

例 (Overlap 症候群) も多く (堀内彦淑 & 東威, *日本臨床*, 34: 1119-1123, 1976 他)、SLE の活動性と高い相関性を示すものは抗 ds-DNA IgG 抗体であると考えられ (Aotsuka S et al, *J Immunol Methods*, 28: 149-162, 1979、Pennebaker JB et al, *J Clin Invest*, 60: 1331-1338, 1977、Clough JD, *J Immunol Methods*, 15(4): 383-394, 1977)、本邦での Overlap 症候群は 0.7 % (13/1740 例) と報告されている (リウマチ基本テキスト, 日本リウマチ財団, 123-140, 2002)。

国内の第Ⅱ/Ⅲ相試験 (添付資料ト-10 プロトコル番号 TA-650-P3-01) では、プラセボ群よりも本剤群で抗核抗体あるいは抗 ds-DNA 抗体陽性化率が有意に高かったが、抗 ds-DNA IgG 抗体はいずれの群でも認められず、抗 ds-DNA IgM 抗体陽性化率が本剤群で有意に高かった (下表参照)。

	プラセボ	3mg/kg	10mg/kg	Logistic 回帰分析	
	陽性化率 %(例数)	陽性化率 %(例数)	陽性化率 %(例数)	対比 実薬群-プラセボ	対比 10mg/kg-3mg/kg
免疫学的検査 (全体)	27.7(13/47)	69.4(34/49)	62.7(32/51)	p<0.0001	p=0.4838
抗核抗体	47.6(10/21)	77.3(17/22)	76.0(19/25)	p=0.0212	p=0.9181
抗 dsDNA 抗体 (IgG, IgM)	10.6(5/47)	55.1(27/49)	51.0(26/51)	p<0.0001	p=0.6797
抗 dsDNA IgG 抗体	0.0 (0/46)	0.0 (0/49)	0.0 (0/51)	-	-
抗 dsDNA IgM 抗体	11.9(5/42)	58.7(27/46)	51.0(26/51)	p<0.0001	p=0.4465

一方 HACA 産生の有無と自己抗体の関連性を検討したところ、明らかな相関性は認められなかった。

海外臨床試験では、本剤が投与され、抗核抗体が測定された症例は 1516 例であり、このうち抗核抗体陽性化率は 43.5 % (660/1516 例)、抗 ds-DNA 抗体発現率は評価例で 17.3 % (261/1508 例) であり、いずれもプラセボ群より高い値を示した (プラセボ群での抗核抗体陽性化率は 15.3 % (25/163 例)、抗 ds-DNA 抗体発現率は 0 % (0/163 例))。一方、臨床試験期間中ループス様症状は 6 例においてのみ認められ、いずれも抗核抗体陽性例であったが、HACA 陽性化が認められたのは、6 例中 2 例であり、これらの多くは一過性であり、薬剤の中止、ステロイド剤投与により回復もしくは軽快している。

市販後の状況として 1998 年 8 月 24 日から 2002 年 12 月 31 日までに、ループス様症状 (LE syndrome) として報告された症例は 210 例であり、PSUR6 の報告期間中 (2002 年 2 月 24 日～2002 年 8 月 23 日) 及び PSUR6 以降の 4 ヶ月間 (2002 年 8 月 23 日以降) に報告された症例は、それぞれ 94 例 (15.7 例/月) 及び 43 例 (10.75 例/月) で、増加傾向は認められなかった。また、2002 年 8 月 23 日時点におけるループス様症状の発現率は約 0.049 % (167 例/34117 例: 推定投与例数) と考えられ、全身性エリテマトーデスと判断された患者は 20 例であった。なお、国内では、これまでに自己免疫疾患に該当する重篤な事象は報告されていない。

以上を踏まえ申請者は、本剤投与時の自己免疫疾患発現のメカニズムについては

未だ不明な点が多く、本剤投与にあたり SLE を含む自己免疫疾患の発現に十分な注意が必要と考えること、全体として自己免疫疾患の増加は本剤使用量の増加にともなった報告数の増加であり、個々の事例としては免疫学的検査値の増加が最も一般的で、SLE の発症は稀であると考えられたことを説明した。

審査センターは、以上について了承するが、本剤と SLE を含む自己免疫疾患との関係については、市販後調査の中で十分に検討する必要があると考える。また、本剤投与にあたり SLE による心膜炎、胸膜炎を含む臓器障害の発現について十分注意する必要があると考えられる。

(8) うっ血性心不全について

本剤とうっ血性心不全との関連について、実施中であった心不全患者を対象とした二重盲検比較臨床試験の最終報告書（追加参考資料ト-③ C0168T ）が提出されたことを踏まえて、現時点での考え方を整理して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、1) C0168T 試験、2) 臨床試験での事象、3) 市販後調査、4) 疫学調査の各事項について以下のように説明した。

1) C0168T 試験（追加参考資料ト-③）

本試験は、NYHA（New York Heart Association）の Class III 又は IV に属するうっ血性心不全患者（中等度～高度：左室駆室率 35% 以下）150 例（本剤 5 mg/kg 群 50 例、10 mg/kg 群 51 例、プラセボ群 49 例）を対象に、無作為化二重盲検比較試験が実施された。用法・用量は本剤 5 mg、10 mg/kg 又はプラセボを初回、2 週後、6 週後の計 3 回投与と設定された。主要評価項目である初回投与 14 週後の心不全の改善率（NYHA の Class がベースラインよりも改善又は患者による評価で中等度改善以上の割合）は、本剤 5 mg/kg 群で 38.0%、10 mg/kg 群で 39.2%、プラセボ群で 32.7% であったが、悪化と判定された割合は 5 mg/kg 群で 10.0%、10 mg/kg 群で 21.6%、プラセボ群で 8.2% であった。また安全性について、心不全による死亡率は、初回投与 28 週後において、本剤 5 mg/kg 群で 2.0%（1/50 例）、10 mg/kg 群で 5.9%（3/51 例）、プラセボ群で 0.0%（0/49）であり、初回投与 1 年後において、5 mg/kg 群で 8.0%（4/50 例）、10 mg/kg 群で 15.7%（8/51 例）、プラセボ群で 8.2%（4/49 例）であった。

本試験では、目的とした本剤の心不全に対する有効性を確認することはできず、本剤 10 mg/kg では心不全による死亡率あるいは入院率を増加させることが示された（審査センター注：投与 28 週後の心不全悪化による死亡あるいは入院の頻度は、プラセボ群で 10.5%（5/49 例）、5 mg/kg 群で 8.1%（4/50 例）、10 mg/kg 群で 25.5%（13/51 例）であり、10 mg/kg 群とプラセボ群の間には有意差が認められた）が、症例数が 1 群あたり 50 例程度であり、対象患者の重篤性等を考慮すると何らかのバイアスが生じていた可能性もある。

2) 臨床試験での事象

国内の第Ⅱ/Ⅲ相試験(添付資料ト-10 プロトコル番号 TA-650-P3-01)における心関係イベントの有害事象発現率は、プラセボ群で 6.4 % (3/47 例)、3 mg/kg 群で 4.1 % (2/49 例)、10 mg/kg 群で 9.8 % (5/51 例) であり、このうち因果関係が否定できない事象は、プラセボ群で 6.4 % (3/47 例)、3 mg/kg 群で 0.0 % (0/49 例)、10 mg/kg 群で 3.9 % (2/51 例) であり投与量との関連は認められなかった。また、継続して実施した長期投与試験においても発現率が増加することはなかった(因果関係が否定できない心関係イベント発現率は全群の総計で 3.1 % (4/129))。国内で実施された本剤の全臨床試験(クローン病、ベーチェット病を含む)の期間中に死亡した症例は 2 例であったが、いずれも RA の第Ⅱ/Ⅲ相試験(添付資料ト-10 プロトコル番号 TA-650-P3-01)での症例であり、心関係のイベントは認められていない。また、治験終了後 3 年間の安全性追跡調査において、心関係イベントが認められた症例は 6 例であり、うち 2 例が心不全、心筋梗塞により死亡しているが、最終投与から 9 ヶ月以上経過しており、本剤と直接的な因果関係はないものと考えられた(2002 年 11 月 15 日現在)。

海外で実施された 7 つの無作為化臨床試験(C0168T09、C0168T12、C0168T14、C0168T15/17、C0168T16、C0168T20、C0168T22)で、有害事象として心関係イベントに分類された事象は 13 例であり、このうち 10 例は C0168T22(添付資料ト-7 ATTRACT-102 週)で認められたが、プラセボ群での症例もあり、投与量との関連は認められなかった。また、海外臨床試験期間中の死亡例 15 例のうち 7 例(RA: 6 例、クローン病: 1 例)、及び臨床試験後の追跡調査(3 年間、1 部 5 年間)における死亡例 16 例のうち 9 例で心関係のイベントが発現していたが、プラセボ群での症例もあり、投与量との関連は認められなかった。

なおこれらの臨床試験では、重篤な疾患を合併している患者は除外基準に設定されており、C0168T 試験(追加参考資料ト-③)で対象となるような患者は含まれていない。

3) 市販後調査

1998 年 8 月 23 日から 2002 年 12 月 31 日までに、心不全は 182 例で報告されている。1998 年 8 月 23 日～2002 年 10 月 31 日までのデータに基づくと、心関係の有害事象は 158 例報告されており、このうち 63 % の症例では明らかな既往を有するか又は心機能を急激に悪化させる別のイベント(感染症、肺閉塞等)が発現した症例であった(審査センター注: 63 % の内訳は、明らかな心不全の既往が認められる症例 27 % (43/158 例) と明らかな心不全の既往が認められない症例 40 % (63/158 例) であった)。PSUR5(報告期間: 2001 年 8 月 24 日～2002 年 2 月 23 日)及び PSUR6(報告期間: 2002 年 2 月 24 日～2002 年 8 月 23 日)における心不全発現

率は、それぞれ 0.032 %及び 0.048 %と増加する傾向にあるが、2001 年 10 月にうっ血性心不全に対する緊急安全性情報が発出され、積極的に心不全の情報を集積するようになったことが原因と考えられる。PSUR6 において報告のあった 574 例の死亡例のうち死因が心臓障害に分類された症例は 91 例（うち RA61 例）で、主なものとして心不全 35 例、心筋梗塞 33 例、心停止 11 例、心膜炎 3 例などであった。

国内の市販後調査（2002 年 5 月 31 日～2002 年 12 月 31 日）では心関係イベントの副作用は報告されておらず、死亡例も認められていない。

4) 疫学調査

本剤投与患者の情報は、米国において The National Data Bank for Rheumatic Diseases (NDB) に 5,000 例規模のデータが登録されており、現在関節リウマチ患者を対象としたプロスペクティブなコホート調査が実施されている。この中で抗 TNF α 製剤と心不全悪化との関連について検討されている。その結果、全登録患者数例のうち本剤投与患者は 例、エタネルセプト投与患者は 例であった。心不全の発症率は本剤群では % (例)、エタネルセプト群 % (例)、コントロール群（抗 TNF 非使用群） % (例)、年齢等の患者背景を propensity score により補正した場合の発症率は、本剤群で %、エタネルセプト群で %、コントロール群で %であり、いずれの場合にも群間に有意差は認められなかった (Personal communication to ; articles submitted)。したがって、本剤によりうっ血性心不全の発現率が増加するという結果は示されていない。

以上から申請者は、市販後の状況や疫学調査の結果からは、他剤と比較して心不全の発症、増悪頻度に差を認めていないことから、本剤の投与により心不全を増悪させる可能性は低いと考えられるが、C0168T 試験（追加参考資料ト-③）の試験結果等を踏まえると、本剤 10 mg/kg 投与時の心不全増悪の可能性を否定することはできないと考えることを説明した。

審査センターは、RA 患者については本剤の長期投与が想定され、C0168T 試験の結果を踏まえると、本剤 10 mg/kg 投与によるうっ血性心不全の悪化は明らかであり、本剤のうっ血性心不全患者への投与は、NYHA の Class 分類によらず禁忌とすべきであると判断し、申請者に添付文書を改訂するよう指示した。

申請者は「禁忌」の項を「うっ血性心不全患者〔症状を悪化させるおそれがある〔「その他の注意」の項 2 参照〕〕と記載するとともに、「その他の注意」の項に C0168T 試験の概略を記載すると回答した。

審査センターは以上について了承するが、市販後調査結果の解釈にあたって、明らかな既往を有する症例と感染症等の心機能を急激に悪化させるイベントが本剤投

与開始後に発現していた症例とを同列に扱い、本剤の心機能に与える影響を考察することは不適切であると考える。

その後申請者は、報告された症例における本剤と感染症発現との因果関係について、例えば主治医は本剤と肺炎との関連性はあると判定しており、本剤の投与が二次的に心不全を誘発する可能性は否定できないこと、しかし、うっ血性心不全患者を対象とした C0168T 試験では感染症に起因した心不全の増悪が本剤投与群に多いものの、5 mg 群と 10 mg 群との間で感染症合併頻度に差はなく、10 mg 群で特に悪化例が多いことの原因は現時点で特定できていないことを説明した。

以上を踏まえ審査センターは、現在のところ疫学調査の結果から本剤によりうっ血性心不全が増加するとの結果は得られていないものの、本剤の投与にあたっては、心機能の低下及びうっ血性心不全の発現に十分な注意が必要であり、市販後調査において、心関係イベントについて十分調査する必要があると考える。

(9) 脱髄疾患について

本剤と多発性硬化症 (Multiple Sclerosis<MS>) をはじめとする脱髄疾患との関連性について、最新のデータに基づき考察するよう申請者に求めた。

申請者は、1998年8月24日から2002年12月31日までの累積集計において、中枢性脱髄疾患が41例、視神経炎が24例(ただし、脱髄疾患を伴わない可能性のある症例も含む)、ギランバレー症候群が15例に認められているが、月あたりの発現率に増加傾向は認められていないこと、PSUR6における発現率は、中枢性脱髄疾患が0.009%、視神経炎が0.001%、ギランバレー症候群が0.002%であり、各国における多発性硬化症自然発生率と同程度と考えられること、一方国内ではこれまでに脱髄疾患の報告はないことを説明した。その上で申請者は、非臨床的な検討ではTNF治療がMSに有効という報告と悪化させるという報告があり、臨床的には他のTNF阻害剤(lenercept)におけるプラセボ対照臨床試験でMSを悪化させたことが報告されていることを説明し、本剤とMSとの関連性については現時点で明確になっていないが、既に脱髄疾患の既往のある患者は禁忌としており、警告欄においても脱髄疾患の疑い例や家族歴のある患者に対して、MRIなどの画像診断を行うよう注意を喚起しており、市販後調査の中でさらに情報を収集したいと考えている旨を回答した。

審査センターは、以上について了承した。

(10) 医療関係者および患者への情報提供のあり方について

本剤について審査センターは、関節リウマチ患者に対する有効性が期待できる一方で、本剤投与による重篤な有害事象(結核を含む感染症等)も発現すると考えられ、本剤投与にあたっては、医師、薬剤師はもちろんであるが、患者自身も本剤の

リスクについて十分に理解し、リスク・ベネフィットを勘案した上で、本剤の投与を開始すべきであると考え。そのため必要なことは、本剤の有効性及び安全性に関して、データに基づいた適切かつ十分な情報が提供される必要があり、提供される情報は市販後の臨床試験あるいは調査の成績に基づき、逐次更新されることが重要であると考え。

審査センターは、以上を踏まえて市販後の情報提供のあり方等について申請者に見解を求めた。

申請者は、患者への情報提供として、患者手帳、解説ブック、インフォームドコンセント用の説明文書等を作成し患者へ配布すること、本剤の販売にあたっては、納入施設登録制度を構築し、申請者側の医薬情報担当者による説明とそれに対する承諾が得られていない施設に対しては納入しないこと、本剤を適正に使用するため、日本リウマチ学会等でセミナーを開催する他、適正使用のためのガイドライン作成を専門家（宮坂信之氏 東京医科歯科大学他）に依頼していること等を説明した。

審査センターは、患者手帳の内容等を確認したが、当初の案では「副作用を予測することができない」、あるいは「薬剤を中止すれば問題ありません」といった記載がみられ、本剤のリスクが軽視され、患者に誤った情報を伝達するおそれがあると考えられたことから、臨床試験及び市販後調査の成績から具体的なデータを記載し、本剤の投与時に重篤な副作用が発現する可能性があり、場合によっては死に至る可能性があることについても言及すること、医師への説明文書においても本剤の臨床試験成績、有害事象、結核発現率、感染症発現率などの具体的な数値、重症な症例の経過などを正確に記載するよう申請者に求めた。

申請者は了承した。

また審査センターは、今後も、市販後臨床試験や市販後の調査によって得られたデータを速やかに解析し情報を提供する必要があると考えており、審査センターに対して逐次報告するよう求めた。

申請者は了承した。

（11）市販後調査について

本剤については大規模な市販後調査が必要であると考え、申請者に市販後調査の計画について説明するよう求めた。

申請者は、有効性の指標として ACR 基準改善率を採用し、3500 例を対象とした使用成績調査の他、2 年間の長期投与に関する特別調査を実施し、有効性及び安全性を検討すること、結核既感染者に対しては、胸部レントゲン検査を定期的実施するなどより詳細な調査を実施すること、長期投与の特別調査では、本剤投与中止後の有効性の他、悪性腫瘍発生率等についても十分調査することを説明した。

審査センターは、本報告書に記載されている検討事項について十分に対応できる

よう調査を計画するとともに、市販直後調査や臨床試験とともに、これら調査を速やかに実施するよう求め、以上について了承するが、下記の事項を承認条件とすることが適切と判断した。

[承認条件]

大規模な市販後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、結核をはじめとする感染症等の発現については、より重点的に検討すること。

なお、本剤は当初2001年6月29日に「1- (1) 新有効成分含有医薬品」として輸入承認申請がなされ審査を行っていたが、「クローン病の治療」に対する効能・効果が2002年1月17日に承認されたことから、本剤の申請は一度取り下げられ、平成15年2月4日に改めて「1- (4) 新有効成分医薬品」として輸入承認事項一部変更承認申請がなされた。

以上の審査を踏まえ、審査センターは、以下の条件を付し、効能・効果、用法・用量に関する記載を下記のとおり整備した上で、本剤の輸入を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は、既承認の効能・効果はクローン病のみであり、本剤のクローン病への適用については、希少疾病医薬品として指定されていることから、5年10ヶ月とすることが適切と判断する。本件は医薬品第一部会において審議されることが妥当である。

[効能・効果]

・関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（下線部今回追加）

・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

[用法・用量]

・関節リウマチ

通常、体重1kg当たり3mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回

投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。

本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。

なお、効果が不十分な場合、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて

適宜増量は可能であるが、最大投与量は1回体重1kg当たり10mg

とすること。また、8週間の間隔での投与の短縮は4週間とすること。

（下線部今回追加）

・クローン病の治療

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。

[承認条件]

1. 本剤の維持用量の適切性、有効性（関節破壊の進展防止に関する評価を含む）及び安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた長期（1 年以上）にわたる二重盲検比較臨床試験を市販後に実施すること。
2. 大規模な市販後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、結核をはじめとする感染症等の発現については、より重点的に検討すること。

審査報告書（２）

医薬局審査管理課
平成 15 年 6 月 4 日

〔販売名〕 レミケード点滴静注用 100
〔一般名〕 インフリキシマブ（遺伝子組換え）
〔申請者名〕 田辺製薬株式会社
〔申請年月日〕 平成 15 年 2 月 4 日

1. 平成 15 年 2 月 28 日に開催された医薬品第一部会での審議とその結果

薬事食品衛生審議会医薬品第一部会（以下、部会）（平成 15 年 2 月 28 日）の審議を前に、厚生労働省医薬局審査管理課（以下、審査管理課）及び国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）で検討した結果、本剤については、重篤な副作用等が発現すること等を踏まえ、適正使用情報に関する医療機関への情報提供の徹底、インフォームド・コンセントの徹底、副作用情報把握の徹底等を目的として、市販後の一定期間は全例調査を実施することが適切と判断し、申請者に対して、市販後全例調査について検討し骨子を提示するよう求めた。

申請者は、本剤の RA 適用時には、既承認のクローン病で実施している納入施設登録制度（医薬情報担当者（MR）が、レミケードの使用前に適正使用情報を各担当医師へ伝達し、各担当医師からの署名を確認した後にのみ本剤を納入する）の採用等により、文書による協力同意が得られた施設にのみ本剤を納入すること、中央登録方式により調査予定症例数（5000 例）を 1 年程度で集積し、結核、日和見感染症等の発現率等を調査し、得られた結果については社内で随時検討するとともに、定期的（1 ヶ月に 1 回程度）に第三者委員会で評価することなどを予定していると説明した。

部会においては、通常の審査資料に加えて、市販後全例調査に関する骨子も配布され審議された。

部会での審議では、1) 本剤を 10 mg/kg まで増量する必要性が明確でなくさらに検討が必要であること、2) 市販後調査の計画についてはより詳細な情報が提示されるべきであること、3) 本剤は既に国内外（注：国内はクローン病に関する効能のみ）で市販されていることから、最新の安全性情報を整理すること、4) クローン病に関する効能が承認されてから既に 1 年以上経過しているにもかかわらず審査報告書及び申請資料概要が未だに公開されておらず、企業の情報提供の姿勢が不十分であること等の意見が出され、最終的に部会としては、このような状況で追加効能を承認することは適切でなく、これらの指摘事項に関する申請者からの回答の提示を待つて再度審議することが適切と判断した。

2. 部会審議後に追加で提出された資料の概略等

(1) 10mg/kg まで増量する必要性について

申請者は、本申請はブリッジングコンセプトに基づくものであり、本邦で実施したブリッジング試験（添付資料ト-10：TA-650-P3-01）において、米国で実施された臨床試験（添付資料ト-6：C0168T22）（ブリッジング対象試験）の結果を再現できたことから、本邦での用法・用量は米国と同様に設定したことを説明した。

その上で申請者は、国内ブリッジング試験では10 mg/kg を8週間隔で投与する用法・用量について14週までの検討は実施しているものの、部会審議結果を踏まえて検討した結果、54週までの国内長期投与試験（添付資料ト-11：TA-650-P3-03）では「3 mg/kg を8週間隔で投与する」という用法・用量のみを設定しており、10 mg/kg 及び投与間隔を短縮した4週間隔で長期的に投与した成績が本邦では不十分であることから、本剤の本邦での用法・用量については、以下のように変更すると回答した。

関節リウマチに関する用法・用量

(改訂前)

通常、体重1kg当たり3mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。

なお、効果が不十分の場合、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増量は可能であるが、最大投与量は1回体重1kg当たり10mgとすること。また、8週間の間隔での投与の短縮は4週間とすること。

(改訂後)

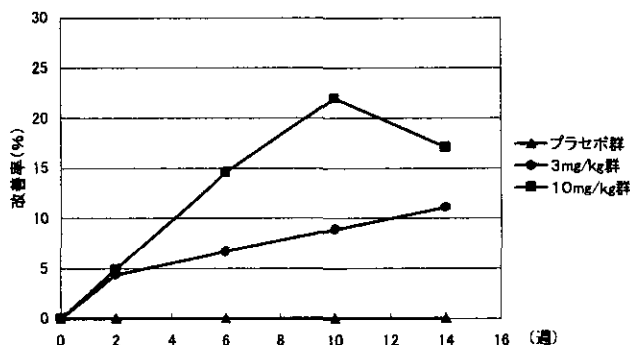
通常、体重1kg当たり3mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。

(上記の下線部が今回削除された)

更に申請者は、今回削除した用法・用量（10 mg/kg 及び4週間隔での投与）について、本邦における臨床試験（添付資料ト-10：TA-650-P3-01）で、ACR70%以上改善率は、3 mg/kg 投与時に比して10 mg/kg 投与時で高く（下記図参照）、MTX 単独治療群（プラセボ群）でACR70%改善基準を達成できた症例はなかったこと、また、米国でのブリッジング対象試験（添付資料ト-6：C0168T22）においても、ACR70%以上改善率は3 mg/kg 投与時に比して10 mg/kg 投与時で高く、投与間隔を8週間隔から4週間隔に短縮することで、同用量であっても改善率が高くなる傾向にあったこと、本剤の血中濃度を上昇させることで無効症例の割合が低下する可能性が示唆されたこと、安全性については3 mg/kg 群と10 mg/kg 群で

有意差は認められなかったことなどを説明し、日本人 RA 患者に対しても本剤を増量することが臨床上必要になると考えられることから、今後効果不十分な患者を対象として、10 mg/kg 及び 4 週間隔で本剤を投与し、増量した時の有効性及び安全性を明確にするための臨床試験を国内で実施し、その結果に基づき用法・用量の追加等を検討したいと考えている旨を回答した。

国内ブリッジング試験における ACR70%以上改善率（長期試験移行例）



14 週時点での ACR70%以上改善率（長期試験移行症例）は、プラセボ群 0% (0/39 例)、3mg/kg 群 11.1% (5/45 例)、10 mg/kg 群 17.1% (7/41 例)であった。なお、長期試験移行例を含めた本試験の FAS 有効性解析対象症例における 14 週時点での ACR70%以上改善率は、プラセボ群 0% (0/47 例)、3mg/kg 群 10.2% (5/49 例)、10 mg/kg 群 15.7% (8/51 例)であった。

(2) 市販後調査の詳細について

申請者は、現在計画している調査は、通常在市販直後調査の他に、全例調査及び長期特別調査を実施する予定であり、これらについて以下のように説明した。

1) 全例調査

使用成績調査として実施する予定であった 3500 例の調査(平成 15 年 2 月 13 日付衛研発第 2216 号審査報告書参照)を全例調査とし、本剤を使用した全症例及び副作用発現の状況を把握することを目的として、本剤が投与された全患者を対象に中央登録方式により、5,000 例(各症例について 6 ヶ月以上観察)を目標とした調査を実施する。

実際の手順は以下のように考えている。

- ①本剤納入前：準備している様々な説明資材（医療従事者向け：使用上の注意の解説、レミケード適正使用ナビゲーター、結核等副作用ごとにまとめた Remicade Safety Profile 等、患者向け：副作用啓発シート、患者手帳、解説ブック等）を用いて、医薬情報担当者 (MR) から医療機関の長、薬剤部責任者及び担当する医師に対して、本剤のリスクとベネフィットを説明し全例調査への協力及び契約を依頼する。また、担当する医師に対しては、患者説明用資材（患者手帳等）を用いて、患者への説明を依頼する。
- ②本剤納入：全例調査への協力及び契約について、医療機関の長、薬剤部責任者及び担当する医師から同意が得られた医療機関に対してのみ本剤を納入する。
- ③調査：MR は本剤投与開始前に医師に対して「使用成績調査・登録票」「使用成績調査・

調査票」を提供し、担当する医師は、本剤を使用する毎に登録票を記載する。MRは定期的（少なくとも1週間に1回以上）に担当する医師から本剤を使用している患者の状況や各患者での経過の収集に努め、有害事象発現時には、投与量、併用薬、重篤性、因果関係、転帰等の詳細を調査する。また、結核既感染者に対しては胸部レントゲン検査を定期的実施するなどより詳細な調査を行う。なお、全例調査を適正に推進する目的で、薬剤部は登録状況や登録患者の把握を行う。

- ④評価：得られた結果は、週1回社内でも評価するとともに、関節リウマチ、感染症、生物統計等の専門家からなる第三者委員会においても定期的（1ヶ月に1回程度）に評価し、本剤の安全性について随時検討する。
- ⑤情報伝達：医療機関への情報提供の手段としては、1ヶ月に1度程度医薬情報担当者（MR）から直接医療現場に提供する方法と、インターネットの申請者ホームページ上で公開して、医療従事者が必要な時に情報を入手できる方法の両方を構築する。また、厚生労働省にも通常の安全性定期報告とは別に初期の6ヶ月間は1ヶ月に1度程度、その後は3ヶ月に1度程度報告する。

2) 長期特別調査

本剤を長期に投与した場合の安全性及び有効性の把握を目的として、中央登録方式により200例（各症例について2年間観察）を収集し、有害事象の発現を把握するとともに、2年間の評価期間終了後もさらに1年間は悪性腫瘍に関する追跡調査を実施する（計3年間）。

(3) 最新の本剤投与時の副作用発現状況について

申請者は、2003年2月23日までの最新の情報に基づき、海外臨床試験1,678例（関節リウマチ555例、クローン病1,106例、その他炎症性疾患：17例）、海外市販後432,647例（関節リウマチ240,926例、クローン病179,253例、その他炎症性疾患12,469例）、国内臨床試験305例（関節リウマチ234例、クローン病58例、ベーチェット病13例）及び国内市販後1,615例（クローン病患者のみ）での集計結果を下記のように示した。

1) 治験中の有害事象

1-1) 治験中に発現した有害事象発現率および国内外の発現率の差

	海外実薬 (N=1678)		海外プラセボ (N=192)		国内実薬 (N=305)		国内プラセボ (N=47)		実薬群の国内外の発現率の差 ¹⁾ (95%信頼区間)
	例数	発現率 (95%信頼区間)	例数	発現率 (95%信頼区間)	例数	発現率 (95%信頼区間)	例数	発現率 (95%信頼区間)	
感染症	結核	2 0.12% (0.01~0.43)	0 0.00% (0.00~1.90)	1 0.33% (0.01~1.81)	0 0.00% (0.00~7.55)	-0.21% (-0.87~0.45)			
	結核 (追跡調査含む)			3 0.98% (0.20~2.85)	0 0.00% (0.00~7.55)				
	敗血症	10 0.60% (0.29~1.09)	2 1.04% (0.13~3.71)	1 ²⁾ 0.33% (0.01~1.81)	0 0.00% (0.00~7.55)	0.27% (-0.47~1.01)			
	肺炎	31 1.85% (1.26~2.61)	3 1.56% (0.32~4.50)	10 3.28% (1.58~5.95)	0 0.00% (0.00~7.55)	-1.43% (-3.53~0.67)			
	日和見感染症	0 0.00% (0.00~0.22)	0 0.00% (0.00~1.90)	1 0.33% (0.01~1.81)	0 0.00% (0.00~7.55)	-0.33% (-0.97~0.31)			

重篤な感染症	104	6.20% (5.09~7.46)	13	6.77% (3.65~11.30)	24	7.87% (5.11~11.48)	1	2.13% (0.05~11.29)	-1.67% (-4.91~ 1.56)
重篤な投与時反応	13	0.77% (0.41~1.32)	0	0.00% ³⁾ (0.00~ 0.50)	2	0.66% (0.08~ 2.35)	0	0.00% (0.00~ 7.55)	0.12% (-0.88~ 1.12)
脱髄疾患	0	0.00% (0.00~0.22)	0	0.00% (0.00~ 1.90)	0	0.00% (0.00~ 1.20)	0	0.00% (0.00~ 7.55)	— ⁶⁾
ループス様症候群	6	0.36% (0.13~0.78)	0	0.00% (0.00~ 1.90)	0	0.00% (0.00~ 1.20)	0	0.00% (0.00~ 7.55)	0.36% (0.07~ 0.64)
悪性腫瘍	33	1.97% (1.36~2.75)	4	2.82% ⁴⁾ (0.77~ 7.06)	10	3.28% (1.58~ 5.95)	0	0.00% ⁵⁾ (0.00~45.93)	-1.31% (-3.42~ 0.79)
悪性リンパ腫	6	0.36% (0.13~0.78)	0	0.00% ⁴⁾ (0.00~ 2.56)	1	0.33% (0.01~ 1.81)	0	0.00% ⁵⁾ (0.00~45.93)	0.03% (-0.67~ 0.73)
心不全	3	0.18% (0.04~0.52)	4	2.08% (0.57~ 5.25)	0	0.00% (0.00~ 1.20)	0	0.00% (0.00~ 7.55)	0.18% (-0.02~ 0.38)

- 1)海外治験における発現率-国内治験における発現率
2)敗血症ショックの1例を含む、
3)プラセボを1回以上投与した患者における発現率(N=731)
4)プラセボを投与し、その後実薬を投与した患者は除く(N=142)
5)プラセボを投与し、その後実薬を投与した患者は除く(N=6)
6)海外、国内ともに発現していないため算出せず

1-2) クロウン病を対象とした治験における国内外の有害事象発現率

	海外 (N=1106)		国内 (N=58)		国内外の発現率の差 ¹⁾ (95%信頼区間)	
	例数	発現率(95%信頼区間)	例数	発現率(95%信頼区間)		
感染症	結核	1	0.09%(0.00~ 0.50)	0	0.00%(0.00~ 6.16)	0.09%(-0.09~ 0.27)
	敗血症	4	0.36%(0.10~ 0.92)	1	1.72%(0.04~ 9.24)	-1.36%(-4.73~ 2.01)
	肺炎	11	0.99%(0.50~ 1.77)	1	1.72%(0.04~ 9.24)	-0.73%(-4.13~ 2.67)
	日和見感染症	0	0.00%(0.00~ 0.33)	0	0.00%(0.00~ 6.16)	— ²⁾
	重篤な感染症	57	5.15%(3.93~ 6.63)	8	13.79%(6.15~25.38)	-8.64%(-17.61~ 0.33)
重篤な投与時反応	11	0.99%(0.50~ 1.77)	1	1.72%(0.04~ 9.24)	-0.73%(-4.13~ 2.67)	
脱髄疾患	0	0.00%(0.00~ 0.33)	0	0.00%(0.00~ 6.16)	— ²⁾	
ループス様症候群	4	0.36%(0.10~ 0.92)	0	0.00%(0.00~ 6.16)	0.36%(0.01~ 0.72)	
悪性腫瘍	13	1.18%(0.63~ 2.00)	0	0.00%(0.00~ 6.16)	1.18%(0.54~ 1.81)	
悪性リンパ腫	2	0.18%(0.02~ 0.65)	0	0.00%(0.00~ 6.16)	0.18%(-0.07~ 0.43)	
心不全	0	0.00%(0.00~ 0.33)	0	0.00%(0.00~ 6.16)	— ²⁾	

- 1)海外治験での発現率-国内治験での発現率 2)国内、海外ともに発現していないため算出せず

1-3) 関節リウマチを対象とした治験における国内外の有害事象発現率

	海外 (N=555)		国内 (N=234)		国内外の発現率の差 ¹⁾ (95%信頼区間)	
	例数	発現率(95%信頼区間)	例数	発現率(95%信頼区間)		
感染症	結核	1	0.18%(0.00~ 1.00)	2 ²⁾	0.85%(0.10~ 3.05)	-0.67%(-1.91~ 0.56)
	敗血症	5	0.90%(0.29~ 2.09)	0	0.00%(0.00~ 1.56)	0.90%(0.11~ 1.69)
	肺炎	20	3.60%(2.21~ 5.51)	9	3.85%(1.77~ 7.18)	-0.24%(-3.15~ 2.67)
	日和見感染症	0	0.00%(0.00~ 0.66)	1	0.43%(0.01~ 2.36)	-0.43%(-1.26~ 0.41)
	重篤な感染症	45	8.11%(5.98~10.70)	15	6.41%(3.63~10.35)	1.70%(-2.18~ 5.57)
重篤な投与時反応	2	0.36%(0.04~ 1.30)	1	0.43%(0.01~ 2.36)	-0.07%(-1.04~ 0.91)	
脱髄疾患	0	0.00%(0.00~ 0.66)	0	0.00%(0.00~ 1.56)	— ³⁾	
ループス様症候群	2	0.36%(0.04~ 1.30)	0	0.00%(0.00~ 1.56)	0.36%(-0.14~ 0.86)	
悪性腫瘍	20	3.60%(2.21~ 5.51)	10	4.27%(2.07~ 7.72)	-0.67%(-3.69~ 2.35)	
悪性リンパ腫	4	0.72%(0.20~ 1.83)	1	0.43%(0.01~ 2.36)	0.29%(-0.80~ 1.39)	
心不全	3	0.54%(0.11~ 1.57)	0	0.00%(0.00~ 1.56)	0.54%(-0.07~ 1.15)	

- 1)海外治験での発現率-国内治験での発現率 2)2例とも追跡調査にて報告、
3)国内、海外ともに発現していないため算出せず

2) 市販後の有害事象

2-1) 市販後に発現した有害事象発現率および国内外の発現率の差

	海外市販後 (N=432,647)		国内市販後 (N=1615)		国内外の発現率の差 ¹⁾ (95%信頼区間)	
	例数	発現率(95%信頼区間)	例数	発現率(95%信頼区間)		
感染症	結核	350	0.08%(0.07~ 0.09)	3	0.19%(0.04~ 0.54)	-0.10%(-0.32~ 0.11)
	敗血症	368	0.09%(0.08~ 0.09)	3	0.19%(0.04~ 0.54)	-0.10%(-0.31~ 0.11)
	肺炎	629	0.15%(0.13~ 0.16)	2	0.12%(0.02~ 0.45)	0.02%(-0.15~ 0.19)
	日和見感染症	348	0.08%(0.07~ 0.09)	2	0.12%(0.02~ 0.45)	-0.04%(-0.22~ 0.13)

重篤な感染症	1341	0.31%(0.29～0.33)	12	0.74%(0.38～1.29)	-0.43%(-0.85～-0.01)
投与時反応	542	0.13%(0.11～0.14)	3	0.19%(0.04～0.54)	-0.06%(-0.27～0.15)
脱髄疾患	143	0.03%(0.03～0.04)	0	0.00%(0.00～0.23)	0.03%(0.03～0.04)
ループス様症候群	227	0.05%(0.05～0.06)	0	0.00%(0.00～0.23)	0.05%(0.05～0.06)
悪性腫瘍	620	0.14%(0.13～0.16)	0	0.00%(0.00～0.23)	0.14%(0.13～0.15)
悪性リンパ腫	115	0.03%(0.02～0.03)	0	0.00%(0.00～0.23)	0.03%(0.02～0.03)
心不全	195	0.05%(0.04～0.05)	0	0.00%(0.00～0.23)	0.05%(0.04～0.05)

1)海外市販後の発現率－国内市販後の発現率

2-2)市販後における国内外での有害事象発現率(クローン病)

	海外(N=179,253)		国内(N=1615)		国内外の発現率の差 ¹⁾ (95%信頼区間)	
	例数	発現率(95%信頼区間)	例数	発現率(95%信頼区間)		
感染症	結核	65	0.04%(0.03～0.05)	3	0.19%(0.04～0.54)	-0.15%(-0.36～0.06)
	敗血症	81	0.05%(0.04～0.06)	3	0.19%(0.04～0.54)	-0.14%(-0.35～0.07)
	肺炎	82	0.05%(0.04～0.06)	2	0.12%(0.02～0.45)	-0.08%(-0.25～0.09)
	日和見感染症	75	0.04%(0.03～0.05)	2	0.12%(0.02～0.45)	-0.08%(-0.25～0.09)
	重篤な感染症	277	0.15%(0.14～0.17)	12	0.74%(0.38～1.29)	-0.59%(-1.01～-0.17)
投与時反応	164	0.09%(0.08～0.11)	3	0.19%(0.04～0.54)	-0.09%(-0.30～0.12)	
脱髄疾患	45	0.03%(0.02～0.03)	0	0.00%(0.00～0.23)	0.03%(0.02～0.03)	
ループス様症候群	64	0.04%(0.03～0.05)	0	0.00%(0.00～0.23)	0.04%(0.03～0.04)	
悪性腫瘍	111	0.06%(0.05～0.07)	0	0.00%(0.00～0.23)	0.06%(0.05～0.07)	
悪性リンパ腫	23	0.01%(0.01～0.02)	0	0.00%(0.00～0.23)	0.01%(0.01～0.02)	
心不全	17	0.01%(0.01～0.02)	0	0.00%(0.00～0.23)	0.01%(0.00～0.01)	

1)海外市販後の発現率－国内市販後の発現率

その上で申請者は、各有害事象について以下のように説明した。

1) 結核をはじめとする感染症

申請者は、重篤な感染症の治験中の発現率は国内外で大きな差は認められなかったが、市販後では国内で発現率が高い傾向にあった(クローン病:海外0.15%(277/179,253)、国内0.74%(12/1615))。その理由として国内では市販直後調査による綿密な副作用情報の聴取を実施し、副作用に対する十分な注意喚起を実施していることから、ほとんどの有害事象発現例が網羅的に報告されたことが考えられること、しかしながら、複数例に認められた重篤な感染症は、国内では敗血症0.19%(3/1615)、結核0.19%(3/1615)、肺炎0.12%(2/1615)、海外では敗血症0.09%(368/432,647)、結核0.08%(350/432,647)、肺炎0.15%(629/432,647)であり、国内外で有意な差は認められなかったことを説明した。

また申請者は結核について、国内で発現率が高かったものの海外と有意差はなかったこと、しかしながら、もともと国内における結核罹患率が高いことを考慮すると、本邦では本剤投与に起因する結核発現について十分に留意することが必要であり、添付文書の警告等で注意喚起していること、本邦での適正使用を徹底することで結核の発現を抑制することは可能と考えていることなどを説明した。

さらに申請者は、日和見感染症についても、国内外で有意な差はなかったが、添付文書の警告欄等で注意を喚起している旨、また、関節リウマチ患者での感染症発現率はクローン病患者に比して高かったが、関節リウマチ患者は一般に高齢であり、免疫機能等が低下していることから、結核、日和見感染症のみならず、本剤投与時には感染症全般に注意を払う必要がある旨を併せて説明した。

なお、これまでに本邦では結核発現症例が6例確認されており、審査センターは平成15

年 4 月 10 日現在での各症例の概略を以下のようにまとめた。

*：発現順

	臨床試験/ 市販後	対象疾患名	本剤の 投与量×投 与回数	転帰	年齢 性別	有害事象	症例経過等
1	臨床試験	ベーチェット病	10mg/kg ×2	未回復	4 歳 男	上気道感染、粟粒結核、結核性髄膜炎	平成 15 年 2 月 13 日付衛研発第 2216 号 審査報告書 p46 に記載の case 1 の症例、結核発現時期：投与開始から 13 週後（最終投与 11 週後）
2	市販後	クローン病	300mg ×1 (62kg)	軽快	5 歳 女性	粟粒結核、真菌感染症、十二指腸穿孔	平成 15 年 2 月 13 日付衛研発第 2216 号 審査報告書 p46 に記載の case 2 の症例。その後十二指腸穿孔のため手術が施行されている。結核発現時期：投与開始から 1~2 週後
3	臨床試験： 追跡調査 (初期第 2 相)	関節リウマチ	5mg/kg ×3	死亡	7 歳 男性	貧血、肺結核	投与開始から 7 ヶ月後（最終投与から 6 ヶ月後）に貧血がみられ、肺結核が確認される。最終投与から約 7 ヶ月後に、痰による気道閉鎖のため呼吸停止をきたし、死亡
4	市販後	クローン病	200mg ×1	未回復	3 歳 女性	結核増悪（肺結核、腸結核）	本剤投与前に陳旧性結核様の陰影を認めており、ステロイドパルス併用下で本剤が投与され、約 2~3 週間後に陰影に変化を認め、本剤投与約 2 ヶ月後に便検査で結核菌検出。抗結核薬による治療継続中
5	市販後	クローン病	250mg ×3	未回復	3 歳 男性	粟粒結核	投与開始から 9~10 週後（最終投与から 3~4 週後）に発熱し、胸腹部 CT で肺、肝、脾に粟粒影が多発し、ツベルクリン反応検査で強陽性。その後胸部皮下より結核菌検出。抗結核薬による治療継続中
6	臨床試験： 追跡調査 (長期試験)	関節リウマチ	3mg/kg ×7	回復	5 歳 女性	肺結核	投与開始から 2 年 7 ヶ月後（最終投与から 1 年 9 ヶ月後）に右大腿骨骨折のため入院したところ、肺結核が確認される。抗結核薬の投与により陰性化

2) 投与時反応

申請者は、本剤投与中あるいは投与終了後 2 時間以内に発現する投与時反応のうち、重篤なアナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等）が認められる場合があること、重篤な投与時反応発現率に国内外で差は認められておらず、また市販後に増加する傾向も認められていないこと、本剤投与後中和抗体（HACA）が産生されることがあり、治験中の成績から HACA 陽性例に投与時反応が多く発現する傾向が認められていること等を説明し、添付文書警告欄等で緊急時の対応を準備し、十分に観察するなどの注意を喚起していること等を説明した。

3) 脱髄疾患

申請者は、脱髄疾患について、治験中には国内外で認められておらず、国内市販後でも報告はないが、海外市販後に認められており、本剤は脱髄疾患の既往歴がある患者で症状を悪化させるおそれがあることから、当該患者に対する本剤の投与は禁忌としており、それ以外でも警告欄等で適宜画像診断等を実施し、十分な観察を行うよう注意を喚起していることを説明した。

4) ループス様症状

申請者は、海外治験中で報告のあったループス様症状（6 例）のほとんどの症例は薬剤の中止、及びステロイドの投与等で回復もしくは軽快していること、海外市販後では 0.05 % (227/432,647 例) で認められているが、全身性エリテマトーデスの診断基準（1987 年 ACR 基準）を満たす症例は 0.008 % (36/432,647 例) と非常に低く、また腎障害、神経

障害が認められる症例は稀であり、国内では治験中及び市販後のいずれにおいても認められていないことを説明し、本剤との関連性については不明な部分が多いが、添付文書でループス様症状が認められ、抗 ds-DNA 抗体が陽性となった場合は投与を中止するよう記載し注意を喚起していることを説明した。

5) 悪性腫瘍

申請者は、治験中及び市販後における悪性腫瘍発現率は、国内外で大きな差はなく、市販後に発現率が上昇する傾向も認められていないこと、NIH SEER データベースとの比較では悪性リンパ腫はプラセボと比較して高かった(平成 15 年 2 月 13 日付衛研発第 2216 号審査報告書参照)が、米国で 3188 例の RA 患者における登録 1 年間のデータと米国ナショナルデータバンクに登録されたレミケード非投与群との比較をしたところ、患者の罹病期間、性別、評価期間で調整した悪性リンパ腫の発現頻度はレミケード投与例で 0.08 %、レミケード非投与例で 0.08 %と差は認められなかったことが報告されていること(Sanford T et al, *ACR meeting*, presentation number 1539, 2002) を説明した。また申請者は、本剤は、MTX 不応例の RA 患者に MTX 併用下で使用されることから、長期の免疫抑制剤使用歴や平均年齢が他の RA 患者に比べて高いと予想され、RA 活動性が高い患者集団であり、クローン病患者と比較すると、より悪性腫瘍発現のリスクが高い患者に投与されると考えられることから、本剤と悪性腫瘍との因果関係は不明であるが、使用にあたっては十分注意する必要がある、添付文書、重要な基本的注意で悪性腫瘍等の発現に対して注意を喚起している旨を述べ、医療機関に詳細情報を伝達すると回答した。

(4) 米国 FDA の Advisory Committee について

米国 FDA において、Arthritis Advisory Committee (AC) が部会(平成 15 年 2 月 28 日)審議後の平成 15 年 3 月 4 日に開催されたことから、この内容に関して、申請者より報告がなされ、審査センターが審査を行った内容は下記のとおりであった。

審査センターは、2003 年 3 月 4 日に、米国 FDA において、Arthritis Advisory Committee (AC) が開催され、本剤をはじめとする TNF 阻害剤と悪性腫瘍との関連等が検討され、この会議では本剤の米国での販売会社であるセントコア社などが資料を提示していることから、申請者に対して、当該 AC の状況等を整理した上で説明するよう求めた。

申請者は、今回の AC では米国で承認されている 3 種の TNF 阻害剤(Remicade, Enbrel, Humira) について、市販後の状況も含め安全性に関して検討されたことを説明した。そして申請者は、まず悪性腫瘍と TNF 阻害剤との関連性について、TNF 阻害剤の投与を受けた患者での悪性リンパ腫発現率がプラセボ群や一般集団と比較して高いものの、RA 患者自体での発現頻度の高さ、疾患活動性、MTX 等他剤による影響も考慮する必要がある、それ以外の悪性腫瘍発現率については差がないとの結論になったこと、今後も併用療法、罹病期間、投与量等の情報を蓄積してさらに検討が必要と考えられたこと、3 種の TNF 阻害剤について同様の注意喚起を行うべきと考えられたことなどを説明した。また申請者は、当該

AC でうっ血性心不全と TNF 阻害剤との関連性についても検討され、TNF 阻害剤がうっ血性心不全を悪化させる可能性があり、各製剤間で統一した注意喚起が必要との認識で一致したことを説明した。

審査センターは、本剤と悪性腫瘍との関連については市販後も発現状況を注視して最新の情報を添付文書に記載することが必要であると考えている。また、うっ血性心不全との関連については、本邦では既に当該患者を「禁忌」として設定するよう求めており、これらの事項を変更する必要はないと考える。

3. 部会での再審議とその結果について

平成 15 年 5 月 9 日に開催された部会において、上記 2. で記載した内容が、申請者からの回答として配布され、本剤の輸入承認の可否が再度審議された。

部会は、指摘事項に対する申請者からの回答を妥当と判断し、本剤の用法・用量及び本剤の承認条件（「平成 15 年 2 月 13 日付衛研発第 2216 号審査報告書」参照）については、以下のように改訂した上で、本剤の輸入承認事項一部変更承認申請について、承認して差し支えないと判断した。なお、製剤は劇薬に該当し、本剤の再審査期間は、5 年 10 ヶ月とすることが適当であり、平成 15 年 2 月 13 日付衛研発第 2216 号審査報告書からの変更はない。

〔用法・用量〕

通常、体重 1kg 当たり 3mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。

〔承認条件〕

1. 市販後の一定期間については、投与症例について全例を登録して、本剤の安全性及び有効性を調査するとともに、集積された結果については、定期的に報告すること。
2. 本剤を増量して投与した場合あるいは投与間隔を短縮した場合の有効性（関節破壊の進展防止に関する評価を含む）及び安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた長期（1 年以上）にわたる二重盲検比較臨床試験を実施し、その結果を速やかに報告するとともに、用法・用量の変更について検討すること。
3. 大規模な市販後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、結核をはじめとする感染症等の発現については、より重点的に検討すること。

（下線部追記又は変更）

「平成 15 年 2 月 13 日付衛研発第 2216 号審査報告書」の訂正

- p19 図中 国内の第Ⅱ/Ⅲ相プラセボ対象二重盲検比較試験の「対象」を「対照」に訂正する。
- p33 上から 5 行目 「Analisys」を「Analysis」に訂正する。