

衛研発 第 2128 号

平成 13 年 2 月 9 日

厚生労働省医薬局長

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を
以下の通り報告する。

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] 田辺製薬株式会社
[申請年月日] 平成 11 年 9 月 27 日
[申請区分] 1-(1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造式]

分子量：約 149,000

構造式：図 1 及び図 2

化学名：

(日本名) マウス抗ヒト TNF α モノクローナル抗体の可変領域及びヒト IgG1 定常領域から成るヒト／マウスキメラ型抗ヒト TNF α モノクローナル抗体をコードするゲノム DNA を導入したマウス骨髄腫細胞から產生される 214 個のアミノ酸残基 ($C_{1028}H_{1587}N_{279}O_{337}S_6$: MW 23,438.67) から成る軽鎖 2 分子及び 450 個のアミノ酸残基 ($C_{2203}H_{3411}N_{585}O_{682}S_{16}$: MW 49,516.25) から成る重鎖 2 分子より構成される糖タンパク質 (MW : 約 149,000)。

(英 名) Glycoprotein (molecular weight; ca 149,000) consisting of two molecules of light chain each containing 214 amino acid residues ($C_{1028}H_{1587}N_{279}O_{337}S_6$: molecular weight 23,438.67) and two molecules of heavy chains each containing 450 amino acid residues ($C_{2203}H_{3411}N_{585}O_{682}S_{16}$: molecular weight 49,516.25), produced in mouse myeloma cells transfected with genomic DNA encoding human/mouse chimeric monoclonal anti-human TNF α antibody consisting of a variable region derived from mouse monoclonal anti-human TNF α antibody and a constant region from human IgG1.

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定日：平成 8 年 4 月 1 日）
[審査担当部] 審査第一部

図 1

cA2 H Chain Amino Acid Sequence

' EVKLEESGGG LVQPGGSMKL SCVASGFIPS NHWMNWVRQS PEKGLEWVAE
" IRSKSINSAT HYAESVKGRF TISRDDSKSA VYLQMTDLRT EDTGVYYCSR
''' NYYGSTYDYW QQGTTLTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK
" DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTPPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT
" YICNVNHHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFFFKP
" KDTLMISRTP EVTCVVVDVS KEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
" STYRVVSVLT VLHQDWLNCK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIK KAKGQPREPQ
" VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNCQP ENNYKTTPPV
" LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPCK

cA2 L Chain Amino Acid Sequence

' DILLTQSPAI LSVSPGERVS FSCRASQFVG SSIHWYQQRT NGSPRLLIKY
" ASEMSGIIPS RFSGSGSGTD FTLSINTVES EDIADYYCQQ SHSWPFTFGS
''' GTNLEVVKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
" DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
" LSSPVTKSFN RGECA

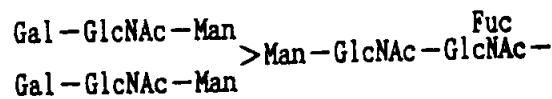
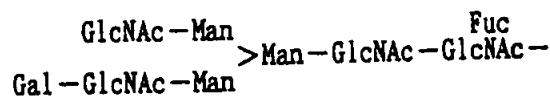
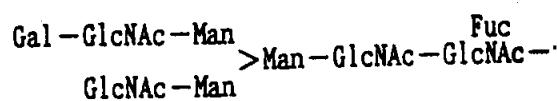
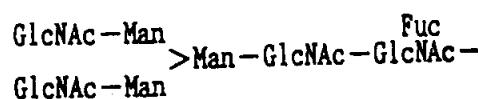
A:alanine; C:cysteine; D:asparticacid; E:glutamicacid; F:phenylalanine;
G:glycine; H:histidine; I:isoleucine; K:lysine; L:leucine; M:methionine;
N:asparagine; P:proline; Q:glutamine; R:arginine; S:serine; T:threonine;
V:valine; W:tryptophan; Y:tyrosine

ジスルフィド結合を点線、グリコシレーション部位を●にて表記した。

インフリキシマブのアミノ酸配列（詳細を記載するため1文字表記とした）

図 2

インフリキシマブの糖鎖推定構造



Fuc : フコース, Man : マンノース,
Gal : ガラクトース, GlcNAc : N-アセチルグルコサミン

審査結果

平成 13 年 2 月 9 日作成

[販売名] レミケード点滴静注用 100

[一般名] インフリキシマブ（遺伝子組換え）

[申請者名] 田辺製薬株式会社

[申請年月日] 平成 11 年 9 月 27 日

[審査結果]

<有効性>

欧米における既存治療で効果不十分な中等度及び重度の活動期クローン病患者を対象とするプラセボ対照二重盲検比較試験の結果、5mg/kg 以上の単回投与で投与 12 週後のクローン病活動指数を有意に低下させ、国内で実施された第II相臨床試験においても同様な傾向を認めた。また、欧米における外瘻を有する患者に対するプラセボ対照二重盲検比較試験では、3 回投与により有意に高い外瘻の 50%以上閉鎖率が認められた。

<安全性>

本薬の免疫抑制作用に起因すると考えられる、重篤なものを含む感染症の発現が認められた。同作用により悪性腫瘍の発現との関連も危惧されるため、追跡調査が必要と考える。また、本薬はマウス／ヒトキメラ抗体であることより、2 回目以降の投与においてアレルギー性の投与時反応（まれに重篤なものを含む）の発現が認められ、再投与時には十分な注意が必要と考える。

<総合評価>

医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本薬の長期にわたる安全性の確認は必ずしも十分ではないが、本疾患が難治性希少疾病であること及び本薬の有効性を考慮すると、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

次のいずれかの状態を示すクローン病の治療（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

<効能・効果に関する使用上の注意>

栄養療法、薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤等）などの適切な治療を行っても、疾
病に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

[用法・用量]

中等度から重度の活動期にある患者：

体重 1kg 当たり 5mg を 1 回点滴静注する。

外瘻を有する患者：

体重 1kg 当たり 5mg を 3 回（初回、2 週後、6 週後）点滴静注する。

なお、本剤投与時には、 $1.2\mu\text{m}$ 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。

<用法・用量に関する使用上の注意>

1)再治療

本剤の効果は投与終了 2 週後には発現し、数週間にわたって効果が維持されることが
確認されている。したがって、治療後少なくとも 2 週間の経過観察を行い、効果が認
められた後に、クローン病の症状が再燃した場合には、再治療を行ってもよい。なお、
再治療の長期にわたる有効性は確認されていない。また、再治療する場合には、遅発
性の過敏症の発現に備え、十分な観察を行うこと。

2)投与方法

本剤は独立した点滴ラインにより 2 時間以上をかけ、緩徐に点滴静注すること。

平成 12 年 11 月 17 日

審査報告（1）

1. 申請品目

〔販売名〕	レミケード点滴静注用 100
〔一般名〕	インフリキシマブ
〔申請者〕	田辺製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 11 年 9 月 27 日（輸入承認申請）
〔剤型・含量〕	1 バイアル中インフリキシマブ(遺伝子組換え)として 100mg を含有する点滴静注用凍結乾燥製剤
〔申請時効能・効果〕	<ul style="list-style-type: none">・既存治療で効果不十分な中等度から重度に活動性のクローグン病患者の症状軽減・瘻孔を持つクローグン病患者の排膿を有する外瘻数の減少
〔申請時用法・用量〕	<ul style="list-style-type: none">・既存治療で効果不十分な中等度から重度に活動性のクローグン病患者には、5mg/kg を点滴静注により、単回投与する。・排膿を有する外瘻を合併するクローグン病患者には、初回投与から 2 および 6 週目に、5mg/kg を点滴静注により投与する。
〔特記事項〕	希少疾病用医薬品（平成 8 年 4 月 1 日指定）

2. 提出された資料及び審査の概略

イ. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

TNF α は BCG 感作後のマウス血清中に誘導される腫瘍細胞壞死を引き起こす可溶性因子として報告されたことから、腫瘍細胞に特異的な抗腫瘍薬として期待されたが、現在では免疫反応、炎症反応、抗菌反応、内毒素ショック及び悪液質において主要な役割を担うなど、一種のサイトカインであることが明らかとなっている。TNF α と疾患との関わりとしては、クローグン病や慢性関節リウマチなどの炎症性疾患やその他の自己免疫疾患での疾患活動性との関連が知られている。クローグン病治療に対して TNF α の抑制が有効であるという科学的妥当性は、当初から患者の便中 TNF α 量の疾患活動性との相関や腸管局所における TNF α を含めた炎症性サイトカインなどの産生亢進により裏付けられ、各種炎症性腸疾患動物モデルにおいても抗マウス TNF α 抗体などで Th1 細胞の機能亢進を抑制した場合の治療効果が確かめられている。

インフリキシマブは、ヒト TNF α に特異的結合能を有するマウス型モノクローナル抗体由来の可変領域及びヒト IgG1、 κ アイソタイプ抗体の定常領域を有するマウス/ヒトキメラ

型モノクローナル抗体であり、TNF α を中和することにより作用を発現する。キメラ型抗体とすることによりヒトにおける抗原性が低下し、1回当たりの投与量や投与頻度の低減及び慢性疾患への長期間反復投与の可能性が期待された。

クローン病は、本邦においては病因が不明であり治療法が確立していないことなどから特定疾患に指定されており、患者数は約17,000人と推定されている。本薬は平成8年にクローン病に関して希少疾病用医薬品に指定された後国内臨床試験が実施され、申請されたものである。海外においては、米国で1998年に承認され、すでに2万人以上の患者に投与されている。また、1999年には欧州医薬品庁から承認勧告がなされ、欧州の15カ国で承認されている。

四、物理的化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本薬は遺伝子組換えにより得られた抗ヒト TNF α キメラ型モノクローナル抗体であり、ヒト TNF α を特異的に認識するマウスモノクローナル抗体の可変領域とヒト IgG1 の定常領域により構成されている。本薬は以下に示す方法で製造されている。すなわち、マウス抗ヒト TNF α 産生ハイブリドーマから軽鎖及び重鎖抗ヒト TNF α 抗体可変領域（抗原結合領域）遺伝子をクローニングし、それぞれ軽鎖及び重鎖ヒト抗体定常領域遺伝子と連結し、軽鎖及び重鎖遺伝子発現体を作製する。これら遺伝子発現構成体を

宿主細胞に導入する。得られた種細胞からマスターセルバンク（MCB）を調製し、さらに MCB から製造用セルバンク（MWCB）を調製する。MWCB を大量培養することにより、インフリキシマブを含む培養上清が得られる。これらの工程に関連して、MCB 及び MWCB の調製方法及び管理方法が規定されている。

インフリキシマブを含む培養上清に対し、アフィニティクロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、処理 処理、限外ろ過によるウイルス除去処理及び限外ろ過による透析を行い、インフリキシマブ原液を調製する。インフリキシマブ原液は凍結状態（ -70°C ）で保存される。ウイルスバリデーションが実施されるとともに精製工程には工程管理試験が設定されている。

凍結インフリキシマブ原液を解凍後、を測定し、精製白糖及びポリソルベート 80 を加え、凍結乾燥法によりレミケード点滴静注用 100 を製する。

原液の規格については、含量、pH、生物活性比純度試験 [SDS-PAGE 法、電荷不均一性（等電点電気泳動法）、

】、エンドトキシン試験及び定量法が設定されている。

製剤については、含量、性状（外観）、確認試験pH、生物活性比 純度試験 [SDS-PAGE 法、電荷不均一性（等電点電気泳動法）]、水分、粒子試験、エンドトキシン試験、重量偏差試験、無菌試験及び定量法が設定されている。

医薬品医療機器審査センター（以下審査センター）は、MCB 及び MWCB の管理試験に

関して試験結果の提示並びに必要な試験の設定を求めるなど、製造方法並びに規格試験法について説明を求めるとともに、申請書の再整備を指示している。

ハ. 安定性に関する資料

原液の安定性については長期保存試験 [ポリカーボネート容器（気密）、 $\quad ^\circ\text{C}$ 又は $\quad ^\circ\text{C}$] が生物活性、SDS-PAGE 法、電荷不均一性 及び定量法 を試験項目として検討された。その結果、原液は凍結状態 ($\quad ^\circ\text{C}$) 及び溶液状態 ($\quad ^\circ\text{C}$)において、12 カ月保存してもいずれのロットも全ての測定項目において経時変化は認められず、安定であった。なお、本試験は現在継続中である。

製剤は加速試験（無色ガラスバイアル、30°C）、苛酷試験 [温度（無色ガラスバイアル、45°C）、光（無色ガラスバイアル又は無色ガラスバイアルをアルミ遮光したもの）] 及び長期保存試験（無色ガラスバイアル、5°C）が性状（外観）、pH、生物活性、純度試験（ SDS-PAGE 法、電荷不均一性 ）、水分、粒子試験、不溶性微粒子及び定量法を試験項目として検討された。長期保存試験において、36 カ月保存したとき、いずれのロットにおいても経時変化は認められず安定であった。

二. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、生殖毒性、その他の毒性に関する資料

本薬はヒト TNF α に特異性のあるマウス型モノクローナル抗体の可変領域とヒト IgG₁ の定常領域を有するキメラ（マウス・ヒト）型モノクローナル抗体であり、ヒトとチンパンジーの TNF α に対し強い反応性を示す。また、イヌに対して極めて弱い反応性を示すが、その他の実験動物の TNF α に対しては交差反応性を示さない。このため毒性試験はチンパンジーを主に用いて行われている。なお、生殖発生毒性試験に関しては、抗マウス TNF α キメラ（ラット・マウス）型モノクローナル抗体を作製し、マウスによる生殖発生毒性試験を実施している。

単回投与毒性試験はラットを用いて静脈内投与により実施されており、概略の致死量は 90mg/kg 以上と判断されている。一般状態の変化としては貧血、クッパー細胞の増生などの異種タンパク投与に起因する変化が認められている。

反復投与毒性試験はラットを用いて 7 日間反復静脈内投与試験、チンパンジーを用いて 3 日間及び 5 日間反復静脈内投与試験が実施されている。ラットの 7 日間投与試験では単回投与試験と同様の貧血、クッパー細胞の増生、さらに肝重量の増加、肝細胞の肥大・増生、GOT 及び GPT の上昇が認められている。また、2 週間回復群においてもこれらの所見の一部は継続している。しかし、これらの変化は異種タンパク投与による変化であると考察されている（応用薬理 27, 23, 1984）。チンパンジーの試験では一般状態、その他の検査において異常は認められていない。なお、少量 (7.3 μg/mL) の本薬が誤投与された対照群の 1 例で抗インフリキシマブ抗体が検出され、本薬投与による抗体産生の可能性が示唆されている。無毒性量はラットで 30mg/kg/日未満、チンパンジーで 30mg/kg/日以上と判断されて

いる。

生殖発生毒性試験は、抗マウス TNF α 抗体を作製し、マウスを用いて妊娠前・妊娠初期投与試験及び器官形成期投与試験が実施されている。その結果、本薬投与による雌雄親動物の生殖機能への影響はなく、胎児における催奇形性、胚致死及び発育抑制作用も認められていない。無毒性量はいずれも 40mg/kg/日以上と判断されている。

遺伝毒性試験としては、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験を実施し、いずれの試験においても陰性の結果が得られている。

局所刺激性試験は、ウサギを用いて静脈内、皮下及び筋肉内への単回投与により実施されている。いずれの試験においても刺激性は弱いものと判断されている。

がん原性試験は、本薬がラット及びマウスの TNF α に交差反応性を示さないため、本薬をラット又はマウスに投与しても TNF α の作用を長期間抑制した場合の影響を評価することができないとの見解のため、実施されていない。

抗原性試験及び依存性試験は実施されていない。

今回の毒性試験には二種類の產生細胞株（ ）から產生された本薬が用いられていることから、產生細胞株の違いによる毒性に差が認められるかどうかを、ラットの単回及び反復投与毒性試験、さらにチンパンジー反復投与試験を用いて比較検討を行っている。その結果から產生細胞株の異なるインフリキシマブは毒性評価において同等と判断されている。

審査センターは、開発の経緯から見て生殖発生毒性試験が遅れて実施された経緯について説明を求めた。申請者は本薬がヒトとチンパンジー以外の TNF α とは結合しないことが判明しており、通常、生殖発生毒性試験で用いられるラット及びウサギでは評価できない。ただ、TNF α を抑制することによる生殖・発生に対する影響の検討が不要という意味ではなく、TNF α を本薬と同様の形で抑制する代替抗体の作製ができれば有用な情報となり得ると考え、抗マウス TNF α ラット/マウスキメラ抗体の創出を行い、これを受け生殖発生毒性試験を実施したため、やや遅れたものであると回答し、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、ヒトでの臨床用量 (5mg/kg) と比較してラットの概略の致死量 (90mg/kg 以上) が 18 倍、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の無毒性量 (約 30~40mg/kg) が約 6~8 倍と近接していることから、類薬を含めヒトでの安全性について考察を求めた。申請者は、今回のいずれの投与量も技術的に投与できる最大投与量に相当し、この最大投与量においても、ラットでの異種タンパク投与に起因すると判断される種々の変化以外見られていない。また、曝露量で比較するとチンパンジーでは 15~25 倍、生殖発生毒性試験では親動物の曝露量は約 2 倍、胎児の曝露量はほぼ臨床用量に匹敵し十分曝露されており、本薬をヒトに投与しても臨床用量において重篤な毒性反応は示さないと考えられる。なお、B 細胞上の CD20 抗原に対するキメラ型モノクローナル抗体であるリツキシマブ(薬理と治療 27, 1063, 1999)においても重篤な毒性発現は認められず、曝露量も本薬とほぼ同等と判

断したと回答し、審査センターはこれを了承した。

審査センターは生殖発生毒性試験の投与が Seg. I では 1 回/週、Seg.II では妊娠 6 日及び 12 日の 2 日間の間歇投与を行っている。生殖発生毒性試験の特殊性から投与は原則として連続投与とされていることから、間歇投与の妥当性について説明を求めた。申請者は Seg. I では雌雄親動物の血清中に、Seg.II では雌動物の血清中及び胎児の抽出物中に、抗マウス TNF α 抗体が効果を発現するのに十分な濃度で検出され、十分曝露されており生殖能への影響を評価する上で適切な投与量及び投与方法と判断していると回答し、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、ヒト TNF α に特異的に結合するマウス／ヒトキメラ型モノクローナル抗体については未知な部分もあり、がん原性試験の未実施について見解を求めた。申請者はラット及びマウスの TNF α に交差反応性を示さないことから、これらの動物を用いたがん原性試験の実施は適切なものではないと考える。なお、マウス TNF α の作用を長期間抑制した場合の影響について、マウス抗 TNF α 抗体を用いて 6 カ月間反復投与毒性試験を現在実施中であり、中間報告（13 週間投与終了時：平成 12 年 3 月 16 日）では本薬に関連した変化は認められていないと回答している。審査センターは、本薬の希少疾病用医薬品指定時に、未検討の生殖発生毒性試験や腫瘍発生などの可能性について留意して開発することとの意見が調査会より出されていること、及びペーチェット病、悪性関節リウマチ等の適用拡大が予想されることから、がん原性試験実施の必要性はあるものと考える。

ホ 薬理作用に関する資料

本薬の効力を裏付ける薬理試験として、インフリキシマブと TNF α との結合特性試験、in vitro における TNF α の中和作用に関する試験、さらにヒト TNF α トランスジェニックマウス及びヒト TNF α 投与マウス致死モデルを用いた in vivo 試験が実施されている。一般薬理試験は、本薬がヒトとチンパンジーの TNF α のみとしか交差反応性を有していないため実施されていない。

本薬は可溶性ヒト TNF α と結合する（結合定数 $1 \times 10^{10} M^{-1}$ ）ことが、固相ラジオイムノアッセイのスキヤッチャードプロット解析により明らかになった。TNF α は膜結合型タンパク質として細胞膜表面で発現し、タンパク質分解酵素で切断を受け、遊離した細胞外部分（単量体）が自己会合して生物活性を有する三量体 TNF α を形成することから、三量体、単量体及び膜結合体 TNF α に対する本薬の結合能が検討された。その結果、本薬は単量体、三量体及び膜結合型 TNF α のいずれとも結合すること、天然型の膜結合型 TNF α に対する結合定数は 細胞を用いた検討結果から $1.1 \times 10^9 M^{-1}$ であること、及び本薬 1 分子当たり 2 分子の三量体 TNF α と結合する 2 価抗体であることが明らかにされた。

TNF α 受容体との相互作用を検討した結果、本薬は TNF α と TNF α 受容体との結合を阻害すること、及び細胞膜 TNF α 受容体に結合した TNF α を濃度依存的に解離させる作用を有することが明らかにされた。本薬はヒトとチンパンジーの TNF α に対してのみ高い特異

性を示し、他の動物種の TNF α 受容体とは交差反応性を示さなかった。

本薬は TNF α 生物活性に対する中和作用を有することが *in vitro* 試験により示された。すなわち、TNF α 刺激によるヒト線維芽細胞の IL-6 産生と細胞増殖、血管内皮細胞の血液凝固因子産生亢進、血管内皮細胞の接着分子発現並びに好中球のスーパーオキサイド産生誘導を指標にして中和作用に関する検討が行われ、本薬はこれら TNF α 生物活性を中和することが確認された。一方本薬は、ヒト IgG₁ タイプ Fc に起因する補体依存性細胞傷害作用 (CDC) 及び抗体依存性細胞媒介型細胞傷害作用 (ADCC) により、膜結合型 TNF α 発現細胞に対する傷害性を示した。

本薬はヒト TNF α を投与したガラクトサミン処置マウスの生存率及び肝病変を、それぞれ 0.4mg/kg 及び 1.2mg/kg の静脈内投与で有意に改善した。さらに、本薬は Tg211 トランスジェニックマウス（ヒト TNF α を過剰に発現し、4~5 週以降に致死的転帰を辿る）の生存率を 0.5mg/kg の週 2 回腹腔内投与で有意に改善した。本薬は腹腔内投与 (5mg/kg、週 2 回) により、Tg197 トランスジェニックマウス（ヒト TNF α 遺伝子が導入されたマウス）及び Tg5453 トランスジェニックマウス（ヒト TNF α を過剰に発現し、100%の頻度で多発性関節炎を発症）の関節の病理学的变化（関節幅の増大）並びに体重増加抑制を有意に改善した。また、両マウスの血清 TNF α 濃度を低下させるとともに、Tg197 マウスでは IL-6 濃度及び TNF α 活性を有意に低下させた。

これらの結果から本薬の作用機作である、ヒト TNF α に対する高い特異性と親和性に起因する 1) TNF α の生物活性の中和、2) 受容体に結合した TNF α の解離、及び 3) 膜結合型 TNF α 発現細胞に対する傷害作用に基づき、ヒト生物活性に起因する病態に対して改善作用を有するものと考察されている。

審査センターは、TNF α には膜結合型及び遊離型があり、また三量体として存在していることから、本薬と TNF α の結合特性から予想される液性免疫及び細胞性免疫に対する影響、及び本薬を使用して治療する際に考慮すべき事項に関して考察を求めた。これに対して申請者は、本薬の作用機作を再度整理し、本薬を投与した患者では CDC あるいは ADCC により膜結合型 TNF α を発現した細胞を傷害するものの、ヒト組織においては TNF α 発現細胞以外とは結合しないことが明らかにされており、膜結合型 TNF α を発現していない細胞に対する非特異的傷害は生じないと考えられると回答した。さらに申請者は本薬がマウス由来タンパク質部分を有していることから、本薬に対する抗体が産生される場合があり、抗体が産生された患者では本薬を再投与した際に過敏症が多発する傾向があるため、マウス由来タンパク質に対する過敏症の既往歴を有する患者は使用禁忌としていると回答した。審査センターはこれらの回答を妥当と判断した。

また、審査センターは TNF α 受容体発現細胞 U927 に結合した TNF α に対する解離作用が認められた本薬の濃度について、臨床用量との関係の観点から考察を求めた。これに対して申請者は、臨床用量を点滴静注したときの最高血中濃度 95.5 μ g/mL は、本 *in vitro* 試験で設定された濃度 (50~200 μ g/mL) に匹敵し、本薬の TNF α -TNF α 受容体複合体に対す

る解離作用は臨床的に意義があると回答した。さらにこれに対して審査センターは、本薬の複合体解離作用は高濃度においても強くないこと、及びヒト臍帯静脈内皮細胞を用いた試験結果をも踏まえて再度考察を求めた。申請者は、生体内では CDC あるいは ADCC 活性が関与している可能性もあり、臨床効果に対する複合体解離作用の寄与の程度は明らかではないと回答した。審査センターは本回答を妥当と判断した。

ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本薬の代謝はチンパンジー、Tg197 マウス及び同系野生マウス並びに C3H/HeN マウスを用いて検討された。

インフリキシマブ (30mg/kg) を雄チンパンジー (1 匹) に単回静脈内投与したとき、投与 5 分後の血清中未変化体濃度は $825 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、血中濃度半減期 ($T_{1/2}$) は 139.7 時間であった。一方、同量を 1 日 1 回 3 日間反復静脈内投与すると、3 回投与後の血清中未変化体濃度（雄及び雌各 1 匹の平均）は投与 5 分後で $1,563 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、初回投与時の 1.56 倍であった。また、本薬 15mg/kg を投与したときの 5 分後の血清中未変化体濃度（雄 1 雌 2 匹計 3 匹の平均）は $443 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、これら 15 及び 30mg の投与試験結果から、本薬の投与量と血清中未変化体濃度には相関性が認められると申請者は考察した。（これらの試験は、添付資料へー の記載によれば、安全性試験に供されたチンパンジーから採血された血液試料を用いて行われた試験であり、薬物動態試験として計画されたものではない。現在、資料概要の記載を添付資料に則して改訂するよう、指示中である。）

Tg197 マウスあるいは同系野生型マウスに本薬 10mg/kg を腹腔内投与したときの血清中未変化体の最高血中濃度 (C_{\max}) 及び $T_{1/2}$ は、それぞれ $94.8 \mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 74.6 時間あるいは $165 \mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 274 時間であった。（薬物動態パラメータは 2 つの添付資料に示された試験結果を統合して算出され、資料概要においてのみ記載されている。添付資料に薬物動態パラメータの算出に関して記載可能か申請者に照会中である。） $[^{35}\text{S}]$ 標識本薬 10mg/kg を Tg197 あるいは同系野生型マウスに静脈内投与したときの血液中からの放射能の消失を、 $[^{35}\text{S}]$ 標識対照抗体を Tg197 マウスに投与して得られた結果と比較すると、放射能は $[^{35}\text{S}]$ 標識本薬投与 Tg197 マウス血中から最も速やかに消失した。野生型マウスに比べてヒト TNF α 遺伝子を導入した TG197 マウスにおいて未変化体の血液中からの消失が促進されたことは、Tg197 マウス中では本薬がヒト TNF α を中和することにより免疫複合体を形成したこと、及び形成された複合体が細網内皮系等で処理されたことに起因すると申請者は考察している。

$[^{35}\text{S}]$ 標識本薬 10mg/kg を TG197 あるいは同系野生型マウスに静脈内投与したときの組織内放射能は心臓、肺及び脾臓で高濃度に認められ、その分布には Tg197 マウス及び同系野生型マウスの間で顕著な差は認められなかった。上記条件下本薬を投与された Tg197 マウスの投与後 1、72 時間及び 1 週間後の血清を で分析した ところ、未変化体のみが検出され、代謝物に由来すると思われる放射能は検出されなかっ

た。TNF α のエンザイムイムノアッセイでは、本薬を投与された Tg197 マウス血清中からインフリキシマブ-TNF α 複合体が検出され、投与後 3 日目で最高値 (2ng/mL) に達した。また、申請者は本薬の定常領域がヒト IgG₁と同一であることから、本薬は IgG₁と同様の経路で代謝されるものと考察している。 $[^{35}\text{S}]$ 標識本薬 10mg/kg を Tg197 マウスに静脈内投与したときの投与後 14 日目までの尿及び糞中排泄率は 11.5% 及び 12.2% であり、総排泄率は 23.7% であった。

日本人クローン病患者に本薬 1~10mg/kg を単回持続静脈内投与すると、血清中濃度は投与終了後 151~246 時間の $T_{1/2}$ で減少し、 $T_{1/2}$ は投与量の増加により増大する傾向が認められた。また C_{\max} 及び血中濃度一時間曲線下面積 (AUC) は投与量に比例して増大した。中和抗体 (HACA) は評価可能であった 17 症例中 2 症例 (11.8%) に認められたが、陽性例は全て 1mg 投与群 (3 例中 2 例) であった。5mg 投与以上の投与群では日本人、欧米人ともに HACA 産生率は低く、本薬の免疫原性には人種差は少ないか、あるいはないと申請者は考察している。

外国で実施された試験を用いて薬物動態パラメータに及ぼす性、年齢、体重、肝及び腎機能並びに併用薬剤の影響が検討された。その結果、併用薬剤を除いて明確な影響は認められなかった。併用薬剤に関しては、副腎皮質ホルモンを併用した患者において定常分布容積 (Vdss) の有意な増加が認められた。

同一条件で算出した欧米人と日本人の薬物速度論的パラメータの比較を行った結果、投与 2 時間後の血清中インフリキシマブ濃度 (C_{2h})、AUC、全身クリアランス (CL) 及び $T_{1/2}$ について、両人種間の比の 90% 信頼区間が 1 を含んでいた。また Vdss 及び平均滞留時間は、5mg 投与では日本人の値は欧米人の 0.5~0.6 倍であったが、10mg 投与では 1.1~1.2 倍であった。申請者は欧米人と日本人とで本薬の薬物動態には大きな人種差がないと結論している。

審査センターは、インフリキシマブ-TNF α 複合体の推定代謝様式に関する考察を求めた。申請者は、一般の免疫複合体で想定されているように、本複合体もオブソニン化され、細網内皮細胞の受容体である Fc 及び C3 受容体を介して取り込まれ、分解されると考えられると回答した。審査センターは本回答を了承し、資料概要に追記するように求めた。

さらに欧米人と日本人の薬物動態の人種差を検討する際、申請者は副腎皮質ホルモン非併用群のみを抽出して動態を比較していたことから、米国試験における副腎皮質ホルモン併用の有無が患者背景に与える影響について考察を求めた。申請者は、副腎皮質ステロイドの使用の有無別に有効率、有害事象発現率及び副作用発現率を集計した結果、副腎皮質ホルモン併用の有無で患者背景等に大きな違いはないものと考察し、人種差を副腎皮質ホルモン非併用群で比較することは妥当であると回答した。審査センターは本回答を妥当であると回答した。

ト. 臨床試験の成績に関する資料

(1) 提出された資料の概略

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

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

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

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

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

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

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

I. 第 I 相試験 (T₁ 、 T₂ 、 T₃)

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

0.1、1 及び 5mg/kg の単回投与が各 3 例で実施された。副作用は認められず、臨床的に意味のある臨床検査値の異常変動も認められなかった。さらに、生体内での TNF α の中和作用を評価するために、本薬 0.01、0.1、1 及び 10mg/kg を投与後エンドトキシンを投与したときの血中 TNF α 濃度を測定した（各 5 例）。その結果、1mg/kg 以上の投与で TNF α の上昇が抑制され、10mg/kg では TNF α が全く検出されなかった。また、全ての投与群で本薬投与による副作用はなく、忍容性が認められた（第 I/II 相試験 [健常人]（試験番号：C0168T）；資料番号ト一）。

クローン病患者に対する初めての投与は、オランダでの 1 歳の女児クローン病患者に対する compassionate 使用試験（試験番号：C0168T；資料番号ト一）であり、発熱、下痢などクローン病の症状に改善が認められた。その後、オランダにおいて、ステロイド抵抗性の活動期クローン病患者に対し 10 あるいは 20mg/kg の単回投与がそれぞれ 8 例及び 2 例に実施された（第 I 相試験 [クローン病]（試験番号：C0168T）；資料番号ト一）。試験期間中 S 字結腸に穿孔（薬剤との関連性は否定された）が生じた 1 例は評価症例から除外され、評価可能な 9 例全てにおいてクローン病活動性指数（CDAI）が 150 未満の寛解レベルに達した。また 9 例の CDAI の中央値も投与前の 233 から 4 週後では 32、さらに 8 週後では 33 と明らかな改善効果が見られ、8 週間の効果持続が認められた。副作用はなく、忍容性が確認された。また、評価を行った 7 例全例で HACA は検出されなかった。

II. 既存治療で効果不十分な中等度から重度の活動期クローン病患者

既存治療では効果不十分な活動性のクローン病患者に対して、本薬 1、5、10 及び 20mg/kg（各群 5 例）のオープンラベル単回投与を行った際の有効性及び安全性の検討が欧米にて行われた（第 II 相試験 [クローン病]（試験番号：C0168T）；資料番号ト一）。有効性の評価として、クローン病治療を目的とした新規の薬剤治療などを行うことなく CDAI が観察期より 70 低下した場合を CDAI 改善とした。主要有効性評価項目は投与後 4 週以内の CDAI 改善であり、1、5、10 及び 20mg/kg 群においてそれぞれ 100% (5/5)、80.0% (4/5)、100% (5/5) 及び 80.0% (4/5) と、各群において 80% 以上の高い改善率が得られた。また、全患者の 90% (18/20) に、投与後 12 週間のいずれかの評価時点で CDAI 改善が認められた。12 週時点の CDAI 改善率は、1、5、10 及び 20mg/kg 群において、それぞれ 20.0% (1/5)、66.7% (2/3)、80.0% (4/5) 及び 50.0% (2/4) であり、1mg/kg 投与群に比較して 5mg/kg 以上の投与群ではいずれも CDAI の改善が維持された。また、内視鏡による重症度評価（VAS）において、1mg/kg 群では改善が全く見られなかつたが、5mg/kg～20mg/kg 群では 4 週時点で改善が認められ、8 週まで維持された。IBDQ（炎症性腸疾患質問票）においては、全用量で 12 週まで改善が認められた。副作用は、38.1% (8/21) に認められ、めまい、疲労感及び視覚異常などであったが、重篤なものはなかった。用量毎の発現率は、1mg/kg 群で 60% (3/5)、5mg/kg 群で 80% (4/5)、10mg/kg 群で 0% (0/5)、20mg/kg 群で 20% (1/5) と用量相関は認められなかった。HACA は評価した 15 例中 5 例 (33.3%) で認められ、その中で 3 例は 1mg/kg 群であった。以上より、5mg/kg 以上が有効な用量であると推定された。

第II/III相二重盲検試験【クローン病】(試験番号:C0168T)では、既存治療で効果不十分な中等度から重度の活動期クローン病患者に対して、プラセボを対照とした二重盲検下で5、10及び20mg/kgの初回投与を行い【投与開始期(初回投与)】、4週時にCDAI改善が認められなかった患者に10mg/kgのオープンラベル投与を行い【投与開始期(オープンラベル投与)】、さらに初回投与あるいはオープンラベル投与期のいずれかの投与8週後にCDAI改善が認められた患者を再割付し、引き続き12週後からプラセボを対照とした10mg/kgの8週毎4回の投与を行った【複数回投与期】(資料番号ト一)。初回投与において、プライマリーエンドポイント(主要評価項目)である4週後のCDAI改善率はプラセボ投与群の16.7% (4/24)に対して、5、10及び20mg/kg群でそれぞれ81.5% (22/27)、50.0% (14/28)及び64.3% (18/28)であり、本薬投与群の合計は65.1% (54/83)と、プラセボ投与群に比べ有意に高いCDAI改善率が認められた($P<0.001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定)。また、12週後でも、プラセボ群12.0% (3/25)に対して5、10及び20mg/kg群でそれぞれ48.1% (13/27)、28.6% (8/28)及び46.4% (13/28)であり、有意に高いCDAI改善率が認められた($P=0.024$ 、Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定)。以上のように、CDAI改善率においてプラセボ群に比較して本薬群(5~20mg/kg)のいずれにおいても投与後から12週間まで高い改善率が維持され、さらにクローン病内視鏡指数(CDEIS)及びIBDQにおいてもいずれの投与群でも改善が認められた。副作用発現頻度は、プラセボ群では平均観察期間6.9週で24.0% (6/25)であり、本薬群では平均観察期間10.1週で34.9% (29/83)と本薬群で高かったが、観察期間あたりでは副作用の発現頻度に違いはなかった。プラセボ群と比較して明らかに発現率に差がある項目は認められていないが、発疹・皮疹、発汗増加及び血圧低下などの過敏症状が本薬群で多く見られた。なお、初回投与では重篤な副作用は認められなかった。初回投与あるいはオープンラベル投与によって効果の認められた症例に対し、10mg/kgを8週毎4回の投与を行ったときの48週までの評価では、本薬群はCDAI改善率及び寛解率において、プラセボ群と比較して大きな効果減弱が認められなかつたが、有意な改善維持効果は確認できなかつた。副作用の発現率は、プラセボ群では平均観察期間30.7週で36.1% (13/36)に対して、本薬群では平均観察期間32.5週で54.1% (20/37)で同程度であった。発現頻度の高い項目は、発疹・皮疹などの過敏症状であった。重篤な副作用は、オープンラベル投与期及び複数回投与期で8例認められた。内容は肺炎などの感染症(3例)、注入時の血圧変動・呼吸困難(3例)、悪性リンパ腫(1例)及びループス関節炎(1例)であった。また、全期間を通じてのHACAの発現は16% (10/62)であった。

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

III. 排膿を示す外瘻を有するクローン病患者(T)

第III相二重盲検試験 [クローン病] (試験番号 : C0168T)においては、排膿性外瘻（肛門周囲瘻孔を含む）を有するクローン病患者に対して、プラセボを対照として本薬 5mg/kg あるいは 10mg/kg を 0、2 及び 6 週の 3 回投与したときの、有効性、安全性及び薬物動態を検討した（資料番号ト一）。投与後少なくとも 1 カ月間、排膿性瘻孔の数が観察期と比べて 50%以上閉鎖している割合（50%閉鎖率）を有効性のプライマリーエンドポイントとした。50%閉鎖率は、プラセボ投与群 25.8% (8/31) に対して、5mg/kg 投与群及び 10mg/kg 投与群でそれぞれ 67.7% (21/31) 及び 56.3% (18/32) であり、本薬群が有意に高かった ($P=0.002$ 及び 0.021、両側 Fisher 直接法)。また、全瘻孔が閉鎖した率は、プラセボ群が 12.9% (4/31) に対して、本薬 5 及び 10mg/kg 群ではそれぞれ 54.8% (17/31) 及び 37.5% (12/32) であり、本薬投与群が有意に高かった ($P=0.001$ 及び 0.041、両側 Fisher 直接法)。50%閉鎖率及び全瘻孔閉鎖率のいずれにおいても、10mg/kg 投与群に対して 5mg/kg の方が若干閉鎖率が高かったが、本質的な差はないと判断された。副作用の発現率は、プラセボ群では平均観察期間 19.8 週で 45.2% (14/31) に対して、本薬群では平均観察期間 21.2 週で 50.8% (32/63) と同程度であった。用量間においても明確な副作用の発現率の差は認められなかった。プラセボ群と比較して発現頻度の高い項目は、疲労感、嘔気、湿疹及びそう痒であった。重篤な副作用は、本薬 10mg/kg 群で 3 例（肺炎、せつ症及び肛門膿瘍）に認められた。また、HACA の発現は、6.0% (3/50) であった。

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

IV. 海外におけるクローン病を含む全ての疾患での安全性のまとめ

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

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

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

①投与時あるいは投与直後に見られた有害反応（投与時反応）

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

②感染症

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

③自己抗体/ループス様症候群

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

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

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

④リンパ増殖性疾患

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

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

V. 国内臨床試験

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

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

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

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

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

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

(2) 審査センターにおける審査内容

審査センターは、主として以下の点について検討を行った。

【本薬の臨床的位置付けについて】

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

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

【海外データと国内データの比較可能性について】

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

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

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

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

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

【本薬の用量設定の妥当性】

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

【外癪を有するクローン病に対する効能について】

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

肛門病変」は除外されているが、これは類薬の臨床試験に従った結果である。このため、国内では試験が実施されていないが、海外での外瘻を有するクローン病患者に対するプラセボ対照の第III相試験（T₁）において、本薬 5mg/kg あるいは 10mg/kg の 3 回投与による 50%閉鎖率は、プラセボ群 25.8% (8/31)、本薬群 61.9% (39/63) であった。さらに、投与前の CDAI が 220 以上であった症例において、12 例中 11 例 (91.7%) に症状寛解（CDAI が 150 未満まで改善）が認められ、かつ外瘻の閉鎖が認められた。一方、症状寛解は認められなかつたが外瘻の閉鎖が認められた症例は 8 例中 3 例 (37.5%) であった。したがって、本薬投与症例において、CDAI を指標としたクローン病の症状寛解と瘻孔の閉鎖は相関していると考えられた。これらから、申請者は国内では外瘻を有する症例での臨床評価は実施していないが、既存治療で効果不十分な中等度から重度の活動期クローン患者の臨床試験成績より、本対象に対しても有効性が示唆される。また、外瘻は重篤な病態であり、患者の不快感も強く、既存内科治療への反応性が低いことや手術療法も再手術率が高いことが報告されていることから、プラセボ対照の海外臨床試験での本薬の高い有効性を考慮して適応に含めることにしたと申請者は回答した。

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

【本薬の安全性について】

審査センターは、本薬の長期投与により悪性腫瘍の発生頻度が上昇する可能性について、臨床試験データからの検討を求めた。臨床試験中あるいは追跡調査中に発生した悪性腫瘍は、海外クローン病の試験期間中に発生した B 細胞リンパ腫 1 例、追跡期間中に甲状腺乳頭状癌、前立腺癌、腸の印環細胞癌及び皮膚癌の計 4 例が報告されている。海外慢性関節リウマチ試験では、B 細胞リンパ腫 2 例、黒色腫 2 例、ホジキンリンパ腫、胃腺癌、大腸癌、骨髄腫、皮膚基底細胞癌各 1 例の計 9 例、海外慢性関節リウマチ試験中 T₁/ATTRACT でリンパ腫、扁平上皮癌と悪性黒色腫の併発、直腸腺癌の計 3 例、国内慢性関節リウマチ試験で乳癌、肺癌各 1 例、海外 HIV/AIDS 罹患患者試験で B 細胞リンパ腫 1 例が報告されている（総投与例数：海外 771 例、国内 118 例）。慢性関節リウマチ及びクローン病では悪性腫瘍の発生率が高いこと、慢性関節リウマチでは罹病期間と発生率が相関していること、免疫抑制剤の使用症例で悪性腫瘍の発生率が高いことに関する報告もあり、現時点では本薬

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

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

HACAの出現と投与時反応の関連性について、外癆症例での複数回投与を考慮して検討させた。全試験及びクローン病試験において、投与時反応の発現率はHACA陰性例でそれぞれ10.8%（全試験：22/203）、13.8%（クローン病試験：16/116）、陽性例でそれぞれ36.3%（29/80）、38.9%（7/18）であり、陽性例で高かった。投与回数別での発現率は、2回目の投与時に10.2%（31/304）と上昇し、このうち重篤な投与時反応は4例（クローン病試験T₀で3例、慢性関節リウマチ試験T₀で1例）に発現し、投与中止に至っている。HACAの產生は3例に確認されているが、全例とも投与中止や薬剤処置などにより回復し、可逆性であった。また、54週間で15回の複数回投与を行っている海外慢性関節リウマチ第III相試験（T₀）では、再投与による投与時反応の増加は認めず、重篤な投与時反応も出現していない。以上より、申請者はHACA出現とアナフィラキシーショックのような不可逆的反応との関連性はあると思われると回答した。

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

【本薬の臨床評価の評価項目について】

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

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

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

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

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

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

【効能・効果及び用法・用量について】

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

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

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

3. 医薬品機構による資料適合性調査報告及び審査センターの判断

1)適合性書面調査に対する審査センターの判断

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

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

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

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

4. 総合評価

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

[効能・効果]

既存治療で効果不十分な次の状態を示すクローリー病の治療：

- ①中等度から重度の活動期にある患者
- ②排膿を示す外瘻を有する患者

[用法・用量]

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

平成 13 年 2 月 9 日

審査報告 (2)

1. 申請品目

販売名 レミケード点滴静注用 100
一般名 インフリキシマブ（遺伝子組換え）
申請者 田辺製薬株式会社
申請年月日 平成 11 年 9 月 27 日

2. 審査の概要

審査センターは、審査報告(1)をもとに専門に関わる委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

1) 規格及び試験方法並びに安定性に関する資料について

(1) 規格及び試験方法について

①不溶性微粒子試験

審査センターは、本剤は用時溶解して用いる注射剤であるため不溶性微粒子の規格が必須であると考え、不溶性微粒子試験が設定されていないことの理由について尋ねた。申請者は、本剤を注射用水で溶解したときに生成するタンパク質性微粒子の性質上、光遮へい型自動微粒子測定法を利用した場合その測定値が非常にばらつきやすいことを説明し、加えて投薬時には $1.2\mu\text{m}$ のインラインフィルターを使用するため、不溶性微粒子試験で検出される大きさの粒子は除去されることを、実測値を踏まえて説明した。また、代替試験として設定した粒子試験について、不溶性微粒子試験と比較することによりその規格値を適正に設定したと回答した。審査センターは、用法・用量欄に投薬時には必ずインラインフィルターを使用することを記載するならば本規格の設定で差し支えないと判断した。

②純度試験の SDS-PAGE 試験法

審査センターは、製剤の SDS-PAGE 試験法は μm のフィルター処理した液について実施しているが、製剤は医療現場で $1.2\mu\text{m}$ のインラインフィルターで不溶物をろ過した後、患者に投与されるため、本試験法では患者に投与される際の品質を保証していない危険性があると判断した。そのため申請者に、製剤を μm と $1.2\mu\text{m}$ のフィルターでそれぞれ処理した液につき SDS-PAGE を実施し、両者に差がないことを立証すること、差が認められた場合には試験方法を $1.2\mu\text{m}$ のフィルターを用いるものに変更すべきであると指摘した。申請者はこれに同意し、現在、試験を実施中である。試験結果は平成 年 月 日までに審査センターに報告される予定であり、フィルター間

で差が認められたときは試験法の再設定を速やかに実施すると申請者は回答している。審査センターは、本回答を了承した。

③糖鎖の不均一性

本薬には1分子あたり2本のN結合型2本鎖複合型の糖鎖が結合しているが、

により計 種類の分子種が存在することが確認されている。審査センターは、この糖鎖不均一性に基づく各分子種の存在比は規格として設定されていないが、現在の科学水準で評価する限り、糖鎖の不均一性について規格試験法に設定すべきであると判断し、試験法の設定を求めた。これに対して申請者は、工程内管理試験としてマススペクトロスコピーによる分子量分布試験を設定すると回答した。しかし、分子量分布試験は定性的な情報は与えるものの定量的ではないことから不十分であると判断し、糖鎖の不均一性に関する定量的な試験法の設定を求めた。申請者は、工程内管理試験として上述の方法に替えて、により

により定量する糖鎖分析法を設定し、存在比に基準値を設定して糖鎖の不均一性を一定の幅で管理することとしたと回答した。審査センターはこれを了承した。

④製剤の溶状

審査センターは、製剤の純度試験として設定された溶状の色調が実測値に合致していなかったことから、規格の修正を求めた。申請者は、色調に関する規格の記載事項を修正すると回答し、審査センターはこれを了承した。

上記の規格及び試験方法に係る申請者の回答及び審査センターの判断については、専門委員から支持された。

(2) 溶解液及び希釀液について

本剤は凍結乾燥品であるため、注射用水で溶解した後、日局生理食塩液で希釀して調製するとされている。審査センターは、溶解液として生理食塩液を用いることの可否及び他の輸液による希釀が可能であるかどうか尋ねた。申請者は、溶解液として生理食塩液を用いたとしても品質に影響は見られないと回答した。しかしながら、医療現場で汎用される5%ブドウ糖液を用いて溶解した場合、24時間保存後の等電点電気泳動の泳動パターンに変化が認められたこと、また微量のZn²⁺又はFe³⁺の存在下で不溶物の発生が認められたことから、希釀液として生理食塩液以外の注射用液を用いることはできないと回答した。また、それに伴い、審査センターは本剤溶解時の注意事項も含め、添付文書での適用上の注意を改訂させた。

(3) 輸入承認申請書の記載について

審査センターは、本薬の品質と規格を保証する部分の記載については輸入承認申請書の

製造方法欄に漏れなく記載する必要があると指示し、申請者は、MCB 及び MWCB の調製法及び管理方法並びに細胞培養及び分離精製の各工程等の記載を詳細なものに改め、審査センター及び専門委員はこれを了承した。

(4) 安定性について

製剤の加速試験（30°C、24 カ月保存）の結果、粒子試験及び不溶性異物試験にわずかな経時変化を認めた他は安定であり、苛酷試験（光）では 120 万 Lux·hr、総近紫外放射エネルギー200W·hr/m²の曝露によっても、変化を認めず安定であった。

以上の結果及び長期保存試験の結果より、申請者は、製剤は無色ガラスバイアル中、2~8°Cの保存条件下で、3 年間安定であるとした。

2) 毒性に関する資料について

専門協議において、TNF α を阻害することにより免疫作用の減弱が懸念されることから、がん原性試験実施の必要性が指摘された。これに対して申請者は、現時点ではがん原性試験を実施する必要はないと考えると回答し、その理由を下記のように述べた。

本薬はヒト TNF α に特異性のあるキメラ（マウス・ヒト）型モノクローナル抗体であり、ヒト、チンパンジーの TNF α に対して強い抗 TNF α 作用を示すが、マウス、ラット及びアカゲザルなどの実験動物に対し交叉反応性を持たず、これらの TNF α の作用を抑制しないことが確認されている。したがって、本薬の薬理作用に基づく毒性プロファイルを明らかにする評価方法として、通常の実験動物を用いた毒性試験は不適切であると考えられる。さらにラット反復投与毒性試験では異種タンパク質に対する免疫反応が強く発現し、反復投与時の毒性評価は困難となっている。したがって、TNF α を本薬と同様の形で抑制する代替抗体の作製ができれば有用な情報となり得ると考え、抗マウス TNF α ラット/マウスキメラ抗体の創出を行った。この抗体を用いて、マウスの TNF α の作用を抑制した場合の影響を、マウス生殖毒性試験で評価し、更に現在 6 カ月間慢性毒性試験を実施している。生殖毒性試験において毒性所見は認められず、6 カ月間慢性毒性試験の 3 カ月の中間成績においても毒性所見はみられていない。

一方、TNF α 欠損マウスのデータを集積したところ、TNF α 欠損マウスは野生型マウスに比べて自然発生腫瘍の増加はなく、既知の発がん物質を TNF α 欠損マウスに適用した発がん性試験においても、野生型マウスと比較して腫瘍発生の増加は認められていない（米国 BLA Supplement for Rheumatoid Arthritis 資料）。

以上のように、本薬を用いた長期毒性試験において毒性所見が得られていないこと、本薬に遺伝毒性が認められていないこと、本薬の代替抗体による試験で毒性所見が確認されていないこと、TNF α 欠損マウスを用いた試験で腫瘍発生及びその増加に影響を与えていないことなどから、申請者は本薬あるいは代替抗体を用いて実験動物でがん原性試験を実施する意義は乏しいと回答した。なお、 年 月より、米国で 試験（クローン病

患者を対象に本薬の投与の有無に関わらず、プロスペクティブに
イベント、QOL、疾患の状態などを評価する）が開始され、その試験を通じて本薬のヒト
における腫瘍形成に対する影響が評価できると考えていると説明した。

以上の回答を受け、専門委員及び審査センターは、本申請がクローン病の急性期における寛解導入という限定された期間での投与を前提としていることから、この期間における安全性に対して重大な問題を指摘する毒性試験結果はないと判断し、申請者の回答を基本的には了承した。

ただし、現在開発中のクローン病の寛解維持療法及び慢性関節リウマチを適応として、
本薬を長期間投与することの安全性については、改めて検討する必要があると考えている。

3) 薬理に関する資料について

専門委員より、種々のヒト TNF α トランスジェニックマウスに認められた薬理作用とヒトの病態との関連性について説明が求められ、申請者は以下のように回答した。

ヒト TNF α を高発現する TNF α トランスジェニックマウスにおいては、遺伝子発現細胞の違い等によって発現する形質（病態）が系統により異なっており、腸管の病理学的变化を示す系統が未だ確立されていないなど、TNF α が関与するとされるヒトの病態と全ての面において一致しているわけではない。しかしながら、これらのトランスジェニックマウスに見いだされる消耗性疾患及び多発性関節炎等の病態生理学的、病理学的変化については、TNF α が関連するとされるヒトの病態との類似性を指摘することができる。トランスジェニックマウスがヒトと類似した病態を示す理由として、ヒト TNF α に対して、マウスの TNF α 受容体の 1 種 TNFR I がヒト TNFR I とほぼ同等の親和性を有することから、マウス TNFR I にヒト TNF α が結合することにより炎症性生物活性作用が発現すると考えられている。本薬はこれらトランスジェニックマウスの病態を改善させることから、ヒト TNF α と TNFR I との結合を阻害することが推測される。さらに、これらマウスマodelにおける TNF α の生物学的活性の中和作用は、ヒト TNF α とクローン病の疾患活動性との関連から、本薬がクローン病の病態を改善し得ることを示唆している、と説明した。審査センターは、これらのモデル動物を使用した実験は、本薬の薬理作用を示す実験として適切であると判断し、専門委員もこれに同意した。

4) 臨床に関する資料について

臨床に関する資料については、本薬の有効性及び安全性に係る主要な問題点について専門委員との協議を行った上で、更に安全性と市販後調査について申請者に回答を求め、検討を行った。

- (1) 本薬のクローン病に対する有効性の臨床評価は適切に行われているか（海外試験成績の外挿性も含む）

(2) 用量設定の妥当性について

上記二点については、本疾患が難治性希少疾病であり、新しい治療法の臨床応用が強く望まれていることから、国内臨床試験症例数は少ないが、海外用法・用量を参考として承認して差し支えないとする審査センターの意見に、専門委員は同意した。データの外挿性についても、専門委員は、海外臨床試験において使用された CDAI の妥当性、70 ポイント以上を改善とする根拠も論理的であり、受入れ可能と判断するとした。しかしながら、本薬の臨床的位置付けとして、本疾患に有効性が確認されている他の治療法（ステロイド、メサラジン、サラゾスルファピリジン等による薬物療法及び成分経腸栄養療法）に抵抗性になった症例に対して使用する薬剤であるため、そのことを明記するべきとの意見が専門委員より出された。

(3) 外瘻患者に対する適応について

外瘻患者への投与は、この病態に対する有効な治療法が現状では他にないことを勘案し、承認してよいのではないかとの意見が専門委員より出された。本疾患の手術療法の成績が必ずしも良好でないことを考慮すると、本薬により手術を回避すること、あるいは術後の再発を抑制することが可能になれば、その臨床的有用性は大きいとされた。しかしながら、本疾患での外瘻の 100%閉鎖が 50%以上の症例で実現していることは本薬の有用性を十分推測させるものの、この効果の持続性については未だ明確ではなく、寛解維持療法の臨床試験成績を待つしかない。さらに、本薬の有効性を免疫抑制剤や栄養療法と直接比較した試験は実施されていないため、本薬が第一選択薬となり得るかは明らかではないという意見も出された。審査センターは、以上の協議の結果より、外瘻患者に関する臨床試験成績は海外データしか提出されていないが、本病態に対する治療法の現状を考慮し、外瘻を有するクローン病患者（既存療法で効果不十分な場合）に本剤が適応されることは適切であると判断した。なお、審査センターは市販後に外瘻患者での有効性及び安全性、並びに長期成績（有効性、安全性、HACA など）を確認するため市販後調査が必要であると考えており、専門委員もその必要性に同意した。なお、本效能に対する『效能・効果』の記載については、専門委員より、外瘻からは必ず排膿が見られるので「排膿を示す」との記載は必要ないのではないかとの意見が出された。審査センターもこれに同意し、申請者に『效能・効果』の記載の変更を指示した。

(4) 複数回投与の安全性について

今回の申請は、寛解導入期に対する效能・効果である。しかしながら、本疾患の臨床経過を考慮すれば、寛解導入により症状緩和が得られた後も、その維持のために本薬による維持療法が必要であることは十分推測される。その際、本薬の特殊性から HACA の出現とそれに関連した有効性の減少、安全性の低下が予想される。今回の申請において示された複数回投与に関する臨床成績は限定的なものであり、その安全性は担保されたと判断する

ことはできない。専門委員との協議においても、最も強く指摘された点が本薬の複数回投与時の安全性についてである。現在、寛解維持療法に関する臨床試験が国内外で実施されているが、まだ最終的な結果は報告されていない。このため、市販後調査において申請者に対して情報収集を十分に行うよう指導する必要があるのではないかとの意見が専門委員より出された。さらに、臨床現場で想定される、栄養療法や免疫抑制剤との併用に関する検討も必要であること、及び本薬複数回投与により悪性腫瘍の発生あるいは感染症発症の可能性について、市販後に十分な情報収集が必要であることが専門委員より指摘された。

以上より、本薬の複数回投与に関しては、現時点では十分な臨床成績がなく、HACA の出現などにより、効果の減弱、安全性の低下、及び本薬の免疫抑制作用による悪性腫瘍発生や感染症発症などの可能性が予想されることから、市販後調査において十分な情報収集を実施するとともに、添付文書を適切に修正することが必要であると審査センターは判断した。また、添付文書に「本剤の効能・効果は寛解導入効果のみであり、寛解維持療法での有効性・安全性は確認されていない」旨を明記する必要性があると専門委員より指摘された。審査センターは、本薬の複数回投与の安全性については十分な情報がないため、治療抵抗性のクローン病患者に対する本薬の治療上のメリットと安全性を考慮するとき、上記適応内での投与に限定することが必要と判断した。

なお、複数回投与時の有効性の持続について、審査センターは、審査報告(1)p.11 の 21 行目において「初回投与あるいはオープンラベル投与によって効果の認められた症例に対し、10mg/kg を 8 週毎 4 回の投与を行ったときの 48 週までの評価では、本薬群は CDAI 改善率及び寛解率において、プラセボ群と比較して大きな効果減弱が認められなかつたが、有意な改善維持効果は確認できなかつた。」とし、本薬の改善維持効果は明確ではないとした。これに対して、専門委員より、この治験では複数回投与の開始時期に問題があり、プラセボ群に前投与の本薬の効果が予期せぬほど残ったため結果として有意差が見られなかつたもので、本試験の結果より、連続投与により効果持続の認められる症例群の存在が期待できるという意見が出された。審査センターはこの見解には同意するが、本試験をもって寛解維持効果が十分に示されたとは現時点では判断できないと考えた。

(5) 本薬の安全性に関する添付文書の記載について

審査センター及び専門委員は、本薬の添付文書の記載内容は、現時点での海外、国内試験での安全性情報を集積、解析したもので必要な情報が盛り込まれていると判断した。しかしながら、易感染性、悪性腫瘍の発生、投与時反応などについては更に十分な注意喚起が必要であると考え、現時点では有用性が確立されていない寛解維持療法を目的とした投与を行わないこと、前回治療後 14 週間を超えた再投与の際には遅発性過敏症の発現の可能性が高くなることを具体的に記載するよう指示し、申請者はそれぞれ『重要な基本的注意』及び『慎重投与』に追記した修正案を提示し、審査センターはこれを了承した。

(6) 本薬の安全性に関する主要な問題点

①悪性腫瘍及び感染症の発現状況及びその対応について

悪性腫瘍の発生について、平成 年(年) 月 日現在の国内症例投与終了後 3 年間の追跡調査成績が報告された。クローン病 25 例、慢性関節リウマチ 91 例、悪性関節リウマチ 2 例、ペーチェット病 4 例についての追跡結果から、悪性腫瘍については、乳癌 1 例、肺癌 2 例、舌腫瘍 1 例の発生が確認され、クローン病の症例は乳癌発症例であった。また、海外では、悪性リンパ腫、骨髄腫、悪性黒色腫、扁平上皮癌、直腸腺癌などが報告されている。さらに感染症関係では、以下に記載した結核の発症と、因果関係は不明であるが関連が疑われる B 型肝炎再燃の 2 例（海外）が報告されている。結核の発生については、2000 年 12 月 20 日付けで EMEA より本薬使用例の市販後調査（1998 年 8 月から 2000 年 12 月まで）で 28 例（9 例北米、19 例欧州より発生）の結核が報告され、結核症の疑われる症例は否定されるまで本薬投与を行わないこと、本薬投与前に必ず患者が活動性、潜在性の結核に罹患していないか検討すること、投与中に結核を疑わせる症状が出現した場合には、担当医師に連絡することなどを SPC（Summary of Product Characteristics）と Package Leaflet に追記している。審査センターは、平成 年(年) 月 日に各症例の詳細を申請者より入手し、症例の検討を行った。28 例中 10 例がクローン病の診断、残りは慢性関節リウマチ患者であり、多くの症例がステロイド剤、アザチオプリン、6-メルカブトプリン、メサラジンなどを併用していた。本薬の投与回数は、1 回 5 例、2 回 5 例、3 回 14 例、4 回 1 例、6 回 2 例、不明 1 例であった。慢性関節リウマチの 1 例は死亡、クローン病でも消化管出血と進行性腎不全のため 1 例死亡しているが主治医は結核との関連を否定している。以上の検討の結果、結核を含む重篤な感染症の患者は『禁忌』、結核の既往症のある患者は『慎重投与』とし、また重篤な感染症の発現を『警告』とする必要性があると判断し、添付文書に必要な記載の追記を指示した。

②HACA と投与時反応との関連について

本薬の投与により HACA を産生することがこれまでに報告されている。HACA の産生は投与時反応との関連が疑われることから、再投与時の HACA 測定の必要性を検討するため、申請者に HACA 測定法及び HACA と投与時反応の因果関係について得られている情報を説明するよう求めた。

HACA 測定は、本薬をリガンドとして用いるサンドイッチ ELISA 法であるため、本薬が血中に存在している時期には HACA の測定は不可能である。このため、実際は、本薬投与後 12 週間以上経過した時点（本薬 5mg/kg をクローン病患者に 1 回投与した後の消失半減期は約 8 日であり、約 12 週間以上後で血中から消失することが確認されている）での測定しかできない。したがって、12 週間以降に陽性であれば、HACA の存在を確認できるが、それ以前では測定不能である。現在、本薬存在下での HACA 測定法を検討中であるが、確立はされていない。

HACA と投与時反応の関係について、申請者は海外で実施された試験の結果を挙げて説明した。以前にクローン病の臨床試験に参加した患者に対する再投与（5回まで）試験において、40例中10例に筋肉痛、発疹、発熱などの遅発性副作用が3～12日後に発現しているが、再投与直前は全例HACA陰性であり、10例中1例のみが以前の臨床試験時にHACA陽性を示した経歴があった。遅発性過敏反応を示した10例中6例についてHACA測定を実施した結果、全例でHACAの陽性化を認めた。また、HACA陽性であるが遅発性過敏反応が認められなかった患者は7例であった。これらのことから、遅発性過敏反応後にHACAの検出は可能であるが、再投与前の測定で、遅発性過敏反応の危険性を予見することはできないと回答した。一方、臨床試験全体において試験中にHACAの陽性化が認められた症例（以下HACA陽性症例とする）とHACA陰性症例の投与時反応発現率の比較では、クローン病試験ではHACA陽性症例で38.9%（7/18）、陰性症例で13.8%（16/116）であり、HACA陽性症例に発現例が高かった。慢性関節リウマチを対象とした試験を含めた解析でも同様に、HACA陽性症例で36.3%（29/80）、陰性症例で10.8%（22/203）で、陽性症例での発現率が高かった。また、重篤な投与時反応4例中3例、及び投与時反応のために投与を途中で中止せざるを得なかった9例中5例はHACA陽性症例であった。以上より、HACA陽性患者に投与時反応発現率が高いことは示唆されているが、先にも述べたように、現行のHACA測定法では再投与前の検査法として、投与時反応及び遅発性過敏症を予見することはできないと申請者は回答した。しかしながら、審査センターは、現行の測定法の問題点は理解するが、HACA陽性症例での副作用発現が多いことに注目し、測定法の改良と投与例での継続的なデータ集積が必要であると判断し、申請者に対してその対応を求めた。申請者は、HACA測定を、市販後においても医療機関からの依頼を受けて日常診療の範囲内で実施すると回答したので、審査センターはこれを了承した。また今後、本薬により治療中の患者でもHACA測定ができるような測定法を確立することが必要であるが、現時点では、再投与時の投与時反応を予見する確実な方法はないことから、本薬投与の既往の有無を十分に患者から聴取し、再投与症例では全て慎重に投与を行うべきであると審査センターは考えている。この点については、添付文書に、再投与の患者は『慎重投与』の対象とする旨が既に記載されている。

なお、14週間以上休薬後再投与を行う際の過敏症発現を『警告』とした根拠について、申請者は、本薬のクローン病臨床試験において再投与が実施された症例を再解析し、休薬期間が14週を超える症例数は少ないが、39例、39回の投与で12例の遅発性過敏症が報告されたことによるとしている。一方で、14週以内の再投与例212例、309回の投与では1例も遅発性副作用が認められなかった。これらの解析結果より、添付文書に「14週間以上あけて再投与する場合には、遅発性の過敏症の発現に備え、十分な観察を行うこと。」と記載したと回答した。

（7）市販後臨床試験計画及び現在実施中の本薬の臨床試験について

審査センターは、以上の審査内容を踏まえ、市販後調査の骨子（案）を提出するよう申請者に求めた。

今回申請の効能・効果である急性期治療に関する市販後調査計画の骨子については、中等度から重度の活動期クローニン病及び外瘻を有するクローニン病患者　例を調査対象として、患者背景、併用薬、有効性、有害事象（再投与時も含む）を調査するというものである。さらに安全性情報に重点を置き、自発報告収集を強化し、本薬納入医療機関からの有害事象報告を解析するとの回答であった。

本薬に関しては、現在寛解維持療法の検討のための臨床試験を海外において 2 試験実施中である。C0168T (ACCENT1)は中等度から重度の活動性のある患者を対象に　例を群にわけ、最大 8 回投与、54 週間、追跡期間 202 週の試験、C0168T (ACCENT)は瘻孔閉鎖に関して　例を　群にわけ、最大 8 回投与、54 週間、追跡期間 306 週の試験である。国内におけるクローニン病の寛解維持療法の臨床試験は、CDAI 220 以上 400 以下の症例例を対象に、本薬 5mg/kg を 0、2、6 週目に投与し、以降 8 週ごとに最大 8 回投与する試験である。　年　月より開始され、　年　月時点で 27 例目の投与が開始されている。この他、慢性関節リウマチやペーチェット病を対象とした長期試験も実施中である。これら国内外での市販後調査、市販後安全性情報及び臨床試験により、感染症、悪性腫瘍発生頻度、投与時反応、HACA 発現の頻度と副作用及び効果との関連、併用薬との関連等に関する情報が集積、解析できるとしている。

審査センターは、本計画骨子に従い、市販後調査において十分な情報を収集、解析することが重要であると判断している。

5) 本薬の効能・効果及び用法・用量について

以上の専門に関する委員との協議を踏まえた審査の結果、本薬の『効能・効果』及び『用法・用量』を下記の通り変更するよう申請者に指示した。すなわち、『効能・効果』については、本薬がクローニン病の第一選択薬ではないことを明確にするため、「次のいずれかの状態を示すクローニン病の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）」とし、外瘻を有する患者の病態を考慮して単に「外瘻を有する患者」とした。更に既存治療の内容を説明する『<効能・効果に関連する使用上の注意>』欄の記載を、現在のクローニン病の薬物療法の現状を考慮して「栄養療法、薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤等）などの適切な治療を行っても、疾病に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。」と変更するよう指示した。また、『用法・用量』については、製剤の規格試験法において不溶性微粒子試験の代替試験として粒子試験を認める前提条件として、投薬時のインラインフィルターの使用が不可欠と判断されたため、「なお、本剤投与時には、1.2μm 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。」を追記するよう指示した。

3. 審査報告(1)の訂正

- 1) p.8、24行目「限外ろ過による透析を行い」は「限外ろ過による濃縮及び透析を行い」と訂正する。
- 2) p.8、25行目「ウイルスバリデーション」は「プロセスバリデーション」と訂正する。
- 3) p.13、14行目「血清中未変化体濃度（雄1雌2匹計3匹の平均）」は「血清中未変化体濃度（雄2雌1匹計3匹の平均）」と訂正する。
- 4) p.13、21行目「それぞれ94.8 μ g/mL及び74.6時間あるいは165 μ g/mL及び274時間であった。」は、申請者より資料に記載した数値に誤りがあったとの申し出を受けたので、「それぞれ129.7 μ g/mL及び78.5時間あるいは188.6 μ g/mL及び266.2時間であった。」に訂正する。
- 5) p.20、23行目「前回の投与で液剤を投与された患者においては37.5%（9/24）に遅発性副作用が発現し、前回に凍結乾燥品の投与を受けた患者6.3%（1/16）と比較して高かったが、」は、申請者より資料に記載した数値に誤りがあったとの申し出を受けたので、「前回の投与で液剤を投与された患者においては39.1%（9/23）に遅発性副作用が発現し、前回に凍結乾燥品の投与を受けた患者5.9%（1/17）と比較して高かったが、」に訂正する。
- 6) p.22、26行目「国内試験で1,200kcal/日以上の栄養療法及びステロイドを併用していた例が25例中11例（44%）」は「国内試験で1,200kcal/日以上の栄養療法又はステロイドを併用していた例が25例中11例（44%）」に訂正する。
- 7) p.26、33行目「5-アセチルサリチル酸製剤」は「5-アミノサリチル酸製剤」と訂正する。
なお、上記の訂正に伴う審査結果の変更はない。

4. 総合判断

以上の審査結果より、本品目を下記の通り効能・効果及び用法・用量を修正し、効能・効果に関する使用上の注意及び用法・用量に関する使用上の注意を付した上で、承認することは差し支えないと判断し、医薬品第一部会において審議されることが妥当であると判断した。本薬は、希少疾病用医薬品であることから、再審査期間は10年とすることが適切と判断する。なお、急性毒性及び用法・用量から見て原体は劇薬に該当すると考える。また、本品目はマウス/ヒトキメラ型抗TNF α モノクローナル抗体でキメラ抗体として新規のものであり、既承認薬の塩類、誘導体、置換体等で薬理作用が既承認薬と類似のものは言えないため、薬事分科会審議とすることが適切と考える。

【効能・効果】

次のいずれかの状態を示すクローゼン病の治療（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

外癪を有する患者

＜効能・効果に関する使用上の注意＞

栄養療法、薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤等）などの適切な治療を行っても、疾病に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

〔用法・用量〕

- ・ 中等度から重度の活動期にある患者：

体重 1kg 当たり 5mg を 1 回点滴静注する。

- ・ 外癆を有する患者：

体重 1kg 当たり 5mg を 3 回（初回、2 週後、6 週後）点滴静注する。

なお、本剤投与時には、 $1.2\mu\text{m}$ 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。

＜用法・用量に関する使用上の注意＞

1) 再治療

本剤の効果は投与終了 2 週後には発現し、数週間にわたって効果が維持されることが確認されている。したがって、治療後少なくとも 2 週間の経過観察を行い、効果が認められた後に、クローン病の症状が再燃した場合には、再治療を行ってもよい。なお、再治療の長期にわたる有効性は確認されていない。また、再治療する場合には、遅発性の過敏症の発現に備え、十分な観察を行うこと。

2) 投与方法

本剤は独立した点滴ラインにより 2 時間以上をかけ、緩徐に点滴静注すること。

衛研発 第 3730 号

平成 13 年 11 月 1 日

厚生労働省医薬局長

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書(2)

平成 13 年 2 月 9 日衛研発第 2128 号にて審査結果を報告した医薬品レミケード点滴静注用 100 について医薬品医療機器審査センターでの追加の審査結果を以下の通り報告する。

審査結果

平成 13 年 11 月 1 日作成

[販売名] レミケード点滴静注用 100

[一般名] インフリキシマブ（遺伝子組換え）

[申請者名] 田辺製薬株式会社

[申請年月日] 平成 11 年 9 月 27 日

[審査結果]

<総合評価>

医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断する。

効能・効果

次のいずれかの状態を示すクロール病の治療（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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤等）等の適切な治療を行っても、疾病に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

用法・用量

中等度から重度の活動期にある患者：

体重 1kg 当たり 5mg を 1 回点滴静注する。

外瘻を有する患者：

体重 1kg 当たり 5mg を 3 回（初回、2 週後、6 週後）点滴静注する。

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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1) 再治療

本剤の効果は投与終了 2 週後には発現し、数週間にわたって効果が維持されることが

確認されている。従って、治療後少なくとも 2 週間の経過観察を行い、効果が認められた後に、クローン病の症状が再燃した場合には、再治療を行ってもよい。なお、再治療の長期にわたる有用性は確認されていない。また、再治療する場合には、遅発性の過敏症の発現に備え、十分な観察を行うこと。

2)溶解及び希釈方法

本剤 1 バイアル当たり 10mL の日局注射用水で溶解する。患者の体重から換算した必要溶解液量を約 250mL の日局生理食塩液に希釈し、他の注射剤、輸液等とは混合しないこと。

3)投与方法

本剤は独立した点滴ラインにより、2 時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。

審査報告

平成 13 年 11 月 1 日作成

【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】 田辺製薬株式会社
【申請年月日】 平成 11 年 9 月 27 日（製剤の輸入承認申請）

1. 審査内容

審査センターでは、本薬の製造工程中で使用された培養用培地成分に、伝達性海綿状脳症（TSE）に関するリスクの潜在性から医薬品原料としての使用を禁止した局長通知に抵触するウシ由来成分が含まれていることから、このウシ由来成分の安全性について評価を行った。また、審査報告書（平成 13 年 2 月 9 日衛研発第 2128 号、以下審査報告書(1)）作成後に報告された本薬の安全性に関する情報についても評価したので、以下に記述する。

(1) 本薬の製造に使用されるウシ由来成分の安全性について

本薬の製造には、細胞培養の培地成分としてウシ脾臓に由来する成分（商品名）が使用されているが、ウシ脾臓は平成 12 年 12 月 12 日発出の局長通知（医薬発 1226 号「ウシ等由来物を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」）において医薬品原料として使用することが禁じられた成分にあたる。審査センターでは、本薬の品質において の安全性は重要な問題であると認識し、この問題に関して専門委員と 2 度の協議を開催し本薬の安全性を評価した。

1) について

はペプトンの一種であり、ウシの脾臓及び血液を酵素で加水分解して得られるアミノ酸とペプチドとの混合物である。ウシ海綿状脳症（BSE）を含め、TSE では分子量 3～3.5 万の糖タンパク質である感染性プリオラン（PrP^{Sc}）が伝達物質とされ、感染した動物の PrP^{Sc} を含む組織を摂取することにより感染するとされている。BSE の感染性に関する欧州連合薬事委員会のリスク評価では、ウシ脾臓は硬膜及び腸等と同じくカテゴリー II に分類され、脳及び脊髄等（カテゴリー I）に次いで危険な臓器であるとされている。

審査センターは を製造工程に用いることにより本薬に潜在する BSE 感染の危険性について申請者の見解を尋ねたところ、申請者は以下の点から危険性はないと考えると回答した。

① は BSE 非発生地域のウシを由来とする原料のみを使用しているこ

と

- ② の分子量分布を測定したところ分子量 以上のものは認められないため、PrP^{sc}が混入している可能性は低いと考えられること
- ③ 万一 中に PrP^{sc}が混入していたとしても、培地に添加する前に分画分子量 膜を用いた限外ろ過処理を行っているため、製造工程への PrP^{sc}混入を防止できること
- ④ 本薬の精製工程により、原液及び製剤への PrP^{sc}混入を防止できること

審査センターは、生産国が現時点では BSE 非発生地域であったとしても、将来発生地域となる可能性があることから、培地成分をウシ脾臓由来でないペプトンやアミノ酸混合培地等へ切り替える必要があると判断し、申請者に製法の見直しを検討するよう求めた。これに対して、申請者は、培地を変更する場合には培養工程のバリデーション等に数年を要するため、即時対応は不可能と回答した。

2) 本薬生産用培地の安全性評価について

審査センターは、培地成分としての の安全性について、申請者より提出された安全性に関する資料に基づき専門委員との協議を行った。

① PrP^{sc}が原料中に混入した場合の除去の可能性について

の製造工程において、PrP^{sc}は であるため、処理を行っても感染性には影響がないと推測され、PrP^{sc}除去に有効であろうと考えられるのは、培地に添加する前に実施されている限外ろ過であるとの意見が専門委員から出された。限外ろ過処理を、カットオフ値を変えて 2 回繰り返すことも提案された。また、培養細胞系において、培養細胞が大量の正常プリオン (PrP^c) を生産する場合には、培養液中に PrP^{sc}が混入すると PrP^cの異常化が起こりうることが報告されている (*J. Virol.*, 74: 320, 2000) ことから、もし PrP^{sc}が培地中に混入していた場合には、培養工程における PrP^{sc}の増加についても考慮する必要があり、最終製剤でバイオアッセイを行い PrP^{sc}の混入を否定する等を追加すれば、さらに本薬の安全性は高まるであろうとの意見が専門委員より出された。

限外ろ過処理による PrP^{sc}除去可能性について、申請者はスクレイピーブリオンを用いた報告 (Golker c. F., et.al., *Biologicals*, 1996; 24, 103) を引用してその根拠としているが、実際の製造工程モデルによりその能力を評価することが必要であるとの意見が専門委員より出された。

また、細胞培養による本薬生産後の精製工程においては、数種類のカラムクロマトグラフィーが実施されていることから、万が一培養上清に PrP^{sc}が混入していても除去されるとの申請者の主張については、クロマトグラフィーにおける PrP^{sc}の挙動が明らかにされていないことから、確証はないとの指摘が専門委員より出された。

なお、以上の議論は原料のウシ脾臓に PrP^{sc} が含まれていないことを前提としており、PrP^{sc} が存在する材料を使用しても限外ろ過による除去工程があるから安全であるとすることはできない、と結論された。

②PrP^{sc} の検出について

製剤の安全性は、最終的には PrP^{sc} のアッセイで確認できるのではないかとの意見が専門委員より出された。現時点では、医薬品の試験法として実用化が可能な感度の高いアッセイ系は確立されていないが、バイオアッセイ以外にも高感度の検出方法が開発されつつあるとの情報提供が専門委員よりあった。

③培地成分の代替可能性について

現在の非発生地域が発生地域になった場合を想定し、培地に添加されるペプトンをウシ脾臓由来でないものへ切り替えることが必要であるという審査センターの考えは、専門委員により支持された。また、一般論として、PrP^{sc} に感染した場合、その初期段階では PrP^{sc} は脾臓やリンパ節に蓄積すると考えられ、ウシが BSE を発症していなくても脾臓やリンパ節に PrP^{sc} が存在しないとは言い切れないとの見解も示された。培地成分の原料の切替えについては、製造工程を通しての品質の確保を見直すために時間を要する点については理解できることから、切替えの進捗状況の報告を求めることが必要であるとの意見が出された。

④本薬の安全性に関して提起された問題について

専門協議での協議を踏まえ、審査センターは以下の点について申請者に再度見解を求めた。

- ・ PrP^{sc} 除去に関する限外ろ過の有効性を確認する PrP^{sc} クリアランス試験の実施可能性
- ・ 添付文書の重要な基本的注意の項に、現在提供されている製品のリスクに関して注意喚起する方策

3) 限外ろ過工程の評価及び本薬の安全性評価について

ウシ由来成分の安全性に係る第 1 回専門協議の結果を受け、
を本薬生産用培地に添加する前に実施している限外ろ過工程について、本薬の製造元である米国セントコア社で PrP^{sc} クリアランス試験が実施され、その結果が申請者より提出された。

試験は PrP^{sc} 含有試料としてスクレイピー（ 株）に感染したハムスターの脳ホモジネートを使用して実施され、分画分子量 kDa の膜を用いて限外ろ過処理を行い、高感度ウエスタンプロット法を用いて PrP^{sc} の除去効率を求めたものである。種々の条件設定による試験の結果、ろ過後の液はいずれも検出限界以下であり、クリアランスファクター（ ）は平均 以上とされた。

申請者はこの結果を踏まえ、下記の点から の安全性を主張した。

- ① の原料として使用するウシの原産国北米では BSE は発生していない
- ② BSE 感染ウシの脾臓に感染性が認められたとの報告はない
- ③ 原料のウシ脾臓は 分子量 以下に分解されている
- ④ バリデーション結果より、 中に PrP^{sc} が混入しても高い効率で除去
が可能である

審査センターは、提出された限外ろ過工程のクリアランス試験結果について、下記のように評価した。

①

している点について、PrP^{sc}除去のための主要な工程がこの限外ろ過工程であることから、その工程評価のための手法としては適切であると判断される。

- ② 実際の系から予測されるよりもはるかに高濃度の脳ホモジネートが添加されている条件下で、添加濃度、処理圧力及び処理速度を変更させることにより、ある程度処理過程の変動も考慮して検討されている。
- ③ PrP^{sc} の検出には生化学的な方法が用いられているが、特異性、直線性、再現性等のバリデーションがなされているなど、現在生物学的試験法も含め種々の測定方法の開発が進められている中、設定された PrP^{sc} 濃度の範囲ではタンパク質の検出法としては信頼性のある方法と判断できる。

以上の本クリアランス試験の結果について、審査センターは、モデルの妥当性の説明及び検出感度の点では必ずしも十分とは言えないが、現在の科学レベルを考慮すると PrP^{sc} クリアランス試験は適切に実施されたと考えた。

これらの資料に基づき、PrP^{sc} クリアランス試験及び本薬の安全性について、ウシ由来成分の安全性に係る第 2 回専門協議を実施した。

専門委員は、本クリアランス試験の妥当性について審査センターの判断に同意した。検出法の感度の点については問題があり、疑陰性を生じる恐れが残る、との見解が示され、将来にわたって感染性のないことを保証するためには、タンパク質の検出ではなく感染性を検出する、バイオアッセイを実施することが必要とされた。なお、高感度バイオアッセイを実施するためには、 年は必要であろうとされた。しかしながら、BSE 非発生国のウシ脾臓を使用することが前提であることも考慮し、審査センターは、本試験による評価で現時点ではやむを得ないと判断した。

また、専門委員より、ヒトのプリオントン病である Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病患者の脳から分子量約 8,000 のプリオントンタンパク質が検出されているとの指摘があり (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1998; 95, 8322 等)、現在の所このタンパク質の感染性やウシ等にお

ける検出に関する報告はないが、今後も積極的に情報収集を行い、注意するべきであることが示された。

4) 本薬のリスク・ベネフィットについて

専門協議の結論を受け、審査センターは本薬の品質を踏まえたりスク・ベネフィット評価を行った。

本薬の本申請における対象疾患は、既存治療で効果不十分な中等度から重度の活動期クローン病患者あるいは排膿を有する外瘻を合併している患者である。クローン病は回腸末端を好発部位とする病因不明の炎症性腸疾患であり、治療法が確立していないことなどから特定疾患に指定され、患者数は約 17,000 人と推定されている。我が国では男女比は 1.7 ~2.3 対 1 と男性優位で、若年者に好発し発症年齢、診断時年齢はいずれも 10 代後半から 20 代前半にピークがあり、15~29 歳で全体の 75% を占める。

症状は腹痛、下痢、発熱、体重減少が 4 主徴とされている。また 40% 以上に肛門病変（肛門周囲膿瘍、瘻孔、痔瘻、裂肛など）がみられる。

臨床経過は寛解と増悪を繰り返しつつ徐々に悪化し、完治することは稀である。内科的治療によって一時的に寛解しても、経過中に腸管の通過障害、内瘻・外瘻、出血などを起こし、外科手術が必要となる。手術後も高率に再発し病変が進展して再手術となることが多い。累積手術率は発症後 5 年で 16%、10 年で 40% といわれている。内科的治療は活動期には入院、安静の上経口摂取を禁じ完全静脈栄養又は経腸栄養とするが、対象患者が若年であることもあり、苦痛を伴うものである。副腎皮質ステロイド、サラゾスルファビリジン及びメサラジンの投与も行われるが、症状の軽減にのみ有効である。寛解維持に有効とされている薬剤は現在ないが、ステロイドや免疫抑制剤を維持投与する方法がとられることが多い。なお、本邦では累積生存率と期待生存率の間に差は認められていない。

本疾患は必ずしも生命予後を著しく短縮するわけではないものの、就労可能な若年者に好発し、生涯にわたり生活全般に多大な制限を課す疾患であり、かつ、治療法の効果、選択肢ともに限られている現状を踏まえると、既存の治療では十分な効果が得られない患者に対する治療薬を医療現場に提供することには、高いベネフィットがあると審査チーム及び専門協議では判断している。

一方、本薬の製造に使用される
について、①BSE 非発生国のウシ脾臓
を使用していること、②分画分子量 の膜を使用して限外ろ過を実施していること、③
限外ろ過工程の除去効率はクリアランス試験により確認されていることから、審査センター及び本問題に関する専門委員は、リスクはかなり小さいと判断している。なお、原料となるウシ脾臓の安全性確保について申請者に確認したところ、原産国である米国の BSE に対するサーベイランス（健康状態の観察、定期的サンプリングによる免疫組織染色法等による検査）及び法的対策（飼料に動物由来タンパク質を使用することを禁止）の経緯、並びに使用するウシの生産者特定の可能性が高いことを踏まえ、現時点での危険性は少ない

と考えるが、米国で今後 BSE の発生が認められた場合には速やかに日本を含む各国規制当局に連絡し、対応を相談する体制を整えているとの回答が得られている。

また、将来にわたる更なる安全性確保のために、限外ろ過による PrP^{sc} クリアランス試験をバイオアッセイによる検出で実施すること、及び培地成分をウシ脾臓を使用しないものに変更することについて検討するよう審査センターが求めたところ、申請者は両方について実施すると回答している。さらに、医療現場への情報提供については、本薬の製造にウシ脾臓が使用されていること及び万一の PrP^{sc} 混入の防止のために採られている対策について添付文書（案）に記載し、医療現場でリスク・ベネフィットを考慮できるよう情報を提供すると回答した。

以上より、本薬の投与対象患者の重篤性に鑑み、当該患者において本薬のもたらすべきベネフィットは PrP^{sc} 汚染のリスクを上回ると審査センターは判断した。

これらの評価の結果、審査センターは本薬について、平成 13 年 10 月 16 日の審査管理課長通知（医薬審発第 1434 号「ウシ等由来成分を原料として製造される医薬品、医療用具等の品質及び安全性確保の強化に係る承認申請等の取扱いについて」）の 3.(2)の除外規定を適用することができると判断した。

(2) 本薬の安全性について

1) 脱髓性疾患の増悪に関して

本薬と類似の薬理作用を示すエタネルセプト（可溶性ヒト TNF- α 受容体修飾タンパク質）について、欧州医薬品庁（EMEA）より 2000 年 10 月 3 日付で、投与により多発性硬化症（MS）などの脱髓性疾患が引き起こされる可能性を指摘するパブリックステートメントが発出された (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/3087100en.pdf>)。審査センターではこれを受けて、本薬の副作用情報のうち MS の既往のない患者で新たに MS を発症した症例がないかどうか、申請者に問い合わせたところ、これまでに 5 症例（注：MS が悪化した症例を含めると 7 症例）が報告されていると回答された。これらの症例は本薬の投与が MS を惹起したことを疑わせるものであり、安全性上重大な問題であると考えられたため、審査センターはこの問題に関して専門協議を開催する必要があると判断した。

専門協議においては、①TNF 抑制作作用を有する薬剤と MS との関連について、②MS を発症した 5 症例と本薬投与の関連について、③本薬の安全性について、④本薬による MS 発症の可能性が疑われる場合、それを予防するために必要な方策について、の 4 点について議論された。

その結果、①に関しては本薬が MS に対する治療目的で臨床試験に使用された際に却つて病状の増悪を招いたとする報告もあることから (*Neurology*, 1996; 47, 1531-1534)、本薬が潜在的あるいは既往の MS の活動性を高める可能性は十分考えられるとされた。

②に関しては、クローン病を含む炎症性腸疾患の 1% の患者で MS を合併しており、これは通常の population よりも 4 倍近い数字であるという報告があり (*Mayo clin. proc.*, 2000;

75 802-806)、また、MS とクローン病は同様な疾患感受性遺伝子を共有しているとの報告もある (*Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1998; 95:9979-9984) ことから、クローン病治療に使用された本薬の作用で脱髓性疾患が顕現化した、もしくは発症が誘発された可能性が示唆されるとされた。

③に関しては、クローン病患者では既存の治療法のみではコントロールしきれない症例も多いこと（ことに、瘻孔病変）、また、外科的治療が潰瘍性大腸炎のように根治療法となり得ないことなども勘案すると、本薬が難治のクローン病に対して有効であることは証明されていることを前提にすれば、MS という新たな病態が発現し得る可能性を十分に患者・医師とも理解した上で、重症のクローン病患者に使用する有用性は認められるのではないか、との意見が出された。しかしながら、脱髓性疾患の有病率が日本は欧米とは異なり低いこと、また、本薬では過敏反応などその他の重篤な有害事象も報告されていることなどから、日本人における本薬の安全性についてのデータ収集が必要であり、市販後可能な限り全例の調査が望ましいとされた。

④に関しては、MS の既往歴を有する患者については禁忌とするのが適当であり、その他の患者についても、本薬投与前に神経内科医の診察や頭部 MRI 等を含む十分な検査により MS の存在を鑑別することが望ましいとされた。また、医師と患者の双方がリスク・ベネフィットに関して十分に理解した上で使用することが望ましいとされた。

以上のような論議を踏まえ、審査センターは申請者に対し、脱髓性疾患に関する添付文書上の記載について再検討を行うよう求めた。これに対し申請者は、脱髓疾患 (MS 等) 及びその既往歴がある患者を禁忌、脱髓疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者を慎重投与とし、十分な検査を行った上で判断することとし、さらに、警告として、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との注意記載をすると回答した。

審査センターは、これらの回答を了承した。

2) 結核の危険性に関して

本薬は欧米ではクローン病及び慢性関節リウマチを効能として既に市販されているが、臨床試験及び市販後を通じ本薬投与患者 17 万症例中に結核が 84 症例報告されている(2001 年 6 月末時点)。この事態を受けて 2000 年 12 月 20 日に EMEA より結核に対する注意についてパブリックステートメントが出され (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/444500en.pdf>)、次いで米国においても、2001 年 8 月 8 日の添付文書改訂で、結核（播種性、肺外結核を含む）の発症が警告として追記された。これらの状況を考慮し、専門協議において本薬投与における結核の危険性に関して再度協議した。海外ではクローン病に免疫抑制剤を併用するなど、日本と治療方法が異なる場合があるため、日本において海外と同様の状況が起こるかどうかは予測し難い。しかし、国内では若い世代の結核発病率の上昇が社会問題化しているなど、結核感染の危険性が海外より低いとはいえないことから、

添付文書などで十分な注意喚起が必要であるとされた。これを受け、申請者は添付文書（案）において、胸部レントゲン検査等の実施を含めた結核に対する注意喚起を整備すると回答した。これらの回答を審査センターは了承した。

専門協議後、本薬投与後の結核発症例について、米国 FDA の MedWatch 自発報告から抽出した 70 例の解析結果が報告され (*N. Engl. J. Med.*, 2001; 345: 1098-1104)、それによると本薬 1～3 回投与での発症が多いこと、播種性結核を含む肺外病変が多いことなどが指摘されている。また、2001 年 10 月 5 日には米国セントコア社は、添付文書中の警告欄に「結核を含む感染症例には死亡例がみられ」ており、「潜在性の結核の有無について検査し、本薬投与前に結核治療が行われなければならない」旨の記載を追加している。審査センターは、これらの情報及び国内の結核に対する取り組み等を踏まえ、本薬投与による結核発症を未然に防ぐ、あるいは早期に発見するための方策を添付文書に適切に記載する必要があると考え、申請者に検討を求めた。申請者は結核に対して、投与禁忌及び慎重投与対象を設定するとともに、注意喚起及び情報提供を一層整備すると回答し、審査センターは添付文書（案）を確認の上、これらの回答を了承した。

3) うつ血性心不全の悪化について

本薬のうつ血性心不全症例に対するプラセボ対照二重盲検試験の結果、本薬群で死亡及びうつ血性心不全悪化による入院症例数が多かったことから、2001 年 10 月 18 日、EMEA よりパブリックステートメントが出された (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/325701en.pdf>)。同日、米国セントコア社より Important Drug Warning として、本薬投与開始にあたり「うつ血性心不全の患者へは投与をしないこと」、また、既にうつ血性心不全を有する患者に本薬が投与されている場合は「うつ血性心不全の悪化がみられる場合は投与中止」し、「うつ血性心不全の悪化がみられない場合にも投与中止を検討し、投与継続の場合はうつ血性心不全の病状を注意深く観察すること」とする注意が公表された。審査センターは当該臨床試験の詳細を求めるとともに、国内添付文書（案）におけるうつ血性心不全の患者に対する措置について申請者に尋ねた。申請者は、当該臨床試験は総括報告書が作成されておらず、あくまで仮集計であるとした上でデータを提出した。それによると、NYHA 分類Ⅲ～Ⅳ度 (EF \leq 0.35) の安定したうつ血性心不全の患者 150 例をプラセボ、本薬 5mg/kg、同 10mg/kg の 3 群に無作為に割り付け、0、2 及び 6 週で静脈内投与し、14 週後の NYHA 機能分類、Global Assessment、うつ血性心不全の悪化による入院及び死亡を主要評価項目として評価した。14 週目におけるうつ血性心不全の悪化による入院及び死亡例は、プラセボ群で 4.2%、本薬 5mg/kg 群で 4.0%、10mg/kg 群で 20.9% (いずれも内訳症例数記載なし) であった。28 週時観察結果では、死亡例がプラセボ群で 0/49 例、5mg/kg 群で 2/50 例 (うち 14 週目までの死亡 0 例)、10mg/kg 群で 5/51 例 (うち 14 週目までの死亡 1 例) であった。また、申請者は国内添付文書（案）における措置として、重度のうつ血性心不全の患者を禁忌、その他のうつ血性心不全の患者を慎重投与とすると回

答した。審査センターはこの回答を了承したが、添付文書（案）には今回の臨床試験結果を可能な限り反映し情報提供に努めるよう求めた。なお、本臨床試験について最終評価が可能となった時点で、添付文書上の記載等に関して再度検討される必要があると審査センターは考える。

4) 悪性腫瘍の発現に関して

2001年10月22日付米国消化器学会（American College of Gastroenterology）総会において、クローン病患者に対する本薬1年間継続投与の臨床試験（プラセボ対照二重盲検試験）の結果が発表され、6例に悪性腫瘍が発現したとの知らせを受けたことから、その詳細について申請者に尋ねた。申請者は、当該臨床試験は海外のクローン病維持療法臨床試験（ACCENT I）であると回答し、年　月　日以降に発現した乳癌の1例を除く5例の詳細を提出した。また、本薬と悪性腫瘍発現との因果関係については、米国セントコア社は関連性は明確でないとの見解をとっており、申請者も同様の考え方である旨を回答した。さらに、申請者は、本薬の臨床試験及び臨床試験終了後3年間の追跡調査において、悪性リンパ腫及びその他の悪性腫瘍が27例報告されていることから、プラセボ投与例と本薬投与例における悪性腫瘍予測例数を算出し、実際に悪性腫瘍が認められた例数との比較を行った。それによると、クローン病全試験における悪性腫瘍の観察例数並びに予測例数は、プラセボ投与例で2例及び0.18例、本薬投与例で6例及び2.66例、慢性関節リウマチ全試験では、プラセボ投与例で0例及び1.37例、本薬投与例で12例及び9.93例、対象疾患を問わない全試験ではプラセボ投与例で2例及び1.57例、本薬投与例で18例及び12.66例であった（注：データベース上で発生頻度が明らかにされておらず予測例数が算出できない非黒色腫性皮膚癌（本薬群で9例認められた）は、この比較集計からは除いている）。審査センターは、これらのデータは限定的であるものの、現時点で本薬と悪性腫瘍発現の関連性を否定できるものではなく、今後も悪性腫瘍発現に関して調査を行い続ける必要があると考えている。また、前述のように、本薬使用の際は、医師及び患者の双方が本薬使用によるリスク・ベネフィットを十分に理解することが必要であることから、個々の症例におけるリスク評価のための情報提供が不可欠となる。そのため、審査センターは、因果関係は不明であるが、現時点における悪性腫瘍発現状況について、具体的かつ詳細に国内添付文書に記載される必要があると考え、その旨を申請者に指導した。申請者は、悪性腫瘍の観察例数及び予測例数についての記載を国内添付文書（案）に記載すると回答し、審査センターはこれを了承した。

また、市販後に可能な限り全例について調査を行うよう求めたところ、申請者から本薬を投与された患者のうち可能な限り全例を対象とし、感染症、悪性腫瘍などの発現に留意し、指摘事項を網羅した安全性並びに有効性の調査を行うとの骨子が提出された。

2. 総合評価

本薬は活動期クローン病及び外瘻を有する患者の寛解においてプラセボに比し高い有効率を示すことが確認されたが、結核を含む感染症や過敏症等の重篤な副作用を引き起こすことが確認されていること、脱髓疾患及びうつ血性心不全の悪化との関連が指摘されていることなど、安全性においても重大な問題が指摘されている。本薬の効能・効果については、既に「既存治療で効果不十分な場合に限る」としており、本報告書に記載した安全性の問題を加味して考慮すると、リスク・ベネフィットを考慮しながら使用されることが必要と考えられる。そのため、治療にあたっては医師及び患者が有用性を考慮できるよう、医療現場に適切な情報をもたらすことが必要である。

以上より、添付文書等にて適切な情報提供を行うとともに、安全性については市販後に全例調査を実施することを踏まえ、承認して差し支えないと判断する。なお、本薬の毒性について再度評価した結果、原体及び製剤共に劇薬に指定することが適切と判断する。また、本薬は医薬品第一部会審議、薬事分科会審議とすることが妥当と判断する。再審査期間は10年とすることで、審査報告書(1)の評価から変更はない。

平成 13 年 11 月 20 日

医薬局審査管理課

審査報告書（3）

販売名 レミケード点滴静注用 100
一般名 インフリキシマブ（遺伝子組換え）
申請者名 田辺製薬株式会社
申請年月日 平成 11 年 9 月 27 日

【審査結果】

審査報告書(2)（平成 13 年 11 月 1 日 衛研発 第 3730 号）を下記の通り訂正する。

p.12、15 行目「悪性リンパ腫及びその他の悪性腫瘍が 27 例報告されていることから」
を「悪性リンパ腫及びその他の悪性腫瘍が 27 件 26 例報告されていることから」とする。

なお、この訂正による審査結果の変更はない。