

## 審査報告書

平成 20 年 8 月 1 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療用具にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下の通りである。

### 記

- [ 類 別 ] 器具器械 7、内臓機能代用器
- [ 一般 的 名 称 ] 吸着型血液浄化器
- [ 販 売 名 ] アダカラム
- [ 申 請 者 ] 株式会社 JIMRO
- [ 申 請 年 月 日 ] 平成 17 年 3 月 18 日（製造承認事項一部変更承認申請）
- [ 特 記 事 項 ] 希少疾病用医療用具
- [ 審 査 担 当 部 ] 医療機器審査部

## 審査結果

平成 20 年 8 月 1 日

- [ 類 別 ] 器具器械 7、内臓機能代用器
- [ 一般的名称 ] 吸着型血液浄化器
- [ 販売名 ] アダカラム
- [ 申請者 ] 株式会社 JIMRO
- [ 申請年月日 ] 平成 17 年 3 月 18 日（製造承認事項一部変更承認申請）

### 審査結果

本品は末梢血中の顆粒球を中心とした白血球を吸着除去することで過剰な炎症反応を抑制し、病態を改善することを目的とした体外循環用カラム（吸着型血液浄化器）である。平成 11 年 10 月に重症の潰瘍性大腸炎の緩解促進を使用目的として承認を受けている。今回、「クローン病の活動期における緩解促進のための顆粒球吸着用白血球除去カラム（ただし、栄養療法を基本とした適切な治療に不耐もしくは不応で、大腸の活動性病変に起因する明らかな臨床症状がある中等症から重症の患者）」を使用目的に追加する一部変更承認申請がされた。本品は平成 13 年 4 月希少疾病用医療用具に指定されている。

本品の有効性と安全性を評価するために 2～4 週間の栄養療法に抵抗性の活動期クローン病患者に対して多施設共同非盲検非対照試験（16 施設、21 例）が行われ、治療終了 2 週後にクローン病の活動性の指標である Crohn's Disease Activity Index（CDAI）を用いた有効性判定と概括安全度から総合的に臨床的有用性が評価された。有効性判定は、治療後の CDAI 150 未満を「著明改善」、治療後の CDAI がベースライン（治療開始直前）から 50 以上減少した場合を「改善」とし、「著明改善」と「改善」を有効とした。逸脱症例 3 例を除いた 18 例中有効例は 8 例、概括安全度はすべての症例において、安全又はほぼ安全であり、総合判定としての臨床的有用率は 44.4%（8/18 例）であった。当該臨床試験は比較臨床試験ではないが、実質上栄養療法及び薬物療法が奏効しない患者を対象としており、一定期間以上の前治療期間を設定することによりその影響を小さくしていること、CDAI やその他の全身状態の改善から本品の有効性を判断することは可能であると考えられることから、クローン病に対する根治療法がない現状を踏まえ、本品にはこのような患者に治療の選択肢を増やす臨床的意義があるものと考えられる。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品の使用目的を以下のとおり変更した上で承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

#### 使用目的

本品は、栄養療法及び既存の薬物治療が無効又は適用できない、大腸の病変に起因する明らかな臨床症状が残る中等症から重症の活動期クローン病患者の緩解促進に使用する

## 審査報告

平成 20 年 8 月 1 日

### 1. 審議品目

- [ 類 別 ] 器具器械 7、内臓機能代用器
- [ 一般名称 ] 吸着型血液浄化器
- [ 販売名 ] アダカラム
- [ 申請者 ] 株式会社 JIMRO
- [ 申請年月日 ] 平成 17 年 3 月 18 日 (製造承認事項一部変更承認申請)
- [ 申請時の使用目的 ] クロウン病の活動期における緩解促進のための顆粒球吸着用白血球除去カラム (ただし、栄養療法を基本とした適切な治療に不耐もしくは不応で、大腸の活動性病変に起因する明らかな臨床症状がある中等症から重症の患者)
- [ 特記事項 ] 希少疾病用医療用具

### 2. 審議品目の概要

本品は末梢血中の顆粒球を中心とした白血球を吸着除去することで過剰な炎症反応を抑制し、病態を改善させることを目的とした体外循環用カラムである (図 1)。本品は、平成 11 年 10 月に重症の潰瘍性大腸炎の緩解促進を使用目的として承認を受けており (承認番号: 21100BZZ00687000)、栄養療法を基本とした適切な治療に不耐もしくは不応で、大腸の活動性病変に起因する明らかな臨床症状がある中等症から重症のクロウン病の緩解促進を使用目的として、今般 (株) JIMRO より一部変更承認申請がされた。本品の吸着剤としてはビーズ状に加工された酢酸セルロースが 220 g 充填されている。一回の循環治療は流速 30mL/分、60 分間で、1 クール治療 (1 回/週の治療を連続 5 回) を目安とする。なお、本品は平成 13 年 4 月希少疾病用医療用具に指定されている。

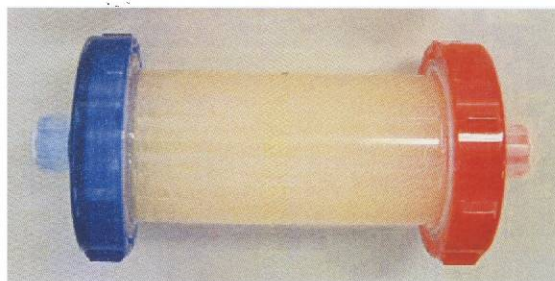


図 1

### 3. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「総合機構」という）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。

#### イ. 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

##### 【起原又は発見の経緯】

クローン病は口腔から肛門までの消化管のあらゆる部位で線維化や潰瘍を伴う全層性炎症性病変を起こし、再燃と緩解を繰り返す難治性の炎症性腸疾患であり、2006年現在、我が国に25,700人の患者が登録されている。原因不明のため、完治させる治療法は無く、治療の目的は、腸の炎症を抑え、組織を修復し、腹痛、下痢、発熱などの症状を和らげることによる患者のQOL向上にある。

難治性の炎症性腸疾患の活動期には、好中球や好酸球等の顆粒球が炎症粘膜に数多く浸潤しており、本品は、このような顆粒球を中心とした白血球を除去することを目的とする吸着型血液浄化器<sup>1)</sup>として開発され、平成11年に潰瘍性大腸炎の緩解促進を使用目的として承認された。今般、(株)JIMROは末梢血中の顆粒球を中心とした白血球を吸着除去することで、クローン病患者へも適応することを目的に承認申請されたものである。

##### 【外国における使用状況及び不具合発生状況】

本品は、ヨーロッパにおいて、平成15年1月にクローン病をCEマーキングの適応症に追加しており、米国では現在臨床試験（IDE試験）が進行中である。平成15年から平成20年3月末までのヨーロッパにおける販売本数は約■本である。本品との因果関係が否定出来ない有害事象として肺塞栓症、貧血、尿路感染、クイケンケ浮腫がそれぞれ1例ずつ報告されたが、いずれの有害事象も重症化することなく回復した。

#### ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

当該申請は効能を追加する承認事項一部変更申請であるため、今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

#### ハ. 安定性に関する資料

当該申請は効能を追加する承認事項一部変更申請であるため、今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

## ニ. 電氣的安全性、生物学的安全性、その他の安全性に関する資料

当該申請は効能を追加する承認事項一部変更申請であるため、今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

## ホ. 性能に関する資料

当該申請は効能を追加する承認事項一部変更申請であるため、今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

## ヘ. 臨床試験成績に関する資料

臨床試験成績に関する資料として、本邦にて行われた多施設共同非盲検非対照試験（16施設、21例）の結果が提出された。本試験は活動期クローン病患者に対する本品の有効性及び安全性を評価する目的で、2～4週間の栄養療法（経腸成分栄養、完全静脈栄養）による治療を行っても、CDAI（別紙参照）が200以上400未満である活動期クローン病患者を対象に行われた。1回の治療における循環血液量を30mL/分、体外循環時間60分として、週1回連続5週間の治療を原則として行い、治療終了2週後にCDAIによる有効性評価と概括安全度から臨床的有用性を総合的に判定した。CDAIによる有効性評価の方法は、本治療2週後のCDAIの数値が150未満に低下した場合を「著明改善」、ベースライン（治療開始直前）と比較して50以上減少した場合を「改善」、増減が50未満である場合を「不変」、50以上増加した場合を「悪化」とし、「著明改善」と「改善」を有効であると評価した。安全性については、全ての随伴症状及び臨床検査値の異常変動を観察し、概括安全度として、「安全である」、「ほぼ安全である」、「安全性に問題がある」、「安全でない」の4段階を基準に評価した。その他有効性の指標として、①クローン病重症度指標である International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD) assessment score、②c-reactive protein (CRP)、③大腸内視鏡所見（大腸を6区域に分け、隆起性病変、潰瘍性病変、狭窄の3所見をスコア化して評価）、④QOLの指標である Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)、について評価した。併用療法の規定は以下の通りであった。①ステロイド等の薬剤投与がある場合、本治療開始2週間以上前より治療終了2週間までは一定量投与を原則とし、増量又は新しい薬剤を追加した場合は中止例とする、②免疫抑制剤の投与がある場合、本治療開始8週以上前より試験期間中は一定量投与を原則とする、③栄養療法は、同一製剤で一定投与量を原則とし、経腸栄養から完全静脈栄養へ移行した場合は中止例とする、以上①～③については、薬剤投与量の減量は差し支えないものとする、④その他、本治療の効果と副作用に影響を及ぼさないと考えられる薬剤については併用可とする、⑤開腹手術を行った場合は中止例とする。中止例の取り扱いについては、中止する直前の結果で有効性及び安全性を評価した。

CDAIによる有効性判定結果は、選択・除外基準から逸脱した3症例を除外した18例（中止7例を含む）において、有効例8例、不変例9例、治療開始後併用禁止薬を使用したため無効とした1例であり、対象全21例の概括安全度は安全19例、ほぼ安全2例であったことから、総合判定は極めて有用5例、有用3例で、有用以上は44.4%（8/18）であった。

その他の有効性指標として、IOIBDは平均 $3.4 \pm 1.5$ から $2.5 \pm 1.6$ へ有意（ $p=0.047$ ）に低下し、IBDQは平均 $152.7 \pm 20.5$ から $165.0 \pm 29.7$ へ有意（ $p=0.031$ ）に上昇した。CRPは不変であり、大腸内視鏡検査が施行できた6例においては大腸内視鏡スコアの改善傾向を認めた（表1）。

なお本品を用いた白血球の吸着数は、顆粒球： $(2.98 \pm 1.97) \times 10^9$ 個、リンパ球： $(1.0 \pm 1.2) \times 10^8$ 個、単球： $(1.0 \pm 1.5) \times 10^8$ 個であり、吸着した白血球中、約9割が顆粒球であった。吸着率は顆粒球： $32.9 \pm 13.2\%$ 、リンパ球： $5.9 \pm 7.3\%$ 、単球： $14.3 \pm 16.5\%$ であり、吸着数、吸着率ともに潰瘍性大腸炎の治験時とほぼ同等の値であった。

表1. 有効性評価指標の治療前後の変動

有効性評価項目	症例数	ベースライン	治療後	検定 ①paired-t-test ②wilcoxon signed rank test
CDAI	17	$277.2 \pm 59.0$	$218.9 \pm 97.0$	0.0033①
IOIBD	17	$3.4 \pm 1.5$	$2.5 \pm 1.6$	0.0466②
CRP	16	$2.7 \pm 4.3$	$3.0 \pm 2.9$	0.1788②
IBDQ	15	$152.7 \pm 20.5$	$165.0 \pm 29.7$	0.0307①
大腸内視鏡スコア	6	$14.8 \pm 7.4$	$10.7 \pm 5.0$	0.0945①

報告された不具合は15例28件であった（表2）。本品との因果関係が「あり・多分あり・不明」とされた自他覚症状は6例10件であり、その他は体外循環操作に起因する不具合と考えられた。アダカラムの添付文書に記載されていない事項は鼻閉、飛蚊症様眼症状及び下肢皮疹の3件で、ともに体外循環時又は循環直後に出現した軽度の症状で、無処置のまま当日～翌日に軽快した。その他、重篤なものはない。

表 2. 不具合発生件数（部位別の件数）

不具合発生件数		28件
循環器・呼吸器系	顔面のほてり	1件
	動悸*	1件
	鼻閉*	1件
	上気道炎	1件
精神・神経系	頭痛*	3件
	飛蚊症様眼症状*	1件
	疼痛*	1件
	気分不良*	2件
皮膚	下肢皮疹*	1件
消化器系	腸閉塞	1件
その他	脱血不良	12件
	カテーテル挿入部の痛み	1件
	カラム内圧上昇	1件
	血液の漏れ	1件

\*本機器との因果関係「あり、たぶんあり、不明」の有害事象

総合機構は以下の内容について申請者に回答を求めた。

1. 本臨床試験では比較対照がなく、前療法が有効性に及ぼす影響が不明である。本品の有効性判定の妥当性について説明すること。
2. 本品の使用目的は「クローン病の活動期における緩解促進のための顆粒球吸着用白血球除去カラム（ただし、栄養療法を基本とした適切な治療に不耐もしくは不応で、大腸の活動性病変に起因する明らかな臨床症状が残る中等症から重症の患者）」としているが、臨床試験においてはほとんどが栄養療法に加えて薬物療法が行われている。使用目的の妥当性を説明すること。
3. 本臨床試験は治療後2週の総合判定により、有効性及び安全性の短期的な確認のみを行っているが、本治療を受けた患者の長期的な有効性及び安全性について根拠資料を提出の上で考察すること。
4. 本治療で有効性を示したものの再発した症例について、再治療時の妥当性を含めた本治療の有効性及び安全性を考察すること。

これらに対し、申請者は以下のように回答した。

1. 本治療の対象はクローン病患者のうち栄養療法の効果が十分でない中等症から重症の患者としたことから、臨床試験に組み入れられる症例数には限界があり、栄養療法を対照とした無作為化比較臨床試験を実施することは困難であつ



た。従って、栄養療法にて効果が得られない患者を対象とし、治療前後の比較を行うことで、本品の有効性を示すデザインとした。前療法として栄養療法、薬物療法を行っているが、栄養療法については2~4週間継続しても効果のない患者を対象とし、薬物療法におけるステロイド等は2週間以上、免疫抑制剤は8週間以上前より一定量投与とし、増量もしくは追加治療があった場合は治療中止とすることで、薬物療法による影響を小さくするよう配慮した。有効と判定した症例の詳細は表3の通りであり、ベースラインに比べ、治療後のCDAIが76.2~196.3減少し、5例においてはCDAIが150未満となっており、TPN離脱可能例が2例、ED、PSL減量可能例が6例あり、CDAI以外の全身症状においても改善が見られている。すべての症例は2週間以上前から栄養療法、薬物療法等は一定であり、持ち越し効果がないことを完全には否定できないものの、薬物療法では十分な治療効果が得られない患者を対象とした際に、本品は一定の有効性を有することが期待できると考える。

表3. 有効例8例における治療前後の症状・所見・CDAIの変化

症例判定	罹病期間(月) 臨床経過	前療法(日)	治療前症状、所見	治療後の改善内容	ベースライン→判定時CDAI(差)
■ 著明改善	(20) 再燃	ED(49) 5-ASA(39)	狭窄症状、肛門病変、全身衰弱	肛門病変消失、全身状態および腹痛の改善 ED1500kcal→600kcal	223.9→112 (111.9)
■ 改善	(60) 再燃	ED(107) 5-ASA(107) PSL(79)	手術歴、狭窄症状、肛門病変、内瘻穿孔、PSL離脱困難	腹痛軽快、PSL5mg→0mg	243.9→167.7 (76.2)
■ 改善	(59) 再燃	TPN(27) 5-ASA(95)	肛門病変、関節炎、TPN依存	肛門部痛の改善、関節炎の消失、TPN離脱	332.5→243.7 (88.8)
■ 著明改善	(30) 再燃	ED(17) TPN(20) 5-ASA(19) PSL(19)	肛門病変、PSL依存	TPN離脱、ED開始、PSL10mg→7.5mg	263.9→67.6 (196.3)
■ 著明改善	(125) 再燃	ED(27) 5-ASA(14)	手術歴、栄養療法受容性の低下	持続的な腹痛の消失 ED1800kcal→1500kcal	230.5→137.4 (93.1)
■ 著明改善	(23) 再燃	ED(20) 5-ASA(533) PSL(34)	頻回の下痢、PSL依存、深い潰瘍	下痢改善、内視鏡所見の改善 PSL5/10mg隔日→5mg	269.6→105.5 (164.1)
■ 著明改善	(18) 再燃	ED(134) 5-ASA(176)	狭窄症状、肛門病変	全身状態、腹痛の改善 5-ASAとEDで安定持続	227→135.9 (91.1)

改善	(96) 再燃	ED(17) 5-ASA(17)	手術歴、激しい腹痛、狭窄症状、瘻孔、肛門病変、瘻孔からの滲出液	外瘻の改善、浸出液の減少、腹部症状消失 ED1500kcal→900kcal	316.2→ 169.3 (146.9)
----	------------	---------------------	---------------------------------	---	----------------------------

ED: elemental diet (成分栄養)、TPN: total parenteral nutrition (完全静脈栄養)、  
5-ASA: 5-アミノサリチル酸製剤、PSL: プレドニゾロン

- 本臨床試験の対象患者は「栄養療法に効果不十分な患者」であったが、17例中16例の患者は再燃患者で薬物治療を受けていた。さらに本臨床試験が栄養療法との比較対照試験ではないことを踏まえ、使用目的に栄養療法と既存の薬物療法を行っても無効またはこれらの治療が適用できない患者とすることが妥当と考える。
- 本臨床試験の対象患者につき、治験後のフォローアップ調査を行ったところ、有効と判定された8症例については、緩解期間の中央値は6ヶ月(2-61ヶ月以上)であり、うち1例は61ヶ月以上の緩解を維持している。また、Ljung等の報告によると、本治療有効例28例中、予後調査に参加した17例の12ヶ月間調査では、緩解期間の中央値は5ヶ月(1-12ヶ月)であった<sup>2)</sup>。従って本治療により緩解が得られた患者については、その後もある程度の緩解維持効果が期待できると思われる。
- 本臨床試験では再発例に対しての検討は行っておらず、本品を用いた再治療の有効性及び安全性に関する十分なエビデンスはない。本治療が有効であり、再燃時にも有効であった症例は、国内で1例<sup>3)</sup>、スウェーデンで7例<sup>2)</sup>報告されている。本品は既に潰瘍性大腸炎に対し承認され、使用成績調査が行われており、そのうち約半数例(393例)に、6回以上の治療が行われているが、有害事象発現率が増加する傾向は認められておらず、重篤な不具合の報告もない。

総合機構は、使用目的を栄養療法と既存の薬物療法を行っても無効又は適用できない患者とすることに関して、本品の臨床試験時には承認されていなかったインフリキシマブの現在の治療上の位置づけを考察の上、既存の薬物療法として取り扱う是非について申請者の見解を求めた。

これに対し、申請者は以下のように回答した。

インフリキシマブについては、本臨床試験後に承認された薬剤であり、本品との治療上の位置づけについてのエビデンスはない。インフリキシマブは海外でのプラセボ対照二重盲検比較試験にて投与4週後の有効率は81%とされ、外瘻に対する閉鎖効果も確認され、世界88ヶ国でクローン病に対して使用されているが、抗ヒトTNF- $\alpha$ モノクローナル抗体である特性上、感染症、遅発過敏症、脱髄疾患、ループス様症候群などの重篤な副作用が懸念され、既存療法で効果不十分な症例に限

って適応が認められており、重篤な感染症や、活動性結核、うっ血性心不全患者には使用できない。海外では、インフリキシマブ無効/不耐例に本品を用い、米国で5例中4例（80%）、スウェーデンで5例中3例（60%）の有効例<sup>4)</sup>が報告されている。このような状況を踏まえ、本品の使用目的をインフリキシマブも含めた薬物治療法に対する無効又は適用できない症例とすることは妥当であると考える。

総合機構は、臨床試験成績について、申請者の回答を踏まえ、以下のように考える。

クローン病は本邦では難病に指定されている原因不明の慢性炎症性腸疾患であり、確立した根治療法はない。再燃と緩解を繰り返し治癒が困難なことから、難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班のクローン病治療指針案（厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服対策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」平成17年度研究報告書23-28, 2006）では栄養療法、薬物療法、外科的療法を組み合わせて、栄養状態を維持し、症状を抑え、炎症の再発・再燃を予防することが重要とされている。このような現状において、既存療法が奏功しない患者に対する治療の選択肢が必要であることは明らかである。

本臨床試験が比較対照試験となっていないため、CDAIの低下が前療法の影響によらないことを十分に検証するのは困難であると考えるが、本試験においては2～4週間の前観察期間を設け、既存の栄養療法・薬物療法に効果のない活動期クローン病患者を対象としていること、有効例8例については、CDAI及び全身症状から総合的に本品の有用性を評価し得ると考える。このような少数例の結果を持って本品の臨床上的有用性を判断することは必ずしも容易ではないが、薬物療法に奏効しない、又は副作用等により適用できない患者が存在すること、外科的治療は侵襲性が高い上に根治療法とはならず再手術の可能性が高いこと、前述のクローン病治療指針案などを踏まえ、適応となる患者を「栄養療法及び既存の薬物療法が無効又は適用できない、中等度以上の活動期クローン病患者」とするのであれば、クローン病に対する治療の選択肢を広げる臨床的意義はあるものと考える。しかしながら、インフリキシマブ無効又は適用できない症例における有効性、本治療による緩解維持期間、再治療時における有効性及び安全性については、文献的にある程度の有効性及び安全性が想定されるものの、評価資料としては十分に確認されていないことから、使用成績調査において重点調査項目とすることが妥当であると考えた。

#### 4. GCPに係る書面調査結果

GCPに係わる書面調査の結果、提出された資料に基づき審査を行うことについて差し支えないものと総合機構は判断した。

## 5. 総合評価

本品は体外循環により末梢血中の顆粒球を中心とした白血球を吸着除去することで過剰な炎症反応を抑制し、病態を改善させることを目的に開発された吸着型血液浄化器である。本品の審査における主な論点は（1）非盲検非対照臨床試験による有効性判定の妥当性について、（2）本品の適応について、（3）本品を用いた治療の長期的又は反復使用の有効性及び安全性についてであった。以上の論点を含め、専門協議を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

- （1）本臨床試験は、比較対照試験ではないものの、前観察期間を設け栄養療法及び薬物療法に奏効しない患者を対象としており、CDAI 値の低下、全身状態の改善などから総合的に判断し、本品の有効性は評価できると考える。このような少数例の結果を持って本品の临床上の有用性を判断することは必ずしも容易ではないが、薬物療法に奏効しない、又は副作用等により適用できない患者が存在すること、外科的治療は侵襲性が高い上に根治療法とはならず再手術の可能性が高いこと、前述のクローン病治療指針案などを踏まえ、本品により治療の選択肢を広げる臨床的意義はあるものと判断した。
- （2）本臨床試験の対象も踏まえ、本品の適応対象を栄養療法及び既存の薬物治療が無効又は適用できない、大腸の病変に起因する明らかな臨床症状が残る中等症から重症の活動期クローン病患者とすることが妥当であると判断した。現在国内において、広く用いられているインフリキシマブと本品の臨床的位置づけに関する十分なエビデンスはないもののインフリキシマブは臨床成績における有効性が高い一方、重篤な副作用や適応制限があること、国内外でインフリキシマブ無効又は適用できない症例に対する本品の有効例も報告されていることから、本品をインフリキシマブ無効又は適用できない症例に使用することは妥当と考える。しかしながら、インフリキシマブ無効又は適用できない症例に対する本品の有効性及び安全性は十分評価されていないものであることから、使用成績調査にてインフリキシマブ無効又は適用できない症例に対する本品の有効性及び安全性を確認する必要がある。
- （3）本臨床試験の対象症例についての最長 61 ヶ月までのフォローアップ調査及び文献的調査結果からある程度の治療効果の持続及び再治療例に対する有効性が期待される。しかしながら長期成績、反復使用については評価資料として十分に確認されていないことから、使用成績調査において長期有効性及び安全性、反復使用における有効性及び安全性を 2 年まで確認することが妥当であると考えられる。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、使用目的を以下の通りとして、本品を承認して差し支えないと判断した。

#### 使用目的

『本品は、栄養療法及び既存の薬物治療が無効又は適用できない、大腸の病変に起因する明らかな臨床症状が残る中等症から重症の活動期クローン病患者の緩解促進に使用する』

なお、本品は新効能医療用具であり、また希少疾病用医療用具であるため、再審査期間は7年とすることが適当であると考え。また、生物由来材料及び特定生物由来材料のいずれにも該当しないと考える。

本件は医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当と判断する。

#### 参考文献

- 1) 下山孝、他：潰瘍性大腸炎の活動期における顆粒球吸着療法—多施設共同無作為割付比較試験—。日本アフエレンス学会雑誌。1999, 18(1) : 117-131.
- 2) Ljung T et al: Granulocyte, monocyte/macrophage apheresis for inflammatory bowel disease. The first 100 patients treated in Scandinavia. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 42(2): 221-7. 2007
- 3) 松井敏幸、他：白血球系細胞除去療法によるCrohn病の治療。胃と腸、39(2) : 200-215. 2004
- 4) Muratov V et al: Down-regulation of Interferon- $\gamma$  Parallels Clinical Response to SelectiveLeukocytapheresis in Patients with Inflammatory Bowel Disease. A12-Month Follow-up Study. International Journal of Colorectal Disease, 21(6): 493-504. 2006

別紙

<CDAI (Crohn's Disease Activity Index : クロウン病の活動性の指標) >

(1)過去1週間の柔便または下痢の回数	×2	y1
(2)過去1週間の腹痛 (下記スコアで一般状態を毎日評価し7日間を合計) 0=なし、1=軽度、2=中等度、3=高度	×5	y2
(3)過去1週間の主観的な一般状態 (下記スコアで一般状態を毎日評価し7日間を合計) 0=良好、1=軽度不良、2=不良、3=重症、4=激症	×7	y3
(4)患者が現在持っている下記項目の数 1)関節炎/関節痛 2)虹彩炎/ブドウ膜炎 3)結節性紅斑/壊死性膿皮症/アフタ様口内炎 4)裂肛、痔瘻または肛門周囲膿瘍 5)その他の瘻孔 6)過去1週間の37.8℃以上の発熱	×20	y4
(5)下痢に対して Lomotil(Lopemin)またはオピオートの服用 ; 0=なし、1=あり	×30	y5
(6)腹部腫瘍 ; 0=なし、2=疑い、5=確実にあり	×10	y6
(7)ヘマトクリット(Ht) : 男(47-Ht) 女(42-Ht)	×6	y7
(8)体重 : 標準体重(比体重) $100 \times \{1 - (\text{体重} / \text{標準体重})\}$		y8

\*CDAI スコアは y1~y8 の合計点数で求められる (150 未満 : 緩解、150-220 : 軽症、220-300 : 中等症、300-450 : 重症、450 以上 : 激症)