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）

2.5　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 5
2.5.1　製品開発の根拠 5
2.5.1.1　薬理学的分類の特定 5
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 5
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 7
2.5.1.4　臨床開発計画 8
2.5.1.4.1　海外の用法・用量 8
2.5.1.4.2　国内開発計画 8
2.5.1.4.3　臨床試験データパッケージ 9
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 9
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 10
2.5.4　有効性の概括評価 11
2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験 11
2.5.4.2　試験デザイン 11
2.5.4.3　有効性評価 12
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 14
2.5.4.5　有効性に関する臨床試験成績及び文献情報 16
2.5.4.5.1　腸管型ベーチェット病における有効性 16
2.5.4.5.2　神経型ベーチェット病における有効性 20
2.5.4.5.3　血管型ベーチェット病における有効性 25
2.5.4.5.4　ベーチェット病の主症状・全症状の改善 28
2.5.4.6　推奨用法・用量 29
2.5.4.7　結論 30
2.5.5　安全性の概括評価 31
2.5.5.1　安全性の評価方法 31
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 31
2.5.5.2.1　被験者集団の特徴 31
2.5.5.2.2　曝露状況 32
2.5.5.3　有害事象の概観 32
2.5.5.4　比較的よく見られる有害事象 34
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 36
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 36
2.5.5.6.4　悪性腫瘍 37
2.5.5.6.5　自己抗体及び自己免疫疾患（ループス様症状） 37
2.5.5.6.6　その他 37
2.5.5.7　臨床検査，バイタルサイン 38
2.5.5.7.1　臨床検査 38
2.5.5.7.2　バイタルサイン 38
2.5.5.8　用量の考察 39
2.5.5.9　薬物相互作用 39
2.5.5.10　妊婦及び授乳時の使用 39
2.5.5.11　過量投与に対する反応 40
2.5.5.12　依存性，反跳現象，薬物乱用 40
2.5.5.13　安全性に関する結論 40
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 41
2.5.6.1　ベネフィット 41
2.5.6.1.1　腸管型ベーチェット病 41
2.5.6.1.2　神経型ベーチェット病 41
2.5.6.1.3　血管型ベーチェット病 42
2.5.6.1.4　増量効果 42
2.5.6.2　リスク 43
2.5.6.3　結論 44
2.5.7　参考文献 44

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
CRP	C-reactive protein	C－反応性蛋白
CT	Computed tomography	コンピューター断層検査
dsDNA	double stranded deoxyribonucleic acid	二本鎖 DNA
ESR	Erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
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
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
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
PET	Positron emission tomography	ポジトロン断層法
QOL	Quality of life	生活の質
SD	Standard deviation	標準偏差
SF-36	36-item short form health survey	－
TNFα	Tumor necrosis factor-alpha	腫瘍壊死因子 α
VAS	Visual analog scale	－

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（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．

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

ベーチェット病は，原因不明の多臓器侵襲性の炎症性疾患である．4 つの主症状（口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍，皮膚症状，眼症状，外陰部潰瘍）と 5 つの副症状（変形や硬直を伴わない関節炎，副睾丸炎，回盲部潰瘍で代表される消化器病変，血管病変，中等度以上の中枢神経病変）からなっており，経過中に 4 つの主症状が出現したものは完全型とされている．経過中に 3 主症状，あるいは 2 主症状と 2 副症状が出現したもの，経過中に定型的眼症状とその他の 1 主症状，あるいは 2 副症状が出現したものが不全型とされている［1］．副症状のうち，腸管，中枢神経，血管の病変が前面に立ち，治療上も優先度が高い場合はそれぞれ腸管型，神経型，血管型ベーチェット病とされ，予後が悪いことが知られている［2］．

腸管型ベーチェット病は腹痛，下血，下痢などが主な症状である．病変の好発部位は回盲部末端から盲腸にかけてであり，打ち抜き型の潰瘍性病変を特徴とし，多発することが多い．このほか食道から直腸にいたるまでどこにでも病変が生じうる．鑑別診断としてクローン病などの炎症性腸疾患が特に問題となる．腸管穿孔，腸管出血，時に穿孔性腹膜炎により，緊急手術を要することもある．また，術後の縫合不全など合併症や病変の再発を起こしやすく，手術を繰り返し，短腸症候群となることがあり，予後は悪い［3］，［4］，［5］．

神経型ベーチェット病はベーチェット病の症状の中で最も遅発性で男性に多い．大きく髄

膜炎，脳幹脳炎として急性型と片麻痺，小脳症状，錐体路症状など神経症状に認知症などの精神症状をきたす慢性進行型に大別される．また，急性型で発症し，慢性進行型へ移行する場合もある．MRI で脳幹部，大脳皮質などに病変を認め，髄液所見では細胞増多，蛋白増加を認める．一般に神経症状は遅発性とされてきたが，最近増加しているシクロスポリン治療に伴う急性型は，比較的発症早期にも出現する．急性型は発熱を伴った髄膜脳炎の型をとり，片麻痺や脳神経麻痺など様々な脳局所徴候を伴うことが多く，急性発作の治療と予防が重要となる．障害部位はMRIのT2強調画像やフレアー画像において高信号域として抽出される．慢性進行型は治療反応性に乏しく，若年で認知症や性格変化をきたし，認知症・精神症状や構語障害，運動失調が出現し，これが徐々に進行し，廃人同様となることがあり，悲惨な転帰をたどるため，予後は不良である．MRI では局所の T2 高信号域は必ずしも認められず，大脳，小脳及び脳幹の萎縮を認めることが特徴的である．脳幹の萎縮は診断から 2 年以内に顕著に進行することが報告されており，発症後期と比較して発症早期に急速に進行することが示唆されている［3］，［6］，［7］．

血管型ベーチェット病の病変は静脈系，動脈系のいずれにも生じる．静脈病変のうち，頻度の高い表在性血栓性静脈炎は皮膚症状に含まれるため，静脈病変として取り上げられるのは深部静脈血栓である．症状としては血栓による還流障害が主体で，上大静脈症候群や Budd-Chiari 症候群，時に肺塞栓が発生することがあり，致死的な転帰をたどることもある．動脈病変としては大動脈をはじめ中型から大型の動脈に血栓性閉塞や動脈瘤を形成する．また，肺循環系にも病変は出現し，肺動脈瘤は致命的な喀血の原因となりうる．動脈病変のうち，動脈瘤を形成した場合，ベーチェット病による血管の脆弱性により動脈瘤は破裂を起こすことがあり，その際は緊急手術となる．緊急手術時のリスクは，胸部大動脈瘤や腹部大動脈瘤では死亡率は高く，四肢の動脈瘤では死亡率は低いものの四肢切断の可能性がある．また，吻合部に動脈瘤を形成する頻度が高く，手術後にもリスクがあり，予後は不良である［3］，［8］．

本邦における患者数については，難病情報センターが公表している特定疾患医療受給者証所持者数を参照した［表 2.5.1.2－1］．ベーチェット病の特定疾患医療受給者証所持者数は近年増加しており，直近で報告されている平成 25 年度は 19,147 人であった．

表 2.5.1.2－1　ベーチェット病の特定疾患医療受給者証所持者数

	ベーチェット病の特定疾患医療受給者証所持者数（人）
平成 25 年度	19,147
平成 24 年度	18,636
平成 23 年度	18,451
平成 22 年度	17,290
平成 21 年度	17,693
平成 20 年度	17,346
平成 19 年度	16,926
平成 18 年度	16,638
平成 17 年度	16,627
平成 16 年度	16,417

腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病の病型別の患者数については，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の平成 21 年度総括･分担研究報告において病型別の患者割合が報告されており，腸管型は 9.0%（843/9416 名），神経型は 4.7%（444/9416 名），血管型は 2.4%（225/9416 名）と報告されている［54］.

平成 25 年度のベーチェット病の特定疾患医療受給者証所持者数及び平成 17 年のベーチェット病臨床調査個人票データからの病型別の割合から，本邦での病型別の患者数を推察すると，腸管型ベーチェット病が 1723 名，神経型ベーチェット病が 900 名，血管型ベーチェット病が 460 名であった.

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

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［3］.

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［9］，［10］.

本邦では，ベーチェット病に関する調査研究班により，それぞれ腸管ベーチェット病診療コンセンサス・ステートメント（原因不明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との共同作成)，神経ベーチェット病の診療のガイドライン及び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が作成されている．腸管ベーチェット病診療コンセンサス･ステートメントでは 2012 年度改訂においてインフリキシマブを標準治療に位置づけ，2013 年度改訂では，腸管型ベーチェット病に対するアダリムマブの承認（2013 年 5 月）に伴い，標準治療の記載にアダリムマブが追加されている．神経ベーチェット病の診療のガイドラインでは，神経型（急性型）ベーチェット病の治療指針として「インフリキシマブの発作予防効果については今後検討してゆく必要がある（推奨度 C：行うように勧めるだけの根拠が明確でない)」，神経型（慢性進行型）ベーチェット病の治療指針としては「メトトレキサートがアンカードラッグである（推奨度 A：行うように強く勧められる)。これで効果不十分の場合はインフリキシマブを追加併用する（推奨度 B：行うように勧められる)」の記載がある．また，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では薬物療法として「生物学的治療：症例レベルで有効例が散見され、新たなオプション治療として期待される。」との記載がある．以上のように，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．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［4］，［11］，［12］.

また，「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．

2.5.1.4 臨床開発計画

2.5.1.4.1 海外の用法・用量

海外において当該疾患に関する臨床開発は実施されていない．

2.5.1.4.2 国内開発計画

国内で本剤の有効性，安全性及び薬物動態を確認するために試験デザインについて，検討を行い，対面助言を20[redacted]年[redacted]月[redacted]までに実施した．以下に独立行政法人医薬品医療機器総合機構からの助言内容を示す．

[redacted]

[redacted]と考える．

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]考える.

[redacted]

[redacted]と考える. また [redacted]と考える.

以上の助言を受け[redacted]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非盲検・非対照の臨床試験（試験番号：TA-650-23）を立案，実施した.

なお，本剤はベーチェット病の特殊型（腸管型，神経型，血管型）に関して，2012 年 9 月 13 日付で希少疾病用医薬品に指定されている.

2.5.1.4.3 臨床試験データパッケージ

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非盲検・非対照試験 1 試験の成績を中心に評価した．有効性については臨床試験成績に加え，症例報告や公表文献などの情報も踏まえて，病型ごとに詳細に考察した．また，安全性については既承認疾患における安全性プロファイルと比較し，考察した.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本製剤は既承認製剤であり，承認後の剤形に変更はなく，本項は該当しない.

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

本剤の腸管型，神経型及び血管型ベーチェット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（ATI）の産生に関する評価は，国内臨床試験（試験番号：TA-650-23）の成績に基づいて行った．

本剤を 5 mg/kg にて 0，2，6 週投与，その後 8 週間隔で 46 週まで投与した時の 14 週以降（8 週間隔投与期間）のトラフの血清中インフリキシマブ濃度は，いずれの病型においても投与回数に依存せずほぼ一定の値で推移し，病型間で顕著な違いは認められなかった（[2.7.2.2　個々の試験結果の要約]参照）．本治験では，初回投与後 30 週以降に効果の減弱が認められた被験者に対して 10 mg/kg への増量投与が行われた．増量投与の対象になった被験者の血清中インフリキシマブ濃度は，投与量を 5 mg/kg から 10 mg/kg にすることにより用量に依存して上昇した（[2.7.2.2　個々の試験結果の要約]参照）．ATI の評価では，多くの被験者（17/18）において ATI 評価時に定量限界値以上の血清中インフリキシマブ濃度が検出されたため評価することができなかった．評価することができた 1 名の被験者（腸管型ベーチェット病）は，ATI 陰性であった（[2.7.2.2　個々の試験結果の要約]参照）．

本剤を腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病患者に 5 mg/kg にて投与した時の 14 週投与前，30 週投与前及び 54 週における血清中インフリキシマブ濃度を評価した．いずれの病型においても，他疾患の被験者（クローン病，乾癬，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）に同量を投与した時の血清中インフリキシマブ濃度との間に顕著な違いは認められなかった（[2.7.2.3.1　腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病被験者と他疾患被験者における血清中インフリキシマブ濃度の比較]参照）．

3 病型ベーチェット病における血清中インフリキシマブ濃度と著効率の関係を評価した．

30 週での著効率は，血清中インフリキシマブ濃度が 1.00 μg/mL 以上かつ 10.00 μg/mL 未満及び 10.00 μg/mL 以上でそれぞれ 69%及び 67%と高かった．また，トラフ濃度が 0.10 μg/mL 未満の被験者は 1 名であり非著効例であった（[2.7.2.3.2 血清中インフリキシマブ濃度と臨床効果の関係]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効性は，国内臨床試験（試験番号：TA-650-23）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-650-23
対象患者		腸管型，神経型，血管型ベーチェット病患者
試験デザイン		非盲検非対照試験（オープンラベル試験）
用法・用量		5 mg/kg を 0，2，6 週に投与し，以降，8 週間隔で 46 週まで投与． 30 週以降効果減弱を認めた場合，10 mg/kg を 8 週間隔で 46 週まで投与．
併用禁止薬		生物学的製剤（抗 TNFα 剤，抗 IL-6 剤），シクロスポリン，タクロリムス アルキル化剤
併用制限薬		併用禁止薬以外のベーチェット病治療を目的とする薬剤 30 週までは用量一定．30 週以降は症状改善に応じた休薬・減量は可能． ステロイドは症状改善に応じた休薬・減量は可能．
有効性評価期間		54 週
主要有効性評価項目		著効例の割合（30 週）
その他の有効性評価項目	腸管型 ベーチェット病	臨床症状，画像所見（内視鏡検査），CRP
	神経型 ベーチェット病	急性型　　：臨床症状，画像所見（頭部 MRI 検査） 髄液検査（細胞数，IL-6 濃度），発作発現頻度 慢性進行型：臨床症状，画像所見（頭部 MRI 検査），髄液検査（IL-6 濃度）
	血管型 ベーチェット病	臨床症状，画像所見（CT，PET/CT 検査），CRP，ESR 静脈血栓の発現頻度
	3 病型共通	著効例の割合，患者による全般 VAS 評価，SF-36 評価，ステロイド使用量 ベーチェット病の主症状，ベーチェット病の全症状（医師評価，患者評価）
目標被験者数		1 病型あたり 3 名以上 3 病型合計　15 名
有効性解析対象被験者数		腸管型 11 名，神経型 3 名，血管型 4 名 3 病型合計　18 名

2.5.4.2　試験デザイン

本治験は，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非盲検非対照試験である．

対象は，「厚生労働省ベーチェット病診断基準（2010 年小改訂）」における完全型又は不全型のベーチェット病であり，既存治療で効果不十分又は忍容性に問題があると判断された腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病患者とした．

本剤 5 mg/kg を 0，2，6 週に投与し，以降 8 週間隔で 46 週まで投与し，有効性，安全性及び薬物動態を検討した．なお，投与 30 週後以降に効果減弱が認められた場合，それ以降は 10 mg/kg を 8 週間隔で 46 週まで投与した．10 mg/kg への増量基準は次のように規定した．

【増量基準】

10 mg/kg へ増量するにあたり安全性に懸念（例えば，重篤な有害事象や感染症）のない被験者のうち，以下に該当した場合，10 mg/kg へ増量する．

特殊病変の症状に対して投与 30 週までに効果（臨床症状と形態学的な評価（画像所見）のうちの一部で効果が確認されれば可とする）が確認できた被験者で，その後に効果減弱を認め，医師により増量が必要と判断された被験者．なお，神経型（慢性進行型），血管型の被験者において，臨床症状と形態学的な評価（画像所見）で効果を判定できない場合は，髄液中 IL-6 濃度や炎症マーカーの測定値も参照し判断するものとする．

併用薬は，生物学的製剤（抗 TNFα 剤，抗 IL-6 剤），シクロスポリン，タクロリムス，アルキル化剤は併用禁止とし，それ以外の薬剤は併用可能とした．ただし，ベーチェット病治療薬には併用制限を設け，投与 30 週後評価まで用量一定としたが，副腎皮質ホルモン剤（以下，ステロイド）は臨床症状の改善に応じて休薬，減量を可能とした．

有効性評価期間は 54 週間とし，目標被験者数は 1 病型あたり 3 名以上，3 病型合計で 15 名とした．

2.5.4.3　有効性評価

ベーチェット病は炎症性疾患であり，臨床症状と共に，炎症マーカー及び炎症に伴う画像所見を評価した．更に，QOL 及びステロイドの減量効果も評価した．

腸管型，神経型及び血管型それぞれの病態が異なることから，各々の病態の特徴に応じた評価項目を設定した．病型ごとの評価項目は，いずれの病型も確立された有効性評価指標がないため，医学専門家と協議し，各病型の特徴に応じた画像所見や炎症マーカーなど，客観的な評価項目を設定した．なお，神経型は，更に急性型，慢性進行型に分類した．

画像所見については，腸管型は内視鏡検査により主病変潰瘍の長径，神経型は頭部 MRI 検査により急性型の高信号域の推移，慢性進行型の脳幹面積の変化，血管型は CT 又は PET/CT 検査により主病変の悪化の有無を設定した．なお，神経型及び血管型の画像所見は，客観的かつ統一的に評価するため中央判定を実施し，その結果を解析した．炎症マーカーについては，腸管型は CRP，神経型は髄液中の細胞数及び IL-6 濃度，血管型は CRP 及び ESR を設定した．更に，神経型（急性型）の発作発現頻度，血管型の静脈血栓の発現頻度も設定した．

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にて作成された「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）」[4]，「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）」[11]，「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）」[12] では，腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病の有効性に関しては，3 病型共に確立した有効性評価指標はなく，臨床現場では有効性の判断基準は，それぞれの病型に特徴的な臨床症状，形態学的な評価（画像所見），又は炎症マーカーを総合的に判断し，評価さ

れている．

本試験の立案にあたっては，いずれの病型も臨床上で確立された有効性評価指標がなかったことに加え，被験者数が限られることから対照群を設定した試験の実施は不可能であったので，有効性をより客観的に評価するために，対象患者と評価方法について医学専門家と相談した．対象患者については，既存の治療を受けているにもかかわらず病変を有する患者，又は忍容性に問題があり既存治療を受けることができない患者とした．評価については，実臨床と同様に，各病型の特徴に応じた臨床症状，形態学的な評価（画像所見），又は炎症マーカーの推移を総合的に判断することとし，各病型の特徴に応じた臨床症状，形態学的な評価（画像所見），又は炎症マーカーのすべての評価項目において，著しい改善効果を認めた場合を著効例と定義した．なお，既存治療に効果不十分で一定の病変を有する患者，つまり既存治療下では著効例の定義を満たすことができない患者を対象としているので，著効例に合致する高い有効性を示せれば本剤の有効性は確認できたと判断することは妥当と考えた．

本治験で設定した病型ごとの著効例の定義を［表 2.5.4.3－1］に示した．

腸管型ベーチェット病の著効例の定義は，消失・治癒したことを臨床所見と画像所見から確認できた場合とした．

神経型（急性型）ベーチェット病の著効例の定義は，登録時に急性ないし亜急性症状を有する場合と有しない場合で別の基準を設定した．急性ないし亜急性症状を有する場合では，その症状の消失を臨床所見と画像所見から確認でき，上昇した髄液検査マーカーが低下した場合とし，その後も新たな急性ないし亜急性症状が発作発現することなく維持することとした．急性ないし亜急性症状を有しない場合には，登録前 1 年間に 2 回以上発症した急性ないし亜急性症状が投与後に発作発現しないこととし，発作発現しなかったことを臨床所見及び画像所見から確認でき，更には髄液検査マーカーも改善（投与前に異常値の場合）又は維持（投与前に正常値の場合）した場合とした．

神経型（慢性進行型）及び血管型ベーチェット病は，一般的に持続進行性な病態であることから，著効例の定義は臨床症状と画像所見が投与前と比較して悪化（進行）しない状態が継続し，かつ髄液検査又は炎症のマーカーの低下が維持した場合とした．

以上のように，著効例の定義は実臨床で有効性の判断基準として用いられている各病型の特徴に応じた臨床症状，形態学的な評価（画像所見），又は検査所見をもとに作成した．また，著効例の定義を満たす状態は，各病態の寛解又は進行抑制を示しており，著効例の定義は既存治療では達成が困難な基準であるので，治験の主要有効性評価項目として適切と考えた．

その他，QOL 評価として，患者による全般 VAS 評価（以下，VAS），SF-36 評価（以下，SF-36）を設定し，ステロイド使用量についても評価した．更に，各病型に特徴的な症状以外のベーチェット病の症状についても評価するため，主症状及び，ベーチェット病の全症状（医師評価，患者評価）も評価した．

表 2.5.4.3－1　各病型の著効例の定義（評価時点ですべての項目を満たす被験者）

病型		著効例の定義
腸管型		・腸管型ベーチェット病に伴う臨床症状が消失している． ・内視鏡検査において，投与前と比較して病変部位の潰瘍が治癒，又は瘢痕化している．また，新たな活動性病変を認めない．
神経型	急性型	1. 登録時に，急性ないし亜急性に発症した頭痛，発熱，局所神経症状が認められる患者 ・投与前の急性ないし亜急性に発症した頭痛，発熱，局所神経症状が消失し，評価時点までそれらの症状が発現していない． ・頭部 MRI 画像において高信号域が消失し，評価時点まで新たな高信号域を認めない． ・髄液中の細胞数及び IL-6 濃度のいずれにおいても，投与前と比較して数値が低下し，評価時点までその状態が維持されている． 2. 登録前 1 年間に 2 回以上の急性ないし亜急性に発症した頭痛，発熱，局所神経症状が認められた患者 ・急性ないし亜急性に発症した頭痛，発熱，局所神経症状が，評価時点まで継続して発現していない． ・頭部 MRI 画像において，評価時点まで継続して新たな高信号域を認めない． ・髄液中の細胞数及び IL-6 濃度のいずれにおいても， ・投与前に異常値（基準値上限を超える値）を示す場合は，投与後に改善方向に低下し，評価時点までその状態が維持されている． ・投与前に基準範囲内の値を示す場合は，評価時点まで継続して基準範囲外の値に上昇していない．
	慢性進行型	・神経型（慢性進行型）ベーチェット病に伴う臨床症状が，投与前と比較して，評価時点まで継続して悪化を認めない． ・頭部 MRI 画像において，投与前と比較して，評価時点まで継続して脳幹部の更なる萎縮を認めない． ・髄液中の IL-6 濃度において，投与前と比較して数値が低下し，その状態が維持されている．
血管型		・血管型ベーチェット病に伴う臨床症状が，投与前と比較して，評価時点まで継続して悪化を認めない． ・画像所見（PET／CT など）において投与前と比較して，評価時点まで継続して悪化を認めない． ・炎症マーカー（CRP 及び ESR）のいずれにおいても，投与前と比較して数値が低下し，その状態が維持されている．

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

治験薬の投与を受けた被験者は腸管型 11 名，神経型 3 名（急性型 2 名，慢性進行型 1 名），血管型 4 名であり，3 病型合計で 18 名であった．治験薬の投与を受けた 18 名のうち，投与 30，54 週後の評価を完了した被験者は，それぞれ 17 名，16 名であった．投与 30 週後の評価以前に神経型（急性型）の 1 名が被験者より中止の申し入れがあったため中止し，投与 30 週後の評価以降に腸管型の 1 名が原疾患悪化のため中止した．投与 54 週後まで 5 mg/kg を継続投与した被験者は 14 名（腸管型 8 名，神経型 2 名，血管型 4 名）であり，投与 30 週後以降に効果減弱が認められ，10 mg/kg に増量投与した被験者は腸管型の 3 名であった．増量投与した被験者のうち 1 名は原疾患悪化のため中止した．神経型，血管型で増量投与した被験者はいなかった．

治験薬の投与を受けた被験者の被験者背景を［表 2.7.3.3－1］に示した．

腸管型 11 名のうち，男性が 5 名，女性が 6 名であった．年齢（中央値）は 31.0 歳，身長（中央値）は 163.0 cm，体重（中央値）は 58.0 kg であった．病型分類は完全型 1 名，不全型

10 名であった．ベーチェット病の症状は，全 11 名が回盲部潰瘍で代表される消化器病変を有しており，皮膚症状 8 名，口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍 5 名，外陰部潰瘍 4 名，変形や硬直を伴わない関節炎 3 名であった．ベーチェット病の特殊病変は腸管型が 11 名であり，他病型を合併していた被験者はなかった．ベーチェット病の罹病期間（中央値）は 54.0 ヶ月であり，腸管型の罹病期間（中央値）は 25.0 ヶ月であった．全 11 名が既存治療で効果不十分と判断され，そのうちステロイドが 10 名と最も多く，次いでアミノサリチル酸類 8 名，コルヒチン 2 名，免疫調節薬，その他（内服）が各 1 名であった．忍容性に問題があると判断した既存治療薬はアミノサリチル酸類の 1 名のみであった．全 11 名で腸管型の手術歴はなく，腸管型の病変分類は回腸が 9 名と最も多く，次いで盲腸，上行結腸が各 3 名，その他 2 名，横行結腸，下行結腸が各 1 名であり，直腸はなかった．併用薬（ベーチェット病治療薬）は，ステロイド及びアミノサリチル酸類が各 8 名と多く，次いでその他（内服）6 名，NSAIDs，コルヒチン，その他（外用・その他）が各 4 名，免疫調節薬 1 名であった．

神経型 3 名のうち，男性が 2 名，女性が 1 名であった．年齢（中央値）は 38.0 歳，身長（中央値）は 162.0 cm，体重（中央値）は 58.0 kg であった．病型分類は全 3 名が不全型であった．ベーチェット病の症状は，全 3 名が皮膚症状を有し，口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍が 1 名であった．3 名共に，投与開始時は中等度以上の中枢神経病変はなかった．ベーチェット病の特殊病変は神経型（急性型）が 2 名，神経型（慢性進行型）が 1 名であり，他病型を合併していた被験者はなかった．ベーチェット病の罹病期間（中央値）は 52.0 ヶ月であり，神経型の罹病期間（中央値）は 9.0 ヶ月であった．効果不十分と判断した既存治療薬は，全 3 名がステロイドのみで，忍容性に問題があると判断した既存治療薬はなかった．併用薬（ベーチェット病治療薬）は，全 3 名がステロイドを使用しており，その他（内服）2 名，その他（外用・その他）1 名であった．急性型と慢性進行型では，ベーチェット病の罹病期間（中央値）がそれぞれ 91.5 ヶ月，9.0 ヶ月であった以外，大きな相違はなかった．

血管型 4 名のうち，男性が 3 名，女性が 1 名であった．年齢（中央値）は 43.5 歳，身長（中央値）は 167.0 cm，体重（中央値）は 80.5 kg であった．病型分類は全 4 名が不全型であった．ベーチェット病の症状は，全 4 名が血管病変及び皮膚症状を有しており，次いで口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍 3 名，眼症状，外陰部潰瘍，変形や硬直を伴わない関節炎が各 1 名であった．ベーチェット病の特殊病変は血管型が 4 名であり，他病型を合併していた被験者はなかった．ベーチェット病の罹病期間（中央値）は 148.5 ヶ月であり，血管型の罹病期間（中央値）は 19.5 ヶ月であった．全 4 名が既存治療で効果不十分と判断され，そのうちステロイドが 3 名と最も多く，免疫調節薬，抗凝固剤，抗血小板剤が各 1 名であった．忍容性に問題があると判断した既存治療薬は免疫調節薬 2 名のみであった．血管型の病変分類は，動脈病変 1 名（動脈閉塞），静脈病変 3 名（下肢深部静脈血栓症 1 名，その他 2 名）であった．併用薬（ベーチェット病治療薬）は，ステロイド及び抗血小板剤が各 3 名と多く，抗凝固剤，コルヒチン，その他（内服）が各 2 名，プロスタグランジン製剤，NSAIDs，その他（点眼）が各 1 名であった．

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　腸管型ベーチェット病における有効性

2.5.4.5.1.1　腸管型ベーチェット病の臨床試験成績

主な有効性評価結果を［表 2.5.4.5－1］に示した.

表 2.5.4.5－1　腸管型ベーチェット病の主な有効性評価結果

	投与開始日（0週）	投与2週後	投与14週後	投与30週後	投与54週後
n			11	11	10
著効例数（%）	－	－	6（54.5）	6（54.5）	6（60.0）
n	11	11	11	11	10
臨床症状					
投与開始日から改善した被験数（%）	－	7（63.6）	8（72.7）	10（90.9）	8（80.0）
「0：症状なし」の被験者数（%）	0（0.0）	4（36.4）	4（36.4）	7（63.6）	8（80.0）
n	11		11	11	9
画像所見（内視鏡検査）					
主病変潰瘍の長径（中央値）［mm］	15.0	－	0.0	0.0	0.0
「0：主病変の潰瘍が，治癒又は瘢痕化」の被験者数（%）	－	－	9（81.8）	9（81.8）	8（88.9）
n	11	11	10	11	10
炎症マーカー					
CRP（中央値）［mg/dL］	0.20	0.00	0.15	0.10	0.10
n	11	11	11	11	10
VAS					
VAS（平均値±SD）［mm］	55.5±22.9	42.7±30.9	32.4±24.0	31.1±29.2	21.0±26.6
投与開始日からの変化量（平均値±SD）［mm］	－	-12.8±39.3	-23.2±32.4	-24.5±36.6	-34.6±40.3
n	11		11	11	9
SF-36					
身体的健康を表すサマリースコア（平均値±SD）	37.0±16.3	－	46.6±18.6	42.9±18.1	48.4±12.3
投与開始日からの変化量（平均値±SD）	－	－	9.6±14.9	5.9±17.9	10.8±15.8
精神的健康を表すサマリースコア（平均値±SD）	44.4±10.2	－	47.0±5.1	49.1±8.2	47.8±9.9
投与開始日からの変化量（平均値±SD）	－	－	2.6±8.8	4.7±12.5	2.4±15.4

－：該当なし

臨床症状及び画像所見（内視鏡検査）がいずれも消失した著効例の割合は，投与 14，30 週後は共に 54.5%（6/11）と半数以上の被験者が完全寛解となり，投与 54 週後も 60.0%（6/10）とその効果を維持した（［2.7.3.3.2.1.1　腸管型ベーチェット病の著効例］参照）.

臨床症状が投与開始日（0 週）から改善した被験者の割合は，投与 2 週後で 63.6%（7/11）となり，投与 14，30 週後にそれぞれ，72.7%（8/11），90.9%（10/11）と更に増加し，投与 54 週後は 80.0%（8/10）とその効果を維持した．また，臨床症状が消失した被験者の割合は，投与 2 週後で 36.4%（4/11）であり，投与 14，30，54 週後にそれぞれ 36.4%（4/11），63.6%（7/11），80.0%（8/10）と，経時的に増加した（［2.7.3.3.2.1.2　腸管型ベーチェット病の臨床症状の改善］参照）.

画像所見（内視鏡検査）では，投与開始日（0 週）の主病変潰瘍の長径（中央値）は 15.0 mm であったが，投与 14 週後には 0.0 mm に縮小し，投与 30，54 週後も 0.0 mm とその効果を維持した．主病変潰瘍が治癒又は瘢痕化した被験者の割合は，投与 14 週後で 81.8%（9/11）となり，投与 30，54 週後はそれぞれ 81.8%（9/11），88.9%（8/9）とその効果を維持した（［2.7.3.3.2.1.3　腸管型ベーチェット病の内視鏡所見の改善］参照）.

炎症マーカーについては，CRP（中央値）は投与開始日（0 週）で 0.20 mg/dL であったが，投与 2 週後には 0.00 mg/dL に低下し，投与 14, 30, 54 週後はそれぞれ 0.15 mg/dL, 0.10 mg/dL, 0.10 mg/dL と低下を維持した（［2.7.3.3.2.1.4　腸管型ベーチェット病の炎症マーカー（CRP）の改善］参照）.

QOL 評価については，VAS（平均値±SD）は，投与開始日（0 週）で 55.5±22.9 mm であったが，投与 2 週後には 42.7±30.9 mm に低下し，投与 14，30，54 週後はそれぞれ 32.4±24.0 mm，31.1±29.2 mm，21.0±26.6 mm と経時的に改善した．SF-36 の身体的健康を表すサマリースコア（平均値±SD）は，投与開始日（0 週）で 37.0±16.3 と国民標準値（50）より低かったが，投与 14，30，54 週後にはそれぞれ 46.6±18.6，42.9±18.1，48.4±12.3 と改善し，国民標準値（50）に近づいた．SF-36 の精神的健康を表すサマリースコア（平均値±SD）は，投与開始日（0 週）で 44.4±10.2 と国民標準値（50）より低かったが，投与 14，30，54 週後はそれぞれ 47.0±5.1, 49.1±8.2, 47.8±9.9 と改善し, 国民標準値(50)に近づいた([2.7.3.3.2.1.5 腸管型ベーチェット病の QOL の改善］参照)．

ステロイドの減量・離脱については，11 名中 8 名が投与開始日（0 週）にステロイドを使用しており，投与 14 週後には 8 名中 3 名が投与開始日（0 週）の使用量から減量し，減量した 3 名のうち 2 名が著効例であった．投与 30 週後には 8 名中 4 名が減量し，うち 2 名は離脱できた. 減量した 4 名のうち 3 名が著効例であり, そのうち 1 名が離脱した被験者であった．投与 54 週後には 8 名中 5 名が減量し，うち 3 名が離脱できた．減量した 5 名のうち 3 名が著効例であり，そのうち 2 名が離脱した被験者であった．投与 30 週後に減量又は離脱した 4 名すべてが，投与 54 週後まで減量又は離脱を維持した（[2.7.3.3.2.1.6　腸管型ベーチェット病のステロイドの減量・離脱］参照)．

以上より，腸管型ベーチェット病患者に対して，本剤投与による速やかな臨床症状及び画像所見（内視鏡検査）の改善，並びに投与 54 週後までの効果の維持が示された．VAS や SF-36 の QOL 評価でも改善が示され，更に症状改善に伴いステロイドの減量又は離脱が可能となる被験者も確認された．本剤投与による病変部位の炎症の改善に伴い，形態学的な評価（画像所見）及び臨床症状が改善し, QOL 改善並びにステロイドの減量効果が得られたと考える．

2.5.4.5.1.2　腸管型ベーチェット病の有効性に関する文献情報

腸管型ベーチェット病患者におけるインフリキシマブ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”＋“Behcet”）及び医中誌（検索式：“インフリキシマブ”＋“ベーチェット”）を使用して検索した結果，PubMed では 252 件，医中誌では 286 件（2014 年 8 月 1 日現在）が該当した．そのうち，おもに腸管型ベーチェット病患者に対して 1 年以上継続投与されている論文報告及び学会抄録，また，「ベーチェット病に関する調査研究班報告」より関連する報告を［表 2.5.4.5－2］に示した．なお，同一患者について複数の論文報告がされている場合は，代表的な一報を記載した．

表 2.5.4.5－2　腸管型ベーチェット病の有効性に関する文献一覧

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	国	文献番号

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	国	文献番号
15	平均 45 歳	男 7 女 8	5 mg/kg，0，2，6 週，以降 8 週間隔投与，（1 名のみ単回投与）	1 年後，追跡可能であった 11 名中 7 名が改善，うち 3 名が寛解（単回投与 1 名含む） 2 年後，追跡可能であった 8 名中 4 名が改善，うち 3 名が寛解（単回投与 1 名含む） 2 年間投与後の再燃例 1 名は，4 週間隔投与により更に 2 年間寛解	投与時反応及び発熱各 1 名	日本	[13]
10	平均 37.7 歳	男 3 女 7	3 mg/kg，0，2，6 週，以降 8 週間隔投与， 効果減弱時：5 mg/kg，6 週間隔投与可能	全例が臨床症状，画像所見及び炎症反応が改善． 再燃 2 名（4 週後及び 4 ヶ月後，各 1 名ずつ）は 5 mg/kg の 6 週間隔投与により改善． ステロイド減量効果確認． ステロイド使用量：22.0 mg/日（投与前）→1.8 mg/日（24 ヶ月後） 回盲部潰瘍消失率：6 ヶ月 50%（5/10），12 ヶ月 90%（9/10） 1 名は 2 年間の寛解維持後に投与中止し，更に 1 年間寛解維持．	重篤な有害事象なし	日本	[14]
6	32～51 歳	男 3 女 3	5 mg/kg，0，2，6 週，以降 6～8 週間隔投与	6 名中 4 名で寛解導入でき，継続投与により寛解維持した．（寛解維持期間：9，10，16 ヶ月及び 3 年（6～8 週間隔投与）各 1 名） 治療効果が認められなかった 2 名は手術を要し，うち 1 名は手術後 2 年間の継続投与により寛解維持．	－	日本	[15]
1	28 歳	女	5 mg/kg，0，2，6 週，以降 8 週間隔投与	3 回目投与後に著明改善し，ステロイド離脱．インフリキシマブ単独投与により 6 年間寛解維持．	有害事象なし	日本	[16]
1	62 歳	女	200 mg，0，2，6 週，以降 8 週間隔投与．2 年間投与	症状改善し，2 年間寛解維持．投与後，7 週前後で CRP が上昇することがあるが，インフリキシマブの有効性が認められている．	－	日本	[17]
1	18 歳	男	4 mg/kg，0，2，4，8 週，以降 8 週間隔投与	3 回目投与後に臨床症状が著明改善し，CRP 及び ESR も低下した．8 ヶ月後，画像所見により潰瘍の改善を確認．1 年以上寛解維持．ステロイド減量効果を確認．	副作用の発現なし	日本	[18]
21	平均 42.3 歳	男 5 女 16	3～5 mg/kg，効果不良時には増量（3～6 mg/kg）及び投与間隔の短縮（4～8 週間隔）を行った	3 年継続率 85.7%． （増量及び投与間隔の短縮 13 名 3 名が効果不良のため投与中止） 潰瘍治癒率 66.7% 疾患活動性は有意に改善． ステロイド減量効果を確認．	軽微な感染症 15 件（ウイルス感染症，膀胱炎，扁桃炎，気管支炎など） 重篤な有害事象なし	日本	[19] [20]
6	不明	不明	3～5 mg/kg，0，2，6 週，以降 8 週間隔投与	内視鏡所見と症状の改善を認めた．	明らかな有害事象は認めなかった．	日本	[21]
4	不明	不明	用量不明 平均投与期間 2 年 8 ヶ月（最大 6 年 4 ヶ月）	全例において臨床症状，画像所見改善． 手術歴のある 2 名に対し，術後の再燃抑制効果を確認．	重篤な副作用なし	日本	[22]

以上のように，無作為化比較試験は確認できなかったが，腸管型ベーチェット病患者に対して使用されており，1 年以上（最大 6 年）の長期にわたり寛解維持効果が認められていることが確認された．用法用量はおおむね 5 mg/kg の 8 週間隔投与であるが，再燃時に増量及

び投与間隔の短縮が有効であったとの報告もある. 以下に 15 名以上の報告について概要を示す.

活動性の腸管型ベーチェット病で既存治療不応の患者 21 名における報告では, 3〜5 mg/kg 投与により治療を開始し, 効果不十分又は効果が減弱した場合には, 増量（3〜6 mg/kg）及び投与間隔の短縮（4〜8 週間隔）を行い（13/21), 観察期間は 3 年とした. 3 年間の継続率は 85.7%（18/21）であり 2 名が効果不十分のため各々4, 11 ヶ月に投与が中止された. 1 名が 29 ヶ月にわたり十分に病勢がコントロールされていた後に再燃したが, 他の TNF 阻害剤へ切り替えることにより再度病勢がコントロールできた. 内視鏡検査による潰瘍治癒率は 66.7%, 疾患活動性は有意に低下し, ステロイドの減量効果が認められた. 1 年以内に 3 名が再燃したが, 部分的ではあってもインフリキシマブの効果が認められていた 1 名は増量及び投与間隔の短縮により病勢がコントロール可能であった. 増量及び投与間隔の短縮が無効であった 2 名は投与が中止された. 観察期間の 3 年を経過後, 寛解による休薬が 1 名（46 ヶ月後), 他の TNF 阻害剤への切替え 1 名（56 ヶ月後), 再燃後, 増量及び投与間隔の短縮にても効果不良のため他の TNF 阻害剤への切替えが 2 名 (45, 72 ヶ月後) であった [19], [20].

既存治療不応の活動性の腸管型ベーチェット病患者 15 名における報告では, インフリキシマブを 5 mg/kg の投与量で 0, 2, 6 週, 以降 8 週間隔投与した. 投与 10 週目に 12 名（80%）が改善し, うち 8 名 (53%) は寛解した. 投与 1 年後に追跡可能であった 11 名中 7 名 (64%) が効果を維持し, うち 3 名が寛解（単回投与 1 名含む), 2 年後に追跡可能であった 8 名中 4 名（50%）が効果を維持し, うち 3 名が寛解（単回投与 1 名含む）を維持した. 2 年間の 8 週間隔投与後に再燃しステロイドが必要となった患者 1 名では, 投与間隔を 4 週間に短縮した結果, ステロイド離脱状態で更に 2 年以上にわたり寛解が維持できた. また, 本剤により改善効果が認められた患者のうち, 投与開始時にステロイドを使用していた 7 名中 5 名においてステロイド減量効果が認められた. なお, 鬱病のためステロイド禁忌の患者 1 名は, 単回投与後に寛解となり, 4 年以上にわたり寛解を維持した [13].

2.5.4.5.2　神経型ベーチェット病における有効性

主な有効性評価結果を［表 2.5.4.5－3］に示した．なお，神経型は 3 名と被験者数が少なく，急性型 2 名，慢性進行型 1 名で病態がそれぞれ異なることから，被験者ごとに有効性評価結果を示した．

表 2.5.4.5－3　神経型ベーチェット病の主な有効性評価結果

		投与開始日（0週）	投与2週後	投与14週後	投与30週後	投与54週後	中止時
n				3	3	2	
著効例数（%）		-	-	1（33.3）	1（33.3）	1（50.0）	
神経型（急性型）							
TA-650BD-[redacted]	臨床症状	-	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし	
	画像所見（頭部MRI検査）※	高信号域あり	高信号域縮小	高信号域縮小	高信号域縮小	高信号域縮小	
	髄液検査：細胞数[/μL]	37	7	4	1	1以下	
	髄液検査：IL-6濃度[pg/mL]	145	1.8	2.2	1.4	1.5	
	発作発現頻度[回]	-	-	-	1*1	0*2	
	VAS[mm]	52	41	2	0	0	
	SF-36（身体的健康度）	19.3	-	44.6	57.2	53.8	
	SF-36（精神的健康度）	30.4	-	51.5	52.7	57.3	
TA-650BD-[redacted]	臨床症状	-	症状なし	改善			症状なし
	画像所見（頭部MRI検査）※	高信号域あり	-	高信号域縮小			高信号域縮小
	髄液検査：細胞数[mm^3]	3	-	2			2
	髄液検査：IL-6濃度[pg/mL]	2.5	-	23.0			6.5
	発作発現頻度[回]	-	-	-			0*3
	VAS[mm]	30	7	61			6
	SF-36（身体的健康度）	28.1	-	25.0			37.1
	SF-36（精神的健康度）	48.5	-	42.1			48.1
神経型（慢性進行型）							
TA-650BD-[redacted]	臨床症状	-	不変	症状なし	症状なし	症状なし	
	画像所見（頭部MRI検査）※	-	-	脳幹面積不変	脳幹面積不変	脳幹面積不変	
	髄液検査：IL-6濃度[pg/mL]	64.5	430.0	35.1	5.4	32.1	
	VAS[mm]	42	51	22	30	17	
	SF-36（身体的健康度）	49.6	-	35.4	-	50.7	
	SF-36（精神的健康度）	49.2	-	49.2	-	39.0	

※中央判定
－：該当なし

*1：投与開始後（0週）から投与30週評価時まで
*2：投与30週評価後から投与54週評価時まで
*3：投与開始後（0週）から中止時まで

2.5.4.5.2.1　神経型（急性型）ベーチェット病の臨床試験成績

被験者ごとの有効性評価項目の推移を［表 2.7.3.3－7］に示した．

被験者識別コード TA-650BD-[redacted] は，投与開始前 1 年間に 2 回の急性症状（1 回目：複視，嚥下困難，2 回目：回転性めまい，嘔気，発熱，頭痛，複視）を発現し，ステロイド投与下においても急性症状の出現及び髄液検査で細胞数の増加が認められたため，既存治療で効果不十分と判断された．

投与開始日（0 週）に急性症状（発熱，頭痛）を有し，頭部 MRI 検査では右レンズ核後部から内包後脚，及び右内包膝部から淡蒼球に高信号域を認め，髄液検査では細胞数 37/μL，IL-6 濃度 145 pg/mL と高値を示した．

投与 2 週後には急性症状の消失，頭部 MRI 検査における高信号域の縮小，及び髄液検査における改善（細胞数 7/μL，IL-6 濃度 1.8 pg/mL）が見られた．投与 14，30，54 週後も同様に，急性症状はなく高信号域は縮小しており，髄液検査でも細胞数はそれぞれ 4/μL，1/μL，1 以下/μL，IL-6 濃度はそれぞれ 2.2 pg/mL，1.4 pg/mL，1.5 pg/mL といずれも低下した．投与 22 週後に軽度の急性症状（頭痛）が見られたこと，頭部 MRI 検査で高信号域が縮小したものの消失には至らなかったことから，投与 14，30，54 週後のいずれも著効例ではなかった．

症状改善に伴いステロイド使用量は，投与開始日（0 週）の 10 mg/日から投与 30，54 週後には共に 7.5 mg/日と減量を維持した．VAS は投与開始日（0 週）の 52 mm から投与 6 週後に

は 1 mm と大きく低下し，投与 14 週後は 2 mm，投与 30 週後には 0 mm となり，投与 54 週後まで 0 mm のまま推移した．SF-36 では，身体的健康を表すサマリースコアは投与開始日（0 週）に 19.3 と低かったが，投与 14，30，54 週後にはそれぞれ 44.6，57.2，53.8 と改善した．精神的健康を表すサマリースコアも投与開始日（0 週）は 30.4 と低かったが，投与 14，30，54 週後はそれぞれ 51.5，52.7，57.3 と改善した．発作（急性症状）発現頻度は，投与開始前の 1 年間で 2 回であったが，投与開始後は軽度の発作（急性症状）が 1 回発現したのみであった．

本治験の著効例ではなかったものの，急性症状の改善と共に，画像所見，髄液検査（細胞数，IL-6 濃度）でも改善効果が示され，ステロイドの減量効果や QOL 評価の改善が認められた．

被験者識別コード TA-650BD-[redacted] は，投与開始前 1 年間に 2 回の急性症状（1 回目：頭痛，2 回目：頭痛，倦怠感）を発現し，ステロイド減量に伴い急性症状の出現及び髄液検査で細胞数の増加，IL-6 濃度の上昇が認められたため，既存治療で効果不十分と判断された．

投与開始日（0 週）に急性症状（急性ないし亜急性に発症した頭痛，発熱，局所神経症状）はなかったが，慢性症状の頭痛を有しており，頭部 MRI 検査では右前頭・頭頂葉に高信号域を認めた．髄液検査では細胞数 3 /mm^3，IL-6 濃度 2.5 pg/mL と異常値は示さなかった．

投与開始後，急性症状の発現はなく，慢性症状として頭痛や頭重感は認められたものの，投与 22 週後を除き，臨床症状評価は症状なし又は改善であった．投与 22 週後の評価後に被験者より中止の申し入れがあったため治験中止しており，投与 14 週後，中止時の頭部 MRI 検査では高信号域の縮小を認め，髄液検査で細胞数はいずれも 2 /mm^3，IL-6 濃度はそれぞれ 23.0 pg/mL, 6.5 pg/mL であった．投与 14 週後に IL-6 濃度が上昇したことから，投与 14 週後，中止時のいずれも著効例ではなかった．

症状改善に伴いステロイド使用量は，投与開始日（0 週）の 22.5 mg/日から徐々に減り，投与 14 週後，中止時はそれぞれ 15 mg/日，13 mg/日に減量された．VAS や SF-36 の QOL 評価では明らかな改善傾向は認められなかったが，中止時の VAS 及び SF-36 の身体的健康を表すサマリースコアは，投与開始日（0 週）と比べて改善した．また，発作（急性症状）発現頻度は，投与開始前の 1 年間で 2 回であったが，投与開始後は評価期間が短いものの，発作（急性症状）は発現しなかった．

投与 22 週後の評価後に治験中止したものの，治験責任（分担）医師は，「本剤投与により急性発作の発現はなくステロイドを 22.5 mg/日から 13 mg/日まで減量できたことから本剤は有効であったと考える．また，被験者自身も効果は実感していたが，治験参加中は治療の選択肢が限定されてしまうことを避けるため，治験の中止を申し出た．」とコメントしている．

本治験の著効例ではなかったものの，治験中に急性症状の発現はなく，画像所見でも改善効果が示され，ステロイドの減量効果も認められた．

2.5.4.5.2.2 神経型（慢性進行型）ベーチェット病の臨床試験成績

被験者ごとの有効性評価項目の推移を［表 2.7.3.3－8］に示した．なお，慢性進行型は，認知症，精神症状や構語障害，運動失調が徐々に進行し，廃人同様となってしまうことが多い［23］とされているため，臨床症状や画像所見が進行しないこと，すなわち悪化しないことを評価した．

被験者識別コード TA-650BD-[redacted] は，ステロイド減量に伴い髄液検査で細胞数の増加，IL-6 濃度の上昇が認められたため，既存治療で効果不十分と判断された．

投与開始日（0 週）の臨床症状としてわずかな応答の緩慢が認められ，髄液検査では IL-6 濃度 64.5 pg/mL と高値を示したが，頭部 MRI 検査では異常所見は認めなかった．

投与 2 週後の臨床症状は不変であり，髄液中 IL-6 濃度は 430.0 pg/mL と上昇したが，投与 6 週後には臨床症状は消失し，投与 14 週後以降は症状なしで推移した．投与 14，30，54 週後の髄液中 IL-6 濃度は，それぞれ 35.1 pg/mL，5.4 pg/mL，32.1 pg/mL と投与開始日（0 週）からの低下を維持した．また，頭部 MRI 検査では投与 54 週後まで脳幹面積の縮小を認めず，投与 14，30，54 週後はいずれも著効例であった．

ステロイド使用量は 18 mg/日で一定であったものの，既存治療で効果不十分と判断された用量（18 mg/日）において，髄液中 IL-6 濃度が低下し，臨床症状も改善した．SF-36 では明確な改善効果は認められなかったが，VAS は投与開始日（0 週）の 42 mm から症状改善に伴い徐々に低下し，投与 14，30，54 週後はそれぞれ 22 mm，30 mm，17 mm と改善した．

持続進行性の病態であるものの，投与 54 週後まで悪化することなく効果を維持し，投与 14，30，54 週後はいずれも著効例であった．更に，臨床症状の改善と共に，炎症パラメータである髄液検査（IL-6 濃度）も改善した．

以上，被験者数が少なかったため，統計的な集計解析は実施せず，被験者ごとに評価した．神経型ベーチェット病の急性型，慢性進行型のいずれにおいても，臨床症状の改善と共に，画像所見，髄液検査（細胞数，IL-6 濃度）でも改善効果を示唆する結果が確認された．本剤投与による病変部位の炎症の改善に伴い，形態学的な評価（画像所見）及び臨床症状が改善し，更にステロイドの減量効果が得られたと考える．急性症状が出現した後に認知症，精神症状などが出現し，徐々に進行して廃人同様となってしまうことが多いとされており，急性症状を速やかに改善し，持続進行性の病態を改善又は進行抑制することは，患者の予後の改善につながるものと考える．

2.5.4.5.2.3 神経型ベーチェット病の有効性に関する文献情報

神経型ベーチェット病患者におけるインフリキシマブ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” ＋ “Behcet”）及び医中誌（検索式：“インフリキシマブ” ＋ “ベーチェット”）を使用して検索した結果，PubMed では 252 件，医中誌では 286 件（2014 年 8 月 1 日現在）が該当した．主に投与量が記載されている論文及び学会抄

録などの要約を［表 2.5.4.5－4］に示した.

表 2.5.4.5－4　神経型ベーチェット病の有効性に関する文献一覧

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	国	文献番号
8	1933～84年生まれ	男 6 女 2	5 mg/kg，0，2，6 週（1 名が 0，1，3，8 週），以降 6～8 週間隔投与，1 名が 0，2，6 週投与のみ	全例が神経症状改善， 脳幹部病変が不変若しくは改善 7 名，1 名不明， 効果減弱 1 名， ステロイド減量効果確認.	－	イタリア	［24］
5	35.6±7.2 歳	男 5	5 mg/kg，0，2，6，14 週	神経型（慢性進行型）ベーチェット病患者 5 名中 3 名は 24 週時点で症状改善し，症状悪化例はなかった.	頭痛，無症候性ニューモシスティス肺炎各 1 名	日本	［25］
5	41～71 歳	男 3 女 2	5 mg/kg，0，2，6 週，以降 8 週間隔投与. 3 名が 1 年間投与，2 名が 24 週及び 37 週に投与中止	全例の症状が改善し，うち 3 名が 1 年間寛解維持.	頭痛（71 歳男） 非ホジキンリンパ腫（53 歳女）	イタリア	［26］
1	22 歳	男	5 mg/kg，0，2，6 週，以降 8 週間隔投与	1 年の寛解維持効果及びステロイドの減量効果を確認. 髄液中 IL-6 濃度の低下の維持効果を確認.	－	日本	［27］
1	29 歳	男	5 mg/kg，0，2，6 週，以降 8 週間隔投与	神経型（急性型）患者．一部の症状は改善し，脳幹部病変はほぼ消失した. 髄液中 IL-6 濃度は一旦低値を示した後，再度高値（123 pg/mL：6 ヶ月後）となり，以後，高値持続（＞100 pg/mL）. 運動失調及び尿失禁は継続するも，2 年以上急性発作なし.	－	日本	［28］
1	23 歳	男	5 mg/kg，0，2，6 週，以降 8 週間隔投与	症状改善し脳幹部病変はほぼ消失した．投与中止 7 ヶ月後に再燃するも，再投与によりそれ以後 16 ヶ月間新たな再燃なし.	忍容性良い	スイス	［29］
1	39 歳	女	3 mg/kg，8 週間隔投与	発作頻度低下（投与前：2～3 ヶ月ごとに発作は 1～2 週間→インフリキシマブ投与中：3 年間で発作 2 回）.	肝酵素上昇（エタネルセプトへ切替え）.	イギリス	［30］
1	52 歳	女	5 mg/kg，0，2，6 週，以降 8 週間隔投与	症状改善し，脳幹部病変はほぼ消失．1 年後も寛解維持.	－	スペイン	［31］
1	49 歳	女	5 mg/kg，0，2，6 週，以降 8 週間隔投与	症状改善（中枢神経症状は 1 週間以内に改善）し，MRI 所見が正常化.	骨軟化症の悪化	ヨルダン	［32］
1	40 歳	男	5 mg/kg，0，2，6 週，以降 8 週間隔 →5 週間隔 →アダリムマブ	ぶどう膜炎症状に対してインフリキシマブ投与．ぶどう膜炎症状は改善したが，神経型ベーチェット病を発症した. シクロスポリン併用を中止し，インフリキシマブを 5 週間隔投与としたが治療抵抗性のため，アダリムマブに切り替え改善.	－	イタリア	［33］
1	34 歳	男	5 mg/kg，0，2，6 週，以降 6 週間隔投与	症状及び脳幹部病変は改善したが，ぶどう膜炎再燃のため，6 週間隔投与とした．その後，4 年間寛解維持.	副作用なし	イタリア	［34］
1	42 歳	女	5 mg/kg，0，2，6 週，以降 8 週間隔投与	症状改善．脳幹部病変の著明改善確認（42 日後）．2 年間寛解維持.	副作用なし	日本	［35］

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	国	文献番号
1	30 歳	男	5 mg/kg，0，2，6 週，以降 8 週間隔投与	症状改善し，脳幹部病変はほぼ消失した．3 年間寛解維持.	－	アメリカ	[36]
1	37 歳	男	5 mg/kg，0，2，6 週，以降 8 週間隔投与 →6 週間隔投与 全投与期間 56 ヶ月	不全麻痺治療のため，6 週間隔投与とした．症状改善し，脳幹部病変はほぼ消失．ステロイド離脱可能となり，56 ヶ月時点で寛解維持継続中.	忍容性良い	オーストラリア	[37]
5	35.8±7.2 歳	男 5	5 mg/kg，0，2，6 週，以降 8 週間隔投与	神経型（慢性進行型）ベーチェット病患者 5 名中 3 名は 3 年間投与継続，2 名は投与中止. 禁煙又は喫煙量を減らせた 4 名は進行を抑制	頭痛 1 名（自然軽快）	日本	[38]
1	36 歳	男	5 mg/kg，6 週間隔→6 mg/kg，4 週間隔	神経型（慢性進行型）を基礎にした神経型（急性型）ベーチェット病患者．5 mg/kg の 6 週間隔投与にて症状改善したが，髄液中 IL-6 濃度低値を維持できず．増量，投与間隔の短縮により維持できた.	－	日本	[39]
1	47 歳	女	5 mg/kg，0，2，6，10，14 週	神経型（慢性進行型）ベーチェット病患者．髄液中 IL-6 濃度の低下（209→12 pg/mL（8 週後））及び症状増悪抑制.	－	日本	[40]

以上のように，無作為化比較試験は確認できなかったが，神経型ベーチェット病患者に対して使用されており，4 年以上の長期にわたり寛解維持効果が認められていることが確認された．用法用量はおおむね 5 mg/kg の 8 週間隔投与であるが，効果不十分な患者に対し，増量及び投与間隔の短縮が有効であったとの報告もある［37］，［39］．以下に 5 名以上で神経症状について記載されていた報告の概要を示す.

神経型ベーチェット病患者 8 名における報告では，5 mg/kg により治療を行った．全例で神経症状が改善し，脳幹部病変が不変若しくは改善した患者が 7 名であった．なお，1 名は投与前に画像検査が未実施のため投与前後の比較はできなかったが，6 ヶ月後の MRI 所見においてわずかな病変を認めるのみであった．本剤によるステロイド減量効果も認められた．8 名中 6 名が本剤による治療を継続し，1 名は約 5 年間の継続投与の後，効果減弱により他の TNF 阻害剤とメトトレキサート（MTX）へ切り替え，1 名がステロイドにて寛解維持治療を行った ［24］.

神経型（慢性進行型）ベーチェット病患者 5 名における報告では，5 mg/kg の 0，2，6，14 週投与により治療を行った．初回投与翌日には全例で髄液中 IL-6 濃度の著明な低下を認め，投与 14 週後において 20 pg/mL 以下を維持していた．投与 24 週後において 3 名は症状が改善し，2 名は不変であった．尿失禁，痙攣及び鬱病などの症状に改善が認められ，運動失調，認知症，精神症状及び構音障害などは不変であった．また，MRI 所見において病変のさらなる萎縮は認められなかった［25］．なお，別の報告においては，5 名中 3 名は 3 年間にわたり継続投与されている［38］.

神経型（慢性進行型）ベーチェット病患者における脳幹部面積は，診断後 2 年間で最も萎

縮が進行する．また，脳幹部萎縮の進行は髄液中 IL-6 の持続的上昇と相関することが示唆されている［7］．神経型（慢性進行型）ベーチェット病の発症後は，できる限り速やかに髄液中 IL-6 濃度を低下させる必要があり，本剤による速やかな髄液中 IL-6 低下作用は治療手段として有用と考えられる．

2.5.4.5.3　血管型ベーチェット病における有効性

2.5.4.5.3.1　血管型ベーチェット病の臨床試験成績

主な有効性評価結果を［表 2.5.4.5－5］に示した．本治験の対象が既存治療で効果不十分又は忍容性に問題があり，血管炎の炎症を軽減することが困難な被験者が対象であることを踏まえて，臨床症状や画像所見（CT，PET/CT 検査）が進行しないこと，すなわち悪化しないことを評価した．

表 2.5.4.5－5　血管型ベーチェット病の主な有効性評価結果

	投与開始日（0週）	投与2週後	投与14週後	投与30週後	投与54週後
n			4	4	4
著効例数（%）	－	－	4（100.0）	4（100.0）	4（100.0）
n	4	4	4	4	4
臨床症状					
「0：症状なし」の被験者数（%）	－	1（25.0）	1（25.0）	0（0.0）	0（0.0）
「1：改善」の被験者数（累積%）	－	2（75.0）	2（75.0）	4（100.0）	4（100.0）
「2：不変」の被験者数（累積%）	－	1（100.0）	1（100.0）	0（100.0）	0（100.0）
n			4	4	4
画像所見※					
「0：改善」の被験者数（%）	－	－	3（75.0）	3（75.0）	3（75.0）
「1：不変」の被験者数（累積%）	－	－	1（100.0）	1（100.0）	1（100.0）
n	4	4	4	4	4
炎症マーカー（CRP）					
CRP（中央値）［mg/dL］	0.90	0.25	0.15	0.10	0.15
投与開始日からの変化量（中央値）［mg/dL］	－	-0.60	-0.60	-0.75	-0.85
n	4	4	4	4	4
炎症マーカー（ESR）					
ESR（中央値）［mm/hr］	31.0	11.0	8.5	4.5	6.5
投与開始日からの変化量（中央値）［mm/hr］	－	-18.0	-18.5	-22.5	-22.5
n				4	4
静脈血栓の発現頻度［回］					
0回	－	－	－	4[*1]	4[*2]
n	4	4	4	4	4
VAS					
VAS（平均値±SD）［mm］	40.5±34.4	11.8±7.8	13.5±9.8	11.8±7.5	11.3±7.9
投与開始日からの変化量（平均値±SD）［mm］	－	-28.8±27.6	-27.0±34.1	-28.8±33.0	-29.3±29.3
n	4		4	4	4
SF-36					
身体的健康を表すサマリースコア（平均値±SD）	35.3±17.4	－	47.6±9.2	45.1±11.7	47.0±10.3
投与開始日からの変化量（平均値±SD）	－	－	12.3±9.6	9.7±9.2	11.7±9.6
精神的健康を表すサマリースコア（平均値±SD）	51.4±14.5	－	50.5±8.1	54.4±12.4	53.1±15.8
投与開始日からの変化量（平均値±SD）	－	－	-0.9±17.0	3.0±10.4	1.7±10.2

※中央判定
－：該当なし
*1：投与開始後（0週）から投与30週評価時まで
*2：投与30週評価後から投与54週評価時まで

著効例の割合は，投与 14，30，54 週後のいずれにおいてもすべての被験者が著効例となり，臨床症状及び画像所見（CT，PET/CT 検査）が悪化せず，炎症マーカー（CRP，ESR）がいずれも低下した（［2.7.3.3.2.3.1　血管型ベーチェット病の著効例］参照）．

臨床症状では，全 4 名が，投与 54 週後まで悪化することなく効果を維持した．「0：症状なし」又は「1：改善」と評価された被験者の割合は，投与 2 週後には 75.0%（3/4）となり，投与 14 週後は 75.0%（3/4），投与 30，54 週後は共に 100.0%（4/4）と，経時的に増加した（［2.7.3.3.2.3.2　血管型ベーチェット病の臨床症状の改善］参照）．

画像所見（CT，PET/CT 検査）では，全 4 名が，投与 54 週後まで悪化することなく効果を維持した．投与 14，30，54 週後のいずれも 75.0%（3/4）の被験者が「0：改善」と改善しており，投与 54 週後まで改善効果を維持した（[2.7.3.3.2.3.3　血管型ベーチェット病の画像所見（CT，PET/CT 検査）の改善］参照）．

炎症マーカーについては，CRP（中央値）は，投与開始日（0 週）で 0.90 mg/dL であったが，投与 2 週後には 0.25 mg/dL に低下し，投与 14，30，54 週後はそれぞれ 0.15 mg/dL，0.10 mg/dL，0.15 mg/dL と低下を維持した．ESR（中央値）は，投与開始日（0 週）で 31.0 mm/hr であったが, 投与 2 週後には 11.0 mm/hr に低下し, 投与 14, 30, 54 週後はそれぞれ 8.5 mm/hr, 4.5 mm/hr，6.5 mm/hr と低下を維持した（[2.7.3.3.2.3.4　血管型ベーチェット病の炎症マーカー（CRP，ESR）の改善］参照）．

静脈血栓の発現頻度では，4 名いずれも治験中に静脈血栓の発現は認められなかった（[2.7.3.3.2.3.5　血管型ベーチェット病の静脈血栓の発現頻度］参照）．

QOL 評価については，VAS（平均値±SD）は，投与開始日（0 週）で 40.5±34.4 mm であったが，投与 2 週後には 11.8±7.8 mm に低下し，投与 14，30，54 週後はそれぞれ 13.5±9.8 mm，11.8±7.5 mm，11.3±7.9 mm と改善効果を維持した．SF-36 の身体的健康を表すサマリースコア（平均値±SD）は，投与開始日（0 週）で 35.3±17.4 と国民標準値（50）より低かったが，投与 14，30，54 週後はそれぞれ 47.6±9.2，45.1±11.7，47.0±10.3 と改善し，国民標準値（50）に近づいた． SF-36 の精神的健康を表すサマリースコア（平均値±SD）は，投与開始日（0 週）で 51.4±14.5 と国民標準値（50）と近い値であった．投与 14，30，54 週後はそれぞれ 50.5±8.1，54.4±12.4，53.1±15.8 と，国民標準値（50）を下回ることなく推移した（[2.7.3.3.2.3.6　血管型ベーチェット病の QOL の改善］参照）．

ステロイドの減量・離脱については，4 名中 3 名が投与開始日（0 週）にステロイドを使用しており，投与 14，30 週後共に 3 名中 2 名が投与開始日（0 週）の使用量から減量し，減量した 2 名共に著効例であった．投与 54 週後には全 3 名が減量し，いずれも著効例であった．投与 30 週後に減量していた 2 名は，いずれも投与 54 週後まで減量を維持した（[2.7.3.3.2.3.7 血管型ベーチェット病のステロイドの減量・離脱］参照）．

以上より，血管型ベーチェット病患者に対して，本剤投与による速やかな臨床症状，画像所見（CT，PET/CT 検査）及び炎症マーカー（CRP，ESR）の改善，並びに投与 54 週後までの効果の維持が示された．VAS や SF-36 の QOL 評価でも改善が示され，更に症状改善に伴いステロイドの減量が可能となる被験者が確認された．本剤投与による病変部位の炎症の改善に伴い，形態学的な評価（画像所見）及び臨床症状が改善し，QOL 改善並びにステロイドの減量効果が得られたと考える．

2.5.4.5.3.2　血管型ベーチェット病の有効性に関する文献情報

血管型ベーチェット病患者におけるインフリキシマブ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”＋“Behcet”）及び医中誌（検索式：“インフリキシマブ”＋“ベーチェット”）を使用して検索した結果，PubMed では 252 件，医中誌では 286 件（2014 年 8 月 1 日現在）が該当した．血管型ベーチェット病に患者における使用報告の中で，主に投与量が記載されている論文報告及び学会抄録の要約を［表 2.5.4.5－6］に示した．

表 2.5.4.5－6　血管型ベーチェット病の有効性に関する文献一覧

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	国	文献番号
7	平均 32.7 歳	男 5 女 2	3～5 mg/kg，4～8 週間隔投与	5 日以内に炎症所見改善．CRP 改善（(89→9.2 mg/ L，4 週後）	主な感染症やアレルギー反応なし	スイス	［41］
1	13 歳	女	5 mg/kg，0，2，6 週，以降 8 週間隔投与	10 ヶ月間症状安定．	－	アメリカ	［42］
1	25 歳	男	5 mg/kg, 14 ヶ月間継続	症状改善，ステロイド減量効果．CRP 低下（227→<10 mg/ L）．2 年以上寛解維持	－	スイス	［43］
1	39 歳	男	500 mg，0，2 週投与	症状改善後に手術施行	－	アメリカ	［44］
3	12 歳	男	5 mg/kg	重度バッドキアリ症候群を合併した血管ベーチェット病患者．肝性脳症発症後に投与したが死亡．	死亡	トルコ	［45］
	28 歳	男	3 mg/kg	重度バッドキアリ症候群を合併した血管ベーチェット病患者．	投与開始後，肝性脳症発症し，3 週間後に肝性昏睡となり死亡		
	15 歳	男	5 mg/kg	重度バッドキアリ症候群を合併した血管ベーチェット病患者．	2 回投与後，重度頭痛，複視，両側乳頭うっ血や頭部静脈洞血栓確認．投与中止後，シクロフォスファミドにより改善．		
1	26 歳	男	5 mg/kg，0，2，6 週，以降 8 週間隔投与，再治療：5 mg/kg，0，2，6 週，以降 6 週間隔投与	眼発作に対し本剤を投与し，3 年間寛解維持．個人的理由による投与中止の 4 ヶ月後，血栓を発症．再投与し，2 ヶ月及び 1 年後にそれぞれ血栓消失を確認．	－	スペイン	［46］
2	43 歳	女	5 mg/kg，0，2，6 週，以降 8 週間隔投与	ステロイドを使用することなく 2 ヶ月以内に臨床検査値が正常範囲内となり，更に 6 ヶ月間寛解維持	－	日本	［47］
	31 歳	女	5 mg/kg，0，2，6 週，以降 8 週間隔投与	ステロイドを使用することなくぶどう膜炎，腸管症状及び大動脈肥厚が改善し，CRP 及び ESR が正常範囲内となった．1 年間寛解維持．	－		

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	国	文献番号
1	60 歳	男	5 mg/kg，0，2 週，以降 4 週間隔投与	腸管ベーチェット病診断. 静脈血栓あり．投与後，CRP 低下（8.02→0.14 mg/dL），臨床症状改善. 24 日後に静脈血栓の縮小確認．1 年間寛解維持.	副作用なし	日本	［48］
1	29 歳	女	5 mg/kg，0，2，6，14，22 週投与	血管炎と血栓を伴う肺動脈瘤及び心房内血栓あり．15 日後症状改善．6 ヶ月後，肺動脈瘤縮小及び心房内血栓消失.	－	スペイン	［49］
1	43 歳	男	5 mg/kg，0，2，6 週，以降 8 週間隔投与	臨床症状及び炎症反応は速やかに改善（CRP 検出下限以下）．肺動脈瘤消失．30 ヶ月間寛解.	－	イギリス	［50］
1	48 歳	男	不明	炎症反応は速やかに改善. ステロイド減量効果あり. 腹部大動脈瘤の増大傾向がなくなった.	－	日本	［51］
1	30 歳	男	5 mg/kg	症状改善し, ステロイドの減量が可能となった.	－	日本	［52］

以上のように，無作為化比較試験は確認できなかったが，血管型ベーチェット病患者に対して使用されている実態が確認された．用法用量はおおむね 5 mg/kg の 8 週間隔投与であるが，投与間隔の短縮により治療を継続しているとの報告もある．以下に概略を示す.

血管型ベーチェット病患者 7 名における報告では，3 mg/kg（末梢性の血管炎患者 3 名）及び 5 mg/kg（生命予後に関わるため，迅速な治療が必要な大血管の血管炎患者 4 名）投与により治療を行った．全例で投与開始 5 日以内に全身性炎症所見の改善が認められ，4 週間以内に CRP は低下した（平均値：89 mg/L（投与前）→9.2 mg/L（投与 4 週後））．5 名（3 mg/kg の 5 週及び 8 週間隔投与が各 1 名，5 mg/kg の 4 週，5 週及び 8 週間隔投与が各 1 名）は本剤による治療を継続し，2 名は投与中止し他剤で治療中である［41］.

2.5.4.5.4　ベーチェット病の主症状・全症状の改善

ベーチェット病の主症状（口腔内アフタ，皮膚症状，眼症状，外陰部潰瘍）評価において，すべての主症状が，投与 2 週後には 60%以上の被験者が投与開始日（0 週）から改善しており，投与 6 週後以降，口腔内アフタでは 72.7～90.9%，皮膚症状では 73.3～100.0%，眼症状では 100.0%，外陰部潰瘍では 83.3～100.0%で推移し，改善効果を維持した．また，「0：症状なし」の被験者の割合は，いずれの主症状でも投与 2 週後には増加し，投与 54 週後まで改善効果を維持した（［2.7.3.3.2.4.1　ベーチェット病の主症状の改善］参照）.

ベーチェット病の全症状の医師評価及び患者評価において，改善した被験者の割合は，投与 2 週後には医師評価，患者評価共に 61.1%（11/18）であり，投与 14，30，54 週後の医師評価はそれぞれ 94.4%（17/18），100.0%（17/17），93.8%（15/16），患者評価はそれぞれ 83.3%（15/18），76.5%（13/17），87.5%（14/16）であり，共に高い割合で推移した（［2.7.3.3.2.4.2

ベーチェット病の全症状の改善］参照）.

以上，腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病に伴う臨床症状の改善のみならず，ベーチェット病の主症状（口腔内アフタ，皮膚症状，眼症状，外陰部潰瘍）及び全症状に対する改善効果も早期から認められ，その効果は投与 54 週後まで維持した.

2.5.4.6　推奨用法・用量

国内臨床試験（試験番号：TA-650-23）の成績から，腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病のいずれにおいても，本剤 5 mg/kg を 0，2，6 週，以後 8 週間隔投与にて速やかな改善効果及び効果の持続が認められた.

投与 30 週後以降，効果減弱のため 10 mg/kg を増量投与した被験者は 3 名で，すべて腸管型であった．被験者ごとの有効性評価項目の推移を［表 2.7.3.4－1］に示した.

3 名共に，増量投与後に著効例ではなかったものの，臨床症状，CRP，VAS などの評価項目で改善効果が認められたことから，効果減弱した被験者に対する 10 mg/kg 投与が有効である可能性が示唆された.

関節リウマチやクローン病などでは，血清中インフリキシマブ濃度を 8 週間維持できないことにより通常用量では効果不十分又は効果が減弱する患者が存在し，10 mg/kg までの増量が承認されている．また，効果が減弱した乾癬患者を対象にした増量試験が現在実施中である.

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者において，本剤を 8 週間隔で投与中の患者に発現する眼発作の多くが次回の本剤投与直前に観察されること，この眼発作は投与間隔の短縮により減少することが報告されている．このようなトラフ濃度低下の最大の因子が ATI 陽性であり，投与間隔の短縮によりトラフ濃度の回復をもたらすだけでなく，ATI の陰転化と共に臨床症状の改善，投与時反応の軽減をもたらす［53］．また，［2.5.4.5.1.2］，［2.5.4.5.2.3］，［2.5.4.5.3.2］で述べたように，腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病患者においても増量若しくは投与間隔の短縮により薬効を維持したとの報告がある.

本治験においては，血清中濃度が低い被験者が非常に少なかったために，著効例と非著効例の血清中濃度は同程度であった．しかし，トラフ濃度を維持することにより有効性の回復が認められることから，効果減弱時には，本剤の増量は有効な治療方法の一つと考える．また，腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病に対して，効果不十分例や効果減弱例には投与間隔の短縮により効果が回復することが報告されている．腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病は生命に重大な影響を及ぼすため最良の治療が望まれる疾患であり，また，ほかに治療薬もないことから，本剤による効果不十分な患者又は効果が減弱した患者にとって増量投与は有用な選択肢になりうると考える.

2.5.4.7　結論

国内臨床試験（試験番号：TA-650-23）の成績から，腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病のいずれにおいても，既存治療で効果不十分又は忍容性に問題がある患者における本剤投与による有効性が示された．

腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病患者における用法・用量は，難治性網膜ぶどう膜炎の承認用量と同様に 5 mg/kg を 0，2，6 週投与後，8 週間隔で投与することが適切であると考えた．また，腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病は予後が悪く，ほかの治療法も限られている中で，効果不十分又は効果が減弱した患者においては，10 mg/kg への増量が妥当であると判断した．

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性の評価方法

2013 年 8 月 23 日時点で，国内外の本剤使用者数は臨床試験で約 6,700 人，市販後で推定 196 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．

ベーチェット病は欧米では患者数の少ない疾患であり，病態が多様であることから，無作為化比較試験や大規模臨床試験の実施は容易ではない．腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病の患者数は更に少なく，本剤に関して，国内外共にこれまで臨床試験は行われておらず，また海外ではベーチェット病に対する承認は得られていない．国内では，ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者を対象とした臨床試験で眼発作回数の減少効果や忍容性が認められ，「ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎」の適応で 2007 年 1 月に承認されている．

上記状況の下，腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病患者に対する本剤の有効性，安全性及び薬物動態を検討する目的で，国内にて臨床試験（試験番号：TA-650-23）を実施した．

安全性プロファイルの検討に際しては，海外ではベーチェット病に関するデータがないこと，本剤は国内臨床試験で 1,000 名以上の豊富なデータ集積があることから国内データのみで評価した．また，本治験で評価した腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病の被験者数は腸管型 11 名，神経型 3 名，血管型 4 名の計 18 名と限られていることから，3 病型それぞれの有害事象の発現傾向に大きな相違がないことを確認した上で，「ベーチェット病（3 病型）」として 3 病型のデータを合算して評価した．評価にあたっては，過去に実施されたベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者を対象とした 4 つの臨床試験の併合データ（以下，ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎））と比較すると共に，国内で実施されたすべての臨床試験の併合データのレミケード群（以下，全疾患（レミケード））とも比較した．なお，比較に際しては，ベーチェット病（3 病型）の被験者数が少ないこと，試験デザインなどの相違に留意して評価した．

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，試験期間中に治験薬（プラセボ又はレミケード）を 1 回以上投与された 1,136 名とした．レミケードを 1 回以上投与された被験者（全疾患（レミケード））は 1,022 名であり，そのうち，ベーチェット病（3 病型）は 18 名，ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）は 25 名であった．

以下，ベーチェット病（3 病型），ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）及び全疾患（レミケード）の被験者背景の概略を示す（[表 2.7.4.1.－7] 参照）．

性別について，男性の割合はベーチェット病（3 病型）で 55.6%（10/18）であり，ベーチェ

ット病（網膜ぶどう膜炎）の 80.0%（20/25）より低く，全疾患（レミケード）の 42.6%（435/1022）より高かった．年齢（中央値）は，ベーチェット病（3 病型）では 39.5 歳で，ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）の 38.0 歳と同程度であり，全疾患（レミケード）の 47.0 歳より若かった．体重（中央値）は，ベーチェット病（3 病型）では 67.0 kg であり，ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）の 60.3 kg，全疾患（レミケード）の 54.8 kg より重かった．治験薬初回投与日の免疫調節薬の併用率は，ベーチェット病（3 病型）では 5.6%（1/18）で，ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）の 0.0%（0/25）と同程度であり，全疾患（レミケード）の 55.3%（565/1022）より低かった．

2.5.5.2.2　曝露状況

平均投与回数は，ベーチェット病（3 病型）で 7.8 回，ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）では 8.1 回，全疾患（レミケード）では 6.8 回であった．ベーチェット病（3 病型）の平均投与回数は，ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）の約 0.96 倍，全疾患（レミケード）の約 1.15 倍であり，各群の投与回数に大きな差はなかった（［表 2.7.4.1－3］参照）．

平均観察期間は，ベーチェット病（3 病型）で 366.9 日，ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）では 419.4 日，全疾患（レミケード）では 331.7 日であった．ベーチェット病（3 病型）の平均観察期間は，ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）の約 0.87 倍，全疾患（レミケード）の約 1.11 倍であり，各群の観察期間に大きな差はなかった（［表 2.7.4.1－5］参照）．

2.5.5.3　有害事象の概観

腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病の有害事象の発現傾向について，病型による相違の有無を検討した．本治験における病型別の安全性データの要約を［表 2.5.5.3－1］に示した．

有害事象発現率は，腸管型 90.9%（10/11），神経型 100.0%（3/3），血管型 100.0%（4/4）と 3 病型で同程度であった．

副作用発現率は腸管型 72.7%（8/11），神経型 33.3%（1/3），血管型 75.0%（3/4）であった．

重篤な有害事象発現率は腸管型 18.2%（2/11），神経型及び血管型ではそれぞれ 0.0%（0/3），0.0%（0/4）であった．なお，腸管型で発現した重篤な有害事象は，それぞれ原疾患の悪化，合併症の悪化であり，本剤との因果関係は否定され，いずれも重篤な副作用には該当しなかった（［2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象］参照）．

感染症及び感染症（副作用）発現率は，腸管型でそれぞれ 63.6%（7/11），18.2%（2/11），神経型ではそれぞれ 33.3%（1/3），33.3%（1/3），血管型では 75.0%（3/4），50.0%（2/4）であった．

Infusion reaction 及び Infusion reaction（副作用）は，腸管型で軽度な事象が 1 名に発現したのみであり，3 病型で発現率に大きな差はなかった．

中止に至った有害事象，重篤な感染症，重篤な Infusion reaction は 3 病型共に発現しなかった．

表 2.5.5.3－1　本治験における病型別の安全性データの要約

	3 病型	腸管型	神経型	血管型
解析対象被験者数	18	11	3	4
	発現被験者数 (%)	発現被験者数 (%)	発現被験者数 (%)	発現被験者数 (%)
有害事象	17 (94.4)	10 (90.9)	3 (100.0)	4 (100.0)
副作用	12 (66.7)	8 (72.7)	1 (33.3)	3 (75.0)
重篤な有害事象	2 (11 1)	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中止に至った副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症	11 (61.1)	7 (63.6)	1 (33.3)	3 (75.0)
感染症（副作用）	5 (27.8)	2 (18.2)	1 (33.3)	2 (50.0)
重篤な感染症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な感染症（副作用）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infusion reaction	1 (5.6)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infusion reaction（副作用）	1 (5.6)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

以上，本治験において，腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病の 3 病型による有害事象の発現傾向に大きな相違はないと考えられた．

以降，腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病の安全性プロファイルを検討するため，3 病型のデータを合算したベーチェット病（3 病型）とベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）を比較すると共に，全疾患（レミケード）とも比較した．

国内臨床試験における安全性データの要約を［表 2.5.5.3－2］に示した．なお，臨床検査に関する有害事象の取り上げ方は，試験によって異なるため，MedDRA における器官別大分類=「臨床検査」を除いた有害事象及び副作用の発現率についても集計した．

有害事象発現率は，ベーチェット病（3 病型）で 94.4%（17/18），ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）では 100.0%（25/25），全疾患（レミケード）では 96.2%（983/1022）であった．

副作用発現率は，ベーチェット病（3 病型）で 66.7%（12/18），ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）では 100.0%（25/25），全疾患（レミケード）では 87.0%（889/1022）であった．

重篤な有害事象発現率は，ベーチェット病（3 病型）で 11.1%（2/18），ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）では 20.0%（5/25），全疾患（レミケード）では 14.1%（144/1022）であった．

重篤な副作用発現率は，ベーチェット病（3 病型）で 0.0%（0/18），ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）では 12.0%（3/25），全疾患（レミケード）では 7.3%（75/1022）であった．

以上，ベーチェット病（3 病型）の有害事象，有害事象（器官別大分類=「臨床検査」以外），副作用，副作用（器官別大分類=「臨床検査」以外），重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現率は，ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）や全疾患（レミケード）での発現率と同程度若しくは低かった．

ベーチェット病（3 病型）において，中止に至った有害事象，重篤な感染症，重篤な Infusion reaction は認められなかった．また，感染症，Infusion reaction についても，ベーチェット病（3 病型）での発現率はベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）及び全疾患（レミケード）を上回らなかったことから，腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病患者に本剤を投与した場合のリスクは既承認疾患と比較して大きな相違はないと考えられた．

表 2.5.5.3－2　国内臨床試験における安全性データの要約

	ベーチェット病（3 病型）	ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）	全疾患	全疾患
	レミケード	レミケード	レミケード [1)]	プラセボ [1)]
	n=18	n=25	n=1022	n=170
	発現被験者数 (%)	発現被験者数 (%)	発現被験者数 (%)	発現被験者数 (%)
有害事象	17 (94.4)	25 (100)	983 (96 2)	152 (89.4)
有害事象（器官別大分類=「臨床検査」以外）	16 (88.9)	25 (100)	900 (88 1)	132 (77.6)
副作用	12 (66.7)	25 (100)	889 (87.0)	110 (64.7)
副作用（器官別大分類=「臨床検査」以外）	8 (44.4)	24 (96.0)	653 (63 9)	78 (45.9)
重篤な有害事象	2 (11.1)	5 (20.0)	144 (14 1)	21 (12.4)
重篤な副作用	0 (0.0)	3 (12.0)	75 (7.3)	9 (5.3)
中止に至った有害事象	0 (0.0)	5 (20.0)	133 (13.0)	10 (5.9)
中止に至った副作用	0 (0.0)	5 (20.0)	111 (10.9)	8 (4.7)
感染症	11 (61.1)	20 (80.0)	665 (65 1)	75 (44.1)
感染症（副作用）	5 (27.8)	15 (60.0)	449 (43 9)	41 (24.1)
重篤な感染症	0 (0.0)	1 (4.0)	54 (5.3)	4 (2.4)
中止に至った感染症	0 (0.0)	1 (4.0)	42 (4.1)	3 (1.8)
Infusion reaction	1 (5.6)	18 (72.0)	297 (29 1)	29 (17.1)
Infusion reaction（副作用）	1 (5.6)	17 (68.0)	250 (24 5)	20 (11.8)
重篤な Infusion reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.4)	0 (0.0)
中止に至った Infusion reaction	0 (0.0)	1 (4.0)	34 (3.3)	0 (0.0)

1)　プラセボ投与後にレミケードの投与を受けた被験者は，レミケード投与開始前に発現した有害事象は全疾患（プラセボ）として，レミケード投与開始後に発現した有害事象は全疾患（レミケード）として集計した．

2.5.5.4　比較的よく見られる有害事象

有害事象発現率は，ベーチェット病（3 病型）で 94.4%（17/18），ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）では 100.0%（25/25），全疾患（レミケード）では 96.2%（983/1022）であった．

ベーチェット病（3 病型）で発現率が高かった有害事象の器官別大分類（20%以上）は，「感染症および寄生虫症」55.6%（10/18），「臨床検査」44.4%（8/18），「皮膚および皮下組織障害」，「筋骨格系および結合組織障害」33.3%（6/18），「傷害，中毒および処置合併症」27.8%（5/18），「神経系障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」22.2%（4/18）であった．これらの発現率は，ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）や全疾患（レミケード）と同程度若しくは低かった．

ベーチェット病（3 病型）で 10%以上に発現した有害事象は，「二本鎖 DNA 抗体陽性」44.4%（8/18），「上気道感染」27.8%（5/18），「鼻咽頭炎」22.2%（4/18），「胃腸炎」，「感染性腸炎」，「肛門周囲痛」，「ざ瘡」，「関節痛」，「背部痛」，「発熱」，「抗核抗体増加」，「靭帯捻挫」，「頭痛」11.1%（2/18）であった．これらは全疾患（レミケード）でも認められる事象であった（[表 2.7.4.2－3] 参照）．

以上，腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病患者に本剤を投与した場合の有害事象の発現率は既承認疾患と比較して大きな相違はないと考えられた．また，ベーチェット病（3 病型）で 10%以上に発現した有害事象のうち，国内臨床試験で新たに発現した事象はなく，腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病における発現傾向も既承認疾患と比較して大きな相違はないと考えられた．

2.5.5.5　重篤な有害事象

2.5.5.5.1　死亡

ベーチェット病（3 病型）において死亡例は認められなかった．

なお，国内臨床試験中の全疾患（レミケード）の死亡は 0.4%（4/1022）に認められたが，対象疾患はいずれも関節リウマチであった（[表 2.7.4.2－5] 参照）．

以上，ベーチェット病（3 病型）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

重篤な有害事象発現率は，ベーチェット病（3 病型）で 11.1%（2/18），ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）では 20.0%（5/25），全疾患（レミケード）では 14.1%（144/1022）であった（[表 2.7.4.2－6] 参照）．

ベーチェット病（3 病型）で認められた事象は，「ベーチェット症候群」，「白内障」であった．これらはそれぞれ原疾患の悪化，合併症の悪化であり，本剤との因果関係は否定され，ベーチェット病（3 病型）で重篤な副作用は認められなかった．

以上，ベーチェット病（3 病型）で重篤な有害事象は発現したものの，いずれも本剤との因果関係は否定されており，重篤な副作用は発現しなかった．また，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 の発現もなかったことから，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既承認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

本項では,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」,「横紋筋融解症」について評価した.

2.5.5.6.1　中止に至った有害事象

ベーチェット病（3 病型）において，中止に至った有害事象は認められなかったことから，腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病患者に本剤を投与した場合の中止に至った有害事象のリスクは既承認疾患と比較して大きな相違はないと考えられた.

2.5.5.6.2　感染症

感染症発現率は，ベーチェット病（3 病型）で 61.1%（11/18），ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）では 80.0%（20/25），全疾患（レミケード）では 65.1%（665/1022）であった.

10%以上に発現した感染症は,「上気道感染」27.8%（5/18),「鼻咽頭炎」22.2%（4/18),「胃腸炎」,「感染性腸炎」11.1%（2/18）であった．これらは全疾患（レミケード）でも認められる事象であり，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．また，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 2.7.4.2－7] 参照).

以上，腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病患者に本剤を投与した場合の感染症のリスクは既承認疾患と比較して大きな相違はないと考えられたものの，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り,これまでと同様に注意が必要であると考える.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，ベーチェット病（3 病型）での発現はなかったものの，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

Infusion reaction 発現率は，ベーチェット病（3 病型）で 5.6%（1/18），ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）では 72.0%（18/25），全疾患（レミケード）では 29.1%（297/1022）であった.

（[表 2.7.4.2－10] 参照）.

ベーチェット病（3 病型）で発現した Infusion reaction は，「頭痛」のみであり，同一被験者に 2 件認められた．これらの事象はいずれも軽度であり，翌日には回復した．

以上，腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病患者に本剤を投与した場合の Infusion reaction のリスクは既承認疾患と比較して大きな相違はないと考えられたものの，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

ベーチェット病（3 病型）において，悪性腫瘍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）

抗核抗体上昇の発現率はベーチェット病（3 病型）で 11.1%（2/18），ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）では 32.0%（8/25），全疾患（レミケード）では 16.1%（165/1022）であった．また，抗 dsDNA 抗体（IgM）上昇の発現率は，ベーチェット病（3 病型）で 44.4%（8/18），ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）では 72.0%（18/25），全疾患（レミケード）では 56.3%（575/1022）であった．ループス様症状と相関があるとされる抗 dsDNA 抗体（IgG）上昇は，ベーチェット病（3 病型）及びベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）では認められず，全疾患（レミケード）では 2.6%（27/1022）であった（[表 2.7.4.2－14] 参照）.

ベーチェット病（3 病型）ではループス様症状は認められなかった．

以上，腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病患者に本剤を投与した場合の自己抗体の上昇やこれらに関連する有害事象発現のリスクは既承認疾患と比較して大きな相違はないと考えられた．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　その他

その他，遅発性過敏反応，脱髄疾患，うっ血性心不全，横紋筋融解症などにも注意が必要であり，添付文書に記載して注意喚起している．

ベーチェット病（3 病型）において，これらの事象は認められなかったものの，既に添付文書の警告，禁忌若しくは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

2.5.5.7.1　臨床検査

ベーチェット病（3 病型）において，評価期間中に異常変動発現率が 10%以上認められた項目は，尿蛋白（増加）50.0%（9/18），白血球数（増加），リンパ球（減少），尿潜血（増加）33.3%（6/18），γ-GTP（増加），総コレステロール（増加）27.8%（5/18），好中球（増加），好中球（減少），リンパ球（増加），AST（GOT）（増加），ALT（GPT）（増加），ALP（増加）22.2%（4/18），LDH（増加），尿糖（増加）16.7%（3/18），血小板数（増加），総ビリルビン（増加），単球（増加），単球（減少）11.1%（2/18）であった．これらの 18 項目のうち，尿検査（尿蛋白，尿糖，尿潜血）以外の一般臨床検査について，投与開始日（0 週）と投与 54 週後の測定値（中央値）を比較した．総ビリルビン，好酸球，γ-GTP，単球で 10%以上の変動が認められたものの，いずれも基準値内の変動であった．また，尿蛋白，尿糖及び尿潜血については，分布の推移に大きな変動は認められなかった．

異常変動発現率が 10%以上認められた項目に関連した有害事象は，「肝障害」5.6%（1/18）のみであった．本事象の程度は中等度であったが，重篤な有害事象や中止に至った有害事象には該当せず，その後回復に至った．なお，本事象と本剤との因果関係は否定された．

以上，腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病において，臨床検査値の異常変動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（［2.7.4.3　臨床検査値の評価］参照）．

2.5.5.7.2　バイタルサイン

ベーチェット病（3 病型）において，評価期間中にバイタルサインの異常変動発現率が 10%以上に認められた項目は，拡張期血圧（減少）33.3%（6/18），拡張期血圧（増加）27.8%（5/18），収縮期血圧（増加）22.2%（4/18），収縮期血圧（減少），脈拍数（増加）11.1%（2/18）であった．各測定値の平均値は，評価期間中にそれぞれ収縮期血圧 109.4～127.3 mmHg，拡張期血圧 65.0～79.7 mmHg，脈拍数 67.3～81.1 拍/分，体温 36.47～36.84℃で推移した．また，治験担当医師が有害事象と判断したバイタルサインの異常変動に関連する事象はなかった．

以上，腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病において，バイタルサインの異常変動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　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］参照）．

2.5.5.8　用量の考察

ベーチェット病（3 病型）では，本剤 5 mg/kg を 0，2，6 週以降 8 週間隔で 46 週まで投与した. 主要有効性評価終了後の投与 30 週後以降, 5 mg/kg での効果減弱例に対して 10 mg/kg に増量して 8 週間隔で投与した．10 mg/kg に増量投与した被験者は 3 名（いずれも腸管型）であり，10 mg/kg 投与時期は投与 46 週後のみが 1 名，投与 38 週及び 46 週後が 1 名，投与 30 週及び 38 週後が 1 名であった.

ベーチェット病（3 病型）において，5 mg/kg 又は 10 mg/kg を投与した際の有害事象の発現率や発現傾向は，前述のとおり，既承認疾患と比較して大きな相違はないと考えられた.

10 mg/kg 投与後に発現した有害事象は「ベーチェット症候群」の 1 名 1 件であった．本事象は重篤な有害事象と判断されたものの，原疾患の悪化に伴うものであり，本剤との因果関係は否定された．本剤 10 mg/kg を投与した被験者数や投与回数は少ないものの，認められた有害事象は原疾患の悪化に伴うもののみであり，5 mg/kg 投与時のリスクを大きく上回らないと考えられた.

また，国内では，関節リウマチやクローン病では，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 10 mg/kg までの増量が承認されている．いずれの疾患も 10 mg/kg を投与した際の安全性プロファイルが既に把握されており，増量しても有害事象のリスクが高まらないことが知られている.

本剤の安全性プロファイルに疾患による相違は認められていないことから，腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病患者においても，既知のリスクに留意することで，5 mg/kg を投与した際のリスク管理は可能と考えられた．また，5 mg/kg で忍容性が十分確認できている場合には 5 mg/kg から 10 mg/kg の増量においても同様に，既知のリスクに留意することでリスク管理が可能であると考えられた（[2.7.4.5.3　用量の考察］参照）.

2.5.5.9　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，他疾患も含めた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.

2.5.5.10　妊婦及び授乳時の使用

海外市販後で蓄積された情報から，本剤投与を受けた妊婦における出産，自然流産，中絶の割合はそれぞれ一般集団と大きな違いはなく，報告されている有害所見に本剤の影響を示唆する傾向は認められていない.

しかし，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，あるい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，授乳中などの使用に関

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．

2.5.5.11 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．

2.5.5.12 依存性，反跳現象，薬物乱用

国内外で依存性，薬物乱用の情報はない．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．

2.5.5.13 安全性に関する結論

本治験の結果から，腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病の 3 病型による有害事象の発現傾向に大きな相違はなかった．そこで，3 病型を合算して安全性を検討したところ，有害事象，重篤な有害事象，感染症，Infusion reaction の発現率は既承認疾患と同程度若しくは低かった. また, 中止に至った有害事象, 重篤な副作用, 重篤な感染症, 重篤な Infusion reaction は認められず，本剤投与で注意すべき結核，悪性腫瘍，ループス様症状，遅発性過敏症，脱髄疾患，横紋筋融解症も発現しなかった．

よって，腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病患者に本剤 5 mg/kg 及び 10 mg/kg を投与した場合のリスクは，既承認疾患と比較して大きな相違はないと考えられた．

なお，10 mg/kg に増量後に認められた有害事象は原疾患の悪化に伴うもののみであり，5 mg/kg で忍容性が十分確認できている場合には，既知のリスクに留意することで 10 mg/kg に増量した際のリスク管理が可能であると考えられた．

以上，添付文書上に明記された既知のリスクに引き続き留意し，添付文書に従った適正な使用をすることで, 腸管型, 神経型及び血管型ベーチェット病患者に本剤 5 mg/kg 投与及び, 効果不十分又は効果が減弱した場合に 10 mg/kg の増量投与した際のリスクはコントロール可能と考えられた．

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

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ベネフィットとリスクは，国内で実施した臨床試験から評価した．

2.5.6.1　ベネフィット

国内臨床試験では，既存治療で効果不十分又は忍容性に問題のある腸管型，神経型及び血管型のベーチェット病患者を対象とし，本剤の有効性が確認できた．本治験では 5 mg/kg の投与量にて 0，2，6 週に投与，その後 8 週間隔で 46 週まで投与することとし，30 週以降，効果減弱を認めた場合には 10 mg/kg に増量した．以下に病型別の有効性を示した．

2.5.6.1.1　腸管型ベーチェット病

腸管型ベーチェット病では，腸管に潰瘍を生じ，腹痛，下痢，下血などの消化器症状及び発熱などの全身症状を呈する．本剤投与により腸管の内視鏡検査で潰瘍の治癒又は瘢痕化を確認でき，新たな活動性病変を認めず，臨床症状が消失した場合を著効例とした．著効例の割合は投与 14 週及び 30 週後共に 54.5%（6/11），54 週後は 60.0%（6/10）であった．また，投与 2 週後から臨床症状が消失した被験者は 36.4%（4/11）も存在しており，本剤は投与早期から改善効果を示し，その効果は約 1 年間にわたり維持した．

腸管型に伴う臨床症状に対する被験者による VAS や SF-36 では，投与前と比較してすべての評価時点で平均値スコアが改善し，本剤は被験者の QOL を改善すると判断した．さらに，投与開始時にステロイドを併用していた 8 名のうち，投与 30 週後までにステロイド使用量を減量できた被験者は半数の 4 名存在し，そのうち 2 名はステロイドから離脱していた．ステロイドの減量又は離脱が可能であった 4 名中 3 名では，投与 30 週後は著効と判定されており，ステロイド使用量の減量及び離脱効果も認められた．

2.5.6.1.2　神経型ベーチェット病

神経型ベーチェット病は急性型，慢性進行型の 2 つのタイプに大別され，急性型から慢性進行型に移行する場合もある．急性型では急性ないし亜急性の頭痛，発熱，局所神経症状を呈し，慢性進行型では認知症様症状，精神症状，体幹失調，構語障害などの神経精神症状が認められる．神経型ベーチェット病の急性型，慢性進行型の被験者は，それぞれ 2 名，1 名で，合計 3 名について評価した．

神経型（急性型）では，本剤投与により頭部 MRI 画像検査で高信号域の消失及び炎症マーカーとしての髄液検査値（細胞数，IL-6 濃度）が投与前よりも低下し，神経症状が消失した場合を著効例と定義した．著効例はなかったが，2 名のうち 1 名では，投与 2 週後より神経症状は消失し，その後も投与前よりも悪化した時期はなく，投与 54 週後までの評価期間中ほ

とんどの期間で症状は消失していた．また，画像評価委員による頭部 MRI 画像評価では，投与開始時に認められた高信号域は消失には至らなかったが, 投与 2 週後から 54 週後にかけて高信号域の縮小と判定された．髄液検査においては細胞数，IL-6 濃度共に投与開始時と比較して明らかに低下した. 神経型に伴う臨床症状に対する被験者による VAS や SF-36 ではすべての評価時点でスコアは一貫して改善しており，本剤により本被験者の QOL は改善されたと判断した．また，臨床症状の改善に伴い，ステロイド使用量は減量可能であった.

神経型（急性型）の残り 1 名については，被験者は本剤の改善効果を実感していたが，治験参加中は治療の選択肢が限定されてしまうことを避けるため，治験の中止を希望され投与 22 週後に中止した．投与 22 週後を除き，臨床症状は症状なし又は改善と評価された．投与 14 週後の頭部 MRI 画像においても高信号域は縮小し，ステロイド使用量の減量も可能であり本剤の効果が認められた.

神経型（慢性進行型）は進行性の病態のため，頭部 MRI 画像検査で脳幹の更なる萎縮がなく，炎症マーカーの髄液検査値（IL-6 濃度）が投与前よりも低下し，臨床症状の悪化がない場合を著効としたが，評価した 1 名では投与 14，30，54 週後のいずれも著効と判定された. 被験者の QOL 評価のために実施した SF-36 による評価では明らかな改善傾向は認められなかったが，VAS 評価は改善した.

2.5.6.1.3　血管型ベーチェット病

血管型ベーチェット病では大小動静脈に血栓や動脈瘤などの血管病変を生じ, 腫脹, 疼痛, 皮膚潰瘍などの臨床症状を呈する難治性の疾患である．血管型ベーチェット病の病態を踏まえ, 本剤投与により PET/CT などの画像診断結果及び臨床症状が投与前と比較して悪化せず, 炎症マーカーも投与前と比較して低下した場合に著効例と定義した．その結果，静脈又は動脈病変を有する 4 名すべてが投与 14 週，30 週，54 週後に著効例であった．被験者の QOL 評価でも改善効果が認められた．また，ステロイドを併用していた 3 名すべてで，ステロイドの使用量が減量可能であった.

2.5.6.1.4　増量効果

本剤は，疾患を問わず長期使用中に，血清中インフリキシマブのトラフ濃度の低下に伴う効果減弱が生じることがある．腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病は生命に重大な影響を及ぼす病態であり，治療効果が減弱した場合には，病状が不可逆的に進行するリスクが高くなるため，早期に適切な治療への切換が必要である．したがって，治療選択肢の一つとして本剤の増量効果を検討した.

本剤の効果減弱のために 10 mg/kg へ増量した被験者は 3 名で, すべて腸管型ベーチェット病であった．増量後に著効例はなかったものの，増量した直後には 3 名すべてで臨床症状や炎症マーカー（CRP）の改善を示した.

用法・用量で増量が認められている関節リウマチやクローン病では，効果不十分又は効果が減弱した場合には増量することで，血清中インフリキシマブのトラフ濃度は増加し，効果が高まることが確認されている．ベーチェット病の網膜ぶどう膜炎においても，8 週間隔投与の投与直前に眼発作が起きた場合，増量又は投与間隔の短縮により血清中濃度を高めることで眼発作の頻度は減少することが報告されている［53］．また，腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病に対しても，効果不十分又は効果が減弱した場合には投与間隔の短縮により効果が高まることが報告されており，ベーチェット病の病型に関わらず，増量効果が得られる可能性が示唆されている［13］，［37］，［41］．

従って，腸管型ベーチェット病で認められた増量効果を踏まえると，本剤の効果不十分又は効果が減弱した場合には増量投与することにより効果を高めることが期待できると考えた．

以上の結果から，既存治療で効果不十分又は忍容性に問題のある腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病において，投与早期から臨床症状の改善又は消失を認め，その効果は 1 年間にわたり維持した．客観的な指標である炎症マーカーや画像評価においても抗炎症効果が認められたことから，本剤は治療に難渋している腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病に対する新たな治療選択肢として有用と判断した．さらに，腸管型ベーチェット病を含め 3 病型すべてで，症状改善に伴いステロイド使用量の減量又は離脱した被験者を認めたことから，本剤はステロイドから離脱できる効果も示唆された．

2.5.6.2　リスク

安全性に関しては，腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病の病型別で有害事象や重篤な有害事象の発現率に大きな差異は無かったため 3 病型のデータをまとめ，ベーチェット病の網膜ぶどう膜炎患者を対象に実施した臨床試験やこれまでに国内で実施した全臨床試験成績と比較検討した．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安全性は，網膜ぶどう膜炎を有するベーチェット病の安全性リスクを超えるものはなく，本剤の既知の安全性プロファイルとも大きな差異は認められなかった．また，10 mg/kg へ増量した 3 名の被験者では増量後に発現した副作用はなく，副作用リスクの明らかな増大は認められなかった．

現在までに集積された臨床試験及び市販後の安全性データから本剤の安全性プロファイルとして結核，悪性腫瘍，ループス様症候群，重篤な Infusion reaction，遅発性過敏症，脱髄疾患，横紋筋融解症などが報告されているが，これらについては腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病でも同様な安全性管理体制が必要である．本疾患においても既承認の疾患と同様に添付文書などによる注意喚起や情報提供を行い，適正使用の促進を継続することにより，リスク管理可能と考えられる．

2.5.6.3　結論

国内での本剤の位置付けは，既存治療で効果不十分又は忍容性に問題のある腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病に対する治療と想定される．これら 3 病型では病状が進行すると生命予後が非常に悪いために，ステロイドや免疫調節薬などの強力な免疫抑制療法が用いられている．しかし，既存治療では効果不十分な場合や副作用で治療が継続できない場合，ステロイド投与で改善するものの漸減中に再燃する場合もあり，新たな治療選択肢の開発が望まれている．2013 年に抗 TNFα 製剤のアダリムマブは腸管型ベーチェット病に対する適応を取得し治療選択肢は増えたが，神経型や血管型ベーチェット病に対する効能は有しておらず，治療環境は未だ十分に整っていない．

厚生労働省における製薬企業による未承認薬・適応外薬の開発促進の施策の中で，厚生労働省難治性疾患克服事業「ベーチェット病に関する調査研究班」などから腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病に対するインフリキシマブの開発要望が出された．厚生労働省の検討会議において本剤は医療上の必要性が高い薬剤と判断され，その開発要請に基づき今回の開発に至っている．このような経緯からも本剤は腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病に対する新たな治療選択肢として開発が強く望まれている薬剤である．また，腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病はいずれも予後が悪く，他の治療法も限られている中で，本剤の増量という治療選択肢を残すことは有用と考えられる ．

本剤は既存治療で効果不十分又は忍容性に問題のある腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病に対して臨床症状を消失させるなどの著しい改善効果を示しており，生命予後が非常に悪い腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病に対して有用と考えられる．一方，本剤の安全性に関しては既承認疾患と同様な対応によりリスク管理可能と考える．

以上のことから，既存治療で効果不十分又は忍容性に問題のある腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病患者にとって，本剤はリスクを上回るベネフィットがあると考えられた．

2.5.7　参考文献

［1］　石ヶ坪良明，岳野光洋，黒沢美智子，大野重昭，蕪城俊克，水木信久，他．臨床調査個人票の改定案: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 20～22 年度　総括･分担研究報告書. 2011 Mar. p. 29-42.［資料番号：5.4.1］

［2］　ベーチェット病研究班[Internet]. 横浜: 厚生労働科学研究費補助金　ベーチェット病に関する調査研究　事務局. [cited 2014 Oct 2]. Available from: http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~behcet/patient/behcet/care.html.［資料番号：5.4.2］

［3］　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］

［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］　鈴木温，関下芳明，塩野恒夫，藤森勝，加藤紘之．穿孔性腹膜炎を呈した腸管ベーチェット病の 3 手術例－特にステロイド使用，腸瘻増設の有用性について－．日消外会誌. 2002;35(12): 1817-20.［資料番号：5.4.5］

［6］　廣畑俊成．炎症性疾患に伴う神経障害　ベーチェット病．Clinical Neuroscience. 2011;29:234-5.［資料番号：5.4.6］

［7］　Kikuchi H, Takayama M, Hirohata S. Quantitative analysis of brainstem atrophy on magnetic resonance imaging in chronic progressive neuro-Behçet's disease. J Neurol Sci. 2014; 337:80-5.［資料番号：5.4.7］

［8］　新見正則．血管 Behçet 病の臨床．医学のあゆみ. 2005;215:83-7.［資料番号：5.4.8］

［9］　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］

［10］　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］

［11］　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］

［12］　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］

［13］　Kinoshita H, Kunisaki R, Yamamoto H, Matsuda R, Sasaki T, Kimura H, et al. Efficacy of infliximab in patients with intestinal Behçet's disease refractory to conventional medication. Intern Med. 2013;52(17):1855-62.［資料番号：5.4.13］

［14］　Iwata S, Saito K, Yamaoka K, Tsujimura S, Nawata M, Hanami K, et al. Efficacy of combination therapy of anti-TNF-α antibody infliximab and methotrexate in refractory entero-Behçet's disease. Mod Rheumatol. 2011 Apr;21(2):184-91.［資料番号：5.4.14］

［15］　Naganuma M, Sakuraba A, Hisamatsu T, Ochiai H, Hasegawa H, Ogata H, et al. Efficacy of infliximab for induction and maintenance of remission in intestinal Behçet's disease. Inflamm Bowel Dis. 2008 Sep;14(9):1259-64.［資料番号：5.4.15］

［16］　Maruyama Y, Hisamatsu T, Matsuoka K, Naganuma M, Inoue N, Ogata H, et al. A case of intestinal Behçet's disease treated with infliximab monotherapy who successfully maintained clinical remission and complete mucosal healing for six years. Intern Med. 2012 Aug;51(16):2125-9.［資料番号：5.4.16］

［17］ 辻崎正幸，岩城豊，伊藤英人，木村裕一，吉本満，高橋徹．TNF 阻害薬が有効であった治療抵抗性腸管 Behçet 病の 1 例. 内科. 2012 Jul;110(1):149-52.［資料番号:5.4.17］

［18］ 金子詩子，岸崇之，菊地雅子，原良紀，篠木敏彦，宮前多佳子，他．TNF 遮断薬が有効であった小児期発症ベーチェット病の 2 症例．Jpn J Clin Immunol. 2010;33(3):157-61.［資料番号：5.4.18］

［19］ 宮川一平，齋藤和義，山岡邦宏，中山田真吾，中野和久，平田信太郎，他. 治療抵抗性腸管ベーチェット病（BD）21 例における Infliximab（IFX）療法の有効性，安全性の検討. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会，第 23 回国際リウマチシンポジウム プログラム・抄録集. 2014 Apr. p. 365. ［資料番号：5.4.19］

［20］ 齋藤和義. ベーチェット病に関する調査研究 : 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 25 年度　総括・分担研究報告書. 2014 Mar. p. 69-72. ［資料番号：5.4.20］

［21］ 岩田慈，齋藤和義，辻村静代，山岡邦宏，中山田真吾，名和田雅夫，他．腸管ベーチェットに対し TNF 阻害療法が奏効した 7 症例．Inflammation and Regeneration. 2007 Jul;27(4):431.［資料番号：5.4.21］

［22］ 須藤訓，板垣宗徳，宮崎民浩，相澤良夫. Infliximab 治療を行った腸管ベーチェット病の臨床的検討(会議録)．日本消化器病学会雑誌．2012 Mar;109(臨増総会):A310. ［資料番号：5.4.22］

［23］ Hirohata S. Recent aspects of neuro-Behçet's disease. BRAIN and NERVE. 2013;65(11):1245-53. ［資料番号：5.4.23］

［24］ Pipitone N, Olivieri I, Padula A, D'angelo S, Nigro A, Zuccoli G, et al. Infliximab for the treatment of neuro-Behçet's disease: a case series and review of the literature. Arthritis Rheum. 2008 Feb;59(2):285-90.［資料番号：5.4.24］

［25］ Kikuchi H, Aramaki K, Hirohata S. Effect of infliximab in progressive neuro-Behçet's syndrome. J Neurol Sci. 2008;272:99-105. ［資料番号：5.4.25］

［26］ Giardina A, Ferrante A, Ciccia F, Vadalà M, Giardina E, Triolo G. One year study of efficacy and safety of infliximab in the treatment of patients with ocular and neurological Behçet's disease refractory to standard immunosuppressive drugs. Rheumatol Int. 2011 Jan;31(1):33-7.［資料番号：5.4.26］

［27］ 門脇傑，松田希，守谷新，蛯谷征弘，吉原章王，中村耕一郎，他．吃逆を主訴とし，infliximab が奏効した難治性神経ベーチェット病の 1 例(原著論文/症例報告). 臨床神経学. 2011 Apr;51(4):261-6. ［資料番号：5.4.27］

［28］ Matsui T, Ishida T, Tono T, Yoshida T, Sato S, Hirohata S. An attack of acute neuro-Behçet's disease during the course of chronic progressive neuro-Behçet's disease: report of two cases. Mod Rheumatol. 2010 Dec;20(6):621-6. ［資料番号：5.4.28］

［29］ Ribi C, Sztajzel R, Delavelle J, Chizzolini C. Efficacy of TNF (α) blockade in cyclophosphamide resistant neuro-Behçet disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005

Dec;76(12):1733-5.［資料番号：5.4.29］

［30］ Alty JE, Monaghan TM, Bamford JM. A patient with neuro-Behçet's disease is successfully treated with etanercept: further evidence for the value of TNFα blockade. Clin Neurol Neurosurg. 2007;109:279-81.［資料番号：5.4.30］

［31］ Abalos-Medina GM, Sánchez-Cano D, Ruiz-Villaverde G, Ruiz-Villaverde R, Quirosa Flores S, Raya Alvarez E. Successful use of infliximab in a patient with neuro-Behçet's disease. Int J Rheum Dis. 2009 Sep;12(3):264-6.［資料番号：5.4.31］

［32］ Madanat WY, Madanat AY. Worsening of osteomalacia in a patient successfully treated for neuro-Behçet's disease with infliximab. Clin Exp Rheumatol. 2008 Jul-Aug;26:S126-7.［資料番号：5.4.32］

［33］ Leccese P, D'Angelo S, Padula A, Coniglio G, Olivieri I. Switching to adalimumab is effective in a case of neuro-Behçet's disease refractory to infliximab. Clin Exp Rheumatol. 2010 Jul-Aug;28:S102.［資料番号：5.4.33］

［34］ Fasano A, D'Agostino M, Caldarola G, Feliciani C, De Simone C. Infliximab monotherapy in neuro-Behçet's disease: four year follow-up in a long-standing case resistant to conventional therapies. J Neuroimmunol. 2011 Oct;239(1-2):105-7.［資料番号：5.4.34］

［35］ Kanemaru H, Makino T, Jinnin M, Yonemitsu A, Makino K, Ihn H. Case of neuro-Behçet's disease successfully maintained a remission using infliximab for 2 years. J Dermatol. 2013 Aug;40(8):632-4.［資料番号：5.4.35］

［36］ Uygunoğlu U, Pasha M, Saip S, Siva A. Recurrent longitudinal extensive transverse myelitis in a neuro-Behçet syndrome treated with infliximab. J Spinal Cord Med. 2014 Mar.［Epub ahead of print］［資料番号：5.4.36］

［37］ Li J, Fernando S, Herkes G. Use of infliximab and other biologics in Behçet disease. Intern Med J. 2014 Jan;44(1):96-100.［資料番号：5.4.37］

［38］ 菊地弘敏，廣畑俊成．慢性進行型神経ベーチェット病に対するインフリキシマブ療法－3 年間の治療成績－．臨床神経学. 2010;50(12):1142.［資料番号：5.4.38］

［39］ 奥村麻衣子，山口智史，朴木博幸，篠田晃一郎，多喜博文，戸邉一之．インフリキシマブが奏功した慢性進行型神経ベーチェット病の 1 例(会議録/症例報告)．第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会，第 22 回国際リウマチシンポジウム プログラム・抄録集. 2013 Mar. p. 610.［資料番号：5.4.39］

［40］ 塚本裕之，高橋良，井出宏嗣．慢性進行型神経 Behcet に対して MTX と Infliximab が奏功した一例．第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会，第 22 回国際リウマチシンポジウム プログラム・抄録集. 2013 Mar. p. 610.［資料番号：5.4.40］

［41］ Adler S, Baumgartner I, Villiger PM. Behçet's disease: successful treatment with infliximab in 7 patients with severe vascular manifestations. A retrospective analysis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012 Apr;64(4):607-11.［資料番号：5.4.41］

［42］ Endo LM, Rowe SM, Romp RL, Buckmaster MA, Atkinson TP. Pulmonary aneurysms and

intracardiac thrombi due to Behçet's disease in an African-American adolescent with oculocutaneous albinism. Clin Rheumatol. 2007 Sep;26(9):1537-9.［資料番号：5.4.42］

［43］ Baki K, Villiger PM, Jenni D, Meyer T, Beer JH. Behçet's disease with life-threatening haemoptoe and pulmonary aneurysms: complete remission after infliximab treatment. Ann Rheum Dis. 2006 Nov;65:1531-2.［資料番号：5.4.43］

［44］ O'Leary EA, Sabahi I, Ricotta JJ, Walitt B, Akbari CM. Femoral profunda artery aneurysm as an unusual first presentation of Behcet disease. Vasc Endovascular Surg. 2011 Jan;45(1):98-102.［資料番号：5.4.44］

［45］ Seyahi E, Hamuryudan V, Hatemi G, Melikoglu M, Celik S, Fresko I, et al. Infliximab in the treatment of hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome) in three patients with Behçet's syndrome. Rheumatology (Oxford). 2007 Jul;46(7):1213-4.［資料番号：5.4.45］

［46］ Magro-Checa C, Salvatierra J, Rosales-Alexander JL, Orgaz-Molina J, Raya-Álvarez E. Life-threatening vasculo-Behçet following discontinuation of infliximab after three years of complete remission. Clin Exp Rheumatol. 2013 May-Jun;31(3 Suppl 77):S96-8.［資料番号：5.4.46］

［47］ Rokutanda R, Okada M, Yamaguchi K, Nozaki T, Deshpande GA, Kishimoto M. Infliximab for Behçet disease with aortic involvement: two novel case reports without concurrent use of immunosuppressive agents or corticosteroids. Mod Rheumatol. 2013 Mar;23(2):412-3.［資料番号：5.4.47］

［48］ Yoshida S, Takeuchi T, Yoshikawa A, Ozaki T, Fujiki Y, Hata K, et al. Good response to infliximab in a patient with deep vein thrombosis associated with Behçet disease. Mod Rheumatol. 2012 Sep;22(5):791-5.［資料番号：5.4.48］

［49］ Tolosa-Vilella C, Capela CA, Monteagudo-Jiménez M, Marí-Alfonso B. Infliximab for life-threatening pulmonary artery aneurysms in Behçet's disease: a case report. Clin Exp Rheumatol. 2011;29(4 Suppl 67):S94-5.［資料番号：5.4.49］

［50］ Schreiber BE, Noor N, Juli CF, Haskard DO. Resolution of Behçet's syndrome associated pulmonary arterial aneurysms with infliximab. Semin Arthritis Rheum. 2011 Dec;41(3):482-7.［資料番号：5.4.50］

［51］ 出井良明，斎藤美和子，鈴木大介，下山久美子，小川法良，林秀晴，他．インフリキシマブ投与を行った血管ベーチェットの 1 例．中部リウマチ. 2007 Sep;38(2):123-4.［資料番号：5.4.51］

［52］ 樋口茉希子，喜安純一，宮村知也，石田素子，高濱宗一郎，南留美，他. Infliximab が奏功した血管型ベーチェット病の一例(会議録/症例報告)．第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会，第 21 回国際リウマチシンポジウム プログラム・抄録集. 2012 Mar. p. 558.［資料番号：5.4.52］

［53］ 岳野光洋，石ヶ坪良明，水木信久，桐野洋平，寺内佳余，澁谷悦子，他．ベーチェット病におけるインフリキシマブ治療効果と薬理動態：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 23～25 年度　総括・分担研究報告書. 2014 Mar. p. 157-65. ［資料番号：5.4.53］

［54］ 黒沢美智子，稲葉裕，石ヶ坪良明，岳野光洋，永井正規．特殊型ベーチェット（腸管型，血管型，神経型）の臨床疫学像－臨床調査個人票データを用いて－：厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）分担研究報告書　ベーチェット病に関する調査研究　平成 21 年度　総括･分担研究報告書. 2010 Mar. p. 60-5. ［資料番号：5.4.54］