

審議結果報告書

平成 22 年 2 月 5 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] 田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 9 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 22 年 1 月 29 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。

[承 認 条 件]

<強直性脊椎炎>

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蓄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。

審査報告書

平成 22 年 1 月 15 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]	田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 9 月 26 日
[剤型・含量]	1 パイアル（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、（6）新用量医薬品
[特記事項]	希少疾病用医薬品（薬食審査発第 0606001 号、平成 20 年 6 月 6 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 22 年 1 月 15 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] 田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 9 月 26 日
[審査結果]

提出された資料から、既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、本剤では重篤な感染症等の副作用の発現が知られているため、患者の症状等を十分に観察し、リスク・ベネフィットを判断した上で投与する必要があると考える。また、国内での臨床試験成績は極めて限られたものであることから、製造販売後において全症例を対象とした使用成績調査を実施し、強直性脊椎炎における安全性についてさらに検討する必要があると考える。

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・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 既存治療で効果不十分な下記疾患
 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
 ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎
 強直性脊椎炎
次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（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
（下線部追加*）

[[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。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1 回の体重 1 kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10 mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6 mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。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。
 < ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 >

* 点線部については、製造販売承認事項一部変更承認（平成 21 年 7 月 7 日）に伴い、変更・追記された。

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。

<強直性脊椎炎>

通常、体重 1kg 当たり 5mg 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 6~8 週間の間隔で投与を行うこと。

<クローン病>

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。

(下線部追加)

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]

<関節リウマチ>

大規模な製造販売後調査を実施し、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、感染症等の発現について検討すること。

<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。

<強直性脊椎炎>

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蓄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。

(下線部追加)

審査報告(1)

平成 21 年 11 月 25 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] 田辺三菱製薬株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 20 年 9 月 26 日
- [剤 型 ・ 含 量] 1 パイアル(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及び維持療法(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)
強直性脊椎炎(既存治療で効果不十分な場合に限る)

(下線部追加)

- [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 >
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。
- < 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。
- < 強直性脊椎炎 >
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 6 週間の間隔で投与を行うこと。

(下線部追加)

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。

・提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるインフリキシマブ(遺伝子組換え)(以下、「本薬」)は、米国セントコア社で創製されたヒト腫瘍壊死因子(TNF) α に特異的なマウスモノクローナル抗体由来の可変領域とヒト 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。

本邦において、本剤はクローン病(2002年1月承認)、関節リウマチ(RA)(2003年7月承認)、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎(2007年1月承認)に係る効能・効果で承認されている。

強直性脊椎炎(Ankylosing Spondylitis、以下「AS」)は、脊椎と仙腸関節を主な病変部位とする慢性炎症性疾患であり、病変部位では靭帯と骨の付着部位に炎症が起こり、疼痛、腫脹、運動制限等がみられ、重症例では組織の石灰化や骨化を来し、関節の硬直に至る。薬物療法としては、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)を主体とする治療が行われているが、NSAIDs 不応例や関節の変形、機能障害等に有効な薬物療法は確立されていない。ASの病因は解明されていないが、病態生理には免疫介在性炎症が関与すると考えられており、TNF α が主要な役割を果たすことが示唆されていることから、ASに対する本剤の開発が進められた。本邦におけるAS患者数は数千人程度(厚生労働省による患者調査では2000人程度)と推察されており、本剤は2008年6月に「強直性脊椎炎」を対象として希少疾病用医薬品に指定されている(指定番号:(20薬)第209号、平成20年6月6日付 薬食審査発第0606001号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)。

海外においては、本剤のASに対する臨床開発は2000年より開始され、2003年5月にEUで承認されて以降、2009年8月現在、強直性脊椎炎の適応で91カ国で承認されている。

本邦においては、本剤のASに対する臨床開発は2000年12月より開始され、今般、国内臨床試験成績等から有効性及び安全性が確認されたとして、適応拡大に係る承認事項一部変更承認申請が行われた。

本申請は、新効能に係るものであり、「品質に関する資料」、「非臨床に関する資料」は提出されていない。

2. 非臨床に関する資料

本申請は新効能を追加するものではあるが、ASに対する適当な動物病態モデルが存在しないことから、新たな薬理試験成績は提出されていない。

3. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験の概要

< 提出された資料の概略 >

本剤の薬物動態に関する資料として、日本人AS患者を対象とした国内第 相試験(TA-650-18 <5.3.3.2.2>)及び外国人AS患者を対象とした海外第 相試験(C0168T51<5.3.3.2.1>)における薬物動態の検討結果が提出された。既承認のRA等では、本剤の有効性の維持には本薬の血清中トラフ濃度を定量限界値以上に維持する必要があることが示唆されていること、抗インフリキシマブ抗体(Antibody to infliximab; ATI)の出現により血清中本薬濃度が低下することが示唆されていることから、薬物動態データとして、血清中本薬濃度(主にトラフ濃度)及びATIが検討され、

いずれも ELISA 法により定量された（血清中本薬濃度の定量限界：0.1 µg/mL）。なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) 国内第 相試験 (5.3.3.2.2 : TA-650-18 < 20 年 月 ~ 継続中 >)

日本人 AS 患者（33 例、17~73 歳、65.6±14.1 kg）を対象とした非盲検非対照試験において、本剤 5mg/kg を 0、2、6 週、以後 6 週間隔で 42 週まで静脈内投与したときの血清中本薬濃度の推移は表 1 のとおりであり、血清中トラフ濃度が定量限界値(0.1 µg/mL)未満であった症例の割合は、12~36 週において 6.1%（2/33 例）、42~50 週において 3.1%（1/32 例）であった。

表 1 日本人 AS 患者に本剤 5 mg/kg を 0、2、6 週、以降 6 週間隔で静脈内投与した時の血清中本薬濃度

	0 週	2 週	6 週	12 週	18 週	24 週
C _{pre} (µg/mL)		23.67±7.39 (33)	16.10±8.32 (33)	8.88±5.10 (33)	8.11±5.08 (33)	7.40±4.33 (33)
C _{1H} (µg/mL)	91.76±21.10 (33)	113.40±21.43 (33)	110.75±20.48 (33)	103.75±22.91 (33)	101.47±22.14 (33)	
	30 週	36 週	42 週	48 週	50 週	
C _{pre} (µg/mL)	7.25±4.21 (33)	7.20±4.83 (33)	7.30±4.54 (32)	6.96±4.48 (32)	3.41±2.93 (32)	

C_{pre} : 投与直前値、C_{1H} : 投与終了 1 時間後値

平均値±標準偏差（例数）

50 週までに 33 例全例で ATI が測定され、陽性：2 例（6.1%）、陰性：1 例（3.0%）、評価不能：30 例（90.9%）であり、ATI 陽性 2 例の血清中本薬濃度はいずれも消失が早く、投与 12 週以降のトラフ値は定量限界値未満であった。

(2) 海外第 相試験 (ASSERT 試験) (5.3.3.2.1 : C0168T51 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

外国人 AS 患者（279 例、18~74 歳、78.1±14.2kg）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検試験において本剤の薬物動態が検討された。用法・用量は、本剤 5 mg/kg 又はプラセボを 0、2、6、12、18 週に静脈内投与することとされ、24 週以降は、本剤群には引き続き本剤 5 mg/kg を 6 週間隔で 96 週まで、プラセボ群には、本剤 5 mg/kg を 24、26、30 週、以後 6 週間隔で 96 週まで投与することとされた（プラセボ 5 mg/kg 群）。なお、本剤群において、36 週以降、2 回連続で BASDAI（Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index）スコア¹が 3 以上となった症例には、7.5 mg/kg への増量が可能とされた（5 mg/kg 7.5 mg/kg 群）。

本剤 5 mg/kg 群における 24 週までの血清中本薬濃度は表 2 のとおりであった。また、24 週から 102 週までのプラセボ 5 mg/kg 群、5 mg/kg 群及び 5 mg/kg 7.5 mg/kg 群における血清中トラフ濃度は表 3 のとおりであり、36 週以降、各投与群とも大きな変化は認められず、ほぼ一定の濃度で推移した。18 週以降、血清中トラフ濃度が定量限界値(0.1 µg/mL)未満であった症例の割合は、5 mg/kg 群では 0~4.5%、5 mg/kg 7.5 mg/kg 群では 4.1~14.8%であった。

102 週までの ATI 陽性例は、プラセボ 5 mg/kg 群：5/63 例（7.9%）、5 mg/kg 群：5/83 例（6.0%）、5 mg/kg 7.5 mg/kg 群：13/93 例（14%）であり、陽性例の血清中本薬濃度は、評価不能例及び陰性例と比較して低かった。

¹ AS の疾患活動性の指標として開発されたスコアであり、5 つの構成項目（疲労、脊椎痛、関節痛・腫脹、圧痛、朝のこわばり）の VAS 評価（0-10）の平均で表され、スコアが大きいほど疾患活動性が高いことを示す。

表2 外国人 AS 患者に本剤 5 mg/kg を 0、2、6 週、以降 6 週間隔で静脈内投与した時の血清中本薬濃度

	0 週	2 週	6 週	12 週	18 週	24 週
C _{pre} (µg/mL)		29.6±10.9 (191)	23.5±13.0 (194)	14.7±10.6 (191)	13.4±9.6 (187)	11.9±9.4 (190)
C _{1H} (µg/mL)	111.4±27.9 (194)	137.4±32.2 (194)	136.5±34.4 (194)	126.3±30.6 (190)	132.9±33.7 (188)	

C_{pre} : 投与直前値、C_{1H} : 投与終了 1 時間後値

平均値±標準偏差 (例数)

表3 外国人 AS 患者に本剤を静脈内投与した時の 24 週から 102 週までの血清中トラフ濃度

	24 週	36 週	48 週	60 週	72 週	84 週	96 週	102 週
プラセボ→5mg/kg	0.0±0.0 (72)	17.1±12.1 (58)	19.1±27.6 (53)	13.9±10.3 (45)	13.8±10.1 (43)	11.4±8.6 (39)	12.2±11.3 (35)	25.4±48.3 (34)
5mg/kg	12.8±10.1 (90)	13.2±10.9 (84)	14.6±9.3 (74)	14.1±10.4 (68)	15.4±13.4 (67)	14.0±9.7 (67)	14.4±8.9 (66)	15.5±14.1 (66)
5mg/kg→7.5mg/kg	11.1±8.8 (103)	12.4±13.1 (102)	17.7±20.3 (88)	25.8±36.8 (77)	19.2±15.8 (75)	17.9±15.2 (69)	19.3±13.1 (65)	23.7±26.4 (63)

24-96 週は投与直前値

平均値±標準偏差 (例数)

< 審査の概略 >

(1) 本薬の血中薬物濃度と臨床効果の関係

機構は、AS 患者における血清中本薬濃度と臨床効果の関係について説明を求めた。

申請者は、海外 ASSERT 試験の本剤群について、24 週の血清中トラフ濃度別 (0.1 µg/mL 未満、0.1 ~ 1 µg/mL 未満、1 ~ 10 µg/mL 未満、10 µg/mL 以上) に 24 週の ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis) 基準 20% 以上改善率²を比較した結果、それぞれ 10.00、50.00、65.43 及び 66.32% と 0.1 µg/mL (定量限界値) 以上で有効性が高くなる傾向が認められ、一方、国内試験では、1 µg/mL 未満の低濃度域の症例数が少なく、血清中トラフ濃度と ASAS 基準 20% 以上改善率との関連は明確にできなかったことを説明した。

機構は、国内外臨床試験において、ATI 陽性例で血清中本薬濃度の低下が認められることから、ATI による血清中濃度の低下が有効性に影響を及ぼす可能性について説明を求めた。

申請者は、ASSERT 試験における 24 週までの ATI 陽性例と非陽性例における 24 週の ASAS 基準 20% 以上改善率を比較したところ、ATI 陽性例では 0% (0/5 例)、非陽性例では 62.7% (121/193 例) と、ATI 陽性例では有効性が低下する傾向が認められ、一方、国内試験では、24 週までの ATI 陽性例は 2 例であり、いずれも 24 週の ASAS 基準 20% 以上改善を達成していたことを説明した。

機構は、AS の臨床試験では検討された症例数が限られているため、現時点のデータから AS 患者における血清中本薬濃度と有効性の関係について結論付けることはできないが、その傾向は RA 等他の疾患と同様であり、AS においても他疾患と同様、ATI の発現に伴う有効性の低下に留意すべきと考える。

(2) 強直性脊椎炎患者における薬物動態の人種差について

機構は、国内試験における血清中本薬濃度は ASSERT 試験と比べ低い傾向が認められることから、AS 患者における本剤の薬物動態の人種差について考察を求めた。

申請者は、国内試験と ASSERT 試験の患者背景を比較したところ、分布に差のある因子として、年齢、BMI、0 週の BASMI スコア、0 週の BASFI スコアが抽出され、これらを因子とした部分集

² 症状軽減効果の評価指標であり、患者の VAS 評価による 4 つの構成項目 (患者の全般評価、脊椎痛、身体機能、炎症) のうち、3 つ以上の構成項目が 20% 以上改善し、残りの一項目も悪化をしていない症例の割合。

団別に 24 週時の血清中トラフ濃度を比較したが、いずれも明確な相違は認められなかったこと、また、定量限界値未満の症例の割合及び ATI 陽性率についても国内試験と ASSERT 試験に相違は認められず、国内試験において海外試験に比べ血清中本薬濃度が低い傾向が認められた要因は不明であると説明した。

機構は、国内試験で検討された症例数は限られており、日本人 AS 患者における薬物動態が十分に検討されたとは言えないが、日本人で血清中本薬濃度が低い傾向は他の疾患でもみられていること、国内外ともに血清中本薬濃度の個体差は大きく、他の疾患も含め、外国人患者に比べ日本人患者で有効性が低い傾向はみられず、安全性にも大きな相違は認められていないことなどを踏まえれば、国内外の試験間で認められた薬物動態の差が有効性及び安全性評価に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。

() 有効性及び安全性試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

有効性及び安全性の評価資料として、日本人 AS 患者を対象とした国内第 相試験 (TA-650-18 <5.3.5.2.1>) 及び外国人 AS 患者を対象とした海外第 相試験 2 試験 (C0168T51<5.3.5.1.1>及び P01522<5.3.5.4.1>) の成績が提出された。

(1) 日本人患者を対象とした試験

1) 国内第 相試験 (5.3.5.2.1 : TA-650-18<20 年 月 ~ 継続中>)

NSAIDsで効果不十分なAS患者³ (目標症例数30例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施され、50週時までの成績が提出された。

用法・用量は、海外臨床試験成績に基づき、本剤5 mg/kgを0、2、6週、以後6週間隔で42週まで静脈内投与することとされた。なお、継続投与を希望する患者には50週以降も本剤5 mg/kg を6週間隔で承認取得時又は最長で4年間投与することとされた。

総投与症例数33例全例がFAS (Full Analysis Set) とされ、安全性及び有効性の解析対象とされた。なお、50週までの中止例は2例 (有害事象発現、原疾患悪化各1例) であった。

有効性の主要評価項目である投与24週におけるASAS基準20%以上改善率は97.0% (32/33例) であった。また、副次評価項目であるASAS基準20%以上改善率及びBASDAIスコア50%以上改善率の推移は、表4のとおりであった。

表4 ASAS基準20%以上改善率及びBASDAIスコア50%以上改善率の推移

	ASAS基準20%以上 改善率	BASDAI スコア 50% 以上改善率
2週	69.7 (23/33)	39.4 (13/33)
6週	90.9 (30/33)	48.5 (16/33)
12週	97.0 (32/33)	57.6 (19/33)
24週	97.0 (32/33)	78.8 (26/33)
36週	93.8 (30/32)	75.0 (24/32)
50週	87.5 (28/32)	78.1 (25/32)

% (例数)

³ 登録時の3ヶ月以上前に強直性脊椎炎の診断基準 (Modified NewYork Criteria、1984年) に基づき確実例と診断され、登録時のBASDAIスコアが4以上かつ脊椎痛VAS評価が4以上。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、50週投与日までに97.0%（32/33例）に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、6.1%（2/33例）（適応障害、尿管結石）に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は3.0%（1/33例）（肺炎）に認められ、本剤との因果関係は否定されなかった。本剤との因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）は、87.9%（29/33例）に認められた。

主な有害事象及び副作用は表5のとおりであった。

表5 国内第 相試験における主な有害事象及び副作用（50週）

事象名	有害事象	副作用
鼻咽頭炎	15 (45.5)	9 (27.3)
胃腸炎	3 (9.1)	2 (6.1)
発疹	5 (15.2)	2 (6.1)
発熱	2 (6.1)	2 (6.1)
咽喉頭不快感	2 (6.1)	2 (6.1)
DNA 抗体陽性	16 (48.5)	16 (48.5)
肝機能検査異常	8 (24.2)	4 (12.1)
ALT (GPT) 増加	6 (18.2)	3 (9.1)
血中コレステロール増加	2 (6.1)	2 (6.1)
抗核抗体陽性	2 (6.1)	2 (6.1)

例数 (%)

以上より申請者は、日本人 AS 患者において、椎体症状の軽減における本剤の有効性が示唆されたこと、また安全性プロファイルは既承認疾患と大きな相違はないと考えられる旨を説明した。

(2) 外国人患者を対象とした試験

1) 第 相試験 (ASSERT 試験) (5.3.5.1.1: C0168T51<20 年 月 ~ 20 年 月>)

NSAIDsで効果不十分なAS患者⁴(目標症例数275例<本剤群200例、プラセボ群75例>)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、Brandtらの医師主導試験の成績(Brandt J et al., *Arthritis Rheum*, 43: 1346-52, 2000、審査の概略参照)等に基づき、本剤5 mg/kg又はプラセボを0、2、6、12、18週に静脈内投与することとされ、24週以降は、本剤群には引き続き本剤5 mg/kgを6週間隔で96週まで、プラセボ群には、本剤5 mg/kgを24、26、30週、以後6週間隔で96週まで投与することとされた(プラセボ 本剤5 mg/kg群)。なお、本剤群において、36週以降、BASDAIスコアが2回連続して3以上であった症例には、7.5mg/kgへの増量が可能とされた(102週まで盲検維持。薬剤調整者のみ非盲検)。

割付症例279例(本剤群201例、プラセボ群78例)が有効性解析対象とされ、治験薬未投与例2例を除く277例(本剤群202例、プラセボ群75例⁵)が安全性解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である24週のASAS基準20%以上改善率は表6のとおりであり、本剤群はプラセボ群に比べて有意に高かった(p<0.001、Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定)。また、副次評価項目の一つである24週のBASDAIスコア50%以上改善率は表6のとおりであった。

⁴ 登録時の3ヶ月以上前に強直性脊椎炎の診断基準(Modified NewYork Criteria, 1984年)に基づき確実例と診断され、登録時のBASDAIスコアが4以上かつ脊椎痛VAS評価が4以上

⁵ プラセボ群1例は本剤5mg/kgが誤投与された可能性があったため、有効性解析対象ではプラセボ群として、安全性解析対象では本剤群として扱われた。

表6 24週におけるASAS基準20%以上改善率及びBASDAIスコア50%以上改善率

	本剤群	プラセボ群	p値
割付例数	201	78	
ASAS基準20%以上改善率	61.2 (123/201)	19.2 (15/78)	<0.001 ^a
BASDAIスコア50%以上改善率	51.0 (101/198)	10.7 (8/75)	<0.001 ^b

^a Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定、^b χ^2 検定、% (例数)

また、本剤群において、36週以降、7.5mg/kgへ増量された症例は106/201例であった。当該症例におけるBASDAIスコアの平均値は増量前5.4、増量後4.4～4.8、中央値は増量前5.3、増量後4.2～4.8、BASDAIスコアが増量規定である3を下回った症例の割合は、増量前6.6%、増量後20.6%～32.9%であり、多くの症例では増量による著しい変化は認められなかった。

24週までの有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群82.2%（166/202例）、プラセボ群72.0%（54/75例）に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群3.5%（7/202例）、プラセボ群2.7%（2/75例）に認められ、本剤群の2例（肺炎/白血球増加症、腹痛/背部痛/発熱）及びプラセボ群の1例（脊髄炎）は治験薬との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象は、本剤群2例（悪寒、耳感染）、プラセボ群1例（脊髄炎）に認められた。副作用は、本剤群64.9%（131/202例）、プラセボ群48.0%（36/75例）に認められ、プラセボ群と比較して本剤群で発現率が高かった主な事象は、咽頭炎（本剤群8.4%<17/202例>、プラセボ群2.7%<2/75例>）、鼻炎（本剤群4.0%<8/202例>、プラセボ群1.3%<1/75例>）、単純ヘルペス（本剤群4.0%<8/202例>、プラセボ群0.0%<0/75例>）、血清GPT（ALT）増加（本剤群7.4%<15/202例>、プラセボ群2.7%<2/75例>）、血清GOT（AST）増加（本剤群3.0%<6/202例>、プラセボ群0.0%<0/75例>）であった。

102週までの有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、プラセボ→本剤（5 mg/kg）群（24-102週）97.3%（72/74例）、本剤（5 mg/kg 5 or 7.5 mg/kg）群（0-102週）97.5%（196/201例）に認められた。死亡例は認められず、重篤な有害事象は、プラセボ→本剤群20.3%（15/74例）（関節炎3例、疼痛、気管支痙攣、皮膚反応各2例等）、本剤群（0-102週）16.9%（34/201例）（憩室炎、肺炎各3例、関節炎、軟骨損傷、発熱、肺塞栓症各2例等）に認められた。中止に至った有害事象は、プラセボ→本剤群9.5%（7/74例）、本剤群9.0%（18/201例）に認められた。副作用は、プラセボ→本剤群79.7%（59/74例）、本剤群86.6%（174/201例）に認められ、主な副作用は表7のとおりであった。

以上より申請者は、AS患者において、椎体症状の軽減における本剤の有効性とその維持が認められたこと、また忍容性が示され、長期投与においても安全性プロファイルの変化は認められなかったことを説明した。

表7 5%以上の発現が認められた副作用（102週まで）

表7 5%以上の発現が認められた副作用（102週まで）	プラセボ群 （0-24週） （76例）	プラセボ →5mg/kg群 （24-102週） （74例）	5mg/kg→5or 7.5mg/kg群 （0-102週） （201例）
平均観察期間（週）	25.3	70.2	94.2
平均投与期間（週）	18.3	60.1	84.2
副作用が認められた例数	39 (51.3%)	59 (79.7%)	174 (86.6%)
上気道感染	7 (9.2%)	33 (44.6%)	78 (38.8%)
咽頭炎	4 (5.3%)	8 (10.8%)	35 (17.4%)
鼻炎	2 (2.6%)	10 (13.5%)	28 (13.9%)
咳嗽	2 (2.6%)	6 (8.1%)	20 (10.0%)
気管支炎	1 (1.3%)	6 (8.1%)	14 (7.0%)
副鼻腔炎	1 (1.3%)	5 (6.8%)	13 (6.5%)
そう痒症	5 (6.6%)	4 (5.4%)	20 (10.0%)
発疹	3 (3.9%)	7 (9.5%)	15 (7.5%)
皮膚乾燥	0 (0.0%)	1 (1.4%)	17 (8.5%)
真菌性皮膚炎	0 (0.0%)	4 (5.4%)	9 (4.5%)
紅斑性皮膚疹	1 (1.3%)	2 (2.7%)	11 (5.5%)
悪寒	2(2.6%)	4(5.4%)	4(2.0%)
下痢	3 (3.9%)	9 (12.2%)	27 (13.4%)
悪心	4 (5.3%)	6 (8.1%)	14 (7.0%)
腹痛	2 (2.6%)	2 (2.7%)	17 (8.5%)
単純ヘルペス	0 (0.0%)	5 (6.8%)	17 (8.5%)
インフルエンザ症候群	1 (1.3%)	4 (5.4%)	12 (6.0%)
発熱	0 (0.0%)	5 (6.8%)	9 (4.5%)
膿瘍	2 (2.6%)	2 (2.7%)	11 (5.5%)
頭痛	7(9.2%)	11(14.9%)	31(15.4%)
浮動性めまい	1 (1.3%)	3 (4.1%)	17 (8.5%)
錯覚感	0(0.0%)	5(6.8%)	8(4.0%)
疲労	2 (2.6%)	5 (6.8%)	18 (9.0%)
疼痛	1 (1.3%)	4 (5.4%)	14 (7.0%)
血清 GPT 増加	3 (3.9%)	6 (8.1%)	21 (10.4%)
血清 GOT 増加	0 (0.0%)	5 (6.8%)	14 (7.0%)
高血圧	1 (1.3%)	4 (5.4%)	13 (6.5%)

例数（%）

2) 第 相試験 (01522 試験) (添付資料 5.3.5.4.1:P01522<20■■年■■月~20■■年■■月>)

NSAIDsで効果不十分なAS患者⁶（目標症例数70例<各群35例>）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、二重盲検期及び非盲検期からなる多施設共同試験が医師主導試験として実施された。

用法・用量は、Brandtらの医師主導試験の成績等に基づき、二重盲検期（0~12週）においては、本剤5mg/kg又はプラセボを0、2、6週に静脈内投与することとされた。非盲検期（12~54週）においては、二重盲検期に、本剤群に割り付けられていた症例には引き続き本剤5mg/kgを6週間隔で48週まで、プラセボ群に割り付けられていた症例には、本剤5mg/kgを12、14、18週、以後6週間隔で48週まで投与することとされた（プラセボ 本剤群）。また、54週評価終了後、さらに治験継続を希望した患者には、本剤5mg/kgを6週間隔で102週まで投与することとされた（Year 2）。

総投与症例数70例（本剤群35例、プラセボ群35例）が有効性解析対象及び安全性解析対象とされた。また、54週評価完了例のうち、治験継続を希望しなかった1例を除く53例がYear 2の治験に参加した。

有効性の主要評価項目である12週のBASDAIスコア50%以上改善率は、本剤群で57.1%(20/35例)、プラセボ群で8.6%(3/35例)であり、本剤群はプラセボ群に比べて有意に高かった($p<0.001$ 、Fisher

⁶登録時の3ヶ月以上前に強直性脊椎炎の診断基準（Modified New York Criteria、1984年）に基づき確実例と診断され、登録時のBASDAIスコアが4以上かつ疼痛NRSが4以上

の直接法)。

12週までの有害事象は、本剤群71.4% (25/35例)、プラセボ群77.1% (27/35例)に認められた。死亡例は認められず、重篤な有害事象は、本剤群3例3件(アレルギー性肉芽腫症、結核、白血球減少症各1例)、プラセボ群1例1件(軟骨損傷)に認められ、本剤群の3例はいずれも因果関係が否定されなかった。副作用は、本剤群60.0% (21/35例)、プラセボ群48.6% (17/35例)に認められた。

12週から54週までの有害事象は、プラセボ→本剤群88.6% (31/35例)、本剤群96.7% (29/30例)に認められた。死亡例は認められず、重篤な有害事象は、プラセボ→本剤群3例4件(肝炎、挫傷/甲状腺機能亢進症、狼瘡様紅斑)、本剤群8例9件(ループス様症候群3例、肝酵素上昇、循環障害及び半月板障害、複視/疲労、発熱、大脳MRI所見異常各1例)に認められ、プラセボ→本剤群の肝炎及び狼瘡様紅斑、本剤群のループス様症候群3件及び肝酵素上昇1件は因果関係が否定されなかった。副作用は、プラセボ→本剤群68.6% (24/35例)、本剤群93.3% (28/30例)に認められた。

54週から102週までの有害事象は、88.7% (47/53例)に認められた。死亡例は認められず、重篤な有害事象は6例7件(骨粗鬆症、注入に伴う症状、膵炎、多幸症/失神、筋骨格痛、月経過多)に認められ、注入に伴う症状、膵炎、多幸症、筋骨格痛は因果関係が否定されなかった。副作用は、69.8% (37/53例)に認められた。

102週までに発現した主な副作用は表8のとおりであった。

表8 いずれかの群で3例以上に発現した副作用

	12 週まで		12 週から 54 週まで		54 週から 102 週まで
	プラセボ群	5mg/kg 群	プラセボ群→ 5mg/kg群	5mg/kg群	5mg/kg群
副作用が認められた例数	27/35 (77%)	25/35 (71%)	31/35 (89%)	29/30 (97%)	47/53(89%)
ALT (GPT) 増加	0	1(3%)	1(3%)	2(7%)	3(6%)
インフルエンザ様症候群	0	0	1 (3%)	1 (3%)	3 (6%)
ループス様症候群	0	0	0	3 (10%)	0
咽頭炎	0	1 (3%)	1 (3%)	3 (10%)	1 (2%)
下痢	2 (6%)	1 (3%)	4 (11%)	0	0
肝機能検査異常	0	0	4 (11%)	3 (10%)	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	3(6%)
気管支炎	1(3%)	1(3%)	0	0	4(8%)
抗核因子検査陽性	0	0	0	0	4(8%)
抗核抗体	0	0	2 (6%)	4 (13%)	0
高血圧	0	0	3 (9%)	0	0
上気道感染	6 (17%)	3 (9%)	3 (9%)	2 (7%)	5 (9%)
単純ヘルペス	3 (9%)	0	4 (11%)	0	6 (11%)
注入に伴う症状	0	1 (3%)	2 (6%)	0	4 (8%)
頭痛 NOS	1 (3%)	3 (9%)	4 (11%)	2 (7%)	0
肺感染	0	0	0	0	5 (9%)
鼻炎	0	2 (6%)	1 (3%)	3 (10%)	5 (9%)
副鼻腔炎	1 (3%)	0	2 (6%)	3 (10%)	2 (4%)

例数(%)

以上より申請者は、AS患者において、椎体症状の軽減における本剤の有効性とその維持が認められ、102週の試験期間を通じて忍容性が示されたことを説明した。

< 審査の概略 >

(1) 有効性について

1) 椎体症状の軽減効果について

機構は、国内臨床試験において検討された症例数は非常に限られているため、海外臨床試験成績を参照しながら評価する上で、ASの病態、診断基準、治療方針等について国内外で差異がないか比較検討するよう求めた。

申請者は、ASの有病率は、本邦では0.0065%程度であり、海外の0.1～0.2%に比較すると低い。AS患者における組織適合抗原HLA-B27陽性率は国内外ともに90%以上であり、両者の間には高い相関が認められるのに対し、本邦の一般集団におけるHLA-B27陽性率（0.1～0.5%）は欧米の一般集団と比べ低い（例えば北米の白人では7%）ことから、有病率の相違は一般集団におけるHLA-B27陽性率の相違を反映したものと考えられていること、臨床症状に関しては、主に体軸関節が障害され、多くは増悪や寛解を繰り返しながら次第に骨癒合（強直）に至るとの特徴は国内外で共通していること、診断基準に関しては、海外で広く使用されている改訂ニューヨーク診断基準（1984年）と東京都難病疾患医療費助成申請で使用されている認定基準を比較すると、後者では臨床基準を厳密に数値化しており、疑い例についてHLA-B27陽性を必須としている点を除けば、国内外の相違はないこと、治療方針に関しても、薬物療法で鎮痛療法を行いつつ運動療法を励行すること、薬物療法としてはNSAIDsが中心であること等、国内外で共通していることなどを説明し、本剤の薬効を評価する上で、大きな問題となるような国内外の相違はないと考える旨を説明した。

機構は、国内試験及びASSERT試験において主要評価項目とされた投与24週のASAS基準20%以上改善率は、国内試験の本剤5mg/kg群では97.0%、ASSERT試験の本剤5mg/kg群では61.2%であり、国内試験成績が上回っていたこと、その他の評価項目についても国内試験の結果はASSERT試験を上回っていたことを踏まえ、国内試験において有効性が高い傾向が認められた要因について、考察するよう求めた。

申請者は、国内試験とASSERT試験の試験デザインを比較した結果、非対照非盲検試験及びプラセボ対照二重盲検試験の相違の他、併用可能薬剤の規定が異なっており、ASSERT試験では副腎皮質ホルモン剤、サラゾスルファピリジン及びMTXを併用禁止としていたのに対し、国内試験では登録4週間前から一定量での併用を可能としていたが、表9のように、国内試験におけるこれら薬剤の併用の有無別のBASDAIスコア50%以上改善率に大きな相違はなかったことから、併用可能薬剤の規定の相違が有効性評価に及ぼす影響は小さいと考えられること、さらに、国内試験とASSERT試験に共通な患者背景及び評価項目のベースライン値を層別に集計し、24週のASAS基準20%以上改善率、BASDAIスコア50%以上改善率及びCRP変化率について、層間で比較することにより、本剤の有効性に影響を及ぼす因子を探索的に検討した結果、年齢の低い症例及び0週のCRPが高い症例で有効性が高い傾向が示されたことから、これを踏まえて、国内試験及びASSERT試験の本剤投与群の患者背景を比較したところ、0週のCRP（国内試験 2.4 ± 2.7 mg/dL、ASSERT試験 2.2 ± 2.0 mg/dL）については試験間で分布に大きな相違はなく、試験間の有効性の相違に及ぼす影響は小さいと考えられたこと、一方、年齢については、30歳未満（国内試験36.4%、ASSERT試験18.9%）、30～40歳未満（国内試験33.3%、ASSERT試験30.3%）の症例の割合が、ASSERT試験と比較して国内試験で高かったことから、年齢の低い症例の割合が高かったことが、国内試験で有効性が高い傾向がみられた要因の一つとして推察されたが、年齢分布の相違のみで有効性の相違を説明することは困難と考える旨を説明した。

表9 24週のBASDAIスコア50%以上改善率

	併用の有無 ^a	改善	非改善
サラゾスルファピリジン	無	81.8% (18/22)	18.2% (4/22)
	有	72.7% (8/11)	27.3% (3/11)
MTX	無	85.0% (17/20)	15.0% (3/20)
	有	69.2% (9/13)	30.8% (4/13)
副腎皮質ホルモン剤 (経口剤、注射剤、坐剤)	無	73.9% (17/23)	26.1% (6/23)
	有	90.0% (9/10)	10.0% (1/10)
併用薬 ^a	無	83.3% (10/12)	16.7% (2/12)
	有	76.2% (16/21)	23.8% (5/21)

^a サラゾスルファピリジン、MTX、副腎皮質ホルモン剤（経口剤、注射剤、坐剤）をすべて非併用：無、1剤以上併用：有

機構は、国内臨床試験は非盲検非対照試験として実施されているため、評価にバイアスが生じ、有効性が高めに見積もられた可能性は否定できないが、客観的な指標であるCRPにおいても高い改善率が示されていること、また、海外ではプラセボ対照二重盲検試験においてASに対する本剤の有効性が検証されており、ASの病態、診断基準、治療方針等に国内外で大きな相違はないと考えられること、厳密な比較は困難であるものの、国内外試験の対象集団におけるASの進行度や疾患活動性、その他の背景因子にも試験結果に大きな影響を及ぼすような相違は認められず、国内外AS患者で治療反応性に本質的な違いはないと考えられることから、海外試験成績も勘案した上で、日本人AS患者における本剤の有効性は認め得ると判断した。

2) 椎体の構造変化防止に係る有効性について

機構は、ASにおける本剤の椎体の構造変化防止効果について、申請者に説明を求めた。

申請者は、ASSERT試験の24週におけるMRI chronicityスコア⁷変化量（中央値）は、プラセボ群0.00、本剤5mg/kg群0.50であり、両群間に有意差は認められなかったこと（van der Waerden normal scoreによる分散分析、 $p=0.096$ ）、また、ASSERT試験で本剤が投与された患者156例のX線画像所見に基づく2年間の骨化スコア（mSASSSスコア⁸）を外部対照観察試験の165例と比較した研究においても、ASSERT試験と外部対照試験のmSASSSスコア変化量（中央値）はいずれも0.0であり、有意差は認められず（van der Heijde D et al., *Arthritis Rheum*, 58: 3063-3070, 2008）、類薬のエタネルセプトについて同様の比較を行った研究でも、外部対照との間に有意差は認められていないこと（van der Heijde D, et al., *Arthritis Rheum*, 58:1324-1331, 2008）を説明し、これまでに本剤を含む抗TNF療法がASの骨化に対して有効であるとのエビデンスは得られていないことを説明した。一方、ASの症状は緩徐に進行し関節の硬直に至るまでには10年以上を要するため、臨床試験の評価期間では椎体の構造変化の防止効果は検出し難い可能性があること、また、Sieperらは、炎症 骨びらん 線維性組織による置換 置換部位での骨靭帯骨棘の順に骨化が進行すると骨化メカニズムを提唱しており（Sieper J et al., *Arthritis Rheum*, 58; 649-56, 2008）、ASSERT試験において炎症やびらんを評価したMRI activityスコア⁹では、本剤の良好な成績が示されていること（24週のスコア変化量（中央値）：プラセボ群0.25、本剤群-2.00、van der Waerden normal score による分散分析: $p<0.001$ ）を踏まえれば、本剤投与によりASの骨化が抑制できる可能性はあると考えられる旨

⁷ 第二頸椎から第一仙骨間の個々の椎体間関節（計23カ所）について、硬化、方形化、靭帯骨棘等の状態により0-6段階でスコア化。スコアが高いほど骨の変化が進行している状態を示す。

⁸ 頸椎（第二頸椎下位から第一胸椎上位まで）と腰椎（第十二胸椎下位から第一仙骨上位まで）の椎体間関節について、びらん、硬化、方形化、靭帯骨棘等の状態により0-4段階でスコア化。スコアが高いほど骨の変化が進行している状態を示す。

⁹ 第二頸椎から第一仙骨間の個々の椎体間関節（計23カ所）について、浮腫、びらん等の状態により0-6段階でスコア化。スコアが高いほど骨の変化が進行している状態を示す。

を併せて説明した。

機構は、椎体の構造変化の防止は疼痛・炎症等の症状軽減とともにAS治療の最終目標の一つであると考えられることを踏まえれば、本剤による骨化抑制効果についても、長期間にわたる観察研究等により、今後さらに検討がなされることが望ましいと考える。製造販売後調査においても、可能な限り長期的な観察を行い、画像所見等の情報を収集すべきと考える。また、ASでは、関節外症状としてぶどう膜炎、炎症性腸疾患等を高頻度に合併し、まれではあるもののアミロイドーシス、大動脈弁閉鎖不全症等の生命に関わる症状を生ずることもあることから、製造販売後調査の中で、これらの関節外症状の推移についても慎重に観察し、本剤投与による影響を有効性、安全性の両面から検討する必要があると考える。

(2) 用法・用量について

機構は、ASの推奨用法・用量（5mg/kgを0、2、6週、以降6週間隔）は、既承認の他疾患（RA：3mg/kgを0、2、6週、以降8週間隔、クローン病：5mg/kgを0、2、6週、以降8週間隔）と比較して高曝露となることから、ASでは既承認疾患と比べて高曝露を要する理由について、疾患の特性等を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、今般の申請に係る臨床試験の用法・用量はBrandtらの医師主導試験成績に基づき設定したものであり、Brandtらの試験においては、RAを対象とした本剤の臨床試験で3～10mg/kgの範囲で効果が認められているが、長期投与時には3mg/kgの効果は10mg/kgと比べ低くなること、また、脊椎の炎症に対しては3mg/kgより高い投与量を要する可能性を考慮し、1回投与量として5mg/kgが選択されたこと、当該試験において、AS患者11例に本剤5mg/kgが0、2、6週に投与された結果、12週（最終投与6週後）では10例中8例で改善が維持されたが、14週（最終投与8週後）では4例が悪化したことから、維持投与期の投与間隔として6週間隔が適切と判断されたことを説明し、以上のように、ASに対する用法・用量はRA等のように統計的に有意な効果を示した最小の曝露量として設定されたものではなく、多くの患者に効果を示す用法・用量として設定されており、ASでは他疾患に比べて高曝露を要するとのエビデンスはないことを説明した。

機構は、欧州において、本剤のASに対する維持投与期の用法・用量が5mg/kgの6～8週間隔で承認された経緯を説明するとともに、本邦においても8週間隔投与の設定も考慮する必要がないか申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、欧州における用法・用量は、P01522試験に基づき「5 mg/kgを0、2、6週、以降6週間隔投与」として米国セントコア社により申請されたが、審査途中で、当時実施中であったCollantesらの医師主導試験（P01277試験）の38週のPreliminary report及び継続投与の成績が得られたことを踏まえて、「5 mg/kgを0、2、6週、以降6～8週間隔投与」に変更され、変更後の用法・用量が承認されたことを説明した。なお、P01277試験の概要は以下のとおりであった。

既存治療（NSAIDs、サラゾスルファピリジン又はMTX）で効果不十分な脊椎関節炎患者¹⁰38例（AS患者29例を含む）を対象とする非盲検非対照試験が実施され、用法・用量は本剤5mg/kgを0、2、6週、以降8週間隔で投与、投与期間は30週とされた。有効性の評価項目であるBASDAI（mm）

¹⁰ ESSG 診断基準や Amor 診断基準によって脊椎関節炎と診断され、罹病期間が1年以上であり、既存治療（NSAIDs、サラゾスルファピリジン又はMTX）にも関わらず活動性を有する患者。

(平均値±標準偏差)の推移は、投与2週：42±22、6週：38±23、14週：36±21、22週：40±25、30週：40±24であり、投与0週：71±13と比較して有意な低下が認められた。安全性については22例に55件の有害事象が発現し、そのうち2例に重篤な有害事象(肝機能酵素上昇、トキソプラズマ症による視力低下及び感覚鈍麻)が認められ、中止に至った有害事象は3例に認められた(E Collantes-Estevez et al., *Ann Rheum Dis*, 62: 1239–1240, 2003)。38週において有効性が示された13例に対しては8週間隔での投与が継続され、効果の維持(BASDAI：38週：31±17、54週：38±22)が認められた。また、38週において有効性が認められなかった9例に対しては6週間隔の投与が行われ、有効性の改善傾向が認められた(BASDAI：38週：53±18、50週：41±24)(E Collantes-Estevez et al., *Rheumatology*, 44: 1555-8, 2005)。

また申請者は、海外で実施された2つのプラセボ対照二重盲検試験において6週間隔投与における有効性及び安全性が確認され、国内試験においても6週間隔投与の有効性及び安全性が海外成績と大きく異なることが確認されていることから、ASに対する維持投与期の用法・用量は5mg/kgの6週間隔投与が適切であると考え、一方で、上記のとおり、海外P01277試験では8週間隔投与で効果の得られる患者も認められたこと、ASSERT試験に参加した103例に2年以降6～8週間隔投与を行ったEASIC試験では、1年後も良好な成績が維持されたことが報告されていること(F. Heldmann, et al., *Ann Rheum Dis*,;67 (Suppl II) :386, 2008)、また、欧州市販後の投与間隔調査の結果では、8週間隔が■/■例(■%)で最多であり、次いで6週間隔が■/■例(■%)であったことなどを勘案すると、本邦においても投与間隔の延長等を考慮するメリットを否定するものではないと回答した。

機構は、AS患者において投与間隔を8週とした場合の有効性を、既承認疾患とAS患者での本薬の体内動態、血清中本薬濃度と臨床効果との関係等を比較しながら考察するよう求めた。

申請者は、ASを対象としたASSERT試験、RAの国内増量試験及びクローン病の国内維持療法試験における母集団薬物動態パラメータ推定値を比較したところ、クリアランス(CL)、循環コンパートメント(V1)、末梢コンパートメント(V2)及びコンパートメント間クリアランス(Q)の推定値は、ASではそれぞれ0.273L/day、3.06L、2.94L及び1.72L/day、RAでは0.334L/day、2.69L、4.09L及び2.22L/day、クローン病では0.397L/day、3.41L、2.19L及び2.64L/dayであったこと、また、AS及びクローン病の国内外試験における5mg/kg初回投与終了1時間後の血清中本薬濃度の実測値(中央値)を比較した場合には、ASでは国内試験：86.28µg/mL、ASSERT試験：110.0µg/mL、クローン病では国内維持療法試験：78.2µg/mL、海外ACCENT-1試験：92.9µg/mLであったことから、本薬の体内動態はこれら3疾患で類似していると考えられること、血清中本薬濃度と臨床効果との関係については、ASの国内試験では症例数が少なく十分な検討はできなかったが、ASSERT試験では0.1µg/mL(定量限界値)未満の症例に比べて0.1µg/mL以上の症例で臨床効果が高くなる傾向が認められ、他疾患と同様であったこと(臨床薬理の項参照)などを説明し、以上より、AS患者における投与間隔を8週とした場合にも、大半の症例で血清中本薬濃度が維持され、臨床効果が得られると考えられるが、6週間隔投与と比べて、血清中本薬濃度が定量限界値未満となり、効果不十分となる症例が増加する可能性も否定できないと考える旨を説明した。

機構は、本剤では悪性腫瘍の発現リスク等も含め長期投与時の安全性は不明確であることなどを踏まえると、その使用量は必要最小限とすることが望ましいこと、本剤のASに対する申請用

法・用量は用量反応試験等よる十分な検討に基づき設定されたものではなく、Collantes らの医師主導試験では、非盲検非対照下での結果ではあるものの、5mg/kg の 8 週間隔投与により有効性が認められる症例も存在し、海外市販後の使用実態からも 8 週間隔投与の有用性が示唆されていること、さらに既承認疾患との体内動態等の比較からも、多くの AS 患者では 8 週間隔投与により臨床効果を得るために必要と考えられる定量限界値以上の血清中本薬濃度を維持できると推察されることなどを勘案すると、本邦においても AS に対する維持投与期の用法・用量は 5mg/kg の 6～8 週間隔投与とし、例えば、8 週間隔投与から開始し、効果が不十分な場合には 6 週間隔に短縮する、あるいは、6 週間隔から開始し、十分な効果が維持されている場合には 8 週間隔に延長する等の調節を可能とすることが適切ではないかと考える。

なお、AS に対する用法・用量に 8 週間隔投与も含めることの妥当性については、専門協議での検討を踏まえ、最終的に判断することとしたい。

(3) 安全性について

1) ASと既承認疾患における安全性プロファイルの相違について

機構は、AS患者における本剤の安全性プロファイルについて、既承認疾患であるRA、クローン病等と比較して異なる傾向がないか説明するよう求めた。

申請者は、国内外臨床試験におけるAS、RA及びクローン病患者の安全性データの要約は表10のとおりであり、ASの国内臨床試験においては症例数が少なく明確な比較はできないものの、ASの有害事象及び副作用の発現率は他の既承認疾患を上回らなかったこと、ASの海外臨床試験における有害事象発現率はRAより高かったが、ASの観察期間はRAよりも約1.6倍長く、RAの海外試験のうち観察期間が同程度であったATTRACT試験（試験番号：C0168T22、平均観察期間：96.7週、有害事象発現率は97.7%）と比較した場合には、有害事象発現率は同程度であったことから、AS患者における有害事象の発現リスクは他疾患を上回らないと考えること、抗TNF製剤で知られている重要な有害事象をAS、RA、クローン病患者で比較した結果は表11のとおりであり、ASの海外臨床試験における感染症の発現率はRAよりも高かったが、上記同様、観察期間の違いに起因するものと考えられ、その他の有害事象の発現率は他疾患と同程度であったこと、2009年2月までに集積された本剤の海外市販後の安全性情報（推定投与患者数1,153,934例（RA:586,079例<50.8%>、クローン病:378,681例<32.8%>、AS:44,720例<3.9%>）に基づけば、重要な有害事象の発現例数は、感染症：全体14,123例、AS 557例（3.9%）、結核：全体1303例、AS 116例（8.9%）、敗血症：全体1385例、AS 39例（2.8%）、ニューモシスティス肺炎：全体285例、AS 1例（0.4%）、表在性真菌感染症除く真菌感染症：全体1161例、AS 27例（2.3%）、悪性腫瘍¹¹：全体3729例、AS 97例（2.6%）、Infusion reaction：全体1301例、AS 53例（4.1%）、間質性肺炎：全体799例、AS 15例（1.9%）、脱随性疾患：全体465例、AS 36例（7.7%）、うっ血性心不全：全体763例、AS 10例（1.3%）、ループス様症状：全体959例、AS 44例（4.6%）であり、ASの推定投与患者が全体の3.9%であることを考慮すると、厳密な比較はできないが、いずれの有害事象の発現率も他疾患に比べAS患者で大きく高まることはないと考えられること、また、報告された全有害事象をMedDRA器官別大分類別に集計し比較した場合にも、ASでの発現傾向は他疾患と類似していたことなどを説

¹¹ 2008年2月までの集積情報に基づく

明し、AS患者における本剤の安全性プロファイルは既承認疾患と大きく異ならないと考える旨を説明した。

表10 国内外臨床試験におけるAS、RA及びクローン病患者の安全性データの要約

	国内			海外		
	AS ^a	RA ^b	クローン病 ^c	AS ^d	RA ^e	クローン病 ^f
総症例数	33	561	122	275	2363	1085
平均観察期間(国内は日数、海外は週数)	353.4	294.9	314.7	87.8	53.5	46.0
有害事象	32 (97.0)	543 (96.8)	116 (95.1)	268 (97.5)	2060 (87.2)	991 (91.3)
重篤な有害事象	2 (6.1)	65 (11.6)	29 (23.8)	49 (17.8)	370 (15.7)	247 (22.8)
死亡に至った有害事象	0	4	0	0	13	3
中止に至った有害事象	1(3.0)	76 (13.5)	23 (18.9)	25 (9.1)	210 (8.9)	89 (8.2)

a.TA-650-18試験、b. TA-650-P2-03、TA-650-P3-01、TA-650-P3-03、TA-650-13、TA-650-II (MRA)試験、c. TA-650-II(CD)、TA-650-P3-04、TA-650-P3-02、TA-650-10試験、d. C0168T51試験、e. C0168T07、C0168T09、C0168T14、C0168T15/17、C0168T18、C0168T22、C0168T41、C0168T29試験、f. C0168T08、C0168T11、C0168T16、C0168T20、C0168T21、C0168T26試験
例数(%)

表11 留意すべき重要な有害事象におけるAS、RA及びクローン病患者での比較

	国内			海外		
	AS	RA	クローン病	AS	RA	クローン病
総症例数	33	561	122	275	2363	1085
平均観察期間(国内は日数、海外は週数)	353.4	294.9	314.7	87.8	53.5	46.0
平均投与回数	9.0	6.1	6.4	14.8	7.8	4.8
感染症	20 (60.6)	341 (60.8)	93 (76.2)	218(79.3)	1309 (55.4)	571 (52.6)
結核	0	0	1 (0.8)	0	13 (0.6)	1 (0.1)
ニューモシスティス肺炎	0	2 (0.4)	0	0	1 (0.0)	0
重篤な感染症	0	32 (5.7)	16 (13.1)	11 (4.0)	140 (5.9)	49 (4.5)
悪性腫瘍	0	7 (1.2)	0	3 (1.1)	35 (1.5)	7 (0.6)
Infusion reaction	7 (21.2)	188 (33.5)	42 (34.4)	51 (18.5)	396 (16.8)	212 (19.5)
重篤な Infusion reaction	0	2 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.7)	12 (0.5)	10 (0.9)
間質性肺疾患	0	1 (0.2)	0	0	0	0
遅発性過敏反応	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)	102 (4.3)	28 (2.6)
脱髄性疾患	0	0	0	1 (0.4)	11 (0.5)	4 (0.4)
心不全	0	0	0	0	3 (0.1)	0
ループス様症状	0	0	1 (0.8)	4 (1.5)	5 (0.2)	5 (0.5)

例数(%)

機構は、上記の回答及び提出された資料から、現時点では、AS患者における本剤の安全性プロファイルは他の既承認疾患と大きく異なるものではないと考えるが、国内臨床試験で検討された症例数は非常に少なく、海外においても市販後も含めAS患者に対する本剤の使用経験は限られていること、また、前述のとおり、AS患者では重篤な関節外症状を合併することがあり、これらに対する本剤の作用は明らかではないこと、合併症の一つである乾癬については、リウマチ性疾患患者(ASを含む)への本剤投与により増悪及び新規発症が報告されていることなどから、既知の副作用の発現に留意することは当然ながら、AS患者特有の有害事象の発現にも十分に留意し、注意深く患者の状態を観察することが重要であり、製造販売後には投与患者全例を対象とする使用成績調査を実施し、AS患者における安全性プロファイルをさらに把握できるよう、可能な限り情報を集積する必要があると考える。

(4) 本剤の適用基準等について

機構は、本剤の適用対象を「強直性脊椎炎(既存治療で効果不十分な場合に限る)」とすることに異論はないが、ASは希少疾患であるためその治療に精通した医師は少ないと考えられること、

本邦ではASに対する治療ガイドラインが策定されていないことなどを勘案すると、ASに対し本剤が安易に使用されることのないよう、医療現場に対し、本剤の使用方針（既存治療の定義、既存治療で効果不十分の定義等）をより明確に提示することが重要と考えることから、海外のガイドライン等も踏まえながら、本邦における本剤の使用方針について申請者の考えを整理するとともに、当該方針を添付文書等に記載することを検討するよう求めた。

申請者は、ASAS/EULAR（European League Against Rheumatism）によるASに対する治療ガイドライン（ASAS/EULARによる治療法の提案；Zochling J et al, *Ann Rheum Dis*, 65:442-52, 2006）及び英国抗TNF治療ガイドライン（Keat A et al., *Rheumatology* (Oxford), 44:939-47, 2005）における抗TNF療法の使用方針は表12のようであり、ASの薬物療法における第一選択薬は、疼痛やこわばりの抑制を目的に使用されるNSAIDsであり、（NSAIDsで効果不十分な患者の）末梢関節炎等に対しては副腎皮質ホルモン剤の局所投与やサラゾスルファピリジン、メトトレキサート（MTX）等も使用されるが、これらの脊椎炎（体軸関節）に対する効果は明らかではなく、特に脊椎炎を主体とする患者でNSAIDsの効果が不十分な場合の代替治療は限定されることなどを踏まえると、海外ガイドラインと同様、本邦においても本剤の適用対象は主にNSAIDsで効果不十分な患者になると考えられること、既存治療で効果不十分の定義について、海外ガイドラインでは、既存治療（NSAIDs）にも関わらず、BASDAIが4以上等の疾患活動性を有する患者と規定されているが、ベルギーの疫学研究において、NSAIDs治療下でBASDAIスコアが4未満であっても抗TNF療法が必要であると担当医師が判断する患者が15%程度存在すると報告されていること（Vander Cruyssen B et al., *Ann Rheum Dis*, 66: 1072-7, 2007）、専門家判断による疾患活動性とBASDAIスコアとが一致しない患者も存在することを踏まえると、本剤の適用の可否は、一律の基準に依らず、担当医師が病歴や検査による臨床症状、炎症マーカー、画像データ等を考慮しながら、患者個別に判断することが適切と考えることを説明した。その上で申請者は、医療現場において本剤の適用対象が適切に選択されるよう、本剤の使用医師を「日常診療において、適切な診断基準（例えば、改訂ニューヨーク基準（van der Linden S et al., *Arthritis Rheum* 27: 361-8, 1984）、Amor診断基準（Amor B et al., *Rev Rhum Mal Osteoartic*, 57: 85-9, 1990）、ESSG診断基準（Dougados M et al., *Arthritis Rheum*, 34: 1218-27, 1991）等）に準拠してASの診断及び治療を行っている医師、かつ本剤についての十分な知識を有する医師」に限定する予定であること、さらに、本剤の使用マニュアルの作成や、関連学会にガイドライン作成等を働きかけ、本剤のより具体的な使用方針が医療現場に周知されるよう配慮する予定である旨を併せて説明した。

表12 海外治療ガイドラインにおける抗TNF療法の使用方針

	ASAS/EULARによる治療法の提案	英国抗TNF治療ガイドライン
既存治療	<p>【全ての患者】</p> <ul style="list-style-type: none"> 2剤以上のNSAIDs（推奨される又は忍容可能な最大量を3ヶ月間以上、又は忍容性の問題による投与中止の場合は3ヶ月未満） <p>【末梢関節炎を合併する患者】</p> <ul style="list-style-type: none"> 末梢関節炎に対する局所ステロイド注射（適切な場合） 末梢関節炎に対するサラゾスルファピリジン 	<ul style="list-style-type: none"> 2 剤以上のNSAIDs（推奨される又は忍容可能な最大量をそれぞれ4 週間以上）
既存治療で効果不十分の定義	<ul style="list-style-type: none"> 疾患活動性を4週間以上有する BASDAIが4以上、及び専門家判断（病歴や検査による臨床症状、炎症マーカー、画像データ等による判断） 	<ul style="list-style-type: none"> BASDAI が4 以上 脊椎痛 VAS（過去1 週間）が4 以上 上記2 項目を治療変更せず4 週間以上満たす
抗TNF療法の中 止基準	<p>【ガイドラインでは治療の継続基準を記載】</p> <ul style="list-style-type: none"> 治療開始6~12週間後にBASDAIの50%改善又は10 段階評価のうち2 段階の改善、及び専門家判断 	<ul style="list-style-type: none"> 重症の有害事象が発現した場合 治療開始12 週後にBASDAI の50%改善を示されない又は10 段階評価のうち2段階の改善がない場合、及び/又は脊椎痛VAS の2 段階以上の改善がない場合

機構は、学会等によるコンセンサスの得られた治療方針に基づき、本剤の適正使用が遵守されるよう、本邦においてもASの治療ガイドラインが早急に作成され、周知されることが重要であると考え。また、添付文書においても、他の薬物療法（NSAIDs等）等の適切な治療を行っても、明らかな臨床症状が残る場合に本剤の使用を考慮すべきであること、また、ASの診断及び治療に精通し、本剤についての十分な知識を有する医師に本剤の使用を限定する旨を明示し、十分に注意喚起する必要があると考える。

（5）製造販売後の安全対策について

機構は、ASに対する製造販売後の安全対策について説明を求めた。

申請者は、ASの主な診療科は整形外科、膠原病科等であり、ASに対して本剤を使用する医師の多くはRAでの投与経験を有すると予想されることを説明した上で、適応追加後にASに対し本剤を使用可能な医療機関の要件として、RA等と同様に、アナフィラキシー対応の知識や経験があり、かつアナフィラキシー発生時に緊急使用できる適切な薬剤や器具が整備されていること、結核を含む呼吸器感染症のスクリーニングおよび結核、呼吸器感染症、間質性肺炎等の副作用の診断・治療が可能な施設と連携できること（自施設で対応可能な総合病院は除く）、本剤の適正使用に関する内容が理解、確認されていること、の三項目を設け、以上の点が確認できない場合には納入制限をかけること、既にクローン病、RA、ベーチェット病などで本剤が納品されている医療機関においては、ASに対する使用意向のある医師の把握に努め、当該医師の本剤の使用経験の有無を確認すること、また、ASに対する本剤の適正使用促進を目的に、本剤の使用マニュアルを作成し、ASへの使用意向があり本剤の使用経験のない医師に普及させる予定である旨を説明した。

機構は、上記の回答を了承するが、RA等と同様、副作用の予防・発現に対し、診療科と他科・他施設との連携を確実に実施していることを製造販売後調査において確認することが重要であると考え。

・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、特に問題は認められなかったことから、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支障ないものと機構は判断した。

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（5.3.3.2.2 及び 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験施設支援機関（SMO）との治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約の不備があったこと、当該 SMO において、健康被害に要する費用その他の損失の補償のための手順書が定められていなかったこと、治験実施計画書からの逸脱（同意取得後の実施が規定されているツベルクリン反応検査等が同意取得に先立って実施された事例、有害事象の治療目的で併用禁止薬が投与されていた事例）が認められたが、大きな問題はなかったことから、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支障ないものと機構は判断した。

・総合評価

提出された資料から、既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。NSAIDs 等の既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者に対する治療薬は限定されている現状を踏まえれば、本剤は新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。「用法・用量」の記載については、さらに検討が必要と考える。安全性については、感染症等の重篤な副作用が発現することが考えられるため、本剤投与前に患者の症状等を十分に観察し、リスク・ベネフィットを判断した上で投与する必要があると考える。また、製造販売後調査には、全症例を対象に使用成績調査を実施し、強直性脊椎炎患者における安全性についてさらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

審査報告(2)

平成 22 年 1 月 13 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]	田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 9 月 26 日

・審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)における審査の概略は、以下の通りである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

(1) 用法・用量について

AS に対する用法・用量に 8 週間隔投与も含めることが適切との機構の判断は、専門委員からも支持された。機構は、用法・用量を「通常、体重 1kg 当たり 5mg 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 6~8 週間の間隔で投与を行うこと。(申請時から下線部追加)」と変更することが適切であると判断した。

(2) 国内臨床試験の最新状況について

機構は、継続実施中の国内第 Ⅲ 相試験(5.3.5.2.1: TA-650-18 試験)の最新状況について、申請者に説明を求めた。

申請者は、50 週投与からデータカットオフ日(2009 年 7 月 31 日)までの集計データ(平均観察期間は 441.8 日)に基づき、以下のとおり説明した。

50 週以降は、50 週投与以前に中止した 2 例を除く 31 例が、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性評価項目である ASAS 基準 20%以上改善率及び BASDAI スコア 50%以上改善率の推移は表 13 のとおりであり、8 割以上の症例の評価が完了した 98 週まででは、いずれの改善率も 80%以上で維持された。

表13 ASAS基準20%以上改善率及びBASDAIスコア50%以上改善率の推移

	ASAS基準20%以上改善率	BASDAIスコア50%以上改善率
2週	69.7 (23/33)	39.4 (13/33)
6週	90.9 (30/33)	48.5 (16/33)
12週	97.0 (32/33)	57.6 (19/33)
24週	97.0 (32/33)	78.8 (26/33)
36週	93.8 (30/32)	75.0 (24/32)
50週	87.5 (28/32)	78.1 (25/32)
62週	93.3 (28/30)	80.0% (24/30)
74週	90.0 (27/30)	86.7% (26/30)
86週	96.6 (28/29)	93.1% (27/29)
98週	96.4 (27/28)	92.9% (26/28)
110週	94.7 (18/19)	89.5% (17/19)
122週	100.0 (9/9)	77.8% (7/9)
134週	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)

% (例数)

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は77.4%（24/31例）に認められた。死亡例は認められず、重篤な有害事象は3.2%（1/31例）（扁桃摘出）に認められたが、本剤との因果関係は否定された。副作用は48.4%（15/31例）に認められた。主な有害事象及び副作用は表14のとおりであった。

表14 国内第 相試験における主な有害事象及び副作用（50週以降）

事象名	有害事象	副作用
鼻咽頭炎	4 (12.9)	1 (3.2)
発熱	2 (6.5)	1 (3.2)
創傷	2 (6.5)	1 (3.2)
上気道の炎症	2 (6.5)	2 (6.5)
DNA 抗体陽性	3 (9.7)	3 (9.7)

例数 (%)

以上より申請者は、50週投与以降においても、50週までと同様に本剤の有効性が維持され、安全性プロファイルも同様と考える旨を説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の長期投与時の有効性及び安全性については、製造販売後調査で引き続き検討が必要と考える。

(3) 製造販売後調査について

機構は、AS患者における本剤の安全性情報を早期に収集・把握するために、投与症例全例を対象とした製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、投与症例全例を対象とした使用成績調査を実施し、重篤な感染症（結核、ニューモシスティス肺炎、サイトメガロウイルス感染症を含む）、悪性腫瘍、投与時反応、血球減少、間質性肺炎、脱髄性疾患、心不全、ループス様症状を重点調査項目として、使用実態下での副作用の発現状況を確認すること、8週間隔投与時の有効性及び安全性、ぶどう膜炎、炎症性腸疾患、乾癬等の関節外症状に対する本剤投与の影響等についても情報を収集すること、安全性及び有効性の評価期間は6ヵ月間とし、悪性腫瘍の発現について情報を収集するため追跡調査を行うこと、また、一定数の症例を収集した時点で解析を行うが、規制当局の最終評価が得られるまでは

調査を継続すること等を説明した。

機構は、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

・総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本剤の効能追加を承認して差し支えないと判断する。本効能に係る再審査期間は10年とすることが適当と判断する。

[効能・効果]	<u>既存治療で効果不十分な下記疾患</u> <u>関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）</u> <u>ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎</u> <u>強直性脊椎炎</u> 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（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 (下線部追加*)
[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。なお、 <u>6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1 回の体重 1 kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10 mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6 mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。</u> 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。 < 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。 < 強直性脊椎炎 > <u>通常、体重 1kg 当たり 5mg 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 6~8 週間の間隔で投与を行うこと。</u> < クローン病 > 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。 (下線部追加) 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

* 点線部については、製造販売承認事項一部変更承認（平成 21 年 7 月 7 日）に伴い、変更・追記された。

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]

< 関節リウマチ >

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。

< 強直性脊椎炎 >

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蓄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。

(下線部追加)