

審議結果報告書

令和2年11月6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40 mgシリンジ0.4 mL、同皮下注80 mgシリンジ0.8 mL、同皮下注40 mgペン0.4 mL、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）
[申請者名] アッヴィ合同会社
[申請年月日] 令和2年2月26日

[審議結果]

令和2年10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

令和2年10月14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] 令和2年2月26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：（31 薬）第 444 号、令和元年 9 月 12 日付け薬生薬審発 0912 第 1 号）
- [審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の壊疽性膿皮症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、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。なお、使用実態下における本剤の安全性及び有効性について、製造販売後の調査等においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果] 壊疽性膿皮症

（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] 壊疽性膿皮症

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)

令和2年9月25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] アヅヴィ合同会社

[申請年月日] 令和2年2月26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] 壊疽性膿皮症

（下線部追加、他の既承認効能・効果については記載を省略する。）

[申請時の用法・用量] 壊疽性膿皮症

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・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 | 2 |
| 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 | 2 |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 2 |
| 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. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 | 3 |
| 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 | 3 |
| 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 | 14 |
| 9. 審査報告(1)作成時における総合評価 | 15 |
| 10. その他 | 15 |

[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、同皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL、同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL、同皮下注 80 mg ペン 0.8 mL」の有効成分であるアダリムマブ（遺伝子組換え）は、ドイツ 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（既存治療で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、化膿性汗腺炎等に関する効能・効果で承認されている。

壊疽性膿皮症（PG）は、急速に遠心性に拡大する有痛性、無菌性、壊死性の好中球性皮膚疾患であり、表現型により、潰瘍型、水疱型、膿疱型及び増殖型の 4 つのサブタイプに分類される。本邦の PG 患者の約 8 割が潰瘍型であり、同一患者に複数のサブタイプの病変が認められることもある（J Dermatol 2019; 46: e145-6、J Am Acad Dermatol 1996; 34: 395-409、日皮会誌 2020; 1439-48）。PG は強い疼痛を伴い、重度の症例では、永久的な瘢痕化、細菌の重複感染を引き起こす可能性もあり、下肢に病変を有する場合、疼痛による歩行困難等、QOL に深刻な影響を及ぼす。なお、2015～2017 年に実施された公益社団法人日本皮膚科学会の認定研修施設を対象としたアンケート調査研究から、本邦における PG の発症率は 3.0/100 万人・年と推定されている（J Dermatol 2019; 46: e145-6）。

PG の薬物治療における第一選択薬は OCS とされ、その他にシクロスポリン等の免疫抑制薬や、病変部位に限られている場合には副腎皮質ステロイド等の外用薬が用いられているが（Int J Dermatol 2006; 45: 1383-5、Am J Clin Dermatol 2012; 13: 191-211、J Am Acad Dermatol 2010; 62: 646-54）、OCS は長期投与による副作用の懸念から、使用が制限される場合も多い。その他、外科的処置が行われる場合もあるが、病変の炎症が認められる状態での外科的処置は困難であり、また外科的処置が更なる PG の発症を誘発する可能性もあることから、適応患者は限られている。

PG 病変では TNF α を含む炎症性メディエーターやサイトカインの過剰発現が認められており、PG の発症機序に TNF α が関与している可能性がある（Clin Exp Immunol 2010; 162: 100-7）等の報告から、PG への治療効果を期待して、本剤の開発が進められた。

本剤の PG に対する臨床開発は 20■年 10 月より開始され、今般、国内臨床試験の成績に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。海外においては、2020 年 9 月時点で、PG に対する開発は行われていない。

なお、本薬は 2019 年 9 月 12 日に、「壊疽性膿皮症」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：（31 薬）第 444 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、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新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るが、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中本薬濃度は電気化学発光免疫測定法（定量下限：30 ng/mL）により、血清中抗本薬抗体は酵素結合免疫吸着測定法（定量下限：10 ng/mL）により測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、活動性潰瘍を有する PG 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（M16-119 試験〔CTD 5.3.3.2-1～2、5.3.5.2-1～2〕）の成績が提出された。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。

6.2.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.3.2-1～2、5.3.5.2-1～2：M16-119 試験〔2017 年 10 月～2020 年 4 月〕）

活動性潰瘍を有する PG 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（7.1.1 参照）において、初回に本剤 160 mg、投与 2 週時に 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 1 のとおりであった。また、抗本薬抗体陽性例は認められなかった。

表 1 本剤反復皮下投与時の日本人 PG 患者の血清中本薬トラフ濃度推移（µg/mL）

| 2 週時 | 6 週時 | 12 週時 | 18 週時 | 26 週時 | 34 週時 ^{a)} | 42 週時 ^{a)} | 52 週時 ^{a)} |
|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 13.5 ± 5.51 (22) | 14.7 ± 9.10 (20) | 18.4 ± 11.6 (17) | 19.7 ± 12.0 (17) | 22.8 ± 15.9 (16) | 10.7 ± 8.42 (9) | 10.9 ± 7.96 (9) | 12.1 ± 9.88 (9) |

平均値±標準偏差（測定例数）

a) 34 週以降は 26 週時点で部分的な治療反応を示した（PGA が 1、2 又は 3）患者を対象とした

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤の PG 患者への臨床使用にあたり、臨床薬理の観点から新たな懸念は示唆されていないと判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、表 2 に示す試験成績が提出された。

表 2 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 | 登録例数 | 用法・用量 | 主な評価項目 |
|------|------------|---|-----------------|------|--|------------|
| 国内 | M16-119 試験 | Ⅲ | 活動性潰瘍を有する PG 患者 | 22 例 | 0 週時に本剤 160 mg、2 週時に本剤 80 mg、4 週時以降は本剤 40 mg を 1 週間隔皮下投与 | 有効性 安全性 |

7.1 臨床試験

7.1.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1～2：M16-119 試験〔2017 年 10 月～2020 年 4 月〕）

活動性潰瘍を有する潰瘍型 PG 患者¹⁾（目標例数 20 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する

¹⁾潰瘍型 PG による測定可能（周囲を正常な皮膚組織に囲まれた明瞭な境界を有し、非ストーマ周囲 PG の場合は最長部位 3cm 以上、ストーマ周囲 PG の場合は 1cm 以上かつ最大径 10cm 未満）で活動性（紅斑及び境界隆起に対する医師評価スコアが 1 以上）の潰瘍を 1 つ以上有し、局所治療で効果不十分又は潰瘍の急速拡大等により局所治療は適さないと医師が判断した、18 歳以上の潰瘍型 PG 患者

ため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、0週時に本剤 160 mg、2週時に本剤 80 mg、4週時以降は本剤 40 mg を1週間隔で26週まで、皮下投与すると設定され、投与26週時点で部分的な治療反応²⁾を示した患者は、本剤 40 mg の1週間隔投与を52週まで継続することとされた。また、治験組入れ前に OCS を併用していた患者については、本剤投与開始2週間前から 10 mg/日以下の一定用量での OCS 併用が可能とされた³⁾。

本剤を投与された22例全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。投与26週までの中止例は27.3% (6/22例) に認められ、中止理由は有害事象 (4例)、同意撤回 (1例) 及び効果不十分 (1例) であった。投与26週以降の本剤投与継続例は9例であり、投与26週以降52週までの中止例は認められなかった。

有効性の主要評価項目である投与26週後の PGAR 100 達成率 (定義は10項参照、NRI) は54.5% (12/22例)、その95%信頼区間は [32.2, 75.6] であり、事前に規定した閾値有効率20%⁴⁾と比較して統計学的に有意に高かった ($p < 0.001$ 、1標本 χ^2 検定)。

投与26週までの有害事象は、81.8% (18/22例) に認められ、主な事象は表3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、18.2% (4/22例、細菌性関節炎、壊疽性膿皮症、貧血及び白内障各1例) に認められ、このうち細菌性関節炎及び貧血は本剤との因果関係が否定されなかった。

中止に至った有害事象は18.2% (4/22例、細菌性関節炎、皮膚細菌感染/壊疽性膿皮症、薬疹、中毒性皮膚疹/蜂巣炎各1例) に認められた。

副作用は、36.4% (8/22例) に認められた。

表3 2例以上の発現が認められた有害事象 (投与26週後まで、安全性解析対象集団)

| 事象名 | 本剤投与例 (22例) | 事象名 | 本剤投与例 (22例) |
|----------|-------------|--------|-------------|
| クッシング様症状 | 3 (13.6) | 悪心 | 2 (9.1) |
| 湿疹 | 3 (13.6) | 末梢性浮腫 | 2 (9.1) |
| 壊疽性膿皮症 | 3 (13.6) | 皮膚細菌感染 | 2 (9.1) |
| 上咽頭炎 | 2 (9.1) | 皮膚感染 | 2 (9.1) |
| 貧血 | 2 (9.1) | 結膜炎 | 2 (9.1) |
| 接触皮膚炎 | 2 (9.1) | 嘔吐 | 2 (9.1) |
| 高脂血症 | 2 (9.1) | | |

例数 (%)

投与26週以降52週までの有害事象は、55.6% (5/9例) に認められ、主な事象は、上咽頭炎33.3% (3/9例)、不眠症22.2% (2/9例) 及び熱傷22.2% (2/9例) であった。

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、11.1% (1/9例) に認められた。

7.2 公表文献

PubMed を用いて「(adalimumab) and (pyoderma gangrenosum) and (case report)」の検索式で検索された51報のうち (2020年9月16日時点)、主なものとして国内外の症例報告30報が提出された。PG患者への本剤投与に関する症例報告の概略は表4のとおりである。

²⁾ PGA が1、2又は3

³⁾ 本剤投与開始15～35日前に OCS を使用していた患者は、本剤投与開始2週間前までにプレドニゾロン換算 10 mg/日以下まで OCS を減量し、試験期間中は本剤投与開始2週間前の一定量で併用することとされた

⁴⁾ PG患者を対象としたインフリキシマブ (遺伝子組換え) のプラセボ対照無作為化並行群間比較試験 (Gut 2006; 55: 505-9) において、インフリキシマブ (遺伝子組換え) 投与群における投与6週後の完全寛解率は20.7% (6/29例) であったこと等を踏まえ、臨床的意義のある閾値有効率として20%と仮定した

表4 PG患者への本剤投与に関する症例報告の概略

| | 出典 | 対象患者 | 用量・用法 | 有効性 | 安全性 |
|----|---|---------------------|--|---|---|
| 1 | Br J Dermatol 2005; 152: 1059-61 | 潰瘍型 PG 患者 | 40 mg を 1 週間隔で皮下投与 | 投与開始から 72 時間以内に大きな症状改善が認められ、投与開始から 3 週間以内に治癒した | 記載なし |
| 2 | J Burns Wounds 2006; 5: e8 | 潰瘍型 PG 患者 | 80 mg を 2 週間隔で皮下投与 | 投与開始 4 カ月後には治癒し、再発は認められなかった | 合併症である炎症性腸疾患の間欠的な再燃は認められたが、その他の有害事象については記載なし |
| 3 | Arch Dermatol 2007; 143: 306-8 | 潰瘍型 PG 患者 | 80 mg を 1 週間隔で 2 週間皮下投与後、40 mg を 1 週間隔で皮下投与 | 投与開始 5.5 カ月後には治癒した | 有害事象は認められなかった |
| 4 | Br J Dermatol 2007; 157: 1274-5 | 潰瘍型 PG 患者 | 40 mg を 2 カ月間隔で皮下投与 | 投与開始 5 カ月後には治癒し、最終観察の 18 カ月後まで再燃は認められなかった | 記載なし |
| 5 | World J Gastroenterol 2009; 15: 2293-5 | 潰瘍型 PG 患者 | 80 mg を 1 週間隔で 2 週間皮下投与後、40 mg を 1 週間隔で皮下投与 | 投与開始 2 カ月後には治癒した | 有害事象は認められなかった |
| 6 | Dermatol Online J 2010; 16: 15 | 増殖型 PG 患者 | 初回に 80 mg、1 週後に降 40 mg を 2 週間隔で皮下投与 | 投与開始 12 週後には寛解し、11 カ月後まで再燃は認められなかった | 有害事象は認められなかった |
| 7 | Inflamm Bowel Dis 2011; 17: E153-4 | PG 患者 (サブタイプ不明) 4 名 | 160 mg/80 mg で導入投与後、40 mg を 2 週間隔で皮下投与 | 全例寛解 1 例で PG 再発が認められた | 重症な有害事象は認められなかった |
| 8 | Rev Esp Enferm Dig 2011; 103: 439-41 | 潰瘍型 PG 患者 | 初回に 80 mg、2 週後に 40 mg、以降 40 mg を 1 週間隔で皮下投与 | 投与開始 2 カ月後には寛解した | 記載なし |
| 9 | J Dermatolog Treat 2011; 22: 261-5 | 潰瘍型 PG 患者 | 40 mg を週 2 回投与 | 改善なし | 記載なし |
| 10 | Clin Exp Rheumatol 2012; 30: 452 | 潰瘍型 PG 患者 | 40 mg を 2 週間隔で皮下投与 | 投与開始から 4 カ月でコントロール良好となった | 記載なし |
| 11 | Dermatol Ther 2012; 2: 6 | 潰瘍型 PG 患者 | 初回に 80 mg、1 週後に 40 mg、以降 40 mg を 2 週間隔で皮下投与 寛解以降 40 mg を 2 週間隔で皮下投与 | 投与開始 64 週後には寛解した | 忍容性良好であり副作用は認められなかった |
| 12 | Rev Esp Enferm Dig 2014; 106: 285-8 | 潰瘍型 PG 患者 | 初回に 80 mg 皮下投与後、40 mg を 2 週間隔で皮下投与 | 投与開始 8 週後には治癒した | 記載なし |
| 13 | Dermatol Online J 2014; 20: 13030 | 潰瘍型 PG 患者 | 初回に 80 mg、以降 40 mg を 2 週間隔皮下投与 再発時には 40 mg を 2 週間隔皮下投与 | 寛解 1 年後に治療を完了し、その 4 カ月後に再発が認められたが、再発時の治療で再び寛解した | 記載なし |
| 14 | Int J Colorectal Dis 2015; 30: 1139-40 | 潰瘍型 PG 患者 | 160 mg/80 mg で導入投与後、40 mg を 2 週間隔で皮下投与 | 投与開始 2 カ月後には治癒した | 記載なし |
| 15 | J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29: 1245-7 | 増殖型 PG 患者 | 初回に 160 mg、1 週後に 80 mg、以降 40 mg を 2 週間隔で皮下投与 | 2 回目の投与後に急速な症状改善が認められ、投与開始 12 週後には治癒した | 記載なし |
| 16 | Intern Med 2015; 54: 2167-72 | 潰瘍型 PG 患者 (国内症例報告) | 初回に 160 mg、2 週後に 80 mg、以降 40 mg を 2 週間隔皮下投与 | インダクション投与後すぐに改善が認められ、投与 2 カ月後には治癒した | 記載なし |
| 17 | J Am Acad Dermatol 2015; 72: e42-4 | 潰瘍型 PG 患者 | 40 mg を 2 週間隔で皮下投与 | 投与開始 4 週後に寛解し、36 週後も効果を維持した | 忍容性良好であった |
| 18 | Acta Derm Venereol 2015; 95: 349-51 | 潰瘍型 PG 患者 | 40 mg を 2 週間隔で皮下投与 | 2 年間再発は認められなかった | 記載なし |
| 19 | Dermatol Online J 2017; 23 | 増殖型 PG 患者 | 初回に 160 mg、2 週後に 80 mg、4 週後から 8 週後まで 40 mg を 1 週間隔で皮下投与 | 投与 8 週後には治癒した | 記載なし |
| 20 | J Dtsch Dermatol Ges 2018; 16: 1139-40 | 潰瘍型 PG 患者 (国内症例報告) | 80 mg を 2 週間隔で投与 | 治癒した | 記載なし |
| 21 | Acta Dermatovenerol Croat 2018; 26: 173-8 | 潰瘍型 PG 患者 | 初回に 160 mg、2 週後に 80 mg、4 週後以降 40 mg を 1 週間隔で皮下投与 | 投与 16 週後には治癒し、翌年まで再発は認められなかった | 副作用として投与開始 6 週後、両足底に多発性膿疱を呈したが、局所ステロイドで容易にコントロールされた |

| | 出典 | 対象患者 | 用量・用法 | 有効性 | 安全性 |
|----|---|--------------------|--|---|-----------------------|
| 22 | Eplasty 2018; 18: ic11 | 潰瘍型 PG 患者 | 40 mg を 1 週間隔で皮下投与 | 投与開始 1 カ月後には治癒した | 記載なし |
| 23 | Int J Dermatol 2018;57: 10-8 | PG 患者 (サブタイプの記事なし) | 初回に 160 mg、2 週後に 80 mg、4 週後以降 40 mg を 1 週間隔で皮下投与 | 投与 5 カ月後には治癒した | 記載なし |
| 24 | Mod Rheumatol 2018; 28: 901-5 | 潰瘍型 PG 患者 (国内症例報告) | 初回に 160 mg、2 週後に 80 mg、以降 40 mg を 2 週間隔皮下投与 | 投与後徐々に改善し、1 年後にはほぼ治癒した | 記載なし |
| 25 | J Clin Immunol 2019; 39: 832-5 | 潰瘍型 PG 患者 | 40 mg を 2 週間隔で皮下投与 | 投与開始から 18 カ月時点でコントロール良好であった | 記載なし |
| 26 | J Clin Aesthet Dermatol 2019; 12: 28-32 | PG 患者 (サブタイプ特定不可) | 初回に 160 mg、2 週後に 80 mg、4 週後以降 40 mg を 1 週間隔で皮下投与 投与開始 15 カ月後より 2 週間隔で皮下投与 | 投与開始 18 カ月後には治癒した | 投与開始 2 カ月後に重複感染が認められた |
| 27 | J Drugs Dermatol 2019; 18: 307-10 | 潰瘍型 PG 患者 | 80 mg を 2 週間隔で皮下投与 | 投与開始 18 カ月後も中等度改善であったためシクロスポリン及びサリドマイドを追加投与。その後 2 年間増悪と軽快を繰り返し、本剤の投与を継続しながら様々な用量のシクロスポリン及びサリドマイドを再投与し、症状は適切にコントロールされた | 記載なし |
| 28 | Int Wound J 2019; 16: 1047-8 | 潰瘍型 PG 患者 | 初回に 160 mg、2 週後に 80 mg、4 週後以降 40 mg を 1 週間隔で皮下投与 | 投与開始 5 週後に急速な治療反応が認められ、病変の 50%以上が再上皮化し、疼痛は大きく改善した | 記載なし |
| 29 | JAAD Case Rep 2020; 6: 939-41 | 潰瘍型 PG 患者 | 40 mg を 1 週間隔で皮下投与 | 投与開始後 2 週間で著明な改善が認められたが、90%改善した後に再燃が認められた | 記載なし |
| 30 | Case Rep Rheumatol 2020; 2020: 1848562 | 潰瘍型 PG 患者 | 40 mg を 2 週間隔で皮下投与 | 投与開始 4 週後には著明な改善が認められた | 記載なし |

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 第Ⅲ相試験の試験計画について

申請者は PG の病態及び治療の現状等を踏まえ、PG 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (M16-119 試験) の試験計画について、以下のように説明している。

● 対照群及び対象患者について

本邦における PG の発症率は 3.0/100 万人・年と患者数が極めて限られていることから (J Dermatol 2019; 46: e145-6)、十分な症例数によるプラセボ対照比較試験により、PG に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは困難と判断した。また、PG は壊疽性の潰瘍病変を進行性にきたす疾患であること、及び PG 患者を対象としたインフリキシマブ (遺伝子組換え) のプラセボ対照二重盲検臨床研究⁵⁾ (Gut 2006; 55: 505-9) において、プラセボに比べインフリキシマブ (遺伝子組換え) の一定の有効性が示唆されていたこと等から、当該研究におけるインフリキシマブ (遺伝子組換え) 投与群の治癒率 (投与 6 週時の完全寛解率 20.7%) 等を参考に事前に閾値を設定することで、非対照試験であっても本剤の有効性について一定の評価は可能と考え、M16-119 試験は非盲検非対照試験として計画・実施することとした。

また、PG は表現型により潰瘍型、水疱型、膿疱型、及び増殖型の 4 つのサブタイプに分類されるが、本邦では PG 患者の約 8 割が潰瘍型であり、潰瘍型以外のサブタイプの日本人 PG 患者数は極めて限られている (J Dermatol 2019;46: e145-6)。潰瘍型及びその他のサブタイプの PG の病態生理学的及び組織学的な類似性等を踏まえると、潰瘍型 PG 患者を対象とした臨床試験成績から潰瘍型以外の PG に対する有

⁵⁾ 二重盲検下でプラセボ対照の評価は投与 2 週間時点で行い、評価時点で臨床的な改善が認められなかった患者は非盲検下でインフリキシマブ (遺伝子組換え) が投与可能な計画であった。

効性・安全性を検討することは可能と考えられたことから、M16-119 試験では、潰瘍型 PG 患者を対象として本剤の有効性及び安全性を評価することとした。

現時点で国内外において、PG の薬物治療に関する確立された治療ガイドラインや、PG の効能・効果を有する医薬品はないものの、PG の薬物治療における第一選択は OCS とされ、その他にシクロスポリン等の免疫抑制剤や、難治例には TNF α 阻害薬等の生物製剤の使用が報告されている。また、病変部位が限られる場合には副腎皮質ステロイドやタクロリムス等の局所治療薬が用いられている（あたらしい皮膚科学第 3 版、Am J Clin Dermatol 2017; 18: 355-72、日皮会誌 2020; 1439-48）。以上の PG 治療の実態を踏まえると、本剤は局所治療効果不十分又は局所治療不適当な、全身療法が必要となる PG 患者への使用が想定されることから、M16-119 試験では全身療法が必要な、つまり局所治療効果不十分又は局所治療不適当で活動性の潰瘍を有する患者を対象と設定した。

● 有効性評価項目及び評価期間について

PG は主に急速に進行する皮膚潰瘍の形成を特徴とする疾患であることから、活動性の潰瘍を有する潰瘍型 PG 患者を対象とした M16-119 試験の有効性は、デジタル写真画像のコンピュータ測量に基づき PG 潰瘍の面積の変化を評価することとした。PG の治療の最終目標は病変の治癒と考え、主要評価項目は、標的潰瘍の治癒（滲出液の漏出がなく皮膚が完全に再上皮化された状態）を表す、PGAR 100 を達成した患者の割合と設定し、また、標的潰瘍以外も含む臨床症状に関する評価項目等を副次評価項目として設定した。

また、M16-119 試験における主要評価項目の評価時期は、PG 患者におけるシクロスポリンの有効性を OCS（プレドニゾロン）を対照に検討した無作為化単盲検並行群間比較試験（BMJ 2015; 350: h2958）において、投与 6 カ月後の治癒率が評価されていたこと等を踏まえ、投与 26 週後と設定した。

● 用法・用量について

患者数が非常に限られている PG の臨床開発において、用量反応性の検討は困難と考え、また PG は急速に進行する皮膚潰瘍を形成し、強い疼痛を伴う疾患であり、可能な限り速やかな炎症抑制が必要とされることから、既に安全性プロファイルが評価されている最大の用法・用量を適用することが適切と考えた。以上から、M16-119 試験における本剤の用法・用量は、化膿性汗腺炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験で検討された用法・用量と同一の、初回に 160 mg、2 週時に 80 mg、4 週以降は 40 mg を 1 週間隔で皮下投与することと設定した。

機構は、PG は進行性の潰瘍を有する疾患であり、本邦における PG 患者数は極めて限られていることも踏まえると、実施可能性の観点から本剤において安全性プロファイルが既に評価されている最大用法・用量を設定した非盲検非対照試験として、M16-119 試験を実施することは理解でき、M16-119 試験成績に基づき、日本人 PG 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは許容可能と判断した。

7.R.2 有効性について

申請者は、潰瘍型 PG 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。

M16-119 試験において、主要評価項目である投与 26 週後の PGAR 100 達成率 [95%信頼区間] (NRI) は 54.5 [32.2, 75.6] % (12/22 例) であり、当該試験で事前に規定した閾値有効率 20%と比較して有意に高かった ($p < 0.001$ 、1 標本 χ^2 検定)。副次評価項目である臨床症状及び QOL に関する評価項目（各定

義は 10 項参照) の推移は表 5 のとおりであり、いずれの評価項目においても本剤の投与開始により改善傾向が認められた。

投与 26 週までに PGAR 100 を達成した患者において、治癒までの平均時間は 114.9 日であり、投与 26 週までに標的潰瘍が再発した患者は認められなかった。投与 26 週までに新たな PG 潰瘍が発現した患者は 7/22 例であり、発現までの平均時間は 22.1 日であった。

また、本剤の長期投与時の有効性を評価するために、M16-119 試験では、投与 26 週後に部分的な治療反応を示した患者 (すべての潰瘍が完全に消失 [PGA 0] 及び明らかな改善が認められなかった [PGA ≥ 4] を除く PGA 1~3 の患者) に対して投与 26 週以降も本剤を継続投与することとした。当該集団における PGAR 100 達成率 (NRI) は、投与 26 週後 44.4% (4/9 例)、投与 52 週後 66.7% (6/9 例) であり、継続投与による改善傾向が示唆された。

表 5 臨床症状及び QOL に関する評価項目の達成率 (NRI) 又はベースラインからの変化量 (LOCF) の推移 (M16-119 試験、FAS)

| 評価項目 | 投与 2 週後 | 投与 6 週後 | 投与 12 週後 | 投与 18 週後 | 投与 26 週後 |
|--|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| PGAR 100 達成率 | 0 (0/22) | 13.6 (3/22) | 27.3 (6/22) | 31.8 (7/22) | 54.5 (12/22) |
| 炎症評価スコア 0 達成率 | 13.6 (3/22) | 18.2 (4/22) | — | 40.9 (9/22) | 45.5 (10/22) |
| 紅斑スコア 0 達成率 | 13.6 (3/22) | 18.2 (4/22) | — | 50.0 (11/22) | 54.5 (12/22) |
| 境界隆起スコア 0 達成率 | 18.2 (4/22) | 27.3 (6/22) | — | 59.1 (13/22) | 63.6 (14/22) |
| PGA ≤ 1 達成率 | 0 (0/22) | 22.7 (5/22) | 31.8 (7/22) | 40.9 (9/22) | 54.5 (12/22) |
| PGA 0 達成率 | 0 (0/22) | 9.1 (2/22) | 22.7 (5/22) | 22.7 (5/22) | 36.4 (8/22) |
| 標的潰瘍の面積 (cm ²) ^{a)} | -5.1 ± 11.6 | -10.1 ± 17.3 | -10.6 ± 26.2 | -13.8 ± 28.2 | -17.1 ± 30.7 |
| 活動性潰瘍の総数 | -1.4 ± 3.3 | -1.0 ± 2.8 | -2.6 ± 5.3 | -2.9 ± 5.4 | -3.3 ± 5.6 |
| 潰瘍の総面積 (cm ²) ^{b)} | -13.8 ± 36.2 | -12.4 ± 46.3 | -4.7 ± 69.3 | -11.3 ± 72.3 | -14.3 ± 73.6 |
| 疼痛 NRS スコア | — | -1.8 ± 3.0 | — | — | -2.5 ± 3.1 |
| DLQI | — | -3.1 ± 6.3 | — | — | -3.6 ± 8.2 |

% (例数) 又は平均値 ± 標準偏差 (22 例)、各評価項目の定義は 10 項参照

a) デジタル写真画像を用いたコンピュータ測定による測定値

b) 医師による測定値

以上より、本剤の潰瘍型 PG に対する有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

M16-119 試験は少数例 (22 例) で実施された非盲検非対照試験であり、当該試験成績から PG 患者に対する本剤の有効性を評価することには限界があるものの、主要評価項目である投与 26 週後の PGAR 100 達成率に加え、副次評価項目である標的潰瘍以外にも含む臨床症状及び QOL に関する各評価項目についても改善傾向が認められた。また、投与 26 週までに標的潰瘍が治癒した患者では、投与 26 週までに標的潰瘍の再発は認められず、部分的な治療反応性を示し投与 26 週以降も本剤が継続投与された患者においては、継続投与による改善傾向が示唆された。これらの結果を踏まえ、本剤の潰瘍型 PG に対する一定の有効性は示されたと判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、PG 患者における本剤の安全性について、以下のように説明している。

PG 患者を対象とした M16-119 試験、既承認効能・効果である化膿性汗腺炎等の患者を対象とした国内外臨床試験における本剤の安全性の概要は表 6 のとおりであった。M16-119 試験における検討例数は限られているものの、各事象の発現状況は既承認疾患と概ね同様であった。なお、M16-119 試験において血

液障害の発現割合が高い傾向が認められているものの、1例は本剤投与終了後の発現であり、その他の症例も本剤投与中止には至らず回復している。

また、化膿性汗腺炎患者を対象として実施中の特定使用成績調査（2019年12月31日時点）、尋常性乾癬患者等を対象として実施済みの特定使用成績調査、及び直近3年間の定期的安全性最新報告（PSUR、2017年1月1日～2019年12月31日）等を踏まえた国内外の製造販売後における既承認効能・効果での安全性プロファイルとの比較においても、PG患者において新たな安全上の懸念は認められていない。

以上より、既承認効能・効果における安全性プロファイルと比較して、PG患者における本剤の安全性について現時点で明らかな懸念は示唆されていないことから、既承認効能・効果と同様の安全対策を実施することにより、PG患者における本剤投与時の安全性リスクは管理可能と考える。

表6 PG患者及び既承認疾患患者を対象とした臨床試験における本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団）

| 対象疾患 | PG | 化膿性汗腺炎 | | | 関節リウマチ、クローン病、 乾癬、化膿性汗腺炎 | |
|----------------------|---------------------------|---|---------------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|
| | | 国内 | 国内 | 海外 | 国内外 | |
| 試験 | M16-119 試験 | M15-573 試験 | 3 試験併合 ^{a)} | | 11 試験併合 ^{b)} | |
| 用法・用量 | 160 mg→80 mg →40 mg QW | 160 mg→80 mg →40 mg QW/ 80 mg Q2W ^{c)} | 160 mg→80 mg →40 mg QW | プラセボ | 40 mg QW | プラセボ |
| 例数 | 22 | 15 | 367 | 366 | 847 | 1,114 |
| 総曝露期間（人・年） | 14.0 | 29.5 | 87.1 | 85.8 | 307.0 | 321.9 |
| 有害事象の概略 | | | | | | |
| 全有害事象 | 18 (81.8) 585.7 | 15 (100) 308.8 | 211 (57.5) 669.3 | 233 (63.7) 744.8 | 641 (75.7) 1,169.7 | 849 (76.2) 1,151.6 |
| 重篤な有害事象 | 4 (18.2) 28.6 | 5 (33.3) 20.4 | 10 (2.7) 13.8 | 13 (3.6) 25.6 | 56 (6.6) 24.1 | 93 (8.3) 37.0 |
| 中止に至った 有害事象 | 4 (18.2) 42.9 | 1 (6.7) 3.4 | 7 (1.9) 8.0 | 10 (2.7) 14.0 | 31 (3.7) 13.0 | 64 (5.7) 22.1 |
| 副作用 | 9 (40.9) 85.7 | 8 (53.3) 57.7 | 106 (28.9) 257.2 | 99 (27.0) 222.6 | 344 (40.6) 305.5 | 379 (34.0) 252.3 |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) 0.3 | 1 (<0.1) 0.9 |
| 注目すべき有害事象 | | | | | | |
| 感染症 | 12 (54.5) 128.6 | 12 (80.0) 118.8 | 96 (26.2) 153.8 | 114 (31.1) 185.3 | 297 (35.1) 158.3 | 367 (32.9) 168.7 |
| 重篤な感染症 | 1 (4.5) 7.1 | 2 (13.3) 10.2 | 3 (0.8) 4.6 | 2 (0.5) 2.3 | 15 (1.8) 4.9 | 13 (1.2) 4.0 |
| 日和見感染症 ^{d)} | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) 0.3 | 2 (0.2) 0.6 |
| 結核 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔カンジダ症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) 1.2 | 3 (0.4) 1.0 | 4 (0.4) 1.6 |
| 寄生虫感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) 0.3 | 0 |
| B型肝炎再活性化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| C型肝炎 | 0 | 0 | 1 (0.3) 1.1 | 1 (0.3) 1.2 | 1 (0.1) 0.3 | 1 (<0.1) 0.3 |
| 悪性腫瘍 | 0 | 0 | 1 (0.3) 1.1 | 1 (0.3) 1.2 | 3 (0.4) 1.0 | 5 (0.4) 1.9 |
| 心筋梗塞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| うっ血性心不全 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) 0.6 |
| 脳血管発作 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1) 0.3 |
| 注射部位反応 | 1 (4.5) 7.1 | 1 (6.7) 3.4 | 18 (4.9) 40.2 | 10 (2.7) 16.3 | 101 (11.9) 77.9 | 42 (3.8) 24.2 |
| アレルギー反応 | 2 (9.1) 14.3 | 0 | 6 (1.6) 14.9 | 3 (0.8) 3.5 | 31 (3.7) 13.0 | 21 (1.9) 7.1 |
| 血管炎 | 1 (4.5) 7.1 | 0 | 0 | 1 (0.3) 1.2 | 1 (0.1) 0.3 | 4 (0.4) 1.2 |
| 血液障害 ^{e)} | 3 (13.6) 21.4 | 1 (6.7) 3.4 | 3 (0.8) 3.4 | 5 (1.4) 7.0 | 14 (1.7) 4.6 | 18 (1.6) 6.5 |
| 肝不全及びその他の肝 臓関連事象 | 0 | 0 | 1 (0.3) 1.1 | 0 | 1 (0.1) 0.3 | 1 (<0.1) 0.3 |
| 間質性肺疾患 | 0 | 1 (6.7) 3.4 | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1) 0.3 |
| サルコイドーシス | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 乾癬の悪化又は新規発現 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.5) 2.3 | 8 (0.9) 2.9 | 15 (1.3) 4.7 |
| 脱髄疾患 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した100人・年当たりの発現件数

a) M10-467 試験、M11-313 試験及びM11-810 試験

b) 40 mg QW 投与又は 80 mg Q2W 投与のいずれかの投与群を含むプラセボ対照無作為化二重盲検併行群間比較試験（DE007 試験、DE009 試験、DE011 試験、M02-404 試験、M02-528 試験、M02-575 試験、M04-688 試験、M04-705 試験、M10-467 試験、M11-313 試験及びM11-810 試験）

c) 40 mg QW 投与後に 80 mg Q2W 投与へ移行した症例を含む

d) 口腔カンジダ症及び結核を除く

e) 汎血球減少症を含む

機構は、以下のように考える。

PG 患者における本剤の安全性プロファイルについて、既承認効能・効果における安全性プロファイルと比較して、現時点で新たな懸念は示唆されていない。重篤な感染症等、既知の副作用の発現に留意するとともに、既承認効能・効果と同様の安全対策を実施する必要がある。なお、臨床試験における日本人 PG 患者の検討例数は非常に限られていることから、製造販売後の調査等において本剤の安全性情報を引き続き収集し、得られた情報を医療現場に適宜情報提供することが重要である。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的な位置付けについて、以下のように説明している。

現時点で PG の薬物治療に関する確立された治療ガイドラインはなく、PG の効能・効果を有する医薬品はないものの、教科書や公表文献等において、PG のサブタイプによらず、薬物治療の第一選択は OCS とされ、その他にシクロスポリン等の免疫抑制剤や、難治例には TNF α 阻害薬等の生物製剤の使用が報告され、また、病変部位が限局している場合には外用剤（副腎皮質ステロイドやタクロリムス等）が使用されている（あたらしい皮膚科学第 3 版、Am J Clin Dermatol 2017; 18: 355-72、日皮会誌 2020; 1439-48）。また、OCS は長期投与による副作用の懸念から、使用が制限される場合も多い。

このような PG 治療の実態を踏まえ、局所治療効果不十分又は不適當であって活動性の潰瘍を有する、つまり全身療法が必要となる PG 患者を対象に一定用量の OCS 併用を可能⁶⁾とした M16-119 試験において、主要評価項目である投与 26 週後の PGAR 100 達成率や、複数の評価項目で本剤投与による改善傾向が認められた（7.R.2 参照）。また、表 7 及び表 8 に示す、M16-119 試験における局所治療の前治療有無別及び併用薬有無別の有効性及び安全性に関する部分集団解析結果から、一部の部分集団は例数が非常に限られており、結果の解釈には注意が必要であるものの、局所治療の前治療有無及び OCS 又は免疫抑制剤の併用有無にかかわらず、PG に対する本剤の一定の有効性は期待でき、安全性は許容可能と考える。

M16-119 試験で本剤が単独で投与された症例は 5/22 例であった。単独投与例における投与 26 週後の PGAR 100 達成率は 20.0%（1/5 例）であり、投与 52 週後までの有害事象及び副作用の発現割合はそれぞれ 100%（5/5 例）及び 60.0%（3/5 例）であった。M16-119 試験における本剤単独投与例は限られていることから結果解釈に注意を要するものの、本剤を単独で PG 患者に投与した症例報告（5 例）において、いずれも本剤投与後に PG の治癒又は症状改善が認められ、有害事象は報告されていない（Br J Dermatol 2005; 152: 1059-61、Int J Dermatol 2008; 47: 192-4、J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29: 1245-7）こと等も踏まえると、現時点では本剤と OCS 等との併用時又は単独投与時の安全性及び有効性に関する懸念は示唆されていないと考える。

⁶⁾ 本剤投与開始 15～35 日前に OCS を使用していた患者は、OCS 投与量を本剤投与開始 2 週間前までにプレドニゾン換算で 10 mg/日以下まで減量し、試験期間中は一定用量で併用することとされた

表7 前治療及び併用薬有無別の投与 26 週後における PGAR 100 達成率 (M16-119 試験、FAS、NRI)

| 前治療薬/併用薬 | | PGAR 100 達成率 |
|-----------------------|-----------|--------------|
| 副腎皮質ステロイド外用剤による前治療 | あり | 57.1 (8/14) |
| | なし | 50.0 (4/8) |
| OCS 併用 | 10 mg/日 | 69.2 (9/13) |
| | 10 mg/日未満 | 66.7 (2/3) |
| | なし | 16.7 (1/6) |
| 免疫抑制剤併用 ^{a)} | あり | 50.0 (1/2) |
| | なし | 55.0 (11/20) |

a) 10 mg/日以下の OCS を除き、PG 潰瘍に対し治療効果があると報告されている薬剤/療法（免疫抑制薬、外用薬、免疫グロブリン静注、顆粒球吸着療法等）は併用不可であったが、アザチオプリン、サラゾスルファピリジン、メサラジン、メトトレキサート及びレフルノミドは、合併症の治療目的で安定して使用されている場合に限り、試験期間中は一定用量で併用可能とされた

表8 併用薬有無別の有害事象の発現状況 (M16-119 試験、投与 52 週後まで、安全性解析対象集団)

| 前治療薬/併用薬 | | 有害事象 | 副作用 |
|-----------------------|-----------|--------------|-------------|
| 副腎皮質ステロイド外用剤による前治療 | あり | 85.7 (12/14) | 35.7 (5/14) |
| | なし | 75.0 (6/8) | 50.0 (4/8) |
| OCS 併用 | 10 mg/日 | 69.2 (9/13) | 30.8 (4/13) |
| | 10 mg/日未満 | 100 (3/3) | 33.3 (1/3) |
| | なし | 100 (6/6) | 66.7 (4/6) |
| 免疫抑制剤併用 ^{a)} | あり | 50.0 (1/2) | 50.0 (1/2) |
| | なし | 85.0 (17/20) | 40.0 (8/20) |

% (例数)

a) 同表7 注釈 a)

以上より本剤は、局所治療の治療経験の有無にかかわらず、全身療法が必要となる PG 患者に対して、OCS 等と併用又は単独で使用される薬剤になると考える。他の生物製剤と併用した場合の安全性成績は得られていないことから、乾癬等の既承認疾患に対する使用時と同様に、添付文書等において、他の生物製剤との併用は避ける旨の注意喚起を行う予定である。

また、PG には疾患特異的な検査所見・病理組織学的所見がなく、その診断は合併する内臓疾患の検索、鑑別・除外診断、全体の臨床経過、臨床症状に基づき総合的に行われている。PG の多くが何らかの疾患を合併しており、1995～2004 年の国内 PG 報告例では 90.7% (320/353 例) に潰瘍性大腸炎等の全身性疾患の合併が認められたとの報告（皮膚臨床 2007; 49: 293-7）等も踏まえると、本剤の投与にあたっては、PG に対する治療の知識・経験と、本剤についての十分な知識をもつ医師により使用されるよう添付文書等で注意喚起を行う予定である。

機構は以下のように考える。

現時点までに得られている本剤の有効性及び安全性プロファイルを踏まえると、本剤は全身療法が必要となる PG 患者に対する新たな治療選択肢となるものと想定される。PG 患者への本剤の投与にあたっては単独使用のみならず OCS との併用等も想定されるが、M16-119 試験ではプレドニゾン換算 10 mg/日超の OCS 併用時の安全性及び有効性は検討されておらず、OCS と本剤はいずれも重篤な感染症等の発現リスクを有していることを踏まえると、本剤と OCS を併用する場合には OCS の用量を含め安全性に十分留意して使用することが重要である。

以上も踏まえ、本剤の投与にあたっては、PG の治療の知識・経験を持つ医師が、臨床試験の対象患者、併用薬等も含めた有効性及び安全性の成績等を理解した上で、個々の患者で想定されるベネフィットとリスクを慎重に判断し、本剤の投与の適否を慎重に判断することが重要である。なお、PG の治療体系及び本剤の位置付けは、今後、これまでに得られている臨床試験成績に加え、製造販売後の調査等を踏まえ、関連学会等において議論されていくことを期待したい。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 効能・効果について

申請者は、本剤の効能・効果について、以下のように説明している。

潰瘍型 PG 患者を対象とした M16-119 試験において、潰瘍型 PG に対する本剤の有効性が示され、安全性についても既承認の効能・効果と比較して新たな懸念は認められなかった。水疱型、膿疱型及び増殖型 PG を合併した患者は M16-119 試験に組み入れられていなかったため、当該試験において水疱型、膿疱型及び増殖型 PG に本剤を投与したときの有効性及び安全性に関する情報は得られていない。しかしながら以下の点等を踏まえると、サブタイプによらず本剤の PG に対する有効性は期待でき、潰瘍型以外のサブタイプに本剤を投与したとき安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

- ① いずれのサブタイプも、皮膚に好中球の浸潤像が認められる好中球性皮膚疾患であり（J Am Acad Dermatol 1996; 34: 395-409）、サブタイプ毎の PG の発症原因、病態の違いは特定されていない。
- ② 潰瘍型以外の PG の病変においても潰瘍型と同様に TNF α を含む炎症性メディエーターやサイトカインの過剰発現が認められ、これらのサイトカインが PG の炎症ネットワークの増幅に関与することが示唆されていることから（Clin Exp Immunol 2010;162:100-7）、いずれのサブタイプにおいても本剤の標的分子である TNF α を阻害することで病変の炎症を抑え、病態改善に寄与すると想定される。
- ③ 各サブタイプの病態の類似性に基づき、現在の PG の治療方法はサブタイプにより区別されていない。複数サブタイプ合併例において、各病変に対して別の治療法を選択することなく同じ治療で改善が認められたとの報告がある（J Dermatol Case Rep 2010 11; 4: 18-21、Eur J Dermatol 2012; 22: 153-4、Eur J Dermatol 2012; 22: 711-2）。
- ④ 本剤又は本剤と標的分子が同一の TNF α 阻害薬を潰瘍型以外の PG 患者に投与した症例報告（5 例）において、いずれの患者においても本剤又は TNF α 阻害薬投与後に PG 病変の改善が認められ、有害事象は報告されていない（Clin Exp Dermatol 2008; 33: 156-9、Dermatol Online J 2010; 16: 15、J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29: 1245-7、Dermatol Online J 2017; 23、Acta Dermatovenerol Croat 2016; 24: 83-5、本剤投与例については表 4 参照）。

以上より、本剤の効能・効果は PG のサブタイプを限定せず、「壊疽性膿皮症」と設定することが適切と判断した。

機構は、以上の説明、並びに提出された資料、7.R.2、7.R.3 及び 7.R.4 の項における検討を踏まえ、以下のように考える。

潰瘍型以外のサブタイプに対しても本剤の一定の有効性は期待でき、また、潰瘍型以外の PG に本剤を投与したとき新たな安全性の上の懸念が生じる可能性は低いと考える。本剤は潰瘍型 PG に限らず、PG に対する新たな治療選択肢になり得るとの申請者の説明は一定程度理解でき、本剤の効能・効果を申請のとおり「壊疽性膿皮症」と設定することは可能と考える。しかしながら、臨床試験では水疱型、膿疱型及び増殖型の PG 患者における有効性及び安全性は検討されていないことから、当該サブタイプの PG 患者への本剤投与時の情報については、公表文献等を含めて製造販売後も引き続き情報収集することが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 用法・用量について

機構は、提出された資料、7.R.1、7.R.2 及び 7.R.3 の項における検討を踏まえ、本剤の PG に対する用法・用量を申請のとおり、初回に 160 mg、2 週間後に 80 mg、以降は 40 mg を 1 週間隔で皮下投与すると設定することは可能と考える。なお、本剤の自己投与時の有効性及び安全性について、M16-119 試験では全例で自己投与が実施されており、7.R.2 及び 7.R.3 における検討を踏まえると、日本人 PG 患者に本剤を自己投与したときの有効性及び安全性について特段の問題はないと考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.7 製造販売後の安全対策について

申請者は、以下のように説明している。

7.R.3 及び 7.R.4 のとおり、現時点の PG 患者における本剤投与時の安全性プロファイルについて、既承認効能・効果における安全性プロファイルと比較して特段の新たな懸念は示唆されていない。しかしながら、日本人 PG 患者における本剤の検討は限られ、特に臨床試験において潰瘍型以外のサブタイプの PG 患者に対する本剤投与時の情報は得られていないこと等から、製造販売後の使用実態下における本剤長期投与時の安全性及び有効性を確認するための製造販売後の調査等を実施するとともに、既承認効能・効果において実施している現行の安全対策を PG 患者への使用に際しても実施する予定である。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 及び 7.R.4 の項における検討のとおり、現時点では既承認効能・効果における安全性リスクを上回る新たな懸念は示唆されておらず、PG 患者における本剤の安全性は許容可能である。しかしながら臨床試験における日本人 PG 患者の検討例数は限られ、特に潰瘍型以外のサブタイプの PG 患者における本剤投与時の成績は得られていないこと等から、日本人 PG 患者における本剤投与時の安全性及び有効性について、製造販売後の調査等において引き続き検討することは適切である。

また、PG 患者への本剤の使用にあたっては、本剤についての十分な知識と PG 治療の知識・経験をもつ医師のもとで使用されること等、既承認効能・効果に対する本剤使用時と同様の安全対策を実施することが適切である。

以上の機構の判断及び更なる安全対策の必要性については、専門協議で議論したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の PG 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。本剤は PG 治療における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また、製造販売後の調査等において、日本人 PG 患者における使用実態下での本剤の安全性等について、さらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価方法、評価項目の定義は、以下のとおりである。

| 項目 | 定義 |
|--------------|---|
| 炎症評価スコア | 潰瘍の活動性を評価する指標であり、医師により標的潰瘍における紅斑及び境界隆起を、それぞれ 0 (全くなし) から 4 (非常に重度) までの 5 段階で評価したスコア (低値ほど活動性が低い) |
| 疼痛 NRS スコア | 潰瘍部の疼痛を評価する 11 段階のスケールであり、来院日における起床から来院までの最も程度が強かった疼痛について、0 (疼痛なし) から 10 (想像しうる最悪の疼痛) の中で、その状態を最もよく表す数値に患者が自分で印を付し、得られるスコア (低値ほど疼痛の程度が弱い) |
| 標的潰瘍 | 主要な有効性評価のための潰瘍面積の測定対象とする PG の潰瘍であり、個々の患者において、治験期間を通じて同一の潰瘍を評価することとされた。治験担当医師が本剤投与開始 15~35 日前に PG の潰瘍を全て診察・評価した後、本剤投与開始 2 週間前に標的潰瘍を選択することとされ、複数の PG 潰瘍が存在する場合、正面の角度かつ約 30 cm の距離から単一の写真画像に収めることができる最も面積の大きな潰瘍を選択することとされた |
| PGAR | 標的潰瘍の面積のベースラインからの減少率 標的潰瘍の面積 (cm ²) は、標的潰瘍のデジタル写真画像を基に、外部機関の指定評価者が潰瘍辺縁部 (及び存在する場合には、潰瘍内の上皮化部分) の輪郭線を描き、コンピュータによる面積測量技術を用いて算出された |
| PGAR 100 達成率 | PGAR が 100% の患者の割合 PGAR 100 は標的潰瘍の治癒を意味し、標的潰瘍に滲出液がなく、皮膚の完全な再上皮化がみられ、潰瘍部位の包帯をそれ以上必要としない状態である |
| DLQI | 皮膚疾患を有する患者の QOL の評価尺度であり、症状・感情 (2 項目)、日常活動 (2 項目)、レジャー (2 項目)、仕事・学校 (1 項目)、人間関係 (2 項目)、治療 (1 項目) の計 10 項目の質問に対する患者による評価の合計値 (範囲 0~30、低値ほど QOL は良好) |
| PGA | 標的潰瘍を含むすべての PG 潰瘍の改善度に関して医師の総合的評価により付される、以下を基準とした 0~6 の 7 段階のスコア (低値ほど改善度が高い) 0=完全な消失、1=ほぼ消失、2=著明に改善、3=中程度の改善、4=わずかに改善、5=変化なし、6=悪化 |

以上

審査報告 (2)

令和 2 年 10 月 13 日

申請品目

[販 売 名] ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL、同皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL、同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL、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] 令和 2 年 2 月 26 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- M16-119 試験は少数例で実施された非盲検非対照試験ではあったものの、評価者の主観が介入しないデジタル写真画像のコンピューター測定に基づく潰瘍面積の変化が主要評価項目とされていたこと等を踏まえると、本剤の PG に対する有効性の評価は可能であったと考えられる。
- PG の病態はサブタイプに本質的な違いはなく、本剤の効能・効果を潰瘍型 PG に限定せず「壊疽性膿皮症」とすることは適当と考えられる。

1.2 安全性及び医薬品リスク管理計画 (案) について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の安全性、臨床的位置付け及び製造販売後の安全対策に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 臨床試験での検討例数が限られている OCS 非併用時及び免疫抑制剤併用時や、PG 潰瘍の再発状況を含めた日本人 PG 患者における本剤長期投与時の安全性及び有効性について、製造販売後の調査等において引き続き検討することは重要である。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.7 製造販売後の安全対策について」の項における検討及び専門協議での議論等を踏まえ、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 9 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 10 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動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の調査等の実施を申請者に指示した。

表9 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） | <ul style="list-style-type: none"> 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 | | |

(変更なし)

表10 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動 | 有効性に関する調査・試験 | 追加のリスク最小化活動 |
|---|--|---|
| <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） 特定使用成績調査（PG患者を対象とした長期使用に関する調査） | <ul style="list-style-type: none"> 該当なし | <ul style="list-style-type: none"> 医療関係者向け資材の作成と提供 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11のとおり、PG患者を対象に、観察期間を52週間、目標例数を60例とする特定使用成績調査を実施し、重篤な感染症を安全性検討事項として、長期使用実態下での本剤の安全性及び有効性について検討する。また、臨床試験で検討されていない水疱型、膿疱型及び増殖型のPG患者についても可能な限り症例収集に努める。

表11 特定使用成績調査（PG患者を対象とした長期使用に関する調査）計画の骨子（案）

| | |
|--------|--|
| 目的 | 長期使用実態下における安全性及び有効性に関する情報の収集、把握 |
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 対象患者 | PG患者 |
| 観察期間 | 52週間 |
| 予定症例数 | 60例（安全性解析対象として） |
| 主な調査項目 | <ul style="list-style-type: none"> 安全性検討事項：重篤な感染症 患者背景（体重、年齢、PGのサブタイプ、PGの重症度、罹病期間、既往歴・合併症等） 本剤の投与状況 PGに対する前治療歴 併用薬剤、併用療法 臨床検査 有害事象 有効性評価 |

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

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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・効果] 壊疽性膿皮症

(他の既承認効能・効果については記載を省略する。)

[用法・用量] 壊疽性膿皮症

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

(他の既承認用法・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 |
|------|-------------------------------------|--|
| DLQI | Dermatology life quality index | 皮膚疾患特異的 QOL 評価指標 |
| FAS | Full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| IgG | Immunoglobulin G | 免疫グロブリン G |
| LOCF | Last observation carried forward | 最終観測値による補完法 |
| NRI | Non responder imputation | ノンレスポonder補完法 |
| NRS | Numeric rating scale | 数値段階評価 |
| OCS | Oral corticosteroid | 経口副腎皮質ステロイド薬 |
| PG | Pyoderma gangrenosum | 壊疽性膿皮症 |
| PGA | Physician's global assessment | 医師による総合評価 |
| PGAR | Pyoderma gangrenosum area reduction | 壊疽性膿皮症潰瘍の面積減少率 |
| 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、同皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL、同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL、同皮下注 80 mg ペン 0.8 mL |
| 本薬 | — | アダリムマブ（遺伝子組換え） |