

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	田辺三菱製薬	
要望された医薬品	要望番号	II-41
	成分名 (一般名)	インフリキシマブ (遺伝子組換え)
	販売名	レミケード点滴静注用 100
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	乾癬性紅皮症
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与間隔の短縮や投与量の増量が可能である。これらの投与間隔の短縮や投与量の増量は段階的に行う。最短の投与間隔は 4 週間とする。増量の際の 1 回の体重 1kg 当たりの投与量の上限は 10mg/kg とする。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし] (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)	

	<p>「4. 実施すべき試験の種類とその方法案」に詳述したが、対象となる患者数から判断して、臨床試験の実施は極めて困難である。</p> <p>一方、本剤は関節リウマチ、クローン病、強直性脊椎炎などの各種疾患で、8週間隔投与されている患者が効果減弱した場合、投与間隔短縮や最大 10mg/kg までの増量などが可能な用法が承認されている。それらの臨床データからの共通項は、効果減弱を示す患者は、血清中濃度のトラフレベルの低下が認められ、本剤を増量・投与間隔を短縮することでトラフ血清中濃度が効果減弱前までに回復（増加）すれば、それと連動して臨床効果が回復することが認められていることである。これは各種疾患で共通して示されており、疾患特異的ではないことがわかっている。したがって、乾癬性紅皮症に対しても、効果減弱例に対する増量・投与間隔短縮が有効であると考えられる。</p> <p>更に、AAD ガイドライン [要望-2]、EU リコメンデーション [要望-6] でも効果減弱例に対する増量・投与期間短縮は推奨されている。</p> <p>以上、新たな臨床試験を行うことなく、公知申請が妥当であると考えており、開発の意思については保留したい。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>乾癬性紅皮症は乾癬の重症型であり、炎症性紅斑や鱗屑が拡大し、全身に広がり、体温調節機能、皮膚の防御機能を失っており、ときに敗血症などで死亡することもある疾患である。</p> <p>乾癬患者では、癌、関節炎、高血圧、心疾患、糖尿病と同等以上に身体的および精神的機能の両方が障害されているとの報告があり [企業-1]、QOL が著しく低下していることから、「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p>

	<p>(上記に分類した根拠)</p> <p>乾癬性紅皮症の全身治療としては、エトレチナート、シクロスポリン及び本剤が承認されており、エトレチナート、シクロスポリンによる治療に不応又は不耐の患者に対し、本剤による治療が行われている。しかしながら、本剤 5mg/kg 8 週間隔投与による治療でも効果不十分な患者は存在し、その患者は治療に難渋している現状である。</p> <p>欧米では乾癬性紅皮症の承認はないものの、本剤 5mg/kg 8 週間隔投与による治療で効果不十分な患者に対して、AAD ガイドライン [要望-2]、EU リコメンデーション [要望-6] では投与間隔の短縮又は増量が推奨されている。</p> <p>国内でも関節リウマチでは増量及び投与間隔短縮、強直性脊椎炎では投与間隔短縮、クローン病では増量が承認されており、本剤治療による効果不十分例に対する増量や投与間隔短縮は幅広い疾患で行われおり、その有用性が認められている。</p> <p>以上、本剤 5mg/kg 8 週間隔投与による治療で効果不十分な場合、増量及び投与間隔短縮を行うことは、欧米で標準的に推奨されており、国内においても幅広い疾患で行われていることから、国内における有用性が期待できると考えられる。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州													
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>													
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="408 1541 1372 1585">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="408 1585 507 1778" rowspan="4">米国</td> <td data-bbox="507 1585 1372 1635">販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1635 1372 1684">効能・効果</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1684 1372 1733">用法・用量</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1733 1372 1778">備考</td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1778 507 1966" rowspan="4">英国</td> <td data-bbox="507 1778 1372 1827">販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1827 1372 1877">効能・効果</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1877 1372 1926">用法・用量</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1926 1372 1975">備考</td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1966 507 2020">独国</td> <td data-bbox="507 1966 1372 2020">販売名 (企業名)</td> </tr> </tbody> </table>	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	販売名 (企業名)	効能・効果	用法・用量	備考	英国	販売名 (企業名)	効能・効果	用法・用量	備考	独国	販売名 (企業名)
欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)														
米国	販売名 (企業名)													
	効能・効果													
	用法・用量													
	備考													
英国	販売名 (企業名)													
	効能・効果													
	用法・用量													
	備考													
独国	販売名 (企業名)													

		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

<p>欧米等6か国での標準的使用状況 <u>（欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	<p>〔欧米等6か国での標準的使用内容〕</p>		
		<p>欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>	
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン	

		の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
ガイドライ ンの根拠論 文			

		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

国内外における本剤の乾癬性紅皮症に対する報告状況を調べるため、PubMedを使用して検索（検索式：infliximab and ((psoriasis and erythroderma) or erythrodermic psoriasis) and not induced) した結果、15件が該当した（2011年12月1日現在）。そのうち、abstract等の内容から、乾癬性紅皮症に対する本剤の増量又は投与間隔の短縮に関する無作為化比較試験、薬物動態試験の公表文献は確認できなかった。

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

--

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

--

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

--

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以

外) について

1)

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

本剤は尋常性乾癬及び関節症性乾癬は世界で広く承認されているが、乾癬性紅皮症の効能は海外では承認されておらず、本邦のみ承認されている。しかし、乾癬性紅皮症は乾癬の重症型と考えられており、欧米で実臨床では使用されている。また、欧米のガイドライン等にて、標準的使用状況が確認されている。

<要望効能・効果について>

1) 本邦では、乾癬性紅皮症は既に承認されている。

<要望用法・用量について>

1) 欧米のガイドライン等において、本剤の効果不十分又は効果減弱例に対して、投与期間の短縮や増量により効果の回復や持続を示すことが報告されている。

また、本邦で実施した臨床試験では、乾癬の種類によって本剤の安全性プロファイルに大きな差異はなく、乾癬性紅皮症患者を含めた乾癬患者と関節リウマチやクローン病などの他疾患の患者間においても安全性プロファイルに大きな違いは無いことが確認されている。従って、10mg/kg までの増量が認められている関節リウマチやクローン病の適応と同様に、乾癬性紅皮症の適応についても 10mg/kg まで増量したとしても、患者の安全性に大きな懸念を及ぼす可能性は極めて低いと考えられる。

以上から、要望の用法・用量は妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

1) 本剤は既存治療で効果不十分な場合に使用されており、本剤の効果不十分又は効果減弱例に対する代替治療の選択肢は乏しい状況である。従って、本剤の投与期間の短縮や増量により、本剤の効果が回復・維持できる用法・用量の変更は、患者の QOL 向上に貢献できる可能性が高く、新たな治療選択肢として有用であると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

本邦における乾癬性紅皮症は乾癬全体の 1.1% である。汎発性膿疱性乾癬は乾癬全体の 1.4% であり、平成 22 年度特定疾患医療受給者証交付数は 1,635 人である。これを利用すると、乾癬性紅皮症の患者数は 1,285 人であり、非常に少ない。その中で本要望についての臨床試験の対象となる患者は、エトレチナート及びシクロスポリン等の既存治療に不応又は不耐で本剤により治療されている患者、かつ本剤の既承認用量である 5mg/kg 8 週間隔投与でも効果が減

弱してしまう患者である。

こうした臨床試験の対象となる患者数は、以下の点より 1~3 例程度の症例しか集積されないと考えられる。

- 5mg/kg 8 週間隔投与承認時に実施した国内長期投与試験では、既存治療に不応又は不耐の乾癬性紅皮症患者の集積に最大限努めたが、8 例の組み入れだったこと。
- 乾癬性紅皮症での効果減弱の割合を尋常性乾癬と同様と仮定すると、尋常性乾癬での国内長期投与試験にて本剤 5mg/kg 8 週間隔投与で 10 週時点での PASI スコア 75%改善率は 72.2%，50 週時点では 53.6%であり、効果減弱した症例は約 2~3 割程度であること

更に、臨床試験の実施期間を延ばしたとしても、汎発性膿疱性乾癬の特定疾患医療受給者証交付数の増加は平成 22 年度で 44 人であり、乾癬性紅皮症も同程度と考えられることから、対象患者数の増加はあまり見込めない。

以上のことから、対象となる患者は数例が限度であり、臨床試験の実施は困難と考える。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

【要望書】

[要望-2] Menter A, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. J Am Acad Dermatol 2008;5 (5):826-850

[要望-6] Reich K, et al. Recommendations for the long-term treatment of psoriasis with infliximab: A Dermatology Expert Group Consensus. Dermatology 2008;217:268-275

【企業見解】

[企業-1] Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Jr., Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. J Am Acad Dermatol 1999;41(3 Pt 1):401-7.