

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、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たと回答した。

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ていないため、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という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プ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、高感度ウエスタンブロット法を用いて 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リスク・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、サラゾスルファピ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 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な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) 脱髄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（EMA）より 2000 年 10 月 3 日付で、投与により多発性硬化症（MS）などの脱髄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っ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髄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、との意見が出された。しかしながら、脱髄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、脱髄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、脱髄疾患 (MS 等) 及びその既往歴がある患者を禁忌、脱髄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の注意記載をすと回答した。

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) うっ血性心不全の悪化について

本薬のうっ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っ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、EMA 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「うっ血性心不全の患者へは投与をしないこと」、また、既にうっ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「うっ血性心不全の悪化がみられる場合は投与中止」し、「うっ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っ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）におけるうっ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) の安定したうっ血性心不全の患者 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、うっ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 週目におけるうっ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無し) 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、重度のうっ血性心不全の患者を禁忌、その他のうっ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、脱髄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。