

審議結果報告書

平成 18 年 12 月 7 日

医薬食品局審査管理課

〔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 15 年 7 月 30 日

〔審 議 結 果〕

平成 18 年 11 月 30 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、再審査期間は 10 年とされた。

審査報告書

平成 18 年 11 月 21 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

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 名]	田辺製薬株式会社
[申請年月日]	平成 15 年 7 月 30 日
[剤型・含量]	1 バイアル（20 mL）中にインフリキシマブとして 100 mg を含有する 点滴静注用凍結乾燥製剤
[申請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品（平成 14 年 3 月 15 日指定）
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 18 年 11 月 21 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 7 月 30 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎に対する本剤の有効性及び安全性は示されたと判断する。

有効性については、国内第 III 相試験の成績等から示されたと判断する。安全性については、感染症等の重篤な副作用が発現すると考えられるため、本剤の投与前には、各患者の状況等を十分に観察し、リスク・ベネフィットを各症例ごとに判断すること、患者に対して本剤のリスクを十分に説明することが必要であり、本剤投与後も注意深く患者の経過を観察する必要があると考える。また、製造販売後調査において、重篤な感染症（結核、敗血症、真菌感染を含む日和見感染症等）、投与時反応（Infusion reaction）、遅発性過敏症、脱髄疾患、心血管系事象、悪性腫瘍、ループス様症状等の長期投与時の安全性及び有効性について検討することが必要であると考え。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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）
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
ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（下線部今回追加）

[用法・用量] < 関節リウマチ >
通常、体重 1 kg 当たり 3 mg 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。
 < クローン病 >
中等度から重度の活動期にある患者：

体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回点滴静注する。

外瘻を有する患者：

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

<ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

通常、体重 1 kg 当たり 5 mg 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。

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。

(下線部今回追加)

[承認条件]

<関節リウマチ>

1. 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。
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。

<ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(下線部今回追加)

審査報告（１）

平成 18 年 11 月 8 日作成

・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 名]	田辺製薬株式会社
[申請年月日]	平成 15 年 7 月 30 日
[剤型・含量]	1 バイアル（20 mL）中にインフリキシマブとして 100 mg を含有する 点滴静注用凍結乾燥製剤
[申請時効能・効果]	関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る） 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 <u>ベーチェット病（眼症状のある場合）</u> （下線部今回追加）
[申請時用法・用量]	< 関節リウマチ > 通常、体重 1 kg 当たり 3 mg 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。 < クローン病 > 中等度から重度の活動期にある患者： 体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回点滴静注する。 外瘻を有する患者： 体重 1 kg 当たり 5 mg を 3 回（初回、2 週後、6 週後）点滴静注する。 <u>< ベーチェット病 ></u> <u>通常、体重 1 kg 当たり 5 mg 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。</u> 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。 （下線部今回追加）

・提出された資料の概略及び審査の概略

本品目にかかる審査は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(審査センター)において開始されたが、平成16年4月1日に医薬品医療機器総合機構(機構)が設立され、その審査が移行されたことから、本報告においては、審査センターにおける照会・判断等についても機構の名称に統一し、記載している。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

本剤の有効成分であるインフリキシマブ(遺伝子組換え)は、米国セントコア社で創製され、ヒト抗ヒト腫瘍壊死因子 α (TNF α)に特異的なマウス型モノクローナル抗体由来の変換領域とヒトIgG₁、 κ アイソタイプ抗体の定常領域を有するキメラ型の抗ヒトTNF α モノクローナル抗体である。国内において、平成14年1月に「クローン病」が、平成15年7月に「関節リウマチ」に対する効能・効果が承認されている。海外では、米国、欧州各国を含む世界83ヶ国において関節リウマチ、クローン病等に対する効能・効果が承認されている。なお、海外では、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎についての開発は実施されていない(平成18年10月現在)。

本剤は、平成14年3月15日に「ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎(既存治療で効果不十分な場合に限る)」に対する希少疾病用医薬品として指定されている。申請者は、ベーチェット病の病態形成にはTNF α の関与が示唆されていることから、難治性網膜ぶどう膜炎を有するベーチェット病に対し本剤の有用性が期待できるとして、国内において平成■年から難治性網膜ぶどう膜炎を有するベーチェット病患者を対象とした臨床試験を実施し、その結果を踏まえて平成15年7月30日に効能・効果の追加に係る製造承認事項一部変更承認申請を行った。その後、追加臨床試験が実施され、その試験成績も含めて審査が行われた(「()有効性及び安全性試験成績の概要」の項を参照)。

今回の申請に際しては、「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」、「安定性に関する資料」、「非臨床薬物動態に関する資料」及び「毒性に関する資料」は提出されていない。

2. 非臨床に関する資料

()薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

申請者は、以下の報告からTNF α がベーチェット病による網膜ぶどう膜炎の病態形成に重要な役割を演じていると説明した。

ベーチェット病患者の末梢血単球及び眼球内液由来T細胞クローンのTNF α 産生能が健常人と比べて亢進している(Mege JL et al., *J Rheumatol* 20: 1544-9, 1993、Sagawa K et al., *Ocular Immunol Inflamm* 3: 63-71, 1995)。

活動性の高い患者の血中TNF α レベルは、非活動性患者に比べて高値を示す(Evereklioglu C et

al., *Mediators Inflamm* 11: 87-93, 2002)。

TNF α がベーチェット病の動物モデルである自己免疫性ぶどう膜炎 (EAU) の病態を増悪させる (Nakamura S et al., *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35: 3884-9, 1994)。

抗TNF α 抗体がEAUの疾患活動性を抑制する (Sartani G et al., *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37: 2211-8, 1996、中村 聡他, *日眼会誌* 101: 975-86, 1997)。

また、薬効薬理に関する資料として、ラット EAU におけるウサギ抗ラット TNF α ポリクローナル抗体の薬理作用を検討した以下の報告が提出された。

【中村 聡他, *日眼会誌* 101: 975-86, 1997】の要約

R14 光受容体レチノイド結合タンパク (IRBP) 由来アミノ酸配列 1169-1191 部分ペプチド免疫ラット (IRBP でラットを免疫することによりヒトのベーチェット病による眼病変に類似した変化 (EAU) が認められる [Sanui H et al., *Curr Eye Res* 7: 727-35, 1988]) における、免疫 14 日後の網膜病変の程度を病理組織から評価したところ、R14 免疫ラットでは、免疫後 TNF α 産生能の亢進が認められ、R14免疫後7~14日の間ウサギ抗ラット TNF α ポリクローナル抗体 (1.0 及び 2.0 mg/日) を連日尾静脈内投与することにより、生理食塩水投与対象群と比較し網膜の病変が抗体投与群では抑制されていた。

なお、本申請は、効能追加に関する申請であり、作用機序及び安全性薬理試験に関する新たな資料は提出されていない。

機構は、上記参考資料の結果のみから、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎に対し、薬理的に本薬の効力が明確に裏付けられたと判断することは、データの信頼性及び、マウスEAUモデルにおいて EAU 発症後の抗ヒト TNF α 抗体投与では、抑制効果が認められないとの報告 (Sartani G et al., *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37: 2211-8, 1996) もあることから、困難であると考え。したがって、本薬がヒト TNF α に対する選択性の高いモノクローナル抗体であり、サルを含む一般的な実験動物と交叉性を示さず本薬の EAU モデルでの検討が困難であることは理解するものの臨床試験開始前に、自社においてEAUの発症時期及び強度等の基礎データを収集した上で、適切な代替抗体を選択し、抗TNF α 抗体によるEAUの発症抑制のみならず治療効果についても検討すべきであったと考える。

しかしながら、ベーチェット病患者においてTNF α 産生が亢進しており、その活動期にはTNF α が直接病態形成に関与している可能性が示唆されること、EAU発症の初期の免疫応答がヒトにおけるベーチェット病の寛解期から増悪期への移行に類似点があり、抗TNF α 抗体によるEAU発症進展抑制機序がヒトベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎における増悪期への進展抑制機序のひとつであることに關しては否定できないと考える。

3. 臨床に関する資料

() 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

本薬の薬物動態及び薬力学に関する資料として、網膜ぶどう膜炎を有する日本人ベーチェット病患者を対象とした前期第 相試験 (5.3.3.2.1) 長期投与試験 (5.3.3.2.2) 第 相試験 (5.3.3.2.3) 及びその継続試験 (5.3.3.2.4) の成績が提出された。なお、本薬の血清中濃度は ELISA 法で定量され、血清中の本薬の定量限界値は 0.05 µg/mL (5.3.3.2.1) 及び 0.1 µg/mL (5.3.3.2.2、5.3.3.2.3、5.3.3.2.4) であった。本薬に対する中和抗体 (Human anti-chimeric antibody ; HACA) の測定は、本薬をリガンドとしたサンドイッチ ELISA 法で行われたため、本薬の血清中濃度に関係なく評価期間中に HACA が検出された場合は陽性、評価期間中に HACA が検出されず、かつ最終投与後の本薬の血清中濃度が評価期間中に検出限界未満となった場合は陰性とされ、評価期間中に HACA が検出されず、かつ最終投与後の本薬の血清中濃度が評価期間中に検出限界以上の場合は評価不可能とされた。

(1) 前期第 相臨床試験 (添付資料 5.3.3.2.1: TA-650-P2-04)

シクロスポリン使用経験があり、既存治療で眼発作コントロール不十分な網膜ぶどう膜炎を有する日本人ベーチェット病患者 (13 例) に本剤 (5 mg/kg 群 7 例、10 mg/kg 群 6 例) が 0、2、6、10 週の合計 4 回持続静脈内投与された。初回投与後の本薬の血清中濃度は、5 mg/kg 投与群と比較して 10 mg/kg 投与群で高く、両投与群ともに複数回投与時と初回投与時では類似した推移を示した。各回投与後の C_{max} 、AUC、 C_{pre} (投与前値) 及び C_{14W} (14 週後の本薬の血清中濃度) は下表の通りであった。 C_{max} 及び AUC とともに用量間の推定値の比は、10 mg/kg 投与群と 5 mg/kg 投与群の用量比 2 に近く、 C_{pre} 、 C_{14W} については各時点の用量群の平均値の比の 95%信頼区間が 2 を含んでいた。最終投与後の $t_{1/2}$ (84 ~ 182 日) は、投与量間で差は見られなかった。HACA の評価が可能であった 7 例中 1 例が、HACA 陽性 (5 mg/kg 投与群、力価 1:320) であった。

表 前期第 相試験における薬物速度論的パラメータ (C_{1H} 及び C_{pre})

	投与量	0 週	2 週	6 週	10 週	C_{14W}
C_{1H} (µg/mL)	5 mg/kg	90.8 ± 22.6 (n=6)	123.0 ± 12.9 (n=7)	108.1 ± 19.3 (n=7)	111.3 ± 25.1 (n=5)	
	10 mg/kg	216.2 ± 44.8 (n=6)	240.0 ± 77.3 (n=6)	243.4 ± 101.2 (n=5)	277.7 ± 88.0 (n=5)	
$C_{pre}^{2)}$ (µg/mL)	5 mg/kg		29.6 ± 7.2 (n=7)	20.3 ± 13.3 (n=7)	20.8 ± 14.3 (n=7)	25.6 ± 9.9 (n=5)
	10 mg/kg		45.3 ± 14.4 (n=6)	33.2 ± 12.3 (n=5)	37.0 ± 12.9 (n=5)	44.5 ± 22.4 (n=5)

1) C_{1H} (投与終了 1 時間後値) 2) C_{pre} : 投与直前値

平均値 ± 標準偏差

表 前期第 相試験における薬物速度論的パラメータ (AUC)

	投与量	0 ~ 14 日 ³⁾	70 ~ 98 日 ³⁾	70 ~ ∞ 日 ⁴⁾
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	5 mg/kg	15799.0 $\pm$ 2258.2 (n=6)	39727.8 $\pm$ 9463.2 (n=4)	63156.0 $\pm$ 20081.7 (n=4)
	10 mg/kg	36360.3 $\pm$ 8293.7 (n=6)	82571.0 $\pm$ 21654.9 (n=4)	121084.0 $\pm$ 41433.3 (n=4)

3) 4 点で算出、4) 4 点以上で算出

平均値 $\pm$ 標準偏差表 前期第 相試験における薬物速度論的パラメータ ($t_{1/2}$)

	投与量	0 ~ 14 日 ⁵⁾	70 ~ 84 日 ⁶⁾	84 ~ 182 日 ⁷⁾
$t_{1/2}$ (hr)	5 mg/kg	313.4 $\pm$ 139.0 (n=7)	244.8 $\pm$ 54.0 (n=4)	408.0 $\pm$ 97.2 (n=5)
	10 mg/kg	184.8 $\pm$ 38.1 (n=6)	176.4 $\pm$ 15.0 (n=4)	322.6 $\pm$ 97.3 (n=5)

5) 3 点で算出、6) 2 点で算出、7) 2 ~ 4 点で算出

平均値 $\pm$ 標準偏差

(2) 長期投与試験 (添付資料 5.3.3.2.2: TA-650-P2-05)

前期第 相臨床試験 (5.3.3.2.1) を完了し、有効性が確認され (14 週間中に眼発作が 1 回以下)、他に代替治療法がなく、継続投与を希望する網膜ぶどう膜炎を有する日本人ベーチェット病患者に本剤 (5 mg/kg 群 4 例、10 mg/kg 群 4 例) が 0、2、6、14、22、30、38、46 週の合計 8 回持続静脈内投与された。初回投与後の本薬の血清中濃度は、5 mg/kg 投与群と比較して 10 mg/kg 投与群で高く、両投与量群ともに複数回投与時と初回投与時では類似した推移を示した。各回投与後の C_{1H} (投与終了 1 時間後値)、 C_{pre} 及び AUC は下表の通りであった。最終投与後の $t_{1/2}$ (350 ~ 434 日) は、前期第 相臨床試験と同様に投与量間の差異はないと考えられた。HACA の評価が可能であった 5 例全例で HACA 陰性であった。

表 長期投与試験における薬物速度論的パラメータ (C_{1H} 及び C_{pre})

	投与量	0 週	2 週	6 週	14 週
C_{1H} ($\mu\text{g/mL}$)	5 mg/kg	114.9 $\pm$ 20.3 (n=3)	126.3 $\pm$ 25.4 (n=4)	117.6 $\pm$ 15.1 (n=4)	112.1 $\pm$ 10.3 (n=4)
	10 mg/kg	193.1 $\pm$ 17.2 (n=4)	222.2 $\pm$ 71.6 (n=4)	192.0 $\pm$ 35.9 (n=3)	201.6 $\pm$ 23.2 (n=3)
C_{pre} ($\mu\text{g/mL}$)	5 mg/kg		15.9 $\pm$ 9.9 (n=4)	14.3 $\pm$ 7.7 (n=4)	7.6 $\pm$ 5.0 (n=4)
	10 mg/kg		32.5 $\pm$ 22.7 (n=4)	26.0 $\pm$ 17.6 (n=4)	10.6 $\pm$ 10.3 (n=3)
	投与量	22 週	30 週	38 週	46 週
C_{1H} ($\mu\text{g/mL}$)	5 mg/kg	105.8 $\pm$ 12.4 (n=4)	114.4 $\pm$ 38.7 (n=4)	114.0 $\pm$ 4.1 (n=3)	105.1 $\pm$ 16.2 (n=4)
	10 mg/kg	211.4 $\pm$ 24.9 (n=3)	180.9 $\pm$ 18.5 (n=3)	186.4 $\pm$ 24.1 (n=3)	190.5 $\pm$ 16.4 (n=3)
C_{pre} ($\mu\text{g/mL}$)	5 mg/kg	6.8 $\pm$ 5.2 (n=4)	6.7 $\pm$ 4.5 (n=4)	8.4 $\pm$ 5.0 (n=3)	6.9 $\pm$ 5.2 (n=4)
	10 mg/kg	7.1 $\pm$ 6.2 (n=3)	5.9 $\pm$ 6.3 (n=3)	6.2 $\pm$ 7.0 (n=3)	3.8 $\pm$ 3.6 (n=3)

 C_{1H} : 投与終了 1 時間後値、 C_{pre} : 投与直前値平均値 $\pm$ 標準偏差表 長期投与試験における薬物速度論的パラメータ (C_{50w} 、 C_{54w} 及び C_{62w})

投与量	C_{50w} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{54w} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{62w} ($\mu\text{g/mL}$)
5 mg/kg	18.0 $\pm$ 8.9 (n=4)	6.8 $\pm$ 4.7 (n=4)	0.8 $\pm$ 0.9 (n=4)
10 mg/kg	19.7 $\pm$ 18.1 (n=3)	4.8 $\pm$ 6.1 (n=3)	0.2 $\pm$ 0.4 (n=3)

 C_{50w} : 投与 50 週後値、 C_{54w} : 投与 54 週後値、 C_{62w} : 投与 62 週後値平均値 $\pm$ 標準偏差

表 長期投与試験における薬物速度論的パラメータ (AUC)

	投与量	322 ~ 378 日 ¹⁾	322 ~ ∞ 日 ²⁾
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	5 mg/kg	50737.3 $\pm$ 10927.0 (n=4)	56451.38 $\pm$ 15159.5 (n=4)
	10 mg/kg	72760.0 $\pm$ 11759.3 (n=3)	83702.5 $\pm$ 767.2 (n=2)

1) 3 点以上で算出、2) 3 ~ 4 点で算出

平均値 $\pm$ 標準偏差

表 長期投与試験における薬物速度論的パラメータ ($t_{1/2}$)

	投与量	350 ~ 434 日 ³⁾
$t_{1/2}$ (hr)	5 mg/kg	401.4 ± 113.4 (n=4)
	10 mg/kg	306.0 ± 11.9 (n=2)

3) 2 ~ 3 点で算出

平均値 ± 標準偏差

(3) 第 相臨床試験及び継続試験 (添付資料 5.3.3.2.3: TA-650-11 及び添付資料 5.3.3.2.4: TA-650-12)

ベーチェット病による眼底に活動病変のある網膜ぶどう膜炎を有し、シクロスポリン (3 ~ 5 mg/kg/日) の投与によっても眼発作を認める日本人患者 (12 例) に本剤 5mg/kg を 0、2、6 週に 3 回持続静脈内投与したとき、各回投与後の C_{max} 及び C_{pre} は下表の通りであった。各回投与後の本薬の血清中濃度の推移は前期第 相臨床試験 (5.3.3.2.1) や長期投与試験 (5.3.3.2.2) と同様であった。また、希望する症例に引き続き本剤 5 mg/kg を 8 週間隔で投与した時の各時点における血清中薬物濃度は下表の通りであった。なお、HACA は評価期間中に検出されず、全例で血清中に定量限界以上の濃度の本薬が残存し、評価不可能であった。

表 第 相臨床試験における薬物速度論的パラメータ (C_{1H} 及び C_{pre})

	投与量	0 週	2 週	6 週	14 週
C_{1H} ($\mu\text{g/mL}$)	5 mg/kg	105.61 ± 17.08 (n=12)	132.95 ± 15.56 (n=11)	128.61 ± 22.34 (n=11)	
C_{pre} ($\mu\text{g/mL}$)			31.07 ± 7.92 (n=12)	27.08 ± 9.48 (n=11)	10.03 ± 9.53 (n=11)

 C_{1H} : 投与終了 1 時間後値、 C_{pre} : 投与直前値

平均値 ± 標準偏差

表 第 相継続臨床試験における薬物速度論的パラメータ (C_{pre})

投与量	8 週 ($\mu\text{g/mL}$)	16 週 ($\mu\text{g/mL}$)	24 週 ($\mu\text{g/mL}$)	32 週 ($\mu\text{g/mL}$)	40 週 ($\mu\text{g/mL}$)
5 mg/kg	6.5 ± 4.6 (n=9)	6.2 ± 4.3 (n=9)	5.4 ± 3.9 (n=8)	4.3 ± 2.3 (n=6)	3.7 (n=1)

 C_{pre} : 投与直前値

平均値 ± 標準偏差

< 審査の概略 >

(1) 本薬の血中薬物濃度と本剤の臨床効果、抗体産生について

機構は、前期第 相試験 (5.3.3.2.1) 及び長期投与試験 (5.3.3.2.2) において、本薬の血清中濃度が検出限界以下の症例が存在するが、このような患者における本剤の有効性及び HACA の産生について申請者に考察を求めた。

申請者は、既承認効能・効果であるクローン病や関節リウマチを対象とした臨床試験成績から HACA 陽性例では陰性例と比較して本薬の血清中濃度が低くなることが示されており、前期第 相試験 (5.3.3.2.1) においてトラフ値が検出限界以下だった症例は HACA を産生していたことから本薬の血清中濃度が検出限界以下だった可能性が考えられること、またこの症例では本剤投与により眼発作の改善が見られなかったと説明した。しかしながら、長期投与試験 (5.3.3.2.2) においてトラフ値が検出限界以下だった症例は HACA 陰性であり有効性も保たれていたこと、また前

期第 相試験 (5.3.3.2.1) では眼発作が発現した症例に比べ発現しなかった症例のトラフ値 (C_{pre}) が高かったものの、長期投与試験 (5.3.3.2.2) においては反対に、眼発作が発現した症例のトラフ値 (C_{pre}) が高かったこと、さらに本薬の血清中濃度が高くても眼発作の発現回数が多い症例も存在することから、トラフ濃度と臨床効果には明瞭な関係が認められない旨を説明した。これは本薬が可溶性及び膜結合型 $TNF\alpha$ に結合し中和作用を示すとともに、IgG₁ 型モノクローナル抗体の Fc 部分に由来する細胞障害作用、すなわち膜結合型 $TNF\alpha$ が高発現している細胞に対する補体依存性細胞障害作用及び抗体依存性細胞媒介型細胞障害作用をもち、 $TNF\alpha$ 産生細胞の機能を傷害することにより、血清中から本薬が消失した後も $TNF\alpha$ 産生を抑制したため、本薬の血清中濃度と臨床効果が相関しないと考える旨を説明した。以上のことから申請者は、本剤の中止・継続の判断はトラフ濃度ではなく、臨床効果をもとにすべきであると説明した。

機構は、長期投与試験 (5.3.3.2.2) 第 相試験 (5.3.3.2.3) 及び第 相継続試験 (5.3.3.2.4) において、本剤反復投与により、本薬血清中濃度のトラフ値 (C_{pre}) 等に低下傾向がみられる理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、長期投与試験 (5.3.3.2.2) における 10mg/kg 群にトラフ値 (C_{pre}) で低下傾向がみられている理由として、本薬の血清中濃度を測定した症例数が 3 例と少なく、3 例中 1 例が早期 (投与開始後 6 週目) から検出限界以下で、実際に血清中の濃度推移が評価できた症例は 2 例であり、1 例が一定の血清中濃度で推移したが、残りの 1 例が血清中濃度の減少傾向を示し、平均すると、減少傾向を示した 1 例の結果が反映されていることが考えられる旨を説明した。また、申請者は、

第 相試験 (5.3.3.2.3) において、トラフ値 (C_{pre}) で低下傾向がみられている理由として、本剤の投与間隔がそれぞれ 2 週間、4 週間、8 週間と長くなっていることが考えられ、第 相継続試験 (5.3.3.2.4) で血清中濃度に低下傾向がみられる理由として、本試験の現時点の最新のデータを含めて解析しているが、各症例ごとに本剤投与後の経過期間が異なり、比較的高い血中濃度を示す症例 (被験者識別コード: B6* 及び B10*) は投与継続中であり、16 週のデータまでしか得られていないため、集計上、血清中濃度の減少傾向がみられていると併せて説明した (なお、32 週まで本薬の血清中濃度が得られている 6 例のトラフ値 (平均値 $\pm$ 標準偏差) の推移は、8 週、16 週、24 週及び 32 週時点でそれぞれ、 5.1 ± 2.3 、 4.8 ± 3.4 、 4.1 ± 1.0 、 $4.3 \pm 2.3 \mu\text{g/mL}$ であった)。

機構は、HACA の産生に伴う本薬の血清中濃度低下による有効性の減弱及び有害事象の発現リスク上昇の可能性が否定できないことから、HACA を鋭敏に検出できる測定系の開発の必要性について申請者の見解を求めた。

申請者は、有効性の観点からは本薬の血清中濃度が測定可能な場合における HACA 検出の意義は乏しいが、安全性の観点からは意義があり、検出方法に関しては現在も検討中であるが十分にバリデートされた測定系が確立できていない旨を説明した。

また、申請者は、治療中に HACA を測定することにより、投与時反応のリスクを予測できる可能性が考えられるが、HACA の有無に関わらず投与時反応が認められていること、副作用発現時の適切な対応により重篤化が避けられると考えられることから、現段階で HACA の測定を必須としなくとも本剤の適正使用に支障はないと考える旨を説明した。

* : 新薬承認情報提供時に置き換え

機構は、本剤の中止・継続については、臨床効果から判断すべきという申請者の説明を了承するが、長期投与時の有効性及び安全性については、製造販売後調査の中でも検討が必要であると考え。また、長期使用時には HACA 産生により本剤の有効性が減弱及び有害事象の発現・重篤度の増加の可能性が否定できないことから、本剤を中止・継続する判断の重要な情報となる可能性のある HACA 産生を確実に検出できるような方法については今後も検討が必要と考える。

(2) 薬物相互作用について

機構は、ベーチェット病の治療において、本剤と併用される可能性のある薬物との薬物相互作用について申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬の定常領域はヒト IgG₁ と同じであり、ヒト免疫グロブリンと同様にアミノ酸に分解されて再吸収されると推測されること、また生体内で形成された本薬と TNF α の複合体が一般的な免疫複合体と同様に細網内皮系細胞等に取り込まれて分解・再吸収を受けると予測されることから、チトクローム P450 等の薬物代謝酵素を介してベーチェット病治療に用いられるコルヒチン、シクロスポリン、シクロフォスファミド、ステロイド等の薬剤と相互作用が起こる可能性は低いと考えられ、コルヒチンに関しては臨床試験で併用例があったが、本薬の血清中濃度について非併用例と顕著な違いがみられなかった旨を説明した。また、併用の可能性のある薬剤の多くが免疫抑制作用を有することを考慮すると、本剤との併用により HACA の産生を抑制する可能性は否定できないが、そのことによるデメリットはないと考えられ、相互作用に関する注意喚起は特に必要ないとする旨を説明した。

機構は、現時点では薬物動態の観点から相互作用に関して特段の注意喚起は新たに必要ないとするが、本申請にあたって実施された臨床試験は症例数が少ないため、併用薬の影響に関して十分な検討がなされたとは言えず、製造販売後調査の中で併用薬との薬物相互作用を十分検討すべきと考える。

() 有効性及び安全性試験成績の概要

< 提出された試験の概要 >

本申請時に有効性・安全性の評価資料として、国内で実施された前期第 Ⅲ 相試験 (5.3.3.2.1)、長期投与試験 (5.3.3.2.2) の成績が提出された。しかしながら、前期第 Ⅲ 相及び長期投与試験の評価症例数が限られていること、前治療薬及び併用可能薬の用量が厳密に規定されていないこと等の問題から、申請者は、新たに追加して第 Ⅲ 相試験 (5.3.3.2.3) 及びその継続投与試験 (5.3.3.2.4) を実施し、平成 18 年 4 月 〇〇 日に第 Ⅲ 相試験の結果及びこれまでの試験成績を整備し、申請資料を再提出している。また、安全性データを補完するために国内及び米国におけるクローン病、関節リウマチの臨床試験成績が参考資料として提出されている。なお、継続投与試験の中間報告は、平成 18 年 11 月 〇〇 日に提出されている。

(1) 国内前期第 相試験 (添付資料 5.3.3.2.1: TA-650-P2-04 < 19 年 月 ~ 20 年 月 >)

厚生省特定疾患ペーチェット病調査研究班の診断基準 (1987 年) を満たし、シクロスポリン使用経験があり、既存治療で眼発作コントロール不十分な網膜ぶどう膜炎を有する日本人ペーチェット病患者 (目標症例数 1 群 6 例、計 12 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤 5 又は 10 mg/kg のいずれかを 0、2、6 及び 10 週の計 4 回、静脈内投与とされ、評価期間は 26 週間とされた (薬物動態に関しては、() 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概略の項参照)。

総投与症例数は 13 例 (5 mg/kg 群 7 例、10 mg/kg 群 6 例) であり、全例が安全性及び有効性の FAS (Full Analysis Set) 解析対象であった。有害事象により 5 mg/kg 群 2 例 (膨疹<投与時反応>、皮疹〔同意撤回〕)、10 mg/kg 群 1 例 (発熱<感染症>) の計 3 例が投与中止となった。

主要評価項目である 14 週までの眼発作の頻度は、5 mg/kg 群で 5/7 例 (71.4%)、10 mg/kg 群で 5/6 例 (83.3%) に眼発作の消失が認められ、また、投与前 (観察期間) 及び投与後における 14 週あたりの眼発作回数 (平均値 ± 標準偏差) は、5 mg/kg 群で 3.96 ± 2.23 回から 0.98 ± 2.19 回 (変化量の 95 % 信頼区間 [- 5.73, - 0.24])、10 mg/kg 群で 3.79 ± 1.94 回から 0.16 ± 0.40 回 (変化量の 95% 信頼区間 [- 5.80, - 1.46]) であり、いずれも統計学的に有意に減少した (いずれも $p=0.031$ 、Wilcoxon 符号付順位和検定)。なお、両群間 (変化量の差の 95 % 信頼区間 [- 2.54, 3.83]) に有意差は認められなかった ($p=0.617$ 、Wilcoxon 順位和検定)。

副次評価項目である寛解期視力の改善度¹において、5 mg/kg 群で 4/7 例 (57.1%)、10 mg/kg 群で 4/6 例 (66.7%) が「改善」であり、両群間に有意差は認められなかった ($p=0.934$ 、Wilcoxon 順位和検定)。眼所見 (前房中細胞数、前房中フレア、硝子体所見、浮腫、滲出斑、出血、血管白鞘化) については、いずれの項目においても概ね維持又は改善が認められた。眼外症状 (口腔内アフタ、外陰部潰瘍、結節性紅斑、毛嚢炎様皮疹、皮下血栓性静脈炎) について、2 週間後に口腔内アフタが悪化した症例が 1 例 (5 mg/kg 群) 認められたが、6 週間後には消失しており、それ以外の項目では悪化と判定された症例は認められなかった。

有害事象及び因果関係の否定できない有害事象 (副作用) は 13 例全例に認められたが、死亡例はなかった。重篤な有害事象は、10 mg/kg 群の 1 例に上気道感染、粟粒結核、結核性髄膜炎が認められ、いずれも因果関係は否定されていない。また、副作用とされた感染症は、5 mg/kg 群で 1 例 (発熱、急性咽頭炎)、10 mg/kg 群で 2 例 (副鼻腔炎 1 例、発熱/粟粒結核/結核性髄膜炎/上気道感染/扁桃周囲膿瘍/咳嗽 1 例) に認められ、副作用とされた投与時反応は、5 mg/kg 群で 4 例 (倦怠感 1 例、前胸部痛 1 例、倦怠感/不快感/拡張期血圧 (DBP) 低下 1 例、膨疹 1 例)、10 mg/kg 群で 3 例 (発熱 2 例、DBP 上昇/収縮期血圧 (SBP) 上昇 1 例) に認められた。

本薬に対する HACA は、評価可能であった 7 例のうち、1 例 (5 mg/kg 群で投与時反応として膨疹が発現) に認められ、力価は 1 : 320 であった。

¹ 視力表により (25 段階の視力ランク) 各眼ごとに 2 段階以上視力ランクが上昇した場合を「改善」、2 段階以上下降した場合を「悪化」、それ以外の場合を「不変」と判定し、各眼ごとの判定結果から、視力改善度 (「改善」、「不変」、「悪化」) を判定する。

なお、臨床検査値異常変動については国内長期投与試験と合わせて解析された。

以上より申請者は、シクロスポリン効果不十分の活動性網膜ぶどう膜炎を有するベーチェット病患者に対して本剤は有効な薬剤であることが示された旨を説明した。

(2) 国内長期投与試験 (添付資料 5.3.3.2.2: TA-650-P2-05 <20■年■月~20■年■月>)

前期第 相試験 (5.3.3.2.1) を完了し、有効性が確認され (14 週間に眼発作が 1 回以下) 他に代替治療法がなく、継続投与を希望する網膜ぶどう膜炎を有する日本人ベーチェット病患者 (目標症例数 (最大) 12 例) を対象に、本剤の長期投与時の安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、前期第 相と同じ用量 (本剤 5 又は 10 mg/kg) を 0、2、6、以後 8 週間隔で 46 週まで計 8 回、静脈内投与とされ、評価期間は 62 週間とされた (薬物動態に関しては、「() 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概略」の項を参照)。

総投与症例数は 8 例 (各投与群 4 例) であり、全例が有効性及び安全性の評価対象とされ、有害事象により 10 mg/kg 群 1 例 (腎機能悪化<尿蛋白陽性、血清クレアチニン増加>) が投与中止となった。

眼発作は、5 mg/kg 群で 2 例にいずれも 1 回 (軽度)、10 mg/kg 群で 3 例にそれぞれ 2 回 (軽度、中等度各 1 回)、4 回 (軽度 3 回、中等度 1 回)、1 回 (軽度) 認められた。54 週あたりに換算した本剤投与前 (前期第 相試験 14 週評価日から本試験投与開始日) 及び投与後 (54 週間) の眼発作回数 (平均値 $\pm$ SD) は、5 mg/kg 群で 10.05 ± 2.96 回から 0.50 ± 0.58 回、10 mg/kg 群で 15.05 ± 5.68 回から 1.74 ± 1.68 回と減少し、また全例で減少が認められた。

寛解期視力は、前期第 相試験終了後から本試験開始までの間に 8 例中 6 例で視力の低下が認められたが、本試験中は両投与群とも大きな変動はなく、視力の維持が確認された。眼所見は、いずれの項目においても改善が認められた。眼外症状としては、口腔内アフタ、結節性紅斑、毛嚢炎様皮疹が発現又は悪化した症例が認められたが、本剤投与中に消失するか、悪化が持続しなかった。また、CRP 値は本剤投与後に低下し、10 mg/kg 群で投与 2 週間後に高値 (8.37 mg/dL) を示した症例が認められたが、一過性でありその後低下した。

有害事象及び副作用は 8 例全例に認められたが、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。主な副作用 (2 例以上) は、5 mg/kg 群で感冒、DBP 上昇 (各 2 例)、10 mg/kg 群で DBP 低下 2 例であり、投与時反応は 5 mg/kg 群で 2 例 (DBP 上昇 1 例、発熱 1 例)、10 mg/kg 群で 3 例 (DBP 低下 2 例、SBP 上昇 1 例) に認められ、感染症は 5 mg/kg 群 3 例 (感冒/リンパ節炎、感冒、顔面皮疹)、10 mg/kg 群 3 例 (感冒/気管支炎/咳嗽/鼻閉、前立腺炎、扁桃炎) に認められた。また、免疫血清学的検査値異常変動として、抗 dsDNA IgM 抗体陽性及び抗核抗体陽性が 5 mg/kg 群で 4 例、10 mg/kg 群で 2 例にそれぞれ認められたが、ループス様症候群は認められなかった。

HACA は、評価可能な 5 例 (5 mg/kg 群 2 例、10 mg/kg 群 3 例) 全例で陰性であった。

臨床検査値異常変動 (前期第 相試験からの集計) 及び副作用は、13 例全例に認められ、主な事象 (4 例以上) は、LDH 上昇 5 例、AST 上昇 4 例、ALT 上昇 4 例、尿蛋白陽性 4 例であった。

以上より申請者は、本剤を長期投与した時の安全性及び効果が確認されたことから、本剤は長

期にわたり有効かつ安全であると考えを説明した。

(3) 国内第 相試験及び継続投与試験 (添付資料 5.3.3.2.3: TA-650-11 < 20 年 月 ~ 20 年 月 > 及び添付資料 5.3.3.2.4: TA-650-12 < 20 年 月 ~ 現在継続中 >)

厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業ベーチェット病調査研究班の診断基準 (2003 年改訂版) を満たし、シクロスポリン (3 ~ 5 mg/kg/日) を投与しているが遡及期間 (同意取得日前 14 週間) 及び観察期間 (同意取得日から登録日まで) にそれぞれ 1 回以上、かつ両期間中に 3 回以上の眼発作を認める、ベーチェット病による眼底に活動病変のある網膜ぶどう膜炎を有する日本人患者 (目標症例数 10 例) を対象に、本剤の有効性、安全性、薬物動態及び前期第 相試験の再現性を検討するため、非盲検非対照試験が実施され、第 相試験の結果が 2006 年 8 月 日に提出された。用法・用量は、本剤 5 mg/kg を 0、2 及び 6 週の計 3 回、静脈内投与とされ、希望する症例は引き続き 5 mg/kg を 8 週間隔で投与する継続投与試験への参加が可能とされた (薬物動態に関しては、「() 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概略」の項を参照)。

総投与症例数は 12 例で、全例が有効性解析対象及び安全性解析対象とされた。なお、12 例のうち本剤投与後に有害事象による中止 1 例 (皮疹; 13 日目)、眼発作頻度が不変 1 例、白血球減少が未回復 1 例を除く 9 例が継続投与試験へ移行した。

主要評価項目である観察期間及び評価期間における 14 週間あたりの眼発作回数 (平均値 ± 標準偏差) は、観察期間 10.17 ± 10.60 回、評価期間 0.66 ± 0.98 回であり (変化量 - 9.51 ± 10.80 回、95% 信頼区間 [- 16.37, - 2.64])、統計学的に有意に減少した ($p < 0.001$ 、Wilcoxon の符号付順位和検定)。なお、12 例中不変であった 1 例以外の 11 例で発作回数の減少が認められた。

副次評価項目である視力について、遡及期間及び観察期間では眼発作に伴って一時的に視力の低下する症例が認められたが、評価期間では視力の大きな変動は認められなかった。眼外症状について、口腔内アフタでは 6 例中 4 例が改善、2 例が不変、結節性紅斑では 2 例中 1 例が改善、1 例が新規発現、毛嚢炎様皮疹では 8 例中 5 例が改善、1 例が不変、2 例が新規発現であった。評価期間を通じて外陰部潰瘍及び皮下血栓性静脈炎は認められなかった。

有害事象及び副作用は 12 例全例に認められたが、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象が 2 例に認められ、1 例は白内障手術のための入院で因果関係は否定されているが、他の 1 例は合併症である持続性緑内障の悪化に伴う線維柱帯切除術のための入院で因果関係は否定されていない。また、1 例で投与開始 7 日後に因果関係の否定されない両側上腕及び躯幹部の広範囲掻痒性皮疹が認められ、回復はしたものの投与中止に至った。副作用のうち感染症は 5 例 11 件 (歯周炎/上気道感染/感染、結膜炎、白血球数減少/好中球減少症/咽喉頭炎〔2 件〕、鼻咽頭炎/好中球減少症、好酸球数増加) に認められ、投与時反応は 3 例 4 件 (頭痛、発熱、心電図 ST 上昇/体温上昇) に認められた。また、抗 dsDNA IgM 抗体陽性が 7 例、抗核抗体陽性が 1 例に認められたが、ループス様症候群は認められなかった。

臨床検査値異常変動及び副作用は 12 例に認められ、複数症例に認められたものは好酸球数増加、眼圧上昇、好中球減少、血中カリウム増加が 2 例ずつであった。

また、審査の過程で継続投与試験（5.3.3.2.4）の2006年9月12日時点のデータが提出された。2006年9月■日時点で、第 相試験（5.3.3.2.3）の14週評価期間を完了し本剤の継続投与を希望した11症例のうち、眼発作頻度が不変、白血球減少が未回復の2例を除く9例が継続投与試験へ移行し、全例が試験継続中であり、40週経過1例、32週経過4例、24週経過3例及び16週経過1例であった。

第 相試験における観察期間、評価期間及び継続投与試験における14週あたりの眼発作回数は、それぞれ 7.00 ± 2.90 回、 0.44 ± 0.72 回、 0.82 ± 0.97 回であった。継続投与試験中の眼発作は6例17件（前眼部型3件、眼底型2件、硝子体型2件、汎ぶどう膜型10件）に認められたが、そのほとんどは軽度であり、視力は維持されていた。眼症状は軽度かつ短時間の発現であった。投与前後でCRPが大きく変動した症例はなかった。

有害事象は9例中7例、副作用は5例に認められ、重篤な有害事象は1例2件（合併症である右眼白内障の進行/左眼の白内障の進行）に認められたが、ともに因果関係は否定されている。また、投与中止に至った有害事象はなかった。主な副作用は感冒2例であり、副作用のうち感染症は2例4件（感冒2例〔4件、1例に2件ずつ〕）であり、投与時反応は2例2件（不快感、発熱）に認められたが、いずれも軽度であった。

以上より申請者は、より厳密な患者選択にて実施した第 相試験及び継続投与において安全性上に大きな問題がなく、本剤の有効性が認められ、前期第 相試験及び長期投与試験の結果の再現性も確認された旨を説明した。

< 審査の概略 >

（１）本剤の位置付けについて

機構は、ベーチェット病による眼発作に対する既存治療を整理した上で、本剤の位置付けについて申請者に説明を求めた。

申請者は、ベーチェット病による眼症状の薬物治療は、眼発作時に行う治療と眼発作の発現を防止する治療に大別され、眼発作時の治療は、散瞳薬の点眼やステロイドの点眼・結膜下注射が行われ、網膜ぶどう膜炎型で網膜黄斑部や視神経乳頭部に発作を起こした場合には、短期間の全身ステロイド療法（プレドニゾン換算30～60 mg/日、10日間前後）が行われること、眼発作防止の治療は、網膜黄斑部や視神経乳頭部の発作は視力予後に大きく影響を及ぼすことから、眼発作の発現防止が重要であり、既存治療として第一選択薬がコルヒチン（0.5～1.5 mg/日）、第二選択薬がシクロスポリン（3～5 mg/kg/日）、第三選択としてシクロスポリン（3～5 mg/kg/日）にコルヒチン（0.5～1.0 mg/日）又はシクロフォスファミド（50～100 mg/日）の併用が行われており、本剤も眼発作の発現防止を目的に使用される薬剤であるとする旨を説明した。

また、申請者は、位置付けについて、網膜ぶどう膜炎を有する患者の約2/3は、コルヒチンのみでコントロール可能であるが、シクロスポリンを含めた治療に対して抵抗性を示す患者が約1割強存在すること（藤野雄次郎他, *Current Therapy* 19: 839-42, 2001）、高用量シクロスポリン（10

mg/kg/日)はコルヒチン(1 mg/日)と比較して有意な眼発作抑制効果が認められているものの(増田寛次郎他, 臨床評価 14: 437-61, 1986) 腎毒性等の副作用のため、ベーチェット病(眼症状にある場合)に対するシクロスポリンの承認用量は3~5 mg/kg/日とされており、当該用量では約7割の患者で平均眼発作回数は有意に低下するが、眼発作回数が投与前の1/4以下に減少した症例は7/18例(38.9%)であり、十分なコントロールが不可能な患者が存在すること(小竹聡他, 日本眼科学会雑誌 96: 1290-4, 1992) 難治性ベーチェット病患者に対するシクロスポリンもしくはコルヒチンと低用量ステロイド薬(初期用量プレドニゾロン 7.5~20mg/日の維持もしくは初期用量からの減量)併用療法において7割の患者に眼発作回数の低下が認められたが、併用前の眼発作回数が併用前の1/3以下に減少した症例は3/10例であること(藤野雄次郎他, 厚生科学研究「ベーチェット病に関する研究」平成11年度研究報告書 103-5, 2000) 一方、本剤については国内第 相試験(TA-650-11)でシクロスポリン効果不十分な難治性の患者に対して有効性及び安全性が確認されたことから、本剤は既存の治療により眼発作回数を抑制できない又は効果不十分な患者に対して有効であると考える旨を説明した。

機構は、申請者の回答を概ね了承するが、適切な投与対象(既存治療が効果不十分な難治性患者)の定義については検討が必要であると考え((2)本剤の適応対象についての項を参照)。

(2) 本剤の適応対象について

機構は、本剤の適応対象を既存治療で効果不十分な場合とされていることについて、前期第相試験(5.3.3.2.1)における前治療の状況を説明し、臨床試験の結果から本剤の適応対象患者を整理することを申請者に求めた。

申請者は、本剤の投与対象となる国内患者数は、ベーチェット病の特定疾患受給者交付件数及びシクロスポリン等の既存治療を使用しても十分な効果が得られない患者の比率から1000~2000例程度と考えていたが、平成16年の厚生労働科学研究「ベーチェット病に関する研究班報告」(稲葉裕, ベーチェット病全国疫学調査 - 患者数推計 - 平成16年度報告書 89-90, 2005)から、本剤の投与対象となる症例数は、約300例程度と推計され、結核や感染症のリスクの程度を考慮すると、本剤の治療を開始できる患者はさらに少なくなると考えられることを説明した上で、前期第相試験の本剤投与前には13例全例でシクロスポリンが使用され、10例でコルヒチンが併用されていたこと、シクロスポリンの用量は有害事象により3 mg/kg未満の症例もいたが、概ね承認用量3~5 mg/kgであり、本剤投与前まで全例で半年以上経過しており、眼発作は遡及期間(同意取得日前14週間)で2~8回、観察期間(同意取得日から登録日まで)で1~6回認められていたこと、当該症例は、いずれも厚生科学研究「ベーチェット病に関する研究」平成11年度研究報告書(大野重昭他, 厚生科学研究「ベーチェット病に関する研究」平成11年度研究報告書 91-6, 2000)におけるシクロスポリン抵抗性患者の定義(シクロスポリン治療後も年に3回以上の眼発作がみられた患者)を満たしており、症例に応じたシクロスポリンの至適用量が投与されているにもかかわらず眼発作が頻発していることから、組入れ症例はシクロスポリンの投与にもかかわらず難治性の患者であると考える旨を説明した。

さらに申請者は、申請後に実施した第 Ⅲ 相試験 (5.3.3.2.3) において、前期第 Ⅲ 相試験と同様の観察期間における眼発作頻度及び前治療のシクロスポリンの用量 (1 日量として 3~5 mg/kg) を厳密に規定しており、少数例での結果であるが、前期第 Ⅲ 相試験の結果が再現されていることから、前期第 Ⅲ 相及び第 Ⅲ 相試験における対象患者の選択は妥当であったと考える旨を説明した。

機構は、眼炎症部位及び重症度を考慮して、本剤のリスク・ベネフィットを踏まえた上で本剤の対象となる患者について整理し、また、虹彩毛様体炎の 75~80%が網膜ぶどう膜炎に移行するとされていることから、虹彩毛様体炎への本剤の適応について申請者に説明を求めた。

申請者は、ベーチェット病におけるぶどう膜炎は、前房蓄膿性虹彩毛様体炎を主徴として、眼底に病変の及ばない「虹彩毛様体炎型 (前眼部型)」と網脈絡膜炎を主徴とする「網膜ぶどう膜炎型 (後眼部型)」に分類され、虹彩毛様体炎型では前房蓄膿が、網膜ぶどう膜炎型ではこれに加え、眼底病変として網膜浮腫、網膜出血、動静脈拡張・蛇行、硝子体出血・混濁などが認められ、眼底所見から両型の臨床的診断は明確に区別できること、虹彩毛様体炎は炎症の程度が強ければ前房内細胞混濁を伴い視力低下をきたすが、副腎皮質ステロイド及び散瞳薬の点眼でほぼコントロール可能であり、点眼治療で効果不十分な場合も水溶性ステロイドの前部テノン嚢下注射、結膜下注射等で対応可能であること、ベーチェット病研究班の治療マニュアル (増田寛次郎, 厚生省特定疾患 ベーチェット病調査研究班 平成 6 年度研究業績 49-51, 1995) においてシクロスポリンは虹彩毛様体炎のみの患者に使用する必要がないとされていることから、本剤も同様に虹彩毛様体炎の適応ではなく、眼底所見より虹彩毛様体炎から網膜ぶどう膜炎に移行したと診断され、シクロスポリン等の既存薬剤で効果不十分な場合に適応が考慮される旨を説明した。

機構は、前期第 Ⅲ 相試験の組み入れ基準の一つが「シクロスポリンの使用経験がある患者」としている点に関して、「使用経験がある」とことと「効果が不十分である」とことは同義ではなく、不適切であると考え、シクロスポリン抵抗性患者の定義 (用量、観察期の眼発作頻度) はより厳密に定められており、併用薬に関する基準も明確化されている第 Ⅲ 相試験において、前期第 Ⅲ 相試験成績の再現性も確認され、本剤の有効性が認められていることより、申請者の主張は了承できると考える。

(3) 効能・効果について

申請時において、本剤の効能・効果を「ベーチェット病 (眼病変のある場合)」とした理由について、機構は申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤は、平成 14 年 3 月 15 日に「ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 (既存治療で効果不十分な場合に限る)」として、希少疾病用医薬品の指定を受けたものの、「網膜ぶどう膜炎」の原因疾患は多様で、ベーチェット病以外に、サルコイドーシスなどもあり、本剤はベーチェット病の治療薬ということを明確にすることが必要と考え、既承認のシクロスポリンの効能・効果の記載と同様に「ベーチェット病 (眼症状のある場合)」とし、具体的に適応患者を明確にするために、添付文書 (案) の「効能・効果に関連する使用上の注意」において「過去の治療において、シクロスポリン製剤等の既存治療により十分な効果の得られない患者にのみ投与

すること」と明記することが、申請時においては適切と考えた旨を説明した。しかしながら、申請者は、虹彩毛様体炎のみの症状の患者では使用する必要はないと考え、効能・効果を「ベーチェット病（眼症状のある場合）」から「ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分な場合に限る）」に変更する旨をあわせて説明した。

機構は、「ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎」を効能・効果とすることについては、網膜ぶどう膜炎型と虹彩毛様体炎型との鑑別が可能であることから本剤の投与対象は明確にされていると考え（「（２）本剤の適応症について」の項を参照）妥当であるとする。一方、臨床試験においては、遡及期間（14週間）及び観察期間（14週間以内）に1回以上、両期間で合計3回以上の眼発作を有する患者が選択され、厚生科学研究「ベーチェット病に関する研究」平成11年度研究報告書におけるシクロスポリン抵抗性（シクロスポリン治療後も年に3回以上の眼発作がみられた場合）よりも重症度が高い患者が対象とされていること、また、ベーチェット病による網膜ぶどう膜炎の治療におけるシクロスポリンの位置付けを踏まえると、機構は、「既存治療で効果不十分な場合」とすることは妥当と考える。

（４）有効性について

１）有効性の評価項目の妥当性について

機構は、主要評価項目である眼発作頻度と視力低下の関連性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、ベーチェット病による眼炎症は、長く持続するのではなく、寛解と増悪を繰り返し、増悪期に起きる炎症が眼発作と定義されており、炎症が軽度であれば、炎症治癒後に網脈絡膜はほぼ回復するが、広範囲に強い炎症が生じた場合は網膜、脈絡膜が障害・破壊され、炎症治癒後も不可逆的に変性し網膜機能は失われること、炎症の反復により網膜の損傷は高度かつ広範囲となり、黄斑部に炎症が生じると視力に多大な影響を及ぼし、視力回復は困難となることが多いこと、Immunology of Behcet's Disease（Zierhut M & Ohno S, Swets & Zeitlinger BV, 2003）では、「効果的な治療が行われない限り、眼発作を繰り返すたびに重篤で永続的な眼障害を生じ失明につながる」とされ、ベーチェット病治療マニュアル（増田寛次郎，厚生省特定疾患 ベーチェット病調査研究班 平成6年度研究業績 49-51, 1995）では網膜ぶどう膜炎型の治療として、「眼底病変は直接、視力に影響を及ぼすもので、視力予後を左右するものである。再発抑制療法が網膜ぶどう膜炎型の主要なものである」とされており、視力低下から失明への進展を回避するためには眼発作を抑制することが重要であると考えられていること、1991～1998年までの国内新規患者のうち、1年以上の経過観察が可能であった176眼の眼発作回数は、1996年以降で減少傾向が認められ、視力に関しても1995年を境に改善傾向が認められ（大野重昭他，厚生科学研究「ベーチェット病に関する研究」平成11年度研究報告書 91-6, 2000）その理由として眼発作頻度の低減を目的としたシクロスポリン等の免疫抑制剤使用が盛んになった影響が考えられること（高沢朗子，臨床眼科 56: 701-5, 2002）シクロスポリン治療後も年に3回以上の眼発作がみられた9眼の視力は、治療開始から2年で全例0.3以下に低下し、8割が0.1以下であった（大野重昭他，厚生科学研究「ベーチェット病に関する研究」平成11年度研究報告書 91-6, 2000）ことから、眼発作回

数の減少と視力経過の改善には関連性が示されていると考える旨を説明した。

機構は、限られた症例数及び期間である臨床試験において、眼発作回数の減少が認められ、個々の症例毎においても眼発作回数の減少が確認され、視力の維持も示唆されているものの、1年間までの結果であることから、眼発作と視力低下との関係を明確にするため、より長期投与時の検討が必要であり、製造販売後調査の中で、本剤による眼発作頻度抑制と視力維持の関係を検討できるように計画し、実施する必要があると考える。

2) 眼外病変について

機構は、ベーチェット病による眼外病変に対する本剤の影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、眼外症状として、診断基準の主症状項目である口腔内アフタ、外陰部潰瘍、皮膚症状（結節性紅斑、毛嚢炎様皮疹、皮下血栓性静脈炎等）について、前期第Ⅲ相試験では8/13例に認められたが、本剤投与により口腔内アフタ4/5例、毛嚢炎様皮疹2/7例、結節性紅斑1/1例、皮下膿瘍1/1例で改善しており、本剤投与中に新たに口腔内アフタ、皮下膿瘍が出現した症例が認められたものの、いずれも経過中に消失したこと、長期投与試験で眼外症状は3/8例（口腔内アフタ、毛嚢炎様皮疹〔各2例、重複例あり〕）に認められ、本剤投与後に悪化又は新たに出現した症例が認められたものの、投与継続中に多くは消失又は回復したこと、第Ⅲ相試験で眼外症状は9/12例に認められたが、その消長と本剤投与との関係は明確ではなかったことから、ベーチェット病に特徴的な眼外症状は、ベーチェット病の診断上の意義はあるが、ぶどう膜炎症状の治療との相関は明確でなく、本剤の反応性を評価することは困難であり、またこれらの症状は、出没・消失を繰り返すものとされていることから、臨床試験で認められた変動は自然経過による変動と捉えるほうが妥当と考えられる旨を説明した。

また、申請者は、ベーチェット病には、生命予後を左右する特殊病型として神経型、腸管型、血管型ベーチェット病があるが、臨床試験における除外基準に設定され評価を行っていないこと、海外において、これらの病型に本剤が奏功したとする報告もあるものの（Hassard PV *et al.*, *Gastroenterology* 120: 995-9, 2001、Licata G *et al.*, *Ann Rheum Dis* 62: 280-1, 2003）、単例の症例報告であること、特殊病型の発症機序及び本剤の作用機序との関連も明確になっていないことから、現時点ではベーチェット病の特殊病型に対する開発は考えていない旨を説明した。

機構は、臨床試験において、眼外症状の悪化を認めた症例が少数例存在するものの、本剤投与中に消失・改善を認めており、本剤が眼外症状の増悪を惹起する可能性は低いと考え、申請者の回答を了承した。また、本剤の適応はベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎であることから、今回実施した臨床試験において評価を行わなかった眼症状を合併しているベーチェット病の病型別についても、製造販売後調査において有効性及び安全性の情報を収集し、検討していく必要があると考える。

(5) 本薬に対する中和抗体（HACA）産生について

機構は、長期使用時の本剤に対するHACA産生による効果減弱及びその効果減弱が認められた

場合の治療法について申請者に説明を求めた。

申請者は、ベーチェット病を対象とした長期投与試験（5.3.3.2.2）では HACA 産生例は認められず、HACA 産生による効果減弱に関する検討はできなかったが、投与期間の経過に伴い眼発作が増加する傾向は認められず（14 週 2 回/8 例、～22 週 1 回/7 例、～30 週 2 回/7 例、～38 週 0 回/7 例、～46 週 2 回/7 例、～54 週 2 回/7 例）1 年間は効果減弱が臨床的に問題となることはなかったこと、クローン病、関節リウマチにおける臨床試験では HACA 産生により血中トラフ濃度が低下し、効果の減弱、投与時反応発現率の増加が報告されており、ベーチェット病においても同様の事象が生じる可能性は否定できないこと、効果減弱は、増量又は投与間隔の短縮でこれを防ぎ得ることが判明していることから、ベーチェット病においても同様の対応で効果を維持できる可能性があるとして説明した。

機構は、本剤の高用量投与は低用量投与時に比べて HACA 産生が抑制されることが知られているが、臨床試験で検討されていない増量又は投与間隔の短縮で効果減弱を防止するという申請者の主張は適切ではないと考える。

HACA 産生の抑制は、有効性については、効果減弱を防止し、本剤の有効性を維持するとともに、安全性については、投与時反応発現率の低下などが考えられることから、関節リウマチと同様に免疫抑制剤を併用するなどの対策の必要性について、機構は申請者に求めた。

申請者は、ベーチェット病と同様の用法・用量である海外のクローン病では、本剤による免疫寛容作用又は本剤に対する免疫原性の低下作用を目的として、(i): 本剤の寛解導入投与法（0、2、6 週）及び寛解維持投与法（8 週間隔）(ii): (i)に加えて免疫抑制剤の併用が提唱（Sandborn WJ *et al.*, *Am J Gastroenterol* 97: 2962-72, 2002）されていること、免疫寛容作用の増大を目的として、本剤の増量も選択肢となり得ること（海外関節リウマチ臨床試験〔C0168T14 試験〕での HACA 産生率は、メトトレキサート（MTX）非併用下：1 mg/kg 群 57.1%、3 mg/kg 群 25.0%、10 mg/kg 群 10.0%、MTX 併用下：1 mg/kg 群 15.4%、3 mg/kg 群 11.1%、10 mg/kg 群 0.0%）(i)を満たす用法・用量で実施したぶどう膜炎を有するベーチェット病患者を対象とした前期第 Ⅲ 相試験（5.3.3.2.1）及び長期投与試験（5.3.3.2.2）では、免疫抑制剤非併用下にもかかわらず HACA 産生が認められたのは 5 mg/kg 群の 1 例のみであったこと、海外クローン病臨床試験（C0168T21）で 5 mg/kg 群と 10 mg/kg 群の間に HACA 産生率に大きな差異は認められないこと（免疫抑制剤非併用下：5 mg/kg 群 10.8%、10 mg/kg 群 6.7%、免疫抑制剤併用下：5 mg/kg 群 4.7%、10 mg/kg 群 5.4%）シクロスポリンとの併用は HACA 産生を抑制する可能性はあるものの併用経験が皆無であり、シクロスポリンは腎障害、肝障害などの副作用が高頻度で発現することが知られているうえ、生命予後に影響を与える神経ベーチェット病を誘発する可能性があり、安全性を考慮した場合、患者のリスクを軽減するか否かは明確ではなく、HACA 産生抑制を目的としたシクロスポリンの併用は必須ではないと考えること、投与時反応は、現在までの臨床試験成績から HACA の有無に係わらず認められており、本剤投与時には HACA の有無にかかわらず注意を払う必要があると考えることから、申請用法・用量で免疫抑制剤を併用するなどの対策の必要性は高くはないと考える旨を説明した。

機構は、前期第 Ⅲ 相試験及び長期投与試験で組み入れられた症例数が 13 例であり、HACA 産生を検討するには少数であること、本申請用量と同用量である海外における免疫抑制剤非併用でのクローン病に対する投与例において HACA 産生が約 10 %に認められていることから、国内における本適応でも HACA が産生される可能性があると考え。また、本剤とシクロスポリンの併用に関してはデータもなく、リスクが併用によるベネフィットを上回る可能性は否定できないと考える。以上より、機構は、現時点では臨床試験で実施された初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行う用法を妥当と考えるが、本用法における HACA 産生に関する影響については、製造販売後調査において、より長期に確認する必要がある、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

(6) 用法・用量について

機構は、申請された用法・用量の設定根拠について、5 mg/kg 未満の用量に関する検討の必要性、10 mg/kg の選択の必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内でリウマチ患者を対象に実施された TA-650-P2-03 及び TA-650-P3-01 試験、海外で関節リウマチ患者又はクローン病患者を対象に実施された C0168T22 及び C0168T21 試験において 3 ~ 10 mg/kg の用量範囲での安全性に差が認められないことを説明した。さらに申請者は、免疫抑制剤非併用の場合の 3 mg/kg 以下の低用量では、本剤に対する HACA が産生されるリスクが高まると考えられていることを踏まえ、網膜ぶどう膜炎を有するベーチェット病に対する前期第 Ⅲ 相試験 (5.3.3.2.1) で 5 及び 10 mg/kg (0、2、6、10 週時投与) を検討した結果、5 mg/kg 群で 5/7 例、10 mg/kg 群で 5/6 例に眼発作の消失が認められ、いずれの投与群においても単位期間あたりの眼発作回数が有意に減少したが、群間で差は認められなかったこと、長期投与試験 (5.3.3.2.2) では 5 mg/kg 投与 (0、2、6 週、以降 8 週時間隔投与) で眼発作抑制効果が認められると考えること、第 Ⅲ 相試験 (5.3.3.2.3) で 5 mg/kg 投与 (0、2、6 週、以降 8 週時間隔投与) における前期第 Ⅲ 相試験の再現性が確認されたこと、から 5 mg/kg 投与は妥当と考える旨を説明した。

機構は、今回申請された効能・効果は希少疾病を対象としており、臨床試験の組み込み可能症例に限りがあるうえ、本剤低用量では HACA 産生が懸念されることを踏まえると、本剤の既承認効能・効果であるクローン病から用量を設定したことについてはやむを得ないと考える。

(なお、用法については、「(5) 本薬に対する中和抗体 (HACA) 産生について」の項を参照)

(7) 安全性について

1) 本剤の既存効能との安全性プロファイルの相違について

機構は、本剤のベーチェット病における安全性プロファイルとクローン病、関節リウマチにおける安全性プロファイルに異なる傾向がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤の国内臨床試験におけるベーチェット病、クローン病、関節リウマチの各疾患で、有害事象 (それぞれ 100%、95.1%、95.7%) 重篤な有害事象 (12.0%、23.8%、11.5%) 投

与中止に至った有害事象（20.0%、18.9%、15.8%）、感染症（64.0%、76.2%、47.4%）、重篤な感染症（4.0%、13.1%、6.4%）の発現率に違いは認められなかったこと、投与時反応において発現率の違い（ベーチェット病 64.0%〔16/25 例〕、クローン病 34.4%〔42/122 例〕、関節リウマチ 41.0%〔96/234 例〕）が認められたが、ベーチェット病で認められた投与時反応の多くは軽度であり、重篤な投与時反応、投与中止に至った投与時反応は少数で、疾患による違いは認められなかったこと、ベーチェット病の試験において重篤な有害事象として「粟粒結核、結核性髄膜炎」が認められているが、留意すべき事象として周知されており、添付文書の警告欄に記載し、注意喚起している旨を説明した。

また、申請者は、ベーチェット病によるぶどう膜炎に他疾患で認められていない「眼瞼皮下出血」が認められているが、一般的に顔面や眼周囲への打撲や外傷に起因する事象であることから本疾患に特有な副作用ではないと考えること、臨床試験以外のベーチェット病における本剤の投与は 19 文献 53 例（男性 30 例、女性 22 例、不明 1 例）に報告されており、有害事象として報告されたものは腹痛/間欠性の下痢 1 例、筋痛/浮動性めまい発作/気分障害 1 例、嘔気/右上腕の化膿性筋炎 1 例であり、ベーチェット病に特異的な事象ではないと考えることから、臨床試験及び臨床試験以外のベーチェット病に対する本剤の投与経験において、疾患特異的に発現した事象はなく、クローン病や関節リウマチと比べ安全性プロファイルに異なる傾向は認められないと考える旨を説明した。

機構は、本申請効能・効果に対する検討は限られた少数例であることから、本疾患患者に特異的に発現する有害事象の有無を現時点では判断できないと考えるものの、今般提出された安全性データから、本疾患患者においても安全性プロファイルに大きな問題を生じないと考える。しかしながら、本疾患患者で投与部位反応（皮膚・皮膚付属器等）の有害事象の発現率が高いなど他の疾患と異なる可能性も否定できないことから、製造販売後調査において安全性プロファイルを確認する必要があると考える。

2) 長期投与について

機構は、本剤の長期投与に伴い発現した有害事象の有無を示すよう申請者に求めた。

申請者は、ベーチェット病の長期投与試験で認められた有害事象を、初回投与から発現までの日数に基づき、寛解導入期（初回投与から 14 週の投与前まで）、寛解維持期前半（14 週投与開始から 30 週の投与前まで）、寛解維持期後半（30 週投与開始以降）に区分した場合、寛解維持期にのみ認められた副作用は、こわばり感、四肢のしびれ感、前立腺炎、接触性皮膚炎、顔面皮疹各 1 例であり、重篤な事象は認められなかったこと、抗核抗体陽性は寛解導入期に比べ、寛解維持期で発現例数が多い傾向が認められたが、抗 dsDNA 抗体陽性が認められたのは寛解導入期のみであり、ループス様症状を疑わせる事象は認められなかったこと、投与回数と投与時反応発現率の関連を検討した結果、投与時反応、関連性の否定できない投与時反応ともに初回投与時の発現率が最も高く、その後増加傾向は認められず、さらにこの傾向は、継続投与試験でも同様であったことから、寛解導入期に比べ、寛解維持期において特異的に発現する投与時反応及び重篤

な有害事象は認められなかったと考えられる旨を説明した。

機構は以上について了承するものの、本試験での解析対象は少数であること、既存効能・効果では本剤 5 mg/kg の長期投与が未承認であり、国内の市販後調査で投与例がないことから、製造販売後調査において長期投与時の安全性及び有効性に関する情報収集が必要であるとする。

3) 重要な有害事象について

機構は、国内外の他の効能・効果を含めた臨床試験及び市販後調査において、本剤に特徴的で重大な転帰をたどる可能性のある有害事象（本剤と因果関係が否定されているものも含む）について集計し提示するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験 381 例（クローン病 122 例、関節リウマチ 234 例、ベーチェット病 25 例）及び国内市販後 10389 例（クローン病 2711 例、関節リウマチ 7678 例）、海外臨床試験 5706 例（関節リウマチ 2363 例、クローン病 1085 例、潰瘍性大腸炎など各種炎症性疾患 2258 例）、海外市販後例については、市販後から半年ごとの定期安全性報告（PSUR）を用いて、以下のように説明した。

重篤な感染症（細菌性肺炎、ニューモシスティス肺炎等）について

国内臨床試験では 32/381 例（8.4%）に重篤な感染症が認められ、1%以上に発現した事象は、肺炎 6 例（1.6%）、発熱 6 例（1.6%）、腹痛 4 例（1.0%）、悪心 4 例（1.0%）であり、ベーチェット病では 1/25 例（4.0%）に粟粒結核、結核性髄膜炎、上気道感染が認められた。

国内市販後のクローン病使用成績調査では 74/2711 例（2.7%）に認められ、主な事象は敗血症 18 例（0.7%）、細菌性肺炎 12 例（0.4%）、膿瘍 10 例（0.4%）であり、関節リウマチ使用成績調査では 264/7678 例（3.4%）に認められ、主な事象は細菌性肺炎 103 例（1.3%）、ニューモシスティス肺炎（疑）35 例（0.5%）、結核 22 例（0.3%）であった。

海外臨床試験では 226/5706 例（4.0%）に認められ、0.2%以上かつプラセボ群と比較して 2 倍以上の頻度で発現した事象は、肺炎 0.9%、膿瘍 0.6%、結核感染 0.3%、敗血症 0.3%、発熱 0.2%であった。

海外市販後では、直近 2 年間（2004 年 2 月 24 日～2006 年 2 月 23 日）の PSUR で重篤な感染症による増加傾向は認められていない。

結核について

国内臨床試験で 2 例（ベーチェット病、クローン病各 1 例）に認められ、それぞれ粟粒結核及び気管支結核であった。ベーチェット病の 1 例（40 歳、男性）は、ツベルクリン反応の陽性検査を推奨する前の前期第 Ⅲ 相試験において本剤 10 mg/kg を投与され、初回投与 13 週後に粟粒結核、結核性髄膜炎と診断され、最終投与から約 4 年 4 ヶ月後に心不全の診断で死亡した。なお、臨床試験の追跡期間中に関節リウマチ患者 2 例で肺結核が発現した。国内で認められた 4 例中 3 例は本剤の結核リスク報告以前の症例であり、結核スクリーニング検査は行われていない。

国内市販後のクローン病使用成績調査では、5/2711 例（0.2%）に認められ、肺外結核は 2 例であり、関節リウマチ使用成績調査では、結核疑いを含め 22/7678 例（0.3%）に認められ、13 例が

肺外結核であり、疑い例を除く 18 例中 16 例は結核の既往がある可能性が判明した。また、22 例全例が抗結核薬の予防投与は実施されていなかった。

海外臨床試験では、17 例（0.3%）に認められ、8 例は肺外結核であり、死亡は 4 例であった。

海外市販後では、本剤の使用に伴う結核リスクに対する注意喚起を行い（2000 年 12 月）結核予防のためのプログラムが施行された後、結核発現頻度の上昇傾向は認められていない。

重篤な投与時反応について

国内臨床試験では、クローン病のアナフィラキシー様反応 1 例（HACA 陽性）関節リウマチの肺水腫 1 例（HACA 陰性）の計 2 例（0.5%）に認められた。ベーチェット病では重篤な投与時反応は認められなかったが、1/25 例（4.0%）が膨疹の出現により投与中止に至った。なお、HACA の出現と投与時反応に明確な相関は認められなかったが、投与中止に至った投与時反応は HACA 陽性例が最も高かった。なお、HACA 陰性例においても重篤な投与時反応は認められている。

国内市販後のクローン病使用成績調査では 25/2711 例（0.9%）に認められ、報告数の多かった事象はアナフィラキシー様反応 13 例（0.5%）血圧低下 5 例（0.2%）等であり、関節リウマチ使用成績調査では、30/7678 例（0.4%）に認められ、報告数の多かった事象は血圧低下 11 例（0.14%）アナフィラキシー様反応 8 例（0.10%）発熱 5 例（0.07%）悪寒 2 例（0.03%）アナフィラキシー反応 2 例（0.03%）であった。本剤長期休薬後の再投与例において発現率が高かった。

海外臨床試験では 31/5706 例（0.5%）に認められ、HACA 陽性例で発現率が最も高かったものの、アナフィラキシー症状やアレルギー反応等は HACA の有無に関わらず認められた。

海外市販後では、2003 年 2 月 24 日～2005 年 2 月 23 日の PSUR において増加傾向は認められていない。

悪性腫瘍について

国内臨床試験において、関節リウマチの 2/381 例（0.5%）に悪性腫瘍（胃がん、及び甲状腺乳頭状がん）が報告された。また、安全性追跡期間中に 11 例（悪性リンパ腫 1 例、悪性リンパ腫以外 10 例）が報告され、疾患別では関節リウマチ 10 例、ベーチェット病 1 例であった。ベーチェット病患者での発症は原発性肺がんであったが、26 年間にわたる 1 日 30 本の喫煙歴があった。

国内市販後のクローン病及び関節リウマチ使用調査成績では、それぞれ 1/2711 例（0.04%；乳がん）10/7678 例（0.1%；悪性リンパ腫 5 例、その他の悪性腫瘍 5 例）に認められた。

海外臨床試験では、臨床試験及び追跡期間において、107/5706 例（1.8%）に悪性腫瘍（悪性リンパ腫 10 例、非黒色腫性皮膚がん 45 例、その他の悪性腫瘍 53 例）が認められた。本剤が悪性腫瘍発現に与える影響を検討するため、臨床試験に参加した患者と同一背景の米国一般集団を性別、年齢、観察期間に基づき、NIH SEER データベース（National Institute of Health Surveillance, Epidemiology, and End Results database）から抽出し、予測発現数を算出し比較した結果、悪性リンパ腫以外の悪性腫瘍（SEER データベースに含まれていない非黒色腫性皮膚がんを除く）は、一般集団での予測数が 58.68 例、実際の観察例数は 53 例であり、予測例数に大きな違いはなかったが、悪性リンパ腫は、一般集団の予測例数が 2.28 例、実際の観察例数は 10 例であり、本剤における観察例数が上回った。しかしながら、疫学的に関節リウマチ患者自体が一般集団より悪性リ

ンパ腫の発現頻度が2～4倍高いとされていること(Isomaki HA et al., *J Chronic Dis* 31: 691-6, 1978、Baecklund E et al., *Curr Opin Rheumatol* 16: 254-61, 2004) 本剤の適応となるような疾患活動性の高い患者ではそのリスクがさらに上昇すること(Baecklund E et al. *Bmj* 317: 180-1, 1998) 悪性リンパ腫のリスクはMTX等の影響も考えられることから(Taillan B et al., *Clin Rheumatol* 12: 93-4, 1993、Mariette X et al., *Blood* 99: 3909-15, 2002、Jones M et al., *Br J Rheumatol* 35: 738-45, 1996) 本剤が悪性リンパ腫のリスクを増大させるか否かを結論付けることは困難であると考ええる。

海外市販後では、皮膚がん、悪性リンパ腫、呼吸器系がん、消化器系がん、乳がんなどが認められているが、2001年8月24日以降のPSURでは悪性リンパ腫、悪性リンパ腫以外の悪性腫瘍ともに発現頻度の上昇は認められていない。悪性腫瘍発現頻度は、悪性リンパ腫、悪性リンパ腫以外の悪性腫瘍ともに半年毎の集計において発現頻度の上昇は認められていない。

自己抗体産生について

国内臨床試験では、45/381例(11.8%)で抗核抗体陽性化(抗体力価で8倍以上の変動)が認められた。また、抗ds-DNA抗体はIgM抗体陽性196例(51.4%) IgG抗体陽性8例(2.1%)であった。なお、クローン病においてループス様症状が1例発現した(抗核抗体80倍、抗ds-DNA IgM抗体63.6U/mL、抗ds-DNA IgG抗体陰性)。

国内市販後のクローン病使用成績調査では認められていないが、関節リウマチ使用成績調査において2/7678例(0.03%)でループス様症候群が疑われた。

海外臨床試験では、本剤初回投与前抗核抗体陰性であった2205/4185例(52.7%)が陽性となった。また抗ds-DNA抗体は、初回投与前陰性であった910/5115例(17.8%)で陽性であった。ループス様症状が認められたのは17/5706例(0.3%)であった。

海外市販後では、ループス様症状が詳細に検討された2004年8月24日～2005年2月23日のPSURで50例(ループス様症候群30例、SLE 14例、DLE 3例、ループス肺臓炎、ループス腎炎、ループス心膜炎各1例)に認められたが、過半数を超える症例の症状は抗体陽性のみであった。

脱髄性疾患について

国内臨床試験では認められなかった。

国内市販後のクローン病使用成績調査では認められなかったが、関節リウマチ使用成績調査で3/7678例に認められた。3例中2例では本剤投与前の頭部MRI画像は得られておらず、本剤との関連は不明であった。残りの1例では、前頭部に陳旧性と考えられる萎縮性病変があり、投与前から無症候性の多発性硬化症があった可能性は否定できない。

海外臨床試験では、クローン病で2/5706例(0.04%)に認められた。1例は多発性硬化症既往歴を有し、残りの1例は試験中止後、市販の本剤投与1ヵ月後に多発性硬化症(疑い)を発症した。

海外市販後では2002年2月24日～2002年8月23日のPSURの集計で報告症例数に増加傾向は認められていない。脱髄疾患の既往歴を有する患者では症状悪化を引き起こす可能性があるが、海外市販後で報告されている発生率は、欧米の多発性硬化症自然発症率と同程度と考えられた。

心血管系事象について

国内臨床試験では心血管系事象による死亡は認められなかった。試験終了後4例に心血管系事

象による死亡が認められたものの、高血圧、糖尿病、感染症等を合併しており関連性は低いと考えられた。

国内市販後のクローン病では好酸球性心筋炎で 1 例死亡が報告されているものの、併用薬剤によるアレルギー反応が疑われ、本剤との関連は低いと考えられた。なお、関節リウマチ使用成績調査において心血管系事象による死亡は認められていない。

海外臨床試験では関節リウマチ症例を主として 31/5706 例 (0.5%) に心血管系事象 (心筋梗塞、心不全、狭心症等) の発現が認められたものの、プラセボ群 11/1600 例 (0.7%) を上回るものではなかった。なお、心不全患者を対象とした ATTACH 試験では、本剤 10 mg/kg 群で心不全による死亡率又は入院率が有意に増加した。

海外市販後では、直近 2 年間 (2004 年 2 月 24 日 ~ 2006 年 2 月 23 日) の PSUR で心血管系事象による死亡例数の増加は認められていない。

間質性肺疾患について

国内臨床試験において 1/381 例 (0.26%) に重篤な間質性肺炎が認められ、ステロイドパルス療法等の処置に関わらず死亡した。

国内市販後のクローン病使用成績調査では 2/2711 例 (0.1%) に重篤な間質性肺疾患が認められたが、1 例は間質性肺炎の既往を有する患者、1 例はサイトメガロウイルス肺炎の可能性の高い症例であり、関節リウマチ使用成績調査で 28/7678 例 (0.4%) に重篤な間質性肺疾患が認められ、このうち 3 例 (1 例は間質性肺炎の既往を有する患者) が死亡した。

海外臨床試験において 1/5706 例 (0.02%) に重篤な肺線維症が認められた。関節リウマチに対して MTX 併用下に本剤 10 mg/kg の投与を受けており、本剤と間質性肺疾患との因果関係については、否定されていない。

海外市販後において、直近の半年間 (2005 年 8 月 24 日 ~ 2006 年 2 月 23 日) の PSUR の集計で 21/343891 例 (関節リウマチ 18 例、クローン病 3 例) に間質性肺疾患が認められ、関節リウマチ患者 15/18 例は MTX を併用し、6 例は間質性肺疾患の既往を有していた。

申請者は、自己免疫性疾患には間質性肺疾患が合併症として認められ、特に関節リウマチに多い合併症であること、本剤の投与対象となる関節リウマチ患者は薬剤性肺障害に関連する薬剤 (MTX、金製剤、レフルノミド等) が長期間投与されていること、並びに本剤による間質性肺疾患が、主に関節リウマチ患者に発現していることを踏まえると、本剤投与後に認められた間質性肺疾患は、MTX 併用や合併症に起因する可能性が高いと考える旨を説明した。

機構は、本申請効能・効果に対する検討は限られた少数例で、本申請の対象疾病患者において十分な安全性が確立されているとは言い難いものの、他効能における安全性データも踏まえると、本申請の対象疾病患者において、現時点では、安全性に大きな問題を生じないと考える。しかしながら、いずれの有害事象も本剤投与に際して特に注意すべきであること、臨床試験で評価された対象疾病患者が少数であることより、市販後において対象疾病患者に対しても十分に注意喚起するとともに、製造販売後調査の中で情報収集が必要であるとする。

（８）市販後の安全対策について

機構は、本申請の対象疾病患者は本来全身性の慢性炎症性疾患であり、眼症状以外にも様々な病変が同時に発現することが想定されるが、どのような診療科との協力体制が必要と考えられるか、申請者に見解を求めた。

申請者は、ベーチェット病は再発性口腔内アフタ性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍、眼病変を主症状とする原因不明の炎症に基づく症候群であり、患者受診科統計*（マーケティング情報会社調査）では、内科約 40*%、眼科約 20*%、皮膚科約 10*%と内科を中心に複数の診療科を併診している傾向があること、ベーチェット病研究班の全国疫学調査一次調査（中間報告：平成 16 年 1 月 16 日の班会議で報告）では、報告患者数 7652 例のうち、大学病院又は 500 床以上の大病院に通院している割合が最も多く、複数の診療科を備え、診療科間の連携が図られている比較的規模の大きな医療機関を受診している傾向があることから、眼病変を有するベーチェット病患者では、内科との連携が重視される旨を説明した。

機構は、本申請の対象疾病患者が複数の診療科を受診している実態を踏まえ、本剤の適正使用を確保するために必要な治療体制、及びそれを実行するために申請者、医療機関、関連学会等が検討している方策及びその対応について申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、本効能・効果の承認後にも本剤の関節リウマチと同様に 本剤専属のエリアマネージャー制を維持することで、結核、感染症に関する検査が可能（又は連携可能）であり、アナフィラキシーに対する対応ができる施設において市販後調査を含めた本剤の使用を推進していくこと、新規納入施設では、本剤の副作用や適正使用に関する留意点を医師や薬剤師に説明したことを「適正使用伝達確認票」により確認した後に本剤を納入するシステムを継続すること、厚生労働科学研究ベーチェット病調査研究班の策定する治療マニュアルに本剤の適正使用に関する情報記載を働きかけ、関連学会である日本眼炎症学会やベーチェット病友の会などの患者団体を通じて適正使用に関する啓発活動を促すことを検討している旨を説明した。

さらに、上記に加えて、申請者は、ベーチェット病における眼発作に対するシクロスポリン治療の場合では、シクロスポリンを内科で処方し、眼科は眼症状を診察するという体制で実施している場合もあり、本剤の使用においてもシクロスポリンと同様に診療科間の治療協力体制が必要であると考えた旨を説明した。

機構は、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎有する患者に対して本剤投与を行う場合のインフォームド・コンセント等の対応について具体的に説明するよう申請者に求めた。

申請者は、担当医師からの説明に加え、本剤は、既にクローン病、関節リウマチで、これまで「患者手帳」、「患者さんと家族のための解説ブック」、「患者さんへの説明文書」を作成し、本剤投与によって起こりうる全身性のリスクについて情報提供を行っており、これら資料を参考として、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎を有し、視力が低下した患者に対しても、文字サイズを大きくするなどの対応を検討しながら同様の文書を作成する予定であることから、ベーチェット病患者においても十分な注意喚起は可能であり、患者及び家族がリスクを理解し本剤での治療を選択すべきか判断する一助になると考える旨を説明した。

*：新薬承認情報提供時に置き換え

機構は、本対象患者においても、本剤の使用により発現が想定されるニューモシスティス肺炎やサイトメガロウイルス感染症は緊急を要する病態であり、速やかな診断及び加療がなされない場合、致命的な経過をたどる可能性があること、粟粒結核は診断が困難である上、見逃されやすいことを医師が十分認識しておく必要があると考える。また、本剤は、主に眼科領域で使用されると想定されるが、機構は上記の事象以外にも安全性上注意すべき事象に関して、呼吸器内科、感染症科、放射線科、膠原病内科等との連携のもと、身体所見を注意深く観察するとともに、本剤投与前にはツベルクリン反応、胸部 X 線撮影、必要に応じて CT 検査を実施し、また結核既往歴又は近親者の結核罹患歴を十分に問診するよう徹底し、本剤投与後は胸部画像検査に加えて血清β-D グルカンやサイトメガロウイルスアンチゲネミアなどの定期的な測定を行い、日和見感染を継続的に監視していくことが重要であると考え。さらに本剤投与を受ける患者には十分な情報を提供することで理解を促し、発熱、息苦しさ等の異常を自覚した場合は直ちに主治医へ連絡するよう周知することが早期発見の上からも重要であると考え。また、機構は、本剤が眼科で使用される場合であっても、関節リウマチと同様に、本剤での治療開始前に結核感染の有無を確認し、結核感染が疑われる患者には抗結核薬の予防投与が必要であると考え。

なお抗結核薬の予防投与、内科等との連携の方策等については専門協議の検討を踏まえ判断したい。

・医薬品機構（医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、現・機構）による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

（１）適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、一部に不適合があった（一部臨床試験での治験実施計画書からの逸脱等）が、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

（２）GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.2.1: TA-650-P2-04、5.3.3.2.2: TA-650-P2-05等）に対してGCP実地調査が実施され、特に重大な逸脱等はなく、GCP適合と判断した。

・機構の総合評価

提出された資料から、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎に対する本剤の有効性は示されていると判断する。

安全性については、現時点で重大な問題はなく、本剤によるベネフィットはリスクを上回るものと考え、感染症等の重篤な副作用が発現すると考えられるため、本剤投与前に、各患者の状況等を十分に観察し、リスク・ベネフィットを各症例ごとに判断した上で投与する必要があると考える。また、製造販売後には、国内での治験症例が極めて限られていることから、一定数の

症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施し、感染症、悪性腫瘍、脱髄疾患等の有害事象発現、長期投与時の安全性等を検討することが必要であると考え

る。
専門協議での検討を踏まえ、特に問題がないと判断できる場合には、本剤の以下の効能追加を承認して差し支えないと考える。

[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）
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
ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（下線部今回追加）

[用法・用量] < 関節リウマチ >
通常、体重 1 kg 当たり 3 mg 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。
 < クローン病 >
 中等度から重度の活動期にある患者
 体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回点滴静注する。
 外瘻を有する患者
 体重 1 kg 当たり 5 mg を 3 回（初回、2 週後、6 週後）点滴静注する。
 < ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 >
通常、体重 1 kg 当たり 5 mg 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。

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。

（下線部今回追加）

審査報告（２）

平成 18 年 11 月 21 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

（１）本剤の製造販売後の安全対策について

機構は、本剤のリスクには感染症等の重篤な副作用が知られていることから、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者に対し本剤を使用する場合の安全対策について申請者の見解を求めた。

申請者は、本剤の重篤な副作用には、感染症（結核、日和見感染等）等が知られており、安全性評価は内科的知識を有する医師の診断・検査が必須と考えられるが、本剤は総合病院だけでなく、眼科単科の医療機関で投与される場合も想定され、医療機関に対する施設要件として、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の診断・治療の経験を有する医師が在籍していること、本剤の投与前には、各患者の状況等を十分に観察し、感染症（結核、日和見感染等）等のリスクと本剤によるベネフィットを各症例ごとに判断することが可能で、患者に対しても本剤のリスクを十分に説明できること、本剤の安全対策上、内科（呼吸器内科、膠原病科等）等も含めた総合的な診療体制が取られている医療施設又はそれらとの連携が確認できること、本剤投与時には、アナフィラキシー様症状の発現に備えて、適切な治療に対する薬剤及び器具を常備し、対応可能な医師の常在等の緊急処置の体制がとれていることが必須であるとする旨を説明した。また、本剤の安全性評価及び本剤の副作用の治療が可能な内科の連携が確認できない眼科単科からの本剤の納入依頼があった場合には、患者に対する安全対策上、流通管理品目として納入制限をかける旨を併せて説明した。さらに申請者は、本剤の安全性評価に関して、既承認効能（クローン病、関節リウマチ）については、外部安全性評価委員として、呼吸器専門医 2 名に協力を依頼しており、概ね月 1 回の頻度で客観的かつ専門的な助言を受けており、ベーチェット病による難治性ぶどう膜炎においても同様に、助言を受ける予定にしている旨を説明した。

機構は、眼科以外に内科の関与が安全対策上、必須と考えるが、その診療科間の連携を推進するための方策について、申請者に説明を求めた。

申請者は、既承認効能の全例調査から得られた本剤の安全対策に関する知見も利用し、クローン病等で実施しているのと同様に、本申請効能でも医薬情報担当者が各医療機関を定期的に訪問し、本剤の安全性プロファイル、副作用対応方法や問診・各種検査（胸部 X 線検査、ツベルクリン反応検査等）の重要性を個々の使用医師に対して説明し、内科等の連携の必要性についての理解を促すと説明した。また、本申請対象効能についても、既承認効能と同様に、医療機関向けの適正使用のための配布資材、患者向けの病態及び本剤に関する解説冊子、患者手帳（提携先の医

療機関と共有でき、連携先での受診内容が確認できる患者手帳）等を作成し、それらの資材の中に、眼科単科受診時には、内科等の併診先も受診するように注意喚起を行う旨を説明した。また、申請者は、各医療機関において、本剤の説明会を行い、更に、その説明会の中で医療機関での連携を図るための啓発についても予定していると説明した。

機構は、納入施設の施設要項の遵守及び眼科と他の診療科間の連携の推進により、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎を有する患者においても既存効能と同様に本剤使用時の副作用に対する注意が払われるものと考え、以上の回答を了承した。また、本剤の安全性評価及び本剤の副作用の治療が可能な内科等との連携は必須と考えられることから、眼科単科からの本剤の納入依頼があった場合においても、内科等と連携が確実に実施できることを確認することが安全対策上重要であり、内科等との連携が確認できない眼科単科で本剤を使用することは、適切でないと考える。

（２）製造販売後調査について

機構は、本申請の対象効能の患者に対して検討された症例数が少ないため、本剤の眼発作頻度抑制と視力維持の関係、本剤で知られている重篤な感染症、投与時反応、脱髄疾患等の発現に関する安全性の詳細、中和抗体（HACA）産生に伴う有効性の減弱やその安全性への影響等について、１年間の国内長期及び継続試験以上の観察期間を設けて検討する必要があると考え、製造販売後の調査計画について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤のベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者を対象とした国内臨床試験では、25例の検討を行い、最長１年の試験成績を取得したことから、製造販売後では実施した臨床試験以上の期間と症例数の安全性及び有効性のデータを集積する目的で、本剤が投与された全症例を対象とした使用成績調査を実施する予定であること、この調査の中で、眼発作頻度と視力との関係、結核、日和見感染、間質性肺炎、悪性腫瘍、ループス様症状、心血管系事象等にかかる安全性について検討することを説明した。また、本剤が既に納入されている施設で登録漏れが生じないように、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者が受診する診療科の医師に対して医薬情報担当者が定期的に訪問し、本剤の使用意向を確認し、意向を有する場合は本剤の適正使用に関する留意点の説明、全例調査への協力依頼を行った上で、本剤の使用を開始すること、さらに薬剤部に処方確認の協力を依頼し、使用予定医師からの処方と登録患者の相違を確認することにより、調査への登録漏れがないように留意する旨を説明した。

機構は、概ね回答を了承するが、本剤は既に市販されていることから、調査から登録漏れがなく適切に情報を集積することが重要であり、適正使用の確認、内科等と連携についても注意する必要があると考える。

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付し、効能・効果及び用法・用量を以下のよう整備した上で、本剤のベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎に対する適応追加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１０年とすることが適当と判断する。

[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） 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 <u>ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分な場合に限る）</u>
	（下線部今回追加）
[用法・用量]	< 関節リウマチ > 通常、体重 1 kg 当たり 3 mg 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。 < クローン病 > 中等度から重度の活動期にある患者： 体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回点滴静注する。 外瘻を有する患者： 体重 1 kg 当たり 5 mg を 3 回（初回、2 週後、6 週後）点滴静注する。 <u>< ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 ></u> <u>通常、体重 1 kg 当たり 5 mg 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。</u>
	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。
	（下線部今回追加）
[承認条件]	<u>< 関節リウマチ ></u> 1. 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。 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。 <u>< ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 ></u> <u>国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定</u>

数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(下線部今回追加)