の皮膚疾患治療指針 第4版. 医学書院; 2012. p815-6、Rev Endocr Metab Disord 2016; 17: 343-51)
- HSの患者背景について、欧米では女性優位 (74%) で腋窩、鼠径部に多く病変を認めるのに対し、国内では男性優位 (69%) で臀部での病変を多く認められるなど、好発部位に性差や人種差が認められるものの、化膿性汗腺炎の病理組織学的所見は国内外において類似していること (皮膚臨床 2006; 48: 977-85、Br J Dermatol 1995; 133: 254-8)

機構は、HSの臨床的特徴及び治療アルゴリズムは国内外で類似していること、また本邦におけるHS患者は非常に限られていることを考慮すると、申請者が構築した臨床データパッケージから、日本人HS患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 有効性の主要評価項目について

申請者は、第Ⅲ相試験の主要評価項目をHiSCRとした理由について、以下のように説明している。

先行していた欧米での開発において、HSは自然経過において炎症性結節が膿瘍に進展し、更に長期間排膿した後に排膿性瘻孔となる可能性があることから、自然経過による病変進行時にも「治療反応あり」と判定する可能性のあるAN数の減少のみで評価する問題が指摘されていた。当該問題に対し、AN数の評価に膿瘍数及び排膿性瘻孔数の変化も評価に加えたHiSCRで評価を行うこととし、当該指標の適切性は、標本剤の海外第Ⅱ相試験（M10-467試験）以外に、独立して実施された観察研究（Br J Dermatol 2014; 171: 1434-42）から確認されており、中等症から重度のHS患者の臨床的有効性を検討する際に信頼できる評価項目と考える。

機構は、申請者の説明を了承し、設定された主要評価項目に基づきHSに対する本剤の有効性を評価することは可能と判断した。

7.R.2.2 有効性について

申請者は、日本人のHS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。

HS患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（M11-313試験及びM11-810試験）及び国内臨床試験（M15-573試験）における有効性の各評価項目の結果は表19のとおりであった。

海外第Ⅲ相試験（M11-313試験及びM11-810試験）において、主要評価項目である投与開始後12週時のHiSCR達成率は、いずれの試験においてもプラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な差が認められた。また、国内臨床試験における投与開始後12週時のHiSCR達成率は86.7%（13/15例）であり、2つの海外第Ⅲ相試験と類似した成績であった。

また、有効性の各副次評価項目は、M11-313試験では本剤群とプラセボ群の群間差が小さかったが、M11-313試験及びM11-810試験のいずれの項目においても、プラセボ群に対し本剤群でHSの改善を示す結果が得られた。

表 19 海外第Ⅲ相試験（M11-313試験及びM11-810試験）及び国内臨床試験（M15-573試験）における有効性（ITT 及び FAS）

	M11-313 試験		M11-810 試験		M15-573 試験
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
投与 12 週時の HiSCR 達成率 (NRI)	41.8% (64/153)	26.0% (40/154)	58.9% (96/163)	27.6% (45/163)	86.7% (13/15)
群間差 [95%CI] p 値		15.9 [5.3, 26.5] ^{a)} 0.003 ^{b)}		31.5 [20.7, 42.2] ^{c)} <0.001 ^{d)}	
ベースラインの Hurley 重症度分類がステージⅡであった被験者における投与12週時にANの数が2以下を達成した被験者の割合 (NRI)	28.9% (24/83)	28.6% (24/84)	51.8% (44/85)	32.2% (28/87)	73.3% (11/15)
群間差 [95%CI]		0.3 [-13.4, 14.1]		19.5 [4.7, 34.2] ^{e)}	
NRS30達成率 (NRI)	27.9% (34/122)	24.8% (27/109)	45.7% (48/105)	20.7% (23/111)	66.7% (6/9)
群間差 [95%CI]		2.8 [-8.6, 14.2] ^{a)}		25.1 [12.7, 37.6] ^{e)}	
ベースラインから投与12週時までの改訂 Sartoriusスコアの変化量 (LOCF)	-24.4 (153 例)	-15.7 (151 例)	-28.9 (163 例)	-9.5 (162 例)	-61.4 (15 例)
群間差 [95%CI]		-8.7 [-19.7, 2.4] ^{f)}		-19.4 [-28.6, -10.1] ^{g)}	

% (例数)

- a) ベースラインの Hurley 重症度分類で調整した拡張 Mantel-Haenszel 法に基づく
- b) 有意水準両側 5%、ベースラインの Hurley 重症度分類で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定
- c) ベースラインの Hurley 重症度分類及び抗生剤併用の有無で調整した拡張 Mantel-Haenszel 法に基づく
- d) 有意水準両側 5%、ベースラインの Hurley 重症度分類及び抗生剤併用の有無で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定
- e) 抗生剤併用の有無で調整した拡張 Mantel-Haenszel 法に基づく
- f) ベースラインの改訂 Sartorius スコア及び Hurley 重症度分類を共変量とした ANCOVA モデルに基づく
- g) ベースラインの改訂 Sartorius スコア、Hurley 重症度分類及び抗生剤併用の有無を共変量とした ANCOVA モデルに基づく

また、海外第Ⅲ相試験（M11-313 試験及び M11-810 試験）の併合集団における患者背景毎の投与開始後 12 週時の HiSCR 達成率の部分集団解析結果は表 20 のとおりであり、本剤の有効性はいずれの部分集団でも示唆された。

表 20 M11-313 試験及び M11-810 試験の併合集団における部分集団毎の投与 12 週時の HiSCR 達成率

		本剤群 (316 例)	プラセボ群 (317 例)	本剤群及びプラセボ群の 群間差 ^{a)}
性別	男性	47.9 (56/117)	21.2 (21/99)	27.5 [14.6, 40.4]
	女性	52.3 (104/199)	29.4 (64/218)	22.4 [13.0, 31.7]
年齢	40 歳未満	48.8 (106/217)	27.4 (54/197)	21.5 [12.1, 30.8]
	40 歳以上	54.5 (54/99)	25.8 (31/120)	29.7 [16.9, 42.6]
人種	白人	51.4 (133/259)	28.2 (70/248)	23.2 [14.7, 31.6]
	黒人	42.9 (18/42)	24.5 (12/49)	17.3 [-3.0, 37.5]
	他	60.0 (9/15)	15.0 (3/20)	50.8 [16.6, 85.0]
体重	93 kg 未満	54.0 (88/163)	32.9 (49/149)	21.7 [10.8, 32.6]
	93 kg 以上	47.1 (72/153)	21.4 (36/168)	25.6 [15.2, 35.9]
BMI	25 未満	61.7 (37/60)	41.0 (16/39)	21.6 [1.6, 41.7]
	25 以上 30 未満	47.9 (35/73)	27.0 (20/74)	19.0 [3.6, 34.4]
	30 以上 40 未満	51.4 (71/138)	23.7 (33/139)	28.4 [16.9, 39.8]
	40 以上	38.6 (17/44)	23.8 (15/63)	15.5 [-2.3, 33.2]
HS の罹患期間	9.18 年未満	49.7 (81/163)	30.7 (47/153)	19.0 [8.2, 29.9]
	9.18 年以上	51.6 (79/153)	23.2 (38/164)	29.0 [18.5, 39.5]
ベースライン時の AN 数	5 以下	54.9 (39/71)	34.9 (30/86)	20.5 [4.7, 36.3]
	6 以上 10 以下	48.7 (56/115)	31.0 (26/84)	18.8 [5.0, 32.7]
	11 以上	50.0 (65/130)	19.7 (29/147)	30.1 [18.8, 41.3]
ベースライン時の喫煙状況	喫煙あり	48.9 (91/186)	27.9 (56/201)	20.8 [11.2, 30.4]
	喫煙なし	53.1 (69/130)	25.2 (29/115)	28.5 [16.2, 40.8]
HSCRP (mg/L)	8.40 未満	62.0 (98/158)	33.3 (50/150)	28.6 [17.5, 39.7]
	8.40 以上	38.9 (61/157)	20.7 (34/164)	18.4 [8.4, 28.4]
手術歴	あり	54.2 (26/48)	35.5 (11/31)	17.8 [-4.5, 40.1]
	なし	50.0 (134/268)	25.9 (74/286)	24.2 [16.2, 32.2]

% (例数)、NRI

a) 試験及びベースラインの Hurley 重症度分類で調整した拡張 Mantel-Haenszel 法に基づく

海外第Ⅲ相試験（M11-313 試験及び M11-810 試験）の投与 12 週、24 週及び 36 週時の HiSCR 達成率は表 21 のとおりであり、本剤の持続投与に関して、QW 投与を継続された群に対して、Q2W 投与に変更された群の HiSCR 達成率は低くなる傾向が示唆された。

表 21 海外第Ⅲ相試験（M11-313 試験及び M11-810 試験）の投与 12 週以降の HiSCR 達成率

評価時点	M11-313 試験			M11-810 試験			
	QW/QW 群 (48 例)	QW/Q2W 群 (48 例)	QW/プラセボ群 (49 例)	QW/QW 群 (51 例)	QW/Q2W 群 (53 例)	QW/プラセボ群 (51 例)	プラセボ/プラセボ群 (151 例)
投与 12 週時 (期間 B 移行時)	45.8 (22)	41.7 (20)	44.9 (22)	60.8 (31)	60.4 (32)	60.8 (31)	29.1 (44)
投与 24 週時	41.7 (20)	31.3 (15)	26.5 (13)	47.1 (24)	41.5 (22)	33.3 (17)	25.2 (38)
投与 36 週時	43.8 (21)	31.3 (15)	26.5 (13)	43.1 (22)	30.2 (16)	29.4 (15)	15.9 (24)

% (例数)、NRI

国内臨床試験（M15-573 試験）における本剤投与後の HiSCR 達成率の経時推移は表 22 のとおりであり、HiSCR 達成率は投与 12 週時に 86.7% (13/15 例)、投与 52 週時に 66.7% (10/15 例) であった。

表 22 国内臨床試験（M15-573 試験）の本剤投与後の HiSCR 達成率の経時推移 (FAS)

	投与 12 週時 (15 例)	投与 24 週時 (15 例)	投与 36 週時 (15 例)	投与 52 週時 (15 例)
HiSCR 達成率 (NRI)	86.7 (13)	66.7 (10)	80.0 (12)	66.7 (10)

% (例数)

以上より、海外第Ⅲ相試験（M11-313 試験及び M11-810 試験）において、主要評価項目である投与 12 週時の HiSCR 達成率はプラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意に高い結果が認められ、また国内臨床試験において同様の成績が得られていることから、日本人 HS 患者における本剤の有効性は期待できると考える。また、海外第Ⅲ相試験（M11-313 試験及び M11-810 試験）において、投与 12 週時以降に QW 投与を継続した群より、Q2W 投与に変更差された群で、HiSCR 達成率が低くなる傾向が示唆されたことを踏まえると、本剤の投与開始 12 週時点で一定の有効性を示した患者に対して、本剤を継続的に QW で投与する意義はあると考える。

機構は、以下のように考える。

海外第Ⅲ相試験（M11-313 試験及び M11-810 試験）で、主要評価項目である投与 12 週時の HiSCR 達成率がプラセボ群との対比較において本剤群で統計学的に有意に高い結果が認められ、また海外臨床試験と同様の成績が国内臨床試験（M15-573 試験）で得られたことから、日本人 HS 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、海外第Ⅲ相試験（M11-313 試験及び M11-810 試験）を踏まえ、投与 12 週時以降も本剤 40mg QW を継続投与する意義はあると判断した。なお、本剤の治療反応は大部分の患者で投与 12 週後までに得られたことから、投与開始から 12 週以内に治療反応性が認められない場合は、患者の臨床症状を勘案の上、利用可能な全ての治療選択肢から治療計画を再考し、個々の患者に適した治療を選択することが重要と考える。

7.R.3 安全性について

申請者は、国内臨床試験（M15-573 試験）、海外第Ⅱ相試験（M10-467 試験）及び海外第Ⅲ相試験（M11-313 試験、M11-810 試験及び M12-555 試験）に基づき、本剤の安全性について以下のように説明している。

海外臨床試験である M10-467 試験の二重盲検期（投与 16 週時まで）、M11-313 試験及び M11-810 試験の二重盲検期（期間 A、投与 12 週時まで）を併合した集団（以下、「プラセボ対照解析対象集団」）並びに 2014 年 4 月 29 日時点までの M10-467 試験、M11-313 試験、M11-810 試験及び M12-555 試験における本剤の全投与期間（以下、「全アダリムマブ解析対象集団」）における有害事象の概要及びいずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象は表 23 のとおりであり、プラセボ対照解析対象集団の本剤群においてプラセボ群と比較して有害事象、副作用及び重篤な有害事象の発現割合に大きな差異は認められなかった。

重篤な有害事象について、プラセボ対照解析対象集団において各群で 2 例以上に認められた事象は汗腺炎（40 mg QW 群 0.3% [1/367 例]、40 mg Q2W 群 1.9% [1/52 例]、プラセボ群 1.4% [5/366 例]）及び自殺企図（40 mg QW 群 0% [0/367 例]、40 mg Q2W 群 0% [0/52 例]、プラセボ群 0.5% [2/366 例]）であり、汗腺炎の 40 mg QW 群 1 例及びプラセボ群 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰は回復であった。全アダリムマブ解析対象集団において 2 例以上に認められた重篤な有害事象は汗腺炎 22 例（3.0%）、蜂巣炎 3 例（0.4%）、貧血、異所性妊娠、非心臓性胸痛、動悸、毛巣嚢胞、肺炎、術後創感染、敗血症及び敗血症性ショック各 2 例（0.3%）であり、汗腺炎 10 例（1.4%）、蜂巣炎、貧血及び肺炎 2 例（0.3%）、異所性妊娠、非心臓性胸痛、術後創感染、敗血症及び敗血症性ショック各 1 例（0.1%）は本剤との因果関係は否定されなかった。また、国内臨床試験における有害事象発現状況は 7.2.4 項のとおりであり、新たな問題となる有害事象は認められず、忍容性も良好であった。

表 23 プラセボ対照解析対象集団、全アダリムマブ解析対象集団における有害事象の概要
及びいずれかの投与群で2%以上に認められた有害事象

	プラセボ対照解析対象集団			全アダリムマブ解析対象集団 (727例)
	40 mg QW 群 (367例)	40 mg Q2W 群 (32例)	プラセボ群 (366例)	
死亡	0	0	0	2 (0.3)
有害事象	211 (57.5)	33 (63.5)	233 (63.7)	572 (78.7)
重篤な有害事象	10 (2.7)	3 (5.8)	13 (3.6)	78 (10.7)
治験薬投与中止に至った有害事象	7 (1.9)	2 (3.8)	10 (2.7)	70 (9.6)
副作用	143 (39.0)	26 (50.0)	148 (40.4)	428 (58.9)
総曝露期間 (人・年)	87.1	16.1	85.8	635.7
汗腺炎	25 (6.8)	7 (13.5)	47 (12.8)	153 (21.0)
鼻咽頭炎	24 (6.5)	7 (13.5)	32 (8.7)	104 (14.3)
頭痛	43 (11.7)	7 (13.5)	38 (10.4)	97 (13.3)
上気道感染	17 (4.6)	4 (7.7)	15 (4.1)	77 (10.6)
悪心	14 (3.8)	2 (3.8)	10 (2.7)	38 (5.2)
尿路感染	6 (1.6)	1 (1.9)	8 (2.2)	37 (5.1)
関節痛	9 (2.5)	0	3 (0.8)	36 (5.0)
下痢	12 (3.3)	2 (3.8)	8 (2.2)	35 (4.8)
インフルエンザ	7 (1.9)	1 (1.9)	6 (1.6)	34 (4.7)
背部痛	7 (1.9)	1 (1.9)	8 (2.2)	31 (4.3)
疲労	10 (2.7)	2 (3.8)	9 (2.5)	31 (4.3)
発熱	2 (0.5)	2 (3.8)	6 (1.6)	30 (4.1)
副鼻腔炎	5 (1.4)	0	5 (1.4)	30 (4.1)
咳嗽	7 (1.9)	1 (1.9)	5 (1.4)	27 (3.7)
口腔咽頭痛	4 (1.1)	3 (5.8)	5 (1.4)	25 (3.4)
浮動性めまい	11 (3.0)	1 (1.9)	6 (1.6)	23 (3.2)
嘔吐	6 (1.6)	2 (3.8)	7 (1.9)	23 (3.2)
気管支炎	3 (0.8)	0	8 (2.2)	22 (3.0)
毛包炎	4 (1.1)	0	4 (1.1)	21 (2.9)
高血圧	2 (0.5)	1 (1.9)	4 (1.1)	21 (2.9)
貧血	3 (0.8)	0	3 (0.8)	19 (2.6)
胃腸炎	5 (1.4)	1 (1.9)	4 (1.1)	19 (2.6)
そう痒症	5 (1.4)	3 (5.8)	3 (0.8)	19 (2.6)
蜂巣炎	3 (0.8)	0	5 (1.4)	18 (2.5)
注射部位紅斑	5 (1.4)	0	0	18 (2.5)
筋肉痛	4 (1.1)	1 (1.9)	6 (1.6)	17 (2.3)
扁桃炎	3 (0.8)	0	5 (1.4)	15 (2.1)
歯痛	2 (0.5)	1 (1.9)	2 (0.5)	15 (2.1)
上腹部痛	4 (1.1)	2 (3.8)	6 (1.6)	14 (1.9)
毛巣嚢胞	0	2 (3.8)	1 (0.3)	8 (1.1)
疼痛	1 (0.3)	2 (3.8)	2 (0.5)	8 (1.1)
呼吸困難	1 (0.3)	2 (3.8)	4 (1.1)	6 (0.8)
高コレステロール血症	3 (0.8)	2 (3.8)	1 (0.3)	5 (0.7)
単純ヘルペス	0	2 (3.8)	1 (0.3)	2 (0.3)

例数 (%)

海外第Ⅲ相試験 (M11-313 試験、M11-810 試験及び M12-555 試験) における ADA の有無別の有害事象の発現状況は表 24 のとおりであり、ADA の発現の有無により、有害事象の発現割合に大きな差異は認められていない。なお、国内臨床試験 (M15-573 試験) において、ADA が認められた被験者 2 例はいずれも感染症 (重篤 1 例を含む) を発現し、ADA 陰性例 13 例は、10/13 例 (76.9%) に感染症 (重篤 1 例) が認められたものの、例数が少なく明確な結論を得ることはできなかった。

表 24 海外第Ⅲ相試験（M11-313 試験、M11-810 試験及び M12-555 試験）における ADA の有無別の有害事象の発現状況

	M11-313 試験		M11-810 試験		M12-555 試験	
	ADA 陰性 (278 例)	ADA 陽性 (20 例)	ADA 陰性 (153 例)	ADA 陽性 (10 例)	ADA 陰性 (440 例)	ADA 陽性 (53 例)
全有害事象	190 (68.3)	12 (60.0)	111 (72.5)	7 (70.0)	385 (87.5)	41 (77.4)
重篤な有害事象	11 (4.0)	2 (10.0)	7 (4.6)	0	87 (19.8)	9 (17.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	9 (3.2)	1 (5.0)	6 (3.9)	0	66 (15.0)	7 (13.2)
感染症	97 (34.9)	6 (30.0)	64 (41.8)	4 (40.0)	289 (65.7)	33 (62.3)

例数 (%)

また、本薬の作用機序及び他の適応疾患を対象とした臨床試験成績を基に、本剤を投与するにあたり注意すべきリスクと考えられた事象の発現率は表 25 のとおりであり、HS グローバルプログラム及び HS の国内臨床試験の結果において、他疾患と比較して HS で高い傾向を示す有害事象は認められず、HS の適応拡大にあたり追加の措置を講ずる必要はないと考えた。

表 25 HS、関節リウマチ及び乾癬の臨床試験中に発現した特に注目すべき有害事象の概要

	グローバル HS プログラム ^{a)} (733 例)	HS 国内臨床試験 ^{b)} (15 例)	関節リウマチ国内臨床試験 ^{c)} (382 例)	乾癬国内臨床試験 ^{d)} (163 例)
総曝露期間 (人・年)	1197.6	14.3	755.2	349.6
感染症	439 (59.9)	12 (80.0)	290 (75.9)	131 (80.4)
重篤な感染症	29 (4.0)	2 (13.3)	45 (11.8)	4 (2.5)
結核	13 (1.8)	0	2 (0.5)	1 (0.6)
B 型肝炎再活性化	0	0	0	0
C 型肝炎	0	0	0	0
悪性腫瘍	11 (1.5)	0	11 (2.9)	2 (1.2)
心筋梗塞	1 (0.1)	0	0	1 (0.6)
脳血管発作	3 (0.4)	0	2 (0.5)	2 (1.2)
うっ血性心不全	3 (0.4)	0	3 (0.8)	1 (0.6)
注射部位反応	59 (8.0)	1 (6.7)	136 (35.6)	34 (20.9)
アレルギー反応 ^{e)}	44 (6.0)	0	5 (1.3)	0
血液障害 ^{f)}	29 (4.0)	1 (6.7)	1 (0.3)	0
肝機能障害	9 (1.2)	0	76 (19.9)	63 (38.7)
間質性肺疾患	2 (0.3)	0	5 (1.3)	0

例数 (%)

a) M10-467 試験、M11-313 試験、M11-810 試験及び M12-555 試験（カットオフ日：2016 年 8 月 12 日）の併合データ、b) M15-573 試験、c) DE035 試験、DE035X 試験、M02-564 試験、M02-575 試験、M03-651 試験及び M05-775 試験の併合データ、d) M04-688 試験及び M04-702 試験の併合データ、e) 血管浮腫及びアナフィラキシーを含む、f) 汎血球減少症を含む

機構は、HS 患者においても、関節リウマチ及び乾癬等と同様に、感染症、悪性腫瘍、心血管イベント、注射部位反応、アナフィラキシー等の発現に留意することが必要と考える。また、現時点では日本人 HS 患者において特に注意すべき事象は認められていないが、日本人 HS 患者における本剤の使用経験は限られていることから、製造販売後の調査等で情報を集積し、本剤の日本人 HS 患者における安全性プロファイルを改めて考察する必要があると考える。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、国内における本剤の臨床的な位置づけについて、以下のように説明している。

HS に対する効能・効果で本剤は、欧州で 2015 年 7 月、米国で 2015 年 9 月に承認され、2018 年 11 月現在、89 の国又は地域で承認されている。欧州皮膚科学性病学会の HS 治療ガイドラインでは軽症例（Hurley 重症度分類ステージ I）にはクリンダマイシンの局所投与や抗炎症作用をもつテトラサイクリン系（ドキシサイクリン、ミノサイクリン）の全身投与とともに、切開・排膿などの局所療法が、中等症以上の患者にはクリンダマイシン及びリファンピシン併用に加え、本剤の投与が一次治療として推奨されている。

本剤等の一次治療が無効だった患者に対する二次治療として外科手術が選択されている（Rev Endocr Metab Disord 2016; 17: 343-51）。

現在の国内における HS に対する治療も、対症療法としての抗菌薬による薬物療法、重症例には外科的治療（切開による排膿又は病変部の植皮術）が施行されるが、HS の効能・効果を有する医薬品は承認されていないことから、本剤はこれらの対症療法に不応な中等症以上の日本人 HS 患者の一次治療のひとつとして有効な治療手段となりうることを期待される。

一方で、本邦では、臀部慢性膿皮症と呼称されることが多く（皮膚科学 第9版. 金芳堂; 2011. p788-9）、Hurley 重症度分類も含めて皮膚科専門医に広く認知されている重症度分類はないことから、本剤の使用にあたって、適切な患者選択が行われるよう、HS の疾患概念や Hurley 重症度分類について、情報提供資料等で周知するとともに、添付文書において、国内外の臨床試験の対象患者及び試験成績に関する情報を提供する予定である。

機構は以下のように考える。

添付文書等を用いて HS 患者の診断や治療が的確に行われ、かつ本剤の使用にあたって適切な患者選択が行われるよう適切に情報提供するとともに、HS の診断及び治療に精通し、本剤のプロファイルを十分理解した医師によって使用されることを前提に、本剤は HS 患者に対する治療の選択肢となり得る薬剤である。なお、本剤の適正使用に当たり、情報提供資料等を用いて HS の疾患概念及び重症度分類を周知することは重要である。

7.R.5 効能・効果について

機構は、7.R.1 及び 7.R.2 の項における検討より、本剤の化膿性汗腺炎に対する有効性は期待でき、安全性については許容可能と判断することから、本剤の効能・効果を申請どおり「化膿性汗腺炎」と設定することは可能と判断した。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、HS に対する本剤の用法・用量について、本剤の国内外の既承認効能・効果に対する用法・用量及び海外第Ⅱ相試験（M10-467試験）の結果（7.1.1項参照）を踏まえて実施した海外第Ⅲ相試験（M11-313試験及びM11-810試験）のいずれの臨床試験においても、主要評価項目である投与12週時にHiSCRを達成した被験者の割合はプラセボ群と比較して本剤群で有意に高く、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証されたことに加え（7.2.1及び7.2.2参照）、日本人HS患者を対象とし、海外第Ⅲ相試験と同様の用法・用量を設定した国内臨床試験（M15-573試験）において海外第Ⅲ相試験と類似の成績が得られ、安全性プロファイルも良好であったことから（7.2.4参照）、「通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160 mgを、初回投与2週間後に80 mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40 mgを毎週1回、皮下注射する。」と設定したと説明している。

機構は、申請者の説明及び得られた臨床試験成績を踏まえ、HS に対する本剤の用法・用量を、「通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg、初回投与 2 週間後に 80 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40 mg を毎週 1 回、皮下注射する。」と設定することは可能と判断した。

7.R.7 製造販売後の安全対策について

申請者は、製造販売後の安全対策について、以下のように計画している。

本剤の HS に対する使用実態下での長期投与時も含めた安全性等を確認することを目的とした調査を特定使用成績調査として実施することにより、感染症等の発生状況を収集し、安全性及び有効性を把握する予定である。

機構は、本剤の製造販売後の安全対策について、以下のように考える。

現時点で、7.R.3 項における検討から、HS において既承認の効能・効果と比較して新たな懸念は示唆されていないが、関節リウマチ及び乾癬等と同様に、HS においても感染症、悪性腫瘍、心血管イベント、注射部位反応、アナフィラキシー等の発現に留意することが必要と考える。また、本剤は HS の根治治療ではなく長期投与が想定されることに加え、HS の疾患特性上、HS 患者では皮膚剥離等の皮膚保護バリアの障害により易感染状態となることがあることを考慮すると、HS 患者で長期間にわたり TNF α を抑制した場合の感染症等の発現頻度について、情報収集することは重要である。さらに、日本人 HS 患者における投与経験は限られていることから、本剤の長期投与時の安全性プロファイルを検討する製造販売後の調査等において、未知の有害事象の発現についても情報収集することは重要である。

その他、本剤の HS に対する適正使用のため、HS の診断及び治療に精通し、本剤のプロファイルを十分理解した医師によって使用されること、副作用発現時には他科・他施設と連携可能な施設において使用されることが重要である。そのため、医療関係者向け資材を作成し、本剤の服用遵守及び安全性情報等について情報提供を行う必要があると判断する。

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

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

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、本品目の化膿性汗腺炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は化膿性汗腺炎に対す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られる。

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
HS-PGA	HS の症状を膿瘍数、排膿性瘻孔数、炎症性結節数により評価したスコア。スコアは0 (なし) ~5 (きわめて高度) の6段階である。
HiSCR の達成	ベースライン時と比較して膿瘍と炎症性結節数が少なくとも 50%減少し、かつ膿瘍数及び排膿性瘻孔数が増加していない状態。
NRS	患者自身による HS に関連した皮膚疼痛の総合評価。過去 24 時間の疼痛における「最悪の疼痛」及び「平均的な疼痛」を 0 (疼痛なし) から 10 (想像しうる最悪の疼痛) までの 11 段階で評価する。
NRS30	NRS がベースラインから 30%以上低下し、かつ 1 単位以上低下と定義
改訂 Sartorius スコア	<p>全身及び部位別の HS の重症度を①~④のカテゴリー毎に点数化し、合計したスコア。</p> <p>① 病変の解剖学的部位 (腋窩、乳房、鼠径部、肛門、会陰、臀部など [左右それぞれを 1 部位とする] : 1 病変部位につき 3 点)</p> <p>② 病変数及び病変別の点数 (膿瘍、結節、瘻孔、瘢痕: 病変ごとの点数は結節 2 点、膿瘍 4 点、瘻孔 4 点、瘢痕 1 点、その他 0.5 点 [すべての病変部位で計算])</p> <p>③ 同一部位内の 2 カ所の皮膚病変 (すなわち、結節及び瘻孔) 間の最長距離 (病変が 1 カ所のみの場合は病変の直径) (病変なし 0 点、5cm 未満 2 点、10cm 未満 4 点、10cm 以上 6 点)</p> <p>④ すべての皮膚病変が、正常な皮膚で明確に分類されているか。部位毎に「はい」 (0 点)、「いいえ」 (6 点)</p>

以上

審査報告 (2)

平成 31 年 1 月 21 日

申請品目

- [販 売 名] ①ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL、②同皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL、
③同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL、④同皮下注 80 mg ペン 0.8 mL
- [一 般 名] アダリムマブ (遺伝子組換え)
- [申 請 者] アッヴィ合同会社
- [申請年月日] 平成 30 年 6 月 5 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。

専門協議において、審査報告 (1) に記載した論点に関する機構の判断は専門委員から支持され、本剤の臨床的位置づけに関して以下の意見が出された。

1.1 臨床的な位置づけについて

専門委員の意見は、以下のとおりである。

- 既存の切開・排膿等の局所療法に対する本剤の優位性はケースバイケースで判断されるべきものであり、特に手術が可能な症例における本剤の使用は十分に慎重に行われるべきである。
- 本剤の HS の適正使用に関し、適切な HS の診断及び患者選択が行われるよう、HS の診断・治療に精通した医師が本剤のプロファイルを十分に理解した上で使用できるよう、添付文書等において十分に情報提供することが重要である。

機構は専門協議における議論等を踏まえ、添付文書において、切開・排膿等の局所療法や病変部に合併する感染症に対する抗菌薬投与が適用となる患者には、これらの治療を行っても臨床症状が残る場合に本剤を投与する旨、また本剤についての十分な知識と HS の治療の知識・経験を持つ医師が使用する旨を記載するよう申請者に指示した。さらに、本剤の適正使用に当たり、情報提供資材等を用いて HS の疾患概念及び重症度分類を広く周知するよう、申請者に伝達し、申請者は了解した。

1.2 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）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における機構の判断が支持されたことを踏まえ、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 26 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 27 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、これらの事項を検討可能な製造販売後調査等の実施を申請者に指示した。

表 26 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 重篤な感染症 B 型肝炎の再活性化 結核 脱髄疾患 ループス様症候群 重篤なアレルギー反応 間質性肺炎 重篤な血液障害 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全 	<ul style="list-style-type: none"> 悪性腫瘍 乾癬の悪化及び新規発現 サルコイドーシスの悪化 免疫原性 腸管狭窄（クローン病の場合） 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした長期使用に関する有効性 		

表 27 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	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした長期使用に関する調査） 特定使用成績調査（化膿性汗腺炎患者を対象とした長期使用に関する調査） 	<ul style="list-style-type: none"> 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 納入前の確実な情報提供 自己投与に関する資材の作成及び提供

（下線部：今回追加）

申請者は以下のとおり説明した。

表 28 のとおり、化膿性汗腺炎患者を対象に、観察期間を 52 週間、目標例数を 80 例とする特定使用成績調査を実施し、感染症を主な重点調査項目として、使用実態下における本剤の安全性を検討する。

表 28 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下での本剤の安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	化膿性汗腺炎患者
観察期間	本剤投与開始後 52 週間
予定症例数	80 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 重点調査項目：重篤な感染症 患者背景（性別、体重、罹患期間、HS の重症度（Hurley 分類）、家族歴、喫煙歴、罹患部位等） 病歴（合併症及び既往歴） 本剤の投与状況 化膿性汗腺炎に対する前治療薬及び前治療法 併用薬剤 化膿性汗腺炎に対する併用療法 有効性 有害事象

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. 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

2.1 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書面による調査を実施した。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。

2.2 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 5.3.5.2-2-2）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。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は本申請に係る効能・効果で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・用量の再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

化膿性汗腺炎

(下線部追加、他の既承認効能又は効果については記載を省略する。)

[用法及び用量]

化膿性汗腺炎

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を、初回投与 2 週間後に 80 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40 mg を毎週 1 回、皮下注射する。

(下線部追加、他の既承認用法及び用量については記載を省略する。)

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AN	Abscess and inflammatory nodule	膿瘍と炎症性結節
BMI	Body mass index	体容量指数
CRP	C-reactive protein	C-反応性タンパク
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HiSCR	Hidradenitis suppurativa clinical response	化膿性汗腺炎の臨床反応
HS	Hidradenitis suppurativa	化膿性汗腺炎
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリンG
IL	Interleukin	インターロイキン
ITT	Intention-to-treat	—
LOCF	Last observation carried forward	欠測値を直前の評価又は測定値で補完する手法
NRI	Non-responder imputation	欠測値を「非反応」としてデータ補完する統計手法
NRS	Numeric rating scale	患者による皮膚疼痛の総合評価
PGA	Physician's global assessment	医師による総合評価
QW	Once every week	1週間隔
Q2W	Once every 2 week	2週間隔
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 他
本薬	—	アダリムマブ（遺伝子組換え）
効能・効果		効能又は効果
用法・用量		用法及び用量