

## 審査報告書

平成 22 年 5 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

|           |                                            |
|-----------|--------------------------------------------|
| [販 売 名]   | レミケード点滴静注用 100                             |
| [一 般 名]   | インフリキシマブ（遺伝子組換え）                           |
| [申 請 者 名] | 田辺三菱製薬株式会社                                 |
| [申請年月日]   | 平成 21 年 6 月 17 日                           |
| [剤形・含量]   | 1 バイアル中にインフリキシマブ（遺伝子組換え）100mg を含有する用時溶解注射剤 |
| [申 請 区 分] | 医療用医薬品（4）及び（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 22 年 5 月 19 日

[販 売 名] レミケード点滴静注用 100  
[一 般 名] インフリキシマブ（遺伝子組換え）  
[申 請 者 名] 田辺三菱製薬株式会社  
[申請年月日] 平成 21 年 6 月 17 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の、既存治療で効果不十分な中等症から重症の潰瘍性大腸炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は既承認効能・効果における安全性情報も含めて許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 既存治療で効果不十分な下記疾患  
関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）  
ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎  
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症  
強直性脊椎炎  
次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）  
中等度から重度の活動期にある患者  
外瘻を有する患者  
中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（下線部追加）

（本申請の後、点線部の内容が追加承認された）

[用法・用量] <関節リウマチ>  
通常、体重 1kg 当たり 3mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1 回の体重 1kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。  
<ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。

<乾癬>

通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。

<強直性脊椎炎>

通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 6～8 週間の間隔で投与を行うこと。

<クローン病>

通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。

<潰瘍性大腸炎>

通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。

なお、本剤投与時には、1.2 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

(下線部追加)

(本申請の後、点線部の内容が追加承認された)

## 審査報告 (1)

平成 22 年 4 月 16 日

### I. 申請品目

|            |                                                                                                                                                                                                   |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [販 売 名]    | レミケード点滴静注用 100                                                                                                                                                                                    |
| [一 般 名]    | インフリキシマブ (遺伝子組換え)                                                                                                                                                                                 |
| [申 請 者 名]  | 田辺三菱製薬株式会社                                                                                                                                                                                        |
| [申請年月日]    | 平成 21 年 6 月 17 日                                                                                                                                                                                  |
| [剤形・含量]    | 1 バial中インフリキシマブ (遺伝子組換え) 100mg を含有する<br>用時溶解注射剤                                                                                                                                                   |
| [申請時効能・効果] | 関節リウマチ (既存治療で効果不十分な場合に限る)<br>次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法 (既存治療<br>で効果不十分な場合に限る)<br>中等度から重度の活動期にある患者<br>外瘻を有する患者<br>ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 (既存治療で効果不十分<br>な場合に限る)<br><u>潰瘍性大腸炎 (既存治療で効果不十分な場合に限る)</u> |

(下線部追加)

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [申請時用法・用量] | <関節リウマチ><br>通常、体重 1kg 当たり 3mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回<br>投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。本<br>剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。<br><クローン病><br>通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回<br>投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。<br><ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎><br>通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回<br>投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。<br><u>&lt;潰瘍性大腸炎&gt;</u><br><u>通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回</u><br><u>投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。</u> |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

なお、本剤投与時には、1.2 ミクロン以下のメンブランフィルターを用  
いたインラインフィルターを通して投与すること。

(下線部追加)

### II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) にお  
ける審査の概略は、以下のとおりである。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis：以下、「UC」）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。臨床症状としては、持続性又は反復性の粘血便・血便、下痢が認められる。UC の発症機序は現時点では不明であるが、腸管粘膜における何らかの抗原が免疫担当細胞を介して腸管局所での過剰な免疫応答を引き起こし、発症と炎症の持続に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 20 年度の特定疾患医療受給者証交付件数は 104,721 件である。好発年齢は男性で 20～24 歳、女性で 25～29 歳であるが、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」班による潰瘍性大腸炎治療指針改訂案（平成 20 年度）（平成 20 年度分担研究報告書別冊: 3-5, 2009）（以下、「平成 20 年度治療指針案」）等に従って、重症度や病変部位に応じて治療法が選択されている。軽症から中等症ではメサラジン（5-amino salicylic acid：以下、「5-ASA」）等のアミノサリチル酸製剤単独投与又はステロイド剤の併用投与が行われるが、重症例では、アミノサリチル酸製剤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。また、重症でステロイド抵抗例に対してはシクロスポリン<sup>1</sup>の持続静注療法やタクロリムス水和物の経口投与も有効とされている。その他の寛解導入療法として、ステロイド抵抗例には顆粒球除去療法や白血球除去療法が有効な場合もあるとされている。また、ステロイドの減量・離脱、寛解維持を目的として、アザチオプリン（azathioprine：以下、「AZA」）及びメルカプトプリン水和物<sup>1</sup>（6-mercaptopurine：以下、「6-MP」）が使用されている。なお、外科的治療（手術）は大腸穿孔、大量出血、中毒性巨大結腸症等の絶対的手術適応の他、内科的治療が困難な患者に対して最終的に施行される。しかし、中等症から重症の UC 患者において、既存の治療法では治療に難渋する患者も認められるため、新たな治療法が望まれている。

インフリキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、ヒト TNF $\alpha$  に特異的なマウスモノクローナル抗体由来の可変領域とヒト IgG1、 $\kappa$  アイソタイプ抗体の定常領域を有するマウス/ヒトキメラ型抗ヒト TNF $\alpha$  モノクローナル抗体である。

UC 患者では血清中 TNF $\alpha$  濃度が上昇しており、病態が改善すると血清中 TNF $\alpha$  濃度が低下すること、UC のモデル動物において抗 TNF $\alpha$  抗体が腸の炎症を抑制したと報告されていることから、抗ヒト TNF $\alpha$  モノクローナル抗体である本薬の有効性が期待され、開発が行われた。

本邦において、本薬は 2002 年 1 月に「中等度から重度の活動期及び外瘻を有するクローン病患者における治療」に係る効能・効果で承認された後、「関節リウマチ」、「ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎」、「クローン病の維持療法」及び「尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」に係る効能・効果について追加承認されている。海外において、本薬は 2009 年 8 月現在、海外 98 カ国で承認されており、UC に対しては、海外 91 カ国で承認されている。

<sup>1</sup> 本邦において、UC に対する効能・効果は承認されていない（2010 年 3 月現在）

## 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

本薬はチンパンジーを除く一般的な実験動物の TNF $\alpha$  と交差反応性を示さないため、薬理試験は実施されていない。また、薬物動態試験及び毒性試験に関する資料も提出されていない。

## 4. 臨床に関する資料

### (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

生物薬剤学試験に関する資料は提出されていない。

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

### (ii) 臨床薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

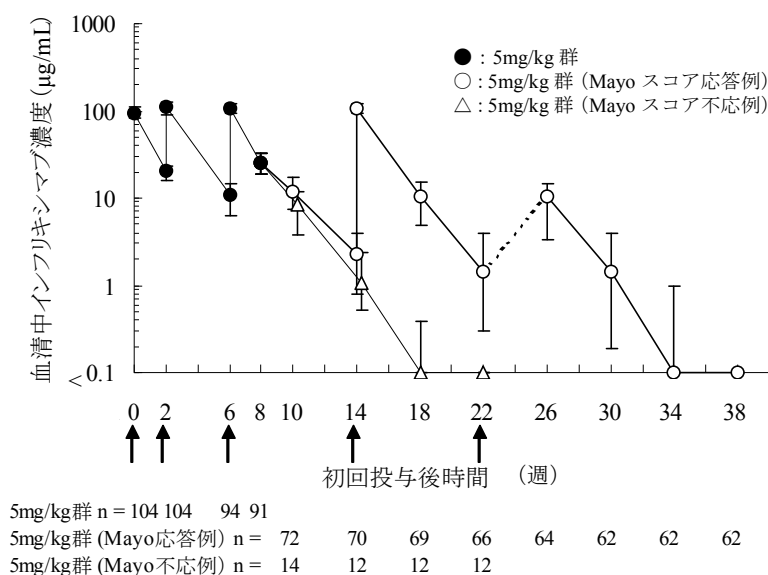
#### (1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた試験に関する資料は提出されていない。

#### (2) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.3.2.3 : 試験番号 TA-650-14 <20 年 月 ~ 20 年 月>)

試験の概略は「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概略 (1) 第Ⅲ相試験 1) 国内第Ⅲ相試験」の項参照。

薬物動態について、本薬 5mg/kg 群における本薬の血清中濃度推移を図 1 に示した。



\* 8 週時点における Mayo スコア不応例に対しては 14 週以降投与されていないため、8 週以降は Mayo スコア応答/不応例別に示した

↑ : 本薬投与時点

<図 1 本薬の血清中濃度推移 (中央値 [第 1 四分位点, 第 3 四分位点]) >

ATI 検査結果について、本薬 5mg/kg 群においていずれかの時点で ATI 陽性<sup>2</sup>を示した患者は 9.6% (10/104 例)、陰性<sup>3</sup>の患者は 69.2% (72/104 例) 及び ATI が評価できなかった患者<sup>4</sup>は 21.2% (22/104 例) であった。なお、ATI 陽性例、ATI 陰性例、評価不能例の順に血清中本薬濃度の消失が速い傾向が認められた。

(3) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.3.2.1 : 試験番号 C0168T37 (以下、「ACT1」) <20 年 月～20 年 月>)

試験の概略は「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概略 (1) 第Ⅲ相試験 2) 海外第Ⅲ相試験 (ACT1)」の項参照。

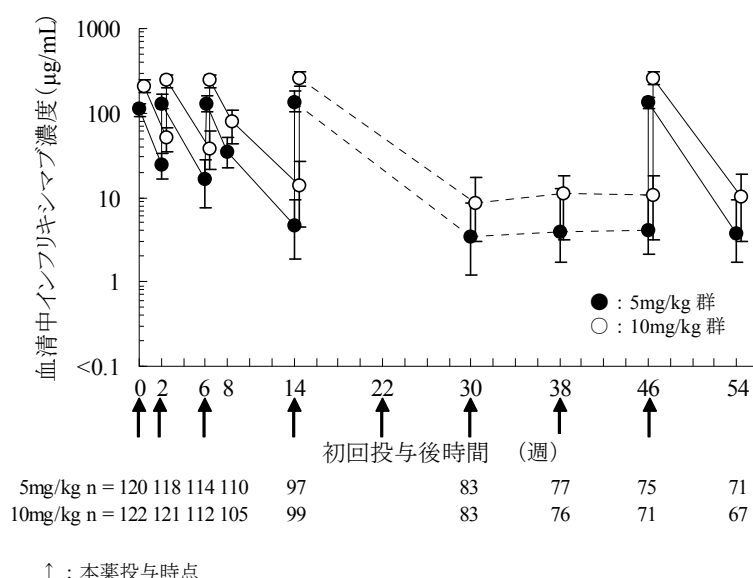
薬物動態について、コンパートメントモデル解析法に基づき算出した薬物動態パラメータを表 1 に、また、血清中本薬濃度推移を図 2 に示した。

<表 1 本薬の薬物動態パラメータ>

| 投与群       | 例数   | C <sub>max</sub> (μg/mL) <sup>a)</sup> | CL (mL/day/kg) | V <sub>ss</sub> (mL/kg) | t <sub>1/2</sub> (day) |
|-----------|------|----------------------------------------|----------------|-------------------------|------------------------|
| 5mg/kg 群  | 92 例 | 183.2±68.4                             | 4.6±1.9        | 77.7±38.1               | 13.0±6.8               |
| 10mg/kg 群 | 99 例 | 289.0±65.0                             | 5.1±2.3        | 92.4±39.0               | 14.5±6.8               |

平均値±標準偏差

<sup>a)</sup> 各患者で測定された血清中本薬濃度のうち最も高い値



<図 2 本薬の血清中濃度推移 (中央値 [第 1 四分位点, 第 3 四分位点]) >

ATI 検査結果について、本薬群においていずれかの時点で ATI 陽性であった患者は 5mg/kg 群 7.8% (9/116 例) 及び 10mg/kg 群 4.4% (5/113 例)、陰性の患者は 5mg/kg 群 13.8% (16/116 例) 及び 10mg/kg 群 17.7% (20/113 例)、並びに ATI が評価できなかった患者は 5mg/kg 群 78.4% (91/116 例) 及び 10mg/kg 群 77.9% (88/113 例) であった。なお、5mg/kg 群及び 10mg/kg 群ともに ATI 陽性例、ATI 陰性例、評価不能例の順に血清中本薬濃度の消失が速い傾向が認められた。

<sup>2</sup> 試験期間を通じて少なくとも 1 ポイントは ATI 陽性の患者

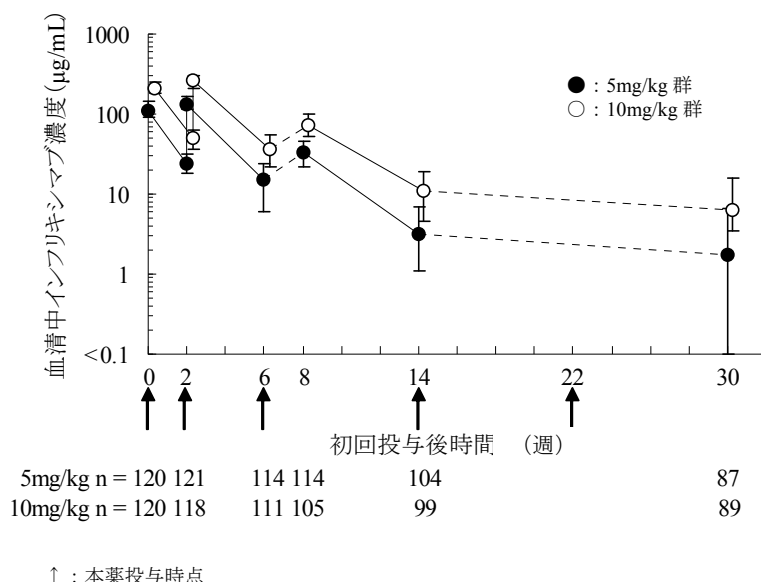
<sup>3</sup> 最終投与後少なくとも 1 ポイントは陰性がある症例 (陽性のポイントがある患者は除く)

<sup>4</sup> 血清中に本薬が検出されたため ATI 陰性と断定できなかった患者 (ATI 陽性と判断された患者は除く)

(4) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.3.2.2: 試験番号 C0168T46 (以下、「ACT2」) <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

試験の概略は「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概略 (1) 第Ⅲ相試験 3) 海外第Ⅲ相試験 (ACT2)」の項参照。

薬物動態について、血清中本薬濃度推移を図 3 に示した。



<図 3 本薬の血清中濃度推移 (中央値 [第 1 四分位点, 第 3 四分位点]) >

ATI 検査結果について、本薬群においていずれかの時点で ATI 陽性であった患者は 5mg/kg 群 9.5% (9/95 例) 及び 10mg/kg 群 3.2% (3/93 例)、陰性の患者は 5mg/kg 群 25.3% (24/95 例) 及び 10mg/kg 群 10.8% (10/93 例)、並びに ATI が評価できなかった患者は 5mg/kg 群 65.3% (62/95 例) 及び 10mg/kg 群 80.6% (80/93 例) であった。なお、5mg/kg 群及び 10mg/kg 群ともに ATI 陽性例、ATI 陰性例、評価不能例の順に血清中本薬濃度の消失が速い傾向が認められた。

<審査の概略>

(1) 血清中本薬濃度と有効性の関連について

申請者は、本薬の血清中濃度と有効性との関連について、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験及び海外試験 (ACT1 試験と ACT2 試験を併合) の本薬 5mg/kg 群について、30 週時点における血清中本薬濃度を 0.1μg/mL 未満、0.1μg/mL 以上 1μg/mL 未満、1μg/mL 以上 10μg/mL 未満及び 10μg/mL 以上の 4 区分に分けたときの、30 週時点における血清中本薬濃度と投与開始時点からの Mayo スコア変化量との関係を検討した結果は表 2 のとおりであった。30 週時点の血清中本薬濃度が 1μg/mL 未満の患者では、Mayo スコア変化量が小さい傾向が認められた。

＜表2 5mg/kg投与群の30週における血清中本薬濃度とMayoスコア変化量の関係＞

| 血清中本薬濃度 (μg/mL) | 国内第Ⅲ相試験 |             | 海外試験 <sup>a)</sup> |             |
|-----------------|---------|-------------|--------------------|-------------|
|                 | 例数      | Mayo スコア変化量 | 例数                 | Mayo スコア変化量 |
| 0.1 未満          | 15      | -4.2±3.0    | 39                 | -3.2±3.1    |
| 0.1 以上 1 未満     | 13      | -3.1±3.0    | 16                 | -3.1±3.6    |
| 1 以上 10 未満      | 33      | -5.4±2.5    | 86                 | -5.0±3.2    |
| 10 以上           | 1       | -6.0        | 29                 | -5.4±3.4    |

平均値±標準偏差

<sup>a)</sup> ACT1 試験及びACT2 試験の併合

また、投与 14 週時点における血清中本薬濃度を同様に 4 区分に分けたときの、8 週時点における Mayo スコア改善率との関係について検討したところ、国内第Ⅲ相試験では血清中濃度が低い区分で Mayo スコア改善率及び寛解率が低い傾向が認められたものの、ACT1 及び ACT2 では一定の傾向は認められなかった。

以上から、血清中本薬濃度と有効性について、有効性を示す血清中濃度を明確に規定することは困難であると考えた。

機構は、UC 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験、ACT1 試験及び ACT2 試験成績からは、本薬が有効性を示す血清中濃度について一定の関係を見いだすことはできず、現時点では、UC 患者において、本薬の有効性に影響する薬物動態パラメータ及びその閾値の有無は明確にされていないことを確認した。

## (2) ATI の発現と有効性及び安全性との関連について

国内第Ⅲ相試験及び ACT1 試験及び ACT2 試験において、ATI 陽性例で血清中からの本薬の消失が速い傾向が認められているが、国内第Ⅲ相試験、ACT1 試験及び ACT2 試験の本薬群における ATI 評価別の 8 週の Mayo スコア改善率（表 4 参照）及び infusion reaction 発現率は表 3 のとおりであった。

＜表 3 ATI 評価別の 8 週の Mayo スコア改善率<sup>a)</sup> 及び infusion reaction 発現率＞

|           | 8 週の Mayo スコア改善率 |                   |                   | Infusion reaction 発現率 |                 |                 |
|-----------|------------------|-------------------|-------------------|-----------------------|-----------------|-----------------|
|           | 国内第Ⅲ相試験          | ACT1 試験           | ACT2 試験           | 国内第Ⅲ相試験               | ACT1 試験         | ACT2 試験         |
| ATI 陽性例   | 70.0% (7/10 例)   | 85.7% (12/14 例)   | 83.3% (10/12 例)   | 30.0% (3/10 例)        | 35.7% (5/14 例)  | 50.0% (6/12 例)  |
| ATI 陰性例   | 47.2% (34/72 例)  | 50.0% (18/36 例)   | 58.8% (20/34 例)   | 13.9% (10/72 例)       | 13.9% (5/36 例)  | 8.8% (3/34 例)   |
| ATI 評価不能例 | 72.7% (16/22 例)  | 70.9% (127/179 例) | 81.7% (116/142 例) | 13.6% (3/22 例)        | 8.9% (16/179 例) | 9.9% (14/142 例) |

<sup>a)</sup> 国内第Ⅲ相試験及び ACT2 試験は 30 週まで、ACT1 試験は 54 週までに ATI が評価された患者を母数とする 8 週の Mayo スコア改善率

機構は、ATI の評価不能例が多数認められているため、ATI の発現と本薬の有効性との関連を上記成績から明確に判断することはできないと考える。また、infusion reaction については、ATI 陽性例において発現率が高い傾向が認められているが、ATI 陰性例にも発現しており、ATI の有無に関わらず、本薬の既承認の効能・効果と同様に今後も本薬投与時の infusion reaction について引き続き注意を払う必要があると考える。

## (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

### ＜提出された資料の概略＞

国内第Ⅲ相試験 1 試験及び海外第Ⅲ相試験 2 試験が評価資料として提出された。また、提出された臨床試験における有効性評価項目を表 4 に示した。

＜表 4 各評価項目の判定基準＞

|                                   |                              |                                                                                                  |
|-----------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mayo スコア<br>(4つの<br>サブスコア<br>の合計) | 排便回数                         | 0: UC になる前と同程度、1: UC になる前より 1～2 回/日多い、2: UC になる前より 3～4 回/日多い、3: UC になる前より 5 回/日以上多い              |
|                                   | 直腸からの出血                      | 0: なし、1: 少量の血液、排便回数の半分以上、2: はっきりした血液、ほぼ毎回、3: ほぼ血液ばかり                                             |
|                                   | 下部消化管<br>(直腸～S 状結腸)<br>内視鏡所見 | 0: 正常もしくは寛解期粘膜、1: 軽症 (発赤、血管透見の減少、軽度の脆弱性)、2: 中等症 (著明な発赤、血管透見の消失、脆弱性、びらん)、3: 重症 (自然出血、潰瘍)          |
|                                   | 医師の<br>全般評価                  | 0: 正常と区別がつかない状態 (完全な寛解期)、1: 軽症 (軽度の活動期)、2: 中等症 (中等度の活動期)、3: 重症 (高度の活動期)                          |
| Mayo パーシャルスコア                     |                              | Mayo スコアのサブスコアのうち、内視鏡所見サブスコアを除く 3 つのサブスコアの合計                                                     |
| Mayo スコア改善                        |                              | 以下の 2 つの条件を満たす場合<br>・登録時と比較して 30%以上減少かつ 3 ポイント以上減少<br>・直腸からの出血のサブスコアが登録時と比較して 1 ポイント以上減少、又は 1 以下 |
| Mayo スコア寛解                        |                              | Mayo スコアが 2 以下かつすべてのサブスコアが 1 以下                                                                  |
| Mayo スコア不応                        |                              | 登録時と比較して 8 週後の Mayo スコアが不変又は増加                                                                   |
| 粘膜治癒                              |                              | Mayo スコアの内視鏡所見サブスコアが 1 以下                                                                        |

### (1) 第Ⅲ相試験

#### 1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.3.2.3: 試験番号 TA-650-14 <20 年 月～20 年 月>)

16 歳以上で表 5 の基準を満たす活動期<sup>5</sup>UC 患者 (目標症例数 200 例) を対象に、本薬の有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で、多施設共同無作為化プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験が国内 67 施設で実施された。

＜表 5 前治療薬に関する組入れ基準＞

|                                                                         |  |
|-------------------------------------------------------------------------|--|
| 以下の①～④のうち、少なくとも 1 つを満たす患者                                               |  |
| ① 6-MP 又は AZA を登録時の 12 週間以上前から使用し、4 週間以上前から一定用量で使用している                  |  |
| ② 登録時の 5 年以内に、6-MP 又は AZA を 12 週間以上使用し、効果不十分である、若しくは治療継続が困難となる副作用が認められた |  |
| ③ プレドニゾロン換算で 20mg/日以上を経口ステロイドを登録時の 2 週間以上前から一定用量で使用している                 |  |
| ④ 登録時の 18 ヶ月以内に、以下の少なくとも 1 つを満たす患者                                      |  |
| ・ステロイドの減量に伴って増悪又は再燃が起こり離脱困難である                                          |  |
| ・プレドニゾロン換算 40mg/日以上ステロイドを経口投与で少なくとも 2 週間、静脈内投与で少なくとも 1 週間使用しても効果不十分である  |  |
| ・ステロイドを用い、治療継続が困難となる副作用が認められた                                           |  |

用法・用量は、プラセボ又は本薬 5mg/kg を 0、2、6、14 及び 22 週に、それぞれ 2 時間以上かけて点滴静注することとされ、観察期間は 38 週間までとされた。ただし、8 週の Mayo スコア不応例に対しては、14 週以降の投与を行わなかった。

総投与症例 208 例 (プラセボ群 104 例及び本薬 5mg/kg 群 104 例) 全例が full analysis set とされ、有効性、安全性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 8 週の Mayo スコア改善率は表 6 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬 5mg/kg 群の優越性が検証された。

＜表 6 8 週の Mayo スコア改善率＞

|                  | プラセボ群 (104 例)    | 5mg/kg 群 (104 例) | p 値 <sup>a)</sup> |
|------------------|------------------|------------------|-------------------|
| 8 週の Mayo スコア改善率 | 35.6% (37/104 例) | 54.8% (57/104 例) | p=0.005           |

<sup>a)</sup> 投与群、登録時のステロイド (投与なし、プレドニゾロン換算 20mg 未満、プレドニゾロン換算 20mg 以上) を説明変数とした logistic 回帰分析 (有意水準 両側 5%)

安全性について、有害事象はプラセボ群 90.4% (94/104 例) 及び 5mg/kg 群 96.2% (100/104 例) に認められ、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」) はプラセボ群 59.6% (62/104 例) 及び 5mg/kg 群 73.1% (76/104 例) に認められた。いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象及び副作用を表 7 及び表 8 に示した。

<sup>5</sup> Mayo スコアが 6 から 12 で、内視鏡所見サブスコアが 2 以上

<表 7 いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象>

| MedDRA/J Ver.11.1 | プラセボ群 (104 例) |    | 5mg/kg 群 (104 例) |     |          | プラセボ群 (104 例) |    | 5mg/kg 群 (104 例) |    |
|-------------------|---------------|----|------------------|-----|----------|---------------|----|------------------|----|
|                   | 発現率           | 例数 | 発現率              | 例数  |          | 発現率           | 例数 | 発現率              | 例数 |
| 全体                | 90.4%         | 94 | 96.2%            | 100 | 抗核抗体陽性   | 0.0%          | 0  | 7.7%             | 8  |
| DNA 抗体陽性          | 6.7%          | 7  | 51.9%            | 54  | 尿中ブドウ糖陽性 | 5.8%          | 6  | 6.7%             | 7  |
| 鼻咽頭炎              | 30.8%         | 32 | 33.7%            | 35  | 湿疹       | 2.9%          | 3  | 6.7%             | 7  |
| 潰瘍性大腸炎            | 14.4%         | 15 | 16.3%            | 17  | 口内炎      | 2.9%          | 3  | 5.8%             | 6  |
| 悪心                | 3.8%          | 4  | 10.6%            | 11  | 尿中タンパク陽性 | 5.8%          | 6  | 4.8%             | 5  |
| 頭痛                | 9.6%          | 10 | 8.7%             | 9   | 関節痛      | 5.8%          | 6  | 4.8%             | 5  |
| 発熱                | 8.7%          | 9  | 8.7%             | 9   | 貧血       | 5.8%          | 6  | 4.8%             | 5  |
| 発疹                | 6.7%          | 7  | 8.7%             | 9   | 尿中血陽性    | 6.7%          | 7  | 0.0%             | 0  |

<表 8 いずれかの群で 5.0%以上に認められた副作用>

| MedDRA/J Ver.11.1 | プラセボ群 (104 例) |    | 5mg/kg 群 (104 例) |    |        | プラセボ群 (104 例) |    | 5mg/kg 群 (104 例) |    |
|-------------------|---------------|----|------------------|----|--------|---------------|----|------------------|----|
|                   | 発現率           | 例数 | 発現率              | 例数 |        | 発現率           | 例数 | 発現率              | 例数 |
| 全体                | 59.6%         | 62 | 73.1%            | 76 | 鼻咽頭炎   | 11.5%         | 12 | 3.8%             | 4  |
| DNA 抗体陽性          | 6.7%          | 7  | 51.9%            | 54 | 抗核抗体陽性 | 0.0%          | 0  | 7.7%             | 8  |

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群 18.3% (19/104 例) 及び 5mg/kg 群 17.3% (18/104 例) に認められ、プラセボ群で認められた「潰瘍性大腸炎」の 4 例、「関節痛・発疹・筋肉痛・筋力低下」の 1 例、「発熱」の 1 例及び「好酸球性心筋炎」の 1 例、並びに 5mg/kg 群で認められた「潰瘍性大腸炎・細菌性腸炎」の 1 例、「肝機能異常・間質性肺疾患」の 1 例及び「潰瘍性大腸炎」の 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 国内第Ⅲ相試験 (TA-650-14)」の項参照。

## 2) 海外第Ⅲ相試験 (ACT1 試験) (5.3.3.2.1: 試験番号 C0168T37 <20 年 月～20 年 月>; N Engl J Med 353: 2462-2476, 2005)

18 歳以上で表 9 の基準を満たす活動期<sup>6</sup>UC 患者 (目標症例数 360 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験が海外 62 施設で実施された。

<表 9 前治療薬に関する組入れ基準>

|                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 以下の①～④のうち、少なくとも 1 つを満たすこと                                                                            |
| ① プレドニゾロン換算で 20mg/日以上を経口ステロイドを登録時の 3 週間以上前から一定用量で使用している                                              |
| ② 6-MP 1mg/kg/日又は AZA 2mg/kg/日 <sup>a)</sup> を登録時の 3 ヶ月以上前から使用し、4 週間以上前から一定用量で使用している                 |
| ③ 登録前 5 年以内に、6-MP 1mg/kg/日又は AZA 2mg/kg/日 <sup>a)</sup> を 3 ヶ月間投与し、効果不十分である、若しくは 6-MP 又は AZA に忍容性がない |
| ④ 登録前 18 ヶ月以内に、以下の少なくとも 1 つを満たす患者                                                                    |
| ・ 経口ステロイドがプレドニゾロン換算で 10mg/日未満に減量困難である                                                                |
| ・ プレドニゾロン換算で 40mg/日以上ステロイドを経口で少なくとも 2 週間又は静脈内投与で少なくとも 1 週間使用しても効果不十分である                              |
| ・ ステロイドに忍容性がない                                                                                       |

<sup>a)</sup> 6-MP 又は AZA を血中 6-チオグアニンスクレオチド濃度が 200pmol/8×10<sup>8</sup>赤血球 以上となるように投与されている場合、並びに、白血球数減少、肝酵素増加等に対する 6-MP 又は AZA の最大耐容量が投与されている場合も可

用法・用量は、プラセボ、本薬 5mg/kg 又は 10mg/kg を 0、2、6 週、以降 8 週間隔で 46 週まで、それぞれ 2 時間以上かけて点滴静注することとされ、観察期間は 54 週間までとされた。

<sup>6</sup> Mayo スコアが 6 から 12 で、内視鏡所見サブスコアが 2 以上

総投与症例 364 例（プラセボ群 121 例、5mg/kg 群 121 例及び 10mg/kg 群 122 例）全例が有効性、安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は 8 週の Mayo スコア改善率とされ、プラセボ群と本薬群（5mg/kg 群と 10mg/kg 群の併合）の間に有意差が認められ、かつ、プラセボ群と 5mg/kg 群の比較、又はプラセボ群と 10mg/kg 群の比較のどちらか一方で有意差が認められた場合に本薬の有効性が検証されると規定された。ただし、プラセボ群と 5mg/kg 群の比較及びプラセボ群と 10mg/kg 群の比較は、プラセボ群と本薬群（5mg/kg 群と 10mg/kg 群の併合）の間に有意差が認められた場合に行われることとされた。

各投与群における 8 週の Mayo スコア改善率は表 10 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群（5mg/kg 群と 10mg/kg 群の併合）の優越性が検証され、また、プラセボ群に対する 5mg/kg 群及び 10mg/kg 群の優越性がいずれも検証された。

<表 10 8 週の Mayo スコア改善率>

|                   | プラセボ群 (121 例)    | 5mg/kg 群 (121 例) | 10mg/kg 群 (122 例) | 本薬群 <sup>a)</sup> (243 例) |
|-------------------|------------------|------------------|-------------------|---------------------------|
| 8 週の Mayo スコア改善率  | 37.2% (45/121 例) | 69.4% (84/121 例) | 61.5% (75/122 例)  | 65.4% (159/243 例)         |
| p 値 <sup>b)</sup> | —                | p<0.001          | p<0.001           | p<0.001                   |

<sup>a)</sup> 5mg/kg 群と 10mg/kg 群の併合

<sup>b)</sup> ステロイド不応（重症）（表 26 参照）と実施地域で調整した Cochran-Mantel-Haenszel の  $\chi^2$  検定（有意水準 両側 5%）

安全性について、有害事象はプラセボ群 85.1%（103/121 例）、5mg/kg 群 87.6%（106/121 例）及び 10mg/kg 群 91.0%（111/122 例）に認められ、副作用はプラセボ群 42.1%（51/121 例）、5mg/kg 群 48.8%（59/121 例）及び 10mg/kg 群 44.3%（54/122 例）に認められた。いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象及び副作用を表 11 及び表 12 に示した。

<表 11 いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象>

| WHO-ART     | プラセボ群 (121 例) |     | 5mg/kg 群 (121 例) |     | 10mg/kg 群 (122 例) |     |
|-------------|---------------|-----|------------------|-----|-------------------|-----|
|             | 発現率           | 例数  | 発現率              | 例数  | 発現率               | 例数  |
| 全体          | 85.1%         | 103 | 87.6%            | 106 | 91.0%             | 111 |
| 潰瘍性大腸炎      | 33.1%         | 40  | 19.0%            | 23  | 21.3%             | 26  |
| 頭痛          | 22.3%         | 27  | 18.2%            | 22  | 14.8%             | 18  |
| 関節痛         | 14.9%         | 18  | 17.4%            | 21  | 17.2%             | 21  |
| 上気道感染       | 23.1%         | 28  | 16.5%            | 20  | 23.8%             | 29  |
| 悪心          | 11.6%         | 14  | 11.6%            | 14  | 13.9%             | 17  |
| 疼痛          | 15.7%         | 19  | 11.6%            | 14  | 11.5%             | 14  |
| 疲労          | 9.1%          | 11  | 11.6%            | 14  | 11.5%             | 14  |
| 発熱          | 8.3%          | 10  | 11.6%            | 14  | 9.8%              | 12  |
| 発疹          | 13.2%         | 16  | 11.6%            | 14  | 5.7%              | 7   |
| 咽頭炎         | 8.3%          | 10  | 9.9%             | 12  | 11.5%             | 14  |
| 腹痛          | 13.2%         | 16  | 9.1%             | 11  | 17.2%             | 21  |
| 副鼻腔炎        | 3.3%          | 4   | 6.6%             | 8   | 13.1%             | 16  |
| 下痢          | 6.6%          | 8   | 6.6%             | 8   | 7.4%              | 9   |
| 筋肉痛         | 7.4%          | 9   | 6.6%             | 8   | 6.6%              | 8   |
| 咳嗽          | 6.6%          | 8   | 5.8%             | 7   | 9.8%              | 12  |
| 浮動性めまい      | 5.0%          | 6   | 5.8%             | 7   | 8.2%              | 10  |
| うつ病         | 4.1%          | 5   | 5.8%             | 7   | 3.3%              | 4   |
| インフルエンザ様症候群 | 0.8%          | 1   | 5.8%             | 7   | 1.6%              | 2   |
| そう痒症        | 6.6%          | 8   | 5.0%             | 6   | 5.7%              | 7   |
| 嘔吐          | 9.1%          | 11  | 4.1%             | 5   | 7.4%              | 9   |
| 背部痛         | 5.8%          | 7   | 4.1%             | 5   | 7.4%              | 9   |
| 不眠症         | 3.3%          | 4   | 4.1%             | 5   | 6.6%              | 8   |
| 貧血          | 9.9%          | 12  | 3.3%             | 4   | 7.4%              | 9   |
| モニリア症       | 1.7%          | 2   | 2.5%             | 3   | 5.7%              | 7   |
| 末梢性浮腫       | 6.6%          | 8   | 2.5%             | 3   | 3.3%              | 4   |
| 気管支炎        | 5.0%          | 6   | 1.7%             | 2   | 5.7%              | 7   |
| 真菌性皮膚炎      | 6.6%          | 8   | 0.8%             | 1   | 2.5%              | 3   |

＜表 12 いずれかの群で 5.0%以上に認められた副作用＞

| WHO-ART | プラセボ群 (121 例) |    | 5mg/kg 群 (121 例) |    | 10mg/kg 群 (122 例) |    |
|---------|---------------|----|------------------|----|-------------------|----|
|         | 発現率           | 例数 | 発現率              | 例数 | 発現率               | 例数 |
| 全体      | 42.1%         | 51 | 48.8%            | 59 | 44.3%             | 54 |
| 頭痛      | 12.4%         | 15 | 9.9%             | 12 | 9.8%              | 12 |
| 関節痛     | 5.8%          | 7  | 5.8%             | 7  | 5.7%              | 7  |
| 発疹      | 5.8%          | 7  | 5.0%             | 6  | 3.3%              | 4  |

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群 26.4% (32/121 例)、5mg/kg 群 21.5% (26/121 例) 及び 10mg/kg 群 23.8% (29/122 例) に認められ、プラセボ群で認められた「肺塞栓症」の 1 例及び「深部血栓性静脈炎」の 1 例、5mg/kg 群で認められた「関節痛」の 1 例及び「筋肉痛」の 1 例、10mg/kg 群で認められた「肺炎・潰瘍性大腸炎」の 1 例、「肺炎」の 1 例、「疲労」の 1 例及び「結核感染」の 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 ＜提出された資料の概略＞ (3) 海外第Ⅲ相試験 (ACT1)」の項参照。

### 3) 海外第Ⅲ相試験 (ACT2 試験) (5.3.3.2.2: 試験番号 C0168T46 <20 年 月～20 年 月>; N Engl J Med 353: 2462-2476, 2005)

18 歳以上で表 13 の基準を満たす活動期<sup>7</sup>UC 患者 (目標症例数 360 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験が海外 55 施設で実施された。

＜表 13 前治療薬に関する組入れ基準＞

|                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 以下①～④のうち、少なくとも 1 つを満たすこと                                                                             |
| ① プレドニゾロン換算で 20mg/日以上を経口ステロイドを登録時の 3 週間前から一定用量で使用している                                                |
| ② 6-MP 1mg/kg/日又は AZA2mg/kg/日 <sup>a)</sup> を登録時の 3 ヶ月以上前から使用し、4 週間以上前から一定用量で使用している                  |
| ③ 5-ASA として 2.4g/日以上のアミノサリチル酸製剤、又は頭痛や発熱等に対する最大耐容量を登録時の 6 週間以上前から使用し、3 週間以上前から一定用量で使用している             |
| ④ 登録前 5 年以内に、6-MP 1mg/kg/日又は AZA 2mg/kg/日 <sup>a)</sup> を 3 ヶ月間投与し、効果不十分である、若しくは 6-MP 又は AZA に忍容性がない |
| ⑤ 登録前 18 ヶ月以内に、以下の少なくとも 1 つを満たす患者                                                                    |
| ・ 経口ステロイドがプレドニゾロン換算で 10mg/日未満に減量困難である                                                                |
| ・ プレドニゾロン換算で 40mg/日以上ステロイドを経口で少なくとも 2 週間又は静脈内投与で少なくとも 1 週間使用しても効果不十分である                              |
| ・ ステロイド又はアミノサリチル酸製剤に忍容性がない                                                                           |
| ・ 5-ASA として 2.4g/日以上のアミノサリチル酸製剤、又は頭痛や発熱等に対する最大耐容量が 6 週間投与されていても効果不十分である                              |

<sup>a)</sup> 6-MP 又は AZA を血中 6-チオグアニンヌクレオチド濃度が 200pmol/8×10<sup>8</sup>赤血球 以上となるように投与されている場合、並びに、白血球数減少、肝酵素増加等に対する 6-MP 又は AZA の最大耐容量が投与されている場合も可

用法・用量は、プラセボ、本薬 5mg/kg 又は本薬 10mg/kg を 0、2、6、14 及び 22 週に、それぞれ 2 時間以上かけて点滴静注することとされ、観察期間は 30 週までとされた。

総投与症例 364 例 (プラセボ群 123 例、5mg/kg 群 121 例及び 10mg/kg 群 120 例) 全例が有効性、安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は 8 週の Mayo スコア改善率とされ、プラセボ群と本薬群 (5mg/kg 群と 10mg/kg 群の併合) の間に有意差が認められ、かつ、プラセボ群と 5mg/kg 群

<sup>7</sup> Mayo スコアが 6 から 12 で、内視鏡所見サブスコアが 2 以上

の比較、又はプラセボ群と 10mg/kg 群の比較のどちらか一方で有意差が認められた場合に本薬の有効性が検証されると規定された。ただし、プラセボ群と 5mg/kg 群の比較及びプラセボ群と 10mg/kg 群の比較は、プラセボ群と本薬群（5mg/kg 群と 10mg/kg 群の併合）の間に有意差が認められた場合に行われることとされた。

各投与群における 8 週時の Mayo スコア改善率は表 14 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群（5mg/kg 群と 10mg/kg 群の併合）の優越性が検証され、また、プラセボ群に対する 5mg/kg 群及び 10mg/kg 群の優越性がいずれも検証された。

＜表 14 8 週時の Mayo スコア改善率＞

|                   | プラセボ群 (123 例)    | 5mg/kg 群 (121 例) | 10mg/kg 群 (120 例) | 本薬群 <sup>a)</sup> (241 例) |
|-------------------|------------------|------------------|-------------------|---------------------------|
| 8 週時の Mayo スコア改善率 | 29.3% (36/123 例) | 64.5% (78/121 例) | 69.2% (83/120 例)  | 66.8% (161/241 例)         |
| p 値 <sup>b)</sup> | –                | p<0.001          | p<0.001           | p<0.001                   |

<sup>a)</sup> 5mg/kg 群と 10mg/kg 群の併合

<sup>b)</sup> ステロイド不応（重症）（表 26 参照）と実施地域で調整した Cochran-Mantel-Haenszel の  $\chi^2$  検定（有意水準 両側 5%）

安全性について、有害事象はプラセボ群 73.2% (90/123 例)、5mg/kg 群 81.8% (99/121 例) 及び 10mg/kg 群 80.0% (96/120 例) に認められ、副作用はプラセボ群 30.1% (37/123 例)、5mg/kg 群 43.0% (52/121 例) 及び 10mg/kg 群 48.3% (58/120 例) に認められた。いずれかの群で 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 いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象＞

| WHO-ART | プラセボ群 (123 例) |    | 5mg/kg 群 (121 例) |    | 10mg/kg 群 (120 例) |    |
|---------|---------------|----|------------------|----|-------------------|----|
|         | 発現率           | 例数 | 発現率              | 例数 | 発現率               | 例数 |
| 全体      | 73.2%         | 90 | 81.8%            | 99 | 80.0%             | 96 |
| 頭痛      | 14.6%         | 18 | 15.7%            | 19 | 21.7%             | 26 |
| 上気道感染   | 11.4%         | 14 | 13.2%            | 16 | 11.7%             | 14 |
| 関節痛     | 4.9%          | 6  | 13.2%            | 16 | 8.3%              | 10 |
| 発熱      | 9.8%          | 12 | 10.7%            | 13 | 7.5%              | 9  |
| 潰瘍性大腸炎  | 16.3%         | 20 | 9.1%             | 11 | 10.0%             | 12 |
| 副鼻腔炎    | 5.7%          | 7  | 9.1%             | 11 | 5.8%              | 7  |
| 腹痛      | 11.4%         | 14 | 8.3%             | 10 | 10.8%             | 13 |
| 疼痛      | 8.9%          | 11 | 7.4%             | 9  | 10.0%             | 12 |
| 嘔吐      | 5.7%          | 7  | 7.4%             | 9  | 3.3%              | 4  |
| 筋肉痛     | 3.3%          | 4  | 6.6%             | 8  | 5.0%              | 6  |
| 咽頭炎     | 2.4%          | 3  | 5.8%             | 7  | 7.5%              | 9  |
| 悪寒      | 2.4%          | 3  | 5.8%             | 7  | 5.8%              | 7  |
| 浮動性めまい  | 4.1%          | 5  | 5.8%             | 7  | 3.3%              | 4  |
| 疲労      | 4.9%          | 6  | 5.0%             | 6  | 11.7%             | 14 |
| 悪心      | 7.3%          | 9  | 5.0%             | 6  | 8.3%              | 10 |
| 貧血      | 10.6%         | 13 | 5.0%             | 6  | 1.7%              | 2  |
| 鼓腸      | 1.6%          | 2  | 3.3%             | 4  | 5.0%              | 6  |
| 咳嗽      | 2.4%          | 3  | 2.5%             | 3  | 5.8%              | 7  |
| 背部痛     | 8.9%          | 11 | 2.5%             | 3  | 2.5%              | 3  |

＜表 16 いずれかの群で 5.0%以上に認められた副作用＞

| WHO-ART | プラセボ群 (123 例) |    | 5mg/kg 群 (121 例) |    | 10mg/kg 群 (120 例) |    |
|---------|---------------|----|------------------|----|-------------------|----|
|         | 発現率           | 例数 | 発現率              | 例数 | 発現率               | 例数 |
| 全体      | 30.1%         | 37 | 43.0%            | 52 | 48.3%             | 58 |
| 頭痛      | 7.3%          | 9  | 10.7%            | 13 | 14.2%             | 17 |
| 発熱      | 4.1%          | 5  | 6.6%             | 8  | 4.2%              | 5  |
| 上気道感染   | 5.7%          | 7  | 4.1%             | 5  | 3.3%              | 4  |
| 悪心      | 0.8%          | 1  | 2.5%             | 3  | 5.0%              | 6  |
| 疲労      | 4.1%          | 5  | 1.7%             | 2  | 5.8%              | 7  |
| 腹痛      | 1.6%          | 2  | 0.0%             | 0  | 5.8%              | 7  |

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群 19.5% (24/123 例)、5mg/kg 群 10.7% (13/121 例) 及び 10mg/kg 群 9.2% (11/120 例) に認められた。5mg/kg 群で認められた「発熱・耳痛」の 1 例、「胃腸炎」の 1 例、10mg/kg 群で認められた「膿瘍・痔瘻」の 1 例、「膿瘍」の 1 例、「血清病」の 1 例、「腹痛・潰瘍性大腸炎」及び「膣炎」の 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (4) 海外第Ⅲ相試験 (ACT2)」の項参照。

## <審査の概略>

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

### (1) 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、UC の治療体系における本薬の臨床的位置付けについて、申請者に説明を求めた。申請者は、以下のように回答した。

平成 17 年度治療指針改定案(厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服対策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」平成 17 年度研究報告書: 10-15, 2006) では、重症度に応じた治療方法を選択するよう推奨されている。国内第Ⅲ相試験は「既存治療で効果不十分な場合」の患者として、ステロイド、6-MP 又は AZA に不応<sup>8</sup>又は不耐<sup>9</sup>である中等症から重症の活動期 UC 患者を対象とし、本薬の有効性が示された。平成 17 年度治療指針改定案では、これらの患者に対し、ステロイド抵抗例の中等症には血球成分除去療法、重症例にはシクロスポリン持続静注療法が、ステロイド離脱が困難なステロイド依存例には 6-MP 又は AZA の経口投与が推奨されている。これらの治療法については、血球成分除去療法では効果の発現に時間が掛かり、また頻回の体外循環が必要であること、6-MP 及び AZA は効果の発現が緩徐であり寛解導入効果は期待できないこと、シクロスポリン持続静注療法は維持療法としては不向きであり血中トラフ濃度による管理が必要であることから、本薬は、これら現在の治療体系における治療法とは異なった新しい治療選択肢となる可能性があると考え。また、平成 21 年 7 月にプログラフカプセル (一般名: タクロリムス水和物) が「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)」の効能・効果で承認されたが、実施された臨床試験の対象患者は本薬の臨床試験とは一部異なっており、また、経口剤ではあるものの、血中トラフ濃度管理が必要である。これに対し、本薬は点滴静注用製剤ではあるが血中トラフ濃度による用量調整が不要であり、作用機序が異なる薬剤であることから、タクロリムス水和物と位置付けが異なると考える。

今後、臨床現場での使用を通じて消化器専門医を中心に本薬の位置づけが確立されていくと考えられる。

機構は、以下のように考える。

<sup>8</sup> 以下、特記しない限り「不応」を「ステロイド、6-MP 又は AZA を一定期間、一定用量を使用している場合、又はステロイドの離脱困難な場合」とする

<sup>9</sup> 以下、特記しない限り「不耐」を「ステロイド、6-MP 又は AZA の治療継続が困難となる有害事象が認められた場合」とする

今回提出された試験成績から、一定量のステロイド、6-MP 又は AZA に不応又は不耐である中等症から重症の活動期 UC 患者に対する本薬 5mg/kg 投与時に Mayo スコア改善効果が示され（「(3) 有効性について」の項参照）、安全性も本薬の既承認の効能・効果に対する使用時と同様の注意を払うことで UC 患者に対して新たな問題が生じる可能性は低いと考えられる（「(4) 安全性について」の項参照）。したがって、本薬はステロイド、6-MP 又は AZA に不応又は不耐である中等症から重症の活動期 UC 患者に対する治療選択肢の一つになると考える。ただし、国内外の臨床試験では、絶対的手術適応に該当する重症例は対象とされていなかったことから、緊急に手術が必要な患者に対する有効性及び安全性は不明であると考ええる。また、寛解維持効果について検証した結果が得られていないこと、本薬では結核を含む重篤な感染症の発現、脱髄疾患の悪化、悪性腫瘍の発現等の安全性上のリスクが指摘されていることから、本薬を軽症の UC 患者に使用することや維持療法を目的として漫然と長期間使用することは避けるべきと考える。

## (2) 審査方針について

本申請に際しては、評価資料として、国内第Ⅲ相試験成績に加えて海外で実施された ACT1 試験及び ACT2 試験成績が提出されている。

申請者は、以下の理由から、海外臨床試験成績を利用することが可能であると説明している。

- ・ 本薬はモノクローナル抗体であるため、代謝や排泄における民族的要因による影響を受け難い。
- ・ 既承認の他疾患における本薬の用法・用量は国内外で同一である。
- ・ UC の治療環境について、診断手順、重症度分類、治療方針に国内外で大きな差異はない。
- ・ 本薬の薬物動態について、UC 患者における本薬血清中濃度推移に国内外で大きな差異は認められない（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略>」の項参照）。
- ・ 国内外の臨床試験成績について、国内第Ⅲ相試験と ACT1 試験で対象とされた患者背景は同様であり、同様の有効性及び安全性成績が得られている。

機構は、以下のように考える。

薬物動態については、国内第Ⅲ相試験と ACT1 試験における血清中本薬濃度推移を比較すると、本薬の薬物動態に大きな差異は認められないと考える（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略>」の項参照）。

一方、国内第Ⅲ相試験と ACT1 試験の対象患者を比較したとき、組入れ基準に大きな相違は認められなかったものの、表 17 に示す患者背景には差異が認められた。

また、国内第Ⅲ相試験と ACT1 試験の有効性（8 週における Mayo スコア改善率、8 週及び 30 週における Mayo スコア寛解率等）を比較すると（表 18～表 20）、国内第Ⅲ相試験の有効性が低い傾向が認められており、必ずしも ACT1 試験と同様の成績が得られたとは言いきれず、患者背景の差異が影響している可能性、又は薬物に対する反応性が国内外で若干異なる可能性がある点に注意する必要があると考える。

<表 17 国内第Ⅲ相試験と海外試験と差異が認められた患者背景（臨床試験登録時）>

|                   |                               | 国内第Ⅲ相試験（208 例） | ACT1 試験（364 例）             | ACT2 試験（364 例）             |
|-------------------|-------------------------------|----------------|----------------------------|----------------------------|
| 体重 <sup>a)</sup>  |                               | 58.9±12.2kg    | 77.9±17.1kg                | 78.0±18.6kg                |
| 病変の広がり<br>による病型   | 全大腸炎                          | 80.3%（167 例）   | 45.6%（164 例） <sup>b)</sup> | 39.9%（143 例） <sup>b)</sup> |
|                   | 左側大腸炎                         | 19.7%（41 例）    | 54.4%（196 例） <sup>b)</sup> | 60.1%（215 例） <sup>b)</sup> |
| 腸管外合併症有           |                               | 5.8%（12 例）     | 31.3%（114 例）               | 29.4%（107 例）               |
| CRP <sup>a)</sup> |                               | 0.9±1.4mg/dL   | 1.6±2.3mg/dL               | 1.4±2.5mg/dL               |
| ステロイド不応に該当        |                               | 60.6%（126 例）   | 51.6%（188 例）               | 47.3%（172 例）               |
| 併用薬               | 経口ステロイド 20mg 未満 <sup>c)</sup> | 46.6%（97 例）    | 21.2%（77 例）                | 15.4%（56 例）                |
|                   | 経口ステロイド 20mg 以上 <sup>c)</sup> | 19.2%（40 例）    | 39.8%（145 例）               | 35.7%（130 例）               |
|                   | アミノサリチル酸製剤 <sup>d)</sup>      | 92.3%（192 例）   | 69.5%（253 例）               | 74.7%（272 例）               |

割合（該当例数）

<sup>a)</sup> 平均値±標準偏差

<sup>b)</sup> 評価症例数：ACT1 試験 360 例、ACT2 試験 358 例

<sup>c)</sup> プレドニゾロン換算量

<sup>d)</sup> 5-ASA 製剤又はサラゾスルファピリジン製剤

しかしながら、国内第Ⅲ相試験において本薬 5mg/kg 群のプラセボ群に対する優越性が検証されており、本薬の国内における有効性は確認されていることから、以上の点について留意した上で、組入れ基準がほぼ同様である国内第Ⅲ相試験と ACT1 試験、及びアミノサリチル酸製剤に不応又は不耐である UC 患者も組み入れることが可能とされた ACT2 試験の成績も含め総合的に評価を行うこととした。

### (3) 有効性について

機構は、以下の 1) ～5) より、ステロイド、6-MP 又は AZA に不応又は不耐である中等症から重症の活動期 UC 患者における本薬の有効性（症状の改善効果）は期待できると考える。一方、本薬の寛解維持効果については、提示された臨床試験成績からは明確に示されていないと考える。本薬の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 1) 主要評価項目について

国内第Ⅲ相試験、ACT1 試験及び ACT2 試験における主要評価項目は 8 週の Mayo スコア改善率とされた。

機構は、主要評価項目について、以下のよう考える。

表 4 に示すように、Mayo スコアは活動期の UC で認められる臨床症状等をスコア付けすることで UC の病勢を総合的に評価する指標であり（N Engl J Med 317: 1625-1629, 1987）、UC 患者を対象とした臨床試験において評価指標としての使用実績があることを踏まえると（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服対策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」平成 20 年度 総括・分担研究報告書: 26-27, 2009）、Mayo スコアを上記 3 試験の主要評価項目の評価尺度として用いたことは特に問題ないとする。

一方、「Mayo スコアの改善」（表 4 参照）を主要評価項目の指標としたことについて、活動期にある UC 患者の治療目的は寛解に至らせることであり、治療の成否という観点からは寛解導入をもって評価することが非常に重要であるとする。しかし、中等症から重症の UC 患者に対し、寛解に至らずとも炎症の抑制や症状が一定程度以上改善されることにも治

療としての意義はあると考えるため、「Mayo スコアの改善」を主要評価項目の指標としたことは受容可能と考える。

国内第Ⅲ相試験、ACT1 試験及び ACT2 試験における 8 週の Mayo スコア改善率を表 18 に示した。

＜表 18 国内第Ⅲ相試験、ACT1 試験及び ACT2 試験における 8 週の Mayo スコア改善率＞

| 試験      | プラセボ群           | 本薬5mg/kg群       | 本薬10mg/kg群      | p値 <sup>a)</sup>          |
|---------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------------|
| 国内第Ⅲ相試験 | 35.6% (37/104例) | 54.8% (57/104例) |                 | p=0.005 <sup>b)</sup>     |
| ACT1試験  | 37.2% (45/121例) | 69.4% (84/121例) | 61.5% (75/122例) | p<0.001 <sup>b), c)</sup> |
| ACT2試験  | 29.3% (36/123例) | 64.5% (78/121例) | 69.2% (83/120例) | p<0.001 <sup>b), c)</sup> |

a) 国内第Ⅲ相試験：投与群及び登録時のステロイド（投与なし、プレドニゾン換算 20mg 未満、プレドニゾン換算 20mg 以上）を説明変数とした logistic 回帰分析（有意水準 両側 5%）、ACT1 試験及び ACT2 試験：ステロイド不応（重症）（表 26 参照）と実施地域で調整した Cochran-Mantel-Haenszel の  $\chi^2$  検定（有意水準 両側 5%）

b) プラセボ群 vs. 本薬 5mg/kg 群

c) プラセボ群 vs. 本薬 10mg/kg 群

国内第Ⅲ相試験、ACT1 試験及び ACT2 試験の 3 試験において、8 週の Mayo スコア改善率について、プラセボ群に対する本薬 5mg/kg 群の優越性が認められたことから、活動期 UC 患者における本薬 5mg/kg 投与の有効性は示されたと考える。

## 2) 副次評価項目について

機構は、国内第Ⅲ相試験、ACT1 試験及び ACT2 試験の各副次評価項目である以下の①～③について確認し、各副次評価項目における試験成績は、主要評価項目と同様の傾向を示していたことから、活動期 UC 患者における本薬 5mg/kg の有効性は支持されていると考える。

### ① 30 週及び 54 週の Mayo スコア改善率について

国内第Ⅲ相試験、ACT1 試験及び ACT2 試験における 30 週の Mayo スコア改善率、並びに ACT1 試験における投与 54 週時の Mayo スコア改善率を表 19 に示した。

＜表 19 国内第Ⅲ相試験、ACT1 試験及び ACT2 試験における 30 週及び 54 週の Mayo スコア改善率＞

| 評価時期 | 試験      | プラセボ群           | 本薬5mg/kg群       | 本薬10mg/kg群      | p値 <sup>a)</sup>                             |
|------|---------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------------------------------|
| 30週  | 国内第Ⅲ相試験 | 31.7% (33/104例) | 46.2% (48/104例) |                 | p=0.033 <sup>b)</sup>                        |
|      | ACT1試験  | 29.8% (36/121例) | 52.1% (63/121例) | 50.8% (62/122例) | p<0.001 <sup>b)</sup> 、p=0.002 <sup>c)</sup> |
|      | ACT2試験  | 26.0% (32/123例) | 47.1% (57/121例) | 60.0% (72/120例) | p<0.001 <sup>b), c)</sup>                    |
| 54週  | ACT1試験  | 19.8% (24/121例) | 45.5% (55/121例) | 44.3% (54/122例) | p<0.001 <sup>b), c)</sup>                    |

a) 国内第Ⅲ相試験：投与群及び登録時のステロイド（投与なし、プレドニゾン換算 20mg 未満、プレドニゾン換算 20mg 以上）を説明変数とした logistic 回帰分析（有意水準 両側 5%）、ACT1 試験及び ACT2 試験：ステロイド不応（重症）（表 26 参照）と実施地域で調整した Cochran-Mantel-Haenszel の  $\chi^2$  検定（有意水準 両側 5%）

b) プラセボ群 vs. 本薬 5mg/kg 群

c) プラセボ群 vs. 本薬 10mg/kg 群

国内第Ⅲ相試験、ACT1 試験及び ACT2 試験の 30 週及び 54 週の Mayo スコア改善率について、8 週時の評価に対し時間とともに Mayo スコア改善率が低下する傾向が認められるものの、プラセボ群に対し本薬 5mg/kg 群で一貫して改善率が上回っていたことを確認した。

### ② 寛解導入に対する効果について

寛解導入に対する効果について、国内第Ⅲ相試験、ACT1 試験及び ACT2 試験における Mayo スコア寛解率及び粘膜治癒率を表 20 に示した（Mayo スコア寛解及び粘膜治癒の定義に関しては表 4 参照）。

<表 20 国内第Ⅲ相試験、ACT1 試験及び ACT2 試験における Mayo スコア寛解率及び粘膜治癒率>

| 評価<br>時期 | 試験      | Mayoスコア寛解率         |                    |                    |                                                | 粘膜治癒率              |                    |                    |                                                |
|----------|---------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------------------------------|
|          |         | プラセボ群              | 本薬5mg/kg群          | 本薬10mg/kg群         | p値 <sup>a)</sup>                               | プラセボ群              | 本薬5mg/kg群          | 本薬10mg/kg群         | p値 <sup>a)</sup>                               |
| 8週       | 国内第Ⅲ相試験 | 10.6%<br>(11/104例) | 20.2%<br>(21/104例) |                    | p=0.054 <sup>b)</sup>                          | 27.9%<br>(29/104例) | 46.2%<br>(48/104例) |                    | p=0.006 <sup>b)</sup>                          |
|          | ACT1試験  | 14.9%<br>(18/121例) | 38.8%<br>(47/121例) | 32.0%<br>(39/122例) | p<0.001 <sup>b)</sup><br>p=0.002 <sup>c)</sup> | 33.9%<br>(41/121例) | 62.0%<br>(75/121例) | 59.0%<br>(72/122例) | p<0.001 <sup>b), c)</sup>                      |
|          | ACT2試験  | 5.7%<br>(7/123例)   | 33.9%<br>(41/121例) | 27.5%<br>(33/120例) | p<0.001 <sup>b), c)</sup>                      | 30.9%<br>(38/123例) | 60.3%<br>(73/121例) | 61.7%<br>(74/120例) | p<0.001 <sup>b), c)</sup>                      |
| 30週      | 国内第Ⅲ相試験 | 16.3%<br>(17/104例) | 21.2%<br>(22/104例) |                    | p=0.373 <sup>b)</sup>                          | 28.8%<br>(30/104例) | 41.3%<br>(43/104例) |                    | p=0.057 <sup>b)</sup>                          |
|          | ACT1試験  | 15.7%<br>(19/121例) | 33.9%<br>(41/121例) | 36.9%<br>(45/122例) | p=0.001 <sup>b)</sup><br>p<0.001 <sup>c)</sup> | 24.8%<br>(30/121例) | 50.4%<br>(61/121例) | 49.2%<br>(60/122例) | p<0.001 <sup>b), c)</sup>                      |
|          | ACT2試験  | 10.6%<br>(13/123例) | 25.6%<br>(31/121例) | 35.8%<br>(43/120例) | p=0.003 <sup>b)</sup><br>p<0.001 <sup>c)</sup> | 30.1%<br>(37/123例) | 46.3%<br>(56/121例) | 56.7%<br>(68/120例) | p=0.009 <sup>b)</sup><br>p<0.001 <sup>c)</sup> |
| 54週      | ACT1試験  | 16.5%<br>(20/121例) | 34.7%<br>(42/121例) | 34.4%<br>(42/122例) | p=0.001 <sup>b), c)</sup>                      | 18.2%<br>(22/121例) | 45.5%<br>(55/121例) | 46.7%<br>(57/122例) | p<0.001 <sup>b), c)</sup>                      |

a) 国内第Ⅲ相試験：投与群及び登録時のステロイド（投与なし、プレドニゾン換算 20mg 未満、プレドニゾン換算 20mg 以上）を説明変数とした logistic 回帰分析（有意水準 両側 5%）、ACT1 試験及び ACT2 試験：ステロイド不応（重症）（表 26 参照）と実施地域で調整した Cochran-Mantel-Haenszel の  $\chi^2$  検定（有意水準 両側 5%）

b) プラセボ群 vs. 本薬 5mg/kg 群

c) プラセボ群 vs. 本薬 10mg/kg 群

国内第Ⅲ相試験では、8 週の粘膜治癒率に本薬 5mg/kg 群とプラセボ群間に有意差が認められたが、8 週及び 30 週の Mayo スコア寛解率、並びに 30 週の粘膜治癒率には本薬 5mg/kg 群とプラセボ群の間に有意な差は認められなかった。ただし、本薬 5mg/kg 群がプラセボ群に比べ一貫して高い有効性を示す傾向にあること、また、ACT1 試験及び ACT2 試験では、Mayo スコア寛解率及び粘膜治癒率について、いずれの評価時においても本薬 5mg/kg 群ではプラセボ群に対して一貫して高い有効性を示す傾向が認められていることから、本薬の寛解導入に対する効果について否定する結果は認められないと考える。

### ③ Mayo スコアを構成する個々の評価項目について

国内第Ⅲ相試験、ACT1 試験及び ACT2 試験における、Mayo スコアを構成する 4 つの評価項目の変化量を表 21 に示した。

<表 21 国内第Ⅲ相試験、ACT1 試験及び ACT2 試験における Mayo スコア変化量>

|                 |         |              |       | 例数       | Mayo スコア の変化量 |          |          |          |         |
|-----------------|---------|--------------|-------|----------|---------------|----------|----------|----------|---------|
|                 |         |              |       |          | 総スコア          | 排便回数     | 直腸からの出血  | 内視鏡所見    | 医師の全般評価 |
| 8 週<br>(又は中止時)  | 国内第Ⅲ相試験 | プラセボ群        | 104 例 | -2.3±2.5 | -0.6±0.9      | -0.6±0.7 | -0.5±0.8 | -0.6±0.7 |         |
|                 |         | 本薬 5mg/kg 群  | 104 例 | -3.2±3.0 | -0.8±1.0      | -0.8±0.9 | -0.8±0.9 | -0.8±0.8 |         |
|                 | ACT1 試験 | プラセボ群        | 121 例 | -2.3±2.8 | -0.5±0.8      | -0.5±0.9 | -0.7±0.9 | -0.6±0.9 |         |
|                 |         | 本薬 5mg/kg 群  | 121 例 | -4.4±3.1 | -1.1±1.1      | -1.1±1.0 | -1.1±0.9 | -1.1±0.9 |         |
|                 |         | 本薬 10mg/kg 群 | 122 例 | -3.7±3.0 | -1.0±1.0      | -0.8±0.9 | -1.0±1.0 | -1.0±0.9 |         |
|                 |         | プラセボ群        | 123 例 | -1.8±2.2 | -0.4±0.8      | -0.4±0.8 | -0.5±0.7 | -0.4±0.7 |         |
|                 | ACT2 試験 | 本薬 5mg/kg 群  | 121 例 | -4.1±2.9 | -1.1±1.0      | -0.8±1.0 | -1.2±1.0 | -1.0±0.8 |         |
|                 |         | 本薬 10mg/kg 群 | 120 例 | -3.9±2.8 | -0.9±0.8      | -1.1±1.0 | -1.1±1.0 | -0.9±0.8 |         |
| 30 週<br>(又は中止時) | 国内第Ⅲ相試験 | プラセボ群        | 104 例 | -2.0±3.1 | -0.4±1.0      | -0.5±0.8 | -0.6±0.9 | -0.5±0.8 |         |
|                 |         | 本薬 5mg/kg 群  | 104 例 | -2.8±3.2 | -0.7±1.0      | -0.7±0.9 | -0.7±1.0 | -0.7±0.8 |         |
|                 | ACT1 試験 | プラセボ群        | 121 例 | -1.9±3.0 | -0.5±0.9      | -0.3±0.9 | -0.5±0.9 | -0.5±0.9 |         |
|                 |         | 本薬 5mg/kg 群  | 121 例 | -3.7±3.6 | -0.8±1.1      | -0.8±1.0 | -1.0±1.1 | -0.9±1.0 |         |
|                 |         | 本薬 10mg/kg 群 | 122 例 | -3.5±3.6 | -1.0±1.1      | -0.7±1.0 | -0.9±1.1 | -1.0±1.0 |         |
|                 |         | プラセボ群        | 123 例 | -1.7±2.7 | -0.4±0.8      | -0.3±0.9 | -0.5±0.9 | -0.4±0.8 |         |
|                 | ACT2 試験 | 本薬 5mg/kg 群  | 121 例 | -3.2±3.3 | -0.8±1.2      | -0.6±0.8 | -1.0±1.1 | -0.8±0.9 |         |
|                 |         | 本薬 10mg/kg 群 | 120 例 | -3.9±3.4 | -0.9±1.1      | -1.0±1.1 | -1.1±1.0 | -1.0±0.9 |         |
| 54 週<br>(又は中止時) | ACT1 試験 | プラセボ群        | 121 例 | -1.5±2.9 | -0.3±0.8      | -0.3±0.7 | -0.4±0.9 | -0.4±0.8 |         |
|                 |         | 本薬 5mg/kg 群  | 121 例 | -3.5±3.9 | -0.9±1.2      | -0.8±1.1 | -1.0±1.1 | -0.9±1.1 |         |
|                 |         | 本薬 10mg/kg 群 | 122 例 | -3.4±3.8 | -1.0±1.2      | -0.6±1.0 | -1.0±1.1 | -0.9±1.1 |         |

平均値±標準偏差

機構は、国内第Ⅲ相試験、ACT1 試験及び ACT2 試験において、いずれの評価項目についても、本薬 5mg/kg 群はプラセボ群に比べて一貫して改善傾向を示したことを確認した。

### 3) 患者背景と有効性について

#### ① 重症度について

申請者は、登録時の重症度別の有効性について、以下のように説明した。

ACT1 試験及び ACT2 試験は、Mayo スコアが 11～12 を重症、6～10 を中等症及び 3～5 を軽症と設定して実施し、国内第Ⅲ相試験も同一の Mayo スコアの患者を対象として実施した。国内第Ⅲ相試験、ACT1 試験及び ACT2 試験における登録時の Mayo スコアに基づいた重症度による Mayo スコア改善率の結果を表 22 に示した。

＜表 22 国内第Ⅲ相試験、ACT1 試験及び ACT2 試験における登録時の重症度による Mayo スコア改善率＞

|     | 試験      | 投与群        | 中等症 (Mayoスコア：6～10) | 重症 (Mayoスコア：11～12) |
|-----|---------|------------|--------------------|--------------------|
| 8週  | 国内第Ⅲ相試験 | プラセボ群      | 36.1% (35/97例)     | 28.6% (2/7例)       |
|     |         | 本薬5mg/kg群  | 54.8% (51/93例)     | 54.5% (6/11例)      |
|     | ACT1試験  | プラセボ群      | 38.2% (39/102例)    | 31.6% (6/19例)      |
|     |         | 本薬5mg/kg群  | 70.6% (72/102例)    | 70.6% (12/17例)     |
|     |         | 本薬10mg/kg群 | 62.8% (71/113例)    | 44.4% (4/9例)       |
|     | ACT2試験  | プラセボ群      | 29.7% (33/111例)    | 25.0% (3/12例)      |
|     |         | 本薬5mg/kg群  | 64.3% (72/112例)    | 66.7% (6/9例)       |
|     |         | 本薬10mg/kg群 | 69.9% (72/103例)    | 68.8% (11/16例)     |
| 30週 | 国内第Ⅲ相試験 | プラセボ群      | 32.0% (31/97例)     | 28.6% (2/7例)       |
|     |         | 本薬5mg/kg群  | 46.2% (43/93例)     | 45.5% (5/11例)      |
|     | ACT1試験  | プラセボ群      | 28.4% (29/102例)    | 36.8% (7/19例)      |
|     |         | 本薬5mg/kg群  | 54.9% (56/102例)    | 41.2% (7/17例)      |
|     |         | 本薬10mg/kg群 | 51.3% (58/113例)    | 44.4% (4/9例)       |
|     | ACT2試験  | プラセボ群      | 27.0% (30/111例)    | 16.7% (2/12例)      |
|     |         | 本薬5mg/kg群  | 46.4% (52/112例)    | 55.6% (5/9例)       |
|     |         | 本薬10mg/kg群 | 60.2% (62/103例)    | 56.3% (9/16例)      |
| 54週 | ACT1試験  | プラセボ群      | 22.5% (23/102例)    | 5.3% (1/19例)       |
|     |         | 本薬5mg/kg群  | 47.1% (48/102例)    | 41.2% (7/17例)      |
|     |         | 本薬10mg/kg群 | 43.4% (49/113例)    | 55.6% (5/9例)       |

中等症 (Mayo スコア 6～10) において、3 試験の 8 週の Mayo スコア改善率は、いずれもプラセボ群と比較して本薬群で高く、30 週及び 54 週でも同様の傾向が認められた。重症 (Mayo スコア 11～12) に該当する患者は少なかったが、総ての評価時点において中等症と同様にプラセボ群に比べ本薬群の有効率が高い傾向が認められた。Mayo スコア寛解率及び粘膜治癒率についても同様であった。以上から、中等症及び重症のいずれの UC 患者に対しても本薬は有効であると考えた。

一方、重症度分類について、本邦では、潰瘍性大腸炎診断基準改定案において重症度分類が提示されており（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 年度重症度分類」）、臨床現場では当該分類に従って治療法が選択されているため、国内第Ⅲ相試験の対象患者について平成 9 年度重症度分類による重症度を求め、Mayo スコアとの関係を検討した（表 23）。

＜表 23 国内第Ⅲ相試験における Mayo スコアと平成 9 年度重症度分類との関係＞

| 登録時 Mayo スコア | 投与群             | 平成 9 年度重症度分類 |              |            |
|--------------|-----------------|--------------|--------------|------------|
|              |                 | 軽症           | 中等症          | 重症         |
| 6～10         | プラセボ群 (97 例)    | 2.1% (2 例)   | 97.9% (95 例) | 0.0% (0 例) |
|              | 5mg/kg 群 (93 例) | 5.4% (5 例)   | 94.6% (88 例) | 0.0% (0 例) |
| 11～12        | プラセボ群 (7 例)     | 0.0% (0 例)   | 100.0% (7 例) | 0.0% (0 例) |
|              | 5mg/kg 群 (11 例) | 0.0% (0 例)   | 90.9% (10 例) | 9.1% (1 例) |

国内第Ⅲ相試験における Mayo スコア 6～10（中等症）の患者は、概ね平成 9 年度重症度分類の中等症に該当したものの、Mayo スコア 11～12（重症）の患者については、平成 9 年度重症度分類の重症に該当したのは本薬 5mg/kg 群の 1 例のみであり、殆どが中等症に該当した。

Mayo スコアは排便回数や血便の臨床症状に内視鏡所見による器質的重症度が加味された評価であるが、平成 9 年度重症度分類は、臨床症状に体温、脈拍数、ヘモグロビン濃度及び赤沈の検査値が加味された評価であり、器質的重症度ではなく臨床症状や炎症の程度が重視されている。このため両者の重症度分類が必ずしも一致するとは限らないと考えた。

機構は、以下のように考える。

Mayo スコアによる重症度分類によると、重症（Mayo スコア 11～12）の患者は、国内第Ⅲ相試験、ACT1 試験及び ACT2 試験において 10%前後と限られており、中等症（Mayo スコア 6～10）の患者と比べると情報量は限られる。さらに、平成 9 年度重症度分類に従うと、国内第Ⅲ相試験で重症に該当した患者はわずかに本薬群の 1 例のみであったことから、本邦の臨床現場において一般に「重症」と診断される患者に対する投与成績はほとんど得られていないと判断せざるを得ない。

以上のように、平成 9 年度重症度分類において重症と分類されるような、臨床症状、炎症の程度から活動度が高く重症であると診断される患者に対する本薬の有効性及び安全性は現時点で明らかにされていない。しかし、Mayo スコアによる重症度分類に基づいた評価において、中等症（Mayo スコア 6～10）及び重症（Mayo スコア 11～12）間に大きな有効性の差異は認められておらず、平成 9 年度重症度分類において重症に該当するような患者に対しても、一定の効果は期待できると考えられることから、本薬の投与を制限する必要はないと考える。ただし、効果発現の有無を早期に確認し、効果が認められない場合には他の治療に切替える等の注意喚起は必要であると考え（「(5) 効能・効果について」の項参照）。

なお、激症のように緊急的に手術の可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おらず、緊急的手術回避を目的とした本薬の有効性は示されていないことに、留意すべきであると考え。

## ② 前治療薬について

国内第Ⅲ相試験、ACT1 試験及び ACT2 試験では、ステロイド、6-MP 又は AZA に不応又は不耐である中等症から重症の活動期 UC 患者が対象とされていたため（ACT2 試験のみアミノサリチル酸製剤に不応又は不耐である患者も対象とされた）（「(iii) 有効性及び

安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (1) 第Ⅲ相試験」の項参照)、前治療薬別の有効性 (Mayo スコア改善率) の結果を表 24 に示した。

<表 24 国内第Ⅲ相試験、ACT1 試験及び ACT2 試験における前治療薬別 Mayo スコア改善率>

|     | 試験      | 投与群        | 6-MP又はAZA不応    | 6-MP又はAZA不耐    | ステロイド不応        | ステロイド不耐       |
|-----|---------|------------|----------------|----------------|----------------|---------------|
| 8週  | 国内第Ⅲ相試験 | プラセボ群      | 35.3% (18/51例) | 23.5% (4/17例)  | 39.4% (26/66例) | 66.7% (2/3例)  |
|     |         | 本薬5mg/kg群  | 60.4% (32/53例) | 45.0% (9/20例)  | 51.7% (31/60例) | 20.0% (1/5例)  |
|     | ACT1試験  | プラセボ群      | 37.5% (21/56例) | 36.8% (7/19例)  | 40.3% (29/72例) | 33.3% (3/9例)  |
|     |         | 本薬5mg/kg群  | 60.6% (40/66例) | 80.8% (21/26例) | 75.0% (42/56例) | 60.0% (3/5例)  |
|     |         | 本薬10mg/kg群 | 54.1% (33/61例) | 59.3% (16/27例) | 60.0% (36/60例) | 75.0% (9/12例) |
|     | ACT2試験  | プラセボ群      | 32.7% (16/49例) | 11.8% (2/17例)  | 35.1% (20/57例) | 66.7% (2/3例)  |
|     |         | 本薬5mg/kg群  | 66.7% (28/42例) | 61.1% (11/18例) | 70.4% (38/54例) | 50.0% (3/6例)  |
|     |         | 本薬10mg/kg群 | 67.4% (31/46例) | 75.0% (9/12例)  | 70.5% (43/61例) | 75.0% (3/4例)  |
| 30週 | 国内第Ⅲ相試験 | プラセボ群      | 33.3% (17/51例) | 11.8% (2/17例)  | 33.3% (22/66例) | 33.3% (1/3例)  |
|     |         | 本薬5mg/kg群  | 47.2% (25/53例) | 45.0% (9/20例)  | 43.3% (26/60例) | 40.0% (2/5例)  |
|     | ACT1試験  | プラセボ群      | 33.9% (19/56例) | 31.6% (6/19例)  | 26.4% (19/72例) | 33.3% (3/9例)  |
|     |         | 本薬5mg/kg群  | 51.5% (34/66例) | 65.4% (17/26例) | 46.4% (26/56例) | 80.0% (4/5例)  |
|     |         | 本薬10mg/kg群 | 50.8% (31/61例) | 51.9% (14/27例) | 46.7% (28/60例) | 66.7% (8/12例) |
|     | ACT2試験  | プラセボ群      | 30.6% (15/49例) | 11.8% (2/17例)  | 22.8% (13/57例) | 66.7% (2/3例)  |
|     |         | 本薬5mg/kg群  | 52.4% (22/42例) | 50.0% (9/18例)  | 40.7% (22/54例) | 33.3% (2/6例)  |
|     |         | 本薬10mg/kg群 | 54.3% (25/46例) | 50.0% (6/12例)  | 59.0% (36/61例) | 75.0% (3/4例)  |
| 54週 | ACT1試験  | プラセボ群      | 25.0% (14/56例) | 21.1% (4/19例)  | 16.7% (12/72例) | 22.2% (2/9例)  |
|     |         | 本薬5mg/kg群  | 45.5% (30/66例) | 53.8% (14/26例) | 35.7% (20/56例) | 60.0% (3/5例)  |
|     |         | 本薬10mg/kg群 | 39.3% (24/61例) | 51.9% (14/27例) | 38.3% (23/60例) | 58.3% (7/12例) |

機構は、以下のように考える。

背景因子としての前治療薬 (ステロイド、6-MP 又は AZA) と本薬の有効性の関係について、症例数が極めて少ないステロイド不耐を除き、いずれの前治療のグループにおいても 3 試験ともにプラセボ群に対し本薬群の有効性が高い傾向にあることを確認したが、ステロイドに不応な患者では、8 週及び 30 週とも国内第Ⅲ相試験の本薬 5mg/kg 群とプラセボ群の差が小さい傾向が認められた。また、ステロイド不耐の患者については、国内第Ⅲ相試験の 8 週及び ACT2 試験の 8 週及び 30 週の Mayo スコア改善率が 5mg/kg 群に比べプラセボ群の方が高い値であったものの、症例数が限られていたことから、提示された臨床試験の成績から当該対象に対する本薬の有効性を判断することは困難と考える。

以上から、現時点では、前治療薬 (ステロイド、6-MP 又は AZA) によらず、有効性は期待できると考えるため、前治療薬 (ステロイド、6-MP 又は AZA) の違いにより、本薬の投与を制限する必要まではないと考える。

#### 4) ステロイド離脱・減量について

国内第Ⅲ相試験、ACT1 試験及び ACT2 試験において、ステロイドを併用する場合 8 週まで一定の用法・用量で使用することと規定されていたが、8 週以降はステロイドの減量が許容されていた。UC においては、主として寛解導入を目的としてステロイドが使用されるが、副作用の観点から可能な限り早期に減量、中止することが望ましいと考えられており、ステロイドの減量、離脱は活動期 UC の治療効果の評価に際して一つの指標となるものと考えられる。

登録時にステロイドが投与されていた患者のうち、Mayo スコア改善かつステロイド離脱 (評価時点でステロイドを使用していないこと) が達成された患者の割合、並びに登録時に

ステロイド 20mg/日以上（プレドニゾロン換算）が投与されていた患者のうち、Mayo スコア改善かつステロイド 10mg/日以下（プレドニゾロン換算）が達成された患者の割合を表 25 に示した。

＜表 25 国内第Ⅲ相試験、ACT1 試験及び ACT2 試験における Mayo スコア改善かつステロイド離脱率及び Mayo スコア改善かつステロイド 10mg/日以下達成率＞

|     |         | Mayoスコア改善かつステロイド離脱率 <sup>a)</sup> |                 |                 | Mayoスコア改善かつステロイド10mg/日以下 <sup>b)</sup> 達成率 <sup>c)</sup> |                 |                 |
|-----|---------|-----------------------------------|-----------------|-----------------|----------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
|     |         | プラセボ群                             | 本薬5mg/kg群       | 本薬10mg/kg群      | プラセボ群                                                    | 本薬5mg/kg群       | 本薬10mg/kg群      |
| 30週 | 国内第Ⅲ相試験 | 4.3% (3/69 例)                     | 7.4% (5/68 例)   |                 | 20.0% (4/20 例)                                           | 45.0% (9/20 例)  |                 |
|     | ACT1試験  | 17.7% (14/79 例)                   | 31.4% (22/70 例) | 27.4% (20/73 例) | 22.2% (12/54 例)                                          | 35.6% (16/45 例) | 34.8% (16/46 例) |
|     | ACT2試験  | 6.7% (4/60 例)                     | 28.3% (17/60 例) | 33.3% (22/66 例) | 7.0% (3/43 例)                                            | 35.0% (14/40 例) | 42.6% (20/47 例) |
| 54週 | ACT1試験  | 10.1% (8/79 例)                    | 32.9% (23/70 例) | 20.5% (15/73 例) | 14.8% (8/54 例)                                           | 33.3% (15/45 例) | 28.3% (13/46 例) |

a) 登録時にステロイドが投与されていた患者を対象

b) プレドニゾロン換算量

c) 登録時にステロイドが 20mg/日以上（プレドニゾロン換算）投与されていた患者を対象

Mayo スコア改善かつステロイド 10mg/日以下が達成された患者の割合は、プラセボ群に比べて 5mg/kg 群で高い傾向にあったものの、国内第Ⅲ相試験では Mayo スコア改善かつステロイド離脱が達成された患者の割合にプラセボ群と本薬群間で大きな差は認められなかった。この理由について、申請者は、以下のように考察している。

国内第Ⅲ相試験、ACT1 試験及び ACT2 試験では表 26 の基準のいずれかを満たす患者がステロイド不応として組み入れられていた。国内第Ⅲ相試験では、ステロイド不応（離脱困難又は重症）患者 103 例のうち 96 例が離脱困難に該当していたが、ACT1 試験及び ACT2 試験では、離脱困難と重症を区別せず集計していたため、その内訳は不明である。しかし、各試験の試験開始時のステロイド使用量（平均値±標準偏差）を比較すると、国内第Ⅲ相試験で 12.7±8.5mg/日、ACT1 試験で 21.4±11.6mg/日及び ACT2 試験で 22.4±12.2mg/日と、ACT1 試験及び ACT2 試験では国内第Ⅲ相試験に対して試験開始時のステロイド使用量が多かったことから、国内第Ⅲ相試験と比べて離脱困難に該当する患者が少なかったことが示唆される。そのため、ステロイド不応（離脱困難）を比較的多く含む国内第Ⅲ相試験では、30 週の評価期間中にステロイドから完全に離脱するのは困難であった可能性が考えられた。

＜表 26 ステロイド不応の基準＞

|               | 基準                                                                                 |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| ステロイド不応（登録時）  | プレドニゾロン換算で 20mg/日以上を経口ステロイドを登録時の 3 週間以上 <sup>a)</sup> 前から一定用量で使用している               |
| ステロイド不応（離脱困難） | 登録前 18 ヶ月以内に、ステロイドの減量 <sup>b)</sup> に伴って増悪又は再燃が起こり離脱困難である                          |
| ステロイド不応（重症）   | 登録前 18 ヶ月以内に、プレドニゾロン換算で 40mg/日以上ステロイドを経口で少なくとも 2 週間又は静脈内投与で少なくとも 1 週間使用しても効果不十分である |

a) 国内第Ⅲ相試験では 2 週間以上とした

b) ACT1 試験及び ACT2 試験ではプレドニゾロン換算で 10mg/日未満に減量困難である場合とされた

ただし、Mayo スコア改善かつステロイド 10mg/日以下が達成された患者の割合は国内第Ⅲ相試験においても本薬 5mg/kg 群の方がプラセボ群より高く、ステロイド離脱にまで至らなくても、ステロイドの減量ができ、かつ効果が認められる患者は、プラセボ群に比べて本薬 5mg/kg 群で多い結果が得られている。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験における 30 週のステロイド使用量の変化率（中央値〔最小値, 最大値〕）はプラセボ群 0.0% [-100.0%, 50.0%] 及び本薬 5mg/kg 群 0.0% [-100.0%, 0.0%] で、本薬群の最大値が 0.0%であることを踏まえると、少なくとも本薬投与時にステロイド使用量が増加した患者はいなかったことは確認した。

国内第Ⅲ相試験成績において、ステロイド離脱困難な患者に対し、本薬による治療開始後 30 週間でのステロイドからの離脱効果は確認されていないものの、Mayo スコア改善かつステロイド 10mg/日以下が達成された患者の割合及びステロイド使用量の変化率から、ステロイドの減量効果は期待できることが示唆されていると考える。

## 5) 寛解維持効果について

機構は、国内第Ⅲ相試験、ACT1 試験及び ACT2 試験はいずれも寛解維持効果の検証を目的としてデザインされた試験ではないため、本薬の UC の寛解維持に対する有効性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ACT1 試験において、8 週、30 週及び 54 週のいずれの時点においても、プラセボ群と比較して本薬群で有意に高い Mayo スコア改善率が示された（表 18 及び表 19）。また、8 週、30 週及び 54 週の総ての時点で Mayo スコア改善を達成した患者の割合も、プラセボ群 14.0%（17/121 例）、本薬 5mg/kg 群 38.8%（47/121 例）及び本薬 10mg/kg 群 36.9%（45/122 例）と、プラセボ群に比べて本薬群で高い Mayo スコア改善率が認められた（プラセボ群 vs. 本薬 5mg/kg 群及びプラセボ群 vs. 本薬 10mg/kg 群、いずれも  $p < 0.001$ 、有意水準 両側 5%、ステロイド不応〈重症〉〈表 26 参照〉と実施地域で調整した Cochran-Mantel-Haenszel の  $\chi^2$  検定）。さらに、Mayo スコア寛解率及び粘膜治癒率についても、本薬群はプラセボ群に比べて一貫して高い有効性を示している（表 20）。

また、国内第Ⅲ相試験においても 30 週までの効果が ACT1 試験と同様に持続していると考えられるため、30 週以降継続投与した場合に、ACT1 試験と同様に効果の持続が期待できると考える。

しかし、3 試験共に寛解維持効果を評価する試験としては実施されていないため、本薬の寛解維持効果を明示することは困難である。ただし、これらの試験成績から、本薬を継続投与することによりベネフィットが得られる患者が存在することが示唆されていると考えられるため、本薬の投与期間に制限を設けることは適切ではないと考える。

本薬の寛解維持効果について、機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験、ACT1 試験及び ACT2 試験では、本薬の寛解維持効果は検証されていないため、本薬の寛解維持効果は明確になっていないと考える。一方、UC は寛解と再燃を繰り返す慢性疾患で、全大腸炎型の再燃率は 65～85%とされており（臨床医 26: 1644-1649, 2000）、一度寛解導入に至ったことを以て治療が完了するものではないこと、また、国内第

Ⅲ相試験終了後の調査<sup>10</sup>において、本薬 5mg/kg 群の患者で、30 週の Mayo スコアでは寛解に至っていたものの試験終了後 24 週までに悪化<sup>11</sup>が認められた患者が 64.7% (11/17 例) に上っていたことから、寛解が得られた後に直ちに本薬の投与を中止して既存の治療に切替えることが困難な場合も想定される。しかし、本薬では重篤な感染症、悪性腫瘍等の重篤な有害事象が発現する可能性が既に知られているため、寛解維持効果が確立していない本薬の投与を長期間継続することについては、本薬中止後の再燃・再発状況等を踏まえ、患者毎にリスク・ベネフィットを十分吟味し、検討していくべきと考える。

以上より機構は、本邦において 22 週を超えて本薬を継続投与した成績は得られておらず、また海外においても寛解維持に対する検証的成績が得られていない現状で、本薬により寛解又は改善効果が得られた後に寛解維持を目的として本薬の投与を継続することを推奨する根拠はなく、本薬の持つ安全性上のリスクも考慮した上で、他の治療への切替えを考慮すべきと考える。また、UC が寛解・再燃を繰り返す疾患であることを考慮すると、本薬の寛解維持効果を確認するための臨床試験の実施について、今後の状況を踏まえて検討することが望ましいと考える。

#### (4) 安全性について

機構は、以下の 1) ～3) より、UC 患者における本薬の安全性について、本薬の既承認効能・効果に対する使用時と同様の注意を払うことで、新たな問題が生じる可能性は低いと考える。

ただし、本薬は国内 UC 患者に対しては、22 週を超える投与経験はないことを注意喚起することが適切であると考ええる。

本薬の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

##### 1) UC 患者を対象とした臨床試験における本薬の有害事象について

国内第Ⅲ相試験における重篤な有害事象の発現率及び 3 例以上に認められた重篤な有害事象、並びに有害事象発現率及びプラセボ群と比較して本薬 5mg/kg 群で 5.0%以上高い発現率を示した有害事象を、他疾患に対する国内臨床試験の成績と比較して表 27 に示した。また、海外臨床試験（第Ⅱ相試験〈C0168T12〉、ACT1 試験及び ACT2 試験の併合）についても同様に表 28 に示した\*。

UC 患者を対象とした国内及び海外臨床試験において、プラセボ群に比べて本薬群で発現率が高い有害事象が認められたが他疾患に対する臨床試験での発現率と比較して著しく高いものではなかった。また、重篤な有害事象の発現率に、プラセボ群と比較して大きな差異は認められておらず、また、他疾患に対する臨床試験で認められた重篤な有害事象と比較しても、原疾患に起因する「潰瘍性大腸炎」以外の事象に特段の差異は認められなかった。

なお、国内試験で海外試験と比べて DNA 抗体陽性及び抗核抗体陽性の発現率が高値を示していることについて、国内第Ⅲ相試験では、DNA 抗体及び抗核抗体が陽性と判定された

<sup>10</sup> 治験薬が投与された 208 例のうち、20 年 月 日までに調査結果を入手できた 158 例（プラセボ群 82 例、本薬 5mg/kg 群 76 例）が対象とされた

<sup>11</sup> 最終有効性評価日の状態と比べて症状が悪化し、何らかの処置を要する場合

場合に総て有害事象として集計されたが、ACT1 試験及び ACT2 試験では、治験責任医師等が有害事象と判定した場合のみ集計されたため、国内外の臨床試験で「DNA 抗体陽性」及び「抗核抗体陽性」の有害事象の発現に差異が認められたと、申請者は説明している。

＜表 27 国内第Ⅲ相試験においてプラセボ群と比べ本薬群で 5.0%以上高い発現率を示した有害事象、並びに本薬群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象（他疾患に対する国内臨床試験と比較）＞

|         |          | UC に対する国内第Ⅲ相試験 |    |             |     | 他疾患 <sup>a)</sup> に対する国内臨床試験 |    |                   |     |
|---------|----------|----------------|----|-------------|-----|------------------------------|----|-------------------|-----|
|         |          | プラセボ群          |    | 本薬 5mg/kg 群 |     | プラセボ群                        |    | 本薬群 <sup>b)</sup> |     |
|         |          | 104 例          |    | 104 例       |     | 66 例                         |    | 855 例             |     |
| 重篤な有害事象 | 全体       | 発現率            | 例数 | 発現率         | 例数  | 発現率                          | 例数 | 発現率               | 例数  |
|         | 潰瘍性大腸炎   | 18.3%          | 19 | 17.3%       | 18  | 3.0%                         | 2  | 13.2%             | 113 |
| 有害事象    | 全体       | 14.4%          | 15 | 15.4%       | 16  | 0.0%                         | 0  | 0.0%              | 0   |
|         | DNA 抗体陽性 | 90.4%          | 94 | 96.2%       | 100 | 87.9%                        | 58 | 96.6%             | 826 |
|         | 悪心       | 6.7%           | 7  | 51.9%       | 54  | 7.6%                         | 5  | 58.6%             | 501 |
|         | 抗核抗体陽性   | 3.8%           | 4  | 10.6%       | 11  | 4.5%                         | 3  | 5.8%              | 50  |
|         |          | 0.0%           | 0  | 7.7%        | 8   | 1.5%                         | 1  | 17.5%             | 150 |

a) クロウン病、関節リウマチ、パーチェット病、乾癬、強直性脊椎炎

b) 本薬が投与された群を総て併合した

＜表 28 海外臨床試験においてプラセボ群と比べ本薬群で 5.0%以上高い発現率を示した有害事象、並びに本薬群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象（他疾患に対する海外臨床試験と比較）＞

|         |         | UC に対する海外臨床試験 <sup>a)</sup> |     |                   |     | 他疾患 <sup>b)</sup> に対する海外臨床試験 |     |                   |       |
|---------|---------|-----------------------------|-----|-------------------|-----|------------------------------|-----|-------------------|-------|
|         |         | プラセボ群                       |     | 本薬群 <sup>c)</sup> |     | プラセボ群                        |     | 本薬群 <sup>c)</sup> |       |
|         |         | 248 例                       |     | 493 例             |     | 1,352 例                      |     | 5,287 例           |       |
| 重篤な有害事象 | 全体      | 発現率                         | 例数  | 発現率               | 例数  | 発現率                          | 例数  | 発現率               | 例数    |
|         | 潰瘍性大腸炎  | 25.4%                       | 63  | 19.5%             | 96  | 7.8%                         | 105 | 14.8%             | 785   |
| 有害事象    | 貧血      | 12.5%                       | 31  | 8.1%              | 40  | 0.0%                         | 0   | 0.0%              | 0     |
|         | 発熱      | 1.6%                        | 4   | 1.0%              | 5   | 0.0%                         | 0   | 0.2%              | 8     |
|         | 肺炎      | 0.4%                        | 1   | 1.0%              | 5   | 0.2%                         | 3   | 0.6%              | 34    |
|         | 膿瘍      | 0.0%                        | 0   | 1.0%              | 5   | 0.1%                         | 1   | 1.1%              | 57    |
|         | 胆嚢炎     | 1.2%                        | 3   | 0.8%              | 4   | 0.1%                         | 2   | 0.9%              | 45    |
|         | 虫垂炎     | 0.0%                        | 0   | 0.8%              | 4   | 0.1%                         | 1   | 0.2%              | 9     |
|         | 腹痛      | 0.0%                        | 0   | 0.8%              | 4   | 0.1%                         | 1   | 0.1%              | 5     |
|         | 深部静脈血栓症 | 1.2%                        | 3   | 0.6%              | 3   | 0.3%                         | 4   | 1.0%              | 54    |
|         | 胸痛      | 1.2%                        | 3   | 0.6%              | 3   | 0.2%                         | 3   | 0.2%              | 9     |
|         | 胃腸炎     | 0.4%                        | 1   | 0.6%              | 3   | 0.3%                         | 4   | 0.4%              | 19    |
|         | 大腸炎     | 0.0%                        | 0   | 0.6%              | 3   | 0.3%                         | 4   | 0.1%              | 6     |
|         | 副鼻腔炎    | 0.0%                        | 0   | 0.6%              | 3   | 0.0%                         | 0   | 0.1%              | 3     |
|         | 全体      | 81.9%                       | 203 | 88.0%             | 434 | 71.0%                        | 960 | 88.7%             | 4,690 |
|         | 関節炎     | 11.3%                       | 28  | 17.6%             | 87  | 3.1%                         | 42  | 8.1%              | 430   |
|         | 副鼻腔炎    | 4.8%                        | 12  | 10.5%             | 52  | 4.7%                         | 63  | 10.0%             | 531   |

a) 第Ⅱ相試験（C0168T12）、ACT1 試験及び ACT2 試験（ACT1 試験の本薬群ではプラセボが、ACT2 試験のプラセボ群では本薬が誤投与された患者が 1 例ずつ認められたため、各群 1 例ずつ重複している）\*

b) クロウン病、関節リウマチ、乾癬、強直性脊椎炎

c) 本薬が投与された群を総て併合した

## 2) 国内第Ⅲ相試験と海外臨床試験（ACT1 試験及び ACT2 試験）の発現時期別の有害事象について

国内第Ⅲ相試験及び海外試験（ACT1 試験及び ACT2 試験の併合）で臨床試験期間中にいずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象について、発現時期別の発現率を表 29、表 30 及び表 31 に示した。

＜表 29 国内第Ⅲ相試験において、いずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象の発現時期別の有害事象（30 週まで）＞

| 投与期間     | 0～6 週            |    |                        |    | 6～14 週          |    |                       |    | 14～22 週         |    |                       |    | 22～30 週         |    |                       |    |
|----------|------------------|----|------------------------|----|-----------------|----|-----------------------|----|-----------------|----|-----------------------|----|-----------------|----|-----------------------|----|
|          | プラセボ群<br>(104 例) |    | 本薬 5mg/kg 群<br>(104 例) |    | プラセボ群<br>(86 例) |    | 本薬 5mg/kg 群<br>(92 例) |    | プラセボ群<br>(66 例) |    | 本薬 5mg/kg 群<br>(70 例) |    | プラセボ群<br>(56 例) |    | 本薬 5mg/kg 群<br>(65 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 | 発現率             | 例数 | 発現率                   | 例数 |
| 全体       | 55.8%            | 58 | 44.2%                  | 46 | 65.1%           | 56 | 60.9%                 | 56 | 47.0%           | 31 | 70.0%                 | 49 | 60.7%           | 34 | 81.5%                 | 53 |
| 潰瘍性大腸炎   | 7.7%             | 8  | 6.7%                   | 7  | 2.3%            | 2  | 3.3%                  | 3  | 6.1%            | 4  | 4.3%                  | 3  | 1.8%            | 1  | 6.2%                  | 4  |
| 鼻咽頭炎     | 16.3%            | 17 | 5.8%                   | 6  | 14.0%           | 12 | 13.0%                 | 12 | 10.6%           | 7  | 15.7%                 | 11 | 16.1%           | 9  | 24.6%                 | 16 |
| DNA 抗体陽性 | 1.0%             | 1  | 4.8%                   | 5  | 0.0%            | 0  | 10.9%                 | 10 | 9.1%            | 6  | 40.0%                 | 28 | 1.8%            | 1  | 16.9%                 | 11 |
| 悪心       | 2.9%             | 3  | 3.8%                   | 4  | 0.0%            | 0  | 2.2%                  | 2  | 0.0%            | 0  | 4.3%                  | 3  | 1.8%            | 1  | 4.6%                  | 3  |

<表 30 海外臨床試験<sup>a)</sup>において、いずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象の発現時期別の有害事象（30 週まで）>

| 投与期間   | 0～6 週            |     |                              |     | 6～14 週           |    |                              |     | 14～22 週          |    |                              |     | 22～30 週          |    |                              |     |
|--------|------------------|-----|------------------------------|-----|------------------|----|------------------------------|-----|------------------|----|------------------------------|-----|------------------|----|------------------------------|-----|
|        | プラセボ群<br>(244 例) |     | 本薬群 <sup>b)</sup><br>(484 例) |     | プラセボ群<br>(197 例) |    | 本薬群 <sup>b)</sup><br>(452 例) |     | プラセボ群<br>(142 例) |    | 本薬群 <sup>b)</sup><br>(394 例) |     | プラセボ群<br>(129 例) |    | 本薬群 <sup>b)</sup><br>(371 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  | 発現率              | 例数 | 発現率                          | 例数  |
| 全体     | 61.1%            | 149 | 55.4%                        | 268 | 44.2%            | 87 | 52.9%                        | 239 | 51.4%            | 73 | 44.7%                        | 176 | 38.0%            | 49 | 41.0%                        | 152 |
| 頭痛     | 15.6%            | 38  | 11.6%                        | 56  | 6.1%             | 12 | 6.6%                         | 30  | 3.5%             | 5  | 3.0%                         | 12  | 2.3%             | 3  | 4.9%                         | 18  |
| 上気道感染  | 7.0%             | 17  | 5.2%                         | 25  | 7.1%             | 14 | 4.6%                         | 21  | 6.3%             | 9  | 3.8%                         | 15  | 3.9%             | 5  | 3.0%                         | 11  |
| 潰瘍性大腸炎 | 10.7%            | 26  | 3.7%                         | 18  | 6.1%             | 12 | 4.0%                         | 18  | 5.6%             | 8  | 5.1%                         | 20  | 3.9%             | 5  | 4.3%                         | 16  |
| 関節痛    | 3.7%             | 9   | 3.9%                         | 19  | 6.1%             | 12 | 3.8%                         | 17  | 1.4%             | 2  | 5.8%                         | 23  | 2.3%             | 3  | 2.4%                         | 9   |
| 腹痛     | 4.9%             | 12  | 3.9%                         | 19  | 3.0%             | 6  | 4.2%                         | 19  | 6.3%             | 9  | 3.0%                         | 12  | 2.3%             | 3  | 1.3%                         | 5   |
| 疼痛     | 6.1%             | 15  | 3.3%                         | 16  | 1.5%             | 3  | 3.1%                         | 14  | 2.8%             | 4  | 2.8%                         | 11  | 3.9%             | 5  | 2.2%                         | 8   |
| 貧血     | 5.7%             | 14  | 2.5%                         | 12  | 4.6%             | 9  | 0.9%                         | 4   | 0.7%             | 1  | 0.5%                         | 2   | 1.6%             | 2  | 0.5%                         | 2   |

<sup>a)</sup> ACT1 試験及び ACT2 試験の併合

<sup>b)</sup> 5mg/kg 群及び 10mg/kg 群の併合

<表 31 海外臨床試験<sup>a)</sup>において、いずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象の発現時期別の有害事象（6～54 週）>

| 投与期間   | 6～30 週           |     |                              |     | 30～54 週         |    |                              |     |
|--------|------------------|-----|------------------------------|-----|-----------------|----|------------------------------|-----|
|        | プラセボ群<br>(198 例) |     | 本薬群 <sup>b)</sup><br>(453 例) |     | プラセボ群<br>(54 例) |    | 本薬群 <sup>b)</sup><br>(169 例) |     |
|        | 発現率              | 例数  | 発現率                          | 例数  | 発現率             | 例数 | 発現率                          | 例数  |
| 全体     | 66.7%            | 132 | 74.8%                        | 339 | 77.8%           | 42 | 74.0%                        | 125 |
| 頭痛     | 8.6%             | 17  | 9.7%                         | 44  | 5.6%            | 3  | 3.6%                         | 6   |
| 上気道感染  | 13.1%            | 26  | 9.9%                         | 45  | 11.1%           | 6  | 13.6%                        | 23  |
| 潰瘍性大腸炎 | 11.6%            | 23  | 10.8%                        | 49  | 20.4%           | 11 | 7.1%                         | 12  |
| 関節痛    | 8.1%             | 16  | 9.9%                         | 45  | 3.7%            | 2  | 7.7%                         | 13  |
| 腹痛     | 9.1%             | 18  | 7.7%                         | 35  | 5.6%            | 3  | 3.6%                         | 6   |
| 疼痛     | 6.1%             | 12  | 6.8%                         | 31  | 7.4%            | 4  | 4.7%                         | 8   |
| 貧血     | 6.1%             | 12  | 1.8%                         | 8   | 1.9%            | 1  | 1.2%                         | 2   |

<sup>a)</sup> ACT1 試験及び ACT2 試験の併合

<sup>b)</sup> 5mg/kg 群及び 10mg/kg 群の併合

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験では、投与期間が長期になるにつれて「鼻咽頭炎」及び「DNA 抗体陽性」の発現率が上昇する傾向が認められていること、一方、海外臨床試験（ACT1 試験及び ACT2 試験）では、投与期間が長期になるにつれて発現率が高くなる事象は認められなかったことを確認した。

「鼻咽頭炎」について、国内第Ⅲ相試験における全期間の発現率はプラセボ群 30.8%（32/104 例）及び本薬 5mg/kg 群 33.7%（35/104 例）と同程度であり、高度な事象は認められていないことから、特段の懸念はないと考える。また、「DNA 抗体陽性」については、投与期間が長期になるにつれて発現率が高くなる傾向が認められているが、全期間の発現率は他疾患を対象とした臨床試験と同様であり、既承認の効能・効果に対する添付文書に準じ、ループス様症候群が発現し、抗 dsDNA 抗体陽性となった場合には投与を中止する等の十分な注意を払うことが重要と考える。

一方、機構は、本薬を 1 年以上の長期にわたり投与したときの安全性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。

ACT1 試験では、54 週間の観察期間終了後、治験担当医師等が試験継続について有益であると判断し、また継続投与を希望した患者に対して、治験薬を継続投与することが許容され

ていた。

継続投与が行われた 148 例（プラセボ群 31 例及び本薬群〈5mg/kg 群と 10mg/kg 群の併合〉117 例）について、継続投与開始からの平均投与期間は、プラセボ群 38.0 週及び本薬群 55.2 週であった<sup>12</sup>。

継続投与期間中の有害事象はプラセボ群 64.5% (20/31 例) 及び本薬群 58.1% (68/117 例)、副作用はプラセボ群 22.6% (7/31 例) 及び本薬群 12.8% (15/117 例) に認められた。いずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象は「上気道感染」（プラセボ群 19.4%〈6/31 例〉及び本薬群 12.8%〈15/117 例〉）及び「潰瘍性大腸炎」（プラセボ群 16.1%〈5/31 例〉及び本薬群 12.0%〈14/117 例〉）であり、5.0%以上に認められた有害事象のうち、本薬群のみ認められた事象は「関節痛」8.5% (10/117 例) 及び「インフルエンザ」5.1% (6/117 例) であった。

死亡例はプラセボ群で「自殺企図」が 1 例、及び本薬群で「自然死」が 1 例認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなく、プラセボ群の「腎結石症」の 1 例及び本薬群の「筋肉痛・浮動性めまい」の 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。悪性腫瘍は本薬群に「腺癌（肺）」が 1 例（初回投与から約 3 年半後）認められ、治験薬との関連性は否定されなかった。

以上、本薬群の治験薬投与期間がプラセボ群より長いことから厳密な群間の比較は困難であるが、本薬群の有害事象発現率がプラセボ群を大きく上回ってはいないと考ええる。また、ACT1 試験の 54 週までの成績との厳密な比較は困難であるものの、継続投与期間の有害事象発現率は 54 週までの発現率より低く、継続投与期間中に新たな有害事象の発現傾向は認められなかったことから、本薬を 1 年以上継続投与しても、有害事象の発現リスクが高まることはないと考ええる。

機構は、ACT1 試験の継続投与成績から、本薬を 1 年以上投与しても有害事象の発現率が著しく増加する、又は新たな有害事象が発現する傾向は認められていないことを確認した。

### 3) 特に注意が必要な有害事象について

#### ① UC 及び他疾患を対象とした臨床試験における発現状況について

本薬の既承認効能・効果に対する臨床使用経験から、特に注意が必要な有害事象が明らかにされてきている。添付文書の警告欄に記載されている事象（感染症、重篤な感染症、悪性腫瘍、結核、投与時反応、遅発性過敏症及び脱髄疾患）について、本薬の既承認効能・効果に対する国内臨床試験での発現率と比較して表 32 に示した。

##### i) 感染症及び重篤な感染症について

UC 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験では、クローン病や関節リウマチ患者を対象とした臨床試験と比較して発現率は低かった。

<sup>12</sup> ACT1 試験の閉鎖後、プラセボ群は継続投与を終了することとされていた

＜表 32 国内臨床試験における特に注意すべきと考えられる有害事象の発現率の比較＞

|                                 | UC               |    |                |     | クローン病          |     | 関節リウマチ          |    |                |     | 全疾患 <sup>a)</sup> |     |                |     |
|---------------------------------|------------------|----|----------------|-----|----------------|-----|-----------------|----|----------------|-----|-------------------|-----|----------------|-----|
|                                 | プラセボ群<br>(104 例) |    | 本薬群<br>(104 例) |     | 本薬群<br>(122 例) |     | プラセボ群<br>(47 例) |    | 本薬群<br>(561 例) |     | プラセボ群<br>(170 例)  |     | 本薬群<br>(959 例) |     |
| 平均観察期間                          | 214.1 日          |    | 223.2 日        |     | 314.7 日        |     | 133.3 日         |    | 294.9 日        |     | 181.0 日           |     | 310.7 日        |     |
|                                 | 発現率              | 例数 | 発現率            | 例数  | 発現率            | 例数  | 発現率             | 例数 | 発現率            | 例数  | 発現率               | 例数  | 発現率            | 例数  |
| 全有害事象                           | 90.4%            | 94 | 96.2%          | 100 | 95.1%          | 116 | 93.6%           | 44 | 96.8%          | 543 | 89.4%             | 152 | 96.6%          | 926 |
| 副作用                             | 59.6%            | 62 | 73.1%          | 76  | 85.2%          | 104 | 83.0%           | 39 | 89.1%          | 500 | 64.7%             | 110 | 87.8%          | 842 |
| 重篤な有害事象                         | 18.3%            | 19 | 17.3%          | 18  | 23.8%          | 29  | 2.1%            | 1  | 11.6%          | 65  | 12.4%             | 21  | 13.7%          | 131 |
| 感染症                             | 49.0%            | 51 | 59.6%          | 62  | 76.2%          | 93  | 36.2%           | 17 | 60.8%          | 341 | 44.1%             | 75  | 65.1%          | 624 |
| 重篤な感染症                          | 1.9%             | 2  | 1.0%           | 1   | 13.1%          | 16  | 2.1%            | 1  | 5.7%           | 32  | 2.4%              | 4   | 5.4%           | 52  |
| 結核                              | 0.0%             | 0  | 0.0%           | 0   | 0.8%           | 1   | 0.0%            | 0  | 0.0%           | 0   | 0.0%              | 0   | 0.2%           | 2   |
| 悪性腫瘍                            | 0.0%             | 0  | 0.0%           | 0   | 0.0%           | 0   | 0.0%            | 0  | 1.2%           | 7   | 0.0%              | 0   | 0.8%           | 8   |
| Infusion reaction <sup>b)</sup> | 10.6%            | 11 | 15.4%          | 16  | 34.4%          | 42  | 36.2%           | 17 | 33.5%          | 188 | 17.1%             | 29  | 30.4%          | 292 |
| 平均投与回数                          | 3.9 回            |    | 4.2 回          |     | 6.4 回          |     | 2.9 回           |    | 6.1 回          |     | 3.6 回             |     | 6.3 回          |     |
| 遅発性過敏反応 <sup>c)</sup>           | 1.9%             | 2  | 1.0%           | 1   | 0.0%           | 0   | 0.0%            | 0  | 0.2%           | 1   | 1.2%              | 2   | 0.3%           | 3   |
| ループス様症状 <sup>d)</sup>           | 0.0%             | 0  | 0.0%           | 0   | 0.8%           | 1   | 0.0%            | 0  | 0.0%           | 0   | 0.0%              | 0   | 0.1%           | 1   |
| 抗核抗体上昇 <sup>e)</sup>            | 0.0%             | 0  | 7.7%           | 8   | 13.1%          | 16  | 2.1%            | 1  | 14.6%          | 82  | 0.6%              | 1   | 16.9%          | 162 |
| 抗 dsDNA 抗体 (IgM) 陽性             | 6.7%             | 7  | 50.0%          | 52  | 51.6%          | 63  | 10.6%           | 5  | 55.1%          | 309 | 7.1%              | 12  | 57.4%          | 550 |
| 抗 dsDNA 抗体 (IgG) 陽性             | 1.0%             | 1  | 1.9%           | 2   | 4.9%           | 6   | 0.0%            | 0  | 1.8%           | 10  | 0.6%              | 1   | 2.2%           | 21  |
| 脱髄疾患 <sup>f)</sup>              | 0.0%             | 0  | 1.0%           | 1   | 0.0%           | 0   | 0.0%            | 0  | 0.0%           | 0   | 0.0%              | 0   | 0.1%           | 1   |

<sup>a)</sup> 以下の試験を併合（複数の試験に重複して参加した症例は 1 例とされた）

クローン病患者対象試験（TA-650-II CD、TA-650-P3-04、TA-650-P3-02 及び TA-650-10）

関節リウマチ患者対象試験（TA-650-II MRA、TA-650-P2-03、TA-650-P3-01、TA-650-P3-03 及び TA-650-13）

ベーチェット病患者対象試験（TA-650-P2-04、TA-650-P2-05、TA-650-11 及び TA-650-12）

乾癬患者対象試験（TA-650-15、TA-650-16 及び TA-650-17）

強直性脊椎炎患者対象試験（TA-650-18）

<sup>b)</sup> 治験薬投与中又は投与終了 2 時間以内に発現した有害事象

<sup>c)</sup> 投与 1～14 日後に発現した発熱及び/又は発疹を伴う関節痛、及び/又は筋肉痛（治験担当医師等が遅発性過敏反応と判断した場合、期間を問わない）

<sup>d)</sup> ループス様症候群、全身性エリテマトーデス、皮膚エリテマトーデス、ループス肺臓炎、ループス腎炎、ループス心膜炎、皮膚筋炎、筋炎及び多発性筋炎

<sup>e)</sup> 投与前と比較し、抗体力価で 8 倍以上の上昇

<sup>f)</sup> 脱髄、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発性根神経障害、ニューロパチー及び脊髄炎

## ii) 悪性腫瘍について

UC 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験では認められず、関節リウマチ患者を対象とした試験で 7 例（「甲状腺癌」、「甲状腺新生物」、「舌悪性新生物」、「胃癌」、「胆管癌」、「乳癌」及び「子宮癌」が各 1 例）、乾癬患者を対象とした試験で 1 例（「唾液腺癌」）に認められたが、悪性リンパ腫及び肝脾 T 細胞リンパ腫（Hepatosplenic T-Cell Lymphoma：以下、「HSTL」）は認められなかった。

なお、本邦で実施された総ての臨床試験に参加した患者に対し、試験終了後最大 5 年間の安全性追跡調査が行われているが、プラセボ群で 2 例（「胃癌」及び「乳癌」が各 1 例）及び本薬群で 18 例（「胃癌」2 例、「悪性リンパ腫（ホジキン病）」、「肺癌」、「原発性肺癌」、「肺癌（扁平上皮癌）」、「肺癌（小細胞癌）」、「舌腫瘍」、「乳癌」、「甲状腺腫」、「肝癌」、「卵巣明細胞癌」、「膀胱癌」、「尿管癌」、「原発不明腺癌」、「S 状結腸癌」、「有棘細胞癌」及び「大腸癌」が各 1 例）の悪性腫瘍が報告された。

## iii) Infusion reaction について

UC 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験では、本薬群で中等度の「蕁麻疹」1 例が認められた以外は総て軽度であり、また、他疾患を対象とした臨床試験と比較して発現頻度が高まる傾向は認められなかった。

**iv) 遅発性過敏反応について**

UC 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において本薬群で 1 例に軽度の事象が認められたが、治験薬の投与継続は可能であり、ATI については評価不能であった。

**v) ループス様症状について**

UC 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験では認められなかったが、クローン病患者を対象とした臨床試験で 1 例「ループス様症候群」が認められた。

**vi) 抗核抗体及び抗 dsDNA 抗体について**

UC 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験と他疾患を対象とした試験を比べて、発現率に問題となる違いは認められなかった。

**vii) 脱髄疾患について**

UC 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の本薬群で「末梢性ニューロパチー」が 1 例に認められたが、治験薬最終投与から 3 ヶ月以上経過していたことから、治験薬との因果関係は否定された。

機構は、以下のように考える。

本薬で特に注意が必要とされている有害事象について、上記 i) ～vii) のとおり検討した結果、UC 患者を対象とした臨床試験成績とその他の疾患を対象とした臨床試験成績の比較において、UC 患者で特段問題となるような有害事象及び発現傾向の差異は認められていないと考える。したがって、他疾患への適用時と同様に、結核を含む感染症、Infusion reaction、遅発性過敏反応、自己抗体、ループス様症状及び神経症状等の発現に十分注意することが必要であると考ええる。

**② 小児及び若年成人における悪性腫瘍の発現リスクについて**

本薬を含む抗 TNF $\alpha$  抗体製剤については、米国において、抗 TNF $\alpha$  抗体製剤の使用により小児及び若年成人でリンパ腫及びその他の悪性腫瘍のリスクが上昇するとの解析結果が得られたとして、米国食品医薬品局（以下、「FDA」）が 2009 年 8 月 4 日に米国内の抗 TNF $\alpha$  抗体製剤販売会社に対して当該事項を注意喚起するよう要求し、2009 年 11 月 19 日に米国の本薬の添付文書が改訂された。

本邦における本薬の小児での使用状況については、クローン病、関節リウマチ及びベーチェット病に対する製造販売後調査（使用成績調査等）において、小児症例が計 46 例（クローン病 33 例、関節リウマチ 11 例及びベーチェット病 2 例）集積されている（クローン病：2002 年 5 月 31 日～2009 年 8 月 23 日、関節リウマチ：2003 年 7 月 17 日～2009 年 8 月 23 日、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎：2007 年 1 月 26 日～2009 年 8 月 23 日；第 14 回安全性定期報告書）。上記調査において問題となる事象は特段認められていないが、国内小児や若年成人における情報が非常に限られていることから、国内小児及び若年成人における発現リスクを評価することは現時点では困難であると考ええる。

本薬については、本邦の添付文書においても既に「警告」「重要な基本的注意」及び「臨床試験成績」欄に悪性腫瘍の発現の可能性に関する記載があり、注意喚起がなされている。

現時点では、特に小児等を対象とした記載はされていないが、UC の好発年齢は若年であり、小児における発症も認められること、既承認効能に対する製造販売後使用成績調査において小児に対する使用例も把握されていることから、小児や若年成人における悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されていることを情報提供することが適切であると考え。また、今後も引き続き情報収集に努め、安全対策について検討していくことが必要であると判断した。

#### (5) 効能・効果について

機構は、「(3) 有効性について」の項に記載したように、ステロイド、6-MP 又は AZA に不応又は不耐で、中等症から重症の活動期 UC 患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。したがって、本薬の適用対象として、国内第Ⅲ相試験、ACT1 試験及び ACT2 試験に基づき、ステロイド、6-MP、AZA 等の治療を行っても十分な効果が得られない場合に投与を行うよう注意喚起する必要があると考える。

また、投与継続の判断時期については、国内第Ⅲ相試験では、0、2、6 週と 3 回の投与を行った後、8 週時点の Mayo スコアが登録時と比べて不変又は悪化であった場合は 14 週以降の投与は行わないこととされており、本薬 5mg/kg 群の 13.5% (14/104 例) が 8 週時点で Mayo スコア不応例に該当し、継続投与が行われなかった。したがって、8 週時点でスコアが不変又は悪化が認められた患者に投与を継続した場合に改善効果が得られるかは不明であるため、別の治療への切替えを考慮するよう注意喚起することが適切であると考え。

寛解維持については、本薬による寛解維持効果を検証した臨床試験成績が得られていないこと等から、本薬の効能・効果として明示することは困難であると考え。

また、既に本薬の長期投与により重篤な感染症、悪性腫瘍等の重篤な有害事象が発現する可能性が指摘されていることから、寛解導入が得られ、既存治療等への切替えが可能と考えられる状態になった場合には漫然と継続投与をしないよう、注意喚起をすることが適切であると考え。

以上から、本薬の投与対象はステロイド、6-MP 又は AZA 等の既存治療で効果が不十分な場合であること、本薬を 0、2 及び 6 週と 3 回投与しても効果が認められない場合には他の治療方法への切替えを考慮すること、本薬の寛解維持効果は確認されておらず寛解導入後には本薬継続投与の必要性を考慮し漫然と投与を継続しないこと、について注意喚起することが適切であると考え。

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。

#### (6) 用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定経緯について、以下のように説明している。

ACT1 試験及び ACT2 試験では、UC と同様の炎症性腸疾患であるクローン病患者を対象とした臨床試験において本薬 5mg/kg 及び 10mg/kg の 0、2、6 週、以後 8 週間隔投与により有効性が示されたこと (Lancet 359: 1541-1549, 2002)、クローン病患者において本薬 5mg/kg 単回投与時に 8 週後にも血清中に本薬が検出されたこと (Aliment Pharmacol Ther 15: 463-473,

2001)、また、UC 患者を対象とした臨床試験において本薬 5mg/kg 単回投与後 16 例中 14 例において内視鏡所見や組織所見の改善が認められたこと (Inflamm Bowel Dis Suppl 1: S30-S33, 2001) から、クローン病に対する用法・用量と同様の、本薬 5mg/kg 及び 10mg/kg の 0、2、6 週、以後 8 週間隔投与が選択された。

ACT1 試験及び ACT2 試験において、本薬 5mg/kg 群及び 10mg/kg 群の有効性はほぼ同様であり、安全性にも両群に特段の差異は認められなかったため、欧米では UC に対して 5mg/kg の用量で承認されている。

一方、国内第Ⅲ相試験においては、ACT1 試験及び ACT2 試験で 5mg/kg 群と 10mg/kg 群の有効性に差異は認められなかったこと、また、他疾患に対する本薬の開始用量は、関節リウマチについて国内外ともに 3mg/kg であることを除き、その他の疾患及び海外の UC の開始用量はいずれも 5mg/kg であることから、国内 UC 患者に対する臨床試験において新たに 5mg/kg 以外の用量を設定する必要性は低いと考えた。以上より、国内第Ⅲ相試験における本薬群の用量を 5mg/kg とし、投与間隔は海外 ACT1 試験及び ACT2 試験と同様に 0、2、6 週、以後 8 週間隔投与とした。その結果、主要評価項目である 8 週時の Mayo スコア改善率についてプラセボ群と本薬群の間に有意差が認められ、安全性にも本薬の既承認効能・効果に対する使用時と比べて特段の問題は認められなかった。

以上を踏まえ、UC に対する本薬の用法・用量を「通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。」と設定した。

機構は、以下のように考える。

本来であれば、国内 UC 患者に対する用量設定を行うことが望ましかったと考えるが、海外での UC に対する承認用量は 5mg/kg であること、関節リウマチ以外の効能・効果に対する標準用量は国内外共に 5mg/kg で共通であることを考慮すると、本薬の用量として 5mg/kg のみを設定して試験を実施したことは理解可能と考える。その結果、国内第Ⅲ相試験において本薬 5mg/kg の有効性が示され、安全性にも他疾患への適用時と比べて特段の問題は認められなかったこと、ACT1 試験及び ACT2 試験でも有効性及び安全性において同様の傾向が認められたことから、本薬の用量を 5mg/kg とし、UC 患者に対する国内外臨床試験に則した投与間隔を設定することに問題はないと考える。

ただし、国内第Ⅲ相試験での本薬の投与は 22 週までであり、それを超える投与経験はないことを情報提供する必要があると考える。

用法・用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

## (7) 小児、妊婦及び授乳婦への使用について

### ① 小児について

UC 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験は 16 歳以上、ACT1 試験及び ACT2 試験は 18 歳以上の患者を対象に実施されたため、15 歳未満の小児 UC 患者に対する本薬の有効性及び安全性は確認されていない。

なお、クローン病の維持療法、関節リウマチ及びベーチェット病における製造販売後の使用成績調査において、クローン病の維持療法で 33 例、関節リウマチで 11 例、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎で 2 例の小児投与例の情報が収集されたが、問題となる事象は認められなかった（クローン病：2002 年 5 月 31 日～2009 年 8 月 23 日、関節リウマチ：2003 年 7 月 17 日～2009 年 8 月 23 日、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎：2007 年 1 月 26 日～2009 年 8 月 23 日；第 14 回安全性定期報告書）。

機構は、国内外の臨床試験における小児 UC 患者に対する使用経験は認められないため、小児の UC 患者に対して本薬が投与された情報を入手した場合には、可能な限り情報収集を行う必要があると考える。

なお、小児及び若年成人の悪性腫瘍発現に関する注意喚起については、「（4）安全性について 3）特に注意が必要な有害事象について ② 小児及び若年成人における悪性腫瘍の発現リスクについて」の項参照。

## ② 妊婦及び授乳婦について

申請者は、本薬の妊婦及び授乳婦に対する使用について、以下のように説明している。

海外における市販後調査で蓄積された情報から、本薬投与を受けた妊婦における出産、自然流産、中絶の割合はそれぞれ一般集団と大きな違いはなく、報告されている有害事象に本薬の影響を示唆する傾向は認められていない。

しかし、UC 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験、ACT1 試験及び ACT2 試験において、妊娠中、授乳中又は試験から投与終了 6 ヶ月後まで避妊を計画していない患者は対象から除外されていたことから、UC 患者のうち、妊婦、授乳婦等の使用に関する情報は十分には得られていない。

以上から、添付文書では妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項に「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。」及び「授乳中の婦人には、授乳を中止させること。」と記載している。

なお、クローン病における製造販売後調査（使用成績調査）（2002 年 5 月 31 日～2009 年 8 月 23 日；第 14 回安全性定期報告書）において、計 7 例の妊婦に対する投与例の情報を収集したが、正常分娩に至り、出生児に異常は認められなかった。

機構は、妊婦及び授乳婦に対する使用経験は乏しいため、妊婦及び授乳婦に使用された情報を入手した場合には、可能な限り情報収集を行う必要があると考える。

## (8) 製造販売後調査等について

申請者は、UC 患者に対する本薬の製造販売後調査について、以下のように説明した。

UC 患者を対象とした本薬の国内外臨床試験の安全性プロファイルは、本薬の既承認の効能・効果（クローン病、関節リウマチ等）における国内外臨床試験で得られたプロファイルとほぼ同様であり、製造販売後においても同様であると想定されることから、現時点では使

用成績調査の実施は予定していない。ただし、国内第Ⅲ相試験での本薬の投与は 22 週まで、観察は 38 週までであったことから、表 33 に示したように、国内 UC 患者に対し長期使用時の情報を集積するための、特定使用成績調査を実施する予定である。

＜表 33 特定使用成績調査実施計画書骨子（案）＞

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目 的    | 下記に示した事項の把握を目的とする<br>・ 長期使用時の安全性及び有効性<br>・ 安全性及び有効性に影響を与えと考えられる要因<br>・ 使用実態下における副作用（特に重篤な投与時反応〈アナフィラキシー〉、結核等の重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現状況）                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 調査実施期間 | 3 年間（患者登録期間 1 年間）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 予定症例数  | 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 対象患者   | UC 患者（既存治療で効果不十分な場合に限る）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 観察期間   | 1 症例あたりの評価期間は 1 年間、悪性腫瘍の追跡は、初回投与開始から 2 年間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 主な調査項目 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者を特定するために必要な情報（性別、年齢等）及び患者の背景因子（既往歴、結核感染歴、アレルギー歴、病変範囲〈直腸炎型、左側大腸炎型、全大腸炎型〉、UC の重症度、ステロイド抵抗性、ステロイド依存性、罹病期間、UC 治療歴〈薬剤療法、血球成分除去療法〉等）</li> <li>・ 治療状況（本薬投与状況、併用薬の使用状況、併用療法〈血球成分除去療法及び栄養療法〉の実施状況、外科的処置の実施状況）</li> <li>・ 観察状況（投与中止の有無、投与中止の理由等）</li> <li>・ 有効性（全般改善度〈医師による 4 段階評価〉、パーシャル Mayo スコアによる改善度）</li> <li>・ 安全性（有害事象）</li> <li>・ 悪性腫瘍の追跡</li> </ul> |

機構は、申請者から提示された悪性腫瘍の発現、結核を含む感染症の発現、投与時反応等に関する情報収集を行うこと、また、以下の項目についても併せて情報を集積し、確認することが望ましいと考えるが、調査の必要性については専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

- ・ 内視鏡検査施行時の内視鏡所見
- ・ ATI が測定された場合には ATI と投与時反応との関連性
- ・ 小児、妊産婦等に投与時の有効性及び安全性の情報

### Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないと機構は判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.2.3 〈5.3.5.1.3〉：試験番号 TA-650-14）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、一部の治験実施医療機関において治験施設支援機関（SMO）との契約書の記載不備が認められた。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と機構は判断した。

### Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、機構は、中等症から重症の活動期 UC 患者における本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、機構は、以下の点

については、さらに検討が必要と考える。

- ・ 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
- ・ 製造販売後調査について

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 22 年 5 月 19 日

### I. 申請品目

[販 売 名]           レミケード点滴静注用 100  
[一 般 名]           インフリキシマブ（遺伝子組換え）  
[申 請 者 名]        田辺三菱製薬株式会社  
[申請年月日]        平成 21 年 6 月 17 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### (1) 有効性について

機構は、国内第Ⅲ相試験、ACT1 試験及び ACT2 試験において、主要評価項目である「8 週の Mayo スコア改善率」について本薬 5mg/kg 群のプラセボ群に対する優越性が検証されたこと、また、各臨床試験の副次評価項目である Mayo スコア寛解率、粘膜治癒率及び Mayo スコア変化量について、主要評価項目と同様の傾向を示していたことから、既存治療に不応又は不耐である中等症から重症の活動期 UC 患者における本薬の有効性は示されたと考えた。

一方、本薬の寛解維持効果については、提示された臨床試験からは明確に示されていないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持され、その他に以下の意見が出された。

- ・ 表 18 及び表 20 から、ACT1 試験及び ACT2 試験に比べて、国内第Ⅲ相試験では有効性が低い傾向にあり、その理由の説明が必要である。
- ・ 「既存治療で効果不十分な場合」について、明確にしておく必要がある。国内第Ⅲ相試験では、ステロイド又は免疫抑制剤に対し不応又は不耐の患者が対象とされており、これら既存治療に先行して本薬が使用されたわけではないことから、そのことは明示するべきである。
- ・ ステロイドに不応について、平成 20 年度治療指針案ではステロイド抵抗例及びステロイド依存例が定義されているため、当該定義との関係を明確にしておく必要がある。

以上の専門委員の意見に対し、申請者は、以下のように説明している。

表 34 に示すように、ステロイド不応（離脱困難又は重症）の患者（表 26 参照）の割合は、ACT1 試験及び ACT2 試験に比べて国内第Ⅲ相試験で高かった。さらに、ステロイド不応（離脱困難）とステロイド不応（重症）について、ACT1 試験及び ACT2 試験では、両者を分けて集計しておらずその内訳は不明であるが、国内第Ⅲ相試験ではステロイド不応（離脱困難又は重症）の患者のうち 93.2%（96/103 例）がステロイド離脱困難に該当していた。

＜表 34 ステロイド不応（離脱困難又は重症）患者の割合＞

|         | 全体                | プラセボ群            | 本薬 5mg/kg 群      | 本薬 10mg/kg 群     |
|---------|-------------------|------------------|------------------|------------------|
| 国内第Ⅲ相試験 | 49.5% (103/208 例) | 53.8% (56/104 例) | 45.2% (47/104 例) |                  |
| ACT1 試験 | 26.4% (96/364 例)  | 28.9% (35/121 例) | 24.0% (29/121 例) | 26.2% (32/122 例) |
| ACT2 試験 | 24.7% (90/364 例)  | 23.6% (29/123 例) | 22.3% (27/121 例) | 28.3% (34/120 例) |

また、ステロイド不応（離脱困難又は重症）の患者における有効性については、国内第Ⅲ相試験、ACT1 試験及び ACT2 試験の 8 週の粘膜治癒率を比較すると、プラセボ群では大きな差異は認められないものの、本薬 5mg/kg 群では国内第Ⅲ相試験の方が低い傾向が認められた（表 35）。

＜表 35 ステロイド不応（離脱困難又は重症）患者の 8 週の粘膜治癒率＞

|         | プラセボ群           | 本薬 5mg/kg 群     | 本薬 10mg/kg 群    |
|---------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 国内第Ⅲ相試験 | 30.4% (17/56 例) | 38.3% (18/47 例) |                 |
| ACT1 試験 | 37.1% (13/35 例) | 72.4% (21/29 例) | 53.1% (17/32 例) |
| ACT2 試験 | 31.0% (9/29 例)  | 59.3% (16/27 例) | 50.0% (17/34 例) |

以上より、ACT1 試験及び ACT2 試験に比べて国内第Ⅲ相試験ではステロイド不応（離脱困難）の患者が多かったこと、また、ステロイド不応（離脱困難）の患者ではステロイドの長期使用により粘膜治癒障害が生じている可能性があることから、国内第Ⅲ相試験では有効性が低い傾向を示したと考える。

また、国内第Ⅲ相試験のステロイド不応（離脱困難又は重症）の患者について、平成 20 年度治療指針案のステロイド抵抗例及びステロイド依存例として再分類した際の 8 週及び 30 週の Mayo スコア改善率は表 36 のとおりであった。

＜表 36 国内第Ⅲ相試験のステロイド抵抗例及び依存例における 8 週及び 30 週の Mayo スコア改善率＞

| 評価時期 | 試験        | ステロイド抵抗例 <sup>a)</sup> | ステロイド依存例 <sup>b)</sup> |
|------|-----------|------------------------|------------------------|
| 8週   | プラセボ群     | 28.6% (2/7 例)          | 34.6% (18/52 例)        |
|      | 本薬5mg/kg群 | 75.0% (6/8 例)          | 50.0% (22/44 例)        |
| 30週  | プラセボ群     | 28.6% (2/7 例)          | 30.8% (16/52 例)        |
|      | 本薬5mg/kg群 | 50.0% (4/8 例)          | 43.2% (19/44 例)        |

ステロイド不応の定義は表 26 参照

a) 登録時ステロイド量 30mg/日以上使用例又はステロイド不応（重症）

b) ステロイド不応（離脱困難）

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験ではステロイド不応（離脱困難）の患者が ACT1 試験及び ACT2 試験に比べて多く組み入れられていたが、この患者背景の差異が国内外の有効性の差異の主要な要因であるかは明らかになっていないと考える。しかし、表 36 に示すように、ステロイド依存例及びステロイド抵抗例のいずれにおいても、プラセボ群と比べて本薬 5mg/kg 群の有効性は高く、本薬の有効性は期待できると考えた。

以上の専門委員の意見に対する追加の検討結果も踏まえ、機構は、既存治療に不応又は不耐である中等症から重症の活動期 UC 患者に対する本薬の有効性は示され、本薬の臨床的意義は認められると判断した。

## (2) 安全性について

機構は、UC 患者対象の臨床試験で発現した有害事象を他疾患の患者を対象とした臨床試験と比較した結果、認められた有害事象には、原疾患に起因する「潰瘍性大腸炎」以外に特段の差

異は認められなかった。したがって、UC 患者における本薬の安全性について、本薬の既承認効能・効果に対する使用時と同様の注意を払うことを前提とすれば、新たな問題が生じる可能性は低いと考えた。

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、その他に以下の意見が出された。

- ・ UC 患者ではしばしばサイトメガロウイルス（以下、「CMV」）感染を合併し、炎症を重篤化させることがあることから、本薬投与により感染の増加や重篤化を招くことがないか注意が必要である。
- ・ 国内第Ⅲ相試験では、プラセボ群に比べて本薬 5mg/kg 群で DNA 抗体陽性、抗核抗体陽性が高頻度で認められているが、その発現機序を考察し、DNA 抗体陽性、抗核抗体陽性がループス様症状、自己免疫疾患の発現等の有害事象に及ぼす影響（長期的な影響も含めて）について検討することが望まれる。
- ・ 本薬が投与された患者で悪性腫瘍の発現が報告されていること、UC 患者では大腸癌の発現率が高いと報告されていることから（Gut 48: 526-535, 2001）、本薬を UC 患者に投与した際の長期的な影響について調査する必要があると考える。

以上の専門委員の意見について、申請者は、以下のように説明した。

#### 1) CMV 感染について

本邦の既承認効能・効果（クローン病、関節リウマチ及びベーチェット病）の製造販売後調査において、CMV 感染は 0.06%（7/10,844 例）及び CMV 腸炎は 0.01%（1/10,844 例）と発現頻度は低かった。また、海外の安全性定期報告においても、欧米で本薬の UC に対する適応を取得した後、CMV 感染症の報告が上昇する傾向は認められなかった。したがって、本薬が CMV 感染症の大きなリスク因子になる可能性は低いと考えた。ただし、本薬は免疫機能を低下させるため、CMV 感染症のように免疫機能低下時に発現する日和見感染に対しては、既に本薬の添付文書の警告欄において重篤な感染症として注意喚起を行っている。

以上より、CMV 感染に関する新たな注意喚起は必要ないと考えるが、製造販売後には CMV 腸炎を含む重篤な感染症についての情報を収集し、必要に応じて医療現場に適切に情報提供したいと考える。

#### 2) DNA 抗体及び抗核抗体の発現機序、並びにその影響について

DNA 抗体及び抗核抗体の発現については、TNF $\alpha$  を抑制することでヘルパー T（以下、「Th」）1 細胞と Th2 細胞のバランスが Th2 細胞に偏ることが一因と考えられるが、その発現機序は明らかになっていない。

また、国内第Ⅲ相試験の本薬群における DNA 抗体及び抗核抗体の発現の有無による有害事象の発現傾向を検討したが、陰性患者と比べ陽性患者で著しく高い頻度で認められた事象は特段認められず、陽性患者にループス様症状や SLE 等の膠原病に関連する重篤な有害事象も認められなかった。

さらに、他疾患も含めた総ての本薬の国内臨床試験において、DNA 抗体陽性又は抗核抗体陽性が認められ、かつループス様症状等が認められた患者は、クローン病患者における 1 例の

みであり、また、既承認効能・効果における製造販売後調査（第 14 回安全性定期報告書、データロック日：2009 年 8 月 23 日）では、関節リウマチ患者（7,522 例）で SLE 皮疹の疑いが 1 例及び SLE の疑いが 1 例、並びにクローン病患者（2,927 例）でループス様症候群が 1 例に認められたのみであった。

以上を考慮すると、ループス様症状等の重篤な有害事象の発現は稀ではあるものの、既に本薬の添付文書で注意喚起されているとおり、今後も引き続き SLE に関連する有害事象の発現に十分注意を払う事が重要と考える。

### 3) 本薬を UC 患者に投与した際の長期的な影響に関する調査について

大腸癌を含む悪性腫瘍については、390 例以上の UC 患者を対象に、1 年間の安全性及び有効性を確認したのち、さらに 1 年間の追跡期間（計 2 年間）を設けた特定使用成績調査を実施し、本薬を UC 患者に投与した際の長期的な影響を確認する予定である。

また、自発報告から得られた大腸癌を含む悪性腫瘍の発現状況を把握すること、さらに、海外における定期的安全性最新報告（PSUR）、研究報告や措置報告を随時監視することも行う予定である。

申請者の回答 1) ～3) を踏まえ、機構は、以下のように考える。

CMV 感染について、現時点では UC 患者において本薬投与により感染の増加や重篤化を招いていないこと、また、DNA 抗体及び抗核抗体の発生について、本薬投与による各抗体の発生がループス様症状等の発現へ顕著に影響している可能性は低いことを確認した。ただし、本薬長期使用時の影響については、UC 患者は大腸癌の発現率が高いと報告されていること（Gut 48: 526-535, 2001）等の観点から、調査を行うことが望ましく、また、小児、若年成人や妊産婦に投与されたことを把握した場合には、追跡調査を行い、情報を把握する必要があると考える。

なお、本薬については「「使用上の注意」の改訂について」（平成 22 年 4 月 27 日 薬食安発 0427 第 1 号）において、小児や若年成人における悪性腫瘍の発現リスクに関して、海外の報告を踏まえ、添付文書の【使用上の注意】2. 重要な基本的注意の項に「本剤を含む抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。」と追記する措置を講ずることとされた。

### (3) 効能・効果について

国内第Ⅲ相試験、ACT1 試験及び ACT2 試験の成績から、既存治療に不応又は不耐である中等症から重症の活動期 UC 患者における本薬の有効性は示されたと考え、また、臨床試験における対象患者は、ステロイド、6-MP 又は AZA 等の既存治療で効果が不十分な中等症から重症の UC 患者であったため、【効能・効果】としては「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）」とすることが適切であると考えた。また、本薬の寛解維持効果は確認されておらず、寛解導入後には本薬継続投与の必要性を考慮し漫然と投与を継続しないことを注意喚起することが適切であると考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持され、その他に以下の意見が出された。

- ・ 本薬は生物学的製剤であるため、長期投与時や再燃の度に再投与を繰り返すことにより ATI が産生され、効果が減弱する可能性も考えられる。一方で、長期投与による悪性腫瘍の発現等の懸念もある。したがって、臨床試験により寛解維持効果に対する有効性と長期投与による安全性を十分に検討するべきである。

以上の専門委員の意見を踏まえ、機構は、申請者に寛解維持効果に係る今後の開発計画について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC 患者に対する特定使用成績調査において、投与開始から 1 年間は安全性及び有効性に関する情報を収集する予定であり、本薬の使用状況や投与終了後の臨床症状の経過を把握した上で、本薬の寛解維持効果に係る開発の必要性について検討したいと考える。

機構は、以下のように考える。

UC は寛解と再燃を繰り返す慢性疾患であり、一度寛解導入に至ったことを以て治療が完了するものではないこと、また、国内第Ⅲ相試験を終了した患者を対象とした調査<sup>13</sup>において、本薬 5mg/kg 群で 30 週には Mayo スコア寛解に至っていた患者のうち試験終了後 24 週までに悪化<sup>14</sup>が認められた患者が 64.7% (11/17 例) に上っていたことから、寛解が得られた後に直ちに本薬の投与を中止して既存の治療に切替えることが困難な場合も想定される。したがって、製造販売後には本薬の使用状況や投与終了後の臨床経過を調査し、本薬の寛解維持に係る開発の必要性が高いと判断された場合には、臨床試験を実施して寛解維持効果を確認する必要があると考えた。

以上から、本薬の【効能・効果】及び＜効能・効果に関連する使用上の注意＞を以下のようにすることが適切であると判断した。

#### 【効能・効果】

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

#### ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- ・ 過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。寛解維持効果は確認されていないため、寛解導入後には本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替えを考慮すること。

<sup>13</sup> 治験薬が投与された 208 例のうち、2010 年 3 月 15 日までに調査結果を入手できた 158 例（プラセボ群 82 例、本薬 5mg/kg 群 76 例）が対象とされた

<sup>14</sup> 最終有効性評価日の状態と比べて症状が悪化し、何らかの処置を要する場合

#### (4) 用法・用量について

機構は、国内第Ⅲ相試験において本薬 5mg/kg の有効性が示され、他疾患への適用時と比べて安全性上特段の問題は認められなかったこと、ACT1 試験及び ACT2 試験においても有効性及び安全性において国内第Ⅲ相試験と同様の傾向が認められたことから、本薬の用量を 5mg/kg とし、国内外臨床試験に則した投与間隔を設定することに問題はないと考えた。また、本薬を 0、2 及び 6 週と 3 回投与しても効果が認められない場合には本薬による治療を継続しても改善効果が得られるかは不明であり、他の治療法への切替えを考慮することを注意喚起することが適切であると考えた。なお、国内第Ⅲ相試験における本薬の投与期間が 22 週までであることは添付文書の【臨床成績】の項において情報提供することが適切と判断した。

以上の機構の判断は専門委員から支持され、その他に以下の意見が出された。

- ・ 本薬による有害事象が多く認められることを踏まえると、5mg/kg よりも低用量を検討することが望ましかったと考えるが、国内第Ⅲ相試験で本薬 5mg/kg の有効性は検証されており、また、海外の状況を踏まえると、UC に対する本薬の用量を 5mg/kg としたことは受容可能と考える。
- ・ 国内第Ⅲ相試験では、0、2、6 週と 3 回の投与を行った後、8 週時点の Mayo スコアが登録時と比べて不変又は悪化であった場合は 14 週以降の投与は行わないこととされていたことを踏まえると、8 週時点において、Mayo スコアに準じて効果を判定するよう注意喚起することが適切であると考えた。

以上から、本薬の【用法・用量】及び＜用法・用量に関連する使用上の注意＞を以下のようにするのが適切であると考えた。

#### 【用法・用量】

通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。

#### ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- ・ 潰瘍性大腸炎において、本剤を初回投与後、2 週、6 週と投与した後、8 週時点で臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。

#### (5) 製造販売後調査等について

機構は、他疾患への適応時と比べて安全性上特段の問題は認められなかったこと、本薬については炎症性腸疾患であるクローン病や関節リウマチ等に対する製造販売後調査等により使用経験が蓄積されていることから、改めて UC 患者に対し本薬の短中期的な安全性を確認する目的の調査を実施する必要性は高くないと考えた。しかし、申請者が計画していたように、長期使用時の悪性腫瘍等の発現を確認するという観点から特定使用成績調査を行うことは必要と考えるため、以下の項目についても併せて情報を集積し、確認することが望ましいと考えた。

- 1) 内視鏡検査が施行された際には内視鏡所見
- 2) ATI が測定された場合には ATI と投与時反応との関連性
- 3) 小児、妊産婦等に投与した時の有効性及び安全性の情報

以上の機構の意見は専門委員から支持され、その他、調査を実施する際の項目については以下の意見が出された。

- ・ CMV 感染について、情報収集が必要である。
- ・ 本薬が投与された患者で悪性腫瘍の発現が報告されているが、もともと UC 患者では大腸癌の発現率が高いと報告されていること、また、本薬により DNA 抗体や抗核抗体の発生が認められ、自己免疫疾患（ループス様症状）や脱髄性疾患との関連も懸念されていることから、本薬を UC 患者に投与した際の長期的な影響についての調査を行う必要がある。
- ・ UC 患者における大腸切除の累積手術率は発症後 10 年間で約 17%であると報告されているが（J Gastroenterol 30: 13-16, 1995）、国内第Ⅲ相試験では大腸切除術への移行の有無が確認されていないため、調査することが望ましい。

機構は、上記の点を踏まえた製造販売後調査の実施計画書骨子（案）を提出するよう申請者に求めたところ、表 37 の特定使用成績調査の実施計画書骨子（案）が提出されたため、機構は、了承した。

なお、寛解維持効果に対する今後の開発計画については、「（3）効能・効果について」の項参照。

<表 37 特定使用成績調査実施計画書骨子（案）>

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目 的    | <p>下記に示した事項の把握を目的とする</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本薬の副作用、特に自己免疫疾患（ループス様症状等）、脱髄疾患、CMV 腸炎を含む重篤な感染症の発現状況の把握を行うとともに、悪性腫瘍（大腸癌等）発生の有無について検討する</li> <li>・ 本薬の安全性及び有効性に影響を与えられようと考えられる要因の検討、並びに大腸切除への移行状況の把握を行う</li> <li>・ 本薬の投与状況を把握し、投与終了後における症状悪化の有無について検討する</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                     |
| 調査実施期間 | 検討中                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 予定症例数  | ■例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 対象患者   | 中等症から重症の UC 患者（既存治療で効果不十分な場合に限る）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 観察期間   | <p>1 症例あたりの評価期間は 1 年間</p> <p>悪性腫瘍、自己免疫疾患（ループス様症状等）、脱髄疾患、大腸切除の追跡は、初回投与開始から 2 年間</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 主な調査項目 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者を特定するために必要な情報（性別、年齢等）及び患者の背景因子（既往歴、結核感染歴、CMV 感染歴、アレルギー歴、病変範囲〈直腸炎型、左側大腸炎型、全大腸炎型〉、UC の重症度、ステロイド抵抗性、ステロイド依存性、罹病期間、UC 治療歴〈薬剤療法、血球成分除去療法〉等）</li> <li>・ 治療状況（本薬投与状況、併用薬の使用状況、併用療法〈血球成分除去療法及び栄養療法〉の実施状況、外科的処置の実施状況）</li> <li>・ 観察状況（投与中止の有無、投与中止の理由等）</li> <li>・ 有効性（全般改善度〈医師による 4 段階評価〉、パーシャル Mayo スコアによる改善度）</li> <li>・ 安全性（有害事象）</li> <li>・ 重篤な感染症（結核、ニューモシスティス肺炎、CMV 腸炎を含む）、悪性腫瘍、投与時反応、血球減少、間質性肺炎、脱髄疾患、心不全、ループス様症状の追跡</li> <li>・ 本薬投与終了後の症状悪化に関する調査</li> </ul> |

### III. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結

論に影響がないことを確認した。

| 頁  | 行  | 改訂前                                                                                                        | 改訂後                                                                                                                                               |
|----|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 22 | 12 | 以上から、現時点では、前治療薬（ステロイド、6-MP 又は AZA）によらず、有効性は期待できると考えるため、前治療薬（ステロイド、6-MP 又は AZA）の違いにより、本薬の投与を制限する必要まではないとする。 | 以上から、現時点では、前治療薬（ステロイド、6-MP 又は AZA）の <u>種類</u> によらず、有効性は期待できると考えるため、前治療薬（ステロイド、6-MP 又は AZA）の <u>種類</u> の違いにより、本薬の投与を制限する必要まではないとする。<br><br>(下線部追記) |

#### IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本申請は、UC に対する適応を追加する新効能・新用量医薬品としての申請であり、本薬は既に炎症性腸疾患であるクローン病の効能・効果を取得しており、用法・用量も同一であること、また、既承認効能・効果と比較して安全性上 UC 患者に特異的な事象も認められていないことから、追加される効能・効果、用法・用量に対しての再審査期間は、クローン病の再審査期間の残余期間（平成 24 年 1 月 16 日まで）とすることが適当と判断する。

[効能・効果]      既存治療で効果不十分な下記疾患  
                          関節リウマチ （関節の構造的損傷の防止を含む）  
                          ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎  
                          尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症  
                          強直性脊椎炎  
                          次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）  
                          中等度から重度の活動期にある患者  
                          外瘻を有する患者  
                          中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

(下線部追加)

(本申請の後、点線部の内容が追加承認された)

[用法・用量]      <関節リウマチ>  
                          通常、体重 1kg 当たり 3mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1 回の体重 1kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。

＜ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎＞

通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。

＜乾癬＞

通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。

＜強直性脊椎炎＞

通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 6～8 週間の間隔で投与を行うこと。

＜クローン病＞

通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。

＜潰瘍性大腸炎＞

通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。

なお、本剤投与時には、1.2 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

(下線部追加)

(本申請の後、点線部の内容が追加承認された)

[指示事項]

1. 本薬の長期投与時の安全性に関して、悪性腫瘍（特に大腸癌）、自己免疫疾患（ループス様症状）、脱髄疾患に及ぼす影響について、調査を実施し、確認すること。
2. 本薬の寛解維持効果について、本薬の使用状況や投与終了後の臨床症状の経過を把握した上で、潰瘍性大腸炎の寛解維持に係る開発の必要性について検討すること。