

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 μ 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 μ m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 μ 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 μ mと1.2 μ 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 μ 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) 溶解液及び希釈液について

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釈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釈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 Zn^{2+} 又は Fe^{3+} の存在下で不溶物の発生が認められたことから、希釈液として生理食塩液以外の注射用水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の曝光によっても、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（例で 年、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、腸管の病理学的変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、これらマウスモデルにおける 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、本効能に対する『効能・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意見が出された。審査センターもこれに同意し、申請者に『効能・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効能・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为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ったが、有意な改善維持効果は確認できなかった。」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ったもので、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、ベーチェット病 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-メルカプトプリン、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ン病及び外瘻を有するクローン病患者 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ベ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、1.2 μ 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。」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、前回は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、前回は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、誘導體、置換体等で薬理作用が既承認薬と類似のものとは言えないため、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・効果に関連する使用上の注意>

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 μ 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。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。