レミケード®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）

2.2　緒言

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.2　緒言 4
2.2.1　参考文献 5

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）
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
TNFα	Tumor necrosis factor-alpha	腫瘍壊死因子 α

2.2　緒言

インフリキシマブ（以下，本剤）は米国セントコア社（現ヤンセンバイオテック社）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）α モノクローナル抗体であり，ヒト TNFα に特異的なマウス由来の抗原結合可変領域と，ヒト IgG1，κ アイソタイプ抗体の定常領域を有する．本剤は TNFα が関与する種々の炎症性疾患に対して，TNFα の中和及び膜結合型 TNFα 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，2014 年 8 月時点で本邦を含め世界 105 ヶ国で承認され，約 221 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 までの増量が承認されている．

ベーチェット病は，眼症状や腸管病変，中枢神経病変，血管病変を有している場合には特に予後が悪い．眼症状については本剤が承認されたことにより視力予後の改善が期待されるが，腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病については十分な治療法が存在せず種々の後遺症をもたらすことがあり，新たな治療法の確立は重要な課題である［1］.

ベーチェット病と TNFα に関しては，ベーチェット病患者の末梢血単核球及び結節性紅斑様皮疹の病変部，腸管型ベーチェット病患者の腸管生検組織で TNFα 産生が亢進していることや神経型ベーチェット病患者では髄液中の TNFα 濃度が高値を示すことが報告されており，ベーチェット病の病態に共通して TNFα が関与していることが示唆されている［2］［3］.

本邦では，ベーチェット病に関する調査研究班により，腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病それぞれのガイドラインに「インフリキシマブ」又は「生物学的治療」の記載がある［4］［5］［6］．実際に，腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病に対する本剤の有用性に関する多くの報告があるものの，現状では保険適応外である．

「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）において，本剤に対し，腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病の開発要望がだされた．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，ベーチェット病の特殊型（腸管型，神経型，血管型）は生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）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 2010 年 12 月 13 日付で開発要請を受けたことから，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を計画した．

本治験より，本剤の腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病患者に対する有用性が確認されたため，製造販売承認事項一部変更承認申請をすることとした．

2.2.1　参考文献

［1］　難病情報センター[Internet]．東京：公益財団法人 難病医学研究財団．1997[cited 2014 Sep 3]. Available from: http://www.nanbyou.or.jp/entry/330［資料番号：5.4.3］

［2］　鈴木登．ベーチェット病の病態形成における Th1 細胞の関与に関する研究：厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）ベーチェット病に関する調査研究 平成 16 年度　総括･分担研究報告書. 2005 Mar. p. 35-8.［資料番号：5.4.9］

［3］　鈴木登，黒川真奈絵，奈良和彦，吉川英志，松田隆秀，野中信宏，他．ベーチェット病における免疫異常及び炎症病態に関する研究：厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）ベーチェット病に関する調査研究　平成 17～19 年度総合研究報告書. 2008 Mar. p. 43-51.［資料番号：5.4.10］

［4］　厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）ベーチェット病に関する調査研究班，厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）原因不明の小腸潰瘍症の実態把握，疾患概念，疫学，治療体系の確立に関する研究班．腸管ベーチェット病診療コンセンサス・ステートメント．2013 年 9 月 1 日改訂．［資料番号：5.4.4］

［5］　厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））ベーチェット病に関する調査研究班．神経ベーチェット病の診療のガイドライン．平成 25 年 12 月．［資料番号：5.4.11］

［6］　厚生労働科学研究難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）ベーチェット病に関する調査研究班．血管型ベーチェット病診療ガイドラインステートメント案．平成 26 年 2 月 23 日．［資料番号：5.4.12］