

事 務 連 絡  
令 和 7 年 1 月 2 3 日

(別記) 御中

独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
新薬審査第四部

掌蹠膿疱症の治療薬の有効性評価の考え方について  
(Early consideration)

日頃より、独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う審査等業務に対し、ご理解とご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

令和6年3月に開催された、一般社団法人日本臨床試験学会の学術集会総会において、掌蹠膿疱症の治療薬の有効性評価について、審査側の現在の見解を紹介し、関係者と意見交換を行いました。「薬理と治療」誌で取りまとめられたこれらの概要 (*Jpn Pharmacol Ther.* 2024; 52(s1): s22-25.) をEarly considerationとして当機構のウェブサイトに掲載しましたのでお知らせします。

URL: <https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/standards-development/guidance-guideline/0003.html>



なお、Early considerationとは、科学的知見や情報等が必ずしも十分に集積されていない段階ではあるものの、新たな技術等のイノベーションの実用化と革新的な医薬品等の開発を促進するための参考情報として、その時点における考え方を示したものです。今後、新たに得られる知見や科学の進歩等により、変わり得るものであることにご留意ください。

(別記)

日本製薬団体連合会

日本製薬工業協会

米国研究製薬工業協会在日執行委員会

一般社団法人欧州製薬団体連合会

日本臨床試験学会 第15回学術集会

シンポジウム 10 ●臨床試験における評価項目に関する意見交換 (掌蹠膿疱症を例に)

## より有用な評価指標や評価方法とは (掌蹠膿疱症を例に)

オーガナイザー

小池 恒\*<sup>1</sup>

座長

秦 利幸\*<sup>1</sup> 種瀬 啓士\*<sup>1</sup>

パネリスト

小林里実\*<sup>2</sup> 地引麻維子\*<sup>3</sup> 吉村厚志\*<sup>1</sup>

### はじめに

難治性疾患に対する有用な治療薬がない状況の開発においては、開発薬剤の有効性評価にあたり、該当する疾患の患者を対象とした臨床試験において、症状スコア等を指標に、改善方向への変化量がプラセボよりも大きいことを示すことで十分な場合がある。一方、既存薬が存在する状況においては、いわゆる responder rate 等の臨床的に意味のある改善を評価指標として開発薬剤の有効性を説明することが望まれる場合も考えられる。本シンポジウムは、将来的な評価指標や評価方法策定の一助となるよう、掌蹠膿疱症 (palmoplantar pustulosis: PPP) に対する薬剤開発を題材として、治験の立案、実施、評価に関わるそれぞれの立場から忌憚のない意見を述べていただき、より有用な評価指標や評価方法の考え方について自由な意見交換を行うことを目的とした。

### 1 掌蹠膿疱症の疾患の特徴から臨床試験の評価方法を考える (小林里実)

PPP は手掌と足底に無菌性膿疱が繰り返し出現、多発する疾患で、IL-23/IL-17 軸の炎症が重要であり、乾癬の類縁疾患とされる。しかし、乾癬と大きく異なる点がある。第一に、同じ palmoplantar pustulosis の名称で、

日本と欧米では異なる疾患を扱っている点である。日本でいう palmoplantar pustulosis は決して稀な疾患ではなく、多くが扁桃や歯性病巣などの病巣感染と喫煙を契機に発症し、初期病変は小水疱で、それが急速に膿疱化して病変が形成される。一方、欧米でいう palmoplantar pustulosis は、一般的に膿疱性乾癬の掌蹠限局型を指し、初期病変は当然ながら膿疱で、稀な疾患であると同時に、膿疱性乾癬そのものであるため敢えて臨床試験を実施することなく乾癬の治療薬を使用できる点があげられる。第二に、病巣感染による反応性疾患の性質もあるためか、生物学的製剤の効果が非常に緩徐に現れる点である。

2013年に日本人の PPP 患者のみを対象としたグセルクマブの臨床試験がヤンセンファーマ株式会社との協力でようやく実現したが、効果発現が緩徐である PPP での有効性評価は、われわれ皮膚科医にとっても初めての経験であり、0, 4 週の 2 回投与のみの phase II 試験における Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index (PPPASI) 75 達成率の乾癬とかけ離れた反応の低さに、試験を実施した皮膚科医は戸惑いを感じた。しかし、治験終了後に症状が悪化するのを目の当たりにし有効性が推測できたことと、データ上も主要評価項目である投与

### Discussion about Endpoints in Clinical Trials in Patients with Palmoplantar Pustulosis

\*1 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 新薬審査第四部 \*2 聖母病院 皮膚科

\*3 アッヴィ合同会社 開発本部 イミュノロジー領域臨床開発部

Hisashi Koike: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), Office of New Drug IV; Toshiyuki Hata: PMDA, Office of New Drug IV; Keiji Tanese: PMDA, Office of New Drug IV; Satomi Kobayashi: Seibo International Catholic Hospital, Dermatology; Maiko Jibiki: Clinical Development Immunology, Japan Development, AbbVie GK; Atsushi Yoshimura: PMDA, Office of New Drug IV

16週時の Palmoplantar Pustulosis Severity Index (PPSI) 合計スコアのベースラインからの変化量や、投与16週時の PPPASI 合計スコアのベースラインからの変化量で対照群に有意差をもって改善を示すことができたことで、乾癬と同じではあるが、投与16週時を主要評価項目とした phase III試験が実施され、承認を得るに至った。次のリサンキズマブも外資系製薬企業であり、企業の日本チームと医師が互いに議論を尽くし、やはり投与16週時を主要評価項目とした条件下で実施され、PPPASI 合計スコアのベースラインからの変化量でプラセボ群に対する有効性を示すことができ、なんとか承認を得ることができた。しかし、主要評価項目までの投与回数はグセルクマブが3回であるのに対し、リサンキズマブは2回のみとなり、投与16週において、リサンキズマブはPPPASI 75達成率でプラセボ群に対する有意性を示すことができなかった。

このような経験から、乾癬に準じたプロトコールでPPPの臨床試験を実施した場合、投与期間が短い時点では、responder rateによる薬剤の有効性は十分に評価できない可能性が懸念される。さらに、病巣治療がどの程度行われてから組み入れられたかによっても薬剤の効果の現れ方が異なる可能性や、膿疱も出現と消退を周期的に繰り返すため、プラセボ群でも評価時期が膿疱の消退期に当たりうるなど、乾癬と異なり、一時点の観察による評価のばらつきも気になるところである。公表される試験データを参考に薬剤選択を考える医師にとって、乾癬のグラフを見慣れているとPPPにおけるPPPASI 50達成率やPPPASI 75達成率のデータから薬剤の真の有用性を読み取りにくい。そこで、使用経験に基づく講演等を通じて、臨床試験成績の解釈を臨床医の立場で紹介してきた。

PPPに対するIL-23阻害薬の効果は1年以上かけて発揮され、PPPASI 90を達成していく。PPPの臨床試験は有病率の高い日本が中心となって開発を進めるべきであり、responder rateの主要評価項目を少し長めの時点で設定することで、製剤の有用性を把握しやすいデータが示せるのではないかと考える。

## 2 掌蹠膿疱症を対象としたリサンキズマブの臨床開発事例 (地引麻維子)

リサンキズマブはIL-23 p19サブユニットを選択的に阻害する抗体製剤である。日本では、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、PPP、および中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入療法および維持療法の適応症を取得している。

PPPに対する開発について、PPPは乾癬の類縁疾患であり、病態へのIL-23の関与を示す報告があったこと、類薬でもPPPに対する開発が行われていることを考慮し、日本法人より米国本社へPPPに対する国内開発を提案し、国内第III相試験の実施に至った。

日本人の既存治療で効果不十分なPPP患者を対象とした国内第III相プラセボ対照比較試験の有効性評価について、試験計画時点での既承認薬は1剤のみであり、PPP患者を対象に実施された臨床試験は少なく、また、PPPの治療効果の明確な判定基準および判定時期は確立していなかった。加えて、統計学的観点から、質的変数である改善率達成と比較し、連続変数である変化量のほうが検出力は高くなる点も考慮され、既承認薬の第III相試験と同じく、国内第III相試験では、主要評価項目として投与16週時のPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量を設定した。副次評価項目は、質的変数である投与16週時のPPPASI 50/75達成率とし、その他の評価項目には、患者のQOL改善の重要性を踏まえて Dermatology Life Quality Index (DLQI) 等を設定した。

その結果、主要評価項目である投与16週時のPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量(平均値)は、リサンキズマブ群で-12.1、プラセボ群で-8.5、その群間差(最小二乗平均値[95%信頼区間])は-3.48 [-6.94, -0.02]であり、プラセボ群に対するリサンキズマブ群の優越性が検証されるとともに、副次評価項目等他の有効性評価項目においても、プラセボ群に比べてリサンキズマブ群で良好な結果が得られた。

承認申請時、PPPASI合計スコアの臨床的に意義のある最小変化量に関する報告はなく、変化量の数値そのものから治療効果の臨床的意義を説明することは困難であったが、実臨床や教科書・ガイドラインでは、PPPASI 50達成を指標として治療効果が判断されつつある状況であった。主要評価項目について仮説検証がなされたことに加え、投与16週時のPPPASI 50達成率を含むその他の有効性評価項目についても概ねリサンキズマブの有効性を支持する成績が得られ、また、PPPは疾患特性上、治療効果の発現に長期間を要すると考えられているが、リサンキズマブの継続投与により、いずれの評価項目についても投与68週時まで継続してさらに改善する傾向が認められた。これらの成績は、主要評価項目で認められた変化量の臨床的意義を裏付けるものであったと考え、PPPに対するリサンキズマブの有効性が示されたと判断した。

表 1 掌蹠膿疱症の有効性評価項目 (日本臨床試験学会第 15 回学術集会総会 2024/3/9)

スコア	0	1	2	3	4
重症度	なし	軽微	軽度	中等度	高度

  

スコア	0	1	2	3	4	5	6
病変面積 (%)	0	10%未満	10%以上 30%未満	30%以上 50%未満	50%以上 70%未満	70%以上 90%未満	90%以上

皮膚所見の合計スコア (PPSI 合計スコア)

●皮膚所見(「紅斑」,「膿疱・小水疱」,「角化・鱗屑」の3項目)をそれぞれ以下のスケールで評価し,その和を重症度としたもの(最大値12)。

PPPASI 合計スコア

●掌蹠を右手掌,左手掌,右足蹠,左足蹠の4部位に区分し,それぞれについて以下を評価。

- A:皮膚所見別の重症度スコア  
PPSI 合計スコアと同様の評価
- B:病巣範囲スコア  
下表に基づきスコア化

●部位ごとに,上記のAおよびBのスコアおよび各部位の占有面積(手掌:0.2,足蹠:0.3)を乗じて合計する(最大値72)。

### 3 既存治療で効果不十分な掌蹠膿疱症を効能・効果とするモノクローナル抗体製剤の承認審査時における有効性評価に関する議論について (吉村厚志)

臨床試験で設定する有効性評価項目について,ICH E8 (R1) ガイドライン「臨床試験の一般指針」では,「検証的試験のために選択されたエンドポイントは,臨床的に意味のあるもので,疾患のつらさを反映しているか,又は疾患のつらさや後の経過を予測するための適切な代替であるべきである。」「主要評価項目は,試験の主要な目的に結び付いた,臨床的に意味があり説得力のあるエビデンスを提供できるべきである(ICH E9)。—中略— 対象となる患者集団の選択にとって意味がある評価項目が選択されるべきであり,この選択に患者の視点が考慮されることもある。」とされている。

わが国では,PPP 治療薬として,2008年に外用ステロイド薬であるマキサカルシトールが承認された後,2018年にヒト型抗ヒト IL-23p19モノクローナル抗体製剤であるグセルクマブが,2023年にヒト化抗ヒト IL-23p19モノクローナル抗体製剤であるリサンキズマブおよびヒト型抗ヒト IL-17受容体Aモノクローナル抗体製剤であるプロダルマブが承認されている。

第Ⅲ相試験の主要評価項目は,マキサカルシトールでは「皮膚所見の合計スコアのベースラインからの変化量」とされた。一方,生物製剤3品目では,PPPの主要な症状である紅斑,膿疱・小水疱,落屑・鱗屑の重症度および病変面積に基づくスコアであり,PPPの症状を客観的に評価可能であるなどの理由からPPPASI合計スコアが評価スケールとして用いられ,主要評価項目は「投与16週時のPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量」とされた。当該設定に関し,リサンキズマブの審査

報告書では,機構は,主要評価項目に係る申請者の説明を概ね了承する一方で,PPPASI合計スコアの臨床的に意義のある最小変化量に関する報告はなく,本剤の有効性を解釈するうえでは一定のPPPASI合計スコアの改善を認めた患者の割合(例:PPPASI合計スコアがベースラインから50%以上改善した被験者の割合〔PPPASI50達成率〕等),QOLの評価(DLQI)等の結果も重要と考えることから,本剤の有効性について,副次評価項目の結果も含めて総合的に評価するとの見解を示している。

以上のように,PPPを対象とした臨床試験の主要評価項目は,より客観的な評価が可能な指標が選択されるようになった。今後,「対象となる患者集団の選択にとって意味がある評価項目」という観点から,より臨床的寛解に近い評価項目(たとえば,PPPASI50達成率やPPPASI合計スコアがベースラインから75%以上減少した被験者の割合〔PPPASI75達成率〕等)による評価が臨床の現場から望まれる可能性も考えられる。

#### まとめにかえて

今回のシンポジウムでの演者の発表や臨床試験での使用実績などを踏まえると,PPPに対する有効性評価にあたり,DLQIといった患者のQOL評価も重要ではあるものの,皮膚所見の重症度および病変面積を評価するPPPASI合計スコア(表1)による評価を主要なものとするのが現時点では適切と考えられる。しかしながら,臨床的に意義のあるPPPASI合計スコアの変化量の程度については定まっていないのが現状である。その一方で,質的変数であるPPPASI合計スコアのベースラインから50%以上の改善(PPPASI50達成)は治療効果の目安と考えられており,その状況を踏まえると,将来的に

は質的変数による評価が主要評価項目として用いられる可能性はある。定量的変数である変化量と質的変数との関連性等を検討しつつ、PPP 患者の疾病負荷をより正確に反映した変数の確立に向けて議論を継続することが望まれる。

また、薬剤効果の評価時期について、PPP は症状が周期的に改善/悪化を繰り返すこと、医療現場における診療経験および臨床試験結果より PPP に対する生物製剤投与の効果発現は緩徐であることを踏まえると、主要評価項目の評価時期をたとえば投与24週としたうえで、投与52週等の長期投与時の有効性も重要な評価時点とすることが考えられる。主要評価時期を遅らせた場合、レスキュー治療のイベント発生が、特にプラセボ投与群で多くなる可能性がある。レスキュー治療の影響を考慮した統計解析手法等も存在はするが、レスキュー治療のタイミングや条件などによっては、有効性や安全性の評価が困難となる可能性もあり、臨床試験計画立案時に慎重な検討を要することには留意すべきである。

なお、PPP は日本が主体的に薬剤開発をできる疾患のひとつと考えられるが、患者は一定数存在するものの、

現場の感触として臨床試験への参加希望が少なく、臨床試験についての周知が不足している可能性があるという意見もあった。医療者が臨床試験を行う意義や試験の内容について患者に適切かつ十分な説明を行えるよう、製薬企業と協働して臨床試験への参加を促していくことで、さらなる新薬開発に貢献できる可能性がある。

これまでに、国内臨床試験成績に基づいて生物製剤3剤がPPP治療薬として承認されており、試験データも蓄積されつつあるが、有効性を評価するうえでの課題もある。本シンポジウムでは、PPPに対する有効性評価のより適切な方法等を決定することを目的とはしていなかったが、講演および議論の内容が、今後のPPPに対する臨床試験の最適化に繋がり、日本発の新規PPP治療薬開発の一助となれば幸いである。

#### 【利益相反】

小池恒、秦利幸、種瀬啓士、吉村厚志には開示すべき利益相反はない。小林里実にはヤンセンファーマ株式会社（講演料など）、大鵬薬品工業株式会社（講演料など）、アッヴィ合同会社（講演料など）、協和キリン株式会社（臨床研究費）。地引麻維子には開示すべき利益相反はない。