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

第 2 部（モジュール 2）

2.2　緒言

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.2　緒言 4
2.2.1　参考文献 6

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IVIG	Intravenous Immunoglobulin	静注用人免疫グロブリン
MCLS	acute febrile Muco-Cutaneous Lymph-node Syndrome	急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群
TNFα	Tumor necrosis factor-alpha	腫瘍壊死因子 α

2.2 緒言

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

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

川崎病（MCLS ; acute febrile Muco-Cutaneous Lymph-node Syndrome，急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群）は，病理組織学的には血管炎症候群の一つに分類され，4 歳以下の乳幼児に好発する原因不明の急性熱性疾患である．川崎病の急性期治療では，冠動脈病変の合併を防ぐことが最も重要とされており，そのために発熱などの急性期炎症反応を第 8～9 病日までに鎮静化させることが目標とされている［1］．近年，初期治療として初回静注用人免疫グロブリン（以下，IVIG）療法が確立し，多くの患者は，初回 IVIG 療法で速やかな解熱と炎症反応の改善が得られ，冠動脈病変の合併頻度は減少したが，初回 IVIG 療法で奏功せずに追加治療が必要と判断される患者（以下，初回 IVIG 療法不応例）も存在する．初回 IVIG 療法不応例に冠動脈病変が多く合併するとの報告［2］もあり，そのため，初回 IVIG 療法不応例に対する速やかな追加治療の選択，実施は非常に重要である．

川崎病と TNFα の関連については，川崎病患者の血清中 TNFα 濃度は健常児や健常成人と比較して有意に高く，また，冠動脈病変を合併した患者では，合併していない患者に比べて血清中 TNFα 濃度が高いとの報告がある［3］［4］［5］．IVIG 療法にもかかわらず冠動脈病変が合併した患者では，合併していない患者と比較して，治療前の TNF 受容体 I 型の血清中濃度は有意に高いとの報告［6］もあり，川崎病において TNFα の関与が示唆されている．実際の臨床現場での本剤の使用は，2004 年の Weiss らの報告［7］に始まり，2010 年には，厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服事業）による難治性川崎病の治療ガイドライン作成に関する研究で，総括研究報告書として 2008 年 7 月から 2009 年 8 月までの使用実態調査に

基づき，川崎病に対する本剤の使用における指針（案）が示され［2］，現在までに国内外で多数の使用成績が報告されている［8］［9］.

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

本治験成績より，本剤は初回 IVIG 療法不応の川崎病に対する有用性が確認されたため，製造販売承認事項一部変更承認申請をすることとした.

2.2.1　参考文献

［1］　佐地勉, 鮎澤衛, 三浦大, 小林徹, 鈴木啓之, 森雅亮, 他. 日本小児循環器学会研究委員会課題「川崎病急性期治療のガイドライン」（平成 24 年改訂版）. 日本小児循環器学会雑誌. 2012;28(3):s1-s28. ［資料番号：5.4.10］

［2］　加藤達夫. 難治性川崎病の治療ガイドライン作成に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服事業）総括研究報告書. 2010. p. 1-17. ［資料番号：5.4.12］

［3］　Matsubara T, Furukawa S, Yabuta K. Serum levels of tumor necrosis factor, interleukin 2 receptor, and interferon-γ in Kawasaki disease involved coronary-artery lesions. Clin Immunol Immunopathol. 1990;56(1):29-36. ［資料番号：5.4.13］

［4］　Maury CP, Salo E, Pelkonen P. Elevated circulating tumor necrosis factor-α in patients with Kawasaki disease. J Lab Clin Med. 1989;113(5):651-4. ［資料番号：5.4.14］

［5］　Furukawa S, Matsubara T, Jujoh K, Yone K, Sugawara T, Sasai K, et al. Peripheral blood monocyte/macrophages and serum tumor necrosis factor in Kawasaki disease. Clin Immunol Immunopathol. 1988;48(2):247-51 ［資料番号：5.4.15］

［6］　Furukawa S, Matsubara T, Umezawa Y, Okumura K, Yabuta K. Serum levels of p60 soluble tumor necrosis factor receptor during acute Kawasaki disease. J Pediatr. 1994;124(5 Pt 1): 721-5. ［資料番号：5.4.16］

［7］　Weiss JE, Eberhard A, Chowdhury D, Gottlieb BS. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. J Rheumatol. 2004;31(4):808-10. ［資料番号：5.4.18］

［8］　Sonoda K, Mori M, Hokosaki T, Yokota S. Infliximab plus plasma exchange rescue therapy in Kawasaki disease. J Pediatr. 2014;164(5):1128-32. ［資料番号：5.4.26］

［9］　Tremoulet AH, Jain S, Jaggi P, Jimenez-Fernandez S, Pancheri JM, Sun X, et al. Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2014;383(9930):1731-8.［資料番号:5.4.25］