

## 審査報告書

平成 23 年 7 月 13 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 22 年 12 月 10 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にインフリキシマブ（遺伝子組換え）100mg を含有する用時溶解注射剤
[申請区分]	医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特記事項]	希少疾病用医薬品（平成 8 年 4 月 1 日指定）
[審査担当部]	新薬審査第一部

## 審査結果

平成 23 年 7 月 13 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 22 年 12 月 10 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、クローン病に対する本薬 5mg/kg の 8 週間隔投与における効果が減弱して症状の再燃が認められた場合の本薬 10mg/kg の 8 週間隔投与の有効性は期待でき、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。

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、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  
強直性脊椎炎  
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  
中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）  
（変更なし）

[用法・用量] <関節リウマチ>  
通常、体重 1kg 当たり 3mg 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 1kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6mg 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 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。

<乾癬>

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。

<強直性脊椎炎>

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 6～8 週間の間隔で投与を行うこと。

<クローン病>

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、効果が減弱した場合には、体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。

<潰瘍性大腸炎>

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、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。

(下線部追加)

## 審査報告 (1)

平成 23 年 6 月 17 日

### I. 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 22 年 12 月 10 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にインフリキシマブ (遺伝子組換え) 100mg を含有する 用時溶解注射剤
[申請時効能・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 強直性脊椎炎 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 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療 (既存治療で効果不十分な場合 に限る) <p style="text-align: right;">(変更なし)</p>
[申請時用法・用量]	<関節リウマチ> 通常、体重 1kg 当たり 3mg 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 1kg 当たりの投与量の上限 は、8 週間の間隔であれば 10mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6mg 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 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。 <乾癬> 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。 <強直性脊椎炎> 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6～8週間の間隔で投与を行うこと。

<クローン病>

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、症状により6週の投与以後、体重1kg当たり10mgまでの増量が可能である。

<潰瘍性大腸炎>

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、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。

(下線部追加)

## II. 提出された資料の概略及び審査の概要

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

クローン病（Crohn's disease：以下、「CD」）は、下痢、腹痛、血便・下血、肛門病変、外瘻等の消化器症状とともに、発熱、倦怠感、貧血等の全身症状を呈し、再燃・再発を繰り返す難治性の慢性疾患である。発症初期は粘膜に多発するアフタやアフタ様潰瘍から始まり、縦走潰瘍、敷石像、線維化を伴う病変に進展し、口腔から肛門までの全消化管が非連続的に、全層に亘って侵される肉芽腫性炎症性腸疾患である。本邦における患者数は30,891人で（2009年度医療受給者証交付件数より）、男女比は約2:1で男性に多く、10歳代後半から20歳代に好発し、特定疾患治療研究事業の特定疾患に指定されている。本邦では、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服対策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班によるクローン病治療指針改訂案（平成22年度）（平成22年度総括・分担研究報告書:69-71,2011）（以下、「平成22年度治療指針案」）等に従って、重症度等に応じた治療法（栄養療法、薬物療法、血球成分除去療法、外科的治療等）が選択されている。

インフリキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、ヒトTNF $\alpha$ に特異的なマウスモノクローナル抗体由来の可変領域と、ヒトIgG1、 $\kappa$ アイソタイプ抗体の定常領域を有するマウス/ヒトキメラ型抗ヒトTNF $\alpha$ モノクローナル抗体であり、CDに対しては、主に活動期の中等度から重度の患者で、栄養療法や他の薬物療法等で効果不十分な場合の治療及び維持療法に使用されている。しかし、本薬のCDに対する維持療法の用法・用量である5mg/kgの8週間隔投与では寛解維持が困難となる症例が存在することが明らかとなっており（Gut 58: 492-500, 2009; IBD Research 3: 63-69, 2009）、これらの効果不十分例に対し、欧米では10mg/kgまでの増量が認められている。

本邦においても、CD に対する維持療法に係る効能追加承認申請時に（平成 19 年 11 月 13 日承認、以下、「CD 維持療法効能追加承認申請」）、効果不十分時の増量に関する用法・用量も申請内容に含まれていたが、当時提出された資料では、10mg/kg の 8 週間隔投与について、海外での試験成績（ACCENT I 試験）は得られていたものの、国内 CD 患者に対する投与経験がなかったこと、国内維持療法試験（TA-650-10）では、本薬 5mg/kg の 8 週間隔投与による効果不十分例に対する本薬 5mg/kg の 4 週間隔投与が検討されていたが、科学的根拠を以て本薬 5mg/kg の 4 週間隔投与の有効性を示すことができる計画となっていなかったこと、海外においても本薬 5mg/kg の 4 週間隔投与の有効性は確認されていなかったことから、機構は、本邦における効果不十分時の用法・用量の妥当性を評価することは困難と判断し、効果不十分時の用法・用量について再検討するよう申請者に指示した（詳細は、「平成 19 年 10 月 5 日 レミケード点滴静注用 100（CD 維持療法効能追加承認申請）の審査報告書」参照）。申請者は指摘を踏まえて、本薬の通常用法・用量で効果不十分な患者を対象として、本薬 10mg/kg の 8 週間隔投与による有効性及び安全性を検討し、本申請に至った。

本邦において、本薬は 2002 年 1 月に「中等度から重度の活動期及び外瘻を有するクローン病患者における治療」に係る効能・効果で承認された後、「関節リウマチ」、「ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎」、「クローン病の維持療法」、「尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」、「強直性脊椎炎」及び「潰瘍性大腸炎」に係る効能・効果について追加承認されている。海外において、本薬は 2011 年 2 月現在、103 カ国で承認されており、クローン病に対する効果不十分時の増量に係る用法・用量については、米国、欧州をはじめとして 70 カ国以上で承認されている。

なお、本薬については平成 8 年 4 月 1 日付で「クローン病」に対する希少疾病用医薬品の指定を受けている。

## 2. 品質に関する資料

品質に関する資料は提出されていない。

## 3. 非臨床に関する資料

非臨床に関する資料は提出されていない。

## 4. 臨床に関する資料

有効性及び安全性、並びに臨床薬理の評価資料として、国内臨床試験 1 試験及び海外臨床試験 2 試験の成績が提出された。海外臨床試験 2 試験は、CD 維持療法効能追加承認申請の際に評価済みであるため、本報告書においては当該試験のうち増量投与に関する内容について簡略に記載した（海外臨床試験 2 試験の全体の概略は、「平成 19 年 10 月 5 日 レミケード点滴静注用 100（CD 維持療法効能追加承認申請）の審査報告書」参照）。

### (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

生物薬剤学試験に関する資料は提出されていない。

なお、臨床薬理試験におけるヒト血清中の本薬濃度及び抗インフリキシマブ抗体 (antibodies to infliximab : 以下、「ATI」) の測定には、ELISA 法が用いられた。

## (ii) 臨床薬理試験成績の概要

特に言及しない限り、本文又は表中に示した血清中本薬濃度は、各時点における本薬の投与直前に測定された濃度を示している。

### <提出された資料の概略>

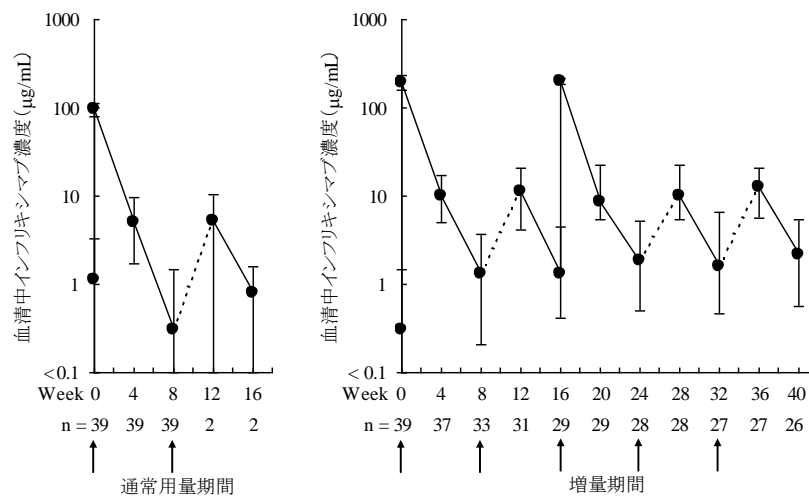
#### (1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた試験に関する資料は提出されていない。

#### (2) 国内増量試験 (5.3.3.2.3 及び 5.3.5.2.1 : 試験番号 TA-650-19 <20■年 ■月~20■年 ■月>)

試験の概略は「(iii) 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> (1) 国内増量試験」の項参照。

薬物動態について、通常用量期間及び増量期間における血清中濃度推移を図1に示した。



↑ : 本薬投与

投与前及び投与終了1時間後に採血した週 : 通常用量期間 0 週、増量期間 0、16 週

投与前のみ採血した週 : 通常用量期間 8、16 週、増量期間 8、24、32 週

採血のみした週 : 通常用量期間 4、12 週、増量期間 4、12、20、28、36、40 週

<図1 通常用量期間及び増量期間における本薬の血清中濃度推移 (中央値 [第1四分位点, 第3四分位点]) >

全評価期間における ATI 検査結果について、ATI 陽性は 5.1% (2/39 例)、ATI 陰性は 17.9% (7/39 例)、評価不能は 76.9% (30/39 例) であった。

#### (3) 海外第Ⅲ相試験 (ACCENT I) (5.3.3.2.1 及び 5.3.5.1.1 : 試験番号 C0168T21 <19■年 ■月~20■年 ■月>) (Lancet 359: 1541-1549, 2002)

試験の概略は「(iii) 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> (2)

海外第Ⅲ相試験（ACCENT I）」の項参照。

5mg/kg 群の 2 週レスポナー<sup>1</sup>のうち効果消失により 10mg/kg の Episodic 再投与を受けた症例 (n=40) における薬物動態について、当該症例の投与開始 14 週時点の血清中本薬濃度（中央値 [最小値, 最大値]、以下、同様）は 1.07µg/mL [0.0µg/mL, 12.4µg/mL] (n=35)<sup>2</sup>であった<sup>3</sup>。Episodic 再投与前及び Episodic 再投与 8 週後の血清中本薬濃度（中央値 [最小値, 最大値]）はそれぞれ 0.83µg/mL [0.00µg/mL, 16.68µg/mL] 及び 0.54µg/mL [0.00µg/mL, 17.23µg/mL]（それぞれ n=19）であった。

ATI 検査結果について、10mg/kg の Episodic 再投与を受けた症例 (n=59)<sup>4</sup>のうち、ATI が評価された 43 例において、ATI 陽性は 20.9% (9/43 例)、ATI 陰性は 34.9% (15/43 例)、評価不能は 44.2% (19/43 例) であった。

#### (4) 海外第Ⅲ相試験（ACCENT II）（5.3.3.2.2 及び 5.3.5.1.2：試験番号 C0168T26 <20■年 ■月～20■年 ■月>）（Clin Gastroenterol Hepatol 2: 912-920, 2004）

試験の概略は「(iii) 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> (3) 海外第Ⅲ相試験（ACCENT II）」の項参照。

5mg/kg 群のレスポナー<sup>5</sup>のうち効果消失により 10mg/kg の増量投与を受けた症例における薬物動態について、当該症例の投与開始 14 週又は 54 週時点での血清中本薬濃度はそれぞれ 5.71µg/mL [0.0µg/mL, 18.4µg/mL] 及び 6.62µg/mL [0.0µg/mL, 20.4µg/mL] であった（それぞれ n=25 及び n=9）<sup>6,7</sup>。

ATI 検査結果について、10mg/kg の Episodic 再投与を受けた症例 (35 例) のうち、ATI が評価された 30 例において、ATI 陽性は 13.3% (4/30 例)、ATI 陰性は 3.3% (1/30 例)、評価不能は 83.3% (25/30 例) であった。

### <審査の概略>

#### (1) 血清中本薬濃度と有効性の関連について

申請者は、本薬の血清中濃度と有効性との関連について、以下のように説明している。

国内増量試験及び海外試験（ACCENT I 及び ACCENT II）における増量投与直前及び増量投与 8 週後の血清中本薬濃度は表 1 に示すとおりであり、国内試験では増量により血清中本薬濃度の上昇が認められた。一方、海外試験では増量による血清中本薬濃度の上昇は認められなかった。

<sup>1</sup> 2 週時点で CDAI スコア改善が得られた症例（「(iii) 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> (2) 海外第Ⅲ相試験（ACCENT I）」の項参照）

<sup>2</sup> 5mg/kg 群の 2 週レスポナーのうち効果消失により 10mg/kg の Episodic 再投与を受けた症例で、投与開始 14 週時点の血清中本薬濃度測定値を有する症例

<sup>3</sup> 5mg/kg の投与が維持された症例 (n=65) の 14 週時点における血清中本薬濃度は 3.00µg/mL [0.0µg/mL, 24.8µg/mL] であった

<sup>4</sup> 10mg/kg に割り付けられたものの、実際の投与量が 5mg/kg に近く、10mg/kg の Episodic 再投与を受けた 1 例を含む

<sup>5</sup> 排膿性瘻孔数が観察期に比べて 10 週及び 14 週でいずれも 50%以上減少した症例

<sup>6</sup> 5mg/kg 群のうち効果消失により 10mg/kg の増量投与を受けた症例で、投与開始 14 週又は 54 週時点の血清中本薬濃度測定値を有する症例

<sup>7</sup> 5mg/kg の投与が維持された患者の 14 週又は 54 週時点における血清中本薬濃度はそれぞれ 5.85µg/mL [0.0µg/mL, 106.2µg/mL] (n=68) 及び 1.65µg/mL [0.0µg/mL, 18.2µg/mL] (n=52) であった



<表1 増量投与直前及び増量投与8週後の血清中本薬濃度>

	増量投与直前		増量投与8週後	
	例数	血清中本薬濃度 (µg/mL)	例数	血清中本薬濃度 (µg/mL)
国内増量試験	39	0.30 [0.00, 10.69]	33	1.29 [0.00, 21.82]
ACCENT I 試験	19	0.83 [0.00, 16.68]	19	0.54 [0.00, 17.23]
ACCENT II 試験 <sup>a)</sup>	7	2.12 [0.25, 7.34]	7	2.05 [0.00, 9.49]

中央値 [最小値, 最大値]

a) 増量投与直前の本薬濃度が測定されていない症例は、増量投与8週前の血清中本薬濃度を用いて集計した

国内増量試験、及び ACCENT I 試験において本薬 5mg/kg 群で効果消失により 10mg/kg の Episodic 再投与を受けた症例について、増量投与 8 週後における血清中本薬濃度別の有効性との関係について検討した。増量投与 8 週後における血清中濃度と増量投与開始日からの CDAI スコア変化量<sup>8</sup>との関係は表 2 のとおりであり、ACCENT I 試験において血清中本薬濃度が 1µg/mL 以上の患者で CDAI スコア変化量が大きくなる傾向にあるものの、明確な相関性は認められなかった。また、増量投与 8 週後の血清中本薬濃度と CDAI スコア寛解率<sup>9</sup>及び改善率<sup>10</sup>との関係は、国内増量試験及び ACCENT I 試験ともに、血清中本薬濃度が 1.0µg/mL 以上の集団で 1.0µg/mL 未満の集団よりも有効性指標の達成率が高値を示した (表 3)。

<表2 増量投与8週後の、血清中本薬濃度と増量投与開始日からのCDAIスコア変化量の関係<sup>a)</sup>>

血清中本薬濃度 (µg/mL)	国内増量試験				ACCENT I 試験 <sup>b)</sup>			
	例数	CDAI スコア変化量			例数	CDAI スコア変化量		
		中央値 [最小値, 最大値]	Q1 <sup>c)</sup>	Q3 <sup>d)</sup>		中央値 [最小値, 最大値]	Q1 <sup>c)</sup>	Q3 <sup>d)</sup>
0.1 未満	7	84.0 [-20, 228]	14.0	165.0	9	43.0 [-54, 164]	-27.0	48.0
0.1 以上 1 未満	8	45.5 [-21, 300]	-2.0	130.5	2	-81, -57 <sup>e)</sup>	—	—
1 以上 10 未満	16	114.5 [-26, 301]	59.5	176.0	5	129.0 [108, 204]	113.0	158.0
10 以上	2	95.0, 97.0 <sup>e)</sup>	—	—	3	128.0 [60, 176]	60.0	176.0

a) 増量投与 8 週後又は Episodic 投与 8 週後時点の CDAI スコアの評価データ及び当該時点の血清中本薬濃度データを有する症例を対象として集計

b) 2 週レスポonder

c) 第一四分位点

d) 第三四分位点

e) 個別の値を示した

<表3 増量投与8週後の、血清中本薬濃度と寛解率及び改善率の関係<sup>a)</sup>>

血清中本薬濃度 (µg/mL)	国内増量試験			ACCENT I 試験 <sup>b)</sup>		
	例数	寛解率	改善率	例数	寛解率	改善率
0.1 未満	7	14.3% (1 例)	57.1% (4 例)	9	33.3% (3 例)	22.2% (2 例)
0.1 以上 1 未満	8	37.5% (3 例)	37.5% (3 例)	2	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
1 以上 10 未満	16	50.0% (8 例)	68.8% (11 例)	5	60.0% (3 例)	100.0% (5 例)
10 以上	2	50.0% (1 例)	100.0% (2 例)	3	0.0% (0 例)	66.7% (2 例)

a) 増量投与 8 週後又は Episodic 投与 8 週後時点の CDAI スコアの評価データ及び当該時点の血清中本薬濃度データを有する症例を対象として集計

b) 2 週レスポonder

また、逆に増量投与 8 週後の寛解/非寛解及び改善/非改善で分けたときの血清中本薬濃度との関係は、寛解又は改善を達成した集団で血清中本薬濃度が高値を示した (表 4)。

<sup>8</sup> 本報告書では、スコアの減少量を正の値として記載している

<sup>9</sup> CDAI スコアが 150 ポイント未満となった場合

<sup>10</sup> 観察期の CDAI スコアと比較し、評価日の CDAI スコアが 25%以上の減少かつ 70 ポイント以上低下した場合

<表4 増量投与8週後の、寛解/非寛解例及び改善/非改善例別の血清中本薬濃度<sup>a)</sup>>

	国内増量試験				ACCENT I 試験 <sup>b)</sup>			
	例数	血清中本薬濃度 (µg/mL)			例数	血清中本薬濃度 (µg/mL)		
		中央値 [最小値, 最大値]	Q1 <sup>c)</sup>	Q3 <sup>d)</sup>		中央値 [最小値, 最大値]	Q1 <sup>c)</sup>	Q3 <sup>d)</sup>
寛解	13	2.01 [0.00, 21.82]	0.66	3.71	6	1.64 [0.00, 9.59]	0.00	7.17
非寛解	20	0.59 [0.00, 17.36]	0.00	3.59	13	0.54 [0.00, 17.23]	0.00	5.94
改善	20	1.47 [0.00, 21.82]	0.32	3.77	9	5.94 [0.00, 14.70]	1.24	9.59
非改善	13	0.58 [0.00, 9.91]	0.10	3.34	10	0.00 [0.00, 17.23]	0.00	0.54

- a) 増量8週後又はEpisodic投与8週後時点のCDAIスコアの評価データ及び当該時点の血清中本薬濃度データを有する症例を対象として集計  
b) 2週レスポonder  
c) 第1四分位点  
d) 第3四分位点

なお、ACCENT II 試験については、血清中本薬濃度及び CDAI スコアの測定時点が限定されていたためこれらの解析を行っていないが、増量投与8週後の血清中本薬濃度と増量投与8週後の排膿性瘻孔数及び増量投与前後の排膿性瘻孔数の変化量との関係を検討したところ、明確な関係は認められなかった。

機構は以下のように考える。

国内増量試験では、本薬の増量投与による血清中本薬濃度の増加が認められるが、海外試験では認められなかった。国内増量試験では、増量投与8週後の血清中本薬濃度が1.0µg/mL以上の集団では1.0µg/mL未満の集団よりも寛解率及び改善率が高値を示し(表3)、国内増量試験及び海外試験ともに寛解又は改善例では非寛解又は非改善例と比べて血清中本薬濃度の中央値が高値を示す傾向は認められるものの(表4)、国内増量試験及びACCENT I 試験ともに、CDAIスコア変化量と血清中本薬濃度との間に明確な相関性は認められなかった(表2)。また、寛解又は改善例であっても血清中本薬濃度が低い患者が認められる一方で、血清中本薬濃度が高くても寛解又は改善が得られない患者も認められた(表3及び表4)。以上より、血清中本薬濃度と有効性との関係について一定の関係を見いだすことは困難と考える。

## (2) ATIの発現と有効性との関連について

申請者は、ATIの発現と有効性との関連性について、以下のように説明している。

国内増量試験及び海外試験(ACCENT I及びACCENT II)において、いずれの試験においても、ATI陽性又は陰性の判定がなされた症例数が少なかったため十分な検討は困難であるものの、ATI陽性例ではATI陰性例及びATI評価不能例と比較して血清中からの本薬の消失が速い傾向が認められた。また、国内増量試験及びACCENT I試験におけるATI評価別の増量投与8週後の増量投与開始日からのCDAIスコア変化量は、表5のとおりであった。なお、ACCENT II試験のレスポonderで増量投与を受けた症例のうち、増量投与8週後の排膿性瘻孔の評価及びATI評価がともに行われた症例(n=23)における、ATI評価別の増量投与8週後の排膿性瘻孔の完全閉鎖率は、ATI陽性0.0%(0/3例)、ATI陰性100.0%(1/1例)及び評価不能57.9%(11/19例)であった。

<表 5 ATI 評価別の増量投与 8 週後における増量投与開始日からの CDAI スコア変化量<sup>a)</sup>>

	国内増量試験		ACCENT I 試験 <sup>b)</sup>	
	例数	CDAI スコア変化量	例数	CDAI スコア変化量
ATI 陽性例	2	165, 228 <sup>c)</sup>	5	13.0 [-75, 112]
ATI 陰性例	6	78.5 [-20, 300]	7	128.0 [-27, 204]
ATI 評価不能例	25	94.0 [-26, 301]	12	108.0 [-81, 217]

中央値 [最小値, 最大値]

a) 増量投与 8 週後の CDAI スコアが評価された症例のうち ATI が評価された症例を対象として集計

b) 2 週レスポnder

c) 個別の値を示した

海外試験では ATI 陽性例で有効性が低い傾向にあるものの、国内試験では一定の傾向を示さず、また、ATI 陽性又は陰性と判定された症例が非常に少ないため、これらの試験から ATI の発現と本薬の有効性との関連を明確に判断することは困難と考える。

機構は、これらの試験成績から ATI の発現と本薬の有効性との関連を明確に判断することは困難と考えるが、ATI 陽性例で本薬の血清中濃度の消失は速い傾向を示していること、また、過去に実施された CD を対象とした臨床試験成績では、海外に比べて国内で ATI の発現率が高い傾向が認められていることから（「平成 19 年 10 月 5 日 レミケード点滴静注用 100（CD 維持療法効能追加承認申請）の審査報告書」参照）、今後も引き続き本邦における ATI の発現に注意を払う必要があると考える。

### (iii) 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>

#### (1) 国内増量試験（5.3.3.2.3 及び 5.3.5.2.1：試験番号 TA-650-19 <20■■年■■月～20■■年■■月>）

16 歳以上 75 歳以下で市販の本薬 5mg/kg を 8 週間隔で投与されている CD 患者のうち効果不十分な患者<sup>11</sup>（目標症例数 30 例）を対象に、本薬増量投与時の有効性及び安全性、並びに薬物動態を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 9 施設で実施された。なお、有効性の評価指標である CDAI スコアは、表 6 に基づいて算出された。

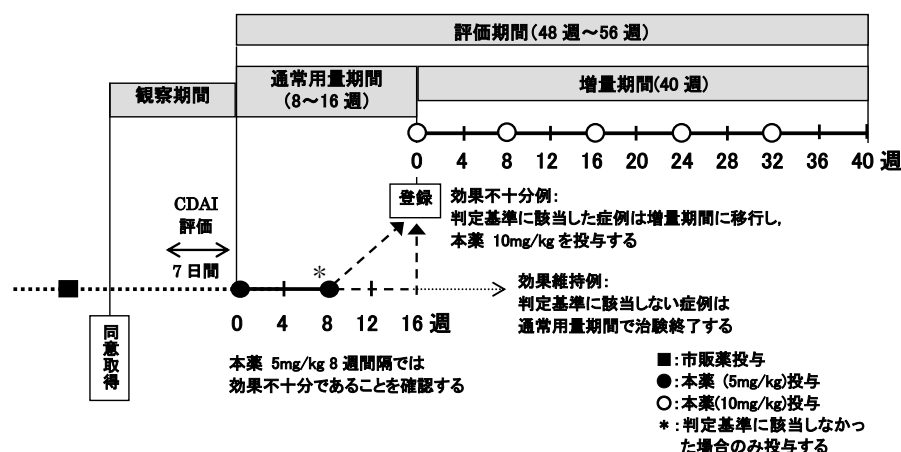
<表 6 CDAI スコア>

CDAI（以下の項目について 1 週間の評価を行い、各係数を乗じた合計とする）		係数
排便	過去 1 週間の軟便又は下痢の回数	×2
腹痛	過去 1 週間の腹痛（腹痛の状態を毎日評価し、7 日分を合計する） 0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度	×5
一般状態	過去 1 週間の主観的な一般状態（一般状態を毎日評価し、7 日分を合計する） 0：良好、1：軽度不良、2：不良、3：重症、4：激症	×7
合併症状	現在認められている下記の項目数 1) 関節炎/関節痛、2) 虹彩炎/ぶどう膜炎、3) 結節性紅斑/壊疽性膿皮症/アフタ性口内炎、 4) 裂肛、痔瘻又は肛門周囲膿瘍、5) その他の瘻孔、6) 過去 1 週間の 37.8℃以上の発熱	×20
下痢への対応	下痢に対して塩酸ロペラミド又はオピオイド受容体作動薬の服薬 0：なし、1：あり	×30
腹部腫瘤	0：なし、2：疑い、5：確実にあり	×10
ヘマトクリット (Ht)	男性：47-Ht、女性：42-Ht	×6
体重	100×(1-体重/標準体重)	×1

寛解：CDAI スコアが 150 未満

<sup>11</sup> 市販の本薬 5mg/kg を 8 週間隔で投与されている CD 患者のうち、投与 8 週以内にクローン病に関連する症状（軟便・下痢、腹痛、腹部腫瘤、発熱、閉鎖していた瘻孔からの再排膿あるいは新たな排膿性瘻孔の出現）の再燃を伴い治験責任医師等の判断により効果不十分とされた患者

用法・用量は、図2のように、通常用量期間では本薬 5mg/kg を 0 週時に投与し、8 週時点で増量の判定基準に該当<sup>12</sup>しなかった場合、さらに本薬 5mg/kg を点滴静注することとされた。増量期間では、通常用量期間の 8 週時又は 16 週時に増量の判定基準に該当した場合、本薬 10mg/kg を 8 週間隔で増量期間の 32 週（10mg/kg の投与回数として 5 回）まで点滴静注することとされた。なお、通常用量期間の 8 週時又は 16 週時に増量の判定基準に該当しない場合は通常用量期間の 16 週時までで試験を終了することとされた。



<図2 試験デザイン>

通常用量期間に本薬 5mg/kg が投与された 45 例が安全性解析対象集団とされ、通常用量期間で中止された 4 例（原疾患悪化 2 例、効果不十分及び妊娠各 1 例）及び効果が維持された（増量判定基準に該当しなかった）2 例を除く 39 例に対し増量投与が行われ、当該集団が Full Analysis Set とされ有効性及び薬物動態解析対象集団とされた。

有効性について、増量投与 8 週後の CDAI スコアが評価された 33 例<sup>13</sup>における、主要評価項目である増量投与開始日から増量投与 8 週後の CDAI スコア変化量（中央値）〔95%信頼区間〕は、95.0〔70.0, 134.0〕であり、中央値が事前に設定された達成基準である 50 ポイントを上回ったことが確認された。

全評価期間の安全性について、有害事象は 86.7%（39/45 例）、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（以下、「副作用」）は 75.6%（34/45 例）に認められた。全評価期間中に 2 例以上に認められた有害事象を表 7 に示した。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 20.0%（9/45 例：「クローン病」4 例、「メラナ」、「腹膜炎」、「サイトメガロウイルス感染」、「クローン病・上肢骨折」及び「クローン病・気管支炎・慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー」各 1 例）に認められ、「ク

<sup>12</sup> 投与 8 週の CDAI スコアが 175 以上、かつ、投与 4 週の CDAI スコアと比較して 50 以上増加した場合。なお、投与 8 週時点で判定基準に該当しなかった場合には、投与 8 週時に本薬 5mg/kg を投与した上で、投与 16 週の CDAI スコアが 175 以上、かつ、投与 12 週の CDAI スコアと比較して 50 以上増加した場合

<sup>13</sup> 増量投与後 8 週までに投与中止となった 8 例（原疾患の悪化 4 例、有害事象〈穿孔性腹膜炎、クローン病の悪化・気管支炎、画像所見上の異常陰影〉3 例、妊娠 1 例）のうち、中止時評価が 8 週評価許容内（±3 日）であった 2 例のデータを含めた 33 例で解析された

ローン病・気管支炎・慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー」、「サイトメガロウイルス感染」及び「上肢骨折」については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

＜表7 全評価期間中に2例以上に認められた有害事象＞

有害事象名	発現率	例数	有害事象名	発現率	例数
全体	86.7%	39	気管支炎	4.4%	2
DNA 抗体陽性	40.0%	18	胃腸炎	4.4%	2
鼻咽頭炎	26.7%	12	咽頭炎	4.4%	2
クローン病	13.3%	6	尿中血陽性	4.4%	2
口腔咽頭痛	11.1%	5	肝機能検査異常	4.4%	2
インフルエンザ	6.7%	3	尿中蛋白陽性	4.4%	2
頭痛	6.7%	3	呼吸困難	4.4%	2
湿疹	6.7%	3	発熱	4.4%	2

薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 ＜提出された資料の概略＞ (2) 国内増量試験」の項参照。

(2) 海外第Ⅲ相試験 (ACCENT I) (5.3.3.2.1 及び 5.3.5.1.1 : 試験番号 C0168T21 <19■年 ■月～20■年 ■月>) (Lancet 359: 1541-1549, 2002)

18歳以上の中等度から重度の活動期 (CDAI が 220 以上 400 以下) クローン病患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が海外 55 施設で実施された。本薬 5mg/kg を点滴静注後、2 週時点で CDAI スコア改善<sup>14</sup>が得られた症例 (以下、「2 週レスポnder」) とそれ以外の症例に分け、それぞれに対して、① プラセボ群 : プラセボを 2、6 週、以後 8 週間隔で 46 週まで投与する、② 5mg/kg 群 : 本薬 5mg/kg を 2、6 週、以後 8 週間隔で 46 週まで投与する、③ 10mg/kg 群 : 本薬 5mg/kg を 2、6 週に投与後、14 週以降は本薬 10mg/kg を 46 週まで 8 週間隔で投与することとされた。また、14 週以降に効果消失<sup>15</sup>が認められた場合、プラセボ又は本薬各投与時に本薬 5mg/kg を増量 (プラセボ群は本薬 5mg/kg、5mg/kg 群は本薬 10mg/kg、10mg/kg 群は本薬 15mg/kg) することとされた (Episodic 再投与)。

総投与症例 580 例のうち、573 例が 2 週時に無作為化され (プラセボ群 188 例、5mg/kg 群 192 例及び 10mg/kg 群 193 例)、2 週レスポnder (プラセボ群 110 例、5mg/kg 群 113 例及び 10mg/kg 群 112 例) のうち、それぞれ 70 例、40 例及び 30 例が Episodic 再投与を受けた。

増量投与による有効性について、2 週レスポnderで Episodic 再投与を受けた症例のうち、Episodic 再投与により、54 週評価時点までに再度 CDAI スコアの改善が認められた患者の割合は表 8 のとおりであった。また、本薬 5mg/kg の 8 週間隔投与では効果不十分で Episodic 再投与された患者の増量投与開始日から増量投与 8 週後の CDAI スコア変化量 (中央値) [95% 信頼区間] が 54.0 [36.0, 108.0] であった<sup>16</sup>。

<sup>14</sup> 観察期の CDAI スコアと比較し、評価日の CDAI スコアが 25%以上の減少かつ 70 ポイント以上低下した場合

<sup>15</sup> 次の①～③の項目のうち 1 項目でも該当した場合 (① 3 週間以上あけた 2 回の評価で CDAI スコアが 175 以上であり、初めて CDAI スコア改善を示した週の CDAI スコアと比較して 35%以上増加かつ 70 ポイント以上増加、② CD 治療薬の開始又は増量、③ CD に対する手術を施行)

<sup>16</sup> Episodic 再投与例のうち、効果不十分時に CDAI スコアが 175 以上かつ Episodic 再投与 8 週間後評価を有する 30 例を対象として集計

＜表 8 2週レスポナーの Episodic 再投与例のうち 54 週評価時点までに再度 CDAI スコアの改善が認められた患者の割合＞

	プラセボ群 (5mg/kg へ増量)	5mg/kg 群 (10mg/kg へ増量)	10mg/kg 群 (15mg/kg へ増量)
CDAI スコアの再改善が認められた患者割合	88.6% (62/70 例)	90.0% (36/40 例)	79.3% (23/29 例 <sup>a)</sup> )

a) Episodic 再投与を受けたものの、その後の有効性評価がない 1 例を除外

薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (3) 海外第Ⅲ相試験 (ACCENT I)」の項参照。

**(3) 海外第Ⅲ相試験 (ACCENT II) (5.3.3.2.2 及び 5.3.5.1.2 : 試験番号 C0168T26 <20■■年■■月～20■■年■■月>) (Clin Gastroenterol Hepatol 2: 912-920, 2004)**

18 歳以上の排膿性瘻孔を有するクローン病患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が海外 45 施設で実施された。本薬 5mg/kg を 0、2 及び 6 週に点滴静注後、排膿性瘻孔数が観察期間に比べて 10 週及び 14 週時点でいずれも 50%以上減少した症例とそれ以外の症例に分け、それぞれに対して、プラセボ又は本薬 5mg/kg を 14 週から以降 8 週間隔で 46 週まで投与することとされた。14 週以降に効果消失<sup>17</sup>が認められた場合、プラセボ又は本薬各投与時に本薬 5mg/kg が追加された。

総投与症例 306 例のうち、282 例が無作為化され(プラセボ群 143 例及び 5mg/kg 群 139 例)、そのうち、プラセボ群 60 例及び 5mg/kg 群 35 例が増量投与を受けた。

増量投与を受けた患者のうち、増量時点で観察期と比較し排膿性瘻孔数が 50%以上減少していなかった例(プラセボ群 41 例、5mg/kg 群 21 例)における、増量投与後に排膿性瘻孔数が改善した患者の割合<sup>18</sup>はプラセボ群 61.0% (25/41 例) 及び 5mg/kg 群 57.1% (12/21 例)であった。

薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (4) 海外第Ⅲ相試験 (ACCENT II)」の項参照。

**<審査の概略>**

**(1) 本申請用法・用量の位置づけについて**

申請者は、CD の治療体系における本薬 10mg/kg 投与の位置づけについて以下のように説明している。

本邦では、CD の治療については、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服対策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班による治療指針等に基づいて行われている。CD を完治させる治療法は未だないものの、本薬を含む生物学的製剤による治療により内視鏡的寛解も期待できるようになり、平成 22 年度治療指針案では、本薬は主に活動期の中等症から重症で、ステロイド、栄養療法等が無効な場合の治療及び維持療法として、更に肛門病変に対する効果を有する薬剤として位置付けられている。しかし、既承認の用法・用量である本薬 5mg/kg の 8 週間隔投与では寛解維持が困難となる症例が存在する。このような効果不十

<sup>17</sup> 次の①～③に該当した場合 (① 4 週以上にわたりベースラインと比較した排膿性瘻孔数の減少が 50%未満、② プロトコールで禁止されている CD 治療薬の開始又は変更、③ CD に対する手術を施行 (膿瘍の排膿、シートン法、狭窄拡張を除く))

<sup>18</sup> 観察期間に比べて排膿性瘻孔数が 50%以上減少した患者の割合

分例に対して、欧米では ACCENT I 試験及び ACCENT II 試験の成績を基に、本薬 10mg/kg までの増量が認められている。本邦の平成 22 年度治療指針案には、本薬による維持療法中に効果の減弱が認められた場合は投与間隔の短縮や増量が有用であるが保険適応外である旨が記載されている。以上より、本邦においても、本薬 10mg/kg への増量は、本薬 5mg/kg 8 週間隔投与では効果不十分で治療に難渋している患者に対する治療法として重要と考える。

機構は、国内増量試験成績より、主要評価項目である増量投与開始日から増量投与 8 週後の CDAI スコア変化量（中央値）について、事前に設定された達成基準である 50 ポイント以上の CDAI スコアの減少が確認されたことから、本薬 10mg/kg への増量は、本薬 5mg/kg 8 週間隔投与で症状の改善傾向は認められるものの十分な効果が得られない患者に対する治療選択肢の 1 つとなり得ると考える。ただし、本薬 5mg/kg 投与により症状が全く改善しない患者に対する成績は得られていないことから、それらの患者に対する有効性は明確ではなく、また、本薬 10mg/kg への増量を行っても十分な治療効果が得られない場合には他の治療法を検討すべきと考える。さらに、国内増量試験で本薬 10mg/kg 投与が検討された期間は 32 週まで（観察期間として 40 週まで）であり、国内ではそれ以上長期に投与した時の有効性及び安全性の検討はなされていないことを踏まえると、どの程度の長期に亘って有効性が維持されるか、またその際の安全性についての情報は現時点では明らかではないと考える（「(6) 用法・用量について」の項参照）。

## (2) データパッケージと審査方針について

本申請においては、国内増量試験に加えて海外試験である ACCENT I 及び ACCENT II 試験の成績が提出されている。ACCENT I 及び ACCENT II 試験の主目的は本薬の CD 患者に対する寛解維持効果の評価であり、効果不十分例に対する 10mg/kg への増量に関する成績は部分集団における成績である。したがって、機構は、本申請の審査では国内増量試験成績を中心に評価することとし、海外試験の成績は国内増量試験成績を補完するものと位置づけて審査を行うこととした。

## (3) 有効性について

機構は、以下の 1) ~4) の検討結果より、本薬 5mg/kg の 8 週間隔投与では効果不十分な患者に対し本薬 10mg/kg への増量による効果は期待できると考える。一方、本薬 10mg/kg の 8 週間隔投与については増量後 40 週（本薬 10mg/kg の投与回数は 5 回）までしか検討されていないことから、より長期に本薬 10mg/kg の投与を継続したときの有効性については、提出された臨床試験成績からは明確にされていないと考える。

本薬の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 1) 国内増量試験のデザインについて

#### ① 比較対照群を設定しなかった理由について

申請者は国内増量試験で対照群を設定しなかった理由について、以下のように説明している。

本薬の増量効果を検討するためには、本薬 5mg/kg での効果不十分例を対象に 5mg/kg 継続投与群と 10mg/kg 増量群とを比較することが最も直接的に評価し得る方法である。しかし、国内長期試験 (TA-650-P3-2 (CD 維持療法効能追加承認申請時資料)) において、5mg/kg の 8 週間隔投与では効果が維持されない患者にそのまま継続投与した結果徐々に効果が減弱し、原疾患悪化に伴う入院や試験中止例が多くなったことから、対照群として 5mg/kg の 8 週間隔投与群を設定することは倫理的に問題があると考えた。また、CD は希少疾病であり、国内増量試験の対象とした本薬 5mg/kg の 8 週間隔投与による治療で効果不十分な患者数はさらに少なくなるため、実施可能性の面からも比較対照試験は困難であると考えた。そこで、ACCENT I 試験における 5mg/kg 群の効果不十分例への Episodic 再投与時の CDAI スコア変化量を参考に、本薬 10mg/kg 増量投与における臨床的に意義のある効果の大きさを CDAI スコア変化量 (中央値) として 50 ポイント以上の改善と設定し、その基準達成を確認することにより、本薬 10mg/kg の増量効果を検討することとした。

機構は、以下のように考える。

本邦の CD 患者は欧米に比べて少ない上に、国内増量試験の対象は本薬 5mg/kg の 8 週間隔投与で効果不十分な患者と、対象患者がさらに限られることは理解できることから、国内増量試験において、対照群を設定せず、5mg/kg の 8 週間隔投与において十分な効果が得られなかった症例に対して増量投与前後の臨床的に意義のある CDAI スコアの改善を評価するデザインとしたことは許容可能と考える。

## ② 対象患者の選択及び主要評価項目の設定について

申請者は、対象患者の選択と主要評価項目の設定について、以下のように説明している。

本薬 10mg/kg への増量投与の対象となる、本薬 5mg/kg の 8 週間隔投与で効果不十分な患者を選択するため、通常用量期間 (8~16 週間) を設定し、始めに 5mg/kg の 8 週間隔投与による効果の有無を確認することとした。効果の判定は ACCENT I 試験の Episodic 再投与への移行基準<sup>15</sup>等を参考にしたが、国内増量試験の場合は既に市販の本薬が投与されている患者が対象となることから、初めて改善を示した週の CDAI スコアが不明であり、ACCENT I 試験と同様の設定は困難であるため、5mg/kg 投与 8 週後の CDAI スコアの基準として 175 以上に加えて、投与 8 週後 (投与 8 週時点で効果不十分の基準に該当しない場合は投与 16 週時点) では悪化していることを確認するために、投与 4 週後と投与 8 週後 (又は投与 8 週時点で効果不十分の基準に該当しない場合は投与 12 週後と投与 16 週後) を比較して CDAI スコアが 50 ポイント以上増加していることを判定基準に設定した。

また、主要評価項目については、効果不十分の判定基準である CDAI スコアの 50 ポイント以上増加からの改善を確認することにより増量効果を示すことが可能と考え、「増量期間投与開始日から投与 8 週後の CDAI スコア変化量 (中央値)」を主要評価項目と設定し、「増量期間投与開始日から本薬 10mg/kg 投与 8 週後の CDAI スコア (中央値) が 50 ポイント以上減少」を確認することで増量時の有効性を検討することとした。



機構は、以下のように考える。

対象患者に関しては、本薬 5mg/kg 投与による効果の判定基準について、通常用量期間において本薬 5mg/kg 投与 8 週後の CDAI スコアを 175 以上と設定することで、本薬 5mg/kg を 8 週間隔で投与しても活動期にある患者が選択されることになる。また、本薬 5mg/kg 投与 8 週時点において投与 4 週後の CDAI スコアから 50 ポイント以上増加という基準を設けることにより、少なくとも投与 8 週間には投与 4 週時の効果が持続せず一定の悪化が認められた患者が選択されることになると思う。

主要評価項目に関しては、ACCENT I 試験における本薬 5mg/kg の 8 週間隔投与では効果不十分で Episodic 再投与された患者の増量投与 8 週後の CDAI スコア変化量（中央値） [95%信頼区間] が 54.0 [36.0, 108.0] であったこと、国内増量試験では本薬 5mg/kg 投与 4 週後の CDAI スコアに対し投与 8 週後の CDAI スコア が 50 ポイント以上増加した患者を対象としていることから、当該患者において効果不十分例に対する 10mg/kg 増量の臨床的に意義のある効果として「増量期間投与開始日から投与 8 週後の CDAI スコア（中央値）が 50 ポイント以上の減少」を設定したことは受入れ可能と考えられる。

以上を踏まえると、国内増量試験における対象患者の選択及び主要評価項目の設定については許容可能と考える。

## 2) 主要評価項目の結果について

国内増量試験において、主要評価項目である「増量期間投与開始日から投与 8 週後の CDAI スコア変化量（中央値）」は表 9 のとおりであり、増量投与 8 週後に CDAI スコアが評価された患者において、事前に設定された達成基準である、増量期間投与開始日から増量投与 8 週後の CDAI スコアの 50 ポイント以上の減少が確認された。また、国内増量試験における中止例の欠測値を補完した 39 例での解析結果も同様であった。

また、参考として、ACCENT I 試験及び ACCENT II 試験における、本薬 5mg/kg 投与による効果不十分例の 10mg/kg 増量投与時の有効性は下記の通りであった。

ACCENT I 試験において、5mg/kg 群（2 週レスポナー）で効果不十分により 10mg/kg の Episodic 再投与を受け、増量投与 8 週後の CDAI スコア評価を有する 30 例において、Episodic 再投与時点から 8 週後の CDAI スコア変化量（中央値）は表 9 のとおりであった。

<表 9 増量投与開始日から増量投与 8 週後の CDAI スコア変化量>

	例数	中央値 [95%信頼区間]
国内増量試験	33 <sup>a)</sup>	95.0 [70.0, 134.0]
	39 <sup>b)</sup>	79.0 [53.0, 112.5]
ACCENT I 試験	30 <sup>c)</sup>	54.0 [36.0, 108.0] <sup>d)</sup>

a) 増量投与 8 週時点での CDAI スコア評価データを有する症例（8 週評価許容内の中止時評価も含む）を対象として集計

b) 増量 0 週以降 8 週までに中止した総ての症例における中止時点の評価を含めて集計

c) 5mg/kg 群（2 週レスポナー）の Episodic 再投与例のうち、効果不十分時に CDAI スコア 175 以上かつ Episodic 再投与 8 週後の評価を有する症例を対象として集計

d) Episodic 再投与時点から Episodic 再投与 8 週時点の CDAI スコア変化量

ACCENT II 試験では、5mg/kg 群で効果不十分により増量基準を満たし、増量直前では改善（観察期の排膿性瘻孔数と比較し 50%以上が閉鎖した場合）を示さなかった患者のうち、57.1%（12/21 例）で 10mg/kg への増量による改善が認められた。

以上より、機構は、本薬 5mg/kg の 8 週間隔投与で効果不十分な患者に対する本薬 10mg/kg 投与時の CDAI スコア改善効果は示唆されていると考える。

### 3) 患者背景別の CDAI 変化量について

国内増量試験では、通常診療下における本薬 5mg/kg の 8 週間隔投与では効果不十分な患者が対象とされたが、組入れまでの本薬 5mg/kg による維持治療期間は規定されていなかったことから、本薬 5mg/kg による維持治療期間別の有効性について検討した（表 10）。症例数は限られているものの、いずれの維持治療期間においても CDAI スコアの変化量の平均値及び中央値は 50 ポイント以上減少していることを確認した。

<表 10 本薬による維持療法開始日から組入れ前までの維持治療期間別の増量投与開始日から増量投与 8 週後の CDAI スコア変化量>

維持治療期間	例数	平均値±標準偏差	中央値 [95%信頼区間]	最小値, 最大値
3 ヶ月～1 年未満	7	136.0±84.3	128.0 [65.5, 217.0]	28, 301
1～2 年未満	12	95.1±98.1	72.5 [29.5, 157.0]	-21, 300
2 年以上	14	94.5±81.2	90.5 [41.0, 146.0]	-26, 222

また、増量投与開始日の CDAI スコアによる重症度別の有効性は表 11 のとおりであり、症例数は限られているものの、いずれにおいても CDAI スコアの変化量の平均値及び中央値は 50 ポイント以上であることを確認した。

<表 11 増量投与開始日の重症度別の増量投与開始日から増量投与 8 週後の CDAI スコア変化量>

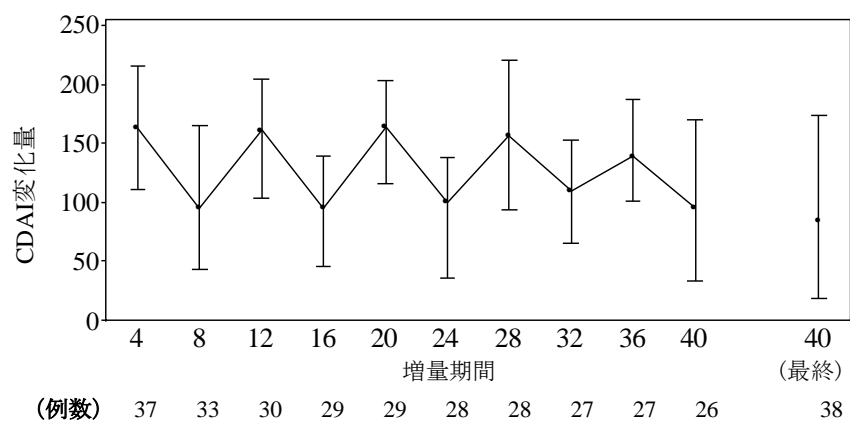
増量投与開始日の CDAI スコア	例数	平均値±標準偏差	中央値 [95%信頼区間]	最小値, 最大値
220 未満	4	80.3±21.0	86.5 <sup>a)</sup>	51, 97
220 以上 300 未満	13	87.8±69.8	95.0 [41.0, 136.5]	-26, 186
300 以上 450 未満	15	115.0±107.2	103.0 [45.5, 174.0]	-21, 301
450 以上	1	228.0	228.0	228, 228

a) 例数が少なく中央値の信頼区間が算出できなかった

### 4) 増量後の効果の持続について

国内増量試験の増量期間における CDAI スコアの変化量（中央値）の推移は図 3 のとおりであり、また、増量期間における各評価時点の寛解率<sup>19)</sup>は表 12 のとおりであった。

<sup>19)</sup> CDAI スコア 150 未満



増量時点 (0 週) の CDAI スコアに対する、増量後の各評価時点の CDAI スコアの変化量 (中央値) を示した。各時点において時点採用データを有する症例を対象として集計している。増量 40 週 (最終) は LOCF により補完した。ただし、増量 4 週以降のデータが総て欠測している 1 例は集計から除外している (ひげ表記: 四分位範囲)。

<図 3 国内増量試験の増量期間における各評価時点の CDAI スコア変化量 (中央値) の推移>

<表 12 国内増量試験の増量期間における各評価時点の寛解率<sup>a)</sup>>

増量後の期間	寛解に至った例数	寛解率 [95%信頼区間]
増量8週	13/33例	39.4% [22.9%, 57.9%]
増量16週	9/29例	31.0% [15.3%, 50.8%]
増量24週	8/28例	28.6% [13.2%, 48.7%]
増量32週	10/27例	37.0% [19.4%, 57.6%]
増量40週	13/26例	50.0% [29.9%, 70.1%]
増量40週 (最終)	16/39例	41.0% [25.6%, 57.9%]

a) 各時点において時点採用データを有する症例を対象として集計し、増量 40 週 (最終) は LOCF により補完した

なお、国内増量試験では、増量投与 8 週後以降は、原則として一定であるが臨床症状に応じて CD の治療を目的とする治療薬 (併用薬) の投与量の変更及び新たな治療の開始が許容されており、それに該当する症例は 15.4% (6/39 例) であった。1 例は有害事象 (サイトメガロウイルス感染症) 発現時に抗菌薬 (シプロフロキサシン及びメトロニダゾール) が 1 週間処方された例であり、その他の 5 例は CD の悪化に伴い治療薬の増量又は新たな治療が開始された症例であった。そのうち 3 例 (アザチオプリン及びステロイドの新規投与開始、5-アミノサリチル酸製剤の増量、並びにシプロフロキサシン及びアザチオプリンの新規投与開始) は増量投与 40 週後の CDAI スコアが寛解の目安である 150 程度からそれ以下にまで改善していた。一方、他の 2 例 (栄養療法及びステロイドの新規投与開始、並びに 6-メルカプトプリンの新規投与開始) では、CDAI スコアの改善は認められなかった。

機構は、増量 8 週後以降に病状の悪化により CD に対する治療が追加された 5 例のうち 3 例では、CDAI スコアの改善は CD に対する追加治療が行われた後で認められているため、本薬増量投与後の効果の持続は本薬の増量のみによるものではないことに注意する必要があると考える。そこで、CD に対する治療が追加された時点で中止と取り扱った場合の各評価時点の CDAI スコア変化量 (中央値) 及び寛解率を確認したところ、全体の結果に大きな傾向の違いは認められなかった。以上も考慮した上で、国内増量試験では、増量後 40 週ま

でに効果が減弱する傾向は認められていないこと（図3）、増量投与8週後と同程度の寛解率が増量投与40週後まで概ね維持されていること（表12）を確認した。

なお、増量後32週（本薬10mg/kgの投与回数は5回）を超えて長期に本薬10mg/kgを継続したときの有効性（効果の持続）に関しての成績は得られていないことには留意すべきと考える。

#### (4) 安全性について

機構は、以下の1)～5)より、CD患者に対する本薬10mg/kg増量投与時の安全性について、本薬5mg/kg投与時と比べて特に懸念される事象は認められておらず、本薬5mg/kg投与時と同様の注意を払うことで新たな問題が生じる可能性は低いと考える。ただし、本邦のCD患者に対し本薬10mg/kgを32週（5回）を超えて投与した経験はないことから、より長期に投与した際の安全性については不明であり、本薬投与により感染症をはじめとする重篤な有害事象の発現も懸念されることから、漫然と本薬10mg/kg投与を継続することのないよう注意喚起する必要があると考える。

本薬10mg/kg増量投与時の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

##### 1) 国内増量試験及び海外臨床試験における本薬10mg/kg増量投与時の有害事象の発現状況

国内増量試験について、通常用量期間及び増量期間のいずれかの期間で2例以上に認められた有害事象を表13に示した。

<表13 国内増量試験の通常用量期間及び増量期間のいずれかの期間で2例以上に認められた有害事象>

有害事象名	通常用量期間(45例) 平均観察期間 58.7日 平均投与回数 1.1回		増量期間(39例) 平均観察期間 230.0日 平均投与回数 3.9回		有害事象名	通常用量期間(45例) 平均観察期間 58.7日 平均投与回数 1.1回		増量期間(39例) 平均観察期間 230.0日 平均投与回数 3.9回	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
	全体	57.8%	26	79.5%		31	胃腸炎	0.0%	0
鼻咽頭炎	6.7%	3	28.2%	11	咽頭炎	0.0%	0	5.1%	2
クローン病	2.2%	1	12.8%	5	肝機能検査異常	0.0%	0	5.1%	2
DNA抗体陽性	33.3%	15	10.3%	4	湿疹	4.4%	2	2.6%	1
口腔咽頭痛	4.4%	2	7.7%	3	尿中血陽性	4.4%	2	2.6%	1
インフルエンザ	2.2%	1	5.1%	2	尿中蛋白陽性	4.4%	2	0.0%	0
頭痛	4.4%	2	5.1%	2					

各期間の安全性評価期間及び本薬の投与回数（いずれも平均値）は、通常用量期間58.7日及び1.1回、増量期間230.0日及び3.9回と大きく異なるため、これらのデータを単純に比較検討することは困難であるが、国内増量試験において、「鼻咽頭炎」及び「クローン病」を除き、増量期間で発現率が增大するような有害事象は認められていないこと、「鼻咽頭炎」については総て軽度の事象であることを確認した。なお、「クローン病」については原疾患の悪化であるため、より長期に評価することで発現率が上昇することはやむを得ないと考える。

また、海外臨床試験（ACCENT I及びACCENT II）の本薬5mg/kg群における本薬10mg/kgへの増量例について、5mg/kg投与期間及び10mg/kg投与期間のいずれかの期間で10.0%以上に認められた有害事象の発現状況を表14に示した。海外試験においても、各投与期間に

における観察期間及び本薬の投与回数は異なるため厳密な比較検討は困難であるが、本薬 10mg/kg 投与時に発現率が特に高くなる事象は ACCENT I 試験における「クローン病」を除いて認められていないことを確認した。なお、ACCENT I 試験では、5mg/kg で効果消失が認められた症例に対し 10mg/kg 投与が行われていたことを考慮すると、「クローン病」の発現率を 5mg/kg 及び 10mg/kg 投与期間で比較することは困難と考える。

<表 14 海外臨床試験の本薬 5mg/kg 群の本薬 10mg/kg への増量例において 5mg/kg 投与期間及び 10mg/kg 投与期間のいずれかの期間で 10.0%以上に認められた有害事象<sup>a)</sup>>

有害事象名	ACCENT I 試験				ACCENT II 試験			
	5mg/kg 投与期間 (59 例) <sup>b)</sup> 平均観察期間 183.9 日 平均投与回数 4.6 回		10mg/kg 投与期間 (59 例) <sup>b)</sup> 平均観察期間 172.8 日 平均投与回数 1.8 回		5mg/kg 投与期間 (35 例) 平均観察期間 215.3 日 平均投与回数 5.3 回		10mg/kg 投与期間 (35 例) 平均観察期間 157.6 日 平均投与回数 3.0 回	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	89.8%	53	86.4%	51	80.0%	28	65.7%	23
クローン病	10.2%	6	18.6%	11	11.4%	4	2.9%	1
悪心	18.6%	11	18.6%	11	17.1%	6	8.6%	3
腹痛	25.4%	15	16.9%	10	20.0%	7	14.3%	5
不眠症	8.5%	5	11.9%	7	2.9%	1	0.0%	0
上気道感染	23.7%	14	10.2%	6	25.7%	9	14.3%	5
頭痛	20.3%	12	8.5%	5	25.7%	9	14.3%	5
疼痛	15.3%	9	8.5%	5	20.0%	7	5.7%	2
咽頭炎	11.9%	7	8.5%	5	14.3%	5	5.7%	2
嘔吐	10.2%	6	6.8%	4	8.6%	3	8.6%	3
発疹	20.3%	12	6.8%	4	11.4%	4	5.7%	2
発熱	6.8%	4	6.8%	4	11.4%	4	5.7%	2
関節痛	18.6%	11	6.8%	4	5.7%	2	5.7%	2
鼓腸	10.2%	6	5.1%	3	2.9%	1	0.0%	0
インフルエンザ	11.9%	7	5.1%	3	2.9%	1	5.7%	2
気管支炎	5.1%	3	5.1%	3	11.4%	4	5.7%	2
疲労	10.2%	6	3.4%	2	14.3%	5	8.6%	3
膿瘍	5.1%	3	3.4%	2	22.9%	8	8.6%	3
副鼻腔炎	8.5%	5	3.4%	2	11.4%	4	5.7%	2
浮動性めまい	13.6%	8	1.7%	1	14.3%	5	2.9%	1

a) 初回の増量投与日に発現した有害事象は、infusion reaction を除いては 5mg/kg 投与期間、infusion reaction は 10mg/kg 投与期間の発現事象として集計

b) 10mg/kg 群に割付けられたものの、誤って 5mg/kg が投与され、実際の投与量が 5mg/kg に近く、10mg/kg の Episodic 再投与を受けた 1 例を含む

## 2) CD 患者を対象とした国内臨床試験における有害事象の時期別発現状況

国内増量試験において認められた本薬 10mg/kg 投与時の有害事象及び重篤な有害事象の時期別発現率、並びに有害事象の中で感染症及び重篤な感染症の発現時期別の有害事象発現状況を表 15 に示した。また、試験デザインが異なるため厳密な比較は困難であるものの、参考として、国内でこれまでに実施された CD 患者を対象とした臨床試験において、本薬 5mg/kg を 8 週間隔投与したとき（投与開始 14 週以降〈維持投与以降〉）<sup>20</sup>の発現時期別の有害事象発現状況を表 16 に示した。

<sup>20</sup> 本薬投与歴のある CD 患者を対象とした探索的試験 (TA-650-P3-04)、中等度から重度の CD 患者を対象とした長期投与試験 (TA-650-P3-02)、維持療法試験 (TA-650-P3-10) において、本薬 5mg/kg の 8 週間隔投与を受けた患者の投与開始 14 週以降のデータを示した

<表 15 国内増量試験における本薬 10mg/kg 投与時の発現時期別の有害事象発現状況<sup>a), b)</sup>>

投与期間 (例数)	増量 0～ 8 週投与前 (39 例)		増量 8～ 16 週投与前 (31 例)		増量 16～ 24 週投与前 (29 例)		増量 24～ 32 週投与前 (28 例)		増量 32～40 週 (27 例)		増量 0～40 週 (39 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全有害事象	33.3%	13	38.7%	12	31.0%	9	53.6%	15	37.0%	10	79.5%	31
重篤な有害事象	10.3%	4	6.5%	2	0.0%	0	3.6%	1	7.4%	2	20.5%	8
感染症	12.8%	5	12.9%	4	17.2%	5	35.7%	10	29.6%	8	56.4%	22
重篤な感染症	2.6%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	3.7%	1	5.1%	2

a) 臨床検査値以外

b) 投与日に発現した有害事象について、infusion reaction は「投与後」として当該投与日が含まれる投与時期に、それ以外の事象は「投与前」として当該投与日が含まれる 1 つ前の投与時期に含めて算出した

<表 16 国内 CD 患者対象臨床試験における本薬 5mg/kg 投与時の発現時期別の有害事象発現状況<sup>a), b)</sup>>

投与期間 (例数)	14～ 22 週投与前 (71 例)		22～ 30 週投与前 (68 例)		30～ 38 週投与前 (59 例)		38～ 46 週投与前 (55 例)		46～54 週 評価日 (50 例)		14 週～ 最終評価日 (71 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全有害事象	49.3%	35	38.2%	26	45.8%	27	47.3%	26	58.0%	29	98.6%	70
重篤な有害事象	8.5%	6	10.3%	7	3.4%	2	5.5%	3	12.0%	6	26.8%	19
感染症	28.2%	20	25.0%	17	25.4%	15	27.3%	15	46.0%	23	76.1%	54
重篤な感染症	5.6%	4	1.5%	1	1.7%	1	3.6%	2	6.0%	3	14.1%	10

a) 臨床検査値以外

b) 投与日に発現した有害事象について、infusion reaction は「投与後」として当該投与日が含まれる投与時期に、それ以外の事象は「投与前」として当該投与日が含まれる 1 つ前の投与時期に含めて算出した

機構は、国内増量試験の 10mg/kg 投与時における発現時期別の有害事象及び有害事象のうち感染症の発現率について、増量 24～31 週の期間でやや上昇したものの、増量 32～40 週の期間では低下しており、投与期間が長期になるにつれて発現率が上昇する傾向は認められないことを確認した。また、5mg/kg の 8 週間隔投与時と 10mg/kg の 8 週間隔投与時の 40 週間投与時（それぞれ、5mg/kg 投与時の 14 週～最終評価日の期間、10mg/kg 投与時の増量 0～40 週の期間）の有害事象の発現率について、10mg/kg 時に高い傾向は認められないことを確認した。

なお、表 15 及び表 16 の 10mg/kg 投与時及び 5mg/kg 投与時の平均観察期間は、それぞれ 230.0 日間及び 287.8 日間、平均投与回数は 3.9 回及び 4.3 回であり、平均観察期間は 10mg/kg 投与時で短いことから、総観察期間を考慮した確認を行った（10mg/kg 投与時の総観察期間 1,281.4 〈人・週〉及び 5mg/kg 投与時の総観察期間 2,919.1 〈人・週〉）。総観察期間を考慮した場合の有害事象の発現率（発現例数/100 人・週、以下、同様）は、10mg/kg 投与時 2.42 及び 5mg/kg 投与時 2.40、重篤な有害事象の発現率は 10mg/kg 投与時 0.62 及び 5mg/kg 投与時 0.65 であった。また、有害事象のうち感染症の発現率は 10mg/kg 投与時 1.72 及び 5mg/kg 投与時 1.85、重篤な感染症の発現率は 10mg/kg 投与時 0.16 及び 5mg/kg 投与時 0.34 であった。以上より、総観察期間を考慮した場合にも、有害事象の発現率及び有害事象のうち感染症の発現率が特に 10mg/kg 投与時に高くなる傾向は認められないことを確認した。

### 3) CD 患者を対象とした国内外の臨床試験における死亡例及び重篤な有害事象

死亡例は、国内臨床試験<sup>21</sup>及び ACCENT II 試験では認められず、ACCENT I 試験で 3 例（5mg/kg 群の「心筋梗塞」1 例、10mg/kg 群の「敗血症性ショック」及び「敗血症」各 1 例）

<sup>21</sup> 本薬投与歴のある CD 患者を対象とした探索的試験 (TA-650-P3-04)、中等度から重度の CD 患者を対象とした長期投与試験 (TA-650-P3-02)、維持療法試験 (TA-650-P3-10) 及び国内増量試験 (TA-650-19)

認められた。なお、10mg/kg 群の 2 例のうち 1 例は、0、2、6 週に 5mg/kg 投与を受けた後に試験が中止され、10mg/kg の投与は受けておらず、他の 1 例については 1 回のみ 10mg/kg の投与を受けた患者であったことから、これらの臨床試験において、10mg/kg の反復投与を受けた患者の死亡例は認められていない。

重篤な有害事象は、本薬 5mg/kg 投与時の安全性を検討した各国内臨床試験の試験デザインと国内増量試験のデザインは異なるため、厳密な比較は困難であるものの、5mg/kg 投与時に比べて 10mg/kg 投与時の発現率が高い傾向は認められなかった(表 17)。また、ACCENT I 試験における重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群 29.3% (55/188 例)、5mg/kg 群 28.0% (54/193 例) 及び 10mg/kg 群 22.4% (43/192 例) であり<sup>22</sup>、両群間の平均投与回数の違いに留意する必要はあるが、10mg/kg 群で重篤な有害事象の発現率が高い傾向は認められなかった。10mg/kg 群で発現率が高かった主な事象は「クローン病」(プラセボ群 12.8% (24/188 例)、5mg/kg 群 7.3% (14/193 例) 及び 10mg/kg 群 6.3% (12/192 例))、「腹痛」(プラセボ群 5.3% (10/188 例)、5mg/kg 群 6.7% (13/193 例) 及び 10mg/kg 群 5.7% (11/192 例))、「腸閉塞」(プラセボ群 3.2% (6/188 例)、5mg/kg 群 5.2% (10/193 例) 及び 10mg/kg 群 3.6% (7/192 例)) であった。いずれの事象も原疾患である CD に関連する事象であり、発現率は 5mg/kg 投与群と同様であった。さらに、ACCENT I 及び ACCENT II 試験の本薬 5mg/kg 群のうち、本薬 10mg/kg へ増量された例における重篤な有害事象の発現率は、ACCENT I 試験では本薬 5mg/kg 投与期間で 18.6% (11/59 例) 及び本薬 10mg/kg 投与期間で 16.9% (10/59 例)、ACCENT II 試験では本薬 5mg/kg 投与期間で 5.7% (2/35 例) 及び本薬 10mg/kg 投与期間で 2.9% (1/35 例) であり、10mg/kg への増量後に重篤な有害事象の発現率が高くなる傾向は認められなかった。

以上より、機構は、国内外の CD 患者を対象とした臨床試験において、本薬 10mg/kg 投与時の死亡例や重篤な有害事象の発現傾向について、本薬 5mg/kg 投与時と大きな差異はないことを確認した。

なお、ACCENT I 試験のいずれかの群で 5.0% 以上に認められた有害事象についても、5mg/kg 群及び 10mg/kg 群の間に特段の差異は認められていない(有害事象の一覧表については「平成 19 年 10 月 5 日 レミケード点滴静注用 100 (CD 維持療法効能追加承認申請) の審査報告書」参照)。

#### 4) 本薬の重要な有害事象について

本薬の添付文書の警告欄で注意喚起されている事象(感染症、重篤な感染症、悪性腫瘍、結核、infusion reaction、遅発性過敏症及び脱髄疾患)の発現状況について、CD 患者に対する 10mg/kg 投与時と、CD 患者を対象とした国内臨床試験の 5mg/kg 投与時、及び 10mg/kg までの用量が承認されている関節リウマチ(以下、「RA」)患者を対象とした国内臨床試験(TA-650-13)での結果を表 17 に示し、表 17 を踏まえた検討結果を以下の①～⑦に示し

<sup>22</sup> 各群における有害事象発現例数は、それぞれ、Episodic 再投与(プラセボ群では 5mg/kg、5mg/kg 群では 10mg/kg、10mg/kg 群では 15mg/kg に増量)の後に発現した有害事象を含む

た。

＜表 17 国内臨床試験（CD 患者及び RA 患者対象）における重要な有害事象の発現率＞

	CD <sup>a)</sup>				RA <sup>b)</sup>					
	5mg/kg 投与時 (71 例)		10mg/kg 投与時 (39 例)		3mg/kg 群 (99 例)		6mg/kg 群 (104 例)		10mg/kg 群 (104 例)	
平均観察期間	287.8 日		230.0 日		265.3 日		265.1 日		271.5 日	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全有害事象	98.6%	70	79.5%	31	98.0%	97	93.3%	97	97.1%	101
重篤な有害事象	26.8%	19	20.5%	8	7.1%	7	4.8%	5	8.7%	9
投与中止に至った有害事象	22.5%	16	10.3%	4	7.1%	7	8.7%	9	4.8%	5
感染症	76.1%	54	56.4%	22	56.6%	56	54.8%	57	64.4%	67
重篤な感染症	14.1%	10	5.1%	2	3.0%	3	1.9%	2	4.8%	5
結核	1.4%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
悪性腫瘍	0.0%	0	0.0%	0	1.0%	1	1.0%	1	1.9%	2
infusion reaction <sup>c)</sup>	21.1%	15	7.7%	3	17.2%	17	24.0%	25	22.1%	23
平均投与回数	4.3 回		3.9 回		4.7 回		4.7 回		4.8 回	
遅発性過敏反応 <sup>d)</sup>	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
ループス様症状 <sup>e)</sup>	1.4%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
抗核抗体陽性 <sup>f)</sup>	16.9%	12	0.0%	0	25.3%	25	14.4%	15	16.3%	17
抗 dsDNA 抗体 (IgM) 陽性 <sup>g)</sup>	23.9%	17	10.3%	4	65.7%	65	54.8%	57	51.9%	54
抗 dsDNA 抗体 (IgG) 陽性 <sup>h)</sup>	1.4%	1	0.0%	0	1.0%	1	3.8%	4	2.9%	3
脱髄疾患 <sup>i)</sup>	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0

- a) 5mg/kg 投与時は、CD 患者対象国内臨床試験（探索的試験〈TA-650-P3-04〉、長期投与試験〈TA-650-P3-02〉、維持療法試験〈TA-650-10〉）の 5mg/kg 8 週間隔投与時の投与開始 14 週以降のデータ、10mg/kg 投与時は国内増量試験（TA-650-19）の増量期間のデータを集計（ただし、探索的試験、長期投与試験、維持療法試験の 14 週投与日、国内増量試験の増量 0 週投与日に発現した有害事象は、infusion reaction 以外は投与前の発現事象として集計に含めていない）
- b) RA 患者対象国内臨床試験（TA-650-13）における盲検期間（14～54 週）のデータを集計（14 週投与日に発現した有害事象を含む）
- c) 治験薬投与中又は投与終了 2 時間以内に発現した有害事象（規定時間以外に認められた有害事象の infusion reaction 判定は、各試験の取扱いに従う）
- d) 投与 1～14 日後に発現した発熱及び/又は発疹を伴う関節痛及び/又は筋肉痛（治験担当医師により遅発性過敏反応と報告された事象は、規定期間に関わらず集計）
- e) ループス様症候群、全身性エリテマトーデス、皮膚エリテマトーデス、ループス肺臓炎、ループス腎炎、ループス心膜炎、皮膚筋炎、筋炎、多発性筋炎
- f) 投与前値と比べ抗体力価で 3 ランク以上の悪化
- g) 陰性から陽性。陽性の定義は、探索的試験及び長期投与試験では 10 IU/mL 超、維持療法試験、国内増量試験及び RA 患者対象国内臨床試験では 20 IU/mL 超
- h) 陰性から陽性。陽性の定義は、探索的試験及び長期投与試験では 15 U/mL 超、維持療法試験、国内増量試験及び RA 患者対象国内臨床試験では 25 U/mL 超
- i) 脱髄、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根神経障害、ニューロパチーを含む事象名、及び脊髄炎を含む事象名（なお、国内増量試験の通常用量期間において、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーが 1 例認められている）

### ① 感染症について

本薬投与により易感染性が高まることが知られているが、CD 患者に対する 10mg/kg 投与時に、CD 患者対象国内臨床試験の 5mg/kg 投与時及び RA 患者対象臨床試験成績と比較して、感染症の発現率が高まる傾向は認められなかった。また、結核は、CD 患者対象国内臨床試験の 5mg/kg 投与時に 1 例認められているものの、CD 及び RA 患者対象の 10mg/kg 投与時には発現していない。

### ② 悪性腫瘍について

CD 患者対象国内臨床試験では悪性腫瘍は認められなかった。CD 患者以外では、RA 患者対象国内臨床試験では、TA-650-13 試験で 5 例（10mg/kg 群で「乳癌」及び「胆管癌」各 1 例、6mg/kg 群で「子宮癌」1 例、3mg/kg 群で「甲状腺新生物」及び「舌悪性新生物」各 1 例）、TA-650-P2-03 及び TA-650-P3-01/03 試験で 3mg/kg 投与時に「胃癌」及び「甲状腺癌」が各 1 例、乾癬患者対象国内臨床試験（TA-650-16）で 5mg/kg 投与時に「唾液腺癌」



が 1 例に認められたが、悪性リンパ腫及び肝脾 T 細胞リンパ腫（Hepatosplenic T-cell Lymphoma）は他の疾患も含めた国内臨床試験では認められなかった。

### ③ infusion reaction について

CD 患者の 10mg/kg 投与時における infusion reaction 発現率は比較的低かったが、CD 患者対象国内臨床試験の 5mg/kg 投与時や RA 患者対象国内臨床試験（TA-650-13）と比較して試験デザインが異なる点及び投与回数が少ない点を考慮する必要がある。また、CD 患者における重篤な infusion reaction は 5mg/kg 投与時に 1 例（「アナフィラキシー様反応」）に認められたが、10mg/kg 投与時には認められなかった。

ATI については、CD 患者対象国内臨床試験では、ATI 陽性は 5mg/kg 投与時に 22.5%（16/71 例）、10mg/kg 投与時に 5.1%（2/39 例）に認められたが、10mg/kg 投与時の ATI 陽性例に infusion reaction の発現は認められず、10mg/kg 投与時に infusion reaction が発現した 3 例はいずれも ATI 評価不能例であり、10mg/kg 投与時における ATI と infusion reaction の関連は明らかではなかった。

### ④ 遅発性過敏反応について

CD 患者対象国内臨床試験及び RA 患者対象国内臨床試験（TA-650-13）では、遅発性過敏反応は認められなかった。なお、他の疾患も含めた国内臨床試験においては、0.4%（4/1,004 例）（潰瘍性大腸炎、ベーチェット病、RA 及び乾癬患者を対象とした各国内臨床試験で各 1 例）に認められている。

### ⑤ ループス様症状について

CD 患者対象国内臨床試験では、ループス様症状は 5mg/kg 投与時に 1 例（「全身性エリテマトーデス」）に認められたが、10mg/kg 投与時には RA 患者対象国内臨床試験（TA-650-13）を含め認められていない。

### ⑥ 抗核抗体及び抗 dsDNA 抗体について

CD 患者の 10mg/kg 投与時における抗核抗体及び抗 dsDNA 抗体の発現については、試験デザインが異なる点及び観察期間が短い点を考慮する必要があるものの、CD 患者対象国内臨床試験における 5mg/kg 投与時や RA 患者対象国内臨床試験（TA-650-13）と比較して、陽性化する率は低かった。

### ⑦ 脱髄疾患について

CD 患者対象国内臨床試験では、国内増量試験の通常用量期間（5mg/kg 投与）において、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーが 1 例発現したが、10mg/kg 投与時には RA 患者対象国内臨床試験（TA-650-13）を含め発現していない。

機構は、以下のように考える。

本薬で特に注意が必要とされている有害事象について、上記①～⑦のとおり検討したが、CD 患者に対する 5mg/kg 投与時、及び RA 患者に対する 10mg/kg 投与時と比べ、CD 患者に対して 10mg/kg 投与時に特段問題となるような差異は認められていないと考える。したがって、結核を含む感染症、infusion reaction、遅発性過敏反応、ループス様症状、自己抗体及び

神経症状等の発現には 5mg/kg 投与時と同様に十分注意することで、CD 患者に対する 10mg/kg 投与時の安全性は許容可能と考える。

#### 5) 小児及び若年成人における悪性腫瘍の発現リスクについて

本薬を含む抗 TNF $\alpha$  抗体製剤については、米国において、抗 TNF $\alpha$  抗体製剤の使用により小児及び若年成人でリンパ腫等の悪性腫瘍のリスクが上昇するとの解析結果が得られたとして、米国食品医薬品局（以下、「FDA」）が 2009 年 8 月 4 日に米国内の抗 TNF $\alpha$  抗体製剤販売会社に対して当該事項を注意喚起するよう要求し、2009 年 11 月 19 日に米国の本薬の添付文書が改訂されている。CD は小児及び若年者で多く発症することから、機構は、小児及び若年者における本薬の増量投与及び投与期間の長期化による悪性腫瘍発現リスクについて、申請者に見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

成人では、国内の臨床試験からは 10mg/kg 投与により悪性腫瘍の発現リスクが高まる傾向は認められていない（表 17）。また、米国では本薬を含む抗 TNF $\alpha$  抗体製剤に対して小児及び青少年について悪性腫瘍の発現リスクが上昇したとの情報に基づき注意喚起が強化されたが、これに関して 2009 年 8 月 25 日に FDA より公表された Q&A において、小児の悪性腫瘍と投与量の関係は確認されていないとされている。これらのことから、本薬の増量により小児及び若年者での悪性腫瘍発現リスクが上昇する可能性は低いと考えている。

また、CD では小児と成人で大きな病態の差異は認められず、小児及び若年者において、本薬 10 mg/kg の投与期間が成人より長期化するとは考えていない。

本薬については、海外で炎症性腸疾患の小児患者を対象としたプロスペクティブな市販後調査が行われている。当該調査に登録された小児 CD 患者 1,831 例のうち、本薬投与後における悪性腫瘍発現率（発現例数/100 人・年）は 0.3（発現例数 4 例、総観察期間〈人・年〉1,170.25）、本薬の投与を受けていない場合の悪性腫瘍発現率（発現例数/100 人・年）は 0.2（発現例数 2 例、総観察期間〈人・年〉1,021.12）であり<sup>23</sup>、他の治療方法と比べ本薬の投与が悪性腫瘍の発現リスクを大きく高めていないことが示唆されている。また、本邦での小児及び若年者における本薬投与による悪性腫瘍の発現リスクの上昇に関する報告はない。

以上より、現時点では、小児及び若年者における抗 TNF $\alpha$  抗体製剤による悪性腫瘍の発現リスクの上昇に関しては既に添付文書の警告の項で注意喚起していることから、添付文書の改訂等の更なる注意喚起は必要ないと考える。

しかし、引き続き、成人だけでなく小児及び若年者に対するリンパ腫を含む悪性腫瘍の発現について情報収集を行い、新たな注意喚起の必要性が生じた場合には、医療現場への適正な情報提供に努める。

<sup>23</sup> 各症例について、本薬を一度も投与されていない期間は、本薬の投与を受けていない場合の悪性腫瘍発現率の総観察期間及び発現の有無にカウントされ、本薬を投与されて以降（登録時から本薬を投与されている症例も含む）は、本薬投与後の悪性腫瘍発現率の総観察期間及び発現の有無にカウントされる。なお、登録前に本薬の投与経験がある患者が悪性腫瘍を発現した場合は、登録以降の本薬の投与の有無に関わらず、本薬投与後の発現としてカウントされる。

機構は、現時点までに得られているデータからは、本薬 10mg/kg 投与が悪性腫瘍の発現リスクを大きく高めるような傾向は認められていないものの、CD は若年者に多く発症する疾患であること、既承認効能に係る製造販売後調査において、小児に対する本薬の使用例も把握されており、慢性疾患である CD では罹病期間の長期化に伴い投与期間が長期間に及ぶ可能性もあることから、小児や若年成人における悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現について今後も引き続き情報収集を行い、安全対策について検討する必要があると考える。

#### (5) 効能・効果について

本薬 5mg/kg の 8 週間隔投与で効果不十分な CD 患者は、本薬の既承認の効能・効果の範囲に含まれると考えることから、現在の効能・効果を変更する必要はないと考える。

#### (6) 用法・用量について

国内増量試験における増量時の用法・用量は、ACCENT I 試験における Episodic 再投与 (10mg/kg へ増量) により改善効果が認められたこと、欧米では当該試験成績等に基づいて 5mg/kg 8 週間隔投与で効果不十分な場合の 10mg/kg への増量に係る用法・用量が承認されていること等を参考に設定された。

機構は、本申請に至った経緯を踏まえると (「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」の項参照)、国内増量試験において効果不十分例に対する本薬の用法・用量を、ACCENT I 試験と同様に 8 週間隔の 10mg/kg 投与としたことは理解できる。また、国内増量試験成績より増量投与時の本薬の有効性は期待でき、安全性は許容可能と考えられることから、本薬 5mg/kg で効果不十分な場合の用法・用量は国内増量試験と同様とすることが適切と考える。

ただし、国内増量試験では、本薬 5mg/kg の 8 週間隔投与により症状の改善傾向は認められるものの投与 8~16 週後に十分な効果が得られていない患者、すなわち、8 週間隔投与では維持効果が持続せず次回の投与までに症状の悪化が認められる患者が対象とされたことから、本薬 5mg/kg の 8 週間隔投与で症状の改善が全く認められない患者に対しては、本薬の増量ではなく他の治療法を選択すべきと考える。また、国内増量試験では本薬 10mg/kg の投与が検討された期間は 32 週まで (観察期間として 40 週まで) であり、それ以上投与を継続した時の有効性及び安全性は検討されていないことから、32 週投与を超えた増量効果の持続及び安全性についての成績は得られていない。以上の点については、添付文書において注意喚起する必要があると考える。

用法・用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### (7) 小児について

国内増量試験は 16 歳以上、ACCENT I 試験及び ACCENT II 試験は 18 歳以上の患者を対象に実施されたため、16 歳未満の小児 CD 患者に対して、本薬 5mg/kg 8 週間隔投与で効果不十分な場合に 10mg/kg へ増量したときの有効性及び安全性は臨床試験において検討されていない。機構は、国内外の小児 CD 患者に対して本薬 5mg/kg の 8 週間隔投与よりも増量して投与

を行った経験について、製造販売後調査等で集積された情報等に基づき説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内の使用成績調査及び特定使用成績調査（CD における長期使用）において、2011 年 2 月 23 日までに、小児 CD 患者に対する本薬の使用例は 42 例収集されており、そのうち 7 例が本薬 5mg/kg の 8 週間隔投与よりも増量され、5.6mg への増量が 1 例、投与間隔の短縮及び増量（5.8mg/kg、7.5mg/kg 及び 8mg/kg）が 3 例、投与間隔の短縮のみが 3 例で、1 回の投与量が 10mg/kg に増量された患者はなかった。

一方、海外においては、小児 CD 患者を対象とした臨床試験（REACH 試験〈Gastroenterology 132: 863-873, 2007〉）が実施された。REACH 試験では、本薬 5mg/kg を 0、2、6 週に投与し、10 週で改善<sup>24</sup>が認められた症例について、5mg/kg の 8 週間隔投与群又は 12 週間隔投与群に無作為に割り付けられ、8 週間隔投与群で効果不十分な患者は 10mg/kg の 8 週間隔投与へ増量され、12 週間隔投与群で効果不十分な患者は 5mg/kg の 8 週間隔投与へ、さらに投与後 8 週以内に効果不十分となる患者は 10mg/kg の 8 週間隔投与へ増量された。5mg/kg の 8 週間隔投与で効果不十分な患者に対し 10mg/kg へ増量投与した場合に 55.6%（5/9 例）で、5mg/kg の 12 週間隔投与で効果不十分な患者に対し 10mg/kg の 8 週間隔へ増量投与した場合に 92.3%（12/13 例）で、それぞれ臨床的な改善効果が認められた。安全性については、10mg/kg の 8 週間隔投与への増量投与を受けた症例での有害事象及び副作用の発現率は、69.6%（16/23 例）及び 30.4%（7/23 例）で、認められた事象及び発現率はこれまでの成人で得られている安全性プロファイルと同様であり、小児における 10mg/kg 投与時の安全性は成人と同様と考えられた。

また、現在海外で実施されている小児の炎症性腸疾患患者を対象としたプロスペクティブな市販後調査に、2010 年 8 月 23 日時点で 1,848 人の小児炎症性腸疾患患者（CD：1813 例、潰瘍性大腸炎：26 例、分類不能大腸炎：9 例）が登録されており、小児 CD 患者のうち登録時の本薬投与例及び本薬非投与例はそれぞれ 825 例及び 988 例である。当該調査における最新の情報によると、本薬が投与されている小児 CD 患者のうち、投与量が把握できた 731 例における投与量（平均値±標準偏差）は 6.5±2.15mg/kg（中央値 5.4mg/kg、四分位範囲 5.0～8.6mg/kg）であり、5mg/kg 以上の投与を受けている患者が少なからず存在していた。

以上より、海外の臨床試験及び市販後調査から、小児 CD 患者においても、5mg/kg 投与で効果不十分な場合の 10mg/kg への増量投与時の有効性及び安全性は、成人と特に差異は認められないと考える。

機構は、現時点では、小児 CD 患者における増量時の安全性について、海外では成人と比べて大きな問題は認められていないと考えるものの、国内の小児 CD 患者に対する 10mg/kg の投与経験は確認できていないことから、製造販売後調査において国内の小児 CD 患者における増量例が認められた場合には、可能な限り情報収集を行う必要があると考える。

---

<sup>24</sup> PCDAI スコアを用いて評価されているため、ACCENT I 試験等の改善の定義とは異なる

### (8) 製造販売後調査等について

申請者は、本申請に係る製造販売後調査について、以下のように説明している。

本薬は CD 患者に対する適応を取得してから 9 年が経過しており、既承認用法・用量である 5mg/kg 投与時の日常診療下における本薬の安全性プロファイルはほぼ明らかになっていると考えるが、使用実態下における本薬増量後の安全性プロファイルを把握することを目的として、表 18 のような特定使用成績調査を実施する予定である。

<表 18 特定使用成績調査実施計画書骨子 (案) >

目的	増量後における安全性及び有効性の把握
調査実施期間	3 年間 (患者登録期間 2 年間)
予定症例数	■例
対象患者	効果減弱のため、本薬の増量投与が行われた CD 患者
観察期間	1 症例あたり増量後 1 年間 (途中で投与終了又は中止した場合も可能な限り 1 年間観察)
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"><li>患者背景 (性別、年齢、合併症、結核感染歴、アレルギー歴、CD の重症度、罹病期間、病型分類、CD 治療歴 (手術、生物学的製剤等) 等)</li><li>本薬増量前の治療状況 (初回投与日、投与回数、投与量等)</li><li>本薬増量後の治療状況 (投与回数、投与量、増量の理由等)</li><li>併用療法、併用薬、外科的治療の実施状況</li><li>有効性 (全般改善度、CDAI (日常診療の範囲内)、CRP)</li><li>有害事象 (発現日、重篤度、処置、転帰、本薬との因果関係等)</li><li>重篤な感染症、重篤な投与時反応、重篤な血液障害、間質性肺炎、悪性腫瘍、脱髄疾患、ループス様症候群については詳細情報を把握できるようにする</li></ul>

機構は、申請者から提示された事項に加え、以下の項目についても併せて情報を集積するとともに、悪性腫瘍、結核を含む感染症及び投与時反応の発現に関する情報については特に注視していく必要があると考える。製造販売後調査の必要性及び調査計画の詳細については専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

- ・ 10mg/kg への増量が行われた後減量された症例に関する情報
- ・ ATI が測定された場合には ATI と投与時反応との関連性
- ・ 小児、妊産婦等の投与例が確認された場合の有効性及び安全性の情報

### III. 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を実施した。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いて審査を行うことについて支障は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 (5.3.3.2.3 及び 5.3.5.2.1 : 試験番号 TA-650-19) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### IV. 総合評価

提出された資料から、機構は、本薬について、5mg/kg の 8 週間隔投与により効果不十分で症状の再燃が認められた場合における本薬 10mg/kg 増量投与の有効性は示され、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考える。また、機構は、有効性及び安全性について、用法・用量及び製造販売後の検討事項等について、専門協議の議論を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本薬 10mg/kg 増量投与の新用法・用量を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 23 年 7 月 13 日

### I. 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 22 年 12 月 10 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の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。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) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 < 審査の概略 > (3) 有効性について」の項に示したように、国内増量試験のデザインを、対照群を設定せず、本薬 5mg/kg の 8 週間隔投与において効果が維持できなかった症例を対象に CDAI スコア変化量を評価することとしたこと、並びに本試験の対象患者の選択と事前に設定された主要評価項目の達成基準を増量期間投与開始日から投与 8 週後の CDAI スコアの 50 ポイント以上の減少としたことについては、許容可能と考えた。また、国内増量試験において、事前に設定した基準の達成が確認されたことから、本薬 5mg/kg の 8 週間隔投与では効果が維持できない患者に対する本薬 10mg/kg の 8 週間隔投与の有効性は認められると考えた。

以上の機構の判断に対し、専門委員より以下のような意見が出され、機構の判断は概ね支持された。

- ・ 国内増量試験では比較対照群が設定されていなかったことから、本薬 10mg/kg の増量効果について科学的根拠が得られたとは言い難いものの、実施可能性からやむを得ないと考ええる。主要評価項目は臨床的には妥当と考えるが、達成目標については、点推定値だけではなく中央値の 95%信頼区間の下限值など統計学的な閾値の設定を行う検討をすべきであったと考える。しかし、結果的に 95%信頼区間の下限値は 70.0 ポイントであったことから、試験成績自体は許容範囲であると考ええる。
- ・ 国内増量試験は症例数及び試験デザインともに不十分であるため、本薬 10mg/kg の有効性が認められたと断言することはできない。また、ACCENT I 試験及び ACCENT II 試験成績から、10mg/kg で有効性が上がるという明らかなエビデンスは得られていないと考える。ただし、本薬 5mg/kg による治療で効果が維持できず、治療に難渋している患者に対して治療手段を提供する必要性を考慮すると、10mg/kg へ増量することの意義はあると考える。
- ・ 機構の判断は妥当と考えるが、試験の症例数が少なかったことから、今後の調査は必要である。

## (2) 安全性について

機構は、審査報告(1)の「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 < 審査の概略 > (4) 安全性について」で行った検討より、国内増量試験及び海外試験において、10mg/kg への増量時に臨床的に問題となるような有害事象の発現率が高くなる傾向は認められなかったこと、本薬 10mg/kg の投与期間の長期化に伴って有害事象の発現率が上昇する傾向は認められなかったこと、さらに既に注意喚起がなされている事象（結核を含む感染症、infusion reaction、遅発性過敏反応、自己抗体、ループス様症状及び神経症状等）の発現状況は、CD 患者対象国内臨床試験の 5mg/kg 投与時、及び 10mg/kg までの用量が承認されている RA 患者を対象とした国内臨床試験 (TA-650-13) と比較して大きな差異は認められなかったことから、5mg/kg 投与時と同様の注意を払うことで、10mg/kg の 8 週間隔投与の安全性は許容可能と考えた。ただし、本邦の CD 患者に対し本薬 10mg/kg を 32 週 (5 回) を超えて投与した経験はなく、本薬では重篤な有害事象の発現も懸念されることから、現行の本薬の添付文書における 5mg/kg の維持療法に対する注意喚起は、10mg/kg 投与時についても適用することが必要と考えた。

また、本薬投与により懸念される悪性腫瘍の発現について、現時点までに得られているデータからは、本薬 10mg/kg 投与によりリスクが高まる傾向は認められていないものの、CD は若年者に多く発症する慢性疾患であること、小児においては投与期間が長期間に及ぶ可能性もあることから、小児や若年成人における悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現については、今後も引き続き情報収集を行い、安全対策について検討する必要があると考えた。

以上の機構の意見に対し、専門委員から以下のような意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・ 国内増量試験においては、本薬の増量により、安全性を懸念するような問題は認められていないと考えるが、国内増量試験の症例数は限られていることから、製造販売後調査等における本薬増量時の安全性情報の収集が重要と考える。
- ・ ACCENT I 試験では、本薬 10mg/kg 投与期間における「クローン病」の発現率が 5mg/kg 投与期間中より高い傾向が認められるため (表 14)、有効性の観点からも本薬の増量後の CD の病状の経過について今後検討が必要と考える。また、CD 患者及び RA 患者対象国内臨床試験において、重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象の発現率は CD で高い傾向が認められることから (表 17)、CD においては有害事象発現時に注意深い観察が必要であると考える。

なお、専門委員からの ACCENT I 試験に関する指摘については、ACCENT I 試験では 5mg/kg により効果不十分となった患者に対して 10mg/kg を投与することが可能とされており、5mg/kg から 10mg/kg に増量された症例については病状が悪化傾向にある患者であると考えられるため、有害事象として CD の悪化が認められた患者が多くなった可能性があると考えた。

## (3) 用法・用量について

機構は、本申請に至った経緯、並びに国内増量試験成績より増量投与時の本薬の有効性は期待でき、安全性は許容可能と考えられることから、本薬 5mg/kg で効果が維持できない場合の用法・用量を国内増量試験と同様にすることが適切と考えた。



ただし、本薬の増量投与の対象は、国内増量試験と同様に、本薬 5mg/kg の 8 週間隔投与により症状の改善傾向は認められるものの維持効果が減弱し症状の再燃が認められる患者とすべきであること、また、本薬 5mg/kg の 8 週間隔投与で症状の改善が全く認められない患者に対しては、本薬の増量ではなく他の治療法を選択すべきであることを注意喚起する必要があると考えた。また、国内増量試験で本薬 10mg/kg の投与が検討された期間は 32 週まで（観察期間として 40 週まで）であることから、その旨を添付文書の臨床成績の項において情報提供する必要があると考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたため、機構は、用法・用量及び＜用法・用量に関連する使用上の注意＞を以下のように設定することが適切であると考え、申請者に検討するよう求めたところ、申請者は適切に対応したため、機構はこれを了承した。

#### 【用法・用量】

##### ＜クローン病＞

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、効果が減弱した場合には、体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。

##### ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 5) クローン病において、本剤を初回投与後、2 週、6 週と投与した後、臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。また、10mg/kg への増量は、5mg/kg による治療により効果は認められたものの、8 週間隔投与による維持療法中に効果が減弱し、症状の再燃が認められた患者に対して行うこと。増量 8 週後に効果が認められない場合には、他の治療法を考慮すること。

(本申請に係る部分のみ抜粋、下線部追加・変更)

#### (4) 製造販売後調査等について

機構は、申請者より提示された表 18 に示す製造販売後調査等に対し、審査報告 (1) の「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (8) 製造販売後調査等について」の項に示した項目について情報を収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持されたため、機構は、以上の点を踏まえた製造販売後調査計画書の骨子 (案) を提出するよう申請者に求めたところ、申請者は適切に対応したため、機構はこれを了承した。

### III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、本薬の効能・効果、用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する（効能・効果については、既承認の内容から変更はないため、承認事

項一部変更承認申請はなされていない)。なお、本申請に係る再審査期間は、クローン病の再審査期間の残余期間（平成 24 年 1 月 16 日まで）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  
強直性脊椎炎  
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  
中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）  
(変更なし)

[用法・用量] <関節リウマチ>  
通常、体重 1kg 当たり 3mg 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 1kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6mg 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 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。  
<乾癬>  
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。  
<強直性脊椎炎>  
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 6～8 週間の間隔で投与を行うこと。  
<クローン病>  
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、効果が減弱した場合には、体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。  
<潰瘍性大腸炎>

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、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。

(下線部追加)