

事 務 連 絡
令和 7 年 11 月 13 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

乾癬性関節炎治療薬の臨床開発における留意事項について
(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。

乾癬性関節炎に関する国内診療ガイドライン、近年の本邦における乾癬性関節炎治療薬の開発状況等を踏まえ、乾癬性関節炎治療薬の臨床開発における留意事項を別添のとおり整理しましたので、お知らせいたします。

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、現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

乾癬性関節炎治療薬の臨床開発における留意事項
(Early Consideration)

令和 7 年 11 月 13 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
新薬審査第四部

1. はじめに

乾癬性関節炎（psoriatic arthritis、以下、「PsA」）は、関節症状と炎症性角化症である乾癬とを合併した病態を示す慢性炎症性疾患である。関節症状の主体は、炎症が腱、靭帯等の骨への結合部に生じる付着部炎であり、この関節症状は末梢関節に加えて脊椎等の体軸関節にも認められる。その他の特徴として、指趾骨と腱、靭帯等がこすれることで生じる指趾炎及び爪病変が挙げられる。現在、PsA は脊椎関節炎の一亜型と捉えられており、体軸関節炎よりも末梢関節炎が優位な末梢性脊椎関節炎の一病型とされている^{1),2)}。

本邦で 2019 年及び 2020 年にそれぞれ公表された PsA 診療ガイドライン¹⁾及び脊椎関節炎診療の手引き²⁾では、PsA の治療目標として、関節症状の緩和又は消失による患者の quality of life 向上、及び不可逆的な関節破壊の防止が挙げられ、PsA 治療における関節症状の管理の重要性が述べられている。また、具体的な到達目標と期限を定めて治療する treat to target（目標達成に向けた治療：T2T）の実践に当たり、本来であれば PsA の疾患活動性がない状態である寛解を目指すべきである一方、多くの患者では寛解の達成が困難であることから、現実的に最小疾患活動性や低疾患活動性の達成を目標に治療選択を行うこととされている。

他方で、近年の本邦での PsA 治療薬の開発は、他の疾患領域と同様に開発の国際化が進んでおり、PsA 患者を対象とした国際共同治験の成績を以て、PsA 治療薬の承認申請が行われている状況である。

本文書では、PsA に係る国内診療ガイドラインや近年の本邦における治療薬の開発環境の変化に加え、これまでに得られている知見等を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）が、PsA 治療薬の臨床開発に当たって留意すべきと考える事項を述べる。なお、本文書に示した事項は、現時点までに得られている知見等に基づくものであり、今後得られる新たな知見等により変わり得る。また、個別の開発薬剤に係る臨床試験計画、臨床データパッケージ等の開発計画については、機構の治験相談等も活用の上、策定されたい。

2. 開発戦略に関する留意点

国内の乾癬患者における PsA の有病率が 8～13%と報告されていること³⁾等を踏まえると、有効性及び安全性の評価に十分な症例数を設定した検証的試験を本邦単独で実施することは困難であると想定される。PsA は、病態、診断及び治療体系に明らかな国内外差はないと考えられることから^{1),4),5)}、個々の開発薬剤において薬物動態等の民族差に係る検討を行った上で、開発早期から国際共同開発を積極的に考慮すべきである。なお、開発薬剤の薬物動態に民族差が認められる等、国際共同治験への本邦からの参加が不適切と考えられる又は参加に当たり懸念が認められる場合

には、開発薬剤の開発戦略について機構に相談することが推奨される。

3. 検証的試験に関する留意点

3.1. 試験デザイン

PsA に対する検証的試験は、PsA の治療体系の中で想定される開発薬剤の臨床的位置付けを踏まえ、適切な対照群を設定したランダム化二重盲検比較試験として計画すべきである。対照薬は、臨床的位置付けが同様の既存薬を実薬対照として設定することも考えられるが、基本的にはプラセボを設定することが想定される。

3.2. 対象集団

検証的試験では、実臨床において想定される開発薬剤の投与対象集団に対する有効性及び安全性の評価に適した患者を選択できるように、選択基準及び除外基準を設定する必要がある。

実臨床における投与対象集団について、PsA の治療体系を踏まえると、例えば、既存治療（非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（csDMARDs）等）で効果不十分であり生物製剤の投与歴のない患者（以下、「Bio-Naïve 患者」）や、既存治療に加えて生物製剤による治療でも効果不十分であった患者（以下、「Bio-IR 患者」）が想定される。開発薬剤をこれらのいずれの集団にも使用可能な薬剤として開発する場合は、両集団において有効性及び安全性を評価することが適切である。この場合、それぞれの集団を対象とした検証的試験を実施することのほか、事前の探索的試験において両集団間で開発薬剤の有効性及び安全性に差異がないことが確認されている場合には、両集団を対象とした一つの検証的試験を実施する戦略も取り得る。なお、後者の戦略を採用する場合は、部分集団における群間の比較可能性を高めるために、「Bio-Naïve 患者／Bio-IR 患者」を層別因子とした層別ランダム化を行うことが望ましい。

3.3. 有効性評価項目

検証的試験では、第 1 項で述べた、**treat to target** の実践に当たり到達目標として掲げられている、最小疾患活動性や低疾患活動性の達成の可否を評価することが理想的と考えられる。しかしながら、PsA の多彩な臨床症状を包括的に評価することができる指標がないことから、現状、多くの臨床試験では、PsA の管理において重要な関節症状を評価可能な米国リウマチ学会（以下、「ACR」）コアセットに基づく評価項目（ACR 達成割合）*を主要評価項目として設定した上で、付着部炎、指趾炎、爪病変、乾癬皮疹等に係る副次評価項目を設定し、これらの結果を踏まえて総合的に PsA に対する有効性が評価されている。

近年、Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis（GRAPPA）が、最小疾患活動性の評価に係る指標として Minimal Disease Activity（以下、「MDA」）評価基準**を提唱して

* 以下の 7 項目のうち①及び②が xx%以上減少し、かつ③～⑦のうち 3 項目以上で xx%以上改善したとき、ACRxx 達成と評価する。

①圧痛関節数（68 関節評価）、②腫脹関節数（66 関節評価）、③患者による疼痛評価、④患者による疾患活動性全般評価、⑤医師による疾患活動性全般評価、⑥日常生活動作の評価、⑦急性期反応物質（赤血球沈降速度又は CRP（C-reactive protein））

** 以下の 7 項目のうち 5 項目以上を満たすとき、MDA 達成と評価する。

①圧痛関節数 ≤ 1（68 関節評価）、②腫脹関節数 ≤ 1（66 関節評価）、③PASI（Psoriasis Area and Severity Index）≤ 1 又は BSA（Body Surface Area）≤ 3、④患者による疼痛 VAS（Visual Analog Scale）≤ 15、⑤患者による疾患活動性全般評価 VAS ≤ 20、⑥HAQ（Health Assessment Questionnaire）≤ 0.5、⑦付着部圧痛点 ≤ 1（13 部位評価）

いる^{1),6)}。これは関節症状に加えて付着部炎や乾癬皮疹の評価も可能な複合的評価指標であり、欧州医薬品庁（EMA）は MDA 評価基準を主要評価項目として設定することを支持する文書を発出している⁷⁾。MDA 評価基準は、PsA の多彩な臨床症状を包括的に評価できる可能性があり、既に複数の薬剤の開発において副次評価項目として用いられている。しかしながら、現時点で本邦では、MDA 評価基準の妥当性について、その結果の臨床的意義や他の有効性評価指標との相関関係等に係る検討を踏まえた産官学の関係者間での合意形成はなされていない状況と考えることから、当該指標を検証的試験の主要評価項目に使用することを積極的に推奨できる段階にはない。

したがって、現時点では、検証的試験の主要評価項目は ACR 達成割合とし、副次評価項目として MDA 評価基準を含め PsA の多彩な臨床症状を評価可能な評価項目を設定し、それらの結果を総合的に評価して、PsA に対する開発薬剤の有効性の評価を行うことが適当と考えられる。

以下に有効性評価項目及び評価時期に関する推奨事項を述べる。

<評価指標>

主要評価項目として設定する ACR 達成割合について、その達成基準（ACR20、50、70 達成割合*等）は、PsA 治療薬の承認状況等を踏まえると、より高い基準を設定することが望ましいものの、開発薬剤のベネフィット・リスクバランスや、実臨床において想定される開発薬剤の投与対象、臨床的位置付け等を考慮して設定することが適切である。

副次評価項目については、PsA の多彩な臨床症状を評価可能な評価指標を設定することが重要である。具体的には、MDA 評価基準に加え、下表に例示する評価指標等を設定することが考えられる。

なお、主要評価項目に MDA 評価基準を設定しようとする場合は、その適切性について検討した上で、試験開始前に機構と相談することが推奨される。

表 副次評価項目として設定する PsA の各臨床症状に対する評価指標の例

臨床症状	評価指標
関節の構造的損傷	modified Total Sharp Score (mTSS)
付着部炎	Leeds Enthesitis Index (LEI)
指趾炎	Leeds Dactylitis Index (LDI)
体軸関節炎	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)
爪病変	modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI)
乾癬皮疹	Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

<評価時期>

本邦の診療ガイドラインにおいて治療開始後 3 カ月から 6 カ月程度で治療効果を確認する旨が記載されていること⁸⁾を踏まえると、主要評価項目の評価時期は、投与 12 週から 24 週以内と設定することが適切と考えられる。

また、PsA は長期的な治療が想定されることから、主要評価項目で設定された評価時点に加え、投与 52 週等の評価時点を設定し、開発薬剤を長期間投与した際の有効性についても評価することが重要である。

4. 小児開発に関する留意点

小児 PsA 患者を対象とした開発計画は、成人 PsA 患者を対象とした医薬品の開発期間中に策定することが望ましい。小児用医薬品の開発計画の策定及び機構との相談時期については、関連通知等⁸⁾を参照されたい。

小児 PsA に対する開発に当たっては、開発時に得られている情報等に応じて、小児 PsA 患者を対象に有効性及び安全性評価を目的とした臨床試験を実施することのほか、外挿によるアプローチやモデリング&シミュレーションの活用も考慮される。

成人 PsA 患者では皮膚症状が先行することが多い一方、小児 PsA 患者では関節症状が先行することが多く、発症時の特徴は異なるものの、学童期以降（およそ 6 歳以上）の小児 PsA 患者であれば、その病態及び臨床症状は成人と大きく異ならないと言われている¹⁾。また、小児 PsA 患者に対し承認されている治療薬は限られているものの、治療体系に小児と成人で明らかな違いはない¹⁾。他方で、小児 PsA に対する開発に際しては、並行して又は先行して小児尋常性乾癬（以下、「PsO」）に対する開発も行われ、そのデータが取得されていることも想定される。このため、開発薬剤の既存の試験成績等も踏まえ、妥当性を説明できる場合には、成人 PsA や小児 PsO のデータを利用した外挿によるアプローチにより、小児 PsA に対する臨床データパッケージを構築できる可能性もあると考えられる。

小児 PsA 患者を対象とした臨床試験を計画する際は、特段の民族差が想定されない限り、当該試験に日本からも参画し、可能な限り多くの日本人患者を組み入れることが推奨される。しかしながら、本邦における小児 PsA 患者数は限られていることから⁹⁾、日本人小児 PsA 患者の組入れが極めて少数にとどまる又は全く組み入れられない可能性も想定される。このような状況では、日本人小児 PsA 患者を対象とした追加臨床試験の実施の困難さも考慮し、外国人小児 PsA 患者を主とした臨床試験成績から、日本人小児 PsA 患者に対する開発薬剤の有効性及び安全性を評価可能であるか、成人 PsA 患者での有効性及び安全性の国内外差の有無等も踏まえ、慎重に検討を行う必要がある。

小児 PsA 患者を対象とした開発計画については、予め機構に相談することが推奨される。

5. 参考文献

- 1) 日本皮膚科学会乾癬性関節炎診療ガイドライン作成委員会, 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 乾癬性関節炎研究班. 日本皮膚科学会ガイドライン 乾癬性関節炎診療ガイドライン 2019. 日皮会誌 2019; 129: 2675-733
- 2) 日本脊椎関節炎学会, 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」班 編. 脊椎関節炎診療の手引き 2020. 株式会社 診断と治療社. 2020: 1-150
- 3) Umezawa Y. Psoriatic arthritis. J Dermatol. 2021; 48: 741-9
- 4) Gossec L, Kerschbaumer A, Ferreira RJO, Aletaha D, Baraliakos X, Bertheussen H, *et al.* EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. Ann Rheum Dis. 2024; 83: 706-19
- 5) Coates LC, Soriano ER, Corp N, Bertheussen H, Duffin KC, Campanholo CB, *et al.* Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for

psoriatic arthritis 2021. Nat Rev Rheumatol. 2022; 18: 465-79

- 6) Gossec L, McGonagle D, Korotaeva T, Lubrano E, de Miguel E, Østergaard M, *et al.* Minimal Disease Activity as a Treatment Target in Psoriatic Arthritis: A Review of the Literature. J Rheumatol. 2018; 45: 6-13
- 7) “Letter of support for Minimal Disease Activity Score (MDA) as primary outcome instrument for clinical studies in psoriatic arthritis (PsA)”. (22 February 2022, EMADOC-1700519818-782278)
- 8) 「「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」の一部改正について」(令和 6 年 3 月 29 日付け医薬審発 0329 第 1 号)、「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定についての質疑応答集 (Q&A) について」(令和 6 年 3 月 29 日付け厚生労働省医薬局医薬品審査管理課事務連絡)、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」(平成 12 年 12 月 15 日付け医薬審第 1334 号)、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスに関する質疑応答集 (Q&A) について」(平成 13 年 6 月 22 日付け厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡)、「小児集団における医薬品開発の臨床試験に関するガイダンスの補遺について」(平成 29 年 12 月 27 日付け薬生薬審発 1227 第 5 号)
- 9) 一般社団法人日本リウマチ学会 編. 若年性特発性関節炎診療ガイドライン 2024-25 年版. 株式会社 メディカルレビュー社. 2025: 1-264

以上