

審議結果報告書

平成 21 年 5 月 18 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] プログラフカプセル0.5mg、同カプセル1mg、同カプセル5mg

[一 般 名] タクロリムス水和物

[申 請 者] アステラス製薬株式会社

[申請年月日] 平成 20 年 6 月 20 日

[審 議 結 果]

平成 21 年 4 月 24 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は 4 年とされた。

審査報告書

平成21年4月9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] | プログラフカプセル 0.5mg、同カプセル 1mg、同カプセル 5mg |
| [一般名] | タクロリムス水和物 |
| [申請者名] | アステラス製薬株式会社 |
| [申請年月日] | 平成20年6月20日 |
| [剤型・含量] | 1カプセル中、タクロリムス水和物を 0.51mg（タクロリムスとして 0.5mg）、1.02mg（タクロリムスとして 1mg）又は 5.1mg（タクロリムスとして 5mg）含むカプセル剤 |
| [申請区分] | 1-(4)、(6) 新効能、新用量医薬品 |
| [特記事項] | なし |
| [審査担当部] | 新薬審査第一部 |

審査結果

平成 21 年 4 月 9 日

[販 売 名] プログラフカプセル 0.5mg、同カプセル 1mg、同カプセル 5mg
[一 般 名] タクロリムス水和物
[申 請 者 名] アステラス製薬株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 6 月 20 日
[特 記 事 項] なし

[審査結果]

有効性について、難治性（ステロイド抵抗性又はステロイド依存性）で中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎（以下、「UC」）患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（F506-CL-1107）で、主要評価項目である投与開始 2 週間後（又は中止時）の「DAI スコアによる改善度」の改善率において、プラセボ群に対するタクロリムス水和物（以下、「本剤」）群の優越性が検証されたため、本剤の有効性は認められると判断した。

安全性について、今回提出された臨床試験成績及び既承認の自己免疫性疾患に対する効能・効果に係る臨床試験成績から、活動期 UC 患者においては、神経系障害、臨床検査値異常等、本剤の主な有害事象の発現頻度が高い傾向が認められたため、活動期 UC 患者に対する使用の際は、既承認の自己免疫疾患にも増して十分な注意喚起が必要と考えたが、これまでと同様に添付文書に従った対応をとることで新たな問題が生じる可能性は低いと考え、本剤の安全性は認容可能と考えた。

また、本剤の用法・用量は目標血中トラフ濃度で設定されているが、第Ⅲ相臨床試験（F506-CL-1107 及び F506-CL-1108）における本剤の用量調節方法は複雑であるため、本剤の適切な用量調節方法を医療現場へ周知する方策を十分に講じることが必要であると考えた。

以上の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。

《プログラフカプセル 0.5mg、同カプセル 1mg》

【効能・効果】

1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植
2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
3. 全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）
4. 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）
5. ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）

6. 難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る）

（下線部追加）

【用法・用量】

腎移植の場合

通常、移植 2 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。術後初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与し、以後、徐々に減量する。維持量は 1 回 0.06mg/kg、1 日 2 回経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

肝移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は 1 日量 0.10mg/kg を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

心移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.03～0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。また、拒絶反応発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして 1 回 0.075～0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。

肺移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.05～0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。

膵移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最小量で維持する。

骨髄移植の場合

通常、移植 1 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.06mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして 1 回 0.06mg/kg を 1 日 2 回経口投与し、以後、徐々に減量する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル（trough level）の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお、血中トラフ濃度が 20ng/mL を超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

全身型重症筋無力症の場合

通常、成人にはタクロリムスとして 3mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。

関節リウマチの場合

通常、成人にはタクロリムスとして 3mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。なお、高齢者には 1.5mg を 1 日 1 回夕食後経口投与から開始し、症状により 1 日 1 回 3mg まで増量できる。

ループス腎炎の場合

通常、成人にはタクロリムスとして 3mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。

潰瘍性大腸炎の場合

通常、成人には、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.025mg/kg を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後 2 週間、目標血中トラフ濃度を 10~15ng/mL とし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。投与開始後 2 週以降は、目標血中トラフ濃度を 5~10ng/mL とし投与量を調節する。

(下線部追加)

《プログラフカプセル 5mg》

【効能・効果】

1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植
2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
3. 難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る）

(下線部追加)

【用法・用量】

腎移植の場合

通常、移植 2 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。術後初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与し、以後、徐々に減量する。維持量は 1 回 0.06mg/kg、1 日 2 回経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

肝移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は 1 日量 0.10mg/kg を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

心移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.03~0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。また、拒絶反応発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして 1 回 0.075~0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最少量で維持する。

肺移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.05~0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、

症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。

膵移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最小量で維持する。

骨髄移植の場合

通常、移植 1 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.06mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして 1 回 0.06mg/kg を 1 日 2 回経口投与し、以後、徐々に減量する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル (trough level) の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお、血中トラフ濃度が 20ng/mL を超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

潰瘍性大腸炎の場合

通常、成人には、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.025mg/kg を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後 2 週間、目標血中トラフ濃度を 10~15ng/mL とし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。投与開始後 2 週以降は、目標血中トラフ濃度を 5~10ng/mL とし投与量を調節する。

(下線部追加)

審査報告 (1)

平成 21 年 3 月 10 日

I. 申請品目

| | |
|------------|--|
| [販 売 名] | プログラフカプセル 0.5mg、同カプセル 1mg、同カプセル 5mg |
| [一 般 名] | タクロリムス水和物 |
| [申 請 者 名] | アステラス製薬株式会社 |
| [申請年月日] | 平成 20 年 6 月 20 日 |
| [剤型・含量] | 1 カプセル中、タクロリムス水和物を 0.51mg (タクロリムスとして 0.5mg)、1.02mg (タクロリムスとして 1mg) 又は 5.1mg (タクロリムスとして 5mg) 含むカプセル剤 |
| [申請時効能・効果] | 難治性 (ステロイド抵抗性、ステロイド依存性) の活動期潰瘍性大腸炎の緩解導入 (重症度は中等症～重症に限る) (追加分のみ記載) |
| [申請時用法・用量] | 潰瘍性大腸炎の場合 通常、成人には、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.025mg/kg 相当を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後 2 週間、血中トラフ濃度 10～15ng/mL を目標として血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。臨床症状改善例は、2 週以降、血中トラフ濃度 5～10ng/mL を目標とし緩解導入まで投与する。なお、通常、3 カ月までの投与とする。 (追加分のみ記載) |
| [特 記 事 項] | なし |

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

潰瘍性大腸炎 (以下、「UC」: ulcerative colitis) は主として粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する大腸の非特異性炎症である。病変は直腸からびまん性、連続性に上行するのが特徴で、臨床症状としては、持続性又は反復性の粘血便・血便が認められる。UC の発症機序は現時点では不明であるが、腸管粘膜局所における種々の抗原に対する粘膜免疫寛容の破綻と、腸管局所での過剰な免疫応答を中心とする免疫学的異常が深く関与していると考えられている。

UC は、本邦において特定疾患治療研究事業の対象疾患に指定されており、平成 19 年度の特定疾患医療受給者証交付件数は 96,993 件である。交付件数の推移から、近年では年間約 5,000 人以上の患者数の増加が認められている。好発年齢は 20 歳前後であるが、小児や高齢者でも認められ、男女比はほぼ 1:1 である。

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」班による標準的な潰瘍性大腸炎治療指針改訂案 (平成 17 年度研究報告書: 10-15, 2006) (以下、「平成 17 年度治療指針案」) に従って治療が行われており、軽症から中等症の患者における活動期の緩解導入には、メサラジン (以下、「5-ASA」: 5-amino

salicylic acid) 単独投与又はステロイドの併用投与が行われる。重症例では、5-ASA にステロイドの大量経口投与又は点滴静注が併用され、さらに無効の場合はステロイドの強力静注療法又は動注療法が行われる。ステロイド抵抗例に対してはシクロスポリンの持続静注療法を行っても良いとされているが、シクロスポリンは現在 UC に対する適応を有していない。その他の緩解導入療法として、顆粒球除去療法や白血球除去療法が有効な場合もあるが、外科的治療(手術)は最終的に選択すべき療法とされている。また、アザチオプリン(以下、「AZA」: azathioprine)及びメルカプトプリン水和物(以下、「6-MP」: 6-mercaptopurine)はステロイドの減量・離脱、緩解維持を目的に使用されている。

しかし、特にステロイド抵抗性及びステロイド依存性(以下、単に「難治性」という)で中等症から重症の UC 患者に対する十分な治療法がない状況であるため、ステロイドに代わり緩解導入をもたらす、ステロイドの減量・離脱を可能とする薬剤の開発が望まれている。

タクロリムス水和物(以下、「本剤」)は、放線菌 *Streptomyces tsukubaensis* が産生する免疫抑制剤であり、マクロライド構造を有し、脱リン酸化酵素のカルシニューリンを阻害することにより T 細胞の活性化を特異的に阻害する。申請者は、本剤と同様の作用機序を有するシクロスポリンが UC 患者に有効であったという報告(N Engl J Med 330: 1841-1845, 1994)、本剤もステロイド抵抗性 UC 患者に有効であったとの報告(Inflamm Bowel Dis 8: 317-324, 2002; J Gastroenterol 35: 635-640, 2000; Am J Gastroenterol 93: 1860-1866, 1998; Gastroenterology 112: A941, 1997)を踏まえて、本剤の UC に対する臨床開発に着手した。

本邦において、本剤は 1993 年 4 月に「肝移植における拒絶反応の抑制」を効能・効果として承認された後、「腎、心、肺及び脾移植における拒絶反応の抑制、骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制」、「全身型重症筋無力症」、「関節リウマチ」及び「ループス腎炎」に対して適応を取得している。海外において、本剤は 2009 年 1 月現在、臓器移植後の拒絶反応を抑制する免疫抑制剤として世界 96 カ国で承認されており、移植以外では、カナダ、香港及び韓国で「関節リウマチ」の適応が認められているが、現時点では、UC について海外での開発は行われていない。

なお、プログラフ顆粒 0.2mg 及び同顆粒 1mg については、顆粒剤とカプセル剤間で生物学的同等性が成立しておらず、顆粒剤での臨床試験成績もなく、本剤の用量調節基準が顆粒剤でも外挿可能であるか不明であるため、20 年 月 日付で申請が取り下げられた。

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

1) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

特に言及しない限り雄性動物が用いられ、本剤の用量は無水物として記載した。

(1) 効力を裏付ける試験

① *in vitro* 試験

i) インターロイキン-10 欠損マウスの大腸粘膜固有層単核球におけるサイトカイン産生に対する作用 (試験番号 PH040034 : 4.2.1.1-3)

抑制性サイトカインであるインターロイキン (以下、「IL」: interleukin) -10 を欠損したマウス (以下、「IL-10 欠損マウス」) は大腸炎を自然発症し、ヒトにおける炎症性腸疾患と類似した病理組織像を呈する (Int Rev Immunol 19: 91-121, 2000; Cell 75: 263-274, 1993)。IL-10 欠損マウスにおける大腸炎の発症には、大腸粘膜における活性化 T 細胞及び活性化マクロファージの産生する炎症性サイトカインであるインターフェロン (以下、「IFN」: interferon) - γ 、腫瘍壊死因子 (以下、「TNF」: tumor necrosis factor) - α 及び IL-12 が中心的役割を果たしていることが示唆されている (Clin Exp Immunol 133: 38-43, 2003; J Immunol 161: 3143-3149, 1998; J Clin Invest 98: 1010-1020, 1996)。

9 週齢の IL-10 欠損マウスから採取した大腸粘膜固有層単核球 (以下、「LPMC」: lamina propria mononuclear cells) を、T 細胞活性化剤の Concanavalin A (以下、「ConA」)、又は単球/マクロファージ活性化剤の Lipopolysaccharide (以下、「LPS」) で刺激し、各種サイトカイン産生に対する本剤及びプレドニゾロン (以下、「PLD」: prednisolone) の影響を比較した。表 1 に示すように、本剤 0.01~100nmol/L は ConA 刺激によるサイトカイン産生に対し抑制作用を示したが、LPS 刺激によるサイトカイン産生に対しては、その抑制作用は部分的であった。また、PLD 0.1~1,000nmol/L は ConA 刺激による TNF- α 産生及び LPS 刺激によるサイトカイン産生に対して抑制作用を示したが、ConA 刺激による IFN- γ 産生に対する抑制作用は部分的であった。

<表 1 大腸 LPMC におけるサイトカイン産生に対する抑制作用>

| 活性化剤 | | ConA | | LPS | | |
|-----------------|-------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------|
| 測定サイトカイン | | IFN- γ ^{a)} | TNF- α ^{a)} | IFN- γ ^{b)} | TNF- α ^{a)} | IL-12 ^{b)} |
| 本剤 (nmol/L) | 0.01 | -4.9±10.7 | -4.5±7.3 | 29.6±8.0 | 4.4±6.5 | -5.5±13.5 |
| | 0.1 | 12.1±8.2 | 11.8±6.7 | 26.5±6.9 | 1.8±8.3 | 18.0±12.9 |
| | 1 | 82.7±2.9 | 65.9±5.3 | 37.7±11.3 | 3.9±9.3 | 5.9±11.2 |
| | 10 | 99.3±0.5 | 97.1±7.0 | 47.8±7.9 | 7.8±9.5 | -0.6±9.4 |
| | 100 | 99.4±0.6 | 110.4±3.6 | 41.2±4.9 | 16.6±6.2 | 4.2±11.2 |
| PLD (nmol/L) | 0.1 | -48.2±26.1 | -7.9±6.5 | 24.9±6.8 | -5.2±6.2 | 10.2±12.9 |
| | 1 | -60.7±18.6 | -4.3±8.6 | 33.4±7.0 | 7.4±11.5 | 13.0±4.5 |
| | 10 | -39.5±18.1 | 21.6±6.5 | 87.8±9.2 | 37.6±8.6 | 58.2±13.4 |
| | 100 | 36.9±8.2 | 73.7±6.2 | 144.6±8.4 | 87.3±8.5 | 109.9±16.1 |
| | 1,000 | 68.4±5.4 | 104.3±8.3 | 156.0±9.7 | 103.0±4.6 | 127.1±16.6 |

無刺激時サイトカイン濃度を 100%、刺激時サイトカイン濃度を 0%とした時の、薬物のサイトカイン産生抑制率 (%) (平均値±標準誤差)

a) n=10

b) n=9

② *in vivo* 試験

i) インターロイキン-10 欠損マウスに対する作用 (試験番号 PH040030~PH040033 及び PH040035 : 4.2.1.1-1 及び 4.2.1.1-2)

4 週齢 (大腸炎が未発症又は発症初期と推定) 又は 9 週齢 (大腸炎が既に発症していると推定) の IL-10 欠損マウスに、本剤のプラセボ、本剤 1mg/kg 又は 10mg/kg、並びに 0.1%メチルセルロース (以下、「MC」: methyl cellulose)、PLD 0.1mg/kg 又は 1mg/kg が 1 日 1 回 5 週間反復経口投与された。正常対照群として、同週齢の正常マウスにプラセボ又は 0.1% MC が 1 日 1 回 5 週間経口投与された。

また、皮下投与についても検討され、4 週齢の IL-10 欠損マウスに、生理食塩水又は本剤 1mg/kg が 1 日 1 回 5 週間反復皮下投与された。正常対照群として、同週齢の正常マウスに生理食塩水が 1 日 1 回 5 週間皮下投与された。

IL-10 欠損マウスは、正常対照群と比較して単位長さあたりの大腸重量の増加、大腸粘膜の肥厚、大腸への炎症細胞浸潤及び杯細胞の欠落が認められた。

本剤を経口投与した結果、4 週齢投与開始群では、本剤及びPLDの経口投与により、大腸重量/大腸の長さ、粘膜厚、炎症細胞浸潤スコア及び杯細胞の欠落スコア^aの低下が認められたが(表 2)、9 週齢投与開始群では、本剤による杯細胞の欠落に対する作用は明らかではなく^b、PLDではいずれの評価項目に対する作用も明らかではなかった(表 2)。

以上、4 週齢(大腸炎が未発症又は発症初期と推定)で投与を開始した場合、本剤及び PLD の経口投与により各測定項目に対する作用が認められ、また、9 週齢(大腸炎が既に発症していると推定)からの投与では、PLD 1mg/kg ではいずれの評価項目に対しても明らかな効果は示さなかった。この点について、申請者は、ステロイド抵抗性又は難治性の病態を一部反映している可能性が示唆されるとし、本剤では 9 週齢から投与しても作用が認められたため、ステロイドが奏効しない難治性の病態に対しても治療効果が期待できると考察している。

なお、本剤の皮下投与によっても経口投与と同様に有効であったことから、本剤の効果は循環血を介する作用が主であると考察されている。

<表 2 IL-10 欠損マウス(大腸炎マウス)における本剤及び PLD の作用>

| | 投与開始週齢 | 投与薬物 | 投与経路 | 例数 | 大腸重量/大腸の長さ (mg/cm) | 粘膜厚 (μm) | 炎症細胞浸潤スコア | 杯細胞の欠落スコア |
|--------|--------|--------------|------|----|------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------|
| | | | | | 平均値±標準誤差 | 平均値±標準誤差 | 中央値 | 中央値 |
| 正常マウス | 正常対照群 | プラセボ | 経口 | 10 | 27.0±0.6 | 192.5±10.3 | 0 | 0 |
| 大腸炎マウス | 大腸炎対照群 | プラセボ | | 10 | 48.8±1.8 ^{##} | 407.3±19.6 ^{##} | 3.5 ^{SS} | 3 ^{SS} |
| | - | 本剤 1mg/kg | | 10 | 35.3±1.4 ^{**} | 202.4±16.0 ^{**} | 0 ^{&&} | 0 ^{&&} |
| | - | 本剤 10mg/kg | | 10 | 28.1±0.9 ^{**} | 198.0±8.3 ^{**} | 0 ^{&&} | 0 ^{&&} |
| 正常マウス | 正常対照群 | 0.1%MC | 経口 | 10 | 25.7±1.0 | 130.7±9.9 | 0 | 0 |
| 大腸炎マウス | 大腸炎対照群 | 0.1%MC | | 10 | 49.7±1.7 ^{##} | 370.0±26.8 ^{##} | 3 ^{SS} | 2 ^{SS} |
| | - | PLD 0 1mg/kg | | 10 | 45.8±1.3 | 366.1±15.8 | 3 | 2 |
| | - | PLD 1mg/kg | | 10 | 40.2±1.8 ^{**} | 271.5±19.2 ^{**} | 1.5 ^{&&} | 1 ^{&} |
| 正常マウス | 正常対照群 | プラセボ | 経口 | 10 | 26.6±0.6 | 202.3±11.4 | 0 | 0 |
| 大腸炎マウス | 大腸炎対照群 | プラセボ | | 10 | 53.1±2.6 ^{##} | 358.4±17.0 ^{##} | 3 ^{SS} | 2.5 ^{SS} |
| | - | 本剤 1mg/kg | | 10 | 38.5±1.9 ^{**} | 256.7±16.1 ^{**} | 2.5 | 2 |
| | - | 本剤 10mg/kg | | 10 | 39.0±2.5 ^{**} | 236.5±16.7 ^{**} | 2 ^{&} | 2 |
| 正常マウス | 正常対照群 | 0.1%MC | 経口 | 9 | 26.4±0.7 | 163.4±10.5 | 0 | 0 |
| 大腸炎マウス | 大腸炎対照群 | 0.1%MC | | 10 | 42.1±2.1 ^{##} | 312.7±18.3 ^{##} | 2 ^{SS} | 2 ^{SS} |
| | - | PLD 0 1mg/kg | | 10 | 39.0±1.3 | 261.4±15.3 | 2 | 2 |
| | - | PLD 1mg/kg | | 9 | 40.0±2.0 | 300.4±13.6 | 2 | 2 |
| 正常マウス | 正常対照群 | 生理食塩水 | 皮下 | 9 | 25.1±0.7 | 163.3±7.9 | 0 | 0 |
| 大腸炎マウス | 大腸炎対照群 | 生理食塩水 | | 9 | 52.5±3.0 ^{##} | 404.1±20.3 ^{##} | 3 ^{SS} | 3 ^{SS} |
| | - | 本剤 1mg/kg | | 9 | 35.3±1.4 ^{**} | 238.8±10.8 ^{**} | 2 ^{††} | 1 [†] |

^{##}: p<0.01 (vs 正常対照群、Student の t 検定又は Aspin-Welch 検定)

^{**}: p<0.01 (vs 大腸炎対照群、Dunnnett の多重比較検定)

^{SS}: p<0.01 (vs 正常対照群、Wilcoxon の順位和検定)

[&]: p<0.05、^{&&}: p<0.01 (vs 大腸炎対照群、Steel の多重比較検定)

^{††}: p<0.01 (vs 大腸炎対照群、Student の t 検定)

[†]: p<0.05、^{††}: p<0.01 (vs 大腸炎対照群、Wilcoxon の順位和検定)

^a 炎症細胞浸潤及び杯細胞の欠落は、病理組織学的に評価し、スコア化した(0: 著変なし、1: 軽度、2: 中等度、3: 高度及び 4: 極めて高度)。

^b 申請者は、9 週齢の IL-10 欠損マウスの大腸粘膜ではすでに器質的傷害が認められており、器質的傷害に対しては回復するまでに時間がかかるため、明かな抑制作用が認められなかったと考察している。

ii) デキストラン硫酸ナトリウム誘発大腸炎マウスに対する作用 (試験番号 PHA070206 及び PHA070079 : 4.2.1.1-4 及び 4.2.1.1-5)

デキストラン硫酸ナトリウム (以下、「DSS」: dextran sulfate sodium) 誘発大腸炎モデルマウス (Gastroenterology 109: 1344-1367, 1995) は、大腸粘膜組織への炎症細胞浸潤と潰瘍形成を特徴とし、体重減少、下痢、血便の発現などヒト UC に類似した病態を呈する。マウスに 2.5% DSS を 7 日間飲水させて作成した大腸炎モデルマウスに、DSS 処理 3 日後から本剤のプラセボ、本剤 3mg/kg、10mg/kg 又は 30mg/kg、並びに 0.5% MC、PLD 1mg/kg、3mg/kg 又は 10mg/kg が 14 日間経口投与された。正常対照群として、マウスに精製水を 7 日間飲水させた群が設定された。

大腸炎対照群では、正常対照群と比較して単位長さあたりの大腸重量の増加が認められており、本剤及び PLD 投与により、単位長さあたりの大腸重量増加の抑制が認められた (表 3)。

＜表 3 DSS 誘発大腸炎モデルマウスにおける本剤及び PLD の作用＞

| | | 投与薬物 | 大腸重量/大腸の長さ (mg/cm) 平均値±標準誤差 | 投与薬物 | 大腸重量/大腸の長さ (mg/cm) 平均値±標準誤差 |
|--------|--------|------------|-----------------------------------|-------------|-----------------------------------|
| 正常マウス | 正常対照群 | プラセボ | 21.4±0.6 | 0.5%MC | 21.8±0.2 |
| 大腸炎マウス | 大腸炎対照群 | プラセボ | 47.5±1.7 ^{##} | 0.5%MC | 47.0±1.2 ^{##} |
| | - | 本剤 3mg/kg | 40.1±1.0 ^{**} | PLD 1mg/kg | 43.1±1.4 |
| | - | 本剤 10mg/kg | 38.7±1.6 ^{**} | PLD 3mg/kg | 40.6±2.5 [*] |
| | - | 本剤 30mg/kg | 35.7±1.3 ^{**} | PLD 10mg/kg | 34.3±1.5 ^{**} |

n=10

^{##}: p<0.01 (vs. 正常対照群、Student の t 検定)

^{*}: p<0.05、^{**}: p<0.01 (vs. 大腸炎対照群、Dunnett の多重比較検定)

＜機構における審査の概略＞

(1) 本剤の効果について

効力を裏付ける試験で用いた 2 種類のモデル動物の適切性について、申請者は、以下のよう

に説明している。
ヒト UC は、消化管における免疫学的異常が病態形成に大きく関与していると示唆されているものの、詳細は不明である (最新医学 60: 1451-1466, 2005)。IL-10 は、主に抑制性 T 細胞で産生され、抗原提示細胞を介した T 細胞の活性化やこれに伴うマクロファージ活性化を抑制する因子であり、IL-10 欠損マウスの大腸炎では、IL-10 非存在下での全身的な免疫監視制御機構の破綻に伴う免疫担当細胞の活性化が引き金となる (J Leukoc Biol 61: 389-396, 1997)。一方、DSS 誘発大腸炎モデルマウスの大腸炎では、DSS により傷害された腸管粘膜における免疫機能活性化が発端となっていることが示唆されている (Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 288: G1328-G1338, 2005)。このように、IL-10 欠損マウス及び DSS 誘発大腸炎マウスの病態は、ヒト UC の多様な発症要因の一部を表現したモデルであると考えられる。

機構は、申請者が本剤の作用発現は主に循環血を介すると考察していることに関連して、本剤の UC に対する作用について、血中濃度を踏まえた上で免疫学的観点から説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

炎症性腸疾患の発症には、腸管粘膜局所における粘膜免疫寛容の破綻と、これに伴う免疫担当細胞の活性化を中心とする免疫学的異常が関与していると考えられている。即ち、腸管粘膜局所における種々の抗原による抗原提示細胞を介した T 細胞の活性化により IFN- γ 、TNF- α 、IL-2、IL-4、IL-5 等が産生され、抗原特異的 T 細胞の増殖、マクロファージの活性化に伴う活性酸素等の細胞傷害性物質の放出、白血球の遊走及び活性化、細胞傷害性 T 細胞の誘導及び B 細胞の自己抗体産生が促進される (BIO Clinica 17: 28-33, 2002)。

今回、IL-10 欠損マウスの LPMC において、T 細胞活性化剤である ConA 刺激によるサイトカイン産生に対し、本剤 1nmol/L (約 0.8ng/mL) は抑制作用を示したが、単球/マクロファージ活性化剤である LPS 刺激によるサイトカイン産生増加に対しては、本剤 100nmol/L (約 80ng/mL) でもその抑制効果は部分的であったことから、本剤投与後の大腸粘膜内濃度は不明であるものの、大腸粘膜固有層における本剤の作用は主に T 細胞からのサイトカイン放出を抑制することにあると考えられる。

一方、ヒト末梢血単核球 (以下、「PBMC」: peripheral blood mononuclear cells) において、本剤は T 細胞活性化剤である抗 CD3/CD2 抗体刺激によるサイトカイン産生を抑制し、その IC₅₀ 値は 0.02~0.11ng/mL であることが報告されている (Int Immunopharmacol 1: 1219-1226, 2001)。ヒト全血中 PBMC に対する本剤のカルシニューリン活性阻害作用は単離した PBMC に対する阻害作用の約 1/30 に減弱するという報告 (Fund Clin Pharmacol 20: 137-144, 2006) を考慮したとしても、UC の治療における本剤の目標トラフ濃度 (投与開始 2 週間後までは 10~15ng/mL、投与開始 2 週間以降は 5~10ng/mL) において、本剤は PBMC に含まれる T 細胞のサイトカイン産生抑制作用を示すと考えられる。

以上から、本剤は、T 細胞のサイトカイン産生を抑制することで、T 細胞の活性化抑制、マクロファージの活性化抑制、細胞傷害性 T 細胞の誘導抑制、並びに B 細胞増殖抑制及び分化抑制作用を示し、大腸炎を抑制すると推察される。

機構は、以下のように考える。

UC の病因は現時点で不明であるものの、免疫調節機構の異常が関与している事は多くの報告からも示唆されている。本剤はサイトカイン放出抑制作用を示し、免疫調節機能異常を呈する IL-10 欠損大腸炎モデルマウス及び DSS 誘発大腸炎モデルマウスの大腸における炎症症状を抑制することが示されたため、UC に対して有効であることが期待できると考える。

2) 薬物動態試験及び毒性試験成績の概要

薬物動態試験及び毒性試験に関する資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

1) 生物薬剤学試験成績の概要

生物薬剤学試験に関する資料は提出されていない。

2) 臨床薬理試験成績、並びに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>

国内第Ⅱ相臨床試験 2 試験、国内第Ⅲ相臨床試験 2 試験及び国内継続投与試験 1 試験の成績が評価資料として提出された。表 4 に試験の概略を示した。また、提出された臨床試験における有効性評価項目は、表 5 の基準で評価された。

<表 4 臨床試験一覧>

| 試験区分 | 試験番号 | 試験デザイン | 症例数 | 用法・用量 | 主要評価項目又は主な評価項目の試験成績 |
|-----------------|--------------|--------------------------|-----|--|--|
| 前期第Ⅱ相試験 | FJ-506-UC03 | 非盲検非対照 | 10 | 初回投与量 0.1mg/kg/日 1日2回 目標トラフ濃度 緩解導入まで：10~15ng/mL 緩解導入後：5~10ng/mL 投与開始4週後以降：5~10ng/mL 投与期間：4週間（最長約4.5年間） | 4週後の臨床症状と下部消化管内視鏡所見による 4段階評価における有効率 100.0%（10/10例） 4週後のDAIスコアによる改善度の改善率 100.0%（9/9例） |
| 後期第Ⅱ相試験 | FJ-506-UC04 | プラセボ対照 二重盲検 群間比較試験 | 63 | 初回投与量 0.05mg/kg/日 1日2回 目標トラフ濃度 高トラフ群：10~15ng/mL 低トラフ群：5~10ng/mL 投与期間：2週間 | 2週後のDAIスコアによる改善度の改善率 高トラフ群：68.4%（13/19例） 低トラフ群：38.1%（8/21例） プラセボ群：10.0%（2/20例） |
| 後期第Ⅱ相試験 （継続） | FJ-506-UC06 | 非盲検非対照 | 61 | 目標トラフ濃度 投与開始初期：10ng/mL 緩解導入まで：5~15ng/mL 緩解導入後：5~10ng/mL 投与期間：最長約3年間 | DAIスコアによる改善度の改善率 2週時：42.5%（17/40例） 54週時：38.5%（10/26例） 最終評価時：35.2%（19/54例） |
| 第Ⅲ相試験 | F506-CL-1107 | プラセボ対照 二重盲検 群間比較試験 | 62 | 初回投与量 0.05mg/kg/日 1日2回 目標トラフ濃度 10~15ng/mL 投与期間：2週間 | 投与開始2週後（又は中止時）のDAIスコアによる改善度の改善率 本剤群：50.0%（16/32例） プラセボ群：13.3%（4/30例） |
| 第Ⅲ相試験 （継続） | F506-CL-1107 | 非盲検非対照 | 21 | 目標トラフ濃度 5~10ng/mL 投与期間：最長12週間 | DAIスコアによる改善度の改善率 2週時：76.2%（16/21例） 12週時：62.5%（10/16例） 最終評価時：61.9%（13/21例） |
| 第Ⅲ相試験 | F506-CL-1108 | 非盲検非対照 | 32 | 初回投与量 0.05mg/kg/日 1日2回 目標トラフ濃度 投与開始2週後まで：10~15ng/mL 投与開始2週後以降：5~10ng/mL 投与期間：最長12週間 | 最終評価時のDAIスコアによる改善度の改善率 重症例；2週まで：45.5%（5/11例） 12週まで：66.7%（6/9例） 移行例；2週まで：57.1%（12/21例） 12週まで：42.1%（8/19例） |

<表 5 各評価項目の判定基準>

| | | |
|----------------------------------|--------------|--|
| DAIスコアの 構成項目 | 排便回数 | 0：通常、1：通常より1~2回/日多い、2：通常より3~4回/日多い、3：通常より5回/日以上多い |
| | 血便 | 0：なし（-）、1：微量の出血あり（+）、2：明らかな出血あり（++）、3：血液のみ（+++） |
| | 下部消化管内視鏡所見 | 0：正常又は異常所見なし、1：軽症（発赤、血管透見像減少、易出血性（軽度））、2：中等症（顕著な発赤、血管透見像消失、易出血性、びらん）、3：重症（著明な自然出血、広範な潰瘍） |
| | 医師の 全般的評価 | 0：正常（結腸炎の症状を有さない。患者の状態が良好、下部消化管内視鏡所見が0）、1：軽症（軽度の症状、排便回数、血便及び下部消化管内視鏡所見で軽度の異常所見）、2：中等症（軽症より重度の異常、排便回数、血便及び下部消化管内視鏡所見で1~2）、3：重症（排便回数、血便及び下部消化管内視鏡所見で2~3、ステロイド治療及び入院治療が必要とされる程度） |
| DAIスコアの改善度 | | Partial以上の症例を改善例とした。 1：Complete（DAIスコアを構成する各項目が全て0）、2：Partial（DAIスコアを構成する各項目が投与前と比べ全て改善するも4項目の合計が0ではない）、3：None（1及び2以外） |
| 臨床症状（排便回数、血便）と下部消化管内視鏡所見による4段階評価 | | 有効以上の症例を有効例とした。ただし、臨床症状が不変又は悪化しているために下部消化管内視鏡検査を実施しなかった場合は臨床症状のみで評価した。 著効：臨床症状である排便回数又は血便のいずれかが改善し、下部消化管内視鏡所見で緩解と診断された場合 有効：臨床症状である排便回数又は血便のいずれかが改善し、下部消化管内視鏡所見で緩解には至っていないが、明らかな改善があると判定された場合 不変：臨床症状（排便回数、血便）の改善がみられない場合、又は臨床症状（排便回数、血便）の改善は認められるが、下部消化管内視鏡所見で明らかな改善が認められない場合 悪化：臨床症状（排便回数、血便）が増悪した場合 |
| responder 基準 | | 下記の2項目いずれも満たすこと ・投与前より排便回数が改善している ・投与前より顕血便が1段階以上改善している |
| 臨床的緩解 | | 排便回数3回/日以下、顕血便なし（-） |
| 内視鏡的緩解 | | 血管透見像の出現 |
| 内視鏡的に十分な改善 | | 易出血性及び潰瘍の所見がともに消失している状態 |
| 緩解導入 | | 臨床的緩解、かつ内視鏡所見の改善が十分に得られた状態 |

なお、本剤の全血中濃度は、酵素免疫測定法（EIA 法）により測定され、特に言及しない限り、血中濃度、トラフ濃度は全血を用いて測定された濃度を示した。

(1) 前期第Ⅱ相臨床試験－短期投与（4 週）及び継続投与（最長 約 4 年半）－（試験番号 FJ-506-UC03（以下、「03」）：5.3.5.2-1-1 及び 5.3.5.2-1-2<20██年██月～20██年██月>）

16 歳以上 65 歳未満で 30mg/日（PLD換算量）以上のステロイドを 2 週間以上投与したにもかかわらず効果の得られない中等症から重症^cの活動期UC患者（左側大腸炎型及び全大腸炎型）を対象（目標症例数 10 例）に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 5 施設で実施された。

用法・用量は、初期投与量として本剤 0.1mg/kg/日を 1 日 2 回に分けて経口投与することとされ、その後はトラフ濃度をモニタリングしながら投与量が調節された。目標トラフ濃度は、投与開始初期は 10～15ng/mL、緩解導入^d後又は投与開始 4 週後以降は 5～10ng/mLとされ、緩解導入後に治験責任医師又は治験分担医師の判断で漸次減量し、休薬可能とされた。再燃した場合は、投与中であれば増量を、休薬中であれば再投与を行うことも可能とされた。なお、投与開始量は表 6、投与量の増減の目安は表 7 のように設定された。ただし、0.3mg/kg/日が投与量の上限とされた。

投与期間は 4 週間とされたが、経過良好で安全性に問題なく、被験者が継続投与を希望し、治験責任医師又は治験分担医師もその必要性を認めた場合は、継続投与が可能とされた。

<表 6 投与開始量>

| 体重 (kg) | 30.0～35.0 | 35.1～45.0 | 45.1～55.0 | 55.1～65.0 | 65.1～75.0 | 75.1～85.0 |
|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 投与量 (mg/回) | 1.5 | 2.0 | 2.5 | 3.0 | 3.5 | 4.0 |
| 投与量 (mg/日) | 3.0 | 4.0 | 5.0 | 6.0 | 7.0 | 8.0 |

<表 7 投与量増減の目安について>

| 緩解導入時、投与開始 4 週後まで、再投与時 | | | | | |
|------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| トラフ濃度 (ng/mL) | <5 | 5～9 | 10～15 | 16～20 | 20< |
| 投与量の増減率 (%) | 25～50 増量 | 10～25 増量 | 変更なし | 10～25 減量 | 25～50 減量 |
| 緩解導入後、投与開始 4 週後以降 | | | | | |
| トラフ濃度 (ng/mL) | <5 | 5～10 | 11～15 | 15< | |
| 投与量の増減率 (%) | 10～25 増量 | 変更なし | 10～25 減量 | 25～50 減量 | |

総投与症例 10 例全例が有効性解析対象集団、安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

有効性について、臨床症状（排便回数、血便）と下部消化管内視鏡所見による 4 段階評価における有効率は、投与開始 2 週後 100.0%（10/10 例）、投与開始 4 週後 100.0%（10/10 例）、投与開始 52 週後 85.7%（6/7^e例）及び最終評価時 62.5%（5/8^f例）であった。また、Disease activity index score（以下、「DAIスコア」）による改善度の改善率は、投与開始 2 週後 100.0%（10/10 例）、投与開始 4 週後 100.0%（9/9^g例）、投与開始 52 週後 80.0%（4/5^h

^c 潰瘍性大腸炎診断基準改訂案（厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班 平成 9 年度研究報告書: 96-99, 1998）（以下、平成 9 年度診断基準案）に基づき判定

^d 「緩解導入」の判断基準は、治験担当医師等の判断であり、試験を通じて統一された基準は設定されていない

^e 52 週までに中止した 2 例及び下部消化管内視鏡検査未実施の 1 例が、有効性解析対象集団から除外されている

^f 下部消化管内視鏡検査未実施の 2 例が、有効性解析対象集団から除外されている

^g 下部消化管内視鏡検査未実施の 1 例が、有効性解析対象集団から除外されている

例) 及び最終評価時 57.1% (4/7ⁱ例) であった。

安全性について、2 例以上に認められた有害事象を表 8 に示したが、2 例以上に認められた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」) は手指振戦 70.0% (7/10 例) のみであった。

<表 8 2 例以上に認められた有害事象>

| 有害事象 | 発現率 | 例数 | 有害事象 | 発現率 | 例数 | 有害事象 | 発現率 | 例数 |
|-----------|--------|----|------------------|-------|----|---------------|-------|----|
| 全体 | 100.0% | 10 | 白血球増多 | 40.0% | 4 | 口内炎 | 20.0% | 2 |
| かぜ症候群 | 80.0% | 8 | 湿疹 | 30.0% | 3 | 心窩部痛 | 20.0% | 2 |
| 関節痛 | 70.0% | 7 | 上気道感染 | 30.0% | 3 | アトピー性アレルギー性鼻炎 | 20.0% | 2 |
| 手指振戦 | 70.0% | 7 | ヘマトクリット値減少 | 30.0% | 3 | 全身倦怠 (感) | 20.0% | 2 |
| 頭痛 | 50.0% | 5 | 赤血球減少 | 30.0% | 3 | ほてり | 20.0% | 2 |
| 血色素減少 | 50.0% | 5 | 脱毛 | 20.0% | 2 | 好酸球増多 | 20.0% | 2 |
| 腰痛 | 40.0% | 4 | ざ瘡 ^{a)} | 20.0% | 2 | GPT 上昇 | 20.0% | 2 |
| 尿中 NAG 上昇 | 40.0% | 4 | ざ瘡 ^{b)} | 20.0% | 2 | | | |

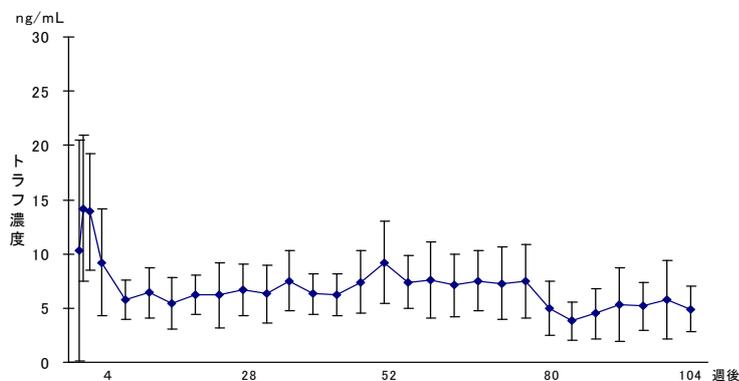
n=10

a) 随伴症状として集積された

b) 感染症として集積された

死亡例は認められず、重篤な有害事象は 3 例 (血色素減少、頭痛・気管支炎及び腸管穿孔・骨折が各 1 例) に認められ、そのうち、気管支炎は治験薬との因果関係が否定されなかった。

薬物動態について、トラフ濃度の推移を図 1 に示した。なお、投与開始 104 週後以降トラフ濃度が測定されたのは 2 例のみで、投与開始 256 週後のトラフ濃度は 7.9ng/mL 及び 9.9ng/mL であった。



(平均値±標準偏差)

| | 2 日後 | 1 週後 | 2 週後 | 4 週後 | 28 週後 | 52 週後 | 80 週後 | 104 週後 |
|--------------------------|-----------|----------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 例数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 9 | 8 | 7 | 3 |
| トラフ濃度 (ng/mL) (平均値±標準偏差) | 10.3±10.2 | 14.2±6.7 | 13.9±5.4 | 9.2±4.9 | 6.7±2.4 | 9.2±3.8 | 5.0±2.5 | 4.9±2.1 |

<図 1 トラフ濃度推移>

(2) 後期第Ⅱ相臨床試験－短期投与 (2 週) － (試験番号 FJ-506-UC04 (以下、「04」)) :
5.3.5.1-1<2002 年 10 月～2003 年 9 月> ; Gut 55: 1255-1262, 2006)

16 歳以上 65 歳未満のステロイド抵抗性^j又は難治性^kで中等症から重症^lの活動期 UC 患者

^h 52 週時までに中止した 2 例及び下部消化管内視鏡検査未実施の 3 例が、有効性解析対象集団から除外されている

ⁱ 下部消化管内視鏡検査未実施の 3 例が、有効性解析対象集団から除外されている

^j 30mg/日 (PLD 換算量) 以上のステロイド (経口又は点滴静注) を 2 週間以上投与したにもかかわらず効果の得られない患者

(左側大腸炎型及び全大腸炎型)を対象(目標症例数 60 例)に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照二重盲検試験が国内 17 施設で実施された。

用法・用量は、初期投与量としてプラセボ又は本剤 0.05mg/kg/日を 1 日 2 回に分けて経口投与することとされ、その後はトラフ濃度をモニタリングしながら投与量が調節された。本剤群の目標トラフ濃度は 5~10ng/mL (低トラフ群)又は 10~15ng/mL (高トラフ群)とされた。開始用量を表 9 に示し、投与量の調節方法を表 10 に示した。投与量は症例コントロールセンターから治験責任医師等へ通知された。ただし、0.3mg/kg/日が投与量の上限とされた。投与期間は 2 週間とされたが、臨床症状が悪化^m又は不変ⁿの場合、治験責任医師等の判断で中止可能とされた。

また、試験終了後、後期第 II 相臨床試験—継続投与(最長約 3 年)—(FJ-506-UC06) (以下、「06」)の選択・除外基準を満たした患者は、06 試験への移行が認められた(「(3) 後期第 II 相臨床試験—継続投与(最長約 3 年)—」の項参照)。

<表 9 投与開始量>

| 体重 (kg) | 30.0 ≤ <50.0 | 50.0 ≤ <70.0 | 70.0 ≤ <90.0 | 90.0 ≤ ≤100.0 |
|------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| 投与量 (mg/回) | 1.0 | 1.5 | 2.0 | 2.5 |
| 投与量 (mg/日) | 2.0 | 3.0 | 4.0 | 5.0 |

<表 10 用量調節方法>

| 用量調節機会 | | トラフ濃度の測定時期 | 用量調節式 |
|--|------------|--------------------------------|--|
| 1 回目 ^{a)} | 投与 3~4 日目 | 投与 1 日目 (12 時間値) ^{b)} | $D_{new} = D_{old} \times tC_{trough}^{e)}/(C_{12h} \times 4)$ |
| | | 投与 1 日目 (24 時間値) ^{c)} | $D_{new} = D_{old} \times tC_{trough}^{e)}/(C_{24h} \times 2.5)$ |
| | | 投与 1 日目 (12 及び 24 時間値) | $D_{new} = D_{old} \times tC_{trough}^{e)}/((C_{12h} + C_{24h})/2 \times 3)$ |
| 2 回目以降 投与 5~13 日目 投与 15 日目以降 ^{d)} | 投与 5~13 日目 | 随時 | $D_{new} = D_{old} \times tC_{trough}^{e)}/C$ |
| | | 随時 (必要に応じて) | $D_{new} = D_{old} \times tC_{trough}^{f)}/C$ |

D_{old} 現在の投与量 (mg/回)。0.5mg 刻み。

D_{new} 調節後の投与量 (0.15mg/kg/回を超えないこと) (mg/回)。0.5mg 刻み。

C 直近のトラフ濃度 (ng/mL)

tC_{trough} 目標トラフ濃度 (target C_{trough}) (ng/mL)

^{a)} C_{12h}及び C_{24h}が 0.5ng/mL 未満の場合には、C_{24h}を「3 日目トラフ濃度/2」又は「3 日目以降の 2~3 日毎に測定したトラフ濃度/3」として、「 $D_{new} = D_{old} \times tC_{trough}^{e)}/(C_{24h} \times 2.5)$ 」により算出する。

^{b)} C_{24h}が 0.5ng/mL 未満の場合または欠測の場合

^{c)} C_{12h}が 0.5ng/mL 未満の場合または欠測の場合

^{d)} 継続投与のため、目標トラフ濃度を 10ng/mL に変更する場合。プラセボ群は、1 回目の用量調節方法に準じる。

^{e)} 5~10ng/mL (低トラフ群) : 7.5ng/mL、10~15ng/mL (高トラフ群) : 12.5ng/mL

^{f)} 10ng/mL

無作為化された 65 例 (プラセボ群 21 例、低トラフ群 23 例及び高トラフ群 21 例)のうち、選択基準違反の 2 例を除く 63 例 (プラセボ群 20 例、低トラフ群 22 例及び高トラフ群 21 例)に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。また、選択・除外基準違反 3 例及び主要評価項目が測定されていない 1 例 (1 例重複)の計 3 例を除く 60 例 (プラセボ群 20 例、低トラフ群 21 例及び高トラフ群 19 例)が Full Analysis Set (以下、「FAS」)とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である最終時 (投与開始 2 週間後又は中止時)の「DAI スコ

^k 5-ASA 製剤又はステロイドによる治療にもかかわらず (治験薬投与開始 2 週間前は 10mg/日 (PLD 換算) 以上のステロイド (経口又は点滴静注) が投与されており、用法・用量に変更がないこと)、次のいずれかの条件を満たす患者 (平成 9 年度診断基準案に基づき判定)

① 慢性持続型 (初回発作より 6 ヶ月以上活動期にあること)、② 再燃後 6 ヶ月以上なお活動期にある、③ 頻回に再燃を繰り返す (1 年に 1 回以上、2 年に 3 回以上再燃を繰り返す)

^l 平成 9 年度診断基準案に基づき判定

^m 投与開始前の臨床症状と比べ、治験薬投与開始後に血便の状態が悪化する又は改善せず、かつ、排便回数が 2 回以上悪化した場合

ⁿ 投与開始前の臨床症状が臨床的重症度分類で重症、又は投与開始前の DAI スコア総点が 10 点以上の症例において、排便回数及び血便の状態が 1 週間以上改善しない場合

アによる改善度」の改善率は表 11 に示すとおりであり、プラセボ群と高トラフ群の間に有意な差が認められた (p<0.001、Dunnnett の多重比較法)。

<表 11 「DAI スコアによる改善度」の改善率>

| | 改善率 | p 値 ^{a)} |
|--------------|-----------------|-------------------|
| プラセボ群 (20 例) | 10.0% (2/20 例) | - |
| 低トラフ群 (21 例) | 38.1% (8/21 例) | 0.067 |
| 高トラフ群 (19 例) | 68.4% (13/19 例) | <0.001 |

^{a)} Dunnnett の多重比較法

安全性について、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用を表 12 及び表 13 に示した。

<表 12 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象>

| 有害事象 | プラセボ群 (20 例) | | 低トラフ群 (22 例) | | 高トラフ群 (21 例) | |
|------------|--------------|----|--------------|--------------------|--------------|----|
| | 発現率 | 例数 | 発現率 | 例数 | 発現率 | 例数 |
| 全体 | 60.0% | 12 | 72.7% | 16 | 90.5% | 19 |
| マグネシウム低下 | 0.0% | 0 | 14.3% | 3/21 ^{a)} | 38.1% | 8 |
| 手指振戦 | 0.0% | 0 | 9.1% | 2 | 19.0% | 4 |
| 血色素減少 | 5.0% | 1 | 9.1% | 2 | 14.3% | 3 |
| 白血球増多 | 0.0% | 0 | 18.2% | 4 | 9.5% | 2 |
| ほてり | 0.0% | 0 | 4.5% | 1 | 9.5% | 2 |
| 眠気 | 5.0% | 1 | 0.0% | 0 | 9.5% | 2 |
| 胃不快感 | 5.0% | 1 | 0.0% | 0 | 9.5% | 2 |
| 尿タンパク陽性 | 5.0% | 1 | 0.0% | 0 | 9.5% | 2 |
| 血糖上昇 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 9.5% | 2 |
| トリグリセリド上昇 | 10.0% | 2 | 27.3% | 6 | 4.8% | 1 |
| GPT 上昇 | 0.0% | 0 | 18.2% | 4 | 4.8% | 1 |
| 赤血球減少 | 5.0% | 1 | 9.1% | 2 | 4.8% | 1 |
| ヘマトクリット値減少 | 5.0% | 1 | 9.1% | 2 | 4.8% | 1 |
| GOT 上昇 | 0.0% | 0 | 9.1% | 2 | 4.8% | 1 |
| 尿中 NAG 上昇 | 15.0% | 3 | 4.8% | 1/21 ^{a)} | 4.8% | 1 |
| γ-GTP 上昇 | 0.0% | 0 | 13.6% | 3 | 0.0% | 0 |
| 嘔気 | 10.0% | 2 | 9.1% | 2 | 0.0% | 0 |
| 頭痛 | 10.0% | 2 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 |
| アルブミン低下 | 10.0% | 2 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 |

^{a)} 未測定患者 1 例を除く

<表 13 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用>

| 副作用 | プラセボ群 (20 例) | | 低トラフ群 (22 例) | | 高トラフ群 (21 例) | |
|-----------|--------------|----|--------------|--------------------|--------------|----|
| | 発現率 | 例数 | 発現率 | 例数 | 発現率 | 例数 |
| 全体 | 30.0% | 6 | 50.0% | 11 | 90.5% | 19 |
| マグネシウム低下 | 0.0% | 0 | 14.3% | 3/21 ^{a)} | 33.3% | 7 |
| 手指振戦 | 0.0% | 0 | 9.1% | 2 | 19.0% | 4 |
| ほてり | 0.0% | 0 | 4.5% | 1 | 9.5% | 2 |
| 白血球増多 | 0.0% | 0 | 4.5% | 1 | 9.5% | 2 |
| 眠気 | 5.0% | 1 | 0.0% | 0 | 9.5% | 2 |
| 血糖上昇 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 9.5% | 2 |
| 尿タンパク陽性 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 9.5% | 2 |
| 尿中 NAG 上昇 | 10.0% | 2 | 0.0% | 0/21 ^{a)} | 4.8% | 1 |
| トリグリセリド上昇 | 5.0% | 1 | 18.2% | 4 | 0.0% | 0 |

^{a)} 未測定患者 1 例を除く

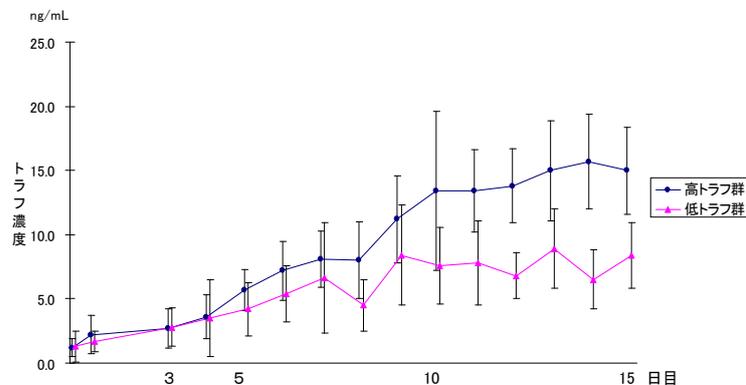
死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は低トラフ群で敗血症 1 例、高トラフ群で胃腸炎 1 例が認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

薬物動態について、トラフ濃度の推移を図 2 に示した。

(3) 後期第 II 相臨床試験—継続投与 (最長約 3 年) — (試験番号 FJ-506-UC06 : 5.3.5.2-2-1 及び 5.3.5.2-2-2 <20██年██月~20██年██月>)

04 試験に参加し、2 週間投与を終了した患者、臨床症状等の悪化又は不変のために 2 週間

以内に中止した患者を対象（目標症例数 60 例）に、継続投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 17 施設で実施された。



(平均値±標準偏差)

| | | 12 時間後 | 24 時間後 | 3 日後 | 4 日後 | 7 日後 | 8 日後 | 10 日後 | 12 日後 | 15 日後 |
|-------|--------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|----------|----------|
| 低トラフ群 | 例数 | 21 | 22 | 22 | 3 | 9 | 7 | 14 | 6 | 18 |
| | トラフ濃度 (ng/mL) (平均値±標準偏差) | 1.3±1.2 | 1.7±0.8 | 2.8±1.5 | 3.5±3.0 | 6.6±4.3 | 4.5±2.0 | 7.6±3.0 | 6.8±1.8 | 8.4±2.5 |
| 高トラフ群 | 例数 | 21 | 21 | 21 | 3 | 6 | 6 | 10 | 5 | 16 |
| | トラフ濃度 (ng/mL) (平均値±標準偏差) | 1.2±0.7 | 2.2±1.5 | 2.7±1.5 | 3.6±1.7 | 8.1±2.2 | 8.0±3.0 | 13.4±6.2 | 13.8±2.9 | 15.0±3.4 |

<図 2 トラフ濃度推移>

用法・用量は、初期投与量として本剤を 1 日 2 回に分けて経口投与することとされ、投与開始初期（投与開始時及び第 1 回用量変更時）の目標トラフ濃度は 10ng/mL とされた。04 試験でプラセボ群であった場合の開始用量は 04 試験と同様であり（表 9）、投与量の調節方法を表 14 に示した。投与開始時と第 1 回用量変更時は症例コントロールセンターから治験責任医師等へ投与量が通知され、投与量の調節が行われた。ただし、0.3mg/kg/日が投与量の上限とされた。なお、臨床経過が良好な場合は漸減、休薬すること、また、再燃した場合は再投与も可能とされ、再燃時には治験責任医師等の判断で目標トラフ濃度を最大 15ng/mL とすることも可能とされた。

<表 14 用量調節方法>

| 04 試験でプラセボ群の場合 | | | |
|----------------------------|------------------------|--|---------------------------------|
| 用量調節機会 | トラフ濃度の測定時期 | 用量調節式 | |
| 1 回目 | 投与 3~4 日目 | | |
| | 投与 1 日目 (12 時間値) | $D_{new}=D_{old} \times 10 / (C_{12h} \times 4)$ | |
| | 投与 1 日目 (24 時間値) | $D_{new}=D_{old} \times 10 / (C_{24h} \times 2.5)$ | |
| | 投与 1 日目 (12 及び 24 時間値) | $D_{new}=D_{old} \times 10 / ((C_{12h} + C_{24h}) / 2 \times 3)$ | |
| 2 回目以降 ^{a)} | 随時 (必要に応じて) | $D_{new}=D_{old} \times 10 / C$ | |
| 04 試験で本剤群の場合 ^{b)} | | | |
| 用量調節機会 | トラフ濃度の測定時期 | 用量調節式 | |
| 投与開始時 | 直近のトラフ濃度 | $D_{new}=D_{old} \times 10 / C$ | |
| 1 回目 | 投与 3~4 日目 | 直近のトラフ濃度 | $D_{new}=D_{old} \times 10 / C$ |
| 2 回目以降 ^{a)} | 随時 (必要に応じて) | $D_{new}=D_{old} \times 10 / C$ | |

D_{old} 現在の投与量 (mg/回)。0.5mg 刻み。

D_{new} 調節後の投与量 (0.15mg/kg/回を超えないこと) (mg/回)。0.5mg 刻み。04 試験で本剤群の場合は、D_{old} の 2 倍量を超えないこと。

C 直近のトラフ濃度 (ng/mL)

^{a)} 治験責任医師等が任意に調節する。ただし、目標トラフ濃度は緩解導入まで 5~15ng/mL、緩解導入*後は 5~10ng/mL とする。投与量は D_{old} の 2 倍量を超えないこと。

^{b)} 04 試験終了後すぐに投与を開始せず、投与間隔が開いた場合 (04 試験の投与開始日を 1 日目として、17 日目以降の場合)、プラセボ群における調節方法に従う。

* 「緩解導入」の判断基準は、治験担当医師等の判断であり、試験を通じて統一された基準は設定されていない

治験薬が投与された 61 例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

有効性について、「DAIスコアによる改善度」の改善率は、継続投与開始時 39.3% (24/61 例)、投与開始 2 週後 42.5% (17/40^o例)、投与開始 54 週後 38.5% (10/26^p例) 及び最終評価時 35.2% (19/54^q例) であった。

安全性について、5.0%以上に認められた有害事象及び副作用を表 15 及び表 16 に示した。

<表 15 5.0%以上に認められた有害事象>

| 有害事象 | 発現率 | 例数 | 有害事象 | 発現率 | 例数 | 有害事象 | 発現率 | 例数 |
|----------------------------|--------|----|-----------|-------|----|----------------------|------|----|
| 全体 | 100.0% | 61 | 尿酸上昇 | 16.4% | 10 | 下肢痛 | 8.2% | 5 |
| かぜ症候群 | 65.6% | 40 | アミラーゼ上昇 | 14.8% | 9 | 腸炎 | 8.2% | 5 |
| 手指振戦 | 45.9% | 28 | 手指しびれ (感) | 13.1% | 8 | 尿糖陽性 | 8.2% | 5 |
| 血色素減少 | 44.3% | 27 | ほてり | 13.1% | 8 | 脱毛 | 6.6% | 4 |
| ヘマトクリット減少 | 37.7% | 23 | 血糖上昇 | 13.1% | 8 | 湿疹 | 6.6% | 4 |
| マグネシウム低下 | 37.7% | 23 | BUN 上昇 | 13.1% | 8 | 皮疹 | 6.6% | 4 |
| 尿中 NAG 上昇 | 36.1% | 22 | 腰痛 | 11.5% | 7 | 下肢しびれ (感) | 6.6% | 4 |
| 白血球増多 | 36.1% | 22 | リンパ球減少 | 11.5% | 7 | めまい | 6.6% | 4 |
| 関節痛 | 32.8% | 20 | そう痒感 | 9.8% | 6 | 咽頭痛 ^{a)} | 6.6% | 4 |
| 頭痛 | 32.8% | 20 | 不眠 (症) | 9.8% | 6 | 貧血 | 6.6% | 4 |
| 嘔気 | 32.8% | 20 | 嘔吐 | 9.8% | 6 | 胸痛 | 6.6% | 4 |
| クレアチニン上昇 | 31.1% | 19 | 痔核 | 9.8% | 6 | 倦怠 (感) | 6.6% | 4 |
| β ₂ -ミクログロブリン上昇 | 29.5% | 18 | 胃不快感 | 9.8% | 6 | 全身倦怠 (感) | 6.6% | 4 |
| 尿タンパク陽性 | 29.5% | 18 | 胃痛 | 9.8% | 6 | 咽頭痛 ^{b)} | 6.6% | 4 |
| 赤血球減少 | 27.9% | 17 | 上気道感染 | 9.8% | 6 | サイトメガロウイルス感染 | 6.6% | 4 |
| 好中球増多 | 23.0% | 14 | γ-GTP 上昇 | 9.8% | 6 | HbA _{1c} 上昇 | 6.6% | 4 |
| GPT 上昇 | 21.3% | 13 | 肛門痛 | 8.2% | 5 | LDH 上昇 | 6.6% | 4 |
| 血小板数増多 | 19.7% | 12 | 血圧上昇 | 8.2% | 5 | 単球増多 | 6.6% | 4 |
| トリグリセリド上昇 | 18.0% | 11 | 体重減少 | 8.2% | 5 | 白血球減少 | 6.6% | 4 |
| GOT 上昇 | 16.4% | 10 | 発熱 | 8.2% | 5 | | | |

n=61

a) 随伴症状として集積された

b) 感染症として集積された

<表 16 5.0%以上に認められた副作用>

| 副作用 | 発現率 | 例数 | 副作用 | 発現率 | 例数 | 副作用 | 発現率 | 例数 |
|----------------------------|--------|----|-----------|-------|----|--------------|------|----|
| 全体 | 100.0% | 61 | ほてり | 13.1% | 8 | BUN 上昇 | 9.8% | 6 |
| 手指振戦 | 45.9% | 28 | 血糖上昇 | 13.1% | 8 | かぜ症候群 | 6.6% | 4 |
| マグネシウム低下 | 36.1% | 22 | 尿酸上昇 | 13.1% | 8 | サイトメガロウイルス感染 | 6.6% | 4 |
| β ₂ -ミクログロブリン上昇 | 29.5% | 18 | アミラーゼ上昇 | 11.5% | 7 | ヘマトクリット減少 | 6.6% | 4 |
| クレアチニン上昇 | 26.2% | 16 | 関節痛 | 9.8% | 6 | 血色素減少 | 6.6% | 4 |
| 尿中 NAG 上昇 | 24.6% | 15 | 手指しびれ (感) | 9.8% | 6 | 尿糖陽性 | 6.6% | 4 |
| 尿タンパク陽性 | 21.3% | 13 | 嘔気 | 9.8% | 6 | 白血球増多 | 6.6% | 4 |
| 頭痛 | 14.8% | 9 | | | | | | |

n=61

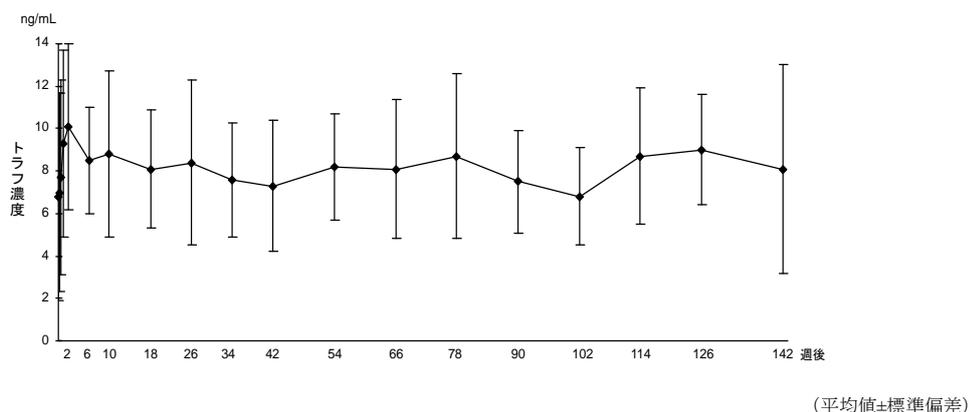
死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 26.2% (16/61 例) に認められ、2 例以上認められた事象は血色素減少 3 例、腸炎 2 例、赤血球減少 2 例であった。また、心膜炎、心筋梗塞、咽頭炎、腸炎、小脳梗塞、子宮頸部癌及び下痢の各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

薬物動態について、トラフ濃度の推移を図 3 に示した。

^o 2 週時までに中止した 2 例及び下部消化管内視鏡検査未実施の 19 例が、有効性解析対象集団から除外されている

^p 54 週時までに中止した 21 例、54 週時に休業中の 6 例、下部消化管内視鏡検査未実施の 5 例、解析上で許容範囲外の 2 例及び欠測の 1 例が、有効性解析対象集団から除外されている

^q 下部消化管内視鏡検査未実施の 7 例が、有効性解析対象集団から除外されている



| | 3日後 | 1週後 | 2週後 | 6週後 | 26週後 | 54週後 | 90週後 | 142週後 |
|--------------------------|---------|---------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 例数 | 61 | 60 | 57 | 57 | 50 | 34 | 20 | 4 |
| トラフ濃度 (ng/mL) (平均値±標準偏差) | 7.7±4.6 | 9.3±4.4 | 10.1±3.9 | 8.5±2.5 | 8.4±3.9 | 8.2±2.5 | 7.5±2.4 | 8.1±4.9 |

<図3 トラフ濃度推移>

(4) 第Ⅲ相臨床試験－短期投与（2週）及び継続投与（12週）－（試験番号 F506-CL-1107（以下、「1107」）：5.3.5.1-2<2006年8月～2008年1月>）

16歳以上65歳未満のステロイド抵抗性^r又はステロイド依存性^sで中等症～重症^tの活動期UC患者（左側大腸炎型及び全大腸炎型）を対象（目標症例数62例）に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照二重盲検試験が国内20施設で実施された。

用法・用量は、初期用量としてプラセボ又は本剤0.05mg/kg/日を1日2回に分けて経口投与することとされ、その後はトラフ濃度をモニタリングしながら投与量が調節された。本剤群の目標トラフ濃度は10～15ng/mLとされた。開始用量を表17に示し、投与量の調節方法を表18に示した。投与期間は2週間とされたが（二重盲検期）、個々の患者毎に投与開始後2週時点で開鍵され、二重盲検期に本剤群であった患者で投与開始2週後にresponderと判断された場合は投与開始12週後まで継続投与が実施され（非盲検非対照期）、目標トラフ濃度を5～10ng/mLとして、投与量が調節された。投与量は投与開始日から投与開始2週後の初回の減量までは症例コントロールセンターで決定され、治験責任医師等へと通知された。投与開始2週後の初回の投与量変更以降は、本剤の血中濃度に応じて、治験責任医師等が用量調節を行うこととされた。ただし、0.3mg/kg/日が投与量の上限とされた。なお、投与開始2週後以降に臨床的緩解が認められた場合は投与開始後12週間以内で投与を終了することも可能とされ、一方、投与開始後2週までにおいて、臨床症状が悪化^u又は不変^vの場合、治験責任医師等の判断で中止可能とされた。

^r ① ステロイド40mg/日以上又は1mg/kg/日以上（経口又は点滴静注、PLD換算量）を1週間以上投与したにもかかわらず効果の得られない患者、② ステロイド30mg/日以上40mg/日未満（経口又は点滴静注、PLD換算量）を2週間以上投与したにもかかわらず効果の得られない患者
^s ステロイド（経口又は点滴静注）を漸減中に再燃した患者（ただし、治験薬投与開始2週間前はステロイド10mg/日（経口又は点滴静注、PLD換算）以上が投与されており、用法・用量に変更がないこと）
^t 平成9年度診断基準案に基づき判定
^u 投与開始前の臨床症状と比べ、治験薬投与開始後に血便の状態が悪化又は改善せず、かつ、排便回数が2回以上悪化した場合
^v 投与開始前の臨床症状が臨床的重症度分類で重症、又は投与開始前のDAIスコア総点が10点以上の症例において、排便回数及び血便の状態が1週間以上改善しない場合

また、投与開始 2 週後、二重盲検期にプラセボ群であった患者で第Ⅲ相臨床試験（最長 12 週）（F506-CL-1108）（以下、「1108」）の選択・除外基準を満たした患者は、1108 試験への移行が認められた（「(5) 第Ⅲ相臨床試験—最長 12 週—」の項参照）。

<表 17 投与開始量>

| 体重 (kg) | 30.0 ≤ <50.0 | 50.0 ≤ <70.0 | 70.0 ≤ <90.0 | 90.0 ≤ ≤100.0 |
|------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| 投与量 (mg/回) | 1.0 | 1.5 | 2.0 | 2.5 |
| 投与量 (mg/日) | 2.0 | 3.0 | 4.0 | 5.0 |

<表 18 用量調節方法>

| 用量調節機会 | | トラフ濃度の測定時期 | 用量調節式 |
|--------------------|-------------|--|--|
| 1 回目 ^{a)} | 原則、投与 4 日目 | 投与 1 日目 (12 及び 24 時間値) 1 回目の調節から 2、3 日経過時点 (原則、投与 7、8 日目) で 2 時点 | $D_{new} = D_{old} \times 12.5 / (C_{12h} + C_{24h}) / 2 \times 3$ |
| 2 回目 ^{b)} | 原則、投与 10 日目 | 2 回目の調節から 1.5 日以上経過時点 (原則、投与 12 日目) で 1 時点 | $D_{new} = D_{old} \times 12.5 / C^{\#}$ |
| 3 回目 ^{c)} | 投与 15 日目 | 2 回目の調節から 1.5 日以上経過時点 (原則、投与 12 日目) で 1 時点 | $D_{new} = D_{old} \times 7.5 / C^{\#}$ |
| 3 回目の調節以降 | | 随時 (必要に応じて) | $D_{new} = D_{old} \times 7.5 / C_{trough}$ |

D_{old} 現在の投与量 (mg/回)。0.5mg 刻み。

D_{new} 調節後の投与量 (0.15mg/kg/回を超えないこと) (mg/回)。0.5mg 刻み。

C^S 1 回目の調節から 2、3 日経過時点における 2 点のトラフ濃度 (ng/mL) の平均値。

C[#] 2 回目の調節から 1.5 日以上経過時点におけるトラフ濃度 (ng/mL)。2 点ある場合はその平均値。

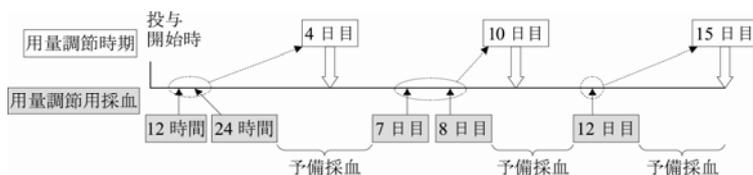
C_{trough} 2 週後以降において、目標トラフ濃度域 (5~10ng/mL) を逸脱したトラフ濃度 (ng/mL)。20ng/mL を超えるトラフ濃度の場合は 1 点、20ng/mL 以下のトラフ濃度の場合は 2 点の平均値。

a) C_{12h} が <0.5ng/mL の場合、C_{24h} を用いた式 ($D_{new} = D_{old} \times 12.5 / (C_{24h} \times 2.5)$) より、また、C_{24h} が <0.5ng/mL の場合、C_{12h} を用いた式 ($D_{new} = D_{old} \times 12.5 / (C_{12h} \times 4)$) より、2 回目の用量を算出する。C_{12h} 及び C_{24h} が共に <0.5ng/mL の場合には、両方 0.25ng/mL として、表中の式により算出する。

b) 調節後算出された投与量の増加分が 1 回目の増量分の 2 分の 1 を超える場合、トラフ濃度が既に 10ng/mL 以上の場合には用量調節せず、また、10ng/mL 未満の場合には増加分を 1 回目増量分の 2 分の 1 とする。

c) C[#] が 7.5ng/mL 以上 15ng/mL 未満の場合には、直近の用量を単に 0.6 倍 (=7.5/12.5 倍) した用量とする。

《投与 2 週までの投与量調節・標準スケジュール》



二重盲検期については、治験薬が投与された 62 例（プラセボ群 30 例及び本剤群 32 例）全例が FAS とされ、有効性解析対象集団、安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。非盲検非対照期については、投与開始 2 週後に本剤群で responder と判定された 21 例全例が有効性解析対象集団、安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

有効性について、二重盲検期の主要評価項目である投与開始 2 週後（又は中止時）の「DAI スコアによる改善度」の改善率は表 19 に示すとおりであり、プラセボ群と本剤群の間に有意差が認められた (p=0.003、Fisher の正確検定)。

<表 19 DAI スコアによる改善度の改善率>

| | Complete | Partial | None | 改善率 | p 値 ^{a)} |
|--------------|------------|--------------|--------------|-----------------|-------------------|
| プラセボ群 (30 例) | 0.0% (0 例) | 13.3% (4 例) | 86.7% (26 例) | 13.3% (4/30 例) | p=0.003 |
| 本剤群 (32 例) | 0.0% (0 例) | 50.0% (16 例) | 50.0% (16 例) | 50.0% (16/32 例) | |

a) Fisher の正確検定

また、非盲検非対照期の主要評価項目である「DAI スコアによる改善度」の改善率は、投与開始 2 週後 76.2% (16/21 例)、投与開始 12 週後 62.5% (10/16^w例) 及び中止/終了時 61.9% (13/21 例) であった。

安全性について、いずれかの群で 2 例以上に認められた二重盲検期の有害事象及び副作用

^w 12 週時までに中止した 5 例が、有効性解析対象集団から除外されている

を表 20 及び表 21 に、非盲検非対照期の有害事象及び副作用を表 22 及び表 23 に示した。

<表 20 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（二重盲検期）>

| 有害事象 | プラセボ群 (30 例) | | 本剤群 (32 例) | |
|-------------|--------------|----|------------|----|
| | 発現率 | 例数 | 発現率 | 例数 |
| 全体 | 70.0% | 21 | 81.3% | 26 |
| ALT 増加 | 10.0% | 3 | 15.6% | 5 |
| 血中トリグリセリド増加 | 0.0% | 0 | 15.6% | 5 |
| 悪心 | 10.0% | 3 | 12.5% | 4 |
| 頭痛 | 10.0% | 3 | 12.5% | 4 |
| 感覚鈍麻 | 0.0% | 0 | 12.5% | 4 |
| γ-GTP 増加 | 3.3% | 1 | 9.4% | 3 |
| 振戦 | 3.3% | 1 | 9.4% | 3 |
| 月経困難症 | 3.3% | 1 | 9.4% | 3 |
| AST 増加 | 0.0% | 0 | 9.4% | 3 |
| 血中 ALP 増加 | 0.0% | 0 | 9.4% | 3 |
| 上腹部痛 | 3.3% | 1 | 6.3% | 2 |
| NAG 増加 | 3.3% | 1 | 6.3% | 2 |
| リンパ球数減少 | 3.3% | 1 | 6.3% | 2 |
| 背部痛 | 3.3% | 1 | 6.3% | 2 |
| ほてり | 3.3% | 1 | 6.3% | 2 |
| 膀胱炎 | 0.0% | 0 | 6.3% | 2 |
| 血中マグネシウム減少 | 0.0% | 0 | 6.3% | 2 |
| 白血球数増加 | 6.7% | 2 | 3.1% | 1 |
| 鼻咽頭炎 | 6.7% | 2 | 0.0% | 0 |

<表 21 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用（二重盲検期）>

| 副作用 | プラセボ群 (30 例) | | 本剤群 (32 例) | |
|-------------|--------------|----|------------|----|
| | 発現率 | 例数 | 発現率 | 例数 |
| 全体 | 33.3% | 10 | 59.4% | 19 |
| 悪心 | 3.3% | 1 | 12.5% | 4 |
| 血中トリグリセリド増加 | 0.0% | 0 | 12.5% | 4 |
| 振戦 | 3.3% | 1 | 9.4% | 3 |
| 感覚鈍麻 | 0.0% | 0 | 9.4% | 3 |
| ALT 増加 | 10.0% | 3 | 6.3% | 2 |
| NAG 増加 | 3.3% | 1 | 6.3% | 2 |
| 血中マグネシウム減少 | 0.0% | 0 | 6.3% | 2 |
| リンパ球数減少 | 0.0% | 0 | 6.3% | 2 |
| 頭痛 | 6.7% | 2 | 3.1% | 1 |

<表 22 2 例以上に認められた有害事象（非盲検非対照期）>

| 有害事象 | 発現率 | 例数 | 有害事象 | 発現率 | 例数 | 有害事象 | 発現率 | 例数 |
|-------------|--------|----|-------------|-------|----|----------|------|----|
| 全体 | 100.0% | 21 | 鼻咽頭炎 | 14.3% | 3 | リンパ球数減少 | 9.5% | 2 |
| 振戦 | 23.8% | 5 | ALT 増加 | 14.3% | 3 | 白血球数増加 | 9.5% | 2 |
| NAG 増加 | 19.0% | 4 | AST 増加 | 14.3% | 3 | 尿中タンパク陽性 | 9.5% | 2 |
| 血中コレステロール増加 | 19.0% | 4 | γ-GTP 増加 | 14.3% | 3 | 筋痙攣 | 9.5% | 2 |
| 血中トリグリセリド増加 | 19.0% | 4 | 月経困難症 | 14.3% | 3 | 上気道の炎症 | 9.5% | 2 |
| 頭痛 | 19.0% | 4 | 膀胱炎 | 9.5% | 2 | ざ瘡 | 9.5% | 2 |
| 感覚鈍麻 | 19.0% | 4 | 血中マグネシウム減少 | 9.5% | 2 | ほてり | 9.5% | 2 |
| 悪心 | 14.3% | 3 | グリコヘモグロビン増加 | 9.5% | 2 | | | |

n=21

<表 23 2 例以上に認められた副作用（非盲検非対照期）>

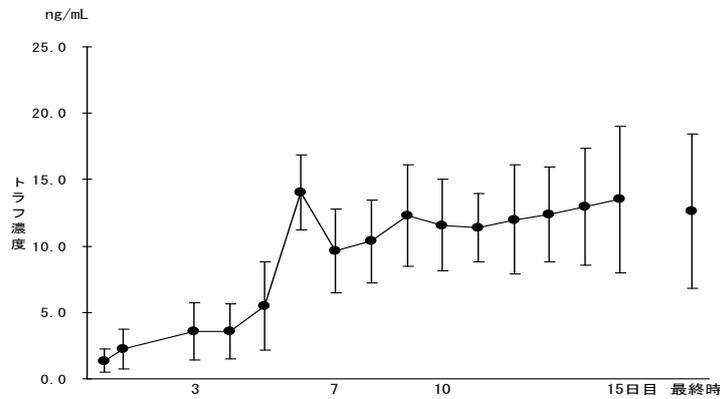
| 副作用 | 発現率 | 例数 | 副作用 | 発現率 | 例数 | 副作用 | 発現率 | 例数 |
|--------|-------|----|------------|-------|----|-------------|------|----|
| 全体 | 76.2% | 16 | 悪心 | 14.3% | 3 | 血中トリグリセリド増加 | 9.5% | 2 |
| 振戦 | 23.8% | 5 | 感覚鈍麻 | 14.3% | 3 | γ-GTP 増加 | 9.5% | 2 |
| NAG 増加 | 19.0% | 4 | 血中マグネシウム減少 | 9.5% | 2 | リンパ球数減少 | 9.5% | 2 |

n=21

二重盲検期及び非盲検非対照期において、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。なお、試験終了後 4 週間の予後調査が実施されたが、予後調査期間に重篤な有害事象は潰瘍性大腸炎の悪化 2 例、潰瘍性大腸炎の悪化・肺炎 1 例が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

薬物動態について、二重盲検期及び非盲検非対照期移行例におけるトラフ濃度の推移をそ

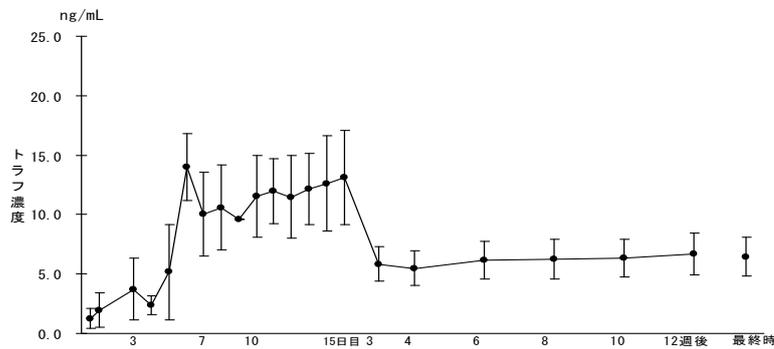
それぞれ図4及び図5に示した。



(平均値±標準偏差)

| | 12時間後 | 24時間後 | 3日後 | 4日後 | 7日後 | 8日後 | 10日後 | 12日後 | 15日後 | 中止/終了時 |
|--------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 例数 | 32 | 30 | 9 | 12 | 28 | 27 | 5 | 17 | 25 | 32 |
| トラフ濃度 (ng/mL) (平均値±標準偏差) | 1.4±0.9 | 2.2±1.5 | 3.6±2.1 | 3.6±2.1 | 9.6±3.1 | 10.3±3.1 | 11.6±3.4 | 12.0±4.1 | 13.5±5.5 | 12.6±5.8 |

<図4 二重盲検期におけるトラフ濃度推移>



(平均値±標準偏差)

| | 12時間後 | 24時間後 | 7日後 | 8日後 | 12日後 | 15日後 | 3週後 | 6週後 | 12週後 | 中止/終了時 |
|--------------------------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|---------|---------|---------|---------|
| 例数 | 21 | 20 | 20 | 19 | 12 | 18 | 21 | 20 | 15 | 19 |
| トラフ濃度 (ng/mL) (平均値±標準偏差) | 1.3±0.8 | 2.0±1.4 | 10.0±3.5 | 10.6±3.5 | 11.5±3.5 | 13.1±4.0 | 5.8±1.5 | 6.2±1.6 | 6.7±1.8 | 6.5±1.7 |

<図5 非盲検非対照期移行例におけるトラフ濃度推移>

(5) 第Ⅲ相臨床試験—最長 12 週— (試験番号 F506-CL-1108 : 5.3.5.2-3<2006 年 9 月~2008 年 2 月>)

16 歳以上 65 歳未満のステロイド抵抗性^x又はステロイド依存性^yで重症^zの活動期UC患者

^x ステロイド 40mg/日以上又は 1mg/kg/日以上 (経口又は点滴静注、PLD換算量) を 1 週間以上投与したにもかかわらず効果の得られない患者

^y ステロイド (経口又は点滴静注) を漸減中に再燃した患者 (ただし、治験薬投与開始 2 週間前はステロイド 10mg/日 (経口又は点滴静注、PLD換算) 以上が投与されており、用法・用量に変更がないこと)

^z 平成 9 年度診断基準案に基づき判定

(左側大腸炎型及び全大腸炎型) (目標症例数 10 例) (以下、「重症例」)、及び 1107 試験でプラセボ群に割り付けられた患者 (以下、「移行例」) を対象 (目標症例数 31 例) に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 19 施設で実施された。

用法・用量は、1107 試験の本剤群と同様とされた。

治験薬が投与されてから 2 週間 (以下、「2 週間投与例」) については、治験薬が投与された 32 例 (重症例 11 例及び移行例 21 例) 全例が有効性解析対象集団、安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされ、投与開始 2 週後以降 (以下、「継続投与移行例」) については、投与開始 2 週後に responder と判定された 28 例 (重症例 9 例及び移行例 19 例) 全例が有効性解析対象集団、安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である「DAI スコアによる改善度」の改善率を表 24 に示した。

<表 24 「DAI スコアによる改善度」の改善率>

| | | 投与開始 2 週後 (又は中止時) | 投与開始 12 週後 (又は中止時) |
|----------------|------------|-------------------|--------------------|
| 2 週間投与例 (32 例) | 重症例 (11 例) | 45.5% (5 例) | - |
| | 移行例 (21 例) | 57.1% (12 例) | - |
| 継続投与移行例 (28 例) | 重症例 (9 例) | 55.6% (5 例) | 66.7% (6 例) |
| | 移行例 (19 例) | 63.2% (12 例) | 42.1% (8 例) |

安全性について、2 例以上に認められた有害事象及び副作用を表 25～表 28 に示した。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は重症例で潰瘍性大腸炎・意識消失・血圧低下・ショック・血中ブドウ糖増加を発現した 1 例及び感染性腸炎 1 例が認められ、感染性腸炎は治験薬との因果関係が否定されなかった。

薬物動態について、2 週間投与例及び継続投与移行例におけるトラフ濃度の推移をそれぞれ図 6 及び図 7 に示した。

<表 25 2 週間投与例において 2 例以上に認められた有害事象>

| 有害事象 | 重症例 (11 例) | | 移行例 (21 例) | |
|----------|------------|----|------------|----|
| | 発現率 | 例数 | 発現率 | 例数 |
| 全体 | 100.0% | 11 | 85.7% | 18 |
| ALT 増加 | 45.5% | 5 | 9.5% | 2 |
| 倦怠感 | 27.3% | 3 | 9.5% | 2 |
| NAG 増加 | 27.3% | 3 | 4.8% | 1 |
| ほてり | 18.2% | 2 | 19.0% | 4 |
| 振戦 | 18.2% | 2 | 14.3% | 3 |
| 上腹部痛 | 18.2% | 2 | 4.8% | 1 |
| 白血球数増加 | 18.2% | 2 | 4.8% | 1 |
| γ-GTP 増加 | 18.2% | 2 | 0.0% | 0 |
| 頭痛 | 0.0% | 0 | 14.3% | 3 |
| 異常感 | 0.0% | 0 | 9.5% | 2 |
| 鼻咽頭炎 | 0.0% | 0 | 9.5% | 2 |
| 潮紅 | 0.0% | 0 | 9.5% | 2 |

<表 26 2 週間投与例において 2 例以上に認められた副作用>

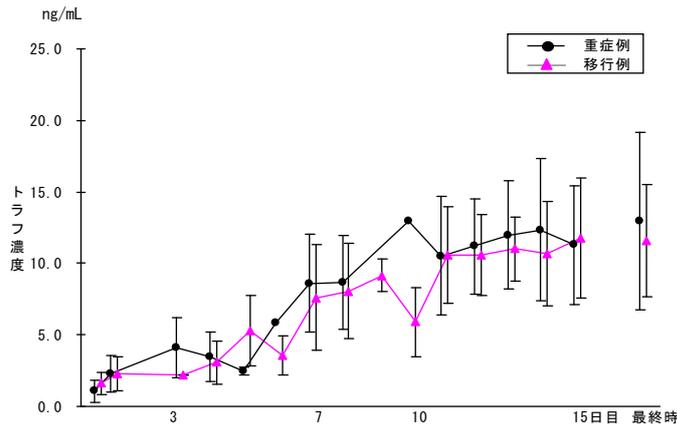
| 副作用 | 重症例 (11 例) | | 移行例 (21 例) | |
|--------|------------|----|------------|----|
| | 発現率 | 例数 | 発現率 | 例数 |
| 全体 | 72.7% | 8 | 57.1% | 12 |
| ALT 増加 | 27.3% | 3 | 4.8% | 1 |
| 振戦 | 18.2% | 2 | 14.3% | 3 |
| NAG 増加 | 18.2% | 2 | 4.8% | 1 |
| 上腹部痛 | 18.2% | 2 | 0.0% | 0 |
| ほてり | 9.1% | 1 | 14.3% | 3 |
| 倦怠感 | 9.1% | 1 | 9.5% | 2 |
| 潮紅 | 0.0% | 0 | 9.5% | 2 |

<表 27 継続投与移行例において2例以上に認められた有害事象>

| 有害事象 | 重症例 (9例) | | 移行例 (19例) | |
|----------|----------|----|-----------|----|
| | 発現率 | 例数 | 発現率 | 例数 |
| 全体 | 100.0% | 9 | 94.7% | 18 |
| 振戦 | 44.4% | 4 | 36.8% | 7 |
| ALT 増加 | 44.4% | 4 | 10.5% | 2 |
| NAG 増加 | 33.3% | 3 | 21.1% | 4 |
| 倦怠感 | 33.3% | 3 | 15.8% | 3 |
| 上腹部痛 | 33.3% | 3 | 5.3% | 1 |
| 鼻咽頭炎 | 22.2% | 2 | 21.1% | 4 |
| ほてり | 22.2% | 2 | 21.1% | 4 |
| 感覚鈍麻 | 11.1% | 1 | 15.8% | 3 |
| 好中球数増加 | 11.1% | 1 | 10.5% | 2 |
| 白血球数増加 | 11.1% | 1 | 10.5% | 2 |
| 耐糖能障害 | 11.1% | 1 | 10.5% | 2 |
| 咽喉頭疼痛 | 11.1% | 1 | 10.5% | 2 |
| 頭痛 | 0.0% | 0 | 31.6% | 6 |
| 異常感 | 0.0% | 0 | 10.5% | 2 |
| 尿中タンパク陽性 | 0.0% | 0 | 10.5% | 2 |
| 月経困難症 | 0.0% | 0 | 10.5% | 2 |
| 脱毛症 | 0.0% | 0 | 10.5% | 2 |
| 潮紅 | 0.0% | 0 | 10.5% | 2 |

<表 28 継続投与移行例において2例以上に認められた副作用>

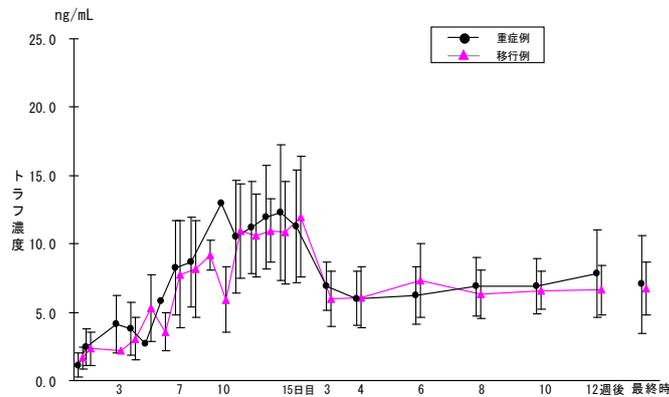
| 副作用 | 重症例 (9例) | | 移行例 (19例) | |
|----------|----------|----|-----------|----|
| | 発現率 | 例数 | 発現率 | 例数 |
| 全体 | 100.0% | 9 | 94.7% | 18 |
| 振戦 | 44.4% | 4 | 36.8% | 7 |
| NAG 増加 | 22.2% | 2 | 21.1% | 4 |
| ALT 増加 | 22.2% | 2 | 5.3% | 1 |
| 上腹部痛 | 22.2% | 2 | 0.0% | 0 |
| 倦怠感 | 11.1% | 1 | 15.8% | 3 |
| 感覚鈍麻 | 11.1% | 1 | 15.8% | 3 |
| ほてり | 11.1% | 1 | 15.8% | 3 |
| 尿中タンパク陽性 | 0.0% | 0 | 10.5% | 2 |
| 頭痛 | 0.0% | 0 | 10.5% | 2 |
| 脱毛症 | 0.0% | 0 | 10.5% | 2 |
| 潮紅 | 0.0% | 0 | 10.5% | 2 |



(平均値±標準偏差)

| | | 12時間後 | 24時間後 | 3日後 | 4日後 | 7日後 | 8日後 | 10日後 | 12日後 | 15日後 | 中止/終了時 |
|-----|--------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|----------|----------|
| 重症例 | 例数 | 11 | 11 | 2 | 8 | 10 | 8 | 1 | 6 | 9 | 11 |
| | トラフ濃度 (ng/mL) (平均値±標準偏差) | 1.1±0.8 | 2.3±1.2 | 4.1±2.1 | 3.5±1.7 | 8.6±3.4 | 8.7±3.3 | 13.0 | 11.2±3.3 | 11.3±4.2 | 13.0±6.2 |
| 移行例 | 例数 | 21 | 21 | 1 | 7 | 16 | 21 | 2 | 13 | 18 | 21 |
| | トラフ濃度 (ng/mL) (平均値±標準偏差) | 1.6±0.8 | 2.3±1.2 | 2.2 | 3.1±1.5 | 7.6±3.7 | 8.1±3.4 | 5.9±2.4 | 10.6±2.9 | 11.8±4.2 | 11.6±3.9 |

<図 6 2週間投与例におけるトラフ濃度推移>



(平均値±標準偏差)

| | | 12時間後 | 24時間後 | 7日後 | 8日後 | 12日後 | 15日後 | 3週後 | 6週後 | 12週後 | 中止/終了時 |
|-----|--------------------------|---------|---------|---------|---------|----------|----------|---------|---------|---------|---------|
| 重症例 | 例数 | 9 | 9 | 9 | 8 | 6 | 9 | 9 | 8 | 7 | 9 |
| | トラフ濃度 (ng/mL) (平均値±標準偏差) | 1.1±0.9 | 2.4±1.3 | 8.2±3.4 | 8.7±3.3 | 11.2±3.3 | 11.3±4.2 | 6.9±1.8 | 6.2±2.1 | 7.8±3.2 | 7.1±3.6 |
| 移行例 | 例数 | 19 | 19 | 14 | 19 | 11 | 16 | 18 | 18 | 13 | 17 |
| | トラフ濃度 (ng/mL) (平均値±標準偏差) | 1.6±0.8 | 2.3±1.2 | 7.8±3.9 | 8.1±3.5 | 10.6±3.0 | 12.0±4.4 | 6.0±2.0 | 7.3±2.7 | 6.6±1.8 | 6.7±1.9 |

<図7 継続投与移行例におけるトラフ濃度推移>

<機構における審査の概略>

(1) 臨床的位置づけについて

申請者は、UC の治療体系における本剤の臨床的位置づけについて、以下のように説明している。

平成 17 年度治療指針案では、難治性の活動期 UC に対する治療法はステロイド依存例とステロイド抵抗例に分類して提示されており、ステロイド依存例に対しては AZA 又は 6-MP による治療を行うこと、ステロイド抵抗例に対しては、AZA 又は 6-MP による治療の併用下で、中等症では血球成分除去療法、重症ではシクロスポリン持続静注療法を行ってもよいことが記載されている。

本剤の臨床試験では、主に中等症から重症で難治性の活動期 UC 患者を対象に評価しており、ステロイド依存例とステロイド抵抗例ともに改善傾向が認められ、また、重症例でも改善例が認められている（「(2) 有効性について ③ 重症例について 及び ④ ステロイド抵抗性とステロイド依存性について」の項参照）。このため、中等症から重症で難治性の活動期 UC 患者が本剤の対象となると考える。既存薬との位置づけを比較すると、AZA は緩解維持を目的とした使用が中心となり、シクロスポリン持続静注療法は手術前の炎症抑制や外科手術の回避を主な目的として重症例に使用される薬剤であるため、本剤とは異なる位置づけの薬剤と考える。また、血球成分除去療法については、平成 17 年度治療指針案では中等症のステロイド抵抗例に対する治療法と位置づけられているものの、内視鏡的に重症の潰瘍像が認められる患者や罹病期間が長くステロイドが長期間使用されている患者ではその有効性は必ずしも十分ではないとされていること、体外循環法であり患者の精神的及び肉体的負担が

大きいという側面がある。

以上から、本剤による治療は、中等症から重症で難治性の UC 患者に対する新たな治療の選択肢になると考えた。

機構は、以下のように考える。

本剤については、臨床試験において中等症から重症で難治性の活動期 UC 患者における臨床症状の改善効果が示されているため、当該患者に対し活動期の炎症症状を沈静化することを目的とする治療の選択肢の一つとなり得ると考える。しかし、激症のように緊急的に手術の要否を判断することが必要となる患者に対する試験は実施されていないことから、緊急的手術回避を目的とした本剤の有効性は示されていない。

一方、本剤は、UC 患者に対する治療時には、短期間ではあるものの、設定された目標トラフ濃度（10～15ng/mL）が臓器移植適用時と同レベルに達し、本剤が適応を有する他の自己免疫疾患（全身型重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎）治療時よりも高トラフ濃度となることから、有害事象の発現頻度が高くなる懸念がある。また、本剤の添付文書では重篤な副作用として腎不全、心不全、感染症、全身痙攣等について致命的な経過を辿ることもあることが注意喚起されていることから、本剤投与の際にはリスク・ベネフィットを十分考慮し、既存の治療法で治療効果が期待できる患者には使用しないことが適当と考える。さらに、UC 患者に対し本剤を 12 週を超えて使用した際の有効性及び安全性は十分に検討されておらず、本剤の緩解維持効果は検証されていないため、現時点においては本剤の投与は 12 週間までとし、緩解導入後は治療指針案に準じ、他の治療への切替えを考慮すべきと考える。

(2) 有効性について

機構は、以下の ①～⑤ について検討した結果、中等症から重症で難治性の活動期 UC 患者における本剤の有効性は期待できると考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

① 主要評価項目について

第Ⅲ相臨床試験（1107）の二重盲検期における主要評価項目は、投与開始 2 週後（又は中止時）の「DAI スコアによる改善度」の改善率とされていた。

申請者は、評価期間及び主要評価項目を設定した理由を以下のように説明している。

i) 評価期間について

第Ⅲ相臨床試験（1107）における対象患者は平成 17 年度治療指針案で定義されている難治性の患者であり、本剤投与開始前の臨床的重症度は中等症 95.2%（59/62 例）及び重症 4.8%（3/62 例）で、排便回数（平均値±標準偏差、以下、同様）は 7.6±3.3 回/日、DAI スコアは 9.5±1.4 であった。また、「潰瘍性大腸炎難治例の大腸切除の適応を定める」（厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班、平成 13 年度研究報告書：97-98, 2002）の「ステロイドの投与量による UC の手術適応指針（案）」（以下、「手術適応指針案」）における手術適応に該当するステロイド

投与量を満たす患者は 83.9% (52/62 例) であった。このような難治性で重症度が中等症以上の患者では、治療が無効と考えられる場合、外科的治療を含めた他の治療に速やかに移行する必要があるため、治療効果の見極めを早期に行う必要があると考えた。また、2週間以上適切な治療が行われない場合には、ステロイドの生涯投与量を大きく増加させる可能性が高まるとともに、急性増悪（大出血、中毒性巨大結腸症、穿孔等）から生命予後に大きく影響する可能性も考えられ、2週間以上のプラセボ投与は倫理的に実施不可能と考えた。

さらに、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」班による潰瘍性大腸炎の治療指針改訂案に関する研究（平成 15 年度研究報告書: 14-18, 2004）（以下、「平成 15 年度治療指針案」）によると、「活動期治療では 2 週以内に改善が認められない場合を無効とし、他の治療法に切り替える」と記載されており、早期の治療効果発現の重要性が指摘されるとともに、症状が重い患者であったとしても、入院管理下で臨床症状を注意深く観察し、症状悪化時の中止基準を設定することで、2週間程度であればプラセボ投与が可能になると考えられた。

一方、活動期の UC 患者を対象とした国内外における類薬の臨床試験の報告を調査したところ、治療効果の判定時期はシクロスポリン（注：UC に対しては本邦未承認）で 2 週（N Engl J Med 330: 1841-1845, 1994）、5-ASA 製剤で 6 週（N Engl J Med 317: 1625-1629, 1987）、血球成分除去療法で 7 週（Curr Pharm Des 9: 307-321, 2003; 日本アフェレシス学会雑誌 18: 117-131, 1999）、インフリキシマブ（遺伝子組換え）（注：UC に対しては本邦未承認）で 8 週（ACT1 及び ACT2, N Engl J Med 353: 2462-2476, 2005）であった。これらの判定時期は、各治療法の効果発現時期、評価方法、対象患者、投与期間等を考慮して設定されたものと考えられる。なお、欧米において既存治療抵抗性の UC に対する適応を有するインフリキシマブ（遺伝子組換え）のプラセボ対照比較試験では、プラセボの投与期間も 30 週間又は 54 週間と設定されていたが、当該試験の選択基準は、過去 18 ヶ月以内にステロイド抵抗性又はステロイド依存性を示していれば組入れ直前の状態は不問であり、ステロイドが未使用であっても 5 年以内に AZA 又は 6-MP で効果不十分又は治療継続が困難となる副作用が認められていれば組入れ可能とされ、また、Mayo スコアが 6 以上、内視鏡所見サブスコアが 2 点以上の患者が対象とされていたが、臨床的重症度は不問とされていた。

ii) 主要評価項目と緩解導入について

「i) 評価期間について」の項で述べたように、第Ⅲ相臨床試験（二重盲検期）（1107）の評価期間は 2 週間と設定し、改善率を指標とした。

第Ⅲ相臨床試験（1107）及び第Ⅲ相臨床試験（最長 12 週）（1108）の試験成績を表 29 及び表 30 に示した。

第Ⅲ相臨床試験（二重盲検期）（1107）の主要評価項目である投与開始 2 週後（又は中止時）の「DAIスコアによる改善度」の改善率では、プラセボ群と本剤群の間に有意差が認められた（ $p=0.003$ 、Fisherの正確検定）。また、投与開始後 2 週時点でresponderと判定

された患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（非盲検非対照期）（1107）において、最終評価時点で 45.0%（9/20^{aa}例）が緩解導入に至っており、同様に、第Ⅲ相臨床試験（1108）の重症例で 55.6%（5/9 例）、移行例で 55.6%（10/18^{bb}例）が緩解導入に至っていた。

<表 29 投与開始 2 週後（又は中止時）の有効性（1107 及び 1108 試験）>

| 投与開始 2 週後 （又は中止時） | | DAI スコアによる改善度 [*] | | 緩解導入 [*] | 臨床的緩解 [*] | 内視鏡的緩解 [*] | 内視鏡的に [*] 十分な改善 |
|----------------------|-------------------|----------------------------|------------------|-------------------|--------------------|---------------------|-----------------------------|
| | | 改善 (Partial 以上) | complete | | | | |
| 1107 試験 (二重盲検期) | プラセボ群 (30 例) | 13.3% (4/30 例) | 0.0% (0/30 例) | 6.9% (2/29 例) | 16.7% (5/30 例) | 3.3% (1/30 例) | 13.8% (4/29 例) |
| | 本剤群 (32 例) | 50.0% (16/32 例) | 0.0% (0/32 例) | 9.7% (3/31 例) | 18.8% (6/32 例) | 25.0% (8/32 例) | 22.6% (7/31 例) |
| | p 値 ^{a)} | 0.003 | - | 1.000 | 1.000 | 0.027 | 0.509 |
| 1108 試験 | 移行例 (21 例) | 57.1% (12/21 例) | 9.5% (2/21 例) | 30.0% (6/20 例) | 52.4% (11/21 例) | 15.0% (3/20 例) | 35.0% (7/20 例) |
| | 重症例 (11 例) | 45.5% (5/11 例) | 0.0% (0/11 例) | 0.0% (0/11 例) | 18.2% (2/11 例) | 0.0% (0/11 例) | 0.0% (0/11 例) |

^{a)} Fisher の正確検定

* 表 5 参照

注：本剤投与前に内視鏡的緩解、内視鏡的に十分な改善が認められていた患者、又は欠測の患者は解析対象集団から除外されたため、各評価項目の例数と母数が異なる場合がある

<表 30 投与開始 12 週後（又は中止時）の有効性（1107 及び 1108 試験）>

| 投与開始 12 週後 （又は中止時） | | DAI スコアによる改善度 [*] | | 緩解導入 [*] | 臨床的緩解 [*] | 内視鏡的緩解 [*] | 内視鏡的に [*] 十分な改善 |
|-----------------------|---------------|----------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|---------------------|-----------------------------|
| | | 改善 (Partial 以上) | complete | | | | |
| 1107 試験 (非盲検非対照期) | 継続例 (21 例) | 61.9% (13/21 例) | 4.8% (1/21 例) | 45.0% (9/20 例) | 57.1% (12/21 例) | 42.9% (9/21 例) | 55.0% (11/20 例) |
| 1108 試験 | 移行例 (19 例) | 42.1% (8/19 例) | 10.5% (2/19 例) | 55.6% (10/18 例) | 73.7% (14/19 例) | 38.9% (7/18 例) | 61.1% (11/18 例) |
| | 重症例 (9 例) | 66.7% (6/9 例) | 11.1% (1/9 例) | 55.6% (5/9 例) | 66.7% (6/9 例) | 33.3% (3/9 例) | 55.6% (5/9 例) |

* 表 5 参照

注：本剤投与前に内視鏡的緩解、内視鏡的に十分な改善が認められていた患者、又は欠測の患者は解析対象集団から除外されたため、各評価項目の例数と母数が異なる場合がある

i) 及び ii) を踏まえて、機構は、本剤の評価期間及び主要評価項目について、以下のよう考える。

第Ⅲ相臨床試験（1107）の対象患者は、中等症から重症で難治性の患者であり、多くの患者が手術適応指針案の手術適応となるステロイド投与量を満たす患者に該当することを考慮すると、効果の発現を短期間で評価することの重要性は理解できる。

また、実際に第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）に組み入れられた患者について、投与開始 2 週後までに投与を終了し、本剤の継続投与が行われなかった患者の治験薬投与終了後の治療内容の内訳を申請者に照会したところ、表 31 が提示された。なお、第Ⅲ相臨床試験（1107）でプラセボ群に組み入れられた患者 30 例のうち、21 例は第Ⅲ相臨床試験（1108）に移行しており、8 例は除外基準に抵触（投与開始 2 週後に「軽症かつ/又は DAI スコアが 6 点未満」）したためその時点で試験を終了し、1 例は、第Ⅲ相臨床試験（1107）の投与開始 2 週未満で UC の悪化により治験中止となっている。プラセボ群については予後調査を行っていなかったため、1108 試験に移行しなかった 8 例の試験終了後の治療内容は不明とされている。

^{aa} 投与前より「内視鏡所見の十分な改善」が認められているため 1 例が、有効性解析対象集団から除外された

^{bb} 投与前より「内視鏡所見の十分な改善」が認められているため 1 例が、有効性解析対象集団から除外された

<表 31 投与開始 2 週間までに投与を終了した患者における治験薬投与終了後の治療内容>

| 治験薬投与終了後の治療内容* | 1107 試験 | 1108 試験 | | 合計 | 治験薬投与終了日からの治療開始日 |
|------------------------|---------------------------|-----------------------|--------------|-----|--------------------------------|
| | 本剤群 (11 例) | プラセボ移行例 (2 例) | 重症例 (2 例) | | |
| 大腸摘出術 | 1 例 ^{a), b)} | — | 1 例 | 2 例 | 0 日、20 日 |
| 血球成分除去療法 | 4 例 ^{c), d), e)} | 1 例 ^{b)} | 1 例 | 6 例 | 3 日、5 日、6 日、20 日、23 日 |
| シクロスポリン | 3 例 ^{c), f), g)} | — | — | 3 例 | 0 日、2 日、26 日 |
| ステロイド強力静注療法又はステロイド動注療法 | — | — | — | 0 例 | |
| 経口ステロイドの増量 | — | 1 例 ^{b)} | — | 1 例 | 7 日 |
| ステロイド注腸の追加 | 2 例 ^{d), f)} | — | — | 2 例 | 12 日、14 日 |
| AZA | 4 例 ^{b), d), f)} | 2 例 ^{b), f)} | — | 6 例 | 2 日、7 日、9 日、14 日 ^{d)} |
| 6-MP | 2 例 ^{c), g)} | — | — | 2 例 | 7 日、18 日 |
| 5-ASA 製剤の増量 | 1 例 ^{d)} | — | — | 1 例 | 2 日 |
| インフリキシマブ (遺伝子組換え) | 1 例 | — | — | 1 例 | 11 日 |
| タクロリムス水和物 | — | 1 例 ^{d)} | — | 1 例 | 2 日 |
| 不明 (予後調査に協力が得られなかった) | 2 例 | — | — | 2 例 | — |

* ステロイド及び 5-ASA 製剤については、減量又は投与量変更なしの場合は集計対象外とした
^{a)} 本剤群 11 例中 2 例は大腸摘出術の有無が確認できなかったため、調査対象は 9 例
^{b)-f)} 各記号はそれぞれ同一患者を示す
^{d)} 本剤投与開始前より投与が開始されている患者が 2 例存在する

投与開始 2 週間までに本剤の投与を終了した殆どの患者に対し、大腸摘出術、血球成分除去療法、シクロスポリン、経口ステロイドの増量等の治療が早期に行われていたことも勘案すると、プラセボ対照の設定が可能な期間として 2 週間の評価期間を設定したこともやむを得なかったと考える。

一方、活動期にある UC 患者の治療の目的は緩解に至らせることであり、緩解導入効果を以て治療の成否を評価することが非常に重要であると考え、2 週間という短期間では緩解導入効果は十分に評価できないため、「DAI スコアによる改善度」を主要評価項目に設定したことは許容可能である。

したがって、第Ⅲ相臨床試験 (1107) において主要評価項目を投与開始 2 週間 (又は中止時) の「DAI スコアによる改善度」の改善率とし、プラセボ群と本剤群の間で有意差が認められていることから、機構は、本剤による疾患活動性の改善に対する有効性は認められると考える。ただし、評価期間として設定した投与開始 2 週間 (又は中止時) の時点では緩解導入効果にプラセボ群との差は認められておらず、第Ⅲ相臨床試験 (1107) では緩解導入効果まで確認することはできなかった。

なお、第Ⅲ相臨床試験 (非盲検非対照期) (1107) 及び第Ⅲ相臨床試験 (1108) では本剤投与開始 2 週時に改善の認められた患者に対し投与を継続しており、投与開始 12 週間以内に 51.1% (24/47 例) の患者が緩解導入に至っていた。投与開始 2 週間以降、比較対照群が設定されていないため、本剤の緩解導入効果を検証することはできないが、投与開始後 2 週時点では緩解導入に至らずとも改善の認められた患者に対し、その後継続投与することにより、緩解導入へ至る可能性は示唆されていると考える。

iii) 盲検性について

第Ⅲ相臨床試験 (1107) では、二重盲検期が終了する投与開始後 2 週時 (又は中止時) に患者毎に開鍵された。

申請者は、患者毎に開鍵する計画を採用した理由、及び当該開鍵方法が盲検性、並びに有効性及び安全性の評価に及ぼす影響について、以下のように説明している。

ア) 当該開鍵方法を計画した理由

後期第Ⅱ相臨床試験（04 及び 06）成績から、本剤群で投与開始後 2 週時に non-responder であった患者は、それ以降継続投与しても更なる改善が期待できないこと、プラセボ群でも軽症まで改善する患者が認められることが示唆された。したがって、第Ⅲ相臨床試験（1107）では、倫理的配慮から、本剤群で non-responder であった患者又はプラセボ群で症状が改善し軽症となった患者について、速やかに次の治療を選択できるようにすることが必要と考えた。

イ) 二重盲検期の盲検性、並びに有効性及び安全性の評価に及ぼす影響について

症例毎に開鍵することによる予見可能性を排除するために、第Ⅲ相臨床試験（1107）の無作為化割付の方法を、施設単位で本剤群とプラセボ群のバランスを考慮する方法ではなく、中央登録方式により全体での各群のバランスを考慮する方法とした。有効性に関しては、投与開始後 2 週時（又は中止時）の有効性データを固定した後に開鍵しているため、当該開鍵方法が有効性評価に及ぼす影響はない。また、安全性に関しては、投与開始 2 週後以降に判明した二重盲検期の有害事象に対する因果関係の判定は開鍵後となるため、その際の副作用の判定に開鍵が与える影響は否定できないと考えた。

機構は、DAI スコアには医師の主観的判断に基づいて評価する項目が含まれていることから、患者毎の開鍵により得られた情報に基づき、治験責任医師等が各患者の二重盲検期の治療群を類推することにより DAI スコアの評価に影響を及ぼす可能性があり、また、有害事象に対する因果関係の判定にも影響を及ぼす可能性を否定できないと考える。

一方で、第Ⅲ相臨床試験（1107）の対象患者が難治性で中等症から重症の活動期 UC 患者であり、これらの患者に対する治療法の選択肢が少ないことを考慮すると、当該開鍵方法が有効性及び安全性評価に影響を及ぼす可能性は否定できないものの、継続投与の対象となる適切な患者を選択するためにやむを得ない方策であったと考える。

② DAI スコアを構成する個々の評価項目について

第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）における DAI スコアを構成する個々の評価項目の投与前と投与開始 2 週後（又は中止時）及び 12 週後（又は中止時）の変化量を表 32 及び表 33 に示した。

<表 32 投与開始 2 週後（又は中止時）の有効性（1107 及び 1108 試験）>

| 投与開始 2 週後 (又は中止時) | | DAI スコア ^{a)} の変化量 | | | | | 排便回数の変化量 (回/日) |
|----------------------|-------------------|-----------------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| | | 総スコア | 排便回数 | 血便 | 内視鏡所見 | 医師の評価 | |
| 1107 試験 (二重盲検期) | プラセボ群 (30 例) | -2.3±2.33 (29 例) ^{b)} | -0.9±0.94 (30 例) | -0.7±0.99 (30 例) | -0.2±0.38 (29 例) ^{b)} | -0.4±0.68 (29 例) ^{b)} | -2.3±2.85 (30 例) |
| | 本剤群 (32 例) | -3.6±2.83 (28 例) ^{b)} | -0.9±1.01 (32 例) | -1.1±0.82 (32 例) | -0.7±0.61 (28 例) ^{b)} | -0.8±0.84 (28 例) ^{b)} | -3.0±3.29 (32 例) |
| | p 値 ^{a)} | 0.091 | 0.941 | 0.099 | <0.001 | 0.109 | 0.174 |
| 1108 試験 | 移行例 (21 例) | -3.6±1.86 (21 例) | -0.8±0.75 (21 例) | -1.0±0.71 (21 例) | -0.8±0.54 (21 例) | -1.0±0.50 (21 例) | -2.2±1.89 (21 例) |
| | 重症例 (11 例) | -5.3±2.74 (9 例) ^{b)} | -1.0±1.18 (11 例) | -1.8±1.17 (11 例) | -0.8±0.67 (9 例) ^{b)} | -1.1±0.60 (9 例) ^{b)} | -3.7±6.08 (11 例) |

平均値±標準偏差 (例数)

^{a)} Wilcoxon 順位和検定

^{b)} 欠測のため、解析対象集団から除外された患者が存在する

* 表 5 参照

<表 33 投与開始 12 週後（又は中止時）の有効性（1107 及び 1108 試験）>

| 投与開始 12 週後 （又は中止時） | | DAI スコア ^{a)} の変化量 | | | | | 排便回数の変化量 （回/日） |
|-----------------------|---------------|-----------------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| | | 総スコア | 排便回数 | 血便 | 内視鏡所見 | 医師の評価 | |
| 1107 試験 （非盲検非対照期） | 継続例 （21 例） | -5.0±2.77 （19 例） ^{a)} | -1.4±0.92 （21 例） | -1.3±0.90 （21 例） | -1.0±0.58 （19 例） ^{a)} | -1.3±0.81 （19 例） ^{a)} | -4.3±2.94 （21 例） |
| | 移行例 （19 例） | -3.8±2.31 （17 例） ^{a)} | -0.6±0.84 （19 例） | -0.7±0.87 （19 例） | -1.1±0.56 （17 例） ^{a)} | -1.2±0.75 （17 例） ^{a)} | -1.2±3.04 （19 例） |
| 1108 試験 | 重症例 （9 例） | -7.6±3.47 （9 例） | -1.6±1.13 （9 例） | -2.7±0.71 （9 例） | -1.6±1.13 （9 例） | -1.8±0.97 （9 例） | -6.4±4.48 （9 例） |

平均値±標準偏差（例数）

^{a)} 欠測のため、解析対象集団から除外された患者が存在する

* 表 5 参照

機構は、第Ⅲ相臨床試験（二重盲検期）（1107）において、プラセボ群に比べ本剤群では投与開始 2 週後に排便回数スコアを除いたいずれの項目においても改善傾向が認められていることを確認した。また、第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）で投与開始 12 週後まで継続投与された患者において、投与開始 12 週後の各評価項目は投与前に比べて一律に減少していることを確認した。

③ 重症例について

申請者は、重症患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

本邦の UC 患者は約 8 万人（1108 試験計画立案時）であり、重症例は約 15.3%、難治例はそのうち 15~20%とされているため（日本臨牀 57: 115-120, 1999）、1 年間の治験期間では約 10 例程度の集積が上限と考えられた。

第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）を併合し、投与開始 2 週後（又は中止時）及び投与開始 12 週後（又は中止時）における有効性評価項目の試験成績を治験薬投与前の重症度分類毎で表 34 及び表 35 に示した。

<表 34 投与開始 2 週後における投与前の重症度分類毎の有効性（1107 及び 1108 試験の合計）>

| 投与開始 2 週後（又は中止時） | | | DAI スコアによる改善度 ^{a)} | | 緩解導入 [*] | 臨床的緩解 [*] | 内視鏡的緩解 [*] | 内視鏡的に [*] 十分な改善 |
|-------------------------------------|-------------------|------------|-----------------------------|------------------|-------------------|--------------------|---------------------|-----------------------------|
| | | | 改善 (Partial 以上) | complete | | | | |
| 1107 試験 （二重盲検期） 及び 1108 試験 | 中等症 ^{a)} | プラセボ（30 例） | 13.3% （4/30 例） | 0.0% （0/30 例） | 6.9% （2/29 例） | 16.7% （5/30 例） | 3.3% （1/30 例） | 13.8% （4/29 例） |
| | | 本剤（57 例） | 50.9% （29/57 例） | 3.5% （2/57 例） | 16.4% （9/55 例） | 31.6% （18/57 例） | 17.9% （10/56 例） | 25.5% （14/55 例） |
| | 重症 ^{a)} | プラセボ（0 例） | - | - | - | - | - | - |
| | | 本剤（7 例） | 57.1% （4/7 例） | 0.0% （0/7 例） | 0.0% （0/7 例） | 14.3% （1/7 例） | 14.3% （1/7 例） | 0.0% （0/7 例） |

^{a)} 投与前の重症度

* 表 5 参照

注：本剤投与前に内視鏡的緩解、内視鏡的に十分な改善が認められていた患者、又は欠測の患者は解析対象集団から除外されたため、各評価項目の例数と母数が異なる場合がある

<表 35 投与開始 12 週後における投与前の重症度分類毎の有効性（1107 及び 1108 試験の合計）>

| 投与開始 12 週後（又は中止時） | | | DAI スコアによる改善度 ^{a)} | | 緩解導入 [*] | 臨床的緩解 [*] | 内視鏡的緩解 [*] | 内視鏡的に [*] 十分な改善 |
|------------------------------------|-----------------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|-----------------------------|
| | | | 改善 (Partial 以上) | complete | | | | |
| 1107 試験 （非盲検非対照期） 及び 1108 試験 | 中等症 ^{a)} （44 例） | 52.3% （23/44 例） | 6.8% （3/44 例） | 50.0% （21/42 例） | 65.9% （29/44 例） | 37.2% （16/43 例） | 57.1% （24/42 例） | |
| | 重症 ^{a)} （5 例） | 80.0% （4/5 例） | 20.0% （1/5 例） | 60.0% （3/5 例） | 60.0% （3/5 例） | 60.0% （3/5 例） | 60.0% （3/5 例） | |

^{a)} 投与前の重症度

* 表 5 参照

注：本剤投与前に内視鏡的緩解、内視鏡的に十分な改善が認められていた患者、又は欠測の患者は解析対象集団から除外されたため、各評価項目の例数と母数が異なる場合がある

なお、第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）の仮登録時（前観察期）に重症であった患者は

14例であり、投与開始12週後（又は中止時）の「DAIスコアの改善度」の改善率は50.0%（7/14例）、臨床的緩解率は42.9%（6/14例）、内視鏡的緩解率は28.6%（4/14例）、緩解導入率は35.7%（5/14例）であった（3例が投与開始後2週時点でnon-responderと判定されたため、投与開始後2週以降の継続投与は行われていない）。

機構は、重症の症例数は少ないが、重症例で中等症例に対し効果が著しく劣るような傾向は認められていないと考える。しかし、臨床試験での重症例の症例数は限られているため、重症例における本剤の有効性について、製造販売後調査等で確認していく必要があると考える。

④ ステロイド抵抗性とステロイド依存性について

申請者は、難治例のうち、ステロイド抵抗性の患者とステロイド依存性の患者のそれぞれに対する有効性について、以下のように説明している。

平成15年度治療指針案に基づいて難治性の基準を定義し、第Ⅲ相臨床試験（1107及び1108）を実施した。両試験を併合した投与開始2週後（又は中止時）及び投与開始12週後（又は中止時）の有効性評価項目の試験成績を難治性の分類毎で表36及び表37に示した。ステロイド抵抗性に比べステロイド依存性の患者では投与開始12週後における内視鏡所見の評価を含む項目についての有効性が低い傾向が認められたが、患者背景からこの原因を特定することは困難であった。

<表36 投与開始2週後（又は中止時）における難治性の分類毎の有効性（1107及び1108試験の合計）>

| 投与開始2週後（又は中止時） | | | DAIスコアによる改善度* | | 緩解導入* | 臨床的緩解* | 内視鏡的緩解* | 内視鏡的に十分な改善 |
|-----------------------------------|----------------------------|---------------|-------------------|-----------------|------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| | | | 改善 (Partial以上) | complete | | | | |
| 1107試験 (二重盲検期) 及び 1108試験 | ステロイド抵抗性 | プラセボ (9例) | 11.1% (1/9例) | 0.0% (0/9例) | 0.0% (0/9例) | 11.1% (1/9例) | 0.0% (0/9例) | 22.2% (2/9例) |
| | | 本剤 (24例) | 54.2% (13/24例) | 0.0% (0/24例) | 8.7% (2/23例) | 25.0% (6/24例) | 25.0% (6/24例) | 17.4% (4/23例) |
| | ステロイド依存性 | プラセボ (21例) | 14.3% (3/21例) | 0.0% (0/21例) | 10.0% (2/20例) | 19.0% (4/21例) | 4.8% (1/21例) | 10.0% (2/20例) |
| | | 本剤 (39例) | 51.3% (20/39例) | 5.1% (2/39例) | 18.4% (7/38例) | 33.3% (13/39例) | 13.2% (5/38例) | 26.3% (10/38例) |
| | ステロイド抵抗性 かつ ステロイド依存性 | プラセボ (0例) | - | - | - | - | - | - |
| | | 本剤 (1例) | 0.0% (0/1例) | 0.0% (0/1例) | 0.0% (0/1例) | 0.0% (0/1例) | 0.0% (0/1例) | 0.0% (0/1例) |

* 表5参照

注：本剤投与前に内視鏡的緩解、内視鏡的に十分な改善が認められていた患者、又は欠測の患者は解析対象集団から除外されたため、各評価項目の例数と母数が異なる場合がある

<表37 投与開始12週後（又は中止時）における難治性の分類毎の有効性（1107及び1108試験の合計）>

| 投与開始12週後（又は中止時） | | DAIスコアによる改善度* | | 緩解導入* | 臨床的緩解* | 内視鏡的緩解* | 内視鏡的に十分な改善 |
|---------------------------------|---------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | 改善 (Partial以上) | complete | | | | |
| 1107試験 (非盲検非対照期) 及び1108試験 | ステロイド抵抗性 (18例) | 72.2% (13/18例) | 5.6% (1/18例) | 64.7% (11/17例) | 72.2% (13/18例) | 61.1% (11/18例) | 70.6% (12/17例) |
| | ステロイド依存性 (31例) | 45.2% (14/31例) | 9.7% (3/31例) | 43.3% (13/30例) | 61.3% (19/31例) | 26.7% (8/30例) | 50.0% (15/30例) |
| | ステロイド抵抗性、 かつステロイド依存性 (0例) | - | - | - | - | - | - |

* 表5参照

注：本剤投与前に内視鏡的緩解、内視鏡的に十分な改善が認められていた患者、又は欠測の患者は解析対象集団から除外されたため、各評価項目の例数と母数が異なる場合がある

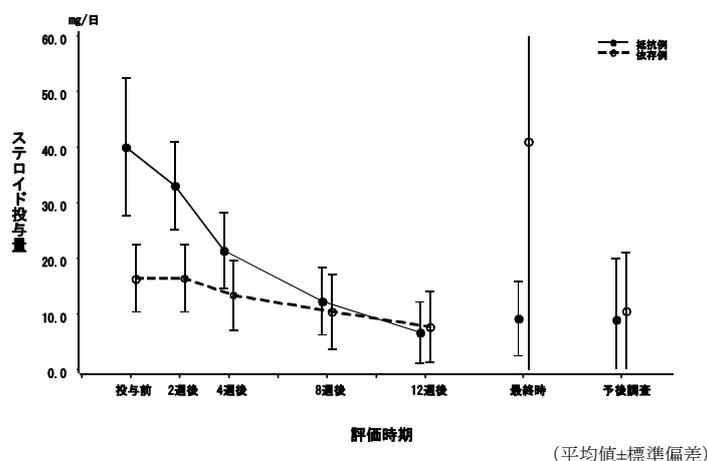
機構は、ステロイド抵抗性よりもステロイド依存性の患者で投与開始 12 週後の有効性に低い傾向が認められているが、ステロイド依存性の患者においても、投与開始 2 週後に「DAI スコアによる改善度」の改善傾向が認められていること、その後継続投与することにより緩解導入へ至る症例があることを勘案すると、ステロイド依存性の患者に対しても本剤の有効性は示されているものとする。ただし、臨床試験で検討された症例数は限られているため、ステロイド使用状況と本剤の有効性については、製造販売後調査等で確認していく必要があると考える。

⑤ ステロイド投与量の推移について

第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）では、併用するステロイドの用法・用量に表 38 のような規定が設けられていた。投与開始 2 週後以降に投与が継続された患者における、ステロイド抵抗例及びステロイド依存例別のステロイドの投与量の推移を図 8 に示した。一般的に、難治性の患者では、ステロイドに起因する副作用等の問題から、「ステロイドの低用量（5～10mg/日）への減量が可能となり、緩解維持薬による治療が可能となるまで」が重要と考えられている。第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）では、ステロイド抵抗例及びステロイド依存例のいずれにおいても、投与開始 12 週後には平均ステロイド投与量が減少していた。なお、ステロイド依存例における最終時の投与量には、効果不十分のため投与 58 日目に中止された 1 例の成績が含まれている（投与中止日にコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 1,000mg/日（PLD 換算で 1,012.5mg/日）を追加投与）。

<表 38 ステロイドの併用療法規定>

| ステロイド (経口・静注) | 投与開始 2 週後まで | | 投与開始 2 週後以降 |
|------------------|--------------|---------------------------------|-------------|
| | 60mg/日以上 | 減量可、用法・剤型変更不可 (点滴静注→経口への変更可) | |
| 60mg/日未満 | 用法・用量・剤型変更不可 | | |



| | 時期 | 投与前 | 2 週後 | 4 週後 | 8 週後 | 12 週後 | 最終時 | 予後調査 |
|--------------------|--------------------|-----------|----------|----------|----------|---------|------------|-----------|
| | ステロイド抵抗例 (18 例) | 症例数 | 18 | 18 | 18 | 14 | 12 | 18 |
| | 投与量 (平均値±標準偏差) | 40.0±12.4 | 33.1±7.9 | 21.4±6.8 | 12.3±6.0 | 6.7±5.5 | 9.2±6.8 | 9.0±11.0 |
| ステロイド依存例 (31 例) | 症例数 | 31 | 31 | 30 | 30 | 26 | 31 | 31 |
| | 投与量 (平均値±標準偏差) | 16.4±6.1 | 16.4±6.1 | 13.4±6.3 | 10.4±6.8 | 7.7±6.3 | 41.0±180.4 | 10.5±10.6 |

<図 8 ステロイド投与量の推移>

機構は、投与開始 2 週後以降は対照群が設定されていないため比較検討はできないが、本剤投与により臨床症状の改善が認められた患者に対し投与開始 12 週後まで投与を継続した場合、ステロイド投与量の推移が減少傾向であったことを確認した。

(3) 安全性について

機構は、以下の①～③を踏まえて、本剤の UC 患者に対する使用の際は、既承認の自己免疫疾患にも増して十分な注意喚起が必要と考えるが、これまでと同様に添付文書に従った対応をとることで新たな問題が生じる可能性は低いと考える。

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 投与期間毎の有害事象及び副作用について

今回、評価資料として提出された臨床試験（03、04、06、1107 及び 1108）における、投与期間毎の有害事象及び副作用の発現状況について、第Ⅲ相臨床試験（1107、1108）の試験期間である投与開始 12 週後までと、全期間（最長 約 4 年半）に分けてまとめ、表 39 及び表 40 に示した。

本剤投与開始 12 週後までの有害事象発現状況については、重篤な有害事象は投与開始 2 週後まで、中止に至った有害事象は投与開始 6 週後までの、比較的初期に発現していた。また、本剤群全体で 10.0%以上に認められた有害事象のうち臨床検査値異常（血中マグネシウム減少、ALT 増加等）、神経系障害（振戦、感覚鈍麻等）、血管障害（ほてり）、胃腸障害（悪心）は、投与開始 4 週後までの発現率が高く、臨床検査値異常の発現率は投与開始 4 週後以降低下しているものの、投与開始 12 週後まで 10～20%程度で推移しており、NAG 増加、尿中タンパク陽性が持続的に発現する傾向が認められた（表 39）。

<表 39 臨床試験（03、04、06、1107 及び 1108）の投与開始 12 週後までに合計で 10.0%以上に認められた有害事象>

| 発現時期 | プラセボ | | 本剤 | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|-------|-----------------|-------|----|
| | ～2 週 | | ～2 週 | | ～4 週 | | ～6 週 | | ～8 週 | | ～10 週 | | ～12 週 | | 合計 (12 週後まで) | | |
| | 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 | 発現率 | 例数 | 発現率 | 例数 | |
| 評価例数 | 50 例 | | 137 例 | | 121 例 | | 116 例 | | 116 例 | | 113 例 | | 109 例 | | 137 例 | | |
| 全有害事象 | 66.0% | 33 | 81.8% | 112 | 62.0% | 75 | 39.7% | 46 | 29.3% | 34 | 27.4% | 31 | 33.0% | 36 | 93.4% | 128 | |
| 重篤な有害事象 | 0.0% | 0 | 2.9% | 4 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 2.9% | 4 | |
| 有害事象による死亡 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | |
| 中止に至った有害事象 | 0.0% | 0 | 2.9% | 4 | 3.3% | 4 | 0.9% | 1 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 6.6% | 9 | |
| 器 官 大 分 類 | 臨床検査 | 34.0% | 17 | 45.3% | 62 | 24.0% | 29 | 10.3% | 12 | 12.1% | 14 | 7.1% | 8 | 19.3% | 21 | 64.2% | 88 |
| | 神経系障害 | 16.0% | 8 | 28.5% | 39 | 20.7% | 25 | 12.1% | 14 | 3.4% | 4 | 3.5% | 4 | 2.8% | 3 | 50.4% | 69 |
| | 胃腸障害 | 18.0% | 9 | 23.4% | 32 | 12.4% | 15 | 1.7% | 2 | 5.2% | 6 | 4.4% | 5 | 5.5% | 6 | 36.5% | 50 |
| | 感染症及び寄生虫症 | 8.0% | 4 | 10.9% | 15 | 9.1% | 11 | 10.3% | 12 | 2.6% | 3 | 4.4% | 5 | 3.7% | 4 | 31.4% | 43 |
| | 皮膚及び皮下組織障害 | 6.0% | 3 | 8.8% | 12 | 9.1% | 11 | 5.2% | 6 | 2.6% | 3 | 4.4% | 5 | 1.8% | 2 | 26.3% | 36 |
| | 全身障害及び投与局所様態 | 12.0% | 6 | 16.8% | 23 | 5.0% | 6 | 5.2% | 6 | 1.7% | 2 | 0.9% | 1 | 0.9% | 1 | 21.9% | 30 |
| | 筋骨格系及び結合組織障害 | 6.0% | 3 | 9.5% | 13 | 7.4% | 9 | 1.7% | 2 | 2.6% | 3 | 1.8% | 2 | 1.8% | 2 | 19.7% | 27 |
| | 血管障害 | 4.0% | 2 | 14.6% | 20 | 1.7% | 2 | 0.9% | 1 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 16.1% | 22 |
| 基 本 語 | 振戦 | 0.0% | 0 | 13.9% | 19 | 8.3% | 10 | 6.9% | 8 | 2.6% | 3 | 0.9% | 1 | 0.0% | 0 | 29.2% | 40 |
| | 血中マグネシウム減少 | 0.0% | 0 | 13.1% | 18 | 4.1% | 5 | 0.9% | 1 | 0.0% | 0 | 0.9% | 1 | 0.9% | 1 | 18.2% | 25 |
| | 鼻咽頭炎 | 0.0% | 0 | 2.2% | 3 | 3.3% | 4 | 6.0% | 7 | 2.6% | 3 | 3.5% | 4 | 3.7% | 4 | 17.5% | 24 |
| | 頭痛 | 10.0% | 5 | 7.3% | 10 | 9.1% | 11 | 2.6% | 3 | 0.9% | 1 | 0.0% | 0 | 2.8% | 3 | 16.8% | 23 |
| | NAG 増加 | 8.0% | 4 | 6.6% | 9 | 0.8% | 1 | 3.4% | 4 | 2.6% | 3 | 3.5% | 4 | 4.6% | 5 | 16.1% | 22 |
| | ALT 増加 | 6.0% | 3 | 13.9% | 19 | 0.8% | 1 | 0.0% | 0 | 0.9% | 1 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 15.3% | 21 |
| | 感覚鈍麻 | 0.0% | 0 | 8.0% | 11 | 5.0% | 6 | 0.9% | 1 | 0.0% | 0 | 1.8% | 2 | 0.0% | 0 | 14.6% | 20 |
| | ほてり | 0.0% | 0 | 12.4% | 17 | 1.7% | 2 | 0.9% | 1 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 13.9% | 19 |
| | 悪心 | 10.0% | 5 | 8.0% | 11 | 3.3% | 4 | 0.0% | 0 | 2.6% | 3 | 0.9% | 1 | 0.9% | 1 | 11.7% | 16 |
| | 血中トリグリセリド増加 | 0.0% | 0 | 8.8% | 12 | 2.5% | 3 | 0.9% | 1 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 11.7% | 16 |
| | 尿中タンパク陽性 | 0.0% | 0 | 2.2% | 3 | 0.8% | 1 | 0.9% | 1 | 2.6% | 3 | 1.8% | 2 | 5.5% | 6 | 10.2% | 14 |

投与開始 12 週後以降を含む全期間での有害事象及び副作用の発現状況については、投与期間が長くなるにつれて発現頻度が顕著に増加する事象は認められなかった（表 40）。

<表 40 臨床試験（03、04、06、1107 及び 1108）の全期間に合計で 10.0%以上に認められた有害事象>

| | | 本剤 | | | | | | | | | | 合計 137 例 | |
|-----------------------|---------------------------|-------|------|-------|-------|-------|------|--------|-------|--------|-------|-------------|-----|
| | | ～28 週 | | ～52 週 | | ～80 週 | | ～104 週 | | 104 週～ | | | |
| | | 137 例 | 61 例 | 48 例 | 36 例 | 20 例 | 発現率 | 例数 | 発現率 | 例数 | | | |
| 全有害事象 | | 96.4% | 132 | 86.9% | 53 | 95.8% | 46 | 91.7% | 33 | 80.0% | 16 | 96.4% | 132 |
| 重篤な有害事象 | | 7.3% | 10 | 8.2% | 5 | 12.5% | 6 | 5.6% | 2 | 10.0% | 2 | 16.8% | 23 |
| 有害事象による死亡 | | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 |
| 中止に至った有害事象 | | 9.5% | 13 | 3.3% | 2 | 12.5% | 6 | 8.3% | 3 | 5.0% | 1 | 17.5% | 24 |
| 器 官 大 分 類 | 臨床検査 | 73.0% | 100 | 50.8% | 31 | 75.0% | 36 | 61.1% | 22 | 65.0% | 13 | 80.3% | 110 |
| | 神経系障害 | 54.7% | 75 | 36.1% | 22 | 27.1% | 13 | 27.8% | 10 | 30.0% | 6 | 62.8% | 86 |
| | 感染症及び寄生虫症 | 41.6% | 57 | 45.9% | 28 | 54.2% | 26 | 50.0% | 18 | 50.0% | 10 | 56.9% | 78 |
| | 胃腸障害 | 40.9% | 56 | 23.0% | 14 | 37.5% | 18 | 30.6% | 11 | 30.0% | 6 | 54.7% | 75 |
| | 皮膚及び皮下組織障害 | 31.4% | 43 | 19.7% | 12 | 20.8% | 10 | 22.2% | 8 | 30.0% | 6 | 39.4% | 54 |
| | 筋骨格系及び結合組織障害 | 28.5% | 39 | 26.2% | 16 | 27.1% | 13 | 22.2% | 8 | 25.0% | 5 | 39.4% | 54 |
| | 全身障害及び投与局所様態 | 24.8% | 34 | 16.4% | 10 | 12.5% | 6 | 11.1% | 4 | 10.0% | 2 | 33.6% | 46 |
| | 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | 13.1% | 18 | 8.2% | 5 | 16.7% | 8 | 8.3% | 3 | 10.0% | 2 | 20.4% | 28 |
| | 血管障害 | 16.8% | 23 | 3.3% | 2 | 2.1% | 1 | 5.6% | 2 | 5.0% | 1 | 19.7% | 27 |
| | 生殖系及び乳房障害 | 8.0% | 11 | 6.6% | 4 | 4.2% | 2 | 2.8% | 1 | 0.0% | 0 | 11.7% | 16 |
| 基 本 症 | 精神障害 | 6.6% | 9 | 4.9% | 3 | 2.1% | 1 | 5.6% | 2 | 10.0% | 2 | 10.9% | 15 |
| | 鼻咽頭炎 | 24.8% | 34 | 34.4% | 21 | 43.8% | 21 | 50.0% | 18 | 35.0% | 7 | 40.9% | 56 |
| | 振戦 | 32.8% | 45 | 18.0% | 11 | 8.3% | 4 | 8.3% | 3 | 10.0% | 2 | 38.7% | 53 |
| | NAG 増加 | 21.2% | 29 | 4.9% | 3 | 10.4% | 5 | 19.4% | 7 | 10.0% | 2 | 27.7% | 38 |
| | 頭痛 | 19.7% | 27 | 16.4% | 10 | 18.8% | 9 | 11.1% | 4 | 15.0% | 3 | 26.3% | 36 |
| | ヘモグロビン減少 | 10.9% | 15 | 16.4% | 10 | 18.8% | 9 | 8.3% | 3 | 20.0% | 4 | 24.8% | 34 |
| | 白血球数増加 | 13.9% | 19 | 13.1% | 8 | 12.5% | 6 | 8.3% | 3 | 30.0% | 6 | 24.8% | 34 |
| | 血中マグネシウム減少 | 19.7% | 27 | 1.6% | 1 | 2.1% | 1 | 2.8% | 1 | 5.0% | 1 | 19.7% | 27 |
| | ALT 増加 | 17.5% | 24 | 0.0% | 0 | 8.3% | 4 | 0.0% | 0 | 5.0% | 1 | 19.7% | 27 |
| | 悪心 | 12.4% | 17 | 6.6% | 4 | 10.4% | 5 | 22.2% | 8 | 5.0% | 1 | 19.7% | 27 |
| | 関節痛 | 11.7% | 16 | 18.0% | 11 | 8.3% | 4 | 8.3% | 3 | 15.0% | 3 | 19.7% | 27 |
| | ヘマトクリット減少 | 7.3% | 10 | 11.5% | 7 | 12.5% | 6 | 11.1% | 4 | 20.0% | 4 | 19.0% | 26 |
| | 感覚鈍麻 | 14.6% | 20 | 4.9% | 3 | 0.0% | 0 | 8.3% | 3 | 0.0% | 0 | 16.8% | 23 |
| | 尿中タンパク陽性 | 12.4% | 17 | 3.3% | 2 | 12.5% | 6 | 19.4% | 7 | 10.0% | 2 | 16.1% | 22 |
| | 血中クレアチニン増加 | 6.6% | 9 | 6.6% | 4 | 18.8% | 9 | 5.6% | 2 | 15.0% | 3 | 15.3% | 21 |
| | 赤血球数減少 | 5.8% | 8 | 9.8% | 6 | 12.5% | 6 | 2.8% | 1 | 15.0% | 3 | 15.3% | 21 |
| | ほてり | 14.6% | 20 | 0.0% | 0 | 2.1% | 1 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 14.6% | 20 |
| | 血中トリグリセリド増加 | 13.1% | 18 | 1.6% | 1 | 2.1% | 1 | 2.8% | 1 | 10.0% | 2 | 14.6% | 20 |
| | β ₂ ミクログロブリン増加 | 5.1% | 7 | 8.2% | 5 | 10.4% | 5 | 8.3% | 3 | 15.0% | 3 | 13.9% | 19 |
| | 倦怠感 | 10.2% | 14 | 1.6% | 1 | 4.2% | 2 | 2.8% | 1 | 0.0% | 0 | 12.4% | 17 |
| | 上腹部痛 | 8.0% | 11 | 3.3% | 2 | 8.3% | 4 | 5.6% | 2 | 5.0% | 1 | 12.4% | 17 |
| | AST 増加 | 8.8% | 12 | 0.0% | 0 | 6.3% | 3 | 0.0% | 0 | 10.0% | 2 | 11.7% | 16 |
| | 背部痛 | 5.8% | 8 | 6.6% | 4 | 10.4% | 5 | 2.8% | 1 | 15.0% | 3 | 11.7% | 16 |
| ざ瘡 | 7.3% | 10 | 4.9% | 3 | 2.1% | 1 | 2.8% | 1 | 5.0% | 1 | 10.9% | 15 | |
| 血小板数増加 | 4.4% | 6 | 4.9% | 3 | 10.4% | 5 | 8.3% | 3 | 0.0% | 0 | 10.9% | 15 | |
| 好中球百分率増加 | 3.6% | 5 | 9.8% | 6 | 6.3% | 3 | 5.6% | 2 | 20.0% | 4 | 10.9% | 15 | |

機構は、トラフ濃度が高値となる投与開始 2 週後までを含む、投与開始後 1 ヶ月程度は特に有害事象の発現に注意し、投与開始後 1 ヶ月以降においても、臨床検査値等の確認を含め、慎重に経過観察していく必要があると考える。

② 本剤の既承認の対象疾患（自己免疫疾患及び移植領域）との比較

今回提出された臨床試験（03、04、06、1107 及び 1108）で 2.0%以上に認められた重篤な有害事象及び 10.0%以上に認められた有害事象について、自己免疫疾患（全身型重症筋

無力症、関節リウマチ、ループス腎炎)における本剤の臨床試験で認められた有害事象の発現率との比較を表41に示した。

<表41 UC患者と自己免疫疾患患者の臨床試験における本剤の有害事象の比較>

| 対象疾患 | | UC | | 全身型重症筋無力症 | | 関節リウマチ | | ループス腎炎 | |
|--------------------|---------------------------------------|---------------------|--------|-----------|--------|---|----------------------|--------------------|---------------------|
| 試験番号 | | 03、04、06、1107及び1108 | | 81及び82 | | 61、62、63、64、65、67、RA01、RA02、RA68、RA03及びRA04 | | 91、LN01、LN02及びLN03 | |
| 評価例数 | | 137例 | | 19例 | | 509例 ¹⁾ | | 65例 | |
| | | 発現率 | 例数 | 発現率 | 例数 | 発現率 | 例数 | 発現率 | 例数 |
| 重篤な有害事象 | 全体 | 16.8% | 23 | 21.1% | 4 | 11.8% | 60 | 24.6% | 16 |
| | 潰瘍性大腸炎(の悪化) ^{b)} | 2.9% | 4 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 |
| | ヘモグロビン減少 | 2.9% | 4 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 |
| | 感染性腸炎 腸炎 | 2.2% - | 3 - | - 0.0% | - 0 | - 0.4% | - 2/508 | 3.1% - | 2 - |
| 有害事象 ^{a)} | 全体 | 96.4% | 132 | 78.9% | 15 | 78.8% | 401 | 98.5% | 64 |
| | 鼻咽頭炎 | 40.9% | 56 | - | - | - | - | 46.2% | 30 |
| | かぜ症候群 | - | - | 26.3% | 5 | 22.0% | 112/508 | - | - |
| | 振戦 | 38.7% | 53 | - | - | - | - | 1.5% | 1 |
| | 振戦、手指振戦 | - | - | 5.3% | 1 | 1.2% | 6/508 | - | - |
| | NAG増加 | 27.7% | 38 | - | - | 12.6% | 60/475 ^{d)} | 30.2% | 19/63 ^{d)} |
| | 頭痛 | 26.3% | 36 | 5.3% | 1 | 3.7% | 19/508 | 16.9% | 11 |
| | ヘモグロビン減少 | 24.8% | 34 | 10.5% | 2 | 4.3% | 22/506 ^{d)} | 9.4% | 6/64 ^{d)} |
| | 白血球数増加 | 24.8% | 34 | 5.3% | 1 | 4.2% | 21/506 ^{d)} | 21.9% | 14/64 ^{d)} |
| | 悪心 | 19.7% | 27 | 5.3% | 1 | 3.5% | 18/508 | 9.2% | 6 |
| | 関節痛 | 19.7% | 27 | 5.3% | 1 | 0.6% | 3/508 | 15.4% | 10 |
| | ALT増加 | 19.7% | 27 | 10.5% | 2 | 2.8% | 14/506 ^{d)} | 9.4% | 6/64 ^{d)} |
| | 血中マグネシウム減少 | 19.7% | 27 | 0.0% | 0 | 6.5% | 30/461 ^{d)} | 4.7% | 3/64 ^{d)} |
| | ヘマトクリット減少 | 19.0% | 26 | 5.3% | 1 | 3.2% | 16/506 ^{d)} | 6.3% | 4/64 ^{d)} |
| | 感覚鈍麻 | 16.8% | 23 | - | - | - | - | 0.0% | 0 |
| | しびれ(感)、下肢しびれ(感)、 手指しびれ(感)、上肢しびれ(感) | - | - | 0.0% | 0 | 1.4% | 7/508 | - | - |
| | 尿中タンパク陽性 | 16.1% | 22 | 0.0% | 0 | 3.2% | 16/505 ^{d)} | 4.8% | 3/63 ^{d)} |
| | 血中クレアチニン増加 | 15.3% | 21 | 0.0% | 0 | 9.7% | 49/506 ^{d)} | 15.6% | 10/64 ^{d)} |
| | 赤血球数減少 | 15.3% | 21 | 5.3% | 1 | 1.8% | 9/506 ^{d)} | 0.0% | 0 |
| | ほてり | 14.6% | 20 | 0.0% | 0 | 1.8% | 9/508 | 3.1% | 2 |
| | 血中トリグリセリド増加 | 14.6% | 20 | 5.3% | 1 | 3.8% | 19/495 ^{d)} | 15.6% | 10/64 ^{d)} |
| | β ₂ ミクログロブリン増加 | 13.9% | 19 | - | - | 6.4% | 30/467 ^{d)} | 11.1% | 7/63 ^{d)} |
| | 上腹部痛 | 12.4% | 17 | - | - | - | - | 7.7% | 5 |
| | 腹痛(胃痛、上腹部痛、心窩部痛、胃疼痛) | - | - | 10.5% | 2 | 6.9% | 35/508 | - | - |
| | 倦怠感 | 12.4% | 17 | - | - | - | - | 6.2% | 4 |
| | 倦怠(感)、全身倦怠(感) | - | - | 0.0% | 0 | 1.0% | 5/508 | - | - |
| | 背部痛 | 11.7% | 16 | 0.0% | 0 | 0.4% | 2/508 | 10.8% | 7 |
| | AST増加 | 11.7% | 16 | 5.3% | 1 | 2.2% | 11/506 ^{d)} | 9.4% | 6/64 ^{d)} |
| | ざ瘡 | 10.9% | 15 | 0.0% | 0 | 0.2% | 1/508 | 0.0% | 0 |
| | 血小板数増加 | 10.9% | 15 | 0.0% | 0 | 0.6% | 3/506 ^{d)} | 1.6% | 1/64 ^{d)} |
| | 好中球百分率増加 | 10.9% | 15 | - | - | - | - | 3.1% | 2/64 ^{d)} |
| | 好中球増多 | - | - | 15.8% | 3 | 1.0% | 5/505 ^{d)} | - | - |

-: 未測定

UC: MedDRA/J 101、重症筋無力症及び関節リウマチ: J-ART、ループス腎炎: MedDRA/J 71

^{a)} 点線で区切って示した事象: 上段は MedDRA、下段は J-ART による集計

^{b)} 治験薬投与終了後の悪化例(3例)を含む

^{c)} 臨床検査値異常変動のみ採用した患者が1例いるため、臨床検査値以外の事象の評価例数は508例

^{d)} 臨床検査未実施例は評価例数から除外

UC と他の自己免疫疾患との比較において、重篤な有害事象では原疾患に関連する事象以外で大きな違いは認められなかった。有害事象では振戦、頭痛、感覚鈍麻、ほてり、悪心、血中マグネシウム減少、NAG 増加、ALT 増加、尿中タンパク陽性等の発現頻度が、他の自己免疫疾患に比べて高く、これらはいずれも本剤投与時の有害事象として知られている事象であり、UC では、他の自己免疫疾患に比べて、本剤のトラフ濃度が高いことと関連している可能性が考えられた。その他、UC の症状(血便)に関連していると推測される、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少が、自己免疫疾患に比べ発現頻度が高か

った。

なお、移植領域における本剤の国内臨床試験では、骨髄移植の一部の試験を除き、重篤度による集計は行っていないこと、副作用としての収集しかされていないため因果関係判定による影響は否定できないことから、比較することは困難であった。副作用の発現率（UCの臨床試験で5.0%以上に認められた副作用）のみを表42に示した。

＜表 42 移植領域の患者における本剤の臨床試験における副作用の発現状況＞

| 対象疾患 | 肝移植 | | 骨髄移植 | | | | 腎移植 | | |
|-------------------|------------------------|-------|--------|-------|------------------------|-------|---------------------------|-------|---------------------|
| | | | (治療) | | (予防) | | | | |
| 試験番号又は試験名 | Rescue 治療及び Primary 治療 | | オープン試験 | | 前期第Ⅱ相、後期第Ⅱ相、第Ⅲ相比較、長期投与 | | 前期第Ⅱ相、後期第Ⅱ相、第Ⅲ相比較、第Ⅲ相オープン | | |
| 評価例数 | 24 例 | | 49 例 | | 130 例 | | 292 例 | | |
| | 発現率 | 例数 | 発現率 | 例数 | 発現率 | 例数 | 発現率 | 例数 | |
| 副作用 ^{a)} | 全体 | 50.0% | 12 | 71.4% | 35 | 46.9% | 61 | 57.9% | 169 |
| | 振戦 | 33.3% | 8 | 16.3% | 8 ^{c)} | 6.9% | 9 | 13.0% | 38 |
| | 血中マグネシウム減少 | 0.0% | 0 | 33.3% | 1/3 ^{b)} | 24.4% | 11/45 ^{b)} | 0.0% | 0 |
| | NAG 増加 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | 感覚鈍麻 | 0.0% | 0 | 2.0% | 1 | 3.1% | 4 | 2.4% | 7 |
| | ほてり | 4.2% | 1 | 2.0% | 1 | 6.9% | 9 | 5.1% | 15 |
| | 尿中タンパク陽性 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 3.3% | 4/123 ^{b)} | 0.0% | 0 |
| | 悪心 | 0.0% | 0 | 12.2% | 6 | 16.2% | 21 | 3.1% | 9 |
| | 頭痛 | 0.0% | 0 | 18.4% | 9 | 10.0% | 13 | 4.5% | 13 |
| | 血中トリグリセリド増加 | 0.0% | 0 | 9.1% | 2/22 ^{b)} | 18.4% | 19/103 ^{b)} | 1.8% | 5/272 ^{b)} |
| | ALT 増加 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 4.6% | 6/130 ^{b)} | 1.0% | 3/291 ^{b)} |
| | 倦怠感 | 0.0% | 0 | 2.0% | 1 | 1.5% | 2 | 0.3% | 1 |

-: 未測定

J-ART

^{a)} UC 患者における臨床試験 (03、04、06、1107 及び 1108) において 5.0%以上に認められた副作用

^{b)} 臨床検査未実施例は評価例数から除外

^{c)} 手指振戦発現例を含む

以上より、機構は、UC への適用に際しては、本剤で既知の有害事象が既承認の自己免疫疾患への適用時よりも高率に発現することが懸念されることから、十分に注意喚起する必要があると考える。

③ 主な有害事象（神経系障害、腎機能障害関連の事象、感染症、悪性腫瘍、耐糖能障害関連の事象及び血中マグネシウム減少）について

移植領域での適用において認められる本剤の主な有害事象のうち、UC 患者でも発現率の高かった主な事象について以下のように検討した。また、本剤の市販後調査等におけるリンパ腫等の悪性腫瘍発生についても検討した。

i) 神経系障害（振戦及び感覚鈍麻）について

今回提出された臨床試験 (03、04、06、1107 及び 1108) の全期間において、振戦が 38.7% (53/137 例) に認められ、そのうち 6 例が中等度、それ以外の患者はすべて軽度であり、発現時期は投与 2 週後までに 35.8% (19/53 例)、投与 8 週後までに 73.6% (39/53 例) と比較的早い時期に発現した。後期第Ⅱ相臨床試験 (04) では、振戦の発現率は高トラフ群 19.0% (4/21 例)、低トラフ群 9.1% (2/22 例) 及びプラセボ群 0.0% (0/20 例) であり、また、到達トラフ濃度 10ng/mL 未満で 5.3% (1/19 例) 及び到達トラフ濃度 10ng/mL 以上で 20.8% (5/24 例) であったため、到達トラフ濃度が高いほど発現率が高い

傾向が認められた。振戦と発現までの平均トラフ濃度及び発現時期には明確な関係は認められなかったが、中等度の振戦が認められた 6 例中 3 例では、発現までの最高トラフ濃度（発現前 30 日以内）が 15ng/mL 以上と高い傾向にあった。振戦の持続期間については、12 週以内に回復した患者が 50.9%（27/53 例）、12 週以上持続したが回復した患者が 41.5%（22/53 例）、未回復の患者が 7.5%（4/53 例）であった。

感覚鈍麻は、臨床試験（03、04、06、1107 及び 1108）の全期間において 16.8%（23/137 例）に認められ、そのうち 1 例が中等度、それ以外の患者はすべて軽度であり、持続期間については、12 週以内に回復した患者が 60.9%（14/23 例）、12 週以上持続したが回復した患者が 30.4%（7/23 例）、未回復の患者は 8.7%（2/23 例）であった。

申請者は、未回復であった振戦及び感覚鈍麻について、中等度の感覚鈍麻が認められた 1 例は椎間板ヘルニアの悪化に伴い生じたものであり、治験薬との因果関係は否定され、また、その他の事象は生活に特に支障がない軽度なものであったため、臨床的に問題となる事象ではないと説明している。なお、中等度の感覚鈍麻が認められた 1 例は因果関係が否定されたため、振戦が認められた患者のうち 1 例は転科したため、いずれも追跡調査が実施されていないが、その他の 4 例の患者は最終的に回復が確認されている。

以上より機構は、神経系障害（振戦及び感覚鈍麻）の発現率が高いため注意が必要と考えるが、そのほとんどが軽症で回復していることから、臨床的には許容できると判断した。ただし、試験期間内に回復しなかった患者も認められるため、目標以上のトラフ濃度が持続しないよう注意すると共に、振戦や感覚鈍麻の症状が出現した際は、早急に本剤の減量、休薬等の対策をとる必要があると考える。

ii) 腎機能障害に関連する有害事象について

今回提出された臨床試験（03、04、06、1107 及び 1108）の全期間において、中等度の腎障害が投与開始 12 週間までに 0.7%（1/137 例）に認められたが、1 週間以内に回復していた。また、腎機能障害に関連する有害事象（臨床検査値異常）として、 β_2 ミクログロブリン増加は 13.9%（19/137 例）に認められ、2 例が中等度、それ以外の患者はすべて軽度であり、NAG 増加は 27.7%（38/137 例）に認められ、5 例が中等度、それ以外の患者はすべて軽度であった。また、クレアチニン増加は 15.3%（21/137 例）に認められ、1 例が重度、10 例が中等度、10 例が軽度であり、6 例は試験が中止された。尿中タンパク陽性は 16.1%（22/137 例）に認められたが、1 例が中等度で、それ以外の患者はすべて軽度であった。

申請者は、試験期間内に回復が認められなかった事象（ β_2 ミクログロブリン増加 2 例、NAG 増加 5 例及び尿中タンパク陽性 3 例）については、生活に特に支障がない軽度なものであったため、臨床的に問題となる事象ではないと説明している。なお、 β_2 ミクログロブリン増加の 1 例では、中止後に β_2 ミクログロブリン値が 2.0~2.1mg/L で安定しており、また、NAG 増加の 1 例では治験薬との因果関係が否定され追跡調査が実施されていないが、その他の 8 例については、回復が確認されている。

機構は、UC 患者においては、腎機能に関連する有害事象が他の自己免疫疾患と比較しても高率に発現していることから、注意深く腎機能検査値等を確認し、必要に応じて本剤の減量、休薬、中止等の対応をとることが必要と考える。

iii) 感染症

今回提出された臨床試験（03、04、06、1107 及び 1108）の全期間において、感染症は 56.9%（78/137 例）に計 128 件発現したが、そのうちの多くは鼻咽頭炎によるものであり（40.9%〈56/137 例〉）、また、発現した全 128 件のうち 2 件が重度（感染性腸炎及び胃腸炎）、35 件が中等度、91 件が軽度であった。

機構は、臨床試験で認められた感染症はほとんどが中等度から軽度であるものの、本剤は免疫抑制作用を有し重篤な感染症が発生するリスクがあることから、必要時には迅速に適切な対応がとれるよう、感染症の徴候には十分注意する必要があると考える。

iv) 耐糖能障害に関連した有害事象について

今回提出された臨床試験（03、04、06、1107 及び 1108）の全期間において、耐糖能障害に関連する有害事象は、耐糖能障害 2.2%（3/137 例）、血中ブドウ糖増加 9.5%（13/137 例）、尿中ブドウ糖陽性 6.6%（9/137 例）、グリコヘモグロビン増加 5.1%（7/137 例）、フルクトサミン増加 0.7%（1/137 例）が発現していた。また、耐糖能障害に関連する有害事象によって 5 例で試験が中止された。

機構は、本剤の投与対象は難治性 UC であり、ステロイドを使用している例も多いことから、投与中は耐糖能障害の発現に注意し、血糖等の検査値を定期的に確認していくことが必要と考える。

v) 血中マグネシウム減少について

今回提出された臨床試験（03、04、06、1107 及び 1108）の全期間において、血中マグネシウム減少（有害事象）が 19.7%（27/137 例）に認められたが、すべて軽度であった。発現時期は投与 4 週後までに 85.2%（23/27 例）と比較的早い時期に発現し、12 週以上持続した例は 59.3%（16/27 例）であり、未回復の患者は 7.4%（2/27 例）であった。

申請者は、低マグネシウム血症の発現は、主として本剤が尿細管障害を誘発することでマグネシウムの再吸収が低下することによると説明しており、低マグネシウム血症では、血清カルシウム、カリウム、ナトリウム等の低下を伴うことが多いことも一因と考えられるが、神経・筋の活動亢進（テタニー、振戦、筋痙攣等）、精神・行動異常（無欲、錯乱、妄想等）、循環器異常（心電図変化、不整脈等）等、様々な症状が認められるとされている。

また、試験期間内に血中マグネシウム減少の回復が認められなかった患者が 2 例認めら

れるものの、生活に特に支障がない軽度なものであったため、臨床的に問題となる事象ではないと説明している。なお、当該症例は転科により追跡調査が実施されていないため、その後の回復状況は不明である。

機構は、今回提出された臨床試験において、血中マグネシウム減少と有害事象の発現との関係は明確ではないが、低マグネシウム血症により様々な症状が認められる可能性を勘案すると、振戦等の低マグネシウム血症に関連した症状が認められた場合には、血中のマグネシウム濃度を確認し、低下が認められた場合には、本剤の減量、休薬、中止を検討する必要があると考える。

vi) 悪性腫瘍について

今回提出された臨床試験（03、04、06、1107 及び 1108）の全期間において、良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）として皮膚乳頭腫 5 例、子宮平滑筋腫 2 例、子宮頸部癌 1 例及びメラノサイト性母斑 1 例が認められ、皮膚乳頭腫 2 例と子宮頸部癌 1 例が副作用と判定された。

本剤については、平成 5 年 4 月に「肝移植における拒絶反応の抑制」の効能・効果で承認されて以来、各効能・効果における市販後調査等（平成 5 年 4 月 2 日～平成 20 年 9 月 30 日）が行われ、これまで 26 回の安全性定期報告が行われている。現時点までの市販後調査等における悪性腫瘍の発現状況を表 43 に示す。

<表 43 悪性腫瘍（副作用）に関する発現状況：市販後調査等（第 26 回安全性定期報告までのデータ）>

| | 肝移植 | | | | 骨髄移植 | | | | 腎移植 | | | | 心移植 | | | | 移植領域合計 | | 全身型重症筋無力症 | | 関節リウマチ | | ループス腎炎 | |
|----------------------------------|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|----|-------|-------|-------|-----|-------|-----|-------|----|--------|----|-----------|----|--------|----|--------|--|
| | 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 | 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 | | |
| 安全性解析対象例数 | 758 | | 342 | | 1,365 | | 15 | | 2,480 | | 595 | | 2,765 | | 250 | | | | | | | | | |
| 副作用全体 | 81.9% | 621 | 75.1% | 257 | 65.3% | 891 | 20.0% | 3 | 71.5% | 1,772 | 34.5% | 205 | 35.9% | 992 | 36.0% | 90 | | | | | | | | |
| 良性、悪性及び詳細不明の新生物 （嚢胞及びポリープを含む） | 1.5% | 11 | 0.0% | 0 | 0.4% | 6 | 0.0% | 0 | 0.7% | 17 | 0.5% | 3 | 0.2% | 6 | 1.2% | 3 | | | | | | | | |
| リンパ増殖性障害 | 0.8% | 6 | 0.0% | 0 | 0.1% | 2 | 0.0% | 0 | 0.3% | 8 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | | | | | | | | |
| リンパ腫 | 0.3% | 2 | 0.0% | 0 | 0.1% | 1 | 0.0% | 0 | 0.1% | 3 | 0.2% | 1 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | | | | | | | | |
| 肺転移 | 0.3% | 2 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.1% | 2 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | | | | | | | | |
| 再発肝臓悪性新生物 | 0.1% | 1 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 1 | 0.0% | 0 | 0.0% | 1 | 0.0% | 0 | | | | | | | | |
| 肺の悪性新生物 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.1% | 1 | 0.0% | 0 | 0.0% | 1 | 0.0% | 0 | 0.0% | 1 | 0.0% | 0 | | | | | | | | |
| 精巣癌 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.1% | 1 | 0.0% | 0 | 0.0% | 1 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | | | | | | | | |
| 皮膚乳頭腫 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.1% | 1 | 0.0% | 0 | 0.0% | 1 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | | | | | | | | |
| 胃癌 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.2% | 1 | 0.0% | 1 | 0.0% | 0 | | | | | | | | |
| 直腸癌 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.2% | 1 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | | | | | | | | |
| 結腸癌 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 1 | 0.4% | 1 | | | | | | | | |
| 乳癌 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 1 | 0.0% | 0 | | | | | | | | |
| 肝転移 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 1 | 0.0% | 0 | | | | | | | | |
| リンパ節周辺帯 B 細胞性リンパ腫 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 1 | 0.0% | 0 | | | | | | | | |
| 慢性骨髄性白血病 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.4% | 1 | | | | | | | | |
| 食食細胞性組織球症 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.4% | 1 | | | | | | | | |

肝移植：MedDRA/J 6.0、骨髄移植：MedDRA/J 6.1、腎移植：MedDRA/J 7.1/8.0、心移植、全身性重症筋無力症及び関節リウマチ：MedDRA/J 10.1、ループス腎炎：MedDRA/J 11.0

機構は、既承認効能・効果における本剤の安全性定期報告から、現時点で悪性腫瘍等の発現頻度の著しい増加は認められていないと考えるものの、本剤については既に、過度の免疫抑制により悪性腫瘍発現の可能性が高まることのある旨が、添付文書で注意喚起されており、UC に対する使用においても、悪性腫瘍等の発現について、製造販売後調査で引

き続き情報収集を行う必要があると考える。

(4) 効能・効果について

申請者は、第Ⅲ相臨床試験の対象患者を基に、本剤の申請効能・効果を「難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎の緩解導入（重症度は中等症～重症に限る）」と設定している。

機構は、臨床試験成績より、本剤の適応対象である難治性の活動期 UC 患者における臨床症状及び内視鏡所見の改善効果は認められると考えるものの、以下の②を踏まえると、緩解導入効果が確認されたとまでは判断できないため、効能・効果に緩解導入と記載することは適切ではないと考える。

本剤の効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて、最終的に判断したい。

① 対象患者について

第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）の選択基準の一つとして設定したステロイド抵抗性又はステロイド依存性の定義は、平成 15 年度治療指針案に準じて設定しており、両者に大きな差異はない（表 44）。なお、難治性の定義は平成 17 年度治療指針案でも変更されていない。したがって、本剤の投与対象患者は、難治性で中等症から重症の活動期 UC 患者であると考えられる。

＜表 44 難治性の基準＞

| | | 平成 15 年度治療指針案 | 第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）の選択基準 |
|-----|----------|---|--|
| 難治性 | ステロイド抵抗性 | 中等症は PLD 30～40mg/日、重症は PLD 40～80mg/日又は 1～1.5mg/kg/日を投与し、1～2 週間で明らかな改善が得られない場合 | ① ステロイド 40mg/日以上又は 1mg/kg/日以上（経口又は点滴静注、PLD 換算量）を 1 週間以上投与したにもかかわらず効果の得られない患者 ② ステロイド 30mg/日以上 40mg/日未満（経口又は点滴静注、PLD 換算量）を 2 週間以上投与したにもかかわらず効果の得られない患者 |
| | ステロイド依存性 | PLD の減量に伴って増悪、又は再燃が起こり難脱困難な場合 | ステロイド（経口又は点滴静注）を漸減中に再燃した患者（ただし、治験薬投与開始 2 週間前はステロイド 10mg/日（経口又は点滴静注、PLD 換算）以上が投与されており、用法・用量に変更がないこと） |

一方、UC は病変の拡がりにより、全大腸炎型、左側大腸炎型、直腸炎型、右側又は区域性大腸炎型に分類されるが、直腸炎型及び右側又は区域性大腸炎型は臨床試験に組み入れていない。直腸炎型は本邦では UC 患者の 18.4%を占めるが、その多くが軽症であり、難治性はそのうち 10%程度であるため（診療の展望: 203-216, 2001）、また、右側又は区域性大腸炎型もほとんど認められず（日本臨牀 57: 184-190, 1999）、かつ、クローン病や大腸結核との鑑別が困難な場合があるため、臨床試験ではこれらの患者を除外した。しかし、これらは全大腸炎型及び左側大腸炎型とは炎症の部位が異なるものの、中等症以上かつ難治性（ステロイド抵抗性又はステロイド依存性）であれば治療方針に変わりはなく、本剤を適用することに問題はないと考える。なお、申請者は、国内臨床試験において除外していた直腸炎型、右側又は区域性大腸炎型の患者に対して本剤が使用された場合には、特定使用成績調査等で安全性及び有効性を確認する予定であるとしている。

機構は、以下のように考える。

第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）で組み入れられた患者における難治性の基準は、平成

15 年度治療指針案における難治性の定義に含まれていると考える。

一方、病変の拡がりによる分類について、平成 17 年度治療指針案によると、直腸炎型の難治例に対する治療は左側大腸炎型及び全大腸炎型と同様であるものの、右側又は区域性大腸炎型に対しては特段の記載はされていない。しかし、病変部位によって本剤の有効性に問題となるような差異が生じるとは考えにくく、また、直腸炎型、右側又は区域性大腸炎型の国内患者数は少なく、十分に比較検討が可能な症例数での試験実施は困難と考える。したがって、製造販売後調査等でこれらの患者に対する有効性及び安全性を確認することで特段問題は無いと考える。

以上より、第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）で対象とされた中等症から重症で難治性の活動期 UC 患者において、本剤の効果が検討されたため、当該患者が本剤の適用対象となると考える。

② 本剤の緩解導入効果について

機構は、本剤の緩解導入効果について、以下のように考える。

第Ⅲ相臨床試験（1107）では、主要評価項目である「DAI スコアによる改善度」の改善率においてプラセボ群と本剤群の間に有意な差が認められたため、本剤の UC の臨床症状や内視鏡所見の改善効果は認められたと考える。

一方、緩解導入効果については、12 週間まで本剤投与が継続された第Ⅲ相臨床試験（非盲検非対照期）（1107）と第Ⅲ相臨床試験（1108）成績より、投与開始 2 週間後において臨床症状の改善効果が認められた患者では、最終評価時に緩解導入が認められた患者が存在することは確認できたものの、投与開始 2 週間以降は対照群が設定されていないため、本剤による緩解導入効果が検証されたとは判断できないと考える。

(5) 用法・用量について

本申請における本剤の用法・用量は固定用量ではなく、目標トラフ濃度で投与量を調節するよう規定されている。機構は、目標トラフ濃度で投与量を調節するよう用法・用量を規定することの妥当性について、以下のとおり検討した。

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と考える。

なお、以下の項において、各トラフ濃度を表 45 のように定義する。

<表 45 各トラフ濃度の定義>

| | |
|---------|---|
| 到達トラフ濃度 | 投与終了直近の 3 測定値のトラフ濃度のうち、採血日当日に下部消化管内視鏡検査を実施していない測定日のトラフ濃度の平均値 |
| 平均トラフ濃度 | 投与開始 2 週間後までの場合は、投与 2 週間までの総てのトラフ濃度の平均値、投与開始 2 週間以降は、それ以降のトラフ濃度の平均値 |
| 最高トラフ濃度 | 投与 2 週間までの総てのトラフ濃度の最高値 |

① 投与開始 2 週間後までの用法・用量について

i) 本剤投与開始 2 週間後までの用量調節方法の設定経緯

申請者は、UC 患者に対する本剤の目標トラフ濃度と用量調節方法の確立に至った経緯を、以下ア)～ウ)のように、説明した。

ア) 前期第Ⅱ相臨床試験（03）から後期第Ⅱ相臨床試験（04）開始前まで

海外の研究報告（Gastroenterology 112: A941, 1997）を参考に、前期第Ⅱ相臨床試験（03）では初期投与量を 0.1mg/kg/日（分 2）、目標トラフ濃度を 10～15ng/mL とし、投与量を調節することとした。この結果、投与開始 2 週後の「DAI スコアによる改善度」の改善率は 100.0%（10/10 例）であったが、投与初期 2 週間の最高トラフ濃度が 20ng/mL を超えた患者の割合は 70.0%（7/10 例）であり、投与初期 4 週間において、重篤な副作用は認められなかったものの、50.0%（5/10 例）の患者で手指振戦が認められた。国内の骨髄移植患者及び腎移植患者を対象とした臨床試験成績から、トラフ濃度として 20ng/mL 以上が持続すると副作用が発現しやすくなると考えられているため、慎重に投与量調節を行う必要があると判断した。

そこで、反復経口投与時のトラフ濃度推移をシミュレーションし、後期第Ⅱ相臨床試験（04）で用いる投与開始用量及び用量調節方法を作成した。

イ) 後期第Ⅱ相臨床試験（04）開始から第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）開始前まで

後期第Ⅱ相臨床試験（04）はプラセボを対照群とし、初期投与量 0.05mg/kg/日（分 2）から投与開始し、低トラフ濃度（5～10ng/mL）及び高トラフ濃度（10～15ng/mL）を目標とする 2 群を設定した。2 週間の投与を完了した患者（低トラフ群 20 例及び高トラフ群 20 例）における各群の到達トラフ濃度（平均値±標準偏差）は、低トラフ群 8.2±2.4ng/mL 及び高トラフ群 14.1±3.5ng/mL であり、いずれもほぼ目標トラフ濃度の範囲内であった。

次に、到達トラフ濃度と有効性との関係について検討するため、投与群にかかわらず実際の到達トラフ濃度と「DAI スコアによる改善度」の改善率との関係を調べたところ、表 46 に示すように、到達トラフ濃度と改善率が相関することが示唆された。また、本剤の有効性は薬物曝露量に依存すると考えられるため、投与開始後 2 週間のトラフ濃度を用いて台形法により面積を求め、1 日あたりに換算した平均面積換算トラフ濃度と到達トラフ濃度との関係を検討したところ、両者に高い相関関係が認められた（相関係数：0.932）。以上より、到達トラフ濃度を有効性の指標とすることは適切であると考えた。

<表 46 後期第Ⅱ相臨床試験（04）における到達トラフ濃度と有効性との関係>

| 到達トラフ濃度 | 「DAI スコアによる改善度」の改善率 |
|------------|---------------------|
| プラセボ | 10.0% (2/20 例) |
| 10ng/mL 未満 | 35.3% (6/17 例) |
| 10ng/mL 以上 | 65.2% (15/23 例) |

しかし、後期第Ⅱ相臨床試験（04）の高トラフ群の安全性解析対象 21 例のうち、投与開始後 2 週間以内に脱落しなかった 20 例のトラフ濃度を検討したところ、20.0%（4/20 例）が 20ng/mL を超えていた。これは、2 回目の用量調節のためのトラフ濃度測定が 1 回目の用量調節後の比較的短期間（1.5～3 日後）で行われており、定常状態に到達する前に用量調節が行われたため理論的な至適用量よりも高用量へ変更されたことが一因と考えられた。

ウ) 第Ⅲ相臨床試験における用量調節式の確立

イ) の検討より、過剰投与を避けるための方策としては、下記の a) ～c) が重要と考え、

後期第Ⅱ相臨床試験（04）の用法・用量及び用量調節方法に、下記の a) ～c) を加味した新たな用量調節方法を考案し、後期第Ⅱ相臨床試験（04）における母集団薬物動態解析から得られたパラメータを用いてシミュレーションを行い、その妥当性及び信頼性を検討したところ、到達トラフ濃度として全体の 55%程度が目標トラフ濃度範囲内へ調節され、20ng/mL を超える値を示す割合は 2.7%程度であった。

- a) 用量変更後のトラフ濃度測定のための採血は、用量変更から適切な間隔を開けた後に実施するよう、採血実施時期を定める。
- b) 用量調節は複数のトラフ濃度の平均値を用いて実施する。
- c) 2 回目以降の用量調節の増量幅は 1 回目の用量調節の増量幅より少なくし、増量幅に上限を定める。

ii) 投与開始 2 週間までの用量調節方法について

上記の検討を行って確立した新たな用量調節方法を用いて、第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）が実施された。

機構は、当該用量調節方法の妥当性について、薬物動態並びに有効性及び安全性の観点から検討を行った。

ア) 第Ⅲ相臨床試験における薬物動態について

第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）の成績を併合し、投与開始 2 週間までのトラフ濃度推移及び分布を表 47 に、到達トラフ濃度及び最高トラフ濃度を表 48 に示す。

<表 47 投与開始 2 週間までのトラフ濃度推移及び分布（有効性解析対象集団）（1107 及び 1108 試験の併合）>

| | 例数 | トラフ濃度 (ng/mL) (平均値±標準偏差) | 分布 (ng/mL) | | | | |
|--------|----|-----------------------------|---------------|--------------|--------------|--------------|------------|
| | | | <5 | 5≤ <10 | 10≤ <15 | 15≤ <20 | 20≤ |
| 12 時間後 | 64 | 1.4±0.8 | 100.0% (64 例) | – | – | – | – |
| 24 時間後 | 62 | 2.3±1.3 | 95.2% (59 例) | 4.8% (3 例) | – | – | – |
| 3 日目 | 12 | 3.5±2.0 | 83.3% (10 例) | 16.7% (2 例) | – | – | – |
| 4 日目 | 27 | 3.4±1.8 | 81.5% (22 例) | 18.5% (5 例) | – | – | – |
| 5 日目 | 23 | 5.1±2.9 | 52.2% (12 例) | 39.1% (9 例) | 8.7% (2 例) | – | – |
| 6 日目 | 6 | 7.4±5.4 | 50.0% (3 例) | 16.7% (1 例) | 16.7% (1 例) | 16.7% (1 例) | – |
| 7 日目 | 54 | 8.8±3.4 | 9.3% (5 例) | 57.4% (31 例) | 24.1% (13 例) | 9.3% (5 例) | – |
| 8 日目 | 56 | 9.2±3.3 | 8.9% (5 例) | 57.1% (32 例) | 28.6% (16 例) | 3.6% (2 例) | 1.8% (1 例) |
| 9 日目 | 5 | 10.4±2.7 | – | 80.0% (4 例) | – | 20.0% (1 例) | – |
| 10 日目 | 8 | 10.3±3.9 | 12.5% (1 例) | 37.5% (3 例) | 37.5% (3 例) | 12.5% (1 例) | – |
| 11 日目 | 25 | 10.9±3.0 | – | 44.0% (11 例) | 44.0% (11 例) | 12.0% (3 例) | – |
| 12 日目 | 36 | 11.4±3.5 | 2.8% (1 例) | 36.1% (13 例) | 50.0% (18 例) | 8.3% (3 例) | 2.8% (1 例) |
| 13 日目 | 45 | 11.8±3.2 | – | 28.9% (13 例) | 57.8% (26 例) | 11.1% (5 例) | 2.2% (1 例) |
| 14 日目 | 51 | 12.1±4.3 | 2.0% (1 例) | 29.4% (15 例) | 47.1% (24 例) | 13.7% (7 例) | 7.8% (4 例) |
| 15 日目 | 52 | 12.5±4.9 | 1.9% (1 例) | 26.9% (14 例) | 46.2% (24 例) | 17.3% (9 例) | 7.7% (4 例) |
| 中止/終了時 | 64 | 12.4±5.3 | 6.3% (4 例) | 23.4% (15 例) | 43.8% (28 例) | 18.8% (12 例) | 7.8% (5 例) |

<表 48 到達トラフ濃度及び最高トラフ濃度の分布（有効性解析対象集団）（1107 及び 1108 試験の併合）>

| | 例数 | (ng/mL) (平均値±標準偏差) | 分布 (ng/mL) | | | | |
|---------|----|-----------------------|------------|--------------|--------------|--------------|-------------|
| | | | <5 | 5≤ <10 | 10≤ <15 | 15≤ <20 | 20≤ |
| 到達トラフ濃度 | 64 | 11.2±3.9 | 6.3% (4 例) | 26.6% (17 例) | 53.1% (34 例) | 10.9% (7 例) | 3.1% (2 例) |
| 最高トラフ濃度 | 64 | 13.7±5.3 | 4.7% (3 例) | 15.6% (10 例) | 39.1% (25 例) | 29.7% (19 例) | 10.9% (7 例) |

第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）では、到達トラフ濃度及び到達トラフ濃度の分布は後期第Ⅱ相臨床試験（04）よりも低濃度側にシフトしていた。また、トラフ濃度が 20ng/mL 以上を示した患者（10.9% 〈7/64 例〉）のうち、高いトラフ濃度が原因と考えら

れる腎障害等の重篤な有害事象は認められなかった。

なお、申請者は、目標トラフ濃度に到達するまでに 9 日間程度要しているが、トラフ濃度が 20ng/mL を超えないよう配慮した結果であり、到達トラフ濃度と有効性に相関が認められるため（「イ）トラフ濃度と有効性及び安全性について」の項参照）、有効性は十分期待できると考えたと説明した。

イ) トラフ濃度と有効性及び安全性について

第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）の投与開始 2 週間までの到達トラフ濃度と有効性及び安全性の関係を表 49 及び表 50 に示した。

<表 49 投与開始 2 週間（又は中止時）における有効性と到達トラフ濃度の関係（1107 及び 1108 試験の併合）>

| 到達トラフ濃度 | DAI スコアによる改善度 [*] | | 緩解導入 [*] | 臨床的緩解 [*] | 内視鏡的緩解 [*] |
|-------------------------|----------------------------|------------------|---------------------------------|--------------------|--------------------------------|
| | 改善 (Partial 以上) | complete | | | |
| <5ng/mL (4 例) | 25.0% (1/4 例) | 0.0% (0/4 例) | 0.0% (0/4 例) | 25.0% (1/4 例) | 0.0% (0/4 例) |
| 5 ≤ <10ng/mL (17 例) | 41.2% (7/17 例) | 5.9% (1/17 例) | 23.5% (4/17 例) | 29.4% (5/17 例) | 11.8% (2/17 例) |
| 10 ≤ <15ng/mL (34 例) | 58.8% (20/34 例) | 0.0% (0/34 例) | 12.1% ^{a)} (4/33 例) | 29.4% (10/34 例) | 23.5% (8/34 例) |
| ≥15ng/mL (9 例) | 55.6% (5/9 例) | 11.1% (1/9 例) | 12.5% ^{a)} (1/8 例) | 33.3% (3/9 例) | 12.5% ^{b)} (1/8 例) |
| 合計 (64 例) | 51.6% (33/64 例) | 3.1% (2/64 例) | 14.5% (9/62 例) | 29.7% (19/64 例) | 17.5% (11/63 例) |

割合（例数）

^{*} 表 5 参照

^{a)} 投与前より内視鏡的に十分な改善状態にあった 1 例が、判定から除外された

^{b)} 投与前より内視鏡的緩解の状態にあった 1 例が、判定から除外された

<表 50 投与開始 2 週間（又は中止時）までに全体で 5.0%以上認められた有害事象と到達トラフ濃度の関係（1107 及び 1108 試験の併合）>

| 到達トラフ濃度 | <5ng/mL (4 例) | | 5 ≤ <10ng/mL (17 例) | | 10 ≤ <15ng/mL (34 例) | | 15 ≤ <20ng/mL (7 例) | | ≥20ng/mL (2 例) | | 合計 (64 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 |
| 有害事象 | 50.0% | 2 | 82.4% | 14 | 88.2% | 30 | 100.0% | 7 | 100.0% | 2 | 85.9% | 55 |
| 副作用 | 25.0% | 1 | 58.8% | 10 | 67.6% | 23 | 42.9% | 3 | 100.0% | 2 | 60.9% | 39 |
| 重篤な有害事象 | 0.0% | 0 | 5.9% | 1 | 2.9% | 1 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 3.1% | 2 |
| 重篤な副作用 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 2.9% | 1 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 1.6% | 1 |
| 重度の有害事象 | 0.0% | 0 | 5.9% | 1 | 2.9% | 1 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 3.1% | 2 |
| 重度の副作用 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 2.9% | 1 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 1.6% | 1 |
| 死亡 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 |
| 有害事象による中止 | 0.0% | 0 | 5.9% | 1 | 5.9% | 2 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 4.7% | 3 |
| 副作用による中止 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 5.9% | 2 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 3.1% | 2 |
| ALT 増加 | 25.0% | 1 | 11.8% | 2 | 20.6% | 7 | 14.3% | 1 | 50.0% | 1 | 18.8% | 12 |
| ほてり | 25.0% | 1 | 5.9% | 1 | 14.7% | 5 | 14.3% | 1 | 0.0% | 0 | 12.5% | 8 |
| 振戦 | 25.0% | 1 | 5.9% | 1 | 17.6% | 6 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 12.5% | 8 |
| 頭痛 | 0.0% | 0 | 5.9% | 1 | 17.6% | 6 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 10.9% | 7 |
| 悪心 | 0.0% | 0 | 11.8% | 2 | 8.8% | 3 | 0.0% | 0 | 50.0% | 1 | 9.4% | 6 |
| NAG 増加 | 0.0% | 0 | 17.6% | 3 | 5.9% | 2 | 0.0% | 0 | 50.0% | 1 | 9.4% | 6 |
| 倦怠感 | 0.0% | 0 | 5.9% | 1 | 11.8% | 4 | 14.3% | 1 | 0.0% | 0 | 9.4% | 6 |
| 感覚鈍麻 | 0.0% | 0 | 5.9% | 1 | 11.8% | 4 | 14.3% | 1 | 0.0% | 0 | 9.4% | 6 |
| γ-GTP 増加 | 25.0% | 1 | 5.9% | 1 | 2.9% | 1 | 0.0% | 0 | 100.0% | 2 | 7.8% | 5 |
| 上腹部痛 | 0.0% | 0 | 11.8% | 2 | 2.9% | 1 | 14.3% | 1 | 50.0% | 1 | 7.8% | 5 |
| 血中トリグリセリド増加 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 11.8% | 4 | 0.0% | 0 | 50.0% | 1 | 7.8% | 5 |
| 血中 ALP 増加 | 25.0% | 1 | 5.9% | 1 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 100.0% | 2 | 6.3% | 4 |
| AST 増加 | 25.0% | 1 | 0.0% | 0 | 5.9% | 2 | 0.0% | 0 | 50.0% | 1 | 6.3% | 4 |
| 月経困難症 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 8.8% | 3 | 14.3% | 1 | 0.0% | 0 | 6.3% | 4 |
| 白血球数増加 | 25.0% | 1 | 5.9% | 1 | 5.9% | 2 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 6.3% | 4 |

第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）の有効性について、解析対象の症例数が少なく一概に比較するのは困難であるが、DAI スコア改善度については、到達トラフ濃度が高い方が改善傾向にあると考えられた。また、安全性について、到達トラフ濃度 20ng/mL 未満

において、到達トラフ濃度が高いほど有害事象及び副作用の発現頻度が高くなる傾向は認められなかった。

なお、第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）とは投与開始 2 週間までの用量調節方法が異なった試験も含め、臨床試験（03、04、1107 及び 1108）成績を併合した結果を表 51 及び表 52 に示したが、有効性及び安全性ともに第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）と大きく傾向は変わらなかった。

<表 51 投与開始 2 週間後（又は中止時）における有効性と到達トラフ濃度の関係（03、04、1107 及び 1108 試験の併合）>

| 到達トラフ濃度 | DAI スコアによる改善度 ^{a)} | | 緩解導入 ^{a)} | 臨床的緩解 ^{a)} | 内視鏡的緩解 ^{a)} |
|------------------------|-----------------------------|-------------------|---------------------------------|---------------------|---------------------------------|
| | 改善 (Partial 以上) | complete | | | |
| <5ng/mL (6 例) | 16.7% (1/6 例) | 0.0% (0/6 例) | 0.0% ^{a)} (0/5 例) | 16.7% (1/6 例) | 0.0% ^{b)} (0/4 例) |
| 5≤ <10ng/mL (35 例) | 45.7% (16/35 例) | 2.9% (1/35 例) | 20.6% ^{a)} (7/34 例) | 42.9% (15/35 例) | 17.6% ^{b)} (6/34 例) |
| 10≤ <15ng/mL (55 例) | 60.0% (33/55 例) | 0.0% (0/55 例) | 13.0% ^{a)} (7/54 例) | 34.5% (19/55 例) | 27.3% (15/55 例) |
| ≥15ng/mL (18 例) | 77.8% (14/18 例) | 5.6% (1/18 例) | 11.8% ^{a)} (2/17 例) | 50.0% (9/18 例) | 23.5% ^{b)} (4/17 例) |
| 合計 (114 例) | 56.1% (64/114 例) | 1.8% (2/114 例) | 14.5% (16/110 例) | 38.6% (44/114 例) | 22.7% (25/110 例) |

割合（例数）

表 5 参照

a) 投与前より内視鏡的に十分な改善状態にあった、又は欠測であった患者が、判定から除外された

b) 投与前より内視鏡的緩解の状態にあった又は欠測であった患者が、判定から除外された

<表 52 投与開始 2 週間後（又は中止時）までに全体で 5.0%以上認められた有害事象と到達トラフ濃度の関係（03、04、1107 及び 1108 試験の併合）>

| 到達トラフ濃度 | <5ng/mL (8 例) | | 5≤ <10ng/mL (35 例) | | 10≤ <15ng/mL (55 例) | | 15≤ <20ng/mL (14 例) | | ≥20ng/mL (5 例) | | 合計 (117 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 |
| 有害事象 | 62.5% | 5 | 71.4% | 25 | 90.9% | 50 | 85.7% | 12 | 80.0% | 4 | 82.1% | 96 |
| 副作用 | 37.5% | 3 | 54.3% | 19 | 74.5% | 41 | 57.1% | 8 | 60.0% | 3 | 63.2% | 74 |
| 重篤な有害事象 | 12.5% | 1 | 2.9% | 1 | 3.6% | 2 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 3.4% | 4 |
| 重篤な副作用 | 12.5% | 1 | 0.0% | 0 | 3.6% | 2 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 2.6% | 3 |
| 重度の有害事象 | 12.5% | 1 | 2.9% | 1 | 1.8% | 1 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 2.6% | 3 |
| 重度の副作用 | 12.5% | 1 | 0.0% | 0 | 1.8% | 1 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 1.7% | 2 |
| 死亡 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 |
| 有害事象による中止 | 12.5% | 1 | 2.9% | 1 | 3.6% | 2 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 3.4% | 4 |
| 副作用による中止 | 12.5% | 1 | 0.0% | 0 | 3.6% | 2 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 2.6% | 3 |
| ALT 増加 | 12.5% | 1 | 11.4% | 4 | 16.4% | 9 | 14.3% | 2 | 40.0% | 2 | 15.4% | 18 |
| 振戦 | 12.5% | 1 | 5.7% | 2 | 21.8% | 12 | 14.3% | 2 | 0.0% | 0 | 14.5% | 17 |
| 血中マグネシウム減少 | 0.0% | 0 | 8.6% | 3 | 18.2% | 10 | 7.1% | 1 | 20.0% | 1 | 12.8% | 15 |
| ほてり | 12.5% | 1 | 8.6% | 3 | 12.7% | 7 | 14.3% | 2 | 20.0% | 1 | 12.0% | 14 |
| 血中トリグリセリド増加 | 12.5% | 1 | 8.6% | 3 | 12.7% | 7 | 0.0% | 0 | 20.0% | 1 | 10.3% | 12 |
| 白血球数増加 | 37.5% | 3 | 5.7% | 2 | 7.3% | 4 | 7.1% | 1 | 0.0% | 0 | 8.5% | 10 |
| 悪心 | 0.0% | 0 | 8.6% | 3 | 9.1% | 5 | 0.0% | 0 | 20.0% | 1 | 7.7% | 9 |
| 感覚鈍麻 | 0.0% | 0 | 5.7% | 2 | 9.1% | 5 | 14.3% | 2 | 0.0% | 0 | 7.7% | 9 |
| 上腹部痛 | 0.0% | 0 | 8.6% | 3 | 3.6% | 2 | 7.1% | 1 | 40.0% | 2 | 6.8% | 8 |
| NAG 増加 | 0.0% | 0 | 11.4% | 4 | 3.6% | 2 | 0.0% | 0 | 40.0% | 2 | 6.8% | 8 |
| γ-GTP 増加 | 12.5% | 1 | 8.6% | 3 | 3.6% | 2 | 0.0% | 0 | 40.0% | 2 | 6.8% | 8 |
| 倦怠感 | 0.0% | 0 | 5.7% | 2 | 9.1% | 5 | 7.1% | 1 | 0.0% | 0 | 6.8% | 8 |
| AST 増加 | 12.5% | 1 | 0.0% | 0 | 7.3% | 4 | 0.0% | 0 | 40.0% | 2 | 6.0% | 7 |
| 頭痛 | 0.0% | 0 | 2.9% | 1 | 10.9% | 6 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 6.0% | 7 |

iii) 投与開始 2 週間までの用法・用量に対する機構の判断

i) 及び ii) を踏まえ、機構は、本剤の投与開始 2 週間までの用法・用量について、以下のように考える。

第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）で用いた用量調節方法では、目標トラフ濃度に到達するまでに 9 日程度を要し、その後結局 5 日程度しか目標トラフ濃度が維持されないことについて、急性期に早急な効果発現が求められる薬剤としては必ずしも望ましいトラフ濃度推移ではないと考える。しかし、本剤の薬物動態には個体差が大きいことが知られてお

り、また、国内骨髄移植及び腎移植の臨床試験成績から血中トラフ濃度が 20ng/mL を超える推移を示すと副作用発現率が高まることが確認されているため、20ng/mL を超えたトラフ濃度推移を避けるためにはやむを得ないものとする。第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）における投与開始 2 週間後までの本剤のトラフ濃度推移について、一度でもトラフ濃度が 20ng/mL を超えた患者が 10.9%（7/64 例）認められたものの、その後長期間持続することはなく到達トラフ濃度が目標トラフ濃度 10～15ng/mL の範囲内であった患者が 53.1%（34/64 例）であったため、設定された初回投与量及び用量調節方法で、目標トラフ濃度に到達及び維持可能であるとする。

一方、後期第Ⅱ相臨床試験（04）の主要評価項目である最終時（投与開始 2 週間又は中止時）の「DAI スコアによる改善度」の改善率において、プラセボ群と低トラフ群の間に有意差は認められなかったが（ $p=0.067$ 、Dunnett の多重比較法）、プラセボ群と高トラフ群の間に有意な差が認められ（ $p<0.001$ 、Dunnett の多重比較法）、また、到達トラフ濃度が 10ng/mL 未満より 10ng/mL 以上の方が高い有効性が認められており（表 46）、第Ⅲ相臨床試験においてもその傾向に矛盾しない結果が得られているため（表 49）、有効性の観点からは適切なトラフ濃度（10～15ng/mL）を維持することが重要であることが示唆されているとする。一方、国内の骨髄移植患者及び腎移植患者を対象とした臨床試験成績を踏まえると、安全性の面からはトラフ濃度 20ng/mL 以上が持続するのを避けることが適当であるとする。したがって、目標トラフ濃度として用法・用量を設定することは、UC の治療に対しては必要な措置であると考え、設定する目標トラフ濃度として、第Ⅲ相臨床試験（1107）においてプラセボ群と本剤群の間の有効性に有意な差が認められた 10～15ng/mL とすることは許容可能とする。

目標トラフ濃度に到達・維持し、かつ目標トラフ濃度からの逸脱を避けるためには、第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）で設定されたトラフ濃度測定頻度及び用量調節回数に準じるとともに、製造販売後にもトラフ濃度の情報を集積し、適切なトラフ濃度管理について引き続き検討していく必要があるとする。

② 投与開始 2 週間以降の用法・用量について

i) 投与開始 2 週間以降の用量調節方法の設定根拠について

申請者は、投与開始 2 週間以降のトラフ濃度の設定根拠について、以下のように説明している。

後期第Ⅱ相臨床試験（04）における投与開始後 2 週間では、DAI スコアの改善は認められたものの、高トラフ群においても内視鏡像の改善は十分ではなかった。その後、後期第Ⅱ相臨床試験（06）へ移行して投与を継続し、緩解導入^{cc}が得られた後にはトラフ濃度を 5～10ng/mL とすることとしていた。後期第Ⅱ相臨床試験（04）で高トラフ群であった患者は、後期第Ⅱ相臨床試験（06）の投与開始 1 週間以降、平均トラフ濃度は 10ng/mL 以下で推移していた。

一方、後期第Ⅱ相臨床試験（04）で認められた有害事象及び副作用発現率は低トラフ群

^{cc} 治療担当医の判断であり、試験を通じて統一された基準は設定されていない

及びプラセボ群と比較して、高トラフ群で高かった。したがって、活動期を脱し臨床症状の改善が得られれば、以降は安全性の観点から 10ng/mL を超えず、かつ改善も見込まれるトラフ濃度を維持し、緩解維持療法に切り替えることが適切と考えた。

なお、急激な減量は治療効果の減弱や再燃の原因になると考え、投与開始 2 週後以降にトラフ濃度を 5ng/mL 未満に設定した臨床試験は実施していない。

ii) 投与開始 2 週後以降の用量調節方法について

ア) 第Ⅲ相臨床試験における薬物動態について

申請者は、以下のように説明している。

第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）における投与開始 2 週後以降のトラフ濃度測定は、3、4、6、8、10、12 週時又は中止時とされており、トラフ濃度に応じ表 53 のように対応した。

<表 53 第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）における本剤投与開始 2 週後以降の用量調整方法>

| 測定されたトラフ濃度 | 対応 |
|--|--|
| 5ng/mL ≤ <10ng/mL | 現在の用量維持 |
| 4ng/mL ≤ <5ng/mL 又は 10ng/mL < ≤12ng/mL | ① 規定された採血間隔にてトラフ濃度を再測定し、目標トラフ濃度 5~10ng/mL の範囲内であることを確認した。 ② 再度、トラフ濃度 5~10ng/mL から逸脱した場合は、「用量調節式（表 18）」に従い投与量の増減を行った。 ③ 投与量の増減を行った際には、約 1 週後（用量変更後 2 日以上経過後、3~4 日以内を目安に来院）にトラフ濃度を測定し、トラフ濃度 5~10ng/mL の範囲内になったことを確認した。 |
| <4ng/mL 12ng/mL < | ① 約 1 週後（2 日後に結果報告、その後、3~4 日以内を目安に来院）に再度、トラフ濃度を測定した。 ② 再度、トラフ濃度 5~10ng/mL から逸脱した場合は、「用量調節式（表 18）」に従い投与量の増減を行った。 ③ 投与量の増減を行った際には、約 1 週後（用量変更後 2 日以上経過後、3~4 日以内を目安に来院）に再度、トラフ濃度を測定し、トラフ濃度 5~10ng/mL の範囲内になったことを確認した。 |
| 20ng/mL < | 安全性の問題が発生していないことを確認し、速やかに減量を行うこととした。 |

第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）成績を併合した、投与開始 2 週後以降のトラフ濃度推移及び分布、並びに投与開始 2 週後以降の平均トラフ濃度は表 54 及び表 55 のとおりであった。

<表 54 投与開始 2 週後以降のトラフ濃度推移及び分布（有効性解析対象集団）（1107 及び 1108 試験の併合）>

| | 例数 | トラフ濃度 (ng/mL) (平均値±標準偏差) | 分布 (ng/mL) | | | | |
|--------|------------------|-----------------------------|-----------------|-----------------|----------------|---------------|------|
| | | | <5 | 5 ≤ <10 | 10 ≤ <15 | 15 ≤ <20 | 20 ≤ |
| 3 週後 | 48 | 6.1±1.8 | 29.2% (14 例) | 66.7% (32 例) | 4.2% (2 例) | - | - |
| 4 週後 | 47 | 5.8±1.9 | 29.8% (14 例) | 68.1% (32 例) | 2.1% (1 例) | - | - |
| 6 週後 | 46 | 6.6±2.2 | 21.7% (10 例) | 71.7% (33 例) | 4.3% (2 例) | 2.2% (1 例) | - |
| 8 週後 | 44 | 6.4±1.8 | 20.5% (9 例) | 77.3% (34 例) | 2.3% (1 例) | - | - |
| 10 週後 | 40 | 6.5±1.6 | 12.5% (5 例) | 82.5% (33 例) | 5.0% (2 例) | - | - |
| 12 週後 | 35 | 6.9±2.1 | 17.1% (6 例) | 68.6% (24 例) | 14.3% (5 例) | - | - |
| 中止/終了時 | 45 ^{a)} | 6.7±2.2 | 17.8% (8 例) | 71.1% (32 例) | 11.1% (5 例) | - | - |

^{a)} 最終投与後 12±4 時間のデータを中止/終了時のデータと定義したが、許容範囲外のため 4 例欠測となった

<表 55 投与開始 2 週後以降の平均トラフ濃度の分布（有効性解析対象集団）（1107 及び 1108 試験の併合）>

| | 例数 | (ng/mL) (平均値±標準偏差) | 分布 (ng/mL) | | | | |
|-------------------------|----|-----------------------|---------------|-----------------|---------------|----------|------|
| | | | <5 | 5 ≤ <10 | 10 ≤ <15 | 15 ≤ <20 | 20 ≤ |
| 投与開始 2 週後以降の 平均トラフ濃度 | 49 | 6.3±1.3 | 6.1% (3 例) | 91.8% (45 例) | 2.0% (1 例) | - | - |

第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）において、トラフ濃度の測定違反であった 1 例を除

いて、投与開始 2 週後以降も投与が継続された患者は 48 例であり、トラフ濃度 5～10ng/mL から逸脱が認められたため投与量を変更した患者の割合は 33.3% (16/48 例) で、3 回以上投与量の変更を行った患者は認められず、87.5% (14/16 例) の患者で投与開始 2 週後以降 1 ヶ月程度 (48 日目) までに投与量が変更され、その後の投与量調節は行われなかった。

したがって、投与開始 2 週後に目標トラフ濃度を 5～10ng/mL に変更することに伴って投与量が減量されるが、減量後のトラフ濃度は投与開始 3 週後を目安に確認することが適当と考えた。それ以降のトラフ濃度は、臨床試験では 2 週間おきに測定していたものの、投与開始 4 週後以降大きな変動は認められなかったため、実施可能な範囲でトラフ濃度の測定を行うことで差し支えないと考えている。

イ) 投与開始 2 週後以降のトラフ濃度と有効性及び安全性について

第Ⅲ相臨床試験 (1107 及び 1108) 成績を併合した、投与開始 2 週後以降、12 週後 (又は中止時) までの平均トラフ濃度と有効性及び安全性の関係を表 56 及び表 57 に示したが、平均トラフ濃度 5～10ng/mL であった患者の割合が 91.8% (45/49 例) であり、平均トラフ濃度の違いが有効性及び安全性に及ぼす影響については確認できなかった。

<表 56 投与開始 2 週後以降、12 週後 (又は中止時) までにおける有効性と平均トラフ濃度の関係 (1107 及び 1108 試験の併合) >

| 平均トラフ濃度 | DAI スコアによる改善度* | | 緩解導入* | 臨床的緩解* | 内視鏡的緩解* |
|------------------------|--------------------|------------------|----------------------------------|--------------------|--------------------------------|
| | 改善 (Partial 以上) | complete | | | |
| <5ng/mL (3 例) | 66.7% (2/3 例) | 33.3% (1/3 例) | 33.3% (1/3 例) | 66.7% (2/3 例) | 50.0% ^{b)} (1/2 例) |
| 5 ≤ <10ng/mL (45 例) | 55.6% (25/45 例) | 6.7% (3/45 例) | 51.2% ^{a)} (22/43 例) | 64.4% (29/45 例) | 37.8% (17/45 例) |
| 10 ≤ <15ng/mL (1 例) | 0.0% (0/1 例) | 0.0% (0/1 例) | 100.0% (1/1 例) | 100.0% (1/1 例) | 100.0% (1/1 例) |
| ≥15ng/mL (0 例) | - | - | - | - | - |
| 合計 (49 例) | 55.1% (27/49 例) | 8.2% (4/49 例) | 51.1% (24/47 例) | 65.3% (32/49 例) | 39.6% (19/48 例) |

* 割合 (例数)

表 5 参照

a) 投与前より内視鏡的に十分な改善状態にあった 2 例が、判定から除外された

b) 投与前より内視鏡的緩解の状態にあった 1 例が、判定から除外された

<表 57 投与開始 2 週後以降、12 週後 (又は中止時) までに全体で 5.0% 以上に認められた有害事象と平均トラフ濃度の関係 (1107 及び 1108 試験の併合) >

| 平均トラフ濃度 | <5ng/mL (3 例) | | 5 ≤ <10ng/mL (45 例) | | 10 ≤ <15ng/mL (1 例) | | ≥15ng/mL (0 例) | | 合計 (49 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 |
| 有害事象 | 66.7% | 2 | 93.3% | 42 | 100.0% | 1 | 0.0% | 0 | 91.8% | 45 |
| 副作用 | 66.7% | 2 | 93.3% | 42 | 100.0% | 1 | 0.0% | 0 | 91.8% | 45 |
| 重篤な有害事象 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 |
| 重度の有害事象 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 |
| 死亡 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 |
| 有害事象による中止 | 0.0% | 0 | 6.7% | 3 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 6.1% | 3 |
| 副作用による中止 | 0.0% | 0 | 6.7% | 3 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 6.1% | 3 |
| 鼻咽頭炎 | 33.3% | 1 | 17.8% | 8 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 18.4% | 9 |
| 頭痛 | 0.0% | 0 | 15.6% | 7 | 100.0% | 1 | 0.0% | 0 | 16.3% | 8 |
| 振戦 | 33.3% | 1 | 15.6% | 7 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 16.3% | 8 |
| NAG 増加 | 0.0% | 0 | 13.3% | 6 | 100.0% | 1 | 0.0% | 0 | 14.3% | 7 |
| 血中コレステロール増加 | 0.0% | 0 | 8.9% | 4 | 100.0% | 1 | 0.0% | 0 | 10.2% | 5 |
| 尿中タンパク陽性 | 0.0% | 0 | 8.9% | 4 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 8.2% | 4 |
| 咽喉頭疼痛 | 0.0% | 0 | 6.7% | 3 | 100.0% | 1 | 0.0% | 0 | 8.2% | 4 |
| 好中球数増加 | 0.0% | 0 | 6.7% | 3 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 6.1% | 3 |
| ざ瘡 | 0.0% | 0 | 6.7% | 3 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 6.1% | 3 |

iii) 投与開始 2 週後以降の用法・用量に対する機構の判断

i) 及び ii) を踏まえて、本剤投与開始 2 週後以降の用法・用量及び用量調節方法について、機構は、以下のように考える。

投与開始 2 週後以降のトラフ濃度については、目標設定に対する検討が実施されていないため、適切な目標トラフ濃度は不明であると判断せざるを得ない。しかし、トラフ濃度の急激な低下は症状の悪化を招く懸念があること、トラフ濃度が 20ng/mL 以上を持続した場合には副作用の発現が懸念されること、投与開始 2 週後以降のトラフ濃度を 5～10ng/mL に維持することで緩解導入に至った患者も認められていることから、トラフ濃度を 5～10ng/mL に維持する用量調節方法とすることでやむを得ないと考える。

第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）における投与開始 2 週後以降の本剤のトラフ濃度推移について、平均トラフ濃度が 15ng/mL を超える患者は認められておらず（表 55）、概ね目標トラフ濃度 5～10ng/mL の範囲内に維持されていることを確認した。申請者は、投与開始 4 週後以降は実施可能な範囲で確認することで差し支えないと説明しているが、少なくとも 4 週に 1 度程度、トラフ濃度を測定しておくことが適当ではないかと考える。したがって、投与開始 2 週後以降の用量調節方法は、第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）と基本的には同様に行うことが適当であると考え、投与開始 4 週後以降のトラフ濃度測定頻度については、検討が必要であると考え。また、製造販売後においてはトラフ濃度と有効性及び安全性の関係について情報を集積し、適切なトラフ濃度管理について引き続き検討していく必要があると考える。

③ 投与継続の可否の判定時期について

第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）では、投与開始 2 週後に responder と判定された場合に本剤の継続投与が可能とされていた。機構は、投与継続の可否を判断する時期を投与開始 2 週後とした理由を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤の投与対象は難治性の中等症から重症の活動期 UC 患者であり、本剤による治療が無効の場合、他の治療に速やかに移行する必要があると考えたため、治療効果の見極めを早期に行う必要があると考え、活動期治療の治療効果判定時期に関する平成 17 年度治療指針案の記載を参考に 2 週間とした。

機構は、以下のように考える。

本剤投与対象の病態の重篤性を考慮すると、本剤投与による治療効果の有無、投与継続の可否は早期に確認する必要がある、継続投与の可否を投与開始後 2 週程度までに判断することは適当と考える（「(2) 有効性について ① 主要評価項目について」の項参照）。また、臨床現場においては下部消化管内視鏡検査を頻回に行うことが困難な場合もあることから、治療効果の判定に際しては、第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）の responder 基準と同様に、担当医が UC の病勢に関連する排便回数や血便等の臨床症状を中心として、病態

の改善効果を判断することで差し支えないと考える。

④ 投与期間について

機構は、本剤の投与期間を3ヵ月とした理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

後期第Ⅱ相臨床試験（04）の高トラフ群で、後期第Ⅱ相臨床試験（06）にて継続投与された患者において、本剤投与開始12週間までに60.0%（12/20例）が臨床的緩解に至り、その後臨床的緩解に至った症例は認められなかった。また、ステロイドの投与量（平均値±標準偏差）は、後期第Ⅱ相試験（06）の高トラフ群では投与開始時20.0±9.5mg/日から10週（本剤投与開始後12週）時には9.3±6.9mg/日、26週（本剤投与開始後28週）時には7.4±8.3mg/日であり、投与開始12週間以降の減量幅は大きくなかった。この結果より、第Ⅲ相臨床試験（1107及び1108）における投与期間を最長3ヵ月とした。

第Ⅲ相臨床試験（1107及び1108）で投与開始12週間までの改善効果についてみると、緩解導入に至った患者の割合は51.1%（24/47例）であり、ステロイドの減量効果（開始時25.1±14.5mg→投与開始12週間後7.4±6.0mg）も認められたと考えられる（「(2)有効性について①主要評価項目について及び⑤ステロイド投与量の推移について」の項参照）。したがって、本剤の投与期間は、本剤のresponderの多くで効果が認められた3ヵ月間とすることは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の投与期間が最長12週間とされた第Ⅲ相臨床試験（1107及び1108）において、投与開始2週後に改善が認められた症例に対しその後10週間（計12週間）投与を継続することで緩解導入に至った患者が認められていること、また、提出された臨床試験（03、04、06、1107及び1108）から投与開始12週間までの安全性も現時点では許容可能と考えられることから、本剤の投与期間を12週間と設定することは妥当と考える。

一方、12週間より長期間の投与期間が設定されていた前期第Ⅱ相臨床試験（03）及び後期第Ⅱ相臨床試験（06）で1年以上投与を継続した患者は45例（03試験8例及び06試験37例）に留まること、また、対照群が設定されておらず、12週間を超える投与の有効性及び安全性は確認されていないことから、12週間を超える投与は現時点では推奨できないと考える。

また、今後、製造販売後調査等において、本剤の投与期間及び投与中止後の経過についても情報を収集し、緩解維持等を目的としてより長期に投与した際の安全性及び有効性を確認する必要性が高いと考えられる場合には、緩解維持効果及び長期投与時の安全性を確認するための臨床試験の実施について検討する必要があると考える。

⑤ 用量調節方法の周知のための方策について

機構は、UC患者への本剤の適用に際してはトラフ濃度の適切な調節が必要であるものの、第Ⅲ相臨床試験（1107及び1108）で用いられた用量調節方法は非常に複雑であるため、本

剤の用量調節方法を医療現場へ周知し、遵守させるためにどのような方策を講じる予定であるか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

医薬情報担当者に加え、本剤の製品知識に精通した学術担当者を各支店に配属し、適正使用を推進する。また、情報提供資材として、以下の 4 つを医療現場に提供し、適正使用のための情報提供を徹底する予定である。

i) プログラム 潰瘍性大腸炎 使用ガイドンス

本剤の血中濃度モニタリング方法を中心に、UC 患者に対する使用法、薬物動態に関する情報、適正使用推進情報、安全性に関する情報、添付文書情報を提供する資材

ii) プログラム 投与量設定ソフト

用量調節方法に従って、患者体重及び本剤の血中濃度より本剤の投与量が計算されるソフト

iii) タクロリムス血中濃度モニタリング及び用量調節方法の注意点

本剤の血中濃度モニタリング及び用量調節方法で特に注意すべき点を記載した資材

iv) 投与量を手計算できるような資材

計算ソフトが使用困難な不測の事態に備え、計算ソフトを使用しないで投与量を調節するために、トラフ濃度を基に簡便に計算できるようなフロー図

機構は、以下のように考える。

炎症性腸疾患の領域において、血中薬物濃度モニタリングにより投与量を調節する薬剤の使用法は十分に浸透していないと考えられるため、本剤の用法・用量に対する認識を医療現場に周知徹底するとともに、医療関係者が適切に用量調節を行えるよう、十分な対策を講じることが必要であると考え。申請者が提示した資材（案）について、専門協議の議論も踏まえ、最終的に必要な対応策を検討したいと考える。

(6) 緩解維持効果について

UC は薬物療法で一旦緩解しても再燃を繰り返し、慢性化し、特に全大腸炎型の再燃率は 65～85%とされている（臨床医 26: 1644-1649, 2000）。

今回提出された臨床試験において、緩解維持効果について対照群と比較した試験成績は提示されていないため、本剤の緩解維持効果は確認されていない。一方、第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）において、本剤の投与中止後に 4 週間の予後調査が行われているが、第Ⅲ相臨床試験（1107）では緩解導入に至った 9 例中 2 例が、第Ⅲ相臨床試験（1108）の移行例では緩解導入に至った 10 例中 3 例が再燃している。なお、第Ⅲ相臨床試験（1108）の重症例では緩解導入に至った 5 例について再燃は認められていない。

機構は、緩解維持療法に対する本剤の必要性について、申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

平成 17 年度治療指針案における UC の緩解維持の薬物療法は、5-ASA 製剤が中心であり、

ステロイド抵抗性及びステロイド依存性の患者には AZA 又は 6-MP が推奨されているため、本剤投与により緩解導入に至った患者には、5-ASA 製剤を基礎治療とし、AZA を併用することが望ましいと考える。しかし、本剤が緩解維持療法の選択肢として使用可能となることは、医療現場としても望ましいとの意見も挙げられているため、今後、緩解維持効果を取得するための開発を検討していく予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤の緩解維持効果は確認されていないため、現時点において本剤を緩解維持目的に使用することは認められない。しかし、第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）の本剤投与終了後の予後調査において、緩解導入後再燃した患者（20.8%〈5/24 例〉）が認められたため、既存の緩解維持療法では十分な緩解維持効果が得られない場合があると考えられる。その一方で、本剤は強力な免疫抑制剤であり、長期的に投与が継続されることで重篤な感染症、悪性腫瘍等の重篤な有害事象が発現する可能性があることが既に知られているため、緩解維持効果を目的とした本剤による長期的な投与法の開発については、本剤中止後の再燃・再発状況等を踏まえ、リスク・ベネフィットを十分吟味し、検討していくべきと考える。

(7) 小児に対する投与について

今回提出された臨床試験（03、04、06、1107 及び 1108）では、16 歳以上 65 歳未満の UC 患者が対象とされており、小児 UC 患者に対する本剤の投与経験はないが、小児 UC 患者に本剤を適用することの可否及び必要性について、また、小児 UC 患者に対する本剤の開発予定について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

小児の難治性 UC 患者では、成長障害の問題がありながらもステロイドが薬物治療の中心となっているが、本剤によってステロイド治療を回避できる可能性があるため、本剤の必要性はあると考える。また、海外において、少数例ではあるが難治性の小児 UC 患者における本剤（トラフ濃度 10~15ng/mL）の有効性及び安全性を検討した結果が報告されている（*J Pediatr Gastroenterol Nutr* 45: 306-311, 2007; *J Pediatr* 137: 794-799, 2000）。

ただし、小児に対する開発については、対象患者数等不明な点が多いため、製造販売後調査等において得られる情報を踏まえた上で検討する予定である。なお、本剤はトラフ濃度による用量調節が必要であるが、臓器移植での経験から、同じトラフ濃度を得るための体重あたりの本剤投与量は小児では成人より多くなることが知られている。そのため、小児では成人と比較して用量調節時の増量幅が大きくなる可能性があり、また臨床試験での上限用量 0.3mg/kg/日を超える投与量を必要とする可能性がある。増量の程度がトラフ濃度のコントロール精度に影響することを示唆する成績はないが、小児 UC 患者に対し成人と同様の用量調節方法を適用する際には、安全性に注意しながら慎重に投与する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

小児 UC は軽症で発症しても重症化しやすく、全大腸炎型に進展しやすいとされ、成人に比べて重症例が多いとされている（日本小児科学会雑誌 108: 611-614, 2004）。小児潰瘍性大腸炎治療指針案（日本臨牀 63: 891-896, 2004）によると、小児 UC 患者では基本的に成人 UC 患者と同様の治療が行われていると考えられるが、本剤では有効性及び安全性の確認が十分でないため、今後、難治性の活動期小児 UC 患者に対する有効性及び安全性を検討することが望ましいと考える。申請者は小児においても成人と同様のトラフ濃度のコントロール精度が確保可能と説明しているが、小児と成人の薬物動態は異なるとの報告があるため（Transplant 55: 1328-1332, 1993）、小児 UC 患者における本剤の用量調節方法についても、今後検討する必要があると考える。

なお、小児 UC 患者ではステロイドの長期投与による成長障害等が特に問題と考えられるため、成人 UC 患者において本剤による緩解維持療法の有益性が認められた場合には、小児 UC 患者に対しても本剤の必要性を十分に吟味した上で、開発を検討することが望ましいと考える。

(8) 注射剤について

本剤の投与対象である難治性の UC 患者では迅速な治療効果の発現が要求されていること、本剤の消化管からの吸収には個体差が大きいこと、UC は消化管疾患であり経口摂取が必ずしも可能とは限らないと考えられることから、注射剤の開発についても検討の余地があると考え、機構は、注射剤の開発を行わなかった理由について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

i) ~ iv) に示す理由から、治療上のメリットがほとんどないと考え、注射剤の開発を行わなかった。

i) 注射剤では経口剤に比べて薬物動態の個体間変動が小さくなり、初期用量を増加させることが可能となるが、仮に初期用量を 2 倍に増加したとしても、シミュレーションにより、目標トラフ濃度到達までの期間は半日程度の短縮に留まることが示されている。

ii) 注射剤による治療では、24 時間点滴静注となり、患者の肉体的及び精神的負担が大きく、退院時に経口剤へ切り替える際に、投与量設定のために再度トラフ濃度の頻回測定が必要となる。

iii) 注射剤には添加物としてポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 (HCO-60) が含まれており、頻度は高くないが、ショック発現のリスクを有することが知られており（正しい治療と薬の情報 7: 1-3, 1992; 医薬品副作用情報 78: 199-201, 1986; 医薬品副作用情報 29: 7-10, 1978）、臓器移植の適応に対しても、内服可能となった場合にはできるだけ速やかに経口剤に切り換えるよう注意喚起されている。

iv) 激症型では経静脈的栄養補給、強力静注療法や動注療法が主な治療法であるが、中等症から重症の UC 患者では経口投与が可能である。

機構は、申請者の説明を了承した。

(9) 製造販売後調査について

機構は、予定している製造販売後調査案について説明するよう求めたところ、申請者は、以下のように回答した。

本剤の適正使用の推進及び緩解導入剤としての臨床的位置づけの明確化のために、製造販売後の使用実態下での有効性、副作用発現状況、これらへ影響を与える要因を把握・検討するために、表 58 に示した特定使用成績調査を実施する。併せて、本剤の緩解導入後における有効性及び安全性、特に 5-ASA、AZA、6-MP 等の他の緩解維持療法への移行状況についても確認することとする。

＜表 58 特定使用成績調査実施計画書骨子（案）＞

| | |
|--------|---|
| 目的 | 難治性の活動期 UC 患者における本剤の未知の副作用、使用実態下における有効性及び副作用の発現状況、これらに影響を与えよう考えられる要因を把握すること、並びに緩解維持療法（他剤）への移行状況等を確認する。また、併せて QOL 改善効果、ステロイドの減量効果等の検討を行う。 |
| 調査方法 | 症例登録（中央登録方式） |
| 調査実施期間 | 2年6ヵ月間 |
| 予定症例数 | 解析対象例として600例 |
| 対象患者 | 難治性（ステロイド抵抗性及びステロイド依存性）で中等症及び重症の活動期 UC 患者 |
| 観察期間 | 6ヵ月 |
| 主な調査項目 | 本剤の投与・休薬の有無に関わらず6ヵ月間継続して観察 <ul style="list-style-type: none"> ・患者を特定するために必要な情報 ・患者の背景因子 ・本剤投与状況 ・併用薬の使用状況（他の緩解維持療法等への移行状況等を含む） ・有効性評価 全般改善度等（緩解導入時）、患者の QOL 改善状況、ステロイドの減量効果 ・臨床検査値 ・安全性評価（緩解導入時） 等 |

機構は、本剤の投与量とトラフ濃度の関係を確認できるような、用量調節に関する調査項目をより具体的に設定すること、有効性については DAI スコアの算出が可能となるような調査項目や内視鏡所見を加えること等が必要と考えるが、調査計画の詳細については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

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

書面による調査の結果、特に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 FJ-506-UC03：5.3.5.2-1-1 及び 5.3.5.2-1-2、試験番号 FJ-506-UC04：5.3.5.1-1、試験番号 FJ-506-UC06：5.3.5.2-2-1 及び 5.3.5.2-2-2、試験番号 F506-CL-1107：5.3.5.1-2 及び試験番号 F506-CL-1108：5.3.5.2-3）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において、医療機関の長が治験審査委員会の審議結果を治験依頼者及び治験責任医師に通知していない事例、治験依頼者より通知された重篤で予測できない副作用等の報告の一部について治験審査委員会の意見を聴いていない事例、治験実施計画

書からの逸脱（臨床検査の未実施等）、症例報告書と原資料の不整合（同意取得日等）等が認められた。治験依頼者においては、上記の治験審査委員会の運営の不備及び症例報告書と原資料の不整合に対して適切なモニタリングが実施されていたとは言いがたいこと等が認められたが、大きな問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

以上の検討から、機構は本剤の有効性及び安全性を確認し、承認可能と判断しているが、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、効能・効果、用法・用量の設定等について最終的に判断したい。

- ・ 有効性について
- ・ 安全性について
- ・ 効能・効果について
- ・ 用法・用量について
- ・ 用量調節方法の周知のための方策について
- ・ 製造販売後の検討事項について

審査報告 (2)

平成 21 年 4 月 9 日

1. 申請品目

| | |
|-----------|-------------------------------------|
| [販 売 名] | プログラムカプセル 0.5mg、同カプセル 1mg、同カプセル 5mg |
| [一 般 名] | タクロリムス水和物 |
| [申 請 者 名] | アステラス製薬株式会社 |
| [申請年月日] | 平成 20 年 6 月 20 日 |
| [特 記 事 項] | なし |

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、平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達 第 8 号「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」の規定により、指名した。

1) 有効性について

機構は、第Ⅲ相臨床試験（1107）の対象患者は、平成 17 年度治療指針案に定義されている中等症から重症で難治性の UC 患者に該当すると考えられるため、効果の発現を短期間で評価することの重要性は理解でき、また、対象患者の重篤性を考慮すれば、プラセボ対照の設定が可能な期間を 2 週間としたこともやむを得なかったと考えた。一方、活動期 UC 患者の治療目的は緩解に至らせることであり、緩解導入効果を以て治療の成否を評価することが非常に重要であると考えたが、2 週間という短期間では緩解導入効果を評価することは困難であるため、「DAI スコアによる改善度」の改善率を主要評価項目と設定したことは許容可能と考えた。

以上を考慮し、機構は、主要評価項目である投与開始 2 週間（又は中止時）の「DAI スコアによる改善度」の改善率にプラセボ群と本剤群の間で有意差が認められていることから、UC の臨床症状や内視鏡所見の改善効果は確認できたと考え、活動期 UC 患者における本剤の有効性は認められると考えた。また、本剤の緩解導入効果については、投与開始 2 週間（又は中止時）の時点ではプラセボ群との差は認められておらず、投与開始 2 週間以降においては比較対照群が設定されていないことから評価は困難であるが、投与開始 2 週間時点で改善の認められた患者に対し、その後継続投与することにより、緩解導入へ至る可能性は示唆されていると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

2) 安全性について

今回提出された臨床試験（03、04、06、1107 及び 1108）における本剤投与開始 12 週間まで

の有害事象発現状況は、重篤な有害事象は投与開始 2 週後まで、中止に至った有害事象は投与開始 6 週後までの比較的初期に発現しており、投与期間が長くなるにつれて発現頻度が顕著に増加する事象は認められなかった。また、既承認の自己免疫疾患に係る臨床試験で認められた本剤の有害事象発現状況と比較した場合、重篤な有害事象では原疾患に関連する事象以外で大きな違いは認められなかったものの、有害事象では振戦、頭痛、感覚鈍麻、ほてり、悪心、血中マグネシウム減少等の発現頻度が高くなる傾向が認められた。

以上から、機構は、難治性で中等症から重症の活動期 UC 患者における本剤の安全性は認容可能と考えたが、UC への適用に際しては、本剤で既知の有害事象が既承認の自己免疫疾患への適用時よりも高率に発現することが懸念されることから、十分な注意喚起が必要と考え、また、トラフ濃度が高値となる投与開始後 2 週間を含む、投与開始後 1 ヶ月程度は有害事象の発現に特に注意し、投与開始後 1 ヶ月以降においても、臨床検査値等の確認を含め、慎重に経過観察していく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。その他、専門委員から、UC への適用時には、一時的にはあるが臓器移植や骨髄移植時と同様の高いトラフ濃度を維持する必要があり、比較的強い免疫抑制作用が現れることに加え、他の免疫抑制剤と併用される可能性もあり、移植領域において比較的高頻度に発生するサイトメガロウイルス（以下、「CMV」：cytomegalovirus）等への感染症には十分な注意が必要である、との意見が出された。また、本邦では CMV の既感染者が多く、UC 患者が CMV 腸炎を合併する場合もあることから、本剤投与時は特に注意すべきであり、感染症発症の徴候が認められた場合に速やかに対応して重篤化させないことが重要であるとされ、移植領域適用時への対応を参考に、投与量の調節方法に関する資料に加えて、本剤の服用に関する注意点（トラフ濃度測定の必要性、有害事象に対する注意喚起等）について、医療従事者用及び患者用の資料等を作成し、特に感染症対策については十分注意喚起することが必要であると考え、との意見が出された。

機構は、専門協議を踏まえ、申請者に対して本剤服用時の安全対策のための資料の作成を指示したところ、申請者より作成する資料の案及び盛り込む情報についての回答が得られたため、機構は、これを了承した。

3) 効能・効果について

機構は、難治性で中等症から重症の活動期 UC 患者に対する本剤の有効性は認められると考えたが、緩解導入効果については評価できていないため、効能・効果に「緩解導入」を記載することは適切ではないと考えた。

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、申請者に本剤の【効能・効果】及び<効能・効果に関連する使用上の注意>を変更するよう求めたところ、以下のように変更されたため、機構は、これを了承した。

【効能・効果】

難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る）

（追加分のみ記載）

< 効能・効果に関連する使用上の注意 >

- 潰瘍性大腸炎では、治療指針等を参考に、難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）であることを確認すること。
- 潰瘍性大腸炎では、本剤による維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

（追加分のみ記載）

4) 用法・用量について

機構は、用法・用量を設定した経緯及び提出された臨床試験成績より、本剤の用法・用量を、目標トラフ濃度として投与開始 2 週後までは 10～15ng/mL とすること、投与開始 2 週後以降は 5～10ng/mL とすることで差し支えなく、第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）で使用された用量調節方法に準じ、投与量を調節する必要があると考えた。また、投与開始 4 週後以降のトラフ濃度測定については、第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）で大きな変動は認められなかったものの、臨床試験では 2 週間隔でトラフ濃度の確認が行われていたため、少なくとも、4 週間隔程度で実施することが望ましいと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から概ね支持されたが、用法・用量に関連して以下の意見が出された。

- ・ 臨床試験（03、04、06、1107 及び 1108）では、投与量の上限として 0.3mg/kg/日が設定されていたため、投与量の上限について注意喚起する必要がある。
- ・ タクロリムス水和物の血中濃度測定機器には数種類あるが、汎用されている機器の実効感度は 3ng/mL 付近とされており、投与開始初期の測定時には実効感度^{dd}未満となることが危惧される。測定値が定量下限未満となる場合の用量調節方法を規定しておく必要がある。
- ・ 本剤の免疫抑制作用による感染症の発現が懸念されるため、投与開始 4 週後以降については、2 週間程度の間隔でトラフ濃度モニタリングを行う必要もあるのではないかと。
- ・ 投与開始 4 週後以降では、各患者における投与量とトラフ濃度推移の関係は比較的安定しており、4 週間に 1 回程度のトラフ濃度測定で概ね把握可能であると考えられる。また、感染症に関しては、資材等で情報提供を行い、感染症の兆候が認められた場合には直ちに来院するよう注意喚起することで対応可能と考える。
- ・ 臨床試験での患者数は限られているため、製造販売後にも投与量とトラフ濃度の関係について調査する必要がある。

機構は、各医療機関で一般に用いられると考えられるトラフ濃度の測定機器の実効感度について、また、投与開始初期に実効感度未満であった場合の用量調節方法について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

^{dd} 検体を順次希釈したときの変動係数が 20%以内である測定感度

臨床試験で用いた ELISA 法の定量下限値は 0.5ng/mL であるが、医療現場で汎用されているタクロリムス水和物の血中濃度測定法の実効感度は 2.0~4.1ng/mL、定量下限値は 1.2~2.0ng/mL である。第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）の初回投与 12 時間後及び 24 時間後のトラフ濃度の分布より、多くの患者において汎用測定機器の定量下限値未満となることが予想される。そのため、後期第Ⅱ相臨床試験（04）から得られた薬物動態パラメータに基づき、定量下限値を 1.2~2.0ng/mL と仮定して、定量下限値未満の場合には定量下限値の半分の値をトラフ濃度として用量調節式に代入して用量調節した場合の到達トラフ濃度、最高トラフ濃度をシミュレーションにより求めたところ、定量下限値が異なっても到達トラフ濃度の目標値（10~15ng/mL）に達する割合はほぼ同程度であり、臨床試験で行った方法と同様の調整方法で適切に用量調整ができると考えられた。また、実効感度未満の測定値では変動係数がより大きくなると想定されるため、変動係数を大きく設定した場合についても同様にシミュレーションを行ったが、到達トラフ濃度が低値である割合がやや増加する傾向にあるものの、到達トラフ濃度の目標値に達する割合はほぼ同程度であった。

したがって、定量下限値や実効感度が異なっても、市販の測定機器の範囲内であれば、第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）とほぼ同等の精度でトラフ濃度の調節が可能であると考えた。

機構は、以下のように考える。

申請者の実施したシミュレーション結果を勘案すると、現在汎用されている測定機器の定量下限及び実効感度の範囲であれば、トラフ濃度が定量下限未満であった場合でも第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）と同様に定量下限値の半分の値をトラフ濃度として用いて投与量調節を行うことで、著しいトラフ濃度の逸脱を引き起こす可能性は低いことが示唆されていると考える。また、1 回目の用量調節後 2、3 日目には、2 回目の用量調節のためのトラフ濃度測定も行われることから、仮にトラフ濃度の逸脱が生じた場合でも、その濃度が長期間持続するリスクは低いと考える。しかし、製造販売後調査等で、実際に医療現場において汎用されている測定機器で測定された血中トラフ濃度を基に本剤の用量を調節したときに投与初期のトラフ濃度に著しい逸脱が認められないことを確認し、必要に応じて医療現場に情報提供する等の対応を採る必要があると考える。

また、投与開始 4 週後以降のトラフ濃度測定頻度については、投与開始 4 週後以降では各患者における投与量とトラフ濃度の関係は比較的安定していると考えられるものの、第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）では 2 週間隔でトラフ濃度が確認されていたことを踏まえると、少なくとも 4 週間に 1 回程度はトラフ濃度と感染症の状況等、患者の状態を確認することが望ましいと考える。

以上を踏まえ、機構は、本剤の【用法・用量】及び<用法・用量に関連する使用上の注意>に 1 日投与量の上限等を記載すること、用量調節法に関する資材を充実させること、また、投与量とトラフ濃度の関係について製造販売後も調査等を行い、適切な用量調節方法について継続して検討し、情報提供を行うことを申請者に求めた。

申請者より、本剤の【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

うに変更すること、主に CMV 等の感染症に対する注意喚起を促す内容も含めた資料を作成し必要な情報を提供すること、投与量とトラフ濃度の関係を製造販売後調査で確認し、必要に応じ医療現場に情報提供すること、について回答が得られたため、機構は、これを了承した（製造販売後調査については、「6) 製造販売後調査等について」の項参照）。

【用法・用量】

潰瘍性大腸炎の場合

通常、成人には、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.025mg/kg を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後 2 週間、目標血中トラフ濃度を 10~15ng/mL とし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。投与開始後 2 週以降は、目標血中トラフ濃度を 5~10ng/mL とし投与量を調節する。

(追加分のみ記載)

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 潰瘍性大腸炎では、治療初期は頻回に血中トラフ濃度を測定し投与量を調節するため、入院又はそれに準じた管理の下で投与することが望ましい。
- 潰瘍性大腸炎では、1 日あたりの投与量の上限を 0.3mg/kg とし、特に次の点に注意して用量を調節すること。（「臨床試験成績」の項（第Ⅲ相試験での用量調節法）参照）
 - 1) 初回投与から 2 週間まで
 - ・ 初回投与後 12 時間及び 24 時間の血中トラフ濃度に基づき、1 回目の用量調節を実施する。
 - ・ 1 回目の用量調節後少なくとも 2 日以上経過後に測定された 2 時点の血中トラフ濃度に基づき、2 回目の用量調節を実施する。
 - ・ 2 回目の用量調節から 1.5 日以上経過後に測定された 1 時点の血中トラフ濃度に基づき、2 週時（3 回目）の用量調節を実施する。
 - 2) 2 週以降
 - ・ 投与開始後 2 週時（3 回目）の用量調節から 1 週間程度後に血中トラフ濃度を測定し、用量調節を実施する。また、投与開始 4 週以降は 4 週間に 1 回を目安とし、定期的に血中トラフ濃度を測定することが望ましい。
 - 3) 用量調節にあたっては服薬時の食事条件（食後投与/空腹時投与）が同じ血中トラフ濃度を用いる。
- 潰瘍性大腸炎への投与にあたってはカプセル剤のみを用い、0.5mg 刻みの投与量を決定すること。
- 潰瘍性大腸炎では、2 週間投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、投与を中止すること。
- 潰瘍性大腸炎では、通常、3 ヶ月までの投与とすること。

(追加分のみ記載)

5) 用量調節法に関する資材について

機構は、第Ⅲ相臨床試験（1107 及び 1108）で用いられた用量調節方法は非常に複雑であり、また、炎症性腸疾患の領域において、血中薬物濃度モニタリングにより投与量を調節する薬剤の使用法は十分に浸透していないと考えられるため、本剤の用法・用量に対する認識を医療現場に周知徹底するとともに、医療関係者が適切に用量調節を行えるよう、十分な対策を講じることが必要であると考えた。

申請者は、本剤の用量調節方法を医療現場へ周知し適正使用を推進するための方策として、医薬情報担当者と本剤の製品知識に精通した学術担当者を各支店に配属することに加え、審査報告 (1) に提示した 4 点の資材を医療現場に提供することを挙げていたが、専門委員から、以下のような意見が出された。

- ・ 用量調節方法が煩雑であるため、理解を補助するための資材を充実させる必要がある。また、可能な限り簡便な用量調節が可能となるよう、ノモグラムを作成する等の工夫をして欲しい。
- ・ 申請者より、パーソナルコンピューター（以下、「PC」：personal computer）用の投与量設定ソフトが提示されているが、使用するためには特定のデータベースソフトが必要であること、また、電子カルテ等が導入されている PC で使用できない場合は別の PC を用意する必要があること、診察室のような限られたスペースに新たな PC 設置は困難であること、等の問題がある。携帯可能な計算機のような機器があると便利である。

以上の専門委員の意見を踏まえ、機構は、申請者に用量調節法に関する資材の整備を求めたところ、申請者から、汎用表計算ソフトウェア上で稼働する用量調節ソフトを作成する等の資材の改定案が提出されたが、現時点では簡便なノモグラムの作成は困難であるとの回答が得られた。機構は、製造販売後も引き続き情報を集積することにより、より簡便な用量調節法を検討すること、また、更なる資材の充実を図ることが適当であると考え、申請者に指導したところ、そのように対応する旨の回答が得られたため、機構は、了承した。

6) 製造販売後調査等について

機構は、製造販売後調査において、以下の点を検討する必要があると考えた。

- ・ 有効性については DAI スコアの算出が可能となるような調査項目や内視鏡所見（検査が施行された場合）を加えること
- ・ 本剤の投与量と血中トラフ濃度の関係等が明確になるよう、用量調節に関する調査項目を具体的に設定すること

以上の機構の判断は専門委員から支持され、専門委員からは、トラフ濃度と有効性及び安全性との関係を確認できるような調査項目を設定すること、感染症の発現については重点調査項目とすること（他の免疫抑制剤との併用に関する情報も調査する）、との意見が出された。

機構は、上記の点を踏まえた製造販売後調査計画の骨子（案）を提出するよう申請者に求め、

申請者より表 59 に概略を示した製造販売後調査計画骨子（案）が提出されたため、機構はこれを了承した。

<表 59 製造販売後調査計画骨子（案）>

| | |
|--------|---|
| 目的 | 難治性の活動期 UC 患者における本剤の未知の副作用、使用実態下における有効性及び副作用の発現状況、これらに影響を与えると考えられる要因を把握すること、並びに緩解維持療法（他剤）への移行状況等を確認する。また、併せて QOL 改善効果、ステロイドの減量効果等の検討を行う。 |
| 調査方法 | 症例登録（中央登録方式） |
| 調査実施期間 | 2年6ヵ月間（登録期間1年6ヵ月間） |
| 予定症例数 | 解析対象例として600例 |
| 対象患者 | 難治性（ステロイド抵抗性及びステロイド依存性）で中等症及び重症の活動期 UC 患者 |
| 観察期間 | 6ヵ月 |
| 主な調査項目 | <ul style="list-style-type: none"> ・患者を特定するために必要な情報 ・背景因子 ・本剤投与状況 ・併用薬剤（他の免疫抑制剤、緩解維持療法等への移行状況等を含む） ・妊娠・授乳の有無 ・タクロリムス全血中濃度、測定日、測定機器 ・臨床検査値（ALT、血清クレアチニン値、血糖値、HbA_{1c}、マグネシウム、尿タンパク、尿中 NAG、CRP 等） ・有効性評価（DAI スコアによる改善度（排便回数、血便、下部消化管内視鏡所見、医師の全般的評価）、患者の QOL 改善状況、ステロイドの減量効果） ・安全性評価 <重点調査項目> ・心機能障害、腎機能障害、耐糖能障害、膵機能障害、感染症、リンパ腫、精神神経系障害 |

3. 総合評価

以上の審査の結果、機構は、本剤の効能・効果及び用法・用量をそれぞれ以下のように整備した上で、承認して差し支えないと判断する。

《プログラムカプセル 0.5mg、同カプセル 1mg》

【効能・効果】

1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植
2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
3. 全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）
4. 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）
5. ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）
6. 難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る）

（下線部追加）

【用法・用量】

腎移植の場合

通常、移植 2 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。術後初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与し、以後、徐々に減量する。維持量は 1 回 0.06mg/kg、1 日 2 回経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

肝移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は1日量0.10mg/kgを標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

心移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.03～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。また、拒絶反応発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.075～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。

肺移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.05～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。

膵移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最小量で維持する。

骨髄移植の場合

通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル (trough level) の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

全身型重症筋無力症の場合

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。

関節リウマチの場合

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。なお、高齢者には1.5mgを1日1回夕食後経口投与から開始し、症状により1日1回3mgまで増量できる。

ループス腎炎の場合

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。

潰瘍性大腸炎の場合

通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回0.025mg/kgを1日2回朝食後及び夕

食後に経口投与する。以後2週間、目標血中トラフ濃度を10～15ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。投与開始後2週以降は、目標血中トラフ濃度を5～10ng/mLとし投与量を調節する。

(下線部追加)

《プログラフカプセル 5mg》

【効能・効果】

1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植
2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
3. 難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る）

(下線部追加)

【用法・用量】

腎移植の場合

通常、移植2日前よりタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。術後初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。維持量は1回0.06mg/kg、1日2回経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

肝移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は1日量0.10mg/kgを標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

心移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.03～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。また、拒絶反応発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.075～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。

肺移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.05～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。

膵移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最小量で維持する。

骨髄移植の場合

通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリム

スとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル (trough level) の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

潰瘍性大腸炎の場合

通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回0.025mg/kgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後2週間、目標血中トラフ濃度を10~15ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。投与開始後2週以降は、目標血中トラフ濃度を5~10ng/mLとし投与量を調節する。

(下線部追加)