# 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）

## 2.7　臨床概要
## 2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

田辺三菱製薬株式会社

# 目次

略語・略号一覧.....3
2.7　臨床概要.....4
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法.....4

# 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 |
| ELISA | Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay | － |

# 2.7　臨床概要

## 2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤は既承認製剤であり，承認後の剤型に変更はなく，本項は該当しない．なお，臨床試験においてヒト血清中インフリキシマブ濃度および抗インフリキシマブ抗体（ATI）測定に用いた ELISA 法の概略は「レミケード初回申請時添付資料概要 534 頁」に記載されている．

# 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）

## 2.7　臨床概要
## 2.7.2　臨床薬理試験

田辺三菱製薬株式会社

# 目次

略語・略号一覧 ..... 3
2.7.2　臨床薬理試験 ..... 4
2.7.2.1　背景及び概観 ..... 4
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 ..... 4
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 8
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 ..... 8
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 ..... 9
2.7.2.4　特別な試験 ..... 11
2.7.2.5　付録 ..... 11

# 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 |
| BLQ | Below lower limit of quantification | 定量限界値未満 |

## 2.7.2　臨床薬理試験

### 2.7.2.1　背景及び概観

本申請に用いた腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病試験（試験番号：TA-650-23）（以下，本治験）において血清中インフリキシマブ濃度を測定した［表 2.7.2.1—1］．また，本治験では抗インフリキシマブ抗体（ATI）の産生についても検討した［表 2.7.2.1—2］．

表 2.7.2.1—1　臨床薬物動態の要約

| 用法，用量 | 病型 | | 用量 | 血清中インフリキシマブ濃度（μg/mL）（中央値，（n）） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 14週 投与前 | 30週 投与前 | 54週 |
| 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 | 腸管型 | | 5 mg/kg | 7.78 (11) | 7.30 (11) | 6.77 (8) |
| | | | 10 mg/kg a) | - | - | 5.06, 18.74 (2) |
| | 神経型 | 急性型 | 5 mg/kg a) | 8.40, 13.97 (2) | 9.89 (1) | 11.77 (1) |
| | | 慢性進行型 | 5 mg/kg a) | 5.99 (1) | 4.08 (1) | 4.13 (1) |
| | 血管型 | | 5 mg/kg | 8.18 (4) | 4.73 (4) | 5.90 (4) |
| | 3病型 | | 5 mg/kg | 8.00 (18) | 6.31 (17) | 6.47 (14) |

-：サンプルなし
a)表中の数値は個別値

表 2.7.2.1—2　ATI の要約

| 用法，用量 | 病型 | | 患者数 | ATI判定結果 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 陰性 | | 陽性 | | 評価不能 | |
| | | | | n | % | n | % | n | % |
| 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 | 腸管型 | | 11 | 1 | 9.1 | 0 | 0.0 | 10 | 90.9 |
| | 神経型 | 急性型 | 2 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 100.0 |
| | | 慢性進行型 | 1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 100.0 |
| | 血管型 | | 4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 4 | 100.0 |
| | 3病型 | | 18 | 1 | 5.6 | 0 | 0.0 | 17 | 94.4 |

### 2.7.2.2　個々の試験結果の要約

腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病被験者に本剤を 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血清中インフリキシマブ濃度推移の要約を［表 2.7.2.2—1］及び［図 2.7.2.2—1］に示した．腸管型ベーチェット病被験者における 0，30 及び 46 週の投与終了 1 時間後の血清中インフリキシマブ濃度（中央値）は，それぞれ 104.55～124.13 μg/mL であり，投与回数に依存した顕著な変化は認められなかった．14 週以降（5 mg/kg を 8 週間隔で投与）のトラフでの血清中インフリキシマブ濃度（中央値）は 5.65～7.78 μg/mL であり，ほぼ一定の値で推移した．神経型ベーチェット病被験者に関しては，被験者が急性型：2 名，慢性進行型：1 名であるため被験者別の血清中インフリキシマブ濃度を［表 2.7.2.2—1］に示した．0，30 及び 46 週における投与終了 1 時間後の血清中インフリキシマブ

濃度（82.61～135.53 μg/mL）及び 14 週以降のトラフにおける血清中インフリキシマブ濃度（4.05～13.97 μg/mL）に投与回数に依存した変化は認められなかった．血管型ベーチェット病被験者における投与終了 1 時間後（中央値 ; 107.68～129.49 μg/mL）及び 8 週間隔投与時のトラフ（中央値 ; 4.48～8.18 μg/mL）における血清中インフリキシマブ濃度は，腸管型及び神経型ベーチェット病被験者と同様，投与回数に依存せずほぼ一定であった．本剤を 5 mg/kg にて投与した時の血清中インフリキシマブ濃度に病型間の顕著な違いは認められなかった．

**表 2.7.2.2—1　インフリキシマブを 5 mg/kg にて投与した時の血清中インフリキシマブ濃度（μg/mL）**

| 測定時点 | 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 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 急性型 | | 慢性進行型 | | | |
| | n | 中央値（最小値/最大値） | n | 個別値 | n | 個別値 | n | 中央値（最小値/最大値） |
| 0 週投与前 | 11 | 0.00 (0.00/0.00) | 2 | BLQ, BLQ | 1 | BLQ | 4 | 0.00 (0.00/0.00) |
| 0 週投与終了1時間後 | 11 | 104.55 (83.32/177.28) | 2 | 135.53, 82.61 | 1 | 130.00 | 4 | 117.69 (94.47/178.51) |
| 2 週投与前 | 11 | 29.19 (19.17/43.08) | 2 | 40.80, 27.72 | 1 | 32.78 | 4 | 29.64 (26.75/41.29) |
| 6 週投与前 | 11 | 27.08 (8.54/47.45) | 2 | 29.90, 28.50 | 1 | 20.96 | 4 | 26.46 (18.55/34.62) |
| 10 週 | 11 | 26.12 (16.32/49.93) | 2 | 29.57, 23.59 | 1 | 20.19 | 4 | 24.39 (18.29/38.33) |
| 14 週投与前 | 11 | 7.78 (0.60/18.27) | 2 | 13.97, 8.40 | 1 | 5.99 | 4 | 8.18 (5.67/13.42) |
| 18 週 | 11 | 25.95 (4.88/42.32) | 2 | 23.54, 16.43 | 1 | 14.89 | 4 | 18.08 (15.67/19.89) |
| 22 週投与前 | 11 | 7.17 (0.28/17.91) | 2 | 9.34, 4.84 | 1 | 4.65 | 4 | 5.56 (3.09/7.57) |
| 26 週 | 11 | 22.83 (6.63/33.16) | 1 | 22.35, - | 1 | 14.12 | 4 | 19.97 (13.85/22.03) |
| 30 週投与前 | 11 | 7.30 (0.00/12.19) | 1 | 9.89, - | 1 | 4.08 | 4 | 4.73 (3.60/6.74) |
| 30 週投与終了1時間後 | 10 | 113.19 (89.68/168.21) | 1 | 107.97, - | 1 | 128.44 | 4 | 129.49 (106.29/207.17) |
| 34 週 | 10 | 19.95 (1.45/27.16) | 1 | 19.95, - | 1 | 16.42 | 4 | 20.67 (19.25/25.34) |
| 38 週投与前 | 10 | 5.65 (0.00/13.61) | 1 | 7.20, - | 1 | 4.05 | 4 | 6.50 (4.75/7.78) |
| 42 週 | 9 | 21.06 (0.49/28.52) | 1 | 18.81, - | 1 | 16.01 | 4 | 16.34 (14.63/27.70) |
| 46 週投与前 | 9 | 6.38 (0.00/11.86) | 1 | 10.64, - | 1 | 4.52 | 4 | 4.48 (3.31/7.65) |
| 46 週投与終了1時間後 | 7 | 124.13 (106.79/174.94) | 1 | 115.27, - | 1 | 122.11 | 3 | 107.68 (103.83/147.33) |
| 50 週 | 8 | 26.56 (5.84/31.96) | 1 | 24.99, - | 1 | 14.69 | 4 | 16.36 (10.44/19.12) |
| 54 週 | 8 | 6.77 (0.00/10.80) | 1 | 11.77, - | 1 | 4.13 | 4 | 5.90 (3.84/6.85) |

-:サンプルなし
BLQ:<0.1 μg/mL

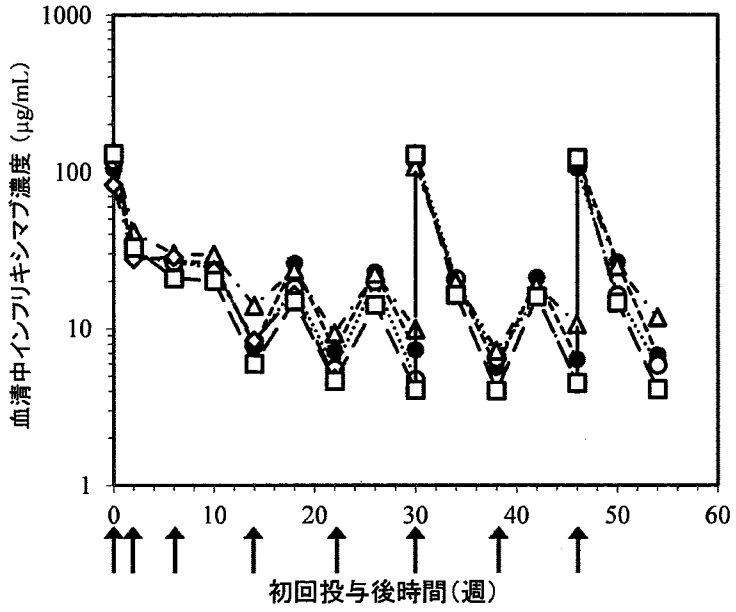



図 2.7.2.2—1　インフリキシマブを 5 mg/kg にて投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（中央値又は個別値）

↑：インフリキシマブ投与
●：腸管型ベーチェット病（中央値，n=7～11）
△：神経型（急性型）ベーチェット病（個別値，被験者識別コード TA-650BD[redacted]）
□：神経型（慢性進行型）ベーチェット病（個別値，被験者識別コード TA-650BD[redacted]）
◇：神経型（急性型）ベーチェット病（個別値，被験者識別コード TA-650BD[redacted]）
○：血管型ベーチェット病（中央値，n=3 又は 4）

30 週以降に効果の減弱が認められ，本剤の投与が 5 mg/kg から 10 mg/kg に増量された被験者の血清中インフリキシマブ濃度（個別値．5 mg/kg 投与時の測定結果も含む）を［表 2.7.2.2—2］に示した．いずれの被験者においても，投与終了 1 時間後及びトラフにおける血清中インフリキシマブ濃度は，5 mg/kg から 10 mg/kg に増量することにより用量に依存して上昇した．

表 2.7.2.2—2 5 mg/kg から 10 mg/kg に増量した被験者の血清中インフリキシマブ濃度
（個別値，μg/mL）

| 測定時点 | 被験者識別コード（病型，5 mg/kg⇒10 mg/kg増量時期） | | |
|---|---|---|---|
| | TA-650BD[redacted]（腸管型，46週） | TA-650BD[redacted]（腸管型，38週） | TA-650BD[redacted]（腸管型，30週） |
| 0 週投与前 | BLQ | BLQ | BLQ |
| 0 週投与終了1時間後 | 117.25 | 98.94 | 83.32 |
| 2 週投与前 | 38.02 | 25.56 | 30.91 |
| 6 週投与前 | 30.47 | 25.39 | 27.08 |
| 10 週 | 28.29 | 24.03 | 26.12 |
| 14 週投与前 | 7.78 | 11.67 | 7.55 |
| 18 週 | 28.84 | 14.81 | 25.95 |
| 22 週投与前 | 7.17 | 2.32 | 6.66 |
| 26 週 | 25.06 | 6.63 | 15.75 |
| 30 週投与前 | 10.53 | 2.17 | 4.39 |
| 30 週投与終了1時間後 | 136.06 | 89.68 | 170.54 |
| 34 週 | 17.66 | 9.15 | 25.18 |
| 38 週投与前 | 5.39 | 0.96 | 9.77 |
| 38 週投与終了1時間後 | - | 190.57 | - |
| 42 週 | 20.87 | 30.86 | - |
| 46 週投与前 | 7.78 | 6.01 | - |
| 46 週投与終了1時間後 | 267.96 | 170.77 | - |
| 50 週 | 43.33 | 11.85 | - |
| 54 週 | 18.74 | 5.06 | - |
| 中止時a)（中止例） | - | - | 53.76 |
| 最終投与後8週（中止例） | - | - | 7.54 |

下線部：10 mg/kg増量後の血清中濃度
-：サンプルなし
BLQ：<0.1 μg/mL
a) 中止時：40週

病型別及び 3 病型での ATI 判定（陰性，陽性，評価不能）の度数分布及び割合を［表 2.7.2.2—3］に示した．腸管型（10/11），神経型（3/3）及び血管型ベーチェット病被験者（4/4）の大部分は，ATI 評価時の血清中インフリキシマブ濃度が定量限界値（0.1 μg/mL）以上のため ATI を判定することはできなかった．判定することができた 1 名の被験者（腸管型ベーチェット病）は，ATI 陰性であった（ATI 評価時の血清中インフリキシマブ濃度：0.1 μg/mL 未満）．

表 2.7.2.2—3 ATI の評価（病型別，3 病型）

| | 患者数 | 陰性 | | 陽性 | | 評価不能 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | n | % | n | % |
| 腸管型 | 11 | 1 | 9.1 | 0 | 0.0 | 10 | 90.9 |
| 神経型　急性型 | 2 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 100.0 |
| 神経型　慢性進行型 | 1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 100.0 |
| 血管型 | 4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 4 | 100.0 |
| 3病型 | 18 | 1 | 5.6 | 0 | 0.0 | 17 | 94.4 |

著効例/非著効例別での ATI 判定の度数分布及び割合を［表 2.7.2.2—4］に示した．54 週に著効例であった被験者（11 名）は，いずれも ATI は評価不能と判定された．一方，非著効例であった被験者（5 名）の 1 名は陰性，残りの 4 名は評価不能であった．

表 2.7.2.2—4　ATI の評価（著効例/非著効例別）

| | 陰性 | | 陽性 | | 評価不能 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | n | % | 合計 |
| 全体 | 1 | 6.3 | 0 | 0.0 | 15 | 93.8 | 16 |
| 著効例 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 11 | 100.0 | 11 |
| 非著効例 | 1 | 20.0 | 0 | 0.0 | 4 | 80.0 | 5 |

著効例及び非著効例の判定:54週

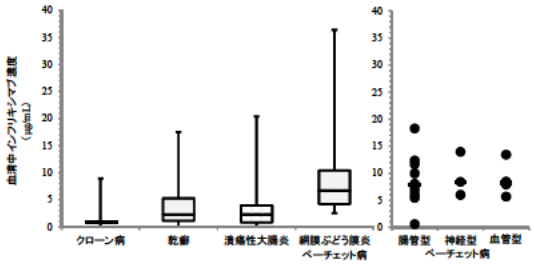
### 2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

#### 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

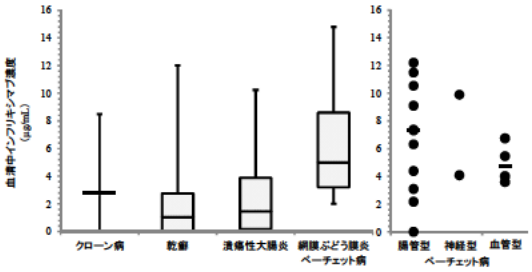
腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病被験者のトラフにおける血清中インフリキシマブ濃度と他疾患（クローン病，乾癬，潰瘍性大腸炎及びベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎）での血清中インフリキシマブ濃度（トラフ値）との関係を［図 2.7.2.3—1］に示した．なお，他疾患被験者の血清中インフリキシマブ濃度は，国内で実施された臨床試験で投与量及び投与間隔が本治験と同じ治験の結果を用いた．

腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病被験者における 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（中央値（腸管型及び血管型）；4.73～8.18 μg/mL，個別値（神経型）；4.08～13.97 μg/mL）は，クローン病（n=31～38，中央値；2.0～3.1 μg/mL），乾癬（n=50～62，中央値；0.78～2.27 μg/mL），潰瘍性大腸炎（n=70 又は 62，中央値；1.46～2.31 μg/mL）及びベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎（n=15 又は 13，中央値；4.4～5.0 μg/mL）に比較して若干高いものの，その個別値はおおむね各疾患における濃度範囲内（最小値～最大値）であった．

＜14 週投与前＞




＜30 週投与前＞




＜54 週＞

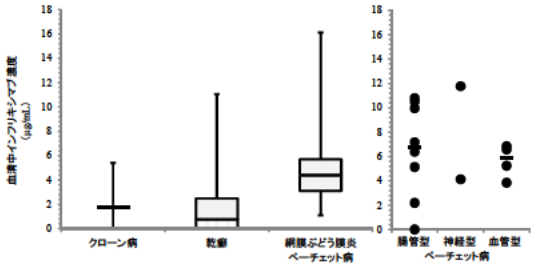



図 2.7.2.3—1　各種疾患においてインフリキシマブを 5 mg/kg にて投与した時の 14 週投与前，30 週投与前及び 54 週における血清中インフリキシマブ濃度

クローン病　　；維持療法試験（試験番号：TA-650-10，n=31～38）
乾癬　　；長期投与試験（試験番号：TA-650-17，n=50～62）
潰瘍性大腸炎（Mayo スコア応答例）
　　；検証的試験（試験番号：TA-650-14，n=70 又は 62）
ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎
　　；前期 II 相試験（試験番号：TA-650-P2-4），前期第 II 相からの継続投与試験（試験番号：TA-650-P2-5），第 III 相試験（試験番号：TA-650-11）及び前期第 III 相からの継続投与試験（試験番号：TA-650-12）の統合解析結果，n=13 又は 15）
（ひげの上端及び下端は，それぞれ最大値及び最小値を示す．箱中，箱の下端及び上端の線は，それぞれ中央値，第 1 四分位点及び第 3 四分位点を示す．腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病における—は中央値を，●は個別値をそれぞれ示す．なお，クローン病に関しては，中央値，最大値及び最小値のみを示す．）

### 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

腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病被験者における血清中インフリキシマブ濃度に病型による顕著な違いは認められなかったことから，血清中インフリキシマブ濃度と臨床効果の関係は 3 病型の結果を統合して検討した．本治験では病型ごとに特異的な臨床症状と画像所見，又は炎症マーカーを組み合わせて，総合的に著しい改善効果が認められた場合に著

効例と判定することとした．この著効判定を用い，30 週における著効例と非著効例の血清中インフリキシマブ濃度のトラフ値を比較した［図 2.7.2.3—2］．著効例及び非著効例のいずれにおいても，多くの被験者（16/17）の血清中インフリキシマブ濃度は 1.00 μg/mL 以上であった．効果の減弱が懸念される低い血清中濃度（1.00 μg/mL 未満）の被験者は 1 名のみであり，著効例及び非著効例の血清中インフリキシマブ濃度の中央値（それぞれ 6.31 及び 6.75 μg/mL）は同程度であった．

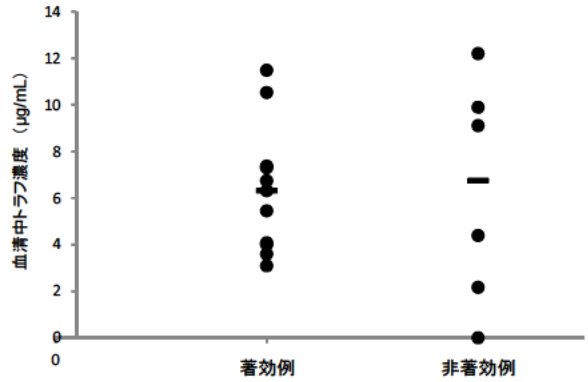



図 2.7.2.3—2　投与 30 週後における著効例及び非著効例の血清中インフリキシマブ濃度（トラフ値）

―；中央値（著効例；n=11，非著効例；n=6），●；個別値

30 週投与前の血清中インフリキシマブ濃度と著効率の関係を［図 2.7.2.3—3］に示した．トラフ濃度が 1.00 μg/mL 以上 10.00 μg/mL 未満及び 10.00 μg/mL 以上での著効率は，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．

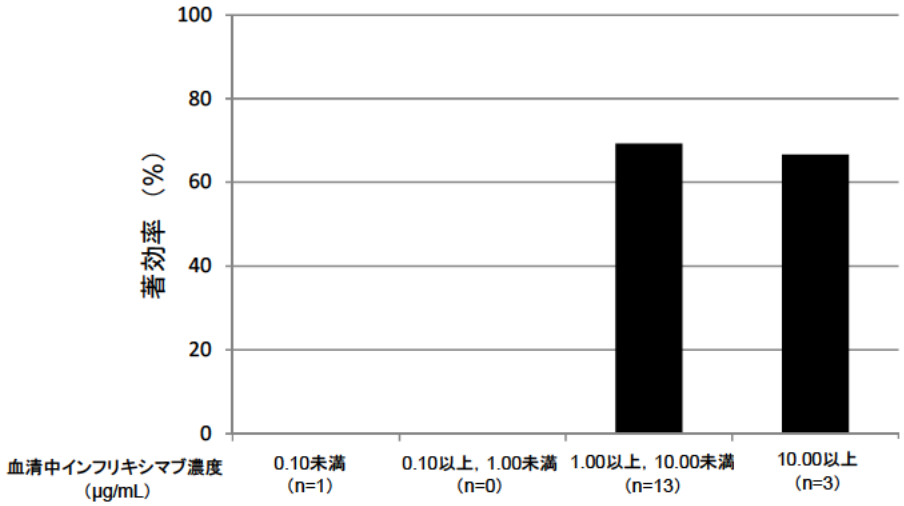



図 2.7.2.3—3　投与 30 週後における血清中インフリキシマブ濃度のトラフ値別の著効率

### 2.7.2.4　特別な試験

該当試験なし.

### 2.7.2.5　付録

なし.

# 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）

## 2.7　臨床概要
## 2.7.3　臨床的有効性

田辺三菱製薬株式会社

# 目次

略語・略号一覧 ..... 3
2.7.3　臨床的有効性 ..... 4
2.7.3.1　背景及び概観 ..... 4
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 ..... 7
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 9
2.7.3.3.1　試験対象集団 ..... 9
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 ..... 14
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 ..... 43
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 ..... 43
2.7.3.4.1　本試験における用法・用量の考察 ..... 43
2.7.3.4.2　増量効果 ..... 46
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 ..... 51
2.7.3.6　付録 ..... 51

# 略語・略号一覧

| 略語・略号 | 略していない表現（英語） | 略していない表現（日本語） |
|---|---|---|
| ATI | Antibodies to infliximab | 抗インフリキシマブ抗体 |
| CRP | C-Reactive Protein | C－反応性蛋白 |
| CT | Computed tomography | コンピューター断層検査 |
| ESR | Erythrocyte sedimentation rate | 赤血球沈降速度 |
| FAS | Full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| FLAIR | Fluid attenuated IR | フレアー法 |
| IL-6 | Interleukin-6 | インターロイキン-6 |
| Max | Maximum | 最大値 |
| Min | Minimum | 最小値 |
| 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 |
| Q1 | Lower Quartile | 第 1 四分位点 |
| Q3 | Upper Quartile | 第 3 四分位点 |
| QOL | Quality of life | 生活の質 |
| SD | Standard deviation | 標準偏差 |
| SF-36 | Short Form 36-item health survey | － |
| T2WI | T2 weighted image | T2 強調画像 |
| TNFα | Tumor necrosis factor-alpha | 腫瘍壊死因子 α |
| VAS | Visual Analog Scale | － |

## 2.7.3　臨床的有効性

### 2.7.3.1　背景及び概観

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2.7.3.1－1］に示した．

**表 2.7.3.1－1　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．<br>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<br>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<br>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．<br>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<br>ベーチェット病 | 臨床症状，画像所見（内視鏡検査），CRP |
| | 神経型<br>ベーチェット病 | 急性型　　：臨床症状，画像所見（頭部 MRI 検査）<br>髄液検査（細胞数，IL-6 濃度），発作発現頻度<br>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<br>ベーチェット病 | 臨床症状，画像所見（CT，PET/CT 検査），CRP，ESR<br>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<br>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<br>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<br>3 病型合計　18 名 |

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．

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）」［43］，「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）」［44］，「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）」［45］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 2.7.3.1－2］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．

有効性評価期間は 54 週間とした．腸管型，神経型及び血管型のいずれにおいても，投与 30 週後までに有効性が確認された報告があったことから 30 週間で評価可能と考えたが，より長期投与の有効性，及び投与 30 週以降に効果が減弱した場合の 10 mg/kg 増量投与による有効性を確認するため，有効性評価期間は 54 週間と設定した．また，投与早期の有効性を確認するために，投与 2 週後に評価し，以降は 4 週間隔で評価した．なお，画像所見，髄液検査（細胞数，IL-6 濃度），SF-36 については，病態に応じて一部異なるものの，各有効性評価項目の特性や被験者への侵襲性を考慮して，14，30，54 週後に評価した．

腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病の患者数が少なく，本治験の対象となる患者は

極めて少数になると推測されたことから，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．

**表 2.7.3.1－2　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．<br>・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<br>・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．<br>・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．<br>・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．<br>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<br>・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．<br>・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．<br>・髄液中の細胞数及び IL-6 濃度のいずれにおいても，<br>・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．<br>・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．<br>・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．<br>・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．<br>・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．<br>・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． |

### 2.7.3.2　個々の試験結果の要約

有効性の解析対象集団は FAS とした．解析対象被験者数は腸管型 11 名，神経型 3 名（急性型 2 名，慢性進行型 1 名），血管型 4 名，3 病型合計で 18 名であった．

各病型の主な有効性評価結果を［表 2.7.3.2－1］［表 2.7.3.2－2］［表 2.7.3.2－3］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 2.7.3.2－1　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 |
| 奏効例数（%） | - | - | 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

## 表 2.7.3.2－2　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 | |
| 奏効例数（%） | | - | - | 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

表 2.7.3.2－3　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

## 2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

### 2.7.3.3.1　試験対象集団

国内臨床試験（試験番号：TA-650-23）の被験者の内訳を［図 2.7.3.3－1］に示した．5 mg/kg で治験を完了又は中止した被験者を 5 mg/kg 継続例とし，投与 30 週後以降，10 mg/kg に増量した被験者を 10 mg/kg 増量例と定義した．

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．

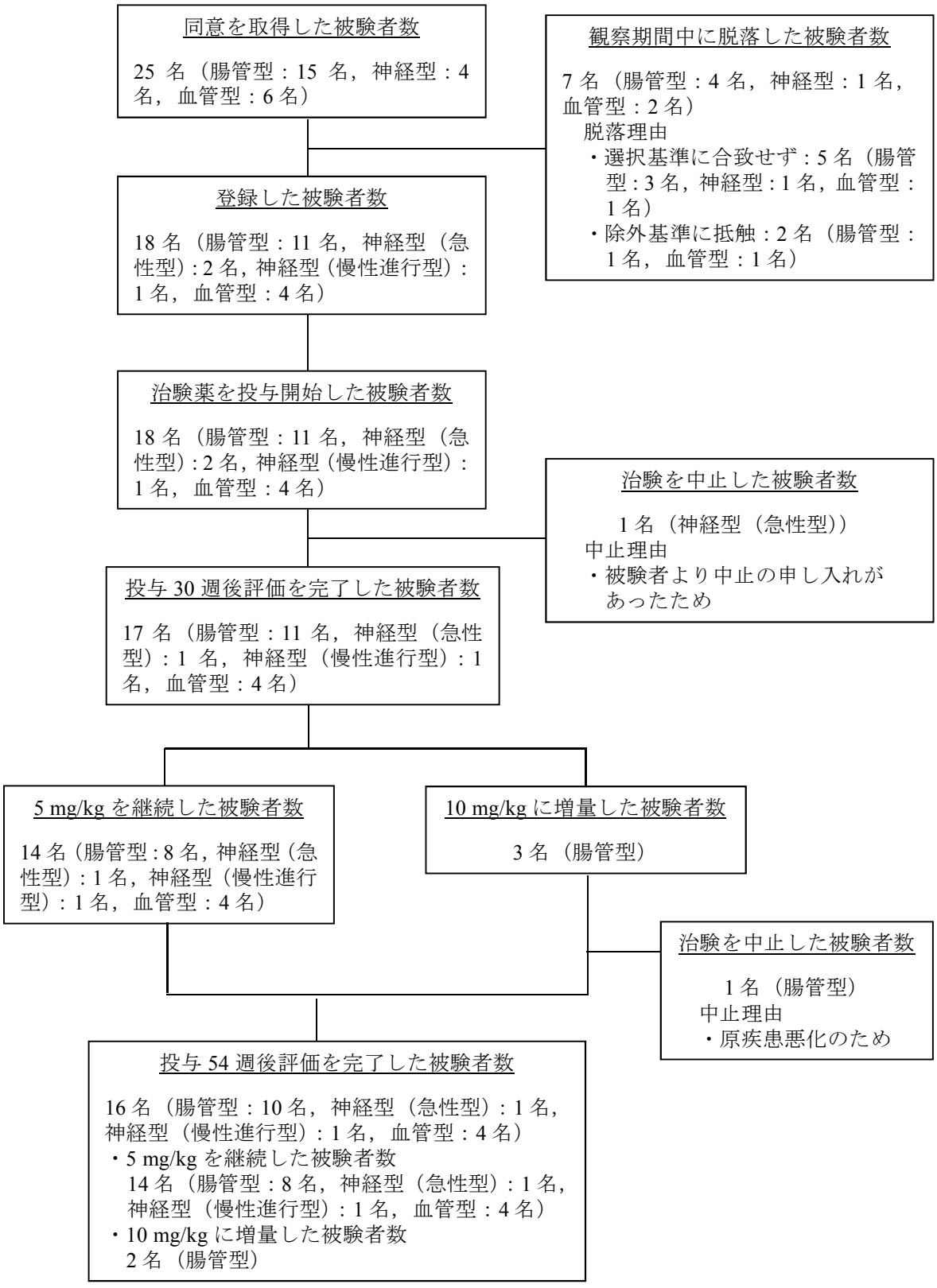



**図 2.7.3.3－1　被験者の内訳**

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，男性は 2 名，女性は 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，男性は 3 名，女性は 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．

**表 2.7.3.3－1　治験薬の投与を受けた被験者の被験者背景**

| | | 腸管型 | 神経型 | | | 血管型 | 3 病型 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 全体 | 急性型 | 慢性進行型 | | |
| n | | 11 | 3 | 2 | 1 | 4 | 18 |
| 性別 | 男 | 5(45.5) | 2(66.7) | 1(50.0) | 1(100.0) | 3(75.0) | 10(55.6) |
| | 女 | 6(54.5) | 1(33.3) | 1(50.0) | 0(0.0) | 1(25.0) | 8(44.4) |
| 年齢（歳） | Mean±SD | 35.0±13.4 | 38.3±8.5 | 34.0±5.7 | 47.0 | 44.0±2.9 | 37.6±11.4 |
| | Median [Q1 ,Q3] | 31.0 [26.0,48.0] | 38.0 [30.0,47.0] | 34.0 [30.0,38.0] | 47.0 [47.0,47.0] | 43.5 [42.0,46.0] | 39.5 [27.0,47.0] |
| | Min～Max | 18～59 | 30～47 | 30～38 | 47～47 | 41～48 | 18～59 |
| 身長（cm） | Mean±SD | 162.5±9.9 | 162.7±4.0 | 163.0±5.7 | 162.0 | 164.3±10.4 | 162.9±8.9 |
| | Median [Q1 ,Q3] | 163.0[154.0 ,172.0] | 162.0[159.0 ,167.0] | 163.0[159.0 ,167.0] | 162.0[162.0 ,162.0] | 167.0[156.5 ,172.0] | 163.0[154.0 ,171.0] |
| | Min～Max | 150～180 | 159～167 | 159～167 | 162～162 | 150～173 | 150～180 |
| 体重（kg） | Mean±SD | 63.0±16.9 | 64.3±11.0 | 58.0±0.0 | 77.0 | 83.8±18.5 | 67.8±17.9 |
| | Median [Q1 ,Q3] | 58.0 [51.0,76.0] | 58.0 [58.0,77.0] | 58.0 [58.0,58.0] | 77.0 [77.0,77.0] | 80.5 [68.5,99.0] | 67.0 [54.0,77.0] |
| | Min～Max | 40～94 | 58～77 | 58～58 | 77～77 | 68～106 | 40～106 |
| 病型分類 | 完全型 | 1(9.1) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(5.6) |
| | 不全型 | 10(90.9) | 3(100.0) | 2(100.0) | 1(100.0) | 4(100.0) | 17(94.4) |
| ベーチェット病の症状 | 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍 | 5(45.5) | 1(33.3) | 1(50.0) | 0(0.0) | 3(75.0) | 9(50.0) |
| （複数選択可） | 皮膚症状 | 8(72.7) | 3(100.0) | 2(100.0) | 1(100.0) | 4(100.0) | 15(83.3) |
| | 眼症状 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(25.0) | 1(5.6) |
| | 外陰部潰瘍 | 4(36.4) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(25.0) | 5(27.8) |
| | 変形や硬直を伴わない関節炎 | 3(27.3) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(25.0) | 4(22.2) |
| | 副睾丸炎 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| | 回盲部潰瘍で代表される消化器病変 | 11(100.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 11(61.1) |
| | 血管病変 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 4(100.0) | 4(22.2) |
| | 中等度以上の中枢神経病変 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| ベーチェット病の特殊病変 | 腸管型 | 11(100.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 11(61.1) |
| （複数選択可） | 神経型(急性型) | 0(0.0) | 2(66.7) | 2(100.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 2(11.1) |
| | 神経型(慢性進行型) | 0(0.0) | 1(33.3) | 0(0.0) | 1(100.0) | 0(0.0) | 1(5.6) |
| | 血管型 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 4(100.0) | 4(22.2) |

| | | 腸管型 | 神経型 | | | 血管型 | 3 病型 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 全体 | 急性型 | 慢性進行型 | | |
| ベーチェット病の罹病期間（月） | Mean±SD | 76.1±78.0 | 64.0±61.9 | 91.5±55.9 | 9.0 | 153.5±85.5 | 91.3±80.7 |
| | Median [Q1 ,Q3] | 54.0 [12.0,102.0] | 52.0 [9.0,131.0] | 91.5 [52.0,131.0] | 9.0 [9.0,9.0] | 148.5 [92.0,215.0] | 58.5 [25.0,131.0] |
| | Min～Max | 7～228 | 9～131 | 52～131 | 9～9 | 56～261 | 7～261 |
| 各病型の罹病期間（月） | Mean±SD | 62.5±82.3 | 9.7±7.0 | 10.0±9.9 | 9.0 | 52.5±79.0 | 51.5±74.0 |
| | Median [Q1 ,Q3] | 25.0 [7.0,95.0] | 9.0 [3.0,17.0] | 10.0 [3.0,17.0] | 9.0 [9.0,9.0] | 19.5 [3.5,101.5] | 19.0 [5.0,54.0] |
| | Min～Max | 1～228 | 3～17 | 3～17 | 9～9 | 2～169 | 1～228 |
| 効果不十分と判断した既存治療薬 | | | | | | | |
| 免疫調節薬 | あり | 1(9.1) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(25.0) | 2(11.1) |
| ステロイド | あり | 10(90.9) | 3(100.0) | 2(100.0) | 1(100.0) | 3(75.0) | 16(88.9) |
| アミノサリチル酸類 | あり | 8(72.7) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 8(44.4) |
| 抗凝固剤 | あり | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(25.0) | 1(5.6) |
| 抗血小板剤 | あり | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(25.0) | 1(5.6) |
| コルヒチン | あり | 2(18.2) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 2(11.1) |
| その他（内服） | あり | 1(9.1) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(5.6) |
| 忍容性に問題があると判断した既存治療薬 | | | | | | | |
| 免疫調節薬 | あり | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 2(50.0) | 2(11.1) |
| アミノサリチル酸類 | あり | 1(9.1) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(5.6) |
| 腸管型の手術歴 | あり | 0(0.0) | - | - | - | - | - |
| 腸管型の病変分類 | 回腸 | 9(81.8) | - | - | - | - | - |
| （複数選択可） | 盲腸 | 3(27.3) | - | - | - | - | - |
| | 上行結腸 | 3(27.3) | - | - | - | - | - |
| | 横行結腸 | 1(9.1) | - | - | - | - | - |
| | 下行結腸 | 1(9.1) | - | - | - | - | - |
| | 直腸 | 0(0.0) | - | - | - | - | - |
| | その他 | 2(18.2) | - | - | - | - | - |
| 血管型の病変分類 | 動脈病変 | - | - | - | - | 1(25.0) | - |
| （複数選択可） | 動脈瘤 | - | - | - | - | 0(0.0) | - |
| | 動脈閉塞 | - | - | - | - | 1(25.0) | - |
| | その他 | - | - | - | - | 0(0.0) | - |
| | 静脈病変 | - | - | - | - | 3(75.0) | - |
| | 下肢深部静脈血栓症 | - | - | - | - | 1(25.0) | - |
| | その他 | - | - | - | - | 2(50.0) | - |

| | | 腸管型 | 神経型 | | | 血管型 | 3 病型 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 全体 | 急性型 | 慢性進行型 | | |
| 合併症 | なし | 4(36.4) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 4(22.2) |
| | あり | 7(63.6) | 3(100.0) | 2(100.0) | 1(100.0) | 4(100.0) | 14(77.8) |
| 喫煙歴 | 喫煙者 | 2(18.2) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(25.0) | 3(16.7) |
| | 非喫煙者の過去の喫煙習慣：なし | 8(72.7) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(25.0) | 9(50.0) |
| | 非喫煙者の過去の喫煙習慣：あり | 1(9.1) | 3(100.0) | 2(100.0) | 1(100.0) | 2(50.0) | 6(33.3) |
| アレルギー歴 | 薬物アレルギー | 3(27.3) | 1(33.3) | 1(50.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 4(22.2) |
| | 食物アレルギー | 1(9.1) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(5.6) |
| | その他アレルギー | 5(45.5) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 2(50.0) | 7(38.9) |
| 併用薬(ベーチェット病治療薬) | | | | | | | |
| 免疫調節薬 | あり | 1(9.1) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(5.6) |
| ステロイド | あり | 8(72.7) | 3(100.0) | 2(100.0) | 1(100.0) | 3(75.0) | 14(77.8) |
| アミノサリチル酸類 | あり | 8(72.7) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 8(44.4) |
| プロスタグランジン製剤 | あり | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(25.0) | 1(5.6) |
| 抗凝固剤 | あり | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 2(50.0) | 2(11.1) |
| 抗血小板剤 | あり | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 3(75.0) | 3(16.7) |
| NSAIDs | あり | 4(36.4) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(25.0) | 5(27.8) |
| コルヒチン | あり | 4(36.4) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 2(50.0) | 6(33.3) |
| その他（内服） | あり | 6(54.5) | 2(66.7) | 1(50.0) | 1(100.0) | 2(50.0) | 10(55.6) |
| その他（点眼） | あり | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(25.0) | 1(5.6) |
| その他(外用･その他) | あり | 4(36.4) | 1(33.3) | 1(50.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 5(27.8) |

（xx.x）：%
－：該当なし

### 2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

#### 2.7.3.3.2.1　腸管型ベーチェット病における有効性

##### 2.7.3.3.2.1.1　腸管型ベーチェット病の著効例

腸管型ベーチェット病の著効例の割合を［表 2.7.3.3－2］に示した．総合的に著しい改善効果と評価できる内容として，臨床症状及び画像所見（内視鏡検査）がいずれも消失した場合を著効例と定義しており，完全寛解と評価した．なお，著効例の割合は，投与 14，30，54 週後に評価した．

著効例の割合は，投与 14，30 週後は共に 54.5%（6/11）であり，投与 54 週後は 60.0%（6/10）であった．

臨床症状及び画像所見（内視鏡検査）がいずれも消失する著効例の割合は，早期（投与 14 週後）で半数以上の被験者が完全寛解となり，その割合は投与 54 週後まで維持した．

**表 2.7.3.3－2　腸管型ベーチェット病の著効例の割合（%）の推移**

| | 投与14週後 | 投与30週後 | 投与54週後 | 最終* |
|---|---|---|---|---|
| 著効例の割合 | 54.5(6/11) | 54.5(6/11) | 60.0(6/10) | 63.6(7/11) |

＊：5mg/kg継続例の最終時点，10mg/kg増量例の5mg/kg投与の最終時点，中止例の5mg/kg投与の最終時点

### 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

腸管型ベーチェット病の臨床症状評価及び投与開始日（0 週）から改善した被験者の推移を［表 2.7.3.3－3］，［図 2.7.3.3－2］，［図 2.7.3.3－3］に示した．

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．なお，投与 54 週後に「4：非常に不良」と評価された 1 名（被験者識別コード TA-650BD [redacted] は，投与 38 週後に 10 mg/kg に増量し計 2 回 10 mg/kg 投与した被験者であり，治験終了 2 日後に「ベーチェット症候群」のため入院した．

腸管型ベーチェット病の臨床症状の改善は，本剤投与による早期（投与 2 週後）から認められ，投与 54 週後まで維持した．

**表 2.7.3.3－3　腸管型ベーチェット病の臨床症状評価及び投与開始日（0 週）から改善した被験者の推移**

| | n | 0：症状なし | 1：やや不良 | 2：少し不良 | 3：不良 | 4：非常に不良 | 投与開始日から評価の改善した被験者 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与開始日（0週） | 11 | 0(0.0) | 3 | 5 | 3 | 0 | - |
| 投与2週後 | 11 | 4(36.4) | 4 | 1 | 2 | 0 | 7(63.6) |
| 投与6週後 | 11 | 4(36.4) | 6 | 1 | 0 | 0 | 9(81.8) |
| 投与10週後 | 11 | 6(54.5) | 5 | 0 | 0 | 0 | 9(81.8) |
| 投与14週後 | 11 | 4(36.4) | 6 | 0 | 1 | 0 | 8(72.7) |
| 投与18週後 | 11 | 10(90.9) | 1 | 0 | 0 | 0 | 11(100.0) |
| 投与22週後 | 11 | 6(54.5) | 4 | 1 | 0 | 0 | 10(90.9) |
| 投与26週後 | 11 | 7(63.6) | 3 | 0 | 1 | 0 | 10(90.9) |
| 投与30週後 | 11 | 7(63.6) | 4 | 0 | 0 | 0 | 10(90.9) |
| 投与34週後 | 11 | 7(63.6) | 4 | 0 | 0 | 0 | 10(90.9) |
| 投与38週後 | 11 | 7(63.6) | 2 | 0 | 2 | 0 | 9(81.8) |
| 投与42週後 | 10 | 7(70.0) | 3 | 0 | 0 | 0 | 8(80.0) |
| 投与46週後 | 10 | 8(80.0) | 0 | 2 | 0 | 0 | 8(80.0) |
| 投与50週後 | 10 | 8(80.0) | 2 | 0 | 0 | 0 | 8(80.0) |
| 投与54週後 | 10 | 8(80.0) | 1 | 0 | 0 | 1 | 8(80.0) |
| 最終* | 11 | 8(72.7) | 1 | 1 | 1 | 0 | 9(81.8) |

（xx.x）：%

＊：5mg/kg継続例の最終時点，10mg/kg増量例の5mg/kg投与の最終時点，中止例の5mg/kg投与の最終時点

－：該当なし

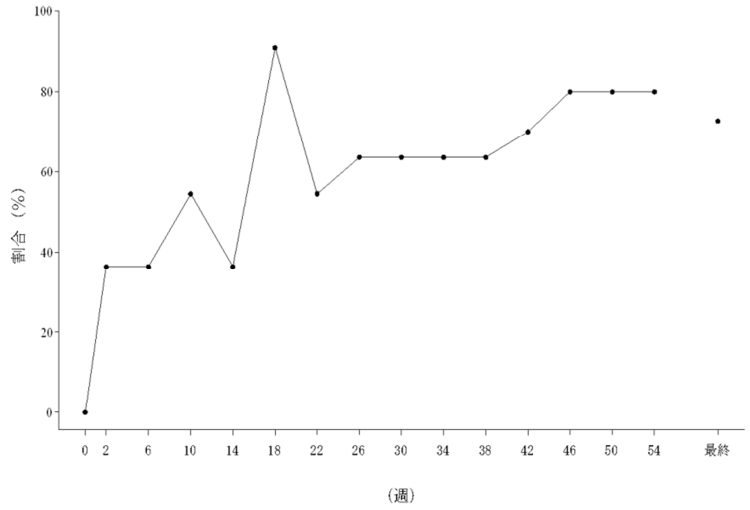



図 2.7.3.3－2　腸管型ベーチェット病に伴う臨床症状の評価における「0：症状なし」の割合

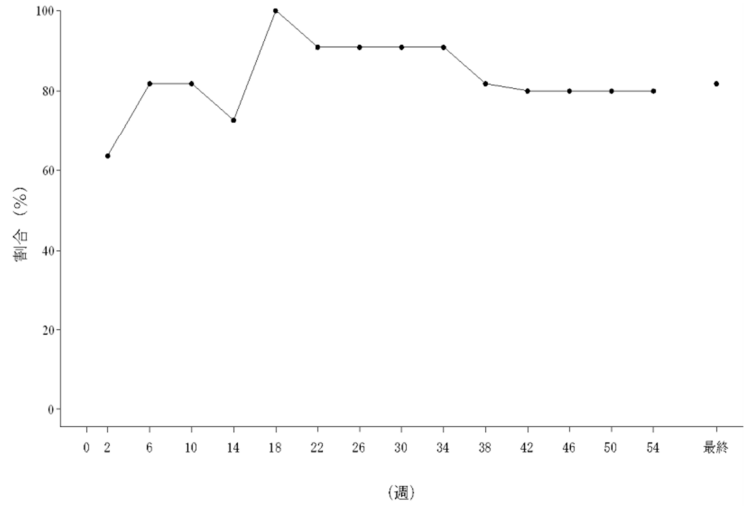



図 2.7.3.3－3　腸管型ベーチェット病に伴う臨床症状の評価における投与開始日（0 週）から評価が改善した被験者の割合

### 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

腸管型ベーチェット病の主病変潰瘍の長径の推移を［表 2.7.3.3－4］，個別推移を［図 2.7.3.3－4］に，主病変潰瘍の長径評価の推移を［表 2.7.3.6－1］及び［図 2.7.3.3－5］に示した．なお，内視鏡所見は，投与 14，30，54 週後に評価した．

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．なお，主病変潰瘍が治癒又は瘢痕化に至らなかった被験者は 2 名であったが，そのうち 1 名は潰瘍径が縮小しており，潰

瘍径が増大した被験者は 1 名のみであった.

腸管型ベーチェット病の画像所見（内視鏡検査）の改善は，早期（投与 14 週後）から認められ，投与 54 週後まで維持した.

**表 2.7.3.3－4　腸管型ベーチェット病の主病変潰瘍の長径（mm）の推移**

| | n | Mean | SD | Min | Max | Q1 | Median | Q3 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与開始日（0週） | 11 | 20.1 | 15.3 | 1 | 50 | 10.0 | 15.0 | 36.0 |
| 投与14週後 | 11 | 3.9 | 8.8 | 0 | 25 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 投与30週後 | 11 | 5.7 | 13.1 | 0 | 38 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 投与54週後 | 9 | 2.2 | 6.7 | 0 | 20 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 最終* | 11 | 5.3 | 12.4 | 0 | 38 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |

＊：5mg/kg継続例の最終時点，10mg/kg増量例の5mg/kg投与の最終時点，中止例の5mg/kg投与の最終時点

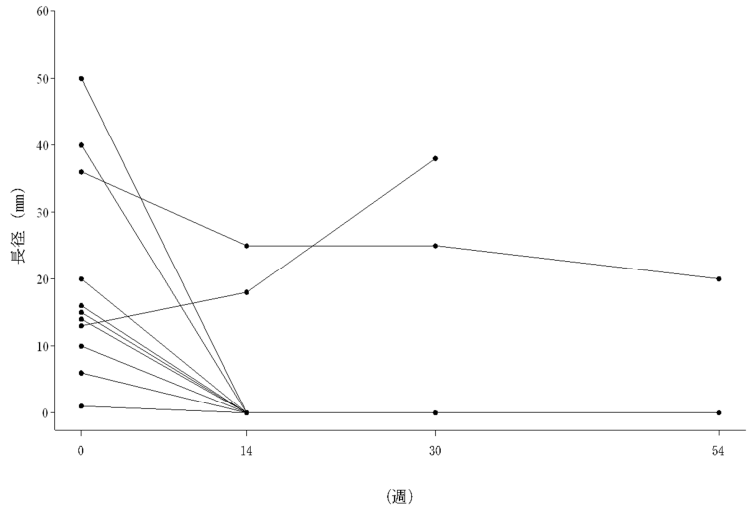



**図 2.7.3.3－4　腸管型ベーチェット病の主病変潰瘍の長径（mm）の個別推移**

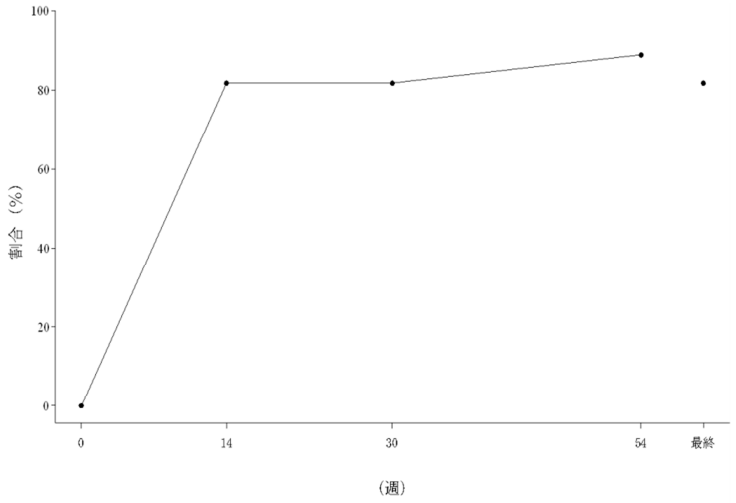



**図 2.7.3.3－5　腸管型ベーチェット病の主病変潰瘍の長径評価の推移における「0：主病変の潰瘍が，治癒又は瘢痕化」の割合**

#### 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

腸管型ベーチェット病の炎症マーカー（CRP）の推移を［表 2.7.3.3－5］に示した．

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．

腸管型ベーチェット病の炎症マーカー（CRP）の改善は，早期（投与 2 週後）から認められ，投与 54 週後まで維持した．

**表 2.7.3.3－5　腸管型ベーチェット病の炎症マーカー（CRP）の推移**

| | 検査値（mg/dL） | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | Mean | SD | Min | Max | Q1 | Median | Q3 |
| 投与開始日（0週） | 11 | 0.45 | 0.56 | 0.0 | 1.6 | 0.00 | 0.20 | 1.00 |
| 投与2週後 | 11 | 0.05 | 0.15 | 0.0 | 0.5 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 投与6週後 | 11 | 0.10 | 0.09 | 0.0 | 0.3 | 0.00 | 0.10 | 0.10 |
| 投与10週後 | 11 | 0.25 | 0.35 | 0.0 | 1.2 | 0.00 | 0.10 | 0.30 |
| 投与14週後 | 10 | 0.39 | 0.45 | 0.0 | 1.1 | 0.00 | 0.15 | 0.80 |
| 投与18週後 | 11 | 0.26 | 0.65 | 0.0 | 2.2 | 0.00 | 0.10 | 0.10 |
| 投与22週後 | 11 | 0.76 | 1.92 | 0.0 | 6.5 | 0.00 | 0.10 | 0.50 |
| 投与26週後 | 11 | 0.51 | 1.16 | 0.0 | 3.7 | 0.00 | 0.00 | 0.10 |
| 投与30週後 | 11 | 0.79 | 1.25 | 0.0 | 3.5 | 0.00 | 0.10 | 2.20 |
| 投与34週後 | 11 | 0.50 | 1.07 | 0.0 | 3.4 | 0.00 | 0.00 | 0.30 |
| 投与38週後 | 11 | 1.60 | 3.61 | 0.0 | 11.7 | 0.00 | 0.10 | 0.60 |
| 投与42週後 | 10 | 0.18 | 0.37 | 0.0 | 1.2 | 0.00 | 0.00 | 0.20 |
| 投与46週後 | 10 | 0.47 | 1.31 | 0.0 | 4.2 | 0.00 | 0.00 | 0.10 |
| 投与50週後 | 10 | 0.35 | 0.97 | 0.0 | 3.1 | 0.00 | 0.05 | 0.10 |
| 投与54週後 | 10 | 1.10 | 3.20 | 0.0 | 10.2 | 0.00 | 0.10 | 0.20 |
| 最終* | 11 | 1.45 | 3.55 | 0.0 | 11.7 | 0.00 | 0.10 | 0.20 |

＊：5mg/kg継続例の最終時点，10mg/kg増量例の5mg/kg投与の最終時点，中止例の5mg/kg投与の最終時点

#### 2.7.3.3.2.1.5　腸管型ベーチェット病の QOL の改善

##### 2.7.3.3.2.1.5.1　VAS

VAS 及び変化量を［表 2.7.3.6－2］に示した．なお，VAS（腸管型ベーチェット病に伴う具合）は低いほど QOL が良いことを意味する．

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．投与開始日（0 週）からの変化量（平均値±SD）は，それぞれ-12.8±39.3 mm，-23.2±32.4 mm，-24.5±36.6 mm，-34.6±40.3 mm と経時的に改善した．投与開始日（0 週）との比較において，11 名中 8 名は最終評価時点で改善しており，そのうち 5 名はすべての評価時期で改善した．

#### 2.7.3.3.2.1.5.2　SF-36

SF-36 のサマリースコア及び変化量を［表 2.7.3.6－3］に示した．なお，SF-36 はスコアが低いほど QOL が障害されていることを意味する．

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．投与開始日（0 週）からの変化量（平均値±SD）はそれぞれ 9.6±14.9，5.9±17.9，10.8±15.8 と，投与 54 週後まで改善効果を維持した．投与開始日（0 週）との比較において，投与開始日（0 週）に国民標準値（50）より低い値を示した 8 名中 6 名は最終評価時点で改善しており，そのうち 5 名はすべての評価時期で改善した．

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．投与開始日（0 週）からの変化量（平均値±SD）は，それぞれ 2.6±8.8，4.7±12.5，2.4±15.4 であった．投与開始日（0 週）に国民標準値（50）より低い値を示した 7 名中 5 名は，投与開始日（0 週）と比べてすべての評価時期で改善した．

以上，腸管型ベーチェット病の VAS，SF-36 の結果から，早期から QOL の改善効果が認められ，その効果が投与 54 週後まで維持した．

#### 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

投与開始日（0 週）にステロイドを使用していた 8 名を対象に，ステロイドの減量及び離脱を検討した．ステロイドを減量・離脱した被験者数を［表 2.7.3.6－4］に示した．

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．なお，治験中にステロイドを新規開始，又は投与開始日（0 週）の用量から増量した被験者はいなかった．

本剤投与により症状の改善を維持しつつ，ステロイドの減量又は離脱が可能となる被験者が確認された．

### 2.7.3.3.2.1.7　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 2.7.3.3－6］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 2.7.3.3－6　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<br>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<br>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）．<br>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）<br>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 | ［1］ |
| 10 | 平均 37.7 歳 | 男 3<br>女 7 | 3 mg/kg，0，2，6 週，以降 8 週間隔投与<br>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．<br>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．<br>ステロイド減量効果確認．<br>ステロイド使用量：22.0 mg/日（投与前）→1.8 mg/日（24 ヶ月後）<br>回盲部潰瘍消失率：6 ヶ月 50%（5/10），12 ヶ月 90%（9/10）<br>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 | ［2］ |
| 6 | 32～51 歳 | 男 3<br>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）<br>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 | ［3］ |
| 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 | ［4］ |
| 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 | ［5］ |
| 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 | ［6］ |

| 患者数 | 年齢 | 性別 | 用量<br>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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 21 | 平均42.3歳 | 男 5<br>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%.<br>（増量及び投与間隔の短縮 13 名<br>3 名が効果不良のため投与中止）<br>潰瘍治癒率 66.7%<br>疾患活動性は有意に改善<br>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）<br>重篤な有害事象なし | 日本 | ［7］<br>［8］ |
| 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 | ［9］ |
| 4 | 不明 | 不明 | 用量不明<br>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.<br>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 | ［10］ |

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［7］，［8］.

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［1］.

#### 2.7.3.3.2.2　神経型ベーチェット病における有効性

神経型ベーチェット病は，急性型2名，慢性進行型1名と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.

##### 2.7.3.3.2.2.1　神経型（急性型）ベーチェット病における有効性

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．なお，急性型は，総合的に著しい改善効果と評価できる内容として，臨床症状及び画像所見（頭部MRI検査）の消失に加え，炎症マーカーである髄液検査値（細胞数，IL-6濃度）が低下した場合を著効例と定義した.

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（神経型（急性型）ベーチェット病に伴う具合）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.

頭部MRI検査において，実施医療機関判定，中央判定共に，投与2，14，30，54週後の評価はいずれも高信号域縮小であった．画像所見について，投与2週後に認められた高信号域の縮小は，投与14，30，54週後でも維持しており，投与54週後では更に縮小した.

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，慢性症状として頭痛を有しており，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（神経型（急性型）ベーチェット病に伴う具合）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.

頭部MRI検査の画像所見について，実施医療機関判定では，投与開始日（0週）と比較して投与14週後，中止時のいずれも変化なく高信号域ありと判定されたが，中央判定では，投与14週後に高信号域の縮小を認め，中止時は更に縮小したと判定された.

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.

#### 2.7.3.3.2.2.2 神経型（慢性進行型）ベーチェット病における有効性

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［11］とされているため，臨床症状や画像所見（頭部 MRI 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．総合的に著しい改善効果と評価できる内容として，臨床症状及び画像所見（頭部 MRI 検査）が悪化せず，炎症マーカーである髄液中 IL-6 濃度が低下している場合を著効例と定義した．

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，髄液中の IL-6 濃度は 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（神経型（慢性進行型）ベーチェット病に伴う具合）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．

頭部 MRI 検査において，実施医療機関判定，中央判定共に，投与 14，30，54 週後の評価はいずれも脳幹面積不変であり，画像所見はいずれも特記すべき所見なしと判定された．なお，中央判定で実施された脳幹面積の算出結果においても，投与 14，30，54 週後の値に統計的な差はないと判断された．

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，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，客観的な評価項目である画像所見，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得られており，本剤投与による有効性が確認された．3 名中 2 名がステロイドの減量が可能となり，減量した 2 名は著効例ではなかったものの，減量下においても改善効果を示した．残りの 1 名はステロイド使用量は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において著効例となり，改善効果を示した．

## 表 2.7.3.3－7 神経型（急性型）ベーチェット病被験者の有効性評価項目の推移

| 被験者識別コード | 評価時期 | 著効評価 | 臨床症状 | | 発作発現頻度（回） | 頭部MRI検査 | | | 髄液検査 | | VAS評価（mm） | SF-36評価サマリースコア | | ステロイド使用量（mg） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 評価 | 内容 | | 実施医療機関 | | 中央判定 | 細胞数 | IL-6濃度（pg/ml） | | 身体的健康度 | 精神的健康度 | |
| | | | | | | 評価 | 所見 | 評価 | | | | | | |
| TA-650BD-[redacted] | 投与開始日（0週） | | | 発熱・10/14、10/15 38℃台→カロナール400mg内服にて対処・10/19～10/30 38℃前後→カロナール400mg内服にて対処 頭痛・10/6、10/7→カロナール400mg内服・10/14～10/28→カロナール400mg内服 | | 高信号域あり | 右レンズ核後部から内包後脚にT2強調とFLAIR法で高信号 右内包膝部から淡蒼球に小さなT2強調像で高信号 | 高信号域あり | 37/μL | 145 | 52 | 19.3 | 30.4 | 10 |
| | 投与2週後 | | 症状なし | | | 高信号域縮小 | 右レンズ核後部から右内包後脚にかけてT2強調像とFLAIR法でみとめた、高信号域は縮小 右内包膝部から淡蒼球にT2強調像で認められる、高信号域縮小 | 高信号域縮小 | 7/μL | 1.8 | 41 | | | 10 |
| | 投与6週後 | | 症状なし | | | | | | | | 1 | | | 10 |
| | 投与10週後 | | 症状なし | | | | | | | | 0 | | | 10 |
| | 投与14週後 | × | 症状なし | | | 高信号域縮小 | 新たな高信号域の出現はなし 右レンズ核後部から内包後脚にT2強調とFLAIR法で高信号域縮小 右内包膝部～淡蒼球にT2強調で認められる小さな高信号域縮小 | 高信号域縮小 | 4/μl | 2.2 | 2 | 44.6 | 51.5 | 10 |
| | 投与18週後 | | 症状なし | | | | | | | | 6 | | | 10 |
| | 投与22週後 | | 改善 | 頭痛あり 軽度 | | | | | | | 3 | | | 10 |
| | 投与26週後 | | 症状なし | | | | | | | | 2 | | | 10 |
| | 投与30週後 | × | 症状なし | | 1*1 | 高信号域縮小 | 新たな異常信号出現なし 20[redacted]年2月4日と比較して右内包膝部、淡蒼球の小さなT2W高信号域変化なし 右レンズ核後部から右内包後脚の異常信号域もほとんどみとめない。 | 高信号域縮小 | 1/μL | 1.4 | 0 | 57.2 | 52.7 | 7.5 |
| | 投与34週後 | | 症状なし | | | | | | | | 0 | | | 7.5 |
| | 投与38週後 | | 症状なし | | | | | | | | 0 | | | 6.25 |
| | 投与42週後 | | 症状なし | | | | | | | | 0 | | | 6.25 |
| | 投与46週後 | | 症状なし | | | | | | | | 0 | | | 6.25 |
| | 投与50週後 | | 症状なし | | | | | | | | 0 | | | 6.25 |
| | 投与54週後 | × | 症状なし | | 0*2 | 高信号域縮小 | 拡散強調画像で異常信号なし。右内包膝部、淡蒼球にT2WIで小さな高信号あり 右内包膝部の信号強度変化ないが淡蒼球の病変の信号強度は淡くなっている。以前の右レンズ核後部から右内包後脚にかけての異常信号域は、前回同様ほとんどみとめない 新規異常信号なし。 | 高信号域縮小 | 1以下/μL | 1.5 | 0 | 53.8 | 57.3 | 7.5 |

著効：○
著効でない：×

*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

空欄は該当なし

| 被験者識別コード | 評価時期 | 著効評価 | 臨床症状 | | 発作発現頻度(回) | 頭部MRI検査 | | | 髄液検査 | | VAS評価(mm) | SF-36評価サマリースコア | | ステロイド使用量(mg) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 評価 | 内容 | | 実施医療機関 | | 中央判定 | 細胞数 | IL-6濃度(pg/ml) | | 身体的健康度 | 精神的健康度 | |
| | | | | | | 評価 | 所見 | 評価 | | | | | | |
| TA-650BD-[redacted] | 投与開始日(0週) | | | 急性症状としては症状なし 慢性症状としては時に頭痛を訴える。 | | 高信号域あり | 右前頭・頭頂葉T2延長域あり | 高信号域あり | 3/mm^3 | 2.5 | 30 | 28.1 | 48.5 | 22.5 |
| | 投与2週後 | | 症状なし | 前回評価後から、2～3日慢性的な頭痛は持続したが現在は症状なし。 | | | | | | | 7 | | | 22.5 |
| | 投与6週後 | | 症状なし | | | | | | | | 10 | | | 20 |
| | 投与10週後 | | 改善 | 慢性症状として軽度の頭重感あり。 | | | | | | | 30 | | | 17.5 |
| | 投与14週後 | × | 改善 | 慢性症状としての軽い頭痛あり、2週間前より夜のみ症状あり。 | | 高信号域あり | 右前頭、頭頂葉にT2延長域あり。0週と比較して変化なし | 高信号域縮小 | 2/mm^3 | 23.0 | 61 | 25.0 | 42.1 | 15 |
| | 投与18週後 | | 改善 | 慢性症状としての軽度頭重感、および9/17のみ少し重い頭痛あり。 | | | | | | | 47 | | | 14 |
| | 投与22週後 | | 不変 | 慢性症状としての軽度頭痛あり、10/17より持続している。 | | | | | | | 66 | | | 14 |
| | 中止時 | × | 症状なし | | 0*3 | 高信号域あり | 右前頭・頭頂葉にT2延長域あり。前回と比較して大きな変化なし。異常増強効果は見られない。 | 高信号域縮小 | 2/mm^3 | 6.5 | 6 | 37.1 | 48.1 | 13 |

著効：○
著効でない：×

*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

空欄は該当なし

## 表 2.7.3.3－8　神経型（慢性進行型）ベーチェット病被験者の有効性評価項目の推移

| 被験者識別コード | 評価時期 | 著効評価 | 臨床症状 | | 頭部MRI検査 | | | | 髄液検査 | VAS評価 (mm) | SF-36評価サマリースコア | | ステロイド使用量 (mg) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 評価 | 内容 | 実施医療機関 | | 中央判定 | | IL-6濃度 (pg/ml) | | 身体的健康度 | 精神的健康度 | |
| | | | | | 評価 | 所見 | 評価 | 脳幹面積 | | | | | |
| TA-650BD-[redacted] | 投与開始日（0週） | | | わずかに応答が緩慢なときがある | | 特記すべき所見なし | | 中脳：87.1±1.7mm^2<br>橋：597.9±0.3mm^2 | 64.5 | 42 | 49.6 | 49.2 | 18 |
| | 投与2週後 | | 不変 | わずかに応答が緩慢なときがあり、著変なし。 | | | | | 430.0 | 51 | | | 18 |
| | 投与6週後 | | 症状なし | | | | | | | 34 | | | 18 |
| | 投与10週後 | | 改善 | 受け応えがスムーズとなった。 | | | | | | 39 | | | 18 |
| | 投与14週後 | ○ | 症状なし | | 脳幹面積不変 | 特記すべき所見なし | 脳幹面積不変 | 中脳：93.3±2.8mm^2<br>橋：580.7±8.6mm^2 | 35.1 | 22 | 35.4 | 49.2 | 18 |
| | 投与18週後 | | 症状なし | | | | | | | 42 | | | 18 |
| | 投与22週後 | | 症状なし | | | | | | | 37 | | | 18 |
| | 投与26週後 | | 症状なし | | | | | | | 35 | | | 18 |
| | 投与30週後 | ○ | 症状なし | | 脳幹面積不変 | 特記すべき所見なし。 | 脳幹面積不変 | 中脳：91.1±0.5mm^2<br>橋：592.9±2.0mm^2 | 5.4 | 30 | | | 18 |
| | 投与34週後 | | 症状なし | | | | | | | 25 | | | 18 |
| | 投与38週後 | | 症状なし | | | | | | | 23 | | | 18 |
| | 投与42週後 | | 症状なし | | | | | | | 26 | | | 18 |
| | 投与46週後 | | 症状なし | | | | | | | 23 | | | 18 |
| | 投与50週後 | | 症状なし | | | | | | | 23 | | | 18 |
| | 投与54週後 | ○ | 症状なし | | 脳幹面積不変 | 特記すべき所見なし | 脳幹面積不変 | 中脳：93.7±1.9mm^2<br>橋：589.5±3.6mm^2 | 32.1 | 17 | 50.7 | 39.0 | 18 |

著効：○
著効でない：×

空欄は該当なし

### 2.7.3.3.2.2.3 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 2.7.3.3－9］に示した.

表 2.7.3.3－9 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<br>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<br>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，<br>脳幹部病変が不変若しくは改善7名，1名不明，<br>効果減弱1名，<br>ステロイド減量効果確認. | － | イタリア | ［12］ |
| 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 | ［13］ |
| 5 | 41～71歳 | 男3<br>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）<br>非ホジキンリンパ腫（53歳女） | イタリア | ［14］ |
| 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.<br>髄液中IL-6濃度の低下の維持効果を確認. | － | 日本 | ［15］ |
| 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 | ［16］ |
| 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 | ［17］ |
| 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 | ［18］ |
| 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 | ［19］ |
| 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 | ［20］ |

| 患者数 | 年齢 | 性別 | 用量<br>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 | 40 歳 | 男 | 5 mg/kg，0，2，6 週，以降 8 週間隔<br>→5 週間隔<br>→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 | [21] |
| 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 | [22] |
| 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 | [23] |
| 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 | [24] |
| 1 | 37 歳 | 男 | 5 mg/kg，0，2，6 週，以降 8 週間隔投与<br>→6 週間隔投与<br>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 | [25] |
| 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．<br>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 | [26] |
| 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 | [27] |
| 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 | [28] |

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 [25]，[27]．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 [12]．

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［13］．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［26］．

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［29］．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．

#### 2.7.3.3.2.3　血管型ベーチェット病における有効性

##### 2.7.3.3.2.3.1　血管型ベーチェット病の著効例

血管型ベーチェット病の著効例の割合を［表 2.7.3.3－10］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．総合的に著しい改善効果と評価できる内容として，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）がいずれも低下している場合を著効例と定義し，投与14，30，54週後に評価した．

全4名が投与14週後には著効例となり，投与30，54週後も著効例のまま推移した．

早期（投与14週後）から効果が認められ，投与54週後まで維持した．

**表 2.7.3.3－10　血管型ベーチェット病の著効例の割合（%）の推移**

| | 投与14週後 | 投与30週後 | 投与54週後 | 最終* |
|---|---|---|---|---|
| 著効例の割合 | 100.0(4/4) | 100.0(4/4) | 100.0(4/4) | 100.0(4/4) |

＊：5mg/kg継続例の最終時点，10mg/kg増量例の5mg/kg投与の最終時点，中止例の5mg/kg投与の最終時点

##### 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

血管型ベーチェット病の臨床症状評価の推移を［表 2.7.3.3－11］に示した．血管型ベーチェット病の臨床症状評価においては，臨床症状が進行しないこと，すなわち悪化しないことを評価した．

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．

静脈病変を有する 3 名では，投与開始日（0 週）に認められた痛みや腫脹が速やかに消失又は軽快し，静脈炎に伴う皮膚の潰瘍病変は徐々に縮小し投与 54 週後には半分以下になった．動脈病変を有する 1 名では，動脈閉塞のため血圧測定及び橈骨動脈触知が不能であったが，本剤投与により徐々に症状改善し，投与 54 週後にはいずれも可能となった．

血管型ベーチェット病の臨床症状の改善は，早期（投与 2 週後）から認められ，投与 54 週後まで維持した．

**表 2.7.3.3－11　血管型ベーチェット病の臨床症状評価の推移**

| | n | 0：症状なし | 1：改善 | 2：不変 | 3：悪化 |
|---|---|---|---|---|---|
| 投与2週後 | 4 | 1(25.0) | 2(75.0) | 1(100.0) | 0 |
| 投与6週後 | 4 | 1(25.0) | 2(75.0) | 1(100.0) | 0 |
| 投与10週後 | 4 | 1(25.0) | 2(75.0) | 1(100.0) | 0 |
| 投与14週後 | 4 | 1(25.0) | 2(75.0) | 1(100.0) | 0 |
| 投与18週後 | 4 | 0(0.0) | 4(100.0) | 0(100.0) | 0 |
| 投与22週後 | 4 | 0(0.0) | 3(75.0) | 1(100.0) | 0 |
| 投与26週後 | 4 | 0(0.0) | 3(75.0) | 1(100.0) | 0 |
| 投与30週後 | 4 | 0(0.0) | 4(100.0) | 0(100.0) | 0 |
| 投与34週後 | 4 | 0(0.0) | 3(75.0) | 1(100.0) | 0 |
| 投与38週後 | 4 | 0(0.0) | 4(100.0) | 0(100.0) | 0 |
| 投与42週後 | 4 | 0(0.0) | 4(100.0) | 0(100.0) | 0 |
| 投与46週後 | 4 | 0(0.0) | 4(100.0) | 0(100.0) | 0 |
| 投与50週後 | 4 | 0(0.0) | 4(100.0) | 0(100.0) | 0 |
| 投与54週後 | 4 | 0(0.0) | 4(100.0) | 0(100.0) | 0 |
| 最終* | 4 | 0(0.0) | 4(100.0) | 0(100.0) | 0 |

（xx.x）：累積%
＊：5mg/kg継続例の最終時点，10mg/kg増量例の5mg/kg投与の最終時点，中止例の5mg/kg投与の最終時点

### 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

血管型ベーチェット病の画像所見（CT，PET/CT 検査）の推移を［表 2.7.3.3－12］に示した．なお，画像所見（CT，PET/CT 検査）は，投与 14，30，54 週後に評価した．画像所見（CT，PET/CT 検査）では，臨床症状と同様に炎症が進行しないこと，すなわち炎症が悪化しないことを評価した．

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．

下肢深部静脈血栓症の被験者（被験者識別コード TA-650BD [redacted]）では，実施医療機関判定，中央判定共に，投与 14，30，54 週後の評価はいずれも改善であった．画像所見について，投与開始日（0 週）に認められた血栓が，実施医療機関判定では投与 14，30，54 週後のいずれも消失と判定され，中央判定では投与 14 週後は縮小，投与 30，54 週後は消失と判定され

た．下腿の血栓性静脈炎の被験者（被験者識別コード TA-650BD[redacted]　では，実施医療機関判定，中央判定共に，投与 14，30，54 週後の評価はいずれも改善であった．画像所見について，実施医療機関判定では投与 14 週後に右下腿の集積は軽度残存，左下腿の集積はほぼ消失，投与 30，54 週後は右下腿の集積は消失，左下腿はほぼ消失と判定され，中央判定では投与 14 週後から炎症程度の減弱が見られ，投与 30，54 週後の炎症程度は更に弱くなったと判定された．下腿の静脈炎の被験者（被験者識別コード TA-650BD-[redacted]）では，実施医療機関，中央判定共に，投与 14，30，54 週後の評価はいずれも不変であった．投与 14，30，54 週後の画像所見に変化は見られなかったが，治験中の悪化は認められなかった．右腋窩動脈閉塞の被験者（被験者識別コード TA-650BD-[redacted]）では，実施医療機関判定では投与 14 週後は不変，投与 30，54 週後は改善であったが，中央判定ではいずれも改善であった．画像所見について，実施医療機関判定では投与 14 週後は著変なく，投与 30，54 週後は血管の開存が認められ，中央判定では投与 14 週後に動脈内腔の開通がわずかに認められ，投与 30，54 週後は更に開通していると判定された．

血管型ベーチェット病の画像所見（CT，PET/CT 検査）の改善は，早期（投与 14 週後）から認められ，投与 54 週後まで維持した．

**表 2.7.3.3－12　血管型ベーチェット病の画像所見（CT，PET/CT 検査）の推移**

| | n | 0：改善 | 1：不変 | 2：悪化 |
|---|---|---|---|---|
| 投与14週後 | 4 | 3(75.0) | 1(100.0) | 0 |
| 投与30週後 | 4 | 3(75.0) | 1(100.0) | 0 |
| 投与54週後 | 4 | 3(75.0) | 1(100.0) | 0 |
| 最終* | 4 | 3(75.0) | 1(100.0) | 0 |

（xx.x）：累積％
＊：5mg/kg継続例の最終時点，10mg/kg増量例の5mg/kg投与の最終時点，中止例の5mg/kg投与の最終時点

### 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

血管型ベーチェット病の炎症マーカー（CRP，ESR）及び変化量の推移を［表 2.7.3.3－13］に，各マーカーの個別推移を［図 2.7.3.3－6］，［図 2.7.3.3－7］に示した．

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．投与開始日（0 週）からの CRP の変化量（中央値）は，投与 2，14，30，54 週後でそれぞれ-0.60 mg/dL，-0.60 mg/dL，-0.75 mg/dL，-0.85 mg/dL と低下を維持した．

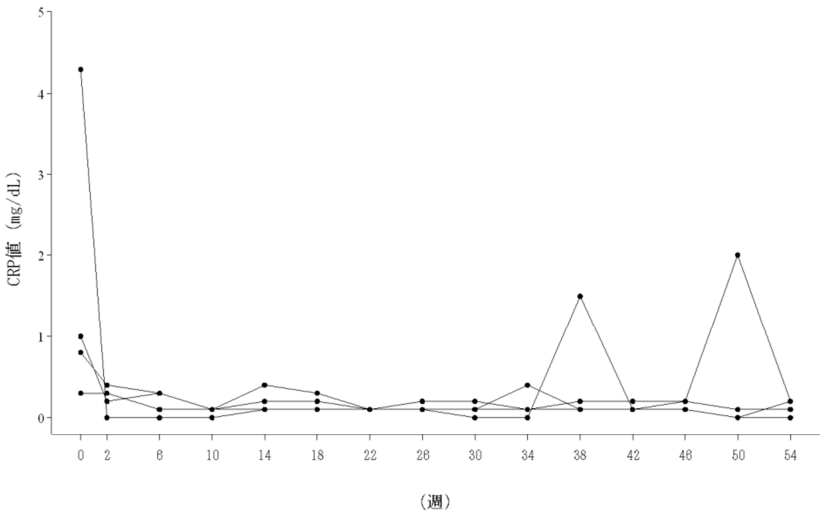
ESR（中央値）は，投与開始日（0 週）で 31.0 mm/hr であったが，投与 2 週後には 11.0 mm/hr に低下し，投与 14，30，54 週後はそれぞれ 8.5 mm/hr，4.5 mm/hr，6.5 mm/hr と低下を維持した．投与開始日（0 週）からの ESR の変化量（中央値）は，投与 2，14，30，54 週後でそれぞれ-18.0 mm/hr，-18.5 mm/hr，-22.5 mm/hr，-22.5 mm/hr と低下を維持した．

血管型ベーチェット病の炎症マーカー（CRP，ESR）の改善は，早期（投与 2 週後）から認められ，投与 54 週後まで維持した．

## 表 2.7.3.3－13　血管型ベーチェット病の炎症マーカー（CRP 及び ESR）及び変化量の推移

| | | 検査値 | | | | | | | | 変化量 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | Mean | SD | Min | Max | Q1 | Median | Q3 | n | Mean | SD | Min | Max | Q1 | Median | Q3 |
| CRP (mg/dL) | 投与開始日（0週） | 4 | 1.60 | 1.82 | 0.3 | 4.3 | 0.55 | 0.90 | 2.65 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | 投与2週後 | 4 | 0.23 | 0.17 | 0.0 | 0.4 | 0.10 | 0.25 | 0.35 | 4 | -1.38 | 1.98 | -4.3 | 0.0 | -2.55 | -0.60 | -0.20 |
| | 投与6週後 | 4 | 0.18 | 0.15 | 0.0 | 0.3 | 0.05 | 0.20 | 0.30 | 4 | -1.43 | 1.93 | -4.3 | -0.2 | -2.50 | -0.60 | -0.35 |
| | 投与10週後 | 4 | 0.08 | 0.05 | 0.0 | 0.1 | 0.05 | 0.10 | 0.10 | 4 | -1.53 | 1.87 | -4.3 | -0.2 | -2.60 | -0.80 | -0.45 |
| | 投与14週後 | 4 | 0.20 | 0.14 | 0.1 | 0.4 | 0.10 | 0.15 | 0.30 | 4 | -1.40 | 1.88 | -4.2 | -0.2 | -2.50 | -0.60 | -0.30 |
| | 投与18週後 | 4 | 0.18 | 0.10 | 0.1 | 0.3 | 0.10 | 0.15 | 0.25 | 4 | -1.43 | 1.87 | -4.2 | -0.2 | -2.50 | -0.65 | -0.35 |
| | 投与22週後 | 4 | 0.10 | 0.00 | 0.1 | 0.1 | 0.10 | 0.10 | 0.10 | 4 | -1.50 | 1.82 | -4.2 | -0.2 | -2.55 | -0.80 | -0.45 |
| | 投与26週後 | 4 | 0.13 | 0.05 | 0.1 | 0.2 | 0.10 | 0.10 | 0.15 | 4 | -1.48 | 1.84 | -4.2 | -0.2 | -2.55 | -0.75 | -0.40 |
| | 投与30週後 | 4 | 0.10 | 0.08 | 0.0 | 0.2 | 0.05 | 0.10 | 0.15 | 4 | -1.50 | 1.89 | -4.3 | -0.2 | -2.60 | -0.75 | -0.40 |
| | 投与34週後 | 4 | 0.15 | 0.17 | 0.0 | 0.4 | 0.05 | 0.10 | 0.25 | 4 | -1.45 | 1.91 | -4.3 | -0.2 | -2.50 | -0.65 | -0.40 |
| | 投与38週後 | 4 | 0.48 | 0.68 | 0.1 | 1.5 | 0.10 | 0.15 | 0.85 | 4 | -1.13 | 1.15 | -2.8 | -0.2 | -1.85 | -0.75 | -0.40 |
| | 投与42週後 | 4 | 0.13 | 0.05 | 0.1 | 0.2 | 0.10 | 0.10 | 0.15 | 4 | -1.48 | 1.84 | -4.2 | -0.2 | -2.55 | -0.75 | -0.40 |
| | 投与46週後 | 4 | 0.15 | 0.06 | 0.1 | 0.2 | 0.10 | 0.15 | 0.20 | 4 | -1.45 | 1.86 | -4.2 | -0.1 | -2.55 | -0.75 | -0.35 |
| | 投与50週後 | 4 | 0.53 | 0.98 | 0.0 | 2.0 | 0.00 | 0.05 | 1.05 | 4 | -1.08 | 2.47 | -4.3 | 1.7 | -2.65 | -0.85 | 0.50 |
| | 投与54週後 | 4 | 0.13 | 0.10 | 0.0 | 0.2 | 0.05 | 0.15 | 0.20 | 4 | -1.48 | 1.79 | -4.1 | -0.1 | -2.55 | -0.85 | -0.40 |
| | 最終* | 4 | 0.13 | 0.10 | 0.0 | 0.2 | 0.05 | 0.15 | 0.20 | 4 | -1.48 | 1.79 | -4.1 | -0.1 | -2.55 | -0.85 | -0.40 |
| ESR (mm/hr) | 投与開始日（0週） | 4 | 28.5 | 9.3 | 16 | 36 | 21.5 | 31.0 | 35.5 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | 投与2週後 | 4 | 10.8 | 5.4 | 4 | 17 | 7.0 | 11.0 | 14.5 | 4 | -17.8 | 12.8 | -31 | -4 | -28.5 | -18.0 | -7.0 |
| | 投与6週後 | 4 | 7.8 | 5.6 | 2 | 13 | 3.0 | 8.0 | 12.5 | 4 | -20.8 | 7.9 | -31 | -14 | -27.0 | -19.0 | -14.5 |
| | 投与10週後 | 4 | 7.0 | 4.6 | 3 | 11 | 3.0 | 7.0 | 11.0 | 4 | -21.5 | 8.7 | -32 | -13 | -28.5 | -20.5 | -14.5 |
| | 投与14週後 | 4 | 8.3 | 5.5 | 3 | 13 | 3.5 | 8.5 | 13.0 | 4 | -20.3 | 8.5 | -31 | -13 | -27.0 | -18.5 | -13.5 |
| | 投与18週後 | 4 | 7.0 | 5.0 | 2 | 13 | 3.0 | 6.5 | 11.0 | 4 | -21.5 | 7.3 | -31 | -14 | -27.0 | -20.5 | -16.0 |
| | 投与22週後 | 4 | 7.0 | 5.7 | 2 | 15 | 3.0 | 5.5 | 11.0 | 4 | -21.5 | 7.0 | -31 | -14 | -26.0 | -20.5 | -17.0 |
| | 投与26週後 | 4 | 6.8 | 5.1 | 1 | 11 | 2.5 | 7.5 | 11.0 | 4 | -21.8 | 7.6 | -31 | -15 | -28.0 | -20.5 | -15.5 |
| | 投与30週後 | 4 | 6.8 | 4.9 | 4 | 14 | 4.0 | 4.5 | 9.5 | 4 | -21.8 | 8.2 | -31 | -11 | -27.0 | -22.5 | -16.5 |
| | 投与34週後 | 4 | 7.8 | 6.6 | 2 | 16 | 2.5 | 6.5 | 13.0 | 4 | -20.8 | 7.9 | -32 | -14 | -26.0 | -18.5 | -15.5 |
| | 投与38週後 | 4 | 8.0 | 4.3 | 2 | 12 | 5.0 | 9.0 | 11.0 | 4 | -20.5 | 6.0 | -27 | -14 | -25.5 | -20.5 | -15.5 |
| | 投与42週後 | 4 | 8.3 | 4.3 | 2 | 12 | 5.5 | 9.5 | 11.0 | 4 | -20.3 | 5.2 | -25 | -14 | -24.5 | -21.0 | -16.0 |
| | 投与46週後 | 4 | 7.5 | 4.0 | 2 | 11 | 4.5 | 8.5 | 10.5 | 4 | -21.0 | 6.6 | -28 | -14 | -26.5 | -21.0 | -15.5 |
| | 投与50週後 | 4 | 7.8 | 4.5 | 2 | 13 | 5.0 | 8.0 | 10.5 | 4 | -20.8 | 13.2 | -33 | -3 | -30.5 | -23.5 | -11.0 |
| | 投与54週後 | 4 | 6.0 | 3.6 | 2 | 9 | 3.0 | 6.5 | 9.0 | 4 | -22.5 | 7.9 | -31 | -14 | -29.0 | -22.5 | -16.0 |
| | 最終* | 4 | 6.0 | 3.6 | 2 | 9 | 3.0 | 6.5 | 9.0 | 4 | -22.5 | 7.9 | -31 | -14 | -29.0 | -22.5 | -16.0 |

＊：5mg/kg継続例の最終時点，10mg/kg増量例の5mg/kg投与の最終時点，中止例の5mg/kg投与の最終時点
－：該当なし




## 図 2.7.3.3－6　血管型ベーチェット病の炎症マーカー（CRP）の個別推移

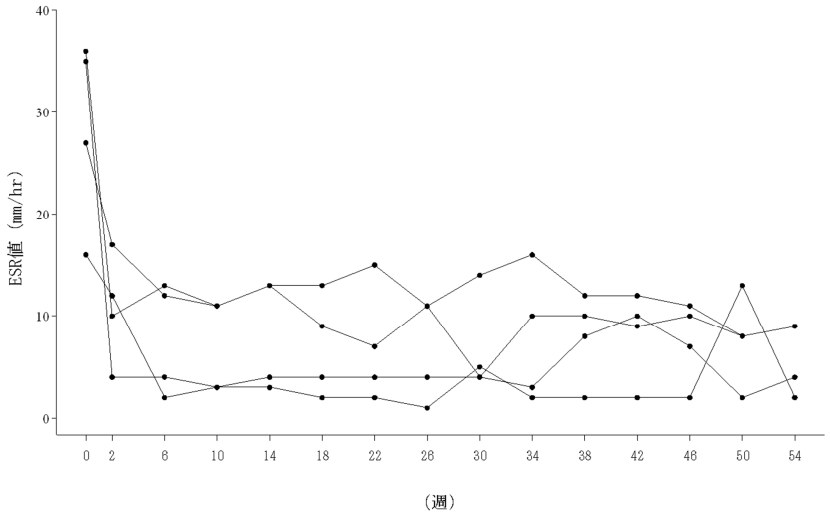



図 2.7.3.3－7　血管型ベーチェット病の炎症マーカー（ESR）の個別推移

### 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

血管型ベーチェット病の静脈血栓の発現頻度を［表 2.7.3.3－14］に示した．

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．

表 2.7.3.3－14　血管型ベーチェット病の静脈血栓の発現頻度（回）

| | n | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与開始後（0週）から投与30週評価時 | 4 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与30週評価後から投与54週評価時 | 4 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

### 2.7.3.3.2.3.6　血管型ベーチェット病の QOL の改善

#### 2.7.3.3.2.3.6.1　VAS

VAS 及び変化量を［表 2.7.3.6－2］に示した．なお，VAS（血管型ベーチェット病に伴う具合）は低いほど QOL が良いことを意味する．

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．投与開始日（0 週）からの変化量（平均値±SD）は，それぞれ-28.8±27.6 mm，-27.0±34.1 mm，-28.8±33.0 mm，-29.3±29.3 mm と改善効果を維持した．投与開始日（0 週）との比較において，全 4 名が最終評価時点で改善しており，そのうち 2 名はすべての評価時期で改善した．

#### 2.7.3.3.2.3.6.2　SF-36

SF-36 のサマリースコア及び変化量を［表 2.7.3.6－3］に示した．なお，SF-36 はスコアが低いほど QOL が障害されていることを意味する．

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．投与開始日（0 週）からの変化量（平均値±SD）はそれぞれ 12.3±9.6，9.7±9.2，11.7±9.6 と，投与 54 週後まで改善効果を維持した．投与開始日（0 週）に国民標準値（50）より低い値を示した 3 名はいずれも，投与開始日（0 週）と比べてすべての評価時期で改善した．

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．投与開始日（0 週）からの変化量（平均値±SD）はそれぞれ-0.9±17.0，3.0±10.4，1.7±10.2 であった．投与開始日（0 週）に国民標準値（50）より低い値を示した 2 名中 1 名は，投与開始日（0 週）と比べてすべての評価時期で改善した．

以上，血管型ベーチェット病の VAS，SF-36 の結果から，早期から QOL の改善効果が認められ，その効果が投与 54 週後まで維持した．

#### 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

投与開始日（0 週）にステロイドを使用していた 3 名を対象に，ステロイドの減量及び離脱を検討した．ステロイドを減量・離脱した被験者数を［表 2.7.3.6－4］に示した．

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．なお，治験中にステロイドを新規開始，又は投与開始日（0 週）の用量から増量した被験者はいなかった．

本剤投与により症状の改善を維持しつつ，ステロイドの減量が可能となる被験者が確認された．

#### 2.7.3.3.2.3.8　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 2.7.3.3－15］に示した．

表 2.7.3.3－15　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<br>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 | [30] |
| 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 | [31] |
| 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 | [32] |
| 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 | [33] |
| 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 | [34] |
| | 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 | [35] |
| 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 | [36] |
| | 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. | － | | |
| 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 | [37] |
| 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 | [38] |
| 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 | [39] |
| 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 | [40] |

| 患者数 | 年齢 | 性別 | 用量<br>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 | 症状改善し，ステロイドの減量が可能となった. | － | 日本 | ［41］ |

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［30］.

#### 2.7.3.3.2.4　ベーチェット病の主症状・全症状の改善

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以外にもベーチェット病に伴う症状が存在する．ベーチェット病の主症状である口腔内アフタ，皮膚症状，眼症状，外陰部潰瘍，及びこれらを含む全症状についても評価した．なお，全症状は，医師による評価と患者による評価を行った.

##### 2.7.3.3.2.4.1　ベーチェット病の主症状の改善

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）の評価及び投与開始日（0 週）から改善した被験者の推移を［表 2.7.3.3－16］に示した.

投与開始日（0 週）に口腔内アフタを有していた被験者は 11 名であった．投与開始日（0 週）から改善した被験者の割合は，投与 2 週後には 72.7%（8/11）となり，投与 6 週後以降 72.7～90.9%で推移し，投与 54 週後まで改善効果を維持した．同様に，投与開始日（0 週）に皮膚症状を有していた被験者は 15 名であり，投与開始日（0 週）から改善した被験者の割合は，投与 2 週後には 60.0%（9/15）となり，投与 6 週後以降 73.3～100.0%で推移した．眼症状では，投与開始日（0 週）に症状を有していた 1 名が投与 2 週後には症状消失し，投与 6 週後以降は全被験者が症状なしで推移した．外陰部潰瘍では，投与開始日（0 週）に症状を有していた 6 名において，投与開始日（0 週）から改善した被験者の割合は，投与 2 週後には 66.7%（4/6）となり，投与 6 週後以降 83.3～100.0%で推移した.

また，「0：症状なし」の被験者の割合は，口腔内アフタでは投与開始日（0 週）は 38.9%（7/18）であったが，投与 2 週後には 66.7%（12/18）と増加し，投与 14，30，54 週後はそれぞれ 77.8%（14/18），76.5%（13/17），87.5%（14/16）と改善効果を維持した．同様に皮膚症

状でも，投与開始日（0 週）は 16.7%（3/18）であったが，投与 2，14，30，54 週後はそれぞれ 33.3%（6/18），61.1%（11/18），64.7%（11/17），75.0%（12/16）と経時的に増加した．眼症状では，投与開始日（0 週）は 1 名を除く 94.4%（17/18）が「0：症状なし」であり，投与 2 週後以降は全被験者（100.0%）が症状なしで推移した．外陰部潰瘍では，投与開始日（0 週）に「0：症状なし」の被験者の割合は 66.7%（12/18）であったが，投与 2，14，30，54 週後はそれぞれ 83.3%（15/18），100.0%（18/18），88.2%（15/17），87.5%（14/16）と推移した．

## 表 2.7.3.3－16　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）の評価及び投与開始日（0 週）から改善した被験者の推移

| ベーチェット病の主症状 | 時点 | n | 評価 | | | | 投与開始日から評価の改善した被験者 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| 口腔内アフタ | 投与開始日（0週） | 18 | 7(38.9) | 6 | 4 | 1 | - |
| | 投与2週後 | 18 | 12(66.7) | 4 | 1 | 1 | 8(72.7) |
| | 投与6週後 | 18 | 14(77.8) | 3 | 1 | 0 | 9(81.8) |
| | 投与10週後 | 18 | 16(88.9) | 1 | 1 | 0 | 10(90.9) |
| | 投与14週後 | 18 | 14(77.8) | 3 | 1 | 0 | 9(81.8) |
| | 投与18週後 | 18 | 13(72.2) | 5 | 0 | 0 | 9(81.8) |
| | 投与22週後 | 18 | 13(72.2) | 5 | 0 | 0 | 9(81.8) |
| | 投与26週後 | 17 | 12(70.6) | 4 | 1 | 0 | 9(81.8) |
| | 投与30週後 | 17 | 13(76.5) | 3 | 1 | 0 | 9(81.8) |
| | 投与34週後 | 17 | 14(82.4) | 2 | 1 | 0 | 10(90.9) |
| | 投与38週後 | 17 | 12(70.6) | 3 | 2 | 0 | 8(72.7) |
| | 投与42週後 | 16 | 13(81.3) | 2 | 1 | 0 | 8(80.0) |
| | 投与46週後 | 16 | 9(56.3) | 7 | 0 | 0 | 8(80.0) |
| | 投与50週後 | 16 | 10(62.5) | 6 | 0 | 0 | 8(80.0) |
| | 投与54週後 | 16 | 14(87.5) | 2 | 0 | 0 | 9(90.0) |
| | 最終* | 18 | 16(88.9) | 2 | 0 | 0 | 10(90.9) |
| 皮膚症状 | 投与開始日（0週） | 18 | 3(16.7) | 6 | 2 | 7 | - |
| | 投与2週後 | 18 | 6(33.3) | 7 | 2 | 3 | 9(60.0) |
| | 投与6週後 | 18 | 10(55.6) | 4 | 2 | 2 | 11(73.3) |
| | 投与10週後 | 18 | 11(61.1) | 5 | 1 | 1 | 12(80.0) |
| | 投与14週後 | 18 | 11(61.1) | 5 | 1 | 1 | 12(80.0) |
| | 投与18週後 | 18 | 10(55.6) | 6 | 1 | 1 | 12(80.0) |
| | 投与22週後 | 18 | 13(72.2) | 4 | 1 | 0 | 14(93.3) |
| | 投与26週後 | 17 | 10(58.8) | 6 | 1 | 0 | 12(85.7) |
| | 投与30週後 | 17 | 11(64.7) | 5 | 1 | 0 | 13(92.9) |
| | 投与34週後 | 17 | 12(70.6) | 5 | 0 | 0 | 13(92.9) |
| | 投与38週後 | 17 | 13(76.5) | 3 | 1 | 0 | 13(92.9) |
| | 投与42週後 | 16 | 11(68.8) | 5 | 0 | 0 | 12(92.3) |
| | 投与46週後 | 16 | 13(81.3) | 3 | 0 | 0 | 13(100.0) |
| | 投与50週後 | 16 | 12(75.0) | 4 | 0 | 0 | 12(92.3) |
| | 投与54週後 | 16 | 12(75.0) | 3 | 1 | 0 | 12(92.3) |
| | 最終* | 18 | 13(72.2) | 4 | 1 | 0 | 13(86.7) |
| 眼症状 | 投与開始日（0週） | 18 | 17(94.4) | 1 | 0 | 0 | - |
| | 投与2週後 | 18 | 18(100.0) | 0 | 0 | 0 | 1(100.0) |
| | 投与6週後 | 18 | 18(100.0) | 0 | 0 | 0 | 1(100.0) |
| | 投与10週後 | 18 | 18(100.0) | 0 | 0 | 0 | 1(100.0) |
| | 投与14週後 | 18 | 18(100.0) | 0 | 0 | 0 | 1(100.0) |
| | 投与18週後 | 18 | 18(100.0) | 0 | 0 | 0 | 1(100.0) |
| | 投与22週後 | 18 | 18(100.0) | 0 | 0 | 0 | 1(100.0) |
| | 投与26週後 | 17 | 17(100.0) | 0 | 0 | 0 | 1(100.0) |
| | 投与30週後 | 17 | 17(100.0) | 0 | 0 | 0 | 1(100.0) |
| | 投与34週後 | 17 | 17(100.0) | 0 | 0 | 0 | 1(100.0) |
| | 投与38週後 | 17 | 17(100.0) | 0 | 0 | 0 | 1(100.0) |
| | 投与42週後 | 16 | 16(100.0) | 0 | 0 | 0 | 1(100.0) |
| | 投与46週後 | 16 | 16(100.0) | 0 | 0 | 0 | 1(100.0) |
| | 投与50週後 | 16 | 16(100.0) | 0 | 0 | 0 | 1(100.0) |
| | 投与54週後 | 16 | 16(100.0) | 0 | 0 | 0 | 1(100.0) |
| | 最終* | 18 | 18(100.0) | 0 | 0 | 0 | 1(100.0) |
| 外陰部潰瘍 | 投与開始日（0週） | 18 | 12(66.7) | 5 | 0 | 1 | - |
| | 投与2週後 | 18 | 15(83.3) | 1 | 1 | 1 | 4(66.7) |
| | 投与6週後 | 18 | 16(88.9) | 2 | 0 | 0 | 5(83.3) |
| | 投与10週後 | 18 | 18(100.0) | 0 | 0 | 0 | 6(100.0) |
| | 投与14週後 | 18 | 18(100.0) | 0 | 0 | 0 | 6(100.0) |
| | 投与18週後 | 18 | 18(100.0) | 0 | 0 | 0 | 6(100.0) |
| | 投与22週後 | 18 | 18(100.0) | 0 | 0 | 0 | 6(100.0) |
| | 投与26週後 | 17 | 16(94.1) | 1 | 0 | 0 | 5(83.3) |
| | 投与30週後 | 17 | 15(88.2) | 2 | 0 | 0 | 5(83.3) |
| | 投与34週後 | 17 | 15(88.2) | 2 | 0 | 0 | 5(83.3) |
| | 投与38週後 | 17 | 17(100.0) | 0 | 0 | 0 | 6(100.0) |
| | 投与42週後 | 16 | 15(93.8) | 1 | 0 | 0 | 5(83.3) |
| | 投与46週後 | 16 | 14(87.5) | 2 | 0 | 0 | 5(83.3) |
| | 投与50週後 | 16 | 14(87.5) | 2 | 0 | 0 | 6(100.0) |
| | 投与54週後 | 16 | 14(87.5) | 2 | 0 | 0 | 5(83.3) |
| | 最終* | 18 | 17(94.4) | 1 | 0 | 0 | 5(83.3) |

評価
0： 症状なし
1： 4週間のうち，半分未満の期間にわたり症状が存在した．眼症状については，4週間のうち眼発作が1回発現した．
2： 4週間のうち，半分以上の期間にわたり症状が存在した．眼症状については，4週間のうち眼発作が2回発現した．
3： 症状が常に存在し，絶えることがなかった．眼症状については，4週間のうち眼発作が3回以上発現した．

(xx.x) ：%
＊：5mg/kg継続例の最終時点，10mg/kg増量例の5mg/kg投与の最終時点，中止例の5mg/kg投与の最終時点
－：該当なし

### 2.7.3.3.2.4.2　ベーチェット病の全症状の改善

ベーチェット病の全症状に対する医師評価の推移を［表 2.7.3.3－17］に，患者評価の推移を［表 2.7.3.3－18］に示した．

「0：改善」又は「1：やや改善」と評価された被験者の割合は，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．

表 2.7.3.3－17　ベーチェット病の全症状に対する医師評価の推移

| | n | 0：改善 | 1：やや改善 | 2：不変 | 3：悪化 |
|---|---|---|---|---|---|
| 投与2週後 | 18 | 6(33.3) | 5(61.1) | 7 | 0 |
| 投与6週後 | 18 | 9(50.0) | 7(88.9) | 2 | 0 |
| 投与10週後 | 18 | 12(66.7) | 5(94.4) | 1 | 0 |
| 投与14週後 | 18 | 11(61.1) | 6(94.4) | 1 | 0 |
| 投与18週後 | 18 | 14(77.8) | 4(100.0) | 0 | 0 |
| 投与22週後 | 18 | 12(66.7) | 4(88.9) | 1 | 1 |
| 投与26週後 | 17 | 11(64.7) | 5(94.1) | 1 | 0 |
| 投与30週後 | 17 | 12(70.6) | 5(100.0) | 0 | 0 |
| 投与34週後 | 17 | 10(58.8) | 7(100.0) | 0 | 0 |
| 投与38週後 | 17 | 10(58.8) | 5(88.2) | 1 | 1 |
| 投与42週後 | 16 | 10(62.5) | 5(93.8) | 0 | 1 |
| 投与46週後 | 16 | 10(62.5) | 6(100.0) | 0 | 0 |
| 投与50週後 | 16 | 11(68.8) | 5(100.0) | 0 | 0 |
| 投与54週後 | 16 | 12(75.0) | 3(93.8) | 0 | 1 |
| 最終* | 18 | 11(61.1) | 6(94.4) | 0 | 1 |

（xx.x）：累積%
＊：5mg/kg継続例の最終時点，10mg/kg増量例の5mg/kg投与の最終時点，中止例の5mg/kg投与の最終時点

表 2.7.3.3－18　ベーチェット病の全症状に対する患者評価の推移

| | n | 0：改善 | 1：やや改善 | 2：不変 | 3：悪化 |
|---|---|---|---|---|---|
| 投与2週後 | 18 | 3(16.7) | 8(61.1) | 6 | 1 |
| 投与6週後 | 18 | 9(50.0) | 3(66.7) | 6 | 0 |
| 投与10週後 | 18 | 8(44.4) | 7(83.3) | 3 | 0 |
| 投与14週後 | 18 | 9(50.0) | 6(83.3) | 3 | 0 |
| 投与18週後 | 18 | 9(50.0) | 5(77.8) | 4 | 0 |
| 投与22週後 | 18 | 7(38.9) | 4(61.1) | 6 | 1 |
| 投与26週後 | 17 | 7(41.2) | 6(76.5) | 3 | 1 |
| 投与30週後 | 17 | 8(47.1) | 5(76.5) | 4 | 0 |
| 投与34週後 | 17 | 10(58.8) | 4(82.4) | 3 | 0 |
| 投与38週後 | 17 | 9(52.9) | 5(82.4) | 1 | 2 |
| 投与42週後 | 16 | 6(37.5) | 6(75.0) | 3 | 1 |
| 投与46週後 | 16 | 7(43.8) | 6(81.3) | 2 | 1 |
| 投与50週後 | 16 | 9(56.3) | 4(81.3) | 3 | 0 |
| 投与54週後 | 16 | 8(50.0) | 6(87.5) | 1 | 1 |
| 最終* | 18 | 8(44.4) | 6(77.8) | 3 | 1 |

（xx.x）：累積%
＊：5mg/kg継続例の最終時点，10mg/kg増量例の5mg/kg投与の最終時点，中止例の5mg/kg投与の最終時点

以上，ベーチェット病の主症状評価及び全症状評価の結果から，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．

#### 2.7.3.3.2.5　有効性のまとめ

##### 2.7.3.3.2.5.1　腸管型ベーチェット病

腸管型ベーチェット病では，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．

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．画像所見（内視鏡検査）では，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．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．VAS や SF-36 の QOL 評価でも改善が示され，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が確認された．

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．

##### 2.7.3.3.2.5.2　神経型ベーチェット病

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（急性型）ベーチェット病では，本治験の著効例はなかったものの，2 名のうち 1 名では，急性症状が投与 2 週後には消失し，画像所見（頭部 MRI 検査）でも高信号域の速やかな縮小が確認され，その改善効果を投与 54 週後まで維持した．髄液検査（細胞数，IL-6 濃度）では数値の低下が認められ，症状改善に伴いステロイドを減量する中，発作（急性症状）発現頻度は投与開始前の発現回数を上回らなかった．投与 22 週後の評価後に中止した 1 名においても，治験中に急性症状の発現はなく，髄液検査（細胞数）で上昇は認められず，症状改善に伴うステロイドの減量効果が認められた．

神経型（慢性進行型）ベーチェット病では，臨床症状，髄液検査（IL-6 濃度）は速やかに改善し，画像所見（頭部 MRI 検査）では脳幹面積の縮小なく，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．

以上より，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．

#### 2.7.3.3.2.5.3　血管型ベーチェット病

血管型ベーチェット病では，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．

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．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）の被験者が改善しており，投与 54 週後まで改善効果を維持した．炎症マーカー（CRP，ESR）では，CRP，ESR 共に投与 2 週後には低下し，投与 54 週後まで低下を維持した．VAS や SF-36 の QOL 評価でも改善が示され，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．

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．

#### 2.7.3.3.2.5.4　ベーチェット病の主症状・全症状

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．

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．

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．

#### 2.7.3.3.2.5.5　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．

### 2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

治験薬が投与された被験者が 18 名（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）と少数であり，部分集団を検討するには規模が小さく，科学的な意味を持たせることは困難であると判断した．そのため，部分集団における結果の比較は行わなかった．

## 2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤は，ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎に対し，「本剤 5 mg/kg を 0，2，6 週，以後 8 週間隔投与」の用法・用量が承認されている．また，国内外のベーチェット専門医による治療指針において，腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病患者に対し，5 mg/kg の投与が推奨されている．そこで，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を検討するための用法・用量を「5 mg/kg を 0，2，6 週，以後 8 週間隔投与」として 46 週まで投与，54 週まで評価した．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．

### 2.7.3.4.1　本試験における用法・用量の考察

腸管型ベーチェット病患者において，臨床症状及び画像所見がいずれも消失した被験者の割合は，投与 14，30 週後は共に 54.5%，投与 54 週後は 60.0%であった．また，炎症マーカー及び QOL の改善も示され，更にステロイド減量又は離脱が可能となる被験者も確認された．以上より，本剤投与による速やかな臨床症状及び画像所見の改善，並びに投与 54 週後までの効果の維持が示された．

神経型ベーチェット病患者では，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．

血管型ベーチェット病患者では，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が悪化せず，炎症マーカーがいずれも低下した．以上より，本剤投与による速やかな臨床症状，画像所見及び炎症マーカーの改善，並びに投与 54 週後までの効果の維持が示された．

以上，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，同一の用法用量にて速やかな改善効果及び効果の持続が認められた．

次に薬物動態について検討を行った．血清中インフリキシマブ濃度推移を［図 2.7.3.4－1］に示した．血清中インフリキシマブ濃度に病型間の顕著な違いは認められず，トラフ濃度はほぼ一定の値で推移した．

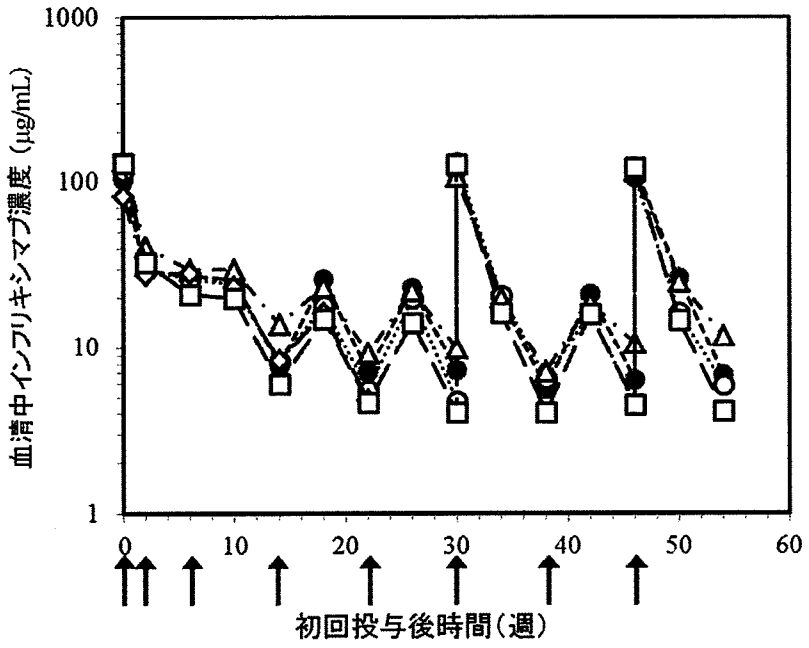



**図 2.7.3.4－1　インフリキシマブを 5 mg/kg にて持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（中央値又は個別値）**

↑：インフリキシマブ投与
●：腸管型ベーチェット病（中央値，n=7～11）
△：神経型（急性型）ベーチェット病（個別値，被験者識別コード TA-650BD[redacted]）
□：神経型（慢性進行型）ベーチェット病（個別値，被験者識別コード TA-650BD-[redacted]
◇：神経型（急性型）ベーチェット病（個別値，被験者識別コード TA-650BD[redacted]）
○：血管型ベーチェット病（中央値，n=3 又は 4）

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と他疾患（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）での血清中濃度との関係を［図 2.7.3.4－2］に示した．腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病患者における血清中インフリシキマブ濃度の中央値は，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患者に比較して若干高いものの，個別値はおおむね各疾患における濃度範囲内（最小値～最大値）であった．

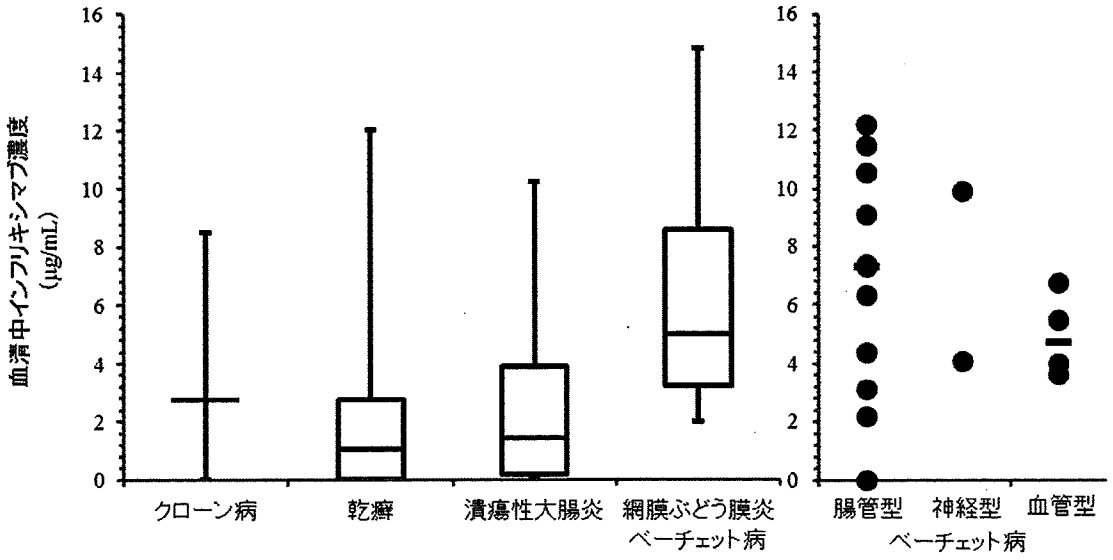



**図 2.7.3.4－2　各種疾患においてインフリキシマブを 5 mg/kg にて投与した時の投与 30 週後における血清中インフリキシマブ濃度**

クローン病　　；維持療法試験（試験番号：TA-650-10，n=34）
乾癬　　；長期投与試験（試験番号：TA-650-17，n=59）
潰瘍性大腸炎（Mayo スコア応答例）
　　；検証的試験（試験番号：TA-650-14，n=62）
ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎
　　；前期第 II 相試験（試験番号：TA-650-P2-4），前期第 II 相からの継続投与試験（試験番号：TA-650-P2-5），第 III 相試験（試験番号：TA-650-11）及び前期第III相からの継続投与試験（試験番号：TA-650-12）の統合解析結果，n=13）

（ひげの上端及び下端は，それぞれ最大値及び最小値を示す．箱中，箱の下端及び上端の線は，それぞれ中央値，第 1 四分位点及び第 3 四分位点を示す．腸管型及び血管型ベーチェット病における―は中央値を，●は個別値をそれぞれ示す．なお，クローン病に関しては，中央値，最大値及び最小値のみを示す．）

次に血清中インフリキシマブ濃度と有効性の関係を検討した．なお，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に病型による大きな差異は認められなかったことから，3 病型の結果を統合して検討した．投与 30 週後の血清中インフリキシマブ濃度と著効率の関係を［図 2.7.3.4－3］に示した．トラフ濃度が 1.00 μg/mL 以上 10.00 μg/mL 未満及び 10.00 μg/mL 以上での著効率は，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．

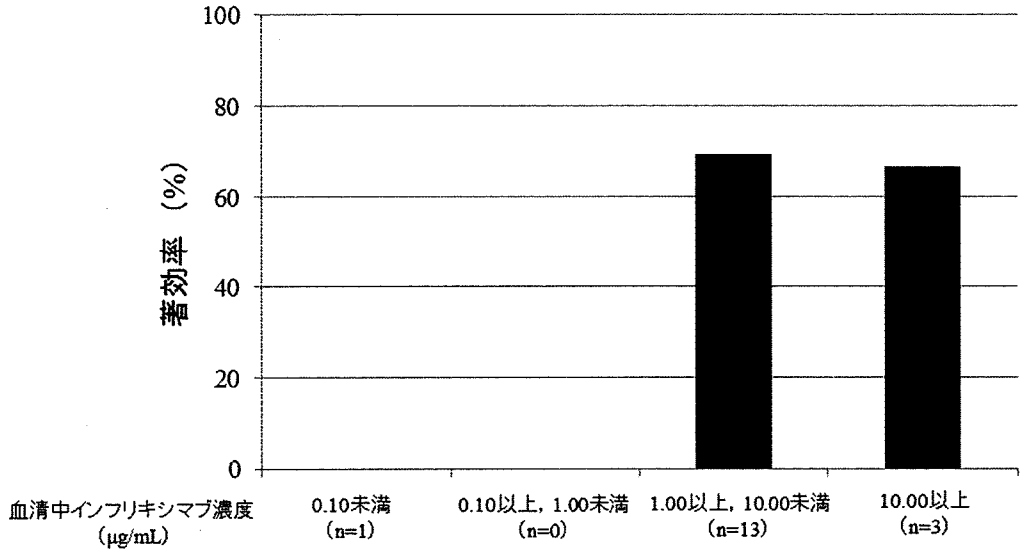



**図 2.7.3.4－3　投与 30 週後における血清中インフリキシマブのトラフ濃度別の著効率**

### 2.7.3.4.2　増量効果

本治験では，投与 30 週までに効果を認め，その後に効果減弱した被験者に対して 10 mg/kg へ増量することとした．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．増量開始時期は，投与 30，38，46 週後で各 1 名であった．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．

被験者識別コード TA-650BD-[redacted] は，5 mg/kg 投与により投与開始日（0 週）に認められた腹痛が消失し，主病変の潰瘍が瘢痕化する効果を示したが，投与 42 週後に腹痛が再発し，投与 46 週後には日常生活に少し支障がある程度に悪化したため 10 mg/kg を増量投与した．増量投与後，腹痛の程度は日常生活にほとんど差し支えない程度に改善し，VAS も改善した．

被験者識別コード TA-650BD-[redacted] は，5 mg/kg 投与により投与開始日（0 週）に認められた水様便及び腹痛が消失し，主病変の潰瘍が瘢痕化する効果を示したが，その後，腹痛，発熱，下痢，下血が発現し CRP が上昇したため，投与 38 週後に 10 mg/kg を増量投与した．増

量投与後，臨床症状（腹痛，発熱，下血），CRP，VAS に改善が認められたが，その後は病勢を抑えることができず，投与 54 週後では悪化した．

被験者識別コード TA-650BD-[redacted] は，5 mg/kg 投与により投与開始日（0 週）に認められた腹痛が消失する効果を示したが，その後，腹痛が発現し内視鏡検査で主病変の潰瘍径が拡大したため，投与 30 週後に 10 mg/kg を増量投与した．増量投与後，腹痛の程度，CRP，VAS に改善が認められたが，10 mg/kg を 2 回投与後，原疾患悪化のため治験中止した．

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や効果減弱となる患者の存在が知られている．効果を維持するためには血清中インフリキシマブ濃度を維持することが重要と考えられ，10 mg/kg までの増量が承認されている．乾癬患者においても，血清中インフリキシマブ濃度のトラフ値が低い場合は効果減弱することが知られており，本邦において現在，5 mg/kg の 8 週間隔投与中に効果減弱した乾癬患者を対象にした 10 mg/kg の 8 週間隔投与による増量試験が実施中である．

本治験では ATI 陽性の被験者は認められなかったが，ATI が陽転化した場合，血清中トラフ濃度が減少することが予想される．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，また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 [42]．

また，[2.7.3.3.2.1.7]，[2.7.3.3.2.2.3] 及び [2.7.3.3.2.3.8] 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効果不十分例や効果減弱例には増量若しくは投与間隔の短縮により薬効を維持しているとの報告がある．一部を以下に記載した．

腸管型ベーチェット病患者において，本剤を 5 mg/kg の 8 週間隔投与で 2 年間治療を行った後に再燃し，投与間隔を 4 週間に短縮したことにより，更に 2 年以上にわたり寛解が維持できたとの報告がある [1]．また， 5 mg/kg の 8 週間隔投与で寛解を維持しているものの，投与 7 週後前後で CRP が上昇するとの症例報告がある [5]．

神経型（慢性進行型）ベーチェット病患者において，本剤を 5 mg/kg の 6 週間隔で投与開始したところ，髄液所見の改善と性格変化の緩和を認めたが，髄液中の IL-6 濃度の低値を維持できなかったため，6 mg/kg の 4 週間隔投与にて加療しているとの報告がある [27]．また，5 mg/kg の 8 週間隔投与により症状が改善し，脳幹部の病変はほぼ消失したが，不全麻痺が継続したため，投与間隔を 6 週間に短縮した結果，56 ヶ月時点で寛解維持であるとの症例報告もある [25]．

血管型ベーチェット病患者においても，5 mg/kg の 4 週間隔投与により症状が改善したとの報告がある [30]．

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，本剤による効果が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．

以上より，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，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．

## 表 2.7.3.4－1　10 mg/kg 増量例の有効性評価項目の推移

| 病型 | 被験者識別コード | 評価時期 | 増量時評価 | 著効評価 | 臨床症状 | | 内視鏡検査 | | | CRP (mg/dL) | VAS評価 (mm) | ステロイド使用量 (mg) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 評価 | 内容 | 主病変の潰瘍 | | 所見 | | | |
| | | | | | | | 長径 (mm) | 評価 | | | | |
| 腸管型 | TA-650BD-[redacted] | 投与開始日 (0週) | | | やや不良 | 軽度の腹痛が時々みられる | 14 | | 回腸末端部に、類楕円形の潰瘍あり | 0.4 | 71 | 10 |
| | | 投与2週後 | | | やや不良 | 軽度の腹痛が時々みられる。前回と変わらず。 | | | | 0.0 | 61 | 10 |
| | | 投与6週後 | | | やや不良 | 軽度の腹痛が時々みられる。前回と変わらず | | | | 0.1 | 32 | 10 |
| | | 投与10週後 | | | やや不良 | 腹部違和感→軽度、時々あり 腹痛消失 | | | | 0.1 | 27 | 10 |
| | | 投与14週後 | | ○ | やや不良 | 腹痛 軽度の腹部違和感がある程度、時々 | 0 | 主病変の潰瘍が、治癒又は瘢痕化 | 回腸末端部から直腸まで観察、回腸末端部に潰瘍瘢痕 | 0.0 | 21 | 10 |
| | | 投与18週後 | | | 症状なし | | | | | 0.1 | 8 | 10 |
| | | 投与22週後 | | | 症状なし | | | | | 0.0 | 7 | 10 |
| | | 投与26週後 | | | 症状なし | | | | | 0.0 | 9 | 7.5 |
| | | 投与30週後 | | ○ | 症状なし | | 0 | 主病変の潰瘍が、治癒又は瘢痕化 | 回腸末端部に潰瘍瘢痕のみ、その他直腸まで異常所見なし。 | 0.0 | 4 | 7.5 |
| | | 投与34週後 | | | 症状なし | | | | | 0.1 | 2 | 5 |
| | | 投与38週後 | | | 症状なし | | | | | 0.0 | 3 | 5 |
| | | 投与42週後 | | | やや不良 | 腹痛→軽度の腹痛が時々みられる | | | | 0.0 | 34 | 5 |
| | | 投与46週後 | | | 少し不良 | 腹痛→軽度の腹痛が時々みられる、10月末から持続しているため、日常生活に少し支障がある程度となった。 | | | | 0.0 | 25 | 5 |
| | | 投与50週後 | ○ | | やや不良 | 腹痛→軽度の腹痛が時々みられる、前回と比べ日常生活にほとんど差し支えない程度に改善。 | | | | 0.1 | 14 | 5 |
| | | 投与54週後 | ○ | × | やや不良 | 腹痛→軽度の腹痛が時々みられる、前回より改善 | 0 | 主病変の潰瘍が、治癒又は瘢痕化 | 回腸末端部潰瘍瘢痕のみ | 0.0 | 12 | 5 |
| 腸管型 | TA-650BD-[redacted] | 投与開始日 (0週) | | | やや不良 | 毎食後の水様便と軽度の腹痛 | 10 | | 回腸末端部に卵円形の潰瘍(長径10mm)、対側にも小潰瘍あり。 | 0.0 | 45 | 10 |
| | | 投与2週後 | | | 症状なし | | | | | 0.0 | 19 | 10 |
| | | 投与6週後 | | | 少し不良 | 下痢 プレドニン5mg減量後、飲食後に水様便 | | | | 0.2 | 22 | 5 |
| | | 投与10週後 | | | やや不良 | 下痢 GW以降、2日に1回の水様便 | | | | 1.2 | 16 | 5 |
| | | 投与14週後 | | × | やや不良 | 下痢 前回に続きGW以降、水様便2回/日あり。 | 0 | 主病変の潰瘍が、治癒又は瘢痕化 | 変形、回腸末端部 0週時に認められた卵円形の潰瘍は、瘢痕化に伴い、変形がみられる。 | 1.1 | 20 | 5 |
| | | 投与18週後 | | | 症状なし | | | | | 2.2 | 16 | 5 |

著効：○
著効でない：×

空欄は該当なし

| 病型 | 被験者識別コード | 評価時期 | 増量時評価 | 著効評価 | 臨床症状 | | 内視鏡検査 | | | CRP (mg/dL) | VAS評価 (mm) | ステロイド使用量 (mg) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 評価 | 内容 | 主病変の潰瘍 | | 所見 | | | |
| | | | | | | | 長径 (mm) | 評価 | | | | |
| 腸管型 | TA-650BD-[redacted] | 投与22週後 | | | 少し不良 | 8/7より軽度の腹痛が持続。飲食後に発熱・下痢が出現。 | | | | 6.5 | 76 | 5 |
| | | 投与26週後 | | | 不良 | 腹痛、下痢 発熱 前回同様、軽度の腹痛が持続。飲食後に発熱・下痢が出現。 | | | | 3.7 | 65 | 5 |
| | | 投与30週後 | | × | やや不良 | 軽度の腹痛がほぼ毎日持続している | 0 | 主病変の潰瘍が、治癒又は瘢痕化 | 瘢痕化、変形、狭窄 0週時に認められた卵円形の潰瘍および小潰瘍は瘢痕化した。新たな病変部もなし。 | 2.2 | 67 | 10 |
| | | 投与34週後 | | | やや不良 | 発熱38℃程度、3日に1回 軽度の腹痛がときどきみられる。 | | | | 3.4 | 62 | 10 |
| | | 投与38週後 | | | 不良 | 中等度の腹痛がほぼ毎日あり、ときどき下血もあった。飲食後の下痢・発熱あり。 | | | | 11.7 | 69 | 10 |
| | | 投与42週後 | ○ | | やや不良 | 腹痛、下痢 下痢はあるものの増量前に比べて下血が消失、CRPが減少、食事が摂れるようになった、38度超える発熱も微熱になった、腹痛も軽度に改善している。 | | | | 1.2 | 20 | 10 |
| | | 投与46週後 | ○ | | 少し不良 | 腹痛、下痢 食べ過ぎで腹痛がおき、一日6回の水様便 | | | | 4.2 | 61 | 10 |
| | | 投与50週後 | ○ | | やや不良 | 腹痛、下痢 2週間前から腹痛が強い。1日4回泥状便 | | | | 3.1 | 77 | 10 |
| | | 投与54週後 | ○ | × | 非常に不良 | 腹痛 腹痛が強く内視鏡検査が実施不能 | | | | 10.2 | 89 | 10 |
| 腸管型 | TA-650BD-[redacted] | 投与開始日(0週) | | | 少し不良 | 腹痛 連日重だるい違和感が続く | 13 | | 回腸終末(Bauhin弁近傍)に楕円型の潰瘍あり(1個) | 0.0 | 55 | |
| | | 投与2週後 | | | 少し不良 | 腹痛 家事を休む程の痛みが2～3日あった。 | | | | 0.0 | 85 | |
| | | 投与6週後 | | | やや不良 | 腹痛 重だるい痛みが治験前(0週)と同じ程度。ほぼ毎日。 | | | | 0.1 | 48 | |
| | | 投与10週後 | | | 症状なし | | | | | 0.3 | 17 | |
| | | 投与14週後 | | × | 不良 | 食後の腹痛が1時間以内程度持続(連日) | 18 | 1/2未満の縮小又は増大 | 回腸末端に径18mmの潰瘍(1個) 狭窄や深掘れなく、均一な浅い潰瘍、白苔に覆われている。 | 0.8 | 80 | |
| | | 投与18週後 | | | 症状なし | | | | | 0.0 | 18 | |
| | | 投与22週後 | | | やや不良 | 3日前より腹痛出現(軽度) | | | | 0.5 | 70 | |
| | | 投与26週後 | | | やや不良 | 軽度の腹痛、前回より改善。(20[redacted]/6/24) | | | | 0.1 | 43 | |
| | | 投与30週後 | | × | やや不良 | 8/9より腹痛が持続している(さしこむような) | 38 | 1/2未満の縮小又は増大 | 回腸末端の潰瘍は増大傾向(38mm)を示します 狭窄や深掘れはない | 3.5 | 93 | |
| | | 投与34週後 | ○ | | やや不良 | 症状として非常に軽い腹痛のみ認める | | | | 0.0 | 10 | |
| | | 投与38週後 | ○ | | 不良 | 最近数日間腹痛強く発熱などの症状あり | | | | 4.6 | 95 | |
| | | 中止時 | ○ | × | 不良 | 腹痛、発熱、全身倦怠感強く家事に制限あり | 60 | 1/2未満の縮小又は増大 | 回盲部に長径約60mmの潰瘍を認める | 6.1 | 96 | |

著効：○
著効でない：×

空欄は該当なし

### 2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

［2.7.3.3.2］に示したように，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治験において，本剤の有効性が 54 週まで持続することが確認されている．

腸管型ベーチェット病患者において本剤が 3 年間にわたり高い継続率（85.7%）を示し，増量若しくは投与間隔の短縮など投与法の工夫を行うことで高い治療効果を得られたとの報告がある［7］，［8］．そのほかにも，インフリキシマブ投与によりステロイド離脱となり，その後 6 年間にわたり寛解を維持したとの報告もある［4］．

神経型（慢性進行型）ベーチェット病患者において，本剤 5 mg/kg の 8 週間隔投与により症状改善し，脳幹部病変はほぼ消失した．神経症状の改善のため 6 週間隔投与に変更した結果，12 ヶ月かけてステロイド離脱となり，56 ヶ月時点でも臨床症状及び画像所見において寛解を維持したとの報告がある［25］．

血管型ベーチェット病患者において本剤投与によりステロイド投与することなくコルヒチン併用下で，大動脈壁肥厚が改善し，CRP 及び ESR が正常範囲内となり，1 年間その状態を維持したとの症例報告がある［36］．

以上のとおり，1 年以上継続投与された報告からも，長期にわたる有効性が確認されている．

### 2.7.3.6　付録

**表 2.7.3.6－1　腸管型ベーチェット病の主病変潰瘍の長径評価の推移**

| | n | 0：主病変の潰瘍が，治癒又は瘢痕化 | 1：1/4以下に縮小 | 2：1/2以上～1/4未満に縮小 | 3：1/2未満の縮小又は増大 |
|---|---|---|---|---|---|
| 投与14週後 | 11 | 9(81.8) | 0 | 0 | 2 |
| 投与30週後 | 11 | 9(81.8) | 0 | 0 | 2 |
| 投与54週後 | 9 | 8(88.9) | 0 | 0 | 1 |
| 最終* | 11 | 9(81.8) | 0 | 0 | 2 |

(xx.x) ：%
＊：5mg/kg継続例の最終時点，10mg/kg増量例の5mg/kg投与の最終時点，中止例の5mg/kg投与の最終時点

## 表 2.7.3.6－2　VAS 及び変化量

| | | 腸管型 | | | | | | 神経型 | | | | | | 血管型 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 全般VAS評価 | | | 投与開始日からの変化量 | | | 全般VAS評価 | | | 投与開始日からの変化量 | | | 全般VAS評価 | | | 投与開始日からの変化量 | | |
| | | n | Mean[SD] | Min～Max | n | Mean[SD] | Min～Max | n | Mean[SD] | Min～Max | n | Mean[SD] | Min～Max | n | Mean[SD] | Min～Max | n | Mean[SD] | Min～Max |
| 患者による全般VAS評価（mm） | 投与開始日 (0週) | 11 | 55.5[22.9] | 11～92 | - | - | - | 3 | 41.3[11.0] | 30～52 | - | - | - | 4 | 40.5[34.4] | 7～84 | - | - | - |
| | 投与2週後 | 11 | 42.7[30.9] | 8～89 | 11 | -12.8[39.3] | -84～32 | 3 | 33.0[23.1] | 7～51 | 3 | -8.3[16.2] | -23～9 | 4 | 11.8[7.8] | 5～23 | 4 | -28.8[27.6] | -61～-2 |
| | 投与6週後 | 11 | 26.4[20.3] | 2～61 | 11 | -29.2[32.7] | -90～20 | 3 | 15.0[17.1] | 1～34 | 3 | -26.3[22.2] | -51～-8 | 4 | 14.3[8.1] | 6～25 | 4 | -26.3[28.0] | -59～-1 |
| | 投与10週後 | 11 | 23.6[19.8] | 1～62 | 11 | -31.9[31.1] | -87～22 | 3 | 23.0[20.4] | 0～39 | 3 | -18.3[29.2] | -52～0 | 4 | 17.8[14.0] | 1～35 | 4 | -22.8[36.1] | -69～15 |
| | 投与14週後 | 11 | 32.4[24.0] | 1～80 | 11 | -23.2[32.4] | -70～25 | 3 | 28.3[30.0] | 2～61 | 3 | -13.0[41.0] | -50～31 | 4 | 13.5[9.8] | 1～25 | 4 | -27.0[34.1] | -71～5 |
| | 投与18週後 | 11 | 23.9[20.8] | 5～64 | 11 | -31.6[33.3] | -87～23 | 3 | 31.7[22.4] | 6～47 | 3 | -9.7[32.6] | -46～17 | 4 | 15.3[8.9] | 2～21 | 4 | -25.3[29.1] | -63～0 |
| | 投与22週後 | 11 | 31.8[26.0] | 7～76 | 11 | -23.7[38.7] | -80～31 | 3 | 35.3[31.5] | 3～66 | 3 | -6.0[42.5] | -49～36 | 4 | 17.8[6.4] | 11～25 | 4 | -22.8[33.2] | -63～5 |
| | 投与26週後 | 11 | 28.9[20.7] | 9～65 | 11 | -26.6[29.8] | -83～20 | 2 | 18.5[23.3] | 2～35 | 2 | -28.5[30.4] | -50～-7 | 4 | 17.5[9.8] | 6～30 | 4 | -23.0[35.1] | -68～10 |
| | 投与30週後 | 11 | 31.1[29.2] | 4～93 | 11 | -24.5[36.6] | -73～38 | 2 | 15.0[21.2] | 0～30 | 2 | -32.0[28.3] | -52～-12 | 4 | 11.8[7.5] | 4～20 | 4 | -28.8[33.0] | -68～0 |
| | 投与34週後 | 11 | 21.2[21.6] | 2～62 | 11 | -34.4[31.5] | -81～17 | 2 | 12.5[17.7] | 0～25 | 2 | -34.5[24.7] | -52～-17 | 4 | 18.8[9.2] | 6～26 | 4 | -21.8[29.4] | -58～5 |
| | 投与38週後 | 11 | 25.4[30.8] | 3～95 | 11 | -30.2[40.4] | -86～40 | 2 | 11.5[16.3] | 0～23 | 2 | -35.5[23.3] | -52～-19 | 4 | 10.3[8.3] | 3～22 | 4 | -30.3[27.8] | -62～-4 |
| | 投与42週後 | 10 | 20.9[20.4] | 3～72 | 10 | -34.7[27.9] | -67～15 | 2 | 13.0[18.4] | 0～26 | 2 | -34.0[25.5] | -52～-16 | 4 | 13.5[9.3] | 2～22 | 4 | -27.0[29.6] | -62～0 |
| | 投与46週後 | 10 | 22.3[27.5] | 2～83 | 10 | -33.3[38.6] | -88～26 | 2 | 11.5[16.3] | 0～23 | 2 | -35.5[23.3] | -52～-19 | 4 | 10.5[6.6] | 3～19 | 4 | -30.0[28.4] | -65～-4 |
| | 投与50週後 | 10 | 17.5[25.1] | 0～77 | 10 | -38.1[38.5] | -92～32 | 2 | 11.5[16.3] | 0～23 | 2 | -35.5[23.3] | -52～-19 | 4 | 22.8[25.4] | 6～60 | 4 | -17.8[47.0] | -66～40 |
| | 投与54週後 | 10 | 21.0[26.6] | 0～89 | 10 | -34.6[40.3] | -92～44 | 2 | 8.5[12.0] | 0～17 | 2 | -38.5[19.1] | -52～-25 | 4 | 11.3[7.9] | 2～20 | 4 | -29.3[29.3] | -64～-5 |
| | 最終* | 11 | 26.9[29.6] | 0～93 | 11 | -28.6[40.4] | -92～38 | 3 | 7.7[8.6] | 0～17 | 3 | -33.7[15.9] | -52～-24 | 4 | 11.3[7.9] | 2～20 | 4 | -29.3[29.3] | -64～-5 |

＊：5mg/kg継続例の最終時点，10mg/kg増量例の5mg/kg投与の最終時点，中止例の5mg/kg投与の最終時点
－：該当なし

## 表 2.7.3.6－3　SF-36 のサマリースコア及び変化量

| | | 腸管型 | | | | | | 神経型 | | | | | | 血管型 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | サマリースコア | | | 投与開始日からの変化量 | | | サマリースコア | | | 投与開始日からの変化量 | | | サマリースコア | | | 投与開始日からの変化量 | | |
| | | n | Mean[SD] | Min～Max | n | Mean[SD] | Min～Max | n | Mean[SD] | Min～Max | n | Mean[SD] | Min～Max | n | Mean[SD] | Min～Max | n | Mean[SD] | Min～Max |
| 身体的健康を表すサマリースコア（PCS） | 投与開始日 (0週) | 11 | 37.0[16.3] | 9.9～58.3 | - | - | - | 3 | 32.3[15.6] | 19.3～49.6 | - | - | - | 4 | 35.3[17.4] | 11.9～53.8 | - | - | - |
| | 投与14週後 | 11 | 46.6[18.6] | 8.7～60.1 | 11 | 9.6[14.9] | -12.5～40.6 | 3 | 35.0[9.8] | 25.0～44.6 | 3 | 2.7[20.3] | -14.2～25.3 | 4 | 47.6[9.2] | 34.2～53.9 | 4 | 12.3[9.6] | -0.7～22.3 |
| | 投与30週後 | 11 | 42.9[18.1] | -3.6～59.2 | 11 | 5.9[17.9] | -17.9～43.7 | 1 | 57.2[-] | 57.2～57.2 | 1 | 37.9[-] | 37.9～37.9 | 4 | 45.1[11.7] | 28.3～54.9 | 4 | 9.7[9.2] | -3.3～16.5 |
| | 投与54週後 | 9 | 48.4[12.3] | 21.5～57.6 | 9 | 10.8[15.8] | -5.1～44.5 | 2 | 52.2[2.2] | 50.7～53.8 | 2 | 17.8[23.7] | 1.1～34.5 | 4 | 47.0[10.3] | 31.6～52.9 | 4 | 11.7[9.6] | -2.3～19.7 |
| | 最終* | 11 | 42.6[19.0] | -3.6～57.6 | 11 | 5.5[18.2] | -17.9～44.5 | 3 | 47.2[8.9] | 37.1～53.8 | 3 | 14.9[17.5] | 1.1～34.5 | 4 | 47.0[10.3] | 31.6～52.9 | 4 | 11.7[9.6] | -2.3～19.7 |
| 精神的健康を表すサマリースコア（MCS） | 投与開始日 (0週) | 11 | 44.4[10.2] | 30.4～57.6 | - | - | - | 3 | 42.7[10.6] | 30.4～49.2 | - | - | - | 4 | 51.4[14.5] | 36.5～70.6 | - | - | - |
| | 投与14週後 | 11 | 47.0[5.1] | 36.3～54.4 | 11 | 2.6[8.8] | -10.0～13.3 | 3 | 47.6[4.9] | 42.1～51.5 | 3 | 4.9[14.4] | -6.4～21.0 | 4 | 50.5[8.1] | 45.1～62.6 | 4 | -0.9[17.0] | -25.5～11.5 |
| | 投与30週後 | 11 | 49.1[8.2] | 30.8～59.6 | 11 | 4.7[12.5] | -13.3～25.9 | 1 | 52.7[-] | 52.7～52.7 | 1 | 22.3[-] | 22.3～22.3 | 4 | 54.4[12.4] | 38.7～68.8 | 4 | 3.0[10.4] | -6.5～17.5 |
| | 投与54週後 | 9 | 47.8[9.9] | 29.9～57.6 | 9 | 2.4[15.4] | -25.7～21.8 | 2 | 48.1[13.0] | 39.0～57.3 | 2 | 8.3[26.2] | -10.2～26.9 | 4 | 53.1[15.8] | 34.2～68.5 | 4 | 1.7[10.2] | -10.9～10.2 |
| | 最終* | 11 | 50.0[6.6] | 35.4～57.6 | 11 | 5.6[10.9] | -5.7～21.8 | 3 | 48.1[9.2] | 39.0～57.3 | 3 | 5.4[19.2] | -10.2～26.9 | 4 | 53.1[15.8] | 34.2～68.5 | 4 | 1.7[10.2] | -10.9～10.2 |

注）サマリースコアの算出には，重み係数として「1995年日本全国調査に基づく因子係数」を用いた．
＊：5mg/kg継続例の最終時点，10mg/kg増量例の5mg/kg投与の最終時点，中止例の5mg/kg投与の最終時点
－：該当なし

## 表 2.7.3.6－4　ステロイドの減量・離脱

| | | 腸管型 | 神経型 | | | 血管型 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 全体 | 急性型*** | 慢性進行型 | |
| 被験者数 | | 11 | 3 | 2 | 1 | 4 |
| ステロイド使用被験者（登録時） | | 8 | 3 | 2 | 1 | 3 |
| 投与14週後 | 減量した被験者**<br>（著効例） | 3<br>(2) | 1<br>(0) | 1<br>(0) | 0<br>(0) | 2<br>(2) |
| | 離脱した被験者**<br>（著効例） | 0<br>(0) | 0<br>(0) | 0<br>(0) | 0<br>(0) | 0<br>(0) |
| 投与30週後 | 減量した被験者**<br>（著効例） | 4<br>(3) | 1<br>(0) | 1<br>(0) | 0<br>(0) | 2<br>(2) |
| | 離脱した被験者**<br>（著効例） | 2<br>(1) | 0<br>(0) | 0<br>(0) | 0<br>(0) | 0<br>(0) |
| 投与54週後 | 減量した被験者**<br>（著効例） | 5<br>(3) | 1<br>(0) | 1<br>(0) | 0<br>(0) | 3<br>(3) |
| | 離脱した被験者**<br>（著効例） | 3<br>(2) | 0<br>(0) | 0<br>(0) | 0<br>(0) | 0<br>(0) |
| 5mg/kg継続例 | 減量した被験者**<br>（著効例） | 4<br>(3) | 1<br>(0) | 1<br>(0) | 0<br>(0) | 3<br>(3) |
| | 離脱した被験者**<br>（著効例） | 3<br>(2) | 0<br>(0) | 0<br>(0) | 0<br>(0) | 0<br>(0) |
| 10mg/kg増量例 | 減量した被験者**<br>（著効例） | 1<br>(0) | 0<br>(0) | 0<br>(0) | 0<br>(0) | 0<br>(0) |
| | 離脱した被験者**<br>（著効例） | 0<br>(0) | 0<br>(0) | 0<br>(0) | 0<br>(0) | 0<br>(0) |
| 最終* | 減量した被験者**<br>（著効例） | 5<br>(4) | 2<br>(0) | 2<br>(0) | 0<br>(0) | 3<br>(3) |
| | 離脱した被験者**<br>（著効例） | 3<br>(2) | 0<br>(0) | 0<br>(0) | 0<br>(0) | 0<br>(0) |

＊：5mg/kg継続例の最終時点，10mg/kg増量例の5mg/kg投与の最終時点，中止例の5mg/kg投与の最終時点

＊＊：減量した被験者とは，該当時点でステロイド使用量が登録時に比して減少した被験者を，離脱した被験者とは，減量した被験者のうち，ステロイド使用量がない被験者とする

＊＊＊：投与14週後から投与30週後までに1名中止

# 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）

## 2.7　臨床概要
## 2.7.4　臨床的安全性

田辺三菱製薬株式会社

# 目次

略語・略号一覧 3
2.7.4　臨床的安全性 4
2.7.4.1　医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 11
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 16
2.7.4.2　有害事象 17
2.7.4.2.1　有害事象の解析 17
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 80
2.7.4.3　臨床検査値の評価 81
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 83
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 84
2.7.4.5.1　内因性要因 84
2.7.4.5.2　外因性要因 84
2.7.4.5.3　用量の考察 84
2.7.4.5.4　薬物相互作用 85
2.7.4.5.5　妊娠及び授乳時の使用 85
2.7.4.5.6　過量投与 85
2.7.4.5.7　薬物乱用 85
2.7.4.5.8　離脱症状及び反跳現象 85
2.7.4.5.9　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 85
2.7.4.6　市販後データ 86
2.7.4.6.1　薬剤使用状況 86
2.7.4.6.2　ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の使用成績調査の結果 87
2.7.4.7　付録 90

# 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） |
|---|---|---|
| ICH | International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use | 日米 EU 医薬品規制調和国際会議 |
| LLT | Lowest Level Terms | 下層語 |
| Max | Maximum | 最大値 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | ICH 国際医薬用語集 |
| MedDRA/J | － | ICH 国際医薬用語集日本語版 |
| Min | Minimum | 最小値 |
| MTX | Methotrexate | メトトレキサート |
| n | Number of subjects | 解析対象被験者数 |
| PBRER/PSUR | Periodic Benefit Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report | 定期的ベネフィット・リスク評価報告/定期的安全性最新報告 |
| PT | Preferred Term | 基本語 |
| Q1 | Lower Quartile | 第 1 四分位点 |
| Q3 | Upper Quartile | 第 3 四分位点 |
| SD | Standard Deviation | 標準偏差 |
| SOC | System Organ Class | 器官別大分類 |

## 2.7.4　臨床的安全性

### 2.7.4.1　医薬品への曝露

#### 2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

##### 2.7.4.1.1.1　安全性評価計画

本剤は，米国において 1998 年 8 月 24 日にクローン病を適応として承認された後，7 疾患で 2013 年 8 月 23 日までに世界で推定 196 万人に使用されており，国内外で実施された 50 以上の臨床試験及び 200 万名近い市販後データから，特徴的な安全性プロファイルは明らかにされている．国内では，クローン病，関節リウマチ，ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎，乾癬，強直性脊椎炎，潰瘍性大腸炎での適応が既に承認されており，承認後に実施された使用成績調査，特に関節リウマチで実施された全例登録による使用成績調査から，承認審査時に評価された臨床試験と同様の安全性プロファイルが確認されている．更に，クローン病では 10 mg/kg までの増量，関節リウマチでは 10 mg/kg までの増量及び 4 週間隔までの投与間隔の短縮が承認されている．

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．本剤は，ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎を含む既承認の疾患において，おおむね「5 mg/kg を 0，2，6 週，以後 8 週間隔投与」の用法・用量で承認されており，市販後使用成績調査においても，この用法・用量で有効性及び安全性が確認されている．よって，本治験でも同様に，本剤 5 mg/kg を 0，2，6 週に投与し，14 週以降は 8 週間隔で 46 週まで投与した．なお，主要有効性評価終了後の投与 30 週後以降は，5 mg/kg での効果減弱例に対して 10 mg/kg を投与し，増量時の有効性及び安全性を確認した．

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．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．併合した国内臨床試験を［表 2.7.4.1－1］に示した．

なお，市販後では本剤の安全性情報が集積，検討されており，定期的にまとめられている．これらの情報については，［2.7.4.6］で評価した．

**表 2.7.4.1－1　併合した国内臨床試験**

| 試験番号 | 対象疾患 | 被験者数 |
|---|---|---|
| TA-650-23 | ベーチェット病（3 病型） | 18 |
| | ベーチェット病（3 病型）小計 | 18 |
| TA-650-P2-04 | ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎） | 13 |
| TA-650-P2-05 [1)] | ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎） | 8 |
| TA-650-11 | ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎） | 12 |
| TA-650-12 [2)] | ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎） | 9 |
| | ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）小計 [6)] | 25 |
| TA-650-II（CD） | クローン病 | 25 |
| TA-650-P3-04 [3)] | クローン病 | 1 |
| TA-650-P3-02 | クローン病 | 33 |
| TA-650-10 | クローン病 | 64 |
| TA-650-19 | クローン病 | 45 |
| | クローン病小計 [6)] | 167 |
| TA-650-II（MRA） | 悪性関節リウマチ | 2 |
| TA-650-P2-03 | 関節リウマチ | 91 |
| TA-650-P3-01 | 関節リウマチ | 147 |
| TA-650-P3-03 [4)] | 関節リウマチ | 129 |
| TA-650-13 | 関節リウマチ | 327 |
| | 関節リウマチ小計 [6)] | 567 |
| TA-650-14 | 潰瘍性大腸炎 | 208 |
| | 潰瘍性大腸炎小計 | 208 |
| TA-650-15 | 乾癬 | 54 |
| TA-650-16 [5)] | 乾癬 | 47 |
| TA-650-17 | 乾癬 | 64 |
| | 乾癬小計 [6)] | 118 |
| TA-650-18 | 強直性脊椎炎 | 33 |
| | 強直性脊椎炎小計 | 33 |
| | 全疾患計 [6)] | 1,136 |

1)　TA-650-P2-04 に参加した被験者．
2)　TA-650-11 に参加した被験者．
3)　TA-650-II（CD）に参加した被験者．
4)　TA-650-P3-01 に参加した被験者．
5)　TA-650-15 に参加した被験者．
6)　複数の試験に重複して参加した被験者は 1 名として算出した．

### 2.7.4.1.1.2　安全性試験の記述

腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病患者を対象とした臨床試験（試験番号：TA-650-23）では 18 名（腸管型 11 名，神経型 3 名，血管型 4 名）を安全性解析対象とした．本治験では，本剤 5 mg/kg を 0，2，6 週に投与し，14 週以降は 8 週間隔で 46 週まで投与した．そのうち，

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 を投与した被験者数は 3 名であった．安全性評価項目は，症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体，抗 dsDNA 抗体とし，54 週後まで評価した．

ベーチェット病前期第 II 相試験（試験番号 : TA-650-P2-04）では 13 名を安全性解析対象とした．本治験では，本剤 5 mg/kg 又は 10 mg/kg を 0，2，6，10 週に投与した．投与量ごとの被験者数は 5 mg/kg が 7 名，10 mg/kg が 6 名であった．安全性評価項目は，症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体，抗 dsDNA 抗体とし，投与 26 週後まで評価した．

ベーチェット病第 II 相長期投与試験（試験番号 : TA-650-P2-05）では，前期第 II 相試験で投与を受けた被験者のうち本治験に参加した 8 名を安全性解析対象とした．本治験では，前期第 II 相試験と同一用量（本剤 5 mg/kg 又は 10 mg/kg）を 0，2，6 週，その後は 8 週間隔で 46 週まで投与した．投与量ごとの被験者数は 5 mg/kg が 4 名，10 mg/kg が 4 名であった．安全性評価項目は，症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体，抗 dsDNA 抗体とし，投与 62 週後まで評価した．

ベーチェット病第 III 相試験（試験番号 : TA-650-11）では 12 名を安全性解析対象とした．本治験では本剤 5 mg/kg を 0，2，6 週に投与した．安全性評価項目は，症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体，抗 dsDNA 抗体とし，投与 14 週後まで評価した．なお，14 週評価終了後に本剤 5 mg/kg を 8 週間隔で投与する継続投与試験に参加しない場合は，投与 22 週後まで評価した．

ベーチェット病第 III 相継続投与試験（試験番号 : TA-650-12）では，第 III 相試験で投与を受けた 12 名のうち本治験に参加した 9 名を安全性解析対象とした．本治験では，第 III 相試験と同一用量（5 mg/kg）を 8 週間隔で，本疾患に対する承認が取得されるまで投与した．安全性評価項目は，症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体，抗 dsDNA 抗体とし，本剤承認取得後の市販薬投与開始まで評価した．

クローン病第 II 相試験（試験番号 : TA-650-II（CD））では 25 名を安全性解析対象とした．本治験では，本剤 1 mg/kg，3 mg/kg，5 mg/kg 又は 10 mg/kg を単回投与した．投与量ごとの被験者数は 1 mg/kg が 3 名，3 mg/kg が 7 名，5 mg/kg が 7 名，10 mg/kg が 8 名であった．安全性評価項目は，症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体とし，投与 12 週後まで評価した．

クローン病再投与試験（試験番号 : TA-650-P3-04）では，第 II 相試験で効果の認められた被験者のうち本治験に参加した 1 名を安全性解析対象とした．本治験では，本剤 5 mg/kg を 0，2，6 週，その後は 8 週間隔で 22 週まで投与した．安全性評価項目は，症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体，抗 dsDNA 抗体とし，投与 38 週後まで評価した．

クローン病長期投与試験（試験番号 : TA-650-P3-02）では 33 名を安全性解析対象とした．本治験では，本剤 5 mg/kg を 0，2，6 週，その後は 8 週間隔で 46 週まで投与した．安全性評価項目は，症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体，抗 dsDNA 抗体とし，投与 62 週後まで評価した．

クローン病維持療法試験（試験番号：TA-650-10）では 64 名を安全性解析対象とした．本治験では，本剤 5 mg/kg を 0，2，6 週に投与し，2，6，10 週の評価にて少なくとも 1 回以上の CDAI 改善の基準を満たした場合はその後 8 週間隔で 46 週まで投与した．また，投与 14，22，30，38，46 週の評価で移行基準に合致した場合には以降 4 週間隔で 50 週まで投与した．安全性評価項目は，症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体，抗 dsDNA 抗体とし，投与 62 週後まで評価した．

クローン病増量試験（試験番号：TA-650-19）では 45 名を安全性解析対象とした．本治験では，本剤 5 mg/kg を通常用量期間 0 週に投与し，8 週後の評価が増量の判定基準に該当した場合は増量期間へ移行し，10 mg/kg を 8 週間隔で 32 週まで投与した．なお，8 週後に増量の判定基準に該当しなかった場合は 5 mg/kg を再投与し，その 8 週後（16 週後）の評価が増量の判定基準に該当した場合は増量期間へ移行し，10 mg/kg を 8 週間隔で 32 週まで投与した．該当しなかった場合はその後の投与は行わないこととした．安全性評価項目は，症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体，抗 dsDNA 抗体とし，投与 40 週後まで評価した．

悪性関節リウマチ第 II 相試験（試験番号：TA-650-II（MRA））では 2 名を安全性解析対象とした．本剤 1 mg/kg 又は 5 mg/kg を各 1 名に単回投与した．安全性評価項目は，症状，一般臨床検査，バイタルサインとし，投与 4 週後，効果持続の場合は最長 6 ヶ月まで評価した．

関節リウマチ初期第 II 相試験（試験番号：TA-650-P2-03）では 91 名を安全性解析対象とした．本治験では，本剤 1 mg/kg，3 mg/kg 又は 5 mg/kg を 0，2，6 週に投与した．投与量ごとの被験者数は 1 mg/kg が 30 名，3 mg/kg が 31 名，5 mg/kg が 30 名であった．安全性評価項目は，症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体，抗 dsDNA 抗体とし，1 mg/kg 並びに 3 mg/kg が投与された被験者は投与 10 週後，5 mg/kg が投与された被験者は投与 18 週後まで評価した．

関節リウマチ第 II/III 相試験（試験番号：TA-650-P3-01）では 147 名を安全性解析対象とした．本治験では，メトトレキサート（MTX）併用下で，二重盲検下にて，プラセボ，本剤 3 mg/kg 又は 10 mg/kg を 0，2，6 週に投与した．投与量ごとの被験者数はプラセボが 47 名，3 mg/kg が 49 名，10 mg/kg が 51 名であった．安全性評価項目は，症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体，抗 dsDNA 抗体とし，投与 14 週後まで評価した．ただし，引き続いて実施された長期投与試験に参加しない場合は，投与 26 週後まで評価した．

関節リウマチ第 III 相長期投与試験（試験番号：TA-650-P3-03）では，第 II/III 相試験で投与を受けた 147 名のうち本治験に参加した 129 名を安全性解析対象とした．本治験では，MTX 併用下で，本剤 3 mg/kg を 8 週間隔で 24 週まで投与した．第 II/III 相試験での投与群ごとの被験者数は，プラセボが 41 名，3 mg/kg が 45 名，10 mg/kg が 43 名であった．安全性評価項目は，症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体，抗 dsDNA 抗体とし，投与 36 週後まで評価した．

関節リウマチ第 III 相増量試験（試験番号：TA-650-13）では 327 名を安全性解析対象とした．本治験では，MTX 併用下で本剤 3 mg/kg を 0，2，6 週に投与した後，3 mg/kg，6 mg/kg，

あるいは 10 mg/kg を二重盲検下で 14 週以降 46 週まで 8 週間隔で投与した．14 週以降の割付群ごとの被験者数は，3 mg/kg が 99 名，6 mg/kg が 104 名，10 mg/kg が 104 名であった．安全性評価項目は症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体，抗 dsDNA 抗体とし，投与 54 週後まで評価した．

潰瘍性大腸炎第 III 相試験（試験番号：TA-650-14）では 208 名を安全性解析対象とした．本治験では，プラセボ若しくは本剤 5 mg/kg を 0，2，6 週，その後は 8 週間隔で 22 週まで投与した．なお，8 週の Mayo スコアが登録時と比較して不変又は増加（悪化）した被験者（Mayo スコア不応例）は 14 週以降の投与を行わず，投与 10，14，18 週及び最終投与 16 週に安全性評価を行った．割付群ごとの被験者数は，プラセボが 104 名，5 mg/kg が 104 名であった．安全性評価項目は，症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体，抗 dsDNA 抗体とし，投与 38 週後まで評価した．

乾癬第 III 相検証的試験（試験番号：TA-650-15）では 54 名を安全性解析対象とした．本治験ではプラセボあるいは本剤 5 mg/kg を 0，2，6 週に投与した．割付群ごとの被験者数はプラセボが 19 名，5 mg/kg が 35 名であった．安全性評価項目は，症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体，抗 dsDNA 抗体とし，投与 14 週後まで評価した．なお，その後の継続投与試験に参加しない場合は 22 週まで評価した．

乾癬第 III 相継続投与試験（試験番号：TA-650-16）は第 III 相検証的試験で投与を受けた 54 名のうち本治験に参加した 47 名を安全性解析対象とした．本治験ではプラセボあるいは本剤 5 mg/kg を 0，2，4 週に投与し，8 週以降は全例に 5 mg/kg を 8 週間隔で 48 週まで投与した．第 III 相検証的試験での割付群ごとの被験者数はプラセボが 15 名，5 mg/kg が 32 名であった．安全性評価項目は，症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体，抗 dsDNA 抗体とし，投与 64 週後まで評価した．

乾癬第 III 相長期投与試験（試験番号：TA-650-17）では 64 名を安全性解析対象とした．本治験では，本剤 5 mg/kg を 0，2，6 週，その後 8 週間隔で 46 週まで投与した．安全性評価項目は，症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体，抗 dsDNA 抗体とし，投与 62 週後まで評価した．

強直性脊椎炎第 III 相試験（試験番号：TA-650-18）では 33 名を安全性解析対象とした．本治験では，本剤 5 mg/kg を 0，2，6 週，その後は 6 週間隔で 42 週まで投与した．その後，治験担当医師が治験継続を適切と判断し，継続投与を希望する被験者に対しては，50 週以降 6 週間隔で，本疾患に対する承認が取得されるまで投与した．安全性評価項目は，症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体，抗 dsDNA 抗体とし，最終投与 16 週後まで評価した．

安全性評価に用いた国内臨床試験の一覧を[表 2.7.4.1－2]に示した．

試験期間中に発現した好ましくない，又は意図しない症状はすべて有害事象として取り上げた．有害事象の治験薬との関連性は治験担当医師が評価した．

## 表 2.7.4.1－2 安全性評価に用いた国内臨床試験一覧

| 試験番号<br>（施設数）<br>（解析対象数） | 対象<br>疾患 | 年齢<br>性 | 試験実施<br>期間 | 試験<br>デザイン | 治験薬の投与<br>用量 × 回数 | 投与<br>被験者<br>数 | 安全性評価項目 | 安全性評価期間 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TA-650-23<br>第 III 相<br>（21 施設）<br>（18 名） | ベーチェット病 | 18-59 歳<br>男 10<br>女 8 | 20[redacted]<br>～<br>20[redacted] | オープンラベル | ・5 mg/kg × 8<br>・5 mg/kg<br>＋10mg/kg | 15<br>3 | 症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体/抗 dsDNA 抗体 | 54 週間 |
| TA-650-P2-04<br>前期第 II 相<br>（7 施設）<br>（13 名） | ベーチェット病 | 18-61 歳<br>男 11<br>女 2 | 19[redacted]<br>～<br>20[redacted] | オープンラベル | ・5 mg/kg × 4<br>・10 mg/kg × 4 | 7<br>6 | 症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体/抗 dsDNA 抗体 | 26 週間 |
| TA-650-P2-05<br>第 II 相長期<br>（5 施設）<br>（8 名） | ベーチェット病 | 25-62 歳<br>男 6<br>女 2 | 20[redacted]<br>～<br>20[redacted] | オープンラベル | ・5 mg/kg × 8<br>・10 mg/kg × 8 | 4<br>4 | 症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体/抗 dsDNA 抗体 | 62 週間 |
| TA-650-11<br>第 III 相<br>（7 施設）<br>（12 名） | ベーチェット病 | 31-57 歳<br>男 9<br>女 3 | 20[redacted]<br>～<br>20[redacted] | オープンラベル | ・5 mg/kg × 3 | 12 | 症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体/抗 dsDNA 抗体 | 14 週間<br>（第 III 相継続投与試験不参加の場合は 22 週間） |
| TA-650-12<br>第 III 相継続<br>（7 施設）<br>（9 名） | ベーチェット病 | 32-57 歳<br>男 6<br>女 3 | 20[redacted]<br>～<br>20[redacted] | オープンラベル | ・5 mg/kg を本剤承認取得まで投与 | 9 | 症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体/抗 dsDNA 抗体 | 承認取得後の市販品投与まで（最大 66 週間） |
| TA-650-II (CD)<br>第 II 相<br>（31 施設）<br>（25 名） | クローン病 | 20-47 歳<br>男 20<br>女 5 | 19[redacted]<br>～<br>19[redacted] | オープンラベル | ・1 mg/kg × 1<br>・3 mg/kg × 1<br>・5 mg/kg × 1<br>・10 mg/kg × 1 | 3<br>7<br>7<br>8 | 症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体 | 12 週間 |
| TA-650-P3-04<br>再投与<br>（1 施設）<br>（1 名） | クローン病 | 36 歳<br>男 | 20[redacted]<br>～<br>20[redacted] | オープンラベル | ・5 mg/kg × 5 | 1 | 症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体/抗 dsDNA 抗体 | 38 週間 |
| TA-650-P3-02<br>長期<br>（26 施設）<br>（33 名） | クローン病 | 20-65 歳<br>男 26<br>女 7 | 20[redacted]<br>～<br>20[redacted] | オープンラベル | ・5 mg/kg × 8 | 33 | 症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体/抗 dsDNA 抗体 | 62 週間 |
| TA-650-10<br>維持療法<br>（23 施設）<br>（64 名） | クローン病 | 18-56 歳<br>男 49<br>女 15 | 20[redacted]<br>～<br>20[redacted] | オープンラベル | ・5 mg/kg × 3<br>＋5 mg/kg<br>（8 週間隔）<br>・5 mg/kg × 3<br>＋5 mg/kg<br>（8 週→4 週間隔）<br>・5 mg/kg × 3 | 38<br><br><br>19<br><br><br>7 | 症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体/抗 dsDNA 抗体 | 62 週間 |
| TA-650-19<br>増量<br>（9 施設）<br>（45 名） | クローン病 | 17-54 歳<br>男 31<br>女 14 | 20[redacted]<br>～<br>20[redacted] | オープンラベル | ・5 mg/kg × 1<br>＋10 mg/kg<br>（8 週間隔）<br>・5 mg/kg × 2<br>＋10 mg/kg<br>（8 週間隔）<br>・5 mg/kg × 1<br>・5 mg/kg × 2 | 37<br><br><br>2<br><br><br>4<br>2 | 症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体/抗 dsDNA 抗体 | 通常用量期間<br>（5 mg/kg）<br>：8～16 週間<br>増量期間<br>（10 mg/kg）<br>：40 週間 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TA-650-II<br>(MRA)<br>第 II 相<br>（1 施設）<br>（2 名） | 悪性関節リウマチ | 54-60 歳<br>女 2 | 19[redacted]<br>～<br>19[redacted] | オープンラベル | ・1 mg/kg × 1<br>・5 mg/kg × 1 | 1<br>1 | 症状，一般臨床検査，バイタルサイン | 4 週間<br>（効果持続の場合最長 6 ヶ月） |
| TA-650-P2-03<br>初期第 II 相<br>（52 施設）<br>（91 名） | 関節リウマチ | 25-74 歳<br>男 19<br>女 72 | 19[redacted]<br>～<br>19[redacted] | オープンラベル | ・1 mg/kg × 3<br>・3 mg/kg × 3<br>・5 mg/kg × 3 | 30<br>31<br>30 | 症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体/抗 dsDNA 抗体 | 18 週間 |
| TA-650-P3-01<br>第 II/III 相<br>（64 施設）<br>（147 名） | 関節リウマチ | 25-74 歳<br>男 32<br>女 115 | 20[redacted]<br>～<br>20[redacted] | プラセボ対照二重盲検 | ・プラセボ × 3<br>・3 mg/kg × 3<br>・10 mg/kg × 3<br>（全例 MTX 併用） | 47<br>49<br>51 | 症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体/抗 dsDNA 抗体 | 14 週間<br>（第 III 相長期投与試験不参加の場合は 26 週間） |
| TA-650-P3-03<br>第 III 相長期<br>（62 施設）<br>（129 名） | 関節リウマチ | 25-73 歳<br>男 28<br>女 101 | 20[redacted]<br>～<br>20[redacted] | オープンラベル | ・3 mg/kg × 4<br>（全例 MTX 併用） | 129 | 症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体/抗 dsDNA 抗体 | 36 週間 |
| TA-650-13<br>第 III 相増量<br>（88 施設）<br>（327 名） | 関節リウマチ | 20-74 歳<br>男 60<br>女 267 | 20[redacted]<br>～<br>20[redacted] | 二重盲検（オープンラベル期間あり） | オープン期間<br>・3 mg/kg × 3<br>ブラインド期間<br>・3 mg/kg × 5<br>・6 mg/kg × 5<br>・10 mg/kg × 5<br>（全例 MTX 併用） | <br>327<br><br>99<br>104<br>104 | 症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体/抗 dsDNA 抗体 | 54 週間 |
| TA-650-14<br>第 III 相<br>（65 施設）<br>（208 名） | 潰瘍性大腸炎 | 16-76 歳<br>男 133<br>女 75 | 20[redacted]<br>～<br>20[redacted] | プラセボ対照二重盲検 | ・プラセボ × 5[1)]<br>・5 mg/kg × 5[1)] | 104<br>104 | 症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体/抗 dsDNA 抗体 | 38 週間 |
| TA-650-15<br>第 III 相検証<br>（28 施設）<br>（54 名） | 乾癬（尋常性乾癬，関節症性乾癬） | 25-71 歳<br>男 36<br>女 18 | 20[redacted]<br>～<br>20[redacted] | プラセボ対照二重盲検 | ・プラセボ × 3<br>・5 mg/kg × 3 | 19<br>35 | 症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体/抗 dsDNA 抗体 | 14 週間<br>（継続投与試験不参加の場合は 22 週間） |
| TA-650-16<br>第 III 相継続<br>（28 施設）<br>（47 名） | 乾癬（尋常性乾癬，関節症性乾癬） | 25-71 歳<br>男 31<br>女 16 | 20[redacted]<br>～<br>20[redacted] | オープンラベル（8 週までは二重盲検） | ・プラセボ × 1→<br>5 mg/kg × 8<br>・5 mg/kg × 1→<br>プラセボ × 2→<br>5 mg/kg × 6 | 15<br><br>32 | 症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体/抗 dsDNA 抗体 | 64 週間 |
| TA-650-17<br>第 III 相長期<br>（32 施設）<br>（64 名） | 乾癬（尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症） | 20-74 歳<br>男 41<br>女 23 | 20[redacted]<br>～<br>20[redacted] | オープンラベル | ・5 mg/kg × 8 | 64 | 症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体/抗 dsDNA 抗体 | 62 週間 |
| TA-650-18<br>第 III 相<br>（10 施設）<br>（33 名） | 強直性脊椎炎 | 17-73 歳<br>男 30<br>女 3 | 20[redacted]<br>～<br>20[redacted] | オープンラベル | ・5 mg/kg を本剤承認取得まで投与 | 33 | 症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体/抗 dsDNA 抗体 | 承認取得後の市販品投与まで（最大 186 週間） |

1) 8 週の Mayo スコアが登録時と比較して不変又は増加（悪化）した被験者（Mayo スコア不応例）は 14 週以降の投与を行わなかった.

#### 2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

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．また，プラセボを 1 回以上投与された被験者（プラセボ投与前にレミケードを投与された被験者を除く）（以下，全疾患（プラセボ））は 170 名であった．そのうち，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．全疾患（プラセボ）のうち，プラセボ投与のみ，すなわちレミケードを一度も投与されていない被験者は 114 名であった．

以下に，ベーチェット病（3 病型）の曝露状況を示す．

本剤を投与された被験者は 18 名（腸管型 11 名，神経型 3 名，血管型 4 名）であった．このうち，投与 30，54 週後の評価を完了した被験者は，それぞれ 17 名（腸管型 11 名，神経型 2 名，血管型 4 名），16 名（腸管型 10 名，神経型 2 名，血管型 4 名）であった．投与 30 週後の評価以前に神経型の 1 名では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（以下，10 mg/kg 増量例）は腸管型の 3 名であった．10 mg/kg 増量例のうち 1 名は，投与 30 週後以降に原疾患悪化のため中止した被験者であった．

##### 2.7.4.1.2.1　本剤への曝露

各群の本剤投与回数を［表 2.7.4.1－3］に，用量別の本剤投与回数を［表 2.7.4.1－4］に示した．

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．

次に，用量別の本剤投与回数を以下に示す．

ベーチェット病（3 病型）では，5 mg/kg で治験を完了又は中止した被験者（以下，5 mg/kg 継続例）は 15 名，10 mg/kg 増量例は 3 名と多くは 5 mg/kg 継続例であり，本剤の平均投与回数は，それぞれ 7.8 回，7.7 回であった．なお，10 mg/kg 増量例 3 名の用量別の平均投与回数は，5 mg/kg 投与は 6.0 回，10 mg/kg 投与は 1.7 回であった．

ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）における平均投与回数は，5 mg/kg 投与例 19 名では 8.2 回，10 mg/kg 投与例 6 名では 8.0 回であった．

全疾患（レミケード）での 1 回投与量は 5 mg/kg が約 41.7%（426/1022）と最も多く，次いで 3 mg/kg が約 24.2%（247/1022）であり，平均投与回数はそれぞれ 7.7 回，5.5 回であった．また，1 回投与量が 5→10 mg/kg は約 4.1%（42/1022），10 mg/kg は約 2.2%（22/1022）であり，平均投与回数はそれぞれ 5.2 回，3.5 回であった．

**表 2.7.4.1－3　各群の本剤投与回数**

| | レミケード | | | | プラセボ | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | mean | Min | Max | n | mean | Min | Max |
| ベーチェット病（3 病型） | 18 | 7.8 | 5 | 8 | | | | |
| ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎） | 25 | 8.1 | 1 | 12 | | | | |
| 全疾患 | 1022 | 6.8 | 1 | 30 | 170 | 3.6 | 1 | 5 |

## 表 2.7.4.1－4　用量別の本剤投与回数

| | | 度数分布 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 要約統計量 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | n | mean | Min | Max | 総和 |
| ベーチェット病（3 病型） | 5 mg/kg | | | | | 1 | | | 14 | | | | | | | | | | | | | | 15 | 7.8 | 5 | 8 | 117 |
| | 5→10 mg/kg | | | | | | | 1 | 2 | | | | | | | | | | | | | | 3 | 7.7 | 7 | 8 | 23 |
| ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎） | 5 mg/kg | 1 | | 3 | 2 | | | | | 2 | 6 | 1 | 4 | | | | | | | | | | 19 | 8.2 | 1 | 12 | 155 |
| | 10 mg/kg | | 1 | | 1 | | 1 | | | | | | 3 | | | | | | | | | | 6 | 8.0 | 2 | 12 | 48 |
| 全疾患 | プラセボ | 12 | 11 | 66 | 25 | 56 | | | | | | | | | | | | | | | | | 170 | 3.6 | 1 | 5 | 612 |
| | 1 mg/kg | 4 | 6 | 24 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 34 | 2.6 | 1 | 3 | 88 |
| | 3 mg/kg | 15 | 11 | 48 | 36 | 5 | 2 | 43 | 87 | | | | | | | | | | | | | | 247 | 5.5 | 1 | 8 | 1359 |
| | 5 mg/kg | 18 | 14 | 64 | 13 | 77 | 12 | 8 | 129 | 5 | 34 | 5 | 8 | 9 | 1 | 6 | 5 | 4 | 4 | 5 | 4 | 1 | 426 | 7.7 | 1 | 30 | 3269 |
| | 10 mg/kg | 8 | 3 | 6 | 1 | | 1 | | | | | | 3 | | | | | | | | | | 22 | 3.5 | 1 | 12 | 78 |
| | 10→3 mg/kg* | | | | 3 | 4 | 3 | 33 | | | | | | | | | | | | | | | 43 | 6.5 | 4 | 7 | 281 |
| | 3→6 mg/kg | | | | 4 | 4 | 1 | 3 | 92 | | | | | | | | | | | | | | 104 | 7.7 | 4 | 8 | 799 |
| | 3→10 mg/kg | | | | 1 | 5 | | 3 | 95 | | | | | | | | | | | | | | 104 | 7.8 | 4 | 8 | 810 |
| | 5→10 mg/kg | | 7 | 3 | 1 | 1 | 26 | 2 | 2 | | | | | | | | | | | | | | 42 | 5.2 | 2 | 8 | 218 |

＊10→3 mg/kg：関節リウマチ II/III 相試験（試験番号：TA-650-P3-01）で 10 mg/kg が投与され，関節リウマチ III 相長期試験（試験番号：TA-650-P3-03）に移行した被験者

#### 2.7.4.1.2.2　観察期間

各群の観察期間を［表 2.7.4.1－5］に，用量別の観察期間を［表 2.7.4.1－6］に示した．

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．

次に，用量別の観察期間を以下に示す．

ベーチェット病（3 病型）では，5 mg/kg 継続例は 15 名，10 mg/kg 増量例は 3 名と多くは 5 mg/kg 継続例であり，平均観察期間は，それぞれ 368.9 日，357.0 日であった．なお，10 mg/kg 増量例のうち，5 mg/kg 投与時の平均観察期間は 267.3 日，10 mg/kg 投与時は 89.7 日であった．

ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）における平均観察期間は，5 mg/kg 投与例 19 名では 415.5 日，10 mg/kg 投与例 6 名では 431.8 日であった．

全疾患（レミケード）の 1 回投与量は 5 mg/kg が約 41.7%（426/1022）と最も多く，次いで 3 mg/kg が約 24.2%（247/1022）であり，平均観察期間はそれぞれ 378.1 日，272.4 日であった．また，1 回投与量が 5→10 mg/kg は約 4.1%（42/1022），10 mg/kg は約 2.2%（22/1022）であり，平均観察期間はそれぞれ 293.5 日，206.6 日であった．

**表 2.7.4.1－5　各群の観察期間（日）**

| | レミケード | | | | プラセボ | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | mean | Min | Max | n | mean | Min | Max |
| ベーチェット病（3 病型） | 18 | 366.9 | 210 | 386 | | | | |
| ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎） | 25 | 419.4 | 96 | 633 | | | | |
| 全疾患 | 1022 | 331.7 | 8 | 1302 | 170 | 181.0 | 78 | 274 |

表 2.7.4.1－6　用量別の観察期間（日）

| | プラセボ | | | | 1 mg/kg | | | | 3 mg/kg | | | | 5 mg/kg | | | | 10 mg/kg | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | mean | Min | Max | n | mean | Min | Max | n | mean | Min | Max | n | mean | Min | Max | n | mean | Min | Max |
| ベーチェット病（3 病型） | | | | | | | | | | | | | 15 | 368.9 | 210 | 386 | | | | |
| ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎） | | | | | | | | | | | | | 19 | 415.5 | 113 | 633 | 6 | 431.8 | 96 | 620 |
| 全疾患 | 170 | 181.0 | 78 | 274 | 34 | 64.4 | 29 | 86 | 247 | 272.4 | 8 | 403 | 426 | 378.1 | 21 | 1302 | 22 | 206.6 | 85 | 620 |

| | 10→3 mg/kg* | | | | 3→6 mg/kg | | | | 3→10 mg/kg | | | | 5→10 mg/kg | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | mean | Min | Max | n | mean | Min | Max | n | mean | Min | Max | n | mean | Min | Max |
| ベーチェット病（3 病型） | | | | | | | | | | | | | 3 | 357.0 | 323 | 376 |
| ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎） | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 全疾患 | 43 | 356.9 | 212 | 396 | 104 | 363.4 | 174 | 386 | 104 | 369.9 | 184 | 386 | 42 | 293.5 | 127 | 398 |

＊10→3 mg/kg：関節リウマチ II/III 相試験（試験番号：TA-650-P3-01）で 10 mg/kg が投与され，関節リウマチ III 相長期試験（試験番号：TA-650-P3-03）に移行した被験者

以上，本剤の投与回数及び観察期間は，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）で大きな差はなかった．

### 2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

被験者背景を［表 2.7.4.1－7］に示した．

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．

**表 2.7.4.1－7　被験者背景**

| | | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 性別 | 男 | 10 ( 55.6 ) | 20 ( 80.0 ) | 435 ( 42.6 ) | 93 ( 54.7 ) |
| | 女 | 8 ( 44.4 ) | 5 ( 20.0 ) | 587 ( 57.4 ) | 77 ( 45.3 ) |
| 年齢（歳） | 20 未満 | 1 (　5.6 ) | 1 (　4.0 ) | 11 (　1.1 ) | 5 (　2.9 ) |
| | 20～40 未満 | 8 ( 44.4 ) | 13 ( 52.0 ) | 365 ( 35.7 ) | 66 ( 38.8 ) |
| | 40～65 未満 | 9 ( 50.0 ) | 11 ( 44.0 ) | 554 ( 54.2 ) | 88 ( 51.8 ) |
| | 65 以上 | 0 (　0.0 ) | 0 (　0.0 ) | 92 (　9.0 ) | 11 (　6.5 ) |
| | Mean±SD | 37.6 ± 11.4 | 38.6 ± 10.9 | 45.5 ± 14.1 | 43.2 ± 13.8 |
| | Median | 39.5 | 38.0 | 47.0 | 43.0 |
| | [Q1 ,Q3] | [ 27.0 ,47.0 ] | [ 33.0 ,45.0 ] | [ 33.0 ,57.0 ] | [ 31.0 ,55.0 ] |
| | Min～Max | 18 ～ 59 | 18 ～ 61 | 17 ～ 76 | 16 ～ 72 |
| 体重（kg） | 50 未満 | 2 ( 11.1 ) | 3 ( 12.0 ) | 290 ( 28.4 ) | 26 ( 15.3 ) |
| | 50～60 未満 | 6 ( 33.3 ) | 9 ( 36.0 ) | 391 ( 38.3 ) | 65 ( 38.2 ) |
| | 60～70 未満 | 3 ( 16.7 ) | 8 ( 32.0 ) | 200 ( 19.6 ) | 42 ( 24.7 ) |
| | 70 以上 | 7 ( 38.9 ) | 5 ( 20.0 ) | 141 ( 13.8 ) | 37 ( 21.8 ) |
| | Mean±SD | 67.8 ± 17.9 | 61.4 ± 9.7 | 56.7 ± 11.8 | 60.1 ± 11.1 |
| | Median | 67.0 | 60.3 | 54.8 | 59.0 |
| | [Q1 ,Q3] | [ 54.0 ,77.0 ] | [ 55.0 ,68.0 ] | [ 48.7 ,63.0 ] | [ 52.0 ,69.0 ] |
| | Min～Max | 40 ～ 106 | 44 ～ 81 | 31 ～ 106 | 39 ～ 95 |
| 免疫調節薬 | 無 | 17 ( 94.4 ) | 25 (100.0 ) | 457 ( 44.7 ) | 74 ( 43.5 ) |
| | 有 | 1 (　5.6 ) | 0 (　0.0 ) | 565 ( 55.3 ) | 96 ( 56.5 ) |

( )は割合（%）を示す．

### 2.7.4.2　有害事象

#### 2.7.4.2.1　有害事象の解析

前述のとおり，今回実施した臨床試験（試験番号：TA-650-23）で評価した被験者数は腸管型 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，これら 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，3 病型を合算して評価することとした．そこで，本項ではまず，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 2.7.4.2－1］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］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 2.7.4.2－1　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．

国内臨床試験で認められた有害事象及び関連性の否定できない有害事象（以下，副作用）を［2.7.4.2.1.1］で要約した．死亡，及びその他の重篤な有害事象については，それぞれ［2.7.4.2.1.2］，［2.7.4.2.1.3］に示した．また，本剤の安全性を評価する上で重要と思われるその他の重要な有害事象として，中止に至った有害事象，感染症，Infusion reaction，悪性腫瘍，自己抗体，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）は［2.7.4.2.1.4］に示した．

本資料中の有害事象名は，症例報告書に記載された有害事象に対し，ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）（ver17.0）に従って下層語（LLT）に読み替えた．集計には基本語（PT）を使用し，器官別大分類（SOC）を用いて器官分類を行った．

国内臨床試験における安全性データの要約を［表 2.7.4.2－2］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 2.7.4.2－2　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.

### 2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

国内臨床試験で認められた有害事象を［表 2.7.4.2－3］に示した.

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.

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　国内臨床試験における有害事象**

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 17 (94.4) | 25 ( 100) | 983 (96.2) | 152 (89.4) |
| 感染症および寄生虫症 | 10 (55.6) | 16 (64.0) | 586 (57.3) | 61 (35.9) |
| 上気道感染 | 5 (27.8) | 1 ( 4.0) | 33 ( 3.2) | 2 ( 1.2) |
| 鼻咽頭炎 | 4 (22.2) | 10 (40.0) | 366 (35.8) | 40 (23.5) |
| 胃腸炎 | 2 (11.1) | | 28 ( 2.7) | 3 ( 1.8) |
| 感染性腸炎 | 2 (11.1) | | 7 ( 0.7) | 2 ( 1.2) |
| 咽頭炎 | 1 ( 5.6) | 1 ( 4.0) | 31 ( 3.0) | 2 ( 1.2) |
| 気管支炎 | 1 ( 5.6) | 1 ( 4.0) | 27 ( 2.6) | 1 ( 0.6) |
| 足部白癬 | 1 ( 5.6) | | 21 ( 2.1) | 1 ( 0.6) |
| インフルエンザ | 1 ( 5.6) | | 17 ( 1.7) | |
| 歯周炎 | 1 ( 5.6) | 2 ( 8.0) | 12 ( 1.2) | 2 ( 1.2) |
| 扁桃炎 | 1 ( 5.6) | 1 ( 4.0) | 11 ( 1.1) | |
| 歯髄炎 | 1 ( 5.6) | | 2 ( 0.2) | 1 ( 0.6) |
| ノロウイルス性胃腸炎 | 1 ( 5.6) | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 帯状疱疹 | | | 21 ( 2.1) | 2 ( 1.2) |
| 毛包炎 | | 1 ( 4.0) | 15 ( 1.5) | 2 ( 1.2) |
| 肺炎 | | | 18 ( 1.8) | |
| 口腔ヘルペス | | | 15 ( 1.5) | 2 ( 1.2) |
| 膀胱炎 | | 1 ( 4.0) | 13 ( 1.3) | |
| 蜂巣炎 | | | 12 ( 1.2) | 1 ( 0.6) |
| 結膜炎 | | | 12 ( 1.2) | 1 ( 0.6) |
| 副鼻腔炎 | | 1 ( 4.0) | 10 ( 1.0) | 1 ( 0.6) |
| 単純ヘルペス | | | 10 ( 1.0) | 2 ( 1.2) |
| 尿路感染 | | | 11 ( 1.1) | |
| 麦粒腫 | | | 9 ( 0.9) | 1 ( 0.6) |
| 爪囲炎 | | | 10 ( 1.0) | |
| 細菌性肺炎 | | | 9 ( 0.9) | |
| 鼻炎 | | 2 ( 8.0) | 7 ( 0.7) | |
| 白癬感染 | | | 9 ( 0.9) | |
| 外耳炎 | | 1 ( 4.0) | 5 ( 0.5) | 1 ( 0.6) |
| 歯肉炎 | | | 7 ( 0.7) | |
| 感染性皮膚炎 | | | 5 ( 0.5) | 1 ( 0.6) |
| ウイルス性胃腸炎 | | | 4 ( 0.4) | 1 ( 0.6) |
| 中耳炎 | | | 5 ( 0.5) | |
| 感染性皮膚嚢腫 | | | 4 ( 0.4) | |
| 限局性感染 | | | 4 ( 0.4) | |
| 急性扁桃炎 | | 1 ( 4.0) | 3 ( 0.3) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 17 (94.4) | 25 ( 100) | 983 (96.2) | 152 (89.4) |
| 膿痂疹 | | | 4 ( 0.4) | |
| 食道カンジダ症 | | | 3 ( 0.3) | 1 ( 0.6) |
| 爪真菌症 | | | 4 ( 0.4) | |
| 皮下組織膿瘍 | | | 4 ( 0.4) | |
| 外陰部腟カンジダ症 | | | 3 ( 0.3) | |
| アデノウイルス結膜炎 | | 1 ( 4.0) | 2 ( 0.2) | |
| 体部白癬 | | | 3 ( 0.3) | |
| 口腔カンジダ症 | | | 3 ( 0.3) | |
| 腹膜炎 | | | 3 ( 0.3) | |
| 肛門膿瘍 | | | 1 ( 0.1) | 2 ( 1.2) |
| 癜風 | | | 3 ( 0.3) | |
| ウイルス性腸炎 | | | 2 ( 0.2) | 1 ( 0.6) |
| 気道感染 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| マイコプラズマ性肺炎 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 歯膿瘍 | | | 2 ( 0.2) | |
| 急性副鼻腔炎 | | | 2 ( 0.2) | |
| バルトリン腺膿瘍 | | | 2 ( 0.2) | |
| サイトメガロウイルス感染 | | | 2 ( 0.2) | |
| 播種性結核 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| せつ | | | 2 ( 0.2) | |
| 感染 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 喉頭炎 | | | 2 ( 0.2) | |
| 結核性髄膜炎 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 伝染性軟属腫 | | | 2 ( 0.2) | |
| 扁桃周囲膿瘍 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| レジオネラ菌性肺炎 | | | 2 ( 0.2) | |
| 膿疱性皮疹 | | | 2 ( 0.2) | |
| 細菌性結膜炎 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 細菌性腸炎 | | | 2 ( 0.2) | |
| 手白癬 | | | 2 ( 0.2) | |
| 処置後感染 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 | | | 2 ( 0.2) | |
| 気管支肺炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 真菌感染 | | | 1 ( 0.1) | |
| 皮膚感染 | | | 1 ( 0.1) | |
| 医療機器関連感染 | | | | 1 ( 0.6) |
| 眼部単純ヘルペス | | | | 1 ( 0.6) |
| 菌血症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 細菌性下痢 | | | 1 ( 0.1) | |
| 細気管支炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 気管支肺アスペルギルス症 | | | 1 ( 0.1) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 17 (94.4) | 25 ( 100) | 983 (96.2) | 152 (89.4) |
| 慢性副鼻腔炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 憩室炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 子宮内膜炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 精巣上体炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 伝染性紅斑 | | | 1 ( 0.1) | |
| 大腸菌性胃腸炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| サルモネラ菌性胃腸炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 手足口病 | | | 1 ( 0.1) | |
| ヘルペスウイルス感染 | | | | 1 ( 0.6) |
| 伝染性単核症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 大葉性肺炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 乳腺炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 鼻前庭炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 骨髄炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| クラミジア性肺炎 | | | | 1 ( 0.6) |
| ヘモフィルス性肺炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 術後創感染 | | | 1 ( 0.1) | |
| 肺結核 | | | 1 ( 0.1) | |
| 腎盂腎炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 後腹膜膿瘍 | | | 1 ( 0.1) | |
| 敗血症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 敗血症性ショック | | | 1 ( 0.1) | |
| 唾液腺炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 縫合糸膿瘍 | | | | 1 ( 0.6) |
| 須毛瘡 | | | 1 ( 0.1) | |
| トリコモナス症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 水痘 | | | 1 ( 0.1) | |
| 膿性痰 | | | 1 ( 0.1) | |
| ヘリコバクター胃潰瘍 | | | 1 ( 0.1) | |
| 痔瘻感染 | | | 1 ( 0.1) | |
| 膿痂疹性湿疹 | | | 1 ( 0.1) | |
| 歯肉膿瘍 | | | | 1 ( 0.6) |
| 細菌性咽頭炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| ブドウ球菌感染 | | | 1 ( 0.1) | |
| マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染 | | | 1 ( 0.1) | |
| 椎間板炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 腹部膿瘍 | | | 1 ( 0.1) | |
| 感染性関節炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 肺感染 | | | 1 ( 0.1) | |
| 爪感染 | | | 1 ( 0.1) | |
| レンサ球菌感染 | | | 1 ( 0.1) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 17 (94.4) | 25 ( 100) | 983 (96.2) | 152 (89.4) |
| 細菌性膣炎 | | | | 1 ( 0.6) |
| 細菌性下気道感染 | | | | 1 ( 0.6) |
| エンドトキシン血症 | | | 1 ( 0.1) | |
| クリプトコッカス性肺炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| カンジダ感染 | | | 1 ( 0.1) | |
| 臨床検査 | 8 (44.4) | 25 ( 100) | 811 (79.4) | 96 (56.5) |
| 二本鎖ＤＮＡ抗体陽性 | 8 (44.4) | 18 (72.0) | 583 (57.0) | 12 ( 7.1) |
| 抗核抗体増加 | 2 (11.1) | 8 (32.0) | 165 (16.1) | 1 ( 0.6) |
| 白血球数減少 | 1 ( 5.6) | 1 ( 4.0) | 37 ( 3.6) | 5 ( 2.9) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | | 4 (16.0) | 168 (16.4) | 15 ( 8.8) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | | 6 (24.0) | 129 (12.6) | 17 (10.0) |
| 尿中血陽性 | | 4 (16.0) | 123 (12.0) | 23 (13.5) |
| 白血球数増加 | | 7 (28.0) | 122 (11.9) | 15 ( 8.8) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | | 7 (28.0) | 94 ( 9.2) | 9 ( 5.3) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | | 1 ( 4.0) | 87 ( 8.5) | 12 ( 7.1) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | | 4 (16.0) | 82 ( 8.0) | 13 ( 7.6) |
| 尿沈渣陽性 | | 3 (12.0) | 83 ( 8.1) | 12 ( 7.1) |
| 尿中蛋白陽性 | | 5 (20.0) | 75 ( 7.3) | 10 ( 5.9) |
| 血中尿素増加 | | 5 (20.0) | 64 ( 6.3) | 12 ( 7.1) |
| リンパ球数減少 | | 4 (16.0) | 51 ( 5.0) | 10 ( 5.9) |
| 血中コレステロール増加 | | 4 (16.0) | 56 ( 5.5) | 3 ( 1.8) |
| 血小板数増加 | | 1 ( 4.0) | 56 ( 5.5) | 2 ( 1.2) |
| 収縮期血圧上昇 | | 5 (20.0) | 50 ( 4.9) | 1 ( 0.6) |
| 拡張期血圧低下 | | 4 (16.0) | 40 ( 3.9) | 4 ( 2.4) |
| 拡張期血圧上昇 | | 3 (12.0) | 37 ( 3.6) | 6 ( 3.5) |
| 肝機能検査異常 | | | 41 ( 4.0) | 5 ( 2.9) |
| 尿中ブドウ糖陽性 | | | 35 ( 3.4) | 10 ( 5.9) |
| 血中カリウム減少 | | 4 (16.0) | 35 ( 3.4) | 3 ( 1.8) |
| 血中カリウム増加 | | 4 (16.0) | 29 ( 2.8) | 1 ( 0.6) |
| 血圧上昇 | | 1 ( 4.0) | 27 ( 2.6) | 2 ( 1.2) |
| 尿中ウロビリノーゲン増加 | | | 27 ( 2.6) | 3 ( 1.8) |
| 好中球数増加 | | 1 ( 4.0) | 22 ( 2.2) | 1 ( 0.6) |
| 体温上昇 | | 3 (12.0) | 18 ( 1.8) | 1 ( 0.6) |
| ヘモグロビン減少 | | | 20 ( 2.0) | 2 ( 1.2) |
| 血中ビリルビン増加 | | | 19 ( 1.9) | 3 ( 1.8) |
| 好酸球数増加 | | 5 (20.0) | 15 ( 1.5) | |
| 血中ブドウ糖増加 | | 5 (20.0) | 13 ( 1.3) | 1 ( 0.6) |
| 血中クレアチニン増加 | | 1 ( 4.0) | 13 ( 1.3) | 4 ( 2.4) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | | 2 ( 8.0) | 13 ( 1.3) | 1 ( 0.6) |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 17 (94.4) | 25 ( 100) | 983 (96.2) | 152 (89.4) |
| 血小板数減少 | | 1 ( 4.0) | 14 ( 1.4) | 1 ( 0.6) |
| 単球数増加 | | 3 (12.0) | 12 ( 1.2) | |
| 好中球数減少 | | 2 ( 8.0) | 12 ( 1.2) | |
| 血中トリグリセリド増加 | | 1 ( 4.0) | 10 ( 1.0) | 2 ( 1.2) |
| 収縮期血圧低下 | | 1 ( 4.0) | 11 ( 1.1) | 1 ( 0.6) |
| 眼圧上昇 | | 6 (24.0) | 6 ( 0.6) | |
| 単球数減少 | | | 10 ( 1.0) | 1 ( 0.6) |
| 血圧低下 | | | 10 ( 1.0) | 1 ( 0.6) |
| リンパ球数増加 | | 1 ( 4.0) | 10 ( 1.0) | |
| 赤血球数減少 | | | 9 ( 0.9) | 1 ( 0.6) |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | | 1 ( 4.0) | 9 ( 0.9) | |
| リンパ球形態異常 | | | 7 ( 0.7) | 2 ( 1.2) |
| 血中アルブミン減少 | | 1 ( 4.0) | 7 ( 0.7) | |
| 心拍数増加 | | | 6 ( 0.6) | 2 ( 1.2) |
| 尿中白血球陽性 | | 2 ( 8.0) | 5 ( 0.5) | |
| 細胞マーカー増加 | | | 7 ( 0.7) | |
| 好塩基球数増加 | | 1 ( 4.0) | 4 ( 0.4) | 2 ( 1.2) |
| 胸部Ｘ線異常 | | | 6 ( 0.6) | 1 ( 0.6) |
| ヘマトクリット減少 | | | 7 ( 0.7) | |
| 血中尿酸増加 | | | 5 ( 0.5) | |
| 総蛋白増加 | | | 5 ( 0.5) | |
| 血中ナトリウム減少 | | 1 ( 4.0) | 3 ( 0.3) | |
| 総蛋白減少 | | | 4 ( 0.4) | |
| アミラーゼ増加 | | | 4 ( 0.4) | |
| 好酸球数減少 | | | 4 ( 0.4) | |
| 後骨髄球数増加 | | | 4 ( 0.4) | |
| 胸部コンピュータ断層撮影異常 | | | 4 ( 0.4) | |
| リンパ球百分率減少 | | | 3 ( 0.3) | |
| 血中クロール減少 | | 1 ( 4.0) | 2 ( 0.2) | |
| 血中フィブリノゲン増加 | | | 2 ( 0.2) | 1 ( 0.6) |
| 血中クロール増加 | | 1 ( 4.0) | 2 ( 0.2) | |
| 体温低下 | | | 2 ( 0.2) | 1 ( 0.6) |
| 赤血球数増加 | | | 2 ( 0.2) | 1 ( 0.6) |
| 体重増加 | | | 3 ( 0.3) | |
| 血沈亢進 | | 1 ( 4.0) | 2 ( 0.2) | |
| 血中リン減少 | | 1 ( 4.0) | 2 ( 0.2) | |
| 便潜血陽性 | | | 2 ( 0.2) | 1 ( 0.6) |
| ブドウ球菌検査陽性 | | | 2 ( 0.2) | |
| 血中尿素減少 | | | 2 ( 0.2) | |
| 抗甲状腺抗体陽性 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 骨髄球数増加 | | | 2 ( 0.2) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 17 (94.4) | 25 ( 100) | 983 (96.2) | 152 (89.4) |
| アルブミン・グロブリン比減少 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| α１グロブリン増加 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| α２グロブリン増加 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| βーＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 血中カルシウム減少 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 血中コレステロール減少 | | | 2 ( 0.2) | |
| 血中鉄減少 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 血中トリグリセリド減少 | | | 2 ( 0.2) | |
| 血中尿酸減少 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| カルジオリピン抗体陽性 | | | 2 ( 0.2) | |
| 心電図ＳＴ部分上昇 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 免疫グロブリン増加 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 平均赤血球容積増加 | | | 2 ( 0.2) | |
| ＰＯ２低下 | | | 2 ( 0.2) | |
| 尿中赤血球陽性 | | | 2 ( 0.2) | |
| 体重減少 | | | 2 ( 0.2) | |
| 硫酸亜鉛混濁反応増加 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 血中ビリルビン減少 | | | 2 ( 0.2) | |
| サイトメガロウイルス検査陽性 | | | 2 ( 0.2) | |
| インターロイキン２受容体増加 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 血中乳酸脱水素酵素減少 | | | 1 ( 0.1) | |
| 網状赤血球数増加 | | | 1 ( 0.1) | |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長 | | | 1 ( 0.1) | |
| 血中アルブミン増加 | | | 1 ( 0.1) | |
| 血中コリンエステラーゼ減少 | | | 1 ( 0.1) | |
| 血中免疫グロブリンＧ増加 | | | 1 ( 0.1) | |
| 血中ナトリウム増加 | | | 1 ( 0.1) | |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | | | 1 ( 0.1) | |
| コンピュータ断層撮影異常 | | | 1 ( 0.1) | |
| グリコヘモグロビン増加 | | | 1 ( 0.1) | |
| 心拍数減少 | | | 1 ( 0.1) | |
| 心拍数不整 | | | 1 ( 0.1) | |
| ロイシンアミノペプチダーゼ上昇 | | | 1 ( 0.1) | |
| 低比重リポ蛋白増加 | | | | 1 ( 0.6) |
| チモール混濁反応異常 | | | 1 ( 0.1) | |
| 骨密度減少 | | | | 1 ( 0.6) |
| 尿中亜硝酸塩陽性 | | | 1 ( 0.1) | |
| 尿中ケトン体陽性 | | | 1 ( 0.1) | |
| 血中アルカリホスファターゼ減少 | | | 1 ( 0.1) | |
| 血中アルカリホスファターゼ異常 | | | | 1 ( 0.6) |

| | ベーチェット病<br>(3 病型) | ベーチェット病<br>(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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 17 (94.4) | 25 ( 100) | 983 (96.2) | 152 (89.4) |
| 肝酵素上昇 | | | 1 ( 0.1) | |
| 血液検査異常 | | | 1 ( 0.1) | |
| トレポネーマ検査陽性 | | | 1 ( 0.1) | |
| C型肝炎ウイルス検査陽性 | | | 1 ( 0.1) | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 (33.3) | 14 (56.0) | 323 (31.6) | 34 (20.0) |
| ざ瘡 | 2 (11.1) | | 18 ( 1.8) | 2 ( 1.2) |
| 発疹 | 1 ( 5.6) | 10 (40.0) | 104 (10.2) | 11 ( 6.5) |
| 蕁麻疹 | 1 ( 5.6) | 1 ( 4.0) | 40 ( 3.9) | 4 ( 2.4) |
| 接触性皮膚炎 | 1 ( 5.6) | 1 ( 4.0) | 17 ( 1.7) | |
| 異汗性湿疹 | 1 ( 5.6) | | 6 ( 0.6) | |
| 薬疹 | 1 ( 5.6) | | 4 ( 0.4) | |
| 皮脂欠乏症 | 1 ( 5.6) | | 3 ( 0.3) | |
| ざ瘡様皮膚炎 | 1 ( 5.6) | | 1 ( 0.1) | |
| そう痒症 | | 1 ( 4.0) | 48 ( 4.7) | 3 ( 1.8) |
| 湿疹 | | | 37 ( 3.6) | 3 ( 1.8) |
| 紅斑 | | 1 ( 4.0) | 31 ( 3.0) | 2 ( 1.2) |
| 皮脂欠乏性湿疹 | | 1 ( 4.0) | 12 ( 1.2) | 1 ( 0.6) |
| 脂漏性皮膚炎 | | 1 ( 4.0) | 10 ( 1.0) | |
| 多汗症 | | | 7 ( 0.7) | 2 ( 1.2) |
| 過角化 | | | 8 ( 0.8) | 1 ( 0.6) |
| 脱毛症 | | | 6 ( 0.6) | 2 ( 1.2) |
| 皮膚炎 | | | 7 ( 0.7) | |
| 皮膚乾燥 | | 1 ( 4.0) | 5 ( 0.5) | 1 ( 0.6) |
| アトピー性皮膚炎 | | | 3 ( 0.3) | 2 ( 1.2) |
| 汗疹 | | | 5 ( 0.5) | |
| 痒疹 | | | 2 ( 0.2) | 2 ( 1.2) |
| 水疱 | | | 3 ( 0.3) | 1 ( 0.6) |
| 乾癬 | | | 3 ( 0.3) | 1 ( 0.6) |
| 膿疱性乾癬 | | | 4 ( 0.4) | |
| 皮膚剥脱 | | | 4 ( 0.4) | |
| 全身性そう痒症 | | | 4 ( 0.4) | |
| 皮膚嚢腫 | | | 3 ( 0.3) | |
| 嵌入爪 | | | 3 ( 0.3) | |
| そう痒性皮疹 | | | 3 ( 0.3) | |
| 皮膚潰瘍 | | | 2 ( 0.2) | 1 ( 0.6) |
| 中毒性皮疹 | | | 2 ( 0.2) | 1 ( 0.6) |
| 皮下出血 | | | | 2 ( 1.2) |
| 光線過敏性反応 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 紫斑 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 壊疽性膿皮症 | | | 2 ( 0.2) | |
| 全身性皮疹 | | | 2 ( 0.2) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 17 (94.4) | 25 ( 100) | 983 (96.2) | 152 (89.4) |
| 皮膚亀裂 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 皮膚腫瘤 | | | 1 ( 0.1) | |
| 冷汗 | | | 1 ( 0.1) | |
| 褥瘡性潰瘍 | | | 1 ( 0.1) | |
| 苔癬化 | | | 1 ( 0.1) | |
| 寝汗 | | | 1 ( 0.1) | |
| 掌蹠角皮症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 類天疱瘡 | | | 1 ( 0.1) | |
| 点状出血 | | | 1 ( 0.1) | |
| 多形日光疹 | | | 1 ( 0.1) | |
| 斑状皮疹 | | | 1 ( 0.1) | |
| 皮膚萎縮 | | | 1 ( 0.1) | |
| 皮膚肥厚 | | | 1 ( 0.1) | |
| 皮膚線条 | | | 1 ( 0.1) | |
| スティーブンス・ジョンソン症候群 | | | 1 ( 0.1) | |
| 乾皮症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 爪破損 | | | 1 ( 0.1) | |
| 全身紅斑 | | | 1 ( 0.1) | |
| さじ状爪 | | | 1 ( 0.1) | |
| 糖尿病性潰瘍 | | | 1 ( 0.1) | |
| 手皮膚炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 6 (33.3) | 10 (40.0) | 143 (14.0) | 29 (17.1) |
| 関節痛 | 2 (11.1) | 5 (20.0) | 36 ( 3.5) | 6 ( 3.5) |
| 背部痛 | 2 (11.1) | 2 ( 8.0) | 42 ( 4.1) | 3 ( 1.8) |
| 筋肉痛 | 1 ( 5.6) | 1 ( 4.0) | 11 ( 1.1) | 2 ( 1.2) |
| 腱鞘炎 | 1 ( 5.6) | | 3 ( 0.3) | |
| 筋固縮 | 1 ( 5.6) | | 1 ( 0.1) | |
| 四肢痛 | | 1 ( 4.0) | 9 ( 0.9) | 5 ( 2.9) |
| 筋骨格硬直 | | 2 ( 8.0) | 7 ( 0.7) | 1 ( 0.6) |
| 頚部痛 | | | 6 ( 0.6) | 4 ( 2.4) |
| 筋骨格痛 | | 1 ( 4.0) | 6 ( 0.6) | 2 ( 1.2) |
| 骨粗鬆症 | | | 4 ( 0.4) | 1 ( 0.6) |
| 関節周囲炎 | | | 4 ( 0.4) | |
| 顎関節症候群 | | 1 ( 4.0) | 2 ( 0.2) | 1 ( 0.6) |
| 筋膜疼痛症候群 | | 1 ( 4.0) | 2 ( 0.2) | 1 ( 0.6) |
| 関節炎 | | | 3 ( 0.3) | |
| 椎間板突出 | | | 3 ( 0.3) | |
| 筋骨格系胸痛 | | | 3 ( 0.3) | |
| 関節腫脹 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 肩径部痛 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 筋痙縮 | | | 2 ( 0.2) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 17 (94.4) | 25 ( 100) | 983 (96.2) | 152 (89.4) |
| 筋力低下 | | | | 2 ( 1.2) |
| 関節リウマチ | | | 2 ( 0.2) | |
| 変形性脊椎症 | | | 2 ( 0.2) | |
| 骨痛 | | | 1 ( 0.1) | |
| 瘻孔 | | | 1 ( 0.1) | |
| 側腹部痛 | | | 1 ( 0.1) | |
| 関節拘縮 | | | 1 ( 0.1) | |
| 骨壊死 | | | 1 ( 0.1) | |
| 骨粗鬆症性骨折 | | | 1 ( 0.1) | |
| 顎痛 | | | | 1 ( 0.6) |
| 多発性関節炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 強皮症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 重感 | | | 1 ( 0.1) | |
| シェーグレン症候群 | | | 1 ( 0.1) | |
| 脊柱管狭窄症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 滑液嚢腫 | | | 1 ( 0.1) | |
| 腱炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 弾発指 | | | 1 ( 0.1) | |
| 線維筋痛 | | | 1 ( 0.1) | |
| 上肢腫瘤 | | | 1 ( 0.1) | |
| 腋窩腫瘤 | | | 1 ( 0.1) | |
| 筋肉疲労 | | | 1 ( 0.1) | |
| ループス様症候群 | | | 1 ( 0.1) | |
| 鼡径部腫瘤 | | | 1 ( 0.1) | |
| 関節熱感 | | | 1 ( 0.1) | |
| 脊椎炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 脊椎すべり症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 骨萎縮 | | | 1 ( 0.1) | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 5 (27.8) | 3 (12.0) | 108 (10.6) | 5 ( 2.9) |
| 靭帯捻挫 | 2 (11.1) | 1 ( 4.0) | 16 ( 1.6) | 1 ( 0.6) |
| 挫傷 | 1 ( 5.6) | | 26 ( 2.5) | 3 ( 1.8) |
| 節足動物刺傷 | 1 ( 5.6) | | 6 ( 0.6) | 1 ( 0.6) |
| 創傷 | 1 ( 5.6) | | 7 ( 0.7) | |
| 擦過傷 | 1 ( 5.6) | | 6 ( 0.6) | |
| 舌損傷 | 1 ( 5.6) | | 1 ( 0.1) | |
| 腰椎穿刺後症候群 | 1 ( 5.6) | | 1 ( 0.1) | |
| 四肢損傷 | 1 ( 5.6) | | 1 ( 0.1) | |
| 投与に伴う反応 | 1 ( 5.6) | | 1 ( 0.1) | |
| 脊椎圧迫骨折 | | | 5 ( 0.5) | |
| 熱傷 | | 1 ( 4.0) | 4 ( 0.4) | |
| 手骨折 | | | 4 ( 0.4) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 17 (94.4) | 25 ( 100) | 983 (96.2) | 152 (89.4) |
| 凍瘡 | | | 3 ( 0.3) | |
| 足骨折 | | | 3 ( 0.3) | |
| 関節脱臼 | | | 3 ( 0.3) | |
| 転倒 | | | 2 ( 0.2) | |
| 骨折 | | | 2 ( 0.2) | |
| 損傷 | | | 2 ( 0.2) | |
| 裂傷 | | | 2 ( 0.2) | |
| 肋骨骨折 | | | 2 ( 0.2) | |
| 腱断裂 | | | 2 ( 0.2) | |
| 歯牙損傷 | | | 2 ( 0.2) | |
| 尺骨骨折 | | | 2 ( 0.2) | |
| 眼窩周囲挫傷 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| アルコール中毒 | | | 1 ( 0.1) | |
| 吻合部潰瘍 | | | 1 ( 0.1) | |
| 節足動物咬傷 | | | 1 ( 0.1) | |
| 咬刺傷 | | | 1 ( 0.1) | |
| 椎骨脱臼 | | | 1 ( 0.1) | |
| 大腿骨骨折 | | | 1 ( 0.1) | |
| 熱疲労 | | | 1 ( 0.1) | |
| 角膜損傷 | | | 1 ( 0.1) | |
| 爪裂離 | | | 1 ( 0.1) | |
| 交通事故 | | | 1 ( 0.1) | |
| 脊椎骨折 | | | 1 ( 0.1) | |
| 皮下血腫 | | | 1 ( 0.1) | |
| 外傷性血腫 | | | 1 ( 0.1) | |
| 手首関節骨折 | | | 1 ( 0.1) | |
| 腰椎骨折 | | | 1 ( 0.1) | |
| 肉離れ | | | 1 ( 0.1) | |
| 口唇損傷 | | | 1 ( 0.1) | |
| 靭帯損傷 | | | 1 ( 0.1) | |
| 歯牙破折 | | | 1 ( 0.1) | |
| ストーマ部炎症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 各種物質毒性 | | | 1 ( 0.1) | |
| 神経系障害 | 4 (22.2) | 10 (40.0) | 192 (18.8) | 26 (15.3) |
| 頭痛 | 2 (11.1) | 8 (32.0) | 105 (10.3) | 18 (10.6) |
| 浮動性めまい | 1 ( 5.6) | 2 ( 8.0) | 42 ( 4.1) | |
| 感覚鈍麻 | 1 ( 5.6) | 2 ( 8.0) | 25 ( 2.4) | 2 ( 1.2) |
| 傾眠 | 1 ( 5.6) | | 14 ( 1.4) | 2 ( 1.2) |
| 緊張性頭痛 | 1 ( 5.6) | | 5 ( 0.5) | |
| 異常感覚 | 1 ( 5.6) | | 1 ( 0.1) | |
| 脳圧低下 | 1 ( 5.6) | | 1 ( 0.1) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 17 (94.4) | 25 ( 100) | 983 (96.2) | 152 (89.4) |
| 体位性めまい | | 1 ( 4.0) | 8 ( 0.8) | |
| 片頭痛 | | | 1 ( 0.1) | 2 ( 1.2) |
| 錯感覚 | | 1 ( 4.0) | 2 ( 0.2) | |
| 視野欠損 | | | 3 ( 0.3) | |
| 頭部不快感 | | | 2 ( 0.2) | |
| 意識消失 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 手根管症候群 | | | 2 ( 0.2) | |
| 脳梗塞 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 嗅覚錯誤 | | | 2 ( 0.2) | |
| 振戦 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 灼熱感 | | | 1 ( 0.1) | |
| 頚腕症候群 | | | | 1 ( 0.6) |
| 味覚異常 | | | 1 ( 0.1) | |
| 末梢性ニューロパチー | | | 1 ( 0.1) | |
| ヘルペス後神経痛 | | | 1 ( 0.1) | |
| 起立障害 | | | | 1 ( 0.6) |
| 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー | | | 1 ( 0.1) | |
| 健忘障害 | | | 1 ( 0.1) | |
| 顔面痙攣 | | | | 1 ( 0.6) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 4 (22.2) | 11 (44.0) | 233 (22.8) | 30 (17.6) |
| 発熱 | 2 (11.1) | 5 (20.0) | 120 (11.7) | 18 (10.6) |
| 倦怠感 | 1 ( 5.6) | 5 (20.0) | 43 ( 4.2) | 5 ( 2.9) |
| 穿刺部位反応 | 1 ( 5.6) | | 1 ( 0.1) | |
| 胸痛 | | 1 ( 4.0) | 23 ( 2.3) | 2 ( 1.2) |
| 熱感 | | | 17 ( 1.7) | 3 ( 1.8) |
| 末梢性浮腫 | | | 16 ( 1.6) | 2 ( 1.2) |
| 異常感 | | | 15 ( 1.5) | |
| 悪寒 | | 1 ( 4.0) | 9 ( 0.9) | 1 ( 0.6) |
| 胸部不快感 | | 1 ( 4.0) | 9 ( 0.9) | 1 ( 0.6) |
| 浮腫 | | | 9 ( 0.9) | |
| 疲労 | | | 8 ( 0.8) | 1 ( 0.6) |
| 不快感 | | 2 ( 8.0) | 3 ( 0.3) | |
| 疼痛 | | 1 ( 4.0) | 4 ( 0.4) | |
| 冷感 | | 1 ( 4.0) | 3 ( 0.3) | |
| インフルエンザ様疾患 | | | 3 ( 0.3) | |
| 顔面浮腫 | | | 3 ( 0.3) | |
| 局所腫脹 | | | 3 ( 0.3) | |
| 口渇 | | | 3 ( 0.3) | |
| 全身性浮腫 | | | 1 ( 0.1) | |
| 肉芽腫 | | | 1 ( 0.1) | |

| | ベーチェット病<br>(3 病型) | ベーチェット病<br>(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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 17 (94.4) | 25 ( 100) | 983 (96.2) | 152 (89.4) |
| 空腹 | | | 1 ( 0.1) | |
| 注射部位静脈炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 腫脹 | | | 1 ( 0.1) | |
| 全身性炎症反応症候群 | | | 1 ( 0.1) | |
| 注入部位疼痛 | | | 1 ( 0.1) | |
| 注入部位血管外漏出 | | | 1 ( 0.1) | |
| 胃腸障害 | 3 (16.7) | 11 (44.0) | 342 (33.5) | 49 (28.8) |
| 肛門周囲痛 | 2 (11.1) | | 6 ( 0.6) | |
| 悪心 | 1 ( 5.6) | 5 (20.0) | 63 ( 6.2) | 7 ( 4.1) |
| 便秘 | 1 ( 5.6) | 3 (12.0) | 34 ( 3.3) | 1 ( 0.6) |
| 胃炎 | 1 ( 5.6) | | 7 ( 0.7) | 1 ( 0.6) |
| 下痢 | | 6 (24.0) | 55 ( 5.4) | 5 ( 2.9) |
| 口内炎 | | | 44 ( 4.3) | 9 ( 5.3) |
| 嘔吐 | | 2 ( 8.0) | 41 ( 4.0) | 6 ( 3.5) |
| 上腹部痛 | | 2 ( 8.0) | 45 ( 4.4) | 2 ( 1.2) |
| 齲歯 | | 2 ( 8.0) | 31 ( 3.0) | 2 ( 1.2) |
| 腹痛 | | | 32 ( 3.1) | 2 ( 1.2) |
| 腹部不快感 | | 3 (12.0) | 27 ( 2.6) | 3 ( 1.8) |
| 潰瘍性大腸炎 | | | 17 ( 1.7) | 15 ( 8.8) |
| クローン病 | | | 18 ( 1.8) | |
| 腹部膨満 | | | 14 ( 1.4) | |
| 歯痛 | | | 11 ( 1.1) | 2 ( 1.2) |
| 腸炎 | | | 6 ( 0.6) | 2 ( 1.2) |
| 消化不良 | | | 6 ( 0.6) | |
| 痔核 | | | 5 ( 0.5) | 1 ( 0.6) |
| 口唇炎 | | | 5 ( 0.5) | |
| 胃食道逆流性疾患 | | | 4 ( 0.4) | 1 ( 0.6) |
| メレナ | | | 4 ( 0.4) | |
| 裂肛 | | | 4 ( 0.4) | |
| 胃潰瘍 | | | 4 ( 0.4) | |
| 血便排泄 | | | 3 ( 0.3) | 1 ( 0.6) |
| イレウス | | | 3 ( 0.3) | |
| 下腹部痛 | | | 3 ( 0.3) | |
| 胃ポリープ | | | 3 ( 0.3) | |
| びらん性胃炎 | | | 3 ( 0.3) | |
| 舌炎 | | | 3 ( 0.3) | |
| 歯の脱落 | | | 3 ( 0.3) | |
| 心窩部不快感 | | | 2 ( 0.2) | 1 ( 0.6) |
| 痔出血 | | | 3 ( 0.3) | |
| 腸閉塞 | | | 2 ( 0.2) | |
| 歯肉腫脹 | | | 2 ( 0.2) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 17 (94.4) | 25 ( 100) | 983 (96.2) | 152 (89.4) |
| アフタ性口内炎 | | | 2 ( 0.2) | |
| 腹水 | | | 2 ( 0.2) | |
| 虚血性大腸炎 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 口内乾燥 | | | 2 ( 0.2) | |
| 胃十二指腸潰瘍 | | | 2 ( 0.2) | |
| 腸管狭窄 | | | 2 ( 0.2) | |
| 口腔内潰瘍形成 | | | 2 ( 0.2) | |
| 口腔内不快感 | | | 2 ( 0.2) | |
| 消化管運動過剰 | | | 2 ( 0.2) | |
| 口の感覚鈍麻 | | | 2 ( 0.2) | |
| 肛門びらん | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 軟便 | | | 2 ( 0.2) | |
| 十二指腸潰瘍 | | | 1 ( 0.1) | |
| 十二指腸炎 | | | | 1 ( 0.6) |
| 嚥下障害 | | | 1 ( 0.1) | |
| 食中毒 | | | 1 ( 0.1) | |
| 穿孔性胃潰瘍 | | | 1 ( 0.1) | |
| 萎縮性胃炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 出血性胃炎 | | | | 1 ( 0.6) |
| 胃腸障害 | | | 1 ( 0.1) | |
| 胃腸出血 | | | 1 ( 0.1) | |
| 舌痛 | | | | 1 ( 0.6) |
| 裂孔ヘルニア | | | 1 ( 0.1) | |
| 鼠径ヘルニア | | | 1 ( 0.1) | |
| マロリー・ワイス症候群 | | | 1 ( 0.1) | |
| 食道潰瘍 | | | 1 ( 0.1) | |
| 口腔内痛 | | | 1 ( 0.1) | |
| 膵炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 急性膵炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 歯周病 | | | 1 ( 0.1) | |
| 小腸穿孔 | | | 1 ( 0.1) | |
| 舌潰瘍 | | | 1 ( 0.1) | |
| 歯の障害 | | | 1 ( 0.1) | |
| 肛門出血 | | | 1 ( 0.1) | |
| 亜イレウス | | | 1 ( 0.1) | |
| 肛門直腸腫脹 | | | | 1 ( 0.6) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 3 (16.7) | 7 (28.0) | 215 (21.0) | 19 (11.2) |
| 上気道の炎症 | 1 ( 5.6) | 1 ( 4.0) | 38 ( 3.7) | 5 ( 2.9) |
| 鼻出血 | 1 ( 5.6) | | 9 ( 0.9) | 1 ( 0.6) |
| 喘息 | 1 ( 5.6) | | 3 ( 0.3) | |
| 咳嗽 | | 3 (12.0) | 59 ( 5.8) | 8 ( 4.7) |

| | ベーチェット病<br>(3 病型) | ベーチェット病<br>(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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 17 (94.4) | 25 ( 100) | 983 (96.2) | 152 (89.4) |
| 口腔咽頭痛 | | 1 ( 4.0) | 63 ( 6.2) | 5 ( 2.9) |
| 鼻漏 | | | 26 ( 2.5) | 3 ( 1.8) |
| 湿性咳嗽 | | | 20 ( 2.0) | 4 ( 2.4) |
| 呼吸困難 | | 2 ( 8.0) | 17 ( 1.7) | 1 ( 0.6) |
| 口腔咽頭不快感 | | 1 ( 4.0) | 10 ( 1.0) | 1 ( 0.6) |
| 鼻閉 | | 2 ( 8.0) | 6 ( 0.6) | 1 ( 0.6) |
| アレルギー性鼻炎 | | | 8 ( 0.8) | |
| 発声障害 | | | 3 ( 0.3) | 1 ( 0.6) |
| 間質性肺疾患 | | | 4 ( 0.4) | |
| 胸水 | | | 4 ( 0.4) | |
| 肺腫瘤 | | | 3 ( 0.3) | |
| 痰貯留 | | | 2 ( 0.2) | 1 ( 0.6) |
| 胸膜炎 | | | 2 ( 0.2) | |
| 気胸 | | | 2 ( 0.2) | |
| 喉頭不快感 | | | 2 ( 0.2) | |
| 咽頭紅斑 | | | 2 ( 0.2) | |
| 急性呼吸不全 | | | 1 ( 0.1) | |
| アレルギー性胞隔炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 息詰まり感 | | | 1 ( 0.1) | |
| 咽喉乾燥 | | | 1 ( 0.1) | |
| 喀血 | | | 1 ( 0.1) | |
| 喉頭痛 | | | 1 ( 0.1) | |
| 鼻乾燥 | | | 1 ( 0.1) | |
| 鼻の炎症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 鼻茸 | | | 1 ( 0.1) | |
| 咽頭出血 | | | 1 ( 0.1) | |
| 咽頭浮腫 | | | 1 ( 0.1) | |
| 肺水腫 | | | 1 ( 0.1) | |
| 肺血栓症 | | | 1 ( 0.1) | |
| くしゃみ | | | 1 ( 0.1) | |
| 咽喉刺激感 | | | 1 ( 0.1) | |
| 気縦隔症 | | | 1 ( 0.1) | |
| アレルギー性咳嗽 | | | 1 ( 0.1) | |
| 眼障害 | 3 (16.7) | 11 (44.0) | 73 ( 7.1) | 11 ( 6.5) |
| 白内障 | 1 ( 5.6) | 2 ( 8.0) | 5 ( 0.5) | 1 ( 0.6) |
| 結膜出血 | 1 ( 5.6) | 1 ( 4.0) | 4 ( 0.4) | 3 ( 1.8) |
| 眼乾燥 | 1 ( 5.6) | | 6 ( 0.6) | |
| アレルギー性結膜炎 | | | 9 ( 0.9) | 1 ( 0.6) |
| 眼痛 | | 1 ( 4.0) | 5 ( 0.5) | |
| 角膜炎 | | | 3 ( 0.3) | 2 ( 1.2) |
| 眼充血 | | 1 ( 4.0) | 4 ( 0.4) | |

| | ベーチェット病<br>(3 病型) | ベーチェット病<br>(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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 17 (94.4) | 25 ( 100) | 983 (96.2) | 152 (89.4) |
| 眼そう痒症 | | 1 ( 4.0) | 4 ( 0.4) | |
| 眼瞼炎 | | 2 ( 8.0) | 2 ( 0.2) | |
| 眼脂 | | | 4 ( 0.4) | |
| 点状角膜炎 | | 2 ( 8.0) | 2 ( 0.2) | |
| 霧視 | | | 4 ( 0.4) | |
| 眼の異常感 | | | 3 ( 0.3) | |
| 眼精疲労 | | | 3 ( 0.3) | |
| 霰粒腫 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 眼瞼浮腫 | | | 3 ( 0.3) | |
| 流涙増加 | | 1 ( 4.0) | 2 ( 0.2) | |
| 瞼板腺炎 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 後嚢部混濁 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 網膜静脈閉塞 | | | 2 ( 0.2) | |
| ブドウ膜炎 | | | 2 ( 0.2) | |
| 結膜充血 | | | 2 ( 0.2) | |
| 網脈絡膜症 | | | 2 ( 0.2) | |
| 視力障害 | | | 1 ( 0.1) | |
| 眼瞼痙攣 | | | 1 ( 0.1) | |
| 後天性色覚異常 | | | 1 ( 0.1) | |
| 角膜びらん | | | | 1 ( 0.6) |
| 眼瞼湿疹 | | | 1 ( 0.1) | |
| 虹彩炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 光視症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 瞼裂斑 | | | 1 ( 0.1) | |
| 老視 | | | | 1 ( 0.6) |
| 網膜出血 | | | 1 ( 0.1) | |
| 強膜炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 視力低下 | | | | 1 ( 0.6) |
| 眼の異物感 | | | | 1 ( 0.6) |
| 眼瞼そう痒症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 網膜血管瘤 | | | 1 ( 0.1) | |
| 肝胆道系障害 | 2 (11.1) | 3 (12.0) | 54 ( 5.3) | 1 ( 0.6) |
| 肝障害 | 1 ( 5.6) | | 6 ( 0.6) | |
| 胆石症 | 1 ( 5.6) | | 5 ( 0.5) | |
| 肝機能異常 | | 2 ( 8.0) | 30 ( 2.9) | |
| 脂肪肝 | | 1 ( 4.0) | 11 ( 1.1) | |
| 胆道仙痛 | | | 2 ( 0.2) | |
| アルコール性肝疾患 | | | 1 ( 0.1) | |
| 胆管結石 | | | | 1 ( 0.6) |
| 胆嚢炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 肝嚢胞 | | | 1 ( 0.1) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 17 (94.4) | 25 ( 100) | 983 (96.2) | 152 (89.4) |
| 黄疸 | | | 1 ( 0.1) | |
| 胆管閉塞 | | | 1 ( 0.1) | |
| 精神障害 | 2 (11.1) | 3 (12.0) | 37 ( 3.6) | 3 ( 1.8) |
| 抑うつ症状 | 1 ( 5.6) | | 1 ( 0.1) | |
| 身体表現性障害 | 1 ( 5.6) | | 1 ( 0.1) | |
| 不眠症 | | 2 ( 8.0) | 19 ( 1.9) | 3 ( 1.8) |
| 不快気分 | | | 4 ( 0.4) | |
| うつ病 | | | 3 ( 0.3) | |
| 不安障害 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 譫妄 | | | 1 ( 0.1) | |
| 妄想性障害、詳細不明 | | | 1 ( 0.1) | |
| 故意の自傷行為 | | | 1 ( 0.1) | |
| 神経過敏 | | | 1 ( 0.1) | |
| 神経症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 精神障害 | | | 1 ( 0.1) | |
| 適応障害 | | | 1 ( 0.1) | |
| 睡眠異常 | | | 1 ( 0.1) | |
| 血管障害 | 1 ( 5.6) | | 48 ( 4.7) | 6 ( 3.5) |
| ベーチェット症候群 | 1 ( 5.6) | | 1 ( 0.1) | |
| ほてり | | | 20 ( 2.0) | 3 ( 1.8) |
| 潮紅 | | | 13 ( 1.3) | 1 ( 0.6) |
| 高血圧 | | | 8 ( 0.8) | 1 ( 0.6) |
| 血腫 | | | 2 ( 0.2) | |
| リンパ浮腫 | | | 1 ( 0.1) | |
| 末梢冷感 | | | 1 ( 0.1) | |
| 静脈炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 血栓性静脈炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 血管痛 | | | | 1 ( 0.6) |
| 深部静脈血栓症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 末梢動脈血栓症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 心臓障害 | 1 ( 5.6) | 1 ( 4.0) | 47 ( 4.6) | 7 ( 4.1) |
| 動悸 | 1 ( 5.6) | 1 ( 4.0) | 27 ( 2.6) | 4 ( 2.4) |
| 不整脈 | | | 5 ( 0.5) | |
| 徐脈 | | | 3 ( 0.3) | |
| 頻脈 | | | 3 ( 0.3) | |
| 狭心症 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 心房細動 | | | 2 ( 0.2) | |
| チアノーゼ | | | 2 ( 0.2) | |
| 心室性期外収縮 | | | 2 ( 0.2) | |
| 期外収縮 | | | | 1 ( 0.6) |
| 急性心筋梗塞 | | | 1 ( 0.1) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 17 (94.4) | 25 ( 100) | 983 (96.2) | 152 (89.4) |
| 不安定狭心症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 右脚ブロック | | | 1 ( 0.1) | |
| 好酸球性心筋炎 | | | | 1 ( 0.6) |
| 心嚢液貯留 | | | 1 ( 0.1) | |
| 心膜炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 血液およびリンパ系障害 | | 1 ( 4.0) | 42 ( 4.1) | 12 ( 7.1) |
| 貧血 | | | 21 ( 2.1) | 6 ( 3.5) |
| 鉄欠乏性貧血 | | | 8 ( 0.8) | 4 ( 2.4) |
| リンパ節症 | | | 10 ( 1.0) | 1 ( 0.6) |
| リンパ節炎 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 赤芽球癆 | | | 1 ( 0.1) | |
| 汎血球減少症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 脾腫 | | | 1 ( 0.1) | |
| 代謝および栄養障害 | | 1 ( 4.0) | 34 ( 3.3) | 7 ( 4.1) |
| 糖尿病 | | | 11 ( 1.1) | 1 ( 0.6) |
| 食欲減退 | | 1 ( 4.0) | 7 ( 0.7) | 3 ( 1.8) |
| 耐糖能障害 | | | 3 ( 0.3) | 1 ( 0.6) |
| 高脂血症 | | | 4 ( 0.4) | |
| 低血糖症 | | | 3 ( 0.3) | |
| 高コレステロール血症 | | | 2 ( 0.2) | |
| 食欲亢進 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 脱水 | | | 1 ( 0.1) | |
| 痛風 | | | 1 ( 0.1) | |
| 低アルブミン血症 | | | | 1 ( 0.6) |
| テタニー | | | 1 ( 0.1) | |
| 生殖系および乳房障害 | | 1 ( 4.0) | 32 ( 3.1) | 3 ( 1.8) |
| 不正子宮出血 | | | 5 ( 0.5) | |
| 月経過多 | | | 3 ( 0.3) | 1 ( 0.6) |
| 不規則月経 | | | 3 ( 0.3) | 1 ( 0.6) |
| 月経困難症 | | | 3 ( 0.3) | |
| 機能不全性子宮出血 | | | 3 ( 0.3) | |
| 閉経期症状 | | | 2 ( 0.2) | |
| 前立腺炎 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 無月経 | | | 1 ( 0.1) | |
| 亀頭包皮炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| バルトリン腺炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 乳房腫瘤 | | | 1 ( 0.1) | |
| 子宮頚管ポリープ | | | 1 ( 0.1) | |
| 膀胱瘤 | | | 1 ( 0.1) | |
| 性器発疹 | | | 1 ( 0.1) | |
| 血精液症 | | | 1 ( 0.1) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 17 (94.4) | 25 ( 100) | 983 (96.2) | 152 (89.4) |
| 卵巣嚢胞 | | | | 1 ( 0.6) |
| 陰部そう痒症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 腟脱 | | | 1 ( 0.1) | |
| 陰嚢腫瘤 | | | 1 ( 0.1) | |
| 性器出血 | | | 1 ( 0.1) | |
| 勃起不全 | | | 1 ( 0.1) | |
| 腎および尿路障害 | | 2 ( 8.0) | 26 ( 2.5) | 3 ( 1.8) |
| 頻尿 | | | 8 ( 0.8) | 1 ( 0.6) |
| 排尿困難 | | 1 ( 4.0) | 5 ( 0.5) | |
| 尿管結石 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 血尿 | | | 2 ( 0.2) | |
| 尿閉 | | | 2 ( 0.2) | |
| 腎機能障害 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 尿路結石 | | | 1 ( 0.1) | |
| 腎炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 腎結石症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 蛋白尿 | | | 1 ( 0.1) | |
| 尿失禁 | | | 1 ( 0.1) | |
| 尿異常 | | | 1 ( 0.1) | |
| 尿臭異常 | | | | 1 ( 0.6) |
| 腎腫瘤 | | | 1 ( 0.1) | |
| 腹圧性尿失禁 | | | 1 ( 0.1) | |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | | 2 ( 8.0) | 26 ( 2.5) | 1 ( 0.6) |
| 皮膚乳頭腫 | | 1 ( 4.0) | 8 ( 0.8) | |
| 子宮平滑筋腫 | | | 3 ( 0.3) | |
| 脂肪腫 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 脂漏性角化症 | | | 2 ( 0.2) | |
| 骨の良性新生物 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 眼瞼の良性新生物 | | | 2 ( 0.2) | |
| 胆管癌 | | | 1 ( 0.1) | |
| 乳癌 | | | 1 ( 0.1) | |
| 乳腺線維腺腫 | | | 1 ( 0.1) | |
| 胃癌 | | | 1 ( 0.1) | |
| 乳頭様甲状腺癌 | | | 1 ( 0.1) | |
| 化膿性肉芽腫 | | | 1 ( 0.1) | |
| 舌扁平上皮癌 | | | 1 ( 0.1) | |
| 甲状腺新生物 | | | 1 ( 0.1) | |
| 子宮癌 | | | 1 ( 0.1) | |
| 肛門性器疣贅 | | | 1 ( 0.1) | |
| 唾液腺癌 | | | 1 ( 0.1) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 17 (94.4) | 25 ( 100) | 983 (96.2) | 152 (89.4) |
| 耳および迷路障害 | | | 26 ( 2.5) | 2 ( 1.2) |
| 回転性めまい | | | 7 ( 0.7) | 1 ( 0.6) |
| 耳鳴 | | | 5 ( 0.5) | |
| 耳不快感 | | | 3 ( 0.3) | 1 ( 0.6) |
| 突発難聴 | | | 3 ( 0.3) | |
| 頭位性回転性めまい | | | 2 ( 0.2) | |
| 難聴 | | | 1 ( 0.1) | |
| 耳漏 | | | 1 ( 0.1) | |
| 聴力低下 | | | 1 ( 0.1) | |
| 耳介仮性嚢胞 | | | 1 ( 0.1) | |
| 内耳障害 | | | 1 ( 0.1) | |
| 耳管狭窄 | | | 1 ( 0.1) | |
| 免疫系障害 | | | 21 ( 2.1) | 1 ( 0.6) |
| 過敏症 | | | 7 ( 0.7) | |
| アナフィラキシー様反応 | | | 6 ( 0.6) | |
| 季節性アレルギー | | | 3 ( 0.3) | |
| ４型過敏症 | | | 2 ( 0.2) | |
| 血清病様反応 | | | 1 ( 0.1) | |
| アナフィラキシー反応 | | | 1 ( 0.1) | |
| 薬物過敏症 | | | | 1 ( 0.6) |
| アレルギー性浮腫 | | | 1 ( 0.1) | |
| 造影剤アレルギー | | | 1 ( 0.1) | |
| 内分泌障害 | | 1 ( 4.0) | 8 ( 0.8) | 6 ( 3.5) |
| クッシング様症状 | | | 4 ( 0.4) | 5 ( 2.9) |
| 抗利尿ホルモン不適合分泌 | | 1 ( 4.0) | 2 ( 0.2) | |
| 甲状腺腫 | | | 1 ( 0.1) | |
| ステロイド離脱症候群 | | | | 1 ( 0.6) |
| 慢性甲状腺炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 外科および内科処置 | | | 4 ( 0.4) | 1 ( 0.6) |
| 扁桃摘出 | | | 2 ( 0.2) | |
| 智歯抜歯 | | | 1 ( 0.1) | |
| 直腸結腸切除 | | | | 1 ( 0.6) |
| 抜歯 | | | 1 ( 0.1) | |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | | | 1 ( 0.1) | |
| ２ａ型高脂血症 | | | 1 ( 0.1) | |

国内臨床試験で認められた副作用を［表 2.7.4.2－4］に示した.

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.

ベーチェット病（3 病型）で発現率が高かった副作用の器官別大分類（20%以上）は，「臨

床検査」44.4%（8/18），「感染症および寄生虫症」27.8%（5/18）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%以上に発現した副作用は．「二本鎖 DNA 抗体陽性」44.4%（8/18），「上気道感染」，「鼻咽頭炎」，「頭痛」，「発熱」，「抗核抗体増加」11.1%（2/18）であった．これらはベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）や全疾患（レミケード）でも認められる事象であった．

**表 2.7.4.2－4　国内臨床試験における副作用**

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 12 (66.7) | 25 ( 100) | 889 (87.0) | 110 (64.7) |
| 臨床検査 | 8 (44.4) | 25 ( 100) | 743 (72.7) | 60 (35.3) |
| 二本鎖ＤＮＡ抗体陽性 | 8 (44.4) | 18 (72.0) | 583 (57.0) | 12 ( 7.1) |
| 抗核抗体増加 | 2 (11.1) | 8 (32.0) | 165 (16.1) | 1 ( 0.6) |
| 白血球数減少 | 1 ( 5.6) | 1 ( 4.0) | 27 ( 2.6) | 2 ( 1.2) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | | 4 (16.0) | 96 ( 9.4) | 11 ( 6.5) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | | 4 (16.0) | 74 ( 7.2) | 11 ( 6.5) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | | 5 (20.0) | 67 ( 6.6) | 9 ( 5.3) |
| 尿中血陽性 | | 3 (12.0) | 57 ( 5.6) | 6 ( 3.5) |
| 白血球数増加 | | 3 (12.0) | 54 ( 5.3) | 7 ( 4.1) |
| 尿沈渣陽性 | | 3 (12.0) | 53 ( 5.2) | 4 ( 2.4) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | | 1 ( 4.0) | 52 ( 5.1) | 7 ( 4.1) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | | 3 (12.0) | 48 ( 4.7) | 7 ( 4.1) |
| 尿中蛋白陽性 | | 5 (20.0) | 42 ( 4.1) | 5 ( 2.9) |
| 収縮期血圧上昇 | | 4 (16.0) | 26 ( 2.5) | |
| 血中コレステロール増加 | | 1 ( 4.0) | 28 ( 2.7) | 1 ( 0.6) |
| リンパ球数減少 | | 1 ( 4.0) | 25 ( 2.4) | 4 ( 2.4) |
| 血中尿素増加 | | 1 ( 4.0) | 24 ( 2.3) | 3 ( 1.8) |
| 拡張期血圧低下 | | 3 (12.0) | 23 ( 2.3) | 1 ( 0.6) |
| 肝機能検査異常 | | | 26 ( 2.5) | 1 ( 0.6) |
| 拡張期血圧上昇 | | 3 (12.0) | 18 ( 1.8) | 2 ( 1.2) |
| 体温上昇 | | 3 (12.0) | 17 ( 1.7) | 1 ( 0.6) |
| 血小板数増加 | | 1 ( 4.0) | 20 ( 2.0) | |
| 血圧上昇 | | | 20 ( 2.0) | |
| 血中カリウム減少 | | 2 ( 8.0) | 14 ( 1.4) | |
| 尿中ブドウ糖陽性 | | | 13 ( 1.3) | 2 ( 1.2) |
| 好酸球数増加 | | 4 (16.0) | 9 ( 0.9) | |
| 血小板数減少 | | 1 ( 4.0) | 11 ( 1.1) | |
| 好中球数減少 | | 2 ( 8.0) | 10 ( 1.0) | |
| 血中クレアチニン増加 | | 1 ( 4.0) | 9 ( 0.9) | 1 ( 0.6) |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 12 (66.7) | 25 ( 100) | 889 (87.0) | 110 (64.7) |
| 単球数増加 | | 2 ( 8.0) | 9 ( 0.9) | |
| 好中球数増加 | | 1 ( 4.0) | 8 ( 0.8) | 1 ( 0.6) |
| 尿中ウロビリノーゲン増加 | | | 9 ( 0.9) | |
| 血中ビリルビン増加 | | | 8 ( 0.8) | 1 ( 0.6) |
| リンパ球数増加 | | 1 ( 4.0) | 8 ( 0.8) | |
| 血圧低下 | | | 7 ( 0.7) | 1 ( 0.6) |
| リンパ球形態異常 | | | 6 ( 0.6) | 2 ( 1.2) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | | 2 ( 8.0) | 5 ( 0.5) | 1 ( 0.6) |
| 収縮期血圧低下 | | 1 ( 4.0) | 5 ( 0.5) | 1 ( 0.6) |
| 細胞マーカー増加 | | | 7 ( 0.7) | |
| 胸部Ｘ線異常 | | | 6 ( 0.6) | 1 ( 0.6) |
| ヘモグロビン減少 | | | 6 ( 0.6) | |
| 血中カリウム増加 | | 1 ( 4.0) | 5 ( 0.5) | |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | | 1 ( 4.0) | 5 ( 0.5) | |
| 心拍数増加 | | | 4 ( 0.4) | 2 ( 1.2) |
| 血中アルブミン減少 | | 1 ( 4.0) | 4 ( 0.4) | |
| 血中ブドウ糖増加 | | 1 ( 4.0) | 3 ( 0.3) | |
| 血中尿酸増加 | | | 4 ( 0.4) | |
| 眼圧上昇 | | 2 ( 8.0) | 2 ( 0.2) | |
| 単球数減少 | | | 4 ( 0.4) | |
| 尿中白血球陽性 | | 1 ( 4.0) | 3 ( 0.3) | |
| 後骨髄球数増加 | | | 4 ( 0.4) | |
| 胸部コンピュータ断層撮影異常 | | | 4 ( 0.4) | |
| 血中トリグリセリド増加 | | | 3 ( 0.3) | |
| 血中クロール減少 | | 1 ( 4.0) | 2 ( 0.2) | |
| 血中ナトリウム減少 | | 1 ( 4.0) | 2 ( 0.2) | |
| 総蛋白減少 | | | 3 ( 0.3) | |
| 好酸球数減少 | | | 3 ( 0.3) | |
| 総蛋白増加 | | | 3 ( 0.3) | |
| 血沈亢進 | | 1 ( 4.0) | 2 ( 0.2) | |
| リンパ球百分率減少 | | | 2 ( 0.2) | |
| ブドウ球菌検査陽性 | | | 2 ( 0.2) | |
| 血中フィブリノゲン増加 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 骨髄球数増加 | | | 2 ( 0.2) | |
| アルブミン・グロブリン比減少 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| α１グロブリン増加 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| α２グロブリン増加 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| アミラーゼ増加 | | | 2 ( 0.2) | |
| 好塩基球数増加 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 血中カルシウム減少 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 血中コレステロール減少 | | | 2 ( 0.2) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 12 (66.7) | 25 ( 100) | 889 (87.0) | 110 (64.7) |
| 血中尿酸減少 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 体温低下 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| カルジオリピン抗体陽性 | | | 2 ( 0.2) | |
| 心電図ＳＴ部分上昇 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| ヘマトクリット減少 | | | 2 ( 0.2) | |
| 免疫グロブリン増加 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| ＰＯ２低下 | | | 2 ( 0.2) | |
| 赤血球数増加 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 尿中赤血球陽性 | | | 2 ( 0.2) | |
| 体重増加 | | | 2 ( 0.2) | |
| 硫酸亜鉛混濁反応増加 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 血中リン減少 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| サイトメガロウイルス検査陽性 | | | 2 ( 0.2) | |
| インターロイキン２受容体増加 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 血中尿素減少 | | | 1 ( 0.1) | |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長 | | | 1 ( 0.1) | |
| β－Ｎアセチルグルコサミニダーゼ増加 | | | 1 ( 0.1) | |
| 血中免疫グロブリンＧ増加 | | | 1 ( 0.1) | |
| 血中鉄減少 | | | | 1 ( 0.6) |
| コンピュータ断層撮影異常 | | | 1 ( 0.1) | |
| グリコヘモグロビン増加 | | | 1 ( 0.1) | |
| 赤血球数減少 | | | 1 ( 0.1) | |
| 血中ビリルビン減少 | | | 1 ( 0.1) | |
| 血中アルカリホスファターゼ異常 | | | | 1 ( 0.6) |
| トレポネーマ検査陽性 | | | 1 ( 0.1) | |
| Ｃ型肝炎ウイルス検査陽性 | | | 1 ( 0.1) | |
| 感染症および寄生虫症 | 5 (27.8) | 10 (40.0) | 382 (37.4) | 34 (20.0) |
| 上気道感染 | 2 (11.1) | 1 ( 4.0) | 26 ( 2.5) | |
| 鼻咽頭炎 | 2 (11.1) | 5 (20.0) | 196 (19.2) | 18 (10.6) |
| 気管支炎 | 1 ( 5.6) | 1 ( 4.0) | 22 ( 2.2) | 1 ( 0.6) |
| 咽頭炎 | 1 ( 5.6) | 1 ( 4.0) | 22 ( 2.2) | |
| 足部白癬 | 1 ( 5.6) | | 11 ( 1.1) | 1 ( 0.6) |
| 歯周炎 | 1 ( 5.6) | 2 ( 8.0) | 7 ( 0.7) | |
| インフルエンザ | 1 ( 5.6) | | 8 ( 0.8) | |
| 帯状疱疹 | | | 19 ( 1.9) | 2 ( 1.2) |
| 肺炎 | | | 17 ( 1.7) | |
| 胃腸炎 | | | 15 ( 1.5) | 1 ( 0.6) |
| 口腔ヘルペス | | | 12 ( 1.2) | 2 ( 1.2) |
| 副鼻腔炎 | | 1 ( 4.0) | 10 ( 1.0) | 1 ( 0.6) |
| 単純ヘルペス | | | 10 ( 1.0) | 2 ( 1.2) |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 12 (66.7) | 25 ( 100) | 889 (87.0) | 110 (64.7) |
| 蜂巣炎 | | | 11 ( 1.1) | |
| 膀胱炎 | | 1 ( 4.0) | 9 ( 0.9) | |
| 毛包炎 | | | 9 ( 0.9) | |
| 尿路感染 | | | 9 ( 0.9) | |
| 細菌性肺炎 | | | 9 ( 0.9) | |
| 扁桃炎 | | | 8 ( 0.8) | |
| 白癬感染 | | | 7 ( 0.7) | |
| 麦粒腫 | | | 6 ( 0.6) | |
| 結膜炎 | | | 4 ( 0.4) | 1 ( 0.6) |
| 爪囲炎 | | | 5 ( 0.5) | |
| 鼻炎 | | 1 ( 4.0) | 4 ( 0.4) | |
| ウイルス性胃腸炎 | | | 4 ( 0.4) | |
| 急性扁桃炎 | | 1 ( 4.0) | 3 ( 0.3) | |
| 感染性皮膚炎 | | | 3 ( 0.3) | 1 ( 0.6) |
| 歯肉炎 | | | 4 ( 0.4) | |
| 膿痂疹 | | | 4 ( 0.4) | |
| 感染性腸炎 | | | 3 ( 0.3) | 1 ( 0.6) |
| 外陰部腟カンジダ症 | | | 3 ( 0.3) | |
| 体部白癬 | | | 3 ( 0.3) | |
| 爪真菌症 | | | 3 ( 0.3) | |
| 口腔カンジダ症 | | | 3 ( 0.3) | |
| 外耳炎 | | | 3 ( 0.3) | |
| 中耳炎 | | | 3 ( 0.3) | |
| 肛門膿瘍 | | | 1 ( 0.1) | 2 ( 1.2) |
| 気道感染 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 限局性感染 | | | 2 ( 0.2) | |
| 歯膿瘍 | | | 2 ( 0.2) | |
| 急性副鼻腔炎 | | | 2 ( 0.2) | |
| サイトメガロウイルス感染 | | | 2 ( 0.2) | |
| 播種性結核 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 感染 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 結核性髄膜炎 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 伝染性軟属腫 | | | 2 ( 0.2) | |
| 食道カンジダ症 | | | 2 ( 0.2) | |
| 扁桃周囲膿瘍 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| レジオネラ菌性肺炎 | | | 2 ( 0.2) | |
| 膿疱性皮疹 | | | 2 ( 0.2) | |
| 皮下組織膿瘍 | | | 2 ( 0.2) | |
| 癜風 | | | 2 ( 0.2) | |
| 細菌性結膜炎 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| ウイルス性腸炎 | | | 2 ( 0.2) | |
| 手白癬 | | | 2 ( 0.2) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 12 (66.7) | 25 ( 100) | 889 (87.0) | 110 (64.7) |
| 処置後感染 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 | | | 2 ( 0.2) | |
| 気管支肺炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 真菌感染 | | | 1 ( 0.1) | |
| マイコプラズマ性肺炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 皮膚感染 | | | 1 ( 0.1) | |
| アデノウイルス結膜炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 菌血症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 細菌性下痢 | | | 1 ( 0.1) | |
| バルトリン腺膿瘍 | | | 1 ( 0.1) | |
| 細気管支炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 精巣上体炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 伝染性紅斑 | | | 1 ( 0.1) | |
| せつ | | | 1 ( 0.1) | |
| 大腸菌性胃腸炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| ヘルペスウイルス感染 | | | | 1 ( 0.6) |
| 伝染性単核症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 喉頭炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 大葉性肺炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 鼻前庭炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 骨髄炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 腹膜炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| ヘモフィルス性肺炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 肺結核 | | | 1 ( 0.1) | |
| 歯髄炎 | | | | 1 ( 0.6) |
| 腎盂腎炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 後腹膜膿瘍 | | | 1 ( 0.1) | |
| 敗血症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 敗血症性ショック | | | 1 ( 0.1) | |
| 水痘 | | | 1 ( 0.1) | |
| ヘリコバクター胃潰瘍 | | | 1 ( 0.1) | |
| 痔瘻感染 | | | 1 ( 0.1) | |
| 細菌性咽頭炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| ブドウ球菌感染 | | | 1 ( 0.1) | |
| マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染 | | | 1 ( 0.1) | |
| 椎間板炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 感染性関節炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 肺感染 | | | 1 ( 0.1) | |
| レンサ球菌感染 | | | 1 ( 0.1) | |
| 細菌性下気道感染 | | | | 1 ( 0.6) |
| 細菌性腸炎 | | | 1 ( 0.1) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 12 (66.7) | 25 ( 100) | 889 (87.0) | 110 (64.7) |
| クリプトコッカス性肺炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 感染性皮膚嚢腫 | | | 1 ( 0.1) | |
| 眼部単純ヘルペス | | | | 1 ( 0.6) |
| カンジダ感染 | | | 1 ( 0.1) | |
| 神経系障害 | 2 (11.1) | 6 (24.0) | 94 ( 9.2) | 9 ( 5.3) |
| 頭痛 | 2 (11.1) | 3 (12.0) | 52 ( 5.1) | 7 ( 4.1) |
| 浮動性めまい | | 2 ( 8.0) | 18 ( 1.8) | |
| 感覚鈍麻 | | 1 ( 4.0) | 12 ( 1.2) | 1 ( 0.6) |
| 傾眠 | | | 7 ( 0.7) | |
| 体位性めまい | | 1 ( 4.0) | 3 ( 0.3) | |
| 錯感覚 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 視野欠損 | | | 2 ( 0.2) | |
| 頭部不快感 | | | 1 ( 0.1) | |
| 意識消失 | | | 1 ( 0.1) | |
| 灼熱感 | | | 1 ( 0.1) | |
| 片頭痛 | | | | 1 ( 0.6) |
| 嗅覚錯誤 | | | 1 ( 0.1) | |
| 振戦 | | | 1 ( 0.1) | |
| 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー | | | 1 ( 0.1) | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (11.1) | 10 (40.0) | 153 (15.0) | 17 (10.0) |
| 発熱 | 2 (11.1) | 5 (20.0) | 94 ( 9.2) | 10 ( 5.9) |
| 倦怠感 | | 4 (16.0) | 19 ( 1.9) | 2 ( 1.2) |
| 熱感 | | | 15 ( 1.5) | 3 ( 1.8) |
| 悪寒 | | 1 ( 4.0) | 9 ( 0.9) | 1 ( 0.6) |
| 胸痛 | | 1 ( 4.0) | 8 ( 0.8) | 1 ( 0.6) |
| 胸部不快感 | | 1 ( 4.0) | 6 ( 0.6) | 1 ( 0.6) |
| 異常感 | | | 6 ( 0.6) | |
| 浮腫 | | | 6 ( 0.6) | |
| 末梢性浮腫 | | | 5 ( 0.5) | 1 ( 0.6) |
| 不快感 | | 2 ( 8.0) | 2 ( 0.2) | |
| 冷感 | | 1 ( 4.0) | 3 ( 0.3) | |
| インフルエンザ様疾患 | | | 3 ( 0.3) | |
| 局所腫脹 | | | 3 ( 0.3) | |
| 口渇 | | | 2 ( 0.2) | |
| 顔面浮腫 | | | 1 ( 0.1) | |
| 疲労 | | | 1 ( 0.1) | |
| 肉芽腫 | | | 1 ( 0.1) | |
| 注射部位静脈炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 疼痛 | | | 1 ( 0.1) | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (11.1) | 11 (44.0) | 179 (17.5) | 14 ( 8.2) |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 12 (66.7) | 25 ( 100) | 889 (87.0) | 110 (64.7) |
| 蕁麻疹 | 1 ( 5.6) | 1 ( 4.0) | 33 ( 3.2) | |
| ざ瘡様皮膚炎 | 1 ( 5.6) | | 1 ( 0.1) | |
| 発疹 | | 9 (36.0) | 66 ( 6.5) | 7 ( 4.1) |
| そう痒症 | | | 30 ( 2.9) | 1 ( 0.6) |
| 紅斑 | | | 21 ( 2.1) | |
| 湿疹 | | | 11 ( 1.1) | 2 ( 1.2) |
| 脂漏性皮膚炎 | | 1 ( 4.0) | 10 ( 1.0) | |
| ざ瘡 | | | 9 ( 0.9) | 1 ( 0.6) |
| 皮脂欠乏性湿疹 | | 1 ( 4.0) | 5 ( 0.5) | |
| 多汗症 | | | 4 ( 0.4) | 1 ( 0.6) |
| 脱毛症 | | | 3 ( 0.3) | 2 ( 1.2) |
| 全身性そう痒症 | | | 4 ( 0.4) | |
| 皮膚炎 | | | 3 ( 0.3) | |
| アトピー性皮膚炎 | | | 3 ( 0.3) | |
| そう痒性皮疹 | | | 3 ( 0.3) | |
| 水疱 | | | 2 ( 0.2) | |
| 皮膚嚢腫 | | | 2 ( 0.2) | |
| 接触性皮膚炎 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 皮膚剥脱 | | | 2 ( 0.2) | |
| 皮膚腫瘤 | | | 1 ( 0.1) | |
| 薬疹 | | | 1 ( 0.1) | |
| 皮膚乾燥 | | | 1 ( 0.1) | |
| 苔癬化 | | | 1 ( 0.1) | |
| 類天疱瘡 | | | 1 ( 0.1) | |
| 痒疹 | | | 1 ( 0.1) | |
| 乾癬 | | | 1 ( 0.1) | |
| 紫斑 | | | | 1 ( 0.6) |
| 膿疱性乾癬 | | | 1 ( 0.1) | |
| 全身性皮疹 | | | 1 ( 0.1) | |
| 斑状皮疹 | | | 1 ( 0.1) | |
| 全身紅斑 | | | 1 ( 0.1) | |
| 皮脂欠乏症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 ( 5.6) | 4 (16.0) | 129 (12.6) | 7 ( 4.1) |
| 喘息 | 1 ( 5.6) | | 2 ( 0.2) | |
| 咳嗽 | | 3 (12.0) | 41 ( 4.0) | 2 ( 1.2) |
| 口腔咽頭痛 | | | 32 ( 3.1) | 2 ( 1.2) |
| 上気道の炎症 | | | 22 ( 2.2) | 2 ( 1.2) |
| 湿性咳嗽 | | | 14 ( 1.4) | 2 ( 1.2) |
| 鼻漏 | | | 14 ( 1.4) | 2 ( 1.2) |
| 呼吸困難 | | 1 ( 4.0) | 12 ( 1.2) | 1 ( 0.6) |
| 口腔咽頭不快感 | | | 7 ( 0.7) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 12 (66.7) | 25 ( 100) | 889 (87.0) | 110 (64.7) |
| 鼻閉 | | 2 ( 8.0) | 5 ( 0.5) | |
| 間質性肺疾患 | | | 4 ( 0.4) | |
| 発声障害 | | | 2 ( 0.2) | 1 ( 0.6) |
| 胸水 | | | 3 ( 0.3) | |
| アレルギー性鼻炎 | | | 3 ( 0.3) | |
| 胸膜炎 | | | 2 ( 0.2) | |
| 咽頭紅斑 | | | 2 ( 0.2) | |
| 急性呼吸不全 | | | 1 ( 0.1) | |
| アレルギー性胞隔炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 息詰まり感 | | | 1 ( 0.1) | |
| 咽喉乾燥 | | | 1 ( 0.1) | |
| 鼻出血 | | | 1 ( 0.1) | |
| 鼻乾燥 | | | 1 ( 0.1) | |
| 咽頭浮腫 | | | 1 ( 0.1) | |
| 喉頭不快感 | | | 1 ( 0.1) | |
| 肺腫瘤 | | | 1 ( 0.1) | |
| 痰貯留 | | | 1 ( 0.1) | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 ( 5.6) | 5 (20.0) | 42 ( 4.1) | 6 ( 3.5) |
| 筋固縮 | 1 ( 5.6) | | 1 ( 0.1) | |
| 関節痛 | | 3 (12.0) | 14 ( 1.4) | 3 ( 1.8) |
| 筋肉痛 | | 1 ( 4.0) | 7 ( 0.7) | 1 ( 0.6) |
| 筋骨格硬直 | | 2 ( 8.0) | 4 ( 0.4) | 1 ( 0.6) |
| 背部痛 | | 1 ( 4.0) | 3 ( 0.3) | |
| 筋骨格痛 | | | 2 ( 0.2) | 1 ( 0.6) |
| 頚部痛 | | | 3 ( 0.3) | |
| 関節炎 | | | 2 ( 0.2) | |
| 筋力低下 | | | | 2 ( 1.2) |
| 単径部痛 | | | 1 ( 0.1) | |
| 四肢痛 | | | 1 ( 0.1) | |
| 多発性関節炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 強皮症 | | | 1 ( 0.1) | |
| シェーグレン症候群 | | | 1 ( 0.1) | |
| 線維筋痛 | | | 1 ( 0.1) | |
| 腋窩腫瘤 | | | 1 ( 0.1) | |
| ループス様症候群 | | | 1 ( 0.1) | |
| 脊椎炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 骨萎縮 | | | 1 ( 0.1) | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 ( 5.6) | 1 ( 4.0) | 6 ( 0.6) | |
| 投与に伴う反応 | 1 ( 5.6) | | 1 ( 0.1) | |
| 創傷 | | | 2 ( 0.2) | |
| 眼窩周囲挫傷 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 12 (66.7) | 25 ( 100) | 889 (87.0) | 110 (64.7) |
| 凍瘡 | | | 1 ( 0.1) | |
| 骨折 | | | 1 ( 0.1) | |
| 爪裂離 | | | 1 ( 0.1) | |
| 胃腸障害 | | 5 (20.0) | 116 (11.4) | 9 ( 5.3) |
| 下痢 | | 3 (12.0) | 23 ( 2.3) | 1 ( 0.6) |
| 悪心 | | 2 ( 8.0) | 19 ( 1.9) | |
| 口内炎 | | | 17 ( 1.7) | 4 ( 2.4) |
| 嘔吐 | | 2 ( 8.0) | 14 ( 1.4) | |
| 便秘 | | 1 ( 4.0) | 12 ( 1.2) | |
| 腹部不快感 | | 2 ( 8.0) | 8 ( 0.8) | |
| 腹痛 | | | 9 ( 0.9) | |
| 腹部膨満 | | | 6 ( 0.6) | |
| 潰瘍性大腸炎 | | | 2 ( 0.2) | 4 ( 2.4) |
| 上腹部痛 | | | 4 ( 0.4) | |
| クローン病 | | | 4 ( 0.4) | |
| 齲歯 | | | 4 ( 0.4) | |
| 口唇炎 | | | 3 ( 0.3) | |
| 胃潰瘍 | | | 3 ( 0.3) | |
| 歯痛 | | | 3 ( 0.3) | |
| 腹水 | | | 2 ( 0.2) | |
| 虚血性大腸炎 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 胃ポリープ | | | 2 ( 0.2) | |
| 胃炎 | | | 2 ( 0.2) | |
| びらん性胃炎 | | | 2 ( 0.2) | |
| 胃食道逆流性疾患 | | | 2 ( 0.2) | |
| 舌炎 | | | 2 ( 0.2) | |
| 心窩部不快感 | | | 2 ( 0.2) | |
| 軟便 | | | 2 ( 0.2) | |
| アフタ性口内炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 口内乾燥 | | | 1 ( 0.1) | |
| 嚥下障害 | | | 1 ( 0.1) | |
| 腸炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 萎縮性胃炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 歯肉腫脹 | | | 1 ( 0.1) | |
| 痔核 | | | 1 ( 0.1) | |
| 裂孔ヘルニア | | | 1 ( 0.1) | |
| イレウス | | | 1 ( 0.1) | |
| 腸管狭窄 | | | 1 ( 0.1) | |
| 口腔内潰瘍形成 | | | 1 ( 0.1) | |
| 口腔内不快感 | | | 1 ( 0.1) | |
| 口腔内痛 | | | 1 ( 0.1) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 12 (66.7) | 25 ( 100) | 889 (87.0) | 110 (64.7) |
| 急性膵炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 亜イレウス | | | 1 ( 0.1) | |
| 口の感覚鈍麻 | | | 1 ( 0.1) | |
| 血管障害 | | | 34 ( 3.3) | 4 ( 2.4) |
| ほてり | | | 19 ( 1.9) | 3 ( 1.8) |
| 潮紅 | | | 10 ( 1.0) | |
| 高血圧 | | | 4 ( 0.4) | 1 ( 0.6) |
| リンパ浮腫 | | | 1 ( 0.1) | |
| 深部静脈血栓症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 末梢動脈血栓症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 心臓障害 | | 1 ( 4.0) | 25 ( 2.4) | 5 ( 2.9) |
| 動悸 | | 1 ( 4.0) | 13 ( 1.3) | 3 ( 1.8) |
| 徐脈 | | | 3 ( 0.3) | |
| 不整脈 | | | 2 ( 0.2) | |
| チアノーゼ | | | 2 ( 0.2) | |
| 頻脈 | | | 2 ( 0.2) | |
| 期外収縮 | | | | 1 ( 0.6) |
| 不安定狭心症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 心房細動 | | | 1 ( 0.1) | |
| 右脚ブロック | | | 1 ( 0.1) | |
| 好酸球性心筋炎 | | | | 1 ( 0.6) |
| 心嚢液貯留 | | | 1 ( 0.1) | |
| 心膜炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 肝胆道系障害 | | 2 ( 8.0) | 28 ( 2.7) | |
| 肝機能異常 | | 1 ( 4.0) | 19 ( 1.9) | |
| 脂肪肝 | | 1 ( 4.0) | 7 ( 0.7) | |
| 肝障害 | | | 2 ( 0.2) | |
| 胆嚢炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 胆石症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 肝嚢胞 | | | 1 ( 0.1) | |
| 黄疸 | | | 1 ( 0.1) | |
| 胆管閉塞 | | | 1 ( 0.1) | |
| 眼障害 | | 1 ( 4.0) | 24 ( 2.3) | 2 ( 1.2) |
| アレルギー性結膜炎 | | | 4 ( 0.4) | |
| 角膜炎 | | | 2 ( 0.2) | 1 ( 0.6) |
| 眼脂 | | | 2 ( 0.2) | |
| 眼瞼炎 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 眼瞼浮腫 | | | 2 ( 0.2) | |
| 網膜静脈閉塞 | | | 2 ( 0.2) | |
| 結膜充血 | | | 2 ( 0.2) | |
| 視力障害 | | | 1 ( 0.1) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 12 (66.7) | 25 ( 100) | 889 (87.0) | 110 (64.7) |
| 眼の異常感 | | | 1 ( 0.1) | |
| 眼瞼湿疹 | | | 1 ( 0.1) | |
| 虹彩炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 流涙増加 | | | 1 ( 0.1) | |
| 網膜出血 | | | 1 ( 0.1) | |
| 強膜炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| ブドウ膜炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 視力低下 | | | | 1 ( 0.6) |
| 眼瞼そう痒症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 網膜血管瘤 | | | 1 ( 0.1) | |
| 血液およびリンパ系障害 | | 1 ( 4.0) | 18 ( 1.8) | 2 ( 1.2) |
| 貧血 | | | 7 ( 0.7) | 1 ( 0.6) |
| リンパ節症 | | | 6 ( 0.6) | 1 ( 0.6) |
| 鉄欠乏性貧血 | | | 2 ( 0.2) | |
| リンパ節炎 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 赤芽球癆 | | | 1 ( 0.1) | |
| 汎血球減少症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 脾腫 | | | 1 ( 0.1) | |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | | 1 ( 4.0) | 18 ( 1.8) | |
| 皮膚乳頭腫 | | 1 ( 4.0) | 7 ( 0.7) | |
| 子宮平滑筋腫 | | | 2 ( 0.2) | |
| 胆管癌 | | | 1 ( 0.1) | |
| 乳癌 | | | 1 ( 0.1) | |
| 乳腺線維腺腫 | | | 1 ( 0.1) | |
| 乳頭様甲状腺癌 | | | 1 ( 0.1) | |
| 化膿性肉芽腫 | | | 1 ( 0.1) | |
| 脂漏性角化症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 舌扁平上皮癌 | | | 1 ( 0.1) | |
| 甲状腺新生物 | | | 1 ( 0.1) | |
| 子宮癌 | | | 1 ( 0.1) | |
| 肛門性器疣贅 | | | 1 ( 0.1) | |
| 唾液腺癌 | | | 1 ( 0.1) | |
| 腎および尿路障害 | | 2 ( 8.0) | 13 ( 1.3) | 2 ( 1.2) |
| 頻尿 | | | 7 ( 0.7) | |
| 排尿困難 | | 1 ( 4.0) | 2 ( 0.2) | |
| 腎機能障害 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 尿管結石 | | | | 1 ( 0.6) |
| 腎炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 尿閉 | | | 1 ( 0.1) | |
| 尿異常 | | | 1 ( 0.1) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 12 (66.7) | 25 ( 100) | 889 (87.0) | 110 (64.7) |
| 尿臭異常 | | | | 1 ( 0.6) |
| 腎腫瘤 | | | 1 ( 0.1) | |
| 代謝および栄養障害 | | | 16 ( 1.6) | 1 ( 0.6) |
| 糖尿病 | | | 5 ( 0.5) | 1 ( 0.6) |
| 高脂血症 | | | 4 ( 0.4) | |
| 耐糖能障害 | | | 2 ( 0.2) | |
| 高コレステロール血症 | | | 2 ( 0.2) | |
| 食欲減退 | | | 2 ( 0.2) | |
| 食欲亢進 | | | 1 ( 0.1) | |
| 免疫系障害 | | | 16 ( 1.6) | |
| 過敏症 | | | 6 ( 0.6) | |
| アナフィラキシー様反応 | | | 6 ( 0.6) | |
| ４型過敏症 | | | 2 ( 0.2) | |
| 血清病様反応 | | | 1 ( 0.1) | |
| アナフィラキシー反応 | | | 1 ( 0.1) | |
| 季節性アレルギー | | | 1 ( 0.1) | |
| 耳および迷路障害 | | | 13 ( 1.3) | 1 ( 0.6) |
| 回転性めまい | | | 5 ( 0.5) | |
| 耳不快感 | | | 3 ( 0.3) | 1 ( 0.6) |
| 耳鳴 | | | 2 ( 0.2) | |
| 頭位性回転性めまい | | | 1 ( 0.1) | |
| 突発難聴 | | | 1 ( 0.1) | |
| 耳管狭窄 | | | 1 ( 0.1) | |
| 生殖系および乳房障害 | | 1 ( 4.0) | 10 ( 1.0) | 2 ( 1.2) |
| 月経過多 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 前立腺炎 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 無月経 | | | 1 ( 0.1) | |
| 亀頭包皮炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| バルトリン腺炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 乳房腫瘤 | | | 1 ( 0.1) | |
| 性器発疹 | | | 1 ( 0.1) | |
| 不規則月経 | | | | 1 ( 0.6) |
| 不正子宮出血 | | | 1 ( 0.1) | |
| 陰嚢腫瘤 | | | 1 ( 0.1) | |
| 勃起不全 | | | 1 ( 0.1) | |
| 精神障害 | | | 4 ( 0.4) | |
| 不眠症 | | | 2 ( 0.2) | |
| 不快気分 | | | 1 ( 0.1) | |
| 神経過敏 | | | 1 ( 0.1) | |
| 内分泌障害 | | 1 ( 4.0) | 3 ( 0.3) | |
| 抗利尿ホルモン不適合分泌 | | 1 ( 4.0) | 2 ( 0.2) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 12 (66.7) | 25 ( 100) | 889 (87.0) | 110 (64.7) |
| 甲状腺腫 | | | 1 ( 0.1) | |

臨床検査に関する有害事象の取り上げ基準については，ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）の 4 試験では以下のとおりである．

前期 II 相試験（試験番号：TA-650-P2-04）及び第 II 相長期投与試験（試験番号：TA-650-P2-05）では異常変動基準を設定し，基準を満たす異常化（正→異，異→異）を有害事象とした．また，治験担当医師が異常変動と判断したものについては，変動基準にかかわらず有害事象として取り上げた．第 III 相試験（試験番号：TA-650-11）及び第 III 相継続投与試験（試験番号：TA-650-12）では異常変動基準を設けず，治験担当医師の判断により有害事象を取り上げた．前期 II 相試験（試験番号：TA-650-P2-04）及び第 II 相長期投与試験（試験番号：TA-650-P2-05）における検査項目の有害事象の取扱い基準を［表 2.7.4.7－1］，［表 2.7.4.7－2］に示した．

なお，ベーチェット病（3 病型）の臨床検査に関する有害事象の取扱いは，治験担当医師の判断により有害事象を取り上げた．

上記のように，ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）ではベーチェット病（3 病型）とは基準が異なる．このため，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を［表 2.7.4.2－2］に示した．

有害事象（器官別大分類=「臨床検査」以外）及び副作用（器官別大分類=「臨床検査」以外）の発現率は，ベーチェット病（3 病型）でそれぞれ 88.9%（16/18），44.4%（8/18），ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）ではそれぞれ 100.0%（25/25），96.0%（24/25），全疾患（レミケード）では 88.1%（900/1022），63.9%（653/1022）であった．器官別大分類「臨床検査」を含めた場合と同様に，ベーチェット病（3 病型）の有害事象（器官別大分類=「臨床検査」以外）及び副作用（器官別大分類=「臨床検査」以外）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）とほぼ同程度若しくは低かった．

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有害事象，副作用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，副作用のうち，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大きな相違はないと考えられた．

有害事象及び副作用のうち，発現率が高かった「二本鎖 DNA 抗体陽性」と「抗核抗体増加」については［2.7.4.2.1.4.5］で，感染症については［2.7.4.2.1.4.2］で後述する．

#### 2.7.4.2.1.2　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，ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）も含めた国内臨床試験中の死亡を［表 2.7.4.2－5］に示した．

全疾患（レミケード）で 0.4%（4/1022）に認められ，対象疾患はいずれも関節リウマチであった．

国内臨床試験中の死亡例については，本剤の過去の承認過程で審査済みであり，2011 年 8 月のクローン病に対する増量の追加適応承認時（製造販売承認事項一部変更申請書添付資料内［2.7.4 臨床的安全性の概要］p.88～）以降，新たに報告された死亡例はない．

**表 2.7.4.2－5　国内臨床試験中の死亡**

| 対象疾患<br>試験番号 | 症例番号<br>年齢･性別 | 本剤投与量<br>×投与回数 | 死亡時期 | 有害事象名<br>（死因） | 病歴・備考 | 因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 関節リウマチ<br>TA-650-P2-03 | 3-01<br>70 歳･男性 | 3 mg/kg × 1 | 最終投与<br>45 日後 | 胃癌 | 関節リウマチ：13 年<br>合併症：鉄欠乏性貧血<br>投与 3 日後に胃癌と判明 | 関連なし |
| 関節リウマチ<br>TA-650-P3-01 | 135<br>68 歳･男性 | 10 mg/kg × 3 | 最終投与<br>64 日後 | 肺炎 | 関節リウマチ：4 年 5 ヶ月<br>合併症：高脂血症，高血圧，胃炎，痔核，骨粗鬆症<br>MTX 使用歴あり | 関連あるかもしれない |
| | 364<br>66 歳･男性 | 10 mg/kg × 3 | 最終投与<br>62 日後 | 間質性肺炎 | 関節リウマチ：3 年 1 ヶ月<br>合併症：陳旧性結核，肺気腫，口内舌炎，両下肢慢性動脈閉塞症，倦怠感，体熱感，嘔気，悪寒，不眠症，発熱，低アルブミン血症，右眼眼底動脈閉塞症，強膜炎（両眼），頭痛，四肢冷感，両足関節・足趾皮膚潰瘍<br>MTX 使用歴あり | 関連あるかもしれない |
| 関節リウマチ<br>TA-650-13 | 357<br>66 歳･男性 | 3 mg/kg × 3<br>10 mg/kg × 4 | 最終投与<br>138 日後 | 十二指腸吻合部潰瘍<br>消化管出血 | 関節リウマチ：約 16 年 4 ヶ月<br>合併症：眼精疲労，う歯，糖尿病，高血圧症，高尿酸血症，両眼開放隅角緑内障，高脂血症<br>MTX 使用歴あり | 関連なし |

ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）に関する試験終了後の追跡調査において認められた死亡例の詳細を示す．

本被験者（46 歳，男性）は，前期第 II 相試験（試験番号：TA-650-P2-04）で本剤 10 mg/kg を 2 回投与された．本剤の 6 週投与前に発熱を認め，投与開始約 13 週後に粟粒結核，結核性髄膜炎と診断された．なお，試験実施当時は本剤を含む TNF 阻害剤が結核の再燃・重篤化を招くことが未だ報告されていない時期であり，結核スクリーニングは行われなかった．本被験者は発症から 1 年間は抗結核薬による治療を実施したが，水頭症，結核性髄膜炎からの血管炎によると思われる脳梗塞を併発し，全身状態は悪く，四肢麻痺及び意識レベル低下状態となった．その後は自宅療養と介護療養型医療施設での介護を繰り返していたが，最終投与から約 4 年 4 ヶ月後，家族から心不全により死亡した旨，情報入手された．

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．

#### 2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

死亡，死亡につながるおそれ，入院又は入院期間の延長，障害，障害につながるおそれ，これらに準じて重篤である事象，後世代における先天性の疾病又は異常に該当する事象を重篤な有害事象と定義した．

国内臨床試験で認められた重篤な有害事象を［表 2.7.4.2－6］に示した．

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．

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，いずれも転帰回復に至った．

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．

なお，ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）及び全疾患（レミケード）での重篤な副作用発現率は，それぞれ 12.0%（3/25），7.3%（75/1022）であった［表 2.7.4.2－2］．

**表 2.7.4.2－6　国内臨床試験における重篤な有害事象**

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 2 (11.1) | 5 (20.0) | 144 (14.1) | 21 (12.4) |
| 眼障害 | 1 ( 5.6) | 2 ( 8.0) | 6 ( 0.6) | |
| 白内障 | 1 ( 5.6) | 2 ( 8.0) | 5 ( 0.5) | |
| 網膜静脈閉塞 | | | 1 ( 0.1) | |
| 血管障害 | 1 ( 5.6) | | 3 ( 0.3) | |
| ベーチェット症候群 | 1 ( 5.6) | | 1 ( 0.1) | |
| 血栓性静脈炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 末梢動脈血栓症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 胃腸障害 | | 1 ( 4.0) | 57 ( 5.6) | 15 ( 8.8) |
| 潰瘍性大腸炎 | | | 16 ( 1.6) | 15 ( 8.8) |
| クローン病 | | | 17 ( 1.7) | |
| 腹痛 | | | 7 ( 0.7) | |
| 悪心 | | | 6 ( 0.6) | |
| 嘔吐 | | | 5 ( 0.5) | |
| 下痢 | | | 4 ( 0.4) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 2 (11.1) | 5 (20.0) | 144 (14.1) | 21 (12.4) |
| 腸炎 | | | 2 ( 0.2) | 1 ( 0.6) |
| 腸閉塞 | | | 2 ( 0.2) | |
| 腹部膨満 | | | 2 ( 0.2) | |
| 腹部不快感 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 腹水 | | | 2 ( 0.2) | |
| 虚血性大腸炎 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| メレナ | | | 2 ( 0.2) | |
| アフタ性口内炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 穿孔性胃潰瘍 | | | 1 ( 0.1) | |
| 胃腸出血 | | | 1 ( 0.1) | |
| イレウス | | | 1 ( 0.1) | |
| 単径ヘルニア | | | 1 ( 0.1) | |
| 腸管狭窄 | | | 1 ( 0.1) | |
| マロリー・ワイス症候群 | | | 1 ( 0.1) | |
| 急性膵炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 小腸穿孔 | | | 1 ( 0.1) | |
| 痔出血 | | | 1 ( 0.1) | |
| 感染症および寄生虫症 | | 1 ( 4.0) | 41 ( 4.0) | 2 ( 1.2) |
| 肺炎 | | | 6 ( 0.6) | |
| 細菌性肺炎 | | | 5 ( 0.5) | |
| 帯状疱疹 | | | 4 ( 0.4) | |
| 胃腸炎 | | | 3 ( 0.3) | |
| 腹膜炎 | | | 3 ( 0.3) | |
| 急性扁桃炎 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 気管支炎 | | | 2 ( 0.2) | |
| 播種性結核 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 結核性髄膜炎 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| レジオネラ菌性肺炎 | | | 2 ( 0.2) | |
| 扁桃炎 | | | 2 ( 0.2) | |
| 細菌性腸炎 | | | 2 ( 0.2) | |
| ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 | | | 2 ( 0.2) | |
| 細気管支炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 蜂巣炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| サイトメガロウイルス感染 | | | 1 ( 0.1) | |
| 感染 | | | | 1 ( 0.6) |
| 鼻咽頭炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 骨髄炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 腎盂腎炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 後腹膜膿瘍 | | | 1 ( 0.1) | |
| 敗血症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 敗血症性ショック | | | 1 ( 0.1) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 2 (11.1) | 5 (20.0) | 144 (14.1) | 21 (12.4) |
| 副鼻腔炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 尿路感染 | | | 1 ( 0.1) | |
| 椎間板炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 感染性関節炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 細菌性下気道感染 | | | | 1 ( 0.6) |
| クリプトコッカス性肺炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | 10 ( 1.0) | 1 ( 0.6) |
| 発熱 | | | 8 ( 0.8) | 1 ( 0.6) |
| 倦怠感 | | | 2 ( 0.2) | |
| 悪寒 | | | 1 ( 0.1) | |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | | | 10 ( 1.0) | |
| 胆管癌 | | | 1 ( 0.1) | |
| 乳癌 | | | 1 ( 0.1) | |
| 乳腺線維腺腫 | | | 1 ( 0.1) | |
| 胃癌 | | | 1 ( 0.1) | |
| 乳頭様甲状腺癌 | | | 1 ( 0.1) | |
| 舌扁平上皮癌 | | | 1 ( 0.1) | |
| 甲状腺新生物 | | | 1 ( 0.1) | |
| 子宮癌 | | | 1 ( 0.1) | |
| 肛門性器疣贅 | | | 1 ( 0.1) | |
| 唾液腺癌 | | | 1 ( 0.1) | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | 7 ( 0.7) | 1 ( 0.6) |
| 関節痛 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 関節リウマチ | | | 2 ( 0.2) | |
| 瘻孔 | | | 1 ( 0.1) | |
| 筋力低下 | | | | 1 ( 0.6) |
| 筋肉痛 | | | | 1 ( 0.6) |
| 骨壊死 | | | 1 ( 0.1) | |
| 椎間板突出 | | | 1 ( 0.1) | |
| 脊椎炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | | 7 ( 0.7) | 1 ( 0.6) |
| 手骨折 | | | 2 ( 0.2) | |
| 吻合部潰瘍 | | | 1 ( 0.1) | |
| 大腿骨骨折 | | | 1 ( 0.1) | |
| 骨折 | | | 1 ( 0.1) | |
| 関節脱臼 | | | 1 ( 0.1) | |
| 腱断裂 | | | 1 ( 0.1) | |
| 尺骨骨折 | | | 1 ( 0.1) | |
| 挫傷 | | | | 1 ( 0.6) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | 8 ( 0.8) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 2 (11.1) | 5 (20.0) | 144 (14.1) | 21 (12.4) |
| 間質性肺疾患 | | | 4 ( 0.4) | |
| 胸水 | | | 2 ( 0.2) | |
| 急性呼吸不全 | | | 1 ( 0.1) | |
| 肺水腫 | | | 1 ( 0.1) | |
| 口腔咽頭痛 | | | 1 ( 0.1) | |
| 神経系障害 | | | 6 ( 0.6) | 2 ( 1.2) |
| 浮動性めまい | | | 2 ( 0.2) | |
| 意識消失 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 手根管症候群 | | | 1 ( 0.1) | |
| 脳梗塞 | | | 1 ( 0.1) | |
| 頭痛 | | | | 1 ( 0.6) |
| 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー | | | 1 ( 0.1) | |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | 5 ( 0.5) | 2 ( 1.2) |
| 乾癬 | | | 2 ( 0.2) | 1 ( 0.6) |
| 膿疱性乾癬 | | | 2 ( 0.2) | |
| 類天疱瘡 | | | 1 ( 0.1) | |
| 発疹 | | | | 1 ( 0.6) |
| 臨床検査 | | 1 ( 4.0) | 3 ( 0.3) | 1 ( 0.6) |
| 眼圧上昇 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 血中ナトリウム減少 | | | 1 ( 0.1) | |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | | | | 1 ( 0.6) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | | | | 1 ( 0.6) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | | | | 1 ( 0.6) |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | | | 1 ( 0.1) | |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | | | | 1 ( 0.6) |
| ＰＯ２低下 | | | 1 ( 0.1) | |
| 体重減少 | | | 1 ( 0.1) | |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | | | | 1 ( 0.6) |
| 心臓障害 | | | 3 ( 0.3) | 1 ( 0.6) |
| 急性心筋梗塞 | | | 1 ( 0.1) | |
| 不安定狭心症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 好酸球性心筋炎 | | | | 1 ( 0.6) |
| 心嚢液貯留 | | | 1 ( 0.1) | |
| 心膜炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 肝胆道系障害 | | | 3 ( 0.3) | 1 ( 0.6) |
| 胆管結石 | | | | 1 ( 0.6) |
| 胆嚢炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 肝機能異常 | | | 1 ( 0.1) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 2 (11.1) | 5 (20.0) | 144 (14.1) | 21 (12.4) |
| 胆管閉塞 | | | 1 ( 0.1) | |
| 免疫系障害 | | | 3 ( 0.3) | |
| アナフィラキシー様反応 | | | 3 ( 0.3) | |
| 外科および内科処置 | | | 2 ( 0.2) | 1 ( 0.6) |
| 扁桃摘出 | | | 2 ( 0.2) | |
| 直腸結腸切除 | | | | 1 ( 0.6) |
| 内分泌障害 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 甲状腺腫 | | | 1 ( 0.1) | |
| ステロイド離脱症候群 | | | | 1 ( 0.6) |
| 腎および尿路障害 | | | 2 ( 0.2) | |
| 尿管結石 | | | 1 ( 0.1) | |
| 尿閉 | | | 1 ( 0.1) | |
| 生殖系および乳房障害 | | | 2 ( 0.2) | |
| 子宮頚管ポリープ | | | 1 ( 0.1) | |
| 腟脱 | | | 1 ( 0.1) | |
| 耳および迷路障害 | | | 1 ( 0.1) | |
| 突発難聴 | | | 1 ( 0.1) | |
| 精神障害 | | | 1 ( 0.1) | |
| 適応障害 | | | 1 ( 0.1) | |

以上，ベーチェット病（3 病型）では重篤な有害事象は 2 名に認められたが，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．

#### 2.7.4.2.1.4　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．

##### 2.7.4.2.1.4.1　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の特定は，治験担当医師による判定を用いた．

ベーチェット病（3 病型）において，中止に至った有害事象は認められなかった．

なお，ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）及び全疾患（レミケード）で中止に至った有害事象発現率は，それぞれ 20.0%（5/25），13.0%（133/1022）であった［表 2.7.4.2－2］.

また，ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）及び全疾患（レミケード）で中止に至った副作用発現率は，それぞれ 20.0%（5/25），10.9%（111/1022）であった［表 2.7.4.2－2］.

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.

#### 2.7.4.2.1.4.2　感染症

感染症の特定は，治験担当医師による判定を用いた.

国内臨床試験で認められた感染症を［表 2.7.4.2－7］に示した.

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，ベーチェット病（3 病型）では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.

なお，ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）及び全疾患（レミケード）の重篤な感染症発現率は，それぞれ 4.0%（1/25），5.3%（54/1022）であり，中止に至った感染症発現率は，それぞれ 4.0%（1/25），4.1%（42/1022）であった［表 2.7.4.2－2］.

**表 2.7.4.2－7　国内臨床試験における感染症**

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 11 (61.1) | 20 (80.0) | 665 (65.1) | 75 (44.1) |
| 感染症および寄生虫症 | 10 (55.6) | 14 (56.0) | 570 (55.8) | 59 (34.7) |
| 上気道感染 | 5 (27.8) | 1 ( 4.0) | 33 ( 3.2) | 2 ( 1.2) |
| 鼻咽頭炎 | 4 (22.2) | 8 (32.0) | 360 (35.2) | 39 (22.9) |
| 胃腸炎 | 2 (11.1) | | 24 ( 2.3) | 3 ( 1.8) |
| 感染性腸炎 | 2 (11.1) | | 7 ( 0.7) | 2 ( 1.2) |
| 咽頭炎 | 1 ( 5.6) | 1 ( 4.0) | 30 ( 2.9) | 1 ( 0.6) |
| 気管支炎 | 1 ( 5.6) | 1 ( 4.0) | 27 ( 2.6) | 1 ( 0.6) |
| 足部白癬 | 1 ( 5.6) | | 20 ( 2.0) | 1 ( 0.6) |
| インフルエンザ | 1 ( 5.6) | | 17 ( 1.7) | |
| 歯周炎 | 1 ( 5.6) | 1 ( 4.0) | 10 ( 1.0) | 2 ( 1.2) |
| 扁桃炎 | 1 ( 5.6) | 1 ( 4.0) | 10 ( 1.0) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 11 (61.1) | 20 (80.0) | 665 (65.1) | 75 (44.1) |
| ノロウイルス性胃腸炎 | 1 ( 5.6) | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 帯状疱疹 | | | 21 ( 2.1) | 2 ( 1.2) |
| 肺炎 | | | 18 ( 1.8) | |
| 口腔ヘルペス | | | 15 ( 1.5) | 2 ( 1.2) |
| 毛包炎 | | | 13 ( 1.3) | 2 ( 1.2) |
| 膀胱炎 | | 1 ( 4.0) | 13 ( 1.3) | |
| 蜂巣炎 | | | 12 ( 1.2) | 1 ( 0.6) |
| 単純ヘルペス | | | 10 ( 1.0) | 2 ( 1.2) |
| 副鼻腔炎 | | 1 ( 4.0) | 9 ( 0.9) | 1 ( 0.6) |
| 尿路感染 | | | 11 ( 1.1) | |
| 麦粒腫 | | | 9 ( 0.9) | 1 ( 0.6) |
| 爪囲炎 | | | 10 ( 1.0) | |
| 細菌性肺炎 | | | 9 ( 0.9) | |
| 白癬感染 | | | 9 ( 0.9) | |
| 外耳炎 | | 1 ( 4.0) | 4 ( 0.4) | 1 ( 0.6) |
| 結膜炎 | | | 6 ( 0.6) | |
| 感染性皮膚炎 | | | 5 ( 0.5) | 1 ( 0.6) |
| ウイルス性胃腸炎 | | | 4 ( 0.4) | 1 ( 0.6) |
| 中耳炎 | | | 5 ( 0.5) | |
| 鼻炎 | | 1 ( 4.0) | 4 ( 0.4) | |
| 感染性皮膚嚢腫 | | | 4 ( 0.4) | |
| 限局性感染 | | | 4 ( 0.4) | |
| 急性扁桃炎 | | 1 ( 4.0) | 3 ( 0.3) | |
| 食道カンジダ症 | | | 3 ( 0.3) | 1 ( 0.6) |
| 皮下組織膿瘍 | | | 4 ( 0.4) | |
| 外陰部腟カンジダ症 | | | 3 ( 0.3) | |
| アデノウイルス結膜炎 | | 1 ( 4.0) | 2 ( 0.2) | |
| 体部白癬 | | | 3 ( 0.3) | |
| 歯肉炎 | | | 3 ( 0.3) | |
| 膿痂疹 | | | 3 ( 0.3) | |
| 爪真菌症 | | | 3 ( 0.3) | |
| 口腔カンジダ症 | | | 3 ( 0.3) | |
| 肛門膿瘍 | | | 1 ( 0.1) | 2 ( 1.2) |
| 癜風 | | | 3 ( 0.3) | |
| ウイルス性腸炎 | | | 2 ( 0.2) | 1 ( 0.6) |
| 気道感染 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| マイコプラズマ性肺炎 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 歯膿瘍 | | | 2 ( 0.2) | |
| 急性副鼻腔炎 | | | 2 ( 0.2) | |
| バルトリン腺膿瘍 | | | 2 ( 0.2) | |
| サイトメガロウイルス感染 | | | 2 ( 0.2) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 11 (61.1) | 20 (80.0) | 665 (65.1) | 75 (44.1) |
| 播種性結核 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| せつ | | | 2 ( 0.2) | |
| 感染 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 喉頭炎 | | | 2 ( 0.2) | |
| 結核性髄膜炎 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 伝染性軟属腫 | | | 2 ( 0.2) | |
| 扁桃周囲膿瘍 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| レジオネラ菌性肺炎 | | | 2 ( 0.2) | |
| 歯髄炎 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 細菌性結膜炎 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 細菌性腸炎 | | | 2 ( 0.2) | |
| 手白癬 | | | 2 ( 0.2) | |
| 処置後感染 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 | | | 2 ( 0.2) | |
| 気管支肺炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 真菌感染 | | | 1 ( 0.1) | |
| 皮膚感染 | | | 1 ( 0.1) | |
| 医療機器関連感染 | | | | 1 ( 0.6) |
| 眼部単純ヘルペス | | | | 1 ( 0.6) |
| 菌血症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 細菌性下痢 | | | 1 ( 0.1) | |
| 細気管支炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 気管支肺アスペルギルス症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 慢性副鼻腔炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 精巣上体炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 伝染性紅斑 | | | 1 ( 0.1) | |
| 大腸菌性胃腸炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| サルモネラ菌性胃腸炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 手足口病 | | | 1 ( 0.1) | |
| ヘルペスウイルス感染 | | | | 1 ( 0.6) |
| 伝染性単核症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 大葉性肺炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 乳腺炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 鼻前庭炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 骨髄炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| クラミジア性肺炎 | | | | 1 ( 0.6) |
| ヘモフィルス性肺炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 術後創感染 | | | 1 ( 0.1) | |
| 肺結核 | | | 1 ( 0.1) | |
| 腎盂腎炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 膿疱性皮疹 | | | 1 ( 0.1) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 11 (61.1) | 20 (80.0) | 665 (65.1) | 75 (44.1) |
| 後腹膜膿瘍 | | | 1 ( 0.1) | |
| 敗血症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 敗血症性ショック | | | 1 ( 0.1) | |
| 唾液腺炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 縫合糸膿瘍 | | | | 1 ( 0.6) |
| トリコモナス症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 水痘 | | | 1 ( 0.1) | |
| 膿性痰 | | | 1 ( 0.1) | |
| ヘリコバクター胃潰瘍 | | | 1 ( 0.1) | |
| 痔瘻感染 | | | 1 ( 0.1) | |
| 膿痂疹性湿疹 | | | 1 ( 0.1) | |
| 歯肉膿瘍 | | | | 1 ( 0.6) |
| 細菌性咽頭炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| ブドウ球菌感染 | | | 1 ( 0.1) | |
| マイコバクテリウム･アビウムコンプレックス感染 | | | 1 ( 0.1) | |
| 椎間板炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 腹部膿瘍 | | | 1 ( 0.1) | |
| 感染性関節炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 肺感染 | | | 1 ( 0.1) | |
| レンサ球菌感染 | | | 1 ( 0.1) | |
| 細菌性膣炎 | | | | 1 ( 0.6) |
| 細菌性下気道感染 | | | | 1 ( 0.6) |
| エンドトキシン血症 | | | 1 ( 0.1) | |
| クリプトコッカス性肺炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| カンジダ感染 | | | 1 ( 0.1) | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 ( 5.6) | 4 (16.0) | 119 (11.6) | 12 ( 7.1) |
| 上気道の炎症 | 1 ( 5.6) | 1 ( 4.0) | 37 ( 3.6) | 5 ( 2.9) |
| 口腔咽頭痛 | | 1 ( 4.0) | 45 ( 4.4) | 3 ( 1.8) |
| 咳嗽 | | 3 (12.0) | 37 ( 3.6) | 4 ( 2.4) |
| 鼻漏 | | | 18 ( 1.8) | 2 ( 1.2) |
| 湿性咳嗽 | | | 13 ( 1.3) | 4 ( 2.4) |
| 鼻閉 | | 1 ( 4.0) | 3 ( 0.3) | |
| 発声障害 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 胸膜炎 | | | 2 ( 0.2) | |
| 咽頭紅斑 | | | 2 ( 0.2) | |
| 痰貯留 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 口腔咽頭不快感 | | | 2 ( 0.2) | |
| 急性呼吸不全 | | | 1 ( 0.1) | |
| アレルギー性胞隔炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 呼吸困難 | | | 1 ( 0.1) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 11 (61.1) | 20 (80.0) | 665 (65.1) | 75 (44.1) |
| 喉頭痛 | | | 1 ( 0.1) | |
| 咽頭浮腫 | | | 1 ( 0.1) | |
| 胸水 | | | 1 ( 0.1) | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 ( 5.6) | 2 ( 8.0) | 45 ( 4.4) | 7 ( 4.1) |
| 発熱 | 1 ( 5.6) | 2 ( 8.0) | 40 ( 3.9) | 7 ( 4.1) |
| 悪寒 | | | 5 ( 0.5) | 1 ( 0.6) |
| 倦怠感 | | | 4 ( 0.4) | 1 ( 0.6) |
| インフルエンザ様疾患 | | | 3 ( 0.3) | |
| 疲労 | | | 1 ( 0.1) | |
| 冷感 | | | 1 ( 0.1) | |
| 局所腫脹 | | | 1 ( 0.1) | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 ( 5.6) | 2 ( 8.0) | 28 ( 2.7) | 1 ( 0.6) |
| ざ瘡 | 1 ( 5.6) | | 10 ( 1.0) | 1 ( 0.6) |
| 発疹 | | 2 ( 8.0) | 6 ( 0.6) | |
| 脂漏性皮膚炎 | | | 4 ( 0.4) | |
| 湿疹 | | | 3 ( 0.3) | |
| 皮膚嚢腫 | | | 2 ( 0.2) | |
| 嵌入爪 | | | 2 ( 0.2) | |
| 過角化 | | | 1 ( 0.1) | |
| 痒疹 | | | 1 ( 0.1) | |
| 胃腸障害 | | | 56 ( 5.5) | 6 ( 3.5) |
| 下痢 | | | 15 ( 1.5) | 2 ( 1.2) |
| 齲歯 | | | 16 ( 1.6) | |
| 腸炎 | | | 5 ( 0.5) | 2 ( 1.2) |
| 口内炎 | | | 5 ( 0.5) | 1 ( 0.6) |
| 腹痛 | | | 4 ( 0.4) | 1 ( 0.6) |
| クローン病 | | | 5 ( 0.5) | |
| 悪心 | | | 5 ( 0.5) | |
| 嘔吐 | | | 5 ( 0.5) | |
| 腹部膨満 | | | 1 ( 0.1) | |
| 歯肉腫脹 | | | 1 ( 0.1) | |
| 腹部不快感 | | | 1 ( 0.1) | |
| 食中毒 | | | 1 ( 0.1) | |
| 血便排泄 | | | | 1 ( 0.6) |
| 歯周病 | | | 1 ( 0.1) | |
| 歯の脱落 | | | 1 ( 0.1) | |
| 歯痛 | | | 1 ( 0.1) | |
| 軟便 | | | 1 ( 0.1) | |
| 臨床検査 | | 3 (12.0) | 17 ( 1.7) | 1 ( 0.6) |
| 胸部Ｘ線異常 | | | 4 ( 0.4) | 1 ( 0.6) |
| 好中球数減少 | | 2 ( 8.0) | 2 ( 0.2) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 11 (61.1) | 20 (80.0) | 665 (65.1) | 75 (44.1) |
| 白血球数減少 | | 1 ( 4.0) | 2 ( 0.2) | |
| ブドウ球菌検査陽性 | | | 2 ( 0.2) | |
| 好酸球数増加 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| サイトメガロウイルス検査陽性 | | | 2 ( 0.2) | |
| 胸部コンピュータ断層撮影異常 | | | 2 ( 0.2) | |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | | | 1 ( 0.1) | |
| コンピュータ断層撮影異常 | | | 1 ( 0.1) | |
| 体重減少 | | | 1 ( 0.1) | |
| Ｃ型肝炎ウイルス検査陽性 | | | 1 ( 0.1) | |
| 神経系障害 | | | 11 ( 1.1) | 1 ( 0.6) |
| 頭痛 | | | 11 ( 1.1) | 1 ( 0.6) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | | 1 ( 4.0) | 11 ( 1.1) | |
| 皮膚乳頭腫 | | 1 ( 4.0) | 7 ( 0.7) | |
| 眼瞼の良性新生物 | | | 2 ( 0.2) | |
| 化膿性肉芽腫 | | | 1 ( 0.1) | |
| 肛門性器疣贅 | | | 1 ( 0.1) | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | 10 ( 1.0) | |
| 関節痛 | | | 4 ( 0.4) | |
| 頚部痛 | | | 2 ( 0.2) | |
| 鼡径部痛 | | | 1 ( 0.1) | |
| 腋窩腫瘤 | | | 1 ( 0.1) | |
| 鼡径部腫瘤 | | | 1 ( 0.1) | |
| 脊椎炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 眼障害 | | 1 ( 4.0) | 7 ( 0.7) | 1 ( 0.6) |
| 角膜炎 | | | 2 ( 0.2) | 1 ( 0.6) |
| 眼脂 | | | 2 ( 0.2) | |
| 瞼板腺炎 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 強膜炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| ブドウ膜炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 血液およびリンパ系障害 | | 1 ( 4.0) | 6 ( 0.6) | 1 ( 0.6) |
| リンパ節症 | | | 5 ( 0.5) | |
| リンパ節炎 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 生殖系および乳房障害 | | 1 ( 4.0) | 5 ( 0.5) | |
| 前立腺炎 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 亀頭包皮炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| バルトリン腺炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 不正子宮出血 | | | 1 ( 0.1) | |
| 陰部そう痒症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 耳および迷路障害 | | | 3 ( 0.3) | |
| 耳漏 | | | 1 ( 0.1) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 11 (61.1) | 20 (80.0) | 665 (65.1) | 75 (44.1) |
| 聴力低下 | | | 1 ( 0.1) | |
| 耳管狭窄 | | | 1 ( 0.1) | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | | 2 ( 0.2) | |
| 咬刺傷 | | | 1 ( 0.1) | |
| 創傷 | | | 1 ( 0.1) | |
| 腎および尿路障害 | | | 2 ( 0.2) | |
| 頻尿 | | | 1 ( 0.1) | |
| 尿異常 | | | 1 ( 0.1) | |
| 肝胆道系障害 | | | 1 ( 0.1) | |
| 胆嚢炎 | | | 1 ( 0.1) | |

国内臨床試験で認められた感染症（副作用）を［表 2.7.4.2－8］に示した.

感染症（副作用）発現率は，ベーチェット病（3 病型）で 27.8%（5/18），ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）では 60.0%（15/25），全疾患（レミケード）では 43.9%（449/1022）であった.

10%以上に発現した感染症（副作用）は，「上気道感染」，「鼻咽頭炎」11.1%（2/18）であった．これらはベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）及び全疾患（レミケード）でも認められる事象であった.

**表 2.7.4.2－8　国内臨床試験における感染症（副作用）**

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 5 (27.8) | 15 (60.0) | 449 (43.9) | 41 (24.1) |
| 感染症および寄生虫症 | 5 (27.8) | 10 (40.0) | 378 (37.0) | 33 (19.4) |
| 上気道感染 | 2 (11.1) | 1 ( 4.0) | 26 ( 2.5) | |
| 鼻咽頭炎 | 2 (11.1) | 5 (20.0) | 196 (19.2) | 18 (10.6) |
| 気管支炎 | 1 ( 5.6) | 1 ( 4.0) | 22 ( 2.2) | 1 ( 0.6) |
| 咽頭炎 | 1 ( 5.6) | 1 ( 4.0) | 22 ( 2.2) | |
| 足部白癬 | 1 ( 5.6) | | 11 ( 1.1) | 1 ( 0.6) |
| インフルエンザ | 1 ( 5.6) | | 8 ( 0.8) | |
| 歯周炎 | 1 ( 5.6) | 1 ( 4.0) | 6 ( 0.6) | |
| 帯状疱疹 | | | 19 ( 1.9) | 2 ( 1.2) |
| 肺炎 | | | 17 ( 1.7) | |
| 胃腸炎 | | | 14 ( 1.4) | 1 ( 0.6) |
| 口腔ヘルペス | | | 12 ( 1.2) | 2 ( 1.2) |
| 単純ヘルペス | | | 10 ( 1.0) | 2 ( 1.2) |
| 蜂巣炎 | | | 11 ( 1.1) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 5 (27.8) | 15 (60.0) | 449 (43.9) | 41 (24.1) |
| 副鼻腔炎 | | 1 ( 4.0) | 9 ( 0.9) | 1 ( 0.6) |
| 膀胱炎 | | 1 ( 4.0) | 9 ( 0.9) | |
| 尿路感染 | | | 9 ( 0.9) | |
| 細菌性肺炎 | | | 9 ( 0.9) | |
| 扁桃炎 | | | 8 ( 0.8) | |
| 毛包炎 | | | 8 ( 0.8) | |
| 白癬感染 | | | 7 ( 0.7) | |
| 麦粒腫 | | | 6 ( 0.6) | |
| 爪囲炎 | | | 5 ( 0.5) | |
| ウイルス性胃腸炎 | | | 4 ( 0.4) | |
| 急性扁桃炎 | | 1 ( 4.0) | 3 ( 0.3) | |
| 感染性皮膚炎 | | | 3 ( 0.3) | 1 ( 0.6) |
| 鼻炎 | | 1 ( 4.0) | 3 ( 0.3) | |
| 感染性腸炎 | | | 3 ( 0.3) | 1 ( 0.6) |
| 外陰部腟カンジダ症 | | | 3 ( 0.3) | |
| 体部白癬 | | | 3 ( 0.3) | |
| 膿痂疹 | | | 3 ( 0.3) | |
| 爪真菌症 | | | 3 ( 0.3) | |
| 口腔カンジダ症 | | | 3 ( 0.3) | |
| 外耳炎 | | | 3 ( 0.3) | |
| 中耳炎 | | | 3 ( 0.3) | |
| 肛門膿瘍 | | | 1 ( 0.1) | 2 ( 1.2) |
| 気道感染 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 限局性感染 | | | 2 ( 0.2) | |
| 歯膿瘍 | | | 2 ( 0.2) | |
| 急性副鼻腔炎 | | | 2 ( 0.2) | |
| 結膜炎 | | | 2 ( 0.2) | |
| サイトメガロウイルス感染 | | | 2 ( 0.2) | |
| 播種性結核 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 歯肉炎 | | | 2 ( 0.2) | |
| 感染 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 結核性髄膜炎 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 伝染性軟属腫 | | | 2 ( 0.2) | |
| 食道カンジダ症 | | | 2 ( 0.2) | |
| 扁桃周囲膿瘍 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| レジオネラ菌性肺炎 | | | 2 ( 0.2) | |
| 皮下組織膿瘍 | | | 2 ( 0.2) | |
| 癜風 | | | 2 ( 0.2) | |
| 細菌性結膜炎 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| ウイルス性腸炎 | | | 2 ( 0.2) | |
| 手白癬 | | | 2 ( 0.2) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 5 (27.8) | 15 (60.0) | 449 (43.9) | 41 (24.1) |
| 処置後感染 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 | | | 2 ( 0.2) | |
| 気管支肺炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 真菌感染 | | | 1 ( 0.1) | |
| マイコプラズマ性肺炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 皮膚感染 | | | 1 ( 0.1) | |
| アデノウイルス結膜炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 菌血症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 細菌性下痢 | | | 1 ( 0.1) | |
| バルトリン腺膿瘍 | | | 1 ( 0.1) | |
| 細気管支炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 精巣上体炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 伝染性紅斑 | | | 1 ( 0.1) | |
| せつ | | | 1 ( 0.1) | |
| 大腸菌性胃腸炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| ヘルペスウイルス感染 | | | | 1 ( 0.6) |
| 伝染性単核症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 喉頭炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 大葉性肺炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 鼻前庭炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 骨髄炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| ヘモフィルス性肺炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 肺結核 | | | 1 ( 0.1) | |
| 歯髄炎 | | | | 1 ( 0.6) |
| 腎盂腎炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 膿疱性皮疹 | | | 1 ( 0.1) | |
| 後腹膜膿瘍 | | | 1 ( 0.1) | |
| 敗血症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 敗血症性ショック | | | 1 ( 0.1) | |
| 水痘 | | | 1 ( 0.1) | |
| ヘリコバクター胃潰瘍 | | | 1 ( 0.1) | |
| 痔瘻感染 | | | 1 ( 0.1) | |
| 細菌性咽頭炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| ブドウ球菌感染 | | | 1 ( 0.1) | |
| マイコバクテリウム･アビウムコンプレックス感染 | | | 1 ( 0.1) | |
| 椎間板炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 感染性関節炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 肺感染 | | | 1 ( 0.1) | |
| レンサ球菌感染 | | | 1 ( 0.1) | |
| 細菌性下気道感染 | | | | 1 ( 0.6) |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 5 (27.8) | 15 (60.0) | 449 (43.9) | 41 (24.1) |
| 細菌性腸炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| クリプトコッカス性肺炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 感染性皮膚嚢腫 | | | 1 ( 0.1) | |
| 眼部単純ヘルペス | | | | 1 ( 0.6) |
| カンジダ感染 | | | 1 ( 0.1) | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 ( 5.6) | 2 ( 8.0) | 37 ( 3.6) | 3 ( 1.8) |
| 発熱 | 1 ( 5.6) | 2 ( 8.0) | 31 ( 3.0) | 3 ( 1.8) |
| 悪寒 | | | 5 ( 0.5) | 1 ( 0.6) |
| インフルエンザ様疾患 | | | 3 ( 0.3) | |
| 倦怠感 | | | 2 ( 0.2) | 1 ( 0.6) |
| 疲労 | | | 1 ( 0.1) | |
| 冷感 | | | 1 ( 0.1) | |
| 局所腫脹 | | | 1 ( 0.1) | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | 3 (12.0) | 84 ( 8.2) | 5 ( 2.9) |
| 咳嗽 | | 3 (12.0) | 30 ( 2.9) | 2 ( 1.2) |
| 口腔咽頭痛 | | | 27 ( 2.6) | 1 ( 0.6) |
| 上気道の炎症 | | | 22 ( 2.2) | 2 ( 1.2) |
| 鼻漏 | | | 14 ( 1.4) | 2 ( 1.2) |
| 湿性咳嗽 | | | 12 ( 1.2) | 2 ( 1.2) |
| 鼻閉 | | 1 ( 4.0) | 2 ( 0.2) | |
| 発声障害 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 胸膜炎 | | | 2 ( 0.2) | |
| 咽頭紅斑 | | | 2 ( 0.2) | |
| 急性呼吸不全 | | | 1 ( 0.1) | |
| アレルギー性胞隔炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 呼吸困難 | | | 1 ( 0.1) | |
| 咽頭浮腫 | | | 1 ( 0.1) | |
| 胸水 | | | 1 ( 0.1) | |
| 痰貯留 | | | 1 ( 0.1) | |
| 口腔咽頭不快感 | | | 1 ( 0.1) | |
| 胃腸障害 | | | 21 ( 2.1) | 2 ( 1.2) |
| 下痢 | | | 8 ( 0.8) | 1 ( 0.6) |
| 齲歯 | | | 3 ( 0.3) | |
| 悪心 | | | 3 ( 0.3) | |
| 口内炎 | | | 2 ( 0.2) | 1 ( 0.6) |
| 嘔吐 | | | 3 ( 0.3) | |
| 腹痛 | | | 2 ( 0.2) | |
| クローン病 | | | 2 ( 0.2) | |
| 腹部膨満 | | | 1 ( 0.1) | |
| 腸炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 歯痛 | | | 1 ( 0.1) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 5 (27.8) | 15 (60.0) | 449 (43.9) | 41 (24.1) |
| 軟便 | | | 1 ( 0.1) | |
| 皮膚および皮下組織障害 | | 1 ( 4.0) | 21 ( 2.1) | |
| 発疹 | | 1 ( 4.0) | 5 ( 0.5) | |
| ざ瘡 | | | 6 ( 0.6) | |
| 脂漏性皮膚炎 | | | 4 ( 0.4) | |
| 湿疹 | | | 3 ( 0.3) | |
| 皮膚嚢腫 | | | 2 ( 0.2) | |
| 痒疹 | | | 1 ( 0.1) | |
| 臨床検査 | | 3 (12.0) | 14 ( 1.4) | 1 ( 0.6) |
| 胸部Ｘ線異常 | | | 4 ( 0.4) | 1 ( 0.6) |
| 好中球数減少 | | 2 ( 8.0) | 2 ( 0.2) | |
| ブドウ球菌検査陽性 | | | 2 ( 0.2) | |
| 好酸球数増加 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 白血球数減少 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| サイトメガロウイルス検査陽性 | | | 2 ( 0.2) | |
| 胸部コンピュータ断層撮影異常 | | | 2 ( 0.2) | |
| コンピュータ断層撮影異常 | | | 1 ( 0.1) | |
| Ｃ型肝炎ウイルス検査陽性 | | | 1 ( 0.1) | |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | | 1 ( 4.0) | 8 ( 0.8) | |
| 皮膚乳頭腫 | | 1 ( 4.0) | 6 ( 0.6) | |
| 化膿性肉芽腫 | | | 1 ( 0.1) | |
| 肛門性器疣贅 | | | 1 ( 0.1) | |
| 神経系障害 | | | 7 ( 0.7) | 1 ( 0.6) |
| 頭痛 | | | 7 ( 0.7) | 1 ( 0.6) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | 7 ( 0.7) | |
| 関節痛 | | | 2 ( 0.2) | |
| 頚部痛 | | | 2 ( 0.2) | |
| 肛径部痛 | | | 1 ( 0.1) | |
| 腋窩腫瘤 | | | 1 ( 0.1) | |
| 脊椎炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 眼障害 | | | 5 ( 0.5) | 1 ( 0.6) |
| 角膜炎 | | | 2 ( 0.2) | 1 ( 0.6) |
| 眼脂 | | | 1 ( 0.1) | |
| 強膜炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| ブドウ膜炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 血液およびリンパ系障害 | | 1 ( 4.0) | 4 ( 0.4) | |
| リンパ節症 | | | 3 ( 0.3) | |
| リンパ節炎 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 生殖系および乳房障害 | | 1 ( 4.0) | 3 ( 0.3) | |
| 前立腺炎 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 5 (27.8) | 15 (60.0) | 449 (43.9) | 41 (24.1) |
| 亀頭包皮炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| バルトリン腺炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 腎および尿路障害 | | | 2 ( 0.2) | |
| 頻尿 | | | 1 ( 0.1) | |
| 尿異常 | | | 1 ( 0.1) | |
| 耳および迷路障害 | | | 1 ( 0.1) | |
| 耳管狭窄 | | | 1 ( 0.1) | |
| 肝胆道系障害 | | | 1 ( 0.1) | |
| 胆嚢炎 | | | 1 ( 0.1) | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | | 1 ( 0.1) | |
| 創傷 | | | 1 ( 0.1) | |

次に，感染症のうち，添付文書の警告欄にて注意喚起されている結核について述べる．

国内臨床試験における結核を［表 2.7.4.2－9］に示した．

ベーチェット病（3 病型）において，結核は発現しなかった［表 2.7.4.2－3］．

全疾患（レミケード）では 0.2%（2/1022）に発現し，対象疾患はベーチェット病，クローン病で各 1 名であった．なお，関節リウマチ第 III 相増量試験（試験番号 : TA-650-13）以降，現在までに国内臨床試験中に結核は発現していない．

ベーチェット病で発現した被験者の詳細は［2.7.4.2.1.2］に示した．

**表 2.7.4.2－9　国内臨床試験における結核**

| 対象疾患<br>試験番号 | 症例番号<br>年齢・性別 | 本剤<br>投与量×投与回数 | スクリーニング検査 | 有害事象名<br>（医師記載名） | 発現時期 |
|---|---|---|---|---|---|
| ベーチェット病<br>TA-650-P2-04 | 12<br>46 歳・男性 | 10 mg/kg × 2 | 実施せず [1)] | 粟粒結核<br>結核性髄膜炎 | 最終投与から約 11 週後<br>（初回投与から約 13 週後） |
| クローン病<br>TA-650-10 | 79<br>30 歳・男性 | 5 mg/kg × 4 | ツベルクリン反応：<br>20 × 15 mm で<br>硬結なし<br>X 線：異常なし | 気管支結核 | 最終投与から 45 日後<br>（初回投与から約 5 ヶ月後） |

1) 試験実施当時は本剤を含む TNF 阻害剤が結核の再燃・重症化を招くことが未だ報告されていない時期であり，結核スクリーニングは行われなかった．

ベーチェット病（3 病型）では，本剤投与前に全被験者に対して，問診，胸部 X 線検査及びツベルクリン反応検査，胸部 CT 検査（適宜），クォンティフェロン検査（適宜）を実施し，活動性結核を合併している被験者はエントリーしないこととした．また，上記の検査により，結核の既往の可能性がある被験者については，抗結核薬を本剤投与 3 週間以上前から予防投与し，定期的に胸部 X 線検査を実施するなど，潜在感染の再燃化にも十分注意しながら試験を進めた．

以上，ベーチェット病（3 病型）において，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，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．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）で発現した感染症の発現傾向も既承認疾患と大きな相違はないと考えられた．

重篤な感染症は本剤投与において最も留意すべき事象の一つである．ベーチェット病（3 病型）では認められなかったものの，既に添付文書では重篤な感染症を有する患者には投与禁忌としており，投与後に感染症が疑われる症状が見られた場合は十分な観察と適切な処置を行うよう記載している．既承認疾患と同様に，引き続き注意喚起すべきと考える．

また，結核についても，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．

#### 2.7.4.2.1.4.3　Infusion reaction

Infusion reaction は, 治験薬投与中又は投与終了 2 時間以内に発現した有害事象と定義した．また, 規定時間（治験薬投与中又は投与終了 2 時間以内）以外に認められた有害事象の Infusion reaction 判定は，各試験の取扱いに従い行った．

国内臨床試験で認められた Infusion reaction を［表 2.7.4.2－10］に，Infusion reaction（副作用）を［表 2.7.4.2－11］に示した．

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．Infusion reaction（副作用）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 68.0%（17/25），全疾患（レミケード）では 24.5%（250/1022）であった．

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，同一被験者の投与 0 週時，投与 2 週時の計 2 回認められた．これらの事象は本剤と合理的な可能性ありと判断されたが，いずれも軽度であり，翌日には回復した．本被験者は，46 週まで本剤を投与したが，その後 Infusion reaction の発現はなく，投与を繰り返すことによって，Infusion reaction の発現率が高まることはなかった．

また，ベーチェット病（3 病型）では重篤な Infusion reaction 及び中止に至った Infusion reaction は認められなかった．

なお，ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）及び全疾患（レミケード）での重篤な Infusion reaction 発現率は，それぞれ 0.0%（0/25），0.4%（4/1022）であり，中止に至った Infusion reaction の発現率は，それぞれ 4.0%（1/25），3.3%（34/1022）であった［表 2.7.4.2－2］.

表 2.7.4.2－10　国内臨床試験における Infusion reaction

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 1 ( 5.6) | 18 (72.0) | 297 (29.1) | 29 (17.1) |
| 神経系障害 | 1 ( 5.6) | 1 ( 4.0) | 37 ( 3.6) | 2 ( 1.2) |
| 頭痛 | 1 ( 5.6) | 1 ( 4.0) | 23 ( 2.3) | 1 ( 0.6) |
| 傾眠 | | | 6 ( 0.6) | |
| 浮動性めまい | | | 5 ( 0.5) | |
| 感覚鈍麻 | | | 2 ( 0.2) | |
| 片頭痛 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 頭部不快感 | | | 1 ( 0.1) | |
| 灼熱感 | | | 1 ( 0.1) | |
| 臨床検査 | | 11 (44.0) | 127 (12.4) | 18 (10.6) |
| 拡張期血圧低下 | | 4 (16.0) | 39 ( 3.8) | 4 ( 2.4) |
| 収縮期血圧上昇 | | 3 (12.0) | 41 ( 4.0) | 1 ( 0.6) |
| 拡張期血圧上昇 | | 2 ( 8.0) | 32 ( 3.1) | 6 ( 3.5) |
| 体温上昇 | | 3 (12.0) | 18 ( 1.8) | 1 ( 0.6) |
| 血圧上昇 | | 1 ( 4.0) | 18 ( 1.8) | 1 ( 0.6) |
| 収縮期血圧低下 | | 1 ( 4.0) | 11 ( 1.1) | 1 ( 0.6) |
| 血圧低下 | | | 7 ( 0.7) | 1 ( 0.6) |
| 心拍数増加 | | | 5 ( 0.5) | 2 ( 1.2) |
| 体温低下 | | | 2 ( 0.2) | 1 ( 0.6) |
| 心電図ＳＴ部分上昇 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 心拍数減少 | | | 1 ( 0.1) | |
| 心拍数不整 | | | 1 ( 0.1) | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | 7 (28.0) | 89 ( 8.7) | 7 ( 4.1) |
| 発熱 | | 3 (12.0) | 48 ( 4.7) | 5 ( 2.9) |
| 熱感 | | | 13 ( 1.3) | 2 ( 1.2) |
| 倦怠感 | | 2 ( 8.0) | 10 ( 1.0) | |
| 異常感 | | | 7 ( 0.7) | |
| 胸痛 | | 1 ( 4.0) | 4 ( 0.4) | |
| 胸部不快感 | | | 5 ( 0.5) | |
| 不快感 | | 2 ( 8.0) | 2 ( 0.2) | |
| 悪寒 | | | 2 ( 0.2) | |
| 疲労 | | | 1 ( 0.1) | |
| 冷感 | | | 1 ( 0.1) | |
| 口渇 | | | 1 ( 0.1) | |
| 注入部位疼痛 | | | 1 ( 0.1) | |
| 注入部位血管外漏出 | | | 1 ( 0.1) | |
| 皮膚および皮下組織障害 | | 1 ( 4.0) | 64 ( 6.3) | 2 ( 1.2) |
| 蕁麻疹 | | 1 ( 4.0) | 22 ( 2.2) | |
| 発疹 | | | 20 ( 2.0) | 1 ( 0.6) |
| そう痒症 | | | 14 ( 1.4) | |
| 紅斑 | | | 11 ( 1.1) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 1 ( 5.6) | 18 (72.0) | 297 (29.1) | 29 (17.1) |
| 多汗症 | | | 2 ( 0.2) | 1 ( 0.6) |
| そう痒性皮疹 | | | 2 ( 0.2) | |
| 全身性そう痒症 | | | 2 ( 0.2) | |
| 水疱 | | | 1 ( 0.1) | |
| 薬疹 | | | 1 ( 0.1) | |
| 血管障害 | | | 23 ( 2.3) | 4 ( 2.4) |
| ほてり | | | 16 ( 1.6) | 2 ( 1.2) |
| 潮紅 | | | 8 ( 0.8) | |
| 高血圧 | | | | 1 ( 0.6) |
| 血管痛 | | | | 1 ( 0.6) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | 16 ( 1.6) | 1 ( 0.6) |
| 呼吸困難 | | | 7 ( 0.7) | 1 ( 0.6) |
| 口腔咽頭不快感 | | | 3 ( 0.3) | |
| 鼻閉 | | | 2 ( 0.2) | |
| 息詰まり感 | | | 1 ( 0.1) | |
| 咳嗽 | | | 1 ( 0.1) | |
| 肺水腫 | | | 1 ( 0.1) | |
| 喉頭不快感 | | | 1 ( 0.1) | |
| 口腔咽頭痛 | | | 1 ( 0.1) | |
| 心臓障害 | | | 14 ( 1.4) | 2 ( 1.2) |
| 動悸 | | | 6 ( 0.6) | 2 ( 1.2) |
| 徐脈 | | | 3 ( 0.3) | |
| チアノーゼ | | | 2 ( 0.2) | |
| 頻脈 | | | 2 ( 0.2) | |
| 不整脈 | | | 1 ( 0.1) | |
| 心室性期外収縮 | | | 1 ( 0.1) | |
| 免疫系障害 | | | 12 ( 1.2) | |
| アナフィラキシー様反応 | | | 6 ( 0.6) | |
| 過敏症 | | | 5 ( 0.5) | |
| アナフィラキシー反応 | | | 1 ( 0.1) | |
| 胃腸障害 | | | 12 ( 1.2) | |
| 悪心 | | | 6 ( 0.6) | |
| 嘔吐 | | | 3 ( 0.3) | |
| 腹痛 | | | 2 ( 0.2) | |
| 腹部膨満 | | | 1 ( 0.1) | |
| 上腹部痛 | | | 1 ( 0.1) | |
| 眼障害 | | | 5 ( 0.5) | |
| 眼瞼浮腫 | | | 2 ( 0.2) | |
| 視力障害 | | | 1 ( 0.1) | |
| 流涙増加 | | | 1 ( 0.1) | |
| 結膜充血 | | | 1 ( 0.1) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 1 ( 5.6) | 18 (72.0) | 297 (29.1) | 29 (17.1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | 1 ( 4.0) | 2 ( 0.2) | |
| 筋骨格痛 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 筋肉痛 | | | 1 ( 0.1) | |
| 精神障害 | | | 2 ( 0.2) | |
| 不快気分 | | | 1 ( 0.1) | |
| 神経過敏 | | | 1 ( 0.1) | |
| 感染症および寄生虫症 | | | 1 ( 0.1) | |
| インフルエンザ | | | 1 ( 0.1) | |
| 代謝および栄養障害 | | | 1 ( 0.1) | |
| 低血糖症 | | | 1 ( 0.1) | |

表 2.7.4.2－11　国内臨床試験における Infusion reaction（副作用）

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 1 ( 5.6) | 17 (68.0) | 250 (24.5) | 20 (11.8) |
| 神経系障害 | 1 ( 5.6) | 1 ( 4.0) | 34 ( 3.3) | 2 ( 1.2) |
| 頭痛 | 1 ( 5.6) | 1 ( 4.0) | 22 ( 2.2) | 1 ( 0.6) |
| 傾眠 | | | 6 ( 0.6) | |
| 浮動性めまい | | | 4 ( 0.4) | |
| 頭部不快感 | | | 1 ( 0.1) | |
| 灼熱感 | | | 1 ( 0.1) | |
| 感覚鈍麻 | | | 1 ( 0.1) | |
| 片頭痛 | | | | 1 ( 0.6) |
| 臨床検査 | | 10 (40.0) | 87 ( 8.5) | 9 ( 5.3) |
| 拡張期血圧低下 | | 3 (12.0) | 23 ( 2.3) | 1 ( 0.6) |
| 収縮期血圧上昇 | | 2 ( 8.0) | 24 ( 2.3) | |
| 体温上昇 | | 3 (12.0) | 17 ( 1.7) | 1 ( 0.6) |
| 拡張期血圧上昇 | | 2 ( 8.0) | 16 ( 1.6) | 2 ( 1.2) |
| 血圧上昇 | | | 15 ( 1.5) | |
| 血圧低下 | | | 6 ( 0.6) | 1 ( 0.6) |
| 収縮期血圧低下 | | 1 ( 4.0) | 5 ( 0.5) | 1 ( 0.6) |
| 心拍数増加 | | | 4 ( 0.4) | 2 ( 1.2) |
| 体温低下 | | | 1 ( 0.1) | 1 ( 0.6) |
| 心電図ＳＴ部分上昇 | | 1 ( 4.0) | 1 ( 0.1) | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | 7 (28.0) | 81 ( 7.9) | 7 ( 4.1) |
| 発熱 | | 3 (12.0) | 47 ( 4.6) | 5 ( 2.9) |
| 熱感 | | | 12 ( 1.2) | 2 ( 1.2) |
| 倦怠感 | | 2 ( 8.0) | 9 ( 0.9) | |
| 異常感 | | | 5 ( 0.5) | |
| 不快感 | | 2 ( 8.0) | 2 ( 0.2) | |
| 胸痛 | | 1 ( 4.0) | 3 ( 0.3) | |
| 胸部不快感 | | | 4 ( 0.4) | |
| 悪寒 | | | 2 ( 0.2) | |
| 冷感 | | | 1 ( 0.1) | |
| 口渇 | | | 1 ( 0.1) | |
| 皮膚および皮下組織障害 | | 1 ( 4.0) | 64 ( 6.3) | 2 ( 1.2) |
| 蕁麻疹 | | 1 ( 4.0) | 22 ( 2.2) | |
| 発疹 | | | 20 ( 2.0) | 1 ( 0.6) |
| そう痒症 | | | 14 ( 1.4) | |
| 紅斑 | | | 11 ( 1.1) | |
| 多汗症 | | | 2 ( 0.2) | 1 ( 0.6) |
| そう痒性皮疹 | | | 2 ( 0.2) | |
| 全身性そう痒症 | | | 2 ( 0.2) | |
| 水疱 | | | 1 ( 0.1) | |
| 薬疹 | | | 1 ( 0.1) | |

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 1 ( 5.6) | 17 (68.0) | 250 (24.5) | 20 (11.8) |
| 血管障害 | | | 21 ( 2.1) | 3 ( 1.8) |
| ほてり | | | 16 ( 1.6) | 2 ( 1.2) |
| 潮紅 | | | 6 ( 0.6) | |
| 高血圧 | | | | 1 ( 0.6) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | 15 ( 1.5) | 1 ( 0.6) |
| 呼吸困難 | | | 7 ( 0.7) | 1 ( 0.6) |
| 口腔咽頭不快感 | | | 3 ( 0.3) | |
| 鼻閉 | | | 2 ( 0.2) | |
| 息詰まり感 | | | 1 ( 0.1) | |
| 咳嗽 | | | 1 ( 0.1) | |
| 喉頭不快感 | | | 1 ( 0.1) | |
| 口腔咽頭痛 | | | 1 ( 0.1) | |
| 心臓障害 | | | 13 ( 1.3) | 2 ( 1.2) |
| 動悸 | | | 6 ( 0.6) | 2 ( 1.2) |
| 徐脈 | | | 3 ( 0.3) | |
| チアノーゼ | | | 2 ( 0.2) | |
| 頻脈 | | | 2 ( 0.2) | |
| 不整脈 | | | 1 ( 0.1) | |
| 免疫系障害 | | | 12 ( 1.2) | |
| アナフィラキシー様反応 | | | 6 ( 0.6) | |
| 過敏症 | | | 5 ( 0.5) | |
| アナフィラキシー反応 | | | 1 ( 0.1) | |
| 胃腸障害 | | | 8 ( 0.8) | |
| 悪心 | | | 5 ( 0.5) | |
| 腹痛 | | | 2 ( 0.2) | |
| 嘔吐 | | | 1 ( 0.1) | |
| 眼障害 | | | 5 ( 0.5) | |
| 眼瞼浮腫 | | | 2 ( 0.2) | |
| 視力障害 | | | 1 ( 0.1) | |
| 流涙増加 | | | 1 ( 0.1) | |
| 結膜充血 | | | 1 ( 0.1) | |
| 精神障害 | | | 2 ( 0.2) | |
| 不快気分 | | | 1 ( 0.1) | |
| 神経過敏 | | | 1 ( 0.1) | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | 1 ( 0.1) | |
| 筋肉痛 | | | 1 ( 0.1) | |

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）で発現した事象は，国内臨床試験でも認められており，発現傾向も既承認疾

患と大きな相違はないと考えられた．また，既承認疾患と同様，本剤の投与回数の増加に伴う Infusion reaction 発現率の増加はないと考えられた．ベーチェット病（3 病型）では Infusion reaction の発現リスクが高まる傾向は認められなかったものの，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．

### 2.7.4.2.1.4.4　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［表 2.7.4.2－3］.

なお，国内臨床試験中に認められた悪性腫瘍を［表 2.7.4.2－12］に示した.

全疾患（レミケード）で 0.8%（8/1022）に認められており，対象疾患は関節リウマチ及び乾癬であった.

国内臨床試験中の悪性腫瘍発現例については，本剤の過去の承認過程で審査済みであり，2011 年 8 月のクローン病に対する増量の追加適応承認時（製造販売承認事項一部変更申請書添付資料内[2.7.4 臨床的安全性の概要]p.122～）以降，新たに報告された悪性腫瘍例はない.

**表 2.7.4.2－12　国内臨床試験中の悪性腫瘍**

| 対象疾患<br>試験番号 | 症例番号<br>年齢・性別 | 本剤投与量<br>×投与回数 | 悪性腫瘍名 | 発現時期<br>（診断時期） | 病歴・合併症 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 関節リウマチ<br>TA-650-P2-03 | 3-01<br>70 歳・男性 | 3 mg/kg ×1 | 胃癌 | 本剤初回投与から 3 日後 | 関節リウマチ：13 年<br>合併症：<br>鉄欠乏性貧血，胃痛 | 死亡（胃癌，肝転移） |
| 関節リウマチ<br>TA-650-P3-01/03 | 303<br>40 歳・女性 | 第 II/III 相試験：<br>プラセボ× 3<br>長期投与試験：<br>3 mg/kg × 4 | 乳頭様<br>甲状腺癌 | 本剤初回投与から約 7 ヶ月後 | 関節リウマチ：4 年 8 ヶ月<br>合併症：<br>慢性甲状腺腫，便秘症 | 発現より<br>29 日後回復 |
| 関節リウマチ<br>TA-650-13 | 454<br>53 歳・女性 | 3 mg/kg ×3 | 甲状腺新生物 | 本剤初回投与から約 4 ヶ月後 | 関節リウマチ：約 4 年 10 ヶ月<br>合併症：骨粗鬆症 | 発現より<br>53 日後回復 |
| 関節リウマチ<br>TA-650-13 | 538<br>52 歳・女性 | 3 mg/kg ×4 | 舌の悪性新生物、病期不明 | 本剤初回投与から約 4 ヶ月後 | 関節リウマチ：約 14 年 1 ヶ月<br>合併症：脂肪肝，高血圧，<br>花粉症，口内炎 | 発現より<br>152 日後<br>継続 |
| 関節リウマチ<br>TA-650-13 | 413<br>43 歳・女性 | 3 mg/kg ×3<br>6 mg/kg ×2 | 子宮癌 | 本剤初回投与から約 6 ヶ月後 | 関節リウマチ：約 1 年 9 ヶ月<br>合併症：鉄欠乏性貧血 | 発現より<br>332 日後<br>回復 |
| 関節リウマチ<br>TA-650-13 | 328<br>56 歳・女性 | 3 mg/kg ×3<br>10 mg/kg ×2 | 乳癌 | 本剤初回投与から約 6 ヶ月後 | 関節リウマチ：約 1 年 4 ヶ月<br>合併症：花粉症 | 発現より<br>279 日後<br>回復 |
| 関節リウマチ<br>TA-650-13 | 357<br>66 歳・男性 | 3 mg/kg ×3<br>10 mg/kg ×4 | 胆管癌 | 本剤初回投与から約 9 ヶ月後 | 関節リウマチ：約 16 年 4 ヶ月<br>合併症：眼精疲労，う歯，<br>糖尿病，高血圧症，高尿酸血症，両眼開放隅角緑内障，<br>高脂血症 | 発現より<br>115 日後<br>不明 1) |
| 乾癬<br>TA-650-16 | 127<br>53 歳・男性 | 5mg/kg×3 | 唾液腺癌 | 本剤初回投与から約 2 ヶ月後 | 関節症性乾癬：<br>（皮膚）約 23 年 5 ヶ月<br>（関節）約 10 年 5 ヶ月<br>合併症：左顎下腺腫瘍 | 発現より<br>106 日後<br>回復 |

1) 本被験者は十二指腸吻合部潰瘍，消化管出血のため，最終投与 138 日後に死亡した.

ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）に関する試験終了後の追跡調査において認められた悪性腫瘍を［表 2.7.4.2－13］に示した．

4.0%（1/25）に悪性腫瘍が報告された．本被験者は，26 年間にわたり 1 日 30 本の喫煙歴があり，悪性腫瘍の発現リスクの高かったことが考えられた．

**表 2.7.4.2－13　ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）に関する試験終了後の悪性腫瘍**

| 試験番号 | 症例番号<br>年齢・性別 | 本剤投与量<br>×投与回数 | 悪性腫瘍名 | 発現時期<br>（診断時期） | 病歴・合併症 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| TA-650-P2-04 | 6<br>42 歳・男性 | 10 mg/kg×4 | 原発性肺癌 | 最終投与後<br>約 3 年 6 ヶ月 | 網膜ぶどう膜炎：6年<br>合併症：花粉症，眼瞼皮膚炎，涙道狭窄，白内障<br>既往歴：硝子体手術施行，<br>白内障手術施行<br>家族歴：父親の甲状腺癌あり．<br>生活歴：アルコール(-)，喫煙 30 本/日を 26 年間 | 軽快 |

以上，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．

#### 2.7.4.2.1.4.5　自己抗体，及び自己免疫疾患（ループス様症状）

##### 2.7.4.2.1.4.5.1　自己抗体

抗核抗体については，投与前値と比して抗体力価で 3 ランク以上（8 倍以上の力価）の悪化が認められた場合，有害事象と判断した．抗 dsDNA 抗体については，治験期間中に少なくとも一度陰性から陽性，陽性から陽性（悪化方向）に転じた場合，有害事象と判断した．抗 dsDNA 抗体（IgG）の陽性は，クローン病維持療法試験（試験番号：TA-650-10）より前に実施された試験では 10 IU/mL 以上とし，それ以降に実施した試験では 20 IU/mL 超，本治験では 12 IU/mL 超とした．抗 dsDNA 抗体（IgM）の陽性は，クローン病維持療法試験（試験番号：TA-650-10）より前に実施された試験では 15 U/mL 以上とし，それ以降に実施した試験では 25 U/mL 超，本治験では 6 U/mL 以上とした．なお，これら免疫学的検査値異常については，陽性化が認められたものすべてを薬剤との関連ありとした．

国内臨床試験における抗核抗体増加及び抗 dsDNA 抗体上昇の発現率を［表 2.7.4.2－14］に示した．

抗核抗体増加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　国内臨床試験における抗核抗体上昇及び抗 dsDNA 抗体上昇**

| | 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 | プラセボ |
| 解析対象被験者数 | 18 | 25 | 1022 | 170 |
| 発現被験者数 (%) | 8 (44.4) | 18 (72.0) | 591 (57.8) | 12 ( 7.1) |
| 免疫血清学的検査 | 8 (44.4) | 18 (72.0) | 591 (57.8) | 12 ( 7.1) |
| 二本鎖 DNA 抗体(IgM)↑ | 8 (44.4) | 18 (72.0) | 575 (56.3) | 12 ( 7.1) |
| 抗核抗体↑ | 2 (11.1) | 8 (32.0) | 165 (16.1) | 1 ( 0.6) |
| 二本鎖 DNA 抗体(IgG)↑ | | | 27 ( 2.6) | 1 ( 0.6) |

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抗核抗体上昇，抗 dsDNA 抗体（IgM）上昇及び抗 dsDNA 抗体（IgG）上昇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．

### 2.7.4.2.1.4.5.2　自己免疫疾患（ループス様症状）

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

ベーチェット病（3 病型）において，上記事象は認められなかった．全疾患（レミケード）では，ループス様症候群がクローン病で 0.1%（1/1022）に認められた［表 2.7.4.2－3］．

以上，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．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．

### 2.7.4.2.1.4.6　遅発性過敏反応（血清病様反応を含む）

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

ベーチェット病（3 病型）において，遅発性過敏反応（血清病様反応を含む）が疑われる

事象は認められなかった.

なお，国内臨床試験における遅発性過敏反応（血清病様反応を含む）が疑われる事象を［表 2.7.4.2－15］に示した.

これらの事象は，本剤投与により 0.4%（4/1022）に認められており，ベーチェット病，潰瘍性大腸炎，関節リウマチ及び乾癬で 1 名ずつに発現した.

**表 2.7.4.2－15　国内臨床試験における**
**遅発性過敏反応（血清病様反応を含む）が疑われる事象**

| 対象疾患<br>試験番号 | 症例番号<br>年齢・性別 | 本剤投与量<br>及び投与時期 | 有害事象名 | 発現時期 | 免疫調節薬<br>の有無 | ATI の<br>有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ベーチェット病<br>TA-650-P2-04 | 7<br>45 歳・女性 | 10 mg/kg を 0,2,6,10 週 | 関節痛<br>皮疹 | 2 回目投与 3 日後<br>2 回目投与 10 日後 | なし | 陰性 |
| 関節リウマチ<br>TA-650-P3-03 | 308<br>59 歳・女性 | 3 mg/kg を 0,8,16 週<br>（第 II/III 相試験ではプラセボ投与） | 血清病様反応 | 2 回目投与 10 日後<br>3 回目投与 9 日後 | あり | 陽性 |
| 乾癬<br>TA-650-17 | 6<br>41 歳・男性 | 5 mg/kg を<br>0,2,6,14,22,30 週 | 遅発性過敏症 | 6 回目投与 13 日後 | あり | 陽性 |
| 潰瘍性大腸炎<br>TA-650-14 | 52<br>27 歳・女性 | 5 mg/kg を 0 週<br>5 mg/kg を 2 週 | 遅発性過敏症<br>遅発性過敏症 | 1 回目投与当日<br>2 回目投与当日 | なし | 評価不能 |
| | 20<br>43 歳・女性 | プラセボを 0 週 | 皮疹<br>筋力低下<br>関節痛<br>筋肉痛 | 1 回目投与 2 日後<br>1 回目投与 9 日後<br>1 回目投与 9 日後<br>1 回目投与 9 日後 | なし | 陰性 |
| | 77<br>43 歳・男性 | プラセボを 0,2,6,14 週 | 発熱 | 4 回目投与 7 日後 | なし | 陰性 |

以上，ベーチェット病（3 病型）で遅発性過敏反応は認められなかったものの，遅発性過敏反応については，既に添付文書の警告欄及び使用上の注意欄に記載しており，既承認疾患と同様に，引き続き注意喚起すべきと考える.

### 2.7.4.2.1.4.7　脱髄疾患

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

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［表 2.7.4.2－3］. しかし，脱髄疾患については，本剤投与により症状の再燃及び悪化のおそれがあるため，既に添付文書の警告欄，禁忌欄及び使用上の注意欄に記載しており，既承認疾患と同様に，引き続き注意喚起すべきと考える.

### 2.7.4.2.1.4.8　横紋筋融解症

ベーチェット病（3 病型）において，横紋筋融解症は発現しなかった［表 2.7.4.2－3］. しかし，横紋筋融解症については，本剤による作用機序は明らかにされていないが，本剤投与により症状が現れることがあるため，既に添付文書の使用上の注意欄に記載しており，既承

認疾患と同様に，引き続き注意喚起すべきと考える．

#### 2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

器官別大分類ごとの有害事象の検討については，［2.7.4.2.1.1］，［2.7.4.2.1.3］，［2.7.4.2.1.4］の各項に記載した．

### 2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

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，国内臨床試験での死亡については，2011 年 8 月のクローン病に対する増量の追加適応承認時の審査データ（製造販売承認事項一部変更申請書添付資料内［2.7.4 臨床的安全性の概要］p.88～）に示した．

ベーチェット病（3 病型）で発現した重篤な有害事象及び他の重要な有害事象については，［2.7.4.2.1.3］及び［2.7.4.2.1.4］に示した．

### 2.7.4.3　臨床検査値の評価

ベーチェット病（3 病型）で測定された一般臨床検査の臨床検査値について，評価期間中の異常変動発現率を［表 2.7.4.3－1］に，血液学的検査及び血液生化学的検査の要約統計量（n，Median，Q1，Q3，Min，Max）を［表 2.7.4.7－3］に，尿検査（定性）の判定の度数分布を［表 2.7.4.7－4］に示した．なお，臨床検査値の基準値は臨床検査受託機関のものを用い，同一基準で異常変動を確認するため，尿検査を除いた一般臨床検査については，以下に定義した異常変動を項目ごとに判定した．

- 0 週の検査値が基準範囲内（限界値を含む）であり，投与後のいずれかの値が基準範囲外（限界値を含まない）へ悪化し，かつ 0 週の検査値より 25%以上の変動
- 0 週の検査値が基準範囲外であり，投与後のいずれかの値が同方向へ悪化し，かつ 0 週の検査値より 25%以上の変動
- 0 週の検査値が基準範囲外であり，投与後のいずれかの値が逆方向の基準範囲外へ悪化
- 0 週の検査値が欠測であり，投与後のいずれかの値が基準範囲外

また，一般臨床検査のうち尿検査については，以下に定義した異常変動を項目ごとに判定した．

- 0 週の検査値が基準範囲内（限界値を含む）であり，投与後のいずれかの値が基準範囲外（限界値を含まない）へ悪化し，かつ 1 段階以上の変動
- 0 週の検査値が基準範囲外であり，投与後のいずれかの値が同方向へ悪化し，かつ 0 週の検査値より 1 段階以上の変動
- 0 週の検査値が基準範囲外であり，投与後のいずれかの値が逆方向の基準範囲外へ悪化
- 0 週の検査値が欠測であり，投与後のいずれかの値が基準範囲外

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，治験担当医師が併用薬を被疑薬と判断したことから，本剤との因果関係は否定された．

**表 2.7.4.3－1　ベーチェット病（3 病型）における臨床検査値の異常変動発現率**

| | 異常増加 | | | 異常減少 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | 増加 | % | n | 減少 | % |
| 赤血球数(×$10^4$/μL) | 18 | 0 | 0.0 | 18 | 0 | 0.0 |
| ヘモグロビン量( g/dL) | 18 | 0 | 0.0 | 18 | 1 | 5.6 |
| ヘマトクリット値(%) | 18 | 0 | 0.0 | 18 | 1 | 5.6 |
| 白血球数(/μL) | 18 | 6 | 33.3 | 18 | 1 | 5.6 |
| 好中球(%) | 18 | 4 | 22.2 | 18 | 4 | 22.2 |
| 好酸球(%) | 18 | 1 | 5.6 | 18 | 0 | 0.0 |
| 好塩基球(%) | 18 | 1 | 5.6 | 18 | 0 | 0.0 |
| 単球(%) | 18 | 2 | 11.1 | 18 | 2 | 11.1 |
| リンパ球(%) | 18 | 4 | 22.2 | 18 | 6 | 33.3 |
| 血小板数(×$10^4$/μL) | 18 | 2 | 11.1 | 18 | 1 | 5.6 |
| AST(GOT)( U/L) | 18 | 4 | 22.2 | 18 | 0 | 0.0 |
| ALT(GPT)( U/L) | 18 | 4 | 22.2 | 18 | 0 | 0.0 |
| ALP( U/L) | 18 | 4 | 22.2 | 18 | 1 | 5.6 |
| LDH( U/L) | 18 | 3 | 16.7 | 18 | 0 | 0.0 |
| γ-GTP( U/L) | 18 | 5 | 27.8 | 18 | 0 | 0.0 |
| 総蛋白( g/dL) | 18 | 0 | 0.0 | 18 | 0 | 0.0 |
| アルブミン( g/dL) | 18 | 0 | 0.0 | 18 | 0 | 0.0 |
| 総コレステロール( mg/dL) | 18 | 5 | 27.8 | 18 | 0 | 0.0 |
| 総ビリルビン( mg/dL) | 18 | 2 | 11.1 | 18 | 0 | 0.0 |
| 尿素窒素（BUN）( mg/dL) | 18 | 1 | 5.6 | 18 | 1 | 5.6 |
| 血清クレアチニン( mg/dL) | 18 | 1 | 5.6 | 18 | 0 | 0.0 |
| Na( mEq/L) | 18 | 0 | 0.0 | 18 | 0 | 0.0 |
| K( mEq/L) | 18 | 0 | 0.0 | 18 | 0 | 0.0 |
| Cl( mEq/L) | 18 | 0 | 0.0 | 18 | 0 | 0.0 |
| 尿蛋白(定性) | 18 | 9 | 50.0 | 18 | 0 | 0.0 |
| 尿糖(定性) | 18 | 3 | 16.7 | 18 | 0 | 0.0 |
| 尿潜血(定性) | 18 | 6 | 33.3 | 18 | 0 | 0.0 |
| 尿ウロビリノーゲン(定性) | 18 | 0 | 0.0 | 18 | 0 | 0.0 |

注）異常増加：投与後から投与 54 週後（中止日含む）までのいずれかの時点で異常増加の基準に該当
異常減少：投与後から投与 54 週後（中止日含む）までのいずれかの時点で異常減少の基準に該当

以上，ベーチェット病（3 病型）において，異常変動が認められた臨床検査値はあったが，これに関連した副作用，重篤な事象及び中止に至った事象は認められなかったことから，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．

### 2.7.4.4　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

バイタルサインの測定は，各投与日において投与開始直前，投与中は 30 分ごと，投与終了から 2 時間までは 30 分ごとに行った．投与終了時とその直前の測定間隔が 15 分以上の場合は投与終了時にも測定を行った．

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数の基準範囲については，収縮期血圧は 90 以上 140 未満（mmHg），拡張期血圧は 50 以上 90 未満（mmHg），脈拍数は 50 以上 110 未満（拍/分）とし，以下に該当するものを異常変動と定義した．

- 0 週投与前の値が基準範囲内であり，投与後のいずれかの値が基準範囲外へ悪化し，かつ 0 週投与前の値より 25%以上の変動
- 0 週投与前の値が基準範囲外であり，投与後のいずれかの値が同方向へ悪化し，かつ 0 週投与前の値より 25%以上の変動
- 0 週投与前の値が基準範囲外であり，投与後のいずれかの値が逆方向の基準範囲外への悪化
- 0 週の検査値が欠測であり，投与後のいずれかの値が基準範囲外

ベーチェット病（3 病型）におけるバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数）の異常変動発現率を［表 2.7.4.4－1］，バイタルサインの要約統計量（n，mean，SD，Min，Max）の推移を［表 2.7.4.7－5］に示した．

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，投与開始日（0 週）の投与前の平均値と比べ，大きな変動は認められなかった．

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に関連する事象は認められなかった．更に，全評価期間を通じて，治験担当医師が有害事象と判断したバイタルサインに関連する事象は認められなかった．

**表 2.7.4.4－1　ベーチェット病（3 病型）におけるバイタルサインの異常変動発現率**

| | 異常増加 | | | 異常減少 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | 増加 | % | n | 減少 | % |
| 収縮期血圧 | 18 | 4 | 22.2 | 18 | 2 | 11.1 |
| 拡張期血圧 | 18 | 5 | 27.8 | 18 | 6 | 33.3 |
| 脈拍数 | 18 | 2 | 11.1 | 18 | 1 | 5.6 |

以上，ベーチェット病（3 病型）において，異常変動が認められたバイタルサインはあったが，有害事象として取り上げられた異常変動はなかったことから，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.

#### 2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

本治験においては，評価できた被験者数が少ないため背景因子別集計による検討は困難であることから，部分集団別の解析は実施していない.

##### 2.7.4.5.1　内因性要因

本治験において，内因性要因の検討は実施していない.

##### 2.7.4.5.2　外因性要因

本治験において，外因性要因の検討は実施していない.

##### 2.7.4.5.3　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 増量例は 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．本被験者は効果減弱が認められたため，投与 38 週及び 46 週後に 10 mg/kg を投与された．投与 54 週後に腸管ベーチェット病の悪化のため他院に入院となったことから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.

#### 2.7.4.5.4　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．

#### 2.7.4.5.5　妊娠及び授乳時の使用

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，授乳中等の使用に関する情報は十分には得られていない．よって，添付文書では「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」と記載している．

#### 2.7.4.5.6　過量投与

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．

#### 2.7.4.5.7　薬物乱用

本剤は分子量約 149,000 の抗体製剤であり，血液脳関門を通過して中枢へ移行することは考えられず，薬物依存性はないと考えられる．なお，本剤は医療機関において点滴静注される薬物であり，薬物の乱用使用は起こりえないと考える．

#### 2.7.4.5.8　離脱症状及び反跳現象

国内外において離脱症状及び反跳現象を検討する臨床試験は実施されておらず，これらに関する情報は得られていない．なお，国内臨床試験において，離脱症状や反跳現象を疑う事象は見られていない．

#### 2.7.4.5.9　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

国内臨床試験において，自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害が疑われる事象は見られていない．

### 2.7.4.6　市販後データ

#### 2.7.4.6.1　薬剤使用状況

本邦では，2002 年 1 月 17 日に中等度から重度の活動期にあるクローン病患者及び外瘻を有するクローン病患者への治療薬として承認され，2003 年 7 月 17 日に関節リウマチ，2007 年 1 月 26 日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 13 日にクローン病に対する維持療法，2009 年 7 月 7 日に関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）に対する増量及び投与間隔の短縮，2010 年 1 月 20 日に乾癬（尋常性乾癬，他），2010 年 4 月 16 日に強直性脊椎炎，2010 年 6 月 18 日に潰瘍性大腸炎，2011 年 8 月 17 日にクローン病に対する増量の追加適応が取得されている．これらの疾患では製造販売後調査を実施し，本剤の安全性について検討している．

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の使用成績調査は，本剤を使用するすべての医療機関を対象に，100 名以上を登録目標例数として 2007 年 1 月 26 日（承認日）より実施している．本調査の調査例数が目標例数である 100 名以上に達したことから，2010 年 2 月 1 日から患者登録のみの調査に変更した．また，薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会（2010 年 7 月 30 日開催）において，全例調査にかかわる承認条件が解除されたため，同年 7 月 31 日より患者登録を終了した. なお, 2010 年 1 月 31 日までに投与開始された患者については，引き続き 2 年間の調査を実施している．新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第 22 回）（以下，第 22 回安全性定期報告書）（調査単位期間：2013 年 2 月 24 日～2014 年 2 月 23 日）における進捗状況は，登録例数 667 名，調査票収集例数は 663 名であった．

クローン病の使用成績調査は，再審査期間終了（2012 年 1 月 16 日）までの調査票収集例数は 2,923 名であった．詳細は再審査申請資料（2012 年 4 月 13 日付提出）に示した．

関節リウマチの使用成績調査は，再審査期間終了（2009 年 7 月 16 日）までの調査票収集例数は 7,889 名であった．詳細は再審査申請資料（2009 年 8 月 11 日付提出）に示した．

クローン病の長期使用に関する特定使用成績調査は 2007 年 11 月より開始した．再審査期間終了（2012 年 1 月 16 日）までの調査票収集例数は 654 名であり，詳細は再審査申請資料（2012 年 4 月 13 日付提出）に示した．また，2011 年 8 月 17 日にクローン病の用法・用量の変更が承認されたことから，本剤の増量に関する特定使用成績調査を実施している．第 22 回安全性定期報告書における進捗状況は，登録例数 292 名，調査票収集例数は 176 名であった．

関節リウマチの特定使用成績調査は，用法・用量の変更により，増量又は投与間隔短縮後における本剤の安全性及び有効性の把握を目的に 2009 年 7 月より開始した. 再審査期間終了（2013 年 7 月 6 日）までの調査票収集例数は 829 名であり，詳細は再審査申請資料（2013 年 10 月 4 日付提出）に示した．

乾癬の特定使用成績調査は，本剤の安全性並びに有効性の把握及び悪性腫瘍の発現に関する追跡を目的に全例を対象として 2010 年 1 月より開始した．再審査期間終了（2014 年 1 月 19 日）までの調査票収集例数は 768 名であり，詳細は再審査申請資料（2014 年 4 月 17 日付

提出）に示した．

強直性脊椎炎の特定使用成績調査は，本剤の安全性並びに有効性の把握及び悪性腫瘍の発現に関する追跡を目的に全例を対象として 2010 年 4 月より開始した．第 22 回安全性定期報告書における進捗状況は，登録例数 258 名，調査票収集例数は 254 名であった．

潰瘍性大腸炎の長期使用の特定使用成績調査は 2010 年 7 月より開始し，第 22 回安全性定期報告書における進捗状況は，登録例数 561 名，調査票収集例数は 549 名であった．

海外では，1998 年 8 月 24 日にクローン病患者及び外瘻を有するクローン病患者への治療薬として米国で承認されて以来，関節リウマチ，潰瘍性大腸炎，乾癬，強直性脊椎炎の承認が得られている．一方，ベーチェット病については開発が行われていない状況である．現在，ヤンセンバイオテック社は，1 年ごとに Periodic Benefit Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report（PBRER/PSUR）を更新することで，全世界で把握されてきた安全性プロファイルに変化がないかを追跡している．市販開始以降，最新の PBRER/PSUR28 報告期間終了（2013 年 8 月 23 日）までに，本剤は推定 1,960,617 名に投与された．対象疾患別では，関節リウマチが約 4 割（851,903 名），クローン病が約 3 割（652,694 名）であり，ベーチェット病を含むその他の疾患は約 0.8%（15,433 名であった．PBRER/PSUR28 では，死亡，結核，悪性腫瘍，重篤な Infusion reaction，脱髄疾患，ループス様症候群，遅発性過敏症などについて，これらの発現傾向は一定で推移しており，新たに懸念すべき点もないことが報告されている．

国内外共に，本剤 3～10 mg/kg までの用量においては，いずれの既承認疾患の患者に対しても良好な安全性プロファイルを示している．また，国内の製造販売後調査の結果から，ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎は他の既承認疾患と同様，添付文書記載の範囲での使用において問題ないと判断している．

以上より，本項では，第 22 回安全性定期報告書の中からベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の使用成績調査において収集された副作用について記載した．なお，第 22 回安全性定期報告書，及び PBRER/PSUR28 は 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書に示した．

#### 2.7.4.6.2　ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の使用成績調査の結果

調査票収集例 663 名のうち，安全性解析除外例 6 名を除く 657 名を安全性解析対象例とした．安全性解析対象例の平均観察期間±SD は 667.0±172.0 日，平均投与回数±SD は 13.5±3.6 回であった．重篤な副作用及び，使用成績調査の実施計画書に記載した重要な副作用について示した．なお，事象名は MedDRA/J（ver.16.1）で表記した．

(1) 重篤な副作用

40 名（6.09%）に発現した．副作用の種類を器官別大分類でみると，「感染症および寄生虫症」が 24 名（3.65%）で最も多く，次に「呼吸器，胸郭および縦隔障害」が 4 名（0.61%）であった．

(2) 重篤な投与時反応

投与時反応は「本剤の投与中あるいは投与終了 2 時間以内に発現した副作用」と定義した．発熱，アナフィラキシー反応，注入に伴う反応が 1 名ずつ，計 3 名に発現し，いずれも回復した．

(3) 感染症

重篤な感染症は 24 名（3.65%）に発現した．2 名以上の発現が認められた事象は，肺炎が 4 名，蜂巣炎，胃腸炎，敗血症性ショック，副鼻腔炎が各 2 名であった．

1) 結核

播種性結核，胸腔内リンパ節結核が各 1 名，計 2 名に発現した．いずれも重篤であったが，抗結核薬による治療を行い軽快した．

2) 肺炎

肺炎が 6 名，細菌性肺炎が 1 名，計 7 名に発現した．これらの副作用はいずれも処置により回復又は軽快した．なお，肺炎 4 名，細菌性肺炎 1 名以外はいずれも非重篤であった．

3) 日和見感染

帯状疱疹が 7 名，口腔ヘルペスが 3 名，サイトメガロウイルス感染，単純ヘルペスが各 1 名，計 11 名（重複あり）に発現した．いずれも処置により回復又は軽快した．なお，帯状疱疹，サイトメガロウイルス感染の各 1 名以外はいずれも非重篤であった．

4) ニューモシスチス・イロベチイ肺炎

1 名に発現し，重篤であったが，ST 合剤投与により軽快した．

5) 敗血症

敗血症性ショックが 2 名に発現した．いずれも重篤であり，転帰は後遺症有，軽快が各 1 名であった．

(4) 間質性肺炎

間質性肺疾患が 3 名に発現し，いずれも重篤であった．1 名は前述のニューモシスチス・イロベチイ肺炎と同一患者であった．他の 2 名のうち 1 名は副腎皮質ホルモン及びロセフィン点滴により軽快し，1 名は間質性肺疾患に対する処置なく本剤の投与を継続し，軽快した．

(5) ループス様症候群

発現しなかった．

(6) 脱髄疾患

脱髄が 1 名に発現した．重篤であったが，メチルプレドニゾロンによるパルス療法により軽快した．

(7) 心血管系事象

狭心症，除脈，動悸が各 1 名，計 3 名に発現した．狭心症以外は非重篤であり，いずれも回復又は軽快した．

(8) 悪性腫瘍

肺の悪性新生物，乳頭様甲状腺癌が各 1 名，計 2 名に発現した．いずれも処置により回復した．

以上，ベーチェット病に関する市販後データについては国内のみの集積であるものの，本

剤は国内外共に，いずれの既承認疾患の患者に対しても良好な安全性プロファイルを示していることから，ベーチェット病（3 病型）に対しても既承認疾患と同様の適正使用を推進することでリスク管理可能と考える．

### 2.7.4.7　付録

**表 2.7.4.7－1　ベーチェット病前期 II 相試験（試験番号：TA-650-P2-04）における検査項目の有害事象の取扱い基準**

| 検　査　項　目 | | 異常化<br>（正→異，異→異：悪化方向） |
|---|---|---|
| 血圧(mmHg) | SBP | ±25%以上 |
| | DBP | ±25%以上 |
| 脈拍数（回／分） | | ±25%以上 |
| 血液学的検査 | 赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット値，白血球数，白血球分画（好塩基球，好酸球，好中球，リンパ球，単球），血小板数 | 25%以上変動．ただし，白血球分画については原則治験担当医師判断 |
| 血液生化学的検査 | AST(GOT), ALT(GPT), γ-GTP, LDH, ALP，総蛋白，総コレステロール，総ビリルビン，BUN，クレアチニン | 25%以上変動（高値の変動に限る）．ただし，低値については原則治験担当医師判断 |
| 電解質検査 | Na，K，Cl | 10%以上変動 |
| 免疫血清学的検査 | 抗核抗体 | 抗体力価 3 ランク以上の悪化 |
| | 抗 ds DNA IgG 抗体<br>抗 ds DNA IgM 抗体 | 陰性→陽性．陽性→陽性（悪化方向）については，原則治験担当医師判断 |
| 尿検査（定性） | 蛋白，糖，潜血 | （前）－ ～ ±→（後）＋ 以上，<br>（前）＋ 以上→（後） 1 ランク以上の悪化 |
| | ウロビリノーゲン | （前）±→（後）－ 又は ＋ 以上，<br>（前）＋ 以上→（後） 1 ランク以上の悪化 |
| | 沈渣 | 正常→異常．異常→異常：悪化方向については，原則治験担当医師判断 |

**表 2.7.4.7－2　ベーチェット病第 II 相長期投与試験（試験番号：TA-650-P2-05）における検査項目の有害事象の取扱い基準**

| 検　査　項　目 | | 異常化<br>（正→異，異→異：悪化方向） |
|---|---|---|
| 血圧(mmHg) | SBP | ±25%以上 |
| | DBP | ±25%以上 |
| 脈拍数（回／分） | | ±25%以上 |
| 血液学的検査 | 赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット値，白血球数，血小板数 | ±25%以上 |
| 血液生化学的検査 | GOT，GPT，ALP，LDH，γ-GTP，総蛋白，総コレステロール，総ビリルビン，BUN，血清クレアチニン | +25%以上<br>（高値への変動に限る） |
| 電解質検査 | Na，K，Cl | ±10%以上 |
| 免疫血清学的検査 | 抗核抗体 | 抗体力価 3 ランク以上の悪化 |
| | 抗 ds DNA IgG 抗体<br>抗 ds DNA IgM 抗体 | 陰性→陽性 |
| 尿検査（定性） | 蛋白，糖，潜血 | （前）－ ～ ±→（後）+ 以上<br>（前）+ 以上→（後）1 ランク以上の悪化 |
| | ウロビリノーゲン | （前）±→（後）−，+ 以上<br>（前）+ 以上→（後）1 ランク以上の悪化 |

表 2.7.4.7－3　ベーチェット病（3 病型）における
血液学的検査及び血液生化学的検査の要約統計量

| | | n | Median | Q1 | Q3 | Min | Max |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 赤血球数(×$10^4$/μL) | 投与開始日（0 週） | 18 | 438.5 | 407.0 | 469.0 | 384 | 507 |
| | 投与 2 週後 | 18 | 451.5 | 429.0 | 489.0 | 390 | 521 |
| | 投与 6 週後 | 18 | 461.0 | 417.0 | 474.0 | 385 | 553 |
| | 投与 10 週後 | 18 | 462.5 | 415.0 | 480.0 | 366 | 538 |
| | 投与 14 週後 | 18 | 450.5 | 419.0 | 499.0 | 385 | 560 |
| | 投与 18 週後 | 18 | 450.5 | 418.0 | 477.0 | 391 | 548 |
| | 投与 22 週後 | 18 | 451.0 | 401.0 | 481.0 | 368 | 511 |
| | 投与 26 週後 | 17 | 445.0 | 418.0 | 481.0 | 372 | 549 |
| | 投与 30 週後 | 17 | 457.0 | 419.0 | 479.0 | 381 | 519 |
| | 投与 34 週後 | 17 | 457.0 | 409.0 | 498.0 | 366 | 542 |
| | 投与 38 週後 | 17 | 463.0 | 421.0 | 491.0 | 377 | 548 |
| | 投与 42 週後 | 16 | 462.5 | 417.5 | 500.5 | 367 | 542 |
| | 投与 46 週後 | 16 | 467.0 | 425.0 | 486.0 | 408 | 561 |
| | 投与 50 週後 | 16 | 473.0 | 432.0 | 493.0 | 415 | 586 |
| | 投与 54 週後 | 16 | 475.5 | 427.0 | 503.0 | 407 | 547 |
| | 最終* | 18 | 461.5 | 427.0 | 494.0 | 377 | 547 |
| ヘモグロビン量( g/dL) | 投与開始日（0 週） | 18 | 13.25 | 12.80 | 13.60 | 10.8 | 15.6 |
| | 投与 2 週後 | 18 | 13.65 | 13.30 | 14.70 | 11.7 | 15.6 |
| | 投与 6 週後 | 18 | 13.75 | 12.60 | 14.90 | 11.0 | 16.2 |
| | 投与 10 週後 | 18 | 13.85 | 12.90 | 14.90 | 11.1 | 16.3 |
| | 投与 14 週後 | 18 | 14.10 | 12.20 | 14.60 | 10.5 | 15.9 |
| | 投与 18 週後 | 18 | 13.95 | 12.50 | 14.50 | 11.0 | 15.2 |
| | 投与 22 週後 | 18 | 14.10 | 12.10 | 14.60 | 10.6 | 15.2 |
| | 投与 26 週後 | 17 | 14.10 | 12.40 | 14.60 | 9.6 | 16.1 |
| | 投与 30 週後 | 17 | 14.00 | 12.40 | 14.20 | 9.5 | 16.2 |
| | 投与 34 週後 | 17 | 14.50 | 11.80 | 14.90 | 9.1 | 16.0 |
| | 投与 38 週後 | 17 | 14.30 | 11.80 | 14.50 | 7.8 | 16.2 |
| | 投与 42 週後 | 16 | 14.50 | 11.75 | 15.20 | 7.8 | 16.5 |
| | 投与 46 週後 | 16 | 14.20 | 12.60 | 14.95 | 7.7 | 16.0 |
| | 投与 50 週後 | 16 | 14.35 | 12.35 | 15.05 | 9.8 | 16.5 |
| | 投与 54 週後 | 16 | 14.20 | 12.20 | 15.20 | 10.0 | 16.5 |
| | 最終* | 18 | 14.20 | 12.60 | 14.90 | 7.8 | 16.5 |
| ヘマトクリット値(%) | 投与開始日（0 週） | 18 | 40.20 | 38.50 | 41.30 | 32.4 | 46.0 |
| | 投与 2 週後 | 18 | 40.60 | 39.10 | 43.70 | 34.8 | 46.0 |
| | 投与 6 週後 | 18 | 42.10 | 38.10 | 44.80 | 32.8 | 48.0 |
| | 投与 10 週後 | 18 | 41.80 | 38.70 | 44.60 | 34.1 | 48.0 |
| | 投与 14 週後 | 18 | 42.05 | 36.70 | 43.90 | 32.2 | 47.1 |
| | 投与 18 週後 | 18 | 41.30 | 37.20 | 43.60 | 33.8 | 45.3 |
| | 投与 22 週後 | 18 | 42.10 | 36.50 | 43.70 | 32.3 | 46.5 |
| | 投与 26 週後 | 17 | 41.60 | 37.60 | 43.30 | 29.4 | 48.0 |
| | 投与 30 週後 | 17 | 41.50 | 37.90 | 42.30 | 29.2 | 47.4 |

| | | n | Median | Q1 | Q3 | Min | Max |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 投与 34 週後 | 17 | 43.00 | 35.70 | 44.50 | 28.1 | 47.0 |
| | 投与 38 週後 | 17 | 42.00 | 35.30 | 43.20 | 25.0 | 47.5 |
| | 投与 42 週後 | 16 | 42.30 | 36.10 | 44.40 | 25.6 | 48.1 |
| | 投与 46 週後 | 16 | 41.85 | 37.80 | 44.05 | 25.6 | 48.4 |
| | 投与 50 週後 | 16 | 42.80 | 37.35 | 44.65 | 31.2 | 50.0 |
| | 投与 54 週後 | 16 | 42.15 | 36.00 | 44.95 | 32.1 | 48.7 |
| | 最終* | 18 | 42.15 | 36.70 | 44.30 | 25.0 | 48.7 |
| 白血球数( /μL) | 投与開始日 （0 週） | 18 | 7050.0 | 5600.0 | 8500.0 | 4400 | 11700 |
| | 投与 2 週後 | 18 | 6550.0 | 5200.0 | 8300.0 | 3100 | 12400 |
| | 投与 6 週後 | 18 | 6150.0 | 4900.0 | 7500.0 | 2900 | 9100 |
| | 投与 10 週後 | 18 | 6550.0 | 4900.0 | 9500.0 | 2900 | 14800 |
| | 投与 14 週後 | 18 | 5800.0 | 5200.0 | 6900.0 | 3500 | 11800 |
| | 投与 18 週後 | 18 | 6050.0 | 4800.0 | 8400.0 | 3600 | 10100 |
| | 投与 22 週後 | 18 | 6100.0 | 5200.0 | 9700.0 | 2700 | 11800 |
| | 投与 26 週後 | 17 | 6200.0 | 5700.0 | 7400.0 | 3600 | 14100 |
| | 投与 30 週後 | 17 | 6300.0 | 5100.0 | 7200.0 | 3400 | 11000 |
| | 投与 34 週後 | 17 | 6200.0 | 4900.0 | 7500.0 | 3700 | 14400 |
| | 投与 38 週後 | 17 | 6200.0 | 5600.0 | 8800.0 | 3600 | 16500 |
| | 投与 42 週後 | 16 | 6100.0 | 4300.0 | 7000.0 | 3800 | 14400 |
| | 投与 46 週後 | 16 | 6050.0 | 5450.0 | 8300.0 | 3700 | 14700 |
| | 投与 50 週後 | 16 | 6150.0 | 5300.0 | 8300.0 | 3300 | 16600 |
| | 投与 54 週後 | 16 | 7000.0 | 5200.0 | 8750.0 | 4300 | 24200 |
| | 最終* | 18 | 7000.0 | 5100.0 | 7300.0 | 3800 | 16500 |
| 好中球(%) | 投与開始日 （0 週） | 18 | 67.60 | 58.90 | 77.00 | 45.5 | 94.5 |
| | 投与 2 週後 | 18 | 62.75 | 47.80 | 72.10 | 38.3 | 90.0 |
| | 投与 6 週後 | 18 | 59.95 | 52.10 | 66.00 | 39.6 | 85.5 |
| | 投与 10 週後 | 18 | 62.00 | 51.30 | 75.00 | 29.6 | 85.5 |
| | 投与 14 週後 | 18 | 60.00 | 55.90 | 66.00 | 31.5 | 87.5 |
| | 投与 18 週後 | 18 | 59.55 | 49.70 | 65.00 | 26.0 | 89.5 |
| | 投与 22 週後 | 18 | 61.25 | 44.00 | 68.10 | 40.2 | 91.0 |
| | 投与 26 週後 | 17 | 58.90 | 48.70 | 65.00 | 30.6 | 93.0 |
| | 投与 30 週後 | 17 | 60.00 | 50.00 | 62.80 | 34.0 | 91.0 |
| | 投与 34 週後 | 17 | 53.90 | 48.40 | 62.20 | 44.5 | 94.5 |
| | 投与 38 週後 | 17 | 61.00 | 51.00 | 67.50 | 42.8 | 95.5 |
| | 投与 42 週後 | 16 | 57.95 | 46.05 | 65.45 | 36.3 | 94.0 |
| | 投与 46 週後 | 16 | 59.35 | 52.00 | 64.80 | 34.7 | 94.5 |
| | 投与 50 週後 | 16 | 52.35 | 47.50 | 57.10 | 35.2 | 94.0 |
| | 投与 54 週後 | 16 | 61.20 | 51.45 | 68.15 | 43.1 | 96.0 |
| | 最終* | 18 | 61.55 | 52.30 | 68.00 | 43.1 | 95.5 |
| 好酸球(%) | 投与開始日 （0 週） | 18 | 1.10 | 0.50 | 2.00 | 0.0 | 9.4 |
| | 投与 2 週後 | 18 | 0.70 | 0.40 | 2.20 | 0.0 | 11.8 |
| | 投与 6 週後 | 18 | 1.35 | 0.80 | 2.20 | 0.0 | 9.5 |
| | 投与 10 週後 | 18 | 1.10 | 0.50 | 3.70 | 0.0 | 8.0 |

| | | n | Median | Q1 | Q3 | Min | Max |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 投与 14 週後 | 18 | 1.15 | 0.50 | 3.00 | 0.0 | 11.7 |
| | 投与 18 週後 | 18 | 1.40 | 0.50 | 2.50 | 0.0 | 10.7 |
| | 投与 22 週後 | 18 | 1.35 | 1.00 | 3.00 | 0.0 | 10.1 |
| | 投与 26 週後 | 17 | 1.70 | 0.50 | 2.40 | 0.0 | 11.1 |
| | 投与 30 週後 | 17 | 1.10 | 0.80 | 2.00 | 0.0 | 10.1 |
| | 投与 34 週後 | 17 | 1.40 | 0.80 | 3.00 | 0.0 | 5.9 |
| | 投与 38 週後 | 17 | 1.20 | 0.70 | 2.30 | 0.0 | 7.2 |
| | 投与 42 週後 | 16 | 1.05 | 0.55 | 2.95 | 0.3 | 10.2 |
| | 投与 46 週後 | 16 | 1.45 | 0.90 | 2.45 | 0.0 | 5.5 |
| | 投与 50 週後 | 16 | 1.15 | 0.95 | 3.15 | 0.0 | 7.1 |
| | 投与 54 週後 | 16 | 0.90 | 0.50 | 2.15 | 0.0 | 10.8 |
| | 最終* | 18 | 1.00 | 0.50 | 2.00 | 0.0 | 10.8 |
| 好塩基球(%) | 投与開始日 （0 週） | 18 | 0.40 | 0.30 | 0.50 | 0.0 | 1.5 |
| | 投与 2 週後 | 18 | 0.30 | 0.20 | 0.30 | 0.0 | 1.0 |
| | 投与 6 週後 | 18 | 0.35 | 0.20 | 0.80 | 0.0 | 2.0 |
| | 投与 10 週後 | 18 | 0.30 | 0.00 | 0.50 | 0.0 | 1.1 |
| | 投与 14 週後 | 18 | 0.40 | 0.00 | 0.90 | 0.0 | 2.2 |
| | 投与 18 週後 | 18 | 0.30 | 0.20 | 0.50 | 0.0 | 1.2 |
| | 投与 22 週後 | 18 | 0.35 | 0.20 | 0.50 | 0.0 | 1.0 |
| | 投与 26 週後 | 17 | 0.50 | 0.40 | 0.70 | 0.0 | 2.1 |
| | 投与 30 週後 | 17 | 0.30 | 0.10 | 0.50 | 0.0 | 1.8 |
| | 投与 34 週後 | 17 | 0.30 | 0.20 | 0.40 | 0.0 | 1.6 |
| | 投与 38 週後 | 17 | 0.40 | 0.30 | 0.60 | 0.0 | 1.0 |
| | 投与 42 週後 | 16 | 0.40 | 0.35 | 0.55 | 0.0 | 1.3 |
| | 投与 46 週後 | 16 | 0.50 | 0.30 | 1.00 | 0.0 | 1.0 |
| | 投与 50 週後 | 16 | 0.45 | 0.35 | 0.65 | 0.0 | 1.0 |
| | 投与 54 週後 | 16 | 0.40 | 0.20 | 0.60 | 0.0 | 1.4 |
| | 最終* | 18 | 0.50 | 0.20 | 0.90 | 0.0 | 1.4 |
| 単球(%) | 投与開始日 （0 週） | 18 | 4.95 | 3.40 | 6.50 | 1.0 | 9.2 |
| | 投与 2 週後 | 18 | 5.60 | 4.40 | 7.10 | 1.5 | 9.0 |
| | 投与 6 週後 | 18 | 6.50 | 5.60 | 8.10 | 2.5 | 9.4 |
| | 投与 10 週後 | 18 | 6.05 | 5.40 | 7.80 | 2.0 | 11.0 |
| | 投与 14 週後 | 18 | 7.00 | 5.40 | 8.20 | 2.5 | 9.5 |
| | 投与 18 週後 | 18 | 6.15 | 5.30 | 7.00 | 2.0 | 11.9 |
| | 投与 22 週後 | 18 | 6.45 | 5.00 | 7.70 | 1.5 | 9.0 |
| | 投与 26 週後 | 17 | 7.00 | 5.30 | 7.80 | 2.5 | 9.8 |
| | 投与 30 週後 | 17 | 6.20 | 5.00 | 6.70 | 1.5 | 8.0 |
| | 投与 34 週後 | 17 | 7.00 | 5.50 | 8.00 | 2.5 | 11.7 |
| | 投与 38 週後 | 17 | 5.70 | 5.00 | 8.00 | 1.0 | 10.3 |
| | 投与 42 週後 | 16 | 6.85 | 5.75 | 7.90 | 1.0 | 10.0 |
| | 投与 46 週後 | 16 | 7.05 | 5.50 | 8.30 | 1.5 | 9.2 |
| | 投与 50 週後 | 16 | 6.50 | 5.35 | 7.55 | 1.5 | 10.8 |
| | 投与 54 週後 | 16 | 5.45 | 4.00 | 7.05 | 1.1 | 9.1 |

| | | n | Median | Q1 | Q3 | Min | Max |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 最終* | 18 | 5.75 | 4.20 | 7.60 | 1.0 | 9.1 |
| リンパ球(%) | 投与開始日（0 週） | 18 | 26.25 | 15.50 | 30.80 | 4.0 | 45.9 |
| | 投与 2 週後 | 18 | 30.45 | 21.20 | 41.10 | 7.0 | 46.5 |
| | 投与 6 週後 | 18 | 29.60 | 27.00 | 37.40 | 12.0 | 50.9 |
| | 投与 10 週後 | 18 | 28.60 | 18.00 | 38.40 | 10.0 | 56.7 |
| | 投与 14 週後 | 18 | 30.00 | 25.90 | 34.30 | 9.0 | 51.1 |
| | 投与 18 週後 | 18 | 31.85 | 26.00 | 39.20 | 7.5 | 56.1 |
| | 投与 22 週後 | 18 | 30.00 | 23.20 | 43.80 | 6.5 | 50.9 |
| | 投与 26 週後 | 17 | 32.00 | 26.00 | 40.70 | 4.0 | 52.7 |
| | 投与 30 週後 | 17 | 32.70 | 28.90 | 41.20 | 7.5 | 49.4 |
| | 投与 34 週後 | 17 | 35.70 | 30.40 | 41.10 | 3.0 | 46.0 |
| | 投与 38 週後 | 17 | 31.00 | 22.20 | 39.00 | 2.5 | 46.0 |
| | 投与 42 週後 | 16 | 33.00 | 26.25 | 42.15 | 4.5 | 51.4 |
| | 投与 46 週後 | 16 | 30.00 | 25.00 | 37.80 | 4.0 | 54.0 |
| | 投与 50 週後 | 16 | 37.05 | 35.00 | 42.90 | 4.0 | 53.1 |
| | 投与 54 週後 | 16 | 28.80 | 22.70 | 38.90 | 2.5 | 47.1 |
| | 最終* | 18 | 28.25 | 23.00 | 38.50 | 2.5 | 47.1 |
| 血小板数(×$10^4$/μL) | 投与開始日（0 週） | 18 | 23.65 | 20.70 | 27.00 | 16.3 | 39.6 |
| | 投与 2 週後 | 18 | 21.80 | 20.00 | 25.30 | 17.4 | 37.1 |
| | 投与 6 週後 | 18 | 22.50 | 19.10 | 25.40 | 15.9 | 32.5 |
| | 投与 10 週後 | 18 | 22.85 | 19.00 | 25.40 | 17.1 | 32.0 |
| | 投与 14 週後 | 18 | 23.65 | 18.10 | 27.70 | 14.0 | 31.9 |
| | 投与 18 週後 | 18 | 22.15 | 18.50 | 29.30 | 15.4 | 32.8 |
| | 投与 22 週後 | 18 | 23.10 | 18.90 | 26.20 | 14.4 | 39.0 |
| | 投与 26 週後 | 17 | 23.20 | 19.50 | 27.00 | 13.5 | 40.1 |
| | 投与 30 週後 | 17 | 22.00 | 19.60 | 29.40 | 14.9 | 45.2 |
| | 投与 34 週後 | 17 | 22.70 | 18.60 | 26.10 | 15.3 | 41.6 |
| | 投与 38 週後 | 17 | 23.50 | 20.50 | 32.60 | 16.1 | 51.1 |
| | 投与 42 週後 | 16 | 22.30 | 19.40 | 28.70 | 14.3 | 47.1 |
| | 投与 46 週後 | 16 | 21.00 | 18.65 | 30.45 | 16.6 | 41.8 |
| | 投与 50 週後 | 16 | 21.55 | 19.05 | 28.60 | 14.8 | 36.8 |
| | 投与 54 週後 | 16 | 22.65 | 20.00 | 30.20 | 15.7 | 40.2 |
| | 最終* | 18 | 23.30 | 19.40 | 31.40 | 15.7 | 51.1 |
| AST(GOT)( U/L) | 投与開始日（0 週） | 18 | 20.0 | 17.0 | 22.0 | 14 | 40 |
| | 投与 2 週後 | 18 | 22.5 | 18.0 | 25.0 | 15 | 43 |
| | 投与 6 週後 | 18 | 23.0 | 20.0 | 29.0 | 16 | 47 |
| | 投与 10 週後 | 18 | 23.0 | 19.0 | 29.0 | 16 | 47 |
| | 投与 14 週後 | 18 | 22.5 | 19.0 | 27.0 | 16 | 64 |
| | 投与 18 週後 | 18 | 21.5 | 19.0 | 26.0 | 14 | 68 |
| | 投与 22 週後 | 18 | 21.0 | 18.0 | 28.0 | 15 | 73 |
| | 投与 26 週後 | 17 | 21.0 | 19.0 | 28.0 | 18 | 40 |
| | 投与 30 週後 | 17 | 20.0 | 18.0 | 27.0 | 15 | 85 |
| | 投与 34 週後 | 17 | 22.0 | 20.0 | 27.0 | 15 | 45 |

| | | n | Median | Q1 | Q3 | Min | Max |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 投与 38 週後 | 17 | 23.0 | 19.0 | 26.0 | 15 | 45 |
| | 投与 42 週後 | 16 | 23.0 | 19.5 | 32.0 | 17 | 240 |
| | 投与 46 週後 | 16 | 23.0 | 19.0 | 39.5 | 16 | 61 |
| | 投与 50 週後 | 16 | 23.0 | 21.0 | 31.0 | 16 | 46 |
| | 投与 54 週後 | 16 | 21.0 | 20.0 | 25.5 | 18 | 38 |
| | 最終* | 18 | 21.0 | 19.0 | 26.0 | 15 | 38 |
| ALT(GPT)( U/L) | 投与開始日 （0 週） | 18 | 19.5 | 11.0 | 24.0 | 9 | 51 |
| | 投与 2 週後 | 18 | 20.0 | 15.0 | 27.0 | 9 | 64 |
| | 投与 6 週後 | 18 | 21.0 | 16.0 | 30.0 | 11 | 62 |
| | 投与 10 週後 | 18 | 23.0 | 18.0 | 26.0 | 11 | 58 |
| | 投与 14 週後 | 18 | 20.5 | 14.0 | 28.0 | 11 | 62 |
| | 投与 18 週後 | 18 | 21.0 | 12.0 | 29.0 | 10 | 65 |
| | 投与 22 週後 | 18 | 18.5 | 15.0 | 34.0 | 10 | 71 |
| | 投与 26 週後 | 17 | 21.0 | 14.0 | 38.0 | 11 | 49 |
| | 投与 30 週後 | 17 | 20.0 | 13.0 | 28.0 | 9 | 79 |
| | 投与 34 週後 | 17 | 21.0 | 16.0 | 30.0 | 9 | 55 |
| | 投与 38 週後 | 17 | 18.0 | 14.0 | 27.0 | 8 | 55 |
| | 投与 42 週後 | 16 | 20.0 | 15.5 | 40.0 | 9 | 419 |
| | 投与 46 週後 | 16 | 23.5 | 14.5 | 43.0 | 11 | 77 |
| | 投与 50 週後 | 16 | 21.5 | 17.0 | 35.5 | 10 | 65 |
| | 投与 54 週後 | 16 | 19.0 | 15.5 | 34.0 | 10 | 54 |
| | 最終* | 18 | 18.5 | 13.0 | 31.0 | 10 | 54 |
| ALP( U/L) | 投与開始日 （0 週） | 18 | 211.0 | 180.0 | 242.0 | 88 | 323 |
| | 投与 2 週後 | 18 | 223.5 | 159.0 | 253.0 | 93 | 318 |
| | 投与 6 週後 | 18 | 221.5 | 154.0 | 250.0 | 99 | 352 |
| | 投与 10 週後 | 18 | 219.5 | 153.0 | 263.0 | 91 | 360 |
| | 投与 14 週後 | 18 | 215.0 | 170.0 | 271.0 | 81 | 443 |
| | 投与 18 週後 | 18 | 206.0 | 158.0 | 277.0 | 90 | 348 |
| | 投与 22 週後 | 18 | 193.5 | 165.0 | 276.0 | 94 | 368 |
| | 投与 26 週後 | 17 | 213.0 | 171.0 | 297.0 | 107 | 346 |
| | 投与 30 週後 | 17 | 224.0 | 161.0 | 261.0 | 114 | 364 |
| | 投与 34 週後 | 17 | 233.0 | 181.0 | 285.0 | 99 | 310 |
| | 投与 38 週後 | 17 | 237.0 | 199.0 | 285.0 | 121 | 324 |
| | 投与 42 週後 | 16 | 236.0 | 184.0 | 265.0 | 96 | 299 |
| | 投与 46 週後 | 16 | 230.0 | 201.0 | 264.0 | 113 | 368 |
| | 投与 50 週後 | 16 | 233.0 | 182.5 | 296.5 | 99 | 336 |
| | 投与 54 週後 | 16 | 231.0 | 188.5 | 282.5 | 103 | 325 |
| | 最終* | 18 | 226.0 | 188.0 | 269.0 | 89 | 325 |
| LDH( U/L) | 投与開始日 （0 週） | 18 | 171.0 | 134.0 | 177.0 | 109 | 351 |
| | 投与 2 週後 | 18 | 170.5 | 157.0 | 187.0 | 143 | 291 |
| | 投与 6 週後 | 18 | 179.5 | 157.0 | 214.0 | 108 | 288 |
| | 投与 10 週後 | 18 | 192.0 | 169.0 | 213.0 | 110 | 323 |
| | 投与 14 週後 | 18 | 174.0 | 162.0 | 202.0 | 127 | 301 |

| | | n | Median | Q1 | Q3 | Min | Max |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 投与 18 週後 | 18 | 184.5 | 157.0 | 212.0 | 130 | 299 |
| | 投与 22 週後 | 18 | 180.5 | 157.0 | 203.0 | 118 | 340 |
| | 投与 26 週後 | 17 | 181.0 | 165.0 | 206.0 | 127 | 309 |
| | 投与 30 週後 | 17 | 169.0 | 156.0 | 190.0 | 117 | 302 |
| | 投与 34 週後 | 17 | 178.0 | 168.0 | 197.0 | 130 | 335 |
| | 投与 38 週後 | 17 | 191.0 | 158.0 | 206.0 | 132 | 326 |
| | 投与 42 週後 | 16 | 186.0 | 172.0 | 205.0 | 145 | 402 |
| | 投与 46 週後 | 16 | 181.5 | 159.0 | 214.0 | 130 | 315 |
| | 投与 50 週後 | 16 | 192.0 | 171.5 | 204.5 | 127 | 256 |
| | 投与 54 週後 | 16 | 179.5 | 168.0 | 194.0 | 138 | 291 |
| | 最終* | 18 | 176.5 | 151.0 | 189.0 | 112 | 291 |
| γ -GTP( U/L) | 投与開始日 （0 週） | 18 | 24.0 | 15.0 | 37.0 | 10 | 86 |
| | 投与 2 週後 | 18 | 21.5 | 13.0 | 35.0 | 11 | 65 |
| | 投与 6 週後 | 18 | 27.5 | 12.0 | 39.0 | 10 | 80 |
| | 投与 10 週後 | 18 | 26.5 | 14.0 | 35.0 | 10 | 84 |
| | 投与 14 週後 | 18 | 24.5 | 13.0 | 33.0 | 9 | 89 |
| | 投与 18 週後 | 18 | 29.0 | 12.0 | 36.0 | 10 | 76 |
| | 投与 22 週後 | 18 | 27.0 | 13.0 | 48.0 | 11 | 80 |
| | 投与 26 週後 | 17 | 26.0 | 12.0 | 47.0 | 10 | 83 |
| | 投与 30 週後 | 17 | 24.0 | 14.0 | 50.0 | 10 | 89 |
| | 投与 34 週後 | 17 | 23.0 | 16.0 | 55.0 | 9 | 96 |
| | 投与 38 週後 | 17 | 22.0 | 13.0 | 54.0 | 11 | 76 |
| | 投与 42 週後 | 16 | 26.5 | 15.0 | 74.5 | 10 | 133 |
| | 投与 46 週後 | 16 | 30.5 | 14.0 | 47.5 | 10 | 118 |
| | 投与 50 週後 | 16 | 28.0 | 15.5 | 53.5 | 12 | 106 |
| | 投与 54 週後 | 16 | 28.0 | 15.5 | 40.5 | 12 | 92 |
| | 最終* | 18 | 23.0 | 15.0 | 38.0 | 12 | 92 |
| 総蛋白( g/dL) | 投与開始日 （0 週） | 18 | 6.95 | 6.60 | 7.30 | 6.1 | 7.9 |
| | 投与 2 週後 | 18 | 6.95 | 6.60 | 7.70 | 6.3 | 8.3 |
| | 投与 6 週後 | 18 | 7.00 | 6.60 | 7.40 | 6.2 | 8.2 |
| | 投与 10 週後 | 18 | 7.20 | 6.70 | 7.60 | 6.2 | 8.2 |
| | 投与 14 週後 | 18 | 6.90 | 6.60 | 7.30 | 6.2 | 8.6 |
| | 投与 18 週後 | 18 | 7.20 | 6.60 | 7.40 | 5.8 | 7.8 |
| | 投与 22 週後 | 18 | 7.15 | 6.60 | 7.40 | 5.8 | 7.9 |
| | 投与 26 週後 | 17 | 7.10 | 6.90 | 7.60 | 6.1 | 7.8 |
| | 投与 30 週後 | 17 | 7.10 | 6.90 | 7.40 | 6.0 | 8.0 |
| | 投与 34 週後 | 17 | 7.10 | 6.80 | 7.70 | 6.2 | 8.5 |
| | 投与 38 週後 | 17 | 7.20 | 6.90 | 7.50 | 5.9 | 8.2 |
| | 投与 42 週後 | 16 | 7.20 | 6.70 | 7.70 | 6.2 | 8.2 |
| | 投与 46 週後 | 16 | 7.20 | 6.75 | 7.65 | 6.4 | 8.0 |
| | 投与 50 週後 | 16 | 7.20 | 6.65 | 7.70 | 6.3 | 8.2 |
| | 投与 54 週後 | 16 | 7.45 | 7.10 | 7.70 | 6.3 | 8.3 |
| | 最終* | 18 | 7.30 | 6.70 | 7.60 | 6.2 | 8.3 |

| | | n | Median | Q1 | Q3 | Min | Max |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| アルブミン( g/dL) | 投与開始日（0 週） | 18 | 4.30 | 4.10 | 4.30 | 3.7 | 4.5 |
| | 投与 2 週後 | 18 | 4.40 | 4.20 | 4.50 | 3.8 | 4.9 |
| | 投与 6 週後 | 18 | 4.35 | 4.20 | 4.60 | 4.1 | 4.9 |
| | 投与 10 週後 | 18 | 4.45 | 4.20 | 4.60 | 3.8 | 4.9 |
| | 投与 14 週後 | 18 | 4.30 | 4.10 | 4.60 | 3.8 | 5.0 |
| | 投与 18 週後 | 18 | 4.40 | 4.20 | 4.50 | 3.7 | 4.7 |
| | 投与 22 週後 | 18 | 4.40 | 4.30 | 4.50 | 3.4 | 4.6 |
| | 投与 26 週後 | 17 | 4.40 | 4.20 | 4.60 | 3.5 | 4.7 |
| | 投与 30 週後 | 17 | 4.30 | 4.30 | 4.60 | 3.7 | 4.7 |
| | 投与 34 週後 | 17 | 4.50 | 4.20 | 4.60 | 3.8 | 5.0 |
| | 投与 38 週後 | 17 | 4.40 | 4.10 | 4.60 | 3.5 | 4.7 |
| | 投与 42 週後 | 16 | 4.50 | 4.25 | 4.70 | 3.9 | 5.0 |
| | 投与 46 週後 | 16 | 4.40 | 4.20 | 4.55 | 3.8 | 5.3 |
| | 投与 50 週後 | 16 | 4.30 | 4.15 | 4.65 | 3.9 | 5.0 |
| | 投与 54 週後 | 16 | 4.50 | 4.30 | 4.55 | 3.8 | 4.9 |
| | 最終* | 18 | 4.45 | 4.30 | 4.50 | 3.5 | 4.9 |
| 総コレステロール( mg/dL) | 投与開始日（0 週） | 18 | 209.0 | 161.0 | 227.0 | 134 | 299 |
| | 投与 2 週後 | 18 | 223.0 | 178.0 | 272.0 | 130 | 287 |
| | 投与 6 週後 | 18 | 231.0 | 203.0 | 258.0 | 139 | 294 |
| | 投与 10 週後 | 18 | 228.5 | 195.0 | 256.0 | 139 | 278 |
| | 投与 14 週後 | 18 | 217.0 | 190.0 | 239.0 | 144 | 277 |
| | 投与 18 週後 | 18 | 205.5 | 188.0 | 237.0 | 150 | 263 |
| | 投与 22 週後 | 18 | 213.0 | 187.0 | 233.0 | 140 | 286 |
| | 投与 26 週後 | 17 | 218.0 | 184.0 | 227.0 | 142 | 254 |
| | 投与 30 週後 | 17 | 206.0 | 196.0 | 230.0 | 133 | 275 |
| | 投与 34 週後 | 17 | 215.0 | 205.0 | 232.0 | 145 | 309 |
| | 投与 38 週後 | 17 | 209.0 | 196.0 | 239.0 | 142 | 258 |
| | 投与 42 週後 | 16 | 224.0 | 217.0 | 239.5 | 164 | 253 |
| | 投与 46 週後 | 16 | 217.0 | 201.0 | 231.5 | 140 | 271 |
| | 投与 50 週後 | 16 | 223.0 | 201.5 | 240.0 | 153 | 299 |
| | 投与 54 週後 | 16 | 212.5 | 194.0 | 240.5 | 130 | 277 |
| | 最終* | 18 | 206.0 | 178.0 | 221.0 | 130 | 277 |
| 総ビリルビン( mg/dL) | 投与開始日（0 週） | 18 | 0.55 | 0.40 | 0.70 | 0.3 | 1.2 |
| | 投与 2 週後 | 18 | 0.65 | 0.50 | 0.80 | 0.3 | 1.0 |
| | 投与 6 週後 | 18 | 0.60 | 0.50 | 0.70 | 0.3 | 1.0 |
| | 投与 10 週後 | 18 | 0.60 | 0.50 | 0.80 | 0.3 | 1.3 |
| | 投与 14 週後 | 18 | 0.65 | 0.50 | 0.90 | 0.2 | 1.3 |
| | 投与 18 週後 | 18 | 0.70 | 0.50 | 0.80 | 0.2 | 1.3 |
| | 投与 22 週後 | 18 | 0.60 | 0.50 | 0.80 | 0.2 | 1.5 |
| | 投与 26 週後 | 17 | 0.60 | 0.50 | 0.70 | 0.3 | 1.4 |
| | 投与 30 週後 | 17 | 0.60 | 0.60 | 0.90 | 0.3 | 1.7 |
| | 投与 34 週後 | 17 | 0.60 | 0.50 | 0.90 | 0.3 | 1.9 |
| | 投与 38 週後 | 17 | 0.60 | 0.50 | 0.90 | 0.3 | 1.2 |

| | | n | Median | Q1 | Q3 | Min | Max |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 投与 42 週後 | 16 | 0.75 | 0.65 | 0.90 | 0.3 | 1.4 |
| | 投与 46 週後 | 16 | 0.60 | 0.50 | 0.75 | 0.2 | 1.0 |
| | 投与 50 週後 | 16 | 0.60 | 0.50 | 0.75 | 0.3 | 1.0 |
| | 投与 54 週後 | 16 | 0.75 | 0.55 | 0.80 | 0.3 | 1.7 |
| | 最終* | 18 | 0.70 | 0.50 | 0.80 | 0.3 | 1.7 |
| 尿素窒素（BUN）( mg/dL) | 投与開始日（0 週） | 18 | 12.5 | 10.0 | 14.0 | 5 | 18 |
| | 投与 2 週後 | 18 | 13.0 | 11.0 | 16.0 | 9 | 20 |
| | 投与 6 週後 | 18 | 13.0 | 10.0 | 15.0 | 9 | 16 |
| | 投与 10 週後 | 18 | 12.5 | 10.0 | 15.0 | 9 | 17 |
| | 投与 14 週後 | 18 | 13.0 | 10.0 | 15.0 | 4 | 17 |
| | 投与 18 週後 | 18 | 14.0 | 12.0 | 16.0 | 8 | 22 |
| | 投与 22 週後 | 18 | 13.0 | 10.0 | 16.0 | 5 | 22 |
| | 投与 26 週後 | 17 | 11.0 | 10.0 | 14.0 | 7 | 22 |
| | 投与 30 週後 | 17 | 13.0 | 11.0 | 16.0 | 6 | 19 |
| | 投与 34 週後 | 17 | 12.0 | 11.0 | 17.0 | 9 | 18 |
| | 投与 38 週後 | 17 | 12.0 | 10.0 | 14.0 | 7 | 19 |
| | 投与 42 週後 | 16 | 13.0 | 11.5 | 15.5 | 9 | 19 |
| | 投与 46 週後 | 16 | 14.0 | 10.5 | 16.5 | 5 | 21 |
| | 投与 50 週後 | 16 | 12.5 | 10.5 | 13.5 | 9 | 25 |
| | 投与 54 週後 | 16 | 12.5 | 11.0 | 14.0 | 7 | 15 |
| | 最終* | 18 | 12.0 | 11.0 | 14.0 | 7 | 18 |
| 血清クレアチニン( mg/dL) | 投与開始日（0 週） | 18 | 0.685 | 0.560 | 0.800 | 0.45 | 0.95 |
| | 投与 2 週後 | 18 | 0.685 | 0.560 | 0.740 | 0.44 | 0.97 |
| | 投与 6 週後 | 18 | 0.665 | 0.560 | 0.750 | 0.41 | 0.92 |
| | 投与 10 週後 | 18 | 0.725 | 0.560 | 0.790 | 0.45 | 0.96 |
| | 投与 14 週後 | 18 | 0.705 | 0.570 | 0.810 | 0.50 | 0.98 |
| | 投与 18 週後 | 18 | 0.705 | 0.570 | 0.790 | 0.46 | 1.03 |
| | 投与 22 週後 | 18 | 0.700 | 0.560 | 0.780 | 0.40 | 1.03 |
| | 投与 26 週後 | 17 | 0.720 | 0.610 | 0.790 | 0.44 | 1.00 |
| | 投与 30 週後 | 17 | 0.700 | 0.570 | 0.760 | 0.44 | 1.02 |
| | 投与 34 週後 | 17 | 0.710 | 0.600 | 0.770 | 0.42 | 0.97 |
| | 投与 38 週後 | 17 | 0.690 | 0.520 | 0.800 | 0.47 | 1.01 |
| | 投与 42 週後 | 16 | 0.735 | 0.540 | 0.810 | 0.40 | 0.97 |
| | 投与 46 週後 | 16 | 0.715 | 0.560 | 0.775 | 0.48 | 0.98 |
| | 投与 50 週後 | 16 | 0.715 | 0.590 | 0.780 | 0.43 | 1.01 |
| | 投与 54 週後 | 16 | 0.705 | 0.620 | 0.760 | 0.43 | 0.97 |
| | 最終* | 18 | 0.705 | 0.570 | 0.770 | 0.43 | 0.98 |
| Na( mEq/L) | 投与開始日（0 週） | 18 | 140.5 | 139.0 | 142.0 | 137 | 143 |
| | 投与 2 週後 | 18 | 140.0 | 140.0 | 141.0 | 137 | 144 |
| | 投与 6 週後 | 18 | 140.5 | 139.0 | 141.0 | 138 | 145 |
| | 投与 10 週後 | 18 | 141.0 | 139.0 | 142.0 | 137 | 144 |
| | 投与 14 週後 | 18 | 140.0 | 139.0 | 142.0 | 138 | 148 |
| | 投与 18 週後 | 18 | 140.5 | 139.0 | 142.0 | 137 | 143 |

| | | n | Median | Q1 | Q3 | Min | Max |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 投与 22 週後 | 18 | 140.0 | 139.0 | 141.0 | 137 | 144 |
| | 投与 26 週後 | 17 | 141.0 | 140.0 | 142.0 | 137 | 144 |
| | 投与 30 週後 | 17 | 141.0 | 139.0 | 142.0 | 137 | 145 |
| | 投与 34 週後 | 17 | 140.0 | 139.0 | 141.0 | 138 | 144 |
| | 投与 38 週後 | 17 | 140.0 | 140.0 | 141.0 | 138 | 143 |
| | 投与 42 週後 | 16 | 141.0 | 140.0 | 141.5 | 139 | 143 |
| | 投与 46 週後 | 16 | 141.0 | 139.0 | 143.0 | 137 | 143 |
| | 投与 50 週後 | 16 | 141.0 | 139.0 | 142.0 | 138 | 144 |
| | 投与 54 週後 | 16 | 141.0 | 139.0 | 142.0 | 138 | 143 |
| | 最終* | 18 | 141.0 | 140.0 | 142.0 | 138 | 143 |
| K( mEq/L) | 投与開始日 （0 週） | 18 | 4.00 | 3.60 | 4.10 | 3.2 | 4.4 |
| | 投与 2 週後 | 18 | 3.90 | 3.70 | 4.10 | 3.2 | 4.6 |
| | 投与 6 週後 | 18 | 3.80 | 3.60 | 4.20 | 3.4 | 4.4 |
| | 投与 10 週後 | 18 | 3.95 | 3.80 | 4.20 | 3.6 | 4.5 |
| | 投与 14 週後 | 18 | 3.90 | 3.70 | 4.30 | 3.3 | 4.5 |
| | 投与 18 週後 | 18 | 4.00 | 3.90 | 4.10 | 3.4 | 4.4 |
| | 投与 22 週後 | 18 | 4.00 | 3.70 | 4.10 | 3.3 | 4.4 |
| | 投与 26 週後 | 17 | 3.90 | 3.70 | 4.00 | 3.4 | 4.5 |
| | 投与 30 週後 | 17 | 3.90 | 3.70 | 4.30 | 3.5 | 4.4 |
| | 投与 34 週後 | 17 | 3.90 | 3.80 | 4.00 | 3.4 | 4.5 |
| | 投与 38 週後 | 17 | 3.90 | 3.70 | 4.20 | 3.3 | 4.7 |
| | 投与 42 週後 | 16 | 3.95 | 3.80 | 4.20 | 3.6 | 4.5 |
| | 投与 46 週後 | 16 | 3.85 | 3.70 | 4.10 | 3.5 | 4.3 |
| | 投与 50 週後 | 16 | 3.90 | 3.75 | 4.05 | 3.3 | 4.3 |
| | 投与 54 週後 | 16 | 3.80 | 3.65 | 4.10 | 3.3 | 4.4 |
| | 最終* | 18 | 3.80 | 3.70 | 4.10 | 3.3 | 4.4 |
| Cl( mEq/L) | 投与開始日 （0 週） | 18 | 102.5 | 102.0 | 104.0 | 97 | 104 |
| | 投与 2 週後 | 18 | 103.0 | 101.0 | 103.0 | 99 | 105 |
| | 投与 6 週後 | 18 | 103.0 | 102.0 | 104.0 | 99 | 107 |
| | 投与 10 週後 | 18 | 103.0 | 102.0 | 103.0 | 100 | 106 |
| | 投与 14 週後 | 18 | 103.0 | 101.0 | 105.0 | 97 | 107 |
| | 投与 18 週後 | 18 | 103.0 | 102.0 | 104.0 | 101 | 106 |
| | 投与 22 週後 | 18 | 103.0 | 102.0 | 104.0 | 101 | 106 |
| | 投与 26 週後 | 17 | 103.0 | 101.0 | 104.0 | 100 | 106 |
| | 投与 30 週後 | 17 | 103.0 | 102.0 | 104.0 | 98 | 106 |
| | 投与 34 週後 | 17 | 102.0 | 101.0 | 104.0 | 100 | 107 |
| | 投与 38 週後 | 17 | 102.0 | 102.0 | 105.0 | 100 | 107 |
| | 投与 42 週後 | 16 | 104.0 | 101.5 | 105.0 | 99 | 106 |
| | 投与 46 週後 | 16 | 103.0 | 102.0 | 105.0 | 98 | 107 |
| | 投与 50 週後 | 16 | 103.0 | 102.0 | 104.0 | 98 | 105 |
| | 投与 54 週後 | 16 | 102.5 | 100.5 | 104.0 | 98 | 106 |
| | 最終* | 18 | 103.0 | 101.0 | 104.0 | 98 | 106 |

＊：5 mg/kg 継続例の最終時点，10 mg/kg 増量例の 5 mg/kg 投与の最終時点，中止例の 5 mg/kg 投与の最終時点

表 2.7.4.7－4　ベーチェット病（3 病型）における尿検査（定性）の判定の度数分布

| | | n | - | ± | + | ++ | +++ | 4+ | 5+ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 尿蛋白（定性） | 投与開始日（0 週） | 18 | 16 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 2 週後 | 18 | 18 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 6 週後 | 18 | 16 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 10 週後 | 18 | 15 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 14 週後 | 18 | 16 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 18 週後 | 18 | 16 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 22 週後 | 18 | 18 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 26 週後 | 17 | 16 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 30 週後 | 17 | 14 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 34 週後 | 17 | 17 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 38 週後 | 17 | 16 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 42 週後 | 16 | 13 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 46 週後 | 16 | 16 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 50 週後 | 16 | 16 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 54 週後 | 16 | 16 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 最終* | 18 | 18 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿糖（定性） | 投与開始日（0 週） | 18 | 17 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 2 週後 | 18 | 17 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 6 週後 | 18 | 18 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 10 週後 | 18 | 16 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 14 週後 | 18 | 16 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 18 週後 | 18 | 17 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 22 週後 | 18 | 18 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 26 週後 | 17 | 16 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 30 週後 | 17 | 17 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 34 週後 | 17 | 17 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 38 週後 | 17 | 16 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 42 週後 | 16 | 15 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 46 週後 | 16 | 16 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 50 週後 | 16 | 15 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 54 週後 | 16 | 16 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 最終* | 18 | 18 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿潜血（定性） | 投与開始日（0 週） | 18 | 14 | 0 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 2 週後 | 18 | 16 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 6 週後 | 18 | 16 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 投与 10 週後 | 18 | 15 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| | 投与 14 週後 | 18 | 13 | 1 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| | 投与 18 週後 | 18 | 16 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 投与 22 週後 | 18 | 16 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 投与 26 週後 | 17 | 15 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 投与 30 週後 | 17 | 16 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 投与 34 週後 | 17 | 15 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |

| | | n | - | ± | + | ++ | +++ | 4+ | 5+ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 投与 38 週後 | 17 | 15 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 投与 42 週後 | 16 | 12 | 1 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| | 投与 46 週後 | 16 | 15 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 50 週後 | 16 | 15 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 54 週後 | 16 | 12 | 3 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 最終* | 18 | 14 | 3 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 尿ウロビリノーゲン（定性） | 投与開始日（0 週） | 18 | 0 | 18 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 2 週後 | 18 | 0 | 18 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 6 週後 | 18 | 0 | 18 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 10 週後 | 18 | 0 | 18 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 14 週後 | 18 | 0 | 18 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 18 週後 | 18 | 0 | 18 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 22 週後 | 18 | 0 | 18 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 26 週後 | 17 | 0 | 17 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 30 週後 | 17 | 0 | 17 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 34 週後 | 17 | 0 | 17 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 38 週後 | 17 | 0 | 17 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 42 週後 | 16 | 0 | 16 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 46 週後 | 16 | 0 | 16 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 50 週後 | 16 | 0 | 16 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 投与 54 週後 | 16 | 0 | 16 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 最終* | 18 | 0 | 18 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

＊：5 mg/kg 継続例の最終時点，10 mg/kg 増量例の 5 mg/kg 投与の最終時点，中止例の 5 mg/kg 投与の最終時点

表 2.7.4.7−5　ベーチェット病（3 病型）におけるバイタルサインの要約統計量

| | | | | n | Mean | SD | Min | Max |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 収縮期血圧(mmHg) | 投与開始日（0 週） | 投与前 | 投与前 | 18 | 119.3 | 17.3 | 97 | 160 |
| | | 投与中 | 30 分後 | 18 | 115.3 | 15.3 | 88 | 147 |
| | | | 60 分後 | 18 | 117.4 | 22.1 | 96 | 177 |
| | | | 90 分後 | 18 | 118.1 | 13.8 | 96 | 158 |
| | | | 120 分後 | 18 | 122.3 | 15.6 | 102 | 163 |
| | | 投与後 | 30 分後 | 18 | 122.7 | 17.4 | 98 | 174 |
| | | | 60 分後 | 18 | 117.8 | 17.1 | 94 | 175 |
| | | | 90 分後 | 18 | 119.8 | 13.8 | 99 | 160 |
| | | | 120 分後 | 18 | 119.3 | 17.4 | 97 | 174 |
| | 投与 2 週後 | 投与前 | 投与前 | 18 | 116.3 | 16.9 | 88 | 155 |
| | | 投与中 | 30 分後 | 18 | 112.2 | 11.3 | 83 | 140 |
| | | | 60 分後 | 18 | 113.4 | 13.3 | 96 | 138 |
| | | | 90 分後 | 18 | 111.9 | 14.1 | 87 | 139 |
| | | | 120 分後 | 18 | 114.0 | 12.6 | 88 | 134 |
| | | 投与後 | 30 分後 | 18 | 124.9 | 18.5 | 103 | 171 |
| | | | 60 分後 | 18 | 120.8 | 15.0 | 102 | 158 |
| | | | 90 分後 | 18 | 121.4 | 15.8 | 99 | 163 |
| | | | 120 分後 | 18 | 118.6 | 17.5 | 83 | 162 |
| | 投与 6 週後 | 投与前 | 投与前 | 18 | 118.8 | 17.8 | 91 | 155 |
| | | 投与中 | 30 分後 | 18 | 113.6 | 9.3 | 97 | 130 |
| | | | 60 分後 | 18 | 111.3 | 12.2 | 90 | 130 |
| | | | 90 分後 | 18 | 113.0 | 15.2 | 80 | 137 |
| | | | 120 分後 | 18 | 112.9 | 18.3 | 82 | 157 |
| | | 投与後 | 30 分後 | 18 | 117.7 | 16.0 | 85 | 153 |
| | | | 60 分後 | 18 | 120.5 | 16.9 | 84 | 146 |
| | | | 90 分後 | 18 | 122.4 | 13.1 | 97 | 156 |
| | | | 120 分後 | 18 | 119.7 | 13.5 | 90 | 138 |
| | 投与 14 週後 | 投与前 | 投与前 | 18 | 115.6 | 16.3 | 94 | 145 |
| | | 投与中 | 30 分後 | 18 | 113.0 | 15.3 | 85 | 146 |
| | | | 60 分後 | 18 | 109.4 | 14.5 | 80 | 146 |
| | | | 90 分後 | 18 | 111.1 | 16.5 | 84 | 142 |
| | | | 120 分後 | 18 | 113.6 | 14.7 | 80 | 135 |
| | | 投与後 | 30 分後 | 18 | 114.7 | 11.5 | 83 | 135 |
| | | | 60 分後 | 18 | 117.7 | 13.9 | 92 | 148 |
| | | | 90 分後 | 18 | 116.1 | 14.5 | 97 | 142 |
| | | | 120 分後 | 18 | 116.2 | 14.0 | 94 | 147 |
| | 投与 22 週後 | 投与前 | 投与前 | 18 | 116.8 | 20.0 | 74 | 148 |
| | | 投与中 | 30 分後 | 18 | 111.2 | 11.3 | 85 | 129 |
| | | | 60 分後 | 18 | 112.5 | 11.3 | 87 | 126 |
| | | | 90 分後 | 18 | 112.4 | 10.7 | 90 | 128 |
| | | | 120 分後 | 18 | 113.4 | 13.0 | 88 | 134 |
| | | 投与後 | 30 分後 | 18 | 118.8 | 13.5 | 76 | 135 |

| | | | | n | Mean | SD | Min | Max |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 60 分後 | 18 | 117.3 | 14.9 | 90 | 148 |
| | | | 90 分後 | 18 | 121.0 | 13.2 | 93 | 150 |
| | | | 120 分後 | 18 | 120.9 | 12.3 | 93 | 138 |
| | 投与 30 週後 | 投与前 | 投与前 | 17 | 118.9 | 13.8 | 90 | 143 |
| | | 投与中 | 30 分後 | 17 | 110.3 | 14.1 | 82 | 130 |
| | | | 60 分後 | 17 | 111.9 | 13.7 | 89 | 132 |
| | | | 90 分後 | 17 | 115.8 | 12.0 | 90 | 136 |
| | | | 120 分後 | 17 | 117.1 | 14.8 | 90 | 145 |
| | | 投与後 | 30 分後 | 17 | 119.6 | 11.7 | 104 | 137 |
| | | | 60 分後 | 17 | 118.8 | 11.1 | 98 | 136 |
| | | | 90 分後 | 17 | 120.3 | 14.5 | 89 | 150 |
| | | | 120 分後 | 17 | 120.2 | 11.1 | 95 | 140 |
| | 投与 38 週後 | 投与前 | 投与前 | 17 | 124.1 | 14.5 | 93 | 140 |
| | | 投与中 | 30 分後 | 17 | 115.9 | 13.5 | 90 | 136 |
| | | | 60 分後 | 17 | 114.9 | 13.3 | 90 | 132 |
| | | | 90 分後 | 17 | 113.3 | 15.0 | 87 | 134 |
| | | | 120 分後 | 17 | 115.0 | 16.3 | 87 | 144 |
| | | 投与後 | 30 分後 | 17 | 119.5 | 13.6 | 87 | 144 |
| | | | 60 分後 | 17 | 121.9 | 11.8 | 98 | 145 |
| | | | 90 分後 | 17 | 120.4 | 13.7 | 95 | 142 |
| | | | 120 分後 | 17 | 123.1 | 14.1 | 89 | 141 |
| | 投与 46 週後 | 投与前 | 投与前 | 16 | 118.6 | 13.7 | 93 | 142 |
| | | 投与中 | 30 分後 | 16 | 113.8 | 15.6 | 84 | 140 |
| | | | 60 分後 | 16 | 115.4 | 16.7 | 85 | 139 |
| | | | 90 分後 | 16 | 118.5 | 16.4 | 90 | 144 |
| | | | 120 分後 | 16 | 114.4 | 15.2 | 81 | 131 |
| | | 投与後 | 30 分後 | 16 | 125.3 | 9.9 | 101 | 139 |
| | | | 60 分後 | 16 | 125.9 | 13.0 | 102 | 152 |
| | | | 90 分後 | 16 | 124.7 | 13.7 | 92 | 146 |
| | | | 120 分後 | 16 | 127.3 | 15.5 | 95 | 151 |
| 拡張期血圧(mmHg) | 投与開始日（0 週） | 投与前 | 投与前 | 18 | 71.8 | 10.8 | 37 | 86 |
| | | 投与中 | 30 分後 | 18 | 71.2 | 14.2 | 38 | 104 |
| | | | 60 分後 | 18 | 70.7 | 11.8 | 43 | 95 |
| | | | 90 分後 | 18 | 72.3 | 12.7 | 39 | 90 |
| | | | 120 分後 | 18 | 72.8 | 12.1 | 42 | 95 |
| | | 投与後 | 30 分後 | 18 | 71.0 | 11.9 | 48 | 86 |
| | | | 60 分後 | 18 | 70.9 | 12.2 | 32 | 85 |
| | | | 90 分後 | 18 | 69.4 | 9.5 | 41 | 82 |
| | | | 120 分後 | 18 | 72.5 | 10.4 | 49 | 90 |
| | 投与 2 週後 | 投与前 | 投与前 | 18 | 70.7 | 14.0 | 42 | 89 |
| | | 投与中 | 30 分後 | 18 | 68.5 | 9.7 | 45 | 85 |
| | | | 60 分後 | 18 | 68.3 | 11.9 | 47 | 99 |
| | | | 90 分後 | 18 | 65.0 | 11.7 | 46 | 89 |

| | | | | n | Mean | SD | Min | Max |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 120 分後 | 18 | 68.1 | 10.6 | 52 | 86 |
| | | 投与後 | 30 分後 | 18 | 74.2 | 13.6 | 43 | 99 |
| | | | 60 分後 | 18 | 73.1 | 12.2 | 52 | 91 |
| | | | 90 分後 | 18 | 73.2 | 11.0 | 49 | 91 |
| | | | 120 分後 | 18 | 73.0 | 10.9 | 56 | 91 |
| | 投与 6 週後 | 投与前 | 投与前 | 18 | 71.2 | 14.2 | 47 | 94 |
| | | 投与中 | 30 分後 | 18 | 71.3 | 10.2 | 50 | 85 |
| | | | 60 分後 | 18 | 68.1 | 12.1 | 46 | 90 |
| | | | 90 分後 | 18 | 70.2 | 11.2 | 52 | 84 |
| | | | 120 分後 | 18 | 71.0 | 13.2 | 50 | 98 |
| | | 投与後 | 30 分後 | 18 | 70.3 | 11.8 | 46 | 90 |
| | | | 60 分後 | 18 | 76.2 | 13.0 | 48 | 96 |
| | | | 90 分後 | 18 | 74.4 | 11.2 | 47 | 89 |
| | | | 120 分後 | 18 | 76.2 | 10.0 | 53 | 95 |
| | 投与 14 週後 | 投与前 | 投与前 | 18 | 70.3 | 13.0 | 50 | 98 |
| | | 投与中 | 30 分後 | 18 | 67.1 | 13.9 | 49 | 100 |
| | | | 60 分後 | 18 | 66.2 | 13.7 | 47 | 91 |
| | | | 90 分後 | 18 | 67.1 | 13.4 | 49 | 95 |
| | | | 120 分後 | 18 | 69.6 | 11.2 | 47 | 86 |
| | | 投与後 | 30 分後 | 18 | 71.6 | 10.2 | 53 | 88 |
| | | | 60 分後 | 18 | 68.8 | 10.4 | 53 | 88 |
| | | | 90 分後 | 18 | 71.7 | 10.0 | 57 | 88 |
| | | | 120 分後 | 18 | 71.9 | 10.5 | 52 | 88 |
| | 投与 22 週後 | 投与前 | 投与前 | 18 | 70.2 | 14.1 | 48 | 97 |
| | | 投与中 | 30 分後 | 18 | 65.7 | 11.0 | 48 | 82 |
| | | | 60 分後 | 18 | 69.7 | 9.7 | 46 | 84 |
| | | | 90 分後 | 18 | 68.2 | 10.5 | 48 | 83 |
| | | | 120 分後 | 18 | 69.3 | 9.2 | 50 | 85 |
| | | 投与後 | 30 分後 | 18 | 74.8 | 11.7 | 47 | 90 |
| | | | 60 分後 | 18 | 76.4 | 12.4 | 53 | 95 |
| | | | 90 分後 | 18 | 76.7 | 8.5 | 58 | 90 |
| | | | 120 分後 | 18 | 77.4 | 10.8 | 57 | 93 |
| | 投与 30 週後 | 投与前 | 投与前 | 17 | 73.3 | 12.2 | 58 | 99 |
| | | 投与中 | 30 分後 | 17 | 66.8 | 13.3 | 48 | 90 |
| | | | 60 分後 | 17 | 69.1 | 12.1 | 44 | 87 |
| | | | 90 分後 | 17 | 72.2 | 11.3 | 50 | 92 |
| | | | 120 分後 | 17 | 70.3 | 9.8 | 52 | 89 |
| | | 投与後 | 30 分後 | 17 | 74.7 | 9.6 | 52 | 88 |
| | | | 60 分後 | 17 | 74.4 | 8.8 | 57 | 88 |
| | | | 90 分後 | 17 | 73.5 | 8.3 | 59 | 90 |
| | | | 120 分後 | 17 | 73.3 | 6.4 | 61 | 83 |
| | 投与 38 週後 | 投与前 | 投与前 | 17 | 76.5 | 9.8 | 62 | 95 |
| | | 投与中 | 30 分後 | 17 | 71.1 | 10.8 | 51 | 89 |

| | | | | n | Mean | SD | Min | Max |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 60 分後 | 17 | 70.6 | 12.2 | 51 | 89 |
| | | | 90 分後 | 17 | 70.6 | 13.9 | 43 | 86 |
| | | | 120 分後 | 17 | 69.1 | 12.1 | 43 | 88 |
| | | 投与後 | 30 分後 | 17 | 76.5 | 13.7 | 54 | 99 |
| | | | 60 分後 | 17 | 75.9 | 11.6 | 51 | 98 |
| | | | 90 分後 | 17 | 75.4 | 11.8 | 50 | 96 |
| | | | 120 分後 | 17 | 76.1 | 13.3 | 51 | 103 |
| | 投与 46 週後 | 投与前 | 投与前 | 16 | 73.3 | 14.4 | 47 | 105 |
| | | 投与中 | 30 分後 | 16 | 68.8 | 12.5 | 48 | 89 |
| | | | 60 分後 | 16 | 67.3 | 14.5 | 42 | 93 |
| | | | 90 分後 | 16 | 70.6 | 12.9 | 53 | 97 |
| | | | 120 分後 | 16 | 71.3 | 13.3 | 43 | 91 |
| | | 投与後 | 30 分後 | 16 | 76.5 | 9.7 | 61 | 97 |
| | | | 60 分後 | 16 | 79.7 | 10.0 | 58 | 96 |
| | | | 90 分後 | 16 | 79.3 | 11.1 | 54 | 101 |
| | | | 120 分後 | 16 | 77.6 | 8.6 | 60 | 98 |
| 脈拍数（拍／分） | 投与開始日(0 週) | 投与前 | 投与前 | 18 | 76.4 | 12.6 | 50 | 97 |
| | | 投与中 | 30 分後 | 18 | 71.9 | 11.4 | 48 | 95 |
| | | | 60 分後 | 18 | 73.0 | 10.5 | 52 | 90 |
| | | | 90 分後 | 18 | 71.7 | 9.4 | 54 | 89 |
| | | | 120 分後 | 18 | 73.5 | 8.9 | 52 | 87 |
| | | 投与後 | 30 分後 | 18 | 73.8 | 11.2 | 55 | 96 |
| | | | 60 分後 | 18 | 77.4 | 13.2 | 50 | 110 |
| | | | 90 分後 | 18 | 75.1 | 13.5 | 54 | 110 |
| | | | 120 分後 | 18 | 75.9 | 14.4 | 52 | 111 |
| | 投与 2 週後 | 投与前 | 投与前 | 18 | 77.1 | 10.7 | 57 | 100 |
| | | 投与中 | 30 分後 | 18 | 68.1 | 11.3 | 47 | 86 |
| | | | 60 分後 | 18 | 71.1 | 11.0 | 50 | 90 |
| | | | 90 分後 | 18 | 71.6 | 12.7 | 52 | 93 |
| | | | 120 分後 | 18 | 70.9 | 11.7 | 49 | 95 |
| | | 投与後 | 30 分後 | 18 | 76.5 | 15.2 | 49 | 113 |
| | | | 60 分後 | 18 | 78.6 | 17.5 | 54 | 122 |
| | | | 90 分後 | 18 | 76.0 | 14.6 | 49 | 116 |
| | | | 120 分後 | 18 | 80.7 | 17.3 | 49 | 120 |
| | 投与 6 週後 | 投与前 | 投与前 | 18 | 74.9 | 12.0 | 53 | 93 |
| | | 投与中 | 30 分後 | 18 | 70.6 | 10.0 | 51 | 84 |
| | | | 60 分後 | 18 | 70.5 | 9.6 | 54 | 89 |
| | | | 90 分後 | 18 | 69.8 | 9.1 | 53 | 85 |
| | | | 120 分後 | 18 | 71.4 | 9.5 | 49 | 84 |
| | | 投与後 | 30 分後 | 18 | 73.7 | 13.2 | 52 | 97 |
| | | | 60 分後 | 18 | 77.6 | 13.7 | 48 | 107 |
| | | | 90 分後 | 18 | 78.8 | 15.7 | 49 | 105 |
| | | | 120 分後 | 18 | 81.1 | 15.3 | 49 | 107 |

| | | | | n | Mean | SD | Min | Max |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 投与 14 週後 | 投与前 | 投与前 | 18 | 72.6 | 9.8 | 46 | 83 |
| | | 投与中 | 30 分後 | 18 | 70.9 | 10.9 | 50 | 86 |
| | | | 60 分後 | 18 | 68.8 | 10.6 | 48 | 86 |
| | | | 90 分後 | 18 | 71.0 | 12.0 | 51 | 93 |
| | | | 120 分後 | 18 | 71.9 | 13.7 | 40 | 90 |
| | | 投与後 | 30 分後 | 18 | 73.2 | 15.3 | 39 | 108 |
| | | | 60 分後 | 18 | 74.1 | 14.1 | 41 | 99 |
| | | | 90 分後 | 18 | 75.6 | 13.1 | 40 | 100 |
| | | | 120 分後 | 18 | 75.1 | 12.4 | 55 | 105 |
| | 投与 22 週後 | 投与前 | 投与前 | 18 | 75.7 | 12.1 | 60 | 107 |
| | | 投与中 | 30 分後 | 18 | 69.3 | 9.9 | 53 | 86 |
| | | | 60 分後 | 18 | 68.9 | 10.5 | 50 | 84 |
| | | | 90 分後 | 18 | 69.7 | 12.4 | 47 | 88 |
| | | | 120 分後 | 18 | 69.9 | 12.4 | 42 | 85 |
| | | 投与後 | 30 分後 | 18 | 73.8 | 13.5 | 54 | 104 |
| | | | 60 分後 | 18 | 76.1 | 14.7 | 51 | 98 |
| | | | 90 分後 | 18 | 77.6 | 14.1 | 53 | 98 |
| | | | 120 分後 | 18 | 78.2 | 12.6 | 53 | 98 |
| | 投与 30 週後 | 投与前 | 投与前 | 17 | 73.8 | 10.6 | 59 | 91 |
| | | 投与中 | 30 分後 | 17 | 67.3 | 10.9 | 43 | 83 |
| | | | 60 分後 | 17 | 68.9 | 11.4 | 42 | 85 |
| | | | 90 分後 | 17 | 69.2 | 10.5 | 48 | 88 |
| | | | 120 分後 | 17 | 69.8 | 11.2 | 47 | 86 |
| | | 投与後 | 30 分後 | 17 | 75.4 | 12.3 | 55 | 96 |
| | | | 60 分後 | 17 | 74.6 | 13.4 | 59 | 98 |
| | | | 90 分後 | 17 | 73.4 | 11.9 | 50 | 94 |
| | | | 120 分後 | 17 | 74.0 | 11.5 | 60 | 98 |
| | 投与 38 週後 | 投与前 | 投与前 | 17 | 79.0 | 14.3 | 60 | 102 |
| | | 投与中 | 30 分後 | 17 | 70.5 | 10.9 | 58 | 100 |
| | | | 60 分後 | 17 | 70.5 | 12.5 | 48 | 95 |
| | | | 90 分後 | 17 | 69.9 | 11.7 | 49 | 95 |
| | | | 120 分後 | 17 | 72.2 | 13.5 | 49 | 97 |
| | | 投与後 | 30 分後 | 17 | 74.9 | 15.3 | 45 | 104 |
| | | | 60 分後 | 17 | 80.2 | 16.1 | 58 | 107 |
| | | | 90 分後 | 17 | 79.6 | 13.7 | 55 | 107 |
| | | | 120 分後 | 17 | 79.9 | 13.7 | 60 | 112 |
| | 投与 46 週後 | 投与前 | 投与前 | 16 | 77.6 | 13.6 | 58 | 115 |
| | | 投与中 | 30 分後 | 16 | 71.8 | 11.9 | 56 | 100 |
| | | | 60 分後 | 16 | 71.0 | 12.1 | 54 | 99 |
| | | | 90 分後 | 16 | 72.0 | 14.0 | 54 | 105 |
| | | | 120 分後 | 16 | 73.9 | 12.6 | 56 | 105 |
| | | 投与後 | 30 分後 | 16 | 77.1 | 14.7 | 57 | 109 |
| | | | 60 分後 | 16 | 79.3 | 13.8 | 56 | 109 |

| | | | | n | Mean | SD | Min | Max |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 90 分後 | 16 | 76.8 | 14.2 | 53 | 108 |
| | | | 120 分後 | 16 | 78.6 | 12.3 | 57 | 109 |
| 体温(℃) | 投与開始日(0 週) | 投与前 | 投与前 | 18 | 36.64 | 0.31 | 35.9 | 37.2 |
| | | 投与中 | 30 分後 | 18 | 36.68 | 0.32 | 36.0 | 37.2 |
| | | | 60 分後 | 18 | 36.68 | 0.39 | 35.7 | 37.2 |
| | | | 90 分後 | 18 | 36.57 | 0.48 | 35.1 | 37.1 |
| | | | 120 分後 | 18 | 36.65 | 0.49 | 35.2 | 37.3 |
| | | 投与後 | 30 分後 | 18 | 36.49 | 0.55 | 35.0 | 37.4 |
| | | | 60 分後 | 18 | 36.67 | 0.34 | 36.0 | 37.4 |
| | | | 90 分後 | 18 | 36.59 | 0.40 | 35.4 | 37.3 |
| | | | 120 分後 | 18 | 36.67 | 0.30 | 36.1 | 37.1 |
| | 投与 2 週後 | 投与前 | 投与前 | 18 | 36.61 | 0.22 | 36.1 | 37.0 |
| | | 投与中 | 30 分後 | 18 | 36.61 | 0.27 | 36.1 | 37.1 |
| | | | 60 分後 | 18 | 36.65 | 0.25 | 36.2 | 37.1 |
| | | | 90 分後 | 18 | 36.62 | 0.30 | 36.0 | 37.1 |
| | | | 120 分後 | 18 | 36.68 | 0.36 | 35.9 | 37.2 |
| | | 投与後 | 30 分後 | 18 | 36.62 | 0.39 | 35.8 | 37.3 |
| | | | 60 分後 | 18 | 36.68 | 0.34 | 36.1 | 37.2 |
| | | | 90 分後 | 18 | 36.74 | 0.27 | 36.3 | 37.2 |
| | | | 120 分後 | 18 | 36.71 | 0.27 | 36.2 | 37.2 |
| | 投与 6 週後 | 投与前 | 投与前 | 18 | 36.66 | 0.25 | 36.0 | 36.9 |
| | | 投与中 | 30 分後 | 18 | 36.61 | 0.34 | 35.9 | 37.2 |
| | | | 60 分後 | 18 | 36.68 | 0.40 | 35.7 | 37.2 |
| | | | 90 分後 | 18 | 36.72 | 0.44 | 35.7 | 37.2 |
| | | | 120 分後 | 18 | 36.73 | 0.49 | 35.3 | 37.4 |
| | | 投与後 | 30 分後 | 18 | 36.58 | 0.41 | 35.5 | 37.1 |
| | | | 60 分後 | 18 | 36.73 | 0.32 | 36.1 | 37.3 |
| | | | 90 分後 | 18 | 36.72 | 0.39 | 36.0 | 37.3 |
| | | | 120 分後 | 18 | 36.76 | 0.32 | 36.2 | 37.2 |
| | 投与 14 週後 | 投与前 | 投与前 | 18 | 36.55 | 0.33 | 35.7 | 37.0 |
| | | 投与中 | 30 分後 | 18 | 36.58 | 0.37 | 35.9 | 37.2 |
| | | | 60 分後 | 18 | 36.58 | 0.30 | 36.1 | 37.2 |
| | | | 90 分後 | 18 | 36.60 | 0.42 | 35.5 | 37.2 |
| | | | 120 分後 | 18 | 36.64 | 0.32 | 36.0 | 37.1 |
| | | 投与後 | 30 分後 | 18 | 36.49 | 0.50 | 35.2 | 37.1 |
| | | | 60 分後 | 18 | 36.68 | 0.32 | 35.8 | 37.2 |
| | | | 90 分後 | 18 | 36.60 | 0.32 | 35.9 | 37.2 |
| | | | 120 分後 | 18 | 36.61 | 0.43 | 35.5 | 37.3 |
| | 投与 22 週後 | 投与前 | 投与前 | 18 | 36.54 | 0.34 | 35.7 | 37.1 |
| | | 投与中 | 30 分後 | 18 | 36.57 | 0.40 | 35.4 | 37.0 |
| | | | 60 分後 | 18 | 36.47 | 0.49 | 35.0 | 37.0 |
| | | | 90 分後 | 18 | 36.63 | 0.38 | 35.8 | 37.2 |
| | | | 120 分後 | 18 | 36.62 | 0.39 | 35.6 | 37.1 |

| | | | | n | Mean | SD | Min | Max |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 投与後 | 30 分後 | 18 | 36.58 | 0.44 | 35.2 | 37.1 |
| | | | 60 分後 | 18 | 36.66 | 0.31 | 35.8 | 37.1 |
| | | | 90 分後 | 18 | 36.73 | 0.30 | 36.0 | 37.3 |
| | | | 120 分後 | 18 | 36.66 | 0.23 | 36.2 | 37.1 |
| | 投与 30 週後 | 投与前 | 投与前 | 17 | 36.53 | 0.45 | 35.2 | 37.0 |
| | | 投与中 | 30 分後 | 17 | 36.67 | 0.31 | 36.1 | 37.2 |
| | | | 60 分後 | 17 | 36.56 | 0.44 | 35.6 | 37.1 |
| | | | 90 分後 | 17 | 36.65 | 0.34 | 36.1 | 37.2 |
| | | | 120 分後 | 17 | 36.51 | 0.43 | 35.6 | 37.4 |
| | | 投与後 | 30 分後 | 17 | 36.56 | 0.28 | 36.1 | 37.0 |
| | | | 60 分後 | 17 | 36.52 | 0.24 | 36.1 | 36.9 |
| | | | 90 分後 | 17 | 36.62 | 0.29 | 36.0 | 37.1 |
| | | | 120 分後 | 17 | 36.60 | 0.36 | 35.9 | 37.3 |
| | 投与 38 週後 | 投与前 | 投与前 | 17 | 36.58 | 0.34 | 36.0 | 37.1 |
| | | 投与中 | 30 分後 | 17 | 36.55 | 0.40 | 35.7 | 37.1 |
| | | | 60 分後 | 17 | 36.54 | 0.33 | 35.9 | 37.1 |
| | | | 90 分後 | 17 | 36.62 | 0.35 | 35.9 | 37.2 |
| | | | 120 分後 | 17 | 36.57 | 0.28 | 36.0 | 36.9 |
| | | 投与後 | 30 分後 | 17 | 36.64 | 0.36 | 35.9 | 37.0 |
| | | | 60 分後 | 17 | 36.73 | 0.50 | 35.8 | 37.6 |
| | | | 90 分後 | 17 | 36.84 | 0.28 | 36.3 | 37.4 |
| | | | 120 分後 | 17 | 36.74 | 0.32 | 36.3 | 37.5 |
| | 投与 46 週後 | 投与前 | 投与前 | 16 | 36.59 | 0.47 | 35.2 | 37.4 |
| | | 投与中 | 30 分後 | 16 | 36.66 | 0.36 | 36.0 | 37.2 |
| | | | 60 分後 | 16 | 36.71 | 0.45 | 35.8 | 37.4 |
| | | | 90 分後 | 16 | 36.73 | 0.41 | 36.2 | 37.4 |
| | | | 120 分後 | 16 | 36.69 | 0.36 | 36.1 | 37.4 |
| | | 投与後 | 30 分後 | 16 | 36.65 | 0.32 | 36.1 | 37.2 |
| | | | 60 分後 | 16 | 36.68 | 0.35 | 36.2 | 37.5 |
| | | | 90 分後 | 16 | 36.69 | 0.38 | 35.7 | 37.3 |
| | | | 120 分後 | 16 | 36.70 | 0.37 | 35.9 | 37.2 |

# 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）

## 2.7　臨床概要
## 2.7.5　参考文献

田辺三菱製薬株式会社

# 目次

2.7.5　参考文献.....3

## 2.7.5　参考文献


［1］ 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］

［2］ 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］

［3］ 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］

［4］ 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］

［5］ 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］

［6］ 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］

［7］ 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］

［8］ 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］

［9］ 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］

［10］ 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］

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

［12］ 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］

［13］ 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］

［14］ 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］

［15］ 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］

［16］ 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］

［17］ 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］

［18］ 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］

［19］ 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］

［20］ 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］

［21］ 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］

［22］ 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］

［23］ 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］

［24］ 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］

［25］ 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］

［26］ 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］

［27］ 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］

［28］ 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］

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

［30］ 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］

［31］ 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］

［32］ 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］

［33］ 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］

［34］ 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］

［35］ 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］

［36］ 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］

［37］ 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］

［38］ 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］

［39］ 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］

［40］ 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］

［41］ 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］

［42］ 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］

［43］ 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］

［44］ 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］

［45］ 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］

# 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）

## 2.7　臨床概要
## 2.7.6　個々の試験のまとめ

田辺三菱製薬株式会社

# 目次

略語・略号一覧 ..... 3
2.7.6　個々の試験のまとめ ..... 4
2.7.6.1　試験方法 ..... 4
2.7.6.2　要約 ..... 14
2.7.6.2.1　被験者の内訳 ..... 14
2.7.6.2.2　患者背景 ..... 16
2.7.6.2.3　有効性 ..... 20
2.7.6.2.4　安全性 ..... 37
2.7.6.3　結論 ..... 45
2.7.6.4　死亡被験者及び重篤な有害事象の個別被験者の詳細（経過） ..... 51

# 略語・略号一覧

| 略語・略号 | 略していない表現（英語） | 略していない表現（日本語） |
|---|---|---|
| ATI | Antibodies to Infliximab | 抗インフリキシマブ抗体 |
| CRP | C-reactive protein | C-反応性蛋白 |
| CT 検査 | Computed tomography | コンピューター断層検査 |
| dsDNA | double stranded DNA | 二本鎖 DNA |
| ESR | Erythrocyte sedimentation rate | 赤血球沈降速度 |
| FAS | Full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| HBs | Hepatitis B surface | － |
| HBc | Hepatitis B core | － |
| HIV | Human immunodeficiency virus | ヒト免疫不全ウィルス |
| IL-6 | Interleukin-6 | インターロイキン-6 |
| Max | Maximum | 最大値 |
| Min | Minimum | 最小値 |
| MRI | Magnetic resonance imaging | 核磁気共鳴画像法 |
| n | Number of subjects | 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 |
| Q1 | Lower Quartile | 第 1 四分位点 |
| Q3 | Upper Quartile | 第 3 四分位点 |
| QOL | Quality of life | 生活の質 |
| SD | Standard deviation | 標準偏差 |
| SF-36 | Short Form 36-item health survey | － |
| TNFα | Tumor necrosis factor-alpha | 腫瘍壊死因子 α |
| VAS | Visual Analog Scale | － |

## 2.7.6　個々の試験のまとめ

国内試験（TA-650-23）

### 2.7.6.1　試験方法

**表 2.7.6.1－1　試験方法**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験課題名 | TA-650の特殊病変を有するベーチェット病患者を対象とした臨床試験 |
| 試験番号 | TA-650-23 |
| 目的 | 腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病患者を対象に，TA-650 5 mg/kg を 0，2，6 週に投与し，14 週以降は 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する．<br>主要有効性評価は投与 30 週後の著効例の割合とする．なお，投与 30 週後までに本剤投与による効果を確認し，その後に効果減弱を認めた被験者については，以降 10 mg/kg を 8 週間隔で投与した場合の有効性，安全性及び薬物動態を検討する． |
| 開発のフェーズ | 第 III 相試験 |
| 試験デザイン | 非盲検・非対照，多施設共同試験 |
| 試験方法 | TA-650 5 mg/kg を 0，2，6 週に投与し，14 週以降は 8 週間隔で 46 週まで投与し，投与 54 週後まで有効性，安全性及び薬物動態を評価する．なお，投与 30 週後までに本剤投与による効果を確認し，その後に効果減弱を認めた被験者については，以降 10 mg/kg を 8 週間隔で投与した場合の有効性，安全性及び薬物動態を評価する． |
| 被験者数 | 目標被験者数：1 病型あたり 3 名以上を目標とし，投与された被験者として 15 名（3 病型合計）<br>登録被験者数　18 名，有効性解析対象　18 名，安全性解析対象　18 名，薬物動態解析対象　18 名 |
| 診断及び組み入れ基準 | 登録時に，下記「(1) 共通の選択基準」をすべて満たし，かつ「(2) 各病型の選択基準」のうち，少なくとも 1 つの病型の選択基準をすべて満たす患者を対象とする．<br>(1) 共通の選択基準<br>1) 対象疾患：ベーチェット病<br>「厚生労働省ベーチェット病診断基準（2010 年小改訂）」において，完全型又は不全型であり，かつ腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病と診断された患者．<br>2) 年齢 16 歳以上 75 歳以下（文書同意取得時）の患者．<br>3) 説明文書・同意文書の理解が可能であり，患者自身で全般改善度 |

| | |
|---|---|
| | の評価が可能である患者.<br>4) 腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病の病変について，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.<br>既存の治療とは，腸管型ではステロイド，免疫調節薬，アミノサリチル酸類，メトロニダゾール，経腸栄養療法など，神経型ではステロイドや免疫調節薬など，血管型ではステロイド，免疫調節薬，抗凝固剤や抗血小板剤などとする.<br>(2) 各病型の選択基準<br>1) 腸管型<br>(a) 登録時に，腸管型ベーチェット病に伴う臨床症状（腹痛，下痢，下血など）が認められる患者.<br>(b) 登録時*に，回盲部を中心に活動期の典型的な潰瘍が内視鏡検査で確認される患者.<br>* 同意後かつ登録前 1 週以内に実施することとする.<br>(c) 薬物療法及び栄養療法に関して，以下の基準を満たす患者.<br>a) ステロイド（経口，注腸，坐剤）<br>登録日 2 週以上前から用量一定で使用している患者．なお，登録日に使用していない場合には，登録日 2 週以上前から使用していない患者.<br>b) 免疫調節薬（アザチオプリン，6-メルカプトプリンなど）<br>登録日 12 週以上前から使用しており 4 週以上前から用量一定で使用している患者．なお，登録日に使用していない場合には，登録日 4 週以上前から使用していない患者.<br>c) アミノサリチル酸類（メサラジン，サラゾスルファピリジン）（経口，注腸，坐剤）<br>登録日 4 週以上前から用量一定で使用している患者．なお，登録日に使用していない場合には，登録日 4 週以上前から使用していない患者.<br>d) 経腸栄養療法（成分栄養剤，消化態栄養剤）<br>登録日 4 週以上前から用量一定で使用している患者．なお，登録日に使用していない場合には，登録日 4 週以上前から使用していない患者.<br>(d) 登録時に，治験期間内に手術適応が想定される腸管病変を有していない患者.<br>2) 神経型（急性型）<br>(a) 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，又は登録前 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.<br>(b)　「急性ないし亜急性の頭痛，発熱，局所神経症状」が認められる時*の髄液中の細胞数が 6.2/mm$^3$ 以上の患者.<br>* 登録時に症状が認められる患者は, 同意後かつ登録前 2 週以内の測定値とする.<br>登録時に症状が認められない患者は，登録前 1 年間に症状が認められた時の測定値とする.<br>3)　神経型（慢性進行型）<br>(a)　登録時に，神経精神症状（認知症様症状・精神症状，体幹失調，構語障害など）を有する患者.<br>(b)　下記のいずれかが認められる患者.<br>a)　登録時*の髄液中 IL-6 濃度が 17.0 pg/mL 以上であり，かつ登録前 1 年以内**に測定した直近の髄液中 IL-6 濃度で 17.0 pg/mL 以上の値が認められていること.<br>*　同意後かつ登録前 2 週以内に実施することとする.<br>** 登録日 1 年前から登録日 2 週前までの期間とする.<br>b)　登録時*に，髄液中 IL-6 濃度が 17.0 pg/mL 以上の値を示し，かつ頭部 MRI 検査で脳幹の萎縮が認められること.<br>*　同意後かつ登録前 2 週以内に実施することとする.<br>4)　血管型<br>(a)　登録時*に，活動性（急性）の血管炎病変（深部静脈血栓症，大動脈病変など）が認められる患者．なお，活動性（急性）の血管炎病変は，臨床所見（炎症マーカーなどの検査データを含む）や画像検査により確認する.<br>*　同意後かつ登録前 2 週以内に実施することとする.<br>(b)　登録時*の炎症マーカー（CRP 及び ESR）の測定値がいずれも異常値（基準値上限を超える値）を示す患者.<br>*　同意後かつ登録前 2 週以内に実施することとする.<br>(c)　登録時に，治験期間内に手術適応が想定される血管病変を有していない患者. |
| 被験薬，対照薬 | (1)　被験薬：TA-650 [インフリキシマブ（遺伝子組換え）]<br>1 バイアル中にインフリキシマブとして 100mg を含有する凍結乾燥品<br>(2)　対照薬：なし |
| 用法・用量，投与期間 | 各投与日の被験者の体重 1kg 当たり 5 mg の TA-650 を，初回投与（0 週），2 週，6 週，その後 8 週間隔で 46 週まで，2 時間以上かけて緩徐に点滴静 |

| | |
|---|---|
| | 注する．なお，初回投与（0 週）は登録から 1 週以内に実施する．また，投与 30 週後以降の評価時に増量基準に該当した場合は，その後の投与日は被験者の体重 1 kg 当たり 10 mg の TA-650 を投与する． |
| 試験期間 | 観察期間：文書同意取得から治験薬の投与開始までの期間．<br>評価期間：治験薬の投与開始から投与 54 週後の評価までの期間．ただし，投与 54 週後の評価前に中止した被験者では，有効性評価を中止時点まで，安全性及び薬物動態評価は最終投与 8 週後までの期間． |
| 評価項目 | 評価基準<br>有効性：<br>(1) 主要評価項目<br>投与 30 週後の著効例の割合<br>(2) 副次評価項目<br>1) 共通の評価項目<br>(a) 著効例の割合（投与 14 週後，54 週後）<br>(b) 患者による全般 VAS 評価<br>(c) SF-36 評価<br>(d) ステロイド使用量<br>2) 各病型の評価項目<br>(a) 腸管型<br>a) 腸管型ベーチェット病に伴う臨床症状<br>b) 内視鏡検査による画像所見<br>c) 炎症マーカー（CRP）<br>(b) 神経型（急性型）<br>a) 神経型（急性型）ベーチェット病に伴う臨床症状<br>b) 頭部 MRI 検査による画像所見<br>c) 髄液検査（細胞数及び IL-6 濃度）<br>d) 発作発現頻度（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，局所神経症状がある患者）<br>(c) 神経型（慢性進行型）<br>a) 神経型（慢性進行型）ベーチェット病に伴う臨床症状<br>b) 頭部 MRI 検査による画像所見<br>c) 髄液検査（IL-6 濃度）<br>(d) 血管型<br>a) 血管型ベーチェット病に伴う臨床症状<br>b) 画像所見（PET／CT など）<br>c) 炎症マーカー（CRP 及び ESR） |

| | |
|---|---|
| | d)　静脈血栓の発現頻度<br>3)　その他の評価項目<br>(a)　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）に対する評価<br>(b)　ベーチェット病の全症状に対する治験責任（分担）医師による総合評価<br>(c)　ベーチェット病の全症状に対する患者による総合評価<br>安全性：<br>有害事象及び副作用<br>薬物動態：<br>(1)　血清中インフリキシマブ濃度（血清中 TA-650 濃度）<br>(2)　抗インフリキシマブ抗体（TA-650 に対する抗体） |
| 検査・観察スケジュール | 検査・観察スケジュールを［表 2.7.6.1－2］に示した． |
| 統計手法 | (1)　有効性<br>有効性の解析は FAS を対象として行った．<br>1)　主要有効性評価項目<br>病型別（腸管型，神経型（全体，急性型，慢性進行型），血管型）及び 3 病型の投与 30 週後（LOCF:last observation carried forward）の著効例の n，その割合（%）を算出した．<br>2)　副次的有効性評価項目<br>(a)　共通の評価項目<br>a)　著効例の割合<br>各評価時期（投与 14，54 週後，最終），5mg/kg 継続例及び 10mg/kg 増量例の病型別（腸管型，神経型（全体，急性型，慢性進行型），血管型）及び 3 病型での著効例の n，その割合（%）を算出した．<br>b)　患者による全般 VAS 評価の解析<br>各評価時期（投与開始日（0 週），投与 2，6，10，14，18，22，26，30，34，38，42，46，50，54 週後，最終）の病型別（腸管型，神経型，血管型）及び 3 病型の患者による全般 VAS 評価（距離）及び各評価時期の投与開始日（0 週）からの変化量について要約統計量（n，Mean，SD，Min，Max）を算出した．<br>c)　SF-36 評価の解析<br>各評価時期（投与開始日（0 週），投与 14，30，54 週後，最終）の病型別（腸管型，神経型，血管型）及び 3 病型の SF-36 評価の各設問を「SF-36v2　日本語版　Scoring Algorithm」に従いスコア化し，下位尺度得点及びサマリースコア（身体的健康を表すサマリースコア（PCS:Physical component summary），精 |

| | |
|---|---|
| | 神的健康を表すサマリースコア（MCS:mental component summary)）の要約統計量（n，Mean，SD，Min，Max）を算出した．また，各評価時期の投与開始日（0 週）からの変化量の要約統計量（n，Mean，SD，Min，Max）も算出した．<br>d)　ステロイド使用量の解析<br>投与経路が経口，注射及び外用（座剤，注腸)）のステロイドを対象薬剤とし，各評価時期（投与開始日（0 週)，投与 2，6，10，14，18，22，26，30，34，38，42，46，50，54 週後，最終）のステロイド使用量をプレドニゾロン換算し，被験者ごとに算出した．<br>e)　ステロイドの減量・離脱<br>腸管型，神経型（全体，急性型，慢性進行型)，血管型，3 病型で以下の被験者数及び該当時点の著効例の被験者数を集計した．<br>・　投与 14 週後での減量した被験者・離脱した被験者<br>・　投与 30 週後での減量した被験者・離脱した被験者<br>・　投与 54 週後での減量した被験者・離脱した被験者<br>・　5mg/kg 継続例での減量した被験者･離脱した被験者（投与 54 週後）<br>・　10mg/kg 増量例での減量した被験者･離脱した被験者（投与 54 週後）<br>・　最終での減量した被験者・離脱した被験者<br>(b)　腸管型の評価項目<br>a)　腸管型ベーチェット病に伴う臨床症状<br>各評価時期（投与開始日（0 週)，投与 2，6，10，14，18，22，26，30，34，38，42，46，50，54 週後，最終）の腸管型ベーチェット病に伴う臨床症状の評価において各カテゴリの n,「0：症状なし」の割合（%）及び投与開始日（0 週）から評価の改善した n，その割合（%）を算出した．<br>b)　内視鏡検査による画像所見<br>各評価時期（投与開始日（0 週)，投与 14，30，54 週後，最終）の主病変潰瘍の長径の要約統計量（n，Mean，SD，Min，Max，Q1，Median，Q3）を算出した．また，各評価時期の主病変潰瘍の長径の評価において，n,「0：主病変の潰瘍が，治癒又は瘢痕化」の割合（%）を算出した．<br>c)　炎症マーカー（CRP）<br>各評価時期（投与開始日（0 週)，投与 2，6，10，14，18， |

| | |
|---|---|
| | 22，26，30，34，38，42，46，50，54 週後，最終）の CRP 値の要約統計量（n，Mean，SD，Min，Max，Q1，Median，Q3）を算出した.<br>(c) 神経型の評価項目<br>神経型（急性型），神経型（慢性進行型）の実施被験者数はそれぞれ 2 名，1 名であるため，急性型又は慢性進行型の神経型ベーチェット病に伴う臨床症状，頭部 MRI 検査による画像所見，髄液検査及び急性型の発作発現頻度について集計は行わなかった.<br>(d) 血管型の評価項目<br>a) 血管型ベーチェット病に伴う臨床症状<br>各評価時期（投与開始日（0 週），投与 2，6，10，14，18，22，26，30，34，38，42，46，50，54 週後，最終）の評価の各カテゴリの n，その割合（%），「0：症状なし」，「1：改善」及び「2：不変」の累積割合（%）を算出した.<br>b) 画像検査（PET／CT など）<br>画像評価委員が実施した各評価時期（投与 14，30，54 週後，最終）の評価の各カテゴリの n，その割合（%），「0：改善」及び「1：不変」の累積割合（%）を算出した.<br>c) 炎症マーカー（CRP 及び ESR）<br>各評価時期（投与開始日（0 週），投与 2，6，10，14，18，22，26，30，34，38，42，46，50，54 週後，最終）の各評価項目ごとの検査値及び変化量（投与開始日（0 週）からの差）の要約統計量（n，Mean，SD，Min，Max，Q1，Median，Q3）を算出した.<br>d) 静脈血栓の発現頻度<br>各評価時期（「投与開始後（0 週）から投与 30 週評価時」，「投与 30 週評価後から投与 54 週評価時」の区間）の発現回数の n を算出した.<br>(e) その他の評価項目<br>a) 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）に対する評価<br>各評価時期（投与開始日（0 週），投与 2，6，10，14，18，22，26，30，34，38，42，46，50，54 週後，最終）の評価の各カテゴリの n，「0：症状なし」の割合（%）及び投与開始日（0 週）から評価の改善した n，その割合（%）を算出した.<br>b) ベーチェット病の全症状に対する治験責任（分担）医師によ |

| | |
|---|---|
| | る総合評価<br>各評価時期（投与 2，6，10，14，18，22，26，30，34，38，42，46，50，54 週後，最終）の医師による総合評価の各カテゴリの n，「0：改善」及び「1：やや改善」の累積割合（%）を算出した．<br>c)　ベーチェット病の全症状に対する患者による総合評価<br>各評価時期（投与 2，6，10，14，18，22，26，30，34，38，42，46，50，54 週後，最終）の患者による総合評価の各カテゴリの n，「0：改善」及び「1：やや改善」の累積割合（%）を算出した．<br>d)　その他の臨床検査項目（TNFα，IL-6）<br>各項目の評価時期別（TNFα：投与開始日（0 週），IL-6：投与開始日（0 週），投与 14，30，54 週後，最終）の要約統計量（n，Mean，SD，Min，Max，Q1，Median，Q3）を算出した．<br>(2)　安全性<br>病型別（腸管型，神経型，血管型）及び 3 病型で有害事象及び副作用の発現率を示した．<br>(3)　薬物動態<br>各評価時点の血清中インフリキシマブ濃度の要約統計量（n, Mean, SD，Median，Q1，Q3，Min，Max）を算出した．ATI の判定（陰性，陽性，評価不能）について度数分布，割合を示すと共に各評価時点の血清中インフリキシマブ濃度の要約統計量（n，Median，Q1，Q3，Min，Max）を ATI 判定別に示した． |
| 試験実施施設 | 21 施設 |
| 試験実施期間 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 |

## 表 2.7.6.1－2　検査・観察スケジュール

| | | | 同意日 | 観察期間 | 評価期間 *6 | | | | | | | | | | | | | | | 中止例 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 0週 | 2週 | 6週 | 10週 | 14週 | 18週 | 22週 | 26週 | 30週 | 34週 | 38週 | 42週 | 46週 | 50週 | 54週 | 中止日 | 8週後 最終投与 |
| 評価日の許容範囲（日）［投与開始日（0週）を基点とする］ | | | － | | － | ±3 | ±3 | ±7 | ±7 | ±7 | ±7 | ±7 | ±7 | ±7 | ±7 | ±7 | ±7 | ±7 | ±7 | － | ±7 |
| 文書同意取得 | | | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 登録までに必要な観察検査項目 *1 | | | | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 被験者背景調査 | | | | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 治験薬投与 | | | | | ● | ● | ● | | ● | | ● | | ◎ | | ◎ | | ◎ | | | | |
| 有効性 | 共通 | 著効例 | | | | | | | ● | | | | ● | | | | | | ● | ● | |
| | | 患者による全般VAS評価 | | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | |
| | | SF-36評価 | | | ● | | | | ● | | | | ● | | | | | | ● | ● | |
| | 各特殊病変 | ＜腸管型患者のみ＞ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 腸管型ベーチェット病に伴う臨床症状 | | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | |
| | | 内視鏡検査 | | | ●*4 | | | | ● | | | | ● | | | | | | ● | ● | |
| | | 炎症マーカー（CRP） | | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | |
| | | ＜神経型（急性型）患者のみ＞ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 神経型（急性型）ベーチェット病に伴う臨床症状 *2 | | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | |
| | | 頭部MRI検査 | | | ●*4 | ●*5 | | | ● | | | | ● | | | | | | ● | ● | |
| | | 髄液検査（細胞数及びIL-6濃度） | | | ●*4 | □ | | | ● | | | | ● | | | | | | ● | ● | |
| | | ＜神経型（慢性進行型）患者のみ＞ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 神経型（慢性進行型）ベーチェット病に伴う臨床症状 | | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | |
| | | 頭部MRI検査 | | | ●*4 | | | | ● | | | | ● | | | | | | ● | ● | |
| | | 髄液検査（IL-6濃度） | | | ●*4 | □ | | | ● | | | | ● | | | | | | ● | ● | |
| | | ＜血管型患者のみ＞ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 血管型ベーチェット病に伴う臨床症状 *3 | | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | |
| | | 画像検査（PET／CT等） | | | ●*4 | | | | ● | | | | ● | | | | | | ● | ● | |
| | | 炎症マーカー（CRP及びESR） | | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | |
| | その他 | ベーチェット病の主症状に対する評価 *7 | | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | |
| | | ベーチェット病の全症状に対する医師評価 | | | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | |
| | | ベーチェット病の全症状に対する患者評価 | | | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | |
| 安全性 | | 自覚症状・他覚所見 | | | ← | | | | | | | | | | | | | | | | → |
| | | 血圧・脈拍数・体温 *8 | | | ● | ● | ● | | ● | | ● | | ● | | ● | | ● | | | | |
| | | 一般臨床検査 *9 | | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| | | 免疫血清学的検査 *10 | | | ● | | | | ● | | | | ● | | | | ● | | ● | ● | ● |
| 胸部X線検査，胸部CT検査（適宜） | | | | ● | | | | | ● | | | | ● | | | | | | ● | ● | |
| 血中TNF α | | | | | ● | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血中IL-6 | | | | | ● | | | | ● | | | | ● | | | | | | ● | ● | |
| 薬物動態 | | 血清中インフリキシマブ濃度 *11 | | | ○ | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ○ | ● | △ | ● | ○ | ● | ● | ● | ● |
| | | 抗インフリキシマブ抗体 | | | ● | | | | ● | | | | ● | | ▲ | | ▲ | | ● | ● | ● |

◎：　増量基準に該当した場合は 10 mg/kg 投与を行った．

□：　可能な限り，採取し測定を行うこととした．ただし，神経型（急性型）は登録時に症状が認められる患者のみとした．

○：　TA-650 投与前及び投与終了 1 時間後の計 2 回採血を行うこととした．

△：　TA-650 投与前の採血を行った．ただし，10 mg/kg の増量投与を開始する場合は，TA-650（10 mg/kg）投与終了 1 時間後の採血も行うこととした．

▲：　増量基準に該当した場合，抗インフリキシマブ抗体を評価した．

治験薬が投与される評価日は，治験薬投与に先立ち有効性の評価を実施した．

＊1　登録までに必要な観察検査項目：
許容範囲内に複数回検査されている場合には登録日から直近の検査値を用いた．

[共通の検査項目]

| | |
|---|---|
| 臨床検査 | [同意後かつ登録前 2 週以内に実施]<br>ヘモグロビン量，白血球数，好中球数*，リンパ球数，血小板数<br>AST（GOT），ALT（GPT），ALP　*：桿状核球・分葉核球が算出されている場合は合計値 |
| 妊娠検査 | [同意後かつ登録前 2 週以内に実施]<br>妊娠反応（生理的に妊娠可能と判断される女性のみ） |
| 肝炎ウイルス検査<br>HIV 検査 | [同意後かつ登録前 4 週以内に実施]<br>HBs 抗原，HBs 抗体，HBc 抗体，HIV 抗体 |
| 結核検査 | [同意後かつ登録前 4 週以内に確認]<br>問診，胸部 X 線検査，ツベルクリン反応検査<br>胸部 CT 検査（適宜），クォンティフェロン検査（適宜） |

[各病型の検査項目]

| | | |
|---|---|---|
| [腸管型] | 内視鏡検査 | [同意後かつ登録前 1 週以内に実施] |
| [神経型（急性型）] | 髄液検査（細胞数） | [同意後かつ登録前 2 週以内に実施]<br>※登録時に症状が認められる患者のみ |
| [神経型（慢性進行型）] | 髄液検査（IL-6 濃度） | [同意後かつ登録前 2 週以内に実施] |
| | 頭部 MRI 検査 | [同意後かつ登録前 2 週以内に実施]<br>※登録前 1 年間（登録日 1 年前から登録日 2 週前までの期間）の髄液検査（IL-6 濃度）データがない患者のみ |
| [血管型] | 画像検査（PET／CT など） | [同意後かつ登録前 2 週以内に実施] |
| | 炎症マーカー<br>（CRP 及び ESR） | [同意後かつ登録前 2 週以内に実施] |

＊2　投与開始後（0 週）から投与 30 週評価時まで，投与 30 週評価後から投与 54 週評価時までに急性ないし亜急性に発症した頭痛，発熱，局所神経症状を聴取・観察し，発現回数を記録した．

＊3　投与開始後（0 週）から投与 30 週評価時まで，投与 30 週評価後から投与 54 週評価時までに新たに発現した静脈血栓を聴取・観察し，発現回数を記録した．

＊4　登録時の検査データが，投与開始日（0 週）の検査データの要件を満たしている場合は，投与開始日（0 週）の検査として代用可能とした．

＊5　登録時に症状が認められる患者のみ測定した．検査日の許容範囲は，-3 日～＋14 日とすることとした．

＊6　評価期間中に神経型の急性ないし亜急性の頭痛，発熱，局所神経症状の自覚症状を認めた場合は，その日から 1 週以内に受診するよう指示し診察を行った．また，評価期間中に眼発作の自覚症状を認めた場合は，1 週以内に専門医の診察を受けるよう指示した．

＊7　主症状：口腔内アフタ，皮膚症状，眼症状，外陰部潰瘍

＊8　血圧・脈拍数・体温：投与開始直前，投与中は 30 分ごと，投与終了から 2 時間までは 30 分ごとに測定することとした．投与終了時とその直前の測定との間隔が 15 分以上の場合は，投与終了時にも測定することとした．

＊9　一般臨床検査：　臨床検査受託機関にて測定する．

| | |
|---|---|
| 血液学的検査 | 赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，白血球数，白血球分画（好中球，好酸球，好塩基球，単球，リンパ球），血小板数 |
| 血液生化学的検査 | AST（GOT），ALT（GPT），ALP，LDH，γ-GTP，総蛋白，アルブミン，総コレステロール，総ビリルビン，尿素窒素（BUN），血清クレアチニン，血清電解質（Na，K，Cl） |
| 尿検査（定性） | 蛋白，糖，潜血，ウロビリノーゲン |

＊10　免疫血清学的検査：抗核抗体，抗 ds DNA 抗体（抗 ds DNA IgG 抗体，抗 ds DNA IgM 抗体）

＊11 血清中インフリキシマブ濃度：治験薬投与日に該当する場合は，投与に先立ち採血を行った．また，投与開始日（0 週），30 週，38 週（10 mg/kg の増量投与を開始する場合），46 週については，投与前及び投与終了 1 時間後の合計 2 回採血した．

### 2.7.6.2　要約

#### 2.7.6.2.1　被験者の内訳

本治験における被験者の内訳を［図 2.7.6.2－1］に，中止した被験者の中止理由の内訳を［表 2.7.6.2－1］に示した．また，5 mg/kg で治験を完了又は中止した被験者を 5 mg/kg 継続例とし，投与 30 週後以降，10 mg/kg に増量した被験者を 10 mg/kg 増量例と定義した．

同意取得した被験者 25 名（腸管型：15 名，神経型：4 名，血管型：6 名）のうち，7 名（腸管型：4 名，神経型：1 名，血管型：2 名）が観察期間中に脱落となった．脱落した被験者の内訳は，選択基準に合致しなかった被験者が 5 名（腸管型：3 名，神経型：1 名，血管型：1 名），除外基準に抵触した被験者が 2 名（腸管型：1 名，血管型：1 名）であった．その結果，登録された被験者は 18 名（腸管型：11 名，神経型（急性型）：2 名，神経型（慢性進行型）：1 名，血管型：4 名）であり，全被験者に治験薬が投薬開始された．投与 30 週後評価前に 1 名（神経型（急性型））が被験者より中止の申し入れがあったため治験を中止し，17 名（腸管型：11 名，神経型：2 名，血管型：4 名）の被験者が投与 30 週後評価を完了した．そのうち，1 名（腸管型）が原疾患悪化のために中止し，16 名（腸管型：10 名，神経型（急性型）：1 名，神経型（慢性進行型）：1 名，血管型：4 名）が投与 54 週後評価を完了した．投与 30 週後以降，17 名中 14 名（腸管型：8 名，神経型（急性型）：1 名，神経型（慢性進行型）：1 名，血管型：4 名）は 5 mg/kg を継続し，それ以外の 3 名（腸管型）は 10 mg/kg に増量した．

また，投与 30 週後以降に中止した被験者は 10 mg/kg 増量例であった．

全評価期間中に治験を中止した被験者は 2 名（腸管型：1 名，神経型（急性型）：1 名）であり，中止率は 11.1%（2/18）であった．5 mg/kg で投与中の被験者で 1 名（神経型（急性型）），10 mg/kg へ増量した被験者で 1 名（腸管型）であり，その中止率は，それぞれ 6.7%（1/15），33.3%（1/3）であった．

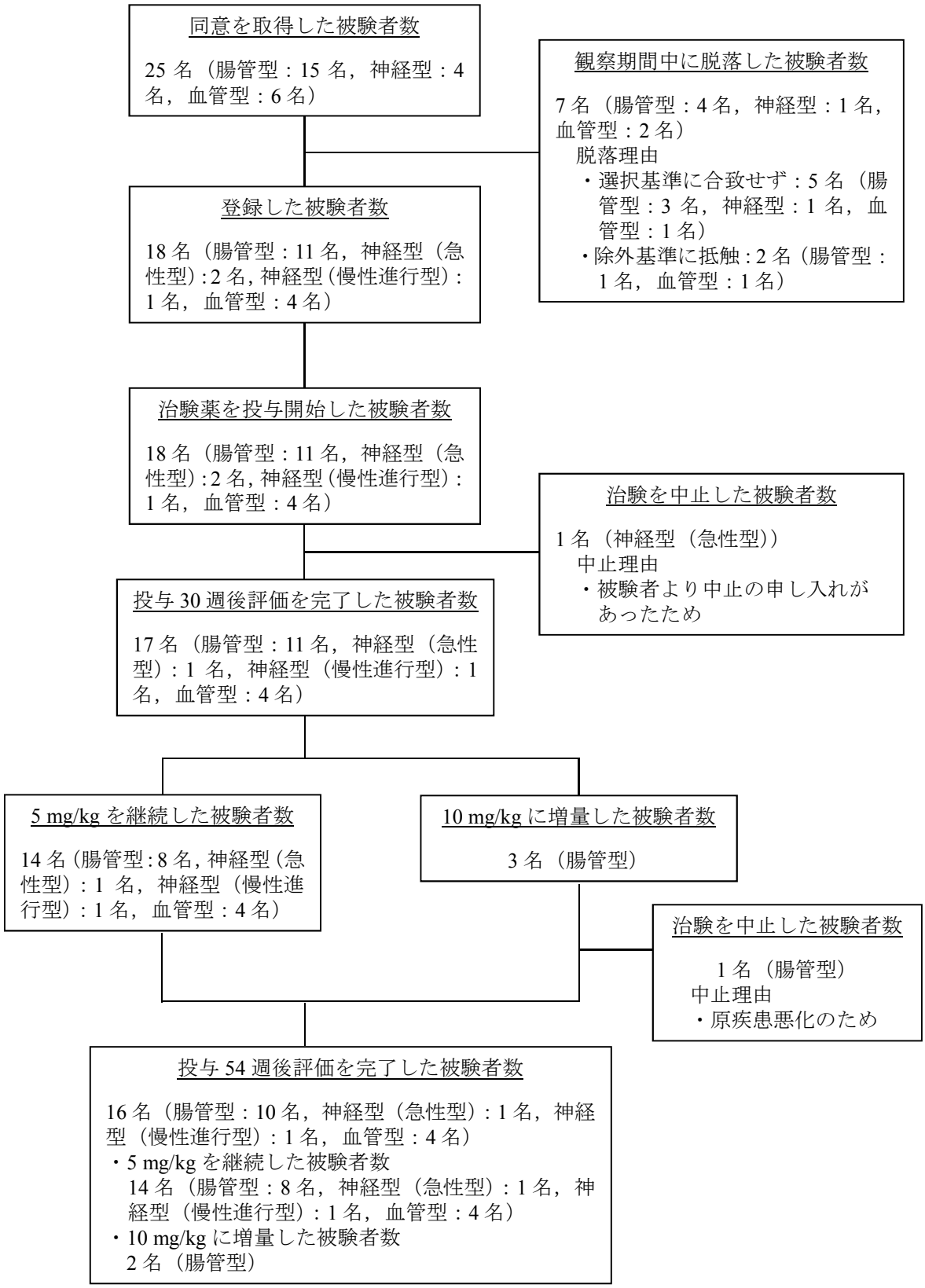



**図 2.7.6.2－1　被験者の内訳**

表 2.7.6.2－1　中止理由の内訳

| | 3病型 | 腸管型 | 神経型 | 血管型 |
|---|---|---|---|---|
| 被験者より中止の申し入れがあったため | 1 | 0 | 1 | 0 |
| 有害事象発現のため | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 原疾患悪化のため | 1 | 1 | 0 | 0 |
| その他 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 計 | 2 | 1 | 1 | 0 |

### 2.7.6.2.2　患者背景

有効性解析対象被験者（FAS）及び安全性解析対象被験者の被験者背景を［表 2.7.6.2－2］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，その他が 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．

神経型は，急性型 2 名，慢性進行型 1 名と被験者数が少ないため，神経型（全体）で論述した．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．

**表 2.7.6.2－2　被験者背景（有効性解析対象被験者（FAS）及び安全性解析対象被験者）**

| | | 腸管型 | 神経型 | | | 血管型 | 3 病型 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 全体 | 急性型 | 慢性進行型 | | |
| n | | 11 | 3 | 2 | 1 | 4 | 18 |
| 性別 | 男 | 5(45.5) | 2(66.7) | 1(50.0) | 1(100.0) | 3(75.0) | 10(55.6) |
| | 女 | 6(54.5) | 1(33.3) | 1(50.0) | 0(0.0) | 1(25.0) | 8(44.4) |
| 年齢（歳） | Mean±SD | 35.0±13.4 | 38.3±8.5 | 34.0±5.7 | 47.0 | 44.0±2.9 | 37.6±11.4 |
| | Median [Q1 ,Q3] | 31.0 [26.0,48.0] | 38.0 [30.0,47.0] | 34.0 [30.0,38.0] | 47.0 [47.0,47.0] | 43.5 [42.0,46.0] | 39.5 [27.0,47.0] |
| | Min～Max | 18～59 | 30～47 | 30～38 | 47～47 | 41～48 | 18～59 |
| 身長（cm） | Mean±SD | 162.5±9.9 | 162.7±4.0 | 163.0±5.7 | 162.0 | 164.3±10.4 | 162.9±8.9 |
| | Median [Q1 ,Q3] | 163.0[154.0, 172.0] | 162.0[159.0 ,167.0] | 163.0[159.0 ,167.0] | 162.0[162.0 ,162.0] | 167.0[156.5, 172.0] | 163.0[154.0, 171.0] |
| | Min～Max | 150～180 | 159～167 | 159～167 | 162～162 | 150～173 | 150～180 |
| 体重（kg） | Mean±SD | 63.0±16.9 | 64.3±11.0 | 58.0±0.0 | 77.0 | 83.8±18.5 | 67.8±17.9 |
| | Median [Q1 ,Q3] | 58.0 [51.0,76.0] | 58.0 [58.0,77.0] | 58.0 [58.0,58.0] | 77.0 [77.0,77.0] | 80.5 [68.5,99.0] | 67.0 [54.0,77.0] |
| | Min～Max | 40～94 | 58～77 | 58～58 | 77～77 | 68～106 | 40～106 |
| 病型分類 | 完全型 | 1(9.1) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(5.6) |
| | 不全型 | 10(90.9) | 3(100.0) | 2(100.0) | 1(100.0) | 4(100.0) | 17(94.4) |

| | | 腸管型 | 神経型 | | | 血管型 | 3 病型 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 全体 | 急性型 | 慢性進行型 | | |
| ベーチェット病の症状 | 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍 | 5(45 5) | 1(33.3) | 1(50.0) | 0(0.0) | 3(75.0) | 9(50.0) |
| （複数選択可） | 皮膚症状 | 8(72.7) | 3(100.0) | 2(100.0) | 1(100.0) | 4(100.0) | 15(83.3) |
| | 眼症状 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(25.0) | 1(5.6) |
| | 外陰部潰瘍 | 4(36.4) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(25.0) | 5(27.8) |
| | 変形や硬直を伴わない関節炎 | 3(27 3) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(25.0) | 4(22.2) |
| | 副睾丸炎 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| | 回盲部潰瘍で代表される消化器病変 | 11(100.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 11(61.1) |
| | 血管病変 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 4(100.0) | 4(22.2) |
| | 中等度以上の中枢神経病変 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| ベーチェット病の特殊病変 | 腸管型 | 11(100.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 11(61.1) |
| （複数選択可） | 神経型(急性型) | 0(0.0) | 2(66.7) | 2(100.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 2(11.1) |
| | 神経型(慢性進行型) | 0(0.0) | 1(33.3) | 0(0.0) | 1(100.0) | 0(0.0) | 1(5.6) |
| | 血管型 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 4(100.0) | 4(22.2) |
| ベーチェット病の罹病期間（月） | Mean±SD | 76.1±78.0 | 64.0±61.9 | 91.5±55.9 | 9.0 | 153.5±85.5 | 91.3±80.7 |
| | Median [Q1 ,Q3] | 54.0 [12.0,102.0] | 52.0 [9.0,131.0] | 91.5 [52.0,131.0] | 9.0 [9.0,9.0] | 148.5 [92.0,215.0] | 58.5 [25.0,131.0] |
| | Min～Max | 7～228 | 9～131 | 52～131 | 9～9 | 56～261 | 7～261 |
| 各病型の罹病期間（月） | Mean±SD | 62.5±82.3 | 9.7±7.0 | 10.0±9.9 | 9.0 | 52.5±79.0 | 51.5±74.0 |
| | Median [Q1 ,Q3] | 25.0 [7.0,95.0] | 9.0 [3.0,17.0] | 10.0 [3.0,17.0] | 9.0 [9.0,9.0] | 19.5 [3.5,101.5] | 19.0 [5.0,54.0] |
| | Min～Max | 1～228 | 3～17 | 3～17 | 9～9 | 2～169 | 1～228 |
| 効果不十分と判断した既存治療薬 | | | | | | | |
| 免疫調節薬 | あり | 1(9 1) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(25.0) | 2(11.1) |
| ステロイド | あり | 10(90.9) | 3(100.0) | 2(100.0) | 1(100.0) | 3(75.0) | 16(88.9) |
| アミノサリチル酸類 | あり | 8(72.7) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 8(44.4) |
| 抗凝固剤 | あり | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(25.0) | 1(5.6) |
| 抗血小板剤 | あり | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(25.0) | 1(5.6) |
| コルヒチン | あり | 2(18 2) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 2(11.1) |
| その他（内服） | あり | 1(9 1) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(5.6) |
| 忍容性に問題があると判断した既存治療薬 | | | | | | | |
| 免疫調節薬 | あり | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 2(50.0) | 2(11.1) |
| アミノサリチル酸類 | あり | 1(9 1) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(5.6) |
| 腸管型の手術歴 | あり | 0(0.0) | - | - | - | - | - |

| | | 腸管型 | 神経型 | | | 血管型 | 3 病型 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 全体 | 急性型 | 慢性進行型 | | |
| 腸管型の病変分類 | 回腸 | 9(81.8) | - | - | - | - | - |
| （複数選択可） | 盲腸 | 3(27 3) | - | - | - | - | - |
| | 上行結腸 | 3(27 3) | - | - | - | - | - |
| | 横行結腸 | 1(9 1) | - | - | - | - | - |
| | 下行結腸 | 1(9 1) | - | - | - | - | - |
| | 直腸 | 0(0.0) | - | - | - | - | - |
| | その他 | 2(18 2) | - | - | - | - | - |
| 血管型の病変分類 | 動脈病変 | - | - | - | - | 1(25.0) | - |
| （複数選択可） | 動脈瘤 | - | - | - | - | 0(0.0) | - |
| | 動脈閉塞 | - | - | - | - | 1(25.0) | - |
| | その他 | - | - | - | - | 0(0.0) | - |
| | 静脈病変 | - | - | - | - | 3(75.0) | - |
| | 下肢深部静脈血栓症 | - | - | - | - | 1(25.0) | - |
| | その他 | - | - | - | - | 2(50.0) | - |
| 合併症 | なし | 4(36.4) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 4(22.2) |
| | あり | 7(63.6) | 3(100.0) | 2(100.0) | 1(100.0) | 4(100.0) | 14(77.8) |
| 喫煙歴 | 喫煙者 | 2(18 2) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(25.0) | 3(16.7) |
| | 非喫煙者の過去の喫煙習慣：なし | 8(72.7) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(25.0) | 9(50.0) |
| | 非喫煙者の過去の喫煙習慣：あり | 1(9 1) | 3(100.0) | 2(100.0) | 1(100.0) | 2(50.0) | 6(33.3) |
| アレルギー歴 | 薬物アレルギー | 3(27 3) | 1(33.3) | 1(50.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 4(22.2) |
| | 食物アレルギー | 1(9 1) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(5.6) |
| | その他アレルギー | 5(45 5) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 2(50.0) | 7(38.9) |
| 併用薬（ベーチェット病治療薬） | | | | | | | |
| 免疫調節薬 | あり | 1(9 1) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(5.6) |
| ステロイド | あり | 8(72.7) | 3(100.0) | 2(100.0) | 1(100.0) | 3(75.0) | 14(77.8) |
| アミノサリチル酸類 | あり | 8(72.7) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 8(44.4) |
| プロスタグランジン製剤 | あり | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(25.0) | 1(5.6) |
| 抗凝固剤 | あり | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 2(50.0) | 2(11.1) |
| 抗血小板剤 | あり | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 3(75.0) | 3(16.7) |
| NSAIDs | あり | 4(36.4) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(25.0) | 5(27.8) |
| コルヒチン | あり | 4(36.4) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 2(50.0) | 6(33.3) |
| その他（内服） | あり | 6(54 5) | 2(66.7) | 1(50.0) | 1(100.0) | 2(50.0) | 10(55.6) |

| | | 腸管型 | 神経型 | | | 血管型 | 3病型 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 全体 | 急性型 | 慢性進行型 | | |
| その他（点眼） | あり | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(25.0) | 1(5.6) |
| その他(外用・その他) | あり | 4(36.4) | 1(33.3) | 1(50.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 5(27.8) |

### 2.7.6.2.3 有効性

#### 2.7.6.2.3.1 腸管型ベーチェット病における有効性

##### 2.7.6.2.3.1.1 腸管型ベーチェット病の著効例

腸管型ベーチェット病の著効例の割合を，[表 2.7.6.2−3] に示した.

投与 14，30 週後は共に 54.5%（6/11），投与 54 週後は 60.0%（6/10）が著効例であり，半数以上の被験者が完全寛解となった.

表 2.7.6.2−3 腸管型ベーチェット病の著効例の割合（%）の推移

| | 投与14週後 | 投与30週後 | 投与54週後 | 最終* |
|---|---|---|---|---|
| 著効例の割合 | 54.5(6/11) | 54.5(6/11) | 60.0(6/10) | 63.6(7/11) |

＊：5mg/kg継続例の最終時点，10mg/kg増量例の5mg/kg投与の最終時点，中止例の5mg/kg投与の最終時点

##### 2.7.6.2.3.1.2 腸管型ベーチェット病の臨床症状の改善

腸管型ベーチェット病の臨床症状評価及び投与開始日（0 週）から改善した被験者の推移を［表 2.7.6.2−4］に示した.

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.

なお，投与 54 週後に「4:非常に不良」と評価された 1 名（被験者識別コード TA-650BD [redacted] は，投与 38 週後に 10 mg/kg に増量し計 2 回 10 mg/kg 投与した被験者であり，治験終了 2 日後に「ベーチェット症候群」のため入院した.

表 2.7.6.2－4 腸管型ベーチェット病の臨床症状評価及び投与開始日（0 週）から改善した被験者の推移

| | n | 0：症状なし | 1：やや不良 | 2：少し不良 | 3：不良 | 4：非常に不良 | 投与開始日から評価の改善した被験者 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与開始日（0週） | 11 | 0(0.0) | 3 | 5 | 3 | 0 | - |
| 投与2週後 | 11 | 4(36.4) | 4 | 1 | 2 | 0 | 7(63.6) |
| 投与6週後 | 11 | 4(36.4) | 6 | 1 | 0 | 0 | 9(81.8) |
| 投与10週後 | 11 | 6(54.5) | 5 | 0 | 0 | 0 | 9(81.8) |
| 投与14週後 | 11 | 4(36.4) | 6 | 0 | 1 | 0 | 8(72.7) |
| 投与18週後 | 11 | 10(90.9) | 1 | 0 | 0 | 0 | 11(100.0) |
| 投与22週後 | 11 | 6(54.5) | 4 | 1 | 0 | 0 | 10(90.9) |
| 投与26週後 | 11 | 7(63.6) | 3 | 0 | 1 | 0 | 10(90.9) |
| 投与30週後 | 11 | 7(63.6) | 4 | 0 | 0 | 0 | 10(90.9) |
| 投与34週後 | 11 | 7(63.6) | 4 | 0 | 0 | 0 | 10(90.9) |
| 投与38週後 | 11 | 7(63.6) | 2 | 0 | 2 | 0 | 9(81.8) |
| 投与42週後 | 10 | 7(70.0) | 3 | 0 | 0 | 0 | 8(80.0) |
| 投与46週後 | 10 | 8(80.0) | 0 | 2 | 0 | 0 | 8(80.0) |
| 投与50週後 | 10 | 8(80.0) | 2 | 0 | 0 | 0 | 8(80.0) |
| 投与54週後 | 10 | 8(80.0) | 1 | 0 | 0 | 1 | 8(80.0) |
| 最終* | 11 | 8(72.7) | 1 | 1 | 1 | 0 | 9(81.8) |

（xx.x）：%
＊：5mg/kg継続例の最終時点，10mg/kg増量例の5mg/kg投与の最終時点，中止例の5mg/kg投与の最終時点
－：該当なし

### 2.7.6.2.3.1.3 腸管型ベーチェット病の内視鏡所見の改善

腸管型ベーチェット病の主病変潰瘍の長径の推移を［表 2.7.6.2－5］に示した．

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．なお，主病変潰瘍が治癒又は瘢痕化に至らなかった被験者は 2 名であったが，そのうち 1 名は潰瘍径が縮小しており，潰瘍径が増大した被験者は 1 名のみであった．

表 2.7.6.2－5 腸管型ベーチェット病の主病変潰瘍の長径（mm）の推移

| | n | Mean | SD | Min | Max | Q1 | Median | Q3 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与開始日（0週） | 11 | 20.1 | 15.3 | 1 | 50 | 10.0 | 15.0 | 36.0 |
| 投与14週後 | 11 | 3.9 | 8.8 | 0 | 25 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 投与30週後 | 11 | 5.7 | 13.1 | 0 | 38 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 投与54週後 | 9 | 2.2 | 6.7 | 0 | 20 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 最終* | 11 | 5.3 | 12.4 | 0 | 38 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |

＊：5mg/kg継続例の最終時点，10mg/kg増量例の5mg/kg投与の最終時点，中止例の5mg/kg投与の最終時点

### 2.7.6.2.3.1.4 腸管型ベーチェット病の炎症マーカー（CRP）の改善

腸管型ベーチェット病の炎症マーカー（CRP）の推移を［表 2.7.6.2－6］に示した．

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.

表 2.7.6.2−6 腸管型ベーチェット病の炎症マーカー（CRP）の推移

| | 検査値（mg/dL） | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | Mean | SD | Min | Max | Q1 | Median | Q3 |
| 投与開始日（0週） | 11 | 0.45 | 0.56 | 0.0 | 1.6 | 0.00 | 0.20 | 1.00 |
| 投与2週後 | 11 | 0.05 | 0.15 | 0.0 | 0.5 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 投与6週後 | 11 | 0.10 | 0.09 | 0.0 | 0.3 | 0.00 | 0.10 | 0.10 |
| 投与10週後 | 11 | 0.25 | 0.35 | 0.0 | 1.2 | 0.00 | 0.10 | 0.30 |
| 投与14週後 | 10 | 0.39 | 0.45 | 0.0 | 1.1 | 0.00 | 0.15 | 0.80 |
| 投与18週後 | 11 | 0.26 | 0.65 | 0.0 | 2.2 | 0.00 | 0.10 | 0.10 |
| 投与22週後 | 11 | 0.76 | 1.92 | 0.0 | 6.5 | 0.00 | 0.10 | 0.50 |
| 投与26週後 | 11 | 0.51 | 1.16 | 0.0 | 3.7 | 0.00 | 0.00 | 0.10 |
| 投与30週後 | 11 | 0.79 | 1.25 | 0.0 | 3.5 | 0.00 | 0.10 | 2.20 |
| 投与34週後 | 11 | 0.50 | 1.07 | 0.0 | 3.4 | 0.00 | 0.00 | 0.30 |
| 投与38週後 | 11 | 1.60 | 3.61 | 0.0 | 11.7 | 0.00 | 0.10 | 0.60 |
| 投与42週後 | 10 | 0.18 | 0.37 | 0.0 | 1.2 | 0.00 | 0.00 | 0.20 |
| 投与46週後 | 10 | 0.47 | 1.31 | 0.0 | 4.2 | 0.00 | 0.00 | 0.10 |
| 投与50週後 | 10 | 0.35 | 0.97 | 0.0 | 3.1 | 0.00 | 0.05 | 0.10 |
| 投与54週後 | 10 | 1.10 | 3.20 | 0.0 | 10.2 | 0.00 | 0.10 | 0.20 |
| 最終* | 11 | 1.45 | 3.55 | 0.0 | 11.7 | 0.00 | 0.10 | 0.20 |

*：5mg/kg継続例の最終時点，10mg/kg増量例の5mg/kg投与の最終時点，中止例の5mg/kg投与の最終時点

### 2.7.6.2.3.1.5 腸管型ベーチェット病の QOL の改善

#### 2.7.6.2.3.1.5.1 VAS

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.

#### 2.7.6.2.3.1.5.2 SF-36

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.

### 2.7.6.2.3.1.6 腸管型ベーチェット病のステロイドの減量・離脱

投与開始日（0 週）にステロイドを使用していた 8 名を対象に，ステロイドの減量及び離脱を検討した.

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.

#### 2.7.6.2.3.2 神経型ベーチェット病における有効性

神経型ベーチェット病は，急性型2名，慢性進行型1名と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.

##### 2.7.6.2.3.2.1 神経型（急性型）ベーチェット病における有効性

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.

頭部MRI検査において，実施医療機関判定，中央判定共に，投与2，14，30，54週後の評

価はいずれも高信号域縮小であった．画像所見について，投与2週後に認められた高信号域の縮小は，投与14，30，54週後でも維持しており，投与54週後では更に縮小した．

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，慢性症状として頭痛を有しており，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．

頭部MRI検査の画像所見について，実施医療機関判定では，投与開始日（0週）と比較して投与14週後，中止時のいずれも変化なしと判定されたが，中央判定では，投与14週後に高信号域の縮小を認め，中止時は更に縮小していると判定された．

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．

#### 2.7.6.2.3.2.2 神経型（慢性進行型）ベーチェット病における有効性

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．

頭部 MRI 検査において，実施医療機関判定，中央判定共に，投与 14，30，54 週後の評価はいずれも脳幹面積不変であり，画像所見はいずれも特記すべき所見なしと判定された．なお，中央判定で実施された脳幹面積の算出結果においても，投与 14，30，54 週後の値に統計的な差はないと判断された．

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．

#### 2.7.6.2.3.3　血管型ベーチェット病における有効性

##### 2.7.6.2.3.3.1　血管型ベーチェット病の著効例

血管型ベーチェット病の著効例の割合を，［表 2.7.6.2－7］に示した．

全 4 名が投与 14 週後には著効例となり，投与 30，54 週後も著効例のまま推移した．

**表 2.7.6.2－7　血管型ベーチェット病の著効例の割合（%）の推移**

| | 投与14週後 | 投与30週後 | 投与54週後 | 最終* |
|---|---|---|---|---|
| 著効例の割合 | 100.0(4/4) | 100.0(4/4) | 100.0(4/4) | 100.0(4/4) |

＊：5mg/kg継続例の最終時点，10mg/kg増量例の5mg/kg投与の最終時点，中止例の5mg/kg投与の最終時点

##### 2.7.6.2.3.3.2　血管型ベーチェット病の臨床症状の改善

血管型ベーチェット病の臨床症状評価の推移を［表 2.7.6.2－8］に示した．

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.

静脈病変を有する 3 名では，投与開始日（0 週）に認められた痛みや腫脹が速やかに消失又は軽快し,静脈炎に伴う皮膚の潰瘍病変は徐々に縮小し投与 54 週後には半分以下になった.動脈病変を有する 1 名では，動脈閉塞のため血圧測定及び橈骨動脈触知が不能であったが,本剤投与により徐々に症状改善し，投与 54 週後にはいずれも可能となった.

**表 2.7.6.2－8　血管型ベーチェット病の臨床症状評価の推移**

| | n | 0：症状なし | 1：改善 | 2：不変 | 3：悪化 |
|---|---|---|---|---|---|
| 投与2週後 | 4 | 1(25.0) | 2(75.0) | 1(100.0) | 0 |
| 投与6週後 | 4 | 1(25.0) | 2(75.0) | 1(100.0) | 0 |
| 投与10週後 | 4 | 1(25.0) | 2(75.0) | 1(100.0) | 0 |
| 投与14週後 | 4 | 1(25.0) | 2(75.0) | 1(100.0) | 0 |
| 投与18週後 | 4 | 0(0.0) | 4(100.0) | 0(100.0) | 0 |
| 投与22週後 | 4 | 0(0.0) | 3(75.0) | 1(100.0) | 0 |
| 投与26週後 | 4 | 0(0.0) | 3(75.0) | 1(100.0) | 0 |
| 投与30週後 | 4 | 0(0.0) | 4(100.0) | 0(100.0) | 0 |
| 投与34週後 | 4 | 0(0.0) | 3(75.0) | 1(100.0) | 0 |
| 投与38週後 | 4 | 0(0.0) | 4(100.0) | 0(100.0) | 0 |
| 投与42週後 | 4 | 0(0.0) | 4(100.0) | 0(100.0) | 0 |
| 投与46週後 | 4 | 0(0.0) | 4(100.0) | 0(100.0) | 0 |
| 投与50週後 | 4 | 0(0.0) | 4(100.0) | 0(100.0) | 0 |
| 投与54週後 | 4 | 0(0.0) | 4(100.0) | 0(100.0) | 0 |
| 最終* | 4 | 0(0.0) | 4(100.0) | 0(100.0) | 0 |

（xx.x）：累積%
＊：5mg/kg継続例の最終時点，10mg/kg増量例の5mg/kg投与の最終時点，中止例の5mg/kg投与の最終時点

### 2.7.6.2.3.3.3　血管型ベーチェット病の画像所見（CT，PET/CT 検査）の改善

血管型ベーチェット病の画像所見（CT，PET/CT 検査）の推移を［表 2.7.6.2－9］に示した.

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.

**表 2.7.6.2－9　血管型ベーチェット病の画像所見（CT，PET/CT 検査）の推移**

| | n | 0：改善 | 1：不変 | 2：悪化 |
|---|---|---|---|---|
| 投与14週後 | 4 | 3(75.0) | 1(100.0) | 0 |
| 投与30週後 | 4 | 3(75.0) | 1(100.0) | 0 |
| 投与54週後 | 4 | 3(75.0) | 1(100.0) | 0 |
| 最終* | 4 | 3(75.0) | 1(100.0) | 0 |

（xx.x）：累積%
＊：5mg/kg継続例の最終時点，10mg/kg増量例の5mg/kg投与の最終時点，中止例の5mg/kg投与の最終時点

### 2.7.6.2.3.3.4　血管型ベーチェット病の炎症マーカー（CRP，ESR）の改善

血管型ベーチェット病の炎症マーカー（CRP，ESR）及び変化量の推移を［表 2.7.6.2－10］に示した．

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．

**表 2.7.6.2－10　血管型ベーチェット病の炎症マーカー（CRP 及び ESR）の検査値及び変化量の推移**

| | | 検査値 | | | | | | | | 変化量 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | Mean | SD | Min | Max | Q1 | Median | Q3 | n | Mean | SD | Min | Max | Q1 | Median | Q3 |
| CRP（mg/dL） | 投与開始日（0週） | 4 | 1.60 | 1.82 | 0.3 | 4.3 | 0.55 | 0.90 | 2.65 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | 投与2週後 | 4 | 0.23 | 0.17 | 0.0 | 0.4 | 0.10 | 0.25 | 0.35 | 4 | -1.38 | 1.98 | -4.3 | 0.0 | -2.55 | -0.60 | -0.20 |
| | 投与6週後 | 4 | 0.18 | 0.15 | 0.0 | 0.3 | 0.05 | 0.20 | 0.30 | 4 | -1.43 | 1.93 | -4.3 | -0.2 | -2.50 | -0.60 | -0.35 |
| | 投与10週後 | 4 | 0.08 | 0.05 | 0.0 | 0.1 | 0.05 | 0.10 | 0.10 | 4 | -1.53 | 1.87 | -4.3 | -0.2 | -2.60 | -0.80 | -0.45 |
| | 投与14週後 | 4 | 0.20 | 0.14 | 0.1 | 0.4 | 0.10 | 0.15 | 0.30 | 4 | -1.40 | 1.88 | -4.2 | -0.2 | -2.50 | -0.60 | -0.30 |
| | 投与18週後 | 4 | 0.18 | 0.10 | 0.1 | 0.3 | 0.10 | 0.15 | 0.25 | 4 | -1.43 | 1.87 | -4.2 | -0.2 | -2.50 | -0.65 | -0.35 |
| | 投与22週後 | 4 | 0.10 | 0.00 | 0.1 | 0.1 | 0.10 | 0.10 | 0.10 | 4 | -1.50 | 1.82 | -4.2 | -0.2 | -2.55 | -0.80 | -0.45 |
| | 投与26週後 | 4 | 0.13 | 0.05 | 0.1 | 0.2 | 0.10 | 0.10 | 0.15 | 4 | -1.48 | 1.84 | -4.2 | -0.2 | -2.55 | -0.75 | -0.40 |
| | 投与30週後 | 4 | 0.10 | 0.08 | 0.0 | 0.2 | 0.05 | 0.10 | 0.15 | 4 | -1.50 | 1.89 | -4.3 | -0.2 | -2.60 | -0.75 | -0.40 |
| | 投与34週後 | 4 | 0.15 | 0.17 | 0.0 | 0.4 | 0.05 | 0.10 | 0.25 | 4 | -1.45 | 1.91 | -4.3 | -0.2 | -2.50 | -0.65 | -0.40 |
| | 投与38週後 | 4 | 0.48 | 0.68 | 0.1 | 1.5 | 0.10 | 0.15 | 0.85 | 4 | -1.13 | 1.15 | -2.8 | -0.2 | -1.85 | -0.75 | -0.40 |
| | 投与42週後 | 4 | 0.13 | 0.05 | 0.1 | 0.2 | 0.10 | 0.10 | 0.15 | 4 | -1.48 | 1.84 | -4.2 | -0.2 | -2.55 | -0.75 | -0.40 |
| | 投与46週後 | 4 | 0.15 | 0.06 | 0.1 | 0.2 | 0.10 | 0.15 | 0.20 | 4 | -1.45 | 1.86 | -4.2 | -0.1 | -2.55 | -0.75 | -0.35 |
| | 投与50週後 | 4 | 0.53 | 0.98 | 0.0 | 2.0 | 0.00 | 0.05 | 1.05 | 4 | -1.08 | 2.47 | -4.3 | 1.7 | -2.65 | -0.85 | 0.50 |
| | 投与54週後 | 4 | 0.13 | 0.10 | 0.0 | 0.2 | 0.05 | 0.15 | 0.20 | 4 | -1.48 | 1.79 | -4.1 | -0.1 | -2.55 | -0.85 | -0.40 |
| | 最終* | 4 | 0.13 | 0.10 | 0.0 | 0.2 | 0.05 | 0.15 | 0.20 | 4 | -1.48 | 1.79 | -4.1 | -0.1 | -2.55 | -0.85 | -0.40 |
| ESR（mm/hr） | 投与開始日（0週） | 4 | 28.5 | 9.3 | 16 | 36 | 21.5 | 31.0 | 35.5 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | 投与2週後 | 4 | 10.8 | 5.4 | 4 | 17 | 7.0 | 11.0 | 14.5 | 4 | -17.8 | 12.8 | -31 | -4 | -28.5 | -18.0 | -7.0 |
| | 投与6週後 | 4 | 7.8 | 5.6 | 2 | 13 | 3.0 | 8.0 | 12.5 | 4 | -20.8 | 7.9 | -31 | -14 | -27.0 | -19.0 | -14.5 |
| | 投与10週後 | 4 | 7.0 | 4.6 | 3 | 11 | 3.0 | 7.0 | 11.0 | 4 | -21.5 | 8.7 | -32 | -13 | -28.5 | -20.5 | -14.5 |
| | 投与14週後 | 4 | 8.3 | 5.5 | 3 | 13 | 3.5 | 8.5 | 13.0 | 4 | -20.3 | 8.5 | -31 | -13 | -27.0 | -18.5 | -13.5 |
| | 投与18週後 | 4 | 7.0 | 5.0 | 2 | 13 | 3.0 | 6.5 | 11.0 | 4 | -21.5 | 7.3 | -31 | -14 | -27.0 | -20.5 | -16.0 |
| | 投与22週後 | 4 | 7.0 | 5.7 | 2 | 15 | 3.0 | 5.5 | 11.0 | 4 | -21.5 | 7.0 | -31 | -14 | -26.0 | -20.5 | -17.0 |
| | 投与26週後 | 4 | 6.8 | 5.1 | 1 | 11 | 2.5 | 7.5 | 11.0 | 4 | -21.8 | 7.6 | -31 | -15 | -28.0 | -20.5 | -15.5 |
| | 投与30週後 | 4 | 6.8 | 4.9 | 4 | 14 | 4.0 | 4.5 | 9.5 | 4 | -21.8 | 8.2 | -31 | -11 | -27.0 | -22.5 | -16.5 |
| | 投与34週後 | 4 | 7.8 | 6.6 | 2 | 16 | 2.5 | 6.5 | 13.0 | 4 | -20.8 | 7.9 | -32 | -14 | -26.0 | -18.5 | -15.5 |
| | 投与38週後 | 4 | 8.0 | 4.3 | 2 | 12 | 5.0 | 9.0 | 11.0 | 4 | -20.5 | 6.0 | -27 | -14 | -25.5 | -20.5 | -15.5 |
| | 投与42週後 | 4 | 8.3 | 4.3 | 2 | 12 | 5.5 | 9.5 | 11.0 | 4 | -20.3 | 5.2 | -25 | -14 | -24.5 | -21.0 | -16.0 |
| | 投与46週後 | 4 | 7.5 | 4.0 | 2 | 11 | 4.5 | 8.5 | 10.5 | 4 | -21.0 | 6.6 | -28 | -14 | -26.5 | -21.0 | -15.5 |
| | 投与50週後 | 4 | 7.8 | 4.5 | 2 | 13 | 5.0 | 8.0 | 10.5 | 4 | -20.8 | 13.2 | -33 | -3 | -30.5 | -23.5 | -11.0 |
| | 投与54週後 | 4 | 6.0 | 3.6 | 2 | 9 | 3.0 | 6.5 | 9.0 | 4 | -22.5 | 7.9 | -31 | -14 | -29.0 | -22.5 | -16.0 |
| | 最終* | 4 | 6.0 | 3.6 | 2 | 9 | 3.0 | 6.5 | 9.0 | 4 | -22.5 | 7.9 | -31 | -14 | -29.0 | -22.5 | -16.0 |

＊：5mg/kg継続例の最終時点，10mg/kg増量例の5mg/kg投与の最終時点，中止例の5mg/kg投与の最終時点
－：該当なし

### 2.7.6.2.3.3.5　血管型ベーチェット病の静脈血栓の発現頻度

血管型ベーチェット病の静脈血栓の発現頻度を［表 2.7.6.2－11］に示した．

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．

**表 2.7.6.2－11　血管型ベーチェット病の静脈血栓の発現頻度（回）**

| | n | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与開始後（0週）から投与30週評価時 | 4 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与30週評価後から投与54週評価時 | 4 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

#### 2.7.6.2.3.3.6　血管型ベーチェット病の QOL の改善

##### 2.7.6.2.3.3.6.1　VAS

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．

##### 2.7.6.2.3.3.6.2　SF-36

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．

#### 2.7.6.2.3.3.7　血管型ベーチェット病のステロイドの減量・離脱

投与開始日（0 週）にステロイドを使用していた 3 名を対象に，ステロイドの減量及び離脱を検討した．

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．

#### 2.7.6.2.3.4　ベーチェット病の主症状・全症状の改善

##### 2.7.6.2.3.4.1　ベーチェット病の主症状の改善

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）の評価及び投与開始日（0 週）から改善した被験者の推移を［表 2.7.6.2－12］に示した．

投与開始日（0 週）に口腔内アフタを有していた被験者は 11 名であった．投与開始日（0 週）から改善した被験者の割合は，投与 2 週後には 72.7%（8/11）となり，投与 6 週後以降 72.7～90.9%で推移し，投与 54 週後まで改善効果を維持した．同様に，投与開始日（0 週）に皮膚症状を有していた被験者は 15 名であり，投与開始日（0 週）から改善した被験者の割合は，投与 2 週後には 60.0%（9/15）となり，投与 6 週後以降 73.3～100.0%で推移した．眼症状では，投与開始日（0 週）に症状を有していた 1 名が投与 2 週後には症状消失し，投与 6 週後以降は全被験者が症状なしで推移した．外陰部潰瘍では，投与開始日（0 週）に症状を有していた 6 名において，投与開始日（0 週）から改善した被験者の割合は，投与 2 週後に

は 66.7%（4/6）となり，投与 6 週後以降 83.3～100.0%で推移した．

また，「0：症状なし」の被験者の割合は，口腔内アフタでは投与開始日（0 週）は 38.9%（7/18）であったが，投与 2 週後には 66.7%（12/18）と増加し，投与 14，30，54 週後はそれぞれ 77.8%（14/18），76.5%（13/17），87.5%（14/16）と改善効果を維持した．同様に皮膚症状でも，投与開始日（0 週）は 16.7%（3/18）であったが，投与 2，14，30，54 週後はそれぞれ 33.3%（6/18），61.1%（11/18），64.7%（11/17），75.0%（12/16）と経時的に増加した．眼症状では，投与開始日（0 週）は 1 名を除く 94.4%（17/18）が「0：症状なし」であり，投与 2 週後以降は全被験者（100.0%）が症状なしで推移した．外陰部潰瘍では，投与開始日（0 週）に「0：症状なし」の被験者の割合は 66.7%（12/18）であったが，投与 2，14，30，54 週後はそれぞれ 83.3%（15/18），100.0%（18/18），88.2%（15/17），87.5%（14/16）と推移した．

## 表 2.7.6.2－12　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）の評価及び投与開始日（0 週）から改善した被験者の推移

| ベーチェット病の主症状 | 時点 | n | 評価 | | | | 投与開始日から評価の改善した被験者 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| 口腔内アフタ | 投与開始日（0週） | 18 | 7(38.9) | 6 | 4 | 1 | - |
| | 投与2週後 | 18 | 12(66.7) | 4 | 1 | 1 | 8(72.7) |
| | 投与6週後 | 18 | 14(77.8) | 3 | 1 | 0 | 9(81.8) |
| | 投与10週後 | 18 | 16(88.9) | 1 | 1 | 0 | 10(90.9) |
| | 投与14週後 | 18 | 14(77.8) | 3 | 1 | 0 | 9(81.8) |
| | 投与18週後 | 18 | 13(72.2) | 5 | 0 | 0 | 9(81.8) |
| | 投与22週後 | 18 | 13(72.2) | 5 | 0 | 0 | 9(81.8) |
| | 投与26週後 | 17 | 12(70.6) | 4 | 1 | 0 | 9(81.8) |
| | 投与30週後 | 17 | 13(76.5) | 3 | 1 | 0 | 9(81.8) |
| | 投与34週後 | 17 | 14(82.4) | 2 | 1 | 0 | 10(90.9) |
| | 投与38週後 | 17 | 12(70.6) | 3 | 2 | 0 | 8(72.7) |
| | 投与42週後 | 16 | 13(81.3) | 2 | 1 | 0 | 8(80.0) |
| | 投与46週後 | 16 | 9(56.3) | 7 | 0 | 0 | 8(80.0) |
| | 投与50週後 | 16 | 10(62.5) | 6 | 0 | 0 | 8(80.0) |
| | 投与54週後 | 16 | 14(87.5) | 2 | 0 | 0 | 9(90.0) |
| | 最終* | 18 | 16(88.9) | 2 | 0 | 0 | 10(90.9) |
| 皮膚症状 | 投与開始日（0週） | 18 | 3(16.7) | 6 | 2 | 7 | - |
| | 投与2週後 | 18 | 6(33.3) | 7 | 2 | 3 | 9(60.0) |
| | 投与6週後 | 18 | 10(55.6) | 4 | 2 | 2 | 11(73.3) |
| | 投与10週後 | 18 | 11(61.1) | 5 | 1 | 1 | 12(80.0) |
| | 投与14週後 | 18 | 11(61.1) | 5 | 1 | 1 | 12(80.0) |
| | 投与18週後 | 18 | 10(55.6) | 6 | 1 | 1 | 12(80.0) |
| | 投与22週後 | 18 | 13(72.2) | 4 | 1 | 0 | 14(93.3) |
| | 投与26週後 | 17 | 10(58.8) | 6 | 1 | 0 | 12(85.7) |
| | 投与30週後 | 17 | 11(64.7) | 5 | 1 | 0 | 13(92.9) |
| | 投与34週後 | 17 | 12(70.6) | 5 | 0 | 0 | 13(92.9) |
| | 投与38週後 | 17 | 13(76.5) | 3 | 1 | 0 | 13(92.9) |
| | 投与42週後 | 16 | 11(68.8) | 5 | 0 | 0 | 12(92.3) |
| | 投与46週後 | 16 | 13(81.3) | 3 | 0 | 0 | 13(100.0) |
| | 投与50週後 | 16 | 12(75.0) | 4 | 0 | 0 | 12(92.3) |
| | 投与54週後 | 16 | 12(75.0) | 3 | 1 | 0 | 12(92.3) |
| | 最終* | 18 | 13(72.2) | 4 | 1 | 0 | 13(86.7) |
| 眼症状 | 投与開始日（0週） | 18 | 17(94.4) | 1 | 0 | 0 | - |
| | 投与2週後 | 18 | 18(100.0) | 0 | 0 | 0 | 1(100.0) |
| | 投与6週後 | 18 | 18(100.0) | 0 | 0 | 0 | 1(100.0) |
| | 投与10週後 | 18 | 18(100.0) | 0 | 0 | 0 | 1(100.0) |
| | 投与14週後 | 18 | 18(100.0) | 0 | 0 | 0 | 1(100.0) |
| | 投与18週後 | 18 | 18(100.0) | 0 | 0 | 0 | 1(100.0) |
| | 投与22週後 | 18 | 18(100.0) | 0 | 0 | 0 | 1(100.0) |
| | 投与26週後 | 17 | 17(100.0) | 0 | 0 | 0 | 1(100.0) |
| | 投与30週後 | 17 | 17(100.0) | 0 | 0 | 0 | 1(100.0) |
| | 投与34週後 | 17 | 17(100.0) | 0 | 0 | 0 | 1(100.0) |
| | 投与38週後 | 17 | 17(100.0) | 0 | 0 | 0 | 1(100.0) |
| | 投与42週後 | 16 | 16(100.0) | 0 | 0 | 0 | 1(100.0) |
| | 投与46週後 | 16 | 16(100.0) | 0 | 0 | 0 | 1(100.0) |
| | 投与50週後 | 16 | 16(100.0) | 0 | 0 | 0 | 1(100.0) |
| | 投与54週後 | 16 | 16(100.0) | 0 | 0 | 0 | 1(100.0) |
| | 最終* | 18 | 18(100.0) | 0 | 0 | 0 | 1(100.0) |
| 外陰部潰瘍 | 投与開始日（0週） | 18 | 12(66.7) | 5 | 0 | 1 | - |
| | 投与2週後 | 18 | 15(83.3) | 1 | 1 | 1 | 4(66.7) |
| | 投与6週後 | 18 | 16(88.9) | 2 | 0 | 0 | 5(83.3) |
| | 投与10週後 | 18 | 18(100.0) | 0 | 0 | 0 | 6(100.0) |
| | 投与14週後 | 18 | 18(100.0) | 0 | 0 | 0 | 6(100.0) |
| | 投与18週後 | 18 | 18(100.0) | 0 | 0 | 0 | 6(100.0) |
| | 投与22週後 | 18 | 18(100.0) | 0 | 0 | 0 | 6(100.0) |
| | 投与26週後 | 17 | 16(94.1) | 1 | 0 | 0 | 5(83.3) |
| | 投与30週後 | 17 | 15(88.2) | 2 | 0 | 0 | 5(83.3) |
| | 投与34週後 | 17 | 15(88.2) | 2 | 0 | 0 | 5(83.3) |
| | 投与38週後 | 17 | 17(100.0) | 0 | 0 | 0 | 6(100.0) |
| | 投与42週後 | 16 | 15(93.8) | 1 | 0 | 0 | 5(83.3) |
| | 投与46週後 | 16 | 14(87.5) | 2 | 0 | 0 | 5(83.3) |
| | 投与50週後 | 16 | 14(87.5) | 2 | 0 | 0 | 6(100.0) |
| | 投与54週後 | 16 | 14(87.5) | 2 | 0 | 0 | 5(83.3) |
| | 最終* | 18 | 17(94.4) | 1 | 0 | 0 | 5(83.3) |

評価
0： 症状なし
1： 4週間のうち，半分未満の期間にわたり症状が存在した．眼症状については，4週間のうち眼発作が1回発現した．
2： 4週間のうち，半分以上の期間にわたり症状が存在した．眼症状については，4週間のうち眼発作が2回発現した．
3： 症状が常に存在し，絶えることがなかった．眼症状については，4週間のうち眼発作が3回以上発現した．

(xx.x) ：%
＊：5mg/kg継続例の最終時点，10mg/kg増量例の5mg/kg投与の最終時点，中止例の5mg/kg投与の最終時点
－：該当なし

### 2.7.6.2.3.4.2　ベーチェット病の全症状の改善

ベーチェット病の全症状に対する医師評価の推移を［表 2.7.6.2－13］に，患者評価の推移を［表 2.7.6.2－14］に示した．

「0：改善」又は「1：やや改善」と評価された被験者の割合は，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．

表 2.7.6.2－13　ベーチェット病の全症状に対する医師評価の推移

| | n | 0：改善 | 1：やや改善 | 2：不変 | 3：悪化 |
|---|---|---|---|---|---|
| 投与2週後 | 18 | 6(33.3) | 5(61.1) | 7 | 0 |
| 投与6週後 | 18 | 9(50.0) | 7(88.9) | 2 | 0 |
| 投与10週後 | 18 | 12(66.7) | 5(94.4) | 1 | 0 |
| 投与14週後 | 18 | 11(61.1) | 6(94.4) | 1 | 0 |
| 投与18週後 | 18 | 14(77.8) | 4(100.0) | 0 | 0 |
| 投与22週後 | 18 | 12(66.7) | 4(88.9) | 1 | 1 |
| 投与26週後 | 17 | 11(64.7) | 5(94.1) | 1 | 0 |
| 投与30週後 | 17 | 12(70.6) | 5(100.0) | 0 | 0 |
| 投与34週後 | 17 | 10(58.8) | 7(100.0) | 0 | 0 |
| 投与38週後 | 17 | 10(58.8) | 5(88.2) | 1 | 1 |
| 投与42週後 | 16 | 10(62.5) | 5(93.8) | 0 | 1 |
| 投与46週後 | 16 | 10(62.5) | 6(100.0) | 0 | 0 |
| 投与50週後 | 16 | 11(68.8) | 5(100.0) | 0 | 0 |
| 投与54週後 | 16 | 12(75.0) | 3(93.8) | 0 | 1 |
| 最終* | 18 | 11(61.1) | 6(94.4) | 0 | 1 |

（xx.x）：累積%

＊：5mg/kg継続例の最終時点，10mg/kg増量例の5mg/kg投与の最終時点，中止例の5mg/kg投与の最終時点

表 2.7.6.2－14　ベーチェット病の全症状に対する患者評価の推移

| | n | 0：改善 | 1：やや改善 | 2：不変 | 3：悪化 |
|---|---|---|---|---|---|
| 投与2週後 | 18 | 3(16.7) | 8(61.1) | 6 | 1 |
| 投与6週後 | 18 | 9(50.0) | 3(66.7) | 6 | 0 |
| 投与10週後 | 18 | 8(44.4) | 7(83.3) | 3 | 0 |
| 投与14週後 | 18 | 9(50.0) | 6(83.3) | 3 | 0 |
| 投与18週後 | 18 | 9(50.0) | 5(77.8) | 4 | 0 |
| 投与22週後 | 18 | 7(38.9) | 4(61.1) | 6 | 1 |
| 投与26週後 | 17 | 7(41.2) | 6(76.5) | 3 | 1 |
| 投与30週後 | 17 | 8(47.1) | 5(76.5) | 4 | 0 |
| 投与34週後 | 17 | 10(58.8) | 4(82.4) | 3 | 0 |
| 投与38週後 | 17 | 9(52.9) | 5(82.4) | 1 | 2 |
| 投与42週後 | 16 | 6(37.5) | 6(75.0) | 3 | 1 |
| 投与46週後 | 16 | 7(43.8) | 6(81.3) | 2 | 1 |
| 投与50週後 | 16 | 9(56.3) | 4(81.3) | 3 | 0 |
| 投与54週後 | 16 | 8(50.0) | 6(87.5) | 1 | 1 |
| 最終* | 18 | 8(44.4) | 6(77.8) | 3 | 1 |

（xx.x）：累積%

＊：5mg/kg継続例の最終時点，10mg/kg増量例の5mg/kg投与の最終時点，中止例の5mg/kg投与の最終時点

#### 2.7.6.2.3.5　増量効果

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．増量開始時期は，投与 30，38，46 週後で各 1 名であった．

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．

#### 2.7.6.2.3.6　血清中インフリキシマブ濃度

腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病患者に本剤を 5 mg/kg にて 0，2，6 週，以後 8 週間隔で 46 週まで持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移の要約を［表 2.7.6.2－15］及び［図 2.7.6.2－2］に示した．腸管型ベーチェット病患者における 0 週，30 週及び 46 週の投与終了 1 時間後の血清中インフリキシマブ濃度(中央値)は, それぞれ 104.55～124.13 μg/mL であり，投与回数に依存した顕著な変化は認められなかった．14 週以降（5 mg/kg を 8 週間隔で投与）のトラフでの血清中インフリキシマブ濃度（中央値）は 5.65～7.78 μg/mL であり，ほぼ一定の値で推移した．神経型ベーチェット病患者に関しては，被験者が急性型 : 2 名，慢性進行型 : 1 名であるため個別の血清中インフリキシマブ濃度を［表 2.7.6.2－15］に示した．0 週，30 週及び 46 週における投与終了 1 時間後の血清中インフリキシマブ濃度（82.61～135.53 μg/mL）及び 14 週以降のトラフにおける血清中インフリキシマブ濃度（4.05～13.97 μg/mL）に投与回数に依存した変化は認められなかった．血管型ベーチェット病患者における投与終了 1 時間後（中央値 ; 107.68～129.49 μg/mL）及び 8 週間隔投与時のトラフ（中央値 ; 4.48～8.18 μg/mL）における血清中インフリキシマブ濃度は，腸管型及び神経型ベーチェット病患者と同様，投与回数に依存せずほぼ一定であった．本剤を 5 mg/kg にて持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度に病型間の顕著な違いは認められなかった．

表 2.7.6.2－15　腸管型, 神経型及び血管型ベーチェット病患者にインフリキシマブ 5 mg/kg にて持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度（μg/mL）

| 測定時点 | 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 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 急性型 | | 慢性進行型 | | | |
| | n | 中央値（最小値/最大値） | n | 個別値 | n | 個別値 | n | 中央値（最小値/最大値） |
| 0 週投与前 | 11 | 0.00 (0.00/0.00) | 2 | BLQ, BLQ | 1 | BLQ | 4 | 0.00 (0.00/0.00) |
| 0 週投与終了1時間後 | 11 | 104.55 (83.32/177.28) | 2 | 135.53, 82.61 | 1 | 130.00 | 4 | 117.69 (94.47/178.51) |
| 2 週投与前 | 11 | 29.19 (19.17/43.08) | 2 | 40.80, 27.72 | 1 | 32.78 | 4 | 29.64 (26.75/41.29) |
| 6 週投与前 | 11 | 27.08 (8.54/47.45) | 2 | 29.90, 28.50 | 1 | 20.96 | 4 | 26.46 (18.55/34.62) |
| 10 週 | 11 | 26.12 (16.32/49.93) | 2 | 29.57, 23.59 | 1 | 20.19 | 4 | 24.39 (18.29/38.33) |
| 14 週投与前 | 11 | 7.78 (0.60/18.27) | 2 | 13.97, 8.40 | 1 | 5.99 | 4 | 8.18 (5.67/13.42) |
| 18 週 | 11 | 25.95 (4.88/42.32) | 2 | 23.54, 16.43 | 1 | 14.89 | 4 | 18.08 (15.67/19.89) |
| 22 週投与前 | 11 | 7.17 (0.28/17.91) | 2 | 9.34, 4.84 | 1 | 4.65 | 4 | 5.56 (3.09/7.57) |
| 26 週 | 11 | 22.83 (6.63/33.16) | 1 | 22.35, - | 1 | 14.12 | 4 | 19.97 (13.85/22.03) |
| 30 週投与前 | 11 | 7.30 (0.00/12.19) | 1 | 9.89, - | 1 | 4.08 | 4 | 4.73 (3.60/6.74) |
| 30 週投与終了1時間後 | 10 | 113.19 (89.68/168.21) | 1 | 107.97, - | 1 | 128.44 | 4 | 129.49 (106.29/207.17) |
| 34 週 | 10 | 19.95 (1.45/27.16) | 1 | 19.95, - | 1 | 16.42 | 4 | 20.67 (19.25/25.34) |
| 38 週投与前 | 10 | 5.65 (0.00/13.61) | 1 | 7.20, - | 1 | 4.05 | 4 | 6.50 (4.75/7.78) |
| 42 週 | 9 | 21.06 (0.49/28.52) | 1 | 18.81, - | 1 | 16.01 | 4 | 16.34 (14.63/27.70) |
| 46 週投与前 | 9 | 6.38 (0.00/11.86) | 1 | 10.64, - | 1 | 4.52 | 4 | 4.48 (3.31/7.65) |
| 46 週投与終了1時間後 | 7 | 124.13 (106.79/174.94) | 1 | 115.27, - | 1 | 122.11 | 3 | 107.68 (103.83/147.33) |
| 50 週 | 8 | 26.56 (5.84/31.96) | 1 | 24.99, - | 1 | 14.69 | 4 | 16.36 (10.44/19.12) |
| 54 週 | 8 | 6.77 (0.00/10.80) | 1 | 11.77, - | 1 | 4.13 | 4 | 5.90 (3.84/6.85) |

-:サンプルなし
BLQ:<0.1 μg/mL

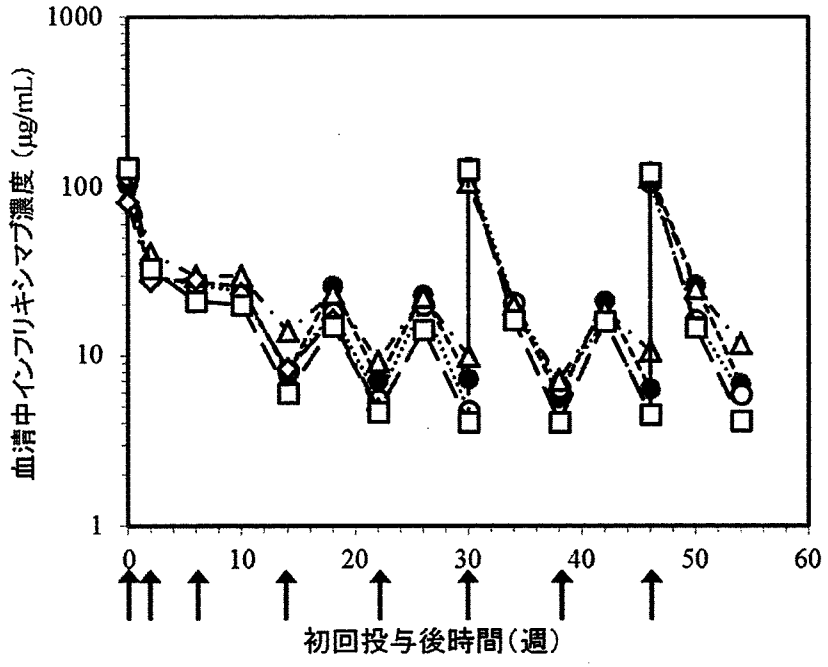



図 2.7.6.2－2　腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病患者にインフリキシマブを 5 mg/kg にて持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（中央値又は個別値）

↑：インフリキシマブ投与
●：腸管型ベーチェット（中央値，n=7～11）
△：神経型（急性型）ベーチェット（個別値，被験者識別コード TA-650BD [redacted]）
□：神経型（慢性進行型）ベーチェット（個別値，被験者識別コード TA-650BD [redacted]）
◇：神経型（急性型）ベーチェット（個別値，被験者識別コード TA-650BD [redacted]）
○：血管型ベーチェット（中央値，n=3 又は 4）

30 週以降に効果の減弱が認められ，本剤の投与が 5 mg/kg から 10 mg/kg に増量された被験者の血清中インフリキシマブ濃度（個別値を記載．5 mg/kg 投与時の測定結果も含む）を［表 2.7.6.2－16］に示した．いずれの被験者においても，投与終了 1 時間後及びトラフにおける血清中インフリキシマブ濃度は，5 mg/kg から 10 mg/kg に増量することによって上昇した．

表 2.7.6.2－16 5 mg/kg から 10 mg/kg に増量した被験者の血清中インフリキシマブ濃度（個別値，μg/mL）

| 測定時点 | 被験者識別コード（病型，5 mg/kg⇒10 mg/kg増量時期） | | |
|---|---|---|---|
| | TA-650BD-[redacted]（腸管型，46週） | TA-650BD[redacted]（腸管型，38週） | TA-650BD-[redacted]（腸管型，30週） |
| 0 週投与前 | BLQ | BLQ | BLQ |
| 0 週投与後1時間 | 117.25 | 98.94 | 83.32 |
| 2 週投与前 | 38.02 | 25.56 | 30.91 |
| 6 週投与前 | 30.47 | 25.39 | 27.08 |
| 10 週 | 28.29 | 24.03 | 26.12 |
| 14 週投与前 | 7.78 | 11.67 | 7.55 |
| 18 週 | 28.84 | 14.81 | 25.95 |
| 22 週投与前 | 7.17 | 2.32 | 6.66 |
| 26 週 | 25.06 | 6.63 | 15.75 |
| 30 週投与前 | 10.53 | 2.17 | 4.39 |
| 30 週投与後1時間 | 136.06 | 89.68 | 170.54 |
| 34 週 | 17.66 | 9.15 | 25.18 |
| 38 週投与前 | 5.39 | 0.96 | 9.77 |
| 38 週投与後1時間 | - | 190.57 | - |
| 42 週 | 20.87 | 30.86 | - |
| 46 週投与前 | 7.78 | 6.01 | - |
| 46 週投与後1時間 | 267.96 | 170.77 | - |
| 50 週 | 43.33 | 11.85 | - |
| 54 週 | 18.74 | 5.06 | - |
| 中止時a)（中止例） | - | - | 53.76 |
| 最終投与後8週（中止例） | - | - | 7.54 |

下線部：10 mg/kg増量後の血清中濃度
-：サンプルなし
BLQ：<0.1 μg/mL
a) 中止時：40週

### 2.7.6.2.3.7 血清中インフリキシマブ濃度と臨床効果の関連性

血清中インフリキシマブ濃度と臨床効果の関係について検討した．

腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病患者における血清中インフリキシマブ濃度に病型による大きな差異は認められなかったことから，血清中インフリキシマブ濃度と臨床効果の関係は 3 病型の結果を統合して検討した．主要有効性評価である著効判定を用い，30 週における著効例と非著効例の血清中インフリキシマブ濃度の比較を［図 2.7.6.2－3］に示した．著効例及び非著効例のいずれにおいても多くの被験者（16/17）の血清中インフリキシマブ濃度は 1.00 μg/mL 以上であった．効果の減弱が懸念される低い血清中濃度（1.00 μg/mL 未満）の被験者は 1 名のみであり，著効例及び非著効例の血清中インフリキシマブ濃度の中央値（それぞれ 6.31 μg/mL 及び 6.75 μg/mL）は同程度であった．

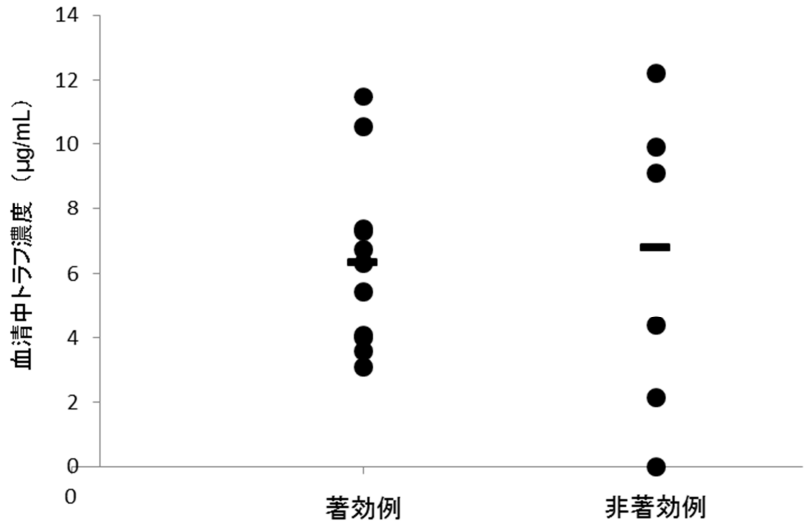



図 2.7.6.2－3　投与 30 週後における著効例及び非著効例の血清中インフリキシマブ濃度

（ ━ ；中央値（著効例；n=11，非著効例；n=6），● ；個別値）

30 週投与前の血清中インフリキシマブ濃度と著効率の関係を［図 2.7.6.2－4］に示した．トラフ濃度が 1.00 μg/mL 以上 10.00 μg/mL 未満及び 10.00 μg/mL 以上での著効率は，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．

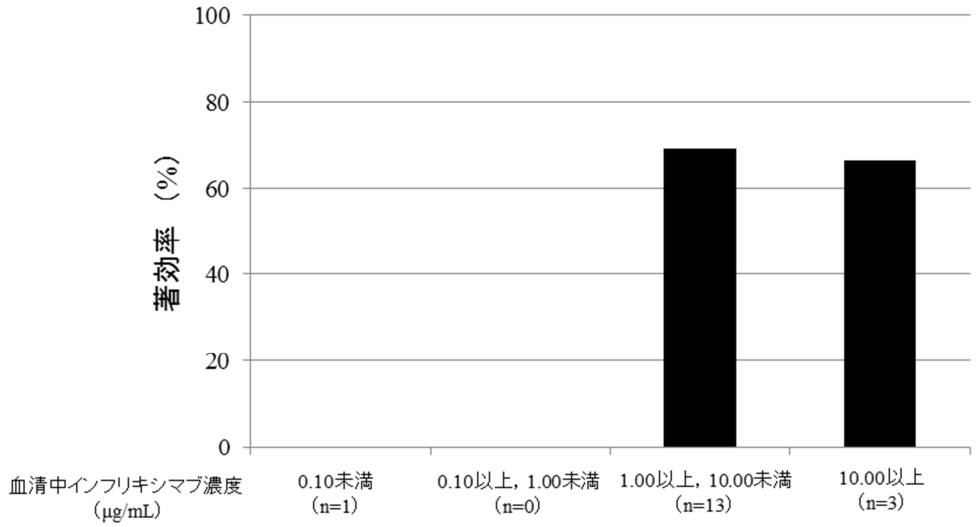



図 2.7.6.2－4　投与 30 週後における血清中インフリキシマブのトラフ濃度別の著効率

### 2.7.6.2.3.8　ATI

病型別及び 3 病型での ATI 判定（陰性，陽性，評価不能）の度数分布及び割合を［表 2.7.6.2－17］に示した．腸管型（10/11），神経型（3/3）及び血管型ベーチェット病患者（4/4）の大部分は，ATI 評価時の血清中インフリキシマブ濃度が定量限界値（0.1 μg/mL）以上のため ATI を判定することはできなかった．判定することができた 1 名の患者（腸管型ベーチェット病患者）は，ATI 陰性であった（ATI 評価時の血清中インフリキシマブ濃度：＜0.1 μg/mL）．

**表 2.7.6.2－17　ATI の評価（薬物動態解析対象集団，病型別，3 病型）**

| | 患者数 | 陰性 | | 陽性 | | 評価不能 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | n | % | n | % |
| 腸管型 | 11 | 1 | 9.1 | 0 | 0.0 | 10 | 90.9 |
| 神経型　急性型 | 2 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 100.0 |
| 神経型　慢性進行型 | 1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 100.0 |
| 血管型 | 4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 4 | 100.0 |
| 3病型 | 18 | 1 | 5.6 | 0 | 0.0 | 17 | 94.4 |

著効例/非著効例別での ATI 判定の度数分布及び割合を［表 2.7.6.2－18］に示した．54 週に著効例であった被験者（11 名）は，いずれも ATI は評価不能と判定された．一方，非著効例であった被験者（5 名）の 1 名は陰性，残りの 4 名は評価不能であった．

**表 2.7.6.2－18　ATI の評価（薬物動態解析対象集団，著効例/非著効例別）**

| | 陰性 | | 陽性 | | 評価不能 | | 合計 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | n | % | |
| 全体 | 1 | 6.3 | 0 | 0.0 | 15 | 93.8 | 16 |
| 著効例 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 11 | 100.0 | 11 |
| 非著効例 | 1 | 20.0 | 0 | 0.0 | 4 | 80.0 | 5 |

### 2.7.6.2.4　安全性

安全性解析対象集団は，治験薬を少なくとも 1 回投与され，かつ，投与後の安全性データが得られた 18 名とした．また，安全性の評価においては，神経型（急性型）と神経型（慢性進行型）をまとめて神経型として表示した．

有害事象名は ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Version 17.0 に従って下層語（LLT）に読み替えた．集計には基本語（PT）を使用し，器官別大分類（SOC）を用いて器官分類を行った．

5 mg/kg 継続例における安全性評価期間（平均値）は，腸管型で 382.0 日，神経型で 322.7 日，血管型 377.3 日であり，3 病型間では大きな差はなかった．また，10 mg/kg 増量例はすべて腸管型であり，その安全性評価期間（平均値）は，5 mg/kg 投与時は 267.3 日，10 mg/kg 投与時は 89.7 日であった．

5 mg/kg 継続例における投与回数（平均値）は，腸管型 8.0 回，神経型 7.0 回，血管型 8.0

回であり，3 病型間では大きな差はなかった．また，10 mg/kg 増量例（すべて腸管型）における投与回数（平均値）は，5 mg/kg 投与が 6.0 回，10 mg/kg 投与が 1.7 回であった．

### 2.7.6.2.4.1　有害事象

安全性解析対象集団の有害事象発現率を［表 2.7.6.2－19］，［表 2.7.6.2－20］に示した．

有害事象の発現率は，腸管型で 90.9%（10/11），神経型で 100.0%（3/3），血管型で 100.0%（4/4）であり，3 病型全体では 94.4%（17/18）であった．5 mg/kg 継続例及び 10 mg/kg 増量例ではそれぞれ 100.0%（15/15），66.7%（2/3）であった．また，10 mg/kg 増量以降に認められた有害事象発現率は 33.3%（1/3）であり，「ベーチェット症候群」のみであった．本事象は，重篤であったものの，治験参加前にも同様な小腸穿孔を伴った原疾患の悪化が認められていることから治験薬との因果関係は否定された．

副作用の発現率は，腸管型で 72.7%（8/11），神経型で 33.3%（1/3），血管型で 75.0%（3/4）であり，3 病型全体では 66.7%（12/18）であった．5 mg/kg 継続例及び 10 mg/kg 増量例ではそれぞれ 66.7%（10/15），66.7%（2/3）であった．また，10 mg/kg 増量以降に副作用は認められなかった．

表 2.7.6.2－19　有害事象発現率(1)

| 解析対象被験者数 | 3病型 n=18 | | 腸管型 n=11 | | 神経型 n=3 | | 血管型 n=4 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 発現被験者数 | 発現率（%） | 発現被験者数 | 発現率（%） | 発現被験者数 | 発現率（%） | 発現被験者数 | 発現率（%） |
| 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 |

表 2.7.6.2－20　有害事象発現率(2)

| 解析対象被験者数 | 全例 n=18 | | 5mg/kg継続例 n=15 | | 10mg/kg増量例 n=3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 発現被験者数 | 発現率（%） | 発現被験者数 | 発現率（%） | 発現被験者数 | 発現率（%） |
| 有害事象 | 17 | 94.4 | 15 | 100.0 | 2 | 66.7 |
| 副作用 | 12 | 66.7 | 10 | 66.7 | 2 | 66.7 |
| 重篤な有害事象 | 2 | 11.1 | 1 | 6.7 | 1 | 33.3 |
| 重篤な副作用 | 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 |
| 中止に至った副作用 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 感染症 | 11 | 61.1 | 11 | 73.3 | 0 | 0.0 |
| 感染症（副作用） | 5 | 27.8 | 5 | 33.3 | 0 | 0.0 |
| 重篤な感染症 | 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 |
| Infusion reaction | 1 | 5.6 | 1 | 6.7 | 0 | 0.0 |
| Infusion reaction（副作用） | 1 | 5.6 | 1 | 6.7 | 0 | 0.0 |

評価期間中に認められた有害事象及び副作用の一覧を［表 2.7.6.2－21］，［表 2.7.6.2－22］

に示した.

3 病型間で有害事象や副作用の発現内容に大きな差異はなかったことから，安全性プロファイルの詳細な分析にあたっては 3 病型全体で検討した.

20%以上に発現した有害事象の器官別大分類は,「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．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」,「頭痛」,「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」11.1%（2/18）であった.

また，20%以上に発現した副作用の器官別大分類は,「臨床検査」44.4%（8/18),「感染症および寄生虫症」27.8%（5/18）であった．10%以上に発現した副作用は,「二本鎖 DNA 抗体陽性」44.4%（8/18),「上気道感染」,「鼻咽頭炎」,「頭痛」,「発熱」,「抗核抗体増加」11.1%（2/18）であった．有害事象，副作用共に感染症，免疫血清学的検査に関連する事象が多く認められた.

## 表 2.7.6.2－21　有害事象

| 解析対象被験者数 | 18 | | |
|---|---|---|---|
| | 発現被験者数 | 発現率（%） | 件数 |
| 計 | 17 | 94.4 | 97 |
| 感染症および寄生虫症 | 10 | 55.6 | 23 |
| 上気道感染 | 5 | 27.8 | 6 |
| 鼻咽頭炎 | 4 | 22.2 | 5 |
| 胃腸炎 | 2 | 11.1 | 2 |
| 感染性腸炎 | 2 | 11.1 | 2 |
| 気管支炎 | 1 | 5.6 | 1 |
| インフルエンザ | 1 | 5.6 | 1 |
| 歯周炎 | 1 | 5.6 | 1 |
| 咽頭炎 | 1 | 5.6 | 1 |
| 歯髄炎 | 1 | 5.6 | 1 |
| 足部白癬 | 1 | 5.6 | 1 |
| 扁桃炎 | 1 | 5.6 | 1 |
| ノロウイルス性胃腸炎 | 1 | 5.6 | 1 |
| 精神障害 | 2 | 11.1 | 2 |
| 抑うつ症状 | 1 | 5.6 | 1 |
| 身体表現性障害 | 1 | 5.6 | 1 |
| 神経系障害 | 4 | 22.2 | 12 |
| 頭痛 | 2 | 11.1 | 6 |
| 浮動性めまい | 1 | 5.6 | 1 |
| 異常感覚 | 1 | 5.6 | 1 |
| 感覚鈍麻 | 1 | 5.6 | 1 |
| 傾眠 | 1 | 5.6 | 1 |
| 緊張性頭痛 | 1 | 5.6 | 1 |
| 脳圧低下 | 1 | 5.6 | 1 |
| 眼障害 | 3 | 16.7 | 3 |
| 白内障 | 1 | 5.6 | 1 |
| 結膜出血 | 1 | 5.6 | 1 |
| 眼乾燥 | 1 | 5.6 | 1 |
| 心臓障害 | 1 | 5.6 | 1 |
| 動悸 | 1 | 5.6 | 1 |
| 血管障害 | 1 | 5.6 | 2 |
| ベーチェット症候群 | 1 | 5.6 | 2 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 3 | 16.7 | 3 |
| 喘息 | 1 | 5.6 | 1 |
| 鼻出血 | 1 | 5.6 | 1 |
| 上気道の炎症 | 1 | 5.6 | 1 |
| 胃腸障害 | 3 | 16.7 | 6 |
| 肛門周囲痛 | 2 | 11.1 | 3 |
| 便秘 | 1 | 5.6 | 1 |
| 胃炎 | 1 | 5.6 | 1 |
| 悪心 | 1 | 5.6 | 1 |
| 肝胆道系障害 | 2 | 11.1 | 2 |
| 胆石症 | 1 | 5.6 | 1 |
| 肝障害 | 1 | 5.6 | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 | 33.3 | 9 |
| ざ瘡 | 2 | 11.1 | 2 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 1 | 5.6 | 1 |
| 接触性皮膚炎 | 1 | 5.6 | 1 |
| 薬疹 | 1 | 5.6 | 1 |
| 異汗性湿疹 | 1 | 5.6 | 1 |
| 発疹 | 1 | 5.6 | 1 |
| 蕁麻疹 | 1 | 5.6 | 1 |
| 皮脂欠乏症 | 1 | 5.6 | 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 6 | 33.3 | 7 |
| 関節痛 | 2 | 11.1 | 2 |
| 背部痛 | 2 | 11.1 | 2 |
| 筋固縮 | 1 | 5.6 | 1 |
| 筋肉痛 | 1 | 5.6 | 1 |
| 腱鞘炎 | 1 | 5.6 | 1 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 4 | 22.2 | 5 |
| 発熱 | 2 | 11.1 | 3 |
| 倦怠感 | 1 | 5.6 | 1 |
| 穿刺部位反応 | 1 | 5.6 | 1 |
| 臨床検査 | 8 | 44.4 | 11 |
| 二本鎖ＤＮＡ抗体陽性 | 8 | 44.4 | 8 |
| 抗核抗体増加 | 2 | 11.1 | 2 |
| 白血球数減少 | 1 | 5.6 | 1 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 5 | 27.8 | 11 |
| 靭帯捻挫 | 2 | 11.1 | 3 |
| 節足動物刺傷 | 1 | 5.6 | 1 |
| 擦過傷 | 1 | 5.6 | 1 |
| 挫傷 | 1 | 5.6 | 1 |
| 創傷 | 1 | 5.6 | 1 |
| 舌損傷 | 1 | 5.6 | 1 |
| 腰椎穿刺後症候群 | 1 | 5.6 | 1 |
| 四肢損傷 | 1 | 5.6 | 1 |
| 投与に伴う反応 | 1 | 5.6 | 1 |

表 2.7.6.2－22　副作用

| 解析対象被験者数 | 18 | | |
|---|---|---|---|
| | 発現被験者数 | 発現率（%） | 件数 |
| 計 | 12 | 66.7 | 35 |
| 感染症および寄生虫症 | 5 | 27.8 | 10 |
| 鼻咽頭炎 | 2 | 11.1 | 2 |
| 上気道感染 | 2 | 11.1 | 3 |
| 気管支炎 | 1 | 5.6 | 1 |
| インフルエンザ | 1 | 5.6 | 1 |
| 歯周炎 | 1 | 5.6 | 1 |
| 咽頭炎 | 1 | 5.6 | 1 |
| 足部白癬 | 1 | 5.6 | 1 |
| 神経系障害 | 2 | 11.1 | 6 |
| 頭痛 | 2 | 11.1 | 6 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 | 5.6 | 1 |
| 喘息 | 1 | 5.6 | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 | 11.1 | 2 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 1 | 5.6 | 1 |
| 蕁麻疹 | 1 | 5.6 | 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 | 5.6 | 1 |
| 筋固縮 | 1 | 5.6 | 1 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 | 11.1 | 3 |
| 発熱 | 2 | 11.1 | 3 |
| 臨床検査 | 8 | 44.4 | 11 |
| 二本鎖ＤＮＡ抗体陽性 | 8 | 44.4 | 8 |
| 抗核抗体増加 | 2 | 11.1 | 2 |
| 白血球数減少 | 1 | 5.6 | 1 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 | 5.6 | 1 |
| 投与に伴う反応 | 1 | 5.6 | 1 |

### 2.7.6.2.4.2　重篤な有害事象

#### 2.7.6.2.4.2.1　死亡

全評価期間を通じて，死亡した被験者は認められなかった．

#### 2.7.6.2.4.2.2　その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象として，腸管型において「ベーチェット症候群」，「白内障」が各1 名に認められた．それぞれ治験参加前にも同様な小腸穿孔を伴った原疾患の悪化が認められていること，ステロイド内服に伴う白内障（合併症）の進行が考えられることから，治験薬との因果関係は否定された．「白内障」は評価期間中に転帰が回復となった．また，「ベーチェット症候群」は症例報告書に記載された転帰日の段階では未回復であったが，その後の追跡調査の結果，転帰が回復となったことが確認された．

### 2.7.6.2.4.3　重要な有害事象

#### 2.7.6.2.4.3.1　投与中止に至った有害事象

全評価期間を通じて，中止に至った有害事象は認められなかった．

#### 2.7.6.2.4.3.2　感染症

感染症及び感染症（副作用）の一覧を［表 2.7.6.2－23］，［表 2.7.6.2－24］に示した．なお，感染症の特定は治験責任（分担）医師が行った．

感染症の発現率は 61.1%（11/18）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．また，感染症（副作用）の発現率は 27.8%（5/18）であった．10%以上に発現した感染症（副作用）は，「上気道感染」，「鼻咽頭炎」11.1%（2/18）であった．

全評価期間を通じて，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 2.7.6.2－23　感染症

| 解析対象被験者数 | 18 | | |
|---|---|---|---|
| | 発現被験者数 | 発現率（%） | 件数 |
| 計 | 11 | 61.1 | 25 |
| 感染症および寄生虫症 | 10 | 55.6 | 22 |
| 上気道感染 | 5 | 27.8 | 6 |
| 鼻咽頭炎 | 4 | 22.2 | 5 |
| 胃腸炎 | 2 | 11.1 | 2 |
| 感染性腸炎 | 2 | 11.1 | 2 |
| 気管支炎 | 1 | 5.6 | 1 |
| インフルエンザ | 1 | 5.6 | 1 |
| 歯周炎 | 1 | 5.6 | 1 |
| 咽頭炎 | 1 | 5.6 | 1 |
| 足部白癬 | 1 | 5.6 | 1 |
| 扁桃炎 | 1 | 5.6 | 1 |
| ノロウイルス性胃腸炎 | 1 | 5.6 | 1 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 | 5.6 | 1 |
| 上気道の炎症 | 1 | 5.6 | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 | 5.6 | 1 |
| ざ瘡 | 1 | 5.6 | 1 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 | 5.6 | 1 |
| 発熱 | 1 | 5.6 | 1 |

表 2.7.6.2－24　感染症（副作用）

| 解析対象被験者数 | 18 | | |
|---|---|---|---|
| | 発現被験者数 | 発現率（%） | 件数 |
| 計 | 5 | 27.8 | 11 |
| 感染症および寄生虫症 | 5 | 27.8 | 10 |
| 鼻咽頭炎 | 2 | 11.1 | 2 |
| 上気道感染 | 2 | 11.1 | 3 |
| 気管支炎 | 1 | 5.6 | 1 |
| インフルエンザ | 1 | 5.6 | 1 |
| 歯周炎 | 1 | 5.6 | 1 |
| 咽頭炎 | 1 | 5.6 | 1 |
| 足部白癬 | 1 | 5.6 | 1 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 | 5.6 | 1 |
| 発熱 | 1 | 5.6 | 1 |

### 2.7.6.2.4.3.3　Infusion reaction

Infusion reaction 及び Infusion reaction（副作用）の一覧を［表 2.7.6.2－25］，［表 2.7.6.2－26］に示した．なお，Infusion reaction は治験薬投与中又は投与終了後 2 時間以内に発現した有害事象とした．

Infusion reaction 及び Infusion reaction（副作用）の発現率は，共に 5.6%（1/18）であり，同一の被験者において，「頭痛」が 2 件認められた．これらの事象はすべて軽度であり，いずれも翌日には回復した．また，重篤な Infusion reaction 及び中止に至った Infusion reaction は認められなかった．

なお，投与 14 週後に「投与時反応（発熱）」（医師記載名）が認められたが，投与終了後 2 時間より後に発現したことから，Infusion reaction には含めなかった．本事象の程度は軽度であり，翌日には回復した．

表 2.7.6.2－25　Infusion reaction

| 解析対象被験者数 | 18 | | |
|---|---|---|---|
| | 発現被験者数 | 発現率（%） | 件数 |
| 計 | 1 | 5.6 | 2 |
| 神経系障害 | 1 | 5.6 | 2 |
| 頭痛 | 1 | 5.6 | 2 |

表 2.7.6.2－26　Infusion reaction（副作用）

| 解析対象被験者数 | 18 | | |
|---|---|---|---|
| | 発現被験者数 | 発現率（%） | 件数 |
| 計 | 1 | 5.6 | 2 |
| 神経系障害 | 1 | 5.6 | 2 |
| 頭痛 | 1 | 5.6 | 2 |

#### 2.7.6.2.4.3.4　自己抗体及び自己免疫疾患（ループス様症状）

有害事象（免疫血清学的検査）の一覧を［表 2.7.6.2－27］に示した．抗核抗体については，前値と比較して，抗体力価 3 ランク以上の悪化が認められた場合を有害事象として取扱った．抗 dsDNA IgM 抗体，抗 dsDNA IgG 抗体については，陰性から陽性に変動した場合及び陽性から陽性（悪化方向）に変動した場合を有害事象として取扱った．なお，抗 dsDNA IgG 抗体については 12 IU/mL を上回ったものを，抗 dsDNA IgM 抗体については 6 U/mL 以上を陽性と判定した．

有害事象（免疫血清学的検査）の発現率は 44.4%（8/18）であり，「二本鎖 DNA 抗体陽性」44.4%（8/18），「抗核抗体増加」11.1%（2/18）であった．「二本鎖 DNA 抗体陽性」については，すべて抗 dsDNA IgM 抗体の陽性化であり，ループス様症候群に相関するといわれている抗 dsDNA IgG 抗体の陽性化が認められた被験者はいなかった．また，有害事象（免疫血清学的検査）が認められた被験者を含め，全被験者において，ループス様症候群を発現した被験者はいなかった．

表 2.7.6.2－27　有害事象（免疫血清学的検査）

| 解析対象被験者数 | 18 | | |
|---|---|---|---|
| | 発現被験者数 | 発現率（%） | 件数 |
| 計 | 8 | 44.4 | 10 |
| 臨床検査 | 8 | 44.4 | 10 |
| 二本鎖ＤＮＡ抗体陽性 | 8 | 44.4 | 8 |
| 抗核抗体増加 | 2 | 11.1 | 2 |

#### 2.7.6.2.4.3.5　肝機能障害

肝機能障害については，［表 2.7.6.2－21］に示したとおり，「肝障害」が 5.6%（1/18）に認められた．本事象の程度は中等度であり，被疑薬であるエディロールカプセルの内服中止により回復した．治験責任（分担）医師は併用薬を被疑薬と判断したことから，治験薬との因果関係は否定された．また，重篤な有害事象に該当しなかった．

#### 2.7.6.2.4.3.6　重篤な血液障害

血液障害については，［表 2.7.6.2－21］に示したとおり，「白血球数減少」が 5.6%（1/18）に認められた．本事象については，治験責任（分担）医師は治験薬との因果関係を否定していないものの，その程度は軽度であり，ペンタサの中止により回復した．また，重篤な有害事象に該当しなかった．

#### 2.7.6.2.4.3.7　その他の重要な有害事象

その他，本剤において留意すべき事象である悪性腫瘍，脱髄性疾患，間質性肺炎，遅発性

過敏反応（血清病様反応を含む），うっ血性心不全及び横紋筋融解症は認められなかった．また，全評価期間を通じて，女性被験者又は男性被験者の配偶者（パートナー）の妊娠に関する報告はなかった．

#### 2.7.6.2.4.4　臨床検査値異常

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）のみであり，治験責任（分担）医師は併用薬を被疑薬と判断したことから，治験薬との因果関係は否定された．また，本事象は重篤な有害事象や中止に至った有害事象には該当しなかった．

#### 2.7.6.2.4.5　バイタルサイン

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．本剤投与に際し測定された各バイタルサインの平均値は，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，投与開始日（0 週）の投与前の平均値と比べ，大きな変動は認められなかった．

また，全評価期間を通じて，治験責任（分担）医師が有害事象と判断したバイタルサインに関連する事象は認められなかった．

### 2.7.6.3　結論

有効性：

(1) 腸管型ベーチェット病

著効例の割合は，投与 14, 30 週後は共に 54.5%（6/11），投与 54 週後は 60.0%（6/10）であり，半数以上の被験者が完全寛解となった．

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．

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．

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．

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．

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) 神経型ベーチェット病

神経型（急性型）ベーチェット病では，本治験の著効例はなかったものの，2 名のうち 1 名では，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．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．

投与 22 週後の評価後に中止した 1 名においても，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 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．

神経型（慢性進行型）ベーチェット病では，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．

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）でも改善効果が確認された．

(3) 血管型ベーチェット病

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．

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．

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．

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．

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．

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．

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．

(4) ベーチェット病の主症状・全症状

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，症状の改善が認められた被験者の割合は，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．

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．

(5) 増量効果

投与 30 週後までに効果が認められ，その後に効果減弱のため 10 mg/kg を増量投与した被験者は 3 名（すべて腸管型）であった．増量投与後の著効例はなかったものの，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．

(6) 血清中インフリキシマブ濃度と有効性

本剤を 5 mg/kg にて持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度について 3 病型間に顕著な違いは認められなかった．著効例及び非著効例のいずれにおいても血清中インフリキシマブ濃度のトラフ値が 1.00 μg/mL 以上の被験者が大部分を占め，低い血清中濃度（1.00 μg/mL 未満）の被験者は 1 名のみ（非著効例）であった．著効例及び非著効例の血清中インフリキシマブ濃度の中央値は同程度であった．

安全性：

(1) 有害事象，副作用，重篤な有害事象，感染症，Infusion reaction の発現率を病型別に検討した．被験者が少ない病型もあったものの，3 病型間で有害事象や副作用の発現内容に大きな差異はなかったことから，以降は 3 病型合計で検討した．

(2) 有害事象，副作用の発現率は，それぞれ 94.4%（17/18），66.7%（12/18）であった．有害事象，副作用共に，多くは感染症，免疫血清学的検査に関連する事象であった．

(3) 重篤な有害事象の発現率は 11.1%（2/18）であった．いずれも原疾患又は合併症の悪化であり，治験薬との因果関係は否定された．また，中止に至った有害事象は認められなかった．

(4) 感染症，感染症（副作用）の発現率は，それぞれ 61.1%（11/18），27.8%（5/18）であった．最も発現率が高かった事象は「上気道感染」27.8%（5/18）であった．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．

(5) Infusion reaction の発現率は 5.6%（1/18）であった．同一の被験者において「頭痛」が 2 件認められたが，これらの事象はすべて軽度であり，重篤な Infusion reaction 及び中止に至った Infusion reaction は認められなかった．

(6) 免疫血清学的検査の有害事象の発現率は 44.4%（8/18）であり，「二本鎖 DNA 抗体陽性」44.4%（8/18），「抗核抗体増加」11.1%（2/18）であった．「二本鎖 DNA 抗体陽性」については，すべて抗 dsDNA IgM 抗体の陽性化であり，ループス様症候群に相関するといわれている抗 dsDNA IgG 抗体の陽性化が認められた被験者はいなかった．これらの被験者を含め，全被験者において，ループス様症候群を発現した被験者はいなかった．

(7) 本剤において留意すべき事象である悪性腫瘍，脱髄性疾患，間質性肺炎，遅発性過敏反応（血清病様反応を含む），うっ血性心不全，重篤な血液障害及び横紋筋融解症は認められなかった．また，肝機能障害が 1 名の被験者で認められたが，重篤な有害事象に該当せず，治験薬との因果関係は否定された．

(8) 一般臨床検査の異常変動発現率から特に問題となる傾向は認められなかった．また，一般臨床検査の異常変動発現率が 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）のみであり，本事象は重篤な有害事象や中止に至った有害事象には該当しなかった．

(9) バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数）の異常変動発現率から特に問題となる傾向は認められなかった．また，バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数）の異常変動発現率が 10%以上に認められた項目に関連した有害事象はなかった．

(10) 10 mg/kg 増量例は腸管型の 3 名のみであり，各被験者 1～2 回の投与であった．増量投与後に発現した有害事象は「ベーチェット症候群」のみであった．当該事象は原疾患の悪化であり，治験薬との因果関係は否定された．

本治験において，既存の治療で効果不十分又は忍容性に問題がある腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病に対して，本剤 5 mg/kg を 0，2，6 週に投与し，14 週以降は 8 週間隔投与することで，臨床症状や内視鏡検査，画像検査，髄液検査及び炎症マーカーなどの

検査結果を改善し，その効果を投与 54 週後まで持続する可能性が示された．また，安全性もおおむね良好であり，既承認疾患での安全性プロファイルと大きく異ならなかった．これらのことから，腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病に対して本剤は有用であると考えられた．

### 2.7.6.4　死亡被験者及び重篤な有害事象の個別被験者の詳細（経過）

本治験において認められた重篤な有害事象は，2 名 2 件（ベーチェット症候群，白内障）であり，すべて腸管型の被験者であった．

(1) ベーチェット症候群

本被験者（TA-650BD-[redacted]）は，20[redacted]/3/8 に同意を取得し，20[redacted] 3/14 より 5 mg/kg で治験薬の投薬を開始した．初回投与を含めて 6 回，5 mg/kg で治験薬を投与した後，*投与開始 271 日後（投与 38 週後）に治験薬の効果減弱を認めたことから，同日より治験薬を 10 mg/kg に増量投与し，投与 46 週後も 10 mg/kg を投与した．*投与開始 375 日後（投与 54 週後）には，臨床症状が悪く，強い腹痛を有していたことから，投与 54 週後の最終観察終了後からヒュミラの投与を開始した．その 2 日後の*投与開始 377 日後に原疾患悪化を伴う小腸穿孔を認め，他院に緊急入院した．小腸穿孔に伴う腹腔内膿瘍及び限局性腹膜炎に対し，絶飲食，ステロイド増量，抗生剤投与及び経皮的ドレナージにて治療を開始した．*投与開始 398 日後には真菌感染症を認めたため，抗真菌剤の投与を開始した．*投与開始 403 日後に炎症改善を認め，ドレーン造影から腸管内腔が造影されなくなったため，飲水を開始した．*投与開始 405 日後からエレンタールの投与を開始し，飲水量も徐々に増やしていったが，*投与開始 415 日後に発熱及び腹痛の増悪を認め，CT 検査の結果，上行結腸から横行結腸にかけて広範な腸管気腫を合併したため，再度絶飲食となった．*投与開始 423 日後にドレーン抜去となり，*投与開始 427 日後には腸管型ベーチェット病のコントロール目的にて，治験実施医療機関に転院し，絶飲食，ステロイド，抗生剤及び抗真菌剤投与にて治療継続となった．*投与開始 429 日後より中心静脈栄養法を開始した．*投与開始 438 日後に腹腔鏡下にて右半結腸，小腸部分切除 2 箇所，狭窄形成 1 箇所，腸瘻造設（経胃的）を施行した．*投与開始 442 日後から経口摂取を開始し，*投与開始 445 日後には食事を開始した．*投与開始 459 日後には腸瘻ドレーンを抜去した．*投与開始 467 日後にヒュミラ再導入の上，退院となった．本被験者は，治験開始以前の 20[redacted] 年にも同様に小腸穿孔を伴って原疾患の悪化が認められており，治験責任医師は本事象と治験薬との因果関係はないものと判断している．

| | | | |
|---|---|---|---|
| 被験者識別コード：<br>TA-650BD-[redacted] | 性別：女性 | 年齢：53 歳 | 治験薬の投与量：<br>5 mg/kg×6 回，10 mg/kg×2 回 |
| 重篤な有害事象（基本語）：<br>ベーチェット症候群 | 重篤な有害事象発現日：<br>*投与開始 377 日後 | | 治験薬との因果関係：<br>否定できる |

*新薬承認情報提供時に置き換え

| 重篤な有害事象の転帰（転帰日）：<br>回復（*投与開始 467 日後） | 有害事象発現後の治験薬に対する措置：<br>該当せず |
|---|---|

病歴（合併症）：
胆石，花粉症，脂肪肝，子宮筋腫，右卵巣嚢腫，右腎嚢胞，肝嚢胞

併用薬（重篤な有害事象発現時まで使用されていた薬剤）：

| 薬剤名 | 用法・用量 | 投与開始日 |
|---|---|---|
| プレドニン錠 5 mg | 10 mg/日 | *投与開始 189 日後 |
| ペンタサ錠 250 mg | 2250 mg/日 | *治験開始前 |
| ビオスリー配合錠 | 6 錠/日 | *治験開始前 |
| ベネット錠 17.5 mg | 17.5 mg/週 | *治験開始前 |
| タケプロン OD 錠 15 mg | 15 mg/日 | *治験開始前 |
| ヒュミラ皮下注 40 mg | 160 mg/回 | *投与開始 375 日後 |

重篤な有害事象以外に認められた有害事象（基本語）：

| 有害事象名 | 程度 | 発現日 | 転帰日 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|
| ベーチェット症候群 | 中等度 | *投与開始 256 日後 | *投与開始 287 日後 | 回復 |
| 二本鎖ＤＮＡ抗体陽性 | － | *投与開始 95 日後 | － | － |

(2)　白内障

本被験者（TA-650BD-[redacted]）は，前医にて両眼白内障と診断されており，治験開始前である 20[redacted] 10/17 の矯正視力は，右眼：1.2，左眼：1.2 であった．また，20[redacted]/3/7 の矯正視力は，右眼：0.7，左眼：0.6 であった．20[redacted]/4/9 に本治験参加の同意を取得し，20[redacted]/4/23 より 5 mg/kg で治験薬の投与を開始した．治験開始後の*投与開始 9 日後の矯正視力は，右眼：0.6，左眼：0.6 であり，*投与開始 65 日後には被験者が視力低下を自覚し，生活困難を訴えたことから，白内障手術が検討された．この際の矯正視力は，右眼：0.7，左眼：0.5 であった．*投与開始 230 日後には両眼白内障が進行していたことから，治験実施医療機関の眼科に手術目的で入院となった．この時点までに初回投与を含めて計 6 回，*投与開始 210 日後（投与 30 週後）まで 5 mg/kg で治験薬が投与されていた，*投与開始 231 日後に左眼，*投与開始 234 日後に右眼の白内障手術がそれぞれ施行された．術後の経過も良好で，*投与開始 237日後に退院した．*投与開始 240 日後には，矯正視力が，右眼：1.5，左眼：1.2 と回復し，経過は順調であった．*投与開始 245 日後に投与 34 週後の来院時，治験担当医師が経過良好であることを確認した．本被験者は，治験開始前から白内障を合併しており，視力低下はステロイド内服による白内障の進行が考えられることから，治験責任医師は本事象と治験薬との因果関係はないと判断している．

| 被験者識別コード：<br>TA-650BD-[redacted] | 性別：女性 | 年齢：48 歳 | 治験薬の投与量：<br>5 mg/kg×6 回 |
|---|---|---|---|

*新薬承認情報提供時に置き換え

| 重篤な有害事象（基本語）：<br>白内障 | 重篤な有害事象発現日：<br>*投与開始 230 日後 | 治験薬との因果関係：<br>否定できる |
|---|---|---|
| 重篤な有害事象の転帰（転帰日）：<br>回復（*投与開始 245 日後） | 有害事象発現後の治験薬に対する措置：<br>変更せず | |

病歴（合併症）：

喘息，緑内障，両側卵巣のう胞，更年期障害，ドライアイ．高血圧，白内障，花粉症，腰痛

併用薬（重篤な有害事象発現時まで使用されていた薬剤）：

| 薬剤名 | 用法・用量 | 投与開始日 |
|---|---|---|
| コルヒチン「タナカ」 | 1.5 mg/日 | *治験開始前 |
| リウマトレックス CAP | 12 mg/週 | *治験開始前 |
| プレドニゾロン散 10 mg/g | 3 mg /日 | *治験開始前 |
| ネキシウムカプセル | 20 mg/日 | *投与開始 225 日後 |
| ワイバックス錠 | 2 mg/日 | *治験開始前 |
| マイスリー錠 | 10 mg/日 | *治験開始前 |
| グランダキシン錠 | 150 mg/日 | *治験開始前 |
| サイレース錠 | 2 mg/日 | *治験開始前 |
| ゾーミッグ RM 錠 | 2 mg/日 | *治験開始前 |
| ツムラ十全大補湯（48） | 7.5 g/日 | *投与開始 23 日後 |
| アドエア 250 エアゾール 120 吸入用 | 2 回/日 | *治験開始前 |
| クリアナール錠 | 1200 mg/日 | *治験開始前 |
| ロキソニンテープ | 2 回/日 | *治験開始前 |
| ルビカン点眼液 0.03% | 適量 | *治験開始前 |
| エイゾプト懸濁性点眼液 1% | 適量 | *治験開始前 |
| ヒアレイン点眼液 0.1% | 適量 | *治験開始前 |
| プルゼニド錠 | 24 mg/日 | *治験開始前 |
| アムロジピン OD 錠 | 5 mg/日 | *投与開始 1 日後 |
| ジヒドロコデイン酸塩散 1% | 1.5 g/日 | *投与開始 175 日後 |
| クラビット点眼液 1.5% | 適量 | *投与開始 219 日後 |

*新薬承認情報提供時に置き換え

重篤な有害事象以外に認められた有害事象（基本語）：

| 有害事象名 | 程度 | 発現日 | 転帰日 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|
| 発疹 | 軽度 | *投与開始 55 日後 | *投与開始 63 日後 | 回復 |
| 肛門周囲痛 | 軽度 | *投与開始 61 日後 | *投与開始 236 日後 | 回復 |
| 靱帯捻挫* | 軽度 | *投与開始 65 日後 | *投与開始 175 日後 | 回復 |
| 靱帯捻挫* | 軽度 | *投与開始 65 日後 | *投与開始 175 日後 | 回復 |
| 節足動物刺傷 | 軽度 | *投与開始 98 日後 | *投与開始 175 日後 | 回復 |
| 扁桃炎 | 軽度 | *投与開始 218 日後 | *投与開始 221 日後 | 回復 |
| 接触性皮膚炎 | 軽度 | *投与開始 270 日後 | *投与開始 350 日後 | 回復 |
| 背部痛 | 軽度 | *投与開始 273 日後 | *投与開始 350 日後 | 回復 |
| 発熱 | 軽度 | *投与開始 284 日後 | *投与開始 284 日後 | 回復 |
| 関節痛 | 軽度 | *投与開始 301 日後 | *投与開始 350 日後 | 回復 |
| 肝障害 | 中等度 | *投与開始 301 日後 | *投与開始 329 日後 | 回復 |
| 肛門周囲痛 | 軽度 | *投与開始 350 日後 | *投与開始 357 日後 | 回復 |
| 喘息 | 軽度 | *投与開始 372 日後 | *投与開始 384 日後 | 回復 |
| 鼻咽頭炎 | 軽度 | *投与開始 372 日後 | *投与開始 384 日後 | 回復 |

＊：靱帯捻挫の医師記載名は，それぞれ左小指近位指節間関節捻挫，左手関節捻挫である．

*新薬承認情報提供時に置き換え