

---

レミケード<sup>®</sup>点滴静注用 100  
製造販売承認事項一部変更承認申請書  
添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.5 臨床に関する概括評価

田辺三菱製薬株式会社

## 目次

略語・略号一覧.....	4
2.5 臨床に関する概括評価.....	6
2.5.1 製品開発の根拠.....	6
2.5.1.1 薬理学的分類の特定.....	6
2.5.1.2 治療、予防、診断の目標となる疾患（目標適応症）の臨床的/病態生理学的側面.....	6
2.5.1.2.1 川崎病の病態.....	6
2.5.1.2.2 川崎病に対する治療と問題点.....	8
2.5.1.3 目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景.....	9
2.5.1.4 臨床開発計画.....	10
2.5.1.4.1 海外の用法・用量.....	10
2.5.1.4.2 国内開発計画.....	10
2.5.1.4.3 臨床試験データパッケージ.....	11
2.5.1.5 試験のデザイン、実施、解析に関して、現行の標準的方法との一致点、不一致点.....	11
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....	11
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....	12
2.5.4 有効性の概括評価.....	13
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験.....	13
2.5.4.2 試験デザイン.....	13
2.5.4.3 有効性評価.....	14
2.5.4.4 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性.....	14
2.5.4.5 有効性に関する臨床試験成績及び文献情報.....	15
2.5.4.5.1 初回 IVIG 療法不応川崎病患者における有効性.....	15
2.5.4.5.2 推奨用法・用量.....	29
2.5.4.5.3 結論.....	29
2.5.5 安全性の概括評価.....	30
2.5.5.1 安全性の評価方法.....	30
2.5.5.2 被験薬及び対照薬投与の対象となった患者集団の特徴及び曝露の程度.....	30
2.5.5.2.1 被験者集団の特徴.....	30
2.5.5.2.2 曝露状況.....	31
2.5.5.3 有害事象の概観.....	32
2.5.5.4 比較的良好に見られる有害事象.....	33
2.5.5.5 重篤な有害事象.....	35

2.5.5.5.1	死亡	35
2.5.5.5.2	その他の重篤な有害事象	35
2.5.5.6	その他の重要な有害事象	35
2.5.5.6.1	中止に至った有害事象	36
2.5.5.6.2	感染症	36
2.5.5.6.3	Infusion reaction	37
2.5.5.6.4	悪性腫瘍	38
2.5.5.6.5	自己抗体, 及び自己免疫疾患 (ループス様症状)	38
2.5.5.6.6	遅発性過敏反応 (血清病様反応を含む)	40
2.5.5.6.7	脱髄疾患	40
2.5.5.6.8	肝機能障害	41
2.5.5.6.9	横紋筋融解症	41
2.5.5.7	臨床検査, バイタルサイン, 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	41
2.5.5.7.1	臨床検査	41
2.5.5.7.2	バイタルサイン	42
2.5.5.7.3	心電図検査, 心臓超音波検査	43
2.5.5.8	小児を対象とした臨床試験	43
2.5.5.9	用量の考察	43
2.5.5.10	薬物相互作用	44
2.5.5.11	妊婦及び授乳時の使用	44
2.5.5.12	過量投与に対する反応	44
2.5.5.13	依存性, 反跳現象, 薬物乱用	44
2.5.5.14	文献情報	44
2.5.5.14.1	川崎病の診療ガイドライン	44
2.5.5.14.2	川崎病患者に対する安全性に関する論文情報	45
2.5.5.15	安全性に関する結論	45
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	46
2.5.6.1	ベネフィット	46
2.5.6.2	リスク	47
2.5.6.3	結論	48
2.5.7	参考文献	51

## 略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ATI	Antibodies to infliximab	抗インフリキシマブ抗体
AUC	Area under the serum concentration-time curve	血清中薬物濃度時間曲線下面積
AUC <sub>0-48</sub>	Area under the serum concentration-time curve from time zero to 48 hour	時間 0 から投与開始 48 時間後までの血清中薬物濃度時間曲線下面積
AUC <sub>0-∞</sub>	Area under the serum concentration-time curve from zero to infinity	時間 0 から無限大時間まで外挿した血清中薬物濃度時間曲線下面積
BCG	Bacille de Calmette et Guérin	カルメット-ゲラン桿菌
CL	Clearance	見かけの全身クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
CT 検査	Computed tomography	コンピューター断層検査
dsDNA	double stranded deoxyribonucleic acid	二本鎖 DNA
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IL-6	Interleukin-6	インターロイキン-6
IVIG	Intravenous Immunoglobulin	静注用人免疫グロブリン
Kel	Apparent terminal elimination rate constant	末端消失相の消失速度定数
MCLS	acute febrile Muco-Cutaneous Lymph-node Syndrome	急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	—	ICH 国際医薬用語集日本語版
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
n	Number of subjects	解析対象被験者数
NSAIDs	Non-Steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
Q1	Lower Quartile	第 1 四分位点
Q3	Upper Quartile	第 3 四分位点
QOL	Quality of life	生活の質

略語・略号	略していない表現 (英語)	略していない表現 (日本語)
SD	Standard deviation	標準偏差
SOC	System Organ Class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	末端消失相の半減期
$t_{max}$	Time to maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
TNF $\alpha$	Tumor necrosis factor-alpha	腫瘍壊死因子 $\alpha$
VGIH	Venoglobulin <sup>®</sup> IH	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン (商品名: 献血ヴェノグロブリン <sup>®</sup> IH)
$V_{ss}$	Apparent distribution volume at steady state	定常状態における見かけの分布容積
$V_z$	Apparent distribution volume at elimination phase	末端消失相から求めた見かけの分布容積

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 2.5.1 製品開発の根拠

#### 2.5.1.1 薬理学的分類の特定

インフリキシマブ（以下、本剤）は米国セントコア社（現 Janssen Biotech, Inc.）により遺伝子組換え技術を用いて創製された抗ヒト腫瘍壊死因子（以下、TNF） $\alpha$  モノクローナル抗体であり、ヒト TNF $\alpha$  に特異的なマウス由来の抗原結合可変領域と、ヒト IgG1,  $\kappa$  アイソタイプ抗体の定常領域を有する。本剤は TNF $\alpha$  が関与する種々の炎症性疾患に対して、TNF $\alpha$  の中和及び膜結合型 TNF $\alpha$  の発現細胞の傷害により効果を発揮する。

本剤は 1998 年以降、クローン病、関節リウマチ、強直性脊椎炎、尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、潰瘍性大腸炎及びベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の治療薬として、2015 年 8 月時点で本邦を含め世界 106 ヶ国で承認され、約 244 万人に投与されている。国内では 2002 年 1 月にクローン病寛解導入について承認されて以降、2003 年 7 月に関節リウマチ、2007 年 1 月にベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、2007 年 11 月にクローン病維持療法、2009 年 7 月に関節リウマチにおける関節の構造的損傷の防止、2010 年 1 月に乾癬、2010 年 4 月に強直性脊椎炎、2010 年 6 月に潰瘍性大腸炎、2015 年 8 月に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（全病型において 10 mg/kg への増量を含む）の治療薬として承認されている。更に、関節リウマチについては 2009 年 7 月に 10 mg/kg までの増量及び 4 週間隔までの投与間隔の短縮、クローン病については 2011 年 8 月に 10 mg/kg への増量が承認されており、

#### 2.5.1.2 治療、予防、診断の目標となる疾患（目標適応症）の臨床的/病態生理学的側面

##### 2.5.1.2.1 川崎病の病態

川崎病（MCLS ; acute febrile Muco-Cutaneous Lymph-node Syndrome, 急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群）は、病理組織学的には血管炎症候群の一つに分類され、4 歳以下の乳幼児に好発する原因不明の急性熱性疾患である。厚生労働省川崎病研究班により作成された川崎病（MCLS）診断の手引き（改訂第 5 版）[1] では、[表 2.5.1.2-1] に示した 6 つの主要症状のうち 5 つ以上の症状を伴うものを川崎病と診断する。ただし、4 つの症状しか認められなくても、経過中に断層心エコー法もしくは、心血管造影法で、冠動脈瘤（いわゆる拡大を含む）が確認され、他の疾患が除外されれば川崎病と診断するとされている。また、川崎病の临床上、留意すべき症候及び所見が参考条項として付記されている。

表 2.5.1.2-1 川崎病の主要症状及び参考条項 [1]

A 主要症状	
<ol style="list-style-type: none"> <li>5 日以上続く発熱（ただし、治療により 5 日未満で解熱した場合も含む）</li> <li>両側眼球結膜の充血</li> <li>口唇、口腔所見：口唇の紅潮、いちご舌、口腔咽頭粘膜のびまん性発赤</li> <li>不定形発疹</li> <li>四肢末端の変化：（急性期）手足の硬性浮腫、掌蹠ないしは指趾先端の紅斑（回復期）指先からの膜様落屑</li> <li>急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹</li> </ol>	
B 参考条項	
以下の症候および所見は、本症の臨床上、留意すべきものである。	
<ol style="list-style-type: none"> <li>心血管：聴診所見（心雑音、奔馬調律、微弱心音）、心電図の変化（PR・QT の延長、異常 Q 波、低電位差、ST-T の変化、不整脈）、胸部 X 線所見（心陰影拡大）、断層心エコー図所見（心膜液貯留、冠動脈瘤）、狭心症状、末梢動脈瘤（腋窩など）</li> <li>消化器：下痢、嘔吐、腹痛、胆嚢腫大、麻痺性イレウス、軽度の黄疸、血清トランスアミナーゼ値上昇</li> <li>血液：核左方移動を伴う白血球増多、血小板増多、赤沈値の促進、CRP 陽性、低アルブミン血症、<math>\alpha 2</math> グロブリンの増加、軽度の貧血</li> <li>尿：蛋白尿、沈査の白血球増多</li> <li>皮膚：BCG 接種部位の発赤・痂皮形成、小膿疱、爪の横溝</li> <li>呼吸器：咳嗽、鼻汁、肺野の異常陰影</li> <li>関節：疼痛、腫脹</li> <li>神経：髄液の単核球増多、けいれん、意識障害、顔面神経麻痺、四肢麻痺</li> </ol>	

国内の川崎病の年間発症数は、1970 年より 2 年ごとに全国調査が行われており、最新の第 22 回川崎病全国調査成績 [2] では、2011 年 12,774 名、2012 年 13,917 名、合計 26,691 名であり、年々増加傾向にある [表 2.5.1.2-2]。年齢別の発症数では、4 歳以下の発症割合が全体の 88.1% (23,521/26,691 名) であり、3 歳未満及び 1 歳未満でも、それぞれ全体の 66.2% (17,659/26,691 名)、24.2% (6,468/26,691 名) と低年齢に多く発症する疾患である。

表 2.5.1.2-2 川崎病全国調査結果成績の概要

調査回数	調査年	患者総数	初回 IVIG 療法を受けた割合	初回 IVIG 療法不応例 <sup>1)</sup> の割合	急性期（第 30 病日まで）に心障害が起きた割合	急性期（第 30 病日まで）以降に心障害が残った割合
第 15 回 [3]	1997-1998	12,966	84.0%	—	20.1%	7.0%
第 16 回 [4]	1999-2000	15,314	86.0%	—	18.1%	5.9%
第 17 回 [5]	2001-2002	16,952	86.0%	—	16.2%	5.0%
第 18 回 [6]	2003-2004	19,138	85.8%	15.6%*	13.6%	4.4%
第 19 回 [7]	2005-2006	20,475	86.0%	16.2%*	12.9%	3.8%
第 20 回 [8]	2007-2008	23,337	87.0%	16.5%*	11.0%	3.2%
第 21 回 [9]	2009-2010	23,730	89.5%	16.6%	9.3%	3.0%
第 22 回 [2]	2011-2012	26,691	91.2%	17.0%	9.3%	2.8%

1) 初回 IVIG 不応例：通常総量 2 g/kg の IVIG 投与終了後 24 時間以上持続する発熱、又は 24 時間以内に再発熱が認められた場合とする。判定には発熱以外の急性期症状や検査結果の改善度も勘案する。

\*：第 18～20 回の調査は、初回 IVIG 投与後の追加 IVIG 投与の割合を記載した。

川崎病は急性期炎症反応が起こる第 30 病日までを急性期、それ以降を遠隔期に分けられる。川崎病の最も大きな問題は、急性期の炎症により冠動脈の拡大や瘤の形成などの冠動脈病変が引き起こされることである。冠動脈病変は、組織学的に汎冠動脈炎が第 8～9 病日に始まり、

冠動脈の拡大が軽度の場合には遠隔期までに退縮するといわれている。しかし、8 mm 以上の巨大な冠動脈瘤が形成された場合は退縮傾向がほとんどないといわれている [10]。冠動脈病変が遠隔期以降も残存した場合には、生涯にわたって定期的な経過観察、選択的冠動脈造影などの検査、抗血栓療法及び運動制限が必要となり [11]、それでもなお血栓症や動脈硬化症などによる突然死の危険性があり、患者の QOL が著しく低下する。

#### 2.5.1.2.2 川崎病に対する治療と問題点

川崎病の急性期治療では、冠動脈病変の合併を防ぐことが最も重要とされており、そのために発熱などの急性期炎症反応を第 8～9 病日までに鎮静化させることが目標とされている [10]。近年、初期治療として初回静注用免疫グロブリン（以下、IVIg）療法が確立し、川崎病患者の 91.2% に使用されている [表 2.5.1.2-2]。多くの患者は、初回 IVIg 療法で速やかな解熱と炎症反応の改善が得られ、冠動脈病変の合併頻度は減少した。しかしながら、未だに急性期に冠動脈病変を含む心障害が 9.3% に発現し、後遺症が残存した割合も 2.8% に存在しており、完全に抑制できないことが問題となっている。初回 IVIg 療法で奏功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 17.0% (4,150/24,346 名) も存在 [表 2.5.1.2-2] し、初回 IVIg 療法不応例の約 25% に冠動脈病変が合併するとの報告 [12] がある。そのため、初回 IVIg 療法不応例に対する速やかな追加治療の選択及び実施は非常に重要である。現在の初回 IVIg 療法不応例に対する追加治療は、追加 IVIg 療法が 91.5% の患者に使用され標準療法となっているが、それでも約半数は奏功しないことが知られている [10]。また、初回 IVIg 療法不応例に対するその他の治療法には、ステロイド（内服、静注）、本剤、免疫調節薬（シクロスポリンなど）や血漿交換療法などが患者の症状に応じて試みられている [表 2.5.1.2-3]。ステロイドは、2013 年 9 月に川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）の保険適応を取得し、初回 IVIg 療法不応例の 30.0% に使用されている [表 2.5.1.2-3]。しかしながら、過去の後方視的研究において冠動脈が既に拡張し始めている場合のステロイド使用例では巨大冠動脈瘤が多いという報告がある [10]。さらに、2012 年 4 月に川崎病に対して保険適応となった血症交換療法は、体外循環の影響による乳幼児への負担があり、また、実施するための設備や技術も必要なため、実施できる医療機関が限られており、その結果 2.24% の実施 [表 2.5.1.2-3] にとどまっている。本剤を含めてその他の療法は適応外での使用である。一方で、平成 24 年には「川崎病急性期治療のガイドライン（平成 24 年改訂版）」が発行され、それぞれの治療法におけるアルゴリズムが示された。しかしながら、本ガイドラインでも、現段階ではそれぞれの治療法の有用性に関する報告がまだまだ十分でないため、選択の順位をつけられる段階ではなく、ガイドライン中のエビデンスレベルと推奨クラスを参考に、各主治医が決定することが推奨されている [10]。

以上のように、川崎病の最も大きな問題である冠動脈病変の合併リスクは、初回 IVIg 療法不応例で高いと考えられ、初回 IVIg 療法不応例に対する追加治療法の選択は重要となる。しかしながら、現状で標準的に使用されている追加 IVIg 療法においても約半数に不応例が



存在しており、その他の治療法もエビデンスが不十分なため、より有効で安全な治療法の早期確立が望まれている。

表 2.5.1.2-3 初回 IVIG 投与後の追加治療法（初回 IVIG 不応例） [2]

総数	追加 IVIG	ステロイド	インフリキシマブ	免疫調節薬	血漿交換
4,150 (100%)	3,798 (91.5%)	1,245 (30.0%)	179 (4.31%)	155 (3.73%)	93 (2.24%)

1 人の患者に複数の治療法が実施されている場合があるため、合計は総数を超える。

### 2.5.1.3 目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景

川崎病患者は、健常児や健常成人と比較して血清中 TNF $\alpha$  濃度が有意に高く、また、冠動脈病変を合併した患者では、合併していない患者に比べて血清中 TNF $\alpha$  濃度が高いとの報告がある [13] [14] [15]。IVIG 療法にもかかわらず冠動脈病変が合併した患者では、合併していない患者と比較して、治療前の TNF 受容体 I 型の血清中濃度は有意に高いとの報告 [16] もあり、川崎病において TNF $\alpha$  の関与が示唆されている。一方、非臨床試験では *Lactobacillus casei* 誘発川崎病モデルマウスを用いた検討で、TNF 受容体 I 型のノックアウトにより冠動脈の炎症が抑制されることが報告 [17] されている。本剤は TNF $\alpha$  が関与する種々の炎症性疾患に対して、TNF $\alpha$  の中和及び膜結合型 TNF $\alpha$  の発現細胞の傷害により効果を発揮する薬剤であり、静脈内投与でもあることから効果の発現が早く、急性期の川崎病の炎症反応を早期に終息させることが期待される。

実際の臨床における本剤の使用は、2004 年の Weiss らの報告 [18] に始まり、2010 年には厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服事業）による難治性川崎病の治療ガイドライン作成に関する研究で、総括研究報告書として 2008 年 7 月から 2009 年 8 月までの使用実態調査に基づき、川崎病に対するインフリキシマブ使用における指針（案）が示され [12]、現在までに国内外で多数報告されている。

このような使用報告は本剤の医療ニーズが高まっていることの現れであり、本剤は日本小児リウマチ病学会より「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、検討会議）に対して、「大量ガンマグロブリン治療に抵抗を示す重症川崎病」という効能で要望が出された。本要望に対して、「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班では、適応疾患の重篤性及び医療上の有用性について、大量ガンマグロブリン治療に抵抗を示す重症川崎病は生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）であり、既存の療法が国内にないと評価された。この専門作業班の評価を基に、第 6 回検討会議で医療上の必要性が高いと評価され、医療現場で早期に使用することができるように開発要請「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（平成 22 年 12 月 13 日付医政研発 1213 第 1 号、薬食審査発 1213 第 1 号）を受けたことから、初回 IVIG 療法不応の川崎病患者を対象とした臨床試験を計画した。





### 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本剤の、初回 IVIG 療法不応例の川崎病患者における血清中インフリキシマブ濃度及び抗インフリキシマブ抗体（以下、ATI）の産生に関して、国内臨床試験（試験番号：TA-650-22）の成績に基づいて評価した。

本剤を 5 mg/kg にて初回 IVIG 療法不応例の川崎病患者に単回静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度は、投与開始 3.23 時間後（平均値. 以降, 平均値を記載）に最高血清中濃度 ( $C_{max}$  : 69.80  $\mu\text{g/mL}$ ) に到達した後, 半減期 ( $t_{1/2}$ ) 179.3 時間で消失した. 被験者年齢 (1 歳から 6 歳) に対する  $C_{max}$  及び見かけの全身クリアランスの相関は低かった ([2.7.2.2] 参照).

ATI の評価では, ATI 陰性, 陽性及び評価不能の被験者の割合は, それぞれ 25.0% (4/16 名), 43.8% (7/16 名) 及び 31.3% (5/16 名) であった. ATI 評価不能の被験者の  $t_{1/2}$  及び血清中濃度時間曲線下面積 (AUC) は, ATI 陰性及び陽性の被験者に比較して, それぞれ延長及び大きかった. 一方, ATI 陰性及び陽性の被験者の  $t_{1/2}$  及び AUC に ATI 判定による共通した傾向は認められなかった ([2.7.2.2] 参照).

本剤を 5 mg/kg にて単回静脈内投与した時の血清中濃度は成人クローン病被験者にて評価されていることから, 本結果と川崎病被験者における血清中インフリキシマブ濃度推移を比較した. 川崎病被験者における血清中インフリキシマブ濃度は, クローン病被験者に比較して若干, 低かった. 一方,  $t_{1/2}$  に明確な違いは認められなかった ([2.7.2.3.1] 参照).

本剤投与開始 48 時間以内に解熱が認められた被験者 (達成例) 及び解熱時点が認められなかった被験者 (未達成例) における血清中インフリキシマブ濃度を比較した. 達成例及び未達成例における  $C_{max}$  及び投与開始 48 時間後までの AUC ( $AUC_{0-48}$ ) はほぼ同程度であり, 血清中インフリキシマブ濃度と臨床効果に明確な相関は認められなかった ([2.7.2.3.2] 参照).

## 2.5.4 有効性の概括評価

## 2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験

本剤の有効性は、国内臨床試験（試験番号：TA-650-22、以下、本治験）の成績に基づいて評価した。有効性評価に用いた臨床試験内容を〔表 2.5.4.1-1〕に示した。

表 2.5.4.1-1 有効性評価に用いた臨床試験

試験番号	TA-650-22
対象患者	初回 IVIG 療法不応の川崎病患者
試験デザイン	ランダム化，非盲検，実薬対照，並行群間，多施設共同試験
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・被験薬：TA-650</li> <li>・用量及び投与方法：投与日の体重 1 kg 当たり 5 mg の TA-650 を 2 時間以上かけて緩徐に点滴静注。投与液量は，体重が 25 kg 未満の場合は約 50 mL，25 kg 以上の場合は約 100 mL。</li> <li>・対照薬：VGIH</li> <li>・用量及び投与方法：投与日の体重 1 kg 当たり 2 g（40 mL）の VGIH を 20 時間以上かけて緩徐に点滴静注。</li> </ul>
有効性評価期間	治験薬投与開始から 56 日間
主要有効性評価項目	治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率
副次的有効性評価項目	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 解熱率（治験薬投与開始 24，72 時間以内，72 時間以降）</li> <li>2) 有熱期間</li> <li>3) 冠動脈病変の発現率</li> <li>4) 急性期治療有効率</li> <li>5) 急性期主要症状の有無</li> <li>6) 白血球数，好中球数，血小板数，アルブミン，CRP</li> </ol>
目標被験者数	1 群 50 名（合計 100 名）
有効性解析対象被験者数	TA-650 群 16 名，VGIH 群 15 名：合計 31 名

## 2.5.4.2 試験デザイン

本治験は、初回 IVIG 療法不応の川崎病患者を対象としたランダム化，非盲検，実薬対照，並行群間，多施設共同試験である。本剤 5 mg/kg を単回投与し，有効性及び安全性について，ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン（以下，VGIH）2 g/kg 単回投与を対照として比較検討した。併せて，本剤の薬物動態についても検討した。

対象患者は，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（厚生労働省川崎病研究班作成改訂 5 版）」〔1〕に基づき，川崎病の 6 つの主要症状のうち 5 つ以上を伴う川崎病患者のうち，1 歳以上 10 歳以下の初回 IVIG 療法不応例とした。初回 IVIG 療法不応例の定義は，初回 IVIG 療法（2 g/kg 単回投与）の投与終了後 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 のいずれかが投与前よりも投与終了後 24～36 時間以内に上昇方向に悪化した患者とした。なお，登録時に腋窩温 37.5℃以上の発熱を認め，第 8 病日までに治験薬を投与できる患者を対象とし，登録前日又は登録日の心臓超音波検査で，冠動脈に異常所見が認められた患者は対象から除外した。

有効性評価期間は治験薬投与開始 56 日後までの期間とし、目標被験者数は各群 50 名の合計 100 名とした。しかしながら、予定した目標被験者数の集積は困難であったため、機構と相談し、最終的に 31 名（本剤群 16 名、VGIH 群 15 名）の登録で終了とした（[2.5.1.4.2] 参照）。

#### 2.5.4.3 有効性評価

川崎病の急性期治療のゴールは、冠動脈病変の発生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鎮静化（有熱期間の短縮や炎症マーカーの早期低下）させることである。

有効性は、急性期の炎症の抑制作用を評価するために、治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率を主要有効性評価項目として検討した。更に、治験薬投与開始 24, 72 時間以内の解熱率、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 及び IL-6 などに加え、急性期治療有効率も検討した。真のエンドポイントである冠動脈病変の合併を防ぐ効果を正確に評価するために、中央判定で冠動脈病変の有無を検討した。

本治験では、体温は治験薬投与開始から 4 時間ごとを規定時点として測定した。体温が 37.5°C 未満の状態が 48 時間以上継続した場合を解熱と定義し、最初に 37.5°C 未満に低下した時点を解熱時点とした。この解熱時点を用いて、解熱率及び有熱期間を算出した。

急性期治療有効例は、治験薬投与開始から 7 日後又は 14 日後までに解熱し、かつ併用禁止薬・療法による追加治療が不要であり、急性期の治療をコントロールできた被験者とした。

冠動脈病変は、被験者の年齢が 5 歳未満の場合には冠動脈内径値が 3 mm 以上、5 歳以上の場合には 4 mm 以上の場合に、冠動脈病変ありと定義した [19]。冠動脈病変が好発する部位とされている右冠動脈、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 部位を評価対象とした。冠動脈病変の有無は、マスキング・盲検化作業後に提供された心臓超音波検査の動画データを用い、冠動脈病変判定委員 3 名による中央判定により評価した。また、川崎病では第 30 病日以内は急性期、それ以降は遠隔期とされているため、第 30 病日以内である投与開始 21 日後までのデータは急性期、投与開始 56 日後のデータは遠隔期として評価した。なお、登録日データは治験薬投与前（0 日）又はその前日に実施されたものを使用した。

#### 2.5.4.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

登録された被験者は 31 名で、性別、年齢を因子とした動的割付にて投与群に割付され、すべての被験者が治験薬の投与を受けた。投与群別の被験者数は本剤群 16 名、VGIH 群 15 名であった。

治験薬投与後、評価期間中に治験を中止した被験者は 14 名で、中止率は本剤群 31.3% (5/16 名)、VGIH 群 60.0% (9/15 名) であった。治験の中止理由は、すべて「原疾患の悪化のため（追加治療あり）」であり、中止後速やかに追加治療が実施された。追加治療としては、市販



のレミケードを含め、追加 IVIG 療法、血漿交換療法、シクロスポリン、ウリナスタチン及びステロイド（静注、内服）が実施された。市販のレミケードは、VGIH 群の 6 名に投与され、6 名中 5 名では 3 次治療の位置づけであった。残り 1 名については、血漿交換療法、追加 IVIG 療法、シクロスポリン及びウリナスタチンの追加治療でも効果不十分であったため、更に市販のレミケードが投与された。いずれの被験者も市販のレミケード投与後の追加治療は必要なかった。

登録された被験者 31 名の男性の割合は本剤群 62.5% (10/16 名)、VGIH 群 73.3% (11/15 名)、登録時の年齢（平均値±SD）は本剤群 2.9±1.4 歳、VGIH 群 2.5±0.8 歳であった。また、身長（平均値±SD）は本剤群 95.8±12.8 cm、VGIH 群 93.0±6.6 cm、体重（平均値±SD）は本剤群 14.40±3.56 kg、VGIH 群 13.23±1.59 kg であり、両群でほぼ同様であった。

また、治験薬投与開始時の川崎病の病日（中央値）は両群共に 7.0 病日であった。登録時及び治験薬投与開始日（0 日）の体温（平均値±SD）は、本剤群はそれぞれ 38.97±0.79°C、39.13±1.11°C、VGIH 群はそれぞれ 38.71±0.89°C、39.10±0.89°Cであった。登録時の合併症は、本剤群 43.8% (7/16 名)、VGIH 群 40.0% (6/15 名) に認められた。以上のように、治験薬投与前の川崎病の症状や合併症の有無などにおいて、両群でほぼ同様であった。

川崎病治療のために使用された初回 IVIG 製剤は、本剤群では「献血ベニロン®-I」が 37.5% (6/16 名) と最も多く、次いで「献血ヴェノグロブリン®IH」31.3% (5/16 名)、「献血グロベニン®-I」18.8% (3/16 名)、「日赤ポリグロビン®N 注 5%、10%」12.5% (2/16 名) の順であった。VGIH 群では「献血ベニロン®-I」及び「日赤ポリグロビン®N 注 5%、10%」が共に 40.0% (6/15 名) と最も多く、次に「献血ヴェノグロブリン®IH」20.0% (3/15 名) であり、「献血グロベニン®-I」が使用された被験者はなかった。

また、治験薬投与前（0 日）の血中 IL-6 及び TNF $\alpha$  の中央値は群間で大きく異ならなかったが、CRP の中央値は本剤群より VGIH 群で高かった。本治験では性別、年齢を因子とした動的割付にて投与群に割付されたが、結果として CRP に不均衡が認められた。

以上のように、治験薬投与前の被験者背景は群間で CRP に不均衡が認められたが、そのほかの項目については、ほぼ同様であった。（[2.7.3.3.1] 参照）

#### 2.5.4.5 有効性に関する臨床試験成績及び文献情報

##### 2.5.4.5.1 初回 IVIG 療法不応川崎病患者における有効性

###### 2.5.4.5.1.1 急性期炎症反応抑制効果

###### 2.5.4.5.1.1.1 解熱効果

主要な解析として投与群を主効果、性別を共変量とした一般化線形モデルを使用した LSmean に基づく治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率の点推定値を [表 2.5.4.5-1] 及び [図 2.5.4.5-1] に、尤度比検定により群間比較した結果を [表 2.5.4.5-2] に示した。点推定値（95%信頼区間）は、本剤群は 76.7% (56.6~96.7%)、VGIH 群は 37.0% (11.9~62.1%) であ

った。本剤群の点推定値（95%信頼区間）はVGIH群よりも39.7%（7.3～72.1%）上回っており、本剤群はVGIH群よりも治験薬投与開始48時間以内の解熱率が高かった（ $p=0.023$ ）。

表 2.5.4.5-1 治験薬投与開始48時間以内の解熱率（%）の推定（共変量を考慮）（FAS）

	LSmeanに基づく推定		
	点推定値	SE	95%信頼区間
TA-650群	76.7	10.2	56.6～96.7
VGIH群	37.0	12.8	11.9～62.1

治験薬群を主効果，性別を共変量とした一般化線形モデル

表 2.5.4.5-2 治験薬投与開始48時間以内の解熱率（%）の差の推定（共変量を考慮）（FAS）

	LSmeanに基づく差の推定			Type3分析の尤度比統計量	
	点推定値	SE	95%信頼区間	カイ2乗値	p値
TA-650群-VGIH群	39.7	16.5	7.3～72.1	5.15	0.023

治験薬群を主効果，性別を共変量とした一般化線形モデル

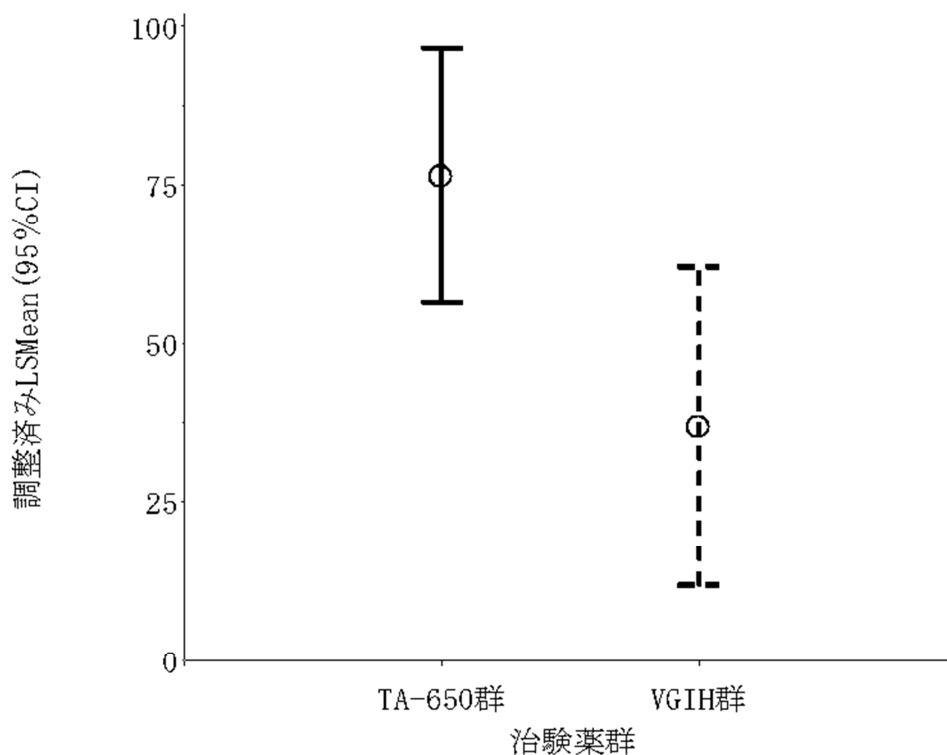


図 2.5.4.5-1 治験薬投与開始48時間以内の解熱率（%）（FAS）

FASにおける治験薬投与開始24, 48, 72時間以内の解熱率を[表 2.5.4.5-3]に示した。投与開始24, 48, 72時間以内の解熱率は、本剤群ではそれぞれ62.5%（10/16名）、75.0%（12/16名）、81.3%（13/16名）であり、VGIH群ではそれぞれ20.0%（3/15名）、33.3%（5/15名）、46.7%（7/15名）であった。また、解熱時点が治験薬投与開始72時間以降であった被験者は両群共になかった。



表 2.5.4.5-3 時点別の解熱率の推移 (FAS)

	TA-650群		VGIH群	
	解熱率 (%)	95%CI	解熱率 (%)	95%CI
治験薬投与開始24時間以内	62.5 (10/16)	35.4~84.8	20.0 (3/15)	4.3~48.1
治験薬投与開始48時間以内	75.0 (12/16)	47.6~92.7	33.3 (5/15)	11.8~61.6
治験薬投与開始72時間以内	81.3 (13/16)	54.4~96.0	46.7 (7/15)	21.3~73.4

FAS における治験薬投与開始時からの有熱期間を検討した。有熱期間（中央値）は本剤群 16.00 時間、VGIH 群 42.20 時間であった。本剤群の有熱期間は VGIH 群よりも短かった ([2.7.3.3.2.1.3] 参照)。

また、両群の治験薬投与開始時を基点とした有熱期間の Kaplan-Meier プロットを [図 2.5.4.5-2] に示した。

本剤群の解熱しない被験者の割合は VGIH 群よりも早く減少した。

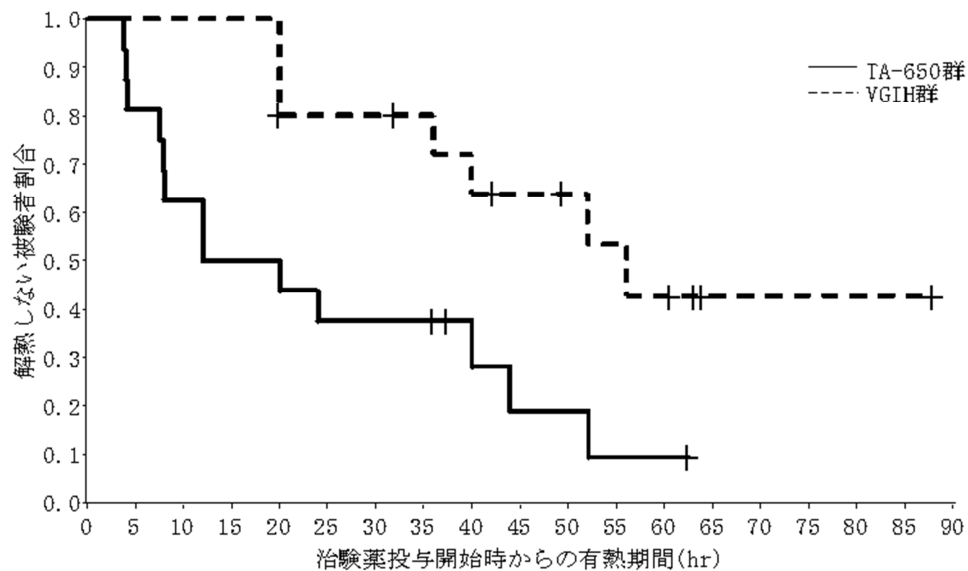


図 2.5.4.5-2 治験薬投与開始時を基点とした有熱期間 (hr) の Kaplan-Meier plot (FAS)

登録被験者数の累積率別に、両群の治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率の推移を検討した。登録被験者数の累積率が 25, 50, 75 及び 100%における本剤群の治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率は、それぞれ 75.0% (3/4 名), 87.5% (7/8 名), 83.3% (10/12 名), 75.0% (12/16 名) で 75.0~87.5%の範囲で推移し、VGIH 群はそれぞれ、25.0% (1/4 名), 50.0% (4/8 名), 33.3% (4/12 名), 33.3% (5/15 名) で 25.0~50.0%の範囲で推移した。また、登録被験者数の累積率が 25, 50, 75 及び 100%における本剤群と VGIH 群の群間差は、それぞれ 50.0%, 37.5%, 50.0%, 41.7%であり、いずれの累積率でも本剤の治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率は VGIH 群よりも高く推移した ([2.7.3.3.2.1.4] 参照)。

#### 2.5.4.5.1.1.2 急性期治療有効率

急性期治療有効例は、治験薬投与開始から7日後又は14日後までに解熱し、かつ併用禁止薬・療法による追加治療が不要であり、急性期の治療をコントロールできた被験者とした。

急性期治療有効例の割合を急性期治療有効率とし、投与開始7日後及び14日後の急性期治療有効率を〔表 2.5.4.5-4〕に示した。

投与開始7日後では本剤群 81.3% (13/16 名)、VGIH 群 46.7% (7/15 名)、投与開始14日後は本剤群 75.0% (12/16 名)、VGIH 群 40.0% (6/15 名)であった。

急性期炎症に対する治療をコントロールできた被験者割合は、投与開始7日後及び投与開始14日後共に、本剤群はVGIH群より高かった。

表 2.5.4.5-4 急性期治療有効率 (%) の推移 (FAS)

	TA-650群	VGIH群
投与開始7日後	81.3(13/16)	46.7(7/15)
投与開始14日後	75.0(12/16)	40.0(6/15)

#### 2.5.4.5.1.1.3 急性期主要症状数と臨床検査項目の推移

急性期主要症状の総数は、本剤群の方がVGIH群よりも投与開始1日後から速やかに減少し、投与開始14日後以降は両群共に全被験者ですべての症状が消失した。特に「腋窩温 37.5℃以上の発熱」では、本剤群の方が消失は速やかであった。〔2.7.3.3.2.3〕参照。

また、急性期炎症反応に伴い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、アルブミン及びCRPの推移(中央値)について治験薬投与前(0日)の値にやや相違があったものの、群間で投与後の推移はほぼ同様であった。治験薬投与後に異常高値又は異常低値はすべて改善した〔2.7.3.3.2.4.1〕参照。血中IL-6(中央値)は、本剤群の方がVGIH群よりも速やかに改善した〔2.7.3.3.2.4.2〕参照。

以上の結果より、本剤は初回IVIG療法不応例に標準的に使用されている追加IVIG療法と比較して、速やかに急性期炎症反応を抑制することが確認された。

#### 2.5.4.5.1.2 冠動脈病変発現抑制効果

川崎病の最も大きな問題は、急性期の炎症により冠動脈の拡大や動脈瘤の形成などの冠動脈病変が引き起こされることである。軽度な冠動脈の拡大の場合には遠隔期までに退縮する。小～中サイズの冠動脈瘤では発症から退縮までに1～2年要することが多く〔20〕、8 mm以上の巨大な冠動脈瘤の場合は退縮傾向がほとんどなく〔10〕、長期間にわたる運動制限や薬物治療を含めた経過観察が必要となり、臨床上問題となっている。

## 2.5.4.5.1.2.1 冠動脈内径値の推移

冠動脈内径値（平均値±SD）の推移を [図 2.5.4.5-3], [図 2.5.4.5-4], [図 2.5.4.5-5], [図 2.5.4.5-6] に示した。

本剤群は、急性期（治験薬投与開始 21 日後まで）から遠隔期（投与開始 56 日後）にかけて、すべての部位の冠動脈内径値（平均値）はほぼ一定で推移した。一方、VGIIH 群では、急性期にすべての部位の冠動脈内径値（平均値）は登録日よりも一過性に大きくなる傾向が認められ、遠隔期には登録日の値と同程度まで低下した。

以上、本剤群は VGIIH 群よりも、登録開始後の冠動脈内径が拡大する傾向はなかった。（[2.7.3.3.2.6] 参照）

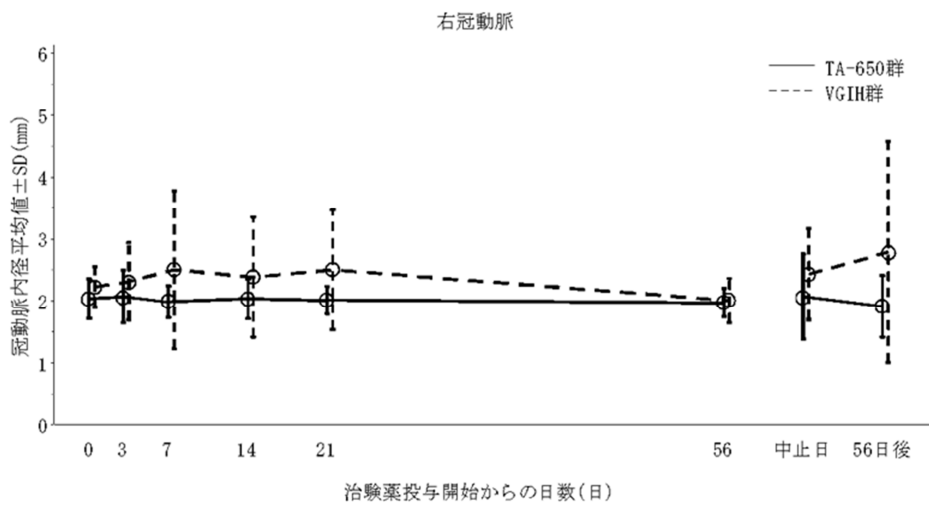


図 2.5.4.5-3 右冠動脈における内径計測値の推移 (FAS)

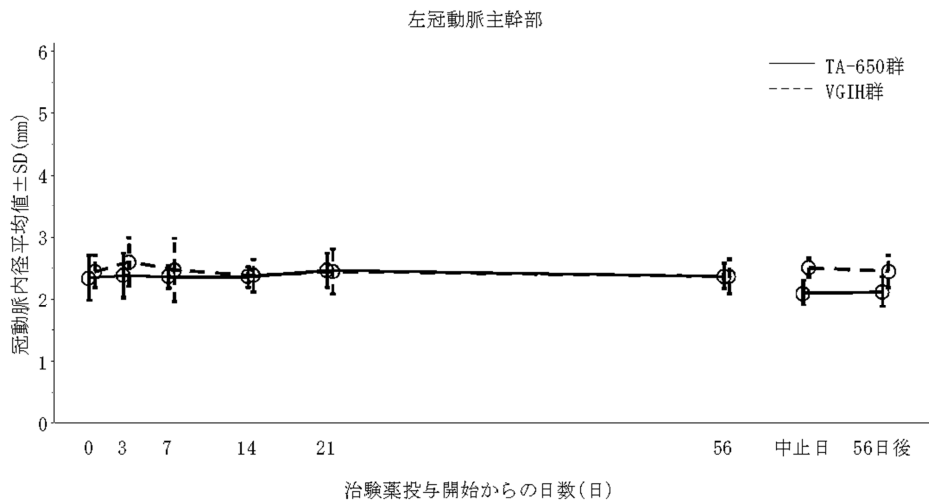


図 2.5.4.5-4 左冠動脈主幹部における内径計測値の推移 (FAS)

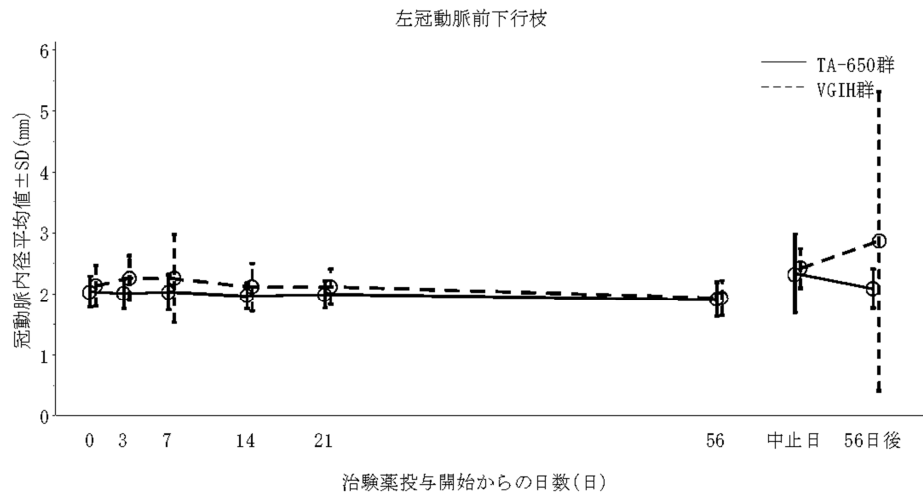


図 2.5.4.5-5 左冠動脈前下行枝における内径計測値の推移 (FAS)

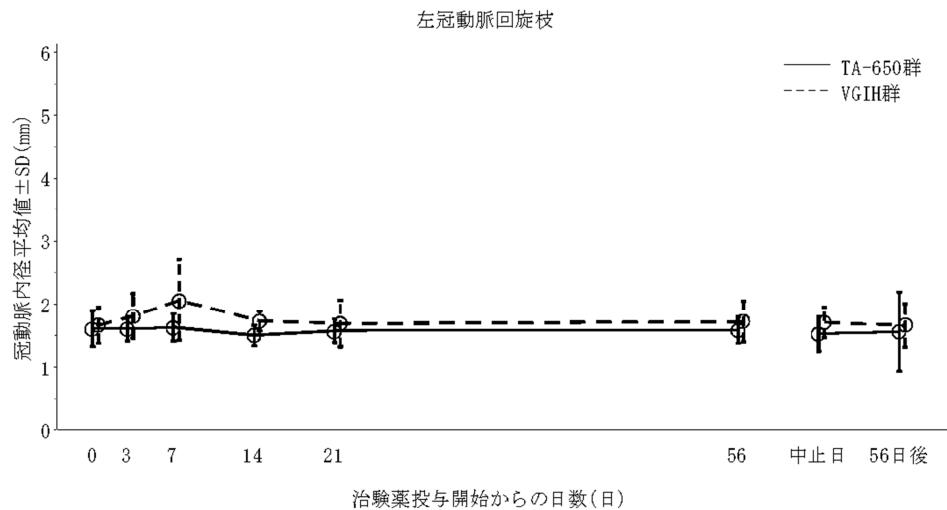


図 2.5.4.5-6 左冠動脈回旋枝における内径計測値の推移 (FAS)

#### 2.5.4.5.1.2.2 冠動脈病変の発現率及び残存率

評価時点ごとの冠動脈病変の発現率を [表 2.5.4.5-5] に示した。

治験薬投与前となる登録日には、両群共に冠動脈病変が認められた被験者はなかった。

治験薬投与後に、冠動脈病変を発現した被験者は本剤群では1名のみであり、急性期（投与開始2日後となる中止日）に発現し、遠隔期（投与開始56日後）には3 mm未滿に退縮した。一方、VGIIH群で冠動脈病変を発現した被験者は3名で、すべて急性期に発現した。1名は投与開始3日後に認められ、投与開始21日後まで発現した後、遠隔期には退縮が認められた。他2名は、中止日（投与開始2日後及び投与開始9日後）に冠動脈病変が認められ、遠隔期に1名は退縮が認められたが、残り1名では冠動脈病変として巨大冠動脈瘤（8 mm以上）が残存した。

以上、治験薬投与後に、冠動脈病変を発現した被験者は本剤群では1名のみであり、本剤群はVGIH群よりも、すべての時点で冠動脈病変の発現率は低かった（[2.7.3.3.2.7] 参照）。

表 2.5.4.5-5 時点ごとの冠動脈病変の発現率（%）（FAS）

時点	TA-650群	VGIH群
登録日	0.0(0/16)	0.0(0/15)
投与開始3日後	0.0(0/13)	12.5(1/8)
投与開始7日後	0.0(0/13)	14.3(1/7)
投与開始14日後	0.0(0/12)	16.7(1/6)
投与開始21日後	0.0(0/11)	20.0(1/5)
投与開始56日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
中止日	20.0(1/5)	22.2(2/9)
中止例の投与開始56日後	0.0(0/4)	11.1(1/9)

冠動脈病変の有無：  
冠動脈内径代表値を用いて、被験者の年齢が5歳未満の場合には冠動脈内径代表値が3mm以上、被験者の年齢が5歳以上の場合には冠動脈内径代表値が4mm以上の場合に、冠動脈病変有りと判定した。

急性期の川崎病治療では冠動脈病変の合併を防ぐことが最も重要とされているため [10]、急性期の冠動脈病変発現率として投与開始21日後までに1度でも冠動脈病変が見られた被験者の割合を検討し、その結果を [表 2.5.4.5-6] に示した。

本剤群の冠動脈病変発現率は6.3%（1/16名）で、VGIH群の20.0%（3/15名）より低かった。また、投与開始21日後以降、投与開始56日後までに新たに冠動脈病変が発現した被験者は両群共になかった（[2.7.3.3.2.7] 参照）。

表 2.5.4.5-6 冠動脈病変（投与開始21日後及び投与開始56日後）の発現率（%）（FAS）

		発現した被験者割合（%）
21日後まで1度でも冠動脈病変のみられた被験者	TA-650群	6.3(1/16)
	VGIH群	20.0(3/15)
56日後まで1度でも冠動脈病変のみられた被験者	TA-650群	6.3(1/16)
	VGIH群	20.0(3/15)

遠隔期（投与開始56日後）に冠動脈病変が残存した被験者の割合を完了例及び中止例別に [表 2.5.4.5-7] に示した。

完了例では、両群共に遠隔期に冠動脈病変が残存した被験者はなかった。

中止例では、本剤群で冠動脈病変が残存した被験者はなかったが、VGIH群の1名のみ認められた。本被験者には巨大冠動脈瘤が残存（投与開始56日後：右冠動脈7.40mm、左冠動脈前下行枝9.35mm）し、投与開始96日後でも冠動脈瘤に変化はなく、引き続き経過観察されている（[2.7.3.3.2.7] 参照）。

表 2.5.4.5-7 投与開始 56 日後における冠動脈病変の残存率 (%) の層別解析 (FAS)

			発現した 被験者割合 (%)
56日後に冠動脈病変が残存した被験者	完了例	TA-650群	0.0(0/11)
		VGIH群	0.0(0/6)
	中止例	TA-650群	0.0(0/4)
		VGIH群	11.1(1/9)

小児では性別や年齢により冠動脈内径値の大きさは異なることから、日本川崎病学会の小児冠動脈内径標準値作成小委員会で作成された冠動脈内径の標準値を用い、冠動脈内径値の Z スコアを算出して解析した。冠動脈内径値の Z スコアは「2.5 未満」、「2.5 以上～3 未満」、「3 以上」の 3 区分に分けて検討した。冠動脈内径値の Z スコアは、値が大きくなるほど標準値と比べて乖離していることを示す指標であり、Z スコアが 2.5 以上となる確率は約 0.6%、3 以上となる確率は約 0.13%である。

VGIH 群の 1 名を除き、すべての被験者の登録日の Z スコアは 2.5 未満であった。治験薬投与開始 3 日後から投与開始 56 日後（中止日を含む）までに、いずれかの部位で Z スコアが 2.5 以上となった被験者は、本剤群では 16 名中 4 名、VGIH 群は 15 名中 3 名で、Z スコアが「3 以上」の被験者は、両群共に 3 名であった。そのうち、冠動脈病変ありに該当した被験者は本剤群 1 名と VGIH 群 3 名であった ([2.7.3.3.2.8] 参照)。

以上より、本剤は、初回 IVIG 療法不応例に標準的に使用されている追加 IVIG 療法と比較して、冠動脈病変の合併を防ぐ効果が高い可能性が考えられた。

#### 2.5.4.5.1.3 川崎病の有効性に関する文献情報

川崎病の診療ガイドラインや文献報告における本剤の有効性情報を調査した。

##### 2.5.4.5.1.3.1 川崎病の診療ガイドライン

国内の川崎病の診療ガイドラインとして、「川崎病急性期治療のガイドライン（平成 24 年改訂版）」が知られている。本ガイドラインでは、本剤は IVIG 療法不応の追加治療の一つとして推奨されている [10]。また、本剤の有効性・安全性に関する記載として、「日本川崎病学会が 2006～2011 年の間に計 6 回の使用実態全国調査を行ってきたが、計 192 名で使用されており、おおむね 80%近くでは有効であるが、10～15%では解熱していなかった。重篤な副作用は経験されておらず、比較的安全に使用されていた。使用時期が第 10 病日未満であれば、冠動脈瘤を形成する頻度が低いという結果がまとめられている」と記載されている。

次に、2005 年から継続的に行われている本剤の使用実態調査結果の概要を示した。

2005～2007 年の使用実態調査では、川崎病の急性期に対する本剤の有用性と安全性につい



て検討された。本剤は、主に IVIG 療法不応の 40 名 (1 ヶ月齢～10 歳 6 ヶ月齢) に対し、5 mg/kg の用量で投与されていた。本剤投与前に、冠動脈瘤は 20 名に認められていたが、投与後は 14 名に減少し、冠動脈瘤の増悪は 2 名のみであった。また、本剤は 40 名中 32 名 (80%) で「著明な改善効果あり」と担当医師により判定された。本剤の有害事象 (本剤との因果関係は言及なし) は 40 名中 3 名に認められ、いずれも軽度の感染症、Infusion reaction 及び発疹であり、重篤な有害事象は認めなかった。これらの結果から、川崎病の難治例では冠動脈瘤を残す危険性 (risk) に対し、本剤の副作用は懸念されるが炎症の鎮静効果が期待できる (benefit) というバランスを考えたときには、本剤は有用と記載されていた [21]。

2005～2009 年の使用実態調査 (上記調査と対象患者が一部重複して含まれている可能性がある) では、主に IVIG 療法不応の 97 名 (2 ヶ月齢～10 歳 5 ヶ月齢) を対象とし、本剤の投与開始病日別に、第 30 病日に冠動脈病変を残存した頻度が検討されていた。本剤が早期 (第 4～9 病日) に投与された 45 名では、冠動脈病変の残存した頻度は 11.1% で、そのうち巨大冠動脈瘤は 2.2% であり、投与開始病日が早い方が冠動脈病変の残存する頻度は減少する傾向が示されていた。また、担当医による効果判定は 78.4% が有効で、11.3% が無効であった。本剤の副作用は 97 名中 8 名に認められ、Infusion reaction 6 名、軽度の感染症が 2 名であった。これらの結果から、本剤は初回 IVIG 療法不応例に対する 1 つの有力な治療法とされていた [22]。

海外では、2004 年に米国心臓病学会が作成したガイドラインにおいて、初期治療不応の患者に対する治療の位置付けとして、「インフリキシマブは IVIG やステロイド抵抗性の患者には考慮してもよい」と記載されている [23]。

以上のように、国内外の川崎病の診療ガイドラインでは、本剤は川崎病治療の選択肢の一つとされている。国内の使用実態調査では、IVIG 療法不応の患者に対して解熱効果と冠動脈病変の合併抑制効果が報告されている。また、本剤は第 9 病日までに使用することにより、冠動脈病変の重症化を防止する可能性も示唆されている。

#### 2.5.4.5.1.3.2 川崎病患者に対する有効性に関する論文情報

国内外における川崎病患者に対する本剤の臨床使用実態を調べるために文献調査を行った。PubMed (検索式：“Infliximab” + “Kawasaki”) 及び医中誌 (検索式：“インフリキシマブ” + “川崎病”) を使用して検索した結果、PubMed では 69 件、医中誌では 204 件 (2015 年 3 月 26 日現在) が該当した。そのうち、無作為化比較試験を [表 2.5.4.5-8] に示した。また、10 名以上の患者を対象としたレトロスペクティブ研究報告を [表 2.5.4.5-9] に示した。同一患者について複数の文献報告がされている場合は、代表的な一報を記載した。なお、冠動脈の異常の有無は、各文献内で冠動脈の拡大又は瘤の所見の記載があった場合を異常ありとして記述した。

表 2.5.4.5-8 本剤の川崎病患者に対する文献一覧（無作為化比較試験）

対象患者	患者数 年齢 性別	用量・用法	有効性に関する情報	安全性に関する情報	報告国	文献番号
初回 IVIG 療法不応 の患者	本剤群： 12 名 2.4 ヶ月齢 ～6 歳 3 ヶ月 男 8 名 女 4 名  IVIG 群： 12 名 3 ヶ月齢 ～7 歳 1 ヶ月 男 9 名 女 3 名	本剤群： 本剤 5 mg/kg × 単回  IVIG 群： IVIG (2 g/kg) × 単回	24 時間以内の解熱 本剤群： 11/12 名 IVIG 群： 8/12 名  ・本剤群では、登録時と比較して、治験薬投与終了後 2～4 週間後の冠動脈内径 Z スコアは低下したが、群間に有意な差は認められなかった。	本剤群： 重篤な有害事象：3 名 (冠動脈異常 2 名，薬剤性 皮疹 1 名，急性小脳失調症 1 名) いずれも，治験薬との 因果関係なし  IVIG 群： 重篤な有害事象：2 名 (発熱及び冠動脈異常 2 名) いずれも，治験薬との 因果関係なし	米 国	[24]
IVIG 未投与 の患者	本剤群： 98 名 中央値 3.0 歳 (1 歳未満 11 名) 男 60 名 女 38 名  プラセボ群 (以下 P 群)： 98 名 中央値 2.8 歳 (1 歳未満 9 名) 男 61 名 女 37 名	本剤群： 本剤 5 mg/kg × 単回 + IVIG (2 g/kg)  P 群： プラセボ + IVIG (2 g/kg)	・主要有効性評価項目である治療不応 (IVIG 投与終了後 36 時間後～7 日後に 38°C 未満まで解熱しない) 割合に群間差なし (本剤群 11.2% vs P 群 11.3%).  ・本剤群では、P 群と比較して、有熱期間の減少，IVIG 投与終了後 24 時間後の CRP，好中球数の低下，IVIG 投与終了後 2 週間後の左冠動脈近位部の冠動脈内径 Z スコア値の低下が認められた。	本剤群： 重篤な有害事象：22 名 (発熱 11 名，冠動脈異常 6 名，頭痛 2 名，溶血性貧血 2 名，上気道炎 1 名，乖離 性発疹 1 名)  P 群： 重篤な有害事象：17 名 (発熱 11 名，冠動脈異常 2 名，頭痛 1 名，溶血性貧血 1 名，腹痛 1 名，熱傷 1 名， 発作 1 名，肝炎 1 名，高血 圧 1 名，電解質異常 1 名， 凝血異常 1 名)	米 国	[25]



表 2.5.4.5-9 本剤の川崎病患者に対する文献一覧（レトロスペクティブ研究）

対象患者	患者数 年齢 性別	用量・用法	有効性に関する情報	安全性に関する情報	報告国	文献番号
追加 IVIG 療法不応の患者 (初回 IVIG 療法不応 2名を含む)	76名 1~10歳 男51名 女25名	5 mg/kg ×単回	本剤投与後 48 時間時点の解熱：66/76名 (2名は投与前から解熱)  冠動脈： 本剤投与前 異常なし：70名 異常あり：6名  本剤投与後（遠隔期） 異常なし：73名 異常あり：3名  冠動脈病変に対する見解： 本剤及び血漿交換療法は、抗炎症効果に加え、冠動脈病変の進展を抑制できることが示された。	有害事象： 関節炎 8 名，薬剤性皮疹及び肝機能検査値上昇 7 名， 尿路感染症 2 名，菌血症 1 名， 静脈炎 1 名  生命を脅かすような有害事象なし	日本	[26]
追加 IVIG 療法不応の患者	17名 0.12~13.1歳 男11名 女6名	5 mg/kg ×単回 15名， 10 mg/kg 2名	解熱：13/16名  冠動脈： 本剤投与前 異常なし：5名 異常あり：12名  本剤投与後（時期不明） 異常なし：9名 異常あり：8名	副作用なし	米国	[27]
追加 IVIG 療法不応の患者	16名 0.2~15.0歳 男13名 女3名	5-6.6 mg/kg ×単回	12 時間以内の解熱：13/16名  冠動脈： 本剤投与前 異常なし：1名 異常あり：15名  本剤投与後 (2~28ヶ月，中央値5ヶ月) 異常なし：8名 異常あり：5名 不明：3名  冠動脈病変に対する見解： 本剤は難治性川崎病の治療だけでなく、冠動脈病変の進行に対しても有用であることが示唆された。	副作用： 1名（急性肝炎，有石胆嚢炎）	韓国	[28]

表 2.5.4.5-9 本剤の川崎病患者に対する文献一覧（レトロスペクティブ研究）（続き）

対象患者	患者数 年齢 性別	用量・用法	有効性に関する情報	安全性に関する情報	報告国	文献番号
追加 IVIG 療法不応の患者 (1名 IVIG 未投与の患者を含む)	11名 1~7.1歳 男6名 女5名	5mg/kg ×単回 10名  5mg/kg ×2回 1名	解熱：8/11名  冠動脈： 本剤投与前 異常なし：7名 異常あり：4名  本剤投与後（発症1ヶ月以降） 異常なし：7名 異常あり：4名	副作用なし	日本	[29]
追加 IVIG 療法不応の患者	29名 3ヶ月齢～ 9歳0ヶ月 男：21名 女：8名	5mg/kg ×単回	24時間以内の解熱 17/29名  冠動脈： 本剤投与前 異常なし：19名 異常あり：10名  本剤投与後（遠隔期） 異常なし：28名 異常あり：1名	不明	日本	[30]
追加 IVIG 療法不応の患者 (初回 IVIG 療法不応1名を含む)	26名（再発時に本剤を再投与した患者は重複して数えた） 4ヶ月齢～ 7歳9ヶ月 男：17名 女：7名	5mg/kg ×単回	24時間以内の解熱：23/26名  心合併症： 本剤投与前 なし：12名 あり：14名  本剤投与後（発症1ヶ月時） なし：16名 あり：10名 （冠動脈病変9名，僧帽弁閉鎖不全1名）  心合併症に対する見解： 本剤投与により急性期の心合併症は，遠隔期にはほぼ regression するなど遠隔期効果は良好であった。	副作用： 皮膚症状7名 感染症4名 一過性発熱3名 血便1名 一過性房室ブロック1名 一過性肝障害1名	日本	[31]

本剤を使用した無作為化試験は，海外で行われた2試験が確認できた．1試験は，本治療と同じ初回 IVIG 療法不応例を対象に本剤と追加 IVIG (2 g/kg) 療法を比較した試験 [24] で，もう1試験は初回 IVIG 療法を実施していない患者を対象に，初回 IVIG (2 g/kg) 療法への本剤の上乗せ効果についてプラセボと比較した試験 [25] であった．

初回 IVIG 療法不応例を対象に本剤と追加 IVIG (2 g/kg) 療法を比較した試験では，解熱率は本剤群 91.7% (11/12名)，追加 IVIG 群 66.7% (8/12名) であった．また，本剤群では，投

与前と比較して、炎症パラメータ（白血球数、好中球数、CRP）は投与終了 24 時間後には低下が認められ、冠動脈内径値の Z スコアは投与終了 2～4 週間後にかけて低下した。なお、本報告は本治験と同様に初回 IVIG 療法不応例を対象患者としたが、初回 IVIG 不応例の定義は異なっていた。本報告は「初回 IVIG 投与後 48 時間～7 日後までの間に 38℃以上の発熱を認めた患者」という規定であり、本治験の「初回 IVIG 投与終了後 24～36 時間後も 38℃以上の発熱が持続し、炎症マーカーは投与前よりも悪化した患者」という規定とは異なっていることから、対象患者の重症度は異なる可能性が考えられた。

初回 IVIG 療法を実施していない川崎病患者を対象に、初回 IVIG (2 g/kg) 療法への本剤の上乗せ効果についてプラセボと比較した試験では、主要有効性評価項目である治療不応 (IVIG 投与終了後 36 時間～7 日後に解熱しない) の患者の割合は、本剤群 11.2% (11/98 名)、プラセボ群 11.3% (11/97 名) と、群間に差はなかった。一方、副次評価項目のうち、有熱期間、炎症パラメータ (好中球数、CRP) 及び左冠動脈近位部の冠動脈内径値の Z スコアでは、本剤群はプラセボ群と比較して改善傾向が認められた。

レトロスペクティブな研究報告では、本剤は、既存治療でコントロールできず、追加 IVIG 療法などが複数回実施された患者に対する使用が多かった [26] [27] [28] [29] [30] [31]。多くの患者は本治験と同様に 5 mg/kg の用量で本剤を単回投与されており、本剤を投与された約 60～90% の患者で、本剤投与開始後 48 時間以内には解熱した。また、本剤の抗炎症効果に伴い、冠動脈病変の進展や合併の抑制効果を示唆する報告も確認できた [26] [28] [31]。その他の研究報告では、本剤投与後は冠動脈の異常が認められた患者数は減少する傾向が認められた。また、本剤を起因として冠動脈病変が悪化したという報告は確認できなかった。

以上のように、国内外の文献情報では、本剤は、既存治療では炎症を鎮静化できずに追加 IVIG 療法などが複数回実施された難治性川崎病患者への使用経験が多く、初回 IVIG 療法不応例への使用は少なかった。本剤の用量は主に 5 mg/kg 単回で投与され、投与後には本治験結果と同様に、速やかな解熱効果や抗炎症効果が認められていた。また、本剤は冠動脈病変の合併抑制効果を期待できる薬剤としての報告が多く、第 9 病日までに本剤を使用することで冠動脈病変を合併する頻度を低減できる可能性も示唆されていた。これらの報告は本治験で確認された結果と異なるものではなかった。

本剤 5 mg/kg 単回投与は、初回 IVIG 療法不応例に限らず、追加 IVIG 療法やその他の追加治療の後に使用されても有効である可能性が示唆された。本治験においては、本剤の有効性を検討した患者は限られているが、国内外の文献情報からも同様の有効性を示す報告が多く確認できたことから、本治験の有効性成績に関する解釈は妥当であると考えられる。

#### 2.5.4.5.1.4 有効性のまとめ

主要有効性評価項目である治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率の点推定値 (95%信頼区間) は、本剤群 76.7% (56.6～96.7%)、VGIIH 群 37.0% (11.9～62.1%) であり、本剤の解熱率は

VGIIH 群よりも高かった ( $p=0.023$ )。本剤群では 6 割を超える被験者が投与開始 24 時間以内に解熱しており、2 割であった VGIIH 群より速やかな解熱効果が認められた。また、本剤群の有熱期間は VGIIH 群よりも短く、解熱しない被験者の割合も VGIIH 群よりも早く減少した。更に、登録被験者の累積率が 20, 50, 75 及び 100%における本剤群と VGIIH 群の投与開始 48 時間以内の解熱率の群間差は、それぞれ、50.0%, 37.5%, 50.0%, 41.7%であり、いずれの累積率でも本剤群の投与開始 48 時間以内の解熱率は VGIIH 群よりも一貫して上回った。本治験は目標被験者数に至らず終了したが、VGIIH 群を上回る有効性が一貫して見られたことから、被験者が増えても、本剤群の改善効果が追加 IVIG 療法を大きく下回る可能性は低いと考えられた。

治験薬のみで追加治療を必要とせずに発熱などの急性期炎症に対する治療をコントロールできた割合として、投与開始 7 日後及び 14 日後の急性期治療有効率を検討した。その結果、本剤群はそれぞれ 81.3%, 75.0%, VGIIH 群はそれぞれ 46.7%, 40.0%であり、解熱効果と同様に高い有効性が確認され、本剤群は VGIIH 群よりも、更なる追加治療を必要とせずに急性期の炎症反応を鎮静化できるものと考えられた。

急性期主要症状数の推移においても、本剤群は VGIIH 群よりも速やかに症状数が減少する傾向が認められた。また、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、アルブミン及び CRP はいずれも改善し、群間で大きく異なる傾向は認められなかった。血中 IL-6 においても、両群共に改善した。

急性期の川崎病治療では冠動脈病変の合併を防ぐことが最も重要とされている [10]。川崎病の急性期である投与開始 21 日後までに、1 度でも冠動脈病変が認められた被験者の割合を冠動脈病変の発現率として検討した。本剤群は 6.3% (1/16 名) であり、VGIIH 群の 20.0% (3/15 名) よりも低かった。また、遠隔期となる投与開始 56 日後に冠動脈病変が残存した被験者は本剤群に無く、VGIIH 群では中止例の 1 名に認められた。冠動脈病変を発現した本剤群の 1 名は、投与開始 56 日後には冠動脈内径は退縮した (内径最大値 3.11 mm)。VGIIH 群の 3 名のうち 2 名は、投与開始 56 日後には冠動脈内径は退縮した (内径最大値それぞれ 5.26 mm, 3.14 mm) が、残り 1 名は投与開始 96 日後でも冠動脈瘤に変化はなく、引き続き経過観察が必要となった (投与開始 56 日後の内径最大値 9.35 mm)。

以上より、初回 IVIG 療法不応の難治性川崎病患者に対し、標準的に使用されている追加 IVIG 療法と比較して、本剤は速やかな抗炎症作用を有し、その結果、冠動脈病変の合併を防ぐことが期待できる。また、いずれの登録被験者累積率による比較でも本剤群の解熱率は VGIIH 群を一貫して上回っており、被験者数が増えても本剤群の改善効果が、追加 IVIG 療法を大きく下回る可能性は低いと考えられた。

一方、国内外の文献情報からは、本剤は、既存治療では炎症を鎮静化できずに追加 IVIG 療法などが複数回実施された川崎病患者への使用経験が多かった。本剤の用量は主に 5 mg/kg で単回投与され、投与後には本治験の結果と同様に速やかな解熱効果や抗炎症効果が認められた。更に、本剤は冠動脈病変の合併抑制効果を期待できる薬剤としての報告が多く、第 9 病日までに本剤を使用することで冠動脈病変を合併する頻度を低減できる可能性も示唆され

た。

以上のことから、本剤は初回 IVIG 療法不応例に限らず、追加 IVIG 療法やその他の追加治療の後に本剤が追加されても有効である可能性が示唆された。

#### 2.5.4.5.2 推奨用法・用量

初回 IVIG 療法不応例において、治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率の点推定値 (95%信頼区間) は、本剤群 76.7% (56.6~96.7%)、VGIH 群 37.0% (11.9~62.1%) であった。本剤群の点推定値 (95%信頼区間) は VGIH 群よりも 39.7% (7.3~72.1%) 上回っており、本剤群は VGIH 群よりも投与開始 48 時間以内の解熱率が高かった ( $p=0.023$ )。急性期治療有効率 (投与開始 7 日後) は本剤群 81.3% (13/16 名)、VGIH 群 46.7% (7/15 名) と、本剤群は VGIH 群より高かった。冠動脈病変は本剤群の 6.3% (1/16 名) に発現したが、VGIH 群の 20.0% (3/15 名) より発現率は低かった。また、発現した 1 名も投与開始 56 日後には退縮し、遠隔期に冠動脈病変が残存した被験者はなかった。以上より、「5 mg/kg の単回静脈内投与」の用法・用量で十分な有効性が発揮される。また、本剤群は VGIH 群より速やかに解熱し、冠動脈病変の合併を防ぐ効果も劣ることはなかったことから、本剤は標準療法の追加 IVIG 療法に代替しうる可能性が示唆された。

また、本剤の用量は臨床現場において 5 mg/kg の単回静脈内投与での使用経験が多く、平成 24 年に、日本小児循環器学会学術委員会の川崎病急性期治療のガイドライン作成委員会より発行された「川崎病急性期治療のガイドライン (平成 24 年改訂版)」[\[10\]](#) でも、本剤は治療オプションの一つとして「5 mg/kg の単回静脈内投与」の用法・用量での使用が推奨されている。

#### 2.5.4.5.3 結論

本治験の成績及び国内外の文献情報から、既存治療で効果不十分な川崎病の急性期の患者における本剤投与の有用性が示された。なお、川崎病の急性期における用法・用量は、5 mg/kg の単回静脈内投与が適切であると考えた。



## 2.5.5 安全性の概括評価

### 2.5.5.1 安全性の評価方法

2015年8月時点で、国内外の本剤使用者数は臨床試験で約16,000人、市販後で約244万人である。本剤の安全性プロファイルはこのような豊富な使用経験に基づき検討されており、新たな知見が得られた場合には随時添付文書などに反映されている。

川崎病は急性疾患であり、乳幼児に多い疾患である。本剤は、国内外での臨床での川崎病に対する使用報告は多数あるものの、これまで国内では臨床試験は行われていない。また、海外においても本剤の川崎病に対する開発は行われていない。

本剤の川崎病患者に対する安全性は、TA-650-22試験（以下、本治験）で検討した。本剤の安全性は、初回IVIG療法不応の川崎病患者を対象に、標準療法である追加IVIG療法の一つのVGIIHを対照として比較検討した。

次に、本治験で認められた有害事象の内容について、国内で行ったすべての臨床試験の結果（国内臨床試験の本剤群の併合データ、以下、全疾患）と比較検討した。なお、国内臨床試験との比較にあたり、本治験の本剤群は「川崎病」と示した。川崎病と全疾患では、対象患者の年齢が異なるだけでなく、投与回数や観察期間も大きく異なるため、比較検討できることには限界がある。そこで、川崎病患者において新たに留意すべき事象の有無を中心に検討した。

さらに、海外では小児を対象とした5つの臨床試験（若年性特発性関節炎を対象としたC0168T32試験、クローン病を対象とした3試験（C0168T23試験、C0168T47試験、C0168T55試験）、潰瘍性大腸炎を対象としたC0168T72試験）が実施されているため、小児の安全性プロファイルを疾患ごとに成人の安全性プロファイルと比較検討した。

### 2.5.5.2 被験薬及び対照薬投与の対象となった患者集団の特徴及び曝露の程度

#### 2.5.5.2.1 被験者集団の特徴

安全性解析対象は、本治験を含む国内臨床試験で治験薬（本剤又はVGIIH又はプラセボ）を1回以上投与された1,223名とした。本剤を1回以上投与された被験者は1,038名であり、そのうち川崎病患者は16名であった。

以下、被験者背景の概略を示す（[表 2.7.4.1-8]、[表 2.7.4.1-9] 参照）。以降、安全性プロファイルの検討に際しては、本治験の本剤群とVGIIH群の比較、川崎病と全疾患との比較の順で述べる。

#### (1) 本治験

被験者の男性の割合は本剤群62.5%（10/16名）、VGIIH群73.3%（11/15名）、登録時の年齢（平均値±SD）は本剤群2.9±1.4歳、VGIIH群2.5±0.8歳であった。また、身長（平均値±SD）は本剤群95.8±12.8cm、VGIIH群93.0±6.6cm、体重（平均値±SD）は本剤群14.40±3.56kg、VGIIH群13.23±1.59kgであり、両群でほぼ同様であった。

また、治験薬投与開始時の川崎病の病日（中央値）は両群共に 7.0 病日であった。登録時及び治験薬投与開始日（0 日）の体温（平均値±SD）は、本剤群はそれぞれ 38.97±0.79℃、39.13±1.11℃、VGIIH 群はそれぞれ 38.71±0.89℃、39.10±0.89℃であった。登録時の合併症は、本剤群 43.8%（7/16 名）、VGIIH 群 40.0%（6/15 名）に認められた。以上のように、治験薬投与前の川崎病の症状や合併症の有無などにおいて、両群ではほぼ同様であった。

本治験を開始した 20■年 ■月時点で定期接種ワクチンと規定されていたワクチンは 8 種あり、本治験の被験者全員が BCG ワクチン、ジフテリアワクチン、破傷風ワクチン、百日咳ワクチン及びポリオワクチンの 5 種の接種を受けていた。任意接種ワクチンでは、両群共に 80%以上の被験者に肺炎球菌ワクチンが、70%以上にインフルエンザ菌 b 型ワクチンが、また、60%以上にインフルエンザワクチンが接種されていた。感染症の既往歴については、1 種類以上既往のあった被験者が、本剤群 18.8%（3/16 名）、VGIIH 群 26.7%（4/15 名）であった。ワクチン接種歴や感染症の既往歴において、両群ではほぼ同様であった。

以上のように、性別や年齢などの被験者背景については、本剤群と VGIIH 群ではほぼ同様であった。

## (2) 国内臨床試験

性別について、男性の割合は川崎病では 62.5%（10/16 名）であり、全疾患の 42.9%（445/1038 名）よりやや多かった。登録時の年齢（平均値±SD）は川崎病 2.9±1.4 歳、全疾患 44.9±14.9 歳、体重（平均値±SD）は川崎病 14.4±3.6 kg、全疾患 56.0±12.8 kg であり、川崎病と全疾患では年齢、体重共に大きく異なっていた。また、治験薬初回投与日の免疫調節薬の併用率は、本治験では併用を禁止していたため、川崎病 0.0%（0/16 名）であり、全疾患では 54.4%（565/1038 名）であった。

以上より、川崎病と全疾患では、被験者の年齢や体重などが大きく異なった。

### 2.5.5.2.2 曝露状況

投与量別の治験薬投与回数（[表 2.7.4.1-5] 参照）、観察期間（[表 2.7.4.1-6] 参照）、用量別の観察期間（[表 2.7.4.1-7] 参照）を川崎病と全疾患で集計した。

#### (1) 本治験

本剤群は本剤 5 mg/kg、VGIIH 群は VGIIH 2 g/kg を単回投与した。

平均観察期間は本剤群で 57.1 日、VGIIH 群で 57.0 日であり、同程度であった。

#### (2) 国内臨床試験

平均投与回数は、川崎病で 1.0 回、全疾患で 6.7 回（最小 1 回、最大 30 回）であった。1 回投与量は川崎病ではすべて 5 mg/kg であったのに対し、全疾患では 5 mg/kg が約 42.6%（442/1038 名）と最も多く、次いで 3 mg/kg が約 23.8%（247/1038 名）であり、平均投与回数はそれぞれ 7.4 回、5.5 回であった。また、用量変更した被験者については、1 回投与量が

3→6 mg/kg と 3→10 mg/kg への変更が最も多く、それぞれ約 10.0% (104/1038 名) であり、平均投与回数はそれぞれ 7.7 回、7.8 回であった。以上より、川崎病と全疾患では平均投与回数、1 回投与量に大きな差があった。

平均観察期間は、川崎病で 57.1 日、全疾患で 327.5 日であった。また、用量別の観察期間で平均観察期間が最も長かった用量は 3→10 mg/kg で 369.9 日、次いで 5 mg/kg が 366.5 日であった。以上より、全疾患は川崎病の平均観察期間の約 5.7 倍であり、川崎病と全疾患の観察期間は大きく異なった。

### 2.5.5.3 有害事象の概観

安全性データの要約を [表 2.5.5.3-1] に示した。なお、本治験を含む国内臨床試験では、免疫血清学的検査 (抗核抗体、二本鎖 DNA 抗体 (抗 dsDNA IgG 抗体、抗 dsDNA IgM 抗体)) の有害事象は、治験担当医師が関連性や程度を判定せずに、すべて副作用として取り扱った。

#### (1) 本治験

有害事象の発現率は、本剤群で 93.8% (15/16 名)、VGIIH 群で 100.0% (15/15 名) であり、副作用の発現率は、本剤群で 68.8% (11/16 名)、VGIIH 群で 66.7% (10/15 名) であった。副作用の多くは臨床検査の「二本鎖 DNA 抗体陽性 (抗 dsDNA IgG 抗体陽性又は抗 dsDNA IgM 抗体陽性)」であり、それ以外の副作用は、本剤群で軽度の「発疹」、「神経痛」の 2 名 (各 1 件) のみであった。

重篤な有害事象は、本剤群では認められず、VGIIH 群の 1 名に「川崎病」の再燃が認められた。また、両群共に重篤な副作用は認められなかった。

感染症に該当する有害事象の発現率は、本剤群で 37.5% (6/16 名)、VGIIH 群で 66.7% (10/15 名) であり、両群共に治験薬との関連性はなく、重篤なものはなかった。

投与時反応 (以下、Infusion reaction) は、本剤群では認められず、VGIIH 群で 2 名に認められたが、治験薬との関連性はなく、重篤なものはなかった。

また、両群共に、中止に至った有害事象は認められなかった。

以上より、本剤群と VGIIH 群では有害事象の内容に相違はなかった。

#### (2) 国内臨床試験

全疾患の有害事象及び副作用の発現率は、それぞれ 96.1% (998/1038 名)、86.7% (900/1038 名) で、本剤で留意すべき事象である感染症や Infusion reaction の発現率は、それぞれ 64.6% (671/1038 名)、28.6% (297/1038 名)。重篤な有害事象及び副作用の発現率は、それぞれ 13.9% (144/1038 名)、7.2% (75/1038 名) で、重篤な感染症や Infusion reaction の発現率は、それぞれ 5.2% (54/1038 名)、0.4% (4/1038 名) であった。

川崎病では、感染症は認められたものの、重篤な有害事象や中止に至った有害事象はなかった。一方、Infusion reaction は軽度な事象を含め 1 件も認められなかった。

川崎病患者に対して本剤を投与した場合のリスクは既承認疾患を大きく上回る可能性は低



いと考えられた。

表 2.5.5.3-1 安全性データの要約

	川崎病		全疾患	
	TA-650群	VGIH群	TA-650群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	15 (93.8)	15 (100)	998 (96.1)	152 (89.4)
有害事象 (SOC=臨床検査以外)	13 (81.3)	14 (93.3)	913 (88.0)	132 (77.6)
副作用	11 (68.8)	10 (66.7)	900 (86.7)	110 (64.7)
副作用 (SOC=臨床検査以外)	2 (12.5)	0 (0.0)	655 (63.1)	78 (45.9)
重篤な有害事象	0 (0.0)	1 (6.7)	144 (13.9)	21 (12.4)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	75 (7.2)	9 (5.3)
中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	133 (12.8)	10 (5.9)
中止に至った副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	111 (10.7)	8 (4.7)
感染症	6 (37.5)	10 (66.7)	671 (64.6)	75 (44.1)
感染症 (副作用)	0 (0.0)	0 (0.0)	449 (43.3)	41 (24.1)
重篤な感染症	0 (0.0)	0 (0.0)	54 (5.2)	4 (2.4)
投与中止に至った感染症	0 (0.0)	0 (0.0)	42 (4.0)	3 (1.8)
Infusion reaction	0 (0.0)	2 (13.3)	297 (28.6)	29 (17.1)
Infusion reaction (副作用)	0 (0.0)	0 (0.0)	250 (24.1)	20 (11.8)
重篤なInfusion reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.4)	0 (0.0)
投与中止に至ったInfusion reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	34 (3.3)	0 (0.0)

MedDRA/J version: 17.1

#### 2.5.5.4 比較的良好に見られる有害事象

##### (1) 本治験

有害事象の発現率は、本剤群で 93.8% (15/16 名)、VGIH 群で 100.0% (15/15 名) と同程度であった。

本剤群で認められた有害事象の SOC は、「臨床検査」 75.0% (12/16 名) が最も多く、次いで「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「皮膚および皮下組織障害」が共に 31.3% (5/16 名)、「感染症および寄生虫症」 25.0% (4/16 名) であった。一方、VGIH 群でも「臨床検査」 66.7% (10/15 名) が最も多く、次いで「感染症および寄生虫症」 60.0% (9/15 名)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」 40.0% (6/15 名)、「胃腸障害」、「皮膚および皮下組織障害」が共に 33.3% (5/15 名) であった。本剤群で 20%以上に認められた有害事象の SOC のうち、「臨床検査」以外の発現率は VGIH 群よりも低かった。

2 名以上に認められた有害事象は、本剤群で「二本鎖 DNA 抗体陽性」 68.8% (11/16 名) が最も多く、次いで「鼻咽頭炎」、「鼻出血」及び「上気道の炎症」がいずれも 18.8% (3/16 名)、「発疹」 12.5% (2/16 名) であった。VGIH 群でも「二本鎖 DNA 抗体陽性」 66.7% (10/15 名) が最も多く、次いで「鼻出血」、「便秘」が共に 26.7% (4/15 名) であり、「接触性皮膚炎」 20.0% (3/15 名)、「鼻咽頭炎」、「上気道感染」、「気管支炎」、「上気道の炎症」及び「嘔吐」がいずれも 13.3% (2/15 名) であった。([表 2.7.4.2-2] 参照)。なお、臨床検査については、[2.5.5.7.1] に示した。

副作用の発現率は、本剤群で 68.8% (11/16 名)、VGIH 群で 66.7% (10/15 名) と同程度で

あった。

本剤群で認められた副作用は、「二本鎖 DNA 抗体陽性」68.8% (11/16 名) が最も多く、「神経痛」及び「発疹」が各 6.3% (1/16 名) であった。なお、「神経痛」と「発疹」はいずれも軽度であった。VGIIH 群で認められた副作用はすべて「二本鎖 DNA 抗体陽性」66.7% (10/15 名) であった。なお、これら 10 名中 6 名は治験中止後に市販のレミケードを投与されており、6 名中 5 名では市販のレミケード投与後に本事象を認めているため、市販のレミケードによる影響も考えられた ([表 2.7.4.2-3] 参照)。

以上より、有害事象、副作用の発現率及び内容は、本剤群と VGIIH 群で大きな相違はなかった。

## (2) 国内臨床試験

全疾患の有害事象の発現率は 96.1% (998/1038 名) であった。全疾患で最も多く認められた有害事象の SOC は、「臨床検査」79.3% (823/1038 名) であり、次いで「感染症および寄生虫症」56.8% (590/1038 名)、「胃腸障害」33.2% (345/1038 名)、「皮膚および皮下組織障害」31.6% (328/1038 名)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」21.2% (220/1038 名) の順であった。川崎病で最も多く認められた有害事象の SOC 順は、全疾患と同様に「臨床検査」が最も多く、次いで「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「皮膚および皮下組織障害」であった。さらに「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」の順で認められ、全疾患と同様の発現傾向であった。

また、全疾患で最も多く認められた有害事象は、「二本鎖 DNA 抗体陽性」で 57.2% (594/1038 名) であり、次に多かったのは「鼻咽頭炎」の 35.5% (369/1038 名) であった。川崎病でも、有害事象は「二本鎖 DNA 抗体陽性」、「鼻咽頭炎」の順に多く、全疾患と同様であった。川崎病のみで発現した有害事象は、「神経痛」、「耳痛」、「廃用症候群」及び「トランスアミナーゼ上昇」で、それぞれ 1 名に認められた。いずれの事象も程度は軽度であり、「神経痛」以外のすべての事象は本剤との関連性を否定された。「神経痛」は無治療で、「耳痛」及び「廃用症候群」は治療により、「トランスアミナーゼ上昇」は被疑薬のアスピリンを中止することで回復した。

全疾患の副作用の発現率は 86.7% (900/1038 名) であった。全疾患で最も多く認められた副作用は「二本鎖 DNA 抗体陽性」57.2% (594/1038 名) で、次いで「鼻咽頭炎」18.9% (196/1038 名) であった。川崎病で最も多く認められた副作用は「二本鎖 DNA 抗体陽性」で、全疾患と同様であった。川崎病では「二本鎖 DNA 抗体陽性」以外の副作用は、「発疹」と「神経痛」のみであった。「発疹」は全疾患でも 6.5% (67/1038 名) に認められている事象であった。

以上より、川崎病のみで認められた有害事象はあったものの、有害事象及び副作用の内容は川崎病と全疾患で大きな相違はなく、新たに留意が必要なものはないと考えた。

### 2.5.5.5 重篤な有害事象

#### 2.5.5.5.1 死亡

##### (1) 本治験

本剤群，VGIIH 群共に，死亡例は認められなかった。

##### (2) 国内臨床試験

全疾患で 0.4% (4/1038 名) に認められ，対象疾患はいずれも関節リウマチであった。〔表 2.7.4.2-4〕 参照)。

以上より，川崎病で死亡例は認められていないものの，本剤投与後に発現した重篤な有害事象により致命的な経過をたどる場合があるため，その旨は既に添付文書に記載し注意喚起している。既承認疾患と同様に，引き続き注意喚起すべきと考える。

#### 2.5.5.5.2 その他の重篤な有害事象

##### (1) 本治験

重篤な有害事象は，本剤群では認められず，VGIIH 群でのみ「川崎病（症例報告書に記載された症状名：川崎病の再燃）」が 1 件認められ，発現率は 6.7% (1/15 名) であった〔表 2.7.4.2-5〕 参照)。なお，治験薬との関連性は否定された。

また，重篤な副作用は両群共に認められなかった〔表 2.7.4.2-6〕 参照)。

以上より，重篤な有害事象，重篤な副作用の発現率及び内容は，本剤群と VGIIH 群で大きな相違はなかった。

##### (2) 国内臨床試験

全疾患の重篤な有害事象の発現率は 13.9% (144/1038 名) であった。多かったものから「クローン病」1.6% (17/1038 名)，「潰瘍性大腸炎」1.5% (16/1038 名) が認められたが，いずれも原疾患の悪化であった。また，重篤な副作用の発現率は 7.2% (75/1038 名) であり，多かったものから「肺炎」及び「発熱」が共に 0.6% (6/1038 名)，「細菌性肺炎」が 0.5% (5/1038 名)，「帯状疱疹」，「間質性肺疾患」，「クローン病」及び「悪心」がそれぞれ 0.4% (4/1038 名) の順で認められた〔表 2.7.4.2-6〕 参照)。

また，重篤な有害事象と重篤な副作用は，川崎病では認められなかった。

以上より，本治験において，本剤投与に際して留意すべき事象である重篤な感染症や重篤な Infusion reaction の発現はなかったことから，川崎病患者に本剤を投与した場合の重篤な有害事象，重篤な副作用のリスクは，全疾患と比較して大きな相違はないと考えられた。

#### 2.5.5.6 その他の重要な有害事象

本剤の安全性を検討する際の重要な有害事象として，「中止に至った有害事象」，及び添付文書上で注意喚起されている事象のうち，「感染症」，「Infusion reaction」，「悪性腫瘍」，「自己

抗体及び自己免疫疾患（ループス様症状）、「遅発性過敏反応」、「脱髄疾患」、「肝機能障害」、「横紋筋融解症」について評価した。

なお、本治験では、Infusion reaction 及び治験中止に至った感染症を重要な有害事象として治験実施計画書に規定した。

#### 2.5.5.6.1 中止に至った有害事象

##### (1) 本治験

本剤群、VGIIH 群共に中止に至った有害事象は認められなかった（[表 2.7.4.2-7] 参照）。

##### (2) 国内臨床試験

全疾患で中止に至った有害事象の発現率は 12.8% (133/1038 名)、中止に至った副作用の発現率は 10.7% (111/1038 名) であった。中止に至った有害事象で多かったものは「蕁麻疹」及び「クローン病」が各 1.0% (10/1038 名)、「発疹」0.8% (8/1038 名)、「発熱」0.7% (7/1038 名) の順で、中止に至った副作用は「蕁麻疹」1.0% (10/1038 名)、「発疹」0.8% (8/1038 名)、「発熱」0.7% (7/1038 名) の順で認められた。

一方、川崎病では中止に至った有害事象、中止に至った副作用はなかった（[表 2.7.4.2-7]、[表 2.7.4.2-8] 参照）。

#### 2.5.5.6.2 感染症

##### (1) 本治験

感染症の発現率は、本剤群で 37.5% (6/16 名)、VGIIH 群で 66.7% (10/15 名) であった。

本剤群で認められた感染症は、「鼻咽頭炎」18.8% (3/16 名) が最も多く、次いで「上気道の炎症」12.5% (2/16 名)、「上気道感染」6.3% (1/16 名) であった。VGIIH 群でも同じく「鼻咽頭炎」、「上気道の炎症」、「上気道感染」がそれぞれ 13.3% (2/15 名) で認められており、そのほかに「気管支炎」13.3% (2/15 名)、「結膜炎」、「皮膚真菌感染」、「咽頭炎」がそれぞれ 6.7% (1/15 名) で認められた（[表 2.7.4.2-9] 参照）。

また、本剤群、VGIIH 群共に、感染症（副作用）、重篤な感染症及び中止に至った感染症は認められなかった（[表 2.7.4.2-10]、[表 2.7.4.2-11]、[表 2.7.4.2-12] 参照）。

以上より、本剤群は VGIIH 群よりも感染症の発現率は低く、感染症の内容については群間でほぼ同様であった。なお、本剤投与に際して懸念される事象の一つである肺炎などの呼吸器系・全身性の感染症は認められなかった。

##### (2) 国内臨床試験

全疾患の感染症の発現率は 64.6% (671/1038 名) であった。全疾患で多く認められた感染症は、「鼻咽頭炎」35.0% (363/1038 名) が最も多く、「口腔咽頭痛」4.3% (45/1038 名)、「発熱」3.9% (40/1038 名)、「上気道の炎症」3.8% (39/1038 名)、「咳嗽」3.6% (37/1038 名)、「上

気道感染」3.3% (34/1038 名) の順であった。川崎病で認められた感染症は、全疾患と同様に「鼻咽頭炎」が最も多く、次いで「上気道の炎症」、「上気道感染」であり、全疾患とほぼ同様の発現傾向であった（[表 2.7.4.2-9] 参照）。

全疾患の感染症（副作用）、重篤な感染症及び中止に至った感染症の発現率はそれぞれ 43.3% (449/1038 名)、5.2% (54/1038 名)、4.0% (42/1038 名) であった。全疾患で認められた感染症（副作用）は「鼻咽頭炎」18.9% (196/1038 名) が最も多く、重篤な感染症及び中止に至った感染症のうち最も多く認められたのは「肺炎」で、それぞれ 0.6% (6/1038 名)、0.5% (5/1038 名) であった。川崎病では感染症（副作用）、重篤な感染症及び中止に至った感染症は認められなかった（[表 2.7.4.2-10]、[表 2.7.4.2-11]、[表 2.7.4.2-12] 参照）。

以上より、川崎病における感染症の発現内容は、全疾患とほぼ同様であった。

重篤な感染症は本剤投与において最も留意すべき事象の一つである。川崎病で認められなかったものの、既に添付文書では重篤な感染症を有する患者には投与禁忌としており、投与後に感染症が疑われる症状が見られた場合は十分な観察と適切な処置を行うよう記載している。既承認疾患と同様に、引き続き注意喚起すべきと考える。

また、結核についても、川崎病で認められなかったものの、結核の多くは陳旧性結核の再活性化が示唆されている。既に添付文書の警告欄には、結核で死亡例が認められていること及び結核の既感染者では症状が顕在化するおそれがあることなどを記載しており、既承認疾患と同様に、引き続き注意喚起すべきと考える。

### 2.5.5.6.3 Infusion reaction

本治験では、Infusion reaction は本剤群では投与開始から投与終了 2 時間後まで、VGIH 群では投与開始から投与終了までに発現した有害事象とした。また、規定時間（治験薬投与中又は投与終了 2 時間以内）以外に認められた有害事象の Infusion reaction 判定は、各試験の取扱いに従った。

#### (1) 本治験

本剤群で Infusion reaction は認められなかった。VGIH 群で「結膜炎」、「鼻出血」が各 1 名に認められたが、いずれも軽度であり、重篤な Infusion reaction には該当しなかった（[表 2.7.4.2-14] 参照）。また、「鼻出血」は同日に、「結膜炎」は 4 日後に回復し、いずれも関連性は否定された。

以上より、本剤群の Infusion reaction 発現率は VGIH 群を上回らなかった。

#### (2) 国内臨床試験

全疾患での発現率は Infusion reaction が 28.6% (297/1038 名)、Infusion reaction（副作用）が 24.1% (250/1038 名) 認められた。Infusion reaction は、多いものから「発熱」4.6% (48/1038 名)、「収縮期血圧上昇」3.9% (41/1038 名)、「拡張期血圧低下」3.8% (39/1038 名) の順であ



り、Infusion reaction（副作用）でも、同じ順で多く認められた。また、重篤な Infusion reaction は 0.4%（4/1038 名）、投与中止に至った Infusion reaction が 3.3%（34/1038 名）認められた。

一方、川崎病では Infusion reaction は認められなかった（[表 2.7.4.2-14]、[表 2.7.4.2-15] 参照）。

以上のように、川崎病では Infusion reaction は認められなかった。しかし、全疾患の過去の臨床試験データから、ATI 陽性例では Infusion reaction の発現率が高い可能性が示唆されている。本治験でも ATI が陽性化した被験者を認めており、川崎病患者においても本剤を再投与する際には十分な注意が必要である。Infusion reaction については既に添付文書の警告欄及び使用上の注意欄に記載しており、既承認疾患と同様に、引き続き注意喚起すべきと考える。

#### 2.5.5.6.4 悪性腫瘍

##### (1) 本治験

本剤群、VGIH 群共に悪性腫瘍は認められなかった（[表 2.7.4.2-2] 参照）。

##### (2) 国内臨床試験

全疾患で悪性腫瘍は 0.8%（8/1038 名）に認められており、対象疾患は関節リウマチ及び乾癬であった。一方、川崎病では悪性腫瘍は認められなかった（[表 2.7.4.2-18] 参照）。

以上のように、川崎病では悪性腫瘍の発現は認められなかった。本剤と悪性腫瘍の発現の関係は明らかになっていないが、他の免疫調節薬と同様に悪性リンパ腫などの発現への関与の可能性は否定できないことから、既に添付文書の警告欄及び使用上の注意欄に記載している。既承認疾患と同様に、引き続き注意喚起すべきと考える。

#### 2.5.5.6.5 自己抗体、及び自己免疫疾患（ループス様症状）

##### 2.5.5.6.5.1 自己抗体

抗核抗体は、治験薬投与前値と比較して、抗体力価 3 ランク以上の悪化が認められた場合、抗 dsDNA IgM 抗体及び抗 dsDNA IgG 抗体については、陰性から陽性に変動した場合及び陽性から陽性（悪化方向）に変動した場合、有害事象と判断した。抗 dsDNA IgG 抗体については、クローン病維持療法試験（試験番号：TA-650-10）より前に実施された試験では 10 IU/mL 以上とし、それ以降に実施した試験では 20 IU/mL 超、腸管型、神経型及び血管型ベーチェット病患者を対象とした臨床試験（試験番号：TA-650-23）及び本治験では 12 IU/mL を上回ったものを陽性と判定した。抗 dsDNA IgM 抗体については、クローン病維持療法試験（試験番号：TA-650-10）より前に実施された試験では 15 U/mL 以上とし、それ以降に実施した試験では 25 U/mL 超、腸管型、神経型及び血管型ベーチェット病患者を対象とした臨床試験（試験番号：TA-650-23）及び本治験では 6 U/mL 以上を陽性と判定した。抗 dsDNA IgM 抗体又は抗 dsDNA IgG 抗体のいずれかが有害事象と判断された被験者は「二本鎖 DNA 抗体陽性」として集計した。なお、これら免疫血清学的検査値異常については、関連性や程度を判定せ

ず、陽性化が認められたものすべてを副作用として取り扱った。

#### (1) 本治験

本剤群、VGIIH 群共に「抗核抗体増加」は認められなかった。「二本鎖 DNA 抗体陽性」の発現率は、本剤群で 68.8% (11/16 名)、VGIIH 群で 66.7% (10/15 名) であった ([表 2.7.4.2-2] 参照)。「二本鎖 DNA 抗体陽性」の大半は、両群共に抗 dsDNA IgM 抗体の陽性化であり、抗 dsDNA IgG 抗体の陽性化は本剤群の 1 名にのみ認められた ([表 2.7.4.2-19] 参照)。また、抗 dsDNA IgG 抗体の陽性化は、ループス様症候群に相関するといわれているが、本被験者を含め、本剤群、VGIIH 群共にループス様症候群の発現はなかった。なお、VGIIH 群で「二本鎖 DNA 抗体陽性」が認められた 10 名中 6 名は治験中止後に市販のレミケードを投与されており、6 名中 5 名は市販のレミケード投与後に検査値異常を認めていることから、本剤による影響を考慮する必要がある。

以上より、本剤群、VGIIH 群共に自己抗体の陽性化は認められたが、両群共にループス様症候群の発現はなかった

#### (2) 国内臨床試験

全疾患の自己抗体の発現率は、「二本鎖 DNA 抗体陽性」が 57.2% (594/1038 名)、「抗核抗体増加」が 15.9% (165/1038 名) であった ([表 2.7.4.2-2] 参照)。「二本鎖 DNA 抗体陽性」の内訳は抗 dsDNA IgM 抗体の陽性化が 56.5% (586/1038 名) であり、ループス様症候群に相関するといわれている抗 dsDNA IgG 抗体の陽性化は 2.7% (28/1038 名) であった ([表 2.7.4.2-19] 参照)。一方、川崎病では「抗核抗体増加」は認められなかったが、抗 dsDNA IgM 抗体の陽性化は 68.8% (11/16 名)、抗 dsDNA IgG 抗体の陽性化は 6.3% (1/16 名) に認められた。

以上より、川崎病で認められた自己抗体の内容は、全疾患と大きな相違はないと考えられた。

### 2.5.5.6.5.2 自己免疫疾患（ループス様症状）

自己免疫疾患（ループス様症状）については、ループス様症候群、全身性エリテマトーデス、皮膚エリテマトーデス、ループス肺臓炎、ループス腎炎、ループス心膜炎、皮膚筋炎、筋炎、多発性筋炎について検討した ([表 2.7.4.2-2] 参照)。

#### (1) 本治験

本剤群、VGIIH 群共に、上記事象は認められなかった。

#### (2) 国内臨床試験

全疾患でループス様症候群が 0.1% (1/1038 名) に認められたが、川崎病で上記事象は認められなかった。

以上のように、川崎病ではループス様症状の発現は認められなかった。しかし、本剤投与

時における自己免疫疾患発現のメカニズムについては未だ不明な点が多く、添付文書において、抗 dsDNA 抗体が陽性化し、更にループス様症状が発現した場合には投与を中止するよう記載している。既承認疾患と同様に、引き続き注意喚起すべきと考える。

#### 2.5.5.6.6 遅発性過敏反応（血清病様反応を含む）

遅発性過敏反応（血清病様反応を含む）が疑われる事象とは、投与 1～14 日後に発現した発熱及び／又は発疹を伴う関節痛及び／又は筋肉痛とした。また、治験担当医師により遅発性過敏反応（血清病様反応を含む）と報告された事象については規定された期間（投与 1～14 日後）にかかわらず取り上げた。

##### (1) 本治験

本剤群，VGIIH 群共に，遅発性過敏反応（血清病様反応を含む）が疑われる事象は認められなかった（[表 2.7.4.2-2] 参照）。

##### (2) 国内臨床試験

全疾患では遅発性過敏反応（血清病様反応を含む）が疑われる事象は 0.4%（4/1038 名）に認められており，ベーチェット病，関節リウマチ，乾癬及び潰瘍性大腸炎で 1 名ずつに発現した。一方，川崎病では，これらの事象は認められなかった（[表 2.7.4.2-20] 参照）。

以上のように，川崎病では遅発性過敏反応は認められなかった。しかし，遅発性過敏反応については，既に添付文書の警告欄及び使用上の注意欄に記載しており，既承認疾患と同様に，引き続き注意喚起すべきと考える。

#### 2.5.5.6.7 脱髄疾患

脱髄疾患については，脱髄，多発性硬化症，ギラン・バレー症候群，慢性炎症性脱髄性多発性根神経障害，ニューロパチーを含む事象名，脊髄炎を含む事象名について評価した（[表 2.7.4.2-2] 参照）。

##### (1) 本治験

本剤群，VGIIH 群共に，脱髄疾患は認められなかった。

##### (2) 国内臨床試験

全疾患では慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーが 0.1%（1/1038 名）に認められたが，川崎病では脱髄疾患は認められなかった。

以上のように，川崎病では脱髄疾患は認められなかった。しかし，脱髄疾患については，本剤投与により症状の再燃及び悪化のおそれがあるため，既に添付文書の警告欄，禁忌欄及び使用上の注意欄に記載しており，既承認疾患と同様に，引き続き注意喚起すべきと考える。



### 2.5.5.6.8 肝機能障害

#### (1) 本治験

本剤群で「肝機能検査異常」、「トランスアミナーゼ上昇」が共に 6.3% (1/16 名) 認められた。両事象の程度は軽度で、重篤な有害事象に該当せず、いずれも本剤との関連性は否定された。また、VGIIH 群では肝機能障害は認められなかった ([表 2.7.4.2-2] 参照)。

#### (2) 国内臨床試験

全疾患では「肝胆道系障害」の SOC で「肝機能異常」2.9% (30/1038 名)、「脂肪肝」1.1% (11/1038 名) 及び「肝障害」0.6% (6/1038 名) の順で多く認められた。また、「臨床検査」のうち肝機能障害に関する事象は「アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下, ALT) 増加」16.2% (168/1038 名)、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下, AST) 増加」12.4% (129/1038 名) の順で多く認められ、「肝機能検査異常」は 4.0% (42/1038 名) に認められた。これらの事象はすべて副作用にも該当したが、重篤な有害事象及び副作用に該当するものは「肝機能異常」のみであった。川崎病では、全疾患と同様に「肝機能検査異常」、「トランスアミナーゼ上昇」の有害事象が認められたが、副作用に該当するものはなかった。なお、「トランスアミナーゼ上昇」は川崎病のみで発現した有害事象ではあるが、本事象は ALT 及び AST の異常高値であり、国内臨床試験で認められている肝機能検査値の異常と同様の内容であった ([表 2.7.4.2-2], [表 2.7.4.2-3], [表 2.7.4.2-5], [表 2.7.4.2-6] 参照)。

肝機能障害については、本剤投与により肝機能検査値の著しい上昇を伴うことがあるため、既に添付文書の使用上の注意欄に記載しており、既承認疾患と同様に、引き続き注意喚起すべきと考える。

### 2.5.5.6.9 横紋筋融解症

#### (1) 本治験

本剤群, VGIIH 群共に、横紋筋融解症は認められなかった ([表 2.7.4.2-2] 参照)。

#### (2) 国内臨床試験

川崎病を含めた全疾患で、横紋筋融解症は認められなかった ([表 2.7.4.2-2] 参照)。

横紋筋融解症については、本剤による作用機序は明らかにされていないが、本剤投与により症状が現れることがあるため、既に添付文書の使用上の注意欄に記載しており、既承認疾患と同様に、引き続き注意喚起すべきと考える。

### 2.5.5.7 臨床検査, バイタルサイン, 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

#### 2.5.5.7.1 臨床検査

本治験では、川崎病の特性及び倫理面を鑑みて、集中測定は実施せず、各実施医療機関にて測定した一般臨床検査値をもとに検討することとした。施設間で測定方法のバリデーショ

ンがとられていないため、各施設の検査値を換算式で算出したので、集計結果は参考値として取り扱った。

本剤群で異常変動発現率が最も高かった項目は、血小板数（増加）43.8%（7/16名）であり、次いで、アルブミン（増加）37.5%（6/16名）であった。これら2項目は、川崎病の経過に応じて変動する臨床検査値であり、VGIH群でもそれぞれ46.7%（7/15名）、13.3%（2/15名）に異常変動が認められ、治験薬投与による異常変動ではないと考えられた。

異常変動が本剤群で2名以上発現し、かつVGIH群で2名未満であった項目は、LDH（増加）、総コレステロール（増加）が各18.8%（3/16名）、AST（GOT）（減少）、BUN（増加）が各12.5%（2/16名）であった。これら4項目について、本剤群の各評価時点の記述統計量（中央値）の変動は、LDHで239.0～314.0 U/L、総コレステロールで134.5～216.0 mg/dL、AST（GOT）で30.0～37.0 U/L、BUNで4.40～13.00 mg/dLであり、臨床上問題となるような変動は認められなかった。

一般臨床検査に関連した有害事象は、本剤群では「肝機能検査異常」、「トランスアミナーゼ上昇」が各6.3%（1/16名）であり、VGIH群では「活性化部分トロンボプラスチン時間延長」、「血中コレステロール増加」、「好酸球数増加」、「尿中白血球陽性」が各6.7%（1/15名）に認められた。いずれも軽度であり、重篤な有害事象や中止に至った有害事象には該当しなかった。また、一般臨床検査に関する副作用は両群共に認められなかった。

以上より、本剤群、VGIH群共に、臨床検査値の異常変動は臨床上に大きな問題となるものではないと考えられた（[2.7.4.3] 参照）。

#### 2.5.5.7.2 バイタルサイン

本剤群は、投与日の投与開始直前、投与中は30分間隔、投与終了から2時間までは30分間隔で血圧、脈拍数、体温を測定した。投与終了時とその直前の測定との間隔が15分以上の場合は、投与終了時にも測定した。VGIH群は、投与日の投与開始直前、投与開始から4時間後までは30分間隔、以後は4時間間隔で投与終了まで血圧、脈拍数、体温を測定した。投与終了時とその直前の測定との間隔が2時間以上の場合は、投与終了時にも測定した。

治験薬投与開始直前及び投与後に測定された各バイタルサインの平均値は、本剤群で、収縮期血圧92.6～101.1 mmHg、拡張期血圧49.7～58.2 mmHg、脈拍数108.3～126.1 拍/分、体温37.71～39.14℃であった。一方、VGIH群では、収縮期血圧96.1～102.9 mmHg、拡張期血圧49.7～60.7 mmHg、脈拍数114.7～138.7 拍/分、体温37.48～39.52℃であった。本剤群とVGIH群では治験薬の投与時間が大きく異なるため観察時間は異なるものの、本剤群のバイタルサインの変動はVGIH群と比較して大きな相違はなかった。

治験担当医師が有害事象と判断したバイタルサインに関連する事象は本剤群で「発熱」が6.3%（1/16名）、VGIH群では「呼吸抑制」が6.7%（1/15名）認められたものの、いずれも副作用には該当しなかった。

以上より、本治験において、VGIIH 群と比較して本剤群でバイタルサインの変動に大きな相違はなく、バイタルサインに関連する副作用、重篤な事象及び中止に至った事象はなかった。よって、本剤投与によるバイタルサインへの影響は臨床的に大きな問題となるものではないと考えられた。([2.7.4.4] 参照)。

#### 2.5.5.7.3 心電図検査、心臓超音波検査

本治験では、登録時（治験薬投与前）及び投与開始 3, 7, 14, 21, 28, 42, 56 日後に、中止例は中止時及び投与開始 56 日後に 12 誘導心電図検査及び心臓超音波検査を実施し、異常所見の有無を評価した。その結果、SOC「心臓障害」に該当した有害事象は両群共に認められなかった。

#### 2.5.5.8 小児を対象とした臨床試験

小児と成人のデータを比較し、本剤の安全性評価を補完すべく、小児を対象とした臨床試験の結果を検討した。現時点で、国内での小児を対象とした試験データはないため、海外で実施された若年性特発性関節炎患者（4～17 歳）を対象とした臨床試験（C0168T32 試験）、中等度から重度のクローン病の小児患者（6～17 歳）を対象とした臨床試験（C0168T23 試験、C0168T47 試験、C0168T55 試験）、中等度から重度の潰瘍性大腸炎の小児患者（6～17 歳）を対象とした臨床試験（C0168T72 試験）の 5 試験を検討した。([2.7.4.5.1] 参照)。5 試験のうち、クローン病の 2 試験（C0168T23 試験、C0168T55 試験）は本剤を 1～10 mg/kg の用量で単回投与した試験で、残りの 3 試験は本剤を 3～10 mg/kg の用量で 0, 2, 6 週、以後は 8 週又は 12 週間隔で約 1 年間投与する試験であった。すべての試験において、本剤 1～10 mg/kg の用量での小児の忍容性は問題ないことが確認されていた。また、すべての疾患で、小児の安全性プロファイルは、成人とおおむね同様であることも示されており、小児に対して特別に注意喚起が必要な事象は認められなかった。

#### 2.5.5.9 用量の考察

本治験における本剤の用量は、関節リウマチを除く既承認疾患での推奨用量と同様に 5 mg/kg とし、単回投与した。国内外の川崎病に対する本剤の使用報告では、本剤は主に 5 mg/kg の単回投与で使用されており、特に安全性上で大きな問題となるような懸念事項は報告されていないことも踏まえて設定した。

本治験で 5 mg/kg の単回投与による安全性を、標準療法の VGIIH 群と比較検討した結果、標準療法とほぼ同様な忍容性が認められ、本治験で認められた有害事象の内容や重篤度においても、既承認疾患と大きな相違はなく、新たに留意すべき事象はなかった。

以上のことから、川崎病に対して、本剤 5 mg/kg 単回投与の使用は、本剤の既知のリスクを留意することで、リスク管理は可能と考えられた。

#### 2.5.5.10 薬物相互作用

国内外において特定の薬物との相互作用を検討する臨床試験は実施していない。なお、国内臨床試験の結果から、MTX などの免疫調節薬を併用した被験者では ATI 陽性率が低くなることが知られている。

#### 2.5.5.11 妊婦及び授乳時の使用

本治験の対象年齢は 10 歳以下であるため、当項目に該当する被験者はいない。

なお、本疾患以外の国内外の臨床試験において、妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある女性、又は治験薬投与開始日から最終投与 6 ヶ月後まで避妊することに同意が得られない患者は対象除外としており、これらの患者での使用経験はなく、妊娠中、授乳中等の使用に関する情報は十分には得られていない。よって、添付文書では「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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すること」と記載している。

#### 2.5.5.12 過量投与に対する反応

国内外の臨床試験で使用された最大投与量は 1 回 20 mg/kg であり、過量投与に起因する有害事象は認められていない。

#### 2.5.5.13 依存性、反跳現象、薬物乱用

国内外で依存性、薬物乱用の情報は無い。なお、本剤は医療機関にて点滴静注される薬物であり、乱用使用は起こりえないと考える。国内外において、反跳現象を検討する臨床試験は実施されておらず、情報は得られていない。

#### 2.5.5.14 文献情報

川崎病の診療ガイドラインや文献報告から本剤の安全性情報を調査した。

##### 2.5.5.14.1 川崎病の診療ガイドライン

国内外の川崎病急性期治療のガイドライン及び、本剤の使用実態調査結果の概要を [2.7.3.3.2.9.1] に示した。

国内外の川崎病の診療ガイドラインでは、本剤は川崎病治療の選択肢の一つとされている。重篤な副作用の報告はなく、本剤の安全性に関して大きな懸念事項は認められなかった。

#### 2.5.5.14.2 川崎病患者に対する安全性に関する論文情報

国内外における川崎病患者に対する本剤の臨床使用実態を調べるために文献調査を行った。PubMed（検索式：“Infliximab” + “Kawasaki”）及び医中誌（検索式：“インフリキシマブ” + “川崎病”）を使用して検索した結果、PubMed では 69 件、医中誌では 204 件（2015 年 3 月 26 日現在）が該当した。そのうち、無作為化比較試験及び 10 名以上の患者を対象としたレトロスペクティブ研究報告を確認した結果、成人で認められているような皮疹や感染症の報告が多かったものの、生命を脅かすような重篤な副作用は認められなかった。また、本剤の安全性プロファイルから留意すべき重大な副作用に関する報告もなく、川崎病患者に対する本剤の安全性に関して大きな懸念事項を示唆する報告は確認されなかった。

#### 2.5.5.15 安全性に関する結論

初回 IVIG 療法不応の川崎病患者を対象とした本治験において、標準療法である追加 IVIG 療法の一つである VGIH を比較対照として本剤の安全性を検討した。本剤群及び VGIH 群の有害事象の発現率は、それぞれ 93.8%（15/16 名）、100.0%（15/15 名）であり、副作用の発現率もそれぞれ 68.8%（11/16 名）、66.7%（10/15 名）とほぼ同様であった。また、副作用の多くは、両群共に免疫血清学的検査に関連する事象であったが、ループス様症状が疑われる症状はなかった。それ以外の副作用は、本剤群に「発疹」と「神経痛」がそれぞれ 1 名に認められたが、いずれも軽度であった。重篤な有害事象は、本剤群では認めなかったが、VGIH 群で 1 名に「川崎病」の再燃が認められた。重篤な副作用は両群ともに認めなかった。このように、本剤群は初回 IVIG 不応例の標準治療法である VGIH 群よりもリスクが高まる傾向は認められず、同様の忍容性が確認された。

国内臨床試験のうち川崎病のみで「神経痛」、「耳痛」、「廃用症候群」及び「トランスアミナーゼ上昇」の有害事象が認められた。いずれの事象も程度は軽度であり、「神経痛」以外のすべての事象は本剤との関連性を否定された。その他の有害事象の内容は既承認疾患とほぼ同様であった。また、本剤で留意すべき事象である重篤な感染症、間質性肺炎、悪性腫瘍、ループス様症状、重篤な Infusion reaction、遅発性過敏反応（血清病様反応を含む）、脱髄疾患及び横紋筋融解症の発現は、本治験では認められなかった。本剤に関しては、海外で 4～8 歳以上の小児を対象とした若年性特発性関節炎や小児の炎症性腸疾患の 5 つの臨床試験が実施されているが、これらの試験でも本剤の 5 mg/kg の用量は小児に対する忍容性が確認されており、小児に対して特別に注意喚起が必要な事象は認められていない。

また、国内外の複数の文献情報からは、川崎病患者に対する本剤の安全性に関して大きな懸念事項は認められなかった。

以上より、川崎病患者に対して本剤 5 mg/kg を単回投与するにあたり、新たに留意すべき事象はなく、添付文書上に明記された既存のリスクに引き続き留意し、十分な注意喚起や情報提供を行い、添付文書に従った適正な使用をすることでリスク管理は可能と考えられた。

## 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

### 2.5.6.1 ベネフィット

初回 IVIG 療法不応の川崎病患者を対象に、VGIH 2 g/kg 単回投与を比較対照として、本剤 5 mg/kg 単回投与の第 III 相臨床試験（試験番号：TA-650-22 試験）を実施した。

主要有効性評価項目である治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率の点推定値（95%信頼区間）は、本剤群 76.7%（56.6～96.7%）、VGIH 群 37.0%（11.9～62.1%）であり、本剤群の解熱率は VGIH 群よりも高かった（ $p=0.023$ ）。本剤群では 6 割を超える被験者が投与開始 24 時間以内に解熱しており、2 割であった VGIH 群より速やかな解熱効果が認められた。また、急性期主要症状数の推移でも、本剤群は VGIH 群よりも速やかに急性期主要症状数が減少する傾向が認められた。さらに、追加治療を必要とせず、治験薬のみで発熱などの急性期炎症に対する治療をコントロールできた割合として、投与開始 7 及び 14 日後の急性期治療有効率を検討した。その結果、本剤群はそれぞれ 81.3%、75.0%、VGIH 群はそれぞれ 46.7%、40.0%であり、解熱効果と同様に本剤の高い有効性が確認され、本剤は更なる追加治療を必要とせずに急性期の炎症反応を鎮静化できると考えられた。

「川崎病急性期治療のガイドライン（平成 24 年度改訂版）」によれば、川崎病の急性期治療では冠動脈病変の合併を防ぐことが目標とされている [10]。川崎病の急性期である投与開始 21 日後までに 1 度でも冠動脈病変が認められた被験者の割合を冠動脈病変の発現率として検討した。その結果、本剤群 6.3%（1/16 名）であり、VGIH 群 20.0%（3/15 名）よりも低かった。また、遠隔期（投与開始 56 日後）に冠動脈病変が残存した被験者は、本剤群では認めなかったが、VGIH 群では中止例の 1 名に巨大冠動脈留の残存を認めた。

以上のことから、初回 IVIG 療法不応例に標準的に使用されている追加 IVIG 療法と比較して、本剤は速やかな抗炎症作用を有し、その結果、冠動脈病変の合併を防ぐことが期待できる。

本剤は、標準療法である IVIG 療法に比べて 1/3～1/10 程度の時間、1/4 以下の液量で点滴投与が可能である。乳幼児が主な対象である川崎病において、本剤は患者の身体的な拘束や循環血液量への負担を軽減できることに加え、血液製剤ではないことから医療現場スタッフの負担を軽減できる可能性があると考えられた。

川崎病の急性期治療では、冠動脈病変の合併を引き起こさないように、限られた病日内で治療の効果判定（追加治療の判断）を行うことが重要となる。標準治療である IVIG 療法の追加治療の判断は、投与終了後 24 時間経過した時点、つまり、投与開始から約 2 日後に行われることが多い。本剤は投与時間が短いことから、IVIG 療法と比べて投与開始からの判断時間を 1 日近く短縮できる。したがって、仮に本剤で不応になった場合でも速やかな追加治療への移行が可能となり、この点からも冠動脈病変の合併リスクを低下できる可能性が高いと考えられた。

一方、国内外の文献情報からは、本剤は、既存治療では炎症を鎮静化できずに追加 IVIG 療法などが複数回実施された川崎病患者への使用経験が多かった。本剤の用量は主に 5 mg/kg



単回で投与され、投与後には本治験の結果と同様に速やかな解熱効果や抗炎症効果が認められた。また、本剤は冠動脈病変の合併抑制効果を期待できる薬剤としての報告が多く、第9病日までに本剤を使用することで冠動脈病変を合併する頻度を低減できる可能性も示唆された。なお、本治験においても、VGIIH群の効果不十分で治験中止した5名の被験者に対して、市販の本剤が使用されているケースがあり、本剤の投与後には更なる追加治療が不要となったことから、本剤は追加 IVIG 療法などが複数回実施された川崎病患者に対しても有効である可能性が考えられた。

本剤 5 mg/kg の単回投与は、初回 IVIG 療法不応例に限らず、追加 IVIG 療法やその他の追加治療の後に使用されても有効と考えられた。本治験では、本剤の有効性を検討した被験者数は限られているが、国内外からの文献情報からも同様の有効性を示す報告が多く確認できたことから、本治験の有効性成績に関する解釈は妥当であると考えられた。

以上のことから、本剤 5 mg/kg 単回投与は、川崎病の急性期治療の治療法の一つとして貢献できるものと考えられた。

#### 2.5.6.2 リスク

本剤群及び VGIIH 群の有害事象の発現率は、それぞれ 93.8% (15/16 名)、100.0% (15/15 名) で、副作用の発現率はそれぞれ 68.8% (11/16 名)、66.7% (10/15 名) であった。また、副作用の多くは、両群共に免疫血清学的検査に関連する事象であったが、ループス様症状が疑われる症状はなかった。それ以外の副作用は、本剤群に「発疹」と「神経痛」がそれぞれ 1 名認められたが、いずれも軽度であった。重篤な有害事象は、本剤群では認めなかったが、VGIIH 群で 1 名に「川崎病」の再燃が認められた。重篤な副作用は両群ともに認めなかった。このように、本剤群は初回 IVIG 療法不応例の標準的な治療法である VGIIH 群よりもリスクが高まる傾向は認められず、同様の忍容性が確認された。

本剤に関しては、海外で 4~6 歳以上の小児を対象とした若年性特発性関節炎や小児の炎症性腸疾患の 5 つの臨床試験が実施されているが、本治験と同用量の 5 mg/kg で実施された試験での小児に対する忍容性が確認され、各試験においても小児と成人との安全性プロファイルに相違はないことが確認されている。

また、本剤で留意すべき事象である重篤な感染症、間質性肺炎、悪性腫瘍、ループス様症状、重篤な Infusion reaction、遅発性過敏反応（血清病様反応を含む）、脱髄疾患及び横紋筋融解症の発現は、本治験では認められなかった。本治験では、本剤との関連性が否定されない有害事象として軽度の「神経痛」1 件が国内臨床試験で初めて認められたが、その他の有害事象の内容は既承認疾患とほぼ同様であった。一方、国内外の文献情報からは、川崎病に対する本剤の安全性について大きな懸念事項は認められなかった。

既承認疾患の添付文書では、警告に「結核の既往感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、



インターフェロン- $\gamma$  遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査などを行うことにより、結核感染の有無を確認すること」と記載している。川崎病の急性期治療では他の既承認疾患と異なり、乳幼児が主な対象となるため、BCG 接種の影響によりツベルクリン反応による判定が難しいことや、急性期疾患であり限られた病日内で速やかな治療を実施することが必要であるため、検査結果に時間を必要とするインターフェロン- $\gamma$  遊離試験（クオンティフェロン<sup>®</sup>TB ゴールド及び T スポット<sup>®</sup>.TB 検査を含む）の実施は困難であることが想定される。この点については、乳幼児の結核感染は母子の垂直感染などの家庭内感染が多く、結核感染ルートは限定的であるため、十分な問診及び胸部レントゲン検査、胸部 CT 検査等を行い結核感染の有無を十分に確認することでリスク管理は可能であると考えられた。

川崎病の好発年齢から、BCG 等の生ワクチン接種後に川崎病を発症することが想定される。生ワクチン接種においては、2 種以上の生ワクチンを接種する場合、ウイルスの干渉を防止するため又は副反応が起こるかもしれない時期を外すため 27 日間以上間隔をあけて次のワクチンを接種するとされている [32]。また、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 週前後、投与間隔をあけることが推奨されている [33] [34]。一方で、川崎病急性期治療のガイドラインでは、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」とされている [10]。これらを踏まえ、生ワクチン接種後、27 日間以上の投与間隔を設けることで本剤を安全に使用できると考えられたが、本剤の生ワクチン接種に対する応答は不明であり、生ワクチン接種後の本剤の投与間隔に関する情報は少ない。そのため、本剤の使用経験及びガイドラインでの設定を参考に、生ワクチン接種後は 3 ヶ月以上の間隔をあけて本剤を投与することでリスク管理は可能であると考えられた。BCG 接種については、2010 年に作成された「川崎病に対するインフリキシマブ使用における指針（案）」では BCG 接種後 6 ヶ月以上経過していることが、本剤の適応の条件の一つとされている [12]。多くの場合は、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 [32]。そのため、BCG 接種後は少なくとも 6 ヶ月以上の間隔をあけ、更に接種部位の治癒を確認することでリスク管理は可能であると考えられた。なお、川崎病の急性期では待機的な治療ができない場合も想定されるため、やむを得ず十分な間隔をあけることができない場合は、個々の症例ごとに慎重にリスクとベネフィットを判断することとした。

以上のことから、川崎病患者に対して本剤 5 mg/kg 単回投与するにあたり、新たに留意すべき事象はなく、添付文書上に明記された既存のリスクに引き続き留意し、十分な注意喚起や情報提供を行い、添付文書に従った適正な使用をすることでリスク管理は可能と考えられた。

### 2.5.6.3 結論

川崎病の急性期治療の目標は、冠動脈病変の発生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 [10]。冠動脈病変が遠隔期以降も残存した場合には、生涯にわたって定期的な経過観察、選択的冠動脈造影などの検査、抗血栓療法及び運動制限が必要となり [11]、それでもなお血栓症や動脈硬化症などによる突然死の危険性があり、患者の QOL が著しく低下する。近年、初期治療として初回 IVIG 療法が確立し、多くの患者で治療が奏功するが、一方で初回 IVIG 療法不応例も 17.0% [2] に存在する。冠動脈病変は、初回 IVIG 療法不応例の約 25% に合併するとの報告 [12] があり、そのため初回 IVIG 療法不応例に対し、できる限り早期に炎症反応を鎮静化させる治療を選択することは非常に重要である。現在、初回 IVIG 療法不応例に対して様々な治療法が試みられ、追加 IVIG 療法が最も標準的に実施されているが、その約半数に不応例が存在 [10] し、更に有効な追加治療が求められている状況である。

本剤は、国内外での使用報告により医療ニーズが高まりつつある中、厚生労働省から製薬企業による未承認薬・適応外薬の開発促進の施策において、本剤が IVIG 療法に抵抗を示す重症川崎病に対して医療上の必要性が高い薬剤と判断され、開発要請が出された。これを受けて今回の開発に至っている。こうした経緯からも、本剤は IVIG 療法に抵抗を示す重症の川崎病に対する治療の選択肢として強く望まれている薬剤と考えられる。本治験において、本剤は初回 IVIG 療法不応の川崎病患者に対し、標準療法の追加 IVIG 療法よりも速やかな解熱効果を示し、更なる追加治療を必要とせずに急性期の炎症反応をより早期に鎮静化できると考えられた。臨床で最も問題視されている冠動脈病変の合併も防ぐ可能性が示唆された。また、本剤は標準療法の IVIG 療法に比べて短い時間、少ない液量で投与が可能であり、被験者及び医療機関スタッフの負担を軽減できる可能性がある。さらに、本剤は治療の効果判定（追加治療の判断）時間の短縮が見込め、仮に本剤で不応となった場合でも速やかな追加治療への移行が可能となる。この点からも、追加 IVIG 療法と比べて、冠動脈病変の合併リスクを更に低下できる可能性があると考えられた。一方、国内外の論文情報から、川崎病患者に対して本剤 5 mg/kg 単回投与は、初回 IVIG 療法不応例だけでなく、追加 IVIG 療法やその他の追加治療の不応例にも使用されている実態が明らかとなり、本治験の結果と同様に有効であることが示唆されている。以上のことから、本剤の位置付けは、初回 IVIG 療法のみならず、追加 IVIG 療法やその他の治療法で効果不十分な川崎病に対する治療に使用されると想定される。

安全性においては、追加 IVIG 療法と同様の忍容性が確認され、小児を対象とした他疾患での海外臨床試験から小児と成人の安全性プロファイルは相違ないことが確認されている。また、川崎病と既承認疾患を比較しても有害事象の内容に大きな相違はなかった。一方、国内外からの論文情報からも、本剤の安全性について大きな懸念事項は認めらなかった。これらのことから、川崎病患者に対して本剤 5 mg/kg を単回投与で使用するにあたり、新たに留意すべき事象はなく、添付文書上に明記された既存のリスクに引き続き留意し、十分な注意喚起や情報提供を行い、添付文書に従った適正な使用をすることでリスク管理は可能と考えられた。

以上の結果，本剤は川崎病の急性期治療においてリスクを上回るベネフィットがあると考えられた．また，実際の臨床での使用報告から，初回 IVIG 療法に限らず，追加 IVIG 療法やその他の治療法に効果を示さない川崎病の急性期治療の選択肢の一つになると考えられた．

## 2.5.7 参考文献

- [1] 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). 日本小児科学会雑誌. 2002;106:117. [資料番号 : 5.4.1]
- [2] 特定非営利活動法人 日本川崎病研究センター 川崎病全国調査担当グループ. 第 22 回川崎病全国調査成績. 2013. [資料番号 : 5.4.2]
- [3] 厚生省「川崎病のサーベイランスとその治療法に関する研究」班. 第 15 回川崎病全国調査成績. 1999. [資料番号 : 5.4.3]
- [4] 厚生科学研究費助成金による子ども家庭総合研究事業 川崎病のサーベイランスとその治療法に関する研究班 (2000 年度), 川崎病の発生実態及び長期予後に関する疫学的研究班 (2001 年度). 第 16 回川崎病全国調査成績. 2001. [資料番号 : 5.4.4]
- [5] 厚生労働科学研究費助成金による子ども家庭総合研究事業 川崎病の発生実態及び長期予後に関する疫学的研究班 (2002-2003 年度). 第 17 回川崎病全国調査成績. 2003. [資料番号 : 5.4.5]
- [6] 厚生労働科学研究費助成金 (子ども家庭総合研究事業) 小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究 (2004 年度), 子どもの病気に関する包括的データベース (難治性疾患に関する疫学研究データベースを含む) の構築とその利用に関する研究 (2005 年度) 川崎病研究グループ. 第 18 回川崎病全国調査成績. 2005. [資料番号 : 5.4.6]
- [7] 厚生労働科学研究費助成金 (子ども家庭総合研究事業) 子どもの病気に関する包括的データベース (難治性疾患に関する疫学研究データベースを含む) の構築とその利用に関する研究 (2005-2007 年度) 川崎病全国調査担当グループ. 第 19 回川崎病全国調査成績. 2007. [資料番号 : 5.4.7]
- [8] 特定非営利活動法人 日本川崎病研究センター 川崎病全国調査担当グループ. 第 20 回川崎病全国調査成績. 2009. [資料番号 : 5.4.8]
- [9] 特定非営利活動法人 日本川崎病研究センター 川崎病全国調査担当グループ. 第 21 回川崎病全国調査成績. 2011. [資料番号 : 5.4.9]
- [10] 佐地勉, 鮎澤衛, 三浦大, 小林徹, 鈴木啓之, 森雅亮, 他. 日本小児循環器学会研究委員会研究課題「川崎病急性期治療のガイドライン」(平成 24 年改訂版). 日本小児循環器学会雑誌. 2012;28(Suppl 3):s1-s28. [資料番号 : 5.4.10]
- [11] 日本川崎病研究会運営委員会, 編集. 川崎病の管理基準 (2002 年改訂). 日本小児科学会雑誌. 2003;107:166-7. [資料番号 : 5.4.11]
- [12] 加藤達夫. 難治性川崎病の治療ガイドライン作成に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服事業) 総括研究報告書. 2010. p. 1-17. [資料番号 : 5.4.12]
- [13] Matsubara T, Furukawa S, Yabuta K. Serum levels of tumor necrosis factor, interleukin 2 receptor, and interferon- $\gamma$  in Kawasaki disease involved coronary-artery lesions. Clin Immunol Immunopathol. 1990;56(1):29-36. [資料番号 : 5.4.13]

- [14] Maury CP, Salo E, Pelkonen P. Elevated circulating tumor necrosis factor- $\alpha$  in patients with Kawasaki disease. *J Lab Clin Med.* 1989;113(5):651-4. [資料番号 : 5.4.14]
- [15] Furukawa S, Matsubara T, Jujoh K, Yone K, Sugawara T, Sasai K, et al. Peripheral blood monocyte/macrophages and serum tumor necrosis factor in Kawasaki disease. *Clin Immunol Immunopathol.* 1988;48(2):247-51. [資料番号 : 5.4.15]
- [16] Furukawa S, Matsubara T, Umezawa Y, Okumura K, Yabuta K. Serum levels of p60 soluble tumor necrosis factor receptor during acute Kawasaki disease. *J Pediatr.* 1994;124(5 Pt 1):721-5. [資料番号 : 5.4.16]
- [17] Hui-Yuen JS, Duong TT, Yeung RS. TNF- $\alpha$  is necessary for induction of coronary artery inflammation and aneurysm formation in an animal model of Kawasaki disease. *J Immunol.* 2006;176(10):6294-301. [資料番号 : 5.4.17]
- [18] Weiss JE, Eberhard A, Chowdhury D, Gottlieb BS. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol.* 2004;31(4):808-10. [資料番号 : 5.4.18]
- [19] 神谷哲朗, 川崎富作, 大国真彦, 加藤裕久, 馬場国蔵, 中野博行. 川崎病による冠動脈障害診断の基準化に関する小委員会 (昭和 58 年度研究報告書) . [資料番号 : 5.4.19]
- [20] 小川俊一, 赤木禎治, 石井正浩, 唐澤賢祐, 佐地勉, 鈴木淳子, 他. 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) . [資料番号 : 5.4.20]
- [21] 佐地勉, 中川雅生, 小川俊一, 菌部友良, 濱岡建城, 荻野廣太郎. 急性期川崎病の IVIG 不応例に対する生物学的製剤 infliximab (レミケード) 使用の調査報告 - その安全性と有用性について -. *日本小児循環器学会雑誌.* 2009;25(1):68 -9. [資料番号 : 5.4.21]
- [22] 荻野廣太郎. Infliximab (レミケード) 療法. *Prog Med.* 2010;30(7):1874-8. [資料番号 : 5.4.22]
- [23] Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. *Circulation.* 2004;110:2747-71. [資料番号 : 5.4.23]
- [24] Burns JC, Best BM, Mejias A, Mahony L, Fixler DE, Jafri HS, et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2008;153(6):833-8. [資料番号 : 5.4.24]
- [25] Tremoulet AH, Jain S, Jaggi P, Jimenez-Fernandez S, Pancheri JM, Sun X, et al. Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014;383(9930):1731-8. [資料番号 : 5.4.25]
- [26] Sonoda K, Mori M, Hokosaki T, Yokota S. Infliximab plus plasma exchange rescue therapy in Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2014;164(5):1128-32. [資料番号 : 5.4.26]
- [27] Burns JC, Mason WH, Hauger SB, Janai H, Bastian JF, W Ehrley JD, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr.* 2005;146(5):662-7. [資料番号 : 5.4.27]

- [28] Song MS, Lee SB, Sohn S, Oh JH, Yoon KL, Han JW, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki disease in Korean children. *Korean Circ J.* 2010;40(7):334-8. [資料番号 : 5.4.28]
- [29] Hirono K, Kemmotsu Y, Wittkowski H, Foell D, Saito K, Ibuki K, et al. Infliximab reduces the cytokine-mediated inflammation but does not suppress cellular infiltration of the vessel wall in refractory Kawasaki disease. *Pediatr Res.* 2009;65(6):696-701. [資料番号 : 5.4.29]
- [30] 鶴池清, 山村健一郎, 中島康貴, 平田悠一郎, 永田弾, 森鼻栄治, 他. Infliximab 不応例の検討とその対応. *Prog Med.* 2014;34(7):1288-91. [資料番号 : 5.4.30]
- [31] 竹中聡, 宗内淳, 長友雄作, 杉谷雄一郎, 倉岡彩子, 渡邊まみ江, 他. Infliximab 投与を必要とした難治性川崎病 24 症例(うち 1 歳未満 9 例)の急性期・中期遠隔期成績について. *Prog Med.* 2014; 34(7):1270-7. [資料番号 : 5.4.31]
- [32] 岡部信彦, 多屋馨子. 予防接種に関する Q&A 集. 第 14 版. 東京: 一般社団法人日本ワクチン産業協会; 2014. [資料番号 : 5.4.32]
- [33] Veereman-Wauters G, de Ridder L, Veres G, Kolacek S, Fell J, Malmborg P, et al. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto Group commentary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(6):830-7. [資料番号 : 5.4.33]
- [34] 香川哲郎. 予防接種, 感染症と小児の麻酔. *Anesthesia 21 century.* 2008;10(1-30):17-20. [資料番号 : 5.4.34]