

審議結果報告書

平成 27 年 12 月 7 日
医薬・生活衛生局審査管理課

[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 27 年 5 月 15 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 11 月 30 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 11 月 19 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 27 年 5 月 15 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 100mg 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、（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 284 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 11 月 19 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 27 年 5 月 15 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川崎病に対する本剤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、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
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
川崎病の急性期
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¹)

[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、

¹ 点線部については、製造販売承認事項一部変更承認（平成 27 年 8 月 24 日）に伴い、変更・追記された。

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。

<川崎病の急性期>

通常、体重 1kg 当たり 5mg を単回点滴静注する。

<クローン病>

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。

<潰瘍性大腸炎>

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。

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 10 月 16 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 27 年 5 月 15 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 100mg 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 <u>川崎病の急性期</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 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。 <u><川崎病の急性期></u>

通常、体重 1kg 当たり 5mg を単回点滴静注する。

<クローン病>

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。

<潰瘍性大腸炎>

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。

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）で創製されたキメラ型の抗ヒト腫瘍壊死因子（以下、「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等に関する効能・効果が追加承認されている。

川崎病は、主として 4 歳以下の乳幼児に好発する、全身の血管炎を主症状とする原因不明の疾患である。国内の診断基準では、6 つの主要症状（①5 日以上続く発熱、②両側眼球結膜の充血、③口唇及び口腔所見、④不定形発疹、⑤四肢末端の変化、⑥急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹）のうち 5 つ以上の症状を伴う場合、又は 6 つの主要症状のうち 4 つの症状に加え、断層心エコー法若しくは心血管造影法により冠動脈瘤が確認され、他の疾患が除外された場合に川崎病と診断される（厚生労働省川崎病研究班. 川崎病（MCLS、小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群）診断の手引き. 厚生労働省川崎病研究班作成改訂 5 版. *日小児会誌* 106: 117, 2002）。川崎病の合併症として冠動脈の炎症による拡張や冠動脈瘤の形成等の冠動脈病変が引き起こされると、生涯に亘り抗血栓療法や運動制限が必要となる場合や、まれに破裂や心筋梗塞等により致命的な転帰に至る場合もある（日本川崎病研究会運営委員会. *日小児会誌* 107: 166-167, 2003 等）。

川崎病の急性期においては、静注用人免疫グロブリン（以下、「IVIG」）療法が標準的治療として位置付けられているが、初回 IVIG 療法では十分な効果が得られない患者も存在し、このような患者の約 25% では冠動脈病変を合併するとの報告がある（加藤達夫. *厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事*

業) 難治性川崎病の治療ガイドライン作成に関する研究 総括研究報告書, 2010)。このような初回 IVIG 療法不応例に対する追加治療として、追加 IVIG 療法、副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤等が使用されているが、新たな治療選択肢の開発が望まれている。

川崎病患児の血清中 TNF α 濃度は、健康成人と比較して高く、冠動脈病変合併例における血清中 TNF α 濃度は、非合併例と比較し高値を示すとの報告 (Matsubara T et al. *Clin Immunol Immunopathol.* 56: 29-36, 1990、Maury CP et al. *J Lab Clin Med.* 113: 651-654, 1989、Furukawa S et al. *Clin Immunol Immunopathol.* 48: 247-251, 1988)、IVIG 療法を実施したにもかかわらず冠動脈病変を発症した患者では、冠動脈病変を発症しなかった患者と比較して、IVIG 療法前の血清中可溶性 TNF 受容体 I 型濃度が高値であったとの報告 (Furukawa S et al. *J Pediatr.* 124: 721-725, 1994) があり、川崎病の病態に対する TNF α の関与が示唆されている。

このような背景の下、日本小児リウマチ学会より「大量ガンマグロブリン治療に抵抗を示す重症川崎病」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。本剤の川崎病に対する臨床開発は 2012 年 5 月より開始され、今般、国内試験成績等に基づき、川崎病に係る効能・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、「難治性川崎病」²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 284 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 2015 年 8 月時点で、本邦を含め世界 106 の国又は地域で承認されているが

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、川崎病に対する「レミケード点滴静注用 100」の作用を評価するための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、川崎病患児を対象とした国内試験成績 (5.3.5.1-1) 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」) は酵素結合免疫測定法 (血清中本薬濃度の定量下限: 0.1 μ g/mL) により測定された。なお、以下の項において「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する。

また、薬物動態パラメータは特に記載のない限り平均値又は平均値 \pm 標準偏差で示す。

(1) 患者における検討

² 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 難治性川崎病の治療ガイドライン作成に関する研究班により、初回 IVIG 療法不応な川崎病は難治性川崎病と定義されている。

1) 国内試験 (5.3.5.1-1 : TA-650-22 試験<2012年5月~2014年9月>)

静注用人免疫グロブリン (以下、「IVIG」) の初回療法不応の川崎病患者 16 例を対象とした無作為化非盲検並行群間比較試験において、本薬の薬物動態が検討された。本剤 5mg/kg を単回静脈投与したときの本薬の血清中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 $AUC_{0-\infty}$ 」)、消失半減期 (以下、「 $t_{1/2}$ 」)、見かけの全身クリアランス及び見かけの分布容積は、それぞれ $567.5 \pm 102.0 \mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$ 、 179.3 ± 71.2 時間、 $0.37 \pm 0.07 \text{mL/h/kg}$ 及び $92.6 \pm 27.2 \text{mL/kg}$ であった。ATI 陽性 7 例、ATI 陰性 4 例及び ATI 評価不能例 5 例における $AUC_{0-\infty}$ は、それぞれ 528.6 ± 100.7 、 501.7 ± 89.4 及び $638.1 \pm 77.5 \mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$ であった。また、血清中本薬濃度に対する年齢の影響は認められなかった。

<審査の概略>

申請者は、川崎病患者に本剤 5mg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態について、既承認効能・効果との比較及び川崎病患者における血清中本薬濃度と臨床効果の関係等の観点から、以下のように説明している。

本剤 5mg/kg を単回静脈内投与したときの C_{\max} 、AUC 及び $t_{1/2}$ は、川崎病患者 (1~6 歳) でそれぞれ $69.8 \pm 9.3 \mu\text{g/mL}$ 、 $567.5 \pm 102.0 \mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$ 及び 7.5 ± 3.0 日、TA-650-II (CD) -8 試験³におけるクローン病患者 (21~42 歳、7 例) でそれぞれ $98.3 \pm 25.7 \mu\text{g/mL}$ 、 $905 \pm 327 \mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$ 及び 8.0 ± 2.3 日、海外 C0168T23 試験⁴におけるクローン病患者 (12~17 歳、7 例) でそれぞれ $114.0 \pm 23.3 \mu\text{g/mL}$ 、 $990 \pm 400 \mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$ 及び 8.7 ± 4.1 日であり、 $t_{1/2}$ に明らかな差は認められなかったが、川崎病患者における C_{\max} 及び AUC は成人及び小児クローン病患者と比較して低値であった。また、本剤投与開始 48 時間以内に解熱が認められた川崎病患者 12 例及び解熱が認められなかった患者 4 例における暴露を比較したところ、 C_{\max} はそれぞれ 67.6 ± 7.9 及び $75.7 \pm 11.4 \mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-48h} はそれぞれ 94.3 ± 10.4 及び $94.5 \pm 15.7 \mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$ であり、ほぼ同様であった。

機構は、国内試験における検討例数は限られており、現時点のデータから川崎病患者における血清中本薬濃度と有効性との関係について、十分な検討は困難と考える。一方、本剤 5mg/kg を単回静脈内投与したときのクローン病患者における薬物動態パラメータと比較して、川崎病患者において血清中本薬濃度が上回る傾向は認められていないことから、臨床薬理学の観点から川崎病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、川崎病患者に対する本剤の安全性については臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える (「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照)。

(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、初回静注用人免疫グロブリン (以下、「IVIG」) 療法不応の川崎病患者を対象とした国内試験 (TA-650-22 試験<5.3.5.1-1>) の成績が提出された。

³ クローン病患者に本剤 1、3、5 又は 10mg/kg を単回静脈内投与した国内第 II 相試験

⁴ クローン病患者に本剤 1、5 又は 10mg/kg を単回静脈内投与した海外第 I / II 相試験

(1) 国内試験 (5.3.5.1-1 : TA-650-22 試験<2012年5月~2014年9月>)

初回 IVIG 療法不応の川崎病患児⁵ (目標例数 100 例<各群 50 例>) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン (以下、「VGIH」) を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 5mg/kg を 2 時間以上かけて緩徐に単回点滴静脈内投与又は VGIH 2g/kg を 20 時間以上かけて緩徐に単回点滴静脈内投与することとし、評価期間は投与後 56 日間と設定された。

無作為化された 31 例⁶ (本剤群 16 例、VGIH 群 15 例) が、FAS (Full Analysis Set) 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤群 31.3% (5/16 例)、VGIH 群 60.0% (9/15 例) に認められた⁷。

有効性の主要評価項目である投与開始後 48 時間以内の解熱率⁸は表 1 のとおりであった。

表 1 投与開始後 48 時間以内の解熱率 (FAS)

	本剤群	VGIH 群
解熱率	75.0 (12/16)	33.3 (5/15)
VGIH 群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	39.7 [7.3, 72.1]	

% (例数)

a) 投与群及び性別を説明変数とし、identity リンク関数が設定された一般化線形モデル

また、川崎病の急性期 (第 30 病日⁹以内に相当する投与 21 日後まで)、遠隔期 (急性期以降投与 56 日後まで) における冠動脈病変¹⁰の発現率、冠動脈内径値 (最大値) は表 2 のとおりであった。

表 2 冠動脈病変の発現率、冠動脈内径値 (FAS)

		本剤群 (16 例)	VGIH 群 (15 例)
急性期	冠動脈病変発現率	6.3% (1/16 例)	20.0% (3/15 例)
	冠動脈内径値 (最大値) ^{b)}	2.12~2.98mm	3.27~5.26mm
遠隔期 ^{a)}	完了例	冠動脈病変発現率	0% (0/11 例)
		冠動脈内径値 (最大値) ^{b)}	2.36~2.76mm
	中止例 ^{c)}	冠動脈病変発現率	0% (0/4 例)
		冠動脈内径値 (最大値) ^{b)}	2.02~9.35mm

a) 遠隔期における冠動脈内径は投与 56 日後のみ計測された。

b) 右冠動脈、左冠動脈主幹部、左冠動脈前下行枝及び左冠動脈回旋枝の 4 部位の冠動脈内径値 (最大値) の範囲。

c) 本剤群の中止例 1 例について、投与 56 日後における計測が不能であったため、集計より除外された。

有害事象は、本剤群 93.8% (15/16 例)、VGIH 群 100.0% (15/15 例) に認められ、主な事象は表 3 のとおりであった。死亡例及び中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、VGIH 群の 1

⁵川崎病の 6 つの主要症状 (5 日以上続く発熱、両側眼球結膜の充血、口唇及び口腔所見、不定形発疹、四肢末端の変化、急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹) のうち 5 つ以上を伴い、①登録時に 1 歳以上 10 歳以下、②初回 IVIG 療法 2g/kg 実施後 24~36 時間以内に腋窩温 38.0℃以上の発熱が 4 時間以上持続し、かつ白血球数、好中球数又は CRP のいずれかが実施前と比較して実施後 24~36 時間以内に上昇方向に悪化した、③登録時の腋窩温が 37.5℃以上、④第 8 病日までに治験薬を投与できる、を満たす初回 IVIG 療法不応な初発の川崎病患児。

⁶ 目標例数は 100 例と設定されたが、被験者の集積が困難であり、31 例の登録で試験が終了となった。

⁷ 中止理由は本剤群及び VGIH 群の全例で原疾患の悪化であった。

⁸ 治験薬投与開始から解熱時点が判明するまでは少なくとも 4 時間毎に体温を腋窩にて測定することと設定された。37.5℃未満の状態が 48 時間以上継続した場合に解熱と判定し、最初に 37.5℃未満に低下した時点が解熱時点とされた。

⁹ 川崎病の症状が発現した日が第 1 病日とされた。

¹⁰ 右冠動脈、左冠動脈主幹部、左冠動脈前下行枝及び左冠動脈回旋枝の 4 部位の冠動脈内径値が心臓超音波検査の画像データを用いて計測され、冠動脈内径値が 5 歳未満の患児では 3mm 以上、5 歳以上の患児では 4mm 以上の場合に冠動脈病変ありと判定された。

例（川崎病の再燃）に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）は、本剤群 68.8%（11/16 例）、VGIH 群 66.7%（10/15 例）に認められた。

表 3 いずれかの群で 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）

	本剤群 (16 例)	VGIH 群 (15 例)
二本鎖 DNA 抗体陽性	11 (68.8)	10 (66.7)
鼻出血	3 (18.8)	4 (26.7)
鼻咽頭炎	3 (18.8)	2 (13.3)
上気道の炎症	3 (18.8)	2 (13.3)
発疹	2 (12.5)	0
便秘	1 (6.3)	4 (26.7)
接触性皮膚炎	1 (6.3)	3 (20.0)
上気道感染	1 (6.3)	2 (13.3)
嘔吐	1 (6.3)	2 (13.3)
気管支炎	0	2 (13.3)

例数 (%)

(2) 国内外の診療ガイドラインにおける記載

1) 川崎病急性期治療のガイドライン 平成 24 年改訂版（佐地勉ら. *日小児循環器会誌*. 28: 1-28, 2012）

本剤は川崎病の IVIG 療法不応例に対する追加治療の選択肢の一つとして挙げられており、小児では 5mg/kg を 1 回投与量（単回投与）とすることが多いとの記載がある。

2) Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. (Newburger JW et al. *Circulation*. 110: 2747-2771, 2004)

本剤を含む抗 TNF α 抗体製剤について、冠状動脈瘤に対する有効性については明らかではないが、初回 IVIG 療法やステロイド治療に対して抵抗性を示す患者には、シクロスポリン等と同様に使用を考慮してもよいとの記載がある。

(3) 公表文献における記載

PubMed を用いて「Infliximab and Kawasaki」の検索式で検索された 69 報、及び医学中央雑誌を用いて「インフリキシマブ and 川崎病」の検索式で検索された 204 報のうち（2015 年 3 月 26 日時点）、海外無作為比較試験 2 報、10 例以上の症例を含む後ろ向き研究に関する 6 報が提出された。

番号	出典	国	対象患者 (例数)	用量・用法	有効性	安全性
1	Burns JC et al. <i>J Pediatr</i> . 153: 833-838, 2008	米国	初回 IVIG 療法不応の川崎病患者（本剤群 12 例、IVIG 群 12 例）	本剤群： 本剤 5mg/kg 単回 静脈内投与 IVIG 群： IVIG 2g/kg 単回 静脈内投与	24 時間以内に解熱が認められた症例は、本剤群で 11/12 例、IVIG 群で 8/12 例であった。本剤群で寛解が得られなかった 1 例は追加 IVIG 療法により解熱し、IVIG 群で寛解が得られなかった 4 例は追加治療（本剤 2 例、ステロイド 1 例、ステロイド及びメトトレキサート 1 例）により解熱した。いずれの群においても、登録時と比較して、投与 2~4 週間後の冠動脈内径 Z スコア ^{a)} は低下したが、群間に差は認められなかった。	有害事象は、本剤群 10 例（追加 IVIG 療法実施例 1 例を含む）、IVIG 群 8 例（本剤追加治療例 4 例を含む）に認められた。重篤な有害事象は本剤群 3 例、IVIG 群 2 例に認められたが、いずれも被験薬との因果関係は否定された。

2	Tremoulet AH et al. <i>Lancet.</i> 383: 1731-1738, 2014	米国	IVIG 療法未実施の川崎病患者児 (本剤群 98 例、IVIG 群 98 例)	本剤群 : 本剤 5mg/kg 単回静脈内投与及び IVIG 2g/kg 単回静脈内投与 プラセボ群 : 本剤プラセボ及び IVIG 2g/kg 単回静脈内投与	主要評価項目である治療不応率 (IVIG 療法実施 36 時間後～7 日後に、解熱 (38℃未満) が得られない症例の割合) は、本剤群 11.2% (11/98 例)、プラセボ群 11.3% (11/97 例) であった。本剤群では、プラセボ群と比較して、有熱期間の短縮 (中央値: 本剤群 1 日、プラセボ群 2 日)、IVIG 療法実施 24 時間後の CRP 及び好中球数の低下 (平均値、CRP: 本剤群: -629nmol/L、プラセボ群: -343nmol/L、好中球数: 本剤群: $-6.18 \times 10^9/L$ 、プラセボ群: $-5.02 \times 10^9/L$)、IVIG 療法実施 2 週間後の左冠動脈近位部の冠動脈内径 Z スコア ^{a)} 値の低下 (平均値、本剤群: -0.61、プラセボ群: -0.31) が認められた。	有害事象は、本剤群 57.1% (56/98 例)、プラセボ群 67.4% (66/98 例) に認められた。重篤な有害事象は本剤群 22.5% (22/98 例)、プラセボ群 17.4% (17/98 例) に認められたが、いずれも被験薬との因果関係は否定された。
3	Sonoda K et al. <i>J Pediatr.</i> 164: 1128-1132, 2014	日本	追加 IVIG 療法不応の川崎病患者児 (76 例、初回 IVIG 療法不応患者 2 例を含む)	本剤 5mg/kg 単回静脈内投与	本剤投与 48 時間後に解熱が認められた症例は 66/76 例であった (解熱例の 2 例は投与前から発熱なし)。冠動脈病変は、本剤投与前 6 例 (冠動脈拡大 5 例、冠動脈瘤 1 例)、本剤投与後の遠隔期 3 例 (冠動脈拡大 3 例) に認められた。 本剤が投与された 6/76 例 (7.9%) においては、解熱が認められず、臨床症状及び検査値の改善が認められなかったことから、血漿交換の追加治療が実施された。	有害事象として、関節炎 8 例、薬剤性皮疹及び肝機能検査値上昇 7 例、尿路感染症 2 例、菌血症 1 例、静脈炎 1 例が認められた。生命を脅かすような有害事象は認められなかった。
4	Burns JC et al. <i>J Pediatr.</i> 146: 662-667, 2005	米国	追加 IVIG 療法不応の川崎病患者児 (17 例)	本剤 5mg/kg 単回静脈内投与 (15 例) 本剤 5mg/kg/日 × 2 日間静脈内投与 (1 例) 本剤 10mg/kg 単回静脈内投与 (1 例)	本剤投与後に解熱が認められた症例は 13/16 例であった (1 例は評価不能)。冠動脈病変は、本剤投与前 12 例 (そのうち 4 例は一過性冠動脈拡大)、本剤投与後 8 例に認められた。	本剤投与 53 日後 (第 70 病日) に、多発冠動脈瘤が原因と推測される心肺停止による死亡例が認められた。副作用は認められなかった。
5	Song MS et al. <i>Korean Circ J.</i> 40: 334-338, 2010	韓国	追加 IVIG 療法不応の川崎病患者児 (16 例)	本剤 5 ~ 6.6mg/kg 単回静脈内投与	本剤投与後 12 時間以内に解熱が認められた症例は 13/16 例であった。本剤投与前に冠動脈病変が認められた症例は 15/16 例であった。本剤投与後の追跡調査が実施された 13 例のうち、冠動脈病変が認められた症例は 5 例であった。	副作用として、急性肝炎/有石胆嚢炎 1 例が認められた。
6	Hirano K et al. <i>Pediatr Res.</i> 65: 696-701, 2009	日本	追加 IVIG 療法不応の川崎病患者児 (11 例、IVIG 療法未実施患者 1 例を含む)	本剤 5mg/kg 単回静脈内投与 (10 例) 本剤 5mg/kg/日 × 2 日間静脈内投与 (1 例)	本剤投与後に解熱が認められた症例は 8/11 例であった。本剤投与前に冠動脈病変が認められた 4 例について、本剤投与により一過性の冠動脈拡張は改善したが、発症 1 ヶ月後には冠動脈病変が残存していた。	副作用は認められなかった。
7	鶴池清ら. <i>Prog Med.</i> 34: 1288-1291, 2014	日本	追加 IVIG 療法不応の川崎病患者児 (29 例)	本剤 5mg/kg 単回静脈内投与	本剤投与後 24 時間以内に解熱が認められた症例 (以下、「反応例」) は 17/29 例であった。本剤投与前に冠動脈病変が認められた 10 例のうち、反応例 3/3 例、本剤投与後に追加治療が必要となった症例 (以下、「不応例」) 6/7 例で冠動脈の一過性拡大が認められたが、遠隔期後遺症が認められたのは不応例 1 例のみ (巨大瘤の残存、入院時から 6mm 台の冠動脈瘤が認められた) であった。	記載なし
8	竹中聡ら. <i>Prog Med.</i> 34: 1270-1277, 2014	日本	追加 IVIG 療法不応の川崎病患者児 (26 例、初回 IVIG 療法不応患者 1 例を含む)	本剤 5mg/kg 単回静脈内投与	本剤投与後 24 時間以内に解熱が認められた症例は 88.5% (23/26 例) であった。本剤投与前に心合併症が認められた 14 例、及び本剤投与後に新たに心合併症が認められた 5 例の計 19 例のうち、9 例は発症 1 ヶ月後までに改善し、発症 1 ヶ月後時に心合併症を認めた症例は 10 例 (冠動脈病変 9 例、僧帽弁閉鎖不全 1 例) であった。	副作用は、皮膚症状 26.9% (7/26 例)、感染症 15.4% (4/26 例)、一過性発熱 11.5% (3/26 例) に認められ、血便、一過性房室ブロック、一過性肝障害が各 1 例認められた。

a) : 冠動脈径の測定値を体表面積で調整したスコア

(4) 国内の使用実態調査

日本川崎病学会により実施された本剤の使用実態調査に関する公表文献 2 報が提出された。主な内容を以下に示す。

1) 使用実態調査 (2005～2007 年、佐地勉ら. *日小児循環器会誌*. 25: 68-69, 2009)

IVIG 療法等の既存治療不応例 40 例 (1 ヶ月～10 歳 6 ヶ月) に対し、本剤 5mg/kg が投与された。冠動脈瘤は、本剤投与前 20 例、本剤投与後 14 例に認められ、そのうち 2 例では本剤投与後に冠動脈瘤の増悪が認められた。また、40 例中 32 例 (80%) については、担当医師により「著明な改善効果あり」と判定され、特に第 10 病日までに本剤を使用することにより、冠動脈瘤の形成を抑制することが示唆された。有害事象は 3 例 (感染症、Infusion reaction 及び発疹) に認められたが、重症度はいずれも軽度であった。

2) 使用実態調査 (2005～2009 年¹¹⁾、荻野廣太郎. *Prog Med*. 30: 1874-1878, 2010)

IVIG 療法等の既存治療不応例 97 例 (2 ヶ月～10 歳 5 ヶ月) を対象とし、本剤 (用量不明) の投与病日別に、第 30 病日における冠動脈病変の有無が検討された¹²⁾。第 4～9 病日、第 10～19 病日及び第 20～32 病日投与例における冠動脈病変発現率は、それぞれ 11.1% (5/45 例)、39.5% (15/38 例) 及び 63.6% (7/11 例) であり、巨大冠動脈瘤発現率はそれぞれ 2.2% (1/45 例)、13.2% (5/38 例) 及び 36.4% (4/11 例) であった。以上の結果から、本剤を川崎病発症後、早期に投与することにより、冠動脈病変の発現率は減少する傾向が示唆された。また、担当医師により、78.4% (76/97 例) が有効、11.3% (11/97 例) が無効と判定された。副作用は 8.2% (8/97 例) に認められ、内訳は Infusion reaction 6 例、軽度の感染症 2 例であった。

<審査の概略>

(1) 有効性について

申請者は、川崎病の病態及び治療の現状を踏まえ、TA-650-22 試験の試験計画について、以下のように説明している。

● 対象患者及び対照群等について

近年、川崎病の標準的治療として IVIG 療法が実施されているが、厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 難治性川崎病の治療ガイドライン作成に関する研究班により、初回 IVIG 療法で奏効せずに追加治療が必要と判断された患者 (以下、「初回 IVIG 療法不応例」) が認められ、初回 IVIG 療法不応例の約 25% で冠動脈病変の合併が認められること、冠動脈病変の合併リスクは初回 IVIG 療法不応例で高いことから、初回 IVIG 療法不応例に対する追加治療の選択は重要である旨が報告されている (加藤達夫ら. *平成 22 年度 総括研究報告書*. 1-17, 2010)。現在の初回 IVIG 療法不応例に対する追加治療として、91.5% の患者で追加 IVIG 療法が実施されているが、約半数は奏効しないとの報告がある (佐地勉ら. *川崎病急性期治療のガイドライン 日小児循環器会誌*. 28: s1-s28, 2012)。以上の背景を踏まえ、厚生労働省川崎病研究班作成の「川崎病 (MCLS、小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群) 診断の手引き (厚生労

¹¹ 2005～2007 年の使用実態調査と一部患者が重複している可能性がある。

¹² 本剤投与病日不明 1 例、冠動脈病変の残存不明 2 例を除く 94 例について検討された。

働省川崎病研究班作成改訂5版)」に基づき、川崎病の5つ以上の主要症状¹³を伴う川崎病患児のうち、1歳以上10歳以下の初回IVIG療法不応例を本試験の対象患者と設定し、追加IVIG療法であるVGIHを対照と設定した。また、VGIHは循環血液量に相当する液量を投与する必要があり、二重盲検下でダブルブリンダーとして、本剤群の被験者に対してVGIHのプラセボを投与することは適切ではないと考え、無作為化非盲検並行群間比較試験としてTA-650-22試験を計画した。

- 有効性評価項目及び評価期間について

川崎病の急性期治療においては、冠動脈病変について、急性期の強い炎症反応を可能な限り早期に鎮静化させることが目標とされており、発熱の持続は冠動脈病変を合併するリスク因子の一つとして報告されていること（Honkanen VE et al. *Pediatr Cardiol.* 24: 122-126, 2003、Kim T et al. *Eur J Pediatr.* 166: 421-425, 2007）から、投与開始後48時間以内の解熱率⁸を主要評価項目として設定した。また、副次評価項目として、冠動脈病変¹⁰の発現率、投与開始後24及び72時間以内の解熱率⁸、有熱期間、急性期主要症状の有無、白血球数、好中球数、血小板数、アルブミン、CRP、IL-6等を設定し、川崎病に対する本剤の有効性を総合的に検討することを計画した。なお、川崎病では第30病日以内を急性期、それ以降は遠隔期と定義されており、本試験は第8病日までに治験薬を投与できる患者を対象と設定したことから、第30病日以内に相当する投与21日後までを急性期、それ以降を遠隔期として分類し、有効性評価期間を投与後56日間と設定した。

- 目標例数について

本邦における川崎病の新規発症例数は約11,000例/年であり（特定非営利活動法人日本川崎病研究センター. 第20回川崎病全国調査成績. 2009）、初回IVIG療法不応例の割合は約15%と報告されている（加藤達夫ら. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）難治性川崎病の治療ガイドライン作成に関する研究 平成22年度 総括研究報告書. 1-17, 2010、小川俊一ら. 川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン[2008年改訂版]、新薬と臨床. 56: 1966-1988, 2007）ことから、本剤の対象となる初回IVIG療法不応例を約1,650例/年と推定した。しかし、本試験の対象は乳幼児及び小児であるため被験者の登録に苦慮することが想定され、その他の選択・除外基準等も考慮すると、VGIHに対する本剤の非劣性を検証し得る規模の臨床試験の実施は困難と考えたことから、試験の実施可能性を踏まえて、目標例数を100例（1群50例）と設定し、本剤群とVGIH群との対比較は参考情報として扱うことを計画した。

しかしながら、本試験開始後2年における登録例数は28例であり、本試験の対象となる被験者は事前の想定よりも少数であったことが判明した。症例集積が困難となった理由として、以下の点が考えられた。

- ◆ 本試験の対象となる初回IVIG療法不応例について、試験開始前には川崎病患児の約15%（約1650名/年）と想定していたが、試験開始後に、冠動脈障害の発現リスクを有する川崎病患児を対象とした初回IVIG療法単独群と副腎皮質ステロイド併用群との比較試験（RAISE study、Kobayashi T et al.

¹³ 腋窩温37.5℃以上の発熱、両側眼球結膜の充血、口唇又は口腔所見、不定形発疹、四肢末端の変化及び非化膿性頸部リンパ節腫脹の6症状

Lancet. 379: 1613-1620, 2012) の結果が報告され、当該試験における初回 IVIG 療法不応例は、3.6% (36/1012 例) であり、初回 IVIG 療法不応例の割合に関する当初の見積もりの検討が不十分であったこと。

- ◆ 除外基準として、登録前 4 週間以内に、プレドニゾロン換算で 1mg/kg/日以上副腎皮質ステロイドの投与を受けた患者を設定していたが、本試験開始後に、副腎皮質ステロイド製剤（承認用法・用量：プレドニゾロンとして 1 日 2mg/kg（最大 60mg））が川崎病に係る効能・効果で承認されたため、本試験の対象患者が減少したこと。
- ◆ 休日・夜間に救急外来を受診した症例が多く、本試験への参加同意取得等が困難な状況であったため、本試験への登録が見送られた患者が多かったこと。
- ◆ 治験実施施設以外において初回 IVIG 療法不応例と判断されたものの、治験実施施設に転院した時点で、選択基準として設定した「第 8 病日までに治験薬を投与できる患者」に合致しない患者が多く認められたこと。

以上の状況を鑑み、契約施設数を、当初の 8 施設から 30 施設まで拡大したが、当該施設を受診した川崎病患児約 500 例の 9 割以上は選択・除外基準を満たさない等の理由により登録できず、類薬の臨床研究等の影響により、これ以上の新たな施設追加は困難であった。したがって、これまでの登録状況から目標例数の集積にはさらに 3~4 年を要すると想定されたこと、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勘案し、31 例の登録で本試験を終了し、川崎病に係る臨床データパッケージを構築することとした。

● 用法・用量について

本試験における本剤の用法・用量については、本剤の国内使用実態に基づき厚生労働省川崎病研究班により作成された川崎病に対する本剤の使用指針案（加藤達夫、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）難治性川崎病の治療ガイドライン作成に関する研究 平成 22 年度 総括研究報告書 1-17, 2010）を踏まえ、本剤 5mg/kg を 2 時間以上かけて単回静脈内投与することと設定した。

さらに申請者は、川崎病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。

主要評価項目である投与開始後 48 時間以内及びその他の評価時点における解熱率⁸は表 4 のとおりであった。すべての評価時点において、本剤群における解熱率は VGIH 群と比較して高値であり、本剤群においてより速やかな解熱効果が示唆された。

表 4 評価時点別の解熱率 (FAS)

	本剤群	VGIH 群
投与開始後 24 時間以内	62.5 (10/16)	20.0 (3/15)
投与開始後 48 時間以内	75.0 (12/16)	33.3 (5/15)
投与開始後 72 時間以内	81.3 (13/16)	46.7 (7/15)

% (例数)

また、冠動脈病変に関する有効性評価項目の結果は表 2 のとおりであり、急性期における冠動脈病変¹⁰の発現率及び冠動脈内径最大値において、本剤群で VGIH 群を上回る改善傾向が認められ、本剤群の 1 例

で認められた冠動脈病変は投与 56 日後までに退縮した。VGIIH 群において冠動脈病変を発現した 3 例のうち、2 例は遠隔期に退縮したが、1 例は投与 56 日後においても 8mm 以上の巨大冠動脈瘤の残存が認められた。

川崎病の 6 つの主要症状について、投与前には、本剤群 8 例、VGIIH 群 8 例の被験者で全 6 症状が認められ、投与 3 日後には、本剤群 4 例、VGIIH 群 1 例ですべての主要症状が消失した。また、投与 3 日後において 3 つ以上の主要症状を有する被験者は、本剤群 0 例、VGIIH 群 6 例であった。川崎病において変動することが知られている白血球数、好中球数、血小板数、アルブミン、CRP 及び血中 IL-6 濃度の推移は表 5 のとおりであり、群間で大きく異なる傾向は認められなかった。

表 5 臨床検査値の推移 (FAS)

	本剤群		VGIIH 群	
	ベースライン	投与 21 日後	ベースライン	投与 21 日後
白血球数 (/ μ L)	13232 \pm 3535	8660 \pm 2139	16419 \pm 4012	7105 \pm 2921
好中球数 (/ μ L)	9777 \pm 3661	3497 \pm 1713	12355 \pm 4155	2608 \pm 1586
血小板数 ($\times 10^4$ / μ L)	26.6 \pm 7.0	33.0 \pm 9.2	33.5 \pm 8.5	42.2 \pm 9.7
アルブミン (g/dL)	2.4 \pm 0.3	4.4 \pm 0.3	2.5 \pm 0.4	4.3 \pm 0.3
CRP (mg/dL)	8.83 \pm 3.94	0.16 \pm 0.42	13.76 \pm 6.35	0.13 \pm 0.20
IL-6 (pg/mL)	426 \pm 483	12.9 \pm 40.4	557 \pm 647	2.6 \pm 3.1

平均値 \pm 標準偏差

以上より、本剤群において VGIIH 群と同程度以上の改善傾向が認められたことから、初回 IVIG 療法不応例における本剤の有効性は示唆されたと考える。

機構は、投与前の CRP 値 (中央値 [下四分位値, 上四分位値]) は、本剤群 8.0mg/dL [6.4, 10.2]、VGIIH 群 13.4mg/dL [7.5, 17.8] であり、群間で不均衡が認められたことから、CRP 値の投与群間の偏りが解熱率、冠動脈病変の発現率等の有効性評価に影響を及ぼした可能性について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

投与前の CRP 値が 10mg/dL 未満及び 10mg/dL 以上の各部分集団における解熱率は、本剤群ではそれぞれ 75.0% (9/12 例) 及び 75.0% (3/4 例)、VGIIH 群ではそれぞれ 25.0% (1/4 例) 及び 36.4% (4/11 例) であった。また、主要解析モデルの説明変数として、性別の代わりに投与前の CRP 値 (10mg/dL 未満、10mg/dL 以上) により調整した追加解析を実施したところ、群間差は 44.1% であり、主要解析と同様の結果であった。

以上より、投与前の CRP 値の差異が本剤の有効性に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

川崎病の急性期の治療目標は「冠動脈病変の発症頻度を最小限にするために、急性期の強い炎症反応を可能な限り早期に終息させること」であることを踏まえると、本来であれば、冠動脈瘤の発症率を主要評価項目と設定し、エビデンスを構築することが望ましい。しかしながら、乳幼児を対象とした臨床試験であり、さらに本剤の対象となる初回 IVIG 療法不応例は限られていること等を踏まえると、冠動脈病変の合併リスクを低下させるための重要な治療目標の一つである投与開始後 48 時間以内の解熱率を主要評価項目と設定し、本剤群と VGIIH 群との有効性及び安全性を比較することを本試験の目的としたことは理解できる。

また、TA-650-22 試験の評価例数は限られているが、本試験には自然経過による症状の改善が想定されない第 8 病日までの患児が組み入れられていたこと、解熱率については、いずれの評価時点においても、本剤群で VGIH 群を上回る傾向が認められたこと、冠動脈病変の発現率及び白血球数、CRP 等の臨床検査値等においても、本剤群で VGIH 群と同様の減少が認められたこと、さらに国内外公表文献における初回及び追加 IVIG 療法不応の川崎病に対する報告を踏まえ、初回 IVIG 療法で効果不十分な川崎病において、本剤の有効性が追加 IVIG 療法に劣る可能性は低く、本剤の有効性は期待できると判断した。なお、TA-650-22 試験における検討例数は限られていることから、川崎病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。

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) 安全性について

申請者は、初回 IVIG 療法不応の川崎病患児における本剤の安全性について、以下のように説明している。

川崎病及び既承認効能・効果別の臨床試験における安全性データを比較したところ、川崎病における有害事象及び重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 93.8% (15/16 例) 及び 0% であり、既承認効能・効果における有害事象発現率 (それぞれ 92.8~100% 及び 10.5~22.8%) を上回る傾向は認められなかった。本剤の重大な副作用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、重篤な infusion reaction、脱髄疾患、間質性肺炎、肝機能障害、遅発性過敏症、抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群、重篤な血液障害、横紋筋融解症は認められず、感染症について、川崎病での発現率 (37.5% < 6/16 例 >) は既承認効能・効果における発現率 (59.6~80.0%) を上回らなかった。TA-650-22 試験で最も多く発現した有害事象は二本鎖 DNA 抗体陽性であり、本剤群 68.8% (11/16 例)、VGIH 群 66.7% (10/15 例) に認められた。VGIH 群で二本鎖 DNA 抗体陽性が認められた 10 例中 6 例においては治験中止後に市販されている本剤が投与されており、そのうち 5 例では本剤投与後に二本鎖 DNA 抗体陽性が認められたことから、VGIH 群における二本鎖 DNA 抗体陽性例の一部は、本剤との因果関係ありと考えられた。本剤群における二本鎖 DNA 抗体陽性例の内訳は、抗 dsDNA IgM 抗体陽性化及びループス様症候群と関連することが報告されている抗 dsDNA IgG 抗体陽性化 (Pennebaker JB et al. *J Clin Invest.* 60: 1331-1338, 1977) について、川崎病ではそれぞれ 68.8% (11/16 例) 及び 6.3% (1/16 例) に認められ、既承認効能・効果を含む国内臨床試験における本剤群の併合データではそれぞれ 56.5% (586/1038 例) 及び 2.7% (28/1038 例) に認められ、川崎病患児に本剤を投与したときの二本鎖 DNA 抗体陽性化のリスクは、既承認効能・効果と比較して大きな相違はないと考えた。TA-650-22 試験において、ループス様症候群の発現は認められなかったものの、本剤投与による自己免疫疾患の発症機序については未だ不明な点が多いことから、既承認効能・効果と同様に引き続き注意喚起すべきと考える。

また、川崎病は乳幼児に好発する疾患であること及び TA-650-22 試験の対象年齢を踏まえ、TA-650-22 試験と小児を対象とした本剤の海外臨床試験における 10 歳以下の被験者の安全性データを比較した。対象とした海外臨床試験のうち、クローン病を対象とした C0168T55 試験では本剤 5mg/kg が単回投与され、他の 3 試験では本剤 3~10mg/kg が 0、2、6 週、以後 8 又は 12 週間隔で約 1 年間投与された。川崎病を対象とした TA-650-22 試験及び小児を対象とした他疾患の海外臨床試験における有害事象の概要は表 6 のとおりであり、副作用を除き、川崎病での発現率が他疾患を上回る傾向は認められなかった。TA-650-

22 試験で認められた副作用の大半は二本鎖 DNA 抗体陽性であり (68.8% < 11/16 例 >)、10 歳超の被験者も含めた海外臨床試験における二本鎖 DNA 抗体陽性の発現率は、C0168T32 試験 7.0% (7/100 例)、C0168T47 試験 6.9% (7/101 例)、C0168T72 試験 4.8% (2/42 例) であったが、国内試験と海外臨床試験では抗 dsDNA 抗体の測定に関する規定が異なるため¹⁴、結果解釈には留意する必要があると考える。

表 6 TA-650-22 試験及び海外臨床試験において本剤を投与された 10 歳以下の被験者における有害事象の概要

	TA-650-22 試験 川崎病 (16 例)	海外臨床試験 統合データ (79 例)	C0168T32 試験 若年性特発性 関節炎 (48 例)	C0168T47 試験 クローン病 (15 例)	C0168T55 試験 ^a クローン病 (5 例)	C0168T72 試験 潰瘍性大腸炎 (11 例)
平均観察期間 (週)	8.0	41.5	44.7	47.7	6.8	35.1
有害事象	15 (93.8)	70 (88.6)	46 (95.8)	14 (93.3)	0	10 (90.9)
副作用	11 (68.8)	34 (43.0)	22 (45.8)	7 (46.7)	0	5 (45.5)
重篤な有害事象	0	17 (21.5)	9 (18.8)	5 (33.3)	0	3 (27.3)
感染症	6 (37.5)	50 (63.3)	33 (68.8)	11 (73.3)	0	6 (54.5)
重篤な感染症	0	7 (8.9)	4 (8.3)	3 (20.0)	0	0
Infusion reaction	0	18 (22.8)	13 (27.1)	3 (20.0)	0	2 (18.2)
重篤な Infusion reaction	0	2 (2.5)	2 (4.2)	0	0	0

例数 (%)

a) 市販されている本剤による維持療法を受けているクローン病患者を対象に、本剤 5mg/kg が単回投与された試験

また、クローン病患者に対する本剤の使用成績調査 (調査期間: 2002 年 5 月~2008 年 9 月) において収集された 15 歳未満の小児投与例 31 例 (平均年齢 < 範囲 > : 11.2 歳 < 1~14 歳 >) において、副作用及び重篤な副作用はそれぞれ 14 及び 6 例に認められた。10 歳以下の小児で認められた副作用の内訳は、白血球数減少/好中球減少症、細菌感染、発熱、顔面浮腫、蕁麻疹、呼吸困難、そう痒症及び発疹であり、転帰はいずれも回復又は軽快であった。

なお、本剤を含む抗 TNF α 抗体製剤の使用により小児及び若年成人でリンパ腫等の悪性腫瘍のリスクが上昇するとの解析結果に基づき、2010 年 4 月に添付文書を改訂したが、それ以降に得られた安全性情報から小児での悪性腫瘍の発現リスクに関する更なる懸念は示唆されておらず、新たな注意喚起は不要と考えた。

以上より、TA-650-22 試験、小児を対象とした他疾患の海外臨床試験及び製造販売後安全性情報において認められた事象は成人で報告されている事象と同様であったことから、既承認効能・効果と同様の安全対策を実施することにより、リスクを管理することは可能と考える。

機構は、川崎病の好発年齢が定期予防接種の対象年齢と重複することから、生ワクチン接種後の本剤の安全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。

生ワクチン接種後の免疫抑制療法等の実施については、生ワクチン接種後 3~4 週間後の投与間隔をあけることが推奨されており (Veereman-Wauters G et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 54: 830-837, 2012、香川哲朗. *Anesthesia 21 century.* 10: 17-20. 2008)、川崎病急性期治療の診療ガイドラインでは、生ワクチン接種後の投与間隔について「エビデンスは乏しいが、専門家の意見として 2~3 ヶ月は空けていた方が安全と考えられている」と記載されている (佐地勉ら. *日小児循環器会誌* 28: s1-s28, 2012)。また、特に BCG 接

¹⁴ TA-650-22 試験では、全被験者で抗 dsDNA 抗体が測定され、抗 dsDNA IgG 抗体が 12IU/mL 超又は抗 dsDNA IgM 抗体が 6U/mL 以上の場合に陽性とし、陰性から陽性又は陽性から陽性 (悪化方向) の場合を有害事象及び副作用として取り扱うこととされた。一方、海外臨床試験では、抗核抗体が 40 倍以上又は 160 倍以上となった場合にのみ抗 dsDNA 抗体が測定された。

種については、「川崎病に対するインフリキシマブ使用における指針（案）」において BCG 接種後 6 ヶ月以上経過していることが、本剤の適用条件の一つとして挙げられているほか（加藤達夫ら、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）難治性川崎病の治療ガイドライン作成に関する研究 平成 22 年度 総括研究報告書 1-17, 2010）、通常 3 ヶ月以内に接種部位は治癒するが、まれに治癒まで時間がかかる場合があることが記載されている（岡部信彦ら、予防接種に関する Q&A 集 第 14 版, 2014）。以上を踏まえ、BCG を含む生ワクチン接種後、十分な期間を経ずに本剤を投与することは避けるべきであるが、急性疾患である川崎病では早急な治療が必要な場合も想定されるため、BCG を含む生ワクチン接種後に、やむを得ず十分な間隔をあけることができない場合は、個々のベネフィット・リスクを慎重に判断した上で、感染症の発現に十分注意する必要があると考える。

機構は、初回 IVIG 療法不応な川崎病患者における本剤の安全性プロファイルについて、既承認効能・効果における国内臨床試験成績、小児を対象とした海外臨床試験成績、使用成績調査結果と比較して、特段の懸念となる問題は認められていないが、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、製造販売後調査において、川崎病における本剤の安全性をさらに検討する必要があると考える。特に、川崎病の好発年齢を踏まえると、本剤の投与を避けるべき生ワクチン接種後の期間及び生ワクチン接種後に本剤を投与したときの安全性は重要な情報であるが、現時点で確立した知見は得られていないことから、診療ガイドライン等の情報も参考にした上で、医師が個々の患児のベネフィット・リスクを判断し、投与の可否を決定していくものとする。なお、生ワクチン接種後の本剤の安全性については、製造販売後においても公表文献等を含めて引き続き情報収集する必要があると考える。

（3）臨床的位置付け及び効能・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より、本剤は国内外ともに既存治療で効果不十分な川崎病患者に対する治療選択肢の一つと考える（「＜提出された資料の概略＞（2）国内外の診療ガイドラインにおける記載、（3）公表文献における記載」の項参照）。

また、「（1）有効性について」及び「（2）安全性について」の項における検討のとおり、標準的治療である IVIG 療法実施後も解熱が認められず冠動脈障害の発生リスクを有する川崎病患者を対象とした国内試験等より、本剤の有効性は期待でき、新たな安全性上の懸念は示唆されていないことから、既承認薬の効能・効果の記載も勘案して、本剤の効能・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 川崎病の急性期」と設定することは可能と判断した。

（4）用法・用量について

機構は、「（1）有効性について」及び「（2）安全性について」の項における検討、及び国内外の診療ガイドラインの内容等を踏まえ、川崎病患者に対する本剤の用法・用量について、「通常、体重 1kg 当たり 5mg を単回点滴静注する」と設定することは可能と判断した。

（5）製造販売後の安全対策について

機構は、川崎病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。

2013 年度 Diagnosis Procedure Combination（以下、「DPC」）導入の影響評価に関する調査結果及び第 22

回川崎病全国調査成績等を踏まえると、ほとんどの川崎病患児は DPC が導入されているような、比較的規模の大きな医療機関で治療されていると推測される。10 件以上の川崎病の治療実績を有する DPC 導入施設の 97.6% (523/536 施設) で、関節リウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎等の既承認効能・効果に対して本剤が使用されており、川崎病の治療が行われる主要な医療機関においては、本剤に対する安全管理体制が既に整備されているため、必要に応じて、川崎病の治療に精通した医師が、本剤の使用経験があり本剤の副作用の対応に精通した医師と連携をとることは可能と考える。また、上述のように新規納入施設は限られると推測されるものの、当該施設の医師及び薬剤師に対して副作用や適正使用に関する留意点を納入前に確実に説明し、理解を得る等、既承認効能・効果と同様の安全確保措置を継続し、適正使用を推進する予定である。

機構は、川崎病の治療においても、本剤の使用が想定される医療機関に情報提供用資材を配布し、使用する医師が本剤の安全性プロファイルを熟知することは重要と考える。また、川崎病に対しても既承認効能・効果と同様の安全対策を実施するとともに、国内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、川崎病患児に対する本剤の使用実態下における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。

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

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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、5.3.5.1.1) 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、既存治療で効果不十分な川崎病に対する本剤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。本剤は、既存治療で効果不十分な川崎病に対して新たな薬物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、既承認効能・効果と比較し、川崎病患児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、臨床試験での検討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 11 月 18 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 27 年 5 月 15 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 日付け 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は、専門委員より支持された。

(2) 安全性について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した本剤の安全性に関する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。

- 川崎病患児の年齢分布を踏まえると、生ワクチン、特に BCG 接種前後に本剤が投与される可能性が高いと考えられる。したがって、製造販売後調査において生ワクチン接種前後に本剤を投与したときの安全性について検討可能となるよう、生ワクチンの種類及び接種時期等に関する情報を収集するとともに、個々の患児のベネフィット・リスクを慎重に判断した上で、生ワクチン接種後の本剤投与の可否又は本剤投与後の生ワクチン接種の可否を決定するよう注意喚起することが重要である。
- 川崎病は 1 歳前後に好発する疾患であるため、国内試験 (TA-650-22 試験) で組み入れられていない 1 歳未満の患児に本剤が投与される可能性も十分に想定されるが、小児における本剤の安全性情報は限られていること、生ワクチンに起因する感染症発現が懸念されることから、1 歳未満の患児に対して本剤を使用する場合には副作用の発現に十分注意する旨の注意喚起を行い、当該集団における本剤の安全性については製造販売後調査において引き続き検討する必要がある。

機構は、公表文献において 1 歳未満の患児における重篤な有害事象等の安全性上の問題は示唆されていないこと及び専門協議での議論を踏まえ、1 歳未満の乳児に対する使用経験が得られていないため、これらの患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与し、副作用の発現に十分注意する旨を注意喚起することが適切と判断した。また、審査報告 (1) の「II. 3. 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> (2) 安全性について、(5) 製造販売後の安全対策につ

いて」の項における検討、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7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8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7 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、腸管型ベーチェット病） 小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現 	<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（ベーチェット病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、血管型ベーチェット病） 小児に関する有効性（川崎病） 		

表8 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（ベーチェット病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、血管型ベーチェット病の長期使用に関する調査） 特定使用成績調査（川崎病の小児に関する調査） 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査（川崎病） 医療従事者向け資材の作成と提供 患者向け資材の作成と提供 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9のとおり、既存治療で効果不十分な川崎病患者を対象に、目標例数を140例、観察期間を1ヵ月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）、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、生ワクチン接種に起因する感染症を重点調査項目として、使用実態下における本剤の安全性及び有効性について検討すること、また、上記の観察期間に加え、本剤投与1ヵ月後から川崎病発症6ヵ月後を追跡調査期間として設定し、生ワクチンの接種の有無及び生ワクチン接種に起因する感染症発現の有無について検討すること等を説明した。

表9 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安全性及び有効性に関する情報収集
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川崎病患者
観察期間	1ヵ月
予定症例数	140例
重点調査項目	重篤な感染症（結核、ニューモシテリス肺炎、サイトメガロウイルス感染症を含む）、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、生ワクチン接種に起因する感染症
主な調査項目	患者背景（既往歴、前治療歴等） 本剤の投与状況 有効性評価 有害事象 臨床検査（抗 dsDNA-IgG 抗体を含む） 生ワクチンの種類、接種月齢（年齢）及び生ワクチン接種から本剤投与までの期間

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、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本申請を承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は本申請に係る効能・効果で希少疾病用医薬品に指定されていることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量についての再審査期間は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
川崎病の急性期
 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¹⁵）

[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

¹⁵ 点線部については、製造販売承認事項一部変更承認（平成27年8月24日）に伴い、変更・追記された。

重 1 kg 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。

<川崎病の急性期>

通常、体重 1kg 当たり 5mg を単回点滴静注する。

<クローン病>

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。

<潰瘍性大腸炎>

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。

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¹⁾)

[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。