

審議結果報告書

平成 21 年 12 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] レミケード点滴静注用 100
[一 般 名] インフリキシマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 2 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 21 年 11 月 27 日に開催された医薬品第一部会において、本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。

なお、再審査期間は 4 年とされた。

[承 認 条 件]

乾癬

製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 21 年 11 月 11 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]	レミケード点滴静注用 100
[一 般 名]	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 2 月 26 日
[剤型・含量]	1 パリアル（20 mL）中にインフリキシマブとして 100 mg を含有する点滴静注用凍結乾燥製剤
[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]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 21 年 11 月 11 日

[販 売 名] レミケード点滴静注用 100
[一 般 名] インフリキシマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] 田辺三菱製薬株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 20 年 2 月 26 日
[特 記 事 項] なし
[審 査 結 果]

提出された資料から、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する本剤の有効性は示され、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。なお、本剤については重篤な感染症等の副作用の発現が認められ、乾癬への適用に際しては、皮膚科と内科等が密に連携をとりながら、患者の安全を確保する必要があることから、乾癬患者の安全性情報を早期に把握し、他科・他施設との連携による安全対策の実効性を確認できるよう、製造販売後において全症例を対象とした使用成績調査を実施し、乾癬患者における安全性についてさらに検討する必要があると考える。

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・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効 能 ・ 効 果] 既存治療で効果不十分な下記疾患
 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
 ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎
 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
 中等度から重度の活動期にある患者
 外瘻を有する患者
（下線部追加*）

[用 法 ・ 用 量] < 関節リウマチ >
通常、体重 1 kg 当たり 3 mg 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、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1 回の体重 1 kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10 mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6 mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤

* 点線部については、製造販売承認事項一部変更承認（平成 21 年 7 月 7 日）に伴い、変更・追記された。

による治療に併用して用いること。

<ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

通常、体重 1 kg 当たり 5 mg 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。

<乾癬>

通常、体重 1 kg 当たり 5 mg 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。

<クローン病>

通常、体重 1 kg 当たり 5 mg 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。

(下線部追加*)

なお、本剤投与時には 1.2 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

[承認条件]

<関節リウマチ>

大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。

<ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

<乾癬>

製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(下線部追加)

審査報告(1)

平成 21 年 10 月 8 日作成

・申請品目

- [販 売 名] レミケード点滴静注用 100
- [一 般 名] インフリキシマブ(遺伝子組換え)
- [申 請 者 名] 田辺三菱製薬株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 20 年 2 月 26 日
- [剤 型 ・ 含 量] 1 パイアル(20 mL)中にインフリキシマブとして 100 mg を含有する点滴静注用凍結乾燥製剤
- [申 請 時 効 能 ・ 効 果] 関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限る)
次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)
中等度から重度の活動期にある患者
外瘻を有する患者
ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎(既存治療で効果不十分な場合に限る)
下記乾癬(全身治療が必要な患者に限る)
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
(下線部追加)
- [申 請 時 用 法 ・ 用 量] < 関節リウマチ >
通常、体重 1 kg 当たり 3 mg 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。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。
< クローン病 >
通常、体重 1 kg 当たり 5 mg 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。
< ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 >
通常、体重 1 kg 当たり 5 mg 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。
< 乾癬 >
通常、体重 1 kg 当たり 5 mg 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。
(下線部追加)
なお、本剤投与時には 1.2 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。
- [特 記 事 項] なし

・提出された資料の概略及び審査の概略

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(以下、「機構」)における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるインフリキシマブ(遺伝子組換え)(本薬)は、米国セントコア社で創製されたヒト腫瘍壊死因子 α (TNF α)に特異的なマウス型モノクローナル抗体由来の可変領域とヒトIgG₁、 κ アイソタイプ抗体の定常領域を有するキメラ型の抗ヒトTNF α モノクローナル抗体である。

本邦において、本剤はクローン病(2002年1月承認)、関節リウマチ(RA)(2003年7月承認)、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎(2007年1月承認)に係る効能・効果で承認されている。

乾癬は、皮膚の局面型皮疹を主症状とする慢性炎症性角化症であり、最も一般的で局面型皮疹を特徴とする尋常性乾癬、小児に多く、点状から小型の皮疹が全身に出現し、数ヶ月で自然治癒することもある滴状乾癬、皮疹に関節炎が合併した関節症性乾癬、乾癬の重症型であり、無菌性の膿疱が限局性又は広範囲に出現し、ときに致死的な全身症状を呈する膿疱性乾癬、同様に乾癬の重症型であり、皮疹がほぼ全身に拡大して皮膚がびまん性に紅潮し、ときに致死的な全身症状を呈する乾癬性紅皮症に大別される。乾癬の病態形成にTNF α が関連していることが報告されていることなどから、乾癬に対する本剤の開発が進められた。

海外においては、本剤の乾癬に対する臨床開発は2000年より開始され、関節症性乾癬について、2004年9月にEU、尋常性乾癬について、2005年9月にEUで承認されて以降、2009年2月現在、関節症性乾癬の適応で89カ国、尋常性乾癬の適応で85カ国で承認されている。

本邦においては、本剤の乾癬に対する臨床開発は2011年11月より開始され、今般、国内臨床試験成績等から有効性及び安全性が確認されたとして、適応拡大に係る承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、本申請においては、「品質に関する資料」、「非臨床に関する資料」は提出されていない。

2. 非臨床に関する資料

本申請は新効能を追加するものではあるが、乾癬に対する適当な動物病態モデルが存在しないことから、新たな薬理試験成績は提出されていない。

3. 臨床に関する資料

() 生物薬剤学及び臨床薬理試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

本薬の薬物動態に関する評価資料として、日本人乾癬患者を対象とした第Ⅰ相検証的試験(TA-650-15<5.3.3.2.1>)とそれに続く継続投与試験(TA-650-16<5.3.3.2.8>)及び長期投与試験(TA-650-17<5.3.3.2.2>)また、外国人乾癬患者を対象としたSPIRIT試験(C0168T31<5.3.3.2.3>)、EXPRESS試験(C0168T38<5.3.3.2.4>)、EXPRESS試験(C0168T44<5.3.3.2.5>)の成績等が提出された。

既承認のRA等では、本剤の有効性の維持には本薬の血清中トラフ濃度を定量限界値以上に維持する必要があることが示唆されていること、抗インフリキシマブ抗体(ATI)の出現により血清中本薬濃度が低下することが示唆されていることから、薬物動態データとして、血清中本薬濃度(主にトラフ濃度)及びATIが検討され、いずれもELISA法により定量された(血清中本薬濃度の定量限界:0.1 μ g/mL)。なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値 \pm 標準偏差で示

されている。

(1) 日本人患者を対象とした試験

1) 第 相検証的試験 (5.3.3.2.1 : TA-650-15 < 20■■年■月 ~ 20■■年■月 >)

日本人尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者 (54 例、25 ~ 71 歳、68.9±11.9 kg) を対象とするプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤 5 mg/kg を 0、2、6 週に静脈内投与したときの血清中本薬濃度の推移は表 1 のとおりであり、定量限界値 (0.1 µg/mL) 未満であった症例の割合は、6 及び 14 週において、それぞれ 3.0% (1/33 例) 及び 9.4% (3/32 例) であった。

表 1 日本人乾癬患者に本剤 5 mg/kg を 0、2、6 週に静脈内投与した時の血清中本薬濃度推移 (µg/mL)

0 週		2 週		6 週		10 週	14 週
C _{pre}	C _{1H}	C _{pre}	C _{1H}	C _{pre}	C _{1H}		
0.00 ± 0.00 (35)	97.18 ± 19.4 (34)	25.38 ± 6.57 (34)	115.56 ± 23.03 (33)	13.00 ± 7.96 (33)	108.66 ± 25.29 (33)	14.93 ± 6.82 (32)	3.34 ± 2.95 (32)

C_{pre} : 投与前値、C_{1H} : 投与終了 1 時間後値

平均値±標準偏差 (例数)

14 週までに 35 例で ATI が測定され、陽性 : 2 例 (5.7%)、陰性 : 4 例 (11.4%)、評価不能 : 29 例 (82.9%) であり、ATI 陽性例、陰性例、評価不能例の順に血清中本薬濃度の消失が早い傾向が認められた。

2) 継続投与試験 (5.3.3.2.8 : TA-650-16 < 20■■年■月 ~ 20■■年■月 >)

第 相検証的試験 (TA-650-15 試験) を終了し、本剤の投与継続を希望した患者 (47 例) を対象とする非盲検非対照試験において、TA-650-15 試験で本剤群に割り付けられていた被験者 (32 例) に本剤 5 mg/kg を 8 週間隔で 48 週まで静脈内投与したときの血清中本薬トラフ濃度 (µg/mL) は、8 週 2.44±2.22 (30 例)、16 週 2.16±2.18 (29 例)、24 週 2.47±2.91 (29 例)、32 週 2.32±2.24 (29 例)、40 週 1.75±1.83 (28 例)、48 週 2.04±2.13 (27 例)、56 週 2.22±2.26 (27 例) であった。定量限界値未満であった症例の割合は、本試験開始時点 (検証的試験からの通算 14 週) で 9.4% (3/32 例)、最終投与 48 週 (同 62 週) で 25.9% (7/27 例) であった。64 週 (同 78 週) までに 32 例で ATI が測定され、陽性 : 7 例 (21.9%)、陰性 : 18 例 (56.3%)、評価不能 : 7 例 (21.9%) であった。

3) 長期投与試験 (5.3.3.2.2 : TA-650-17 < 20■■年■月 ~ 20■■年■月 >)

日本人尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者 (64 例、20 ~ 74 歳、65.1±14.9 kg) を対象とする非盲検非対照試験において、本剤 5 mg/kg を 0、2、6 週、以後 8 週間隔で 46 週まで静脈内投与したときの血清中本薬濃度推移は表 2 のとおりであり、6 週までの血清中本薬濃度は検証的試験と同様の推移を示した。また、14 週から 46 週の血清中トラフ濃度及び 54 週の血清中本薬濃度は、投与期間に伴い低下傾向を示した。定量限界値未満であった症例の割合は、6、14、22、30、38、46、54 週で、それぞれ 3.1% (2/64 例)、14.5% (9/62 例)、28.3% (17/60 例)、32.2% (19/59 例)、41.1% (23/56 例)、43.1% (22/51 例)、44.0% (22/50 例) であり、投与期間に伴い増加傾向がみられた。

表 2 日本人乾癬患者に本剤 5 mg/kg を 0、2、6 週、その後 8 週間隔で静脈内投与した時の血清中本薬濃度推移 (µg/mL)

0 週		2 週		6 週		14 週	22 週	30 週	38 週	46 週	54 週
C _{pre}	C _{1H}	C _{pre}	C _{1H}	C _{pre}	C _{1H}	C _{pre}					
0.00 ± 0.00 (64)	104.57 ± 23.32 (64)	25.77 ± 7.65 (64)	121.27 ± 29.52 (64)	13.88 ± 9.15 (64)	113.80 ± 28.88 (63)	3.81 ± 3.99 (62)	2.06 ± 2.72 (60)	1.81 ± 2.38 (59)	1.68 ± 3.11 (56)	1.32 ± 1.91 (51)	1.50 ± 2.23 (50)

C_{pre} : 投与前値、C_{1H} : 投与終了 1 時間後値

平均値±標準偏差 (例数)

62 週までに 64 例で ATI が測定され、陽性：19 例（29.7%）、陰性：41 例（64.1%）、評価不能：4 例（6.3%）であった。また、血清中本薬濃度の推移、ATI 陽性率及び定量限界値未満率は、原疾患の違いにより大きな相違はみられなかった。

（2）外国人患者を対象とした試験

1）SPIRIT 試験（5.3.3.2.3：C0168T31 <2001 年 12 月～2003 年 5 月>）

外国人尋常性乾癬患者（249 例<薬物動態解析対象例数 248 例>、19～83 歳、93.3±23.4 kg）を対象とするプラセボ対照無作為化二重盲検試験において、本剤 3 又は 5 mg/kg を 0、2、6 週に静脈内投与したときの 2 及び 6 週の血清中本薬トラフ濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）は、3 mg/kg 群でそれぞれ 21.4±11.2（94 例）及び 10.4±10.4（90 例）、5 mg/kg 群で 36.4±14.8（96 例）及び 23.9±14.6（90 例）であり、10 及び 14 週の血清中本薬濃度は、3 mg/kg 群でそれぞれ 10.1±8.7（88 例）及び 2.2±3.9（86 例）、5 mg/kg 群で 25.7±15.0（92 例）及び 8.3±11.9（90 例）であった。3 及び 5 mg/kg 群の薬物動態パラメータは、 C_{max} がそれぞれ 111.9±34.3 及び 183.1±47.7 $\mu\text{g/mL}$ 、 $\text{AUC}_{(0-1)}$ が 2591.5±1109.9 及び 4936.8±1641.5 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ 、 $t_{1/2}$ が 7.4±3.9 及び 9.3±4.6 day であった。26 週までの ATI 陽性率は、3 mg/kg 群で 27.3%（21/77 例）、5 mg/kg 群で 19.5%（17/87 例）であり、3 mg/kg 群に比べ 5 mg/kg 群の陽性率は低かった。また、ATI 陽性例、陰性例、評価不能例の順に血清中本薬濃度の消失が早い傾向が認められた。

2）EXPRESS 試験（5.3.3.2.4：C0168T38 <2002 年 12 月～2004 年 6 月>）

外国人尋常性乾癬患者（378 例<薬物動態解析対象例数 169 例>、19～76 歳、86.6±19.8 kg）を対象とするプラセボ対照無作為化二重盲検試験において、本剤 5 mg/kg を 0、2、6 週、以後 46 週まで 8 週間隔で静脈内投与したとき、10 週の血清中本薬濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）は 28.6±34.0（110 例）、14 週以後の血清中トラフ濃度は 14 週 10.3±30.2（109 例）、22 週 4.7±6.0（101 例）、30 週 5.1±12.0（92 例）、38 週 4.5±6.7（85 例）、46 週 5.9±11.3（95 例）であり、22 週以降は一定の値を示したことから、本薬の蓄積性はないと考えられた。定量限界値未満であった症例の割合は、2 週では 0.9%であったが、30 週までに 29.3%まで徐々に増加し、その後 46 週までは 25.9～29.3%で推移した。66 週までの ATI 陽性率は 26.5%（70/264 例）であり、ATI 陽性例、陰性例、評価不能例の順に血清中本薬濃度の消失が早い傾向が認められた。

3）EXPRESS 試験（5.3.3.2.5：C0168T44 <2003 年 9 月～2005 年 4 月>）

外国人尋常性乾癬患者（835 例<薬物動態解析対象例数 178 例>、18～80 歳、91.9±22.8 kg）を対象とするプラセボ対照無作為化二重盲検試験において、本剤 3 又は 5 mg/kg を 0、2、6 週に静脈内投与したとき、10 週の血清中本薬濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）は、3 mg/kg 群（65 例）で 11.2±14.5、5 mg/kg 群（70 例）で 27.5±21.0、14 週の血清中本薬トラフ濃度は 3 mg/kg 群（50 例）で 7.8±39.8、5 mg/kg 群（54 例）で 7.7±7.9 であった。その後、10 週の PASI（Psoriasis Area and Severity Index）スコア¹を用いて各本剤投与群を 8 週群（引き続き同用量の本剤を 8 週間隔で 46 週まで投与する群）及び

¹ 身体を頭部、上肢、体幹、下肢に 4 部位に区分し、それぞれについて紅斑、浸潤、落屑の症状を 5 段階で評価しスコア化した後、症状スコアに乾癬の面積スコア及び各部位の体表面積の占有割合（頭部 10%、上肢 20%、体幹 30%、下肢 40%）を乗じて総和したスコア（最大値 72.0）。

PRN 群(4 週間隔で 46 週まで評価される PASI スコアに従い、各時点の PASI スコアの改善が 75% 未満となった症例には本剤、75%以上の症例にはプラセボを投与する群)に再割付し、各群の血清中本薬濃度推移を検討したところ、8 週群の血清中トラフ濃度 ($\mu\text{g/mL}$) 推移は、3 mg/kg 8 週群で 22 週 1.5 ± 3.4 (29 例)、30 週 0.8 ± 2.0 (29 例)、38 週 0.6 ± 1.4 (26 例)、46 週 0.9 ± 1.9 (21 例)、5 mg/kg 8 週群で 22 週 5.0 ± 7.6 (31 例)、30 週 3.8 ± 5.9 (31 例)、38 週 8.1 ± 27.2 (28 例)、46 週 3.0 ± 4.0 (26 例)であった。一方、3 mg/kg PRN 群(17~26 例)の血清中本薬濃度は、34、38、42 週において 3 mg/kg 8 週群よりも高かったが、これは 30、34、38 週時点で多くの症例が本剤投与を受けたことによるものと考えられた。5 mg/kg PRN 群(24~32 例)の血清中本薬濃度は、5 mg/kg 8 週群より低い傾向がみられた。定量限界値未満であった症例の割合は、10 週では 3 mg/kg 群:16.9%、5 mg/kg 群:1.4%であったのに対し、46 週では 3 mg/kg 8 週群:71.4%、3 mg/kg PRN 群:64.7%、5 mg/kg 8 週群:38.5%、5 mg/kg PRN 群:37.5%まで増加した。66 週までの ATI 陽性率は、3 mg/kg 8 週群:51.5% (69/134 例)、3 mg/kg PRN 群:46.2% (60/130 例)、5 mg/kg 8 週群:35.8% (49/137 例)、5 mg/kg PRN 群:41.5% (59/142 例)であり、5 mg/kg 群では 3 mg/kg 群に比べて陽性率が低かった。

< 審査の概略 >

血清中本薬濃度と有効性の関係について

機構は、血清中本薬濃度と乾癬に対する有効性の関係について、ATI による影響も含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験(検証/継続投与試験及び長期投与試験)、海外臨床試験(SPIRIT 試験、EXPRESS 試験、EXPRESS 試験及び IMPACT2 試験)について、5 mg/kg 8 週群における血清中トラフ濃度が定量限界値 ($0.1 \mu\text{g/mL}$) 未満の症例と定量限界値以上の症例の PASI スコア 75% 改善率²を経時的に比較したところ、いずれの試験においても、血清中トラフ濃度が定量限界値以上の症例では、PASI スコア 75%改善率が高く維持されたのに対して、定量限界値未満の症例の PASI スコア 75%改善率は、定量限界値以上の症例と比べて低値を示したこと、血清中本薬濃度別 ($0.1 \mu\text{g/mL}$ 未満、 $0.1 \sim 1 \mu\text{g/mL}$ 、 $1 \sim 10 \mu\text{g/mL}$ 、 $10 \mu\text{g/mL}$ 以上の 4 区分)の PASI スコア 75% 改善率についても経時的に比較したところ、定量限界値以上の各区分の症例では、定量限界値未満の症例と比べて、同様に高い PASI スコア 75%改善率が維持されたことから、血清中本薬濃度を少なくとも $0.1 \mu\text{g/mL}$ 以上に維持することにより、乾癬に対する高い改善率が維持されること、また、上記の国内外臨床試験において、血清中本薬濃度に大きな影響を及ぼす ATI の発現率は 13.3~35.8%であり、いずれの試験においても、血清中本薬濃度は ATI 陽性例 < 陰性例 < 判定不能例の順で高く推移し、30 週以降の血清中トラフ濃度は、ATI 陽性例では、 $0.1 \mu\text{g/mL}$ 未満で推移したのに対して、ATI 陰性例及び評価不能例では $0.1 \mu\text{g/mL}$ 以上で維持され、これらの傾向は RA などの他疾患とほぼ同様であったことを説明した。

機構は、以上の説明より、乾癬における血清中本薬濃度と有効性との関係は RA 等で得られている知見とほぼ同様であり、乾癬患者への本剤投与時にも ATI の発現に伴う有効性の低下に留意する必要があると考える。

² ベースラインに対して PASI スコアが 75%以上減少した症例の割合

() 有効性及び安全性試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

有効性及び安全性の評価資料として、日本人乾癬患者を対象とした第 相検証的試験 (TA-650-15<5.3.5.1.1>) とそれに続く継続投与試験 (TA-650-16<5.3.5.2.2>) 及び長期投与試験 (TA-650-17<5.3.5.2.1>) また、外国人乾癬患者を対象とした SPIRIT 試験 (C0168T31<5.3.5.1.2>)、EXPRESS 試験 (C0168T38<5.3.5.1.3>)、EXPRESS 試験 (C0168T44<5.3.5.1.4>)、IMPACT 試験 (P02114<5.3.5.1.5>) 及び IMPACT2 試験 (C0168T50<5.3.5.1.6>) の成績が提出された。

(1) 日本人患者を対象とした試験

1) 第 相検証的試験 (5.3.5.1.1: TA-650-15 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

光線療法又は全身療法を必要とする中等症又は重症の尋常性乾癬患者 (関節症性乾癬患者を含む)³ (目標症例数 45 例 < 本剤群 30 例、プラセボ群 15 例 >) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、乾癬に対する海外臨床試験成績及び国内外での他疾患の臨床試験成績に基づき、本剤 5 mg/kg 又はプラセボを 0、2 及び 6 週に静脈内投与することとされた。

総投与症例数 54 例 (本剤群 35 例、プラセボ群 19 例) 全例が FAS (Full Analysis Set) とされ、安全性解析対象及び有効性の主たる解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である投与 10 週目の PASI スコア 75% 改善率は、表 3 のとおりであり、本剤群はプラセボ群に比べて有意に高い改善を示した ($p < 0.001$ 、投与群と 0 週の PASI スコアを説明変数とした exact な logistic 回帰)。また、副次評価項目である PASI スコア 50% 改善率及び PASI スコア 90% 改善率は表 3 のとおりであった。

表 3 投与 10 週における PASI スコア改善率

	プラセボ群	本剤群
PASI スコア 50% 改善率	10.5 (2/19)	82.9 (29/35)
PASI スコア 75% 改善率	0.0 (0/19)	68.6 (24/35)
PASI スコア 90% 改善率	0.0 (0/19)	54.3 (19/35)

% (例数)

45 例中 17 例は関節症性乾癬患者 (本剤群 10 例、プラセボ群 7 例) であり、関節症性乾癬患者のみを対象とした副次評価項目である疼痛評価 (VAS) 改善率は、投与 14 週目では本剤群 90.9%、プラセボ群 32.1% であり、また、基準⁴を満たす被験者のみで評価された投与 14 週目の ACR 基準 20% 改善率⁵は、本剤群 100.0% (3/3 例)、プラセボ群 33.3% (1/3 例) であった。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、本剤群 97.1% (34/35 例)、プラセボ群 57.9% (11/19 例) に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 1 例 (アナフィラキシー様反応) 及びプラセボ群 1 例 (感染及び乾癬 (尋常性乾癬悪化)) に認められ、アナフィラキシー様反応及び感染は因果関係が否定されなかったが、いずれも回復した。また、投与中止に至った有害事象は、重篤な有害事象と同じ事象であった。

³ 登録時の局面型皮疹の病巣範囲が体表面積 (BSA) の 10% 以上、PASI スコアが 12 以上

⁴ 疼痛関節数 5 以上、腫脹関節数 5 以上、CRP 値 1.5 mg/dL 以上又は朝のこわばり 45 分以上

⁵ RA で広く使用されている関節症状評価の指標であり、疼痛関節数、腫脹関節数、被験者による疼痛評価 (VAS)、被験者による全般評価 (VAS)、医師による全般評価 (VAS)、被験者による日常生活の評価 (HAQ)、CRP 値から算出される。

副作用は、本剤群 85.7% (30/35 例) 及びプラセボ群 36.8% (7/19 例) に認められ、2 例以上に発現した事象は表 4 のとおりであった。

表 4 2 例以上に認められた副作用

		5 mg/kg 群	プラセボ群
臨床検査	DNA 抗体陽性	24 (68.6)	0 (0.0)
	肝機能検査異常	4 (11.4)	1 (5.3)
	ALT (GPT) 増加	2 (5.7)	0 (0.0)
	γ-GTP 増加	2 (5.7)	0 (0.0)
感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	7 (20.0)	1 (5.3)
	咽頭炎	2 (5.7)	0 (0.0)

例数 (%)

以上より申請者は、本剤の尋常性乾癬及び関節症性乾癬の局面型皮疹に対する有効性が確認され、関節症性乾癬の関節症状に対する有効性も示唆されたこと、また乾癬患者における安全性プロファイルは既承認疾患での安全性プロファイルと大きな相違はないと考えられる旨を説明した。

2) 継続投与試験 (5.3.5.2.2: TA-650-16 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

第 相検証的試験 (TA-650-15 試験) を完了し、継続投与を希望する尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、TA-650-15 試験で本剤群に割り付けられていた被験者には本剤 5 mg/kg を 8 週間隔で、プラセボ群に割り付けられていた被験者には本剤 5 mg/kg を 2、4、8 週、以後 8 週間隔で 46 週まで静脈内投与することとされた。

総投与症例 47 例全例が FAS とされ、安全性解析対象及び有効性解析対象とされた。中止例数は 7 例であり、中止理由は有害事象 4 例、中止の申し出 2 例等であった。

有効性評価項目の一つである PASI スコア 75% 改善率は最終 52 週までの Last Observation Carried Forward (LOCF) 集計で本剤群 75.0% (24/32 例)、プラセボ 本剤群 73.3% (11/15 例) であり、関節症性乾癬患者における ACR 基準 20% 改善率は最終 52 週までの LOCF 集計で本剤群 100.0% (3/3 例)、プラセボ 本剤群 100.0% (3/3 例) であった。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は 97.9% (46/47 例) に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 10.6% (5/47 例) に認められ、白内障、帯状疱疹、椎間板突出、唾液腺癌及び乳腺線維腺腫各 1 例であった。投与中止に至った有害事象は 6.4% (3/47 例) に認められ、唾液腺癌、アナフィラキシー様反応、蕁麻疹であり、また、第 相検証的試験中に発現したコンピュータ断層撮影異常により 1 例が継続投与試験中に投与中止に至った。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、すべて回復した。

副作用は 87.2% (41/47 例) に認められ、主な事象は DNA 抗体陽性 44.7% (21/47 例)、抗核抗体陽性 36.2% (17/47 例)、鼻咽頭炎 21.3% (10/47 例)、帯状疱疹 6.4% (3/47 例)、蕁麻疹 6.4% (3/47 例) であった。

以上より申請者は、乾癬患者における本剤の長期投与時の安全性プロファイルは既承認疾患と同様であり、第 相検証的試験で認められた局面型皮疹に対する有効性の維持が確認され、関節症性乾癬の関節症状に対する有効性も長期間維持できる可能性が示唆されたと考えられる旨を説明した。

3) 長期投与試験 (5.3.5.2.1: TA-650-17 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

尋常性乾癬、関節症性乾癬⁶、膿疱性乾癬 (限局性を除く) 又は乾癬性紅皮症と診断された患者⁷ (目標症例数 60 例) を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 5 mg/kg を 0、2、6 週、以後 8 週間隔で 46 週まで静脈内投与することとされた。

総投与症例数 64 例 (尋常性乾癬 37 例、関節症性乾癬 12 例、膿疱性乾癬 7 例、乾癬性紅皮症 8 例) 全例が FAS とされ、安全性及び有効性の解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である尋常性乾癬患者における PASI スコア 75% 改善率は、10 週 72.2% (26/36 例) 30 週 61.8% (21/34 例) 50 週 53.6% (15/28 例) 最終⁸ 54.1% (20/37 例) 関節症性乾癬患者における ACR 基準 20% 改善率は、14 週 66.7% (8/12 例) 30 週 72.7% (8/11 例) 46 週 80.0% (8/10 例) 最終 83.3% (10/12 例) 膿疱性乾癬患者における全般改善度⁹ は、10 週 85.7% (6/7 例) 30 週 66.7% (4/6 例) 50 週 100% (4/4 例) 最終 57.1% (4/7 例) 乾癬性紅皮症患者における全般改善度は、10 週 87.5%、30 週 87.5%、50 週 87.5%、最終 87.5% (いずれも 7/8 例) であった。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、93.8% (60/64 例) に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、6 例 (膿疱性乾癬及び乾癬各 2 例、類天疱瘡 1 例、带状疱疹・後腹膜膿瘍・椎間板炎・脊椎炎 1 例) に認められ、膿疱性乾癬及び乾癬以外は治験薬との因果関係は否定されなかったが、いずれも回復した。投与中止に至った有害事象は 15.6% (10/64 例) に認められた。

副作用は、92.2% (59/64 例) に認められた。主な事象は、DNA 抗体陽性 78.1% (50/64 例) 抗核抗体陽性 37.5% (24/64 例) 鼻咽頭炎 28.1% (18/64 例) 肝機能検査異常及び発熱 7.8% (5/64 例) 血圧上昇、AST (GOT) 増加、 γ -GTP 増加、ALP 増加、単純ヘルペス及び倦怠感 6.3% (4/64 例) であった。

以上より申請者は、局面型皮疹に関しては尋常性乾癬を始め、いずれの原疾患においても改善が認められ、50 週まで維持されたこと、関節症性乾癬の ACR 基準改善率は海外臨床試験成績と同程度であり、46 週まで関節症状の改善が維持されたこと、重症型の乾癬である膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症においても全般改善度等において尋常性乾癬及び関節症性乾癬と同様の改善が認められたこと、これらの乾癬患者での安全性プロファイルは既承認疾患と大きな相違はなかったことなどから、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する本剤の有用性が示されたと考える旨を説明した。

(2) 外国人患者を対象とした試験

1) SPIRIT 試験 (5.3.5.1.2: C0168T31 < 2001 年 12 月 ~ 2003 年 5 月 >)

光線療法又はそれ以外の全身療法を実施した経験を有する尋常性乾癬患者 (関節症性乾癬の合

⁶ DMARDs 又は副腎皮質ホルモン製剤で効果不十分、登録時の腫脹関節数 5 以上、登録時の疼痛関節数 5 以上、登録時に CRP1.5mg/dL 以上又は朝のこわばり 45 分以上の全てを満たす患者

⁷ 同意取得時点で尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬 (限局性を除く) 又は乾癬性紅皮症と診断されている患者

⁸ 50 週 (ACR 評価については 46 週) までの最終時点の評価を LOCF により集計

⁹ 医師による消失、改善、不変、悪化の 4 段階の評価のうち消失及び改善の割合

併例も含む)(目標症例数 200 例<3 mg/kg 群 80 例、5 mg/kg 群 80 例、プラセボ群 40 例>)を対象に、本剤の有効性と安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 3 mg/kg、5 mg/kg 又はプラセボを 0、2 及び 6 週に静脈内投与し、26 週に PGA¹⁰スコアが 3 以上の症例に対しては同一用量を再投与することとされた。

割付症例 249 例(3 mg/kg 群 99 例、5 mg/kg 群 99 例、プラセボ群 51 例)全例が有効性解析対象とされ、治験薬が投与されなかった 3 mg/kg 群 1 例を除く 248 例が安全性解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である投与 10 週目の PASI スコア 75%改善率は、3 mg/kg 群 71.7%(71/99 例)、5 mg/kg 群 87.9%(87/99 例)、プラセボ群 5.9%(3/51 例)であり、3 mg/kg 群及び 5 mg/kg 群ともにプラセボ群に比べて有意に高い改善を示した(いずれも p<0.001、Pearson の χ^2 検定)。なお、副次評価項目である 26 週再投与例における 30 週の PASI スコア 75%改善率は、3 mg/kg 群 23.1%(12/52 例)、5 mg/kg 群 34.0%(17/50 例)、プラセボ群 18.2%(2/11 例)であった。

有害事象(臨床検査値異常変動を含む)は、3 mg/kg 群 77.6%(76/98 例)、5 mg/kg 群 78.8%(78/99 例)及びプラセボ群 62.7%(32/51 例)に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 3 mg/kg 群 4 例 5 件(骨折 2 件、扁平上皮癌、胆のう炎及び胆石症各 1 件)及び 5 mg/kg 群 8 例 9 件(憩室炎、胃腸出血、基底細胞癌、腎盂腎炎、腎結石、腹部ヘルニア、卵巣のう胞、敗血症及び脳出血各 1 件)に認められた。

副作用は本剤 3 mg/kg 群 42.9%(42/98 例)、5 mg/kg 群 53.5%(53/99 例)及びプラセボ群 25.5%(13/51 例)に認められ、主な事象は表 5 のとおりであった。

表 5 いずれかの群で 5%以上に認められた副作用

		プラセボ群	本剤群		
			3 mg/kg	5 mg/kg	計
呼吸器系障害	上気道感染	2 (3.9)	6 (6.1)	10 (10.1)	16 (8.1)
	副鼻腔炎	1 (2.0)	3 (3.1)	9 (9.1)	12 (6.1)
	咽頭炎	0 (0.0)	5 (5.1)	3 (3.0)	8 (4.1)
皮膚・皮膚付属器障害	そう痒症	0 (0.0)	10 (10.2)	6 (6.1)	16 (8.1)
	多汗	0 (0.0)	1 (1.0)	5 (5.1)	6 (3.0)
一般的全身障害	疲労	1 (2.0)	3 (3.1)	7 (7.1)	10 (5.1)
筋・骨格系障害	筋痛	0 (0.0)	2 (2.0)	8 (8.1)	10 (5.1)
	関節痛	0 (0.0)	5 (5.1)	4 (4.0)	9 (4.6)
中枢・末梢神経系障害	頭痛	1 (2.0)	6 (6.1)	9 (9.1)	15 (7.6)
消化管障害		0 (0.0)	9 (9.2)	7 (7.1)	16 (8.1)
肝臓・胆管系障害	血清 GPT 増加	1 (2.0)	6 (6.1)	4 (4.0)	10 (5.1)
白血球・網内系障害		3 (5.9)	5 (5.1)	8 (8.1)	13 (6.6)
抵抗機構障害		1 (2.0)	5 (5.1)	7 (7.1)	12 (6.1)
血管(心臓外)障害	潮紅	0 (0.0)	2 (2.0)	9 (9.1)	11 (5.6)
心・血管障害(一般)		0 (0.0)	2 (2.0)	5 (5.1)	7 (3.6)

例数(%)

以上より申請者は、尋常性乾癬患者に本剤 3 mg/kg 又は 5 mg/kg を 0、2、6 週に投与することで、いずれの用量においても局面型皮疹に対する有効性が認められたが、5mg/kg の方が優れていたこと、また、いずれの用量においても忍容性が示されたことを説明した。

2) EXPRESS 試験(5.3.5.1.3: C0168T38<2002 年 12 月~2004 年 6 月>)

光線療法又は全身療法を必要とする尋常性乾癬患者(関節症性乾癬の合併例も含む)(目標症例

¹⁰ 医師による皮膚病変の全般評価

数 375 例<本剤群 300 例、プラセボ群 75 例>) を対象に、本剤の有効性と安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤群には、本剤 5 mg/kg を 0、2、6 週、以後 8 週間隔で 46 週まで静脈内投与することとされ、プラセボ群には、プラセボを 0、2、6、14、22 週に投与後、本剤 5 mg/kg を 24、26、30、38、46 週に投与することとされた (プラセボ 本剤群)。

割付症例 378 例 (5 mg/kg 群 301 例、プラセボ群 77 例) が有効性解析対象とされ、治験薬が投与されなかった 5 mg/kg 群 3 例を除く 375 例が安全性解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である投与 10 週目の PASI スコア 75%改善率は、本剤群 80.4% (242/301 例)、プラセボ群 2.6% (2/77 例) であり、本剤群はプラセボ群に比べて有意に高い改善を示した (p<0.001、Pearson の χ^2 検定)。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、本剤群 (0-50 週) 93.3% (278/298 例)、プラセボ群 (0-24 週) 71.1% (54/76 例)、プラセボ 本剤群 (24-50 週) 72.1% (49/68 例) に認められた。死亡例は本剤群で 1 例 (A 群連鎖球菌性の壊死性筋膜炎・二次性敗血症) 認められたが、因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は、本剤群 (0-50 週) 12.4% (37/298 例)、プラセボ群 (0-24 週) 2.6% (2/76 例)、プラセボ 本剤群 (24-50 週) 5.9% (4/68 例) に認められ、主な事象は、本剤群の膿瘍 1.3% (4/298 例) 及び乾癬 1.0% (3/298 例)、プラセボ群 (0-24 週) の乾癬 2.6% (2/76 例) であった。

副作用は、本剤群 (0-50 週) 61.1% (182/298 例)、プラセボ群 (0-24 週) 44.7% (34/76 例)、プラセボ 本剤群 (24-50 週) 44.1% (30/68 例) に認められ、主な事象は表 6 のとおりであった。

表 6 いずれかの群で 5%以上に認められた副作用

		プラセボ群 (0-24 週)	プラセボ 5 mg/kg 群 (24-50 週)	5 mg/kg 群 (0-50 週)	本剤計
皮膚・皮膚付属器障害	そう痒症	4 (5.3)	4 (5.9)	25 (8.4)	29 (7.9)
	乾癬	6 (7.9)	0 (0.0)	6 (2.0)	6 (1.6)
呼吸器系障害	上気道感染	5 (6.6)	3 (4.4)	31 (10.4)	34 (9.3)
筋・骨格系障害	関節痛	1 (1.3)	2 (2.9)	21 (7.0)	23 (6.3)
一般的全身障害	疲労	2 (2.6)	3 (4.4)	19 (6.4)	22 (6.0)
中枢・末梢神経系障害	頭痛	4 (5.3)	4 (5.9)	25 (8.4)	29 (7.9)
抵抗機能障害		4 (5.3)	3 (4.4)	37 (12.4)	40 (10.9)
肝臓・胆管系障害	肝酵素上昇	0 (0.0)	2 (2.9)	22 (7.4)	24 (6.6)
消化管障害		2 (2.6)	4 (5.9)	24 (8.1)	28 (7.7)

例数 (%)

以上より申請者は、尋常性乾癬患者に本剤 5 mg/kg を 0、2、6 週に導入投与後、46 週まで投与を継続することにより、局面型皮疹に対する有効性とその維持が認められたこと、また、忍容性が示されたことを説明した。

3) EXPRESS 試験 (5.3.5.1.4: C0168T44 <2003 年 9 月 ~ 2005 年 4 月 >)

光線療法又は全身療法を必要とする尋常性乾癬患者 (目標症例数 800 例<3 mg/kg 群 300 例、5 mg/kg 群 300 例、プラセボ群 200 例>) を対象に、本剤の有効性と安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 3 mg/kg、5 mg/kg 又はプラセボを 0、2、6 週に静脈内投与後、10 週の PASI スコアを用いて各本剤投与群を 8 週群と PRN 群に再割り付けし、14 週以降、8 週群には引き続き同用量の本剤を 8 週間隔で 46 週まで、PRN 群には 4 週間隔で 46 週まで評価される PASI スコア

に従い、各時点の PASI スコア改善率が 75%未滿となった症例には本剤、75%以上の症例にはプラセボを投与することとされた。また、プラセボ群は 16 週以降本剤投与に移行し、16、18、22、30、38、46 週に本剤 5 mg/kg を投与することとされた。

割付症例 835 例（3 mg/kg 群 313 例、5 mg/kg 群 314 例、プラセボ群 208 例）が有効性解析対象とされ、プラセボ群の非投与例 1 例を除く 834 例が安全性解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である投与 10 週目の PASI スコア 75%改善率は、3 mg/kg 群 70.3%（220/313 例）、5 mg/kg 群 75.5%（237/314 例）、プラセボ群 1.9%（4/208 例）であり、本剤各群はプラセボ群に比べて有意に高い改善を示した（いずれも $p < 0.001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel の χ^2 検定）。なお、副次評価項目である 50 週までの PASI スコア 75%改善率は、3 mg/kg 群、5 mg/kg 群 とともに PRN 群に比べ 8 週群で高く推移した。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）の発現率は、14 週までは、3mg/kg 群 62.6%（196/313 例）、5mg/kg 群 68.8%（216/314 例）、プラセボ群 56.0%（116/207 例）であり、14～50 週では、3 mg/kg 8 週群 83.4%（121/145 例）、3 mg/kg PRN 群 88.4%（130/147 例）、5 mg/kg 8 週群 83.1%（123/148 例）、5 mg/kg PRN 群 82.6%（123/149 例）であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現率は、14 週までは、3 mg/kg 群 1.0%（3/313 例）、5 mg/kg 群 2.9%（9/314 例）、プラセボ群 2.4%（5/207 例）であり、本剤群で 2 例以上発現した事象は血清病（5 mg/kg 群で 2 例）であった。また、14～50 週では、3 mg/kg 8 週群 4.1%（6/145 例）、3 mg/kg PRN 群 2.7%（4/147 例）、5 mg/kg 8 週群 3.4%（5/148 例）、5 mg/kg PRN 群 2.0%（3/149 例）であり、2 例以上発現した事象は全身性エリテマトーデス（5 mg/kg 8 週群で 2 例）であった。

50 週までの副作用発現率は、3 mg/kg 8 週群 55.2%（80/145 例）、3 mg/kg PRN 群 57.8%（85/147 例）、5 mg/kg 8 週群 52.7%（78/148 例）、5 mg/kg PRN 群 57.0%（85/149 例）であり、主な事象は表 7 のとおりであった。

表 7 50 週までに認められた副作用（いずれかの群で 5%以上）

		プラセボ群 (0 - 16 週)	3 mg/kg 8 週群	3 mg/kg PRN 群	5 mg/kg 8 週群	5 mg/kg PRN 群	本剤群*
一般的全身障害	注入に伴う反応	0 (0.0)	4 (2.8)	12 (8.2)	5 (3.4)	5 (3.4)	32 (4.0)
	胸痛	0 (0.0)	5 (3.4)	8 (5.4)	2 (1.4)	8 (5.4)	30 (3.7)
	疲労	3 (1.4)	8 (5.5)	4 (2.7)	5 (3.4)	4 (2.7)	26 (3.2)
	疼痛	2 (1.0)	8 (5.5)	3 (2.0)	4 (2.7)	2 (1.3)	22 (2.7)
呼吸器系障害	上気道感染	10 (4.8)	12 (8.3)	8 (5.4)	9 (6.1)	7 (4.7)	49 (6.0)
皮膚・皮膚付属器障害	そう痒症	6 (2.9)	11 (7.6)	6 (4.1)	9 (6.1)	7 (4.7)	47 (5.8)
	蕁麻疹	1 (0.5)	3 (2.1)	9 (6.1)	5 (3.4)	4 (2.7)	28 (3.5)
中枢・末梢神経系障害	頭痛	5 (2.4)	17 (11.7)	17 (11.6)	17 (11.5)	16 (10.7)	79 (9.8)
筋・骨格系障害	関節痛	3 (1.4)	5 (3.4)	13 (8.8)	6 (4.1)	10 (6.7)	44 (5.4)
	筋痛	2 (1.0)	5 (3.4)	8 (5.4)	6 (4.1)	5 (3.4)	30 (3.7)
消化管障害	悪心	8 (3.9)	10 (6.9)	12 (8.2)	4 (2.7)	13 (8.7)	49 (6.0)
抵抗機構障害		2 (1.0)	11 (7.6)	17 (11.6)	11 (7.4)	14 (9.4)	77 (9.5)
肝臓・胆管系障害		2 (1.0)	7 (4.8)	11 (7.5)	12 (8.1)	13 (8.7)	57 (7.0)
血管（心臓外）障害	潮紅	0 (0.0)	7 (4.8)	10 (6.8)	6 (4.1)	10 (6.7)	45 (5.6)

例数（%）*本剤群は、プラセボ 5 mg/kg 群（183 例）及び 5 mg/kg 導入療法（38 例）を含め、本剤を少なくとも 1 回投与された症例を対象とした。

以上より申請者は、尋常性乾癬の局面型皮疹に対する有効性は、50 週を通じて、本剤 5 mg/kg 8 週群において最も良好に維持されたこと、また、いずれの投与群においても忍容性が示されたことを説明した。

4) IMPACT 試験（5.3.5.1.5: P02114 < 20 年 月 ~ 20 年 月 > ）

少なくとも 1 剤以上の DMARDs で効果不十分な活動性の関節症性乾癬患者（目標症例数 100 例<各群 50 例>）を対象に、本剤の有効性と安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。なお、54 週以降は非盲検非対照試験として実施された。

用法・用量は、本剤群には、本剤 5 mg/kg を 0、2、6 週、以後 8 週間隔で 46 週まで静脈内投与することとされ、プラセボ群には、プラセボを 0、2、6、14 週に投与後、本剤 5 mg/kg を 16、18、22 週、以後 8 週間隔で 46 週まで投与することとされた。また、両群ともに 94 週まで本剤 5 mg/kg の投与が継続された。

割付症例 104 例（本剤群 52 例、プラセボ群 52 例）全例が有効性解析対象とされ、治験薬を投与されなかったプラセボ群 1 例を除く 103 例が安全性解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である投与 16 週目の ACR 基準 20%改善率は、本剤群 65.4%(34/52 例)、プラセボ群 9.6%(5/52 例)であり、本剤群はプラセボ群と比べて有意に高い改善を示した($p < 0.01$ 、Yates 補正した χ^2 検定)。また、98 週における ACR 基準 20%改善率は 61.5%(48/78 例)であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）の発現率は、16 週までは本剤群 73.1%（38/52 例）、プラセボ群 64.7%（33/51 例）、16～50 週では本剤群 83.7%（41/49 例）、プラセボ 本剤群 88.0%（44/50 例）、54～98 週では 94.9%（74/78 例）であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、16 週までは本剤群 1 例 2 件、プラセボ群 1 例 2 件、16～50 週ではプラセボ 本剤群 6 例 10 件、本剤群 8 例 9 件、54～98 週では 7 例 13 件に認められた。投与中止に至った有害事象は、16 週までは本剤群 2 例、16～50 週ではプラセボ 本剤群及び本剤群の両群合わせて 4 例、54～98 週では同 5 例に認められた。

副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）の発現率は、16 週までは、本剤群 55.8%（29/52 例）、プラセボ群 47.1%（24/51 例）であり、両群合わせて 5 例以上に認められた副作用は、頭痛（本剤群 4 例、プラセボ群 3 例、以下同順）、気管支炎（3 例、4 例）、上気道炎（1 例、5 例）、インフルエンザ様症候群（1 例、4 例）、鼻炎（3 例、2 例）、発疹（3 例、2 例）であった。16 週～50 週では、本剤群 69.4%（34/49 例）、プラセボ 本剤群 68.0%（34/50 例）であり、両群合わせて 5 例以上に認められた副作用は、上気道感染 23 例、頭痛 7 例、浮動性めまい 6 例、インフルエンザ様症候群 5 例、乾性咳嗽 5 例であった。54 週～98 週では、66.7%（52/78 例）であり、主な副作用は、上気道感染 19 例、抗核因子検査陽性 5 例、頭痛 4 例であった。

以上より申請者は、関節症性乾癬の関節症状に対する本剤の有効性とその維持が認められたこと、また忍容性が示されたことを説明した。

5) IMPACT2 試験 (5.3.5.1.6: C0168T50 < 2002 年 12 月 ~ 2004 年 11 月 >)

活動性の関節症性乾癬患者（目標症例数 200 例<各群 100 例>）を対象に、本剤の有効性と安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤群には、本剤 5 mg/kg を 0、2、6 週、以後 8 週間隔で 46 週まで静脈内投与することとされ、プラセボ群には、プラセボを 0、2、6、14、22 週に投与後、本剤 5 mg/kg 投与を 24、26、30 週、以後 8 週間隔で 46 週まで投与することとされた。また、両群とも 38 週目の腫脹関節数と疼痛関節数の合計における改善率が 20%未満の場合、38 及び 46 週には本剤 10 mg/kg を投与することとされた。

割付症例 200 例（プラセボ群 100 例、5 mg/kg 群 100 例）全例が有効性及び安全性解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である投与 14 週目の ACR 基準 20%改善率は、5 mg/kg 群 58.0% (58/100 例)、プラセボ群 11.0% (11/100 例) であり、本剤群はプラセボ群と比べて有意に高い改善を示した (p<0.001、ベースラインでの MTX 併用有無を因子とした van der Waerden normal score による分散分析での両側 F 検定)。また、24 週での手足の X 線スコア (vdH modified Sharp スコア) の変化量 (平均値 ± 標準偏差) は、5 mg/kg 群 -0.70 ± 2.53、プラセボ群 0.82 ± 2.62 であり、本剤群はプラセボ群と比べて有意に関節破壊の進展を抑制した (p<0.001、ベースラインでの MTX 併用有無を因子とした van der Waerden normal score による分散分析での両側 F 検定)。

54 週までの有害事象の発現率は、5 mg/kg 群 (プラセボ 5 mg/kg 群及び 5 10 mg/kg 群を含む) 84.8% (162/191 例)、プラセボ群 67.3% (66/98 例) であった。死亡例は認められなかった。54 週までの重篤な有害事象の発現率は、5 mg/kg 群 11.5% (22/191 例)、プラセボ群 6.1% (6/98 例) であった。投与中止に至った有害事象は、24 週までの 5 mg/kg 群で 5 例、プラセボ群で 2 例に認められ、54 週までの 5 mg/kg 群においては 16 例に認められた。

54 週までの副作用の発現率は 5 mg/kg 群 48.2% (92/191 例)、プラセボ群 26.5% (26/98 例) であり、主な事象は表 8 のとおりであった。

表 8 いずれかの群で 5%以上認められた副作用

		プラセボ群	5 mg/kg 群
呼吸器系障害	上気道感染	6 (6.1)	21 (11.0)
	咽頭炎	1 (1.0)	10 (5.2)
皮膚・皮膚付属器障害		4 (4.1)	24 (12.6)
抵抗機構障害		2 (2.0)	19 (9.9)
中枢・末梢神経系障害		4 (4.1)	17 (8.9)
肝臓・胆管系障害	血清 GPT 上昇	0 (0.0)	11 (5.8)
一般的全身障害		3 (3.1)	15 (7.9)
消化管障害		5 (5.1)	14 (7.3)
筋・骨格系障害		1 (1.0)	10 (5.2)

例数 (%)

以上より申請者は、関節症性乾癬の関節症状及び関節破壊の進展防止に対する本剤の有効性とその維持が認められたこと、また忍容性が示されたことを説明した。

< 審査の概略 >

(1) 本剤の臨床的位置付け等について

1) 既存治療に対する本剤の位置付けについて

機構は、乾癬の既存治療に対する本剤の臨床的位置付け (優先使用順位、使い分け等) について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、本邦における乾癬の主な治療は、局所療法 (外用剤)、光線療法 (紫外線照射)、全身療法 (経口剤) に大きく分類され、限局性で軽症の乾癬に対しては副腎皮質ステロイド外用剤や活性化ビタミン D₃ 外用剤等による局所療法が行われ、病巣範囲が拡大し局所療法で効果が得られない場合や重症化した場合には紫外線 (UVB) 及び UVA + ソラレン (PUVA) の光線療法やシクロスポリン、エトレチナート等の全身療法が行われるが、既存治療の効果は必ずしも十分ではなく、また、長期の使用により、光線療法では発がん、シクロスポリンでは腎障害や高血圧、エトレチナートでは催奇形性等の重篤な副作用を発現する可能性があるなどの安全性面の問題があることから、より効果が高く、患者の満足度の高い新規の全身療法剤を提供することを目的として本剤を開発したことを説明した。

その上で申請者は、乾癬治療の専門医の意見も踏まえた本剤の臨床的位置付けに関する見解と

して、乾癬の治療においては、乾癬の病型や既往歴、重症度、QOL、関節症状の進展や膿疱化のリスク等を勘案し、合併症なども含めて治療法のリスク・ベネフィットが評価されるため、本剤を含め一律に全身療法の順序を考えることは困難であること、本剤の有効性については、局面型皮疹に対する高い効果に加えて、関節症状や膿疱への効果も期待でき、安全性に関しては、前述のとおり、光線療法では発がん、シクロスポリンでは腎障害や高血圧、エトレチナートでは催奇形性等の副作用が知られており、特に長期の投与には十分な注意を要するのに対し、本剤では、特に感染症（結核、肺炎等）や投与時反応に注意を要し、これらのリスクに対応可能な施設での使用を要するものの、忍容性が認められる患者では長期的に使用できることが報告されているなど、既存治療薬とは異なる安全性プロファイルを有することから、本剤は、光線療法、シクロスポリン、エトレチナートと同列の治療の選択肢の一つとして、患者ごとのリスク・ベネフィット評価に基づき、皮膚科専門医の判断のもとに使い分けられることが適切と考えること、また、このことは光線療法又は全身療法を必要とする患者を対象に実施した臨床試験の条件とも一致しており、妥当と考える旨を説明した。

機構は、本剤の検証的試験は、前治療薬の使用の有無等に関して特段の規定は設けられておらず、本剤が局所療法抵抗性患者に対する第一選択として使用されることも想定して実施されているが、乾癬は一般に致死性の疾患ではないのに対し、本剤では致命的な経過をたどる可能性がある重篤な感染症等の発現リスクが知られており、悪性腫瘍の発現リスクも含め長期投与時の安全性は十分に解明されていないことを考慮すると、本剤を光線療法及び既存の全身療法と同列の選択肢として位置付けることは適当ではなく、光線療法又は既存の全身療法が効果不十分、あるいは忍容不良のため既存治療が施行できない患者等に対する治療薬として位置付けるべきではないかと考える。

なお、国内臨床試験について、光線療法、シクロスポリン又はエトレチナートに対し効果不十分であったと考えられる症例における部分集団解析結果の提示を申請者に求めたところ、検証的試験においては、光線療法及び全身療法を登録日の4週間以内に使用した患者を除外していたため、登録日より8週間以内にこれらを使用していた患者を効果不十分と扱い検討した結果、光線療法、シクロスポリン又はエトレチナートで効果不十分と考えられる部分集団（31例）での投与10週時点におけるPASIスコア改善率（中央値）は81.1%、その他の部分集団（23例）では92.1%であり、安全性についても部分集団間で大きな違いは認められなかったこと、長期投与と試験においては、シクロスポリン、エトレチナート又は光線療法から本剤投与に切り替えられた症例が全64例中33例含まれており、本剤投与開始時のPASIスコアよりこれらの症例はいずれも効果不十分例であると考えられたことから、各前治療の有無別での本剤投与10週時点におけるPASIスコア改善率（中央値）を検討した結果、シクロスポリン：使用あり（17例）71.4%、使用なし（46例）79.0%、エトレチナート：使用あり（9例）78.9%、使用なし（54例）77.6%、光線療法：使用あり（6例）84.3%、使用なし（57例）77.5%と、いずれの部分集団でも本剤の反応性に大きな違いはなく、安全性についても各部分集団間で大きな違いは認められなかったことが回答されており、各部分集団の症例数が少ないことに留意する必要があるものの、既存治療で効果不十分な症例等においても本剤の有用性は期待できるものと考えられる。

以上より、機構は、効能・効果を下記のように変更し、効能・効果に関連する使用上の注意に

S et al., *Br J Dermatol.*, 2004, 150: 1009-12 <1 例>, Vieira Serrão V et al., *Eur J Dermatol.*, 2008, 18: 71-3 <1 例>) 及び乾癬症性紅皮症患者 (Takahashi MD et al., *Br J Dermatol.*, 2007, 157: 828-31 <4 例>) に対し、本剤とアシトレチンを併用した症例報告においても、各症例ともに副作用は認められていないことなどから、本剤単独投与においても高い効果が得られるため、基本的には併用例は多くないと予想されるものの、必要とされる患者には、リスク・ベネフィットを勘案の上、副作用等に注意しながら本剤と光線療法や他の全身療法を併用することは可能と考える旨を説明した。

機構は、現時点では上記の回答を了承するが、本剤も含め、いずれの治療法においても重篤な副作用の発現リスクがあることから、併用時には各治療法の安全性を熟慮した上で、リスク・ベネフィットを慎重に判断する必要があり、安易な併用が行われないう、添付文書等において、他の全身療法、光線療法との併用時の安全性は確立していない旨を記載し、注意喚起することが適切と考える。また、製造販売後調査において、併用の実態（割合、患者背景、併用期間等）、併用時の安全性について慎重に検討し、適正使用に資するよう、得られた情報を適宜医療現場に情報提供する必要があると考える。

(2) 有効性について

機構は、尋常性乾癬に対する本剤の有効性は提出された試験成績により示されていると判断する。その他の関節症性乾癬、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬に対する本剤の有効性については、以下のように考える。

1) 関節症性乾癬について

関節症性乾癬の局面型皮疹に対する本剤の有効性については、検証的試験において、尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者を合わせて評価した投与 10 週目の PASI スコア 75% 改善率は、プラセボ群 0% に対し本剤群 68.6% であり、本剤群で有意に高い改善率が示されていること ($p < 0.001$ 、投与群と 0 週の PASI スコアを説明変数とした exact な logistic 回帰)、関節症状に対する有効性については、検証的試験における関節症性乾癬患者での投与 14 週の疼痛評価 (VAS) 改善率 (中央値) は、本剤群 90.9%、プラセボ群 32.1% であり、事後解析ではあるが、本剤群で有意に高い改善率が示されたこと ($p = 0.012$ 、exact な Wilcoxon の順位和検定)、また、検証的試験及び長期投与試験において、疼痛関節数や腫脹関節数が 5 以上等の疾患活動性を有する患者について、リウマチ科医等の協力を得ながら ACR 改善評価を行った結果、表 9 のとおり、有効性が検証されている海外臨床試験成績と同様の傾向が示されたことから、申請者は関節症性乾癬に対する本剤の有効性は示されていると考える旨を説明している。

表 9 国内外臨床試験における ACR 基準 20%、50%、70% 改善率

	検証的試験		長期投与試験	IMPACT 試験		IMPACT2 試験	
	14 週		14 週	16 週		14 週	
	プラセボ	5 mg/kg	5 mg/kg	プラセボ	5 mg/kg	プラセボ	5 mg/kg
ACR 基準 20% 改善率	33.3 (1/3)	100 (3/3)	66.7 (8/12)	9.6 (5/52)	65.4 (34/52)	11.0 (11/100)	58.0 (58/100)
ACR 基準 50% 改善率	0.0 (0/3)	100 (3/3)	50.0 (6/12)	0.0 (0/52)	46.2 (24/52)	3.0 (3/100)	36.0 (36/100)
ACR 基準 70% 改善率	0.0 (0/3)	66.7 (2/3)	33.3 (4/12)	0.0 (0/52)	28.8 (15/52)	1.0 (1/100)	15.0 (15/100)

% (例数)

機構は、本邦における関節症性乾癬の患者数は乾癬全体の 5.4% 程度と少ないため、検証的試験において尋常性乾癬患者とともに皮膚症状を主要評価として関節症性乾癬に対する有効性を評価

したことについては理解でき、関節症性乾癬患者のみでの部分集団解析においても、投与 10 週目の PASI スコア 75% 改善率は、プラセボ群 0% (0/7 例)、本剤群 70.0% (7/10 例) であり、全体群と同様の成績であったことから、関節症性乾癬の局面型皮疹に対する本剤の有効性は示されていると判断する。一方、関節症性乾癬において皮膚症状と同様に重要な症状である関節症状については、国内臨床試験で評価可能であった症例は少数であったものの、ACR 改善評価において海外臨床試験成績と同様の有効性が示されていること、また海外臨床試験では関節の構造的損傷防止に対する有効性も確認されていることを踏まえれば、日本人関節症性乾癬患者の関節症状に対しても本剤の有効性は期待できるものと考え。ただし、国内臨床試験において検討された症例数は限られていることから、関節症状に対する有効性については、製造販売後調査の中でさらに確認が必要と考える。

2) 乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬について

申請者は、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬の患者数はいずれも乾癬全体の 1% 程度であり、臨床試験への患者の組み入れは容易ではないと予想されたこと、一方で、既存治療で効果不十分な患者では本剤の使用が切望されており、適応外での使用が予想されることなどから、長期投与と試験に可能な限り症例を組み入れて有効性及び安全性を評価し、これらの乾癬についても効能・効果に含めるべきと考えた旨を説明した上で、長期投与と試験には、乾癬性紅皮症患者 8 例及び膿疱性乾癬患者 7 例が組み入れられ、乾癬性紅皮症では、有効性主要評価項目である全般改善度評価において、投与 6 週で 8 例全例が「改善」を示し、一部に再燃する症例が認められたが、50 週で 7/8 例が「消失」又は「改善」を示したこと、また、膿疱性乾癬では、有効性主要評価項目である全般改善度評価において、投与 2 週で 7 例全例が「改善」を示し、50 週では投与を継続した 4 例のうち 3 例が「消失」、1 例が「改善」であったこと、副次評価項目である膿疱の程度スコアでは、投与 2 週で 7 例中 6 例が改善を認め、急性期症状を繰り返すことが膿疱性乾癬の特徴とされているのに対し、50 週まで 7 例中 3 例が急性期症状の徴候なくコントロールされていたこと、一方、50 週までに 4 例で再燃を認めたが、このうち 1 例は再燃時にも外用剤と併用しながら本剤を継続することで症状をコントロール可能であったこと、安全性については、長期投与試験における各乾癬での有害事象及び副作用発現率は、尋常性乾癬ではそれぞれ 91.9% 及び 91.9%、関節症性乾癬では 100% 及び 91.7%、乾癬性紅皮症では 87.5% 及び 87.5%、膿疱性乾癬では 100% 及び 100% であり、重篤な有害事象は、尋常性乾癬では 3/37 例 (8.1%)、関節症性乾癬では 1/12 例 (8.3%)、乾癬性紅皮症では 0/8 例、膿疱性乾癬では 2/7 例 (28.6%) に発現したが、このうち副作用は尋常性乾癬の 1 例 (類天疱瘡) 及び膿疱性乾癬の 1 例 (帯状疱疹/後腹膜膿瘍/椎間板炎/脊椎炎) のみであり、原疾患の違いにより安全性プロファイルに大きな相違はなかったことなどから、当該試験成績に基づき、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬に対する本剤の高い有用性が示唆されていると考え、これを説明している。さらに、National Psoriasis Foundation (米国) の Medical board において本剤とシクロスポリンが乾癬性紅皮症のファーストライン治療薬として推奨されていること (Rosenbach M et al., *J Am Acad Dermatol.*, 2009, Aug 7. [Epub ahead of print])、British Association of Dermatologists guidelines において本剤の膿疱性乾癬に対する使用が推奨されていることなどから、これらの乾癬に対する本剤の使用の妥当性が支持されると考える旨を説明している。

機構は、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬の症例数は少ないため、当該患者のみを対象とした検証

試験は実施できず、長期投与試験の中で有効性及び安全性を評価したことについては理解でき、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬では尋常性乾癬及び関節症性乾癬とは皮疹の種類に相違があるものの、各乾癬に共通する評価項目である全般改善度の改善率（「消失」及び「改善」の症例の割合）において、乾癬性紅皮症（10週 87.5%〈7/8例〉、50週 87.5%〈7/8例〉、最終 87.5%〈7/8例〉）、膿疱性乾癬（10週 85.7%〈6/7例〉、50週 100%〈4/4例〉、最終 57.1%〈4/7例〉）では、尋常性乾癬（10週 91.7%〈33/36例〉、50週 92.9%〈26/28例〉、最終 89.2%〈33/37例〉）及び関節症性乾癬（10週 100%〈12/12例〉、50週 90.0%〈9/10例〉、最終 83.3%〈10/12例〉）と類似した成績が得られていること、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬は重症型の乾癬であり、長期投与試験に組み入れられた症例はいずれも全身療法の経験を有しており、疾患活動性も高かったことなども勘案すると、これらの乾癬に対しても本剤による一定の有効性は期待できるものと考え。しかしながら、特に膿疱性乾癬においては約半数の症例で再燃を来していること、また、現時点では原疾患別での安全性プロファイルに大きな相違はみられていないものの、検討された症例数は限られており、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬においては、皮膚症状の重症化に伴い防御機能が損失し易感染性の状態にある患者が本剤の投与対象として含まれると考えられ、本剤による重篤な感染症の発現リスクは尋常性乾癬等よりも高い可能性もあることから、当該患者への本剤投与の是非についてはリスク・ベネフィットを慎重に見極める必要があり、また、製造販売後調査においてその安全性及び有効性を引き続き慎重に検討する必要があると考える。

なお、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬に係る機構の判断の妥当性については、専門協議においてさらに検討することとしたい。

（3）用法・用量について

1）用法・用量について

機構は、本剤では、血清中トラフ濃度を定量限界値（0.1 µg/mL）以上に維持することで、乾癬に対する高い有効性が維持される旨が説明されているが（臨床薬理試験成績の項参照）5 mg/kgの用量で実施された国内長期投与試験において、定量限界値未満となった症例の割合は46週では43.1%まで増加していることを踏まえ、RA等と同様に増量が必要となる症例が存在する可能性にも言及した上で、乾癬に対する臨床用量を5 mg/kgと設定する妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、海外で実施されたEXPRESS試験において、3 mg/kg 8週群では22週以降半数以上の症例で血清中トラフ濃度が定量限界値未満となり、PASIスコア75%改善率も10週の73.6%から30週以降は50%未満まで低下したのに対し、5 mg/kg 8週群では定量限界値未満となった症例の割合は30週35.5%、38～46週38.5%～46.4%と増加傾向を示したものの、PASIスコア75%改善率は10週の78.0%から30週65.2%、50週54.5%と大きな低下はなく、これらのデータに基づき、海外では5 mg/kgの用量のみが承認されていること、また、国内長期投与試験において、血清中トラフ濃度が定量限界値未満となった尋常性乾癬症例の割合は、30週35.3%、38～46週51.5%～48.3%と増加傾向を示したが、PASIスコア75%改善率は10週の72.2%から30週では61.8%、50週では53.6%と推移し、海外試験と同様の傾向を示したことから、日本人乾癬患者においても本剤の用量は5 mg/kgが妥当と考える旨を説明した。

なお申請者は、国内外臨床試験ともに5 mg/kg群における50週のPASIスコア75%改善率は10週よりもやや低下し、一部の症例で効果の減弱が認められており、乾癬においても他疾患と同様

に増量又は投与間隔の短縮により血清中トラフ濃度を維持することで、効果を回復できる可能性もあるが、乾癬において 5 mg/kg を超える用量は未検討であることから、今後、使用実態等を踏まえながら、増量等の必要性を検討したいと考える旨を併せて説明した。

機構は、以上の説明を了承し、現時点では本剤の用量を 5 mg/kg とすることに大きな問題はないと考えるが、製造販売後調査の中で効果が大きく減弱する症例の割合、また増量が試みられた症例があれば有効性、安全性の推移を検討するなど、十分にデータを収集した上で、増量等の必要性を慎重に検討する必要があると考える。

2) 寛解時における本剤の休薬等の可能性について

機構は、本剤投与による寛解後の投与中止・休薬の可能性、又は休薬期間をおきながら要時に投与を行う間欠投与等の可能性について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、SPIRIT 試験において、本剤 5 mg/kg を 0、2、6 週に投与し 26 週までの皮膚症状を検討した結果、PASI スコア 90% 改善率は 10 週で 57.6% (57/99 例) であったのに対し、26 週には 14.4% (13/90 例) に低下していたこと、EXPRESS 試験において、投与 14 週から 46 週にかけて PRN 群 (4 週間隔で 46 週まで評価される PASI スコアに従い、各時点の PASI スコア改善率が 75% 未満となった症例には本剤を再投与、75% 以上の症例にはプラセボを投与) を設定した結果、本剤 5 mg/kg PRN 群ではほとんどの症例 (140/149 例) で再投与が必要となり、PRN 群の PASI スコア 75% 改善率は本剤 5 mg/kg 8 週群と比較してすべての時点で約 10% 以上劣っていたこと、5 mg/kg PRN 群で 2 回以上の再投与を受けた 118/149 例において、初めての再投与までの期間は多くの症例で 8 週を超えていたが、その後の投与間隔は 8 週又は 4 週となっており、投与間隔が短くなった原因として、再投与後に血清中本薬濃度の消失が早くなった可能性もあること、

EXPRESS 試験における 66 週の ATI 陽性率は、5 mg/kg 8 週群: 35.8%、5 mg/kg PRN 群: 41.5% であり、両群間に大きな差は認められなかったが、クローン病の ACCENT1 試験では 8 週間隔投与群と比較して episodic 投与群の ATI 陽性率が高かったことが報告されており (Hanauer SB et al., *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 2004, 2: 542-53) 乾癬においても再投与時には ATI 陽性率が高くなる可能性があること、RA の国内使用成績調査において、過去の治験に参加して長期中断後に再投与された症例では Infusion reaction の発現が多い傾向が認められており、乾癬を対象に実施された欧州の市販後臨床試験においても、8 週間隔投与群に比べて再投与群で Infusion reaction の発現率が高かったことなどを勘案すると、一部の症例では寛解後の長期休薬や間欠投与による効果の維持も可能と考えるが、多くの症例にとっては 8 週間隔投与の方が本剤のベネフィットを最大限に引き出すために適していると考えられる旨を説明した。

機構は、本剤では重篤な副作用の発現リスクがあることを踏まえれば、その使用量は必要最小限に留めることが望ましいと考えること、EXPRESS 試験において再投与なし又は少数回の再投与で有効性が長期間維持される症例も認められること、また SPIRIT 試験、EXPRESS 試験では、本剤 3 回投与 (0、2、6 週) 後の休薬・再投与しか検討されておらず、長期にわたり寛解を維持した症例等による検討の余地もあると考えることから、今後、本剤の中止・休薬、要時間欠投与等に係るさらに詳細な検討がなされることが望ましいと考える。また、製造販売後においても、休薬・中止に至った症例、休薬後再投与された症例等の症状の推移等について調査し、情報を十

分に集積していくことが重要であると考える。

(4) 安全性について

1) 乾癬と既承認疾患における安全性プロファイルの相違について

機構は、乾癬患者における本剤の安全性プロファイルについて、既承認疾患である RA、クローン病等と比較して異なる傾向がないか説明するよう求めた。

申請者は、国内外臨床試験における乾癬、RA 及びクローン病患者の安全性データの要約は表 10 のとおりであり、疾患ごとの観察期間の相違に留意する必要があるものの、国内外ともに乾癬患者に本剤を投与した場合の有害事象発現率が他疾患と比べて高まることはなく、重篤な有害事象については乾癬患者での発現率が低いことが示されたこと、また、抗 TNF 製剤で知られている重要な有害事象を乾癬、RA 及びクローン病患者で比較した結果は表 11 のとおりであり、重篤な感染症の発現率については、国内外ともに他疾患に比べて乾癬患者で低く、その他の副作用についても日本人乾癬患者におけるプロファイルは、海外あるいは他疾患で既に認められているものの範囲内であったことなどから、日本人乾癬患者において特に留意すべき有害事象は現時点では認められていないと考える旨を説明した。

表 10 国内外臨床試験における乾癬、RA 及びクローン病患者の安全性データの要約

	国内			海外		
	乾癬	RA	クローン病	乾癬	RA	クローン病
総症例数	114	561	122	1564	2363	1085
平均観察期間(日)	427.5	294.9	314.7	294.0	374.5	322.0
有害事象	110 (96.5)	543 (96.8)	116 (95.1)	1371 (87.7)	2060 (87.2)	991 (91.3)
副作用	108 (94.7)	500 (89.1)	104 (85.2)	834 (53.3)	1205 (51.0)	608 (56.0)
重篤な有害事象	12 (10.5)	65 (11.6)	29 (23.8)	119 (7.6)	370 (15.7)	247 (22.8)
投与中止に至った有害事象	15 (13.2)	76 (13.5)	23 (18.9)	212 (13.6)	210 (8.9)	89 (8.2)

例数(%)

表 11 留意すべき重要な有害事象における乾癬、RA 及びクローン病患者での比較

	国内			海外		
	乾癬	RA	クローン病	乾癬	RA	クローン病
総症例数	114	561	122	1564	2363	1085
平均観察期間(日)	427.5	294.9	314.7	294.0	374.5	322.0
平均投与回数	7.9	6.1	6.4	6.1	7.8	4.8
感染症	88 (77.2)	341 (60.8)	93 (76.2)	846 (54.1)	1309 (55.4)	571 (52.6)
結核	0	0	1 (0.8)	2 (0.1)	13 (0.6)	1 (0.1)
ニューモシスティス肺炎	0	2 (0.4)	0	0	1 (0.0)	0
重篤な感染症	2 (1.8)	32 (5.7)	16 (13.1)	23 (1.5)	140 (5.9)	49 (4.5)
悪性腫瘍	1 (0.9)	7 (1.2)	0	20 (1.3)	35 (1.5)	7 (0.6)
Infusion reaction	21 (18.4)	188 (33.5)	42 (34.4)	315 (20.1)	396 (16.8)	212 (19.5)
重篤な Infusion reaction	1 (0.9)	2 (0.4)	1 (0.8)	9 (0.6)	12 (0.5)	10 (0.9)
血球減少	2 (1.8)	82 (14.6)	18 (14.8)	30 (1.9)	102 (4.3)	28 (2.6)
重篤な血球減少	0	0	0	0	4 (0.2)	3 (0.3)
間質性肺炎	0	3 (0.5)	0	0	0	0
脱髄性疾患	0	0	0	7 (0.4)	11 (0.5)	4 (0.4)
重篤な脱髄性疾患	0	0	0	0	2 (0.1)	3 (0.3)
心不全	0	0	0	1 (0.1)	9 (0.4)	0
ループス様症状	0	0	1 (0.8)	7 (0.4)	5 (0.2)	5 (0.5)
重篤なループス様症状	0	0	0	4 (0.3)	3 (0.1)	1 (0.1)

例数(%)

機構は、上記の回答及び提出された資料より、現時点では乾癬患者における安全性プロファイルは既承認疾患である RA 及びクローン病と大きく異なるものではないと考えるが、乾癬患者と他疾患の患者では、合併症、治療歴、併用薬等の相違によりそれぞれ特有の有害事象を発現する可能性もあるため、製造販売後調査において使用実態下での乾癬患者における安全性をさらに確

認する必要があると考える。また、乾癬の治療は主に皮膚科で実施されるが、抗 TNF 製剤で知られている重篤な副作用等への対処に際しては、皮膚科と内科等が密に連携をとりながら、患者の安全を確保する必要があることから、製造販売後調査は投与症例全例を対象として実施し、乾癬患者における安全性情報の早期把握、適正使用の徹底を図る必要があると考える（製造販売後の安全対策の項参照）。

2) 非黒色腫性皮膚癌の発現リスクについて

乾癬患者を対象とした海外臨床試験において、非黒色腫皮膚癌の発現率は本剤群 1.1% (17/1564 例)、プラセボ群 0.2% (1/432 例) であり、本剤群で高い傾向が示されている。乾癬の患者集団は一般の集団に比較して非黒色腫皮膚癌を発現しやすいことが報告されていること (Patel RV et al. *J Am Acad Dermatol.* 60: 1001-17, 2009)、光線療法、シクロスポリン等による治療歴も非黒色腫皮膚癌のリスクの上昇に関与している可能性もあることから、現時点では本剤による影響は明らかではないものの、機構は、今後とも、乾癬患者における非黒色腫皮膚癌の発現状況、また発現例の患者背景等を十分に検討し、本剤との関係を明確にしていく必要があると考える。

3) 本剤による乾癬の増悪又は乾癬以外の疾患における乾癬の新規発現リスクについて

機構は、本剤の投与により乾癬以外の患者でも乾癬症状の出現が認められたという症例報告があることから (Wollina U et al., *Am J Clin Dermatol.*, 2008, 9: 1-14) 本剤により乾癬が増悪あるいは新規発現する可能性について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、1998 年 8 月 24 日～2008 年 2 月 23 日までの期間に集積された本剤の海外市販後報告 (推定投与例数 107 万人) のうち、副作用名が MedDRA の基本語で「乾癬様皮膚炎」「乾癬性紅皮症」「滴状乾癬」「爪乾癬」「乾癬」「膿疱性乾癬」に分類された事象の報告数は 142 例 150 件 (乾癬 77 件、膿疱性乾癬 55 件 (うち、45 件は掌蹠膿疱症と考えられた)、乾癬様皮膚炎 15 件、滴状乾癬 2 件、乾癬性紅皮症 1 件) であり、その適応疾患はクローン病 60 例、RA 46 例、強直性脊椎炎 21 例、潰瘍性大腸炎 9 例、その他 6 例であったが、転帰情報が入手された 100 件のうち、65 件では回復/軽快が認められたこと、また、2001 年 1 月～2007 年 7 月に英国リウマチ学会の生物学的製剤レジストリーに登録された RA 患者を対象に、抗 TNF 製剤と DMARDs 治療における乾癬の新規発現頻度が調査された前向きコホートスタディにおいて (Harrison MJ et al., *Ann Rheum Dis.*, 2009, 68: 209-15) 乾癬の新規発現数は抗 TNF 製剤治療で 25 例 (発現頻度/1000 人・年 [95% 信頼区間]: 1.04 [0.67, 1.54])、DMARDs 治療で 0 例 (片側 97.5% 信頼区間 0.71) と、抗 TNF 製剤治療により乾癬の発現頻度は増加する傾向が示されたが、25 例中 12 例で乾癬発現後も抗 TNF 製剤治療が継続され、抗 TNF 製剤が中止された 8 例中 6 例で乾癬症状の改善が認められたと報告されていることなどを説明し、以上より、乾癬の発現は抗 TNF 製剤のクラスエフェクトである可能性もあり、本剤投与により乾癬が増悪又は新規発現する可能性は否定できないが、乾癬が副作用として報告されていることは添付文書 (使用上の注意の 3. 副作用、(2) その他の副作用) に既に記載しており、適切な治療や本剤の投与を中止することで、そのリスクを最小限にコントロールすることは可能と考える旨を説明した。

機構は、申請者の回答を概ね了承し、現時点では、本剤によるベネフィットは乾癬の増悪又は新規発現のリスクを上回るものであると考えるが、引き続き、副作用としての乾癬の発現傾向に

十分に留意し、本剤による発現機序等についても解明していく必要があると考える。また、本剤投与により乾癬の増悪又は新規発現が惹起される可能性があることについては、添付文書の重要な基本的注意の項等においてさらに注意喚起する必要があると考える。

(5) 製造販売後の安全対策について

機構は、乾癬の治療は主に皮膚科で行われるが、本剤の使用に際しては、安全対策上、感染症等の重篤な副作用の発現に対処し得る内科等との連携体制の確立が不可欠であることから、具体的な連携方法も含め、現時点で想定している製造販売後の安全対策について詳細に説明するよう求めた。

申請者は、本剤ではベーチェット病に係る適応において、眼科と内科等との連携が既に行われており、表12のとおり、使用成績調査の成績において、ベーチェット病での副作用発現率は他疾患と大きな相違はなく、他科との連携の不備に起因する問題も生じていないことから、皮膚科領域でも眼科領域と同様の安全対策を講じたいと考える旨を説明した上で、本剤を使用可能な皮膚科施設の要件として、過去にアナフィラキシー対応の経験があり、かつアナフィラキシー発生時に緊急使用できる適切な薬剤や器具が整備されていること、結核を含む呼吸器感染症のスクリーニングおよび結核、呼吸器感染症、間質性肺炎等の副作用の診断・治療が可能な施設と連携できること（自施設で対応可能な総合病院は除く）、『レミケード点滴静注用100適正使用情報伝達確認票（乾癬版）』の内容が理解、確認されていること、の三項目を設け、以上の点が確認できない場合には納入制限をかけること、また、他科や他施設との具体的な連携方法については、

具体的な連携先や医師名を確認し、申請者が把握すること、皮膚科医師及び連携先医師に、本剤の安全性プロファイル、副作用対応方法、問診・各種検査による投与可否判断等の重要性を説明し、連携の必要性について理解を図ること、皮膚科医師には患者の愁訴があった場合には、直ちに連携先を受診させるよう依頼すること、定期的な皮膚科への受診時には、連携先も受診してもらえるように皮膚科医師を通じて患者へ働きかけること、連携先での患者受診が確実になるよう、皮膚科と連携先が共用できる用紙（患者手帳等）を作成し、安全性、有効性の評価が行われるようにすること、などの対応を行う予定であること、さらに、本剤の適正使用に資するよう、医師や施設の要件、対象患者、安全性情報等を記載した乾癬における本剤の使用指針を乾癬専門医の協力を得て作成する予定であることを説明した。

表12 疾患別の使用成績調査の副作用発現率（平成20年2月23日データロック）

	ベーチェット病	RA	クローン病
評価例数	109例	7877例	2926例
平均観察期間	183.5日	146.0日	859日
平均投与回数	5.1回	4.1回	活動期患者 6.13回 外瘻患者 7.48回
副作用	22.02 (24)	24.02 (1892)	26.93 (788)
重篤な副作用	1.83 (2)	5.15 (406)	8.41 (246)
感染症*1	7.34 (8)	7.03 (554)	5.74 (168)
結核*2	0.92 (1)	0.25 (20)	0.21 (6)
細菌性肺炎	0.00 (0)	1.83 (144)	0.65 (19)
ニューモシスティス肺炎	0.00 (0)	0.46 (36)	0.03 (1)
敗血症*3	0.92 (1)	0.15 (12)	0.68 (20)
重篤な感染症*1	1.83 (2)	3.42 (269)	2.94 (86)
投与時反応*1	9.17 (10)	8.84 (696)	8.82 (258)
重篤な投与時反応*1	0.00 (0)	0.43 (34)	1.09 (32)

%（例数） *1：薬剤との関連性が否定されていない事象、*2：結核（疑）を除く、*3：敗血症、敗血症性ショック、カンジダ性敗血症を含む

機構は、申請者の回答は概ね妥当なものと考えているが、乾癬における本剤の投与症例数はペーチェット病よりも多いと想定されることも踏まえながら、他科・他施設との連携を確実に実施していることを製造販売後調査において確認することが重要であると考えている。また、これらの安全対策については、関連学会の協力を得ながら進めることが必要であると考えている。

なお、製造販売後の安全対策については、専門協議においてもさらに検討することとしたい。

・ 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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法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が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障ないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.2.1、5.3.5.1.1、5.3.3.2.2、5.3.5.2.1、5.3.3.2.8、5.3.5.2.2）に対してGCP実地調査が行われ、その結果、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障ないものと機構は判断した。

・ 総合評価

提出された資料から、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性については示されていると判断する。「効能・効果」の記載については整備が必要と考える。安全性については、感染症等の重篤な副作用が発現することが考えられるため、本剤投与前に患者の症状等を十分に観察し、リスク・ベネフィットを判断した上で投与する必要があると考える。また、製造販売後には、全症例を対象に使用成績調査を実施し、乾癬患者における安全性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、本申請を承認して差し支えないと考える。

審査報告(2)

平成 21 年 11 月 10 日作成

1. 申請品目

[販 売 名]	レミケード点滴静注用 100
[一 般 名]	インフリキシマブ(遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 2 月 26 日

2. 審査内容

専門協議では、医薬品医療機器総合機構(機構)の判断は支持された。専門協議における検討を踏まえ、機構は以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

なお、本専門協議の専門委員は、本申請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 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

(1) 効能・効果等について

機構は、効能・効果を下記のように変更し、効能・効果に関連する使用上の注意において、既存の全身療法(紫外線療法を含む)で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の 10%以上に及ぶ患者、難治性の皮疹又は関節症状を有する患者を対象とする旨を記載することが適切と考え、申請者に対応を求めたところ、申請者は効能・効果を下記のとおり変更し、効能・効果に関連する使用上の注意については、「既存の全身療法(紫外線療法を含む)等の適切な治療を行っても、皮疹が体表面積の 10%以上存在する場合、もしくは難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する場合に本剤の投与を行う」旨を記載すると回答した。

[効能・効果] 既存治療で効果不十分な下記疾患
 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

また、本剤の適用対象が適確に診断、選択され、適正使用が徹底されるよう、本剤の使用医師を乾癬の治療に精通した医師等に限定し、本剤の副作用に対処可能な内科医等と連携をとりながら使用する旨を添付文書に記載するよう求めたところ、申請者は添付文書の警告の項に、「乾癬の治療経験を持つ医師と本剤について十分な知識を有する医師が連携をとり使用する」旨を記載し、十分な注意喚起を行うと回答した。

(2) 製造販売後調査等について

機構は、本剤については重篤な感染症等の副作用の発現が認められ、乾癬への適用に際しては、皮膚科と内科等が密に連携をとりながら、患者の安全を確保する必要があることから、乾癬患者の安全性情報を早期に把握し、他科・他施設との連携による安全対策の実効性を確認できるよう、製造販売後に一定の症例数に達するまでは投与症例全例を対象とした使用成績調査を実施すべき

と判断し、具体的な調査計画を立案するよう申請者に求めた。

申請者は、重篤な感染症（結核、ニューモシスティス肺炎、サイトメガロウイルス感染症を含む）、悪性腫瘍、投与時反応、血球減少、間質性肺炎、脱髄性疾患、心不全、ループス様症状を重点調査項目として、使用実態下での副作用の発現状況を確認すること、他の治療法との併用実態、併用時の安全性、関節症性乾癬の関節症状に対する有効性等についても情報を収集すること、安全性及び有効性の評価期間は6ヵ月間とし、悪性腫瘍の発現について情報を収集するため追跡調査を行うこと、一定数の症例を収集した時点で解析を行うが、規制当局の最終評価が得られるまでは調査を継続すること等を説明した。

機構は、これらの調査を速やかに実施し、新たに得られた情報等については、速やかに臨床現場に提供すべきと考える。

なお、本剤を使用可能な皮膚科施設の要件として提示された、「過去にアナフィラキシー対応の経験があり、かつアナフィラキシー発生時に緊急使用できる適切な薬剤や器具が整備されていること」（審査報告（1）p25、「（5）製造販売後の安全対策について」の項参照）について、既承認の他疾患の施設要件も参考に、「アナフィラキシー発生時に緊急使用できる適切な薬剤や器具が整備されていること」に変更したい旨申請者より申し出があり、機構は、変更案はベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎と同様の要件であること、ベーチェット病に係る製造販売後調査においては当該要件により投与時反応への対処が適切になされていることを確認し、当該変更を了承した。

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、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本剤の効能追加を承認して差し支えないと判断する。本効能に係る再審査期間は、4年とすることが適当と判断する。

[効能・効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

中等度から重度の活動期にある患者

外瘻を有する患者

（下線部追加*）

[用法・用量]

< 関節リウマチ >

通常、体重 1 kg 当たり 3 mg 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、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の

* 点線部については、製造販売承認事項一部変更承認（平成 21 年 7 月 7 日）に伴い、変更・追記された。

短縮は段階的に行う。1回の体重1 kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10 mg、投与間隔を短縮した場合であれば6 mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。

<ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

通常、体重1 kg当たり5 mg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。

<乾癬>

通常、体重1 kg当たり5 mg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。

<クローン病>

通常、体重1 kg当たり5 mg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。

(下線部追加*)

なお、本剤投与時には1.2 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

[承認条件]

<関節リウマチ>

大規模な市販後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、結核をはじめとする感染症等の発現については、より重点的に検討すること。

<ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

<乾癬>

製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(下線部追加)