

審査報告書

平成 28 年 4 月 14 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] 田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 7 月 10 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にインフリキシマブ（遺伝子組換え）を 100 mg 含有する用時溶解注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症に対する投与量の増量又は投与間隔の短縮による有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。安全性について、既承認の効能・効果及び用法・用量と比較して特段の懸念は示唆されておらず、現行の安全対策を引き続き継続して実施することが適切であると考えます。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果] 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）

（変更なし¹）

[用法及び用量] <関節リウマチ>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 3 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1 回の体重 1 kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10 mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6 mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。

<ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。

<乾癬>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、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患者の状態に応じて段階的に行う。1 回の体重 1 kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10 mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6 mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。

<強直性脊椎炎>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 6～8 週間の間隔で投与を行うこと。

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、平成 27 年 12 月 21 日）に伴い、変更・追記された。

<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、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、体重 1 kg 当たり 10 mg を 1 回の投与量とすることができる。

<川崎病の急性期>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg を単回点滴静注する。

<クローン病>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果が減弱した場合には、体重 1 kg 当たり 10 mg を 1 回の投与量とすることができる。

<潰瘍性大腸炎>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。

なお、本剤投与時には、1.2 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

（下線部追加）

審査報告 (1)

平成 28 年 3 月 15 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

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] 田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 7 月 10 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にインフリキシマブ（遺伝子組換え）を 100 mg 含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能又は効果]

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

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）

（変更なし）

[申請時の用法及び用量]

<関節リウマチ>

通常、体重 1 kg 当たり 3 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1 回の体重 1 kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間

隔であれば 10 mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6 mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。

<ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

通常、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。

<乾癬>

通常、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。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。1 回の体重 1 kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10 mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6 mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。

<強直性脊椎炎>

通常、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 6～8 週間の間隔で投与を行うこと。

<クローン病>

通常、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果が減弱した場合には、体重 1 kg 当たり 10 mg を 1 回の投与量とすることができる。

<潰瘍性大腸炎>

通常、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。

なお、本剤投与時には、1.2 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	7
8. 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	21
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	22

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR	American college of rheumatology	米国リウマチ学会
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ATI	Antibodies to infliximab	抗インフリキシマブ抗体
CL	Total clearance	全身クリアランス
CRP	C-reactive protein	C-反応性タンパク
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
PASI	Psoriasis area and severity index	—
PGA	Physician's global assessment	—
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
VAS	Visual analog scale	—
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
膿疱性乾癬 (汎発型) 診療ガイドライン	—	膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2010: TNF α 阻害薬を組み入れた治療指針 厚生労働省稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班 / 日本皮膚科学会膿疱性乾癬ガイドライン作成委員会 編
本剤	REMICADE®	レミケード®点滴静注用 100
本薬	infliximab (genetical recombination)	インフリキシマブ（遺伝子組換え）

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

レミケード点滴静注用 100 の有効成分であるインフリキシマブ（遺伝子組換え）は、ヒト腫瘍壊死因子（TNF） α に特異的なマウスモノクローナル抗体由来の可変領域とヒト免疫グロブリン G1、 κ アイソタイプ抗体の定常領域からなる、キメラ型抗ヒト TNF α モノクローナル抗体である。本邦において、本剤はクローン病に関する効能・効果で 2002 年 1 月に承認されて以降、関節リウマチ（RA）、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、乾癬性紅皮症等に関する効能・効果等が追加承認されている。

本剤は、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対して、5 mg/kg を 1 回の投与量として、初回投与後、2 週、6 週、以後 8 週間の間隔で点滴静注する用法・用量で承認されている。しかしながら、国内乾癬患者において、現在の承認用法・用量では効果不十分な患者も一部存在していることが知られている（Acta Derm Venereol 2012; 92: 355-7、J Drugs Dermatol 2011; 10: 539-44 等）。

本剤の乾癬に対する増量投与等に関する開発は 2012 年 8 月より開始され、今般、乾癬患者に対する増量投与が検討された国内試験成績等に基づき、用法・用量を変更するための製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

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、米国及び欧州において乾癬に対して承認されている維持用量は、1 回 5 mg/kg、8 週間隔投与であり [REDACTED]

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「非臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「非臨床薬物動態に関する資料」は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

乾癬患者を対象とした国内試験（TA-650-24 試験<CTD 5.3.3.2.1>）とその母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5.1）の成績が提出された。

血清中本薬濃度及び ATI は、酵素結合免疫測定法 (ELISA) 法により測定された (血清中本薬濃度の定量限界 : 0.10 µg/mL)。

なお、以下の項において本剤の投与量は本薬としての投与量を記載する。

6.1 国内試験 (CTD 5.3.3.2.1 : TA-650-24 試験<2012年8月~2015年3月>)

市販の本剤 5 mg/kg の 8 週間隔投与で効果が認められていたにもかかわらず、その後、本剤投与継続中に効果減弱が認められた尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者 (計 : 58 例<増量期間 : 計 51 例>) を対象とした非盲検非対照試験において、本剤 10 mg/kg を 8 週間隔で投与したときの血清中本薬濃度が検討され、結果は表 1 のとおりであった。

表 1 乾癬患者に本剤 10 mg/kg を 8 週間隔投与したときの血清中本薬濃度の推移 (µg/mL)

病型	測定時点	増量期 0 週	増量期 8 週	増量期 16 週	増量期 24 週	増量期 32 週	増量期 40 週
全体	例数	51 (51)	51 (49)	48 (46)	45 (44)	44 (44)	44
	投与前	1.45 ± 2.23	2.70 ± 4.05	3.18 ± 4.30	3.41 ± 4.87	2.98 ± 3.87	3.60 ± 4.56
	投与 1 時間後	231 ± 52	230 ± 49	229 ± 47	237 ± 57	231 ± 52	—
尋常性乾癬	例数	31 (31)	31 (30)	29 (28)	27 (26)	26 (26)	26
	投与前	1.27 ± 2.27	2.60 ± 4.35	2.97 ± 4.49	2.76 ± 4.30	2.80 ± 4.25	3.23 ± 4.35
	投与 1 時間後	232 ± 55	231 ± 55	228 ± 52	230 ± 62	226 ± 60	—
関節症性乾癬	例数	8 (8)	8 (8)	8 (7)	7 (7)	7 (7)	7
	投与前	1.57 ± 2.19	2.99 ± 4.38	3.32 ± 4.61	3.68 ± 4.60	3.44 ± 4.55	5.45 ± 7.02
	投与 1 時間後	228 ± 49	230 ± 41	226 ± 45	247 ± 41	243 ± 36	—
膿疱性乾癬	例数	7 (7)	7 (6)	6 (6)	6 (6)	6 (6)	6
	投与前	2.21 ± 2.83	3.16 ± 4.05	4.29 ± 5.09	6.58 ± 8.33	3.28 ± 3.07	3.58 ± 3.28
	投与 1 時間後	234 ± 54	238 ± 48	240 ± 43	264 ± 59	253 ± 46	—
乾癬性紅皮症	例数	5 (5)	5 (5)	5 (5)	5 (5)	5 (5)	5
	投与前	1.33 ± 1.33	2.22 ± 2.05	2.84 ± 2.14	2.73 ± 1.86	2.87 ± 2.09	2.96 ± 3.24
	投与 1 時間後	225 ± 46	215 ± 32	222 ± 28	226 ± 46	211 ± 29	—

平均値 ± 標準偏差。 () 内は投与 1 時間後の例数

本剤 10 mg/kg 投与開始前及び本剤 10 mg/kg 投与期間中の ATI 陽性率は、尋常性乾癬 32.3% (10/31 例) 及び 38.7% (12/31 例)、関節症性乾癬 37.5% (3/8 例) 及び 37.5% (3/8 例)、膿疱性乾癬 14.3% (1/7 例) 及び 42.9% (3/7 例)、乾癬性紅皮症 20.0% (1/5 例) 及び 20.0% (1/5 例) であった。本剤 10 mg/kg 投与開始前に ATI 陰性であり、本剤 10 mg/kg 投与期間中に ATI 陽性であった被験者は、尋常性乾癬 3 例及び膿疱性乾癬 3 例であった。

6.2 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5.1)

TA-650-024 試験より得られた血清中本薬濃度 (58 例、790 測定点) を用いて、NONMEM Version 7.2.0 により母集団薬物動態解析が実施された。

最終モデルとして、静注 2-コンパートメントモデルが選択され、共変量として CL に対する ATI の有無が選択された。最終モデルを用いて推定された患者における母集団パラメータは、CL は 0.365 L/日 (個体間変動<CV%> : 41.2%)、中心コンパートメント及び末梢コンパートメントの分布容積は 2.82 L 及び 2.17 L であった。

最終モデルより推定された、本剤 5～10 mg/kg を 4 週間隔で静脈内投与したときの定常状態（36 週投与時）における血清中本薬濃度は表 2 のとおりであった。

表 2 本剤 5～10 mg/kg を 4 週間隔投与したときの定常状態時の血清中本薬濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）
（母集団薬物動態解析に基づく推定値、58 例）

用法・用量		投与終了 1 時間後	投与 4 週後（トラフ）
5 mg/kg、4 週間隔	平均値±標準偏差	119 ± 31	7.70 ± 8.35
	中央値 [Q1, Q3]	119 [97, 140]	3.86 [0.07, 13.18]
	範囲	64 - 224	0 - 31.41
6 mg/kg、4 週間隔	平均値±標準偏差	143 ± 38	9.24 ± 10.02
	中央値 [Q1, Q3]	142 [116, 168]	4.63 [0.09, 15.81]
	範囲	77 - 269	0 - 37.69
7 mg/kg、4 週間隔	平均値±標準偏差	167 ± 44	10.77 ± 11.69
	中央値 [Q1, Q3]	166 [135, 196]	5.40 [0.10, 18.45]
	範囲	90 - 314	0 - 43.97
8 mg/kg、4 週間隔	平均値±標準偏差	191 ± 50	12.31 ± 13.36
	中央値 [Q1, Q3]	190 [155, 224]	6.17 [0.12, 21.08]
	範囲	103 - 359	0 - 50.25
9 mg/kg、4 週間隔	平均値±標準偏差	215 ± 57	13.85 ± 15.03
	中央値 [Q1, Q3]	214 [174, 252]	6.95 [0.13, 23.72]
	範囲	116 - 403	0 - 56.54
10 mg/kg、4 週間隔	平均値±標準偏差	239 ± 63	15.39 ± 16.70
	中央値 [Q1, Q3]	237 [193, 280]	7.72 [0.15, 26.35]
	範囲	129 - 448	0 - 62.82

Q1：第 1 四分位、Q3：第 3 四分位

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 血清中本薬濃度と有効性の関連について

申請者は、血清中本薬濃度と有効性の関係について以下のように説明している。

TA-650-24 試験の対象である効果が減弱した被験者における本剤増量開始前の血清中本薬濃度のトラフ値（中央値：0.00 $\mu\text{g/mL}$ ）は、過去に実施した TA-650-17 試験²⁾において、有効性が維持された被験者における血清中本薬濃度のトラフ値（投与 14 週後～46 週後の中央値：0.39～2.27 $\mu\text{g/mL}$ ）と比較して低い傾向が認められたことから、本剤 5 mg/kg の 8 週間隔投与で効果が減弱した被験者では、本薬の消失が早く、血清中本薬濃度が維持できなかったことが、効果が減弱した要因として考えられた。

また、TA-650-24 試験における 10 mg/kg 増量後の血中本薬濃度のトラフ値別の PASI スコア³⁾ 75%改善率⁴⁾、尋常性乾癬患者を含む乾癬患者を対象とした過去の臨床試験（TA-650-15 試験とその継続投与 TA-650-16 試験、TA-650-17 試験、C0168T44 試験）において、本剤 5 mg/kg の 8 週間隔投与群の尋常性乾癬患者における 30 週、46 週の血清中本薬濃度のトラフ値別の PASI スコア 75%改善率は表 3 のとおりであり、血清中本薬濃度のトラフ値が高いほど、PASI スコア 75%改善率が高い傾向が認められた。なお、TA-650-24 試験について、増

²⁾ 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象とした、本剤 5 mg/kg を 8 週間隔で投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的とした国内非盲検非対照長期投与試験。

³⁾ 身体を頭部、体幹、上肢、下肢の 4 部位に区分し、それぞれについて紅斑、浸潤及び落屑（鱗屑）の症状を 0（なし）～4（極めて高度）の 5 段階で評価し総和した症状スコアに、体表面積に対する病変面積の割合及び各部位の体表面積の占有割合（頭部 10%、上肢 20%、体幹 30%、下肢 40%）を乗じたスコアの総和（最大値 72.0）。

⁴⁾ 本剤 5 mg/kg の初回投与前からの PASI スコアの減少が 75%以上の被験者の割合。

量効果をより適切に評価できる増量0週投与前のPASIスコアを基準とした場合も同様の傾向が認められた。

表3 血清中本薬濃度別のPASIスコア75%改善率

血清中本薬濃度のトラフ値 (µg/mL)		0.1未満	0.1 - 1.0未満	1.0 - 10.0未満	10.0以上
TA-650-24 試験 (市販薬レミケード初回投与前の PASIスコアを基準とした改善率)	増量期 24 週	38.9% (7/18)	20.0% (1/5)	38.9% (7/18)	75.0% (3/4)
	増量期 32 週	36.8% (7/19)	0% (0/3)	57.9% (11/19)	66.7% (2/3)
	増量期 40 週	23.5% (4/17)	0% (0/4)	68.8% (11/16)	66.7% (4/6)
TA-650-24 試験 (増量0週のPASIスコアを基準 とした改善率)	増量期 24 週	33.3% (6/18)	40.0% (2/5)	55.6% (10/18)	75.0% (3/4)
	増量期 32 週	26.3% (5/19)	33.3% (1/3)	52.6% (10/19)	100.0% (3/3)
	増量期 40 週	17.6% (3/17)	25.0% (1/4)	75.0% (2/16)	66.7% (4/6)
TA-650-15/TA-650-16 試験 ^{a)}	投与 30 週後	37.5% (3/8)	66.7% (4/6)	96.4% (27/28)	—
	投与 46 週後	33.3% (4/12)	75.0% (3/4)	92.3% (24/26)	—
TA-650-17 試験 ^{b)}	投与 30 週後	26.3% (5/19)	66.7% (6/9)	83.3% (25/30)	100.0% (1/1)
	投与 46 週後	27.3% (6/22)	62.5% (5/8)	95.2% (20/21)	—
C0168T44 試験 ^{c)}	投与 30 週後	29.9% (23/77)	50.0% (4/8)	80.0% (28/35)	83.3% (5/6)
	投与 46 週後	19.3% (11/57)	66.7% (4/6)	66.7% (20/30)	46.2% (6/13)

a) 全病型（尋常性乾癬、関節症性乾癬）の5 mg/kg 投与及びプラセボ→5 mg/kg 投与。

b) 全病型（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）。

c) 5 mg/kg 投与（4週間隔で46週までにPASIスコア改善が75%未満となった被験者には同一用量の本剤を、PASIスコア75%改善を達成した被験者にはプラセボを投与する群含む）及び3 mg/kg 投与（4週間隔で46週までにPASIスコア改善が75%未満となった被験者には同一用量の本剤を、PASIスコア75%改善を達成した被験者にはプラセボを投与する群含む）の尋常性乾癬。

以上より、血清中本薬濃度が低値の乾癬患者では本剤の効果が十分に得られない可能性が考えられ、本剤の臨床効果を維持する上で、血清中本薬濃度をより高値に維持することが重要と考えられた。

機構は、以下のように考える。

本剤の効果不十分及び効果減弱の要因の一つとして血清中本薬濃度のトラフ値が低いことが考えられ、増量等により血清中本薬濃度のトラフ値を増加させ、本剤の臨床効果を改善させるとの考え方は理解できる。しかしながら、血清中本薬濃度のトラフ値と臨床効果との関係からは、トラフ値が比較的高値の症例の中にも十分な効果が得られない不応例も存在するため、増量後に改善が認められない症例においては、高用量による投与が漫然と継続されることがないように注意喚起する必要がある。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、乾癬患者を対象とした国内試験（TA-650-24 試験<CTD 5.3.5.2.1>）の成績が提出された。

なお、本剤の投与量は本薬としての投与量を記載している。

7.1 国内試験（CTD 5.3.5.2.1：TA-650-24 試験<2012年8月～2015年3月>）

市販の本剤5 mg/kgの8週間隔投与で効果が認められていたにもかかわらず、その後、市販の本剤継続投与中に効果減弱が認められた尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬（限局

性を除く)、又は乾癬性紅皮症患者⁵⁾(目標例数:4病型合計50例)を対象に、本剤10mg/kgの有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が国内34施設で実施された。(薬物動態に関しては、「6.生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照)

用法・用量は、図1のとおりであった。尋常性乾癬及び関節症性乾癬では、通常用量期及び増量期が設定され、通常用量期には本剤5mg/kgを0週時に投与し、8週時又は16週時に効果減弱(PASIスコア⁶⁾改善⁷⁾が50%未満)が確認された被験者は増量期に移行し、本剤10mg/kgを8週間隔で増量開始32週後(10mg/kgの投与回数として5回)まで点滴静注することと設定された。膿疱性乾癬(限局性を除く)及び乾癬性紅皮症では、本剤10mg/kgを8週間隔で32週後(10mg/kgの投与回数として5回)まで点滴静注することと設定された。なお、通常用量期の8週又は16週時に効果維持(8週時にPASIスコア改善が75%以上、又は16週時にPASIスコア改善が50%以上)が確認された被験者は、その時点で試験を終了することと設定された。

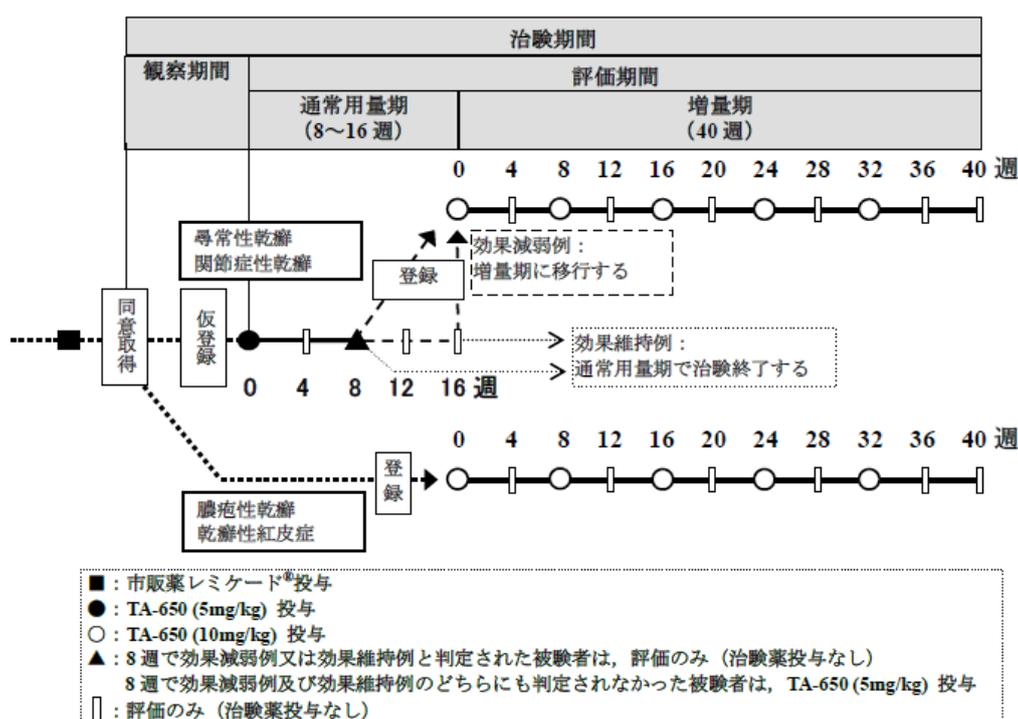


図1 TA-650-24 試験の試験デザイン及び投与スケジュール

⁵⁾ 主な選択除外基準：①市販の本剤5mg/kgの8週間隔投与開始後に一定期間PASIスコア75%改善を達成していたにもかかわらず、PASIスコア50%改善未満に減弱した尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬（限局性を除く）、又は乾癬性紅皮症患者、②①の基準を満たさない膿疱性乾癬の場合には、市販の本剤5mg/kgの8週間隔投与開始後に一定期間効果が認められた後に効果減弱が認められ、登録時の重症度判定のスコアが7点以上（膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドラインにおける中等症以上の疾患活動性に相当）の患者。

⁶⁾ 身体を頭部、体幹、上肢、下肢の4部位に区分し、それぞれについて紅斑、浸潤及び落屑（鱗屑）の症状を0（なし）～4（極めて高度）の5段階で評価し総和した症状スコアに、体表面積に対する病変面積の割合及び各部位の体表面積の占有割合（頭部10%、上肢20%、体幹30%、下肢40%）を乗じたスコアの総和（最大値72.0）。

⁷⁾ 市販の本剤5mg/kgの初回投与前からのPASIスコアの減少の割合。

増量期に本剤 10 mg/kg が投与された 51 例（尋常性乾癬 31 例、関節症性乾癬 8 例、膿疱性乾癬 7 例、乾癬性紅皮症 5 例）が FAS 及び増量期間の安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。増量期中の中止例は、15.7%（8/51 例、尋常性乾癬 5 例、関節症性乾癬 1 例、膿疱性乾癬 2 例）に認められ、主な中止理由は有害事象発現 75.0%（6/8 例）であった。

有効性の主要評価項目である各評価時点及び最終評価時点の PASI スコア 75%改善率は、表 4 のとおりであった。

表 4 PASI スコア 75%改善率 (FAS)

	全体	尋常性乾癬	関節症性乾癬	膿疱性乾癬 (限局性を除く)	乾癬性紅皮症
増量期 0 週	0 (0/51)	0 (0/31)	0 (0/8)	0 (0/7)	0 (0/5)
増量期 4 週	13.7 (7/51)	16.1 (5/31)	0 (0/8)	0 (0/7)	40.0 (2/5)
増量期 8 週	18.0 (9/50)	16.1 (5/31)	0 (0/8)	33.3 (2/6)	40.0 (2/5)
増量期 12 週	36.7 (18/49)	40.0 (12/30)	0 (0/8)	50.0 (3/6)	60.0 (3/5)
増量期 16 週	31.3 (15/48)	34.5 (10/29)	0 (0/8)	50.0 (3/6)	40.0 (2/5)
増量期 20 週	50.0 (23/46)	53.6 (15/28)	14.3 (1/7)	50.0 (3/6)	80.0 (4/5)
増量期 24 週	40.0 (18/45)	40.7 (11/27)	42.9 (3/7)	33.3 (2/6)	40.0 (2/5)
増量期 28 週	63.6 (28/44)	69.2 (18/26)	28.6 (2/7)	83.3 (5/6)	60.0 (3/5)
増量期 32 週	45.5 (20/44)	38.5 (10/26)	42.9 (3/7)	50.0 (3/6)	80.0 (4/5)
増量期 36 週	47.7 (21/44)	42.3 (11/26)	28.6 (2/7)	66.7 (4/6)	80.0 (4/5)
増量期 40 週	44.2 (19/43)	30.8 (8/26)	42.9 (3/7)	80.0 (4/5)	80.0 (4/5)
最終評価時	39.2 (20/51)	29.0 (9/31)	37.5 (3/8)	57.1 (4/7)	80.0 (4/5)

% (例数)

増量期における有害事象は、92.2%（47/51 例）に認められ、病型別の内訳は、尋常性乾癬 96.8%（30/31 例）、関節症性乾癬 87.5%（7/8 例）、膿疱性乾癬 85.7%（6/7 例）、乾癬性紅皮症 80.0%（4/5 例）であった。2 例以上の発現が認められた事象は、表 5 のとおりであった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、9.8%（5/51 例）に認められ、病型別の内訳は、尋常性乾癬 12.9%（4/31 例、細菌性肺炎、腎盂腎炎、胆嚢炎、結腸癌各 1 例）、膿疱性乾癬 14.3%（1/7 例、関節炎）であり、いずれも転帰は回復であった。細菌性肺炎、腎盂腎炎、結腸癌は本剤との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象は、9.8%（5/51 例）に認められ、病型別の内訳は、尋常性乾癬 9.7%（3/31 例、感染性腸炎、細菌性肺炎、嘔吐/倦怠感各 1 例）、関節症性乾癬 12.5%（1/8 例、間質性肺疾患）、膿疱性乾癬 14.3%（1/7 例、乾癬⁸⁾）であった。

副作用は、74.5%（38/51 例）に認められた。

⁸⁾ 膿疱性乾癬の悪化。

表 5 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、増量期）

事象名	全体 (51 例)	尋常性乾癬 (31 例)	関節症性乾癬 (8 例)	膿疱性乾癬 (限局性を除く) (7 例)	乾癬性紅皮症 (5 例)
二本鎖 DNA 抗体陽性	25 (49.0)	18 (58.1)	2 (25.0)	3 (42.9)	2 (40.0)
鼻咽頭炎	14 (27.5)	7 (22.6)	1 (12.5)	3 (42.9)	3 (60.0)
頭痛	4 (7.8)	2 (6.5)	1 (12.5)	1 (14.3)	0
蕁麻疹	4 (7.8)	3 (9.7)	0	1 (14.3)	0
咳嗽	3 (5.9)	2 (6.5)	1 (12.5)	0	0
呼吸困難	3 (5.9)	3 (9.7)	0	0	0
嘔吐	3 (5.9)	2 (6.5)	0	1 (14.3)	0
インフルエンザ	2 (3.9)	2 (6.5)	0	0	0
細菌性肺炎	2 (3.9)	2 (6.5)	0	0	0
糖尿病	2 (3.9)	1 (3.2)	0	0	1 (20.0)
不眠症	2 (3.9)	1 (3.2)	0	1 (14.3)	0
耳鳴	2 (3.9)	1 (3.2)	0	1 (14.3)	0
潮紅	2 (3.9)	1 (3.2)	0	1 (14.3)	0
上腹部痛	2 (3.9)	2 (6.5)	0	0	0
下痢	2 (3.9)	2 (6.5)	0	0	0
口内炎	2 (3.9)	0	1 (12.5)	1 (14.3)	0
そう痒症	2 (3.9)	1 (3.2)	0	1 (14.3)	0
筋肉痛	2 (3.9)	2 (6.5)	0	0	0
四肢痛	2 (3.9)	1 (3.2)	1 (12.5)	0	0
倦怠感	2 (3.9)	2 (6.5)	0	0	0
発熱	2 (3.9)	1 (3.2)	0	1 (14.3)	0
ALT 増加	2 (3.9)	0	1 (12.5)	0	1 (20.0)
血圧上昇	2 (3.9)	2 (6.5)	0	0	0

例数 (%)

7.2 海外診療ガイドライン

7.2.1 Recommendations for the long-term treatment of psoriasis with infliximab: a dermatology expert group consensus. (Dermatology 2008; 217: 268-75)

中等症から重症の乾癬患者に対して、本剤投与開始 12 週（3 回投与）以降に PASI スコア 50%改善を達成していない場合には投与間隔短縮（例えば、8 週間隔から 6 週間隔）、増量等により治療の最適化を行うことができる旨の記載がある。また、最初の 12 週間で PASI スコア 75%改善を達成したが、6 カ月で PASI スコア 50%改善未満まで効果減弱した場合には、投与間隔短縮が適している旨の記載がある。

7.2.2 Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. (J Am Acad Dermatol 2008; 58: 826-50, J Am Acad Dermatol 2008; 58: 851-64)

重症乾癬及び中等症から重症の関節症性乾癬に対して、本剤 5 mg/kg を 0、2、6 週に投与し、以降 6～8 週間隔で投与し、用量と投与間隔は必要に応じて調整する旨の記載がある。

7.3 公表文献における記載

Scopus、Embase.com 及び PubMed を用いてそれぞれ「(infliximab or remicade or avakine or sch-215596 or ta650) and (psoriasis) and (short or interval or 10 mg or dosage or dose escalation)」等の検索式で検索され、重複を除いた 776 報、及び医学中央雑誌を用いて「インフリキシマブ and 乾癬」の検索式で検索された 602 報のうち（2015 年 9 月 25 日時点）、国内の症例報

告 5 報、使用経験 1 報、海外の後向き研究に関する 5 報及び多施設臨床試験成績 1 報が提出され、主な報告内容を以下に示した。

番号	出典	国	対象患者 (例数)	用量・用法	有効性	安全性
1	Visual Dermatol 2014; 13: 238-40 (症例報告)	日本	・尋常性乾癬 1 例 ・関節症性乾癬及び乾癬性紅皮症 1 例	・5 mg/kg、0、2、6、14 週投与、以後 3~5 mg/kg、4 週間隔投与を経て 6.6 mg/kg、4 週間隔投与→6.8 mg/kg、6~7 週間隔投与 ・5 mg/kg 投薬後中断、転院後 4.8~5.5 mg/kg、4 週間隔投与、その後 5.5 mg/kg、6 週間隔投与	・著明改善後、3 回目投与以降に紅斑、皮疹再燃あり、MTX 併用するも改善せず、本剤投与間隔短縮と増量で皮疹再燃の完全抑制。2 年後も良好維持。 ・シクロスポリン無効例で本剤投与開始後に皮疹及び関節痛の改善が認められたが、度々投与中断。転居後に本剤微増量及び投与間隔短縮及び MTX 併用し症状改善。1 年後も良好維持。	・記載なし ・本剤投与後原因不明の発熱を繰り返し度々投与中断。投与再開 16 日後に 38℃台の発熱、両膝関節炎の急性増悪、CRP 7 mg/dL。禁酒及び本剤投与期間短縮で症状消失。
2	Visual Dermatol 2014; 13: 242-3 (症例報告)	日本	膿疱性乾癬 1 例	5 mg/kg、8 週間隔投与(50 週まで)→4 週間隔投与(51 週以降)	本剤投与開始 1 週間で関節痛が著明に改善。投与開始後 30 週経過後に関節痛の再燃、50 週頃に皮膚症状が再燃。本剤投与後 4 週間程度は症状改善するも、その後効果が減弱する状態となった。51 週経過後より投与期間短縮(4 週間隔)及び MTX を併用、症状改善し寛解維持。	記載なし
4	臨皮 2012; 66:853-6 (症例報告)	日本	尋常性乾癬 2 例	・5 mg/kg、0、2、6 週、以降 7 週間隔投与 ・5 mg/kg、0、2、6 週、以降 8 週間隔投与で継続、9 回目以降 7 週間隔投与	・本剤投与 3 回目まで PASI スコア 75%改善達成するも 3 回目投与後 6 週目で皮疹再燃、MTX を併用し 75%改善を維持。 ・本剤投与開始後すみやかに皮疹は改善し、投与 2 回目以降 PASI スコア 75%改善を維持、投与 8 回目 7 週後より再燃認め投与間隔を 7 週間隔へ短縮、10 回目から MTX を併用し、PASI スコア 13.5 まで低下。	記載なし
5	皮膚診療 2014; 36: 357-63 (使用経験)	日本	乾癬(尋常性、関節症性、膿疱性、紅皮症) 45 例	5~5.6 ± 0.7 mg/kg 投与 効果減弱の 14 例で 7 週間隔投与(平均 32.7 週以降)	PASI スコア 75%改善率は投与 14 週(41 例)で 65.0%、54 週(31 例)で 57.6%、102 週(16 例)で 56.3%、158 週(8 例)で 75.0%	有害事象: 間質性肺炎 6 例、結核性腹膜炎、視力障害、白血球低下各 1 例 中止例: 一次無効、二次無効各 2 例
6	中部リウマチ 2012; 42: 56-7 (症例報告)	日本	乾癬 1 例	3 mg/kg 投与、2 カ月後より 4 mg/kg 投与、3 カ月後より 6 mg/kg 投与	MTX 併用下で乾癬による皮疹は本剤投与後 3 週間で速やかに消退した。炎症反応・関節症状に関しては本剤 6 mg/kg への増量及び MTX 増量にて改善。	記載なし
7	J Am Acad Dermatol 2005; 53: 616-22 (後向き研究)	米国	尋常性乾癬、関節症性乾癬 52 例	5 mg/kg、0、2、6 週、以降 8 週間隔投与、12 例で増量(6 週間隔投与 8 例、4 週間隔投与 3 例、用量増 1 例)	PGA による評価で 46 例が改善又はほぼ改善、39 例が投与継続(中央値 25 カ月)。	有害事象: 感染症 13 例(上気道感染 8 例、口唇ヘルペス、直腸膿瘍、連鎖球菌性咽頭炎、ひょうそ、体部白癬、肺炎各 1 例)、Infusion reaction 9 例

8	J Am Acad Dermatol 2014; 70: 525-32 (後向き研究)	米国	尋常性乾癬、関節症性乾癬 93例	5 mg/kg、0、2、6週、以降に効果不十分又は効果減弱の場合は、増量又は投与間隔短縮。その後、効果不十分の場合は、更に増量又は投与間隔短縮が行われた。10 mg/kg、4週間隔まで増量、投与間隔短縮した患者は24例	93例中増量又は投与間隔短縮した62例のうち、最初に増量、投与間隔短縮を行ったのは、それぞれ18例、44例であった。本剤の平均継続率は、初回増量群は25.3カ月であるのに対し、初回短縮群は33.8カ月であった。増量又は投与間隔短縮の内訳：5 mg/kg、6週間隔投与12例、7.5 mg/kg、8週間隔投与2例、5 mg/kg、4週間隔又は10 mg/kg、8週投与16例、10 mg/kg、6週間隔投与6例、10 mg/kg、5週間隔投与2例、9 mg/kg、4週間隔投与1例、10 mg/kg、4週間隔投与24例	有害事象：上気道感染2例（うち1例は5 mg/kg、6週間隔）、投与3回目までに発現し中止に至った Infusion reaction 2例、軽度の感染症18例
9	J Am Acad Dermatol 2007; 57: 120-5 (後向き研究)	米国	尋常性乾癬 19例	5 mg/kg、8週間隔投与の19例のうち、9例が6週間隔へ投与間隔短縮、1例が増量	エタネルセプト（遺伝子組換え）の投与歴を有する患者に本剤を投与したところ、PGA、体表面積による評価で17例（89%）が改善し、15例が症状を良好に維持。	有害事象：上気道感染5例、皮膚感染、眼感染症、心筋梗塞各2例、頭痛、副鼻腔感染、肺炎、倦怠感、Infusion reaction 各1例
10	J Am Acad Dermatol 2014; 71: 1167-75 (多施設臨床試験)	米国	尋常性乾癬 76例	本剤単独投与：5 mg/kg、8週間隔投与の42例のうち、70.7%が増量 本剤とMTXとの併用投与：5 mg/kg、8週間隔投与の34例のうち、79.4%が増量	本剤及び本剤とMTXの併用を含む治療薬について、投与期間、PGA等による評価で比較。本剤（MTX併用含む）は他の治療薬と同等かより良い有効性を示した。投与期間が最長（平均24カ月/単剤、18カ月/MTX併用）であることから、本剤の効果の持続性は高いものと示唆された。	記載なし
11	Acta Derm Venereol 2012; 92: 355-7 (後向き研究)	デンマーク	関節症性乾癬、その他の乾癬 85例	80例における本剤の平均用量は4.82 mg/kg/月（臨床推奨用量：2.9 mg/kg/月）であり、投与間隔短縮28例又は増量9例を含む	85例中47例（55.3%）が平均17.3カ月後において本剤投薬を継続。 80例における本剤の平均用量は、臨床推奨用量（2.9 mg/kg/月）よりも65%以上高い4.82 mg/kg/月に相当し、本剤の有効性維持のために、増量が必要となることが頻繁にあると示唆された。	有害事象：Infusion reaction、血清病、トランスアミラーゼ上昇、掌蹠膿疱症及び円形脱毛症各1例、本剤に対するアレルギー/不耐性反応8例、軽度の感染症11例 重篤な有害事象：破裂性腹部大動脈瘤、重症めまい、神経症状各1例
12	J Drugs Dermatol 2011; 10: 539-44 (後向き研究)	米国	尋常性乾癬、その他の乾癬 120例	5 mg/kg、0、2、6週、以降に効果不十分又は効果減弱の場合は、増量（10 mg/kgまで）又は投与間隔短縮（4週間隔まで）	120例中104例が増量投与又は投与間隔短縮が行われており、120例中109例が体表面積の90%以上の改善を達成し、その効果の維持が認められた。	有害事象：感染症59例、肝酵素上昇28例、Infusion reaction 2例

7.4 製造販売後データ

7.4.1 国内製造販売後調査（CTD 5.3.6.5：特定使用成績調査（全例調査方式）＜2010年1月～2012年10月＞）

乾癬患者を対象とした特定使用成績調査において、本剤の投与経験がない患者735例が登録され、そのうち本剤投与開始から6週の投与以後に増量若しくは投与間隔短縮が行われ、その理由が効果減弱、効果不十分、症状再燃によるものと確認されたのは17例（増量12例、投与間隔短縮9例、増量及び投与間隔短縮4例）であった。増量時の平均投与量は

5.8 mg/kg（範囲：5.5—6.3 mg/kg）であり、投与間隔短縮は7及び6週間隔各3例、5週間隔2例、4週間隔1例であった。

増量例における最終評価時（投与後6カ月時点でデータが得られた8例）の全般改善度は、消失0/8例、改善5/8例、不変1/8例、悪化1/8例、判定不能1/8例であった。投与間隔短縮例における最終評価時（投与後6カ月時点でデータが得られた6例）の全般改善度は、消失1/6例、改善4/6例、不変0/6例、悪化0/6例、判定不能1/6例であった。増量及び投与間隔短縮のいずれの場合においても、最終評価時には症状の消失や改善した患者が認められた。

安全性について、Infusion reaction⁹⁾が2/17例（増量、投与間隔短縮各1例）で認められたが、いずれも発現日当日に回復した。

7.4.2 海外レジストリー（Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry : PSOLAR<2007年6月～継続中（20■■年■月■日カットオフ）>）

生物製剤を含む全身療法の対象となる尋常性乾癬患者を対象に、長期投与時の安全性及び臨床状態を追跡する多施設共同前向き観察研究が、米国、カナダ、スロバキア、オランダ等にて実施中である。

調査期間中に12,093例の患者が登録され、そのうち1,523例に本剤が投与された（本剤投与期間の中央値：1.7年）。本剤の最大投与量の中央値は、5.0 mg/kgであった。投与間隔については、4週間隔投与が全投与の10.9%（2,281/20,989回）、6週間隔投与が31.3%（6,569/20,989回）であった（投与間隔の中央値：6.0週）。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 皮膚症状について

機構は、国内試験では、過去に市販の本剤5 mg/kg、8週間隔投与でPASIスコア75%改善が達成された患者が対象患者であったが、本剤増量28週後を除き、患者全体の半数以上においてPASIスコア75%改善が得られていないことを踏まえ、本剤の増量効果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。

増量0週時の4病型全体のPASIスコア（17.19±10.05）が市販の本剤5 mg/kgの初回投与前（17.94±11.44）と同程度であったことから、増量前には本剤投与前の疾患活動性まで著しく悪化した被験者が多かったことが増量後に約半数の被験者がPASIスコア75%改善を達成しなかった要因として考えられた。

国内臨床試験における各評価時点のPASIスコアは表6及び図2のとおりであり、いずれの病型においても10 mg/kgに増量後、改善が認められた。実臨床において、「PASIスコア

⁹⁾ Infusion reaction は、本剤投与中又は投与終了後2時間以内に発現した副作用と定義。

改善率が 75%以上、又は PASI スコア改善率が 50%以上 75%未満で DLQI (Dermatology life quality index) が 5 以下を達成していること」が、治療継続の適否を判定する基準の 1 つとして考えられていることから (Arch Dermatol Res 2011; 303: 1-10)、当該基準を達成した被験者の割合を評価したところ、増量期 0 週時点では 0%であったが、増量期 8 週 36.0% (18/50 例)、増量期 16 週 56.3% (27/48 例)、増量期 24 週 71.1% (32/45 例)、増量期 32 週 65.9% (29/44 例)、増量期 40 週 76.7% (33/43 例) であり、本剤増量後に基準を達成した被験者の割合の増加が認められた。

また、国内試験の尋常性乾癬患者 31 例を対象に、臨床的に意義のあるとされている PGA¹⁰⁾ の改善 (PGA 0 又は 1) を達成した被験者の割合を評価したところ、増量期 0 週時点では 0%であったが、増量期 8 週 32.3% (10/31 例)、増量期 16 週 41.4% (12/29 例)、増量期 24 週 40.7% (11/27 例)、増量期 32 週 57.7% (15/26 例)、増量期 40 週 46.2% (12/26 例)、最終評価時 41.9% (13/31 例) であり、本剤増量後に PGA の改善 (PGA 0 又は 1) を達成した被験者の割合の増加が認められた。

以上より、効果減弱時において本剤増量投与により、臨床的に意義のある効果は認められるものと考えられる。

表 6 国内試験における本剤 10 mg/kg に増量後の PASI スコアの推移

	全体	尋常性乾癬	関節症性乾癬	膿疱性乾癬 (限局性を除く)	乾癬性紅皮症
増量期 0 週	17.19 ± 10.05 (51 例)	16.65 ± 9.76 (31 例)	14.13 ± 9.73 (8 例)	19.40 ± 12.77 (7 例)	22.42 ± 8.53 (5 例)
増量期 8 週	11.09 ± 10.33 (50 例)	10.65 ± 9.86 (31 例)	11.15 ± 10.62 (8 例)	10.45 ± 12.95 (6 例)	14.48 ± 12.41 (5 例)
増量期 16 週	8.37 ± 7.73 (48 例)	6.91 ± 5.00 (29 例)	10.36 ± 9.12 (8 例)	9.12 ± 8.76 (6 例)	12.80 ± 15.40 (5 例)
増量期 24 週	6.29 ± 5.64 (45 例)	5.39 ± 3.92 (27 例)	6.90 ± 7.31 (7 例)	7.32 ± 5.53 (6 例)	9.10 ± 10.66 (5 例)
増量期 32 週	5.89 ± 5.68 (44 例)	5.50 ± 5.07 (26 例)	6.26 ± 6.75 (7 例)	5.38 ± 3.35 (6 例)	8.06 ± 9.79 (5 例)
増量期 40 週	6.56 ± 7.06 (43 例)	6.85 ± 6.93 (26 例)	7.81 ± 10.97 (7 例)	3.92 ± 2.00 (5 例)	5.96 ± 5.12 (5 例)
最終評価時	7.74 ± 8.26 (51 例)	7.85 ± 8.68 (31 例)	8.99 ± 10.69 (8 例)	7.10 ± 5.99 (7 例)	5.96 ± 5.12 (5 例)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

¹⁰⁾ 乾癬症状の全般的重症度：0 (Cleared：なし) ～5 (Severe：極めて高度) の 6 段階評価。

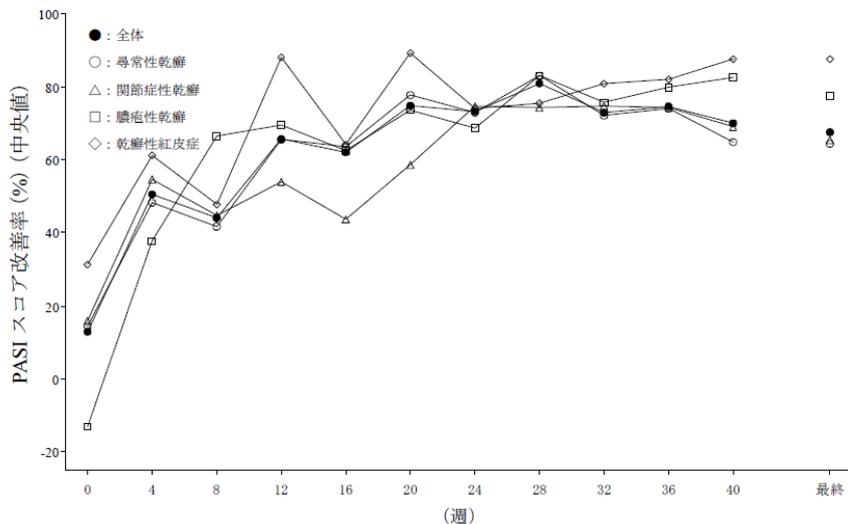


図2 国内試験における本剤 10 mg/kg に増量後の PASI スコア（中央値）の推移（FAS）

機構は、以下のように考える。

国内試験は非盲検非対照試験として実施されており、結果の解釈は慎重に行うべきと考えるものの、PASI スコアで 10 mg/kg 8 週間隔投与への増量により一定の改善傾向が認められたこと、尋常性乾癬では PGA においても改善傾向が認められたことから、本剤 5 mg/kg で効果減弱した尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬（限局性を除く）、又は乾癬性紅皮症患者の皮膚症状に対する 8 週間隔投与での本剤 10 mg/kg までの増量について一定の効果は期待できる。

7.R.1.2 乾癬における皮膚病変以外の評価指標について

申請者は、皮膚病変以外の評価指標に対する本剤増量時の効果について、以下のように説明している。

国内試験において、疼痛評価（VAS）を用いて関節症性乾癬 8 例の関節症状の評価を行った。VAS（平均値±標準偏差）は、増量期 0 週では 54.1±30.9 mm（8 例）であり、増量期 8 週 47.8±34.6 mm（8 例）、増量期 16 週 40.8±33.4 mm（8 例）、増量期 24 週 33.1±24.5 mm（7 例）、増量期 32 週 30.9±32.4 mm（7 例）、増量期 40 週 28.7±23.5 mm（7 例）、最終評価時は 28.5±21.7 mm（8 例）であり、本剤増量後に改善傾向が認められた。また、関節症性乾癬の患者を対象として海外で実施された IMPACT 2 試験（C0168T50 試験）において、本剤 5 mg/kg を 0、2、6 週、以降 8 週間隔で投与し、投与開始後 38 週時点で腫脹関節数及び疼痛関節数の合計値のベースラインからの改善が 20%未満であった 15 例に対して、38 週、46 週に本剤 10 mg/kg を投与したとき、46 週及び 54 週時点の ACR 20%改善¹¹⁾率は、

¹¹⁾ 疼痛関節数及び腫脹関節数が 20%以上改善し、かつ 1. 被験者による疼痛評価、2. 被験者による全般評価、3. 医師による全般評価、4. 被験者による日常生活動作の評価（HAQ: Health assessment questionnaire）、5. CRP、の 5 項目のうち 3 項目以上で 20%以上の改善が認められた場合、ACR 20%改善と定義。50%、70%も同様に定義。

26.7% (4/15 例) 及び 33.3% (5/15 例) であり、増量後に一部の患者において改善傾向が認められた。

また、国内試験において膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドラインに準じて膿疱性乾癬患者 7 例の重症度判定スコア¹²⁾による評価を行った結果は、表 7 のとおり、皮膚症状及び全身症状ともに増量後に改善する傾向が認められた。本剤の効果が減弱した膿疱性乾癬患者の重症度は、増量期 0 週で軽症 71.4% (5/7 例)、中等症 28.6% (2/7 例) であったが、増量期 24 週にはすべての被験者が軽症となり、増量期 40 週後まで維持された。

表 7 膿疱性乾癬（限局性を除く）の重症度判定スコア（FAS）

	皮膚症状の評価 (0~9)	全身症状・検査所見 の評価 (0~8)	重症度判定スコア (0~17)
増量期 0 週	4.1 ± 1.1	1.4 ± 1.9	5.6 ± 2.7
増量期 4 週	2.3 ± 1.1	1.1 ± 1.1	3.4 ± 1.9
増量期 8 週	2.0 ± 2.0	1.2 ± 1.6	3.2 ± 3.5
増量期 16 週	2.0 ± 2.0	1.0 ± 1.3	3.0 ± 3.2
増量期 24 週	1.8 ± 1.2	0.5 ± 0.5	2.3 ± 1.6
増量期 32 週	1.3 ± 0.5	0.7 ± 0.8	2.0 ± 1.3
増量期 40 週	1.0 ± 0.0	0.8 ± 1.3	1.8 ± 1.3
最終評価時	1.6 ± 1.1	1.1 ± 1.3	2.7 ± 1.9

平均値 ± 標準偏差

以上より、本剤の効果が減弱した関節症性乾癬及び膿疱性乾癬に対して、本剤を増量投与することによる効果が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

国内試験における検討例数は限られており、当該成績から皮膚病変以外の症状に対する本剤の増量効果について評価することには限界があるものの、①本剤の増量により関節症性乾癬における関節症状の疼痛に対する改善傾向が認められたこと、②増悪・寛解を繰り返す疾患である膿疱性乾癬において、本剤増量後、重症度判定スコアが減少し、全ての被験者において増量期間中に増悪を認めることなく、増量期 24 週以降は増量期 40 週まで軽度であったこと等を踏まえると、本剤の皮膚病変以外の病変に対する一定の増量効果は期待でき、診療ガイドラインの記載及び公表文献の報告内容と矛盾する結果ではない。

7.R.2 安全性について

申請者は、乾癬における本剤の増量時の安全性について、以下のように説明している。

国内試験の安全性データ（以下、「乾癬 10 mg/kg 投与例」）について、乾癬に対して本剤を 5 mg/kg 投与した国内試験を併合した安全性データ（以下、「乾癬 5 mg/kg 投与例」）、及び国内で実施されたすべての臨床試験の本剤群を併合した安全性データ（以下、「全疾患（本剤投与例）」）と比較した（表 8）。乾癬 5 mg/kg 投与例と比較して、乾癬 10 mg/kg 投

¹²⁾ 皮膚症状（膿疱を伴う紅斑面積、紅斑面積、浮腫の面積）の各項目を 0~3、全身症状・検査所見（発熱、白血球数、CRP、血清アルブミン）の各項目を 0~2 でそれぞれスコア化し、総スコア 0~6 を軽症、7~10 を中等症、11~17 を重症と定義。

与例の重篤な有害事象、中止に至った有害事象、重篤な感染症及び Infusion reaction の発現率が高い傾向にあったものの、全疾患（本剤投与例）の発現率を上回るものはなかった。Infusion reaction 発現率は、乾癬 10 mg/kg 投与例において ATI 陽性患者 27.3%（6/22 例）、ATI 陰性又は不明の患者 6.9%（2/29 例）、乾癬 5 mg/kg 投与例において ATI 陽性患者 18.5%（5/27 例）、ATI 陰性又は不明の患者 8.8%（7/80 例）であり、ATI 陽性患者でより Infusion reaction の発現率が高い傾向が認められた。

表 8 国内臨床試験での併合安全性データの要約（安全性解析対象集団）

	乾癬 10 mg/kg 投与例 (51 例)	乾癬 5 mg/kg 投与例 ^{a)} (107 例)	全疾患（本剤投与例） (1,096 例)
有害事象	47 (92.2)	102 (95.3)	1,051 (95.9)
重篤な有害事象	5 (9.8)	9 (8.4)	149 (13.6)
中止に至った有害事象	5 (9.8)	9 (8.4)	139 (12.7)
感染症	22 (43.1)	70 (65.4)	696 (63.5)
重篤な感染症	2 (3.9)	2 (1.9)	56 (5.1)
Infusion reaction	8 (15.7)	12 (11.2)	307 (28.0)
重篤な Infusion reaction	0	0	4 (0.4)

例数 (%)

a) 乾癬患者を対象とした継続投与試験 (TA-650-16 試験) 及び長期投与試験 (TA-650-17 試験) における、5 mg/kg 8 週間隔投与時の投与開始 14 週以降のデータを集計。

また、国内試験における本剤 10 mg/kg 8 週間隔投与の投与 40 週後までの病型別の有害事象発現状況は、表 9 のとおりであった。膿疱性乾癬では他の病型と比べて感染症の発現率が高い傾向が認められたものの、中止に至った事象や重篤な事象は認められなかった。全病型で死亡や後遺症に至った重篤な有害事象の発現はなく、特定の病型で新たに留意すべき事象は認められなかったことから、本剤の増量時の安全性について、病型の違いによる特段の懸念はないと考える。

表 9 増量期の有害事象の要約（安全性解析対象集団：増量期）

	全体 (51 例)	尋常性乾癬 (31 例)	関節症性乾癬 (8 例)	膿疱性乾癬 (限局性を除く) (7 例)	乾癬性紅皮症 (5 例)
有害事象	47 (92.2)	30 (96.8)	7 (87.5)	6 (85.7)	4 (80.0)
重篤な有害事象	5 (9.8)	4 (12.9)	0	1 (14.3)	0
中止に至った有害事象	5 (9.8)	3 (9.7)	1 (12.5)	1 (14.3)	0
感染症	22 (43.1)	13 (41.9)	1 (12.5)	5 (71.4)	3 (60.0)
感染症（副作用）	13 (25.5)	7 (22.6)	1 (12.5)	5 (71.4)	0
重篤な感染症	2 (3.9)	2 (6.5)	0	0	0
Infusion reaction	8 (15.7)	7 (22.6)	0	1 (14.3)	0
重篤な Infusion reaction	0	0	0	0	0

例数 (%)

機構は、他疾患の用量別の安全性情報等を踏まえ、本剤の増量時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。

国内の RA 及びクローン病に対する臨床試験における、投与群別の有害事象の発現状況は、表 10 のとおりであり、最大投与量である本剤 10 mg/kg 投与までの安全性について、用量反応関係は認められなかった。また、本剤 10 mg/kg を投与した既承認の効能・効果の申請時データ及び本剤製造販売後の使用成績調査の結果から、効能・効果による安全性プロファイルの相違は認められていないこと、乾癬患者に本剤を 10 mg/kg 投与した場合の安全性プロファイルは、既承認の効能・効果において本剤増量投与時に認められた安全性プロファイルと比較して、大きな相違は認められていないことを踏まえると、乾癬における増量時の安全性について特段の懸念は示唆されていないと考える。

表 10 RA 及びクローン病における用量群別の有害事象の発現率

	RA ^{a)}			クローン病 ^{b)}	
	3 mg/kg 群 (99 例)	6 mg/kg 群 (104 例)	10 mg/kg 群 (104 例)	5 mg/kg 群 (71 例)	10 mg/kg 群 (39 例)
有害事象	97 (98.0)	97 (93.3)	101 (97.1)	70 (98.6)	31 (79.5)
重篤な有害事象	7 (7.1)	5 (4.8)	9 (8.7)	19 (26.8)	8 (20.5)
中止に至った有害事象	7 (7.1)	9 (8.7)	5 (4.8)	16 (22.5)	4 (10.3)
感染症	56 (56.6)	57 (54.8)	67 (64.4)	54 (76.1)	22 (56.4)
重篤な感染症	3 (3.0)	2 (1.9)	5 (4.8)	10 (14.1)	2 (5.1)
Infusion reaction	17 (17.2)	25 (24.0)	23 (22.1)	15 (21.1)	3 (7.7)
重篤な Infusion reaction	0	0	0	1 (1.4)	0

例数 (%)

a) RA 患者を対象とした増量試験 (TA-650-13 試験) における盲検期間 (14~54 週) のデータを集計 (14 週投与日に発現した有害事象を含む)。

b) 5 mg/kg 投与群は、クローン病患者を対象とした臨床試験 (TA-650-P3-04 試験、TA-650-P3-02 試験、TA-650-10 試験) における 5 mg/kg 8 週間隔投与時の投与開始 14 週以降のデータ、10 mg/kg 投与群は、クローン病患者を対象とした増量投与試験 (TA-650-19 試験) の増量期のデータを集計 (ただし、TA-650-P3-04 試験、TA-650-P3-02 試験、TA-650-P3-10 試験の 14 週投与日、TA-650-19 試験の増量 0 週投与日に発現した有害事象は、Infusion reaction 以外は投与前の発現事象として集計に含まれていない)。

以上より、本剤増量時の安全性プロファイルは、本剤 5 mg/kg 投与時及び乾癬以外の既承認の効能・効果における増量時の安全性プロファイルと比較して、新たな懸念は示唆されていないと考えられ、現在実施されている本剤 5 mg/kg 投与時及び乾癬以外の既承認の効能・効果と同様の安全対策を引き続き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、以下のように考える。

乾癬患者に対する本剤 10 mg/kg 投与時の安全性について、本剤 5 mg/kg 投与時及び既承認の効能・効果の安全性データと比較して、臨床上懸念される新たな事象は認められておらず、既知の副作用の発現に留意し、引き続き注意喚起することで対応可能である。なお、RA では海外臨床試験において本剤 10 mg/kg 投与時に感染症の発現率が上昇する可能性が示唆されていることから、増量時には副作用の発現に十分に注意する旨の注意喚起、並びに既承認の効能・効果において、増量後に効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮する旨の注意喚起がなされており、乾癬でもこれと同様の注意喚起が必要である。

7.R.3 用法及び用量について

7.R.3.1 増量について

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項での検討を踏まえ、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者に対する本剤の用法・用量として、本剤 10 mg/kg 8 週間隔投与までの増量を設定することは可能と考える。

7.R.3.2 投与間隔短縮について

血清中本薬濃度を高値にするための方法として、投与量の増量とともに RA における投与間隔短縮時の最大用量である 1 回 6 mg/kg、4 週間隔投与が設定されている。

機構は、乾癬患者を対象とした国内試験において投与間隔の短縮は検討されていないことから、当該患者への投与間隔短縮時の有効性及び安全性を担保可能と考える根拠について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内試験において、本剤投与継続中に効果が減弱した乾癬患者において、1 回 10 mg/kg、8 週間隔投与への増量効果が認められたこと、また、血清中本薬濃度が高いほど PASI スコア 75%改善率が高くなる傾向が示されたこと（「6.R.1 血清中本薬濃度と有効性の関連について」参照）から、RA 患者と同様に、本剤 5 mg/kg の投与で効果が不十分又は効果が減弱した乾癬患者においても、増量又は投与間隔の短縮により、血清中本薬濃度のトラフ値が上昇し、本剤の臨床効果を改善させることができると考えた。

国内試験に組み入れられた乾癬患者に対して、既承認の用法・用量のうち投与間隔短縮時の最大用量（効果不十分又は効果減弱した RA 患者に対する投与間隔短縮時の投与用量）である、本剤 6 mg/kg 4 週間隔投与時の血清中本薬濃度のトラフ値（平均値±標準偏差）は、 $9.24 \pm 10.02 \mu\text{g/mL}$ と推定され、本剤 10 mg/kg 8 週間隔投与時の血清中本薬濃度のトラフ値（平均値±標準偏差： $3.60 \pm 4.56 \mu\text{g/mL}$ ）の約 3 倍であり、投与間隔短縮により血清中濃度は上昇し、本薬の有効性が期待できると考えた。

また、本剤の投与期間を短縮した際の安全性について、国内のクローン病患者を対象とした維持療法試験（TA-650-10 試験）及び海外の RA 患者を対象とした第Ⅲ相試験（C0168T22 試験）における 4 週又は 8 週間隔投与例における有害事象の発現状況を比較したところ、表 11 のとおり、投与間隔による安全性プロファイルに大きな差は認められなかった。

表 11 クロウン病及び RA 患者における投与間隔別の有害事象の発現率

	クロウン病 ^{a)}		RA ^{b)}	
	5 mg/kg 8 週間隔投与例 (38 例)	5 mg/kg 4 週間隔投与例 (19 例)	10 mg/kg 8 週間隔投与例 (87 例)	10 mg/kg 4 週間隔投与例 (81 例)
有害事象	37 (97.4)	19 (100.0)	85 (97.7)	79 (97.5)
重篤な有害事象	4 (10.5)	3 (15.8)	17 (19.5)	16 (19.8)
中止に至った有害事象	5 (13.2)	2 (10.5)	4 (4.6)	8 (9.9)
感染症	29 (76.3)	14 (73.7)	66 (75.9)	64 (79.0)
重篤な感染症	2 (5.3)	2 (10.5)	7 (8.0)	6 (7.4)
Infusion reaction	6 (15.8)	2 (10.5)	19 (21.8)	17 (21.0)
重篤な Infusion reaction	0	0	0	0

例数 (%)

a) クロウン病患者を対象とした維持療法試験 (TA-650-10 試験) の安全性解析対象例の中で、14 週以降の治験薬投与が行われた被験者のうち、4 週間隔での投与を行っていない被験者を 8 週間隔投与例、4 週間隔での投与を行った被験者を 4 週間隔投与例とした。

b) 海外の RA 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (C0168T22 試験)。

RA において、6 mg/kg 4 週間隔投与に相当する血清中本薬濃度の範囲における安全性について、血清中本薬濃度のトラフ値に依存して有害事象の発現率が上昇する傾向は認められなかったことから、投与間隔短縮による安全性上の問題が生じる可能性は低いと考えられていること (平成 21 年 5 月 21 日付けレミケード点滴静注用 100 審査報告書<RA の増量及び投与間隔短縮の追加>参照)、効果の不十分な RA 患者における 6 mg/kg 4 週間隔投与時の血清中本薬濃度の推定値は、中央値 (範囲) 5.11–7.30 µg/mL、最大値 (範囲) 21.71–31.37 µg/mL であり、乾癬患者における推定値 (中央値 4.63 µg/mL、最大値 37.69 µg/mL) とほぼ同程度であったこと、また、公表文献における国内外の症例報告、国内外の製造販売後データ、及び他疾患での安全性情報等においても、投与間隔短縮による安全性上の懸念は示唆されていないことから、乾癬患者に対する 6 mg/kg 4 週間隔投与までの投与間隔の短縮について、安全性上の大きな問題が生じる可能性は低いと考える。

なお、本剤投与開始 6 週までは、本剤の導入効果を判断する時期と位置付けていることから、本剤投与開始から 6 週後以降に、増量又は投与間隔短縮を行うことが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

国内試験 (TA-650-24 試験) では本剤の投与間隔を短縮した臨床試験成績は得られていないものの、血清中本薬濃度のシミュレーション結果、海外の診療ガイドラインにおける記載、公表文献における国内外の症例報告、及び国内外の製造販売後データ等を踏まえれば、6 mg/kg の 4 週までの投与間隔の短縮においては、有効性及び安全性に大きな問題が生じる可能性は低いと考えられ、当該用法・用量の設定は許容可能と判断する。また、RA と同様に、投与量の増量又は投与間隔の短縮は段階的に行う旨を医療現場に周知徹底するとともに、用法・用量に設定することが適切である。

以上の用法・用量の判断については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.3 増量と投与間隔短縮の使い分け等について

機構は、想定される本剤の投与量増量と投与間隔短縮の使い分けについて、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

93 例の乾癬患者を対象とした後向きコホート研究では、本剤投与後の臨床症状の推移、患者の好み、社会的制限（例えば、交通手段や保険の制限）を基に医師が判断して本剤の増量又は投与間隔短縮が選択されたとの報告がある（J Am Acad Dermatol 2014; 70: 525-32）。患者の負担を考えると 8 週間隔での増量を基本とした治療が行われていることが想定される。一方で、乾癬症状が急激に悪化し、予定日以外に来院した患者に対して救済投与が必要な場合や 8 週間隔で 10 mg/kg まで増量しても効果が得られない場合等には、投与間隔の短縮が使用されることが想定される。

以上より、各々の患者の来院都合や臨床症状を基に専門医が増量と投与間隔短縮の使い分けを判断すると想定される。

機構は、以下のように考える。

以上の回答を了承するが、投与量の増量又は投与間隔短縮は、既承認の効能・効果と同様に、安全性を慎重に確認しながら段階的に行い、増量の初期段階で全く効果が得られない不応例に対して、さらなる増量等を実施し、高曝露での投与が行われないよう医療現場に周知徹底するとともに、各用量での増量及び投与間隔短縮時のトラフ濃度等を添付文書等で情報提供することが適切である。

7.R.4 製造販売後の安全対策等について

申請者は、乾癬患者において本剤を増量又は投与間隔を短縮して投与した場合の本剤の安全性プロファイルについて、既承認の効能・効果及び用法・用量と比較して、特段の安全性の懸念は示唆されていないことから、乾癬患者において実施されている現行の安全対策を引き続き継続して実施する予定であると説明している。

機構は、乾癬患者に増量又は投与間隔を短縮して投与した場合においても、既承認の効能・効果及び用法・用量において実施中の安全対策を継続して実施するとともに、増量時には副作用の発現に十分に注意すること、本剤の不応例に対しては増量等を実施しないこと、増量後に改善が認められない患者に他の治療法を考慮すること等の注意喚起を徹底する必要があると考える。

8. 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

8.1 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。

8.2 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、5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、乾癬に対する投与量の増量又は投与間隔の短縮による有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。安全性については、既承認の効能・効果及び用法・用量と比較し、乾癬における増量又は投与間隔短縮において特段の懸念は示唆されておらず、現行の安全対策を引き続き継続して実施することが適切であると考ええる。

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。

以上

審査報告 (2)

平成 28 年 4 月 14 日

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] 田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 7 月 10 日

1. 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。

1.1 有効性、安全性及び用法・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、安全性及び用法・用量について、専門委員より以下の意見が出され、審査報告 (1) に記載した機構の判断は概ね支持された。

- ・ 国内試験 (TA-650-24 試験) の有効性成績、血清中本薬濃度のトラフ値と Psoriasis area and severity index (PASI) スコア 75%改善率との関連等を踏まえると、本剤 5 mg/kg の 8 週間隔投与で効果が減弱した尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿胞性乾癬 (限局性を除く) 及び乾癬性紅皮症患者に対する本剤 10 mg/kg までの増量について、一定の有効性は期待できるものと考え。また、血清中本薬濃度のシミュレーション結果及び国内外の症例報告等を踏まえ、本剤 6 mg/kg 4 週間隔投与までの投与間隔短縮を設定することも許容可能と考える。
- ・ 乾癬患者における本剤 10 mg/kg 8 週間隔投与時の安全性について、本剤 5 mg/kg 投与時及び既承認の効能・効果における安全性データと比較して臨床上懸念される新たな事象は認められていないことから、既知の副作用の発現に留意し、現行の安全対策を引き続き実施することで対応可能と考える。
- ・ 関節リウマチでは海外臨床試験において本剤 10 mg/kg 時に感染症の発現率が上昇する可能性が示唆されていることも踏まえると、関節リウマチ等の既承認の効能・効果と同様に、増量時には副作用の発現に注意すること、増量後に改善が認められない症例においては、他の治療法を考慮する旨の注意喚起を実施することも妥当と考える。
- ・ 本剤の増量時の安全性情報等も踏まえると、増量や投与間隔の短縮による本剤の投与量の変更は慎重に行うべきと考える。一方で、国内試験 (TA-650-24 試験) では本剤 5 mg/kg

の 8 週間隔投与から本剤 10 mg/kg の 8 週間隔投与への増量が行われていること、本剤の開始用量は関節リウマチの 3 mg/kg に対して乾癬は 5 mg/kg であり、8 週間隔投与における最大用量である 10 mg/kg との用量幅が異なることも踏まえ、全ての乾癬患者に対して関節リウマチと同様に必ずしも 10 mg/kg への増量を段階的に行わなくてもよいと考える。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 用法及び用量について」、「7.R.4 製造販売後の安全対策等について」の項における検討、専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、乾癬に対する用法・用量を以下のとおり記載整備することが適切と判断した。

[用法及び用量] <乾癬>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、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患者の状態に応じて段階的に行う。1 回の体重 1 kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10 mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6 mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。

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。

(乾癬関連箇所のみ抜粋、下線部追加)

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能又は効果] 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）

（変更なし¹³）

[用法及び用量] <関節リウマチ>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 3 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1 回の体重 1 kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10 mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6 mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。

<ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。

<乾癬>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、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患者の状態に応じて段階的に行う。1 回の体重 1 kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10 mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6 mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。

<強直性脊椎炎>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 6～8 週間の間隔で投与を行うこと。

¹³ 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、平成 27 年 12 月 21 日）に伴い、変更・追記された。

<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、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、体重 1 kg 当たり 10 mgを1回の投与量とすることができる。

<川崎病の急性期>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mgを単回点滴静注する。

<クローン病>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果が減弱した場合には、体重 1 kg 当たり 10 mgを1回の投与量とすることができる。

<潰瘍性大腸炎>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。

なお、本剤投与時には、1.2 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

（下線部追加¹³）

以上