

審査報告書

平成 19 年 10 月 5 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]	田辺製薬株式会社（現田辺三菱製薬株式会社）
[申請年月日]	平成 18 年 11 月 28 日
[剤型・含量]	1 バイアル中インフリキシマブ（遺伝子組換え）100mg を含有する凍結乾燥製剤
[申 請 区 分]	1-(4), (6) 新効能・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 19 年 10 月 5 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] 田辺製薬株式会社（現田辺三菱製薬株式会社）
[申請年月日] 平成 18 年 11 月 28 日
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（平成 8 年 4 月 1 日指定）

[審 査 結 果]

提出された資料から、クローン病患者に対するインフリキシマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、中等度から重度で排膿性瘻孔を有さない活動期クローン病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験である海外 ACCENT I 試験において、本薬 5mg/kg を 0、2、6 週投与後、8 週間隔投与することにより、クローン病の緩解導入及び緩解維持効果が示されたと判断し、また、排膿性瘻孔を有するクローン病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験である海外 ACCENT II 試験において、本薬 5mg/kg を 0、2、6 週投与後、8 週間隔投与することにより瘻孔閉鎖及びその維持効果が確認されたと判断した。

また、本薬投与中に効果不十分となったときの用法・用量については、10mg/kg への増量は海外 ACCENT I 試験において効果が確認されているものの、国内のクローン病患者に対する投与経験がなく、一方で、本薬 5mg/kg を 4 週間隔投与することの有用性は臨床試験においてに示されていないため、本邦における効果不十分時の用法・用量について、提示された試験成績から判断することは困難であり、製造販売後に効果不十分時の用法・用量について検討する必要があると考える。

安全性については、国内臨床試験における有害事象の発現率や重篤度に海外臨床試験成績と比較して臨床上特記すべき違いはなく、また、関節リウマチ等の疾患の臨床試験成績と比較してもクローン病患者において特有の有害事象の増加傾向は示されていないことを確認した。しかし、クローン病の維持療法として本薬を長期間使用する患者が増えると考えられることから、結核を含めた感染症、投与時反応、遅発性過敏反応、悪性腫瘍、自己抗体、ループス様症状及び神経症状等の発現には継続して注意し、今後も引き続き情報を集積していくことが必要と考える。

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、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】

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

【用法・用量】

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。

平成 19 年 9 月 14 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]	田辺製薬株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 11 月 28 日
[剤型・含量]	1 バイアル中インフリキシマブ（遺伝子組換え）100mg を含有する凍結乾燥製剤
[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<u>及び緩解維持</u>（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） <u>（今回下線部追加）</u>
[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。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> <u>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 4 週間隔まで投与間隔は短縮可能である。</u> <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。 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。 <u>（今回下線部変更）</u>
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品（平成 8 年 4 月 1 日指定）

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

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

インフリキシマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）は、ヒト TNF α 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、 κ 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 α モノクローナル抗体である。

クローン病は、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、貧血などの全身性の症状を呈し、再発緩解を繰り返す慢性疾患で、発症初期は粘膜に多発する

円形のアфтаや不整形のアфта様潰瘍からはじまり、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。国内クローン病患者数は 23,188 人（2004 年度医療受給者証交付件数より）で、男女比は約 2:1 で男性に多く、10～30 歳代に好発し、難治性疾患克服研究事業の特定疾患に指定されている。

クローン病の治療には、栄養療法、薬物療法、外科的療法が挙げられるが、難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班のクローン病治療指針案（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」平成 17 年度研究報告書 23-28, 2006）（以下、クローン病治療指針案）ではこれらを組み合わせて、栄養状態を維持し、症状を抑え、炎症の再発・再燃を予防することが重要とされている。栄養療法は、急性増悪期や薬物療法で効果不十分な場合に行われるが、食事摂取の制限により患者の QOL が低下する。薬物療法は炎症の軽減を目的としており、アミノサリチル酸製剤（以下、5ASA 製剤）、ステロイド及び免疫抑制剤が用いられるが、これらの薬剤に不応、又は副作用等により維持投与ができない症例も存在する。また、クローン病でよく認められる合併症である狭窄、瘻孔、膿瘍、穿孔等のため、外科的処置に至る症例も認められるが、手術によっても長期緩解には至らず、手術を繰り返す患者も認められる。このような状況下で、本薬は 2002 年に既存の薬剤で緩解導入が困難な場合や難治性の外瘻が存在する場合の治療薬として承認されたが、本薬による緩解導入後、既存薬で十分に緩解維持できず、症状の再燃・再発を繰り返し、手術適応となる症例も未だ見受けられる。また、再発・再燃毎に不定期に投与間隔をあけ本薬が繰り返し投与された場合には、定期的に投与したときと比べ抗インフリキシマブ抗体（以下、ATI : antibody to infliximab）の陽性率が高くなることも報告されている（Clin Gastroenterol Hepato 2: 542-553, 2004）。以上のように、既存の緩解維持療法では長期に亘り疾患活動性をコントロールできない患者が存在すること、本薬の不定期な投与では長期の緩解維持に十分であるとは言えないことから、申請者は本薬の定期的な投与によるクローン病の緩解維持効果について検討を実施し、本申請に至った。

本薬は、1998 年に米国において「クローン病の治療」を適応症として承認を取得した後、クローン病の維持療法について 2002 年に効能を取得し、2007 年 8 月現在、世界 88 カ国において承認され、「クローン病の緩解維持」の効能については、71 カ国で承認されている。

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. 品質に関する資料及び非臨床に関する資料

本申請では、品質に関する資料及び非臨床に関する資料は提出されていない。

3. 臨床に関する資料

本申請にあたり、国内臨床試験 2 試験及び海外臨床試験 2 試験の成績が評価資料として提出された。

1) 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) 海外第Ⅲ相試験（ACCENT I）（試験番号 C0168T21 : 5.3.3.2.1<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（クローン病活動性指数（以下、CDAI : Crohn's Disease Activity Index）スコアが 220 以上 400 以下）クローン病患者（目標症例数 510 例）を対象に、本薬（5mg/kg 又は 10mg/kg）維持療法の有効性及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照二重盲検比較試験が海外 55 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 5mg/kg を 2 時間以上点滴静注後、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 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^{*}が認められた場合には、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）。プラセボ群、5mg/kg 群、10mg/kg 群への割付けは、2 週時点で CDAI 改善が得られた症例（以下、2 週レスポナー[†]）とそれ以外の症例（ノンレスポナー）に分割して行われた。

本試験における有効性の主要評価項目は、投与後 30 週における CDAI スコア緩解[‡]率及び効果消失[§]時期と設定され、有意水準は、0.01（両側）及び 0.04（両側）と設定された。投与後 30 週における CDAI スコア緩解率では、プラセボ群と本薬群（5mg/kg 群及び 10mg/kg 群）を比較することとされた。また、効果消失時期では、プラセボ群と本薬群（5mg/kg 群及び 10mg/kg 群）を比較することとされ、本薬群と有意な差が認められた場合、プラセボ群と 5mg/kg 群又は 10mg/kg 群を比較することとされた。

総登録症例 580 例のうち 7 例（有害事象 4 例、妊娠 1 例、コンプライアンス不良 1 例、不明 1 例）を除く 573 例がランダム化され、安全性解析対象（プラセボ群 188 例、5mg/kg 群 192 例及び 10mg/kg 群 193 例）、2 週レスポナー 335 例（プラセボ群 110 例〈58.5%〉、5mg/kg 群 113 例〈58.9%〉及び 10mg/kg 群 112 例〈58.0%〉）が有効性解析対象とされた。

有効性について、投与後 30 週の CDAI スコア緩解率は、プラセボ群 20.9%（23/110 例）、本薬群（5mg/kg 群及び 10mg/kg 群）41.8%（94/225 例）で群間差が認められ（ $p<0.001$ 、 χ^2 検定）、5mg/kg 群が 38.9%（44/133 例）、10mg/kg 群が 44.6%（50/112 例）であった。効果消失時期（中央値）は、プラセボ群 19 週、本薬群 46 週であり、本薬群で有意な延長が認められ（ $p<0.001$ 、log-rank 検定）、また、5mg/kg 群 38 週、10mg/kg 群 54 週超であり、プラセボ群と比較して有意な延長が認められた（プラセボ群 vs. 5mg/kg 群 $p=0.002$ 及びプラセボ群 vs. 10mg/kg 群 $p<0.001$ 、log-rank 検定）。

安全性について、有害事象はプラセボ群 92.0%（173/188 例）、5mg/kg 群 95.9%（185/193 例）及び 10mg/kg 群 94.3%（181/192 例）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）はプラセボ群 53.2%（100/188 例）、5mg/kg 群 65.3%（126/193 例）及び 10mg/kg 群 58.9%（113/192 例）に認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象を表 1 に示した。

* 次の①～③の項目のうち 1 項目でも該当した場合、① CDAI スコアが 175 以上であり、CDAI スコア改善を示した CDAI スコアと比較して 35%以上増加かつ 70 ポイント以上増加した期間が 4 週間以上持続 ② クローン病治療薬の開始又は増量 ③ クローン病に対する手術を施行（膿瘍の排膿は除く）

† 観察期の CDAI スコアと比較して 2 週の CDAI スコアの 25%以上かつ 70 ポイント以上減少が認められた場合

‡ CDAI が 150 ポイント未満となった場合

§ ① 上記効果消失基準^{*}に該当した場合、② プロトコールで禁止されているクローン病治療薬の開始又は変更を行った場合、③ クローン病に関する手術を受けた場合、④ Episodic 再投与期に移行した場合、⑤ 効果不十分のため中止した場合

＜表 1 5%以上に認められた有害事象＞

有害事象名	プラセボ群		5mg/kg 群		10mg/kg 群	
	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数
腹痛	30.9%	58	29.0%	56	22.9%	44
頭痛	30.3%	57	30.1%	58	25.5%	49
上気道感染	25.5%	48	24.9%	48	34.4%	66
悪心	23.4%	44	23.3%	45	20.8%	40
クローン病	19.7%	37	16.1%	31	14.1%	27
関節痛	17.6%	33	17.1%	33	16.7%	32
嘔吐	17.0%	32	13.0%	25	10.9%	21
疼痛	16.5%	31	15.0%	29	17.2%	33
咽頭炎	13.3%	25	15.5%	30	17.2%	33
発熱	13.3%	25	10.4%	20	15.1%	29
浮動性めまい	12.8%	24	15.5%	30	10.4%	20
発疹	12.8%	24	15.0%	29	14.1%	27
下痢	12.8%	24	12.4%	24	5.2%	10
疲労	12.2%	23	11.4%	22	14.1%	27
膿瘍	11.7%	22	4.7%	9	3.6%	7
背部痛	11.2%	21	10.9%	21	5.7%	11
副鼻腔炎	10.6%	20	10.9%	21	10.4%	20
不眠症	10.1%	19	10.9%	21	9.4%	18
そう痒症	9.6%	18	7.8%	15	5.7%	11
インフルエンザ症候群	8.5%	16	8.8%	17	10.4%	20
咳嗽	7.4%	14	8.8%	17	10.4%	20
モリニア症	6.9%	13	6.7%	13	5.2%	10
鼻炎	6.9%	13	4.7%	9	10.9%	21
鼓腸	6.4%	12	9.3%	18	7.8%	15
呼吸困難	6.4%	12	7.8%	15	4.7%	9
胸痛	6.4%	12	7.3%	14	3.6%	7
消化不良	6.4%	12	6.7%	13	7.8%	15
筋痛	6.4%	12	5.7%	11	7.3%	14
気管支炎	5.9%	11	6.7%	13	5.7%	11
うつ病	5.9%	11	6.2%	12	4.7%	9
低カリウム血症	5.9%	11	5.2%	10	7.8%	15
貧血	5.9%	11	4.7%	9	5.7%	11
末梢性浮腫	5.3%	10	7.3%	14	6.3%	12
関節炎	3.2%	6	6.2%	12	5.7%	11

死亡に至った有害事象は「敗血症性ショック」が 10mg/kg 群に 1 例、「敗血症」が 10mg/kg 群に 1 例、「心筋梗塞」が本薬 5mg/kg 群に 1 例、「NK 細胞リンパ腫」がプラセボ群に 1 例認められ、すべて治験薬との因果関連は否定されなかった。重篤な有害事象は、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) に認められ、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〉)、腸管閉塞 (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。

また、参考として薬物動態について、治験薬投与 0、22 及び 46 週時の投与直後の本薬血清中濃度、並びに 0、2、6、14、22、30、38 及び 46 週時の治験薬投与前の本薬血清中濃度、さらに 54 週時の本薬血清中濃度が測定された (表 2)。

＜表 2 本薬の血清中濃度*推移＞

	週	プラセボ群	5mg/kg 群	10mg/kg 群
投与前値	0	0.0±0.1 (184 例)	0.0±0.0 (187 例)	0.1±1.2 (191 例)
	2	23.5±13.9 (181 例)	21.9±11.6 (187 例)	22.9±17.5 (186 例)
	6	3.9±4.6 (171 例)	12.3±11.0 (181 例)	12.9±9.6 (174 例)
	14	0.3±0.8 (166 例)	3.6±4.2 (168 例)	3.9±4.7 (157 例)
	22	0.8±7.2 (99 例)	3.0±3.5 (141 例)	7.0±8.6 (113 例)
	30	0.0±0.0 (83 例)	2.6±3.3 (118 例)	7.5±10.0 (102 例)
	38	0.0±0.0 (71 例)	3.0±4.0 (102 例)	7.1±8.5 (92 例)
	46	0.0±0.0 (61 例)	4.0±12.8 (88 例)	7.5±8.0 (86 例)
後観察期	54	1.8±12.9 (49 例)	3.1±3.5 (80 例)	6.9±8.0 (78 例)
投与直後	0	101.2±28.5 (178 例)	98.4±32.2 (184 例)	100.8±30.0 (179 例)
	22	0.0±0.2 (81 例)	110.3±28.0 (110 例)	189.2±59.8 (97 例)
	46	0.0±0.0 (26 例)	102.7±23.3 (47 例)	191.2±39.8 (43 例)

* 平均値±標準偏差 (µg/mL)、定量限界未満 (<0.1µg/mL) を 0.0 として算出

ATI が評価可能であった症例のうち ATI 陽性症例の割合はプラセボ群 28.1% (41/146 例)、5mg/kg 群 9.1% (14/154 例) 及び 10mg/kg 群 6.3% (9/142 例) であった。

(2) 海外第Ⅲ相試験 (ACCENT II) (試験番号 C0168T26 : 5.3.3.2.2 < 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 (目標症例数 300 例) を対象に、本薬維持療法の有効性及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照二重盲検比較試験が海外 45 施設で実施された。

用法・用量は本薬 5mg/kg を 0、2 及び 6 週に 2 時間以上かけて点滴静注後、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**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。プラセボ又は本薬への割付は、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 (以下、レスポナー) とそれ以外の症例 (ノンレスポナー) に分割して行われた。

総登録症例 306 例のうち、14 週までに中止された 24 例を除く 282 例がランダム化され、安全性解析対象 (プラセボ群 144 例及び 5mg/kg 群 138 例) とされ、レスポナー 195 例 (プラセボ群 99 例及び 5mg/kg 群 96 例) がランダム化され、有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である瘻孔改善効果**消失**までの期間 (中央値) は、プラセボ群 14 週間及び本薬群 40 週間超であり、本薬群で有意な延長が認められた ($p < 0.001$, log-rank 検定)。

安全性について、有害事象は、プラセボ群 92.4% (133/144 例) 及び 5mg/kg 群 89.1% (123/138 例) に認められ、副作用は、プラセボ群 60.4% (87/144 例) 及び 5mg/kg 群 47.1% (65/138 例) に認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象を表 3 に示した。

< 表 3 5%以上に認められた有害事象 >

有害事象名	プラセボ群		5mg/kg 群		有害事象名	プラセボ群		5mg/kg 群	
	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数		発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数
上気道感染	30.6%	44	28.3%	39	咳嗽	6.9%	10	6.5%	9
腹痛	25.0%	36	25.4%	35	そう痒症	6.9%	10	5.8%	8
頭痛	21.5%	31	24.6%	34	鼓腸	6.9%	10	2.9%	4
関節痛	21.5%	31	11.6%	16	尿路感染	6.9%	10	2.9%	4
疼痛	20.1%	29	17.4%	24	浮動性めまい	6.3%	9	8.7%	12
膿瘍	19.4%	28	18.8%	26	鼻炎	6.3%	9	3.6%	5
疲労	19.4%	28	16.7%	23	血清 GPT 増加	6.3%	9	2.9%	4
悪心	18.1%	26	20.3%	28	便秘	5.6%	8	5.8%	8
クローン病	16.7%	24	7.2%	10	胸痛	5.6%	8	4.3%	6
咽頭炎	13.2%	19	15.9%	22	関節炎	5.6%	8	2.9%	4
副鼻腔炎	13.2%	19	12.3%	17	呼吸困難	5.6%	8	2.2%	3
発熱	12.5%	18	12.3%	17	ALP 増加	5.6%	8	1.4%	2
嘔吐	12.5%	18	10.9%	15	多汗	4.9%	7	5.1%	7
発疹	11.1%	16	10.9%	15	気管支炎	4.2%	6	7.2%	10
筋痛	10.4%	15	6.5%	9	高血圧	4.2%	6	5.1%	7
下痢	9.7%	14	9.4%	13	結膜炎	3.5%	5	6.5%	9
背部痛	9.7%	14	7.2%	10	インフルエンザ症候群	2.8%	4	8.0%	11
モニリア症	9.0%	13	5.1%	7	肛門周囲痛	2.8%	4	7.2%	10
不眠症	8.3%	12	3.6%	5	インフルエンザ	2.1%	3	5.1%	7
末梢性浮腫	7.6%	11	7.2%	10	潰瘍性口内炎	1.4%	2	6.5%	9
消化不良	6.9%	10	7.2%	10					

** 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クローン病治療薬の開始又は変更、③ クローン病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)

** ベースラインから 50%以上の排膿性瘻孔数の減少と定義

** 上記**の①～③及び次の④、⑤に該当した場合、④ 本薬の増量期に移行した場合、⑤ 効果不十分のため中止した場合

死亡に至った有害事象は認められず、重篤な有害事象は、プラセボ群 22.9% (33/144 例) 及び 5mg/kg 群 13.8% (19/138 例) に認められ、主な事象はクローン病 (プラセボ群 9.7% (14/144 例) 及び 5mg/kg 群 2.9% (4/138 例)) 及び膿瘍 (プラセボ群 6.9% (10/144 例) 及び 5mg/kg 群 1.4% (2/138 例)) であった。

また、参考として薬物動態について、治験薬投与 2、6、14、30 及び 46 週時の投与前の本薬血清中濃度、並びに 0、2、6、14、30 及び 46 週時の治験薬投与直後の本薬血清中濃度、さらに 54 週時の本薬血清中濃度が測定された (表 4)。

<表 4 本薬の血清中濃度*推移>

	週	プラセボ維持群	5mg/kg 維持群
投与前値	2	29.7±16.5 (140 例)	28.7±14.2 (134 例)
	6	21.5±18.6 (140 例)	21.1±18.7 (133 例)
	14	6.9±7.7 (137 例)	8.8±13.8 (136 例)
	30	0.0±0.0 (77 例)	5.5±10.7 (102 例)
	46	0.0±0.0 (43 例)	5.4±12.1 (71 例)
後観察期	54	0.0±0.0 (43 例)	4.3±5.2 (72 例)
投与直後	0	120.5±40.1 (131 例)	118.2±46.7 (130 例)
	2	140.3±38.5 (127 例)	134.2±39.4 (118 例)
	6	137.9±42.5 (124 例)	130.1±41.3 (120 例)
	14	6.3±7.8 (126 例)	117.3±38.9 (119 例)
	30	0.0±0.0 (55 例)	122.4±39.3 (82 例)
	46	0.0±0.0 (40 例)	127.8±40.5 (63 例)

* 平均値±標準偏差 (µg/mL)、定量限界未満 (<0.1µg/mL) を 0.0 として算出

ATI 陽性症例の割合はプラセボ維持群 21.1% (28/133 例)、5mg/kg 群 12.8% (16/125 例) であった。

(3) 国内第Ⅲ相試験 (長期投与試験) (試験番号 TA-650-P3-2 : 5.3.3.2.4<20 年 月～20 年 月>)

20 歳以上の中等度から重度の活動期 (CDAI スコアが 220 以上 400 以下) クローン病患者 (目標症例数 30 例) を対象に、本薬の有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 26 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 5mg/kg を 0、2、6、14、22、30、38 及び 46 週に 2 時間以上かけて点滴静注することとされ、62 週まで観察された。

総投与症例 33 例全例が安全性解析対象及び有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である 30 週までの最終時点及び 54 週までの最終時点の CDAI スコア改善^{§§}率 [95%信頼区間] はそれぞれ 39.4% (13/33 例) [22.9%, 57.9%] 及び 33.3% (11/33 例) [18.0%, 51.8%] であり、CDAI スコア緩解^{***}率はそれぞれ 27.3% (9/33 例) [13.3%, 45.5%] 及び 24.2% (8/33 例) [11.1%, 42.3%] であった。

安全性について、有害事象及び副作用は 100% (33/33 例) に認められた。5%以上に認められた有害事象を表 5 に示した。

^{§§} 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

^{***} CDAI が 150 ポイント未満となった場合

<表 5 5%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
抗二本鎖 DNA 抗体 (IgM) 上昇	84.8%	28	頸部痛	9.1%	3
発熱	63.6%	21	下肢浮腫	9.1%	3
ALT 増加	51.5%	17	立ちくらみ	9.1%	3
白血球数増加	51.5%	17	悪寒	9.1%	3
咽頭痛	48.5%	16	そう痒	9.1%	3
AST 増加	42.4%	14	脂漏性湿疹	9.1%	3
拡張期血圧低下	42.4%	14	好酸球数増加	9.1%	3
嘔吐	39.4%	13	トリグリセリド増加	9.1%	3
感冒	39.4%	13	糖尿陽性	9.1%	3
ヘモグロビン減少	33.3%	11	抗二本鎖 DNA 抗体 (IgG) 上昇	9.1%	3
尿タンパク陽性	33.3%	11	口内炎	6.1%	2
腹痛	30.3%	10	歯痛	6.1%	2
嘔気	30.3%	10	心窩部痛	6.1%	2
頭痛	30.3%	10	直腸肛門出血	6.1%	2
血尿陽性	30.3%	10	アレルギー性結膜炎	6.1%	2
カリウム減少	30.3%	10	下肢痛	6.1%	2
倦怠感	27.3%	9	背部痛	6.1%	2
γGTP 増加	27.3%	9	リンパ節腫大	6.1%	2
血小板数異常	27.3%	9	ふらふら感	6.1%	2
咳嗽	24.2%	8	発赤	6.1%	2
下痢	21.2%	7	部位不明の毛髪及び毛嚢の疾患	6.1%	2
ALP 増加	21.2%	7	膨疹	6.1%	2
抗核抗体陽性	21.2%	7	総ビリルビン増加	6.1%	2
鼻汁	18.2%	6	リンパ球数減少	6.1%	2
ウロビリノーゲン陽性	18.2%	6	血小板数減少	6.1%	2
LDH 増加	18.2%	6	好中球数増加	6.1%	2
腹部膨満感	15.2%	5	単球数増加	6.1%	2
カリウム増加	15.2%	5	トリグリセリド減少	6.1%	2
血便排泄	12.1%	4	BUN 減少	6.1%	2
関節痛	12.1%	4	総タンパク減少	6.1%	2
赤血球数減少	12.1%	4	総タンパク増加	6.1%	2
白血球数減少	12.1%	4	組織検体細菌検出 NOS	6.1%	2
CPK 増加	12.1%	4	拡張期血圧上昇	6.1%	2
BUN 増加	12.1%	4	収縮期血圧上昇	6.1%	2
アルブミン減少	12.1%	4	収縮期血圧低下	6.1%	2
筋痛	9.1%	3			

死亡に至った有害事象は認められず、重篤な有害事象は 42.4% (14/33 例) に認められ、主な事象は腹痛 24.2% (8/33 例)、発熱 12.1% (4/33 例)、下痢 9.1% (3/33 例)、嘔気 9.1% (3/33 例)、嘔吐 9.1% (3/33 例)、腹部膨満感 6.1% (2/33 例) 及び倦怠感 6.1% (2/33 例) であった。

また、薬物動態について、本薬投与 0、22 及び 46 週時の本薬投与 1 時間後の本薬血清中濃度、並びに 0、2、6、14、22、30、38 及び 46 週時の本薬投与前の本薬血清中濃度、さらに 54 及び 62 週時の本薬血清中濃度が測定された (表 6)。

<表 6 本薬の血清中濃度推移>

週	投与前値								後観察期		投与1時間後		
	0	2	6	14	22	30	38	46	54	62	0	22	46
測定例数	32	33	32	32	31	25	23	19	17	16	33	29	18
平均値* (μg/mL)	0.0	12.5	5.8	0.6	0.3	0.0	0.4	0.4	0.3	0.0	78.1	70.8	87.6
標準偏差	0.0	4.2	3.5	0.8	0.7	0.9	0.8	0.7	0.6	0.0	20.6	17.9	20.2

* 定量限界未満 (<0.1µg/mL) を 0.0 として算出

ATI 陽性症例の割合は 36.4% (12/33 例) であった。

(4) 国内維持療法試験 (試験番号 TA-650-10 : 5.3.3.2.3<20 年 月~20 年 月>)

16 歳以上の中等度から重度の活動期 (CDAI スコアが 220 以上 400 以下) クローン病患者 (目標症例数 60 例) のうち本薬 5mg/kg を 3 回 (0、2 及び 6 週目) 投与し、効果が認められた患者 (以下、10 週レスポナー^{†††}) を対象に、本薬の有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 23 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 5mg/kg を 3 回 (0、2 及び 6 週) 2 時間以上かけて点滴静注し、10 週レスポ

^{†††} 2、6 及び 10 週の評価において少なくとも 1 回以上 CDAI スコアが改善の基準^{§§}を満たす

ンダーに対し 14 週以降、8 週間隔で 46 週まで投与することとされた。効果消失時^{***}は 4 週間隔（50 週まで）投与とされ、62 週まで観察された。

総投与症例 64 例全例が安全性解析対象及び Full Analysis Set とされ、10 週時点でノンレスポナーであった 2 例、投与 14 週より前に有害事象・効果不十分等で中止となった 5 例の計 7 例を除いた 57 例が維持効果評価対象例とされ有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である 54 週までの CDAI 改善率及び緩解率 [95%信頼区間] はそれぞれ、82.5% (47/57 例) [70.1%, 91.3%] 及び 61.4% (35/57 例) [47.6%, 74.0%] であった。

安全性について、有害事象は 98.4% (63/64 例)、副作用は 89.1% (57/64 例) に認められた。本薬投与 54 週までに 5%以上に認められた有害事象を表 7 に示した。

＜表 7 5%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
鼻咽頭炎	57.8%	37	AST 増加	7.8%	5
抗 DNA 抗体 NOS 陽性	53.1%	34	腹痛 NOS	7.8%	5
頭痛 NOS	15.6%	10	上腹部痛	7.8%	5
クローン病増悪	14.1%	9	嘔気	7.8%	5
ALT 増加	12.5%	8	白血球数減少	6.3%	4
抗核因子陽性	12.5%	8	タンパク尿陽性	6.3%	4
咽喉痛 NOS	12.5%	8	血中カリウム減少	6.3%	4
血中 ALP NOS 増加	10.9%	7	上気道感染 NOS	6.3%	4
貧血 NOS	10.9%	7	発熱	6.3%	4
嘔吐 NOS	9.4%	6	倦怠感	6.3%	4
血尿陽性	7.8%	5			

死亡に至った有害事象は認められず、重篤な有害事象は 18.8% (12/64 例) に認められ、主な事象はクローン病増悪 12.5% (8/64 例)、その他、嘔気、腸閉塞 NOS、腹膜炎、扁桃炎 NOS、性病性疣贅、肺炎 NOS が各 1 例であった。

また、薬物動態について、本薬投与 0、22 及び 46 週時の本薬投与 1 時間後の本薬血清中濃度、並びに 0、2、6、以降 4 週毎 50 週までの本薬投与前の本薬血清中濃度、さらに 54、58 及び 62 週の本薬血清中濃度が測定された。表 8 に本薬投与 14 週までの血清中濃度推移を、表 9 に維持効果評価対象例における投与間隔別、4 週移行時期別の血清中濃度推移を示した。

＜表 8 本薬投与 14 週目までの血清中濃度推移＞

週	投与前値					投与 1 時間後
	0	2	6	10*	14	0
測定例数	64	64	63	62	60	64
平均値** (µg/mL)	0.0	16.6	10.4	11.4	2.6	80.3
標準偏差	0.0	6.5	6.9	6.8	2.5	17.1

* 10 週時は本薬を投与していない

** 定量限界未満 (<0.1µg/mL) を 0.0 として算出

＜表 9 維持効果評価対象例における投与間隔別、4 週移行時期別の血清中濃度推移＞

	4 週間隔投与移行時期		初回投与後 (週)													
			2	6	10	14	18	22	26	30	34	38	42	46	50	54
4 週間隔	全体	測定例数	19	19	19	19	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		中央値 (µg/mL)	15.1	8.7	8.3	1.1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	14 週	測定例数	10	10	10	10	10	10	10	9	9	9	9	9	9	9
		中央値 (µg/mL)	13.3	8.0	6.5	1.0	5.1	6.1	7.2	7.4	11.4	7.4	8.9	8.6	6.5	8.7
	22 週	測定例数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
		中央値 (µg/mL)	15.0	8.5	9.9	1.2	7.0	0.8	5.2	12.0	5.7	8.5	6.9	6.6	8.7	7.6
	30 週	測定例数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	2	2
		中央値 (µg/mL)	22.3	13.9	13.9	2.4	8.4	2.1	9.6	1.8	6.6	10.2	14.9	8.4	15.7	13.8
	38 週	測定例数	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		中央値 (µg/mL)	10.5	5.5	6.0	0.2	5.0	0.0	4.4	0.0	3.8	0.0	2.6	2.8	5.7	6.2
8 週間隔	全体	測定例数	38	38	38	38	38	37	36	34	33	34	32	32	31	31
		中央値 (µg/mL)	17.8	11.2	12.9	3.1	10.0	2.2	11.0	2.6	10.7	2.4	11.1	2.7	9.8	2.0

ATI 陽性症例の割合は 7.8% (5/64 例)、ATI 陰性症例の割合は 42.2% (27/64 例) であった。

^{***} 次の①～③の項目すべてに該当する場合、① 評価日の CDAI スコアが 175 以上、② 評価日の CDAI スコアが本薬投与 2、6 及び 10 週で最も低値を示したときの CDAI と比較して 35%以上増加、③ 評価日の CDAI スコアが、本薬投与 2、6 及び 10 週で最も低値を示したときの CDAI と比較して 70 ポイント以上増加

<機構における審査の概略>

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) クロウン病維持療法における本薬の位置付けについて

機構は、クロウン病治療の維持療法における本薬の位置付けについて、他の治療法との関係も含め、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。クロウン病治療指針案では、本薬で効果が認められた場合、5ASA 製剤や在宅経腸栄養療法で維持することとされている。しかし、5ASA 製剤はクロウン病の緩解維持効果についてはエビデンスがないとされている（Cochrane Database Syst Rev CD003715, 2005）。アザチオプリン（以下、AZA）については、緩解維持効果が報告されているため（Cochrane Database Syst Rev CD000067, 2000; Ann Intern Med 123: 132-142, 1995）、本薬により緩解導入された患者に対して、AZA は維持治療の選択肢となると考えられる。しかし、上記のような標準的な緩解維持療法を行っても、再燃・再発を繰り返し手術適応となる症例も少なくない。そのため、難治性の患者や再発する外瘻を有する患者に対する緩解導入及び維持治療において、本薬の必要性は高いと考えている。

機構は、経腸栄養療法について、海外では行われる割合が低い、国内では基本的治療として位置づけられており、国内長期投与試験では 84.8%（28/33 例）、国内維持療法試験（FAS）では 62.5%（40/64 例）の患者に施行されていたことから、本薬により緩解が得られた場合の経腸栄養療法の必要性について、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。経腸栄養療法によって手術が回避できた症例が認められたことや、本邦で開発された成分栄養剤が保険適応となったことにより、1980 年代以降、国内では経腸栄養療法が広く用いられるようになってきている。緩解維持、再燃予防を目的とした在宅経腸栄養療法は、薬物療法と比較して累積緩解維持率と累積非再入院率が有意に高い（J Gastroenterol 30: 91-94, 1995）など有効性が示されているものの、緩解に至っても経口摂取を再開すると再燃がみられるなど、経腸栄養療法の限界もあると考えられる。また、安全性は高いものの、経管チューブによる投与に伴う時間の拘束や、長期間に及ぶ絶食や十分な睡眠が取れないなどの QOL 低下などの問題がある。さらに、本薬の適応患者は経腸栄養療法を含めた既存治療を施行しているにもかかわらず活動性を示す患者や、再燃を繰り返す患者が多く含まれると考えられる。以上より、本薬による緩解導入後の緩解維持療法としては経腸栄養療法と本薬のいずれも選択肢として考えられるが、それぞれの治療の長所と短所を勘案した上で、医師と患者の相談のもと選択されるべきであると考えている。

機構は、以下のように考える。本薬の現在の適応は、「既存治療で効果不十分であり、かつ中等度から重度の活動期にある又は外瘻を有するクロウン病患者」における治療であり、本薬による治療が行われる患者は他の治療では効果不十分で難治性の患者である。申請者が提出した本薬の治療効能に係る製造販売後調査成績（第 9 回安全性定期報告、平成 20 年 12 月 15 日時点）によれば、現在の用法・用量後に本薬が再投与（活動期患者では 2 回目投与、外瘻患者では 4 回目投与）された患者の割合は、活動期患者が 69.0%（1,040/1,507 例）、外瘻患者が 56.4%（786/1,393 例）であり、本薬による治療を施行したクロウン病患者の半数以上に、本薬の再投与が行われていた。また、再投与（活動期患者では 2 回目投与、外瘻患者では 4 回目投与）までの期間（中央値）は活動期患者

が 70.0 日及び外瘻患者が 113.5 日であった。したがって、既存治療で効果不十分であったが、本薬の単回、又は外瘻を有する患者では 3 回投与により改善が得られたクローン病患者の中には、引き続き本薬による維持療法が必要となる患者が存在すると推測できる。機構は、今回提出された試験成績から本薬のクローン病緩解維持効果が示されていることから（「(3) 有効性について」の項参照）、既存治療で効果不十分であり、本薬投与により改善が得られた患者に対して、本薬は緩解維持療法の選択肢となると考える。ただし、維持療法としては経腸栄養療法や他の薬物療法が有効な場合もあること、本薬投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等が現れることがあること、本薬との関連性は明らかではないものの、悪性腫瘍の発現も報告されていること、本薬が疾病を完治させる薬剤でないこと等から、本薬の使用にあたっては、リスクベネフィットを十分勘案し、漫然と投与し続けることがないように注意することが必要であると考え。

(2) 国内外臨床試験デザインについて

表 10 に、国内及び海外試験の試験デザインの概略を示した。

＜表 10 臨床試験デザインの比較＞

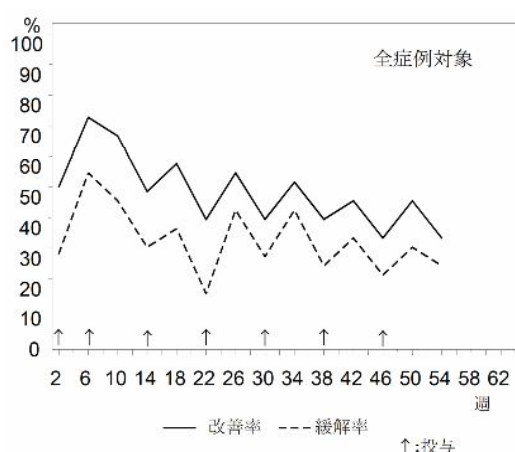
	国内		海外	
	長期投与試験	維持療法試験	ACCENT I 試験	ACCENT II 試験
対象患者	中等度から重度の活動期（CDAI スコアが 220 以上 400 以下）のクローン病患者 外瘻を有する患者も組入れ可能			排膿性瘻孔を有するクローン病患者
評価対象患者	同上	本薬 5mg/kg を 3 回（0、2 及び 6 週目）投与し効果が認められた患者（10 週レスポンス ^{a)} ）	本薬 5mg/kg を投与し効果が認められた患者（2 週レスポンス ^{a)} ）	本薬 5mg/kg を 0、2 及び 6 週に投与し、10 及び 14 週でいずれも効果が認められた患者
用法・用量	本薬 5mg/kg を 0、2、6 週、以降 8 週間隔で 46 週まで投与	本薬 5mg/kg を 0、2、6 週、以降 8 週間隔で 46 週まで投与	本薬 5mg/kg 投与後 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 ② 5mg/kg 群：本薬 5mg を 2、6 週、以後 8 週間隔で 46 週まで投与 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	本薬 5mg/kg を 0、2 及び 6 週に投与後プラセボ又は本薬 5mg/kg を 14 週から以降 8 週間隔で 46 週まで投与
効果消失時の用法・用量	規定なし	14 週以降に効果消失 ^{c)} が認められた場合は 5mg/kg を 4 週間隔（50 週まで）投与	14 週以降に効果消失 ^{c)} が認められた場合には、本薬 5mg/kg を増量、効果が消失した時点で再投与	14 週以降に効果消失 ^{d)} が認められた場合には、本薬 5mg/kg を増量、効果が消失した時点で再投与
主要評価項目	LOCF による 30 週までの最終時点及び 54 週までの最終時点の CDAI 改善 ^{e)} 率	LOCF による 54 週までの CDAI 改善率及び緩解率	効果消失 ^{f)} 時期 30 週の CDAI スコア緩解 ^{g)} 率	瘻孔改善効果 ^{h)} 消失 ^{k)} までの期間

- a) 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
b) 2、6 及び 10 週の評価において少なくとも 1 回以上 CDAI スコアが改善の基準を満たす
c) 次の①～③の項目すべてに該当する場合、① 評価日の CDAI スコアが 175 以上、② 評価日の CDAI スコアが本薬投与 2、6 及び 10 週で最も低値を示したときの CDAI と比較して 35%以上増加、③ 評価日の CDAI スコアが、本薬投与 2、6 及び 10 週で最も低値を示したときの CDAI と比較して 70 ポイント以上増加
d) 観察期の CDAI スコアと比較して 2 週の CDAI スコアの 25%以上かつ 70 ポイント以上減少が認められた場合
e) 次の①～③の項目のうち 1 項目でも該当した場合、① CDAI スコアが 175 以上であり、CDAI スコア改善を示した CDAI スコアと比較して 35%以上増加かつ 70 ポイント以上増加した期間が 4 週間以上持続 ② クローン病治療薬の開始又は増量 ③ クローン病に対する手術を施行（膿瘍の排膿は除く）
f) ① 効果消失基準に該当した場合、② プロトコルで禁止されているクローン病治療薬の開始又は変更を行った場合、③ クローン病に関する手術を受けた場合、④ Episodic 再投与期に移行した場合、⑤ 効果不十分のため中止した場合
g) CDAI が 150 ポイント未満となった場合
h) 排膿性瘻孔数がベースラインに比べて 10 週及び 14 週でいずれも 50%以上減少
i) 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 プロトコルで禁止されているクローン病治療薬の開始または変更、③ クローン病に対する手術を施行（膿瘍の排膿、シートの排膿、狭窄拡張を除く）
j) ベースラインから 50%以上の排膿性瘻孔数の減少と定義
k) 上記 i) の①～③及び次の④、⑤に該当した場合、④ 本薬の増量期に移行した場合、⑤ 効果不十分のため中止した場合

機構は、申請効能に対する本邦での開発が海外臨床試験成績を利用したものであるにもかかわらず、本邦での 2 試験では海外 ACCENT I 試験又は ACCENT II 試験と異なる有効性評価対象患者及び効果消失時の用法・用量を採用した理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。米国での本薬の承認用法・用量は、本薬を 0、2、6 週目に投与した後 5mg/kg を 8 週間隔投与、効果が消失した場合は 10mg/kg への増量投与が可能とされている。これは、海外 ACCENT I 試験では 5mg/kg を 8 週間隔で投与しても効果が維持できない「効果消失の基準」に合致する症例が約 60%存在したものの、効果消失症例に対して本薬 5mg/kg を増量投与したときに再度効果が認められていること、また、本薬 10mg/kg 投与群では効果消失の基準に合致する症例の割合が約 35%と、5mg/kg 群よりも低かったことにより設定されたものである。一方、米国の臨床医のためのユーザーズガイドでは、効果の維持を患者ごとに最適化するため、10mg/kg への増量だけでなく 6 週間隔や 4 週間隔などへの投与間隔の短縮が提案されている（Am J Gastroenterol 97: 2962-2972, 2002）。さらに、関節リウマチでは、米国の承認用法・用量として 10mg/kg への増量又は 4 週間隔までの短縮が認められており、本薬投与において 8 週間隔を 4 週間隔へ短縮することが特殊な用法・用量であるとは認識されていない。

また、国内長期投与試験の 14 週以降では、各投与後 8 週時点に比べ各投与後 4 週時点の CDAI 改善率及び緩解率はともに高い成績を示していた（図 1）。したがって、本薬の効果は再投与することで回復し、その効果は少なくとも 4 週間は持続することが示された。



<図 1 国内長期試験における CDAI 改善率及び緩解率>

したがって、8 週間隔投与で効果が持続しない症例でも、4 週間隔投与であれば効果を維持することが可能であることが考えられた。

以上を踏まえ、本薬の投与により改善が認められたのちに効果不十分とされた場合、本薬投与を 4 週間隔とすることで効果が維持できるという仮説を確認することが適切と考え、国内維持療法試験では効果不十分時の増量措置として投与間隔の短縮を選択した。

機構は、効果不十分時の増量措置として本薬 5mg/kg の投与間隔を 4 週間隔に短縮することについて、国内維持療法試験では対照群の設定がされていないなど、8 週間隔投与に対し 4 週間隔投与の有用性を示すデータが存在しないため、国内維持療法試験で効果不十分時の増量措置の有用性は科学的に示されていないと考える（「(4) 用法・用量について」の項参照）。なお、米国における効果不十分時の増量措置として投与間隔を短縮している使用実態については、提示された資料から

は確認できなかった。

また、機構は、クローン病は本邦では希少疾病であり臨床試験に組み入れられる被験者数には限りがあること、なかでも本薬の投与対象は既存治療でコントロールが困難な、疾患活動性が高い患者であることは理解する。しかしながら、国内で行われた維持療法試験において、海外で本薬の有効性が確認された ACCENT I 試験又は ACCENT II 試験と異なる用法・用量及び評価基準が設定されたことで、海外で有効性及び安全性が確認された用法・用量を国内においても検討するという貴重な機会を失う結果に至っている。

以上より、国内試験成績と海外 ACCENT I 試験成績とを比較検討することは困難であるとする。ただし、本薬による維持療法の有効性を否定するようなデータはないこと、本邦での本薬のクローン病の治療効能承認後の市販後調査において、本薬による治療後に再投与が高率に行われている現状が確認されていること（「(1) クローン病維持療法における本薬の臨床的位置づけ」の項参照）からも、機構は、国内で新たな臨床試験を行うことなく、提出された試験結果から評価を行うことはやむを得ないと判断する。

(3) 有効性について

機構は、本薬の有効性の評価は、海外第Ⅲ相試験（ACCENT I 試験及び ACCENT II 試験）を重要な臨床試験成績として評価を行った。以下に示す検討の結果、排膿性瘻孔に対する治療効果も含め、中等度から重度のクローン病に対する治療及び維持療法としての有効性は示されたものと判断した。しかし、特に国内の効果消失例に対する検討は不十分であり、製造販売後調査を実施し、国内での有効性に関する更なる情報収集が必須であるとする。

① 緩解維持効果について

機構は、中等度から重度で排膿性瘻孔を有さない活動期クローン病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験である海外 ACCENT I 試験において、投与後 30 週の CDAI スコア緩解率は、プラセボ群 20.9%（23/110 例）に対し本薬群（5mg/kg 群及び 10mg/kg 群）41.8%（94/225 例）と群間差が認められていること（ $p<0.001$ 、 χ^2 検定）、効果消失時期（中央値）は、プラセボ群 19 週に対し本薬群 46 週と本薬群で有意な延長が認められていることから（ $p<0.001$ 、log-rank 検定）、本薬による緩解導入及び維持効果は示されていると判断した（表 13）。

また、排膿性瘻孔を有するクローン病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験である海外 ACCENT II 試験において、瘻孔改善効果消失までの期間について、プラセボ群 14 週間に対し本薬群 40 週間超であり、本薬群では消失時期の有意な延長が認められたことから（ $p<0.001$ 、log-rank 検定）、本薬による排膿性瘻孔の閉鎖及び維持効果は示されていると判断した（表 14）。

＜表 13 海外 ACCENT I 試験における評価項目＞

評価項目		プラセボ群	本薬		
			5mg/kg 群	10mg/kg 群	計
主要	効果消失時期（中央値）	19 週	38 週*	54 週超**	46 週**
	30 週時の CDAI 緩解率	20.9% (23/110 例)	38.9%# (44/113 例)	44.6%## (50/112 例)	41.8%## (94/225 例)
副次	30 週時の CDAI 改善率	27.3% (30/110 例)	51.3% (58/113 例)	59.1% (65/110 例)	55.2% (123/223 例)
	54 週時の CDAI 緩解率	13.6% (15/110 例)	28.3% (32/113 例)	38.4% (43/112 例)	33.3% (75/225 例)
	54 週時の CDAI 改善率	15.5% (17/110 例)	38.1% (43/113 例)	47.7% (53/111 例)	42.9% (96/224 例)

* $p=0.002$ 、** $p<0.001$ (vs. プラセボ群、log-rank 検定)

$p=0.003$ 、## $p<0.001$ (vs. プラセボ群、 χ^2 検定)

<表 14 海外 ACCENT II 試験における評価項目>

評価項目		プラセボ群	本薬 5mg/kg 群
主要	瘻孔改善効果消失までの期間（中央値）	14 週	40 週超*
副次	54 週時の排膿性瘻孔完全閉鎖率	19.4%（19/98 例）	36.3%（33/91 例）
	54 週時の排膿性瘻孔改善率 ⁺	23.5%（23/98 例）	46.2%（42/91 例）
	54 週時の CDAI 緩解率	6.5%（2/31 例） [#]	36.4%（12/33 例） [#]

* p<0.001（vs. プラセボ群、log-rank 検定）

⁺ 観察期の排膿性瘻孔数の 50%以上が閉鎖した場合を改善と定義

[#] 観察期の CDAI スコアが 220 以上の症例

以上、2 試験の成績において、機構は、排膿性瘻孔に対する治療効果も含め、中等度から重度のクローン病に対する治療及びその維持の一貫した有効性は示されたものと判断した。

② 国内試験の成績について

i) 国内臨床試験と海外臨床試験の有効性について

海外 ACCENT I 試験、国内長期投与試験及び国内維持療法試験は、「(2) 国内外の試験デザインについて」で述べたように有効性評価対象が異なることから、機構は国内外の試験成績を比較することは困難であると考えている。しかしながら、参考のために国内試験の成績について、海外 ACCENT I 試験又は海外 ACCENT II 試験と同様な評価対象における本薬 5mg/kg の 8 週間隔投与時の有効性について示すよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。海外 ACCENT I 試験では排膿性瘻孔を有さない患者を対象とし、2 週レスポnderを有効性評価対象としているため、国内維持療法試験の患者のうち、2 週レスポnderを抽出し同様な基準による評価を行い、国内維持療法試験の基準で効果消失と判断されない症例を「8 週維持例」と定義し、8 週維持例を対象として、国内維持療法試験と海外 ACCENT I 試験を比較したところ、海外 ACCENT I 試験の 5mg/kg 群と国内維持療法試験は同程度の有効性を示した（表 15）。

<表 15 排膿性瘻孔を有さない症例で 2 週レスポnderにおける効果消失時期及び 54 週時の CDAI スコア改善率及び緩解率（8 週維持例⁺）>

	国内維持療法試験	海外 ACCENT I 試験		
		プラセボ群	5mg/kg 群	10mg/kg 群
効果消失時期（中央値）	>52 週	46.9 週	>52 週	>52 週
CDAI スコア改善率	72.7% （16/22 例）	35.1% （13/37 例）	65.8% （25/38 例）	72.7% （40/55 例）
CDAI スコア緩解率	59.1% （13/22 例）	32.4% （12/37 例）	60.5% （23/38 例）	62.5% （35/56 例）

⁺ 2 週レスポnderを対象に国内維持療法試験の基準で効果消失と判定されない症例

また、海外 ACCENT II 試験における本薬 5mg/kg 群の排膿性瘻孔数の 54 週時における完全閉鎖率及び改善率は、それぞれ 36.3%（33/91 例）及び 46.2%（42/91 例）であり、国内維持療法試験の 8 週維持例では、検討された症例数は非常に少ないものの、それぞれ 71.4%（5/7 例）及び 85.7%（6/7 例）であった。

なお、国内長期投与試験では外瘻に対する評価を行っていなかったため、検討できなかった。

機構は、国内維持療法試験において、海外臨床試験と同様の条件下で再解析した結果、海外の有効性の評価項目については海外 ACCENT I 試験の本薬 5mg/kg 群と同様な結果を示していること、また排膿性瘻孔数の減少も認められていることから、国内外の試験条件が異なるため単純な比較はできないものの、国内においても本薬の有効性は期待できると考える。

ii) 国内長期投与試験及び国内維持療法試験における有効性の差について

国内長期投与試験と国内維持療法試験では 18 週目までは用法・用量が同一であるにもかかわらず、10～18 週において CDAI スコア改善率及び CDAI スコア緩解率の推移に差が認められたことから、機構はその理由について考察するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。両試験では有効性の評価対象が異なっていることから、国内維持療法試験の基準で効果消失と判断されない症例を「8 週維持例」と定義し、国内長期投与試験についても同様な基準で評価を行い比較したところ、表 16 に示すように、ほぼ同様の傾向を示した。

<表 16 10 週レスポnderにおける 54 週時の CDAI スコア改善率、緩解率及び効果消失までの期間（8 週維持例）>

	国内維持療法試験	国内長期投与試験
CDAI スコア改善率	86.5% (32/37 例)	66.7% (4/6 例)
CDAI スコア緩解率	67.6% (25/37 例)	50.0% (3/6 例)
効果消失までの期間 (中央値)	52 週超	52 週超

* 2 週レスポnderを対象に国内維持療法試験の基準で効果消失と判定されない症例

しかし、8 週維持例の割合は国内維持療法試験で 64.9% (37/57 例)、国内長期投与試験で 25.0% (6/24 例) と国内維持療法試験でその割合が高いことから、全体での比較には 8 週維持例の割合の試験間差が影響を与えているものと考えられた。このような差異が生じた原因として、血清中本薬濃度の差が影響していることが考えられ（表 17）、国内長期投与試験では本薬の血中からの消失が早くなることに伴い、投与後 8 週間にわたり効果が維持できない症例が多く含まれたものと推測される。2 試験において血清中濃度が異なった明確な原因については不明である。

<表 17 薬物動態解析対象例（全体）における 14 週までの血清中本薬濃度>

	国内維持療法試験		国内長期投与試験	
	例数	中央値 (µg/mL)	例数	中央値 (µg/mL)
0 週（投与終了 1 時間後）	64	78.2	33	77.4
2 週（投与前）	64	16.8	33	11.6
6 週（投与前）	63	10.6	32	5.2
10 週	62	10.4	—	—
14 週（投与前）	60	1.9	32	0.3

機構は、国内長期投与試験と国内維持療法試験の成績に乖離が認められたことについて、原因は不明であるものの、国内長期投与試験で本薬の血清中トラフ濃度の低下が認められていることと関連する可能性はあると考えるため、本薬の薬物動態及び効果消失に影響について、今後製造販売後調査等で検討していく必要があると考える。

(4) 用法・用量及び効果不十分時の増量措置について

① 用法・用量について

機構は、中等度から重度で排膿性瘻孔を有さない活動期クローン病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験である海外 ACCENT I 試験において、投与後 30 週の CDAI スコア緩解率は、プラセボ群 20.9% (23/110 例) に対し本薬 5mg/kg 群 38.9% (44/113 例) と群間差が認められていること ($p=0.003$ 、 χ^2 検定)、効果消失時期（中央値）は、プラセボ群 19 週に対し本薬 5mg/kg 群では 38 週と有意な延長が認められていることから ($p=0.002$ 、log-rank 検定)、本薬 5mg/kg を 0、2、6 週投与後、8 週間隔投与による緩解導入及び緩解維持効果は示されたと判断した（表 13）。

また、排膿性瘻孔を有するクローン病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験である海外 ACCENT II 試験において、瘻孔改善効果消失までの期間について、プラセボ群 14 週間に対し

本薬 5mg/kg 群では 40 週間超であり、本薬 5mg/kg 群で消失時期の有意な延長が認められたことから ($p<0.001$ 、log-rank 検定)、本薬 5mg/kg を 0、2、6 週投与後、8 週間隔投与による排膿性瘻孔に対する閉鎖及び維持効果は示されたと判断した (表 14)。

また、国内維持療法試験において、2 週レスポnderの 8 週維持例における CDAI スコア改善率と CDAI スコア緩解率は海外 ACCENT I 試験の本薬群と同様な結果を示していること「(3) 有効性について i) 国内臨床試験と海外臨床試験の有効性の比較について」の項、表 15 参照)、また、排膿性瘻孔数の減少も認められていることから、国内においても本薬 5mg/kg を 0、2、6 週投与後、8 週間隔投与によるクローン病の治療及び維持効果は期待できると判断した。

② 効果不十分時の増量措置について

海外 ACCENT I 試験及び海外 ACCENT II 試験は本薬 5mg/kg を 0、2 及び 6 週投与後、8 週間隔投与、効果消失時には 1 回 10mg/kg に増量する用法・用量で実施され、プラセボ群に対する有効性及び安全性が確認されている。一方、国内維持療法試験では、本薬 5mg/kg を 0、2 及び 6 週投与後、8 週間隔投与とする用法・用量は同一であるものの、効果消失時の判断基準が異なり、またその際の増量措置として投与間隔を 4 週間隔に短縮する方法がとられている。機構は、海外 ACCENT I 試験及び海外 ACCENT II 試験で実施された 1 回あたりの投与量を増量する方法と投与間隔を 4 週間隔に短縮する方法の比較可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内維持療法試験における 8 週維持例及び 4 週移行例について 54 週までの PPK 解析 (60 例) を行い、構築した基本モデルから、0、2 及び 6 週に本薬 5mg/kg を投与し、14 週から 5mg/kg で 4 週間隔又は 10mg/kg で 8 週間隔に用法・用量を変更した場合の血清中濃度の予測計算 (60 例の実測値に基づくシミュレーション) を行った。その結果、表 18 及び 19 に示すように、22 週以降の血清中濃度 (トラフ値) は 4 週間隔にするとやや高くなったが、22 週以降の曝露量 (AUC) には 2 つの用法・用量間に違いは認められなかった。以上の結果、4 週間隔投与は 10mg/kg への増量と同程度の曝露量 (AUC) を示すが、血清中本薬濃度 (トラフ値) はやや高く維持できると推測された。なお、用法・用量別血清中本薬濃度の実測値 (30 週 : トラフ値) では、国内維持療法試験の 4 週間隔投与例は 7.4 μ g/mL (中央値) と、8 週間隔投与例の 2.6 μ g/mL と比較して高く維持されたが、これまでに他効能について海外臨床試験で検討された用法・用量での血清中本薬トラフ濃度範囲内であり、これらの試験において、いずれの投与量群においてもリスクが大きく高まることは示されていない。

<表 18 各時点における予測血清中本薬トラフ濃度*の比較>

初回投与後時間	8 週維持例 (38 例)		4 週移行例 (19 例)	
	5mg/kg 4 週間隔	10mg/kg 8 週間隔	5mg/kg 4 週間隔	10mg/kg 8 週間隔
22 週	11.1	3.9	7.7	1.9
30 週	11.6	4.0	7.8	1.9
38 週	11.7	4.0	7.8	1.9
46 週	11.6	4.0	7.8	1.9

* 中央値 (μ g/mL)

<表 19 各時点における予測曝露量 (AUC) *の比較>

	8 週維持例		4 週移行例	
	5mg/kg 4 週間隔**	10mg/kg 8 週間隔	5mg/kg 4 週間隔**	10mg/kg 8 週間隔
14-22 週	1525	1652	1343	1419
22-30 週	1667	1671	1420	1420
30-38 週	1668	1667	1416	1415
38-46 週	1663	1662	1411	1410
46-54 週	1658	1656	1405	1403

* 中央値 (μ g $\cdot$ day/mL)

** 5mg/kg 4 週間隔は 2 回投与分の合計

さらに、血清中本薬トラフ濃度と有効性及び安全性の関連について検討を行った。

血清中本薬トラフ濃度と有効性の関係については、海外 ACCENT I 試験と同様に 2 週レスポナーを対象として、国内維持療法試験、国内長期投与試験及び海外 ACCENT I 試験における血清中本薬濃度別 CDAI スコア改善率、CDAI スコア緩解率を表 20 に示した。その結果、いずれの試験においても血清中本薬トラフ濃度が低い症例では CDAI スコア改善、CDAI スコア緩解例が少ないことが示された。

＜表 20 2 週レスポナーにおける 14 週の血清中本薬トラフ濃度別 CDAI スコア改善率及び CDAI スコア緩解率＞

	CDAI スコア改善率			CDAI スコア緩解率		
	維持療法試験	長期投与試験	ACCENT I 試験	維持療法試験	長期投与試験	ACCENT I 試験
0.1µg/mL 未満	50.0% (1/2 例)	33.3% (1/3 例)	50.0% (14/28 例)	0.0% (0/2 例)	0.0% (0/3 例)	35.7% (10/28 例)
0.1～1.0µg/mL 未満	92.3% (12/13 例)	62.5% (5/8 例)	71.9% (23/32 例)	53.8% (7/13 例)	37.5% (3/8 例)	50.0% (16/32 例)
1.0～5.0µg/mL 未満	94.1% (16/17 例)	80.0% (4/5 例)	75.7% (53/70 例)	76.5% (13/17 例)	60.0% (3/5 例)	55.6% (40/72 例)
5.0µg/mL 以上	100.0% (5/5 例)	—	81.8% (54/66 例)	40.0% (2/5 例)	—	63.6% (42/66 例)

血清中本薬トラフ濃度と安全性の関連については、国内維持療法試験及び国内長期投与試験における有害事象、重篤な有害事象、感染症、重篤な感染症及び投与時反応の発現有無別の血清中濃度推移を検討したが、これらの事象の発現例と非発現例の血清中本薬トラフ濃度（中央値）推移及びその範囲で一定の傾向は認められず、血清中本薬トラフ濃度の増加に伴い有害事象が増加することはなかったため、本薬の曝露量（血清中本薬トラフ濃度）と感染症の発現に明確な関連はないと考えられた。

機構は、以下のように考える。申請者は、本薬の有効性及び安全性について血清中本薬トラフ濃度との関係に基づいて説明しているものの、有効性及び安全性に影響する薬物動態パラメータ及びその閾値は明確になっていない。また、仮に本薬の有効性及び安全性が血清中本薬トラフ濃度に依存するとしても、海外 ACCENT I 試験及び海外 ACCENT II 試験において効果が確認されている 10mg/kg の 8 週間隔投与と 5mg/kg の 4 週間隔投与のどちらがより有用であるか、又は同程度の有効性及び安全性を示すか否かについては、不明であるとする。

また、「(2) 国内外の臨床試験デザインの違いについて」で述べたように、クローン病は本邦では希少疾病であり多数の患者の集積が困難であることは理解するものの、本薬の開発に際し、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（当時）が第Ⅱ相試験終了後相談（平成 〇〇 年 〇 月 〇 日 医機治発第 〇〇 号）時に、効果不十分時における用法・用量として投与間隔を 4 週間隔とすることに関しては、8 週間隔投与に比較して 4 週間隔投与の方が有効性に優れ、かつ安全性に関しては少なくとも劣らないことを科学的根拠を以て示す必要がある旨の助言を行ったにもかかわらず、申請者は 4 週間隔投与の有用性を科学的に示すための臨床試験を実施しなかった。その結果、効果不十分時の用法・用量について、国内維持療法試験で用いられた 5mg/kg の 4 週間隔投与については科学的な有用性が示されていないこと、また、海外 ACCENT I 試験又は ACCENT II 試験において有効性が確認されている 10mg/kg の 8 週間隔投与については、本邦のクローン病患者に対する投与経験がなく安全性データが全く得られていないことから、いずれの用法・用量が適切であるか、提示されたデータから判断することはできないとする。

したがって、本薬投与後に効果不十分に至った患者に対する治療法としては、他の治療薬・治

療方法等も含めて検討する必要があると考えるが、効果不十分時の増量措置も含め、本薬の用法・用量については、最終的に専門協議での議論を踏まえて判断したいと考える。

(5) 安全性について

① 国内外の比較について

機構は、国内外のクローン病患者を対象とした臨床試験において、有害事象等の発現に差異が認められるか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内臨床試験で 10%以上発現し、海外臨床試験と比較して 2 倍以上の発現率であった事象は、「鼻咽頭炎」、「発熱」、「倦怠感」及び「咽喉頭疼痛」であった。国内臨床試験では鼻咽頭炎（国内発現率 52.6%〈51/97 例〉）及び海外発現率 0.0%〈0/855 例〉、以下、同様）が高い発現率を示したが、これは主に感冒と報告された事象であり、海外臨床試験ではインフルエンザ（3.1%〈3/97 例〉及び 11.7%〈100/855 例〉）、上気道感染（1.0%〈1/97 例〉及び 28.7%〈245/855 例〉）、咽頭炎（1.0%〈1/97 例〉及び 15.1%〈129/855 例〉）は高い発現率を示した。一方、国内臨床試験では倦怠感（12.4%〈12/97 例〉及び 0.8%〈7/855 例〉）、咽喉頭疼痛（23.7%〈23/97 例〉及び 0.0%〈0/855 例〉）の発現率が高かったものの、海外臨床試験ではこれらに類似する有害事象として、それぞれ疲労（2.1%〈2/97 例〉及び 14.4%〈123/855 例〉）、咽頭炎（1.0%〈1/97 例〉及び 15.1%〈129/855 例〉）が高い発現率を示している。したがって、国内臨床試験で「鼻咽頭炎」、「倦怠感」及び「咽喉頭疼痛」が多く発現した理由は、報告された有害事象名が異なることに起因しており、発現傾向に相違はないと考えられた。また、「発熱」に関しては、国内で発現した 25 例中 21 例は国内長期投与試験で発現したものであり、そのうち 17 例が感染症で随伴症状としての発熱も有害事象として取り上げられたことが高い発現率となった原因と考えられた。

機構は、海外と比較して国内で有害事象の発現率や重篤度について臨床的に特記すべき違いはないと考えるが、国内でクローン病に本薬を用いた症例は少数であることから、今後も製造販売後調査で有害事象についてのデータを蓄積し、検討していく必要があると考える。

② 長期投与時の安全性について

機構は、本薬の既承認用法・用量は、中等度から重度の活動期にあるクローン病患者に対しては 5mg/kg 単回投与、外瘻を有するクローン病患者には 5mg/kg を 3 回（初回、2 週後及び 6 週後）投与することとされているため、クローン病に対する維持療法として本薬を長期間投与した時の安全性について検討した。国内長期投与試験、国内維持療法試験、海外 ACCENT I 試験及び海外 ACCENT II 試験における投与時期別の有害事象発現率について確認したところ、5%以上の症例に発現した有害事象、副作用、重篤な有害事象について、臨床的に問題となるような差異は認められなかった。

また、国内の中等度から重度の活動期にあるクローン病患者を対象に本薬 1、3、5 及び 10mg/kg 単回投与の安全性を検討した国内第 II 相試験（本薬の治療効能承認申請時に提出された試験成績）で認められた有害事象と国内長期投与試験及び国内維持療法試験で認められた有害事象を比較して表 21 に示した。

<表 21 国内長期投与試験及び国内維持療法試験の合計で 5%以上に認められ、かつ国内第Ⅱ相試験より 5%以上多く認められた有害事象>

有害事象名	国内第Ⅱ相試験 25 例		国内長期投与試験 国内維持療法試験 97 例	
	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数
抗 DNA 抗体陽性	0.0%	0	66.0%	64
鼻咽頭炎	24.0%	6	52.6%	51
ALT 増加	12.0%	3	25.8%	25
発熱	8.0%	2	25.8%	25
咽喉頭疼痛	4.0%	1	23.7%	23
頭痛	8.0%	2	20.6%	20
嘔吐	4.0%	1	19.6%	19
白血球数増加	8.0%	2	17.5%	17
抗核抗体増加	0.0%	0	16.5%	16
悪心	4.0%	1	16.5%	16
尿中タンパク陽性	4.0%	1	15.5%	15
尿中血陽性	0.0%	0	15.5%	15
最低血圧低下	0.0%	0	15.5%	15
腹痛	0.0%	0	15.5%	15
血中カリウム減少	0.0%	0	14.4%	14
ヘモグロビン減少	4.0%	1	11.3%	11
血小板数減少	0.0%	0	11.3%	11
クローン病	0.0%	0	11.3%	11
咳嗽	0.0%	0	10.3%	10
貧血	0.0%	0	9.3%	9
白血球数減少	0.0%	0	8.2%	8
鼻漏	0.0%	0	8.2%	8
下痢	0.0%	0	7.2%	7
発疹	0.0%	0	7.2%	7
血中カリウム減少	4.0%	1	6.2%	6
尿中ウロビリノーゲン陽性	0.0%	0	6.2%	6
CPK 増加	0.0%	0	5.2%	5
そう痒症	0.0%	0	5.2%	5
体位性めまい	0.0%	0	5.2%	5
上気道の炎症	0.0%	0	5.2%	5

機構は、本薬を長期間投与することにより、抗 DNA 抗体発現や感染症の増加などが認められることから、本薬を継続投与する際には有害事象の発現に十分注意していく必要があると考える。

③ 重要な有害事象について

国内のクローン病患者、関節リウマチ患者及びベーチェット病患者を対象として実施された臨床試験（以下、国内臨床試験）、並びに海外のクローン病患者、関節リウマチ患者、尋常性乾癬患者、潰瘍性大腸炎患者及び強直性脊椎炎患者を対象として実施された臨床試験（以下、海外臨床試験）で認められた有害事象（感染症、重篤な感染症、結核、悪性腫瘍、投与時反応、遅発性過敏反応、抗核抗体陽性化及び抗二本鎖 DNA 抗体）の発現頻度を表 22 及び表 23 に示し、クローン病患者と関節リウマチ患者で認められた発現率を比較した。

<表 22 国内臨床試験における有害事象発現頻度の比較>

有害事象名	国内臨床試験			プラセボ群
	クローン病	関節リウマチ	合計 ^{a)}	
	122 例	561 例	708 例	47 例
感染症	76.2% (93 例)	60.8% (341 例)	63.6% (450 例)	36.2% (17 例)
重篤な感染症	13.1% (16 例)	5.7% (32 例)	6.9% (49 例)	2.1% (1 例)
結核	0.8% (1 例)	0.0% (0 例)	0.3% (2 例)	0.0% (0 例)
悪性腫瘍	0.0% (0 例)	1.2% (7 例)	1.0% (7 例)	0.0% (0 例)
悪性腫瘍追跡調査	0.8% (1 例)	2.0% (11 例) ^{b)}	1.8% (13 例) ^{b)}	16.7% (1 例) ^{c)}
投与時反応 ^{d)}	34.4% (42 例)	33.5% (188 例)	34.7% (246 例)	36.2% (17 例)
重篤な投与時反応	0.8% (1 例)	0.4% (2 例)	0.4% (3 例)	0.0% (0 例)
遅発性過敏反応 ^{e)}	0.0% (0 例)	0.2% (1 例)	0.3% (2 例)	0.0% (0 例)
抗核抗体陽性化 ^{f)}	13.1% (16 例)	14.6% (82 例)	14.7% (104 例)	2.1% (1 例)
抗二本鎖 DNA 抗体 (IgM)	51.6% (63 例)	55.1% (309 例)	54.8% (388 例)	10.6% (5 例)
抗二本鎖 DNA 抗体 (IgG)	4.9% (6 例)	1.8% (10 例)	2.3% (16 例)	0.0% (0 例)

- a) クロウン病患者、関節リウマチ患者及びベーチェット病患者を対象とした臨床試験の合計
b) 治験期間中の死亡例 4 例を除いたため、母数を関節リウマチ群 557 例、合計 704 例として集計
c) プラセボを投与し、その後本薬を投与された症例は本薬投与症例とされたため、母数はプラセボのみを投与された 6 例として集計
d) 「治験薬投与中又は投与終了 2 時間後までに発現した有害事象」と定義
e) 「本薬投与 1 日後から 14 日後に発現した発熱、発疹を伴う関節痛、筋肉痛」と定義
f) 「抗体力価で 8 倍以上の変動」と定義

<表 23 海外臨床試験における有害事象発現頻度の比較>

有害事象名	海外臨床試験			
	クローン病	関節リウマチ	合計 ^{a)}	プラセボ群
有害事象名	1,085 例	2,363 例	5,706 例	1,600 例
感染症	52.6% (571 例)	55.4% (1,309 例)	52.0% (2,965 例)	36.4% (582 例)
重篤な感染症	4.5% (49 例)	5.9% (140 例)	4.0% (226 例)	2.0% (32 例)
結核	0.1% (1 例)	0.6% (13 例)	0.3% (17 例)	0.1% (1 例)
悪性腫瘍	0.6% (7 例)	1.5% (35 例)	1.1% (64 例)	0.4% (6 例)
悪性腫瘍追跡調査	1.4% (15 例)	1.1% (25 例)	0.8% (43 例)	0.5% (8 例)
投与時反応 ^{b)}	19.5% (212 例)	16.8% (396 例)	17.5% (996 例)	5.2% ^{c)} (194 例)
重篤な投与時反応	0.9% (10 例)	0.5% (12 例)	0.5% (31 例)	0.0% ^{d)} (1 例)
遅発性過敏反応 ^{e)}	1.4% (15 例)	0.1% (3 例)	0.6% (36 例)	0.0% (0 例)
抗核抗体陽性化 ^{f)}	47.3% ^{g)} (392 例)	57.9% ^{h)} (868 例)	52.7% ⁱ⁾ (2,205 例)	12.0% ^{j)} (126 例)
抗二本鎖 DNA 抗体	20.1% ^{k)} (191 例)	17.5% ^{l)} (368 例)	17.8% ^{m)} (910 例)	0.2% ⁿ⁾ (3 例)

- a) クロウン病患者、関節リウマチ患者、尋常性乾癬患者、潰瘍性大腸炎患者及び強直性脊椎炎患者を対象とした臨床試験の合計
b) 試験により異なるが、「治験薬投与中及び投与終了 1 又は 2 時間後までに発現した有害事象」、「治験担当医師に投与時反応と判断された事象」、「投与日に発現し、投与中断や投与中止に至った事象」と定義
c) 試験により異なるが、「本薬投与後 1 時間以内に発現した血清病、及び投与 1 日後から 14 日後に発現した発熱、発疹を伴う関節痛、筋肉痛」、又は、「発現時期にかかわらず血清病、及び投与 1 日後から 14 日後に発現した発熱、発疹を伴う関節痛、筋肉痛」、又は、「投与 3 日後から 12 日後に発現した複合した症状」と定義
d) 試験により異なるが「抗体力価 $\geq 1:320$ 」、又は「抗体力価 $\geq 1:40$ 」と定義
e) 本薬とプラセボをいずれも投与された患者において、プラセボ投与時はプラセボ投与群としたため、母数は 3,722 例で集計
f) 検査までに本薬の投与がない症例をプラセボ群として集計し、プラセボ群から本薬群に移行した症例は本薬群として集計した。また、本薬の投与を受けたが割付が行われなかった症例は除外され、抗核抗体が評価されなかった試験は除外された。したがって、各母数は初回投与前に陰性であったクローン病 829 例、関節リウマチ 1,499 例、合計 4,185 例及びプラセボ群 1,051 例である。
g) 検査までに本薬の投与がない症例をプラセボ群として集計し、プラセボ群から本薬群に移行した症例は本薬群として集計した。また、本薬の投与を受けたが割付が行われなかった症例は除外され、抗核抗体が評価されなかった試験は除外された。したがって、各母数は初回投与前に陰性であったクローン病 951 例、関節リウマチ 2,104 例、合計 5,115 例及びプラセボ群 1,337 例である。

i) 感染症、重篤な感染症、結核、投与時反応、重篤な投与時反応、遅発性過敏反応、自己抗体、ループス様症状及び神経症状について

感染症及び重篤な感染症は、国内クローン病患者で関節リウマチ患者と比較して発現率が高い傾向が認められたが、申請者は、クローン病の原疾患に関連すると考えられる胃腸障害に分類される感染症が多く認められたためと考察している。

投与時反応及び遅発性過敏反応と ATI との関係を表 24 に示した。国内外の臨床試験における投与時反応の発現率は、ATI 陰性症例又は評価不能症例と比較して ATI 陽性症例で高かった。

<表 24 ATI 有無別の投与時反応発現率及び遅発性過敏反応発現率>

	国内臨床試験			海外臨床試験		
	ATI 陽性例	ATI 陰性例	ATI 評価不能例	ATI 陽性例	ATI 陰性例	ATI 評価不能例
	163 例	190 例	353 例	934 例	2,020 例	1,978 例
投与時反応	54.6% (89 例)	41.1% (78 例)	22.1% (78 例)	35.8% (334 例)	14.5% (292 例)	11.8% (234 例)
遅発性過敏反応	0.6% (1 例)	0.5% (1 例)	0.0% (0 例)	1.2% (11 例)	0.7% (15 例)	0.2% (4 例)

国内臨床試験のクローン病患者においてループス様症状が 1 例発現し（抗核抗体 80 倍、抗二本鎖 DNA 抗体 (IgM) 63.6IU/mL、抗二本鎖 DNA 抗体 (IgG) 陰性）、海外臨床試験の本薬群においても、ループスエリテマトーデス症候群 0.3% (17/5,706 例)、筋炎 0.0% (1/5,706 例)、多

発性筋炎 0.0% (1/5,706 例) が認められた。

神経症状については、国内臨床試験において、脱髄神経障害、多発性硬化症、中枢又は末梢神経障害等は認められていないが、海外臨床試験の本薬群において、末梢性ニューロパシー0.2% (12/5,706 例)、神経炎 0.1% (6/5,706 例)、ニューロパシー0.1% (5/5,706 例)、多発ニューロパシー0.1% (3/5,706 例)、視神経炎 0.1% (3/5,706 例)、多発性硬化症 0.0% (2/5,706 例) が認められた。

機構は、クローン病患者を対象とした臨床試験成績と関節リウマチ患者を対象とした臨床試験成績を比較したところ、感染症、重篤な感染症、結核、投与時反応、重篤な投与時反応、自己抗体、ループス様症状及び神経症状について、国内外の臨床試験共にクローン病患者において特段問題となるような上昇傾向は示されていないことから、クローン病患者に対し特有の有害事象が発現する可能性は低いと考える。しかし、本薬の使用に際し、感染症、結核、投与時反応、遅発性過敏反応、自己抗体、ループス様症状及び神経症状の発現には引き続き注意が必要であると考えられるため、今後も引き続き情報を収集し、注視していくことが必要と考える。

したがって、製造販売後調査においては ア) 結核を含めた感染症の発現、イ) ATI 陽性症例で投与時反応の発現率が高くなる傾向が認められているため (表 24)、投与時反応と ATI の関係、ウ) 遅発性過敏反応の発現、エ) 自己抗体の発現とループス様症状の発現について、重点的に調査していく必要があると考える。

ii) 悪性腫瘍

悪性腫瘍について、申請者は以下のように説明している。National Institute of Health (NIH) Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database を使用し、本薬が悪性腫瘍発現に与える影響を検討したところ、海外臨床試験における悪性腫瘍 (ただし、悪性リンパ腫及び非黒色腫性皮膚癌を除く) の一般集団からの予測発現症例数が 58.68 例であったのに対し、本薬が投与された海外臨床試験及び追跡調査では 53 例であり、大きな違いは認められなかった。一方、悪性リンパ腫については、海外臨床試験における悪性リンパ腫の一般集団での予測発現症例数が 2.28 例であったのに対し、本薬が投与された海外臨床試験及び追跡調査では 10 例であり、本薬が投与された臨床試験及び追跡調査での発現例数が上回った。このように、本薬投与と悪性リンパ腫発現の関連が示唆されたが、疫学的に関節リウマチ患者では悪性リンパ腫発現頻度が高いとされていること (Curr Opin Rheumatol 16: 254-261, 2004; J Chronic Dis 31: 691-696, 1978)、疾患活動性が高い患者が対象患者であり、そのような患者集団ではリスクがさらに上昇するとされていること (Inflamm Bowel Dis 7: 106-112, 2001; Cancer 91: 854-862, 2001; Bmj 317: 180-181, 1998)、他の免疫抑制剤も悪性リンパ腫の発現に影響することも考えられること等から、本薬と悪性リンパ腫発現の関連性は明らかとはなっていない。

機構は、本薬投与による悪性腫瘍発現のリスクについて、現時点で関連性は不明であるが、否定することはできないことから、十分な注意を払うことが必要であると考え、今後の対応について、申請者に見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。国内臨床試験に参加したクローン病患者 58 例を含む 311 例の 3 年間の追跡調査が完了しており、クローン病患者で悪性腫瘍は認められていない。現在、国内維持療法試験を終了した 64 例について追跡調査中であるが、2007 年 8 月までに、悪性腫瘍が

1 例（原発不明癌）報告されている。なお、現在実施中の他の対象疾患における臨床試験（目標例数ベースで合計 630 例）でも、治験終了後から 6 ヶ月ごとに 5 年間にわたり、悪性腫瘍などの長期的な抗 TNF 抗体治療の影響を追跡調査する予定である。

一方、添付文書等にもすでに悪性腫瘍発現のリスクを注意喚起している。また、肝脾 T 細胞リンパ腫（以下、HSTL : Hepatosplenic T-Cell Lymphoma）については米国のクローン病患者において 2007 年 8 月時点で 11 例報告されており、本薬の米国添付文書では Box Warning とされているものの、国内では HSTL の発現自体が稀であり認知度が低く、HSTL の治療法が確立していない現状であること、国内での本薬投与例での報告が 1 例もないことなどから、米国添付文書の Box Warning 追加時には国内添付文書への記載はなされていない。しかし、悪性腫瘍や悪性リンパ腫は今後も特に注意しなければならない事象であると考えている。

以上、悪性腫瘍に関する調査は現在実施している取組みを継続し、適切に医療現場へ情報提供を行う予定である。

機構は、クローン病の維持療法に本薬が用いられると、長期投与症例が増えていくことから、悪性リンパ腫を含めた悪性腫瘍の発現について追跡調査を継続し、製造販売後調査においても重点的に情報収集を継続し、適切に国内外の情報を提供していく必要があると考える。

(6) 効能・効果について

機構は、「(3) 有効性について」の項で前述したように、中等度から重度の活動期クローン病患者に対し、本薬により緩解及び維持効果が示されたと判断し、また、排膿性瘻孔を有するクローン病患者に対し、本薬により瘻孔閉鎖及びその維持が確認されたと判断した。

したがって、本薬の効能・効果を以下のようにすることが適切であると判断するが、最終的に専門協議での議論を踏まえて判断したいと考える。

【効能・効果】

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

(7) ATI と免疫抑制剤の併用について

機構は、ATI 発現率が国内長期投与試験で高い傾向が認められた（海外 ACCENT I 試験 14.5%〈64/573 例〉、海外 ACCENT II 試験 17.1%〈44/282 例〉、国内長期投与試験 36.4%〈12/33 例〉及び国内国内維持療法試験：15.6%〈5/32 例〉）理由を、免疫抑制剤の寄与を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ATI 陽性率は、海外 ACCENT I 試験の免疫抑制剤併用症例ではプラセボ群、5mg/kg 群及び 10mg/kg 群でそれぞれ 13.0%、4.7%及び 5.4%、非併用症例でそれぞれ 37.0%、10.9%及び 6.6%であり、免疫抑制剤併用症例では抗体産生が抑制される傾向が示された。一方、国内維持療法試験の ATI 陽性率は、免疫抑制剤併用症例では ATI 陽性を示した症例は存在せず（0.0%〈0/10 例〉）、非併用症例では 9.3%（5/54 例）と、海外試験の 5mg/kg 群と同様な ATI 陽性率を示した。一方、国内長期投与試験では、免疫抑制剤併用例は 33 例中 2 例と少なく、免疫抑

制剤の ATI 産生への影響を評価することは困難であった。

一般に高用量の抗原で免疫系を刺激するとすべての抗原反応性細胞は短命の最終細胞へと分化し、その後の抗原刺激で刺激しても反応できなくなる **high dose tolerance** が起こる。国内長期投与試験では、22 週以降では投与 8 週後の血清中本薬濃度の中央値が定量限界未満であったため、多くの患者で本薬の血中濃度を維持できていなかったことが、ATI 発現率が高い原因である可能性が考えられた。

一方、安全性の観点から、海外 ACCENT I 試験と国内維持療法試験における有害事象、重篤な有害事象、感染症及び重篤な感染症発現率を免疫抑制剤併用の有無で層別解析したが、各発現率に大きな違いは認められず、免疫抑制剤併用によってクローン病患者の安全性が大きく変化しないことが示唆された。しかしながら、下記 i) ～ iii) の理由によりクローン病において免疫抑制剤の併用を必須とする必要性は少ないと考える。

- i) 国内維持療法試験における免疫抑制剤の使用率は 1 割程度、海外 ACCENT I 試験で 3 割程度であること、また、免疫抑制剤はクローン病において標準薬ではないこと。
- ii) 免疫抑制剤には、骨髄抑制、易感染性、消化器症状等の副作用があり、副作用により投与ができない患者も 5～10%程度存在すると報告されていること (Aliment Pharmacol Ther 15: 1699-708, 2001)。また、催奇形性のリスクもあること。
- iii) 発現リスクの増加の有無については明らかではないが、本薬と AZA 及び 6-MP などの免疫抑制剤併用により HSTL などの悪性リンパ腫の発症が報告されていること。

機構は、免疫抑制剤併用症例で ATI 発現率が低い傾向にあるものの、免疫抑制剤は感染症及び悪性腫瘍の発現に関係する可能性も示唆されていること、関節リウマチでは ATI の発現を抑制する目的でメトトレキサート製剤と併用することが推奨されているものの、クローン病に関しては関節リウマチと異なり、現時点では免疫抑制剤の併用効果が明確に示されていないことから、ATI 発現を抑制する目的で積極的に免疫抑制剤の併用を推奨する必要はないと考える。今後、免疫抑制剤併用の有無と ATI 及び投与時反応の発現との関連性について、さらに感染症、悪性腫瘍の発現も含め、製造販売後調査等において、情報収集を行っていく必要があると考える。

(8) 小児及び妊婦での使用について

クローン病は若年者に多く発症すると考えられ、海外では本薬を小児へ投与した際の成績について報告されているが (Gastroenterology 132: 863-873, 2007; Am J Gastroenterol 98: 833-838, 2003)、機構は、本邦での小児に対する投与の可否、また、妊産婦及び授乳婦に対する投与の可否について、申請者に見解を示すよう求めた。

申請者は以下のように回答した。海外において小児クローン病患者における臨床試験成績から副作用情報が新たに得られたことから添付文書を更新したが、十分な経験が蓄積されていないため、投与の可否については「観察を十分に行いながら慎重に投与する必要がある」という記載を特に変更はしない予定である。なお、国内維持療法試験では組入れ基準を 16 歳以上とし、10 代の患者は 5 例組入れられたが、特段問題となる重篤な有害事象等は認められなかった。

一方、マウス抗 TNF α 抗体を用いて実施したマウス生殖発生毒性試験では催奇形性、母体毒性、胎児毒性は認められておらず、TNF α 遺伝子のノックアウトマウスは正常に発生することが知られているが、妊婦及び授乳婦に対する安全性は確立していないため、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。」、

「授乳を中止させること。」との注意喚起を継続することとする。

機構は、国内外における小児、妊婦及び授乳婦に対する使用経験は乏しいため、製造販売後調査等において引き続き情報収集を行う必要があると考える。

(9) 製造販売後調査について

機構は、製造販売後調査の計画について申請者に説明を求めたところ、以下のような回答であった。

本薬は、クローン病の緩解維持において長期投与されることが予想されるため、本薬の長期使用時における安全性及び有効性に関する情報検出又は確認を目的とした特定使用成績調査を実施し、日常診療下における本薬の緩解維持の使用実態を把握するとともに、8 週間隔維持例及び投与間隔短縮例の情報を収集する予定である。

また、主な調査項目として以下を予定している。

- ① 患者の背景因子
- ② 併用薬や栄養療法等の治療状況
- ③ 安全性（有害事象）
- ④ 有効性（全般改善度）
- ⑤ 結核に関する情報

機構は、以下のように考える。本申請に際し実施された国内臨床試験では症例数が限られていること、海外 ACCENT I 試験及び海外 ACCENT II 試験と国内臨床試験で効果消失時の増量措置の相違等から、特に国内の効果消失例に対する検討は不十分であると考えることから（「(3) 有効性について」の項参照）、製造販売後には製造販売後調査を実施し、国内での有効性に関する更なる情報収集が必須であると考え。また、今後本薬が長期使用されることを踏まえると、本薬投与時の悪性腫瘍の発現や結核を含めた感染症の発現、投与時反応と ATI との関係等、安全性に関する情報収集も実施していく必要があると考えるが（「(5) 安全性について」の項参照）、製造販売後調査の調査項目や目標症例数については、専門協議における議論を踏まえて判断したいと考える。

III. 承認審査資料適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

後日報告。

2. GCP 実地調査結果に対する判断

後日報告。

IV. 総合評価

以上の検討から、機構は本薬の有効性及び安全性は認められ、承認可能と判断しており、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、最終的に判断したい。

- ・ 用法・用量について
- ・ 効能・効果について
- ・ 製造販売後調査について

審査報告 (2)

平成 19 年 10 月 5 日

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] 田辺製薬株式会社（現田辺三菱製薬株式会社）
[申請年月日] 平成 18 年 11 月 28 日

2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、「平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1) 有効性について

中等度から重度で排膿性瘻孔を有さない活動期にあるクローン病患者を対象とした海外 ACCENT I 試験及び排膿性瘻孔を有するクローン病患者を対象とした海外 ACCENT II 試験において、本薬 5mg/kg を 0、2、6 週投与後、8 週間隔投与によるクローン病の治療及びその維持効果は示されたとの機構の判断は、専門委員より支持された。

2) 用法・用量及び効果不十分時の増量について

① 用法・用量について

中等度から重度で排膿性瘻孔を有さない活動期クローン病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験である海外 ACCENT I 試験及び排膿性瘻孔を有するクローン病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験である海外 ACCENT II 試験より、本薬 5mg/kg を 0、2、6 週投与後、8 週間隔投与による緩解導入及び緩解維持効果、並びに排膿性瘻孔の改善及び維持効果は示されたとの機構の判断は、専門委員より支持された。なお、国内維持療法試験において、2 週レスポンダーの 8 週維持例における CDAI スコア改善率と CDAI スコア緩解率は海外 ACCENT I 試験の本薬群と同様な結果を示していること、排膿性瘻孔数の減少も認められていることから、国内においても本薬 5mg/kg を 0、2、6 週投与後、8 週間隔投与によるクローン病の治療及び維持効果は期待できるとの機構の判断についても、専門委員より支持された。

② 効果不十分時の増量について

機構は、効果不十分時の用法・用量として、10mg/kg の 8 週間隔投与については、海外 ACCENT I 試験において効果が確認されているものの、国内のクローン病患者に対する投与経験がなく国内の安全性データが全く得られていないこと、一方で本薬 5mg/kg を 4 週間隔投与とすることの有用性は 8 週間隔投与との比較等により臨床試験において示されていないことから、本邦における効果不十分時の用法・用量について、提示された試験成績から判断することは困難と判断し、専門委員に意見を求めたところ、以下の意見が出された。

- ・ 現在、本薬は緩解導入療法にしか使用できないが、医療現場では必要な症例には 8 週間隔で投与しており、それでも効果不十分時には、さらに投与間隔を短縮している例もあると考える。本薬投与中に効果不十分となった症例に対し、step up でクローン病の治療を行っている本邦において実際には他の治療の選択肢はないものと考えられることから、製造販売後に海外と同様の増量方法について臨床試験を可及的速やかに実行する必要があると考える。
- ・ 本邦における効果不十分時の本薬による治療方法のエビデンスは明確となっていないため、添付文書にその旨を注意喚起する必要があると考える。

以上より、機構は、用法・用量を変更するとともに、製造販売後に効果不十分時の用法・用量を設定するための臨床試験を実施するよう、申請者に求めた。また、添付文書に効果不十分時の治療法に対する有効性及び安全性は確立していない旨の記載を追記するよう申請者に求めた。

申請者は、用法・用量を以下のように変更し、添付文書の「【使用上の注意】2. 重要な基本的注意」及び【臨床成績】の項に、本剤の効果不十分時における増量及び投与間隔短縮に対する本邦での有効性及び安全性は確立していない旨を追記する、また、製造販売後に、本薬 5mg/kg 8 週間隔投与での効果不十分時の用法・用量として、10mg/kg 8 週間隔に増量する臨床試験を実施して、本邦における効果不十分時の用法・用量について検討するとの回答が得られたことから、機構はこれを了承した。

【用法・用量】

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。

3) 安全性について

機構は、本薬の安全性について、国内臨床試験における有害事象の発現率や重篤度に、海外臨床試験成績と比較して臨床上特記すべき差異はなく、また、関節リウマチ等他の疾患の臨床試験成績と比較してもクローン病患者において特有の有害事象の増加傾向は示されていないものの、本薬を長期間投与することにより、抗二本鎖 DNA 抗体発現や感染症の増加等が認められることから、本薬を継続投与するには有害事象の発現に十分注意する必要があると考える。また、本薬の使用に際し、結核を含めた感染症、投与時反応、遅発性過敏反応、悪性腫瘍、自己抗体、ループス様症状及び神経症状の発現には継続して十分注意し、今後も引き続き情報を集積していくことが必要と考える。

したがって、製造販売後調査においては ① 結核を含めた感染症の発現、② 投与時反応の発現（ATI 発現との関係も）、③ 遅発性過敏反応の発現（ATI 発現との関係も）、④ 自己抗体（抗二本鎖 DNA 抗体）の発現とループス様症状の発現（及びこれらの関係）、⑤ 悪性腫瘍の発現、⑥ 神経症状の発現、について、調査が必要であると考えており、この機構の判断は、専門委員に支持された。

4) 効能・効果について

「1) 有効性について」及び「2) 用法・用量及び効果不十分時の増量について ① 用法・用量について」の項を踏まえ、本薬の効能・効果を下記のようにすることが妥当であるという機構の判断は、

専門協議において支持されたため、申請者に効能・効果を変更するよう求めたところ、下記のように変更された。

【効能・効果】

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

5) 製造販売後調査等について

申請者は、本薬がクローン病の維持療法において長期投与されることが予想されるため、本薬の長期使用時における安全性及び有効性に関する情報収集又は確認を目的とした特定使用成績調査を実施し、日常診療下における本薬の維持療法の使用実態を把握する予定であるとしている。

機構は、以上に加え、「3) 安全性について」の項に記載した項目についての調査も必要であると考えた。

上記の機構の判断は、専門委員により支持された。また、専門委員からは、対象症例には若年者が圧倒的に多く、本薬を数年～数十年にわたり長期に使用することにより、① ATI、抗二本鎖 DNA 抗体等の出現頻度が著しく高まること、② 薬剤耐性が出現し、治療効果が減弱・消失する例が増える可能性が高いこと、③ 感染症の出現頻度が増し、予期しない疾病が出現する可能性があること、④ 悪性腫瘍、神経系疾患発現、ループス症状などの出現の可能性があること、など、現時点で得られているデータ以外の安全性・有効性にかかわる変化・病変が出現する可能性が高いと考えられるため、今後、長期間にわたる安全性の検討が必要と考えるとの意見が出された。

一方、本薬投与中に効果不十分となった場合の用法・用量については、製造販売後に臨床試験を実施して検討すべきであり、10mg/kg の 8 週間隔投与の有効性、又は、投与間隔を 4 週間にすることの有効性について、実施可能な症例数で比較検討することが臨床的にも非常に有用であるとの意見が専門委員より出された。

機構は、専門協議の議論を踏まえ、製造販売後の調査及び効果不十分時の用法・用量を検討する臨床試験を行うよう求めたところ、申請者より安全性及び有効性を確認するための長期調査の計画骨子が提出され、また効果不十分時の用法・用量を検討する臨床試験を実施する旨の回答が得られたことから、これを了承した（「2) 用法・用量及び効果不十分時の増量について ② 効果不十分時の増量について」の項参照）。

3. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) を以下のとおり訂正する。なお、これらの変更により審査結果に変更は生じない。

頁	行	訂正前	訂正後
21	72	・・・、ループスエリテマトーデス症候群 0.3% (17/5,706 例)、・・・	・・・、ループスエリテマトーデス症候群 [#] 0.3% (17/5,706 例)、・・・ [#] 医師から報告された事象名であるループス関節炎、薬剤性ループスエリテマトーデス及びループス様症候群等を読み替えた

			(下線部追加)
--	--	--	---------

4. 承認審査資料適合性調査結果及び判断

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

書面による調査の結果、大きな問題は認められなかったことから、機構は、本品目について提出された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。

2) GCP 実地調査結果に対する判断

提出された資料（試験番号 C0168T21 : 5.3.3.2.1、試験番号 C0168T26 : 5.3.3.2.2、試験番号 TA-650-10 : 5.3.3.2.3 及び試験番号 TA-650-P3-02 : 5.3.3.2.4）について、GCP 実地調査が行われた。その結果、重篤で予測できない副作用等の情報入手から治験責任医師及び実施医療機関の長へ速やかに通知されていない（以上、治験依頼者）、治験依頼者から通知された副作用情報及び治験期間が 1 年を超える場合の治験継続の適否について、一部の治験実施医療機関において迅速審査により審議されており手順書に則った治験審査委員会の運営がなされていなかったことが認められたが、大きな問題は認められていないことから、承認申請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、機構は判断した。

5. 総合評価

以上の審査の結果、機構は、本薬の効能・効果及び用法・用量等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。なお、再審査期間はクローン病の治療効能承認時に付した再審査期間の残余期間（平成24年1月16日まで）とすることが適当であると判断する。

【効能・効果】

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

【用法・用量】

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。