

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名;                    社団法人      日本皮膚科学会                    ) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;                    ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;                    )	
優先順位	3 位 (全                    4 要望中)	
要望する 医薬品	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
	会社名	田辺三菱製薬株式会社
	国内関連学会	(選定理由)
	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 (要望する効能・効果について記載する。)	乾癬性紅皮症
	用法・用量 (要望する用法・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)

<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、該当すると考え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 (致死的な疾患)</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          (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>乾癬は慢性の炎症性皮膚疾患であるが、外観、痒み、関節痛などの症状により癌、心疾患や糖尿病等に比べても精神面、社会生活面において患者さんの QOL を著しく障害する疾患である。乾癬性紅皮症は乾癬の病型のなかでも最重症に位置づけられ、各種治療に抵抗し再燃することが多い。乾癬性紅皮症では全身の 90%以上に皮疹がみられ、体温の調節機能、皮膚の防御機能を失っており、適切な入院加療を行わなければならない疾患であり、まれに死亡例も報告されている。</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 欧米等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 欧米等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えられる          (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>(1) 日本人における乾癬の病型、患者数について          日本人における乾癬の主要な病型は、88.6%を占める尋常性乾癬、2.6%を占める関節症性乾癬、3.7%を占める滴状乾癬、1.1%を占める乾癬性紅皮症、1.2%の膿疱性乾癬 (汎発型) に分類される[1]。国内では正確な疫学調査は行われていないものの、乾癬患者は約 10-15 万人いると推測されている。急性汎発性膿疱性乾癬については特定疾患医療受給者証の交付を受けている患者が約 1600 人程度と非常に稀な疾患である。</p> <p>(2) 国内で現在承認されている乾癬性紅皮症治療薬について          当該疾患の主な全身療法としては、エトレチナート、シクロスポリン、インフリキシマブの 3 種類が承認されている。これらの治療法はいずれも乾癬性紅皮症に対して有効かつ汎用されている治療法であり、皮疹、患者 QOL を改善することが示されている。</p> <p>(3) 現在国内で承認されている乾癬性紅皮症治療薬の問題点</p>
--	--

	<p>現在国内で承認されているエトレチナート、シクロスポリン、インフリキシマブの乾癬性紅皮症に対する効果には個人差があり、満足のいく効果が得られない患者も少なくない。エトレチナートは肝障害、過骨症、骨端の早期閉鎖、催奇形性、シクロスポリンは腎障害、高血圧等、いずれも長期使用下において安全性の観点から使用が継続できないことがある。インフリキシマブは導入初期には皮疹の著しい改善効果が認められるものの、症例によっては8週間間隔の維持投与に移行する際に皮疹の再燃がみられるなどその効果が持続しないケース（短い場合では4週間で効果が減弱するケースも）が存在する。インフリキシマブが導入される症例の多くはシクロスポリンをはじめ従来の治療に難渋したケースであり、代替薬の選択も乏しい。したがって、インフリキシマブ治療による効果を持続するためには、現在の国内承認用法・用量では限界があり、本剤の投与期間の短縮・投与量の増量による治療法の継続が強く期待される。このように、現在の治療法だけでは限界があり、乾癬性紅皮症に対する新たな治療選択肢が強く求められている。</p> <p>（4）要望医薬品インフリキシマブについて</p> <p>要望医薬品は抗TNF<math>\alpha</math>モノクローナル抗体製剤で、関節リウマチ、クローン病、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、潰瘍性大腸炎、乾癬、強直性脊椎炎など幅広い適応を有しており、世界103カ国、150万人の患者さんに使用されている（2011年2月現在）。海外では尋常性乾癬、関節症性乾癬の適応を有するものの、乾癬性紅皮症については適応をもっておらず、また、尋常性乾癬、関節症性乾癬についても投与間隔の短縮・投与量の増量の適応を取得していない。しかし、AADのガイドライン、EUのリコメンデーションなど欧米においては、有効な治療効果を維持するために必要に応じて本剤の投与期間の短縮または増量を行うことが推奨されている。一方で、関節リウマチの適応については、国内外ともに効果不十分例に対する増量・短縮の用法・用量が認められており、患者さんの症状に応じて寛解維持をコントロールすることが可能となり、QOLの向上に貢献している。また、強直性脊椎炎の適応では、6週間間隔の投与が認められている。さらに国内においてはクローン病についても増量が承認された。乾癬性紅皮症においても関節リウマチと同様に効果不十分例に対する増量・短縮が認められれば、患者さんのQOL向上に大きく貢献できるものと考ええる。</p>
備考	<p>海外においてはインフリキシマブをはじめとする生物学的製剤は、「乾癬」あるいは「関節症性乾癬」で適応を取得しており、「乾癬</p>

	性紅皮症」という名称での適応はいずれの国においても有していない。しかしながら、乾癬性紅皮症は「乾癬」の重症型と考えられていることから、インフリキシマブは、実臨床においては乾癬性紅皮症に対して使用されている。
--	---

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

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。)	<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																																																									
	[欧米等 6 か国での承認内容]																																																									
	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td colspan="2" style="text-align: center;">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4" style="text-align: center;">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4" style="text-align: center;">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4" style="text-align: center;">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4" style="text-align: center;">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4" style="text-align: center;">加国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4" style="text-align: center;">豪国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </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)		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		備考		加国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		豪国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考	
	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																																																									
	備考																																																									
加国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
豪国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容)	<input checked="" 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																																																									
	[欧米等 6 か国での標準的使用内容]																																																									
	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td colspan="2" style="text-align: center;">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)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">米国</td> <td>ガイドライ</td> <td>Guidelines of care for the management of psoriasis</td> </tr> </table>		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)		米国	ガイドライ	Guidelines of care for the management of psoriasis																																																			
	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)																																																									
米国	ガイドライ	Guidelines of care for the management of psoriasis																																																								

<p>に関する承認がない適応外薬についての、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。）</p>		ン名	and psoriatic arthritis[2]
		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>重症乾癬、中等度～重症の関節症乾癬 (p841 Table IX) <u>Indication : severe psoriasis, moderate to severe psoriatic arthritis</u></p>
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>5mg/kg を 0 週、2 週、6 週に投与し、<u>以後 6～8 週間の間隔で投与を行うこと。用量と投与間隔は必要に応じて調整される。</u>  (p841 Table IX) Dosing : 5mg/kg dose infusion schedule at wk 0, 2, and 6 and then <u>every 6-8 wk; dose and interval of infusions may be adjusted as needed</u></p>
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライン名	
		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
仏国	ガイドライン		

		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	不明
	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	

		ンの根拠論 文	
		備考	不明

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に、MEDLINE、PubMedを使用して検索した。

1) MEDLINE (1948年～2011年6月30日)

1 (infliximab or REMICADE).ti. or (infliximab or REMICADE).ab. (5335)

2 Psoriatic erythrodermia.mp. (8)

3 exp Dermatitis, Exfoliative/ or erythroderm\$.mp. (3742)

4 1 and 3 (22)

5 exp Psoriasis/ or exp arthritis,psoriatic/ or Psorias\$.mp. (30812)

6 4 and 5 (18)

7 remove duplicates from 6 (18)

8 1 not 7 (5317)

9 Psoriasis pustular.mp. (17)

10 pustular psoriasis.mp. (768)

11 9 or 10 (771)

12 8 and 11 (37)

13 remove duplicates from 12 (37)

14 (pustular\$ and psoriasis and (infliximab or REMICADE or (infliximab or REMICADE))).ti. and 8 (21)

15 13 or 14 (37)

16 exp Psoriasis/ci or exp arthritis,psoriatic/ci (493)

17 15 not 16 (25)

2) PubMed

2011年9月12日に検索式：( (infliximab + treatment +erythrodermic psoriasis) NOT erythrodermic psoriasis after) NOT inducedにて検索を実施した。9Hit

検索の結果、文献タイトルやabstractの内容から、乾癬性紅皮症に対する本剤の増量・短縮に関する無作為化比較試験・薬物動態試験などの係る公表文献は確認できなかった。

<海外における臨床試験等>

1) 上記に記載されているように、無作為化比較試験や薬物動態試験に関する論文は、検索されなかった。なお、症例報告としては、インフリキシマブを6～8週間隔で投与することや増量することで乾癬性紅皮症が良好にコントロールできた症例の報告がなされている[3]。

ただし、これらの報告においては、本邦では乾癬治療薬として認可されていないメトトレキサートなどを併用している。

<日本における臨床試験等>

1) 長期試験

(Torii H, et al. Long-term study of infliximab in Japanese patients with plaque psoriasis, psoriatic arthritis, pustular psoriasis and psoriatic erythroderma. J Dermatol 2011;38:310-323[4])

8例の乾癬性紅皮症の患者にレミケード5mg/kgを0,2,6,14,22,30,38,46週に点滴静注し、PASIスコア、全般改善度を評価した。6週後では全例で「改善」を示したが、8週投与間隔に移行した際に再燃をきたした症例が2例認められた[5]。

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

1) MEDLINE を用いて Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシスに関する論文を検索したが、本剤の乾癬性紅皮症に対する増量・短縮に関して記載された報告はなかった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) 記載なし

<日本における教科書等>

1) 記載なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) American Academy of Dermatology のガイドライン

(Menter A, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. J Am Acad Dermatol 2008;58(5):826-850[2])

乾癬性紅皮症としての記載はないが、5mg/kgを0週、2週、6週に投与し、以後6～8週間の間隔で投与を行うこと。用量と投与間隔は必要に応じて調整

できる、としている。

2) ヨーロッパを中心とした Dermatology Expert Group の Recommendation (Reich K, et al. Recommendations for the long-term treatment of psoriasis with infliximab: A Dermatology Expert Group Consensus. Dermatology 2008;217;268-275[6])

PASI50 を達成できているか否かが infliximab による治療を継続するかどうかの判断基準になる。PASI50 を達成できない場合には有効な治療効果を維持するために投与間隔を 8 週から 6 週に短縮すること、増量すること、あるいは全身療法や MTX の導入などを考慮することが記載されている。

(p271 右側中段)

If the patients has not achieved PASI 50, the current treatment may be optimised by several methods. These may include decreasing the interval between infusions(e.g. from every 8 weeks to every 6 weeks), increasing the dose of drug administered and/or introducing a supplementary therapy such as a topical treatment or MTX.

(p272 左側下段から右側上段)

However, if a patient has initially responded very well to infliximab( $\geq$  PASI 75) for the first 12 weeks but experiences a loss of response( $<$  PASI 50) at 6 months, it would be appropriate to reduce the interval between infusions to optimise therapy.

<日本におけるガイドライン等>

1) なし

(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) 日本の RA 増量開発治験

(Takeuchi T, et al. Impact of trough serum level on radiographic and clinical response to infliximab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis :results from the RISING study. Mod Rheumatol 2009;19;478-487[7])

(目的) MTX 抵抗性の関節リウマチ(RA)患者におけるインフリキシマブ(IFX)10mg/kg 長期投与の有用性を 3mg/kg と比較する。(方法) プロスペクティブ、多施設、二重盲検(DB)、比較対照試験。ACR 規準を満たし、12 週間以上の MTX 治療で活動性 RA 患者 334 例(18~75 歳)登録。IFX 3mg/kg を 0, 2, 6 週目に投与し、14 週目に脱落例除く 307 例に、IFX の 3mg/kg(99 例)、

10mg/kg(104例)、6mg/kg(104例)をDBで投与し、以降46週目まで8週間隔で投与した。患者背景の群間差はなし。主要評価項目は、54週目におけるACR-Nとした。X線画像所見による関節損傷進行スコア(TSS)、健康評価質問票(HAQ)スコアによる身体機能等を評価すると共に、血清IFXトラフ濃度を測定した。(結果)IFX10mg/kg群では3mg/kg群に比較し、有意なACR-N(58.3% vs 51.3%)およびEULAR応答者率(90.4% vs 78.8%)、有意なDAS28低下(2.80 vs 2.30)がみられ、ACR20、50、70改善達成者率、DAS28寛解率、HAQ改善およびHAQ>2.2改善患者率も高用量群で高かった。IFX 3mg/kg 3回投与後の10週目に無応答であった37例では、54週目、10mg/kgで11例全例、6mg/kgで16例中9例、3mg/kgでは10例中1例に中等度～良好応答がみられた。54週目のTSS中央値の変化は、3、10mg/kg群で共に0.0で関節損傷進行はなかった。DAS28寛解例のIFXトラフ濃度は非寛解例より有意に高く、関節損傷改善、変化なし、進行例でトラフ濃度に有意差がみられた。全体として、良好応答患者では血清IFXトラフ濃度は高かった。縦軸にTSS変化をとった累積確率プロット図から、血清IFXトラフ濃度の上昇により、関節損傷進行の阻害を正確に予測でき、その傾向は、発症3年以内の早期RA患者においてより顕著であった。各群の有害事象、投与時反応発現率に有意差は無く、用量依存性はなかった。(結論)RA患者において、IFX10mg/kg増量の有用性とそれを裏付ける血中濃度との相関が確認された。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1)

<要望用法・用量について>

1) 要望者は本邦でも欧米のガイドラインなどに記載されているように本剤の効果不十分例に対して投与期間の短縮・投与量の増量による使用が可能となることを要望する。現時点では海外において乾癬に対する承認用法・用量に投与期間の短縮・投与量の増量に関する記載はない。しかし、本邦においては、関節リウマチの適応で10mg/kgまでの増量、4週間までの投与間隔の短縮が、また、強直性脊椎炎の適応では6週間間隔の投与が認められている。さらにクローン病の適応においても10mg/kgまでの増量が2011年8月に承認された。これら国内の他疾患で認められている用法・用量を参考に早期の承認が望まれる。

<臨床的位置づけについて>

1) 重症乾癬である乾癬性紅皮症に対しても海外のガイドラインにも示されるように国内において投与期間の短縮・投与量の増量の適応が認められれば、患者さんのQOL向上に大きく貢献するものと考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 乾癬紅皮症は非常に稀な疾患であり、患者数は国内で千数百例と推測される。国内における患者数が限られていることから、臨床試験を実施することは非常に困難であると考ええる。また、インフリキシマブは国内において尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節リウマチ、クローン病、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、強直性脊椎炎に対して既に承認を取得し、広く使用されていること、とりわけ、関節リウマチ、クローン病においては投与量の増量・投与期間の短縮の適応を取得していること、さらに海外のガイドラインにも示されるように必要に応じて投与期間の短縮・投与量の増量が推奨されていることから、乾癬性紅皮症に患者を限定した新たな臨床試験を行う必要は無いと考える。

#### 5. 備考

<その他>

1) なし

#### 6. 参考文献一覧

- [1] 川田暁ほか. 乾癬の全国調査 皮膚病診療 2010;32(11): 1238-1242.
- [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
- [3] Takahashi MD, et al. Infliximab, as sole or combined therapy, induces rapid clearing of erythrodermic psoriasis. British Journal of Dermatology 2007;157(4):828-31
- [4] Torii H, et al. Long-term study of infliximab in Japanese patients with plaque psoriasis, psoriatic arthritis, pustular psoriasis and psoriatic erythroderma. J Dermatol 2011;38:310-323
- [5] 田辺三菱製薬レミケード製品情報概要 P.12
- [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
- [7] Takeuchi T, et al. Impact of trough serum level on radiographic and clinical response to infliximab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis :results from the RISING study. Mod Rheumatol 2009;19:478-487