

### (1) 提出された資料の概略

欧米で実施された 14 件の臨床試験成績及び国内で実施された 2 件の第II相試験成績に基づき本薬の有効性・安全性が検討された。

本薬の海外臨床試験は以下の通りである。第 I 相試験は、英国にて健常人ボランティアに対して実施された（健常被験者での第 I/II 相試験 1 件）。その後、欧米において、本薬のクローン病に対する有効性及び安全性に関する検討として、クローン病患者を対象とした 4 件の臨床試験（第 I 相試験 1 件；第 II 相試験 1 件；第 II/III 相試験 1 件、第 III 相試験 1 件）が実施された。さらに、クローン病患者以外を対象とした 9 件の臨床試験（慢性関節リウマチ患者での第 I 相試験 1 件、第 I/II 相試験 1 件、第 II 相試験 3 件；潰瘍性大腸炎患者での第 II 相試験 1 件；自己免疫疾患の少数例に対する compassionate 使用の第 I 相試験 1 件；患者での第 I/II 相試験 1 件、第 II/III 相試験 1 件）が実施されており、これらの試験成績も本薬の安全性の検討に使用した。なお、患者に対する試験成績及び compassionate 使用における試験成績は、参考資料として提出されたものである。

国内臨床試験は、クローン病患者を対象に第 II 相試験が実施されている。欧米での臨床試験と同様に、活動期のクローン病患者に本薬 1~10mg/kg を投与したときの血中濃度推移、有効性及び安全性を検討した。また悪性関節リウマチ患者に対しては、本薬 1mg/kg あるいは 5mg/kg を投与したときの安全性を検討した。本薬の有効性はクローン病での臨床試験結果に基づいて検討し、安全性は悪性関節リウマチに対する試験を含めて検討した。

国内外の臨床試験の実施症例数は、クローン病に対しては 258 例（海外 233 例、国内 25 例）であり、その他の疾患（ を除く）を含めると 551 例（海外 524 例、国内 27 例）であった。なお、症例を含めると、664 例（海外 637 例、国内 27 例）であった。

現在継続中あるいは総括報告書作成中の臨床試験は、海外ではクローン病の 3 試験（小児クローン病試験、過去に治験に参加したクローン病患者を対象とした再投与試験〔試験は終了〕、寛解導入後の維持療法試験）及び慢性関節リウマチの第 III 相試験があり、国内では慢性関節リウマチの第 II 相試験及びベーチェット病を対象とした第 II 相試験がある。

なお、過去に治験に参加した症例を対象としたクローン病再投与試験（C0168T ）において、重篤な遅発性の過敏症状が認められた。また、臨床試験以外にも、医療施設からの依頼を受けてセントコア社より 及び

に本薬の臨床サンプルが提供され、それぞれ HIV/AIDS 罹患患者及び慢性関節リウマチ患者に投与が行われた。これらについては添付資料として含めていないが、海外の HIV/AIDS 罹患患者に対する試験において悪性リンパ腫 1 例が発現している。市販後安全性情報として、 年 月 日までのすべての重篤な有害事象についても検討された。

### I. 第 I 相試験（T 、 T 、 T ）

本薬の健常人を対象とした第 I 相試験では、英国において健常人ボランティアに対し、

0.1、1 及び 5mg/kg の単回投与が各 3 例で実施された。副作用は認められず、臨床的に意味のある臨床検査値の異常変動も認められなかった。さらに、生体内での TNF $\alpha$  の中和作用を評価するために、本薬 0.01、0.1、1 及び 10mg/kg を投与後エンドトキシンを投与したときの血中 TNF $\alpha$  濃度を測定した (各 5 例)。その結果、1mg/kg 以上の投与で TNF $\alpha$  の上昇が抑制され、10mg/kg では TNF $\alpha$  が全く検出されなかった。また、全ての投与群で本薬投与による副作用はなく、忍容性が認められた (第 I/II 相試験 [健常人] (試験番号: C0168T ) ; 資料番号 トー )。

クローン病患者に対する初めての投与は、オランダでの 1 歳の女兒クローン病患者に対する compassionate 使用試験 (試験番号: C0168T ; 資料番号 トー ) であり、発熱、下痢などクローン病の症状に改善が認められた。その後、オランダにおいて、ステロイド抵抗性の活動期クローン病患者に対し 10 あるいは 20mg/kg の単回投与がそれぞれ 8 例及び 2 例に実施された (第 I 相試験 [クローン病] (試験番号: C0168T ) ; 資料番号 トー )。試験期間中 S 字結腸に穿孔 (薬剤との関連性は否定された) が生じた 1 例は評価症例から除外され、評価可能な 9 例全てにおいてクローン病活動性指数 (CDAI) が 150 未満の寛解レベルに達した。また 9 例の CDAI の中央値も投与前の 233 から 4 週後では 32、さらに 8 週後では 33 と明らかな改善効果が見られ、8 週間の効果持続が認められた。副作用はなく、忍容性が確認された。また、評価を行った 7 例全例で HACA は検出されなかった。

## II. 既存治療で効果不十分な中等度から重度の活動期クローン病患者

既存治療では効果不十分な活動性のクローン病患者に対して、本薬 1、5、10 及び 20mg/kg (各群 5 例) のオープンラベル単回投与を行った際の有効性及び安全性の検討が欧米にて行われた (第 II 相試験 [クローン病] (試験番号: C0168T ) ; 資料番号 トー )。有効性の評価として、クローン病治療を目的とした新規の薬剤治療などを行うことなく CDAI が観察期より 70 低下した場合を CDAI 改善とした。主要有効性評価項目は投与後 4 週以内の CDAI 改善であり、1、5、10 及び 20mg/kg 群においてそれぞれ 100% (5/5)、80.0% (4/5)、100% (5/5) 及び 80.0% (4/5) と、各群において 80% 以上の高い改善率が得られた。また、全患者の 90% (18/20) に、投与後 12 週間のいずれかの評価時点で CDAI 改善が認められた。12 週時点の CDAI 改善率は、1、5、10 及び 20mg/kg 群において、それぞれ 20.0% (1/5)、66.7% (2/3)、80.0% (4/5) 及び 50.0% (2/4) であり、1mg/kg 投与群に比較して 5mg/kg 以上の投与群ではいずれも CDAI の改善が維持された。また、内視鏡による重症度評価 (VAS) において、1mg/kg 群では改善が全く見られなかったが、5mg/kg~20mg/kg 群では 4 週時点で改善が認められ、8 週まで維持された。IBDQ (炎症性腸疾患質問票) においては、全用量で 12 週まで改善が認められた。副作用は、38.1% (8/21) に認められ、めまい、疲労感及び視覚異常などであったが、重篤なものはなかった。用量毎の発現率は、1mg/kg 群で 60% (3/5)、5mg/kg 群で 80% (4/5)、10mg/kg 群で 0% (0/5)、20mg/kg 群で 20% (1/5) と用量相関は認められなかった。HACA は評価した 15 例中 5 例 (33.3%) で認められ、その中で 3 例は 1mg/kg 群であった。以上より、5mg/kg 以上が有効な用量であると推定された。

第II/III相二重盲検試験〔クローン病〕（試験番号：C0168T）では、既存治療で効果不十分な中等度から重度の活動期クローン病患者に対して、プラセボを対照とした二重盲検下で5、10及び20mg/kgの初回投与を行い〔投与開始期（初回投与）〕、4週時にCDAI改善が認められなかった患者に10mg/kgのオープンラベル投与を行い〔投与開始期（オープンラベル投与）〕、さらに初回投与期あるいはオープンラベル投与期のいずれかの投与8週後にCDAI改善が認められた患者を再割付し、引き続き12週後からプラセボを対照とした10mg/kgの8週毎4回の投与を行った〔複数回投与期〕（資料番号トー）。初回投与において、プライマリーエンドポイント（主要評価項目）である4週後のCDAI改善率はプラセボ投与群の16.7%（4/24）に対して、5、10及び20mg/kg群でそれぞれ81.5%（22/27）、50.0%（14/28）及び64.3%（18/28）であり、本薬投与群の合計は65.1%（54/83）と、プラセボ投与群に比べ有意に高いCDAI改善率が認められた（ $P<0.001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel  $\chi^2$  検定）。また、12週後でも、プラセボ群12.0%（3/25）に対して5、10及び20mg/kg群でそれぞれ48.1%（13/27）、28.6%（8/28）及び46.4%（13/28）であり、有意に高いCDAI改善率が認められた（ $P=0.024$ 、Cochran-Mantel-Haenszel  $\chi^2$  検定）。以上のように、CDAI改善率においてプラセボ群に比較して本薬群（5～20mg/kg）のいずれにおいても投与後から12週間まで高い改善率が維持され、さらにクローン病内視鏡指数（CDEIS）及びIBDQにおいてもいずれの投与群でも改善が認められた。副作用発現頻度は、プラセボ群では平均観察期間6.9週で24.0%（6/25）であり、本薬群では平均観察期間10.1週で34.9%（29/83）と本薬群で高かったが、観察期間あたりでは副作用の発現頻度に違いはなかった。プラセボ群と比較して明らかに発現率に差がある項目は認められていないが、発疹・皮疹、発汗増加及び血圧低下などの過敏症状が本薬群で多く見られた。なお、初回投与では重篤な副作用は認められなかった。初回投与あるいはオープンラベル投与によって効果の認められた症例に対し、10mg/kgを8週毎4回の投与を行ったときの48週までの評価では、本薬群はCDAI改善率及び寛解率において、プラセボ群と比較して大きな効果減弱が認められなかったが、有意な改善維持効果は確認できなかった。副作用の発現率は、プラセボ群では平均観察期間30.7週で36.1%（13/36）に対して、本薬群では平均観察期間32.5週で54.1%（20/37）で同程度であった。発現頻度の高い項目は、発疹・皮疹などの過敏症状であった。重篤な副作用は、オープンラベル投与期及び複数回投与期で8例認められた。内容は肺炎などの感染症（3例）、注入時の血圧変動・呼吸困難（3例）、悪性リンパ腫（1例）及びルーブス関節炎（1例）であった。また、全期間を通じてのHACAの発現は16%（10/62）であった。

以上の臨床試験の結果より、1mg/kgでも有効性が見られる時期があるが作用の持続性が不十分であること、5mg/kg以上の用量では有効性に差がないこと、また安全性面では1mg/kg～20mg/kgの間に用量相関が特にないことが確認されたことから、1回用量は5mg/kgが妥当であると判断された。既存治療で効果不十分な中等度から重度の活動期クローン病患者に対し、本薬5mg/kgの単回投与の有効性が認められた。

### Ⅲ．排膿を示す外瘻を有するクローン病患者（T）

第Ⅲ相二重盲検試験〔クローン病〕（試験番号：C0168T）においては、排膿性外瘻（肛門周囲瘻孔を含む）を有するクローン病患者に対して、プラセボを対照として本薬 5mg/kg あるいは 10mg/kg を 0、2 及び 6 週の 3 回投与したときの、有効性、安全性及び薬物動態を検討した（資料番号トー）。投与後少なくとも 1 カ月間、排膿性瘻孔の数が観察期と比べて 50%以上閉鎖している割合（50%閉鎖率）を有効性のプライマリーエンドポイントとした。50%閉鎖率は、プラセボ投与群 25.8%（8/31）に対して、5mg/kg 投与群及び 10mg/kg 投与群でそれぞれ 67.7%（21/31）及び 56.3%（18/32）であり、本薬群が有意に高かった（ $P=0.002$  及び 0.021、両側 Fisher 直接法）。また、全瘻孔が閉鎖した率は、プラセボ群が 12.9%（4/31）に対して、本薬 5 及び 10mg/kg 群ではそれぞれ 54.8%（17/31）及び 37.5%（12/32）であり、本薬投与群が有意に高かった（ $P=0.001$  及び 0.041、両側 Fisher 直接法）。50%閉鎖率及び全瘻孔閉鎖率のいずれにおいても、10mg/kg 投与群に対して 5mg/kg の方が若干閉鎖率が高かったが、本質的な差はないと判断された。副作用の発現率は、プラセボ群では平均観察期間 19.8 週で 45.2%（14/31）に対して、本薬群では平均観察期間 21.2 週で 50.8%（32/63）と同程度であった。用量間においても明確な副作用の発現率の差は認められなかった。プラセボ群と比較して発現頻度の高い項目は、疲労感、嘔気、湿疹及びそう痒であった。重篤な副作用は、本薬 10mg/kg 群で 3 例（肺炎、せつ症及び肛門膿瘍）に認められた。また、HACA の発現は、6.0%（3/50）であった。

本薬投与群はプラセボ群と比較し有意に高い有効性を示したこと、5mg/kg 投与群及び 10mg/kg 投与群では差がなかったこと、また副作用の発現率に用量間で差がなかったことから、5mg/kg の 0、2 及び 6 週の 3 回投与が妥当であると判断された。

#### IV. 海外におけるクローン病を含む全ての疾患での安全性のまとめ

欧米でのクローン病患者を対象とした 4 件の臨床試験及びクローン病患者以外を対象とした試験のうち、米国でのクローン病に対する承認申請時（1997 年 12 月 30 日）に総括報告書が作成中であったため米国の申請資料に組み込まれなかった 1 試験（慢性関節リウマチ C0168T）と、患者での 2 試験（C0168T 及び C0168T）を除いた 7 件の臨床試験を集計し、安全性の検討を行った。なお、集計に入れなかった試験については、試験毎に安全性データを集計した。集計した 11 試験において、453 例の患者が延べ 1207 回の本薬投与を受けた。累積投与量は最大 60mg/kg で、最も分布の多い累積投与量は 10mg/kg 以上 20mg/kg 未満で 140 例（30.9%）であった。また、を除く全ての試験において安全性の検討のため投与後 3 年までの追跡調査を行っている。197 例の患者が少なくとも 2 年間追跡を受け、その内クローン病患者は 30 例であった。

クローン病の二重盲検試験（試験番号：C0168T 及び C0168T）における副作用発現率のプラセボ群との比較では、平均観察期間を考慮するとほぼ同程度であった。本薬群の用量間において副作用の発現率に一定の傾向は認められなかった。プラセボ群と比較して明らかに発現率に差がある項目は認めなかったが、発疹・皮疹、発汗増加及び血圧低下など、過敏症状が本薬群で多く見られた。クローン病患者を対象とした試験において、約 5%の患

者は、有害事象のため本薬投与を中止した。中止理由のほとんどが投与時反応（投与中あるいは投与終了後 2 時間以内に生じた有害事象）と感染症であった。クローン病以外でのプラセボ群との副作用発現率の比較を、慢性関節リウマチの二重盲検試験（C0168T、C0168T 及び C0168T）にて行ったところ、いずれの試験でもプラセボ群より約 2 倍高い副作用発現率を認めた。プラセボ群と比較し高頻度で発現したものは、肺炎、単純ヘルペス、膿瘍、気管支炎などの感染症、及び発疹・皮疹、そう痒などの過敏症状であった。本薬投与での留意すべき有害事象については以下の通りである。

#### ①投与時あるいは投与直後に見られた有害反応（投与時反応）

投与中及び投与終了後 2 時間までに起こる全ての有害事象を投与時反応と定義した。プラセボ投与患者では投与時反応が 6.5% (9/139) に発現したのに対し、本薬投与患者には 15.9% (72/453) に発現した。1207 回の本薬投与のうち、4.8% (58 回) に発熱又は悪寒のような非特異的症状、1.2% (14 回) にそう痒感又は蕁麻疹、1.5% (18 回) に心肺反応（主として胸痛、血圧低下、血圧上昇又は呼吸困難）、また 0.2% (2 回) にそう痒/蕁麻疹と心肺反応の合併症状が発現した。投与時反応が見られた 72 例中 9 例は本薬投与を中止した。その患者全員が投与時反応に対する治療及び/又は本薬の投与中止により回復した。本薬の最初の投与時に 7.1% (32/453) の患者に投与時反応が起こり、2 回目の投与時には 10.2% (31/304) の患者に投与時反応が見られた。3 回目以降の投与においては、投与時反応の発現頻度の増加は認められなかった。また、投与時反応発現率は HACA 陽性患者 (36.3% [29/80]) の方が、HACA 陰性患者 (10.8% [22/203]) より高かった。免疫抑制剤併用群においては、投与時反応の発現頻度が低かった。

#### ②感染症

本薬投与患者の 21.0% (95/453; 平均 22.3 週間の追跡) 及びプラセボ投与患者では 11.0% (12/109; 平均 12.2 週間の追跡) に感染症の発現が見られた。本薬投与患者 15 名 (3.3%) に重篤な感染症として、肺炎の疑い、蜂巣炎、中心静脈カテーテル部の感染、敗血症、胆嚢炎、眼内炎及びせつ症が発現した。2 名のプラセボ投与患者 (1.8%) に重篤な感染症が発現した。瘻孔を形成しているクローン病患者の 11.1% (7/63) に、本薬最終投与後 8~16 週目に新しい膿瘍が発現した。

#### ③自己抗体/ループス様症候群

抗核抗体 (ANA) を評価した本薬投与患者のうち、ANA 陽性例の割合は投与前の 23.8% (85/357) から最終評価時の 35.9% (128/357) へ増加した。本薬投与クローン病患者の 8.6% (14/162) は、抗 dsDNA 抗体陽性となった。特にクローン病患者では、免疫抑制剤を併用した場合は抗 dsDNA 抗体の産生が低下した (免疫抑制剤を未投与の患者では 20.8% [10/48] に認められたのに対し、投与患者では 3.5% [4/115] であった)。試験開始時に ANA 陽性であったクローン病患者では、抗 dsDNA 抗体の発現は約 2 倍となった。

2 例の患者 (抗 dsDNA 抗体陽性) にループス様症候群と一致する徴候が発現した。そのうちの 1 例は慢性関節リウマチ患者であったが、呼吸困難、胸膜心膜炎が発現し、経口ス

ステロイド剤の投与開始から6~8週目に消失した。もう1例はクローン病患者で、ループス関節炎が発現した。ステロイド剤が奏効し、最終の本薬投与後6カ月以内に消失した。本薬最終投与後6カ月から3年の間追跡調査を行ったが、他の自己免疫異常は認められなかった。

#### ④リンパ増殖性疾患

年月日時点での試験終了後の追跡調査結果として、本薬最終投与後6カ月から3年の間追跡調査した394例の患者のうち、クローン病患者で1例に悪性リンパ腫が発現し、慢性関節リウマチ患者では2例に悪性リンパ腫、1例に骨髄腫が発現した。さらに、年月日から年月日までに、慢性関節リウマチの患者1例に悪性リンパ腫が確認された。また、非クローン病患者でHIV/AIDS罹患患者の短期間追跡中に、1例の悪性リンパ腫が発現した。また、実施中の試験では現在(年月日時点)までに、慢性関節リウマチの臨床試験において、1例に悪性リンパ腫が確認されている。これらの悪性リンパ腫は、罹患期間が長く免疫抑制剤を長期投与されている患者に発現したが、そのような患者は悪性腫瘍の発現する危険性が高いことが報告されている。悪性リンパ腫の発現と本薬の投与量あるいは投与期間との関連性は、調査例数が不十分であるため確認できなかった。

また、クローン病の臨床試験を実施した施設の要望を受けて、過去にクローン病の臨床試験において本薬の投与を受けた活動性のクローン病患者を対象として、5mg/kgを5回まで投与可能な再投与試験が実施中である。2~4年前に前回投与を受けた後、間隔をあけて本薬の再投与を受けた患者40例のうち10例(25%)に、筋肉痛、発疹、発熱及び関節痛などの遅発性の副作用が発現し、6例は入院を伴う重篤な副作用であった。10例のうち、HACAが評価可能であった6例は全て投与前に陰性であったが、投与後に陽性となった。また、現在の剤型である凍結乾燥品となるまで初期の試験では液剤が使用されており、前回の投与で液剤を投与された患者においては37.5%(9/24)に遅発性副作用が発現し、前回は凍結乾燥品の投与を受けた患者6.3%(1/16)と比較して高かったが、製剤の差が原因であるかどうかは明確でない。

## V. 国内臨床試験

第II相試験〔クローン病〕(試験番号：TA-650)では、活動性のクローン病患者25例に対して、1、3、5及び10mg/kgの単回投与を行った。有効性のプライマリーエンドポイントは、国内で最も一般的に使用されている炎症性腸疾患国際評価基準(IOIBD)に加えて、CDAI及びX線・内視鏡検査とした。IOIBD改善率では、4週時点で1、3、5及び10mg/kgでそれぞれ66.7%(2/3)、71.4%(5/7)、80.0%(4/5)及び85.7%(6/7)と高い改善率が認められた。12週時点では、それぞれ33.3%(1/3)、0%(0/7)、40.0%(2/5)及び42.9%(3/7)であり、5mg/kg以上の用量で効果の持続が認められた。CDAI寛解率においても、5mg/kg以上の用量で効果の持続が認められた。また、X線・内視鏡検査における4週後の改善率は全用量群で63.6%(7/11)であり、形態学的にも効果が確認された。副作

用発現率(臨床検査値異常変動は除く)は1、3、5及び10mg/kgでそれぞれ0%(0/3)、50.0%(3/6)、71.4%(5/7)及び12.5%(1/8)であり、薬剤との関連性が否定できない臨床検査値異常変動の発現率は、それぞれ33.3%(1/3)、16.7%(1/6)、14.3%(1/7)及び37.5%(3/8)であった。いずれにおいても用量群間で相関はなく、重篤な副作用は見られなかった。また、HACAの発現率については、評価可能であった17例中2例(11.8%)が陽性となり、いずれも1mg/kg投与群であった。

実施中の慢性関節リウマチに対する第II相臨床試験(試験番号:TA-650 )において、1、3、5及び7mg/kgの用量で0、2及び6週の3回投与が計画され、現在( 年 月 日時点)までに1mg/kgで30例及び3mg/kgで31例の投与が終了している(計61例)。1mg/kg群で1例(発熱)、3mg/kg群で2例(発熱・嘔気・嘔吐、感染性関節炎)に重篤な副作用が発現したが、いずれも抗菌剤等の投与により軽快した。また、評価終了後の追跡調査において1例に乳癌が認められた。

なお、海外及び国内臨床試験において有効性評価、安全性評価を比較するにあたり、患者背景及び併用薬剤は類似していた。有効性評価において国内外で同様の結果が得られ、安全性についても、日本人特有の重篤な副作用は認められなかった。

以上の国内外の臨床試験成績から、本薬は5mg/kgの単回投与にて既存治療で効果不十分な中等度から重度の活動期クローン病患者の症状軽減を目的とした治療に高い有効性を示し、また、5mg/kgの3回投与にて瘻孔を持つクローン病患者の排膿を有する外瘻数の減少を目的とした治療に対し高い有効性を示した。安全性では、投与時並びに遅発性の過敏症状、感染症、ループス様症状及びリンパ増殖性疾患が留意すべきと考えられた。

クローン病は手術しても高率に再発・再燃を起こすので、外科手術はできるだけ避けるのが原則であるが、瘻孔、腸閉塞や穿孔などを繰り返し発症する内科的治療無効例については手術適応となる。クローン病発生後の手術率は5年で16.2%、10年で39.1%と報告されている。また、術後に再手術を受ける率は5年で39%、10年で56%であり、さらに、瘻孔などの穿孔型合併症のために初回手術を受けた患者群の再手術率では、5年で57%、10年で68%と非穿孔型合併症患者より高いと報告されている。本薬臨床試験の対象は既存治療で効果不十分な中等度から重度の活動期クローン病患者あるいは排膿を有する外瘻を合併している患者であり、治療薬の必要性は緊急性のあるものと判断され、海外での臨床試験成績を中心に製造承認申請が行われた。

## (2) 審査センターにおける審査内容

審査センターは、主として以下の点について検討を行った。

### 【本薬の臨床的位置付けについて】

審査センターは本薬の治療上での位置付けについて申請者に尋ねた。申請者は、本薬は栄養療法やステロイド、免疫抑制剤などの薬物療法などに効果が不十分な中等度から重度の活動性の症例に対して、併用あるいは置換して処方される薬剤であり、初診時最初に選

扱われる治療薬ではないと考えている。また、長期投与の維持療法についても必要性を考え、現在臨床試験を実施しており、この結果によりステロイドの減量も可能となると回答し、審査センターはこれを了承した。

#### 【海外データと国内データの比較可能性について】

審査センターは海外データを評価する上で、クローン病の病態、診断基準、治療方針及び予後について、国内と欧米との比較検討を行うよう指示した。申請者は以下のように回答した。すなわち、クローン病の病態、診断基準及び予後はほぼ同様であると考えられた。またクローン病の第一選択治療法の違いについては、海外ではステロイド、アミノサリチル酸製剤、免疫抑制剤などの薬物療法が第一選択とされるが、国内では栄養療法が第一選択となり、薬物療法でもアミノサリチル酸製剤が最もよく使用されるという違いがある。この違いは、治療反応性の民族的差によるのではなく、海外では食事制限に伴うQOL低下により治療コンプライアンスが維持できないことや、栄養療法の高いコスト（米国では1カ月で約24万円の治療コストが必要である）のために栄養療法が好まれないことによるとされている。しかし、国内と同様に海外においても栄養療法の有効性を示す報告が認められている。米国の治療指針では、中等度から重症の患者（軽症から中等度の症状の治療で効果がなかった患者も含む）に対する治療として、プレドニゾロン（40～60mg）が第一選択治療に挙げられているが、それに代わる効果のある治療として、栄養療法が挙げられている（Management of Crohn's Disease in Adults. The American Journal of Gastroenterology 92:559-566, 1997）。したがって、薬物療法か栄養療法かという治療法選択の違いは治療反応性の違いによるものではなく、医療環境の違いによると考えられると申請者は回答し、審査センターは了承した。

海外症例と国内症例の背景因子を比較した場合、海外症例においてステロイド使用頻度が60%であり国内頻度の27%より高く、重症例が多く含まれている可能性がないか検討するよう指示した。申請者は海外での栄養療法とステロイド療法を比較した8報のうちステロイド療法の改善率が高いとした報告が6報あり、海外では多く使用されていること、また重症例の比較では国内試験で1,200kcal/日以上栄養療法及びステロイドを併用していた例が25例中11例（44%）であり、海外T試験でのステロイド併用例は60%であることから、併用療法の差は大きくないと考えた。さらに、投与前の患者背景のうち重症度を示すCDAI及びC反応性タンパク（CRP）を比較すると、国内試験ではそれぞれ280及び4.0であるのに対してT試験ではそれぞれ307及び2.0であったことから、CDAIはほぼ同じでCRPはステロイド等の使用の少ない国内患者で高い結果であったが、これらから海外症例に重症例が多いということはいえないと回答し、審査センターは了承した。

国内試験で用いられた内視鏡所見改善度と、海外試験でのクローン病内視鏡指数（CDEIS）との関連について説明を求めた。T試験の副次的有効性評価項目としてCDEISは採用されたが、米国施設では実施されず、欧州施設でのみ実施されたため、評価可能例は27例（全症例108例中）のみであった。CDEISは内視鏡検査を行った医師による病変部重症度評価

と相関性があり、バリデーションも行われているが、内視鏡検査を実施する必要がある、算定方法が複雑である。T 試験では本薬投与前と投与4週後を比較して評価を行っている。一方、国内第II相試験では、形態学的所見の評価として観察期及び投与4週後にX線あるいは内視鏡検査を行い、その写真について読影会にてクローン病専門医6名の合議で判定を行っている。判定方法は、大腸及び小腸における主病変部位での敷石像、縦走潰瘍、アフタ様潰瘍及びその他の潰瘍などの所見を4段階で判定し、さらに縦走潰瘍及び敷石像を主要な判定項目として観察期と比較し、形態学的改善度を6段階で判定した。評価方法の内容は上記のように異なるがCDEIS及び国内の形態学的判定基準はいずれも客観的な評価方法であり、両基準での有効性の判定は比較可能であると申請者は回答した。二つの基準を直接比較検討した成績はないが、それぞれの判定基準が客観的な所見に基づくことから、審査センターは回答を了承した。

日本人と欧米人(T)での薬物動態の比較は、日本人5mg/kg:6例、10mg/kg:7例、及び欧米人5mg/kg:9例、10mg/kg:6例において行われ、 $C_{2H}$ 、AUC、 $T_{1/2}$ 及びCLなどの比較データが示された。症例数は少ないが、バラツキを考慮すると両者の薬物動態に大きな差はないと考えると申請者は回答し、審査センターは了承した。

#### 【本薬の用量設定の妥当性】

海外試験Tでは、いずれの時点においても10mg/kgに比して5mg/kgのCDAI改善率が上回っているが、国内試験では10mg/kgの方がよい傾向があるため、用量設定の妥当性について申請者に説明を求めた。T試験においては、CDAI改善率においてプラセボ群との間に有意差が認められているものの、実薬群間では明確な用量反応性は認められておらず、5mg/kg以上でほぼ一定になったものと考えられた(4週以内の臨床効果/CDAI改善率:プラセボ群24.0%、5mg/kg群85.2%、10mg/kg群57.1%、20mg/kg群67.9%)。国内試験では、10mg/kg群のCDAI改善率は83.3%(5/6)、5mg/kg群では75.0%(3/4)であったが、症例数が少ないためバラツキの範囲と考えられ、3mg/kg群では8週以降の改善率が不十分と考えられた。外瘻試験Tにおいても、5mg/kg群及び10mg/kg群の外瘻閉鎖(50%閉鎖)は67.7%及び56.3%であり、ほぼ同様であった。また、慢性関節リウマチの用量反応試験においても、3mg/kgと10mg/kgはほぼ同様の有効率を示した。以上より、本薬の有効性は5mg/kg以上で一定となると考えられ、海外用量と同じ5mg/kgを推奨用量としたと申請者は回答し、審査センターは了承した。

#### 【外瘻を有するクローン病に対する効能について】

外瘻を有するクローン病について国内臨床試験は実施されていないため、国内症例においても本薬が有用であるとする根拠を尋ねた。平成5年度の難治性炎症性腸管障害調査研究班報告書によると、全国クローン病患者501例の長期予後調査において、調査表が回収された408例中の治療・観察中188例のうち瘻孔を有する患者は28例(14.8%)であった。平成10年度のクローン病特定疾患医療受給者証の交付件数は16,891人であり、これらから推定される国内の瘻孔合併患者は2,500人程度と考えられる。国内試験では「著明な瘻孔・

肛門病変」は除外されているが、これは類薬の臨床試験に従った結果である。このため、国内では試験が実施されていないが、海外での外瘻を有するクローン病患者に対するプラセボ対照の第Ⅲ相試験（T ）において、本薬 5mg/kg あるいは 10mg/kg の 3 回投与による 50%閉鎖率は、プラセボ群 25.8%（8/31）、本薬群 61.9%（39/63）であった。さらに、投与前の CDAI が 220 以上であった症例において、12 例中 11 例（91.7%）に症状寛解（CDAI が 150 未満まで改善）が認められ、かつ外瘻の閉鎖が認められた。一方、症状寛解は認められなかったが外瘻の閉鎖が認められた症例は 8 例中 3 例（37.5%）であった。したがって、本薬投与症例において、CDAI を指標としたクローン病の症状寛解と瘻孔の閉鎖は相関していると考えられた。これらから、申請者は国内では外瘻を有する症例での臨床評価は実施していないが、既存治療で効果不十分な中等度から重度の活動期クローン病患者の臨床試験成績より、本対象に対しても有効性が示唆される。また、外瘻は重篤な病態であり、患者の不快感も強く、既存内科治療への反応性が低いことや手術療法も再手術率が高いことが報告されていることから、プラセボ対照の海外臨床試験での本薬の高い有効性を考慮して適応に含めることにしたと申請者は回答した。

審査センターは、外瘻を有するクローン病患者が治療抵抗性でありその臨床症状が大きな問題であること、海外での外瘻患者を対象とした試験で有効性が認められていること、CDAI での改善率と瘻孔閉鎖の関連性が推測できることについては理解する。しかしながら、本適応では他の治療法に抵抗性となった症例を対象とするため 3 回の投与が必要とされており、審査時点では複数回投与に対する国内患者の有効性・安全性について、情報の集積が不足していることは否めない。これらの点を踏まえ、審査センターは本適応に対する臨床的必要性を優先的に考慮し、海外投与例での安全性情報を参考とすることで、本適応に対しても有効性が示唆されるとする回答を了承したいと考える。この場合、市販後に本適応に関する安全性情報の十分な集積を指示することは必須である。専門協議での協議結果を参考に、効能・効果及び承認条件に関する最終的判断を下す予定である。

#### 【本薬の安全性について】

審査センターは、本薬の長期投与により悪性腫瘍の発生頻度が上昇する可能性について、臨床試験データからの検討を求めた。臨床試験中あるいは追跡調査中に発生した悪性腫瘍は、海外クローン病の試験期間中に発生した B 細胞リンパ腫 1 例、追跡期間中に甲状腺乳頭状癌、前立腺癌、腸の印環細胞癌及び皮膚癌の計 4 例が報告されている。海外慢性関節リウマチ試験では、B 細胞リンパ腫 2 例、黒色腫 2 例、ホジキンリンパ腫、胃腺癌、大腸癌、骨髄腫、皮膚基底細胞癌各 1 例の計 9 例、海外慢性関節リウマチ試験中 T /ATTRACT でリンパ腫、扁平上皮癌と悪性黒色腫の併発、直腸腺癌の計 3 例、国内慢性関節リウマチ試験で乳癌、肺癌各 1 例、海外 HIV/AIDS 罹患患者試験で B 細胞リンパ腫 1 例が報告されている（総投与例数：海外 771 例、国内 118 例）。慢性関節リウマチ及びクローン病では悪性腫瘍の発生率が高いこと、慢性関節リウマチでは罹病期間と発生率が相関していること、免疫抑制剤の使用症例で悪性腫瘍の発生率が高いことに関する報告もあり、現時点では本薬

と悪性腫瘍の発生との関係は明確ではないと申請者は回答した。海外クローン病患者を対象とした臨床試験の3年間の追跡調査における悪性リンパ腫の発生は、199例中1例(0.5%)であり、免疫抑制剤などの治療を受けているクローン病患者での悪性リンパ腫の発生率は文献上は0%~0.64%であった。また、海外慢性関節リウマチ第Ⅲ相試験(ATTRACT)の54週までのデータについてNIH SEERデータベースと比較したが、有意な差は認められなかった。さらに、米国では 年 月から 年 月までの間にクローン病に対して約34,000人に投与が行われ、1999年11月から慢性関節リウマチの適応追加が行われているが、現在までの市販後の重篤な有害事象は、悪性腫瘍14例(小腸腺癌2例、ホジキンリンパ腫、骨髄性白血病M5、粘液性癌腫、精上皮腫、扁平上皮癌、膀胱癌、喉頭癌、前立腺癌、腺症を伴う癌、頸部癌、腺癌、膵癌)、ループス8例、多発性神経障害4例(3例未回復)、及びアナフィラキシー反応/アナフィラキシー様反応が17例報告されている。

審査センターは、悪性腫瘍ほかの重篤な有害事象の発生と本薬投与との関連性は現時点では明らかとはいえないが、発生した事実を添付文書に記載させて注意喚起する必要があると判断した。

HACAの出現と投与時反応の関連性について、外瘻症例での複数回投与を考慮して検討させた。全試験及びクローン病試験において、投与時反応の発現率はHACA陰性例でそれぞれ10.8%(全試験:22/203)、13.8%(クローン病試験:16/116)、陽性例でそれぞれ36.3%(29/80)、38.9%(7/18)であり、陽性例で高かった。投与回数別での発現率は、2回目の投与時に10.2%(31/304)と上昇し、このうち重篤な投与時反応は4例(クローン病試験Tで3例、慢性関節リウマチ試験Tで1例)に発現し、投与中止に至っている。HACAの産生は3例に確認されているが、全例とも投与中止や薬剤処置などにより回復し、可逆性であった。また、54週間で15回の複数回投与を行っている海外慢性関節リウマチ第Ⅲ相試験(T)では、再投与による投与時反応の増加は認めず、重篤な投与時反応も出現していない。以上より、申請者はHACA出現とアナフィラキシーショックのような不可逆的反応との関連性はあると思われると回答した。

審査センターはHACA出現により投与時反応の発生頻度が増加し、そのための投与中止例が認められていることから、本薬投与によりHACAが出現することと、投与時反応の頻度が上昇すること、複数回投与の際には十分な観察ができる状況で投与を行うことなどを添付文書に記載する必要があると判断し、添付文書の重要な基本的注意に追記させた。

#### 【本薬の臨床評価の評価項目について】

本薬の臨床試験ではいくつかの評価方法が使用されていることから、その根拠、採用経緯を尋ねた。

CDAIが観察期より70ポイント以上減少した場合をCDAI改善としたことの根拠として申請者は次のように回答した。すなわち、医師による4段階の全般評価とCDAIとの相関を検討したところ、CDAI150を活動期と非活動期の境界点とし、活動期と極めて重症との境界を450とすることが妥当と判断されたこと、さらに、海外試験での患者選択基準のCDAI

最低値は 220 であり、活動期の CDAI の最低値である 150 との差から 70 ポイント以上を採用したとし、審査センターはこれを了承した。

国内試験の適格条件に使用された IOIBD、CRP 及び赤血球沈降速度 (ESR) は、国内でのクローン病治療指針改定案で寛解状態の定義に使用され、国内で汎用されている。さらに類薬のメサラジンの臨床試験でも採用していることから、本薬の臨床試験の適格条件に使用したと申請者は回答した。なお、海外試験との比較検討には、共通に使用された CDAI を使用している。

CDEIS と CDAI との相関については検討が行われ、相関係数  $r=0.561$  であり、QOL の評価方法である IBDQ についても CDAI と  $r=-0.67$  で負の相関があるとされ、評価項目として採用することは妥当であると申請者は回答した。

審査センターは、評価方法が国内外で同一ではないことについて、海外試験と国内試験での実施状況が異なることが影響していると推測している。しかしながら、クローン病の活動性を評価する CDAI は海外でもよく用いられ、信頼性が確認された方法であることから、本申請の臨床評価は適切であると判断した。

#### 【効能・効果及び用法・用量について】

効能・効果等の記載内容については、海外効能・効果の記載との整合性を検討させた結果、以下の記載で妥当であると審査センターは判断した。

申請された効能・効果は「既存治療で効果不十分な中等度から重度に活動性のクローン病患者の症状軽減、瘻孔を持つクローン病患者の排膿を有する外瘻数の減少」であったが、「既存治療で効果不十分な次の状態を示すクローン病の治療：①中等度から重度の活動期にある患者、②排膿を示す外瘻を有する患者」と変更された。

用法・用量は「既存治療で効果不十分な中等度から重度に活動性のクローン病患者には、5mg/kg を点滴静注により、単回投与する。排膿を有する外瘻を合併するクローン病患者には、初回投与から 2 および 6 週目に、5mg/kg を点滴静注により投与する。」であったが、「1. 中等度から重度の活動期クローン病：5mg/kg を点滴静注により 2 時間以上かけて単回投与する。2. 排膿を示す外瘻を有するクローン病：初回投与及びその 2 週後、6 週後に、5mg/kg を点滴静注により 2 時間以上かけて投与する。」と変更することで了承した。また、用法・用量に関する使用上の注意は、「再治療 症状が再発したときは、初期治療後 14 週以内に再投与を行う。なお、再治療の長期にわたる有効性は確立していない。」を「再治療 長期間あけて再投与したときに重篤な遅発性副作用が発現したとの報告があることから、クローン病の症状が再燃したときは、初期治療後 14 週以内に再投与を行う。なお、再治療の長期にわたる有効性は確立していない。」と変更し、再投与の際の遅発性副作用への注意喚起が行われた。さらに既存治療の内容についても「栄養療法、薬物療法 (5-アセチルサリチル酸製剤及び/又は副腎皮質ホルモン) などの適切な治療を行っても疾病に起因する明らかな臨床症状が残る場合に、本薬の投与を行うこと」と追記された。

### 3. 医薬品機構による資料適合性調査報告及び審査センターの判断

#### 1) 適合性書面調査に対する審査センターの判断

レミケード点滴静注用 100 の適合性書面調査の結果については、医薬品機構からプロトコルの規定に違反する症例の指摘があった。また、安全性に問題があると考えられる試験計画書違反例については審査中にも評価を行った。

有効性・安全性に影響を及ぼすと考えられる試験計画書違反例を十分に検討した結果、症例の取扱いについては妥当であると判断し、いずれも承認審査資料として取り扱うことについて支障はないと判断した。

#### 2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果、症例報告書に併用薬の記載がない症例が 1 例あったが GCP 不適合とはせず、審査センターとしては承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

### 4. 総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、効能・効果及び用法・用量を下記のように変更した上で、本薬を承認することは可能と考えている。しかしながら、薬理的に本薬投与による腫瘍発現の可能性が考えられること、及び複数回投与による HACA の発現が見られていることから、本薬の長期投与については十分に留意する必要がある。がん原性試験の実施の必要性など、特に本薬の安全性に関する問題について専門委員と協議を行い、その結果を踏まえて承認の可否を判断することとする。

#### [効能・効果]

既存治療で効果不十分な次の状態を示すクローン病の治療：

- ①中等度から重度の活動期にある患者
- ②排膿を示す外瘻を有する患者

#### [用法・用量]

1. 中等度から重度の活動期クローン病：5mg/kg を点滴静注により 2 時間以上かけて単回投与する。
2. 排膿を示す外瘻を有するクローン病：初回投与及びその 2 週後、6 週後に、5mg/kg を点滴静注により 2 時間以上かけて投与する。