

審議結果報告書

平成 27 年 8 月 13 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 名〕 田辺三菱製薬株式会社
〔申請年月日〕 平成 26 年 10 月 30 日

〔審 議 結 果〕

平成 27 年 8 月 3 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の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。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 27 年 7 月 22 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 26 年 10 月 30 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にインフリキシマブ（遺伝子組換え）を 100 mg 含有する用時溶解注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品（指定番号：（24 薬）第 285 号＜平成 24 年 9 月 13 日付け薬食審査発 0913 第 5 号、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 27 年 7 月 22 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 26 年 10 月 30 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病に対する一定の有効性は期待でき、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、臨床試験で検討された例数は極めて限られていることから、製造販売後調査において使用実態下における安全性及び有効性等について、更に検討が必要と考える。

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
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
強直性脊椎炎
腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病
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
中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）
(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>
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。

<乾癬>

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 6～8 週間の間隔で投与を行うこと。

<腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病>

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。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、体重 1 kg 当たり 10 mg を 1 回の投与量とすることができる。

<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。なお、6 週の投与以後、効果が減弱した場合には、体重 1 kg 当たり 10 mg を 1 回の投与量とすることができる。

<潰瘍性大腸炎>

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。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 27 年 6 月 15 日

I. 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 26 年 10 月 30 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にインフリキシマブ（遺伝子組換え）を 100 mg 含有する用時溶解注射剤

[申請時効能・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
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
強直性脊椎炎
腸管型ベーチェット病
神経型ベーチェット病
血管型ベーチェット病
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り）
中等度から重度の活動期にある患者
外瘻を有する患者
中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限り）
(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。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>
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。
<乾癬>
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 6～8 週間の間隔で投与を行うこと。

＜腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病＞

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。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、体重 1 kg 当たり 10 mg を 1 回の投与量とすることができる。

＜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。なお、6 週の投与以後、効果が減弱した場合には、体重 1 kg 当たり 10 mg を 1 回の投与量とすることができる。

＜潰瘍性大腸炎＞

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。

(下線部追加)

II. 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。

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

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

「レミケード点滴静注用 100」（以下、「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（現ヤンセンバイオテック社）で創製されたヒト腫瘍壊死因子（以下、「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、本剤はクローン病に関する効能・効果で 2002 年 1 月に承認されて以降、関節リウマチ、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、乾癬、強直性脊椎炎、潰瘍性大腸炎に関する効能・効果等が追加承認されている。

ベーチェット病（Behçet's Disease、以下、「BD」）は、口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍、皮膚症状、眼症状及び外陰部潰瘍を主症状とし、急性炎症を繰り返しながら慢性的な経過をたどる原因不明の全身性の炎症性疾患である。国内の BD の診断基準では、4 つの主症状（口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍、皮膚症状¹、眼症状²及び外陰部潰瘍）及び 5 つの副症状（変形や硬直を伴わない関節炎、副睾丸炎、回盲部潰瘍で代表される消化器病変、血管病変及び中等度以上の中樞神経病変）により診断され、BD のうち消

¹ a. 結節性紅斑様皮疹、b. 皮下の血栓性静脈炎、c. 毛嚢炎様皮疹、痤瘡様皮疹

² a. 虹彩毛様体炎、b. 網膜ぶどう膜炎（網脈絡膜炎）、c. (a) (b) を経過したと思われる虹彩後癒着、水晶体上色素沈着、網脈絡膜萎縮、視神経萎縮、併発白内障、続発緑内障、眼球瘍所見があれば (a) (b) に準じる。

化管、中枢神経又は血管の病変を特徴とする病態は、それぞれ腸管型 BD、神経型 BD 又は血管型 BD と定義され、これらの病変が生じた場合には、予後不良とされている（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 ベーチェット病に関する調査研究班、厚生労働省ベーチェット病診断基準<2010 小改訂>）。

腸管型、神経型及び血管型 BD に対する治療法として国際的に確立されたものはないが、国内の医療現場では、副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤等が使用されている。しかしながら、既存治療で効果不十分な場合や副作用で治療が継続できない場合もあることから、新たな治療選択肢の開発が望まれている。

BD 患者の末梢血単核球及び結節性紅斑様皮疹の病変部、腸管型 BD 患者の腸管生検組織で TNF α 産生が亢進していることや、神経型 BD 患者では髄液中の TNF α 濃度が高値を示すとの報告があり、BD の病態に対する TNF α の関与が示唆され、抗 TNF 製剤による治療が行われた症例も複数報告されている（鈴木登、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）ベーチェット病に関する調査研究 平成 16 年度 総括・分担研究報告書 35-38, 2005、鈴木登ら、ベーチェット病における免疫異常及び炎症病態に関する研究：厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）ベーチェット病に関する調査研究 平成 17～19 年度 総合研究報告書 43-51, 2008）。

このような背景の下、厚生労働科学研究（難治性疾患克服研究事業）「ベーチェット病に関する調査研究班」及び北海道ベーチェット病友の会等から、本剤の腸管型、神経型及び血管型 BD の適応に関する要望書が提出され、厚生労働省の「第 6 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が高いと評価されたことを踏まえ、2010 年 12 月に厚生労働省から申請者に対し本剤の開発要請がなされた。申請者は、本剤の腸管型、神経型及び血管型 BD に対する臨床開発を 2011 年 1 月より開始し、今般、申請者が実施した国内試験成績等に基づき、効能・効果を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

本剤は 2012 年 9 月に、「特殊型ベーチェット病（腸管型、神経型、血管型）」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（24 薬）第 285 号<平成 24 年 9 月 13 日付け薬食審査発 0913 第 5 号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知>）。

なお、本剤は 2014 年 8 月時点で、本邦を含め世界 105 の国又は地域で承認されているが、海外において腸管型、神経型及び血管型 BD に対する開発は行われていない。

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あるが、腸管型、神経型及び血管型ベーチェット病に対する適当な病態モデル動物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）生物薬剤学試験及び臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、腸管型、神経型及び血管型ベーチェット病（以下、「BD」）患者を対象とした国内試験成績が提出された。

血清中インフリキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）濃度及び抗本薬抗体（以下、「ATI」）は ELISA 法（血清中本薬濃度の定量限界：0.1 $\mu\text{g/mL}$ ）により測定された。なお、「レミケード点滴静注用 100」（以下、「本剤」）の投与量は本薬としての投与量を記載している。

(1) 患者における検討

1) 国内試験 (5.3.5.2.1 : TA-650-23 試験<20 年 月～20 年 月>)

腸管型、神経型及び血管型 BD 患者 (18 例) を対象とした非盲検非対照試験において、本剤 5 mg/kg を 0 (初回投与)、2、6 週に点滴静脈内投与し、以後 8 週間隔で反復投与したときの薬物動態が検討された。なお、投与 30 週後以降に増量基準³に該当した場合には、以降は本剤 10 mg/kg を投与することと設定された。

腸管型、神経型 (急性型及び慢性進行型) 並びに血管型 BD 患者に、本剤 5 mg/kg を 8 週間間隔で点滴静脈内投与したときの血清中本薬濃度が検討された。血清中本薬濃度のトラフ値の推移は表 1 のとおりであった。また、投与 30 週後以降に本剤 10 mg/kg に増量した腸管型 BD 患者 3 例について、増量前及び増量 8 週後における血清中本薬濃度のトラフ値はそれぞれ 0.96 及び 6.01、4.39 及び 9.77、7.78 及び 18.74 µg/mL であった。

投与 54 週後までに 18 例全例で ATI が測定され、陽性 0%、陰性 5.6% (腸管型、1/18 例)、評価不能 94.4% (17/18 例) であった。

表 1 腸管型、神経型及び血管型 BD に本剤 5 mg/kg を 8 週間隔で反復静脈内投与したときの血清中本薬濃度推移 (トラフ値、µg/mL)

	投与 14 週後	投与 30 週後	投与 54 週後
腸管型 BD	8.59 ± 4.53 (11 例)	6.72 ± 3.98 (11 例)	6.51 ± 3.96 (8 例)
神経型 BD	9.45 ± 4.09 (3 例)	6.99 (2 例)	7.95 (2 例)
血管型 BD	8.86 ± 3.27 (4 例)	4.95 ± 1.43 (4 例)	5.62 ± 1.38 (4 例)
3 病型	8.79 ± 4.00 (18 例)	6.34 ± 3.46 (17 例)	6.46 ± 3.42 (14 例)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

<審査の概略>

機構は、腸管型、神経型及び血管型 BD 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、以下のように説明した。

関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis、以下、「RA」) を対象とした本剤の増量試験において、増量によりトラフ濃度を維持することが効果の維持に重要と考えられ、トラフ濃度別の ACR 基準改善の分布からはトラフ濃度が 1 µg/mL 以上に維持されている患者ではほぼ同程度の有効性が得られると示唆されたこと (「レミケード点滴静注用 100」審査報告書、平成 21 年)、また、本剤で治療中の BD に伴う難治性ぶどう膜炎患者 27 例における血清中トラフ濃度は、眼炎症発作が生じた前後の比較において、低下しており、カットオフ値は 0.8 µg/mL との報告がある (大野重昭ら、厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) ベーチェット病に関する調査研究 平成 25 年度 総括・分担研究報告書 51-55, 2014)。

国内試験では、投与 30 週後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) の著効例の割合は、それぞれ 0% (0/1 例)、0% (0/0 例)、69.2% (9/13 例)、66.7% (2/3 例) であり、1 µg/mL 未満の低濃度域の例数が少なく、血清中トラフ濃度と臨床効果の関連は明確にできなかった。

³ 腸管型、神経型又は血管型 BD の症状に対して、投与 30 週後までに臨床症状及び形態学的な評価のうちのいずれかに基づき効果が確認できた患者において、その後に効果減弱を認め、医師により増量が必要と判断された場合。なお、神経型 (慢性進行型) 及び血管型 BD 患者において、臨床症状と形態学的な評価に基づき効果を判定できない場合は、髄液中 IL-6 濃度、炎症マーカーも参考に判断することとされた。

機構は、腸管型、神経型及び血管型 BD の臨床試験では検討例数が限られているため、現時点のデータからこれらの BD 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、既承認の効能・効果の患者において確認されている血清中本薬濃度の推移と大きく異なる傾向は認められておらず、臨床薬理学の観点から腸管型、神経型及び血管型 BD に対する本剤の使用において新たに懸念される事項は認められていないと考える。ただし、本剤の他の適応疾患において示唆されている ATI の発現時の有効性については留意すべきと考える。

(ii) 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、腸管型、神経型及び血管型 BD を対象とした国内試験 (TA-650-23 試験<5.3.5.2.1>) の成績が提出された。なお、本剤の投与量はインフリキシマブ (遺伝子組換え) としての投与量を記載している。

(1) 国内試験 (5.3.5.2.1: TA-650-23 試験<2011年11月~2012年11月>)

副腎皮質ステロイド等の既存治療で効果不十分又は既存治療に不耐容なため治療継続が困難な腸管型、神経型 (急性型及び慢性進行型) 並びに血管型 BD 患者⁴ (目標例数 15 例<1 病型当たり 3 例以上>) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 21 施設で実施された (薬物動態に関しては、「(i) 生物薬剤学試験及び臨床薬理試験成績の概略」の項参照)。

用法・用量は、本剤 5 mg/kg を 0 (初回投与)、2、6 週に点滴静脈内投与し、以後 8 週間隔で 46 週まで点滴静脈内投与することと設定された。なお、投与 30 週後以降に増量基準³に該当した場合には、以降は本剤 10 mg/kg を投与することと設定された。

本剤が投与された 18 例 (腸管型 11 例、神経型 3 例<急性型 2 例、慢性進行型 1 例>、血管型 4 例⁵) 全例が、FAS (full analysis set) 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は 2 例 (患者希望<神経型>、原疾患の悪化<腸管型>各 1 例) であった。

有効性の主要評価項目は、病型別 (腸管型、神経型<急性型又は慢性進行型>、血管型) 及び 3 病型全体の投与 30 週後の著効例 (表 2) の割合と設定され、表 3 のとおり、腸管型 54.5% (6/11 例)、神経型 33.3% (1/3 例)<急性型 0% (0/2 例)、慢性進行型 100% (1/1 例)>、血管型 100% (4/4 例) であり、3 病型全体では 61.1% (11/18 例) であった。また、副次評価項目である投与 14 週後及び 54 週後の著効例の割合は、表 3 のとおりであった。

⁴ ①「厚生労働省ペーチェット病診断基準 (2010 年小改訂)」において、完全型又は不完全型であり、かつ腸管型、神経型又は血管型ペーチェット病と診断された、②既存の治療を受けているにもかかわらず病変を有する、又は忍容性に問題があり既存治療を受けることができない、の全ての条件を満たす患者。なお、各病型は予め設定されたそれぞれの選択基準をすべて満たすものとされた。また、既存の治療は、腸管型では副腎皮質ステロイド、免疫調節薬、アミノサリチル酸類、メトロニダゾール、経腸栄養療法等、神経型では副腎皮質ステロイド、免疫調節薬等、血管型では副腎皮質ステロイド、免疫調節薬、抗凝固剤、抗血小板剤等とする。

⁵ 下大静脈から右膝窩静脈に至る広範な静脈血栓、下肢血栓性静脈炎、右腋窩動脈閉塞、難治性潰瘍を伴う左下腿静脈炎各 1 例

表 2 有効性の主要評価項目（各病型における「著効」の定義）

病型			著効例の定義（評価時点ですべての項目を満たすこと）
腸管型			臨床症状：腸管型 BD の臨床症状が消失。 画像所見（内視鏡検査）：投与前と比較して病変部位の潰瘍が治癒又は瘢痕化している。また、新たな活動性病変を認めない。
神経型	急性型	登録時に、急性ないし亜急性に発症した頭痛、発熱、局所神経症状が認められる患者	臨床症状：投与前の急性ないし亜急性に発症した頭痛、発熱、局所神経症状が消失し、評価時点までそれらの症状が発現していない。 画像所見（頭部 MRI）：高信号域が消失し、評価時点まで新たな高信号域を認めない。 髄液中細胞数及び IL-6 濃度：いずれも投与前と比較して数値が低下し、評価時点までその状態が維持されている。
		登録前 1 年間に、2 回以上の急性ないし亜急性に発症した頭痛、発熱、局所神経症状が認められた患者	臨床症状：急性ないし亜急性に発症した頭痛、発熱、局所神経症状が評価時点まで継続して発現していない。 画像所見（頭部 MRI）：評価時点まで継続して新たな高信号域を認めない。 髄液中細胞数及び IL-6 濃度：いずれも、投与前に基準値上限を超える場合は、投与後に改善方向に低下し、評価時点までその状態が維持されている、また、投与前に基準範囲内の場合は、評価時点まで継続して基準範囲外の値に上昇していない。
	慢性進行型		臨床症状：神経型（慢性進行型）BD の臨床症状が、投与前と比較して、評価時点まで継続して悪化を認めない。 画像所見（頭部 MRI）：投与前と比較して、評価時点まで継続して、脳幹部の更なる萎縮を認めない。 髄液中 IL-6 濃度：投与前と比較して数値が低下し、その状態が維持されている。
血管型			臨床症状：血管型 BD の臨床症状が、投与前と比較して、評価時点まで継続して悪化を認めない。 画像所見（PET/CT 等）：投与前と比較して、評価時点まで継続して悪化を認めない。 炎症マーカー（CRP 及び ESR ^a ）：いずれも投与前と比較して、数値が低下し、その状態が維持されている。

a：CRP：C 反応性タンパク、ESR：赤血球沈降速度

表 3 投与 14、30 及び 54 週後の病型別の著効例の割合（%）（FAS）

	投与 14 週後 ^a	投与 30 週後 ^b （主要評価）	投与 54 週後 ^a
3 病型全体	61.1 (11/18)	61.1 (11/18)	68.8 (11/16)
腸管型	54.5 (6/11)	54.5 (6/11)	60.0 (6/10)
神経型（急性型）	0 (0/2)	0 (0/2 ^c)	0 (0/1)
神経型（慢性進行型）	100 (1/1)	100 (1/1)	100 (1/1)
血管型	100 (4/4)	100 (4/4)	100 (4/4)

%（例数）

a：OC、b：LOCF、c：2 例中 1 例は 30 週前に中止となった。

有害事象は、94.4%（17/18 例）に認められ、病型別の内訳は、腸管型 90.9%（10/11 例）、神経型 100%（3/3 例）、血管型 100%（4/4 例）であった。2 例以上の発現が認められた事象は、表 4 のとおりであった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、11.1%（2/18 例）に認められ、白内障 1 例（腸管型）、ベーチェット症候群 1 例（腸管型）であった。いずれも本剤との因果関係は否定され、転帰は回復であった。中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、3 病型全体で 66.7%（12/18 例）に認められた。

表4 2例以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団、18例）

二本鎖 DNA 抗体陽性	8 (44.4)
上気道感染	5 (27.8)
鼻咽頭炎	4 (22.2)
胃腸炎	2 (11.1)
感染性胃腸炎	2 (11.1)
頭痛	2 (11.1)
肛門周囲痛	2 (11.1)
さ瘡	2 (11.1)
関節痛	2 (11.1)
背部痛	2 (11.1)
発熱	2 (11.1)
抗核抗体増加	2 (11.1)
靱帯捻挫	2 (11.1)
例数 (%)	

(2) 国内診療ガイドライン及び教科書等

1) 腸管ベーチェット病診療コンセンサス・ステートメント（厚生労働科学研究費補助金、難治性疾患克服研究事業、2013 年）

抗 TNF α 製剤は、腸管型 BD の標準的治療法の一つとして位置付けられており、症状及び全身症状の強い場合、若しくは内視鏡や X 線造影で深掘れの潰瘍が確認された場合には、寛解導入として副腎皮質ステロイドの投与、又はアダリムマブ（遺伝子組換え）を初回 160 mg、2 週後 80 mg、4 週後 40 mg を皮下注射し、有効例については隔週 40 mg の皮下注射で維持治療へ移行する。また、本剤 5 mg/kg を使用する場合は点滴静注で 0、2、6 週の 3 回投与を行い、有効例についてはその後 8 週毎の維持投与へ移行する旨が記載されている。

2) 神経ベーチェット病の診療ガイドライン（厚生労働科学研究費補助金、難治性疾患克服研究事業、2013 年）

急性型神経型 BD 発作時の標準的治療は中等量以上の副腎皮質ステロイドである旨が記載されている。また、シクロスポリンにより誘発された急性型神経型 BD は、シクロスポリンの投与中止によりその後の発作はほぼ完全に抑制されるが、シクロスポリンと無関係に生じた急性型神経型 BD の発作予防としてはコルヒチンが推奨され、本剤の発作予防効果については今後の検討課題である旨が記載されている。

慢性進行型神経型 BD に対しては、メトトレキサート（以下、「MTX」）がキードラッグとされ、MTX で効果不十分の場合には本剤 5 mg/kg を追加併用する旨が記載されている。

3) 血管型ベーチェット病診療ガイドラインステートメント案（厚生労働科学研究費補助金、難治性疾患克服研究事業、2014 年）

炎症所見等疾患活動性があると判断される病変に対しては、副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤の使用は予後の改善に寄与することが示されており、早期より積極的に使用すべきである旨が記載されている。生物製剤を用いた治療については、症例報告レベルで有効例が散見され、治療選択肢として期待される旨が記載されている。

4) 今日の治療指針 2015 年度版（821-823, 2015）

腸管型 BD にアダリムマブ（遺伝子組換え）が保険収載されているが、すべての腸管型、神経型及び血管型 BD の難治例の場合には、MTX 及び本剤の併用を考慮する旨が記載されている。なお、本剤の用法・用量は、1 回 5 mg/kg を 2 時間以上かけて点滴静注し、1 日 1 回、0、2、6 週、その後 8 週ごとに投与する旨が記載されている。

(3) 海外の診療ガイドライン及び教科書等

1) EULAR Recommendations for the management of Behcet's disease (Hatemi G et al. *Ann Rheum Dis.* 67: 1656-1662, 2008)

● 腸管型 BD

エビデンスに基づく薬剤はないものの、手術に至る前の治療薬として、サラゾスルファピリジン、副腎皮質ステロイド、アザチオプリン、サリドマイド及び抗 TNF α 製剤の使用を試みるべきである旨が記載されている。また、難治例の場合、抗 TNF α 製剤が有効であったとの症例報告も記載されている。

● 神経型 BD

比較試験のデータはないが、脳実質病変に対して試みる治療薬として、副腎皮質ステロイド、インターフェロン α 製剤、アザチオプリン、シクロホスファミド、MTX 及び抗 TNF α 製剤の使用が推奨されている。免疫抑制剤は再発と進展抑制に有効であり、また、インターフェロン α 製剤や抗 TNF α 製剤は難治例に有効であったとの症例報告も記載されている。

● 血管型 BD

明確なエビデンスはないとされているが、血管型 BD に伴う静脈血栓症は血管壁の炎症が原因であり、この炎症を抑制するために免疫抑制剤が用いられる旨が記載されている。また、免疫抑制剤の使用は深部静脈血栓症の再発や血栓後症候群のリスクを減少させること、末梢動脈瘤の患者では破裂のリスクが高く、手術適応であるが、免疫抑制剤を使用している患者では一般的に再発のリスクは低いとの報告がある旨が記載されている。また、肺動脈瘤の患者には主に免疫抑制剤が用いられる旨が記載されている。

2) Oxford Textbook of Vasculitis, 3rd ed. (467-490, 2014)

● 腸管型 BD

5-アミノサリチル酸製剤やアザチオプリンは、副腎皮質ステロイドと併用することにより急性症状をほぼ抑制することができるが、難治性の患者に対しては、サリドマイドと抗 TNF α 製剤が有効であり、特に本剤は、潰瘍と瘻孔の治癒に有効であり、腹痛や下血を速やかに改善し、長期寛解をもたらす旨が記載されている。

● 神経型 BD

脳実質病変に対しては、副腎皮質ステロイドとともに免疫抑制剤（シクロホスファミド、アザチオプリン）が使用され、免疫抑制剤には再発防止効果がある旨が記載されている。また、他の薬剤に治療抵抗性の脳実質病変に対して、本剤は有効であるとの症例報告も記載されている。

● 血管型 BD

BD の静脈血栓症は血管壁の炎症が原因であるため、再発及び血栓後症候群への進展防止には免疫抑制剤が有効である旨が記載されている。上大動脈血栓症やバッドキアリ症候群のような重篤な場合には、シクロホスファミドの使用が望ましいとされ、本剤は有効でなかったとの報告がある。肺動脈瘤に対しては、免疫抑制剤と副腎皮質ステロイドを用いた治療が推奨されており、難治性の肺動脈病変に対する治療において、本剤が有効との症例報告も記載されている。

(4) 公表文献における記載

PubMed（検索式：“Infliximab”+“Behcet”）、及び医学中央雑誌（検索式：“インフリキシマブ”+“ベーチェット”）を使用して検索された 252 報（PubMed）、286 報（医中誌）より、腸管型、神経型及び血管型 BD に関連する文献が選択された（2014 年 8 月 1 日）。

1) 腸管型 BD

腸管型 BD に関する文献のうち、主に 1 年間以上本剤が継続投与された公表文献 6 報、及び「ベーチェット病に関する調査研究班報告」より関連する報告 1 報が提出された。主な報告内容は以下のとおりである。

番号	出典	国	対象患者 (例数)	用量・用法	有効性	安全性
1	齋藤和義. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）ベーチェット病に関する調査研究 平成 25 年度総括・分担研究報告書. 69-72, 2014	日本	既存治療抵抗性の活動性潰瘍を有する腸管型 BD 患者 (21 例)	3~5 mg/kg : 0、2、6 週、以降 8 週間隔で 3 年間投与 効果不十分な場合には、増量 (3~6 mg/kg) 又は投与間隔の短縮 (4~8 週間隔) を実施する。	下部消化管内視鏡検査における潰瘍治癒率は 66.7%であった。 平均 DAIBD スコア ^a は、投与 1 年目から低下が認められた (73.3<ベースライン>、1 年目 : 21.4、2 年目 : 11.1、3 年目 : 11.7)。3 年間の継続率は 85.7%であり、効果不良のため投与中止は 3 例、増量及び投与間隔の短縮は 13 例に認められた。再燃 3 例のうち 1 例は、増量及び投与間隔の短縮によって病勢コントロールが可能であった。 副腎皮質ステロイド使用量は、2 年目以降に減少が認められた。	軽微な感染症が 15 例認められた（ウイルス感染症、膀胱炎、扁桃炎、気管支炎等）が、有害事象による中止例、重篤な有害事象は認められなかった。
2	Kinoshita H et al. <i>Intern Med.</i> 52: 1855-1862, 2013	日本	劇症型（重篤な腹痛又は消化管出血）の腸管型 BD 患者（4 例）、既存治療抵抗性の活動性潰瘍を有する腸管型 BD 患者（10 例）、副腎皮質ステロイド禁忌の腸管型 BD 患者（1 例）	5 mg/kg : 0、2、6 週、以降 8 週間隔投与 (1 例のみ単回投与)	投与開始 12 ヶ月後に追跡可能であった 11 例のうち、改善は 64% (7/11 例)、寛解は 27% (3/11 例) に認められ（単回投与 1 例を含む）、投与開始 24 ヶ月後に追跡可能であった 8 例のうち、改善は 50% (4/8 例)、寛解は 38% (3/8 例) に認められた。投与 2 年後に再燃した 1 例は投与間隔を 4 週間隔に短縮することにより更に 2 年間寛解が維持された。 投与開始 12 ヶ月後に改善が認められた 7 例のうち、5 例が投与開始 12 ヶ月時点で副腎皮質ステロイド量の減量が可能であった。	投与時反応及び発熱が各 1 例に認められた。
3	Iwata S et al. <i>Mod Rheumatol.</i> 21:184-191, 2011	日本	既存治療抵抗性の活動性潰瘍、副腎皮質ステロイド依存性又は副腎皮質ステロイド禁忌の腸管型 BD 患者 (10 例)	3 mg/kg : 0、2、6 週、以降 8 週間隔で 2 年間投与。 効果不十分な場合には 5 mg/kg を 6 週間隔で投与可能。	回盲部潰瘍消失率は投与開始 6 ヶ月後に 50% (5/10 例)、12 ヶ月後に 90% (9/10 例) に認められた。臨床症状、CT 所見、CRP 及び ESR の改善は、100% (10/10 例) に認められた。 再燃が認められた 2 例（投与 4 週後及び 4 ヶ月後、各 1 例ずつ）は 5 mg/kg の 6 週間隔投与により改善が認められた。 1 例は 2 年間の寛解維持後に投与を中止したが、更に 1 年間寛解が維持された。 投与開始時に副腎皮質ステロイドを併用していた 5 例は、いずれも副腎皮質ステロイド量の減量が可能であった（投与開始前 : 22.0 mg/日、投与 24 ヶ月後 : 1.8 mg/日）。	重篤な有害事象は認められなかった。
4	Naganuma M et al. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 14: 1259-1264, 2008	日本	劇症型、既存治療抵抗性、かつ副腎皮質ステロイド依存性の腸管型 BD 患者 (6 例)	5 mg/kg : 0、2、6 週、以降 6~8 週間隔投与	寛解例が 4/6 例に認められた（寛解維持期間はそれぞれ 9、10、16 ヶ月及び 3 年<6~8 週間隔投与>）。 治療効果が認められなかった 2 例は手術を要し、うち 1 例は手術後 2 年間の継続投与により寛解が維持された。	記載なし

番号	出典	国	対象患者 (例数)	用量・用法	有効性	安全性
5	Maruyama Y et al. <i>Intern Med.</i> 51: 2125-2129, 2012	日本	副腎皮質ステロイド及び6-MP治療に抵抗性の腸管型BD患者 (1例)	5 mg/kg : 0、2、6週、以降8週間隔投与 (6年間投与)	投与6週後に臨床症状、CRP、回盲部潰瘍の著明改善が認められ、8ヵ月後に潰瘍の癒着化が認められた。本剤単独投与により、6年間寛解が維持された。副腎皮質ステロイドの中止が可能であった。	有害事象なし
6	辻崎正幸ら. 内科. 110:149-152. 2012	日本	アザチオプリン、メサラジン、コルヒチンに対して治療抵抗性の腸管型BD患者 (1例)	200 mg : 0、2、6週、以降8週間隔投与 (2年間投与)	臨床症状の改善、CRPの正常化、回盲部潰瘍の癒着化が認められた。2年間寛解が維持された。	記載なし
7	金子詩子ら. <i>Jpn J Clin Immunol.</i> 33 :157-161. 2010	日本	副腎皮質ステロイド、MTX、シクロスポリンに対して治療抵抗性の腸管型BD患者 (1例)	4 mg/kg : 0、2、4、8週、以降8週間隔投与	投与4週後に臨床症状の著明改善が認められ、CRP及びESRの低下が認められた。8ヵ月後、画像所見により潰瘍の改善が確認された。1年間以上寛解が維持された。副腎皮質ステロイドの減量が可能であった。	副作用の発現なし

a : DAIBD (Desese Activity Index for Intestinal Behcet Disease) : 疾患活動性を表すスコア Cheon JH et al, *Inflamm Bowel Dis.* 17:605-613,2011

2) 神経型 BD

神経型 BD に関する文献のうち、主に投与量が記載されている公表文献 14 報が提出された。主な報告内容は以下のとおりである。

番号	出典	国	対象患者 (例数)	用量・用法	有効性	安全性
1	Pipitone N et al. <i>Arthritis Rheum.</i> 59: 285-290, 2008	イタリア	以下の病変・所見が認められた神経型 BD 患者 橋虚血 (1例) 脳幹部 T2 強調高信号 (1例) 右顔面・上下肢麻痺 (1例) 右脳幹部病変 (1例) 右中脳 T2 強調高信号 (1例) 左側頭部・海馬高信号 (1例) 橋・中脳 T2 強調高信号 (1例) 橋・小脳脚・球部 T2 強調高信号 (1例)	5 mg/kg : 0、2、6週 (1例は0、1、3、8週)、以降6～8週間隔投与。 1例は0、2、6週投与のみ。	全例に神経症状の改善が認められた。6/8例に脳幹部病変の不変又は改善が認められ、2例は不明であった。3例で副腎皮質ステロイドの減量が可能であった。	本剤投与に関連した重篤な有害事象は認められなかった。
2	Kikuchi H et al. <i>J Neurol Sci.</i> 272: 99-105, 2008	日本	中脳・橋・髄質に病変が認められる神経型 BD 患者 (慢性進行型) (5例)	5 mg/kg : 0、2、6、14週 MTX (10～17.5 mg/週) 及びプレドニゾン (0～10 mg/日) を併用	3/5例は24週時点で症状の改善が認められ、症状が悪化した症例は認められなかった。5/5例において脳脊髄液中の IL-6 値の著しい減少が認められた (1/2～1/37)。	頭痛、無症候性ニューモシステイス肺炎各1例
3	Giardina A et al. <i>Rheumatol Int.</i> 31: 33-37, 2011	イタリア	既存治療効果不十分な神経型 BD 患者 (5例)	5 mg/kg : 0、2、6週、以降8週間隔投与。	5/5例で症状の改善が認められ、うち3例は寛解が1年間継続した。3/5例が1年間投与し、2/5例が24週及び37週時にそれぞれ投与を中止した。	頭痛1例、非ホジキンリンパ腫1例
4	門脇傑ら. <i>臨床神経学</i> 51: 261-266, 2011	日本	副腎皮質ステロイド、MTX 効果不十分な神経型 BD 患者 (1例) 左中脳-視床周囲 T2 強調高信号	5 mg/kg : 0、2、6週、以降8週間隔投与	1年の臨床症状の寛解維持。 髄液中 IL-6 濃度の低下及び低値を維持。	記載なし

番号	出典	国	対象患者 (例数)	用量・用法	有効性	安全性
5	Matsui T et al. <i>Mod Rheumatol</i> . 20: 621-626, 2010	日本	慢性進行型の神経型 DB (1 例) 橋・T2 強調高信号	5 mg/kg : 0、2、6 週、以降 8 週 間隔投与	一部の症状は改善し、 脳幹部病変はほぼ消失 した。 髄液中 IL-6 濃度は一旦 低値を示した後、再度 高値となった (123 pg/mL : 6 ヶ月後)、以 後、高値持続 (>100 pg/mL)。 運動失調及び尿失禁は 継続するも、2 年以上 急性発作は認められな かった。	記載なし
6	Ribi C. et al. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> . 76: 1733-1735, 2005	スイ ス	左視床～内包後脚の単一病変を有 する神経型 BD 患者 (1 例)	5 mg/kg : 0、2、6 週、以降 8 週 間隔投与	症状改善し脳幹部病変 はほぼ消失した。投与 中止 7 ヶ月後に再燃す るも、再投与によりそ れ以後 16 ヶ月間新た な再燃は認められな かった。	忍容性は良好 であった。
7	Alty JE et al. <i>Clin Neurol Neurosurg</i> . 109:279-281.2007	英国	両側の内包後脚・T2 強調高信号を 有する神経型 BD (1 例)	3 mg/kg : 8 週間隔投与 10 mg/週、MTX 併用	神経症状の頻度低下 (投与前は 2～3 ヶ月 ごとに 1～2 週間継続 する症状があったが、 本剤投与後は 3 年間で 2 回のみ)。	肝酵素上昇に よ本剤は中止 (エタネルセ プト (遺伝子 組換え) へ切 替え)
8	Abalos-Medina GM et al. <i>Int J Rheum Dis</i> . 12: 264-266, 2009	スペ イン	左壁側白質・T2 強調高信号を有す る神経型 BD (1 例)	5 mg/kg : 0、2、6 週、以降 8 週 間隔投与	症状改善し、脳幹部病 変はほぼ消失。1 年後 も寛解維持。	記載なし
9	Madanat WY et al. <i>Clin Exp Rheumatol</i> . 26: S126-7, 2008	ヨル ダン	脳幹部高信号域を有する神経型 BD (1 例)	5 mg/kg : 0、2、6 週、以降 8 週 間隔投与、MTX 併用	症状改善 (中枢神経症 状は 1 週間以内に改 善) し、MRI 所見が正 常化。	骨軟化症の悪 化
1 0	Leccese P et al. <i>Clin Exp Rheumatol</i> . 28: S102, 2010	イタ リア	視床、右中脳、右前皮質下白質に 高信号域を有する神経型 BD (1 例)	5 mg/kg : 0、2、6 週、以降 8 週間隔 →5 週間隔 →アダリムマブ (遺 伝子組換え)	ぶどう膜炎症状に対し て本剤投与。ぶどう膜 炎症状は改善したが、 神経型ベーチェット病 を発症した。シクロス ポリン併用を中止し、 本剤を 5 週間隔投与と したが治療抵抗性のた め、アダリムマブに切 り替え改善。	記載なし
1 1	Fasano A et al. <i>J Neuroimmunol</i> . 239: 105-107, 2011	イタ リア	基底核、前頭葉・側頭葉の白質の 多発病変を有する神経型 BD (1 例)	5 mg/kg : 0、2、6 週、以降 6 週間隔投 与	症状及び脳幹部病変は 改善したが、ぶどう膜 炎再燃のため 6 週間隔 投与とした。その後 4 年間寛解維持。	副作用なし
1 2	Kanemaru H et al. <i>J Dermatol</i> . 40: 632-634, 2013	日本	中側頭葉、中脳、左小脳における 多発病変を有する神経型 BD (1 例)	5 mg/kg : 0、2、6 週、以降 8 週 間隔投与	症状改善。脳幹部病変 の著明改善確認 (42 日 後)。2 年間寛解維持。	副作用なし
1 3	Uygunoğlu U et al. <i>J Spinal Cord Med</i> . [Epub ahead of print] 2014	米国	頸椎から胸椎に及ぶ広範な T2 強 調病変 (1 例)	5 mg/kg : 0、2、6 週、以降 8 週 間隔投与	症状改善し、病変はほ ぼ消失した。3 年間寛 解維持。	記載なし
1 4	Li J et al. <i>Intern Med J</i> . 44: 96-100, 2014	豪州	橋、頸椎、胸椎病変を有する神経 型 BD (1 例)	5 mg/kg : 0、2、6 週、以降 8 週 間隔投与→6 週間隔投 与 全投与期間 56 ヶ月	不全麻痺治療のため、 6 週間隔投与とした。 症状改善し、脳幹部病 変はほぼ消失。56 ヶ月 時点で寛解維持継続 中。	忍容性良い

3) 血管型 BD

血管型 BD に関する文献のうち、主に投与量が記載されている公表文献 10 報が提出された。主な報告内容は以下のとおりである。

番号	公表文献	国	対象 (例数)	用量・用法	有効性	安全性
1	Adler S et al. <i>Arthritis Care Res.</i> 64: 607-611, 2012	スイス	以下の病変を有する重篤な血管型 BD 患者 大動脈病変 (3 例) 骨盤静脈血栓 (1 例) 大腿動静脈血栓 (1 例) 網脈血管炎 (2 例)	3~5mg/kg : 4~8 週間隔投与	全ての患者で、5 日以内に全身炎症所見の改善が認められ、CRP 値の低下が認められた (平均値 : 89 mg/L→9 mg/L)。 網膜血管炎 (2 例) では視力の改善が認められた。グラフト開存、大動脈乖離の改善が認められた。 2/7 例で本剤の投与が中止された。	主な感染症、アレルギー反応なし
2	Seyahi E et al. <i>Rheumatology</i> . 46: 1213-1214, 2007	トルコ	重度バッドキアリ症候群 (肝動脈血栓) の BD 患者 (3 例)	5 mg/kg	肝性脳症発症後に本剤が投与されたが死亡。	死亡
				3 mg/kg	投与開始後、肝性脳症発症、3 週間後に肝性昏睡となり死亡。	死亡
				5 mg/kg	肝静脈内の血栓の大きさに変化は認められなかったが、下大静脈の血栓は縮小が認められた。	2 回投与後、重度頭痛及び複視が認められ、さらに両側乳頭うっ血及び頭部静脈洞血栓の発現が認められた。本剤の投与中止後、6 カ月のシクロホスファミド投与により改善が認められた。
3	Rokutanda R et al. <i>Mod Rheumatol.</i> 23: 412-413, 2013	日本	大動脈、総頸動脈の壁肥厚、左鎖骨下動脈の壁肥厚を伴う BD 患者 (1 例)	5 mg/kg : 0、2、6 週、以降 8 週間隔投与	副腎皮質ステロイドを使用することなく 2 カ月以内に臨床検査値が正常範囲内となり、更に 6 カ月間寛解が維持された。	記載なし
			大動脈壁のびまん性肥厚を伴う BD 患者 (1 例)	5 mg/kg : 0、2、6 週、以降 8 週間隔投与	副腎皮質ステロイドを使用することなくぶどう膜炎、腸管症状及び大動脈肥厚の改善が認められた。CRP 及び ESR 値の基準値内までの改善が認められた。また、1 年間寛解が維持された。	記載なし
4	Endo LM et al. <i>Clin Rheumatol</i> . 26: 1537-1539, 2007	米国	Oculocutaneous albinism、肺動脈瘤、血栓を有する BD 患者 (1 例)	5 mg/kg : 0、2、6 週、以降 8 週間隔投与	10 カ月間症状安定。	記載なし
5	Baki K et al. <i>Ann Rheum</i> 65: 1531-1532, 2006	スイス	Haemphoe、肺動脈瘤を有する BD 患者 (1 例)	5 mg/kg : 14 カ月間継続	数日で症状改善、CRP 低下 (227 mg/L から 10 mg/L 未満) 血管炎改善、血栓消失。 2 年以上寛解維持。	記載なし
6	O'Leary EA et al. <i>Vasc Endovascular Surg</i> . 45: 98-102, 2011	米国	深大腿動脈瘤を有する BD 患者 (1 例)	500 mg : 0、2 週投与	症状改善後に手術施行。	記載なし
7	Magro-Checa C et al. <i>Clin Exp Rheumatol</i> . 31: S96-98, 2013	スペイン	心筋梗塞、右総腸骨静脈血栓を有する BD 患者 (1 例)	5 mg/kg : 0、2、6 週、8 週間隔投与、再治療 : 5 mg/kg 0、2、6 週、以降 6 週間隔投与	BD の眼発作に対し本剤を投与され 3 年以間寛解維持されていた。しかし、個人的理由による本剤の投与中止 4 カ月後に血栓を発症。本剤を再投与し、2 カ月及び 1 年後にそれぞれ血栓の消失が確認された。	記載なし

番号	出典	国	対象患者 (例数)	用量・用法	有効性	安全性
8	Yoshida S et al. <i>Mod Rheumatol.</i> 22: 791-795, 2012	日本	腸管型 BD に繰り返す 下肢深部静脈血栓症、 肺塞栓症を合併した症 例 (1 例)	5 mg/kg : 0、2 週、以 降 4 週間隔 投与	本剤投与後、CRP 低下 (8.02 mg/dL から 0.14 mg/dL)、臨床症状 改善。 24 日後に静脈血栓の縮小確認。1 年間寛解維持。	副作用なし
9	Tolosa-Vilella C et al. <i>Clin Exp Rheumatol.</i> 29: S94-95, 2011	ス ペ イ ン	BD に血管炎と血栓を 伴う両側性多発性肺動 脈瘤及び心房内血栓を 合併した症例 (1 例)	5 mg/kg : 0、2、6、 14、22 週投 与	15 日後臨床症状及び画像所見改 善。投与 6 ヶ月後、肺動脈瘤縮小 及び心房内血栓消失。	記載なし
10	Schreiber BE et al. <i>Semin Arthritis Rheum.</i> 41: 482- 487, 2011	英 国	肺動脈瘤を有する BD 患者 (1 例)	5 mg/kg : 0、2、6 週、以降 8 週間隔投与	臨床症状及び炎症反応は速やかに 改善 (CRP 検出下限以下)。肺動 脈瘤消失。30 ヶ月間寛解。	記載なし

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、腸管型、神経型及び血管型 BD に対する本剤の臨床的位置付けについて、申請者から提出された資料、最新の国内外の診療ガイドライン及び教科書（「<提出された資料の概略>」の項参照）より、本剤は国内外ともに副腎皮質ステロイド等の既存治療で効果不十分な患者に対して単独投与又は MTX との併用投与で有効性が示唆されている治療選択肢の一つであることを確認した。

(2) 有効性について

1) 国内試験について

申請者は、腸管型、神経型及び血管型 BD の病態及び治療の現状を踏まえ、国内試験の試験計画について、以下のように説明している。

● 対照群及び目標例数について

平成 21 年度特定疾患医療受給者証交付件数において、国内の BD 患者は 17,693 例とされ、国内のそれぞれの病型の BD 全体に対する割合は、腸管型 9.0%、神経型 4.7%、血管型 2.4%（黒沢美智子ら、*厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）ベーチェット病に関する調査研究 平成 21 年度 総括・分担研究報告書* 60-65, 2010）との報告から、腸管型は 1,592 例、神経型は 832 例、血管型は 425 例と推定した。また、本剤の薬効評価に適する患者を選択し、安全性リスクの高い患者を除外するための基準を設定することにより、臨床試験の対象となる患者数は更に限られると考え、多くの症例を集積し、対照を設定した臨床試験の実施は不可能と判断し、目標例数は、試験の実施可能性から各病型 3 例以上、計 15 例とし、非盲検下で検討することを計画した。

● 対象患者について

本剤の臨床的位置付けは、既存治療で効果不十分又は忍容性に問題のある腸管型、神経型及び血管型 BD に対する治療と想定されることから、対象患者は、既存の治療を受けているにもかかわらず病変を有する、又は忍容性に問題があり既存治療を受けることができない腸管型、神経型及び血管型 BD 患者と設定した。

● 有効性評価項目及び評価期間について

腸管型、神経型及び血管型 BD の症状や臨床経過は病型で多様であり、かついずれの病型も臨床上確立された有効性の評価指標はない。したがって、腸管型及び神経型（急性）BD は寛解・増悪を繰り返す病型であること（鈴木温ら、*日消外会誌* 35: 1817-1820, 2002、菊池弘敏ら、*リウマチ科* 40: 519-525, 2008）、神経型（慢性進行型）BD は慢性進行性の予後不良の病型であること（菊池弘敏ら、*リウマチ科* 40: 519-525, 2008）、血管型 BD では既存治療では血管炎の炎症を軽減することが困難な患者が対象であることを踏まえ、有効性を評価するため、日常診療で効果判定に用いられている、臨床症状、形態学的な評価（画像所見）及び血液検査等の炎症マーカーの推移を各病型の特徴に応じて組み合わせ、通常、治療が有効でない場合には達成困難な著しい改善効果又は進行抑制を基準として設定し、これら全ての評価項目において著しい改善効果の維持又は進行抑制を認めた場合を「著効」と定義し、「著効」例の割合を本試験の主要評価項目として設定した（＜提出された資料の概略＞表 2、参照）。

また、主要評価項目の評価時期については、既存治療に効果不十分の場合は再燃を繰り返す患者が存在すること、神経型（慢性進行型）及び血管型 BD に関する本剤の治療経過の情報は非常に限られているものの、これらは一般的に慢性かつ進行する疾患であり、公表文献、日常診療における治療効果の判定時期等を踏まえ、主要評価項目の評価時期を投与 30 週後と設定した。

● 用法・用量について

本剤は、BD による難治性網膜ぶどう膜炎に対して、「5 mg/kg を 0、2、6 週、以後 8 週間隔投与」の用法・用量で承認され、国内外の治療指針において、腸管型、神経型及び血管型 BD 患者に対し、本剤 5 mg/kg の投与が推奨されている。また、既承認の適応疾患の一部では、5 mg/kg、8 週間隔投与時に効果が減弱する患者の存在が知られており、有効性を維持するためには、血清中本薬濃度を維持することが重要と考えられており、RA では 10 mg/kg までの増量及び 4 週間隔までの投与間隔の短縮が承認され、クローン病では効果減弱例に対する 10 mg/kg への増量投与が承認されている。以上を踏まえ、本試験における用法・用量は、5 mg/kg を 0、2、6 週、以後 8 週間隔で点滴静脈内投与することと設定し、5 mg/kg 投与において効果が減弱した症例については増量基準を設定し、主要評価終了後の投与 30 週以降は 10 mg/kg の投与を可能とすることと設定した。

機構は、以下のように考える。

腸管型、神経型及び血管型 BD 患者はいずれも国内患者数が極めて限られることから、実施可能性の観点から、目標例数を設定し、非盲検非対照試験として計画・実施したこと、及び既承認の効能・効果、国内外の診療ガイドラインや成書の内容を参考に用法・用量を設定したことはやむを得ないとする。また、腸管型、神経型及び血管型 BD における確立された臨床評価指標はないことから、日常診療において効果判定に用いられている特異的な臨床症状、形態学的な評価（画像所見）及び血液検査等の炎症マーカーの推移を各病型の特徴に応じて組み合わせた評価指標を用いざるを得ない状況であったことは理解できる。

2) 各病型における有効性について

①腸管型 BD に対する有効性

申請者は、腸管型 BD に対する本剤の有効性について以下のように説明している。

国内試験（TA-650-23 試験）における腸管型 BD の主な有効性評価項目の結果は、表 5 のとおりであった。主要評価項目である臨床症状及び画像所見（内視鏡検査）がいずれも消失した著効例は、投与 14、

30 及び 54 週後でそれぞれ 6/11 例、6/11 例及び 6/10 例であった。また、「0：症状なし」の割合は投与 54 週まで経時的に増加し、腹痛、下痢、下血等の消失が認められた。画像所見（内視鏡検査）で主病変潰瘍が治癒又は癒痕化した患者は、投与 14 週後 9/11 例であり、投与 54 週後まで維持した。炎症マーカーについては、投与 54 週まで低値を維持した。副腎皮質ステロイドの減量・離脱について、8/11 例が投与開始日（0 週）に副腎皮質ステロイドを使用していたが、投与 14 週後に 3/8 例（著効例 2 例）が、投与 30 週後に 4/8 例（著効例 3 例）が減量し、うち 2 例（著効例 1 例）は離脱した。投与 54 週後では 5/8 例（著効例 3 例）が減量し、うち 3 例（著効例 2 例）が離脱した。なお、投与 30 週後に減量又は離脱した 4 例すべてが投与 54 週後まで減量又は離脱を維持した（表 6）。

以上より、腸管型 BD 患者に対して、本剤投与による臨床症状及び画像所見（内視鏡検査）の改善、並びに投与 54 週後までの効果の維持、副腎皮質ステロイドの減量又は離脱が認められた。

表 5 腸管型 BD における主な有効性評価の結果

評価項目		投与開始日 (0 週) (11 例)	投与 2 週後 (11 例)	投与 14 週後 (11 例)	投与 30 週後 (11 例)	投与 54 週後 (10 例)
著効例数		—	—	6	6	6
臨床症状	投与開始日からの改善例	—	7	8	10	8
	「0：症状なし」の患者数	0	4	4	7	8
画像所見 (内視鏡 検査)	主病変潰瘍の長径 (中央値 [範囲]) (mm)	15 [1, 50]	—	0 [0, 25]	0 [0, 38]	0 [0, 20]
	「0：主病変の潰瘍が治癒又は癒痕 化」の患者数	—	—	9	9	8
炎症 マーカー	CRP (中央値 [範囲]) (mg/dL)	0.2 [0, 1.6]	0 [0, 0.5]	0.15 [0, 1.1]	0.10 [0, 3.5]	0.10 [0, 10.2]
副腎皮質ステロイドを減量した患者数 (8 例)		—	—	3	4	5

—：未検討

表 6 本剤投与後のステロイド使用量の推移

症例番号		投与開始日 (0 週)	投与 14 週後	投与 30 週後	投与 54 週後
腸管型	TA-650BD- XXXXXXXXXX	10	10 (著効)	7.5 (著効)	5
	TA-650BD- XXXXXXXXXX	10	5	10	10
	TA-650BD- XXXXXXXXXX	7.5	7.5	7.5	7.5
	TA-650BD- XXXXXXXXXX	15	7.5 (著効)	0	0
	TA-650BD- XXXXXXXXXX	2.5	2.5	0 (著効)	0 (著効)
	TA-650BD- XXXXXXXXXX	12.5	12.5 (著効)	12.5	12.5 (著効)
	TA-650BD- XXXXXXXXXX	3	3	3 (著効)	0 (著効)
	TA-650BD- XXXXXXXXXX	20	15 (著効)	10 (著効)	10 (著効)

ステロイド使用量 (mg) (臨床効果)

機構は、以下のように考える。

国内試験における腸管型 BD の検討例数は限られており、当該成績から本剤の有効性について評価することには限界があるものの、当該患者では、通常、寛解・増悪を繰り返すが、投与 54 週後までの評価時点において、組み入れられた多くの患者において本剤投与後、臨床症状及び画像所見（内視鏡検査）の改善が認められ、11 例のうち 6 例の患者で臨床症状及び画像所見（内視鏡検査）がいずれも消失し、「著効」と判定されていること、及び国内外公表文献において、後向きの集積データではあるものの、本剤投与により臨床症状、画像所見及び検査データ（CRP、ESR 等）の改善、副腎皮質ステロイドの減量等が報告されていることや国内外の診療ガイドラインや成書の内容等も踏まえると、本剤の有効性は期待できると考える。なお、臨床試験における検討例数は限られていることから、製造販売後において

腸管型 BD 患者に対する本剤の有効性について、製造販売後調査等においてさらに検討する必要があると考える。

以上の本剤の有効性に関する機構の判断については、専門協議で議論することとしたい。

②神経型 BD に対する有効性

申請者は、神経型 BD に対する本剤の有効性について以下のように説明している。

国内試験（TA-650-23 試験）における神経型 BD3 例（急性型 2 例、慢性進行型 1 例）の各症例の主な有効性評価の結果は表 7 のとおりであった。

急性型 2 例について、1 例（症例番号 TA-650BD-XXXXXXXXXX）は投与開始日（0 週）に急性症状（発熱、頭痛）を有し、頭部 MRI 検査では高信号域を認め、髄液中細胞数 37/μL、髄液中 IL-6 濃度 145 pg/mL と高値を示した。投与 2 週後には急性症状の消失、頭部 MRI 検査における高信号域の縮小、及び髄液検査における改善（細胞数 7/μL、IL-6 濃度 1.8 pg/mL）が認められた。投与 22 週後に軽度の急性症状（頭痛）が認められたこと、頭部 MRI 検査で高信号域の消失には至らなかったことから、投与 14、30、54 週後のいずれも「著効」とは判断されなかったものの、投与 14、30、54 週後も急性症状はなく頭部 MRI 検査における高信号域は縮小しており、髄液検査でも細胞数、IL-6 濃度の低下が認められた。また、症状改善に伴い副腎皮質ステロイドは減量された。

急性型のもう 1 例（症例番号 TA-650BD-XXXXXXXXXX）は、投与開始日（0 週）に急性症状は認められず、慢性症状として頭痛を有し、頭部 MRI 検査では右前頭、頭頂葉に高信号域を認めた。髄液中細胞数及び IL-6 濃度は異常値を示さなかった。投与 22 週後の評価後に、被験者の申し入れがあったため中止とされた。投与 14 週後に IL-6 濃度が上昇したことから、投与 14 週後及び中止時のいずれも「著効」とは判断されなかった。画像所見について、投与 14 週後及び中止時の頭部 MRI 検査では、新たな高信号域の発現は認められなかったが、右前頭、頭頂葉の高信号域に変化は認められなかった。臨床症状について、投与開始から中止時までは新たな急性症状の発現は認められず、慢性症状の頭痛は継続した。また、髄液中細胞数は低値であり、症状改善に伴い副腎皮質ステロイドは減量された。

慢性進行型 1 例（症例番号 TA-650BD-XXXXXXXXXX）は、投与開始日（0 週）の臨床症状としてわずかな応答の緩慢が認められ、髄液中 IL-6 濃度は 64.5 pg/mL と高値を示したが、頭部 MRI 検査では異常所見は認められなかった。投与 6 週後に応答の緩慢が消失し、投与 14 週以降は無症状で推移した。髄液中 IL-6 濃度は投与 2 週後で 430.0 pg/mL に上昇したが、投与 14、30、54 週後では、それぞれ 35.1 pg/mL、5.4 pg/mL、32.1 pg/mL と投与開始日（0 週）からの低下を維持した。また、投与 54 週後まで頭部 MRI 検査で脳幹面積の縮小は認められず、投与 14、30、54 週後はいずれも「著効」と判断された。副腎皮質ステロイド使用量は 18 mg/日で一定であった。

以上より、神経型 BD における著効例は慢性進行型 1 例のみであったが、急性型、慢性進行型のいずれにおいても、臨床症状の改善とともに、画像所見の悪化は認められなかった。また、髄液中細胞数及び IL-6 濃度の低下が認められ、副腎皮質ステロイドは 3 例中 2 例で減量された。

表 7 神経型 BD における有効性の主な有効性評価結果

症例番号	評価項目	投与開始日 (0 週) (3 例)	投与 2 週後 (3 例)	投与 14 週後 (3 例)	投与 30 週後 (2 例)	投与 54 週後 (2 例)	中止時
著効例数 (例)		—	—	1	1	1	—
神経型 (急性型)							
TA-650BD- ■	臨床症状	発熱、頭痛	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし	
	画像所見 (頭部 MRI)	高信号域あり	高信号域縮小	高信号域縮小	高信号域縮小	高信号域縮小	
	髄液中細胞数 (/μL)	37	7	4	1	1 以下	
	髄液中 IL-6 濃度 (pg/mL)	145	1.8	2.2	1.4	1.5	
	発作発現頻度 (回)	—	—	—	1	0	
	ステロイド使用量 (mg)	10	10	10	7.5	7.5	
TA-650BD- ■	臨床症状	慢性症状の頭痛	症状なし	改善			症状なし
	画像所見 (頭部 MRI)	高信号域あり	—	高信号域縮小			高信号域縮小
	髄液中細胞数 (mm ³)	3	—	2			2
	髄液中 IL-6 濃度 (pg/mL)	2.5	—	23			6.5
	発作発現頻度 (回)	—	—	—			0
	ステロイド使用量 (mg)	22.5	22.5	15			13
神経型 (慢性進行型)							
TA-650BD- ■	臨床症状	わずかな応答の緩慢	不変	症状なし	症状なし	症状なし	
	画像所見 (頭部 MRI)	—	—	脳幹面積不変	脳幹面積不変	脳幹面積不変	
	髄液中 IL-6 濃度 (pg/mL)	64.5	430.0	35.1	5.4	32.1	
	ステロイド使用量 (mg)	18	18	18	18	18	

機構は、以下のように考える。

国内試験における神経型 BD の検討例数は極めて限られており、当該成績から本剤の有効性について評価することには限界があるものの、急性型では、投与 52 週後までの評価時点において、「著効」と判断された症例は認められなかったが、臨床症状及び画像所見 (頭部 MRI) の改善傾向が認められ、髄液中細胞数及び IL-6 濃度の低下の維持が認められた。また、慢性進行型 1 例では「著効」と判断された。さらに、国内外公表文献において、後ろ向きの集積データではあるものの、本剤投与により臨床症状、画像所見の改善又は不変、髄液中 IL-6 濃度の低下、副腎皮質ステロイドの減量等が報告されていることや国内外の診療ガイドラインや成書の内容等も踏まえると、本剤の有効性は急性型及び慢性進行型のいずれの神経型 BD に対しても期待できるものと判断して差し支えないと考える。なお、臨床試験における検討例数は極めて限られていることから、製造販売後において神経型 BD 患者に対する本剤の有効性について、製造販売後調査等においてさらに検討する必要があると考える。

以上の本剤の有効性に関する機構の判断については、専門協議で議論することとしたい。

③血管型 BD に対する有効性

申請者は、血管型 BD に対する本剤の有効性について以下のように説明している。

国内試験 (TA-650-23 試験) における血管型 BD⁵ の主な有効性については、表 8 のとおりであった。著効は投与 14、30、54 週後のいずれにおいても 4/4 例であった。臨床症状について、「症状なし」又は

「改善」の割合は投与 2、14 週後では 3/4 例、投与 30、54 週後では 4/4 例であり、疼痛や腫脹等の改善が認められた。画像所見（CT、PET/CT 等）では、投与 14、30、54 週後のいずれにおいても、3/4 例で「改善」と判断され、CT における血栓の縮小や PET/CT における異常所見の消失等が認められた。また、1/4 例で治験開始前に静脈血栓が認められたものの、投与 2 週後に画像検査にて静脈血栓の消失が確認され、投与 54 週後まで静脈血栓の発現は認められず、3/4 例では治験期間中に静脈血栓は認められなかった。炎症マーカーについては、CRP、ESR 共に投与 2 週後に低下が認められ、投与 54 週後まで低下が維持された。副腎皮質ステロイドの減量・離脱について、投与開始日（0 週）に副腎皮質ステロイドを使用していた 3 例のうち、投与 14 及び 30 週後に 2 例（著効 2 例）に、投与 54 週後に全 3 例（著効 3 例）において、減量が確認された。なお、投与 30 週後に減量していた 2 例はいずれも投与 54 週後まで減量が維持された。

以上より、血管型 BD 患者に対して、本剤投与による臨床症状、画像所見及び炎症マーカーの改善、並びに投与 54 週後までの効果の維持、副腎皮質ステロイドの減量が確認された（表 9）。

表 8 血管型 BD における有効性の主な有効性評価の結果

評価項目		投与開始日 (0 週) (4 例)	投与 2 週後 (4 例)	投与 14 週後 (4 例)	投与 30 週後 (4 例)	投与 54 週後 (4 例)
著効例数 (例)		—	—	4	4	4
臨床症状	「0：症状なし」の患者数	—	1	1	0	0
	「1：改善」の患者数	—	2	2	4	4
	「2：不変」の患者数	—	1	1	0	0
画像所見 (CT、PET/CT 検査)	「0：改善」の患者数	—	—	3	3	3
	「1：不変」の患者数	—	—	1	1	1
炎症マーカー	CRP (中央値 [範囲]) (mg/dL)	0.9 [0.3, 4.3]	0.25 [0, 0.4]	0.15 [0.1, 0.4]	0.10 [0, 0.2]	0.15 [0, 0.2]
	投与開始日からの変化量 (中央値) (mg/dL)	—	−0.60	−0.60	−0.75	−0.85
	ESR (中央値 [範囲]) (mm/hr)	31.0 [16, 36]	11.0 [4, 17]	8.5 [3, 13]	4.5 [4, 14]	6.5 [2, 9]
	投与開始日からの変化量 (中央値) (mm/hr)	—	−18.0	−18.5	−22.5	−22.5
投与開始から評価時点まで静脈血栓の発現頻度が 0 回の患者数		—	—	—	4	4
ステロイドを減量した患者数 (3 例)		—	0	2	2	3

—：未検討

表 9 本剤投与後のステロイド使用量の推移

症例番号		投与開始日 (0 週)	投与 14 週後	投与 30 週後	投与 54 週後
血管型	TA-650BD- XXXXXXXXXX	13	10 (著効)	9 (著効)	7.5 (著効)
	TA-650BD- XXXXXXXXXX	10	10 (著効)	10 (著効)	9 (著効)
	TA-650BD- XXXXXXXXXX	5	2.5 (著効)	2.5 (著効)	2.5 (著効)

ステロイド使用量 (mg) (臨床効果)

機構は、以下のように考える。

国内試験の血管型 BD の検討例数は極めて限られており、当該成績から本剤の有効性を評価することには限界があるものの、副腎皮質ステロイドを含む既存治療に抵抗性で難治性の症例が含まれていたにも関わらず、組み入れられた 4 例すべての患者において投与 54 週まで「著効」と判断されていること、及び国内外公表文献において、後向きの集積データではあるものの、本剤投与により臨床症状、画像所見及び検査データ（CRP、ESR 等）の改善、副腎皮質ステロイドの減量等が報告されていることや、国

内外の診療ガイドライン及び成書の内容等を踏まえると、本剤の有効性は期待できるものとする。なお、臨床試験における検討例数は極めて限られていることから、製造販売後において血管型 BD 患者に対する本剤の有効性について、製造販売後調査等においてさらに検討する必要があると考える。

以上の本剤の有効性に関する機構の判断については、専門協議で議論することとしたい。

(3) 安全性について

申請者は、腸管型、神経型及び血管型 BD における安全性について、以下のように説明している。

国内試験の病型別の有害事象の発現状況は表 10 のとおりであり、有害事象の発現について、3 病型間で大きな違いは示されなかった。また、重篤な有害事象は、腸管型のみで認められ（11.1% < 2/18 例、白内障、ベーチェット症候群各 1 例 >）、発現した事象はそれぞれ合併症の悪化、原疾患の悪化であり、本剤との因果関係は否定された。感染症の発現率は、腸管型 63.6%（7/11 例）、神経型で 33.3%（1/3 例）、血管型では 75.0%（3/4 例）であった。Infusion reaction⁶は腸管型 1 例（軽度の頭痛）に発現したのみであった。国内試験において、本剤の重要な有害事象として、添付文書上で注意喚起されている事象のうち、結核、悪性腫瘍、自己免疫疾患（ループス様症状）、遅発性過敏反応、脱髄疾患、横紋筋融解症の発現は、認められなかった。

表 10 国内試験における腸管型、神経型及び血管型 BD の病型別の有害事象の発現状況

	3 病型 (18 例)	腸管型 (11 例)	神経型 (3 例)	血管型 (4 例)
有害事象	17 (94.4)	10 (90.9)	3 (100.0)	4 (100.0)
副作用	12 (66.7)	8 (72.7)	1 (33.3)	3 (75.0)
重篤な有害事象	2 (11.1)	2 (18.2)	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0
感染症	11 (61.1)	7 (63.6)	1 (33.3)	3 (75.0)
重篤な感染症	0	0	0	0
Infusion reaction	1 (5.6)	1 (9.1)	0	0
重篤な Infusion reaction	0	0	0	0

例数 (%)

また、3 病型を合算した BD（3 病型）と国内臨床試験における BD（網膜ぶどう膜炎）、既承認の効能・効果及び全疾患における安全性データとを比較したところ（表 11）、BD（3 病型）の有害事象、副作用、及び重篤な有害事象の発現率は BD（網膜ぶどう膜炎）、既承認の効能・効果及び全疾患での発現率を上回る傾向は認められなかった。他疾患では認められず、BD（3 病型）でのみ認められた有害事象について、2 例以上に発現した事象はなく、ベーチェット症候群を除いて、重篤な事象は認められなかった。また、感染症、Infusion reaction についても、BD（3 病型）での発現率は BD（網膜ぶどう膜炎）、既承認の効能・効果及び全疾患を上回らなかった。国内試験における抗二本鎖（以下、「ds」）DNA 抗体の発現について、抗核抗体増加の発現率は BD（3 病型）11.1%（2/18 例）、BD（網膜ぶどう膜炎）32.0%（8/25 例）、全疾患 16.1%（165/1022 例）、抗 dsDNA 抗体（IgM）上昇の発現率は、BD（3 病型）44.4%（8/18 例）、BD（網膜ぶどう膜炎）72.0%（18/25 例）、全疾患 56.3%（575/1022 例）、抗 dsDNA 抗体（IgG）上昇は、BD（3 病型）及び BD（網膜ぶどう膜炎）では認められず、全疾患 2.6%（27/1022 例）であり、腸管型、神経型及び血管型 BD 患者に本剤を投与した場合の抗核抗体上昇、抗 dsDNA 抗体（IgM）上昇及び抗 dsDNA 抗体（IgG）上昇のリスクは、既承認の効能・効果と比較して大きな相違はないと考えた。

⁶ Infusion reaction は、治験薬投与中又は投与終了 2 時間以内に発現した有害事象と定義された。

以上より、腸管型、神経型及び血管型 BD の 3 病型による有害事象の発現傾向に大きな相違はなく、腸管型、神経型及び血管型 BD 患者に本剤を投与した場合の安全性プロファイルは既承認の効能・効果と比較して大きな相違は示唆されていないと考える。しかしながら、国内試験における検討例数は限られており、BD (3 病型) においても既承認の効能・効果で認められている重篤な有害事象が発現する可能性はあることから、既承認の効能・効果と同様に引き続き注意喚起する必要があると考える。

表 11 国内臨床試験における本剤投与時の有害事象の発現状況

	BD (3 病型) (18 例)	BD (網膜ぶどう膜炎) (25 例)	RA (561 例)	クローン病 (167 例)	潰瘍性大腸炎 (104 例)	炎症性腸疾患 (271 例)	乾癬 (114 例)	強直性脊椎炎 (33 例)	全疾患 (1022 例)
有害事象	17 (94.4)	25 (100)	543 (96.8)	155 (92.8)	100 (96.2)	255 (94.1)	110 (96.5)	33 (100)	983 (96.2)
副作用	12 (66.7)	25 (100)	500 (89.1)	138 (82.6)	76 (73.1)	214 (79.0)	108 (94.7)	30 (90.9)	889 (87.0)
重篤な有害事象	2 (11.1)	5 (20.0)	65 (11.6)	38 (22.8)	18 (17.3)	56 (20.7)	12 (10.5)	4 (12.1)	144 (14.1)
中止に至った有害事象	0	5 (20.0)	76 (13.5)	28 (16.8)	7 (6.7)	35 (12.9)	15 (13.2)	2 (6.1)	133 (13.0)
感染症	11 (61.1)	20 (80.0)	341 (60.8)	117 (70.1)	62 (59.6)	179 (66.1)	88 (77.2)	26 (78.8)	665 (65.1)
重篤な感染症	0	1 (4.0)	32 (5.7)	18 (10.8)	1 (1.0)	19 (7.0)	2 (1.8)	0	54 (5.3)
Infusion reaction	1 (5.6)	18 (72.0)	188 (33.5)	46 (27.5)	16 (15.4)	62 (22.9)	21 (18.4)	7 (21.2)	297 (29.1)
重篤な Infusion reaction	0	0	2 (0.4)	1 (0.6)	0	1 (0.4)	1 (0.9)	0	4 (0.4)

例数 (%)

機構は、腸管型、神経型及び血管型 BD における本剤の安全性について、国内試験及び公表文献における症例報告において、BD (網膜ぶどう膜炎)、既承認の効能・効果における有害事象発現頻度及び安全性プロファイルと比較して特段の違いは示唆されていないと判断した。しかし、国内試験における検討例数は極めて限られていることから、本剤の投与に際しては、既知の副作用の発現に留意するとともに、腸管型、神経型及び血管型 BD においてのみ認められる有害事象がないか十分留意し、注意深く患者の状態を観察することが重要であり、製造販売後調査において、腸管型、神経型及び血管型 BD における安全性について引き続き検討する必要があると考える。

(4) 効能・効果について

機構は、申請者から提出された資料、最新の国内外の診療ガイドライン及び教科書から、本剤は国内外ともに副腎皮質ステロイド等の既存治療で効果不十分な患者に対して単独投与又は MTX との併用投与で有効性が示唆されている治療選択肢の一つと確認できること(「(1) 臨床的位置付けについて」の項参照)、また、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項における検討を踏まえ、効能・効果について、申請のとおり「既存治療で効果不十分な下記疾患 腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病」と設定することは可能と判断した。

(5) 用法・用量について

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項での検討、及び国内外の診療ガイドラインや成書の内容等を踏まえ、腸管型、神経型及び血管型 BD 患者に対する本剤の用法・用量として、「インフリキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回 5 mg/kg を 0、2、6 週、以後 8 週間隔投与」の内容で設定することは可能と考える。

一方、国内試験（TA-650-23 試験）において、本剤 10 mg/kg に増量投与された患者は腸管型 BD 3 例のみであり、3 例とも増量後に「著効」と判断されなかった。機構は、腸管型、神経型及び血管型 BD 患者に対する用法・用量として 10 mg/kg への増量の必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内試験において、主要評価終了後の投与 30 週後以降に効果減弱が認められた場合、それ以降は 10 mg/kg を 8 週間隔に増量して投与することと設定した。腸管型 BD 患者 3 例において、腹痛等の臨床症状の発現又は内視鏡検査での潰瘍径の拡大等が認められたことから、10 mg/kg への増量が実施された（それぞれ投与 30、38、46 週後に増量）。増量例における増量前後の主な有効性評価の結果は、表 12 のとおりであった。増量後、3 例ともに臨床症状の消失には至らず、「著効」と判断されなかったものの、臨床症状の改善傾向及び CRP の減少が認められた。また、増量時の血清中本薬濃度の上昇が認められた（「（i）生物薬剤学試験及び臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

増量における安全性について、10 mg/kg へ増量された 3 例のうち、増量後に有害事象が認められた症例は 1 例（ベーチェット症候群）であった。当該症例は投与 54 週後に腸管型 BD の悪化のため入院となったことから重篤な有害事象と判断されたものの、原疾患の悪化に伴うものであり本剤との因果関係は否定されている。腸管型、神経型及び血管型 BD 患者において、本剤 10 mg/kg を投与した患者は少なかったものの、RA やクローン病に対して本剤 10 mg/kg を投与した際の安全性プロファイルは既に把握されており、増量時に有害事象の発現リスクが高まらないことが知られていることも踏まえると、5 mg/kg の忍容性が十分に確認できている場合には、5 mg/kg から 10 mg/kg への増量においても、既知のリスクに留意することで本剤の安全性リスクの管理は可能と考える。

また、国内試験では検討例数が限られており、増量が必要とされる患者は少なかったものの、RA やクローン病等の既承認の効能・効果では、血清中本薬濃度を 8 週間維持できないことにより通常用量では効果不十分又は効果が減弱する患者が存在することが知られており、また、RA においては血清中本薬濃度と有効性の関連が示唆されていることから、10 mg/kg までの増量又は 4 週間まで投与期間の短縮が承認されている（「レミケード点滴静注用 100」審査報告書、平成 21 年）。さらに、公表文献では、腸管型、神経型及び血管型 BD 患者において、5 mg/kg を超える増量又は投与間隔の短縮等により、薬効を維持しているとの症例報告があること（Kinoshita H et al. *Intern Med.* 52: 1855-1862, 2013、Li J et al. *Intern Med J.* 44: 96-100, 2014、Adler S et al. *Arthritis Care Res.* 64: 607-611, 2012、石毛崇ら、厚生労働研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）ベーチェット病に関する調査研究 平成 23 年度 総括・分担研究報告書、128, 2012）も踏まえると、既承認の効能・効果と同様に、TNF の病態への関与が示唆されている腸管型、神経型及び血管型 BD においても 10 mg/kg への増量が必要となる患者が存在し、増量による効果も期待できると考える。また、腸管型、神経型及び血管型 BD は生命に重大な影響を及ぼす疾患であり、また、既存治療で効果不十分な場合、他に有効な治療薬も存在しないことから、本剤 5 mg/kg 投与で効果不十分な患者又は効果が減弱した症例において、本剤 10 mg/kg への増量は有用な選択肢になると考える。

表 12 国内試験における増量例（腸管型 BD 3 例）における増量前後の主な有効性評価の結果

症例番号	評価項目	投与開始時	主要な評価時	増量開始時	増量 4 週後	増量 8 週後	増量 12 週後	増量 16 週後	中止時
TA-650BD- ■	本剤投与日数	投与 0 週後	投与 30 週後	投与 46 週後	投与 50 週後	投与 54 週後			
	臨床症状（内容）	やや不良（軽度の腹痛が時々）	症状なし	少し不良（日常生活に少し支障ある様な腹痛）	やや不良（日常生活にほとんど支障のない腹痛）	やや不良（腹痛は前回より改善）			
	主病変潰瘍の長径（mm）	14	0	—	—	0			
	CRP（mg/dL）	0.4	0.0	0.0	0.1	0.0			
	副腎皮質ステロイド使用量（mg）	10	7.5	5	5	5			
TA-650BD- ■	本剤投与日数	投与 0 週後	投与 30 週後	投与 38 週後	投与 42 週後	投与 46 週後	投与 50 週後	投与 54 週後	
	臨床症状（内容）	やや不良（毎食後の水様便と軽度の腹痛）	やや不良（軽度の腹痛が毎日持続）	不良（中等度の腹痛がほぼ毎日。下血、下痢、発熱あり）	やや不良（腹痛は軽度で改善。下痢あるが、下血は消失。発熱も微熱）	少し不良（腹痛、水様便 1 日 6 回）	やや不良（腹痛、泥状便 1 日 4 回）	非常に不良（腹痛が強い）	
	主病変潰瘍の長径（mm）	10	0	—	—	—	—	—	
	CRP（mg/dL）	0.0	2.2	11.7	1.2	4.2	3.1	10.2	
	副腎皮質ステロイド使用量（mg）	10	10	10	10	10	10	10	
TA-650BD- ■	本剤投与日数	0 週	投与 30 週後	投与 30 週後	投与 34 週後	投与 38 週後			
	臨床症状（内容）	少し不良（腹痛）	やや不良（さしこむような腹痛）	同左	やや不良（非常に軽い腹痛）	やや不良（腹痛が強く、発熱あり）			不良（腹痛、発熱、全身倦怠感が強い）
	主病変潰瘍の長径（mm）	13	38	同左	—	—			60
	CRP（mg/dL）	0.0	3.5	同左	0.0	4.6			6.1
	副腎皮質ステロイド使用量（mg）	—	—	同左	—	—			—

—：該当なし

機構は、国内試験では増量が必要とされた症例は限られ、増量後に「著効」と判断された症例は認められなかったものの、増量例において増量後に一時的に臨床症状の改善傾向及び CRP の減少が認められた患者が存在し、安全性の懸念は示唆されていないこと、5 mg/kg を超える増量又は投与間隔の短縮等により薬効を維持しているとの症例報告があること、及び既存治療で効果不十分な腸管型、神経型及び血管型 BD において、他の治療選択肢は極めて限られていること等も踏まえると、5 mg/kg 投与で効果不十分又は効果が減弱した場合に本剤 10 mg/kg への増量を設定することは許容可能と考える。ただし、既承認の効能・効果と同様に、増量後に改善が認められない場合や明らかな症状の悪化が認められた場合には漫然と本剤が継続投与されることがないように注意喚起する必要があると考える。

以上の本剤の用法・用量に関する機構の判断については、専門協議で議論することとしたい。

(6) 製造販売後の安全対策について

機構は、腸管型、神経型及び血管型 BD における製造販売後の安全対策について説明するよう求めた。申請者は、以下のように説明した。

BD の主な診療科としては、内科、皮膚科、眼科等が考えられ、これらの複数の診療科が連携して治療が行われている。ベーチェット病に関する調査研究（稲葉裕、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）平成 15 年度 総括・分担研究報告書 95-113, 2004）では、多くの患者が、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大きな医療機関を受診している傾向があることが記載されている。また、腸管型、神経型及び血管型 BD で本剤を使用する医師の多くは RA、クローン病をはじめとする既承認の効能・効果で本剤の投与経験を有すると予測される。

腸管型、神経型及び血管型 BD の効能追加後においても、既承認の効能・効果で実施している安全対策を引き続き継続して実施する予定であり、添付文書において、腸管型、神経型及び血管型 BD では、本剤の投与を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること、本剤についての十分な知識と腸管型、神経型又は血管型 BD 治療の経験をもつ医師が使用する旨の注意喚起をする予定である。また、使用する医療機関は、①アナフィラキシー発生時等の緊急時に使用できる適切な薬剤や器具を整備する必要がある旨、②結核を含む呼吸器感染症のスクリーニング及び結核、呼吸器感染症、間質性肺炎等の副作用の診断・治療が可能又は可能な施設と連携する必要がある旨の注意喚起をする予定である旨を説明した。

また、腸管型、神経型及び血管型 BD に対する本剤の使用実態下における長期使用時の安全性及び有効性を把握するため、目標症例数 110 例、観察期間 1 年の特定使用成績調査を実施する予定であると説明した。

機構は、腸管型、神経型及び血管型 BD に対しても既承認の効能・効果において実施されている安全対策を実施するとともに、国内臨床試験における検討例数は極めて限られることから、製造販売後調査において、使用実態下における腸管型、神経型及び血管型 BD の安全性及び有効性を更に検討し、得られた情報を適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。また、国内試験において 10 mg/kg への増量例は限られることから、増量例における本剤の安全性及び有効性について、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

Ⅲ. 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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障は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（5.3.3.2.1、5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の既存治療で効果不十分な腸管型、神経型及び血管型 BD に対して一定の有効性は期待でき、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。既存治療で効果

不十分な腸管型、神経型及び血管型 BD に対し、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。安全性については、既承認の効能・効果と比較し、腸管型、神経型及び血管型 BD 患者における安全性プロファイルに大きな相違は示唆されていないものの、臨床試験で検討された例数は非常に限られていることから、製造販売後調査において使用実態下における安全性及び有効性について更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、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 27 年 7 月 21 日

I. 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 26 年 10 月 30 日

II. 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、以下のとおりである。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) 有効性、効能・効果及び用法・用量について

「レミケード点滴静注用 100」（以下、「本剤」）の有効性、効能・効果及び用法・用量について、審査報告 (1) に記載した機構の判断に対して、専門委員より以下の意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・ 国内試験 (TA-650-23 試験) の評価には限界があるものの、腸管型、神経型及び血管型ベーチェット病 (Behçet's Disease、以下、「BD」) の症例数は限られており、非盲検非対照試験で実施したことはやむを得ない。
- ・ 国内試験の結果及び国内外公表文献等の内容も踏まえると、既存治療で効果不十分な腸管型、神経型及び血管型 BD に対する本剤の有効性は期待できるものと考ええる。
- ・ 本剤 10 mg/kg への増量については、国内試験 (TA-650-23 試験) 成績において有効である可能性が示唆されていること、また、国内外の症例報告等を踏まえ、増量規定を設定することは可能と考える。

(2) 安全性及び医薬品リスク管理計画 (案) について

本剤の安全性について、審査報告 (1) に記載した機構の判断に対して、専門委員より以下の意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・ 既承認の効能・効果と比較してより高用量の副腎皮質ステロイド併用下での本剤の投与も想定されること、神経型 BD と病態は異なるものの、TNF 阻害薬では脱髄性神経疾患の発症及び増悪の可能性が指摘されていることも踏まえると、腸管型、神経型及び血管型 BD に対しても既承認の効能・効果と同様の注意喚起及び安全対策を徹底することが重要である。
- ・ 国内試験における腸管型、神経型及び血管型 BD の検討例数は限られていることから、製造販売後調査において、各病型における安全性プロファイルについて引き続き検討していく必要がある。

機構は、審査報告 (1) の「II.2. 臨床に関する資料 (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について、(6) 製造販売後の安全対策について」の項における検討、専門協議にお

ける専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 13 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 14 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 13 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・重篤な感染症 ・結核 ・遅発性過敏症 ・重篤な血液障害 ・抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群 ・脱髄疾患 ・肝機能障害 ・重篤な infusion reaction ・間質性肺炎 ・横紋筋融解症 ・B 型肝炎の再活性化 ・抗体産生 	<ul style="list-style-type: none"> ・悪性腫瘍 ・腸狭窄症、腸閉塞（クローン病、腸管型 BD） 	<ul style="list-style-type: none"> ・強直性脊椎炎における 8 週間間隔投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・長期使用時の有効性、眼外症状への影響（BD による難治性網膜ぶどう膜炎） ・8 週間間隔投与時の有効性、関節外症状に対する影響、仙腸関節、椎体の画像所見（2 年間）（強直性脊椎炎） ・長期使用時の有効性（腸管型、神経型、血管型 BD） 		

表 14 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・使用成績調査（BD による難治性網膜ぶどう膜炎の全例調査） ・特定使用成績調査（強直性脊椎炎の全例調査） ・特定使用成績調査（腸管型、神経型、血管型 BD の長期使用に関する調査） 	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資料の作成と提供 ・患者向け資料の作成と提供 ・適正使用に関する納入前の確実な情報提供

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう指示した。

申請者は、表 15 のとおり、既存治療で効果不十分な腸管型、神経型、血管型 BD 患者を対象に、目標症例数を 3 病型合計で 150 例（各病型 25 例以上）、観察期間を 2 年間とする特定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、使用実態下における長期使用時の本剤の安全性及び有効性について検討すること、また、本剤 10 mg/kg への増量例における増量前後の安全性及び有効性について情報を収集すること等を説明した。

表 15 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における長期使用時の安全性及び有効性の把握
調査方法	中央登録方式
対象患者	既存治療で効果不十分な腸管型、神経型、血管型 BD 患者
観察期間	2 年間
予定症例数	150 例（各病型 25 例以上）
重点調査項目	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、脱髄疾患、心不全、ループス様症状
主な調査項目	患者背景（BD の病型、罹病期間、合併症、既往歴、前治療歴等） 併用薬剤/併用療法（使用の有無、投与量及び投与期間等） 本剤の投与状況 有効性評価 有害事象 臨床検査

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

Ⅲ. 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、承認して差し支えないと判断する。本申請に係る効能・効果は希少疾病用医薬品に指定さ
れていることから、再審査期間は10年と設定することが適切と判断する。

[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

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

強直性脊椎炎

腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病

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

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（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。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1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔
を短縮した場合であれば6mg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>

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8週間の間隔で投与を行うこと。

<乾癬>

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。

<腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病>

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、体重1kg当たり10mgを1回の
投与量とすることができる。

<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。なお、6 週の投与以後、効果が減弱した場合には、体重 1 kg 当たり 10 mg を 1 回の投与量とすることができる。

<潰瘍性大腸炎>

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。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。