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　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 9
2.7.2.3.1　川崎病被験者と他疾患被験者（クローン病）における血清中インフリキシマブ濃度の比較 9
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 11
2.7.2.4　特別な試験 13
2.7.2.5　付録 13

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
Min	Minimum	最小値
n	Number of subjects	被験者数
Q1	Lower quartile	第 1 四分位点
Q3	Upper quartile	第 3 四分位点
S.D.	Standard deviation	標準偏差
AUC	Area under the serum concentration-time curve	血清中濃度時間曲線下面積
AUC_{0-48}	Area under the serum concentration-time curve from time zero to 48 hour	時間 0 から投与開始 48 時間後までの血清中濃度時間曲線下面積
AUC_{0-72}	Area under the serum concentration-time curve from time zero to 72 hour	時間 0 から投与開始 72 時間後までの血清中濃度時間曲線下面積
AUC_{0-last}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last time point with a concentration ≥ the lower limit of quantification	時間 0 から最終測定時点までの血清中濃度時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the serum concentration-time curve from time zero to infinity	時間 0 から無限大時間まで外挿した血清中濃度時間曲線下面積
AUC_{ex}	Area extrapolated from last measurable time to infinity	$AUC_{0-\infty}$に対する外挿部分の比率
CL	Clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
IVIG	Intravenous immunoglobulin	静注用人免疫グロブリン
Kel	Apparent terminal elimination rate constant	末端消失相の消失速度定数
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	末端消失相の半減期
t_{max}	Time to maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
t_{last}	Time of last measureable concentration	最終血清中濃度測定時点
V_{ss}	Apparent distribution volume at steady state	定常状態における見かけの分布容積
Vz	Apparent distribution volume at elimination phase	末端消失相から求めた見かけの分布容積

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

本申請に用いた初回 IVIG 療法不応例の川崎病患者を対象とした臨床試験（試験番号：TA-650-22）（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，血清中薬物動態パラメータを算出した．また，抗インフリキシマブ抗体（以下，ATI）の産生についても検討した．

2.7.2.2　試験結果の要約

初回 IVIG 療法不応例の川崎病患者に本剤を 5 mg/kg にて単回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 2.7.2.2－1］及び［図 2.7.2.2－1］に，血清中薬物動態パラメータの要約を［表 2.7.2.2－2］に示した．血清中インフリキシマブ濃度は，投与開始 3.23 時間後（平均値．以降，すべて平均値を記載）に最高血清中濃度（C_{max} : 69.80 μg/mL）に到達した後，半減期（$t_{1/2}$）179.3 時間で消失した．血清中濃度時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$），見かけの全身クリアランス（CL），定常状態における見かけの分布容積（V_{ss}）及び平均滞留時間（MRT）は，それぞれ 407.1 μg·day/mL，567.5 μg·day/mL，0.3714 mL/h/kg，99.12 mL/kg 及び 279.2 h であった．

表 2.7.2.2－1　インフリキシマブを 5 mg/kg にて単回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	n	Mean	S.D.	Median	Q1	Q3	Min	Max
治験薬投与前（0日）	16	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
投与終了1時間後	15	69.80	9.26	69.73	61.84	75.05	56.75	90.64
投与開始1日後	16	49.15	6.73	47.46	44.68	54.57	36.66	60.17
投与開始3日後	13	33.89	5.06	34.52	30.35	35.92	26.68	44.44
投与開始7日後	13	25.90	1.89	26.05	25.19	27.30	21.65	28.20
投与開始14日後	12	15.43	3.18	15.67	13.91	17.23	8.18	20.13
投与開始28日後	11	2.88	3.31	0.63	0.00	6.83	0.00	7.54
投与開始42日後	11	1.02	1.37	0.00	0.00	1.93	0.00	3.56
投与開始56日後*	16	0.16	0.42	0.00	0.00	0.15	0.00	1.66

NC : 算出不能
* : 中止例を含む

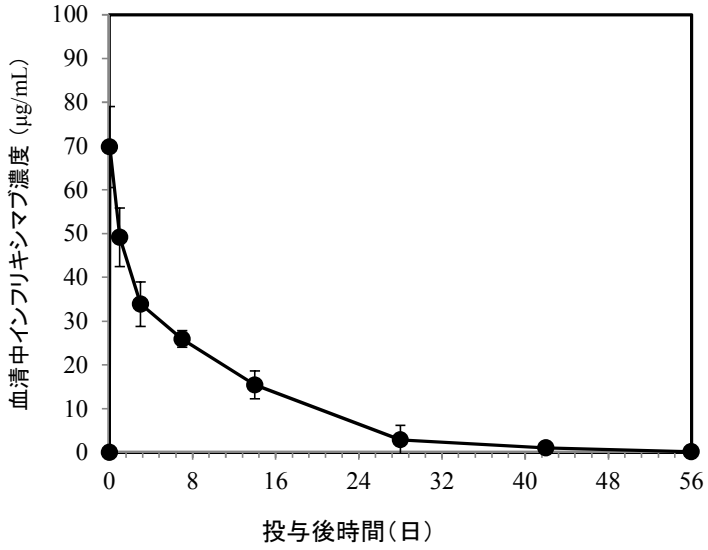


図 2.7.2.2－1　インフリキシマブを 5 mg/kg にて単回静脈内投与した時の
血清中インフリキシマブ濃度推移（平均値 ± 標準偏差，n=11～16）

表 2.7.2.2－2　インフリキシマブを 5 mg/kg にて単回静脈内投与した時の
血清中薬物動態パラメータ

	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	t_{last} (h)	$AUC_{0\text{-}48}$ (μg•day/mL)	$AUC_{0\text{-}72}$ (μg•day/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (μg•day/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg•day/mL)	AUC_{ex} (%)
n	15	15	16	15	15	15	12	12
Mean	69.80	3.23	642.75	94.3	130.2	407.1	567.5	14.08
S.D.	9.26	0.30	534.20	11.4	16.1	207.6	102.0	19.55
Median	69.73	3.17	404.80	92.9	131.8	402.6	587.4	0.98
Q1	61.84	3.08	265.75	86.2	118.8	294.9	491.1	0.29
Q3	75.05	3.47	1341.44	103.1	139.8	585.0	614.0	38.25
Min	56.75	2.67	37.87	77.0	105.1	65.2	406.3	0.13
Max	90.64	4.00	1388.58	114.9	158.3	732.7	763.4	44.31

	Kel (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)	V_{ss} (mL/kg)
n	13	13	12	12	12	12
Mean	0.00474	179.3	279.2	0.3714	92.55	99.12
S.D.	0.00264	71.2	82.3	0.0696	27.15	18.32
Median	0.00377	183.8	301.3	0.3546	98.38	101.71
Q1	0.00301	130.1	216.3	0.3393	75.74	92.09
Q3	0.00533	230.2	334.8	0.3847	115.45	111.27
Min	0.00225	59.6	129.5	0.2729	42.69	64.35
Max	0.01164	307.6	409.7	0.5127	121.59	122.73

NC : 算出不能

被験者年齢（1 歳から 6 歳）に対する血清中薬物動態パラメータ（C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び CL）の散布図を［図 2.7.2.2－2］に示した．被験者年齢に対する C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び CL の相関は，

いずれも低かった（Pearson の相関係数（r）：0.346（C_{max}），-0.138（$AUC_{0\text{-last}}$），0.250（CL））．

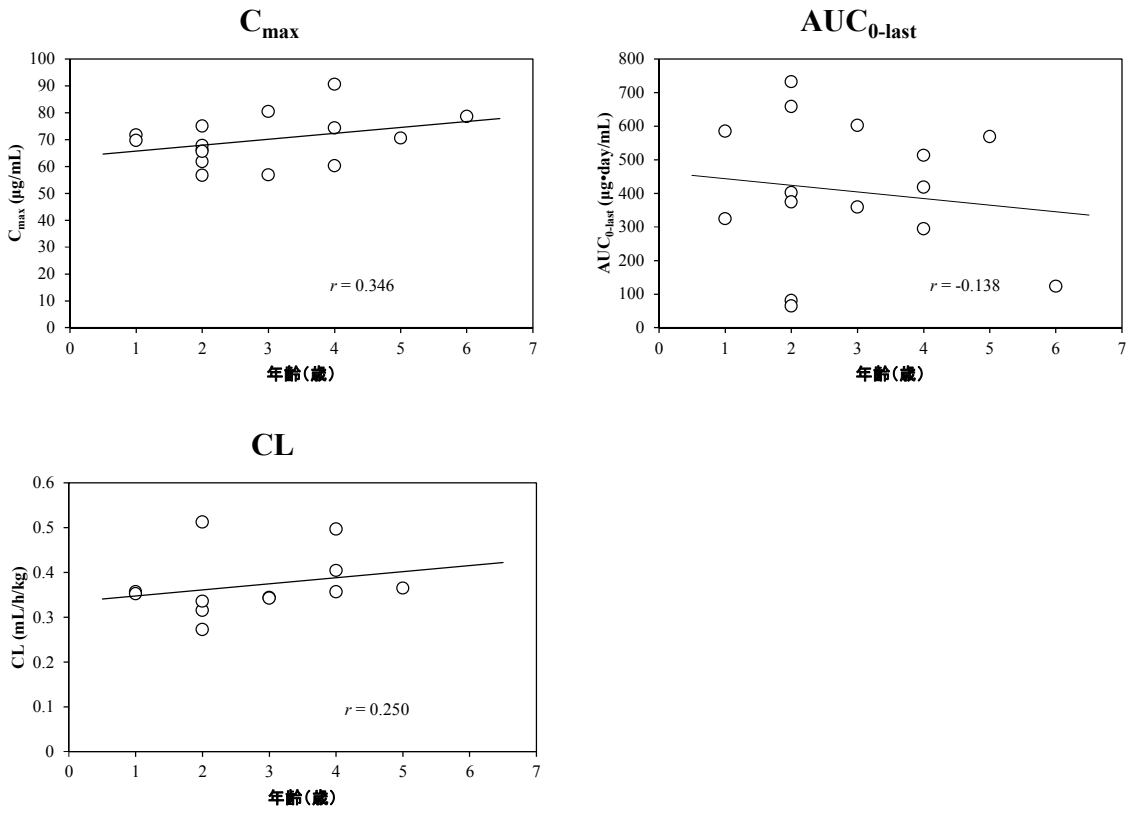


図 2.7.2.2－2　年齢と血清中薬物動態パラメータの関係

○：個別値（C_{max}：n=15，$AUC_{0\text{-last}}$：n=15，CL：n=12）

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．ATI 陰性，陽性及び評価不能の被験者の割合は，それぞれ 25.0%（4/16 名），43.8%（7/16 名）及び 31.3%（5/16 名）であった．

表 2.7.2.2－3　ATI の評価

患者数	陰性		陽性		評価不能	
	n	%	n	%	n	%
16	4	25.0	7	43.8	5	31.3

ATI 判定別の血清中インフリキシマブ濃度推移の要約を［表 2.7.2.2－4］に，血清中薬物動態パラメータの要約を［表 2.7.2.2－5］に示した．ATI 陰性，陽性及び評価不能の被験者の C_{max}（それぞれ 67.14，71.58 及び 69.78 μg/mL）は，ATI 判定に依らずほぼ一定であった．

また，ATI 評価不能の被験者の $t_{1/2}$ 及び AUC（$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$）は，ATI 陰性及び陽性の被験者に比較して，それぞれ延長及び大きかった．一方，ATI 陰性及び陽性の被験者の $t_{1/2}$ 及び AUC は，ATI 判定による共通した傾向は認められなかった（$t_{1/2}$：ATI 陰性<ATI 陽性，$AUC_{0\text{-last}}$：ATI 陰性>ATI 陽性，$AUC_{0\text{-}\infty}$：ATI 陰性<ATI 陽性）．

表 2.7.2.2－4　インフリキシマブを 5 mg/kg にて単回静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度（μg/mL，ATI 判定別）

ATI判定	測定時点	n	Mean	S.D.	Median	Q1	Q3	Min	Max
陰性	治験薬投与前（0日）	4	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	投与終了1時間後	4	67.14	7.82	68.73	61.22	73.07	56.75	74.35
	投与開始1日後	4	47.63	9.49	47.20	40.84	54.42	36.66	59.47
	投与開始3日後	3	36.38	7.84	35.92	28.79	44.44	28.79	44.44
	投与開始7日後	3	26.29	2.17	27.30	23.79	27.77	23.79	27.77
	投与開始14日後	2	NC	NC	NC	NC	NC	13.84	14.88
	投与開始28日後	2	NC	NC	NC	NC	NC	0.31	0.63
	投与開始42日後	2	NC	NC	NC	NC	NC	0.00	0.00
	投与開始56日後*	4	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
陽性	治験薬投与前（0日）	7	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	投与終了1時間後	6	71.58	12.49	71.49	60.34	78.64	56.91	90.64
	投与開始1日後	7	51.54	6.20	51.76	46.63	58.00	43.20	60.17
	投与開始3日後	5	31.54	4.17	31.08	28.42	35.63	26.68	35.91
	投与開始7日後	5	25.09	1.98	26.03	25.19	26.05	21.65	26.54
	投与開始14日後	5	13.88	3.72	13.98	12.90	16.81	8.18	17.51
	投与開始28日後	4	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	投与開始42日後	4	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	投与開始56日後*	7	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
評価不能	治験薬投与前（0日）	5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	投与終了1時間後	5	69.78	6.90	69.73	66.27	70.57	61.84	80.47
	投与開始1日後	5	47.01	5.17	45.56	44.33	47.45	42.11	55.59
	投与開始3日後	5	34.74	4.05	34.52	31.61	36.75	30.35	40.45
	投与開始7日後	5	26.49	1.76	26.69	25.47	28.03	24.04	28.20
	投与開始14日後	5	17.42	2.31	16.94	16.46	19.23	14.32	20.13
	投与開始28日後	5	6.15	1.68	6.83	6.22	6.90	3.27	7.54
	投与開始42日後	5	2.25	1.12	1.93	1.88	3.14	0.75	3.56
	投与開始56日後*	5	0.52	0.65	0.19	0.16	0.45	0.13	1.66

NC：算出不能
*：中止例を含む

表 2.7.2.2－5　インフリキシマブを 5 mg/kg にて単回静脈内投与した時の血清中薬物動態パラメータ（ATI 判定別）

ATI判定		C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	t_{last} (h)	AUC_{0-48} (μg•day/mL)	AUC_{0-72} (μg•day/mL)	AUC_{0-last} (μg•day/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg•day/mL)	AUC_{ex} (%)
陰性	n	4	4	4	4	4	4	3	3
	Mean	67.14	3.11	418.61	90.7	125.6	326.6	501.7	15.18
	S.D.	7.82	0.10	327.90	17.2	24.9	190.6	89.4	25.22
	Median	68.73	3.10	470.29	86.5	119.5	363.8	515.2	0.91
	Q1	61.22	3.04	144.94	77.1	106.1	195.1	406.3	0.33
	Q3	73.07	3.19	692.29	104.3	145.1	458.1	583.6	44.31
	Min	56.75	3.00	37.87	77.0	105.1	65.2	406.3	0.33
	Max	74.35	3.25	696.00	112.8	158.3	513.5	583.6	44.31
陽性	n	6	6	7	6	6	6	4	4
	Mean	71.58	3.33	258.00	95.9	131.1	275.3	528.6	29.38
	S.D.	12.49	0.45	153.78	11.5	15.4	140.4	100.7	19.57
	Median	71.49	3.38	300.67	93.1	124.8	327.0	537.2	38.25
	Q1	60.34	3.03	68.67	86.2	122.0	123.5	443.1	18.49
	Q3	78.64	3.50	329.62	103.1	139.8	374.5	614.0	40.26
	Min	56.91	2.67	41.17	84.7	117.0	81.0	419.3	0.13
	Max	90.64	4.00	479.97	114.9	158.2	418.8	620.6	40.88
評価不能	n	5	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	69.78	3.22	1360.71	95.4	132.8	629.7	638.1	1.18
	S.D.	6.90	0.17	19.96	7.2	10.3	66.8	77.5	1.63
	Median	69.73	3.17	1364.75	92.9	132.5	602.7	604.8	0.35
	Q1	66.27	3.08	1344.08	92.7	132.2	585.0	591.2	0.26
	Q3	70.57	3.25	1367.33	98.4	132.7	659.0	660.3	1.05
	Min	61.84	3.08	1338.80	87.0	118.8	569.2	570.7	0.21
	Max	80.47	3.50	1388.58	106.1	148.1	732.7	763.4	4.02

ATI判定		Kel (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)	V_{ss} (mL/kg)
陰性	n	3	3	3	3	3	3
	Mean	0.00596	136.5	222.3	0.4247	79.67	91.89
	S.D.	0.00246	73.4	77.0	0.0798	31.14	22.35
	Median	0.00711	97.5	190.7	0.4044	72.13	97.75
	Q1	0.00313	90.8	166.1	0.3570	53.00	67.19
	Q3	0.00763	221.1	310.1	0.5127	113.90	110.72
	Min	0.00313	90.8	166.1	0.3570	53.00	67.19
	Max	0.00763	221.1	310.1	0.5127	113.90	110.72
陽性	n	5	5	4	4	4	4
	Mean	0.00523	174.8	270.2	0.3831	95.74	98.04
	S.D.	0.00372	78.6	97.4	0.0763	35.97	23.59
	Median	0.00338	204.8	303.3	0.3499	109.33	104.79
	Q1	0.00296	130.1	205.6	0.3393	74.07	82.44
	Q3	0.00533	233.8	334.8	0.4269	117.40	113.64
	Min	0.00282	59.6	129.5	0.3357	42.69	64.35
	Max	0.01164	245.7	344.7	0.4969	121.59	118.24
評価不能	n	5	5	5	5	5	5
	Mean	0.00352	209.5	320.5	0.3301	97.74	104.32
	S.D.	0.00090	61.8	62.6	0.0368	20.09	13.46
	Median	0.00377	183.8	303.8	0.3444	91.32	102.88
	Q1	0.00301	174.3	298.7	0.3155	79.91	95.86
	Q3	0.00398	230.2	348.3	0.3524	117.01	111.81
	Min	0.00225	151.7	242.0	0.2729	79.35	88.33
	Max	0.00457	307.6	409.7	0.3651	121.10	122.73

NC : 算出不能

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　川崎病被験者と他疾患被験者（クローン病）における血清中インフリキシマブ濃度の比較

日本人に本剤を 5 mg/kg にて単回静脈内投与した時の血清中濃度推移はクローン病被験者（第 II 相臨床試験．試験番号；TA-650-II(CD)-8，被験者年齢；21 歳から 42 歳，解析対象被験者数=7）にて評価されていることから，川崎病被験者（被験者年齢；1 歳から 6 歳（平均値：2.9 歳），解析対象被験者数=16）における血清中濃度を成人クローン病被験者のそれと比較した（[図 2.7.2.3－1]，[表 2.7.2.3－1]）．

いずれの疾患においても血清中濃度に個体間差が認められるものの，川崎病被験者の C_{max}（69.80 ± 9.26 μg/mL，平均値 ± 標準偏差，以下同様に示す）及び AUC（567.5 ± 102.0 μg·day/mL）は，国内成人クローン病被験者（それぞれ，98.3 ± 25.7 μg/mL 及び 905 ± 327 μg·day/mL）と比較して若干低かった．一方，$t_{1/2}$ に顕著な違いは認められなかった（川崎病：179.3 ± 71.2 hr, 国内成人クローン病：8.0 ± 2.3 day）．本治験における ATI 陽性の割合（43.8%）は，国内成人クローン病被験者（0.0%，[表 2.7.2.3－2]）に比較して高いことから，ATI 陽性の割合が本治験において血清中濃度の低下が認められた原因の一つと考えられたが、本治験において ATI 判定別の C_{max}，AUC 及び $t_{1/2}$ に明確な違いは認められなかった．一方，海外では小児クローン病被験者を対象に単回静脈内投与した時の血清中濃度推移が検討されている．小児（試験番号；C0168T23，被験者年齢；12 歳から 17 歳（平均値：15.3 歳），解析対象被験者数=7）に本剤を 5 mg/kg にて単回静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度は，成人クローン病被験者（試験番号；C0168T11，被験者年齢；20 歳から 43 歳（平均値：33.8 歳），解析対象被験者数=5）と同程度であると報告されており（[表 2.7.2.3－3]），国内成人クローン病被験者の血清中濃度はその範囲内であった．国内成人クローン病被験者と川崎病被験者の血清中濃度の比較では、血清中濃度へ影響を及ぼす明確な要因は特定できなかったが、両被験者間の $t_{1/2}$ に大きな違いが認められていないことから，分布容積の違いに起因する可能性も考えられた．

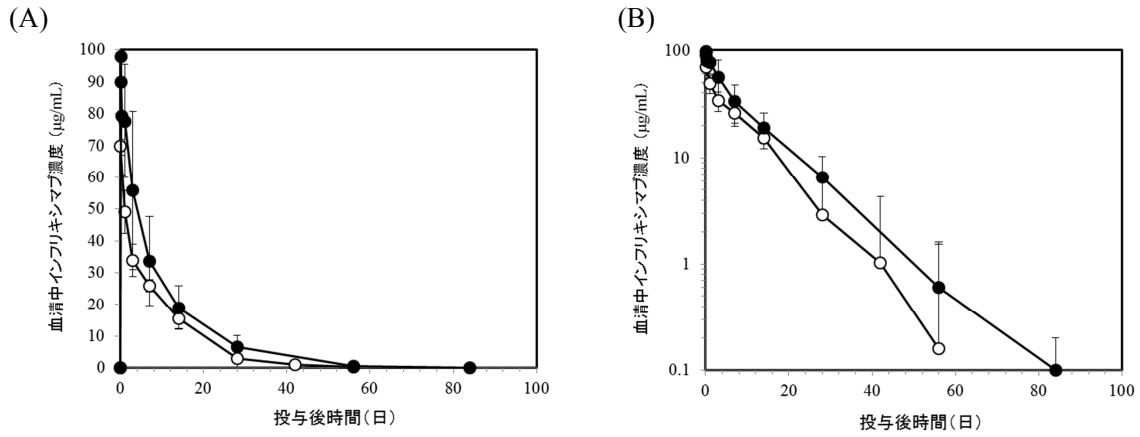


図 2.7.2.3－1　川崎病被験者及び国内成人クローン病被験者にインフリキシマブを 5 mg/kg にて単回静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（平均値 ± 標準偏差）
（A）リニアプロット，（B）片対数プロット
○；川崎病被験者（n=11～16），●；クローン病被験者（n=6～7）

表 2.7.2.3－1　川崎病被験者及び国内成人クローン病被験者における血清中薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）

測定集団	n	C_{max} (μg/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$t_{1/2}$ (day)	AUC (μg•day/mL)
川崎病	12～15	69.80 ± 9.26	179.3 ± 71.2	-	567.5 ± 102.0
国内成人クローン病	7	98.3 ± 25.7	-	8.0 ± 2.3	905 ± 327

国内成人クローン病：治験総括報告書（試験番号：TA-650-II-(CD)-8）から引用

表 2.7.2.3－2　国内成人クローン病被験者における ATI 陽性被験者数

投与量	1 mg/kg (n=3)	3 mg/kg (n=6)	5 mg/kg (n=4)	10 mg/kg (n=4)	計(n=17)
ATI陽性症例数	2 (66.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (11.8%)

治験総括報告書（試験番号：TA-650-II-(CD)-8）から引用

表 2.7.2.3－3　海外小児クローン病及び海外成人クローン病被験者における
血清中薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）

測定集団	n	C_{max} (μg/mL)	$t_{1/2}$ (day)	AUC (μg•day/mL)
海外小児クローン病	7	114.0 ± 23.3	8.7 ± 4.1	990 ± 400
海外成人クローン病	5	84.5 ± 19.4	6.4 ± 2.5	715 ± 190

Clinical Study Report (Protocol C0168T23)から引用

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

血清中インフリキシマブ濃度と臨床効果の関係を検討した．本治験では，腋窩温が 37.5℃未満に低下し，その状態が 48 時間以上持続した場合に最初に 37.5℃未満に低下した時点を解熱時点とした．本剤投与開始 48 時間以内に解熱が認められた被験者（12 名，表中及び図中では達成例と表示）及び解熱が認められなかった被験者（4 名，未達成例と表示）の血清中インフリキシマブ濃度推移の要約を［表 2.7.2.3－4］及び［図 2.7.2.3－2］に，血清中薬物動態パラメータの要約を［表 2.7.2.3－5］に示した．また，達成例及び未達成例の投与開始 48 時間後までの $AUC_{0\text{-}48}$ の散布図を［図 2.7.2.3－3］に示した．

未達成例は，いずれも中止例であった（未達成例の中止時点：投与開始 2 日後；2 名，投与開始 3 日後；1 名，投与開始 20 日後；1 名）．達成例及び未達成例の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}48}$ は，それぞれ 67.64 μg/mL，94.3 μg·day/mL 及び 75.72 μg/mL，94.5 μg·day/mL であり，血清中インフリキシマブ濃度と臨床効果に明確な相関は認められなかった．

表 2.7.2.3－4　インフリキシマブを 5 mg/kg にて単回静脈内投与した時の
血清中インフリキシマブ濃度（μg/mL，達成例及び未達成例別）

	測定時点	n	Mean	S.D.	Median	Q1	Q3	Min	Max
達成例	治験薬投与前（0日）	12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	投与終了1時間後	11	67.64	7.86	69.73	60.34	74.35	56.75	80.47
	投与開始1日後	12	47.61	6.24	47.04	43.77	51.46	36.66	59.47
	投与開始3日後	12	33.74	5.26	33.07	29.57	36.34	26.68	44.44
	投与開始7日後	12	25.96	1.96	26.30	24.76	27.54	21.65	28.20
	投与開始14日後	11	15.66	3.23	16.46	13.98	17.51	8.18	20.13
	投与開始28日後	11	2.88	3.31	0.63	0.00	6.83	0.00	7.54
	投与開始42日後	11	1.02	1.37	0.00	0.00	1.93	0.00	3.56
	投与開始56日後*	12	0.22	0.47	0.00	0.00	0.18	0.00	1.66
未達成例	治験薬投与前（0日）	4	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	投与終了1時間後	4	75.72	11.44	73.28	66.80	84.64	65.68	90.64
	投与開始1日後	4	53.74	6.82	54.88	48.39	59.09	45.02	60.17
	投与開始3日後	1	NC	NC	NC	NC	NC	35.63	35.63
	投与開始7日後	1	NC	NC	NC	NC	NC	25.19	25.19
	投与開始14日後	1	NC	NC	NC	NC	NC	12.90	12.90
	投与開始28日後	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	投与開始42日後	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	投与開始56日後*	4	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

NC：算出不能
*：中止例を含む

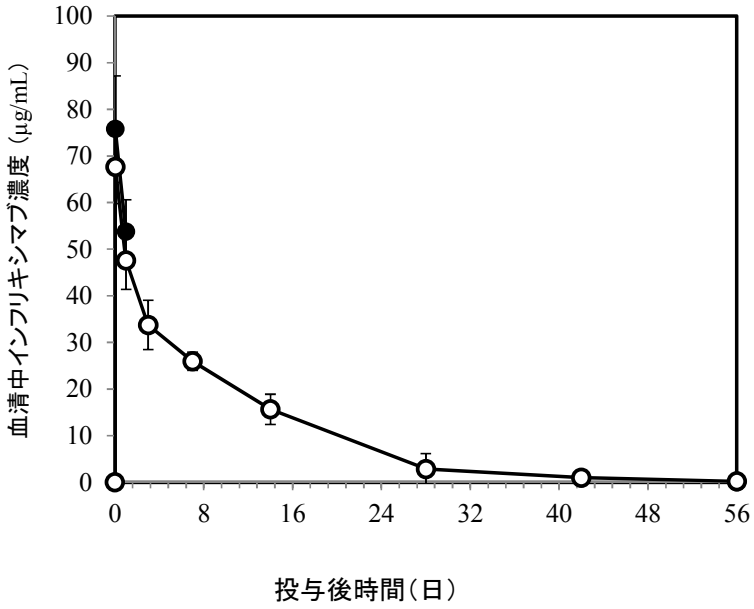


図 2.7.2.3－2　達成例及び未達成例における血清中インフリキシマブ濃度推移
（平均値 ± 標準偏差）

○；達成例（n=11 又は 12），●；未達成例（n=4）

表 2.7.2.3－5　インフリキシマブを 5 mg/kg にて単回静脈内投与した時の
血清中薬物動態パラメータ（達成例及び未達成例別）

		C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-48} (μg•day/mL)
達成例	n	11	11	11
	Mean	67.64	3.15	94.3
	S.D.	7.86	0.23	10.4
	Median	69.73	3.08	92.9
	Q1	60.34	3.03	86.2
	Q3	74.35	3.25	103.1
	Min	56.75	2.67	77.0
	Max	80.47	3.50	112.8
未達成例	n	4	4	4
	Mean	75.72	3.47	94.5
	S.D.	11.44	0.38	15.7
	Median	73.28	3.38	93.1
	Q1	66.80	3.20	83.7
	Q3	84.64	3.74	105.4
	Min	65.68	3.12	77.2
	Max	90.64	4.00	114.9

NC : 算出不能

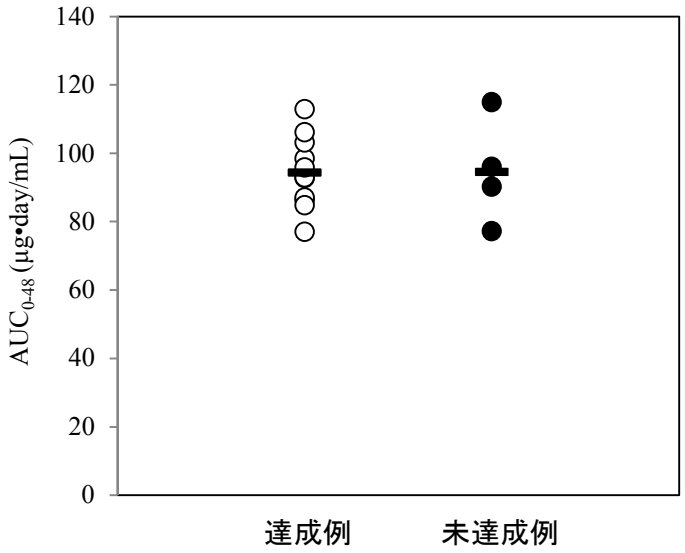


図 2.7.2.3－3　達成例及び未達成例における AUC_{0-48}

○；達成例の個別値（n=11），●；未達成例の個別値（n=4），―；平均値

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 6
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 6
2.7.3.3.1　試験対象集団 6
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 10
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 38
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 43
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 45
2.7.3.6　付録 45

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）
$AUC_{0-\infty}$	Area under the serum concentration-time curve from time zero to infinity	時間 0 から無限大時間まで外挿した血清中濃度時間曲線下面積
C_{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
IL-6	Interleukin-6	インターロイキン-6
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
n	Number of subjects	解析対象被験者数
SD	Standard deviation	標準偏差
TNFα	Tumor necrosis factor-alpha	腫瘍壊死因子 α
VGIH	Venoglobulin® IH	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン（商品名：献血ヴェノグロブリン®IH）

2.7.3　臨床的有効性

TA-650（以下，本剤）の有効性は，国内臨床試験（試験番号：TA-650-22，以下，本治験）の成績に基づいて評価した．

2.7.3.1　背景及び概観

本剤の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-650-22
対象患者	初回 IVIG 療法不応の川崎病患者
試験デザイン	ランダム化，非盲検，実薬対照，並行群間，多施設共同試験
用法・用量	・被験薬：TA-650 ・用量及び投与方法：投与日の体重 1 kg 当たり 5 mg の TA-650 を 2 時間以上かけて緩徐に点滴静注．投与液量は，体重が 25 kg 未満の場合は約 50 mL，25 kg 以上の場合は約 100 mL. ・対照薬：VGIH ・用量及び投与方法：投与日の体重 1 kg 当たり 2 g（40 mL）の VGIH を 20 時間以上かけて緩徐に点滴静注.
有効性評価期間	治験薬投与開始から 56 日間
主要有効性評価項目	治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率
副次的有効性評価項目	1)　解熱率（治験薬投与開始 24，72 時間以内及び 72 時間以降） 2)　有熱期間 3)　冠動脈病変の発現率 4)　急性期治療有効率 5)　急性期主要症状の有無 6)　白血球数，好中球数，血小板数，アルブミン，CRP
目標被験者数	1 群 50 名（合計 100 名）
有効性解析対象被験者数	TA-650 群 16 名，VGIH 群 15 名：合計 31 名

本治験は，初回 IVIG 療法不応の川崎病患者を対象としたランダム化，非盲検，実薬対照，並行群間，多施設共同試験である．本剤 5 mg/kg を単回投与し，有効性及び安全性について，ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン（以下，VGIH）2 g/kg 単回投与を対照として比較検討した．併せて，本剤の薬物動態についても検討した．

対象患者は，厚生労働省川崎病研究班作成の「川崎病（MCLS，小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群）診断の手引き（厚生労働省川崎病研究班作成改訂 5 版）」［1］に基づき，川崎病の 6 つの主要症状のうち 5 つ以上を伴う川崎病患者のうち，1 歳以上 10 歳以下の初回 IVIG 療法不応例とした．初回 IVIG 療法不応例の定義は，初回 IVIG 療法（2 g/kg 単回投与）の投与終了後 24～36 時間以内に腋窩温 38.0℃以上の発熱が 4 時間以上持続し，かつ白血球数，好中球数又は CRP のいずれかが投与前よりも投与終了後 24～36 時間以内に上昇方向に悪化した患者とした．なお，登録時に腋窩温 37.5℃以上の発熱を認め，第 8 病日までに治験薬を投与できる患者を対象とし，登録前日又は登録日の心臓超音波検査で，冠動脈に異常所見が認

められた患者は対象から除外した.

併用禁止薬・療法は全身作用を目的としたステロイド，好中球エラスターゼ阻害剤，免疫調節薬（シクロスポリン，メトトレキサート等），生物学的製剤（抗 TNFα 剤，抗 IL-6 剤等），生ワクチン，血漿交換療法，治験薬以外の IVIG とした．非ステロイド性抗炎症薬，抗血小板薬及び抗凝固薬には併用制限を設け，登録後は評価期間を通じて原則一定としたが，川崎病の臨床症状の改善，有害事象の発現等，医療上やむを得ない理由による用量変更（新たな開始及び中止を含む）は可能とした．それ以外の薬剤は併用可能とした.

主要有効性評価項目は，急性期川崎病において持続する発熱は冠動脈病変のリスク因子の一つとされ，発熱は客観的な評価指標であることから解熱率とした．また，治療効果が不十分な場合には速やかに追加治療を行うことが推奨されているため, 治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率を設定した．なお，本剤の治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率は約 9 割［24］, 対照薬の VGIH の追加投与時の解熱率は約 6 割［25］と推定された．副次的有効性評価項目は，治験薬投与開始 24，72 時間以内の解熱率，有熱期間，急性期主要症状の有無，白血球数，好中球数，血小板数，アルブミン及び CRP の比較検討に加え，治験薬のみで追加治療を必要とせずに川崎病の急性期炎症をコントロールできた被験者の割合を示す急性期治療有効率，更に，冠動脈病変の合併を防ぐ効果を正確に評価するために，中央判定で冠動脈病変の有無を検討した.

有効性評価期間は治験薬投与開始 56 日後までの期間とした．ただし，治験を中止した被験者は中止時点で有効性評価を行い，冠動脈病変の有無のみ投与開始 56 日後も評価した.

目標被験者数は, 本邦における川崎病の年間発症数は, 年々増加しており 2007 年から 2008 年に実施された全国調査から 2 年間で 23,337 名と約 11,000 名/年にも上っている［26］. 一方，標準治療である静注用人免疫グロブリン（IVIG）療法に反応しない患者（不応例）は約 16%に存在すると言われ［27］，川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン（2008 年改訂版）では約 15%［4］，ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンの使用成績調査のデータからは，追加治療症例数 15.6%（411/2631 名）［25］と，いずれにおいても約 15%に存在するとされており，本治験の対象となる初回 IVIG 療法不応例は約 1,650 名/年と推定した．本治験の選択・除外基準を踏まえると，実際に対象となる被験者数は約 1,650 名/年よりもかなり少なくなることが予想され，さらに，本治験の対象が乳幼児から小児であるために被験者及び代諾者からの本治験への協力には非常に苦慮することが想定されたことから，本治験の実施可能性の観点から各群 50 名の合計 100 名として本治験を開始した. しかしながら，予定した目標被験者数の集積は困難であったため, 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下，機構）と相談し，最終的に 31 名（本剤群 16 名，VGIH 群 15 名）の登録で終了とし，有効性評価を行った（［2.5.1.4.2］参照）.

主要な解析として解熱率に関しては投与群を主効果，性別を共変量とした一般化線形モデルを使用した. 最終的に 31 名で本治験を終了したことに伴い，モデルから動的割付因子である年齢，性別から性別のみを調整因子とした．冠動脈病変の発現率に関しては本剤群 1 名，VGIH 群 3 名の発現であり, 最尤推定値が存在しないため調整解析は実施しなかった. また，

検定の p 値は参考値とした.

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

有効性解析対象集団は FAS とした．登録された被験者 31 名（本剤群 16 名，VGIH 群 15 名）すべてを FAS の解析対象とした.

主要有効性評価項目の治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率の点推定値（95%信頼区間）は，本剤群 76.7%（56.6～96.7%），VGIH 群 37.0%（11.9～62.1%）であり，本剤群は VGIH 群よりも解熱効果が高く（p=0.023），また，投与開始 24 時間以内から速やかに解熱した．急性期主要症状数の推移においても，本剤群は VGIH 群よりも速やかに症状数が減少する傾向が認められた.

また，治験薬の投与から投与開始 21 日後までに，1 度でも冠動脈病変が認められた被験者の割合は本剤群 6.3%（1/16 名）であり，VGIH 群の 20.0%（3/15 名）よりも低かった.

以上より，本剤は初回 IVIG 不応例に標準的に使用されている追加 IVIG 療法と比較して，川崎病の急性期炎症反応を速やかに改善し，冠動脈病変の発現を抑制する可能性が示唆された.

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

本治験の被験者の内訳を［図 2.7.3.3－1］に，治験薬が投与された被験者の内訳を［表 2.7.3.3－1］に示した.

登録された被験者は 31 名で，性別，年齢を因子とした動的割付にて投与群に割付され，すべての被験者が治験薬の投与を受けた．投与群別の被験者数は本剤群 16 名，VGIH 群 15 名であった.

治験薬投与後，評価期間中に治験を中止した被験者は 14 名で，中止率は本剤群 31.3%（5/16 名），VGIH 群 60.0%（9/15 名）であった.

中止した被験者の中止時期と追加治療を［表 2.7.3.3－2］に示した．中止時期は，本剤群の 5 名は投与開始 2 日後に 2 名，投与開始 3，11，20 日後に各 1 名，VGIH 群の 9 名は投与開始 2，3 日後に各 3 名，投与開始 1，4，9 日後に各 1 名であった．治験の中止理由は，すべて「原疾患の悪化のため（追加治療あり）」であり，中止後速やかに追加治療が実施された．追加治療としては，市販のレミケードを含め，追加 IVIG 療法，血漿交換療法，シクロスポリン，ウリナスタチン及びステロイド（静注，内服）が実施された．市販のレミケードは，VGIH 群の 6 名に投与され，6 名中 5 名では 3 次治療の位置づけであった．残り 1 名については，血漿交換療法，追加 IVIG 療法，シクロスポリン及びウリナスタチンの追加治療でも効果不十分であったため，更に市販のレミケードが投与された．いずれの被験者も市販のレミ

ケード投与後の追加治療は必要なかった.

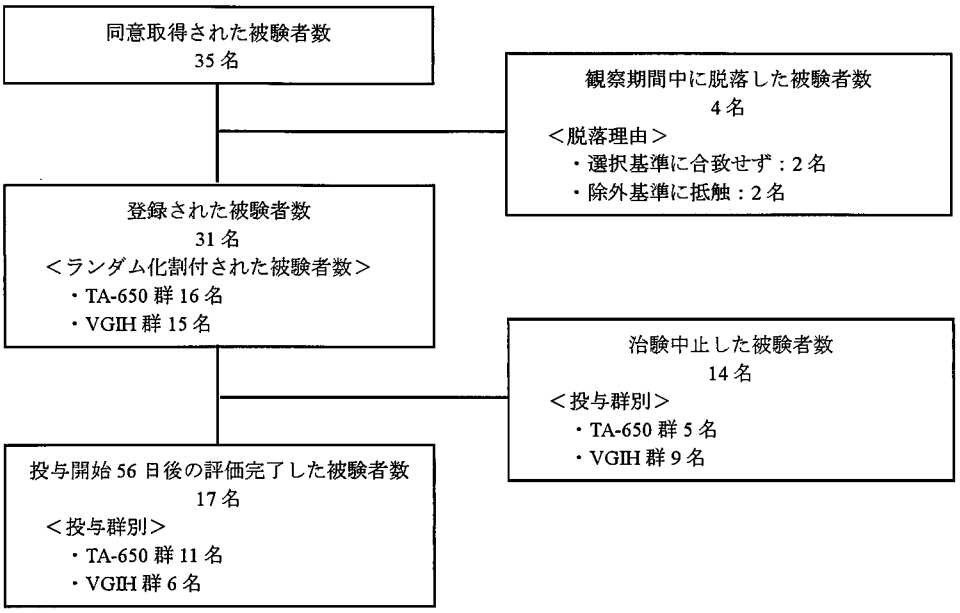


図 2.7.3.3－1　被験者の内訳

表 2.7.3.3－1　治験薬が投与された被験者の内訳

	投与された被験者数	完了例(%)	中止例(%)
TA-650群	16	11(68.8)	5(31.3)
VGIH群	15	6(40.0)	9(60.0)

表 2.7.3.3－2　中止した被験者の中止時期（日）と追加治療

	被験者識別コード	中止時期	主な追加治療の種類
TA-650 群	TA-650KD[redacted]	投与開始 2 日後	血漿交換療法
	TA-650KD[redacted]	投与開始 3 日後	血漿交換療法
	TA-650KD[redacted]	投与開始 20 日後	追加 IVIG 療法
	TA-650KD[redacted]	投与開始 11 日後	追加 IVIG 療法，シクロスポリン
	TA-650KD[redacted]	投与開始 2 日後	追加 IVIG 療法，ステロイド（静注，内服）
VGIH 群	TA-650KD[redacted]	投与開始 9 日後	追加 IVIG 療法
	TA-650KD[redacted]	投与開始 4 日後	市販のレミケード
	TA-650KD[redacted]	投与開始 1 日後	血漿交換療法
	TA-650KD[redacted]	投与開始 2 日後	市販のレミケード
	TA-650KD[redacted]	投与開始 3 日後	市販のレミケード
	TA-650KD[redacted]	投与開始 2 日後	市販のレミケード
	TA-650KD[redacted]	投与開始 3 日後	市販のレミケード
	TA-650KD[redacted]	投与開始 3 日後	血漿交換療法，追加 IVIG 療法，ウリナスタチン
	TA-650KD[redacted]	投与開始 2 日後	血漿交換療法，追加 IVIG 療法，シクロスポリン，ウリナスタチン，市販のレミケード

人口統計学的及び他の基準値を［表 2.7.3.3－3］に，その他の臨床検査項目（IL-6，TNFα

及び CRP）を［表 2.7.3.3－4］に示した．

被験者の男性の割合は本剤群 62.5%（10/16 名），VGIH 群 73.3%（11/15 名），登録時の年齢（平均値±SD）は本剤群 2.9±1.4 歳，VGIH 群 2.5±0.8 歳であった．また，身長（平均値±SD）は本剤群 95.8±12.8 cm，VGIH 群 93.0±6.6 cm，体重（平均値±SD）は本剤群 14.40±3.56 kg，VGIH 群 13.23±1.59 kg であり，両群でほぼ同様であった．

また，治験薬投与開始時の川崎病の病日（中央値）は両群共に 7.0 病日であった．登録時及び治験薬投与開始日（0 日）の体温（平均値±SD）は，本剤群はそれぞれ 38.97±0.79℃，39.13±1.11℃，VGIH 群はそれぞれ 38.71±0.89℃，39.10±0.89℃であった．登録時の合併症は，本剤群 43.8%（7/16 名），VGIH 群 40.0%（6/15 名）に認められた．以上のように，治験薬投与前の川崎病の症状や合併症の有無などにおいて，両群でほぼ同様であった．

川崎病治療のために使用された初回 IVIG 製剤は，本剤群では「献血ベニロン®-I」が 37.5%（6/16 名）と最も多く，次いで「献血ヴェノグロブリン®IH」31.3%（5/16 名），「献血グロベニン®-I」18.8%（3/16 名），「日赤ポリグロビン®N 注 5%，10%」12.5%（2/16 名）の順であった．VGIH 群では「献血ベニロン®-I」及び「日赤ポリグロビン®N 注 5%，10%」が共に 40.0%（6/15 名）と最も多く，次に「献血ヴェノグロブリン®IH」20.0%（3/15 名）であり，「献血グロベニン®-I」が使用された被験者はなかった．

また，治験薬投与前（0 日）の血中 IL-6 及び TNFα の中央値は群間で大きく異ならなかったが，CRP の中央値は本剤群より VGIH 群で高かった．本治験では性別，年齢を因子とした動的割付にて投与群に割付されたが，結果として CRP に不均衡が認められた．

以上のように，治験薬投与前の被験者背景は群間で CRP に不均衡が認められたが，そのほかの項目については，ほぼ同様であった．

表 2.7.3.3－3　人口統計学的及び他の基準値

		FAS		安全性解析対象集団	
		TA-650群	VGIH群	TA-650群	VGIH群
投与された被験者数		16	15	16	15
性別	男	10(62.5)	11(73.3)	10(62.5)	11(73.3)
	女	6(37.5)	4(26.7)	6(37.5)	4(26.7)
登録時の年齢（歳）	1歳以上2歳未満	2(12.5)	2(13.3)	2(12.5)	2(13.3)
	2歳以上10歳以下	14(87.5)	13(86.7)	14(87.5)	13(86.7)
	Mean±SD	2.9±1.4	2.5±0.8	2.9±1.4	2.5±0.8
	Median	2.5	3.0	2.5	3.0
	[Q1 ,Q3]	[2.0 ,4.0]	[2.0 ,3.0]	[2.0 ,4.0]	[2.0 ,3.0]
	Min～Max	1～6	1～4	1～6	1～4
身長（cm）	Mean±SD	95.8±12.8	93.0±6.6	95.8±12.8	93.0±6.6
	Median	94.0	92.0	94.0	92.0
	[Q1 ,Q3]	[86.5 ,102.5]	[89.0 ,96.0]	[86.5 ,102.5]	[89.0 ,96.0]
	Min～Max	75～124	79～105	75～124	79～105
体重（kg）	Mean±SD	14.40±3.56	13.23±1.59	14.40±3.56	13.23±1.59
	Median	13.75	13.20	13.75	13.20
	[Q1 ,Q3]	[11.50 ,16.95]	[12.00 ,14.30]	[11.50 ,16.95]	[12.00 ,14.30]
	Min～Max	8.7～20.5	10.0～16.0	8.7～20.5	10.0～16.0
合併症の有無	あり	7(43.8)	6(40.0)	7(43.8)	6(40.0)
治験薬投与開始時の川崎病の病日（日）	Mean±SD	6.8±0.9	6.9±0.8	6.8±0.9	6.9±0.8
	Median	7.0	7.0	7.0	7.0
	[Q1 ,Q3]	[6.0 ,7.0]	[6.0 ,7.0]	[6.0 ,7.0]	[6.0 ,7.0]
	Min～Max	5～8	5～8	5～8	5～8
川崎病の主要症状					
5日以上続く発熱	あり	16(100.0)	15(100.0)	16(100.0)	15(100.0)
両側眼球結膜の充血	あり	15(93.8)	15(100.0)	15(93.8)	15(100.0)
口唇又は口腔所見（口唇の紅潮，いちご舌，口腔咽頭粘膜のびまん性発赤）	あり	16(100.0)	15(100.0)	16(100.0)	15(100.0)
不定形発疹	あり	16(100.0)	15(100.0)	16(100.0)	15(100.0)
四肢末端の変化（手足の硬性浮腫，掌蹠ないし指趾先端の紅斑）	あり	16(100.0)	15(100.0)	16(100.0)	15(100.0)
非化膿性頸部リンパ節腫脹	あり	15(93.8)	15(100.0)	15(93.8)	15(100.0)
川崎病治療のための初回IVIG製剤の種類					
献血ヴェノグロブリン®IH	使用あり	5(31.3)	3(20.0)	5(31.3)	3(20.0)
献血ベニロン®-I	使用あり	6(37.5)	6(40.0)	6(37.5)	6(40.0)
献血グロベニン®-I	使用あり	3(18.8)	0(0.0)	3(18.8)	0(0.0)
日赤ポリグロビン®N注5%，10%	使用あり	2(12.5)	6(40.0)	2(12.5)	6(40.0)
登録時の体温（℃）	Mean±SD	38.97±0.79	38.71±0.89	38.97±0.79	38.71±0.89
	Median	38.80	38.60	38.80	38.60
	[Q1 ,Q3]	[38.40 ,39.75]	[37.70 ,39.50]	[38.40 ,39.75]	[37.70 ,39.50]
	Min～Max	37.6～40.3	37.6～40.3	37.6～40.3	37.6～40.3
治験薬投与前（0日）の体温（℃）	Mean±SD	39.13±1.11	39.10±0.89	39.13±1.11	39.10±0.89
	Median	39.40	38.80	39.40	38.80
	[Q1 ,Q3]	[38.00 ,40.15]	[38.50 ,39.90]	[38.00 ,40.15]	[38.50 ,39.90]
	Min～Max	37.4～40.5	37.7～40.7	37.4～40.5	37.7～40.7
ワクチン接種歴（接種の有無）					
【定期接種ワクチン接種歴】					
BCGワクチン	接種あり	16(100.0)	15(100.0)	16(100.0)	15(100.0)
ジフテリアワクチン	接種あり	16(100.0)	15(100.0)	16(100.0)	15(100.0)
破傷風ワクチン	接種あり	16(100.0)	15(100.0)	16(100.0)	15(100.0)
百日咳ワクチン	接種あり	16(100.0)	15(100.0)	16(100.0)	15(100.0)
ポリオワクチン	接種あり	16(100.0)	15(100.0)	16(100.0)	15(100.0)
麻疹ワクチン	接種あり	15(93.8)	14(93.3)	15(93.8)	14(93.3)
風疹ワクチン	接種あり	13(81.3)	14(93.3)	13(81.3)	14(93.3)
日本脳炎ワクチン	接種あり	6(37.5)	4(26.7)	6(37.5)	4(26.7)
定期接種ワクチン接種歴	1種以上接種あり	16(100.0)	15(100.0)	16(100.0)	15(100.0)
【任意接種ワクチン接種歴】					
水痘ワクチン	接種あり	6(37.5)	8(53.3)	6(37.5)	8(53.3)
おたふくかぜワクチン	接種あり	8(50.0)	7(46.7)	8(50.0)	7(46.7)
インフルエンザ菌b型ワクチン	接種あり	12(75.0)	14(93.3)	12(75.0)	14(93.3)
肺炎球菌ワクチン	接種あり	13(81.3)	14(93.3)	13(81.3)	14(93.3)
B型肝炎ワクチン	接種あり	0(0.0)	1(6.7)	0(0.0)	1(6.7)
ロタウイルスワクチン	接種あり	1(6.3)	1(6.7)	1(6.3)	1(6.7)
インフルエンザワクチン	接種あり	11(68.8)	9(60.0)	11(68.8)	9(60.0)
任意接種ワクチン接種歴	1種以上接種あり	16(100.0)	15(100.0)	16(100.0)	15(100.0)
感染症の既往歴の有無					
はしか	既往あり	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
風疹	既往あり	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
水ぼうそう	既往あり	2(12.5)	1(6.7)	2(12.5)	1(6.7)
おたふくかぜ	既往あり	0(0.0)	1(6.7)	0(0.0)	1(6.7)
その他	既往あり	1(6.3)	2(13.3)	1(6.3)	2(13.3)
感染症の既往歴	1種以上既往あり	3(18.8)	4(26.7)	3(18.8)	4(26.7)

( ):%

表 2.7.3.3－4　その他の臨床検査項目（血中 IL-6，TNFα 及び CRP）

		TA-650群						VGIH群					
		n	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Min	Q1	Median	Q3	Max
IL-6 (pg/mL)	治験薬投与前（0日）	16	36.600	60.2000	233.5000	635.5000	1540.000	15	25.000	101.0000	252.0000	798.0000	2310.000
TNFα (pg/mL)	治験薬投与前（0日）	16	1.01	1.285	2.355	3.290	6.01	15	1.31	1.540	2.380	3.220	7.30
CRP (mg/dL)	治験薬投与前（0日）	16	3.401	6.4315	8.0020	10.2250	20.000	15	6.050	7.4500	13.4370	17.7640	25.660

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

各被験者の有効性評価項目の推移を［表 2.7.3.6－1］に示した．

2.7.3.3.2.1　解熱効果

本治験では，体温は治験薬投与開始から 4 時間ごとを規定時点として測定した．体温が 37.5℃未満の状態が 48 時間以上継続した場合を解熱と定義し，最初に 37.5℃未満に低下した時点を解熱時点とした．この解熱時点を用いて，解熱率及び有熱期間を算出した．

両群の体温（平均値±SD）の推移を［図 2.7.3.3－2］に示した．本剤群の体温は VGIH 群と比較して治験薬投与開始後から速やかに解熱する傾向が見られた．

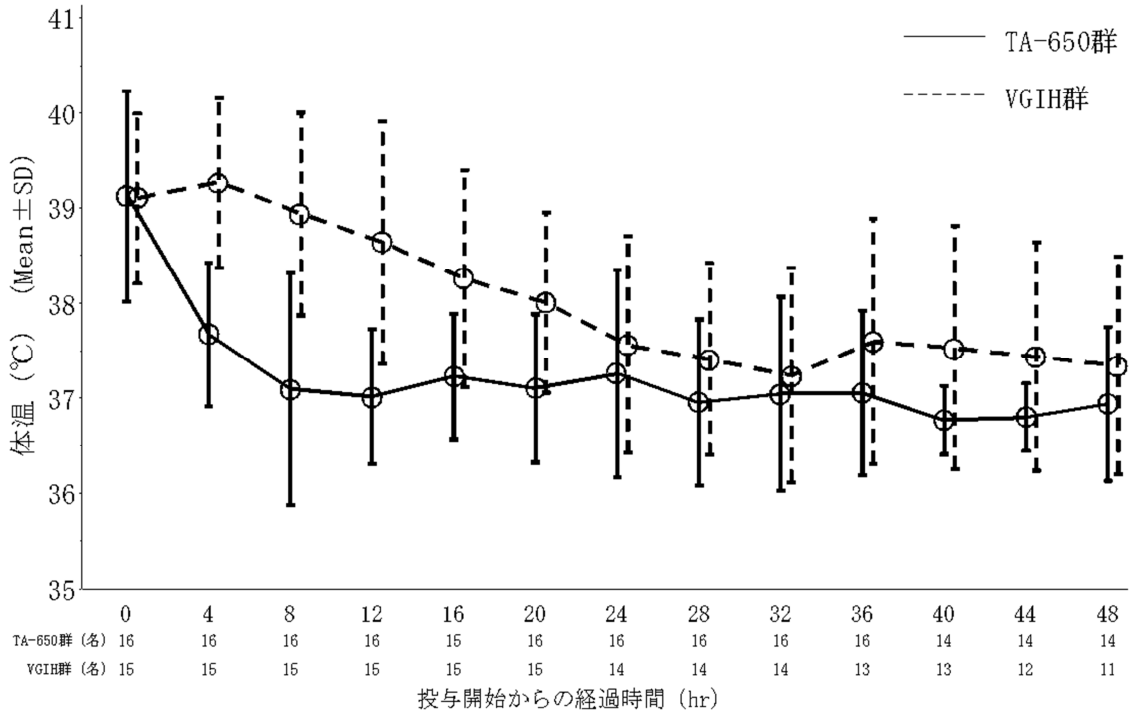


図 2.7.3.3－2　体温の推移（平均値±SD）（FAS）

2.7.3.3.2.1.1　治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率（FAS）

FAS における治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率を［表 2.7.3.3－5］に示した．治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率は，本剤群 75.0%（12/16 名），VGIH 群 33.3%（5/15 名）であり，

本剤群の解熱率は VGIH 群より高かった.

治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率の点推定値を［表 2.7.3.3－6］及び［図 2.7.3.3－3］に，群間比較した結果を［表 2.7.3.3－7］に示した．点推定値（95%信頼区間）は，本剤群は 76.7%（56.6～96.7%），VGIH 群は 37.0%（11.9～62.1%）であった．本剤群の点推定値（95%信頼区間）は VGIH 群よりも 39.7%（7.3～72.1%）上回っており，本剤群は VGIH 群よりも治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率が高かった（p＝0.023）.

動的割付因子の性別（男，女），年齢（1 歳以上 2 歳未満，2 歳以上 10 歳以下）に層別した投与群別の治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率を［表 2.7.3.3－5］に示した．本剤群の性別（男，女）による解熱率は，それぞれ 70.0%（7/10 名），83.3%（5/6 名）であり，VGIH 群はそれぞれ 27.3%（3/11 名），50.0%（2/4 名）であった．年齢（1 歳以上 2 歳未満，2 歳以上 10 歳以下）による解熱率は，本剤群はそれぞれ 100.0%（2/2 名），71.4%（10/14 名）であり，VGIH 群はそれぞれ 50.0%（1/2 名），30.8%（4/13 名）であった．いずれの因子でも，本剤群の治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率は VGIH 群よりも高かった.

表 2.7.3.3－5　治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率（%）の層別解析（FAS）

		TA-650群	VGIH群
合計		75.0(12/16)	33.3(5/15)
性別	男	70.0(7/10)	27.3(3/11)
	女	83.3(5/6)	50.0(2/4)
年齢	1歳以上2歳未満	100.0(2/2)	50.0(1/2)
	2歳以上10歳以下	71.4(10/14)	30.8(4/13)

表 2.7.3.3－6　治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率（%）の推定（共変量を考慮）（FAS）

	LSmeanに基づく推定		
	点推定値	SE	95%信頼区間
TA-650群	76.7	10.2	56.6～96.7
VGIH群	37.0	12.8	11.9～62.1
治験薬群を主効果，性別を共変量とした一般化線形モデル			

表 2.7.3.3－7　治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率(%)の差の推定(共変量を考慮)(FAS)

	LSmeanに基づく差の推定			Type3分析の尤度比統計量	
	点推定値	SE	95%信頼区間	カイ 2 乗値	p値
TA-650群－VGIH群	39.7	16.5	7.3～72.1	5.15	0.023
治験薬群を主効果，性別を共変量とした一般化線形モデル					

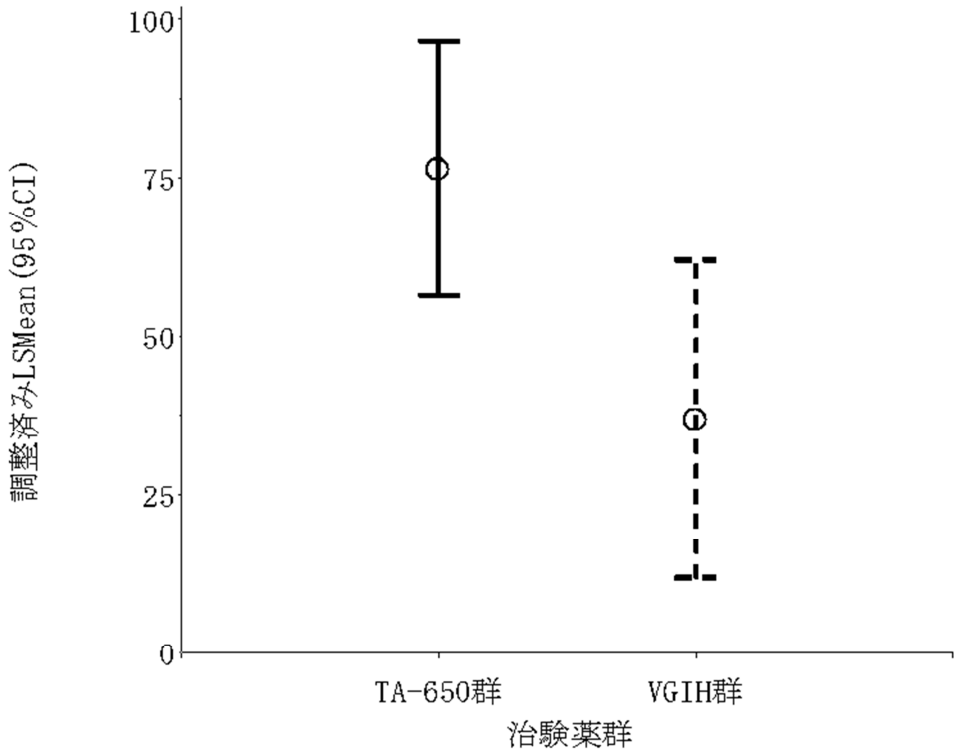


図 2.7.3.3－3　治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率（%）（FAS）

2.7.3.3.2.1.2　解熱率（治験薬投与開始 24，48，72 時間以内）

FAS における治験薬投与開始 24, 48, 72 時間以内の解熱率を[表 2.7.3.3－8]及び[図 2.7.3.3－4] に示した．投与開始 24，48，72 時間以内の解熱率は，本剤群ではそれぞれ 62.5%（10/16 名），75.0%（12/16 名），81.3%（13/16 名）であり，VGIH 群ではそれぞれ 20.0%（3/15 名），33.3%（5/15 名），46.7%（7/15 名）であった．また，解熱時点が投与開始 72 時間以降であった被験者は両群共になかった．本剤群の解熱率はすべての時点で VGIH 群よりも高かった．

表 2.7.3.3－8　時点別の解熱率（%）の推移（FAS）

	TA-650群		VGIH群	
	解熱率（%）	95%CI	解熱率（%）	95%CI
治験薬投与開始24時間以内	62.5(10/16)	35.4～84.8	20.0(3/15)	4.3～48.1
治験薬投与開始48時間以内	75.0(12/16)	47.6～92.7	33.3(5/15)	11.8～61.6
治験薬投与開始72時間以内	81.3(13/16)	54.4～96.0	46.7(7/15)	21.3～73.4

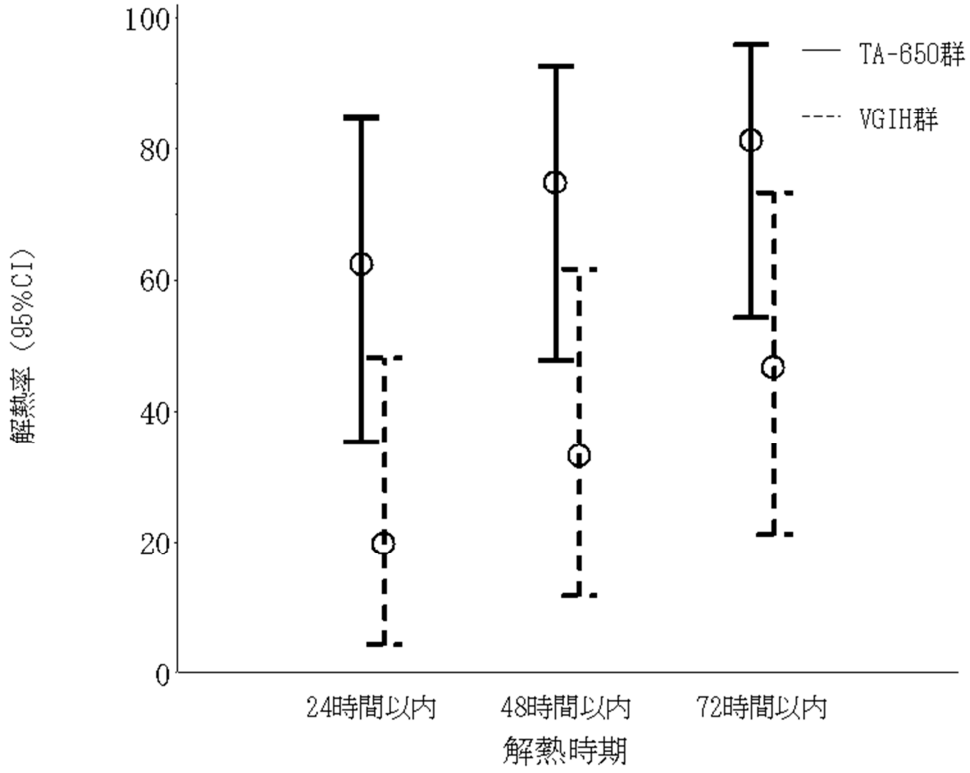


図 2.7.3.3－4　経時的な解熱率（%）の推移（95%CI）（FAS）

また，本治験で体温は治験薬投与開始時から少なくとも 4 時間間隔で測定することと定めていたため，規定時点となる 4 時間間隔よりも短い間隔で測定された体温データも存在した．群間でデータ数は異なるものの，規定時点以外のデータも含めた全時点データを考慮した解熱率も検討した．全時点を考慮した治験薬投与開始 24, 48, 72 時間以内の解熱率を[表 2.7.3.3－9]に示した．本剤群の全時点を考慮した解熱率は，規定時点から得られた解熱率と同様に，VGIH 群よりも高かった．

表 2.7.3.3－9　全時点を考慮した時点別の解熱率（%）の推移（FAS）

	TA-650群		VGIH群	
	解熱率（%）	95%CI	解熱率（%）	95%CI
治験薬投与開始24時間以内	62.5(10/16)	35.4～84.8	20.0(3/15)	4.3～48.1
治験薬投与開始48時間以内	75.0(12/16)	47.6～92.7	26.7(4/15)	7.8～55.1
治験薬投与開始72時間以内	81.3(13/16)	54.4～96.0	46.7(7/15)	21.3～73.4

2.7.3.3.2.1.3　有熱期間

本剤及び VGIH はいずれも緩徐に点滴静注する薬剤であるが，本剤は 2 時間以上，VGIH は 20 時間以上と投与時間が大きく異なる．そのため，有熱期間は治験薬投与開始時及び治験薬投与終了時を基点とし，それぞれの基点から解熱時点までの時間を算出した．なお，基点が治験薬投与終了時の際，治験薬投与中に解熱した被験者及び途中で治験薬の投与を中止した被験者は解析から除外した（VGIH 群：4 名）．

FAS における治験薬投与開始時及び治験薬投与終了時からの有熱期間の記述統計量を［表 2.7.3.3－10］に示した．投与開始時からの有熱期間（中央値）は本剤群 16.00 時間，VGIH 群 42.20 時間であった．また，治験薬投与終了時からの有熱期間（中央値）は本剤群 13.90 時間，VGIH 群 25.90 時間であり，いずれも本剤群の有熱期間は VGIH 群よりも短かった．

表 2.7.3.3－10　有熱期間（hr）の記述統計量（FAS）

		n	Q1	Median	Q3
治験薬投与開始時からの有熱期間	TA-650群	16	7.70	16.00	38.75
	VGIH群	15	20.00	42.20	60.70
治験薬投与終了時からの有熱期間	TA-650群	16	5.90	13.90	36.50
	VGIH群	11	17.30	25.90	39.80

FAS における両群の治験薬投与開始時を基点とした解熱しない被験者の割合を Kaplan-Meier プロットにて［図 2.7.3.3－5］に，治験薬投与終了時を基点とした有熱期間の Kaplan-Meier プロットを［図 2.7.3.3－6］に示した．

治験薬投与開始時及び治験薬投与終了時のいずれを基点とした場合でも，本剤群の解熱しない被験者の割合は VGIH 群よりも早く減少した．

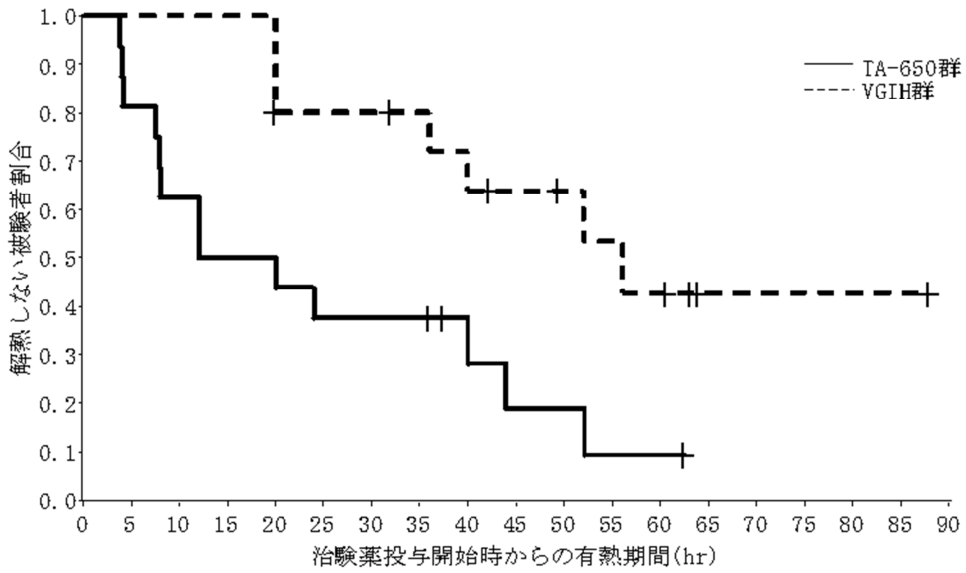


図 2.7.3.3－5　治験薬投与開始時を基点とした有熱期間（hr）の Kaplan-Meier plot（FAS）

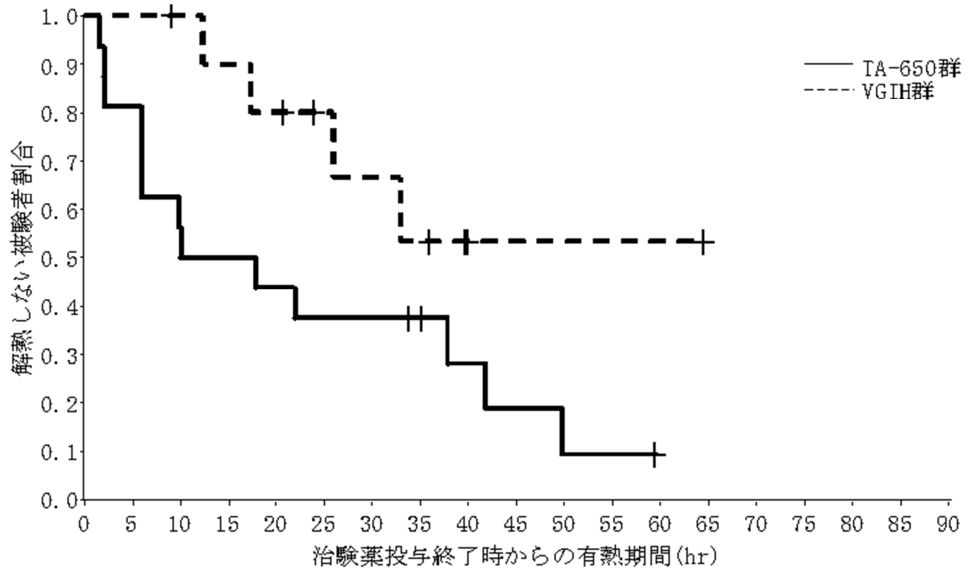


図 2.7.3.3－6　治験薬投与終了時を基点とした有熱期間（hr）の Kaplan-Meier plot（FAS）

2.7.3.3.2.1.4　累積登録被験者数による治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率

登録被験者数の累積率別に，両群の治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率の推移を検討した．FAS における登録被験者数の累積率が 25，50，75 及び 100%における治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率を［表 2.7.3.3－11］に示した．登録被験者数の累積率が 25，50，75 及び 100%における本剤群の投与開始 48 時間以内の解熱率は，それぞれ 75.0%（3/4 名），87.5%（7/8 名），83.3%（10/12 名），75.0%（12/16 名）で 75.0～87.5%の範囲で推移し，VGIH 群はそれぞれ，25.0%（1/4 名），50.0%（4/8 名），33.3%（4/12 名），33.3%（5/15 名）で 25.0～50.0%の範囲で推移した．また，登録被験者数の累積率が 25，50，75 及び 100%における本剤群と VGIH 群の群間差は，それぞれ 50.0%，37.5%，50.0%，41.7%であり，いずれの累積率でも本剤群の治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率は VGIH 群よりも高く推移した．

表 2.7.3.3－11　累積登録被験者数による治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率（%）（FAS）

累積率	累積登録被験者数	TA-650群	VGIH群	群間差
25%	8	75.0(3/4)	25.0(1/4)	50.0
50%	16	87.5(7/8)	50.0(4/8)	37.5
75%	24	83.3(10/12)	33.3(4/12)	50.0
100%	31	75.0(12/16)	33.3(5/15)	41.7

2.7.3.3.2.2　急性期治療有効率

急性期治療有効例は，治験薬投与開始から 7 日後又は 14 日後までに解熱し，かつ併用禁止薬・療法による追加治療が不要であり，急性期の治療をコントロールできた被験者とした．

急性期治療有効例の割合を急性期治療有効率とし，投与開始 7 日後及び 14 日後の急性期治

療有効率を［表 2.7.3.3－12］に示した．

投与開始 7 日後では本剤群 81.3%（13/16 名），VGIH 群 46.7%（7/15 名），投与開始 14 日後は本剤群 75.0%（12/16 名），VGIH 群 40.0%（6/15 名）であった．

投与開始 7 日後には急性期治療有効例に該当したが，その後原疾患悪化により治験中止となった被験者が各群 1 名いた．本剤群 1 名（被験者識別コード：TA-650KD [redacted]）は投与開始 7 日後において急性期治療有効例に該当していたが，原疾患の悪化のため投与開始 11 日後に治験中止となった．VGIH 群 1 名（被験者識別コード：TA-650KD [redacted]）は同様に投与開始 7 日後に急性期治療有効例に該当していたが，原疾患の悪化のため投与開始 9 日後に中止となった．

急性期炎症に対する治療をコントロールできた被験者割合は，投与開始 7 日後及び投与開始 14 日後共に，本剤群は VGIH 群より高かった．

表 2.7.3.3－12　急性期治療有効率（%）の推移（FAS）

	TA-650群	VGIH群
投与開始7日後	81.3(13/16)	46.7(7/15)
投与開始14日後	75.0(12/16)	40.0(6/15)

2.7.3.3.2.3　急性期主要症状数の推移

各評価日における川崎病の急性期主要症状（「腋窩温 37.5℃以上の発熱」，「両側眼球結膜の充血」，「口唇又は口腔所見」，「不定形発疹」，「四肢末端の変化」及び「非化膿性頸部リンパ節腫脹」）の有無を評価し，急性期主要症状の総数の推移を［表 2.7.3.3－13］に示した．

治験薬投与前の症状数は，両群共に 3 症状以上認め，半数以上の被験者が 6 症状すべてを有していた．

本剤群では，投与開始 1 日後から 2 症状以下となった被験者は 16 名中 5 名であった．投与開始 3 日後からはすべての症状が消失した被験者は 13 名中 4 名であり，3 症状以上の被験者はなかった．投与開始 14 日後には 12 名すべての症状が消失した．なお，投与開始 20 日後に 5 症状を認め中止した被験者が 1 名いた．

VGIH 群では，投与開始 1 日後から 14 名すべてで症状数は減少したが，2 症状以下となった被験者はなかった．投与開始 3 日後からすべての症状が消失した被験者は 8 名中 1 名であり，3 症状以上の被験者は 6 名であった．投与開始 14 日後以降には 6 名すべての症状が消失した．

中止例は本剤群 5 名，VGIH 群 9 名であり，すべて原疾患の悪化による中止であった．中止日の急性期症状は本剤群の 5 名すべてが 4 症状以上を有していた．一方，VGIH 群では 9 名中 7 名は 3 症状以上を有していたが，2 名は 1 症状以下であった．なお，1 症状以下の 2 名については，体温経過や冠動脈の状態から治験中止と判断された．

以上のように，急性期主要症状の総数は，本剤群の方が VGIH 群よりも投与開始 1 日後か

ら速やかに減少し，投与開始 14 日後以降は，両群共に全被験者ですべての症状が消失した．

表 2.7.3.3－13　急性期主要症状の総数の推移（FAS）

	TA-650群								VGIH群							
	n	0症状	1症状	2症状	3症状	4症状	5症状	6症状	n	0症状	1症状	2症状	3症状	4症状	5症状	6症状
治験薬投与前（0日）	16	0	0	0	0	3	5	8	15	0	0	0	1	1	5	8
投与開始1日後	16	0	1	4	1	5	2	3	14	0	0	0	3	3	3	5
投与開始3日後	13	4	5	4	0	0	0	0	8	1	1	0	3	3	0	0
投与開始7日後	13	8	5	0	0	0	0	0	7	6	0	1	0	0	0	0
投与開始14日後	12	12	0	0	0	0	0	0	6	6	0	0	0	0	0	0
投与開始21日後	11	11	0	0	0	0	0	0	6	6	0	0	0	0	0	0
投与開始28日後	11	11	0	0	0	0	0	0	6	6	0	0	0	0	0	0
投与開始42日後	11	11	0	0	0	0	0	0	6	6	0	0	0	0	0	0
投与開始56日後	11	11	0	0	0	0	0	0	6	6	0	0	0	0	0	0
中止日	5	0	0	0	0	1	1	3	9	1	1	0	3	0	2	2
n：被験者数																

各評価日における川崎病の急性期主要症状の有無を評価し，急性期主要症状の推移を［表 2.7.3.3－14］に示した．

治験薬投与前に認めた症状は，両群で異なる傾向はなく，すべての被験者に「腋窩温 37.5℃以上の発熱」が認められた．「両側眼球結膜の充血」，「口唇又は口腔所見」，「四肢末端の変化」及び「非化膿性頸部リンパ節腫脹」は両群共に 80.0%以上の被験者で認められた．

本剤群では，投与開始 1 日後からすべての症状が消失した被験者が認められた．VGIH 群では「腋窩温 37.5℃以上の発熱」のみ投与開始 3 日後から，その他の主要症状は投与開始 1 日後から消失した被験者が認められた．

「腋窩温 37.5℃以上の発熱」は，本剤群では投与開始 1 日後に 50.0%（8/16 名）の被験者の症状が消失し，投与開始 3 日後以降は全被験者の症状が消失した．VGIH 群では投与開始 7 日後以降には全被験者の症状が消失した．

その他の主要症状については，本剤群は投与開始 7 日後から「不定形発疹」，「非化膿性頸部リンパ節腫脹」が，投与開始 14 日後から「両側眼球結膜の充血」，「口唇又は口腔所見」，「四肢末端の変化」の症状が全被験者で消失した．VGIH 群は，投与開始 3 日後から「不定形発疹」が，投与開始 7 日後から「両側眼球結膜の充血」及び「四肢末端の変化」が，投与開始 14 日後から「口唇又は口腔所見」及び「非化膿性頸部リンパ節腫脹」の症状が全被験者で消失した．

中止例では，多くの被験者に「腋窩温 37.5℃以上の発熱」の症状が認められた．

以上より，すべての急性期主要症状数は早期から減少し，投与開始 14 日後以降は全被験者ですべて消失した．特に「腋窩温 37.5℃以上の発熱」では本剤群の方が消失は速やかであった．その他の急性期主要症状の推移について，群間で異なる傾向は認められなかった．

表 2.7.3.3－14　急性期主要症状の推移（FAS）

症状	時点	TA-650群	VGIH群
腋窩温37.5℃以上の発熱 （評価日の最高体温）	治験薬投与前（0日）	100.0(16/16)	100.0(15/15)
	投与開始1日後	50.0(8/16)	100.0(14/14)
	投与開始3日後	0.0(0/13)	25.0(2/8)
	投与開始7日後	0.0(0/13)	0.0(0/7)
	投与開始14日後	0.0(0/12)	0.0(0/6)
	投与開始21日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始28日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始42日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始56日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	中止日	100.0(5/5)	88.9(8/9)
両側眼球結膜の充血	治験薬投与前（0日）	81.3(13/16)	93.3(14/15)
	投与開始1日後	56.3(9/16)	85.7(12/14)
	投与開始3日後	7.7(1/13)	50.0(4/8)
	投与開始7日後	7.7(1/13)	0.0(0/7)
	投与開始14日後	0.0(0/12)	0.0(0/6)
	投与開始21日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始28日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始42日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始56日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	中止日	80.0(4/5)	77.8(7/9)
口唇又は口腔所見 （口唇の紅潮，いちご舌，口腔咽頭粘膜のびまん性発赤）	治験薬投与前（0日）	100.0(16/16)	93.3(14/15)
	投与開始1日後	93.8(15/16)	85.7(12/14)
	投与開始3日後	38.5(5/13)	87.5(7/8)
	投与開始7日後	23.1(3/13)	14.3(1/7)
	投与開始14日後	0.0(0/12)	0.0(0/6)
	投与開始21日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始28日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始42日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始56日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	中止日	80.0(4/5)	66.7(6/9)
不定形発疹	治験薬投与前（0日）	75.0(12/16)	66.7(10/15)
	投与開始1日後	43.8(7/16)	50.0(7/14)
	投与開始3日後	7.7(1/13)	0.0(0/8)
	投与開始7日後	0.0(0/13)	0.0(0/7)
	投与開始14日後	0.0(0/12)	0.0(0/6)
	投与開始21日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始28日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始42日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始56日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	中止日	100.0(5/5)	22.2(2/9)
四肢末端の変化 （手足の硬性浮腫，掌蹠ないし指趾先端の紅斑）	治験薬投与前（0日）	87.5(14/16)	80.0(12/15)
	投与開始1日後	56.3(9/16)	57.1(8/14)
	投与開始3日後	23.1(3/13)	37.5(3/8)
	投与開始7日後	7.7(1/13)	0.0(0/7)
	投与開始14日後	0.0(0/12)	0.0(0/6)
	投与開始21日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始28日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始42日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始56日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	中止日	100.0(5/5)	44.4(4/9)
非化膿性頸部リンパ節腫脹	治験薬投与前（0日）	87.5(14/16)	100.0(15/15)
	投与開始1日後	75.0(12/16)	92.9(13/14)
	投与開始3日後	23.1(3/13)	75.0(6/8)
	投与開始7日後	0.0(0/13)	14.3(1/7)
	投与開始14日後	0.0(0/12)	0.0(0/6)
	投与開始21日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始28日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始42日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始56日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	中止日	80.0(4/5)	55.6(5/9)

2.7.3.3.2.4　臨床検査項目の推移

2.7.3.3.2.4.1　白血球数，好中球数，血小板数，アルブミン，CRP

本治験の臨床検査値は集中測定ではなく，各治験実施施設で行われた検査結果を採用しているため，投与群別の臨床検査の集計は参考値とした．各検査項目の小児の基準範囲は「新しい小児の臨床検査基準値ポケットガイド」[2]と「小児臨床検査ガイド」[3]を参考に異常判定を行った．なお，両群の登録時の年齢を基に，本剤群では 1～6 歳，VGIH 群では 1～4 歳における最小値から最大値を基準範囲とした．基準範囲は白血球数 5,000～17,500/μL，血小板数 16.8～65.0×10^4/μL，好中球数 1,500～8,500/μL，CRP 上限 3.63 mg/dL（本剤群），上限 2.34 mg/dL（VGIH 群），アルブミン 3.36～4.78 g/dL とした．

白血球数，好中球数，血小板数，アルブミン及び CRP の推移を［表 2.7.3.3－15］に，それぞれの中央値の推移を［図 2.7.3.3－7］，［図 2.7.3.3－8］，［図 2.7.3.3－9］，［図 2.7.3.3－10］及び［図 2.7.3.3－11］に示した．

川崎病の急性期には，炎症反応に関連して白血球数，好中球数及び CRP は高値となり，血小板数やアルブミンは低値になることが知られている．

治験薬投与前（0 日）の白血球数及び血小板数（中央値）は，両群共に基準範囲内であった．好中球数及び CRP（中央値）は，両群共に異常高値で本剤群よりも VGIH 群の方が高かった．アルブミン（中央値）は，両群共に異常低値で本剤群の方が VGIH 群よりも低かった．

白血球数（中央値）は両群共に評価期間を通じて基準範囲内で推移した．治験薬投与前（0 日）に対し，投与開始 3 日後から投与開始 14 日後にかけて減少し，それ以降は投与開始 56 日後までほぼ一定で推移した．

好中球数（中央値）は両群共に治験薬投与前（0 日）に対し，投与開始 1 日後から減少した．本剤群では投与開始 1 日後から，VGIH 群では投与開始 3 日後から基準範囲内となった．それ以降は両群共に投与開始 56 日後まで基準範囲内で推移した．

血小板数（中央値）は，両群共に投与開始 7 日後に高値となり，VGIH 群では異常高値となった．その後，両群共に投与開始 14 日後にかけて減少し基準範囲内となった．それ以降は投与開始 56 日後までほぼ一定で推移した．

アルブミン（中央値）の治験薬投与前（0 日）は両群共に異常低値であったが，投与開始 14 日後以降は基準範囲内となった．

CRP（中央値）の治験薬投与前（0 日）は，両群共に基準範囲を超えて異常高値であった．投与開始 3 日後には両群共に減少し，投与開始 7 日後には基準範囲内となった．投与開始 14 日後にかけて更に減少し，投与開始 56 日後までほぼ一定で推移した．

以上の結果，参考値ではあるものの川崎病において変動することが知られている白血球数，好中球数，血小板数，アルブミン及び CRP の推移（中央値）について治験薬投与前（0 日）の値にやや相違があったものの，群間で投与後の推移はほぼ同様であった．治験薬投与後に異常高値又は異常低値はすべて改善した．

表 2.7.3.3－15　白血球数，好中球数，血小板数，アルブミン，CRP の推移（参考）（FAS）

有効性の評価項目	時点	TA-650群						VGIH群					
		n	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Min	Q1	Median	Q3	Max
白血球数(/μL)	治験薬投与前（0日）	16	7500	11000.0	12560.0	14650.0	19940	15	10620	12150.0	16200.0	20020.0	22960
	投与開始1日後	16	6890	9590.0	11865.0	14680.0	26470	14	9910	12500.0	15155.0	20000.0	26590
	投与開始3日後	13	7440	8400.0	9000.0	11990.0	20500	8	6500	8455.0	9635.0	12695.0	14530
	投与開始7日後	13	6490	8100.0	10070.0	13690.0	18000	7	6900	7450.0	10500.0	11520.0	16350
	投与開始14日後	12	5040	6485.0	7305.0	9580.0	14500	6	3150	4600.0	6445.0	7700.0	7860
	投与開始21日後	11	6050	6580.0	8830.0	9800.0	13440	6	3480	4300.0	7270.0	9110.0	11200
	投与開始28日後	11	5500	5980.0	7750.0	9040.0	11510	6	4130	5800.0	5905.0	8000.0	8720
	投与開始42日後	11	5810	7000.0	9050.0	9900.0	14600	6	4500	5330.0	7015.0	8100.0	9210
	投与開始56日後	11	6370	6910.0	8100.0	8960.0	9630	6	5320	6300.0	7050.0	7870.0	10190
	中止日	5	7520	12300.0	14600.0	17900.0	22620	9	10400	11580.0	15330.0	21700.0	40920
好中球数(/μL)	治験薬投与前（0日）	16	3999	7066.5	9023.5	12192.0	16929	15	6388	8140.0	12513.0	16316.0	18827
	投与開始1日後	15	2100	5190.0	7170.0	11168.0	16543	14	6152	7744.0	9982.0	14800.0	18081
	投与開始3日後	13	1938	2834.0	3960.0	6452.0	10865	8	3510	3654.0	5750.5	7908.0	10138
	投与開始7日後	13	2065	2755.0	5085.0	8001.0	10530	7	3268	4036.0	7770.0	9085.0	10709
	投与開始14日後	12	845	1917.5	2845.0	5215.5	7540	6	1152	1642.0	2680.5	3234.0	4126
	投与開始21日後	11	1404	1941.0	2905.0	4606.0	6854	6	1190	1457.0	2086.5	3565.0	5264
	投与開始28日後	11	1460	2062.0	2946.0	3875.0	5295	6	1375	1440.0	2611.0	3328.0	3486
	投与開始42日後	11	630	2688.0	4282.0	5306.0	10147	6	1732	2062.0	2832.5	3665.0	3726
	投与開始56日後	11	1783	2860.0	3600.0	4333.0	4728	6	2176	2203.0	2680.5	3511.0	8050
	中止日	5	3271	8610.0	9928.0	14355.0	17530	9	6160	7165.0	9517.0	15168.0	31508
血小板数（x10^4/μL）	治験薬投与前（0日）	16	16.5	23.05	24.15	27.75	43.0	15	21.0	27.10	32.20	41.90	48.7
	投与開始1日後	16	19.3	25.75	28.90	32.85	51.0	14	24.6	27.80	37.60	47.00	56.3
	投与開始3日後	13	40.3	47.40	53.50	58.90	84.1	8	40.3	44.80	53.35	59.85	67.1
	投与開始7日後	13	46.1	52.40	61.70	64.30	111.8	7	52.4	58.20	66.00	78.90	85.0
	投与開始14日後	12	21.5	38.95	47.45	52.65	62.3	6	37.3	40.30	47.90	66.70	68.8
	投与開始21日後	11	17.5	26.70	29.70	40.30	48.4	6	31.1	32.70	42.40	47.10	57.3
	投与開始28日後	11	20.5	29.10	32.90	38.70	49.6	6	35.0	37.30	40.20	50.40	52.8
	投与開始42日後	11	21.1	28.90	35.20	39.30	51.4	6	31.9	34.30	35.80	38.10	48.3
	投与開始56日後	11	22.5	30.90	37.10	44.80	56.6	6	29.9	33.40	35.35	39.50	47.6
	中止日	5	23.2	27.50	38.00	59.30	61.4	9	30.6	34.70	42.10	52.20	61.8
アルブミン（g/dL）	治験薬投与前（0日）	16	1.9	2.20	2.45	2.55	2.9	15	1.9	2.10	2.60	2.70	3.2
	投与開始1日後	16	2.0	2.10	2.35	2.65	3.2	14	1.5	2.10	2.20	2.30	3.0
	投与開始3日後	13	2.3	2.70	2.80	3.30	3.7	8	1.7	2.15	2.35	2.60	2.8
	投与開始7日後	13	3.0	3.40	3.40	3.70	4.0	7	2.4	2.70	3.20	3.40	3.5
	投与開始14日後	12	3.4	3.75	4.15	4.30	4.4	6	3.4	3.60	4.05	4.40	4.4
	投与開始21日後	11	3.8	4.30	4.40	4.60	4.8	6	4.0	4.00	4.30	4.40	4.8
	投与開始28日後	11	3.7	4.50	4.60	4.70	5.0	6	4.1	4.20	4.30	4.50	4.6
	投与開始42日後	11	3.5	4.40	4.50	4.70	4.8	6	4.3	4.50	4.55	4.70	4.7
	投与開始56日後	11	4.1	4.30	4.50	4.70	4.8	6	4.4	4.50	4.60	4.70	4.7
	中止日	5	2.0	2.00	2.10	3.40	3.5	9	1.5	1.80	2.00	2.80	3.0
CRP（mg/dL）	治験薬投与前（0日）	16	3.401	6.4315	8.0020	10.2250	20.000	15	6.050	7.4500	13.4370	17.7640	25.660
	投与開始1日後	16	3.990	6.0750	8.7080	12.0365	19.570	14	3.530	8.5510	13.0955	18.2190	31.510
	投与開始3日後	13	0.578	1.2900	2.4060	3.2930	5.900	8	1.670	4.0710	5.7820	7.9260	8.253
	投与開始7日後	13	0.112	0.2900	0.4600	0.6300	4.070	7	0.310	0.5600	0.7000	0.8900	1.983
	投与開始14日後	12	0.010	0.0250	0.0500	0.1250	3.830	6	0.076	0.0840	0.0900	0.1410	1.940
	投与開始21日後	11	0.000	0.0190	0.0300	0.0800	1.430	6	0.030	0.0300	0.0595	0.0880	0.540
	投与開始28日後	11	0.000	0.0100	0.0290	0.1600	1.690	6	0.010	0.0180	0.0320	0.1600	0.570
	投与開始42日後	11	0.000	0.0100	0.0450	0.2300	1.070	6	0.000	0.0100	0.0190	0.0210	0.030
	投与開始56日後	11	0.000	0.0200	0.0330	0.0640	0.080	6	0.020	0.0220	0.0380	0.2200	4.585
	中止日	5	0.840	4.7100	6.2800	9.5600	12.201	9	1.338	2.2300	11.6980	19.6500	30.520

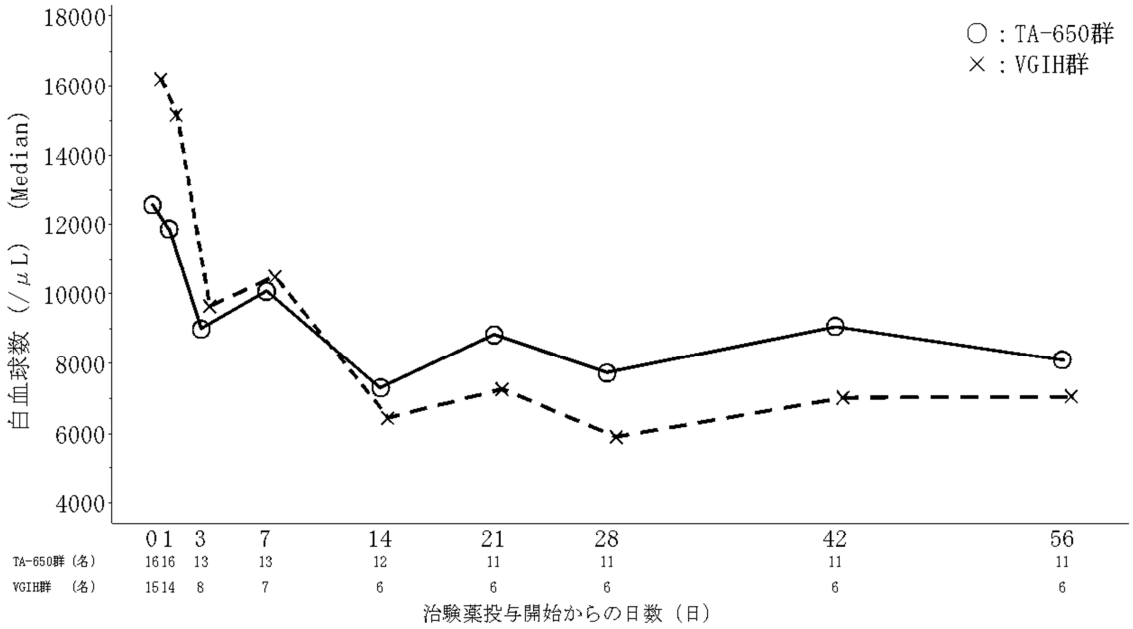


図 2.7.3.3－7　白血球数（/μL）の推移（中央値）（FAS）

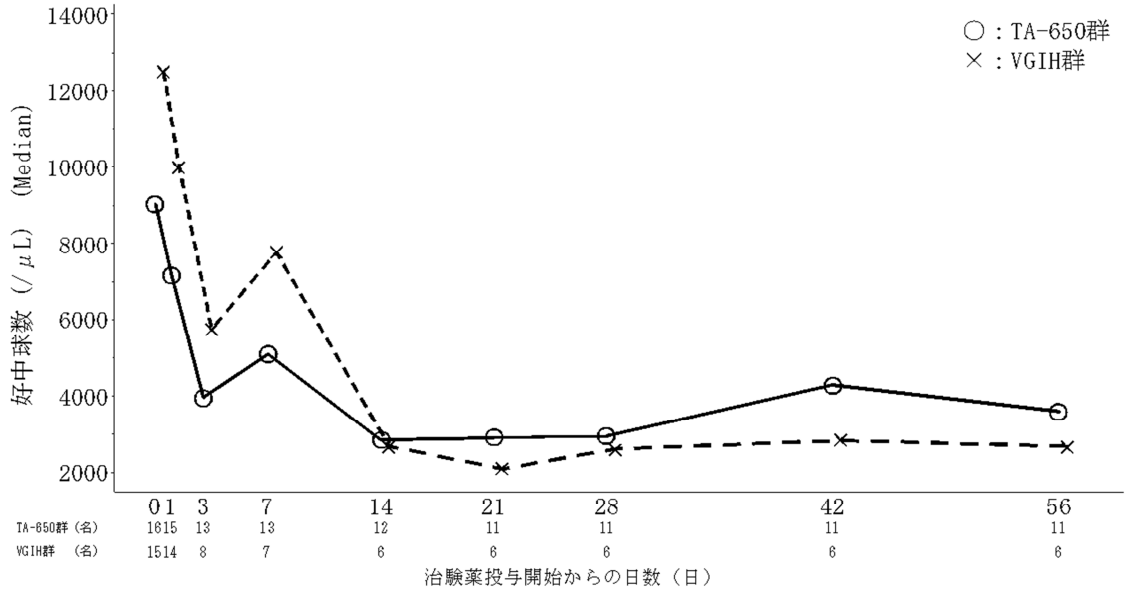


図 2.7.3.3－8　好中球数（/μL）の推移（中央値）（FAS）

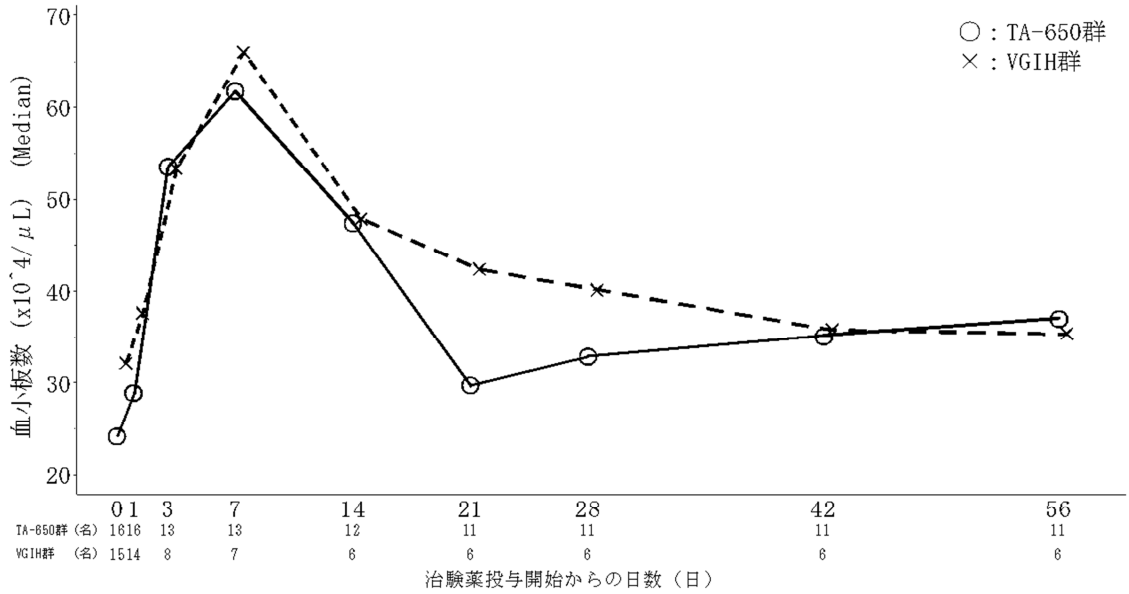


図 2.7.3.3－9　血小板数（x10^4/μL）の推移（中央値）（FAS）

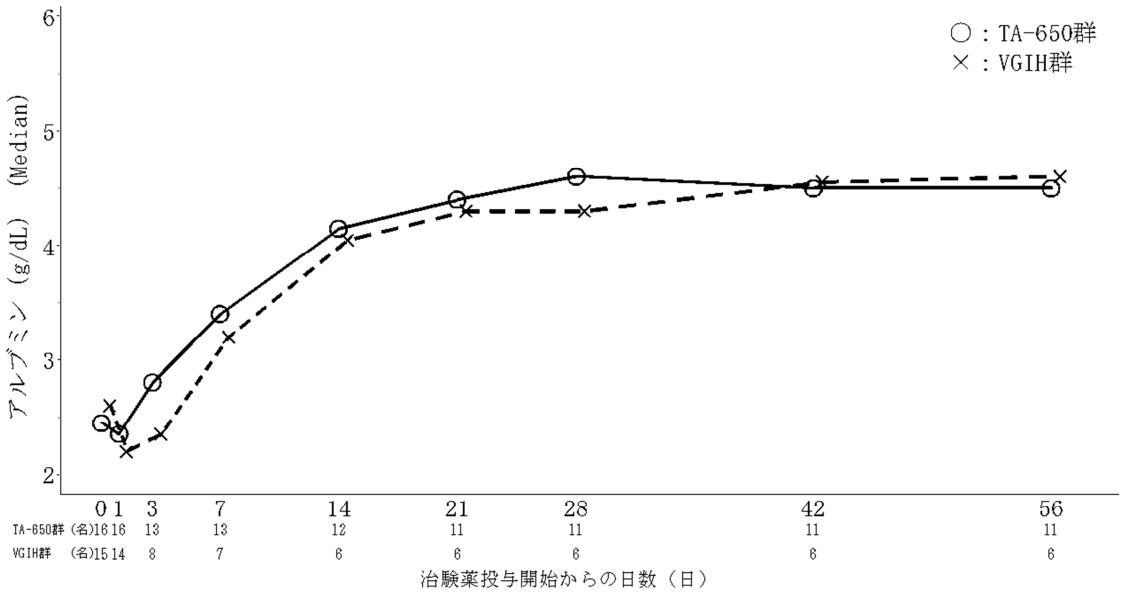


図 2.7.3.3－10　アルブミン（g/dL）の推移（中央値）（FAS）

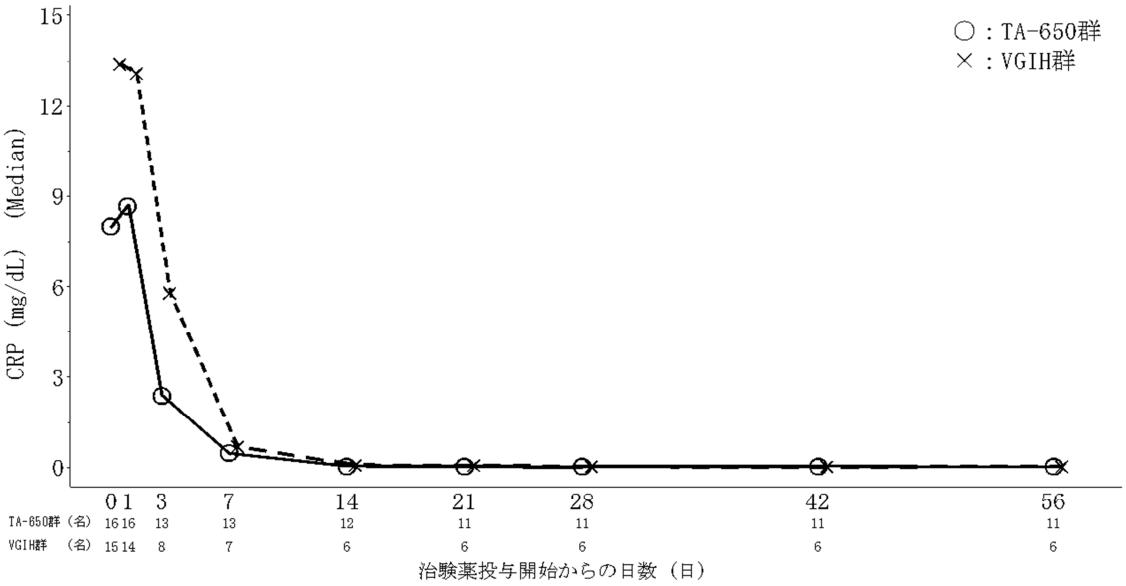


図 2.7.3.3－11　CRP（mg/dL）の推移（中央値）（FAS）

2.7.3.3.2.4.2　その他の臨床検査項目（血中 IL-6）

血中 IL-6 の推移を［表 2.7.3.3－16］に示した.

IL-6 について成人参考値（2.41 pg/mL 以下）をもとに記述した.

IL-6（中央値）の治験薬投与前（0 日）は, 両群共に基準値を超えて異常高値（本剤群 233.5000 pg/mL, VGIH 群 252.0000 pg/mL）であり, 群間で大きく異なる傾向は認められなかった. IL-6（中央値）は, 投与開始 1 日後から速やかに低下し, 両群共に投与開始 14 日後に改善した.

表 2.7.3.3－16　その他の臨床検査項目（血中 IL-6）（安全性解析対象集団）

		TA-650群						VGIH群					
		n	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Min	Q1	Median	Q3	Max
IL-6（pg/mL）	治験薬投与前（0日）	16	36.600	60.2000	233.5000	635.5000	1540.000	15	25.000	101.0000	252.0000	798.0000	2310.000
	投与開始1日後	16	6.230	17.7000	29.6500	161.5000	666.000	15	14.300	39.0000	210.0000	379.0000	1130.000
	投与開始3日後	13	1.270	1.9800	3.4400	11.4000	44.200	9	3.980	5.4800	24.1000	75.6000	196.000
	投与開始7日後	13	0.703	1.3000	3.5000	7.9900	18.000	7	1.420	2.8300	4.8200	16.5000	27.200
	投与開始14日後	12	0.403	1.0025	1.1950	2.2050	29.500	6	1.100	1.1800	1.3750	8.6600	12.800
	投与開始21日後	12	0.424	0.4820	0.7485	1.4650	141.000	6	0.784	0.8110	1.6300	2.0000	8.800
	投与開始56日後	11	0.300	0.3350	0.4400	0.7330	2.530	6	0.300	0.5870	0.8270	3.4300	6.500
	中止日	5	8.360	145.0000	215.0000	257.0000	395.000	9	8.000	38.2000	54.3000	227.0000	1040.000

2.7.3.3.2.5　冠動脈病変の発現抑制効果

川崎病の最も大きな問題は，急性期の炎症により冠動脈の拡大や動脈瘤の形成などの冠動脈病変が引き起こされることである．軽度な冠動脈の拡大の場合には遠隔期までに退縮する．小～中サイズの冠動脈瘤では発症から退縮までに 1～2 年要することが多く［4］，8 mm 以上の巨大な冠動脈瘤の場合は退縮傾向がほとんどなく［5］，長期間にわたる運動制限や薬物治療を含めた経過観察が必要となり，臨床上問題となっている．

冠動脈病変が好発する部位とされている右冠動脈，左冠動脈主幹部，左冠動脈前下行枝及び左冠動脈回旋枝の 4 部位について，マスキング・盲検化作業後に提供された心臓超音波検査の動画データを用い，冠動脈病変判定委員 3 名による中央判定により評価した．解析者 1 及び解析者 2 は冠動脈内径計測を行い，解析者 1 及び解析者 2 の計測結果に不一致（解析者間の計測結果の差が 0.5mm を超えた場合）が発生した場合に，解析者 3 が計測を行った．

中央判定では，解析者間の不一致のために解析者 3 が計測した割合は 10.4%（63/604 回）であった．中央判定の評価では，画像の不明瞭等により計測不能と判定された場合には欠測値とした．また，「投与開始 21 日後」時点では VGIH 群の 1 名及び「中止例の投与開始 56 日後」時点では本剤群の 1 名は，4 箇所すべての冠動脈内径の計測部位で計測不能と判定されたため，それぞれの時点ごとの集計から除いた．なお，欠測値として取扱ったこれらの時点において，治験実施医療機関の心臓超音波検査所見では，いずれも冠動脈病変は認められていない．

冠動脈病変に対する本集計では，第 30 病日以内である投与開始 21 日後までのデータを急性期，投与開始 56 日後のデータを遠隔期として評価した．なお，登録日データは治験薬投与前（0 日）又はその前日に実施されたものを使用した．

2.7.3.3.2.6　冠動脈内径値の推移

冠動脈内径値（平均値±SD）の推移を［図 2.7.3.3－12］，［図 2.7.3.3－13］，［図 2.7.3.3－14］，［図 2.7.3.3－15］，［表 2.7.3.3－17］に示した．

本剤群は，急性期（治験薬投与開始 21 日後まで）から遠隔期（投与開始 56 日後）にかけて，すべての部位の冠動脈内径値（平均値）はほぼ一定で推移した．一方，VGIH 群では，急性期にすべての部位の冠動脈内径値（平均値）は登録日よりも一過性に大きくなる傾向が認められ，遠隔期には登録日の値と同程度まで低下した．

登録日の 4 部位の冠動脈内径値（最大値）の範囲は，本剤群は 2.32～2.81 mm，VGIH 群は

2.38～2.87 mm であり，両群に大きな違いはなかった．

急性期（投与開始以降～投与開始 21 日後まで）の各部位における冠動脈内径値（最大値）は，本剤群は 2.12～2.98 mm，VGIH 群は 3.27～5.26 mm であり，本剤群は VGIH 群よりもすべての部位で低値であった．

遠隔期（投与開始 56 日後）の冠動内径値（最大値）は，本剤群は 1.92～2.61 mm，VGIH 群は 2.36～2.76 mm であり，左冠動脈前下行枝以外の 3 部位で本剤群の方が低値であった．

中止例の中止日の冠動脈内径値（最大値）は，本剤群は 1.79～3.11 mm，VGIH 群は 2.01～4.06 mm であり，本剤群は VGIH 群よりもすべての部位で低値であった．

中止例の遠隔期（投与開始 56 日後）の冠動脈内径値（最大値）は，本剤群は 2.24～2.47 mm，VGIH 群では，2.02～9.35 mm であり，左冠動脈回旋枝以外の 3 部位で本剤群の方が低値であった．

以上，本剤群は VGIH 群よりも，投与開始後の冠動脈内径が拡大する傾向はなかった．

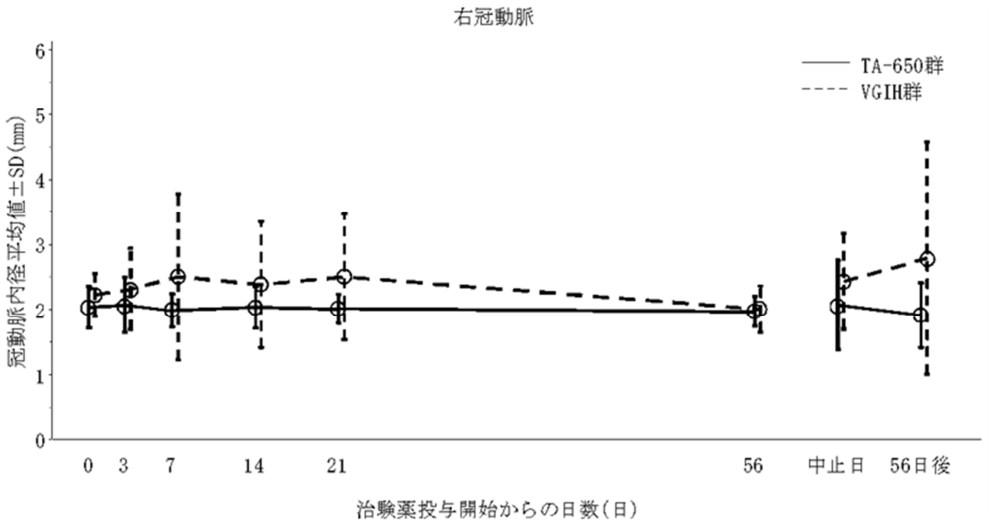


図 2.7.3.3－12　右冠動脈における内径計測値の推移（FAS）

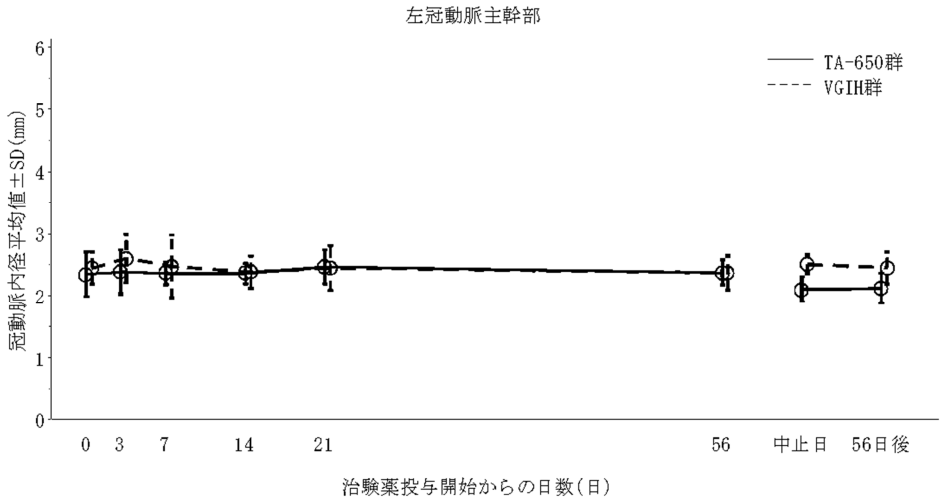


図 2.7.3.3－13　左冠動脈主幹部における内径計測値の推移（FAS）

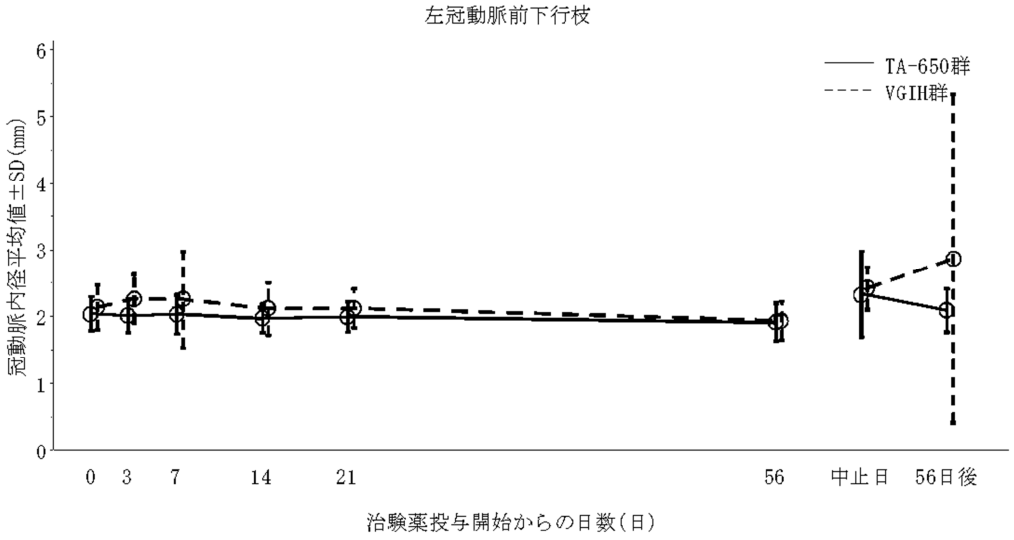


図 2.7.3.3－14　左冠動脈前下行枝における内径計測値の推移（FAS）

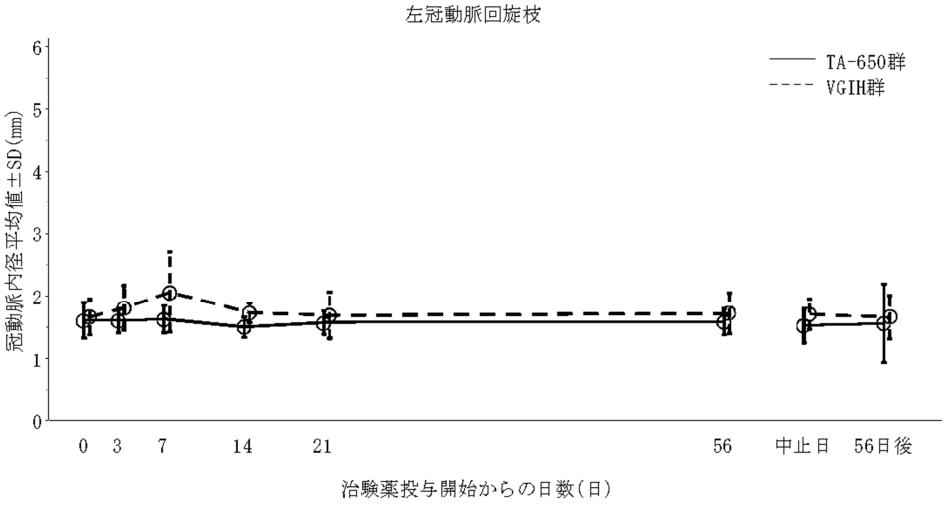


図 2.7.3.3－15　左冠動脈回旋枝における内径計測値の推移（FAS）

表 2.7.3.3－17　冠動脈内径値の推移（FAS）

計測部位	治験薬群	時点	測定値								登録日からの変化量							
			n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
右冠動脈（mm）	TA-650群	登録日	16	2.036	0.317	1.29	1.820	2.035	2.265	2.52	－	－	－	－	－	－	－	－
		投与開始3日後	13	2.071	0.421	1.31	1.850	2.020	2.190	2.98	13	0.071	0.337	-0.77	-0.010	0.020	0.170	0.61
		投与開始7日後	13	1.989	0.259	1.34	1.940	2.000	2.110	2.37	13	-0.011	0.308	-0.68	-0.050	0.050	0.140	0.35
		投与開始14日後	12	2.039	0.323	1.61	1.835	1.935	2.220	2.80	12	-0.020	0.296	-0.84	-0.125	0.050	0.180	0.28
		投与開始21日後	11	2.019	0.222	1.67	1.810	2.100	2.230	2.29	11	-0.036	0.310	-0.64	-0.380	0.000	0.230	0.34
		投与開始56日後	11	1.976	0.235	1.69	1.750	2.000	2.090	2.46	11	-0.079	0.267	-0.70	-0.210	-0.060	0.200	0.24
		中止日	5	2.070	0.687	1.43	1.460	2.140	2.210	3.11	5	0.076	0.408	-0.34	-0.250	0.110	0.170	0.69
		中止例の投与開始56日後	4	1.918	0.500	1.19	1.615	2.075	2.220	2.33	4	-0.133	0.171	-0.38	-0.240	-0.080	-0.025	0.01
	VGIH群	登録日	15	2.226	0.326	1.70	1.870	2.240	2.500	2.70	－	－	－	－	－	－	－	－
		投与開始3日後	8	2.316	0.623	1.70	1.980	2.090	2.495	3.70	8	0.146	0.499	-0.37	-0.190	0.040	0.330	1.18
		投与開始7日後	7	2.507	1.274	1.61	1.790	2.050	2.830	5.26	7	0.347	1.122	-0.44	-0.310	-0.080	0.740	2.74
		投与開始14日後	6	2.383	0.968	1.64	1.860	2.090	2.320	4.30	6	0.212	0.780	-0.31	-0.180	-0.050	0.080	1.78
		投与開始21日後	5	2.506	0.965	1.95	1.970	2.010	2.400	4.20	5	0.264	0.822	-0.46	-0.050	0.050	0.100	1.68
		投与開始56日後	6	2.010	0.353	1.67	1.730	1.915	2.220	2.61	6	-0.162	0.192	-0.43	-0.330	-0.140	-0.020	0.09
		中止日	9	2.433	0.734	1.75	1.950	2.280	2.430	4.06	9	0.171	0.615	-0.39	-0.200	0.040	0.060	1.36
		中止例の投与開始56日後	9	2.790	1.778	1.51	2.120	2.420	2.500	7.40	9	0.528	1.617	-0.98	-0.080	0.230	0.300	4.70
左冠動脈主幹部（mm）	TA-650群	登録日	15	2.350	0.360	1.61	2.090	2.410	2.610	2.81	－	－	－	－	－	－	－	－
		投与開始3日後	12	2.387	0.352	1.62	2.205	2.435	2.680	2.80	12	0.031	0.260	-0.41	-0.105	0.015	0.175	0.51
		投与開始7日後	12	2.364	0.180	2.05	2.245	2.405	2.460	2.70	12	0.008	0.280	-0.39	-0.195	-0.055	0.145	0.55
		投与開始14日後	11	2.361	0.161	2.09	2.260	2.420	2.470	2.64	11	-0.063	0.311	-0.37	-0.320	-0.210	0.200	0.65
		投与開始21日後	10	2.468	0.271	1.95	2.460	2.580	2.620	2.71	10	-0.020	0.268	-0.46	-0.090	0.005	0.080	0.53
		投与開始56日後	10	2.379	0.202	2.00	2.160	2.450	2.520	2.61	10	-0.109	0.256	-0.41	-0.320	-0.110	0.050	0.43
		中止日	5	2.108	0.198	1.90	1.990	2.010	2.300	2.34	5	0.034	0.216	-0.21	-0.090	-0.050	0.230	0.29
		中止例の投与開始56日後	4	2.125	0.240	1.88	1.940	2.095	2.310	2.43	4	0.083	0.213	-0.20	-0.080	0.130	0.245	0.27
	VGIH群	登録日	15	2.446	0.256	1.90	2.320	2.480	2.640	2.83	－	－	－	－	－	－	－	－
		投与開始3日後	8	2.604	0.388	2.07	2.325	2.575	2.865	3.23	8	0.209	0.281	-0.04	-0.035	0.135	0.440	0.63
		投与開始7日後	7	2.477	0.506	1.87	2.140	2.430	2.680	3.46	7	0.071	0.360	-0.22	-0.190	-0.080	0.200	0.82
		投与開始14日後	6	2.385	0.261	2.14	2.170	2.330	2.490	2.85	6	-0.008	0.146	-0.22	-0.080	-0.020	0.080	0.21
		投与開始21日後	5	2.450	0.359	2.05	2.250	2.470	2.470	3.01	5	0.082	0.220	-0.11	-0.100	-0.010	0.260	0.37
		投与開始56日後	6	2.372	0.277	1.93	2.280	2.385	2.490	2.76	6	-0.022	0.098	-0.13	-0.100	-0.045	0.070	0.12
		中止日	9	2.509	0.149	2.29	2.430	2.500	2.540	2.81	9	0.028	0.244	-0.40	0.010	0.070	0.160	0.39
		中止例の投与開始56日後	9	2.453	0.252	2.04	2.370	2.420	2.630	2.85	9	-0.028	0.310	-0.49	-0.300	0.020	0.150	0.45
左冠動脈前下行枝（mm）	TA-650群	登録日	16	2.042	0.253	1.52	1.865	2.040	2.250	2.42	－	－	－	－	－	－	－	－
		投与開始3日後	13	2.015	0.248	1.65	1.770	2.070	2.120	2.54	13	-0.028	0.262	-0.36	-0.190	-0.110	0.140	0.48
		投与開始7日後	13	2.035	0.288	1.54	1.850	2.030	2.170	2.52	13	-0.008	0.359	-0.36	-0.300	-0.010	0.120	1.00
		投与開始14日後	12	1.975	0.208	1.69	1.805	1.965	2.120	2.32	12	-0.111	0.178	-0.62	-0.150	-0.065	-0.015	0.07
		投与開始21日後	11	1.999	0.223	1.66	1.720	2.120	2.190	2.24	11	-0.116	0.243	-0.69	-0.240	-0.100	0.070	0.21
		投与開始56日後	11	1.918	0.285	1.51	1.700	1.800	2.130	2.47	11	-0.197	0.304	-0.65	-0.380	-0.190	0.010	0.32
		中止日	5	2.336	0.640	1.71	1.720	2.290	2.850	3.11	5	0.456	0.735	-0.24	-0.050	0.070	1.170	1.33
		中止例の投与開始56日後	4	2.093	0.324	1.72	1.840	2.090	2.345	2.47	4	0.233	0.294	-0.04	-0.020	0.220	0.485	0.53
	VGIH群	登録日	15	2.140	0.338	1.46	1.930	2.120	2.340	2.87	－	－	－	－	－	－	－	－
		投与開始3日後	8	2.266	0.362	1.79	2.005	2.255	2.450	2.92	8	0.128	0.273	-0.22	-0.165	0.210	0.355	0.44
		投与開始7日後	7	2.257	0.717	1.63	1.710	1.980	2.480	3.73	7	0.076	0.563	-0.36	-0.260	-0.180	0.320	1.25
		投与開始14日後	6	2.117	0.389	1.78	1.860	1.985	2.250	2.84	6	-0.095	0.301	-0.48	-0.250	-0.175	0.150	0.36
		投与開始21日後	5	2.124	0.291	1.88	1.950	2.020	2.160	2.61	5	-0.168	0.202	-0.34	-0.320	-0.260	-0.050	0.13
		投与開始56日後	6	1.940	0.284	1.66	1.720	1.880	2.080	2.42	6	-0.272	0.248	-0.72	-0.360	-0.200	-0.090	-0.06
		中止日	9	2.422	0.317	1.99	2.300	2.360	2.510	3.15	9	0.330	0.183	0.08	0.220	0.280	0.510	0.57
		中止例の投与開始56日後	9	2.867	2.451	1.56	1.930	1.950	2.450	9.35	9	0.774	2.147	-0.21	-0.030	0.110	0.210	6.48
左冠動脈回旋枝（mm）	TA-650群	登録日	16	1.618	0.285	1.24	1.360	1.715	1.760	2.32	－	－	－	－	－	－	－	－
		投与開始3日後	13	1.609	0.189	1.30	1.500	1.630	1.680	2.02	13	-0.015	0.154	-0.30	-0.070	-0.010	0.040	0.30
		投与開始7日後	13	1.633	0.221	1.41	1.490	1.590	1.680	2.12	13	0.009	0.266	-0.54	-0.110	-0.040	0.210	0.36
		投与開始14日後	12	1.505	0.164	1.11	1.445	1.495	1.615	1.73	12	-0.149	0.225	-0.71	-0.240	-0.110	0.005	0.15
		投与開始21日後	11	1.576	0.188	1.22	1.440	1.570	1.750	1.86	11	-0.082	0.209	-0.57	-0.210	-0.050	0.100	0.15
		投与開始56日後	11	1.588	0.213	1.26	1.390	1.560	1.780	1.92	11	-0.070	0.199	-0.40	-0.260	0.020	0.050	0.22
		中止日	5	1.528	0.273	1.08	1.490	1.600	1.680	1.79	5	0.000	0.154	-0.18	-0.070	-0.010	0.020	0.24
		中止例の投与開始56日後	3	1.567	0.631	0.99	0.990	1.470	2.240	2.24	3	0.027	0.406	-0.27	-0.270	-0.140	0.490	0.49
	VGIH群	登録日	15	1.661	0.286	1.19	1.480	1.610	1.790	2.38	－	－	－	－	－	－	－	－
		投与開始3日後	8	1.815	0.358	1.40	1.525	1.755	2.045	2.47	8	0.056	0.274	-0.46	-0.085	0.070	0.260	0.42
		投与開始7日後	7	2.069	0.641	1.65	1.680	1.730	2.670	3.27	7	0.294	0.539	-0.32	-0.280	0.220	0.890	1.11
		投与開始14日後	6	1.737	0.158	1.54	1.600	1.735	1.850	1.96	6	-0.073	0.209	-0.42	-0.190	-0.015	0.090	0.11
		投与開始21日後	5	1.694	0.371	1.32	1.440	1.600	1.860	2.25	5	-0.156	0.246	-0.52	-0.190	-0.130	-0.110	0.17
		投与開始56日後	6	1.722	0.326	1.46	1.530	1.635	1.710	2.36	6	-0.088	0.215	-0.36	-0.260	-0.085	0.020	0.24
		中止日	9	1.714	0.248	1.25	1.620	1.830	1.850	2.01	9	0.153	0.253	-0.40	0.060	0.140	0.370	0.45
		中止例の投与開始56日後	9	1.663	0.343	1.05	1.650	1.730	1.900	2.02	9	0.102	0.233	-0.34	0.020	0.170	0.230	0.44

変化量＝（各時点の値－登録日

2.7.3.3.2.7　冠動脈病変の発現率及び残存率

評価時点ごとの冠動脈病変の発現率を［表 2.7.3.3－18］に示した．なお，登録日から治験薬投与開始 21 日後までの時点ごとの集計には，完了例及び中止例のデータを，投与開始 56 日後の集計には完了例のデータのみを，中止日及び中止例の投与開始 56 日後の集計には中止

例のデータを対象とした．また，冠動脈病変は，被験者の年齢が 5 歳未満の場合には冠動脈内径値が 3 mm 以上，5 歳以上の場合には 4 mm 以上の場合に，冠動脈病変ありと定義した[6]．

治験薬投与前となる登録日には，両群共に冠動脈病変が認められた被験者はなかった．

本剤群では，投与開始 3 日後から投与開始 56 日後までのすべての時点において，冠動脈病変の発現率は 0.0%であった．本剤群の中止日及び中止例の投与開始 56 日後の時点集計では，冠動脈病変の発現率はそれぞれ 20.0%（1/5 名），0.0%（0/4 名）であった．なお，本剤群の中止例のうち，冠動脈病変が認められた 1 名は，投与開始 2 日後に治験を中止した．

VGIH 群では，投与開始 3 日後から投与開始 21 日後にかけて冠動脈病変の発現率は 12.5（1/8 名）～20.0%（1/5 名）の範囲で推移し，投与開始 56 日後には 0.0%（0/6 名）であった．投与開始 3 日後から投与開始 21 日後まで冠動脈病変が認められた被験者は同一であった．VGIH 群の中止日及び中止例の投与開始 56 日後では，冠動脈病変の発現率はそれぞれ 22.2%（2/9 名），11.1%（1/9 名）であった．なお，VGIH 群の中止例のうち，冠動脈病変が認められた 2 名は，投与開始 2 日後及び投与開始 9 日後に治験を中止した．

以上のように，治験薬投与後に，冠動脈病変を発現した被験者は本剤群では 1 名のみであり，急性期（投与開始 2 日後となる中止日）に発現し，遠隔期（投与開始 56 日後）には退縮が認められた．一方，VGIH 群で冠動脈病変を発現した被験者は 3 名で，すべて急性期に発現した．1 名は投与開始 3 日後に認められ，投与開始 21 日後まで発現した後，遠隔期には退縮が認められた．他 2 名は，中止日（投与開始 2 日後及び投与開始 9 日後）に冠動脈病変が認められ，遠隔期に 1 名は退縮が認められたが，残り 1 名は冠動脈病変（8 mm 以上の巨大冠動脈瘤）が残存した．

表 2.7.3.3－18　時点ごとの冠動脈病変の発現率（%）（FAS）

時点	TA-650群	VGIH群
登録日	0.0(0/16)	0.0(0/15)
投与開始3日後	0.0(0/13)	12.5(1/8)
投与開始7日後	0.0(0/13)	14.3(1/7)
投与開始14日後	0.0(0/12)	16.7(1/6)
投与開始21日後	0.0(0/11)	20.0(1/5)
投与開始56日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
中止日	20.0(1/5)	22.2(2/9)
中止例の投与開始56日後	0.0(0/4)	11.1(1/9)

冠動脈病変の有無：
冠動脈内径代表値を用いて、被験者の年齢が5歳未満の場合には冠動脈内径代表値が3mm以上、被験者の年齢が5歳以上の場合には冠動脈内径代表値が4mm以上の場合に、冠動脈病変有りと判定した。

冠動脈病変の発現した被験者において治験薬投与開始 3 日後から投与開始 56 日後（中止日を含む）までに冠動脈内径値が最大となった時点，評価部位及び内径値を［表 2.7.3.3－19］に示した．

本剤群で冠動脈病変を認めた TA-650KD [redacted] では，冠動脈内径値が最大となった時点は投与開始 2 日後となる中止日で，右冠動脈及び左冠動脈前下行枝は共に 3.11 mm に拡大した．なお，投与開始 56 日後の時点では，両部位共に 3 mm 未満に退縮した．

VGIH 群で冠動脈病変を認めた 3 名のうち，投与開始 3 日後から投与開始 21 日後にかけて冠動脈病変を認めた TA-650KD [redacted] では，冠動脈内径値が最大となった時点は投与開始 7 日後で，右冠動脈は 5.26 mm まで拡大し，他の 3 部位（左冠動脈主幹部 3.46 mm，左冠動脈前下行枝 3.73 mm，左冠動脈回旋枝 3.27 mm）でも 3 mm を超える拡大が認められた．なお，投与開始 56 日後では，すべての部位で 3 mm 未満に退縮した．

VGIH 群の TA-650KD [redacted] は，冠動脈内径値が最大となった時点は中止日となる投与開始 9 日後で，右冠動脈は 3.14 mm に拡大した．なお，投与開始 56 日後では，右冠動脈は 3 mm 未満に退縮した．

VGIH 群の TA-650KD [redacted] では，冠動脈内径値が最大となった時点は中止日となる投与開始 2 日後で，右冠動脈は 4.06 mm に拡大し，左冠動脈前下行枝も 3.15 mm の拡大が認められた．なお，投与開始 56 日後では，これらの冠動脈病変は退縮せず，左冠動脈前下行枝は 9.35 mm の巨大冠動脈瘤，右冠動脈も 7.40 mm の中等瘤が残存した．

以上のように，本剤群で認められた冠動脈病変（冠動脈内径）は，VGIH 群よりも小さかった．

表 2.7.3.3－19　冠動脈病変の発現した被験者における冠動脈内径最大値
（投与開始 3 日後から投与開始 56 日後（中止日を含む））

治験薬投与群	被験者識別コード	計測部位	時点	測定値
TA-650 群	TA-650KD [redacted] 2 歳）	右冠動脈 左冠動脈前下行枝	中止日（投与開始 2 日後）	3.11 mm
VGIH 群	TA-650KD [redacted] 2 歳）	右冠動脈	中止日（投与開始 9 日後）	3.14 mm
VGIH 群	TA-650KD [redacted] 3 歳）	右冠動脈	投与開始 7 日後	5.26 mm
VGIH 群	TA-650KD [redacted] 3 歳）	右冠動脈	中止日（投与開始 2 日後）	4.06 mm

急性期の川崎病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いる [5]．また，冠動脈瘤が残存した場合には，長期にわたる経過観察が必要となるため，遠隔期に冠動脈病変を残存させないことは重要である [7]．急性期の冠動脈病変発現率として投与開始 21 日後までに 1 度でも冠動脈病変が見られた被験者の割合を検討し，その結果を [表 2.7.3.3－20] に示した．

本剤群の冠動脈病変発現率は 6.3%（1/16 名）で，VGIH 群の 20.0%（3/15 名）より低かった．また，投与開始 21 日後以降，投与開始 56 日後までに新たに冠動脈病変が発現した被験者は両群共になかった．

表 2.7.3.3－20　冠動脈病変（投与開始 21 日後及び投与開始 56 日後）の発現率（%）（FAS）

		発現した 被験者割合（%）
21日後まで1度でも冠動脈病変のみられた被験者	TA-650群	6.3(1/16)
	VGIH群	20.0(3/15)
56日後まで1度でも冠動脈病変のみられた被験者	TA-650群	6.3(1/16)
	VGIH群	20.0(3/15)

遠隔期（投与開始 56 日後）に冠動脈病変が残存した被験者の割合を，完了例及び中止例別に［表 2.7.3.3－21］に示した．

完了例では，両群共に遠隔期に冠動脈病変が残存した被験者はなかった．

中止例では，本剤群で冠動脈病変が残存した被験者はなかったが，VGIH 群の 1 名のみに認められた．本被験者には巨大冠動脈瘤が残存（投与開始 56 日後：右冠動脈 7.40 mm，左冠動脈前下行枝 9.35 mm）し，投与開始 96 日後でも冠動脈瘤に変化はなく，引き続き経過観察されている．

表 2.7.3.3－21　投与開始 56 日後における冠動脈病変の残存率（%）の層別解析（FAS）

			発現した 被験者割合（%）
56日後に冠動脈病変が残存した被験者	完了例	TA-650群	0.0(0/11)
		VGIH群	0.0(0/6)
	中止例	TA-650群	0.0(0/4)
		VGIH群	11.1(1/9)

2.7.3.3.2.8　冠動脈内径値の Z スコアを用いた解析

小児では性別や年齢により冠動脈内径値の大きさは異なることから，日本川崎病学会の小児冠動脈内径標準値作成小委員会で作成された冠動脈内径の標準値を用い，冠動脈内径値の Z スコアを算出して解析した［8］．部位別に冠動脈内径計測値の Z スコアによる分割表を［表 2.7.3.3－22］に示した．冠動脈内径値の Z スコアは「2.5 未満」，「2.5 以上～3 未満」，「3 以上」の 3 区分に分けて検討した．冠動脈内径値の Z スコアは，値が大きくなるほど標準値と比べて乖離していることを示す指標であり，Z スコアが 2.5 以上となる確率は約 0.6%，3 以上となる確率は約 0.13%である．

すべての部位において冠動脈内径値の Z スコアは「2.5 未満」の被験者が大半を占め，両群共に「2.5 以上 3 未満」，「3 以上」となる被験者は少なかった．なお，VGIH 群の 1 名を除き，すべての被験者の登録日の Z スコアは 2.5 未満であった．

治験薬投与開始 3 日後から投与開始 56 日後（中止日を含む）までに，いずれかの部位で Z スコアが 2.5 以上となった被験者は，本剤群では 16 名中 4 名，VGIH 群は 15 名中 3 名で，Z スコアが「3 以上」の被験者は，両群共に 3 名であった． そのうち，［2.7.3.3.2.7］で示した冠動脈病変ありに該当した被験者は，本剤群 1 名と VGIH 群 3 名であった．また，Z スコアが「3 以上」の被験者について，Z スコアが最大となった時点，評価部位及び Z スコアの最大値を［表 2.7.3.3－23］に示した．

4 部位の中で Z スコアの最大値を示した部位は，本剤群は左冠動脈前下行枝，VGIH 群は右冠動脈であった．本剤群の Z スコア最大値は 3.98，VGIH 群は 7.12 であり，本剤群は VGIH 群よりも低値であった．

表 2.7.3.3－22　冠動脈内径計測値のＺスコアによる分割表（FAS）

計測部位	時点	2.5未満		2.5以上3未満		3以上	
		TA-650群	VGIH群	TA-650群	VGIH群	TA-650群	VGIH群
右冠動脈	登録日	100.0(16/16)	93.3(14/15)	0.0(0/16)	0.0(0/15)	0.0(0/16)	6.7(1/15)
	投与開始3日後	92.3(12/13)	87.5(7/8)	0.0(0/13)	0.0(0/8)	7.7(1/13)	12.5(1/8)
	投与開始7日後	100.0(13/13)	71.4(5/7)	0.0(0/13)	14.3(1/7)	0.0(0/13)	14.3(1/7)
	投与開始14日後	91.7(11/12)	83.3(5/6)	0.0(0/12)	0.0(0/6)	8.3(1/12)	16.7(1/6)
	投与開始21日後	100.0(11/11)	80.0(4/5)	0.0(0/11)	0.0(0/5)	0.0(0/11)	20.0(1/5)
	投与開始56日後	100.0(11/11)	100.0(6/6)	0.0(0/11)	0.0(0/6)	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	中止日	80.0(4/5)	77.8(7/9)	0.0(0/5)	0.0(0/9)	20.0(1/5)	22.2(2/9)
	中止例の投与開始56日後	100.0(4/4)	88.9(8/9)	0.0(0/4)	0.0(0/9)	0.0(0/4)	11.1(1/9)
左冠動脈主幹部	登録日	100.0(15/15)	100.0(15/15)	0.0(0/15)	0.0(0/15)	0.0(0/15)	0.0(0/15)
	投与開始3日後	100.0(12/12)	87.5(7/8)	0.0(0/12)	0.0(0/8)	0.0(0/12)	12.5(1/8)
	投与開始7日後	100.0(12/12)	85.7(6/7)	0.0(0/12)	0.0(0/7)	0.0(0/12)	14.3(1/7)
	投与開始14日後	100.0(11/11)	100.0(6/6)	0.0(0/11)	0.0(0/6)	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始21日後	100.0(10/10)	80.0(4/5)	0.0(0/10)	20.0(1/5)	0.0(0/10)	0.0(0/5)
	投与開始56日後	100.0(10/10)	100.0(6/6)	0.0(0/10)	0.0(0/6)	0.0(0/10)	0.0(0/6)
	中止日	100.0(5/5)	88.9(8/9)	0.0(0/5)	11.1(1/9)	0.0(0/5)	0.0(0/9)
	中止例の投与開始56日後	100.0(4/4)	100.0(9/9)	0.0(0/4)	0.0(0/9)	0.0(0/4)	0.0(0/9)
左冠動脈前下行枝	登録日	100.0(16/16)	93.3(14/15)	0.0(0/16)	0.0(0/15)	0.0(0/16)	6.7(1/15)
	投与開始3日後	92.3(12/13)	87.5(7/8)	7.7(1/13)	0.0(0/8)	0.0(0/13)	12.5(1/8)
	投与開始7日後	92.3(12/13)	85.7(6/7)	0.0(0/13)	0.0(0/7)	7.7(1/13)	14.3(1/7)
	投与開始14日後	100.0(12/12)	83.3(5/6)	0.0(0/12)	16.7(1/6)	0.0(0/12)	0.0(0/6)
	投与開始21日後	100.0(11/11)	100.0(5/5)	0.0(0/11)	0.0(0/5)	0.0(0/11)	0.0(0/5)
	投与開始56日後	90.9(10/11)	100.0(6/6)	9.1(1/11)	0.0(0/6)	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	中止日	60.0(3/5)	88.9(8/9)	0.0(0/5)	0.0(0/9)	40.0(2/5)	11.1(1/9)
	中止例の投与開始56日後	100.0(4/4)	88.9(8/9)	0.0(0/4)	0.0(0/9)	0.0(0/4)	11.1(1/9)
左冠動脈回旋枝	登録日	100.0(16/16)	100.0(15/15)	0.0(0/16)	0.0(0/15)	0.0(0/16)	0.0(0/15)
	投与開始3日後	100.0(13/13)	100.0(8/8)	0.0(0/13)	0.0(0/8)	0.0(0/13)	0.0(0/8)
	投与開始7日後	100.0(13/13)	71.4(5/7)	0.0(0/13)	14.3(1/7)	0.0(0/13)	14.3(1/7)
	投与開始14日後	100.0(12/12)	100.0(6/6)	0.0(0/12)	0.0(0/6)	0.0(0/12)	0.0(0/6)
	投与開始21日後	100.0(11/11)	100.0(5/5)	0.0(0/11)	0.0(0/5)	0.0(0/11)	0.0(0/5)
	投与開始56日後	100.0(11/11)	100.0(6/6)	0.0(0/11)	0.0(0/6)	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	中止日	100.0(5/5)	100.0(9/9)	0.0(0/5)	0.0(0/9)	0.0(0/5)	0.0(0/9)
	中止例の投与開始56日後	100.0(3/3)	100.0(9/9)	0.0(0/3)	0.0(0/9)	0.0(0/3)	0.0(0/9)

表 2.7.3.3－23　Ｚスコアが「3 以上」の被験者におけるＺスコア最大値
（投与開始 3 日後から投与開始 56 日後（中止日を含む））

治験薬投与群	被験者識別コード	評価部位	時点	Ｚスコア最大値
TA-650 群	TA-650KD-[redacted]	右冠動脈	投与開始 3 日後	3.47
TA-650 群	TA-650KD-[redacted]	左冠動脈前下行枝	中止日（投与開始 2 日後）	3.63
TA-650 群	TA-650KD-[redacted]	左冠動脈前下行枝	中止日（投与開始 11 日後）	3.98
VGIH 群	TA-650KD-[redacted]	右冠動脈	中止日（投与開始 9 日後）	3.36
VGIH 群	TA-650KD-[redacted]	右冠動脈	投与開始 7 日後	7.12
VGIH 群	TA-650KD-[redacted]	右冠動脈	中止日（投与開始 2 日後）	6.90

川崎病の急性期である治験薬投与開始から 21 日後までに，1 度でも冠動脈病変が認められた被験者の割合を検討した結果，本剤群は VGIH 群よりも低かった．また，遠隔期となる投与開始 56 日後に冠動脈病変が残存した被験者は本剤群になく，VGIH 群の中止例の 1 名に認められた．

以上より，本剤は，初回 IVIG 療法不応例に標準的に使用されている追加 IVIG 療法と比較

して，冠動脈病変の合併を防ぐ効果が高い可能性が考えられた．

2.7.3.3.2.9　難治性川崎病の有効性に関する文献情報

川崎病の診療ガイドラインや文献報告における本剤の有効性情報を調査した．

2.7.3.3.2.9.1　川崎病の診療ガイドライン

国内の川崎病の診療ガイドラインとして，「川崎病急性期治療のガイドライン（平成 24 年改訂版）」が知られている．本ガイドラインでは，本剤は IVIG 療法不応の追加治療の一つとして推奨されている［5］．また，本剤の有効性・安全性に関する記載として，「日本川崎病学会が 2006～2011 年の間に計 6 回の使用実態全国調査を行ってきたが，計 192 名で使用されており，おおむね 80%近くでは有効であるが，10～15%では解熱していなかった．重篤な副作用は経験されておらず，比較的安全に使用されていた．使用時期が第 10 病日未満であれば，冠動脈瘤を形成する頻度が低いという結果がまとめられている」と記載されている．

次に，2005 年から継続的に行われている本剤の使用実態調査結果の概要を示した．

2005～2007 年の使用実態調査では，急性期川崎病に対する本剤の有用性と安全性について検討された．本剤は，主に IVIG 療法不応の 40 名（1 ヶ月齢～10 歳 6 ヶ月齢）に対し，5 mg/kg の用量で投与されていた．本剤投与前に，冠動脈瘤は 20 名に認められていたが，投与後は 14 名に減少し，冠動脈瘤の増悪は 2 名のみであった．また，本剤は 40 名中 32 名（80%）で「著明な改善効果あり」と担当医師により判定された．本剤の有害事象（本剤との因果関係は言及なし）は 40 名中 3 名に認められ，いずれも軽度の感染症，Infusion reaction 及び発疹であり，重篤な有害事象は認めなかった．これらの結果から，川崎病の難治例では冠動脈瘤を残す危険性（risk）に対し，本剤の副作用は懸念されるが炎症の鎮静効果が期待できる（benefit）というバランスを考えたときには，本剤は有用と記載されていた［9］．

2005～2009 年の使用実態調査（上記調査と対象患者が一部重複して含まれている可能性がある）では，主に IVIG 療法不応の 97 名（2 ヶ月齢～10 歳 5 ヶ月齢）を対象とし，本剤の投与開始病日別に，第 30 病日に冠動脈病変を残存した頻度が検討されていた．本剤が早期（第 4～9 病日）に投与された 45 名では，冠動脈病変の残存した頻度は 11.1%で，そのうち巨大冠動脈瘤は 2.2%であり，投与開始病日が早い方が冠動脈病変の残存する頻度は減少する傾向が示されていた．また，担当医による効果判定は 78.4%が有効で，11.3%が無効であった．本剤の副作用は 97 名中 8 名に認められ，Infusion reaction 6 名，軽度の感染症が 2 名であった．これらの結果から，本剤は初回 IVIG 療法不応例に対する 1 つの有力な治療法とされていた［10］．

海外では，2004 年に米国心臓病学会が作成したガイドラインにおいて，初期治療不応の患者に対する治療の位置付けとして，「インフリキシマブは IVIG やステロイド抵抗性の患者には考慮してもよい」と記載されている［11］．

以上のように，国内外の川崎病の診療ガイドラインでは，本剤は川崎病治療の選択肢の一つとされている．国内の使用実態調査では，IVIG 療法不応の患者に対して解熱効果と冠動脈病変の合併抑制効果が報告されている．また，本剤は第 9 病日までに使用することにより，冠動脈病変の重症化を防止する可能性も示唆されている．

2.7.3.3.2.9.2　川崎病患者に対する有効性に関する論文情報

国内外における川崎病患者に対する本剤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”＋“Kawasaki”）及び医中誌（検索式：“インフリキシマブ”＋“川崎病”）を使用して検索した結果，PubMed では 69 件，医中誌では 204 件（2015 年 3 月 26 日現在）が該当した．そのうち，無作為化比較試験を［表 2.7.3.3－24］に示した．また，10 名以上の患者を対象としたレトロスペクティブ研究報告を[表 2.7.3.3－25]に示した．同一患者について複数の文献報告がされている場合は，代表的な一報を記載した．なお，冠動脈の異常の有無は，各文献内で冠動脈の拡大又は瘤の所見の記載があった場合を異常ありとして記述した．

表 2.7.3.3－24　本剤の川崎病患者に対する文献一覧（無作為化比較試験）

対象患者	患者数 年齢 性別	用量・用法	有効性に関する情報	安全性に関する情報	報告国	文献番号
初回IVIG療法不応の患者	本剤群： 12名 2.4ヶ月齢 ～6歳3ヶ月 男8名 女4名 IVIG群： 12名 3ヶ月齢 ～7歳1ヶ月 男9名 女3名	本剤群： 本剤 5 mg/kg ×単回 IVIG群： IVIG （2 g/kg） ×単回	24時間以内の解熱 本剤群： 11/12名 IVIG群： 8/12名 ・本剤群では，登録時と比較して，治験薬投与終了後2～4週間後の冠動脈内径Zスコアは低下したが，群間に有意な差は認められなかった.	本剤群： 重篤な有害事象：3名 （冠動脈異常2名，薬剤性皮疹1名，急性小脳失調症1名）いずれも，治験薬との因果関係なし IVIG群： 重篤な有害事象：2名 （発熱及び冠動脈異常2名）いずれも，治験薬との因果関係なし	米国	［12］
IVIG未投与の患者	本剤群： 98名 中央値3.0歳 （1歳未満11名） 男60名 女38名 プラセボ群（以下P群）： 98名 中央値2.8歳 （1歳未満9名） 男61名 女37名	本剤群： 本剤 5 mg/kg ×単回 ＋IVIG （2 g/kg） P群： プラセボ ＋IVIG （2 g/kg）	・主要有効性評価項目である治療不応（IVIG投与終了後36時間後～7日後に38℃未満まで解熱しない）割合に群間差なし（本剤群11.2%vs P群11.3%）. ・本剤群では，P群と比較して，有熱期間の減少，IVIG投与終了後24時間後のCRP，好中球数の低下，IVIG投与終了後2週間後の左冠動脈近位部の冠動脈内径Zスコア値の低下が認められた.	本剤群： 重篤な有害事象：22名 （発熱11名，冠動脈異常6名，頭痛2名，溶血性貧血2名，上気道炎1名，乖離性発疹1名） P群： 重篤な有害事象：17名 （発熱11名，冠動脈異常2名，頭痛1名，溶血性貧血1名，腹痛1名，熱傷1名，発作1名，肝炎1名，高血圧1名，電解質異常1名，凝血異常1名）	米国	［13］

表 2.7.3.3－25　本剤の川崎病患者に対する文献一覧（レトロスペクティブ研究）

対象患者	患者数 年齢 性別	用量・用法	有効性に関する情報	安全性に関する情報	報告国	文献番号
追加IVIG療法不応の患者（初回IVIG療法不応2名を含む）	76名 1～10歳 男51名 女25名	5 mg/kg ×単回	本剤投与後48時間時点の解熱：66/76名 （2名は投与前から解熱） 冠動脈： 本剤投与前 異常なし：70名 異常あり：6名 本剤投与後（遠隔期） 異常なし：73名 異常あり：3名 冠動脈病変に対する見解： 本剤及び血漿交換療法は，抗炎症効果に加え，冠動脈病変の進展を抑制できることが示された．	有害事象： 関節炎8名，薬剤性皮疹及び肝機能検査値上昇7名，尿路感染症2名，菌血症1名，静脈炎1名 生命を脅かすような有害事象なし	日本	［14］
追加IVIG療法不応の患者	17名 0.12～13.1歳 男11名　女6名	5 mg/kg ×単回 15名， 10 mg/kg 2名	解熱：13/16名 冠動脈： 本剤投与前 異常なし：5名 異常あり：12名 本剤投与後（時期不明） 異常なし：9名 異常あり：8名	副作用なし	米国	［15］
追加IVIG療法不応の患者	16名 0.2～15.0歳 男13名 女3名	5-6.6 mg/kg ×単回	12時間以内の解熱：13/16名 冠動脈： 本剤投与前 異常なし：1名 異常あり：15名 本剤投与後 （2～28ヶ月，中央値5ヶ月） 異常なし：8名 異常あり：5名 不明：3名 冠動脈病変に対する見解： 本剤は難治性川崎病の治療だけでなく，冠動脈病変の進行に対しても有用であることが示唆された．	副作用： 1名（急性肝炎，有石胆嚢炎）	韓国	［16］

表 2.7.3.3－25　本剤の川崎病患者に対する文献一覧（レトロスペクティブ研究）（続き）

対象患者	患者数 年齢 性別	用量・用法	有効性に関する情報	安全性に関する情報	報告国	文献番号
追加 IVIG 療法不応の患者（1 名 IVIG 未投与の患者を含む）	11 名 1～7.1 歳 男 6 名　女 5 名	5 mg/kg ×単回 10 名 5 mg/kg ×2 回 1 名	解熱：8/11 名 冠動脈： 本剤投与前 異常なし：7 名 異常あり：4 名 本剤投与後（発症 1 ヶ月以降） 異常なし：7 名 異常あり：4 名	副作用なし	日本	［17］
追加 IVIG 療法不応の患者	29 名 3 ヶ月齢～ 9 歳 11 ヶ月 男：21 名 女：8 名	5mg/kg ×単回	24 時間以内の解熱 17/29 名 冠動脈： 本剤投与前 異常なし：19 名 異常あり：10 名 本剤投与後（遠隔期） 異常なし：28 名 異常あり：1 名	不明	日本	［18］
追加 IVIG 療法不応の患者（初回 IVIG 療法不応 1 名を含む）	26 名（再発時に本剤を再投与した患者は重複して数えた） 4 ヶ月齢～ 7 歳 9 ヶ月 男：17 名 女：7 名	5mg/kg ×単回	24 時間以内の解熱：23/26 名 心合併症： 本剤投与前 なし：12 名 あり：14 名 本剤投与後（発症 1 ヶ月時） なし：16 名 あり：10 名 （冠動脈病変 9 名，僧帽弁閉鎖不全 1 名） 心合併症に対する見解： 本剤投与により急性期の心合併症は，遠隔期にはほぼ regression するなど遠隔期効果は良好であった.	副作用： 皮膚症状 7 名 感染症 4 名 一過性発熱 3 名 血便 1 名 一過性房室ブロック 1 名 一過性肝障害 1 名	日本	［19］

本剤を使用した無作為化試験は，海外で行われた 2 試験が確認できた．1 試験は，本治験と同じ初回 IVIG 療法不応例を対象に本剤と追加 IVIG（2 g/kg）療法を比較した試験［12］で，もう 1 試験は初回 IVIG 療法を実施していない患者を対象に，初回 IVIG（2 g/kg）療法への本剤の上乗せ効果についてプラセボと比較した試験［13］であった.

初回 IVIG 療法不応例を対象に本剤と追加 IVIG（2 g/kg）療法を比較した試験では，解熱率は本剤群 91.7%（11/12 名），追加 IVIG 群 66.7%（8/12 名）であった．また，本剤群では，投

与前と比較して，炎症パラメータ（白血球数，好中球数，CRP）は投与終了 24 時間後には低下が認められ，冠動脈内径値の Z スコアは投与終了 2～4 週間後にかけて低下した．なお，本報告は本治験と同様に初回 IVIG 療法不応例を対象患者としたが，初回 IVIG 不応例の定義は異なっていた．本報告は「初回 IVIG 投与後 48 時間～7 日後までの間に 38℃以上の発熱を認めた患者」という規定であり，本治験の「初回 IVIG 投与終了後 24～36 時間後も 38℃以上の発熱が持続し，炎症マーカーは投与前よりも悪化した患者」という規定とは異なっていることから，対象患者の重症度は異なる可能性が考えられた．

初回 IVIG 療法を実施していない川崎病患者を対象に，初回 IVIG（2 g/kg）療法への本剤の上乗せ効果についてプラセボと比較した試験では，主要有効性評価項目である治療不応（IVIG 投与終了後 36 時間～7 日後に解熱しない）の患者の割合は，本剤群 11.2%（11/98 名），プラセボ群 11.3%（11/97 名）と，群間に差はなかった．一方，副次評価項目のうち，有熱期間，炎症パラメータ（好中球数，CRP）及び左冠動脈近位部の冠動脈内径値の Z スコアでは，本剤群はプラセボ群と比較して改善傾向が認められた．

レトロスペクティブな研究報告では，本剤は，既存治療でコントロールできず，追加 IVIG 療法などが複数回実施された患者に対する使用が多かった［14］［15］［16］［17］［18］［19］．多くの患者は本治験と同様に 5 mg/kg の用量で本剤を単回投与されており，本剤を投与された約 60～90%の患者で，本剤投与開始後 48 時間以内には解熱した．また，本剤の抗炎症効果に伴い，冠動脈病変の進展や合併の抑制効果を示唆する報告も確認できた［14］［16］［19］．その他の研究報告では，本剤投与後は冠動脈の異常が認められた患者数は減少する傾向が認められた．また，本剤を起因として冠動脈病変が悪化したという報告は確認できなかった．

以上のように，国内外の文献情報では，本剤は，既存治療では炎症を鎮静化できずに追加 IVIG 療法などが複数回実施された難治性川崎病患者への使用経験が多く，初回 IVIG 療法不応例への使用は少なかった．本剤の用量は主に 5 mg/kg 単回で投与され，投与後には本治験結果と同様に，速やかな解熱効果や抗炎症効果が認められていた．また，本剤は冠動脈病変の合併抑制効果を期待できる薬剤としての報告が多く，第 9 病日までに本剤を使用することで冠動脈病変を合併する頻度を低減できる可能性も示唆されていた．これらの報告は本治験で確認された結果と異なるものではなかった．

本剤 5 mg/kg 単回投与は，初回 IVIG 療法不応例に限らず，追加 IVIG 療法やその他の追加治療の後に使用されても有効である可能性が示唆された．本治験においては，本剤の有効性を検討した患者は限られているが，国内外の文献情報からも同様の有効性を示す報告が多く確認できたことから，本治験の有効性成績に関する解釈は妥当であると考える．

2.7.3.3.2.10　有効性のまとめ

主要有効性評価項目である治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率の点推定値（95%信頼区間）は，本剤群 76.7%（56.6～96.7%），VGIH 群 37.0%（11.9～62.1%）であり，本剤の解熱率は

VGIH 群よりも高かった（p=0.023）．本剤群では 6 割を超える被験者が投与開始 24 時間以内に解熱しており，2 割であった VGIH 群より速やかな解熱効果が認められた．また，本剤群の有熱期間はVGIH群よりも短く,解熱しない被験者の割合もVGIH群よりも早く減少した．更に，登録被験者の累積率が 20，50，75 及び 100%における本剤群と VGIH 群の投与開始 48 時間以内の解熱率の群間差は，それぞれ，50.0%，37.5%，50.0%，41.7%であり，いずれの累積率でも本剤群の投与開始 48 時間以内の解熱率は VGIH 群よりも一貫して上回った. 本治験は目標被験者数に至らず終了したが，VGIH 群を上回る有効性が一貫して見られたことから，被験者が増えても，本剤群の改善効果が追加 IVIG 療法を大きく下回る可能性は低いと考えらえた．

治験薬のみで追加治療を必要とせずに発熱などの急性期炎症に対する治療をコントロールできた割合として，投与開始 7 日後及び 14 日後の急性期治療有効率を検討した．その結果，本剤群はそれぞれ 81.3%，75.0%，VGIH 群はそれぞれ 46.7%，40.0%であり，解熱効果と同様に高い有効性が確認され，本剤群は VGIH 群よりも，更なる追加治療を必要とせずに急性期の炎症反応を鎮静化できるものと考えられた．

急性期主要症状数の推移においても，本剤群は VGIH 群よりも速やかに症状数が減少する傾向が認められた. また, 川崎病において変動することが知られている白血球数, 好中球数, 血小板数，アルブミン及び CRP はいずれも改善し，群間で大きく異なる傾向は認められなかった．血中 IL-6 においても，両群共に改善した．

急性期の川崎病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いる［5］．川崎病の急性期である投与開始 21 日後までに，1 度でも冠動脈病変が認められた被験者の割合を冠動脈病変の発現率として検討した. 本剤群は 6.3%（1/16 名）であり, VGIH 群の 20.0%（3/15 名）よりも低かった．また，遠隔期となる投与開始 56 日後に冠動脈病変が残存した被験者は本剤群になく，VGIH 群では中止例の 1 名に認められた．冠動脈病変を発現した本剤群の 1 名は，投与開始 56 日後には冠動脈内径は退縮した（内径最大値 3.11 mm）．VGIH 群の 3 名のうち 2 名は，投与開始 56 日後には冠動脈内径は退縮した（内径最大値それぞれ 5.26 mm, 3.14 mm）が，残り 1 名は投与開始 96 日後でも冠動脈瘤に変化はなく，引き続き経過観察が必要となった（投与開始 56 日後の内径最大値 9.35 mm）.

また，小児では性別や年齢により冠動脈内径値の大きさは異なることから，冠動脈内径値の Z スコアを算出して解析した．すべての部位において冠動脈内径値の Z スコアは「2.5 未満」の被験者が大半を占め，両群共に「2.5 以上 3 未満」,「3 以上」となる被験者は少なかった．治験薬投与開始 3 日後から投与開始 56 日後（中止日含む）までに，いずれかの部位で Z スコアが 2.5 以上となった被験者は，本剤群は 16 名中 4 名，VGIH 群は 15 名中 3 名で，Z スコアが「3 以上」の被験者は，両群共に 3 名であった．本剤群の Z スコア最大値は 3.98（左冠動脈前下行枝）で VGIH 群の 7.12（右冠動脈）よりも低値であった．Z スコアが「3 以上」を示した被験者のうち，実測値で冠動脈病変ありに該当した被験者は本剤群 1 名と VGIH 群 3 名であった．

以上より，初回 IVIG 療法不応の難治性川崎病患者に対し，標準的に使用されている追加

IVIG 療法と比較して，本剤は速やかな抗炎症作用を有し，その結果，冠動脈病変の合併を防ぐことが期待できる．また，いずれの登録被験者累積率による比較でも本剤群の解熱率は VGIH 群を一貫して上回っており，被験者数が増えても本剤群の改善効果が，追加 IVIG 療法を大きく下回る可能性は低いと考えられた．

一方，国内外の文献情報からは，本剤は，既存治療では炎症を鎮静化できずに追加 IVIG 療法などが複数回実施された川崎病患者への使用経験が多かった．本剤の用量は主に 5 mg/kg で単回投与され，投与後には本治験の結果と同様に速やかな解熱効果や抗炎症効果が認められた．更に，本剤は冠動脈病変の合併抑制効果を期待できる薬剤としての報告が多く，第 9 病日までに本剤を使用することで冠動脈病変を合併する頻度を低減できる可能性も示唆された．

また，本治験において VGIH 群で効果不十分により中止した 9 名中 6 名に，追加治療として市販のレミケードが投与された．6 名中 5 名では 3 次治療として市販のレミケードが投与され，残り 1 名については，血漿交換療法実施後，追加 IVIG，シクロスポリン，ウリナスタチンが投与されるも効果不十分のため，最終的に市販のレミケードが投与された．いずれの被験者も市販のレミケード投与後の追加治療は必要なかった．

以上のことから，本剤は初回 IVIG 療法不応例に限らず，追加 IVIG 療法やその他の追加治療の後に本剤が追加されても有効である可能性が示唆された．

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

FAS を対象とした治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率に関する部分集団の検討を［表 2.7.3.3－26］に示した．登録時の年齢（歳）（1 以上 3 未満，3 以上）を部分集団とした解熱率は，本剤群はそれぞれ 75.0%（6/8 名），75.0%（6/8 名）であり，VGIH 群はそれぞれ 14.3%（1/7 名），50.0%（4/8 名）であった．投与開始時体温（℃）（39 未満，39 以上）を部分集団とした解熱率は，本剤群はそれぞれ 100.0%（6/6 名），60.0%（6/10 名）であり，VGIH 群はそれぞれ 33.3%（3/9 名），33.3%（2/6 名）であった．投与開始時 IL-6（pg/mL）（242 未満，242 以上）を部分集団とした解熱率は，本剤群はそれぞれ 100.0%（8/8 名），50.0%（4/8 名）であり，VGIH 群はそれぞれ 57.1%（4/7 名），12.5%（1/8 名）であった．投与開始時 TNFα（pg/mL）（2.38 未満，2.38 以上）を部分集団とした解熱率は，本剤群はそれぞれ 100.0%（8/8 名），50.0%（4/8 名）であり，VGIH 群はそれぞれ 42.9%（3/7 名），25.0%（2/8 名）であった．

また，投与開始前（0 日）の CRP（中央値）に，両群で差が認められたため，リスクスコアの中で CRP が最も高い群馬大学のスコア「10 mg/dL 以上」を参考に，CRP 10 mg/dL をカットオフとして，層別解析を行った．

投与開始時 CRP（mg/dL）（10 未満，10 以上）を部分集団とした解熱率は，本剤群はそれぞれ 75.0%（9/12 名），75.0%（3/4 名）であり，VGIH 群はそれぞれ 25.0%（1/4 名），36.4%（4/11 名）であった．また，主要な解析のモデルで，性別の代わりに投与開始前（0 日）の CRP（10 mg/dL 未満, 10 mg/dL 以上）を説明変数とする調整したモデル解析を行ったところ，

差の推定値は 44.1%，p 値は 0.027 と主要な解析と同様な結果であった．

以上より，いずれの部分集団においても，本剤の治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率は VGIH 群よりも高かった．

表 2.7.3.3－26　治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率（%）に関する部分集団の検討（FAS）

		TA-650群	VGIH群
登録時の年齢（歳）	1以上3未満	75.0(6/8)	14.3(1/7)
	3以上	75.0(6/8)	50.0(4/8)
投与開始時体温（℃）	39未満	100.0(6/6)	33.3(3/9)
	39以上	60.0(6/10)	33.3(2/6)
投与開始時IL-6（pg/mL）*	242未満	100.0(8/8)	57.1(4/7)
	242以上	50.0(4/8)	12.5(1/8)
投与開始時TNFα（pg/mL）*	2.38未満	100.0(8/8)	42.9(3/7)
	2.38以上	50.0(4/8)	25.0(2/8)
投与開始時CRP（mg/dL）	10未満	75.0(9/12)	25.0(1/4)
	10以上	75.0(3/4)	36.4(4/11)

*:Median（IL-6：242pg/mL，TNFα：2.38pg/mL）で分割

次に［表 2.7.3.3－4］において不均衡が認められた CRP を 10 mg/dL 未満と 10 mg/dL 以上で層別した場合の，冠動脈病変の発現率について解析を行った．投与群別の冠動脈病変の発現率を［表 2.7.3.3－27］に示した．

CRP（mg/dL）（10 未満，10 以上）で層別解析した投与群別の投与開始 21 日後まで 1 度でも冠動脈病変のみられた被験者の割合は，本剤群ではそれぞれ 8.3%（1/12 名），0.0%（0/4 名），VGIH 群ではそれぞれ 0.0%（0/4 名），27.3%（3/11 名）であった．CRP の層別した集団の母数が両群で異なるものの，CRP が 10 mg/dL 以上の高い集団でも本剤群の方が冠動脈病変の発現率は低かった．なお，投与開始 21 日後以降，投与開始 56 日後までに新たに冠動脈病変が発現した被験者はなかった．

表 2.7.3.3－27　冠動脈病変の発現率（%）の層別解析（FAS）

		21日後まで1度でも冠動脈病変のみられた被験者		56日後まで1度でも冠動脈病変のみられた被験者	
		TA-650群	VGIH群	TA-650群	VGIH群
全体		6.3(1/16)	20.0(3/15)	6.3(1/16)	20.0(3/15)
CRP[mg/dL]*	10未満	8.3(1/12)	0.0(0/4)	8.3(1/12)	0.0(0/4)
	10以上	0.0(0/4)	27.3(3/11)	0.0(0/4)	27.3(3/11)

＊：治験薬投与前（0日）

近年，川崎病診断時にリスクスコアを用いて，重症例若しくは初回 IVIG 療法不応例を予測することが提唱されている．代表的なものとして，群馬大学，久留米大学，大阪川崎病研究グループのスコアを［表 2.7.3.3－28］に示した．各スコアはそれぞれ 7 項目（血清 Na，治療開始（診断）病日，AST，好中球比率，CRP，血小板数，月齢），5 項目（ALT，治療開

始（診断）病日，CRP，血小板数，月齢），3 項目（AST，総ビリルビン，CRP）からなり，各項目は川崎病の重症例の予測因子である．各スコアはそれぞれ 5 点，3 点，2 点以上で重症例若しくは初回 IVIG 療法不応例になる可能性が高まることが知られており [20] [21] [22]，治験登録時の被験者背景の違いが有効性評価に影響を及ぼす可能性があると考えられる．

また，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]相談[redacted]との機構意見を踏まえ，参考までに治験登録時のデータを用いて，各リスクスコアの各項目及びスコア計による層別解析を行った．なお，リスクスコアを共変量とする調整解析は，VGIH 群の解熱ありの被験者が少なく，最尤推定値が存在しなかったので，モデル解析は実施できなかった．

表 2.7.3.3－28 代表的な IVIG 不応例の予測スコア

群馬大学（小林ら）のスコア（5点以上；感度76%，特異度80%）		
	閾値	点数
血清Na	133 mmol/L以下	2点
治療開始（診断）病日	第4病日以前	2点
AST	100 IU/L以上	2点
好中球比率	80%以上	2点
CRP	10 mg/dL以上	1点
血小板数	$30.0 \times 10^4/mm^3$ 以下	1点
月齢	12ヶ月以下	1点
久留米大学（江上ら）のスコア（3点以上；感度78%，特異度76%）		
	閾値	点数
ALT	80 IU/L以上	2点
治療開始（診断）病日	第4病日以前	1点
CRP	8 mg/dL以上	1点
血小板数	$30.0 \times 10^4/mm^3$ 以下	1点
月齢	6ヶ月以下	1点
大阪川崎病研究グループ（佐野ら）のスコア（2 点以上；感度77%，特異度86%）		
	閾値	点数
AST	200 IU/L以上	1点
総ビリルビン	0.9 mg/dL以上	1点
CRP	7 mg/dL以上	1点

各リスクスコアの各項目及びスコア計の閾値による度数分布を [表 2.7.3.3－29] に示した．CRP 10 mg/dL 以上と血小板数 $30.0 \times 10^4/mm^3$ 以下で層別した場合に，群間で被験者数に差が見られたが，そのほかの項目及びスコア計では，群間で偏りはなく，ほぼ同程度であった．なお，本治験では 1 歳以上 10 歳未満を対象としたため，月齢 6 ヶ月以下及び 12 ヶ月以下の被験者は両群共になかった．CRP 10 mg/dL 以上と 10 mg/dL 未満で層別した場合，それぞれ本剤群は 25.0%（4/16 名），75.0%（12/16 名）であり，VGIH 群は 73.3%（11/15 名），26.7%

（4/15 名）と VGIH 群に CRP 高値の被験者が偏っていた．CRP の 8 mg/dL 以上と 8 mg/dL 未満及び 7 mg/dL 以上と 7 mg/dL 未満では，両群で同程度であった．血小板数 $30.0\times10^4/mm^3$ 以下と $30.0\times10^4/mm^3$ 超で層別した場合，本剤群はそれぞれ 81.3%（13/16 名），18.8%（3/16 名）であり，VGIH 群はそれぞれ 33.3%（5/15 名），66.7%（10/15 名）と本剤群に血小板数が低値の被験者が偏っていた．

表 2.7.3.3－29　各リスクスコアの各項目及びスコア計の閾値による度数分布（FAS）

	項目	閾値	TA-650群	VGIH群
群馬大学（小林ら）のスコア	血清Na	133 mmol/L 以下	6(37.5)	4(26.7)
		上記以外	10(62.5)	11(73.3)
	治療開始（診断）病日	第4病日以前	12(75.0)	9(60.0)
		上記以外	4(25.0)	6(40.0)
	AST	100 IU/L 以上	0(0.0)	1(6.7)
		上記以外	16(100.0)	14(93.3)
	好中球比率	80%以上	5(31.3)	6(40.0)
		上記以外	11(68.8)	9(60.0)
	CRP	10 mg/dL 以上	4(25.0)	11(73.3)
		上記以外	12(75.0)	4(26.7)
	血小板数	30.0×10^4/mm^3 以下	13(81.3)	5(33.3)
		上記以外	3(18.8)	10(66.7)
	月齢	12 カ月以下	0(0.0)	0(0.0)
		上記以外	16(100.0)	15(100.0)
	スコア計	5点以上	5(31.3)	6(40.0)
		上記以外	11(68.8)	9(60.0)
久留米大学（江上ら）のスコア	ALT	80IU/L 以上	2(12.5)	2(13.3)
		上記以外	14(87.5)	13(86.7)
	治療開始（診断）病日	第4病日以前	12(75.0)	9(60.0)
		上記以外	4(25.0)	6(40.0)
	CRP	8 mg/dL 以上	8(50.0)	11(73.3)
		上記以外	8(50.0)	4(26.7)
	血小板数	30.0×10^4/mm^3 以下	13(81.3)	5(33.3)
		上記以外	3(18.8)	10(66.7)
	月齢	6 カ月以下	0(0.0)	0(0.0)
		上記以外	16(100.0)	15(100.0)
	スコア計	3点以上	7(43.8)	6(40.0)
		上記以外	9(56.3)	9(60.0)
大阪川崎病研究グループ（佐野ら）のスコア	AST	200 IU/L 以上	0(0.0)	1(6.7)
		上記以外	16(100.0)	14(93.3)
	総ビリルビン	0.9 mg/dL 以上	3(18.8)	1(6.7)
		上記以外	13(81.3)	14(93.3)
	CRP	7 mg/dL 以上	10(62.5)	12(80.0)
		上記以外	6(37.5)	3(20.0)
	スコア計	2点以上	3(18.8)	2(13.3)
		上記以外	13(81.3)	13(86.7)
合計			16	15

次に，各リスクスコアの各項目及びスコア計の閾値による治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率と冠動脈病変の発現率の層別解析を［表 2.7.3.3－30］に示した．

各項目の閾値で層別解析した投与開始 48 時間以内の解熱率は，両群共に被験者のなかった月齢 12 ヶ月以下及び 6 ヶ月以下，本剤群に被験者のなかった AST 100 IU/L 以上及び 200 IU/L 以上の 4 項目を除き，本剤群で高かった．また，各リスクスコア計で投与開始 48 時間以内の解熱率の層別解析を行った．群馬大学のスコア計（5 点以上，5 点未満）では，本剤群はそれぞれ 40.0%（2/5 名），90.9%（10/11 名）であり，VGIH 群はそれぞれ 0.0%（0/6 名），55.6%（5/9 名）であった．久留米大学のスコア計（3 点以上，3 点未満）では，本剤群はそれぞれ 71.4%（5/7 名），77.8%（7/9 名）であり，VGIH 群はそれぞれ 16.7%（1/6 名），44.4%（4/9

名）であった．大阪川崎病研究グループのスコア計（2 点以上，2 点未満）では，本剤群はそれぞれ 33.3%（1/3 名），84.6%（11/13 名）であり，VGIH 群はそれぞれ 0.0%（0/2 名），38.5%（5/13 名）であった．

冠動脈病変の発現が認められた被験者は全体で 4 名と少ないため，詳細な検討は困難であったが，群馬大学及び久留米大学のスコア計では，高リスクとされている集団に発現する傾向が見られた．各リスクスコア計で層別解析した冠動脈病変の発現率は，群馬大学のスコア計（5 点以上，5 点未満）では，本剤群はそれぞれ 20.0%（1/5 名），0.0%（0/11 名）であり，VGIH 群はそれぞれ 33.3%（2/6 名），11.1%（1/9 名）であった．久留米大学のスコア計（3 点以上，3 点未満）では，本剤群はそれぞれ 14.3%（1/7 名），0.0%（0/9 名）であり，VGIH 群はそれぞれ 33.3%（2/6 名），11.1%（1/9 名）であった．大阪川崎病研究グループのスコア計（2 点以上，2 点未満）では，本剤群はそれぞれ 0.0%（0/3 名），7.7%（1/13 名）であり，VGIH 群はそれぞれ 0.0%（0/2 名），23.1%（3/13 名）であった．

以上より，登録時のデータを用いて，各リスクスコアの各項目及びスコア計の閾値による層別解析を実施したが，いずれにおいても本治験の有効性に大きく影響を及ぼす結果は得られなかった．また，特に各項目及びスコア計の高リスク集団では，どの層においても治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率は本剤群で高く，冠動脈病変の発現率は本剤群で低かった．

表 2.7.3.3－30　各リスクスコアの各項目及びスコア計の層別解析（FAS）

	項目	閾値	治験薬投与開始48時間以内の解熱の有無		冠動脈病変の発現の有無	
			TA-650群	VGIH群	TA-650群	VGIH群
群馬大学（小林ら）のスコア	血清Na	133 mmol/L 以下	66.7(4/6)	0.0(0/4)	16.7(1/6)	25.0(1/4)
		上記以外	80.0(8/10)	45.5(5/11)	0.0(0/10)	18.2(2/11)
	治療開始（診断）病日	第4病日以前	66.7(8/12)	33.3(3/9)	8.3(1/12)	22.2(2/9)
		上記以外	100.0(4/4)	33.3(2/6)	0.0(0/4)	16.7(1/6)
	AST	100 IU/L 以上	0.0(0/0)	0.0(0/1)	0.0(0/0)	0.0(0/1)
		上記以外	75.0(12/16)	35.7(5/14)	6.3(1/16)	21.4(3/14)
	好中球比率	80%以上	40.0(2/5)	0.0(0/6)	20.0(1/5)	33.3(2/6)
		上記以外	90.9(10/11)	55.6(5/9)	0.0(0/11)	11.1(1/9)
	CRP	10 mg/dL 以上	75.0(3/4)	36.4(4/11)	0.0(0/4)	27.3(3/11)
		上記以外	75.0(9/12)	25.0(1/4)	8.3(1/12)	0.0(0/4)
	血小板数	30.0×10^4/mm^3 以下	69.2(9/13)	20.0(1/5)	7.7(1/13)	40.0(2/5)
		上記以外	100.0(3/3)	40.0(4/10)	0.0(0/3)	10.0(1/10)
	月齢	12 カ月以下	0.0(0/0)	0.0(0/0)	0.0(0/0)	0.0(0/0)
		上記以外	75.0(12/16)	33.3(5/15)	6.3(1/16)	20.0(3/15)
	スコア計	5点以上	40.0(2/5)	0.0(0/6)	20.0(1/5)	33.3(2/6)
		上記以外	90.9(10/11)	55.6(5/9)	0.0(0/11)	11.1(1/9)
久留米大学（江上ら）のスコア	ALT	80IU/L 以上	100.0(2/2)	0.0(0/2)	0.0(0/2)	0.0(0/2)
		上記以外	71.4(10/14)	38.5(5/13)	7.1(1/14)	23.1(3/13)
	治療開始（診断）病日	第4病日以前	66.7(8/12)	33.3(3/9)	8.3(1/12)	22.2(2/9)
		上記以外	100.0(4/4)	33.3(2/6)	0.0(0/4)	16.7(1/6)
	CRP	8 mg/dL 以上	75.0(6/8)	36.4(4/11)	12.5(1/8)	27.3(3/11)
		上記以外	75.0(6/8)	25.0(1/4)	0.0(0/8)	0.0(0/4)
	血小板数	30.0×10^4/mm^3 以下	69.2(9/13)	20.0(1/5)	7.7(1/13)	40.0(2/5)
		上記以外	100.0(3/3)	40.0(4/10)	0.0(0/3)	10.0(1/10)
	月齢	6 カ月以下	0.0(0/0)	0.0(0/0)	0.0(0/0)	0.0(0/0)
		上記以外	75.0(12/16)	33.3(5/15)	6.3(1/16)	20.0(3/15)
	スコア計	3点以上	71.4(5/7)	16.7(1/6)	14.3(1/7)	33.3(2/6)
		上記以外	77.8(7/9)	44.4(4/9)	0.0(0/9)	11.1(1/9)
大阪川崎病研究グループ（佐野ら）のスコア	AST	200 IU/L 以上	0.0(0/0)	0.0(0/1)	0.0(0/0)	0.0(0/1)
		上記以外	75.0(12/16)	35.7(5/14)	6.3(1/16)	21.4(3/14)
	総ビリルビン	0.9 mg/dL 以上	33.3(1/3)	0.0(0/1)	0.0(0/3)	0.0(0/1)
		上記以外	84.6(11/13)	35.7(5/14)	7.7(1/13)	21.4(3/14)
	CRP	7 mg/dL 以上	60.0(6/10)	33.3(4/12)	10.0(1/10)	25.0(3/12)
		上記以外	100.0(6/6)	33.3(1/3)	0.0(0/6)	0.0(0/3)
	スコア計	2点以上	33.3(1/3)	0.0(0/2)	0.0(0/3)	0.0(0/2)
		上記以外	84.6(11/13)	38.5(5/13)	7.7(1/13)	23.1(3/13)
合計			75.0(12/16)	33.3(5/15)	6.3(1/16)	20.0(3/15)

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤は臨床現場の使用経験から川崎病の急性期に対して，5 mg/kg の単回静脈内投与で使用されており，「川崎病急性期治療のガイドライン」においても推奨用法・用量とされている［5］．そこで，初回 IVIG 療法不応患者に対する有効性を検討するための本剤の用法・用量を「5 mg/kg の単回静脈内投与」として，治験薬投与開始 56 日後まで評価した．

初回 IVIG 療法不応例において，治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率の点推定値（95%信頼区間）は本剤群 76.7%（56.6～96.7%），VGIH 群 37.0%（11.9～62.1%）であった．本剤群の点推定値（95%信頼区間）は VGIH 群よりも 39.7%（7.3～72.1%）上回っており，本剤群は VGIH 群よりも投与開始 48 時間以内の解熱率が高かった（p＝0.023）．急性期治療有効率（投与開始 7 日後）は本剤群 81.3%（13/16 名），VGIH 群 46.7%（7/15 名）と，本剤群は VGIH 群より高かった．冠動脈病変は本剤群の 6.3%（1/16 名）に発現したが，VGIH 群の 20.0%（3/15 名）より発現率は低かった．また，冠動脈病変が発現した 1 名も投与開始 56 日後には退縮し，

遠隔期に冠動脈病変が残存した被験者はなかった．このことから，真のエンドポイントである冠動脈瘤の発症を抑制できる可能性が高いことが示唆されている．以上より，「5 mg/kg の単回静脈内投与」の用法・用量で本剤の十分な有効性が発揮される．また，本剤群は VGIH 群より速やかに解熱し，冠動脈病変の合併を防ぐ効果も劣ることはなかったことから，本剤は標準療法の追加 IVIG 療法に代替しうる可能性が示唆された．

次に，薬物動態について検討を行った．

本治験において，本剤投与開始 48 時間以内に解熱が認められた被験者及び解熱時点が認められなかった被験者における血清中インフリキシマブ濃度を比較した結果，血清中インフリキシマブ濃度と臨床効果に明確な相関は認められなかった．

また，本治験で得られた川崎病（小児）における血清中インフリキシマブ濃度推移について国内の成人データと比較検討した［表 2.7.3.4－1］，［図 2.7.3.4－1］．なお，比較検討には，成人ではクローン病や関節リウマチなどの既承認疾患で血清中インフリキシマブ濃度推移に大きな違いはないため，本治験と同じ用法用量で行われたクローン病の単回投与時のデータ（試験番号：TA-650-II（CD），本剤投与量 5 mg/kg（単回投与），年齢範囲：21～42 歳）を用いた．

初回 IVIG 療法不応の川崎病被験者における血清中インフリキシマブ濃度は，クローン病被験者と比較して若干低く，$t_{1/2}$ に顕著な違いはなかった．また，本剤投与開始 42 日後に血清中インフリキシマブ濃度を測定した 11 名中 6 名で定量下限未満であり，消失していることが確認された．

以上より，川崎病（小児）において，「本剤 5 mg/kg の単回静脈内投与」による薬物プロファイルは既承認疾患と大きな相違はなく，安全性上で問題となるような事項はなかった．

表 2.7.3.4－1　川崎病被験者及び国内成人クローン病被験者における血清中薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

測定集団	n	C_{max} (μg/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$t_{1/2}$ (day)	AUC (μg•day/mL)
川崎病	12～15	69.80 ± 9.26	179.3 ± 71.2	-	567.5 ± 102.0
国内成人クローン病	7	98.3 ± 25.7	-	8.0 ± 2.3	905 ± 327

国内成人クローン病：治験総括報告書（試験番号：TA-650-II-(CD)-8）から引用

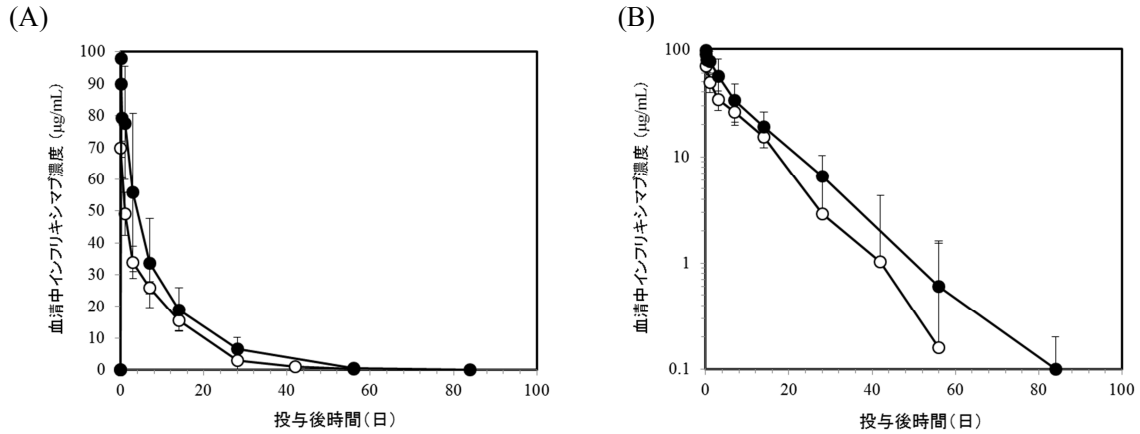


図 2.7.3.4－1　川崎病被験者及びクローン病被験者にインフリキシマブを 5 mg/kg にて単回静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（平均値±標準偏差）

(A) リニアプロット，(B) 片対数プロット

○；川崎病被験者（n=11～16），●；クローン病被験者（n=6～7）

以上より，初回 IVIG 療法不応の川崎病患者に対する用量は，推奨されている用法・用量と同じ，「5 mg/kg，単回静脈内投与」が妥当であると判断した．

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

本治験結果から，川崎病の急性期となる第 30 病日までの期間において，本剤は単回投与により効果が維持することが確認された．

2.7.3.6　付録

表 2.7.3.6－1　被験者単位の有効性評価項目の経時推移一覧表

治験薬群：TA-650群　被験者識別コード：TA-650KD-[redacted]

登録時の年齢（歳）	2	性別	男性

＜体温＞

治験薬投与前（0日）の体温（℃）	37.4
治験薬投与開始日時	20[redacted]
解熱時点の日時※	20[redacted]
投与開始からの有熱期間※	12.0hr

※規定時点から算出

＜その他の有効性評価項目＞

時点	冠動脈内径計測値（mm）				急性期主要症状							臨床検査値（参考）				
	右冠動脈	左冠動脈主幹部	左冠動脈前下行枝	左冠動脈回旋枝	腋窩温37.5℃以上の発熱	両側眼球結膜の充血	口唇又は口腔所見	不定形発疹	四肢末端の変化	非化膿性頸部リンパ節腫脹	総症状数	白血球数（/μL）	好中球数（/μL）	血小板数（×10^4/μL）	アルブミン（g/dL）	CRP（mg/dL）
治験薬投与前（0日）	2.02	2.49	1.99	1.47	○	○	○	○	○	○	6	14330	9386	26.4	2.8	6.453
投与開始1日後							○	○	○	○	4	14260	9126	33.8	3.2	4.197
投与開始3日後	1.90	2.51	2.07	1.46			○				1	8900	3960	59.1	3.7	0.578
投与開始7日後	2.37	2.42	2.17	1.49							0	6720	2755	61.7	4.0	0.112
投与開始14日後	1.87	2.26	2.03	1.46							0	5040	1789	45.6	4.4	0.020
投与開始21日後	2.19	2.58	2.20	1.44							0	6130	1900	25.9	4.8	0.034
投与開始28日後											0	5890	1708	37.6	4.8	0.029
投与開始42日後											0	6110	2718	30.9	4.7	0.033
投与開始56日後	2.22	2.43	1.80	1.50							0	8960	4524	56.6	4.4	0.064
中止日																
中止例の投与開始56日後																

＊：「冠動脈病変あり」に該当

	投与開始7日以内	投与開始14日以内
急性期治療有効例	○	○

○：該当したものを示した

表 2.7.3.6－1 被験者単位の有効性評価項目の経時推移一覧表（続き）

治験薬群：TA-650群　被験者識別コード：TA-650KD-[redacted]

登録時の年齢（歳）	2	性別	女性

＜体温＞

治験薬投与前（0日）の体温（℃）	39.7
治験薬投与開始日時	20[redacted]
解熱時点の日時※	20[redacted]
投与開始からの有熱期間※	12.0hr

※規定時点から算出

＜その他の有効性評価項目＞

時点	冠動脈内径計測値（mm）				急性期主要症状							臨床検査値（参考）				
	右冠動脈	左冠動脈主幹部	左冠動脈前下行枝	左冠動脈回旋枝	皮膚温37.5℃以上の発熱	両側眼球結膜の充血	口唇又は口腔所見	不定形発疹	四肢末端の変化	非化膿性頸部リンパ節腫脹	総症状数	白血球数（/μL）	好中球数（/μL）	血小板数（×10^4/μL）	アルブミン（g/dL）	CRP（mg/dL）
治験薬投与前（0日）	1.76	2.56	2.28	1.82	○		○		○	○	4	18080	14283	41.5	2.5	9.521
投与開始1日後							○			○	2	11730	6040	51.0	2.5	8.548
投与開始3日後	1.85	2.78	2.09	1.83							0	8490	3693	84.1	2.9	2.406
投与開始7日後	2.11	2.52	2.35	1.49							0	10070	5085	111.8	3.9	0.414
投与開始14日後	1.94	2.47	2.15	1.56							0	6470	2685	62.3	4.2	0.041
投与開始21日後	2.10	2.58	2.24	1.61							0	8830	2905	45.0	4.8	0.040
投与開始28日後											0	8540	2946	49.6	4.7	0.045
投与開始42日後											0	9900	5306	42.6	4.7	0.080
投与開始56日後	2.00	2.61	2.13	1.56							0	6910	3109	46.6	4.7	0.033
中止日																
中止例の投与開始56日後																

＊：「冠動脈病変あり」に該当

	投与開始7日以内	投与開始14日以内
急性期治療有効例	○	○

○：該当したものを示した

表 2.7.3.6－1　被験者単位の有効性評価項目の経時推移一覧表（続き）

治験薬群：TA-650群　被験者識別コード：TA-650KD-[redacted]

登録時の年齢(歳)	2	性別	男性

＜体温＞

治験薬投与前(0日)の体温(℃)	40.2
治験薬投与開始日時	2[redacted]
解熱時点の日時※	2[redacted]
投与開始からの有熱期間※	20.0hr

※規定時点から算出

＜その他の有効性評価項目＞

時点	冠動脈内径計測値(mm)				急性期主要症状							臨床検査値(参考)				
	右冠動脈	左冠動脈主幹部	左冠動脈前下行枝	左冠動脈回旋枝	腋窩温37.5℃以上の発熱	両側眼球結膜の充血	口唇又は口腔所見	不定形発疹	四肢末端の変化	非化膿性頸部リンパ節腫脹	総症状数	白血球数(/μL)	好中球数(/μL)	血小板数(×10^4/μL)	アルブミン(g/dL)	CRP(mg/dL)
治験薬投与前（0日）	2.52	2.09	1.85	1.72	○	○	○	○	○	○	6	12710	7244	22.9	2.6	3.401
投与開始1日後					○	○	○		○	○	5	13790	7170	32.6	2.9	6.610
投与開始3日後	2.98	2.60	2.01	1.64							0	11990	4975	64.6	3.6	1.155
投与開始7日後	1.95	2.17	1.85	1.60							0	13720	6722	64.3	3.8	0.245
投与開始14日後	2.80	2.29	1.92	1.73							0	6620	1787	38.2	4.4	0.015
投与開始21日後	2.14	2.62	1.95	1.79							0	13440	6854	28.6	4.6	<0.012
投与開始28日後											0	11510	2704	29.4	5.0	<0.012
投与開始42日後											0	9430	2876	28.2	4.8	<0.012
投与開始56日後	2.46	2.52	2.07	1.71							0	6370	1783	24.8	4.8	<0.012
中止日																
中止例の投与開始56日後																

＊：「冠動脈病変あり」に該当

	投与開始7日以内	投与開始14日以内
急性期治療有効例	○	○

○：該当したものを示した

表 2.7.3.6－1 被験者単位の有効性評価項目の経時推移一覧表（続き）

治験薬群：TA-650群　被験者識別コード：TA-650KD-[redacted]

登録時の年齢（歳）	3	性別	男性

＜体温＞

治験薬投与前（0日）の体温（℃）	38.0
治験薬投与開始日時	20[redacted]
解熱時点の日時※	20[redacted]
投与開始からの有熱期間※	24.0hr

※規定時点から算出

＜その他の有効性評価項目＞

時点	冠動脈内径計測値（mm）				急性期主要症状							臨床検査値（参考）				
	右冠動脈	左冠動脈主幹部	左冠動脈前下行枝	左冠動脈回旋枝	腋窩温37.5℃以上の発熱	両側眼球結膜の充血	口唇又は口腔所見	不定形発疹	四肢末端の変化	非化膿性頸部リンパ節腫脹	総症状数	白血球数（/μL）	好中球数（/μL）	血小板数（×10^4/μL）	アルブミン（g/dL）	CRP（mg/dL）
治験薬投与前（0日）	2.02	2.61	2.37	1.76	○	○	○	○	○	○	6	14120	11154	23.1	1.9	8.124
投与開始1日後					○	○	○	○	○	○	6	16210	11168	25.6	2.0	8.868
投与開始3日後	2.02	2.28	2.19	1.74					○	○	2	11420	6452	40.3	2.4	3.293
投与開始7日後	2.10	2.44	2.03	2.12					○		1	8740	3801	46.4	3.4	0.596
投与開始14日後	2.14	2.64	2.32	1.70							0	5880	2046	50.4	4.2	0.059
投与開始21日後	2.25	2.68	2.13	1.86							0	6580	1941	28.1	4.3	0.019
投与開始28日後											0	7160	2062	32.9	4.5	<0.012
投与開始42日後											0	10470	4282	37.3	4.6	0.045
投与開始56日後	2.04	2.55	2.19	1.78							0	7690	2860	35.2	4.7	0.036
中止日																
中止例の投与開始56日後																

＊：「冠動脈病変あり」に該当

	投与開始7日以内	投与開始14日以内
急性期治療有効例	○	○

○：該当したものを示した

表 2.7.3.6－1　被験者単位の有効性評価項目の経時推移一覧表（続き）

治験薬群：TA-650群　被験者識別コード：TA-650KD-[redacted]

登録時の年齢(歳)	2	性別	男性

＜体温＞

治験薬投与前(0日)の体温(℃)	40.2
治験薬投与開始日時	20[redacted]
解熱時点の日時※	-
投与開始からの有熱期間※	-

※規定時点から算出

＜その他の有効性評価項目＞

時点	冠動脈内径計測値(mm)				急性期主要症状							臨床検査値(参考)				
	右冠動脈	左冠動脈主幹部	左冠動脈前下行枝	左冠動脈回旋枝	腋窩温37.5℃以上の発熱	両側眼球結膜の充血	口唇又は口腔所見	不定形発疹	四肢末端の変化	非化膿性頸部リンパ節腫脹	総症状数	白血球数(/μL)	好中球数(/μL)	血小板数(×10^4/μL)	アルブミン(g/dL)	CRP(mg/dL)
治験薬投与前（0日）	2.42	2.39	1.94	1.75	○	○	○	○	○	○	6	19940	16929	29.1	2.2	9.390
投与開始1日後					○	○	○	○	○	○	6	26470	16543	28.3	2.1	11.963
投与開始3日後																
投与開始7日後																
投与開始14日後																
投与開始21日後																
投与開始28日後																
投与開始42日後																
投与開始56日後																
中止日	3.11*	2.30	3.11*	1.68	○	○	○	○	○	○	6	22620	17530	27.5	2.1	12.201
中止例の投与開始56日後	2.04	2.19	2.47	2.24								11770	3531	40.7	4.9	

*:「冠動脈病変あり」に該当

	投与開始7日以内	投与開始14日以内
急性期治療有効例	-	-

○:該当したものを示した

表 2.7.3.6－1 被験者単位の有効性評価項目の経時推移一覧表（続き）

治験薬群：TA-650群　被験者識別コード：TA-650KD-[redacted]

登録時の年齢（歳）	6	性別	男性

＜体温＞

治験薬投与前（0日）の体温（℃）	39.6
治験薬投与開始日時	20[redacted]
解熱時点の日時※	-
投与開始からの有熱期間※	-

※規定時点から算出

＜その他の有効性評価項目＞

時点	冠動脈内径計測値（mm）				急性期主要症状							臨床検査値（参考）				
	右冠動脈	左冠動脈主幹部	左冠動脈前下行枝	左冠動脈回旋枝	腋窩温37.5℃以上の発熱	両側眼球結膜の充血	口唇又は口腔所見	不定形発疹	四肢末端の変化	非化膿性頸部リンパ節腫脹	総症状数	白血球数（/μL）	好中球数（/μL）	血小板数（×10^4/μL）	アルブミン（g/dL）	CRP（mg/dL）
治験薬投与前（0日）	2.39	2.39	2.22	1.77	○	○	○	○	○	○	6	14700	13230	25.0	2.2	7.880
投与開始1日後					○	○	○	○	○	○	6	15100	12910	29.5	2.0	9.360
投与開始3日後																
投与開始7日後																
投与開始14日後																
投与開始21日後																
投与開始28日後																
投与開始42日後																
投与開始56日後																
中止日	2.14	2.34	2.29	1.79	○	○	○	○	○	○	6	17900	14355	38.0	2.0	4.710
中止例の投与開始56日後	2.33	2.43	2.22	-								6200	3217	26.5	4.7	

*：「冠動脈病変あり」に該当

	投与開始7日以内	投与開始14日以内
急性期治療有効例	-	-

○：該当したものを示した

表 2.7.3.6－1　被験者単位の有効性評価項目の経時推移一覧表（続き）

治験薬群：TA-650群　被験者識別コード：TA-650KD-[redacted]

登録時の年齢（歳）	4	性別	女性

＜体温＞

治験薬投与前（0日）の体温（℃）	40.0
治験薬投与開始日時	20[redacted]
解熱時点の日時※	20[redacted]
投与開始からの有熱期間※	7.9hr

※規定時点から算出

＜その他の有効性評価項目＞

時点	冠動脈内径計測値（mm）				急性期主要症状							臨床検査値（参考）				
	右冠動脈	左冠動脈主幹部	左冠動脈前下行枝	左冠動脈回旋枝	腋窩温37.5℃以上の発熱	両側眼球結膜の充血	口唇又は口腔所見	不定形発疹	四肢末端の変化	非化膿性頸部リンパ節腫脹	総症状数	白血球数（/μL）	好中球数（/μL）	血小板数（×10^4/μL）	アルブミン（g/dL）	CRP（mg/dL）
治験薬投与前（0日）	2.14	2.81	2.42	2.32	○	○	○		○	○	5	11100	8047	23.0	2.5	9.650
投与開始1日後						○	○				2	8800	4400	26.3	2.4	9.010
投与開始3日後	2.09	2.40	2.12	2.02							0	7600	1938	43.8	2.8	2.630
投与開始7日後	1.98	2.70	2.12	1.78							0	8800	4664	52.4	3.4	0.290
投与開始14日後	2.33	2.47	2.26	1.61							0	8800	4813	38.9	4.2	0.060
投与開始21日後	2.23	2.46	2.16	1.75							0	8100	4374	26.7	4.2	0.080
投与開始28日後											0	5500	3239	28.9	4.1	0.160
投与開始42日後											0	9600	6192	35.2	4.1	0.410
投与開始56日後	2.09	2.43	2.06	1.92							0	8100	4333	37.1	4.4	0.030
中止日																
中止例の投与開始56日後																

＊：「冠動脈病変あり」に該当

	投与開始7日以内	投与開始14日以内
急性期治療有効例	○	○

○：該当したものを示した

表 2.7.3.6－1　被験者単位の有効性評価項目の経時推移一覧表（続き）

治験薬群：TA-650群　被験者識別コード：TA-650KD-[redacted]

登録時の年齢（歳）	4	性別	男性

＜体温＞

治験薬投与前（0日）の体温（℃）	38.0
治験薬投与開始日時	20[redacted]
解熱時点の日時※	20[redacted]
投与開始からの有熱期間※	4.1hr

※規定時点から算出

＜その他の有効性評価項目＞

時点	冠動脈内径計測値（mm）				急性期主要症状							臨床検査値（参考）				
	右冠動脈	左冠動脈主幹部	左冠動脈前下行枝	左冠動脈回旋枝	腋窩温37.5℃以上の発熱	両側眼球結膜の充血	口唇又は口腔所見	不定形発疹	四肢末端の変化	非化膿性頸部リンパ節腫脹	総症状数	白血球数（/μL）	好中球数（/μL）	血小板数（×10^4/μL）	アルブミン（g/dL）	CRP（mg/dL）
治験薬投与前（0日）	2.05	2.57	2.35	1.72	○	○	○	○	○	○	6	12410	8935	23.9	2.5	6.410
投与開始1日後							○			○	2	10380	5190	33.1	2.8	5.540
投与開始3日後	2.48	2.47	2.07	1.68						○	1	7660	2834	57.2	3.3	1.180
投与開始7日後	2.00	2.32	2.48	2.02							0	7290	2405	62.0	3.5	0.460
投与開始14日後	2.23	2.36	1.73	1.50							0	10320	6016	49.3	4.1	0.030
投与開始21日後	2.29	2.48	1.66	1.54							0	9470	5246	38.1	4.6	0.020
投与開始28日後											0	7750	3875	31.0	4.5	0.020
投与開始42日後											0	8330	4314	34.3	4.4	0.010
投与開始56日後	1.78	2.16	1.70	1.39							0	8510	3744	34.1	4.3	0.080
中止日																
中止例の投与開始56日後																

＊：「冠動脈病変あり」に該当

	投与開始7日以内	投与開始14日以内
急性期治療有効例	○	○

○：該当したものを示した

表 2.7.3.6－1　被験者単位の有効性評価項目の経時推移一覧表（続き）

治験薬群：TA-650群　被験者識別コード：TA-650KD-[redacted]

登録時の年齢（歳）	3	性別	女性

＜体温＞

治験薬投与前（0日）の体温（℃）	40.2
治験薬投与開始日時	20[redacted]
解熱時点の日時※	20[redacted]
投与開始からの有熱期間※	3.8hr

※規定時点から算出

＜その他の有効性評価項目＞

時点	冠動脈内径計測値（mm）				急性期主要症状							臨床検査値（参考）				
	右冠動脈	左冠動脈主幹部	左冠動脈前下行枝	左冠動脈回旋枝	腋窩温37.5℃以上の発熱	両側眼球結膜の充血	口唇又は口腔所見	不定形発疹	四肢末端の変化	非化膿性頸部リンパ節腫脹	総症状数	白血球数（/μL）	好中球数（/μL）	血小板数（×10^4/μL）	アルブミン（g/dL）	CRP（mg/dL）
治験薬投与前（0日）	1.79	-	1.77	1.45	○	○	○	○	○	○	6	10360	6889	25.4	2.7	5.840
投与開始1日後						○	○		○	○	4	6890	2687	30.4	2.5	4.020
投与開始3日後	1.79	-	1.65	1.55			○				1	7440	2157	53.5	3.3	1.290
投与開始7日後	1.80	-	1.54	1.41			○				1	6490	2407	47.1	3.7	0.320
投与開始14日後	1.74	-	1.71	1.45							0	7230	2602	53.7	4.4	0.080
投与開始21日後	1.76	-	1.67	1.57							0	10170	4393	40.3	4.3	0.090
投与開始28日後											0	9040	4212	34.7	4.6	0.040
投与開始42日後											0	9050	4995	39.0	4.5	0.090
投与開始56日後	1.69	-	1.78	1.67							0	9630	4728	42.7	4.5	0.040
中止日																
中止例の投与開始56日後																

*：「冠動脈病変あり」に該当

	投与開始7日以内	投与開始14日以内
急性期治療有効例	○	○

○：該当したものを示した

表 2.7.3.6－1　被験者単位の有効性評価項目の経時推移一覧表（続き）

治験薬群：TA-650群　被験者識別コード：TA-650KD-[redacted]

登録時の年齢(歳)	4	性別	女性

＜体温＞

治験薬投与前(0日)の体温(℃)	39.2
治験薬投与開始日時	20[redacted]
解熱時点の日時※	20[redacted]
投与開始からの有熱期間※	52.1hr

※規定時点から算出

＜その他の有効性評価項目＞

時点	冠動脈内径計測値(mm)				急性期主要症状							臨床検査値(参考)				
	右冠動脈	左冠動脈主幹部	左冠動脈前下行枝	左冠動脈回旋枝	腋窩温37.5℃以上の発熱	両側眼球結膜の充血	口唇又は口腔所見	不定形発疹	四肢末端の変化	非化膿性頸部リンパ節腫脹	総症状数	白血球数(/μL)	好中球数(/μL)	血小板数(×10^4/μL)	アルブミン(g/dL)	CRP(mg/dL)
治験薬投与前（0日）	2.10	1.78	1.76	1.61	○	○	○	○			4	11100	8880	23.9	2.2	11.650
投与開始1日後					○	○	○	○			4	14200	10508	25.7	2.0	14.880
投与開始3日後	2.19	2.13	1.69	1.63		○					1	20500	10865	58.9	2.8	5.000
投与開始7日後	2.31	2.33	1.88	1.50		○					1	16300	9617	52.4	3.1	4.070
投与開始14日後	2.21	2.43	1.69	1.62							0	14500	7540	51.9	3.4	3.830
投与開始21日後																
投与開始28日後																
投与開始42日後																
投与開始56日後																
中止日	2.21	2.01	1.71	1.60	○	○	○	○	○		5	14600	9928	59.3	3.4	6.280
中止例の投与開始56日後	2.11	2.00	1.72	1.47								9700	4462	43.2	4.5	

＊:「冠動脈病変あり」に該当

	投与開始7日以内	投与開始14日以内
急性期治療有効例	○	○

○:該当したものを示した

表 2.7.3.6－1 被験者単位の有効性評価項目の経時推移一覧表（続き）

治験薬群：TA-650群　被験者識別コード：TA-650KD-[redacted]

登録時の年齢(歳)	1	性別	男性

＜体温＞

治験薬投与前(0日)の体温(℃)	39.2
治験薬投与開始日時	20[redacted]
解熱時点の日時※	20[redacted]
投与開始からの有熱期間※	40.0hr

※規定時点から算出

＜その他の有効性評価項目＞

時点	冠動脈内径計測値(mm)				急性期主要症状							臨床検査値(参考)				
	右冠動脈	左冠動脈主幹部	左冠動脈前下行枝	左冠動脈回旋枝	腋窩温37.5℃以上の発熱	両側眼球結膜の充血	口唇又は口腔所見	不定形発疹	四肢末端の変化	非化膿性頸部リンパ節腫脹	総症状数	白血球数(/μL)	好中球数(/μL)	血小板数(×10^4/μL)	アルブミン(g/dL)	CRP(mg/dL)
治験薬投与前（0日）	1.29	1.61	1.52	1.26	○	○	○		○	○	5	14600	10147	24.4	2.0	10.800
投与開始1日後					○		○		○	○	4	10990		25.8	2.1	13.720
投与開始3日後	1.31	1.62	2.00	1.30			○		○		2	14790	7247	47.4	2.3	5.900
投与開始7日後	1.34	2.05	2.52	1.59			○				1	18000	10530	76.6	3.0	1.420
投与開始14日後																
投与開始21日後																
投与開始28日後																
投与開始42日後																
投与開始56日後																
中止日	1.46	1.90	2.85	1.08	○			○	○	○	4	7520	3271	61.4	3.5	0.840
中止例の投与開始56日後	1.19	1.88	1.96	0.99								10760	3066	45.0	4.2	

*:「冠動脈病変あり」に該当

	投与開始7日以内	投与開始14日以内
急性期治療有効例	○	-

○:該当したものを示した

表 2.7.3.6－1　被験者単位の有効性評価項目の経時推移一覧表（続き）

治験薬群：TA-650群　被験者識別コード：TA-650KD-[redacted]

登録時の年齢（歳）	2	性別	女性

＜体温＞

治験薬投与前（0日）の体温（℃）	38.6
治験薬投与開始日時	20[redacted]
解熱時点の日時※	20[redacted]
投与開始からの有熱期間※	4.0hr

※規定時点から算出

＜その他の有効性評価項目＞

時点	冠動脈内径計測値（mm）				急性期主要症状							臨床検査値（参考）				
	右冠動脈	左冠動脈主幹部	左冠動脈前下行枝	左冠動脈回旋枝	腋窩温37.5℃以上の発熱	両側眼球結膜の充血	口唇又は口腔所見	不定形発疹	四肢末端の変化	非化膿性頸部リンパ節腫脹	総症状数	白血球数（/μL）	好中球数（/μL）	血小板数（×10^4/μL）	アルブミン（g/dL）	CRP（mg/dL）
治験薬投与前（0日）	2.07	2.41	2.15	1.71	○	○	○	○	○		5	9300	3999	43.0	2.3	13.190
投与開始1日後							○		○		2	7000	2100	43.8	2.4	7.210
投与開始3日後	2.06	2.30	2.54	1.64			○		○		2	9000	2160	55.3	2.7	2.950
投与開始7日後	2.11	2.48	1.79	1.64							0	12700	8001	57.6	3.5	0.620
投与開始14日後	1.93	2.09	2.01	1.49							0	10600	5618	39.0	3.5	0.480
投与開始21日後	1.67	1.95	1.95	1.50							0	9800	4606	34.8	3.8	1.430
投与開始28日後											0	8300	3486	38.7	3.7	1.690
投与開始42日後											0	8400	2688	39.3	3.5	1.070
投与開始56日後	1.93	2.15	2.47	1.82							0	9000	3600	40.1	4.1	0.080
中止日																
中止例の投与開始56日後																

*：「冠動脈病変あり」に該当

	投与開始7日以内	投与開始14日以内
急性期治療有効例	○	○

○：該当したものを示した

表 2.7.3.6－1　被験者単位の有効性評価項目の経時推移一覧表（続き）

治験薬群：TA-650群　被験者識別コード：TA-650KD-[redacted]

登録時の年齢(歳)	1	性別	男性

＜体温＞

治験薬投与前(0日)の体温(℃)	37.7
治験薬投与開始日時	20[redacted]
解熱時点の日時※	20[redacted]
投与開始からの有熱期間※	8.0hr

※規定時点から算出

＜その他の有効性評価項目＞

時点	冠動脈内径計測値(mm)				急性期主要症状							臨床検査値(参考)				
	右冠動脈	左冠動脈主幹部	左冠動脈前下行枝	左冠動脈回旋枝	腋窩温37.5℃以上の発熱	両側眼球結膜の充血	口唇又は口腔所見	不定形発疹	四肢末端の変化	非化膿性頸部リンパ節腫脹	総症状数	白血球数(/μL)	好中球数(/μL)	血小板数(×10^4/μL)	アルブミン(g/dL)	CRP(mg/dL)
治験薬投与前（0日）	1.85	1.92	1.88	1.27	○	○	○	○	○	○	6	10900	6540	21.7	2.5	4.350
投与開始1日後						○	○	○		○	4	11100	5661	26.5	2.2	3.990
投与開始3日後	2.02	1.99	1.77	1.39			○	○			2	8400	3108	44.3	2.5	1.540
投与開始7日後	1.94	2.13	1.87	1.46			○				1	8100	2065	46.1	3.1	0.190
投与開始14日後	1.84	2.12	1.88	1.11							0	6500	845	21.5	4.0	0.040
投与開始21日後	1.85	2.00	1.72	1.22							0	7800	1404	17.5	4.4	0.030
投与開始28日後											0	7300	1460	20.5	4.5	0.010
投与開始42日後											0	7000	630	21.1	4.8	0.040
投与開始56日後	2.05	2.00	1.68	1.32							0	7000	2170	22.5	4.6	0.020
中止日																
中止例の投与開始56日後																

*：「冠動脈病変あり」に該当

	投与開始7日以内	投与開始14日以内
急性期治療有効例	○	○

○：該当したものを示した

表 2.7.3.6－1　被験者単位の有効性評価項目の経時推移一覧表（続き）

治験薬群：TA-650群　被験者識別コード：TA-650KD-[redacted]

登録時の年齢(歳)	2	性別	男性

＜体温＞

治験薬投与前(0日)の体温(℃)	40.5
治験薬投与開始日時	20[redacted]
解熱時点の日時※	-
投与開始からの有熱期間※	-

※規定時点から算出

＜その他の有効性評価項目＞

時点	冠動脈内径計測値(mm)				急性期主要症状							臨床検査値(参考)				
	右冠動脈	左冠動脈主幹部	左冠動脈前下行枝	左冠動脈回旋枝	腋窩温37.5℃以上の発熱	両側眼球結膜の充血	口唇又は口腔所見	不定形発疹	四肢末端の変化	非化膿性頸部リンパ節腫脹	総症状数	白血球数(/μL)	好中球数(/μL)	血小板数(×10^4/μL)	アルブミン(g/dL)	CRP(mg/dL)
治験薬投与前（0日）	1.77	2.20	1.96	1.25	○	○	○	○		○	5	7500	5850	16.5	2.3	7.820
投与開始1日後					○	○	○	○		○	5	12000	8580	19.3	2.2	12.110
投与開始3日後																
投与開始7日後																
投与開始14日後																
投与開始21日後																
投与開始28日後																
投与開始42日後																
投与開始56日後																
中止日	1.43	1.99	1.72	1.49	○	○	○	○	○	○	6	12300	8610	23.2	2.0	9.560
中止例の投与開始56日後	-	-	-	-								8400	1848	28.8	4.1	

*:「冠動脈病変あり」に該当

	投与開始7日以内	投与開始14日以内
急性期治療有効例	-	-

○:該当したものを示した

表 2.7.3.6－1 被験者単位の有効性評価項目の経時推移一覧表（続き）

治験薬群：TA-650群　被験者識別コード：TA-650KD-[redacted]

登録時の年齢(歳)	4	性別	女性

＜体温＞

治験薬投与前(0日)の体温(℃)	40.1
治験薬投与開始日時	20[redacted]
解熱時点の日時※	20[redacted]
投与開始からの有熱期間※	7.5hr

※規定時点から算出

＜その他の有効性評価項目＞

時点	冠動脈内径計測値(mm)				急性期主要症状							臨床検査値(参考)				
	右冠動脈	左冠動脈主幹部	左冠動脈前下行枝	左冠動脈回旋枝	腋窩温37.5℃以上の発熱	両側眼球結膜の充血	口唇又は口腔所見	不定形発疹	四肢末端の変化	非化膿性頸部リンパ節腫脹	総症状数	白血球数(/μL)	好中球数(/μL)	血小板数(×10^4/μL)	アルブミン(g/dL)	CRP(mg/dL)
治験薬投与前（0日）	2.45	2.79	2.12	1.76	○		○		○	○	4	11250	9112	23.5	2.4	20.000
投与開始1日後							○		○	○	3	8780	5513	24.8	2.3	19.570
投与開始3日後	1.68	2.80	1.76	1.50						○	1	10190	5227	50.4	2.7	3.780
投与開始7日後	1.77	2.40	1.82	1.68							0	13340	7016	67.4	3.4	1.130
投与開始14日後	1.61	2.42	2.09	1.44							0	8840	3005	53.4	3.5	0.170
投与開始21日後	1.81	2.71	2.19	1.67							0	8890	2747	48.4	4.4	0.020
投与開始28日後											0	9880	5295	40.8	4.6	0.260
投与開始42日後											0	14600	10147	51.4	4.4	0.230
投与開始56日後	1.75	2.47	1.51	1.54							0	8780	4223	44.8	4.7	0.020
中止日																
中止例の投与開始56日後																

*:「冠動脈病変あり」に該当

	投与開始7日以内	投与開始14日以内
急性期治療有効例	○	○

○:該当したものを示した

表 2.7.3.6－1　被験者単位の有効性評価項目の経時推移一覧表（続き）

治験薬群：TA-650群　被験者識別コード：TA-650KD-[redacted]

登録時の年齢（歳）	5	性別	男性

＜体温＞

治験薬投与前（0日）の体温（℃）	37.4
治験薬投与開始日時	20[redacted]
解熱時点の日時※	20[redacted]
投与開始からの有熱期間※	43.9hr

※規定時点から算出

＜その他の有効性評価項目＞

時点	冠動脈内径計測値（mm）				急性期主要症状							臨床検査値（参考）				
	右冠動脈	左冠動脈主幹部	左冠動脈前下行枝	左冠動脈回旋枝	腋窩温37.5℃以上の発熱	両側眼球結膜の充血	口唇又は口腔所見	不定形発疹	四肢末端の変化	非化膿性頸部リンパ節腫脹	総症状数	白血球数（/μL）	好中球数（/μL）	血小板数（×10^4/μL）	アルブミン（g/dL）	CRP（mg/dL）
治験薬投与前（0日）	1.94	2.63	2.09	1.24	○		○	○	○	○	5	19310	15814	33.0	2.9	6.880
投与開始1日後					○						1	16000	11728	32.2	2.8	6.650
投与開始3日後	2.55	2.76	2.23	1.54							0	15810	10608	52.2	3.1	1.800
投与開始7日後	2.08	2.41	2.03	1.45							0	13690	8679	62.7	3.4	0.630
投与開始14日後	1.83	2.42	1.91	1.39							0	7380	3018	45.6	4.0	0.010
投与開始21日後	1.92	2.62	2.12	1.39							0	6050	2099	29.7	4.5	0.010
投与開始28日後											0	5980	2469	29.1	4.6	0.010
投与開始42日後											0	5810	2463	28.9	4.5	0.010
投与開始56日後	1.73	2.47	1.71	1.26							0	6430	2944	30.9	4.3	0.010
中止日																
中止例の投与開始56日後																

＊：「冠動脈病変あり」に該当

	投与開始7日以内	投与開始14日以内
急性期治療有効例	○	○

○：該当したものを示した

表 2.7.3.6－1　被験者単位の有効性評価項目の経時推移一覧表（続き）

治験薬群：VGIH群　被験者識別コード：TA-650KD-[redacted]

登録時の年齢（歳）	1	性別	男性

＜体温＞

治験薬投与前（0日）の体温（℃）	38.8
治験薬投与開始日時	20[redacted]
解熱時点の日時※	20[redacted]
投与開始からの有熱期間※	36.0hr

※規定時点から算出

＜その他の有効性評価項目＞

時点	冠動脈内径計測値（mm）				急性期主要症状							臨床検査値（参考）				
	右冠動脈	左冠動脈主幹部	左冠動脈前下行枝	左冠動脈回旋枝	腋窩温37.5℃以上の発熱	両側眼球結膜の充血	口唇又は口腔所見	不定形発疹	四肢末端の変化	非化膿性頸部リンパ節腫脹	総症状数	白血球数（/μL）	好中球数（/μL）	血小板数（×10^4/μL）	アルブミン（g/dL）	CRP（mg/dL）
治験薬投与前（0日）	1.82	2.52	1.81	1.61	○	○	○	○	○	○	6	18020	11082	48.7	2.6	10.533
投与開始1日後					○	○	○	○	○	○	6	14310	8729	56.3	2.3	11.639
投与開始3日後	1.70	2.48	1.99	1.55		○	○		○	○	4	8610	3573	44.0	2.3	7.862
投与開始7日後	1.61	2.43	1.63	1.80							0	10500	7770	85.0	3.4	0.711
投与開始14日後	1.64	2.30	1.96	1.69							0	7860	4126	66.7	4.4	0.141
投与開始21日後	-	-	-	-							0	9110	1457	43.1	4.4	0.073
投与開始28日後											0	8720	2398	42.0	4.6	0.024
投与開始42日後											0	9210	3555	36.3	4.6	<0.012
投与開始56日後	1.67	2.49	1.72	1.46							0	7870	2203	33.4	4.7	0.022
中止日																
中止例の投与開始56日後																

＊：「冠動脈病変あり」に該当

	投与開始7日以内	投与開始14日以内
急性期治療有効例	○	○

○：該当したものを示した

表 2.7.3.6－1 被験者単位の有効性評価項目の経時推移一覧表（続き）

治験薬群：VGIH群　被験者識別コード：TA-650KD-[redacted]

登録時の年齢(歳)	2	性別	男性

＜体温＞

治験薬投与前(0日)の体温(℃)	39.5
治験薬投与開始日時	20[redacted]
解熱時点の日時※	20[redacted]
投与開始からの有熱期間※	56.1hr

※規定時点から算出

＜その他の有効性評価項目＞

時点	冠動脈内径計測値(mm)				急性期主要症状							臨床検査値(参考)				
	右冠動脈	左冠動脈主幹部	左冠動脈前下行枝	左冠動脈回旋枝	腋窩温37.5℃以上の発熱	両側眼球結膜の充血	口唇又は口腔所見	不定形発疹	四肢末端の変化	非化膿性頸部リンパ節腫脹	総症状数	白血球数(/μL)	好中球数(/μL)	血小板数(×10^4/μL)	アルブミン(g/dL)	CRP(mg/dL)
治験薬投与前（0日）	2.09	2.48	2.00	1.56	○	○	○	○	○	○	6	11510	6388	22.6	2.3	15.655
投与開始1日後					○	○	○	○	○	○	6	13540	9884	26.8	2.2	18.219
投与開始3日後	2.61	2.74	2.24	1.84		○	○		○	○	4	11690	6663	40.3	2.0	8.253
投与開始7日後	2.83	2.68	2.32	2.67			○			○	2	16350	10709	62.2	2.7	1.983
投与開始14日後																
投与開始21日後																
投与開始28日後																
投与開始42日後																
投与開始56日後																
中止日	3.14*	2.64	2.51	2.01							0	11580	6948	55.4	2.9	1.338
中止例の投与開始56日後	2.46	2.63	1.79	1.73								10770	3607	34.3	4.8	

*:「冠動脈病変あり」に該当

	投与開始7日以内	投与開始14日以内
急性期治療有効例	○	-

○:該当したものを示した

表 2.7.3.6－1　被験者単位の有効性評価項目の経時推移一覧表（続き）

治験薬群：VGIH群　被験者識別コード：TA-650KD-[redacted]

登録時の年齢（歳）	4	性別	男性

＜体温＞

治験薬投与前（0日）の体温（℃）	40.7
治験薬投与開始日時	2[redacted]
解熱時点の日時※	2[redacted]
投与開始からの有熱期間※	20.0hr

※規定時点から算出

＜その他の有効性評価項目＞

時点	冠動脈内径計測値（mm）				急性期主要症状							臨床検査値（参考）				
	右冠動脈	左冠動脈主幹部	左冠動脈前下行枝	左冠動脈回旋枝	腋窩温37.5℃以上の発熱	両側眼球結膜の充血	口唇又は口腔所見	不定形発疹	四肢末端の変化	非化膿性頸部リンパ節腫脹	総症状数	白血球数（/μL）	好中球数（/μL）	血小板数（×10^4/μL）	アルブミン（g/dL）	CRP（mg/dL）
治験薬投与前（0日）	2.41	2.57	2.34	1.97	○	○	○		○	○	5	18650	14547	45.5	2.6	10.457
投与開始1日後					○	○	○			○	4	18200	14469	47.0	2.3	11.891
投与開始3日後	2.15	2.54	2.62	2.02		○	○			○	3	10290	5350	67.1	2.5	5.754
投与開始7日後	2.10	2.49	1.98	1.65							0	11520	8236	68.5	3.3	0.560
投与開始14日後	2.32	2.49	1.86	1.78							0	5890	3121	42.1	4.3	0.084
投与開始21日後	1.95	2.47	2.02	1.86							0	6640	3565	32.7	4.3	0.088
投与開始28日後											0	5810	3486	38.4	4.1	0.160
投与開始42日後											0	7330	3665	38.1	4.3	0.021
投与開始56日後	1.98	2.47	1.98	1.71							0	10190	8050	29.9	4.4	4.585
中止日																
中止例の投与開始56日後																

*：「冠動脈病変あり」に該当

	投与開始7日以内	投与開始14日以内
急性期治療有効例	○	○

○：該当したものを示した

表 2.7.3.6－1 被験者単位の有効性評価項目の経時推移一覧表（続き）

治験薬群:VGIH群 被験者識別コード:TA-650KD-[redacted]

登録時の年齢(歳)	3	性別	男性

＜体温＞

治験薬投与前(0日)の体温(℃)	38.6
治験薬投与開始日時	2[redacted]
解熱時点の日時※	-
投与開始からの有熱期間※	-

※規定時点から算出

<その他の有効性評価項目>

時点	冠動脈内径計測値(mm)				急性期主要症状							臨床検査値(参考)				
	右冠動脈	左冠動脈主幹部	左冠動脈前下行枝	左冠動脈回旋枝	腋窩温37.5℃以上の発熱	両側眼球結膜の充血	口唇又は口腔所見	不定形発疹	四肢末端の変化	非化膿性頸部リンパ節腫脹	総症状数	白血球数(/μL)	好中球数(/μL)	血小板数(×10^4/μL)	アルブミン(g/dL)	CRP(mg/dL)
治験薬投与前（0日）	2.24	2.32	1.84	1.65	○	○	○			○	4	20020	16316	41.9	3.2	6.421
投与開始1日後					○	○	○			○	4	19420	14118	53.5	3.0	7.865
投与開始3日後	2.38	2.61	2.27	2.07	○		○			○	3	14530	9153	60.5	2.8	3.549
投与開始7日後																
投与開始14日後																
投与開始21日後																
投与開始28日後																
投与開始42日後																
投与開始56日後																
中止日	2.30	2.50	2.41	1.83	○	○	○				3	14620	9517	61.8	3.0	2.178
中止例の投与開始56日後	2.50	2.42	1.95	1.90								6710	1945	37.2	4.7	

*:「冠動脈病変あり」に該当

	投与開始7日以内	投与開始14日以内
急性期治療有効例	-	-

○:該当したものを示した

表 2.7.3.6－1　被験者単位の有効性評価項目の経時推移一覧表（続き）

治験薬群：VGIH群　被験者識別コード：TA-650KD-[redacted]

登録時の年齢（歳）	3	性別	女性

＜体温＞

治験薬投与前（0日）の体温（℃）	38.9
治験薬投与開始日時	20[redacted]
解熱時点の日時※	20[redacted]
投与開始からの有熱期間※	40.0hr

※規定時点から算出

＜その他の有効性評価項目＞

時点	冠動脈内径計測値（mm）				急性期主要症状							臨床検査値（参考）				
	右冠動脈	左冠動脈主幹部	左冠動脈前下行枝	左冠動脈回旋枝	腋窩温37.5℃以上の発熱	両側眼球結膜の充血	口唇又は口腔所見	不定形発疹	四肢末端の変化	非化膿性頸部リンパ節腫脹	総症状数	白血球数（/μL）	好中球数（/μL）	血小板数（×10^4/μL）	アルブミン（g/dL）	CRP（mg/dL）
治験薬投与前（0日）	2.35	2.21	2.21	1.43	○	○	○	○		○	5	10620	7635	23.7	2.9	10.156
投与開始1日後					○	○	○	○		○	5	9910	7293	27.8	2.5	8.551
投与開始3日後	1.98	2.17	2.02	1.67	○		○			○	3	8980	6151	45.6	2.7	4.593
投与開始7日後	1.91	2.27	1.95	1.68							0	7450	4283	52.4	3.2	0.658
投与開始14日後	2.04	2.17	2.01	1.54							0	3150	1152	37.3	3.8	0.076
投与開始21日後	2.40	2.47	1.95	1.60							0	3480	1190	31.1	4.3	0.046
投与開始28日後											0	4130	1375	35.0	4.2	0.018
投与開始42日後											0	5330	2062	31.9	4.5	0.018
投与開始56日後	2.22	2.28	2.08	1.67							0	5320	2287	34.6	4.7	0.046
中止日																
中止例の投与開始56日後																

＊：「冠動脈病変あり」に該当

	投与開始7日以内	投与開始14日以内
急性期治療有効例	○	○

○：該当したものを示した

表 2.7.3.6－1　被験者単位の有効性評価項目の経時推移一覧表（続き）

治験薬群:VGIH群　被験者識別コード:TA-650KD-[redacted]

登録時の年齢(歳)	3	性別	男性

＜体温＞

治験薬投与前(0日)の体温(℃)	38.7
治験薬投与開始日時	20[redacted]
解熱時点の日時※	-
投与開始からの有熱期間※	-

※規定時点から算出

<その他の有効性評価項目>

時点	冠動脈内径計測値(mm)				急性期主要症状							臨床検査値(参考)				
	右冠動脈	左冠動脈主幹部	左冠動脈前下行枝	左冠動脈回旋枝	腋窩温37.5℃以上の発熱	両側眼球結膜の充血	口唇又は口腔所見	不定形発疹	四肢末端の変化	非化膿性頸部リンパ節腫脹	総症状数	白血球数(/μL)	好中球数(/μL)	血小板数(×10^4/μL)	アルブミン(g/dL)	CRP(mg/dL)
治験薬投与前（0日）	2.67	2.40	2.22	1.79	○	○	○		○	○	5	22960	18827	31.6	1.9	17.764
投与開始1日後																
投与開始3日後																
投与開始7日後																
投与開始14日後																
投与開始21日後																
投与開始28日後																
投与開始42日後																
投与開始56日後																
中止日	2.28	2.41	2.30	1.85	○	○	○		○	○	5	24970	22348	34.7	1.5	19.725
中止例の投与開始56日後	2.73	2.85	2.51	2.02								6700	1742	37.1	4.6	

*:「冠動脈病変あり」に該当

	投与開始7日以内	投与開始14日以内
急性期治療有効例	-	-

○:該当したものを示した

表 2.7.3.6－1　被験者単位の有効性評価項目の経時推移一覧表（続き）

治験薬群：VGIH群　被験者識別コード：TA-650KD-[redacted]

登録時の年齢（歳）	2	性別	男性

＜体温＞

治験薬投与前（0日）の体温（℃）	38.4
治験薬投与開始日時	20[redacted]
解熱時点の日時※	-
投与開始からの有熱期間※	-

※規定時点から算出

＜その他の有効性評価項目＞

時点	冠動脈内径計測値（mm）				急性期主要症状							臨床検査値（参考）				
	右冠動脈	左冠動脈主幹部	左冠動脈前下行枝	左冠動脈回旋枝	腋窩温37.5℃以上の発熱	両側眼球結膜の充血	口唇又は口腔所見	不定形発疹	四肢末端の変化	非化膿性頸部リンパ節腫脹	総症状数	白血球数（/μL）	好中球数（/μL）	血小板数（×10^4/μL）	アルブミン（g/dL）	CRP（mg/dL）
治験薬投与前（0日）	2.50	2.39	2.11	1.48	○			○		○	3	20490	17109	32.7	2.1	15.362
投与開始1日後					○			○		○	3	22420	15873	40.1	1.8	16.124
投与開始3日後																
投与開始7日後																
投与開始14日後																
投与開始21日後																
投与開始28日後																
投与開始42日後																
投与開始56日後																
中止日	2.43	2.52	2.33	1.85	○	○				○	3	21700	15168	51.5	1.9	11.698
中止例の投与開始56日後	2.42	2.41	2.32	1.70								12220	4582	38.1	4.5	

＊：「冠動脈病変あり」に該当

	投与開始7日以内	投与開始14日以内
急性期治療有効例	-	-

○：該当したものを示した

表 2.7.3.6－1　被験者単位の有効性評価項目の経時推移一覧表（続き）

治験薬群：VGIH群　被験者識別コード：TA-650KD-[redacted]

登録時の年齢（歳）	2	性別	女性

＜体温＞

治験薬投与前（0日）の体温（℃）	40.6
治験薬投与開始日時	20[redacted]
解熱時点の日時※	-
投与開始からの有熱期間※	-

※規定時点から算出

＜その他の有効性評価項目＞

時点	冠動脈内径計測値（mm）				急性期主要症状							臨床検査値（参考）				
	右冠動脈	左冠動脈主幹部	左冠動脈前下行枝	左冠動脈回旋枝	破窩温37.5℃以上の発熱	両側眼球結膜の充血	口唇又は口腔所見	不定形発疹	四肢末端の変化	非化膿性頸部リンパ節腫脹	総症状数	白血球数（/μL）	好中球数（/μL）	血小板数（×10^4/μL）	アルブミン（g/dL）	CRP（mg/dL）
治験薬投与前（0日）	1.70	2.74	1.96	1.63	○	○	○	○	○	○	6	12150	8140	27.1	2.7	13.437
投与開始1日後					○	○	○		○	○	5	13540	7744	25.4	2.2	15.397
投与開始3日後																
投与開始7日後																
投与開始14日後																
投与開始21日後																
投与開始28日後																
投与開始42日後																
投与開始56日後																
中止日	1.75	2.44	2.36	1.77	○	○	○		○	○	5	10400	7165	34.2	2.0	11.530
中止例の投与開始56日後	1.59	2.37	1.93	1.65								7910	2815	23.5	4.2	

＊：「冠動脈病変あり」に該当

	投与開始7日以内	投与開始14日以内
急性期治療有効例	-	-

○：該当したものを示した

表 2.7.3.6－1　被験者単位の有効性評価項目の経時推移一覧表（続き）

治験薬群：VGIH群　被験者識別コード：TA-650KD-[redacted]

登録時の年齢（歳）	3	性別	女性

＜体温＞

治験薬投与前（0日）の体温（℃）	38.5
治験薬投与開始日時	20[redacted]
解熱時点の日時※	20[redacted]
投与開始からの有熱期間※	20.0hr

※規定時点から算出

＜その他の有効性評価項目＞

時点	冠動脈内径計測値（mm）				急性期主要症状							臨床検査値（参考）				
	右冠動脈	左冠動脈主幹部	左冠動脈前下行枝	左冠動脈回旋枝	腋窩温37.5℃以上の発熱	両側眼球結膜の充血	口唇又は口腔所見	不定形発疹	四肢末端の変化	非化膿性頸部リンパ節腫脹	総症状数	白血球数（/μL）	好中球数（/μL）	血小板数（×10^4/μL）	アルブミン（g/dL）	CRP（mg/dL）
治験薬投与前（0日）	1.87	2.06	1.93	1.51	○	○	○	○	○	○	6	14000	8540	37.0	2.1	6.050
投与開始1日後					○		○		○	○	4	10700	6152	47.3	2.2	3.530
投与開始3日後	1.98	2.07	1.79	1.40			○				1	6500	3510	55.7	2.4	1.670
投与開始7日後	1.79	1.87	1.71	1.73							0	6900	4036	66.0	3.2	0.310
投与開始14日後	1.86	2.14	1.78	1.60							0	4600	1642	40.3	3.4	1.940
投与開始21日後	1.97	2.05	1.88	1.32							0	4300	1487	47.1	4.0	0.540
投与開始28日後											0	5800	2824	50.4	4.2	0.570
投与開始42日後											0	4500	1732	34.3	4.5	0.020
投与開始56日後	1.85	1.93	1.66	1.53							0	6300	3074	39.5	4.5	0.220
中止日																
中止例の投与開始56日後																

＊：「冠動脈病変あり」に該当

	投与開始7日以内	投与開始14日以内
急性期治療有効例	○	○

○：該当したものを示した

表 2.7.3.6－1　被験者単位の有効性評価項目の経時推移一覧表（続き）

治験薬群：VGIH群　被験者識別コード：TA-650KD-[redacted]

登録時の年齢（歳）	3	性別	男性

＜体温＞

治験薬投与前（0日）の体温（℃）	39.9
治験薬投与開始日時	20[redacted]
解熱時点の日時※	20[redacted]
投与開始からの有熱期間※	20.0hr

※規定時点から算出

＜その他の有効性評価項目＞

時点	冠動脈内径計測値（mm）				急性期主要症状							臨床検査値（参考）				
	右冠動脈	左冠動脈主幹部	左冠動脈前下行枝	左冠動脈回旋枝	腋窩温37.5℃以上の発熱	両側眼球結膜の充血	口唇又は口腔所見	不定形発疹	四肢末端の変化	非化膿性頸部リンパ節腫脹	総症状数	白血球数（/μL）	好中球数（/μL）	血小板数（×10^4/μL）	アルブミン（g/dL）	CRP（mg/dL）
治験薬投与前（0日）	2.06	2.36	2.50	1.96	○	○	○		○	○	5	13600	9792	31.2	2.7	16.170
投与開始1日後					○	○	○				3	12500	7375	35.1	2.2	14.300
投与開始3日後	2.03	2.99	2.28	1.50							0	8300	3735	51.0	2.3	5.810
投与開始7日後	2.05	2.14	2.48	1.68							0	7600	3268	58.2	3.5	0.700
投与開始14日後	2.14	2.36	2.25	1.85							0	7000	2240	53.7	4.4	0.090
投与開始21日後	2.01	2.25	2.16	1.44							0	11200	5264	41.7	4.8	0.030
投与開始28日後											0	8000	3328	37.3	4.5	0.040
投与開始42日後											0	6700	2110	35.3	4.7	0.010
投与開始56日後	1.73	2.30	1.78	1.60							0	7700	3511	36.1	4.7	0.030
中止日																
中止例の投与開始56日後																

＊：「冠動脈病変あり」に該当

	投与開始7日以内	投与開始14日以内
急性期治療有効例	○	○

○：該当したものを示した

表 2.7.3.6－1 被験者単位の有効性評価項目の経時推移一覧表（続き）

治験薬群：VGIH群　被験者識別コード：TA-650KD-[redacted]

登録時の年齢（歳）	1	性別	男性

＜体温＞

治験薬投与前（0日）の体温（℃）	38.7
治験薬投与開始日時	20[redacted]
解熱時点の日時※	-
投与開始からの有熱期間※	-

※規定時点から算出

＜その他の有効性評価項目＞

時点	冠動脈内径計測値（mm）				急性期主要症状							臨床検査値（参考）				
	右冠動脈	左冠動脈主幹部	左冠動脈前下行枝	左冠動脈回旋枝	腋窩温37.5℃以上の発熱	両側眼球結膜の充血	口唇又は口腔所見	不定形発疹	四肢末端の変化	非化膿性頸部リンパ節腫脹	総症状数	白血球数（/μL）	好中球数（/μL）	血小板数（×10^4/μL）	アルブミン（g/dL）	CRP（mg/dL）
治験薬投与前（0日）	1.82	1.90	1.46	1.19	○	○	○	○	○	○	6	16200	12879	27.4	2.3	20.290
投与開始1日後					○	○	○	○	○	○	6	16000	10080	35.0	2.0	23.230
投与開始3日後																
投与開始7日後																
投与開始14日後																
投与開始21日後																
投与開始28日後																
投与開始42日後																
投与開始56日後																
中止日	1.86	2.29	1.99	1.25	○	○	○	○	○	○	6	16200	9072	40.0	1.8	19.650
中止例の投与開始56日後	2.12	2.16	1.56	1.05								11500	2679	30.1	4.1	

＊：「冠動脈病変あり」に該当

	投与開始7日以内	投与開始14日以内
急性期治療有効例	-	-

○：該当したものを示した

表 2.7.3.6－1　被験者単位の有効性評価項目の経時推移一覧表（続き）

治験薬群：VGIH群　被験者識別コード：TA-650KD-[redacted]

登録時の年齢（歳）	2	性別	男性

＜体温＞

治験薬投与前（0日）の体温（℃）	39.1
治験薬投与開始日時	20[redacted]
解熱時点の日時※	-
投与開始からの有熱期間※	-

※規定時点から算出

＜その他の有効性評価項目＞

時点	冠動脈内径計測値（mm）				急性期主要症状							臨床検査値（参考）				
	右冠動脈	左冠動脈主幹部	左冠動脈前下行枝	左冠動脈回旋枝	腋窩温37.5℃以上の発熱	両側眼球結膜の充血	口唇又は口腔所見	不定形発疹	四肢末端の変化	非化膿性頸部リンパ節腫脹	総症状数	白血球数（/μL）	好中球数（/μL）	血小板数（×10^4/μL）	アルブミン（g/dL）	CRP（mg/dL）
治験薬投与前（0日）	2.49	2.53	2.12	1.48	○	○	○	○	○	○	6	11900	8032	32.2	2.8	6.650
投与開始1日後					○	○				○	3	11900	8330	36.2	2.6	7.560
投与開始3日後																
投与開始7日後																
投与開始14日後																
投与開始21日後																
投与開始28日後																
投与開始42日後																
投与開始56日後																
中止日	2.13	2.54	2.22	1.86	○						1	11200	6160	52.2	2.8	2.230
中止例の投与開始56日後	1.51	2.04	1.94	1.14								7900	1967	40.3	4.3	

*：「冠動脈病変あり」に該当

	投与開始7日以内	投与開始14日以内
急性期治療有効例	-	-

○：該当したものを示した

表 2.7.3.6－1 被験者単位の有効性評価項目の経時推移一覧表（続き）

治験薬群：VGIH群　被験者識別コード：TA-650KD-[redacted]

登録時の年齢（歳）	3	性別	男性

＜体温＞

治験薬投与前（0日）の体温（℃）	38.2
治験薬投与開始日時	20[redacted]
解熱時点の日時※	20[redacted]
投与開始からの有熱期間※	52.0hr

※規定時点から算出

＜その他の有効性評価項目＞

時点	冠動脈内径計測値（mm）				急性期主要症状							臨床検査値（参考）				
	右冠動脈	左冠動脈主幹部	左冠動脈前下行枝	左冠動脈回旋枝	腋窩温37.5℃以上の発熱	両側眼球結膜の充血	口唇又は口腔所見	不定形発疹	四肢末端の変化	非化膿性頸部リンパ節腫脹	総症状数	白血球数（/μL）	好中球数（/μL）	血小板数（×10^4/μL）	アルブミン（g/dL）	CRP（mg/dL）
治験薬投与前（0日）	2.52	2.64	2.48	2.38	○	○	○		○	○	5	19600	16268	36.7	1.9	25.660
投与開始1日後					○	○	○		○	○	5	20000	14800	46.7	1.5	20.990
投与開始3日後	3.70*	3.23*	2.92	2.47		○	○		○	○	4	13700	10138	59.2	1.7	7.990
投与開始7日後	5.26*	3.46*	3.73*	3.27*							0	11500	9085	78.9	2.4	0.890
投与開始14日後	4.30*	2.85	2.84	1.96							0	7700	3234	68.8	3.6	0.090
投与開始21日後	4.20*	3.01*	2.61	2.25							0	7900	2686	57.3	4.0	0.030
投与開始28日後											0	6000	1440	52.8	4.4	0.010
投与開始42日後											0	8100	3726	48.3	4.7	0.030
投与開始56日後	2.61	2.76	2.42	2.36							0	6400	2176	47.6	4.5	0.020
中止日																
中止例の投与開始56日後																

*：「冠動脈病変あり」に該当

	投与開始7日以内	投与開始14日以内
急性期治療有効例	○	○

○：該当したものを示した

表 2.7.3.6－1　被験者単位の有効性評価項目の経時推移一覧表（続き）

治験薬群：VGIH群　被験者識別コード：TA-650KD-[redacted]

登録時の年齢（歳）	2	性別	男性

＜体温＞

治験薬投与前（0日）の体温（℃）	40.2
治験薬投与開始日時	2[redacted]
解熱時点の日時※	-
投与開始からの有熱期間※	-

※規定時点から算出

＜その他の有効性評価項目＞

時点	冠動脈内径計測値（mm）				急性期主要症状							臨床検査値（参考）				
	右冠動脈	左冠動脈主幹部	左冠動脈前下行枝	左冠動脈回旋枝	腋窩温37.5℃以上の発熱	両側眼球結膜の充血	口唇又は口腔所見	不定形発疹	四肢末端の変化	非化膿性頸部リンパ節腫脹	総症状数	白血球数（/μL）	好中球数（/μL）	血小板数（×10^4/μL）	アルブミン（g/dL）	CRP（mg/dL）
治験薬投与前（0日）	2.15	2.83	2.25	1.48	○	○	○	○	○	○	6	21300	17253	43.0	2.6	7.450
投与開始1日後					○	○	○	○	○	○	6	26590	18081	39.0	2.2	11.210
投与開始3日後																
投与開始7日後																
投与開始14日後																
投与開始21日後																
投与開始28日後																
投与開始42日後																
投与開始56日後																
中止日	1.95	2.43	2.53	1.62	○	○	○	○	○	○	6	40920	31508	42.1	1.7	13.170
中止例の投与開始56日後	2.38	2.53	2.45	1.92								11650	4601	50.5	4.3	

＊：「冠動脈病変あり」に該当

	投与開始7日以内	投与開始14日以内
急性期治療有効例	-	-

○：該当したものを示した

表 2.7.3.6－1　被験者単位の有効性評価項目の経時推移一覧表（続き）

治験薬群：VGIH群　被験者識別コード：TA-650KD-[redacted]

登録時の年齢（歳）	3	性別	女性

＜体温＞

治験薬投与前（0日）の体温（℃）	37.7
治験薬投与開始日時	2[redacted]
解熱時点の日時※	-
投与開始からの有熱期間※	-

※規定時点から算出

＜その他の有効性評価項目＞

時点	冠動脈内径計測値（mm）				急性期主要症状							臨床検査値（参考）				
	右冠動脈	左冠動脈主幹部	左冠動脈前下行枝	左冠動脈回旋枝	腋窩温37.5℃以上の発熱	両側眼球結膜の充血	口唇又は口腔所見	不定形発疹	四肢末端の変化	非化膿性頸部リンパ節腫脹	総症状数	白血球数（/μL）	好中球数（/μL）	血小板数（×10^4/μL）	アルブミン（g/dL）	CRP（mg/dL）
治験薬投与前（0日）	2.70	2.74	2.87	1.79	○	○	○	○	○	○	6	15260	12513	21.0	2.3	24.410
投与開始1日後					○	○	○	○	○	○	6	20460	17391	24.6	2.1	31.510
投与開始3日後																
投与開始7日後																
投与開始14日後																
投与開始21日後																
投与開始28日後																
投与開始42日後																
投与開始56日後																
中止日	4.06*	2.81	3.15*	1.39	○	○	○				3	15330	11344	30.6	2.1	30.520
中止例の投与開始56日後	7.40*	2.67	9.35*	1.86								7950	3339	31.2	4.6	

*：「冠動脈病変あり」に該当

	投与開始7日以内	投与開始14日以内
急性期治療有効例	-	-

○：該当したものを示した

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 14
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 19
2.7.4.2.1　有害事象の解析 19
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 83
2.7.4.3　臨床検査値の評価 84
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 86
2.7.4.4.1　バイタルサイン 86
2.7.4.4.2　心電図検査，心臓超音波検査 86
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 87
2.7.4.5.1　内因性要因 87
2.7.4.5.2　外因性要因 89
2.7.4.5.3　用量の考察 89
2.7.4.5.4　薬物相互作用 90
2.7.4.5.5　妊娠及び授乳時の使用 90
2.7.4.5.6　過量投与 90
2.7.4.5.7　薬物乱用 90
2.7.4.5.8　離脱症状及び反跳現象 90
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 91
2.7.4.6　市販後データ 91
2.7.4.6.1　薬剤使用状況 91
2.7.4.6.2　クローン病の使用成績調査の結果 92
2.7.4.7　文献情報 93
2.7.4.7.1　川崎病の診療ガイドライン 93
2.7.4.7.2　川崎病患者に対する安全性に関する論文情報 93
2.7.4.8　付録 94

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
BCG	Bacille de Calmette et Guérin	カルメット-ゲラン桿菌
CDAI	Crohn’s Disease Activity Index	クローン病活動性指数
CT 検査	Computed tomography	コンピューター断層検査
dsDNA	double stranded deoxyribonucleic acid	二本鎖 DNA
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
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IVIG	Intravenous Immunoglobulin	静注用人免疫グロブリン
LLT	Lowest Level Terms	下層語
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
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
SD	Standard deviation	標準偏差
SOC	System Organ Class	器官別大分類
VGIH	Venoglobulin® IH	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン（商品名：献血ヴェノグロブリン®IH）

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

TA-650（以下，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, 2015 年 8 月時点では本邦を含め世界 106 ヶ国で 7 疾患に対する承認を受け, 約 244 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 万名以上の市販後データから，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，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での適応が既に承認されている．使用成績調査が完了した適応症では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．

第 22 回川崎病全国調査成績［23］では，川崎病の年齢別の発症数（2 年間）は，3 歳未満の発症割合が全体の 66.2%（17,659/26,691 名），1 歳未満でも 24.2%（6,468/26,691 名）と低年齢に多く発症している．また，治療法として，免疫グロブリン（以下，IVIG）療法を実施されたのは 91.2%（男 91.4%，女 91.0%）で，そのうち 17.0%が不応例である．以上のように，川崎病は乳幼児に好発する疾患であり，初回 IVIG 療法不応例が少ないこと，また，急性期の病態であることから, 初回 IVIG 不応例に対する臨床試験を実施することは容易ではない．

本剤の川崎病に対する使用は，国内外での臨床現場における使用報告は多数あるものの，これまで国内では臨床試験は行われていない．また，海外においても本剤の川崎病に対する開発は行われていない．川崎病治療に対する本剤の医療ニーズは高く，開発要請もあり，TA-650-22 試験（以下，本治験）を実施した．

本剤の川崎病患者に対する安全性は，初回 IVIG 療法不応の川崎病患者を対象に，標準療法である追加 IVIG 療法の一つの VGIH を対照として比較検討した．

次に，本治験で認められた有害事象の内容について，国内で行ったすべての臨床試験の結果（国内臨床試験の本剤群の併合データ，以下，全疾患）と比較検討した．なお，国内臨床試験との比較にあたり，本治験の本剤群は「川崎病」と示した．川崎病と全疾患では，対象患者の年齢が異なるだけでなく，投与回数や観察期間も大きく異なるため，比較検討できることには限界がある．そこで，川崎病患者において新たに留意すべき事象の有無を中心に検討した．

さらに，海外では小児を対象とした 5 つの臨床試験（若年性特発性関節炎を対象とした C0168T32 試験，クローン病を対象とした 3 試験（C0168T23 試験，C0168T47 試験，C0168T55

試験），潰瘍性大腸炎を対象とした C0168T72 試験）が実施されているため，小児の安全性プロファイルを疾患ごとに成人の安全性プロファイルと比較検討した．

併合した国内臨床試験は［表 2.7.4.1－1］に示し，海外で実施された小児対象の臨床試験データは［表 2.7.4.1－2］に示した．

以上のように，安全性プロファイルの検討に際しては，本治験の本剤群と VGIH 群の比較，川崎病と全疾患との比較の順で述べる．

小児を対象とした海外臨床試験については，特別な患者集団及び状況下における安全性［2.7.4.5］の項で，小児と成人のデータを比較し，本剤の安全性評価を補完すべくその結果を記述した．

また，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，市販後データ［2.7.4.6］で評価した．

さらに，川崎病患者に対して本剤を使用した際の安全性に関する文献検索を行った．その結果を［2.7.4.7］に示した．

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-650-22	川崎病	16
	川崎病小計	16
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-650-23	ベーチェット病（腸管型，神経型，血管型）	18
	ベーチェット病（腸管型，神経型，血管型）小計	18
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)]	1,152

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.

表 2.7.4.1－2　小児を対象とした海外臨床試験

試験名	対象疾患	被験者数
C0168T32	若年性特発性関節炎	122
	若年性特発性関節炎小計	122
C0168T23	クローン病（小児）	21
C0168T47	クローン病（小児）	112
C0168T55	クローン病（小児）	6
	クローン病（小児）小計	139
C0168T72	潰瘍性大腸炎（小児）	60
	潰瘍性大腸炎（小児）小計	60
	全疾患計	321

2.7.4.1.1.2　安全性試験の記述

(1) 国内臨床試験

本治験では，登録被験者数 31 名を安全性解析対象とした．登録後に本剤群（5 mg/kg）又は VGIH 群（2 g/kg）にランダム化割付を行い，それぞれ単回投与した．安全性評価項目は有害事象及び副作用（症状，心電図，心臓超音波検査，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体，抗 dsDNA 抗体）とし，治験薬投与開始から投与開始 56 日後まで評価した．また，評価時期は，治験薬投与前（0 日）及び投与開始 1，3，7，14，21，28，42，56 日後とし，中止例は中止時及び投与開始 56 日後とした．

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, 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当治験に参加した 8 名を安全性解析対象とし，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，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 名のうち当治験に参加した 9 名を安全性解析対象とし，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.

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，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.

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，

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当治験に参加した 1 名を安全性解析対象とし，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，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，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，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 ヶ月後まで評価した．

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，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，メトトレキサート（以下，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 名のうち当治験に参加した 129 名を安全性解析対象とし，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，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 又は 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，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，プラセボ又は本剤 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 名のうち当治験に参加した 47 名を安全性解析対象とし，プラセボ又は本剤 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，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，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 2.7.4.1－3]に示した．

治験薬投与後，安全性評価期間中に認められた臨床上好ましくない，又は意図しない兆候（臨床的に意義のある検査値の異常を含む），症状若しくは疾患を有害事象とし，関連性の否定できない有害事象を副作用とした．なお，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 2.7.4.1－3　安全性評価に用いた国内臨床試験一覧

試験番号 （施設数） （解析対象数）	対象 疾患	年齢 性別	試験実施 期間	試験 デザイン	治験薬の投与 用量 × 回数	投与 被験者数	安全性評価項目	安全性 評価期間
TA-650-22 第 III 相 （30 施設） （31 名）	川崎病	1-6 歳 男 21 女 10	2012.5.9 ～ 2014.9.26	ランダム化， 非盲検， 実薬対照， 並行群間	・5 mg/kg× 1 ・VGIH 2 g/kg× 1	16 15	症状，心電図，心臓超音波検査，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体/抗 dsDNA 抗体	56 日間
TA-650-P2-04 前期第 II 相 （7 施設） （13 名）	ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）	18-61 歳 男 11 女 2	19[redacted] ～ 20[redacted]	オープンラベル	・5 mg/kg × 4 ・10 mg/kg × 4	7 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 第 II 相長期 （5 施設） （8 名）	ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）	25-62 歳 男 6 女 2	20[redacted] ～ 20[redacted]	オープンラベル	・5 mg/kg × 8 ・10 mg/kg × 8	4 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 第 III 相 （7 施設） （12 名）	ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）	31-57 歳 男 9 女 3	20[redacted] ～ 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（第 III 相継続投与試験不参加の場合は 22 週間）
TA-650-12 第 III 相継続 （7 施設） （9 名）	ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）	32-57 歳 男 6 女 3	20[redacted] ～ 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（最長 66 週間）
TA-650-23 第 III 相 （21 施設） （18 名）	腸管型，神経型，血管型ベーチェット病	18-59 歳 男 10 女 8	2012.1.23 ～ 2014.5.23	オープンラベル	・5 mg/kg × 8 ・5 mg/kg ×5 +10 mg/kg × 2 ・5 mg/kg × 6 +10 mg/kg × 2 ・5 mg/kg × 7 +10 mg/kg × 1	15 1 1 1	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-II (CD) 第 II 相 （31 施設） （25 名）	クローン病	20-47 歳 男 20 女 5	19[redacted] ～ 19[redacted]	オープンラベル	・1 mg/kg × 1 ・3 mg/kg × 1 ・5 mg/kg × 1 ・10 mg/kg × 1	3 7 7 8	症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体	12 週間

表 2.7.4.1－3 安全性評価に用いた国内臨床試験一覧（続き）

試験番号 （施設数） （解析対象数）	対象 疾患	年齢 性別	試験実施 期間	試験 デザイン	治験薬の投与 用量 × 回数	投与 被験者数	安全性評価項目	安全性 評価期間
TA-650-P3-04 再投与 （1 施設） （1 名）	クローン病	36 歳 男	20[redacted] ～ 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 長期 （26 施設） （33 名）	クローン病	20-65 歳 男 26 女 7	20[redacted] ～ 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 維持療法 （23 施設） （64 名）	クローン病	18-56 歳 男 49 女 15	20[redacted] ～ 20[redacted]	オープン ラベル	・5 mg/kg × 3 ＋5 mg/kg （8 週間隔） ・5 mg/kg × 3 ＋5 mg/kg （8 週→4 週間隔） ・5 mg/kg × 3	38 19 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 増量 （9 施設） （45 名）	クローン病	17-54 歳 男 31 女 14	2008.12.25 ～ 2010.7.6	オープン ラベル	・5 mg/kg × 1 ＋10 mg/kg （8 週間隔） ・5 mg/kg × 2 ＋10 mg/kg （8 週間隔） ・5 mg/kg × 1 ・5 mg/kg × 2	37 2 4 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（5 mg/kg）：8～16 週間 増量期間 （10 mg/kg）：40 週間
TA-650-II (MRA) 第 II 相 （1 施設） （2 名）	悪性関節リウマチ	54-60 歳 女 2	19[redacted] ～ 19[redacted]	オープン ラベル	・1 mg/kg × 1 ・5 mg/kg × 1	1 1	症状，一般臨床検査，バイタルサイン	4 週間 （効果持続の場合最長 6 ヶ月間）
TA-650-P2-03 初期第 II 相 （52 施設） （91 名）	関節リウマチ	25-74 歳 男 19 女 72	19[redacted] ～ 19[redacted]	オープン ラベル	・1 mg/kg × 3 ・3 mg/kg × 3 ・5 mg/kg × 3	30 31 30	症状，一般臨床検査，バイタルサイン，抗核抗体/抗 dsDNA 抗体	10 週間 （1mg/kg，3 mg/kg） 18 週間 （5 mg/kg）
TA-650-P3-01 第 II/III 相 （64 施設） （147 名）	関節リウマチ	25-74 歳 男 32 女 115	20[redacted] ～ 20[redacted]	プラセボ対照二重盲検	・プラセボ × 3 ・3 mg/kg × 3 ・10 mg/kg × 3 （全例 MTX 併用）	47 49 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 （第 III 相長期投与試験不参加の場合は 26 週間）
TA-650-P3-03 第 III 相長期 （62 施設） （129 名）	関節リウマチ	25-73 歳 男 28 女 101	20[redacted] ～ 20[redacted]	オープン ラベル	・3 mg/kg × 4 （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 第 III 相増量 （88 施設） （327 名）	関節リウマチ	20-74 歳 男 60 女 267	2005.9.15 ～ 2007.5.1	二重盲検（オープンラベル期間あり）	オープン期間 ・3 mg/kg × 3 ブラインド期間 ・3 mg/kg × 5 ・6 mg/kg × 5 ・10 mg/kg × 5 （全例 MTX 併用）	327 99 104 104	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

表 2.7.4.1－3 安全性評価に用いた国内臨床試験一覧（続き）

試験番号 （施設数） （解析対象数）	対象 疾患	年齢 性別	試験実施 期間	試験 デザイン	治験薬の投与 用量 × 回数	投与 被験者数	安全性評価項目	安全性 評価期間
TA-650-14 第 III 相 （65 施設） （208 名）	潰瘍性大腸炎	16-76 歳 男 133 女 75	20[redacted] ～ 20[redacted]	プラセボ対照二重盲検	・プラセボ × 5[1)] ・5 mg/kg × 5[1)]	104 104	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（Mayo スコア不応例は 22 週間）
TA-650-15 第 III 相検証 （28 施設） （54 名）	乾癬（尋常性乾癬，関節症性乾癬）	25-71 歳 男 36 女 18	20[redacted] ～ 20[redacted]	プラセボ対照二重盲検	・プラセボ × 3 ・5 mg/kg × 3	19 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（継続投与試験不参加の場合は 22 週間）
TA-650-16 第 III 相継続 （28 施設） （47 名）	乾癬（尋常性乾癬，関節症性乾癬）	25-71 歳 男 31 女 16	20[redacted] ～ 20[redacted]	オープンラベル（8 週までは二重盲検）	・プラセボ × 1→ 5 mg/kg × 8 ・5 mg/kg × 1→ プラセボ × 2→ 5 mg/kg × 6	15 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 第 III 相長期 （32 施設） （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 男 41 女 23	20[redacted] ～ 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 第 III 相 （10 施設） （33 名）	強直性脊椎炎	17-73 歳 男 30 女 3	20[redacted] ～ 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（最長 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) 小児を対象とした海外臨床試験

若年性特発性関節炎（4～17 歳）を対象とした第 III 相試験（試験番号：C0168T32）では 120 名を安全性解析対象とし，プラセボを 0，2，6 週に投与し，本剤 6 mg/kg を 14，16，20 週，以降 8 週間隔で 44 週まで投与した群を Group I とし，本剤 3 mg/kg を 0，2，6，14 週に投与し，16 週のみプラセボ，20 週以降は 8 週間隔で本剤 3 mg/kg を 44 週まで投与した群を Group II とした．投与量ごとの被験者は，Group I が 60 名，Group II が 60 名であった．安全性評価項目は，症状，血液学的検査，バイタルサイン，抗核抗体，二本鎖 DNA 抗体，ATI であり，評価は投与 52 週後（試験終了後，市販のレミケードを投与しない場合は ATI のみ 64 週後）まで行った．

小児（8～17 歳）のクローン病を対象とした第 III 相試験（試験番号：C0168T23）では 21 名を安全性解析対象とし，本剤 1 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 6 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，血液学的検査，バイタルサイン，抗核抗体，二本鎖 DNA 抗体，ATI であり，評価は投与開始 20 週後まで行った．

小児（6～17 歳）のクローン病を対象とした第 III 相試験（試験番号：C0168T47）では 112 名を安全性解析対象とし，本剤 5 mg/kg を 0，2，6 週に投与し，10 週後の評価で応答例と判断された場合は，ランダム化割付けし，5 mg/kg を 8 週間隔で 46 週まで投与，又は 12 週間隔で 42 週まで投与した．10 週評価で不応例と判断された場合は，8 週以降投与を受けず，16 週間の安全性評価を実施し治験終了とした．投与量ごとの被験者は，5 mg/kg の 8 週間隔群が 52 名，5 mg/kg の 12 週間隔群が 51 名であり，10 週後の評価での不応例は 9 名であった．8 週間隔で投与され，その後効果減弱した場合には 10 mg/kg へ増量された．12 週間隔で投与され，その後，最遅の投与日から 8 週間以内で効果減弱となった場合は，その後 10 mg/kg を 8 週間隔で投与された．12 週間隔で投与され，その後最遅の投与日から 8 週から 12 週以内で効果減弱となった場合は，その後 5 mg/kg を 8 週間隔で投与された．安全性評価項目は，症状，血液学的検査，バイタルサイン，抗核抗体，二本鎖 DNA 抗体，ATI であり，評価は投与 54 週後まで行った．

小児（6～11 歳）の炎症性腸疾患を対象とした第 III 相試験（試験番号：C0168T55）ではクローン病患者 6 名を安全性解析対象とし，市販のレミケードによる維持療法（4 回以上の投与）を受けている被験者に本剤 5 mg/kg を単回投与した．安全性評価項目は，症状，血液学的検査，バイタルサイン，ATI であった．評価は各被験者の最終来院時（次回の市販のレミケードの投与予定日の直前まで）であり，最長 14 週間とした．

小児（6～17 歳）の潰瘍性大腸炎を対象とした第 III 相試験（試験番号：C0168T72）では 60 名を安全性解析対象とし，本剤 5 mg/kg を 0，2，6 週に投与し，8 週の評価で応答例と判断された場合は，5 mg/kg を 8 週間隔で 46 週まで投与，又は 12 週間隔で 42 週まで投与した．8 週間隔で投与され，その後効果減弱した場合には 10 mg/kg へ増量された．12 週間隔で投与され，最遅の投与日から 8 週以内に効果減弱となった場合は，その後 10 mg/kg を 8 週間隔で投与され，8 週から 12 週以内で効果減弱となった場合は 5 mg/kg を 8 週間隔で投与された．不応例と判断された場合は，8 週以降投与を受けず，16 週間の安全性評価を実施し治験終了とした．投与量ごとの被験者数は，5 mg/kg の 8 週間隔投与が 22 名，5 mg/kg の 12 週間隔投与が 23 名，8 週以降投与を受けなかったのが 15 名であった．安全性評価項目は，症状，血液学的検査，バイタルサイン，抗核抗体，二本鎖 DNA 抗体，ATI であり，評価は投与開始 54 週後（ATI のみ 62 週後）まで行った．

安全性評価に用いた小児を対象とした海外臨床試験の一覧を[表 2.7.4.1－4]に示した．

臨床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を行った．

表 2.7.4.1－4 安全性評価に用いた小児を対象とした海外臨床試験一覧

試験番号 (施設数) (被験者数)	対象疾患	年齢 性別 人種	試験実施 期間	試験 デザイン	治験薬の投与用量×回数	投与 被験者数	安全性 評価期間
C0168T32 (34 施設) (122 名)	若年性特発性関節炎	4-17 歳 男 20 女 102 白人 103 黒人 2 アジア人 2 その他 11 不明 4	20[redacted] ～ 20[redacted]	二重盲検	・プラセボ ×3→6mg/kg × 6 ・3 mg/kg × 4→プラセボ × 1 →3 mg/kg × 4（全例 MTX 併用）	62 60	52 週間 （試験終了後，市販のレミケードを投与しない場合は ATI のみ 64 週間）
C0168T23 (7 施設) (21 名)	クローン病	11-17 歳 男 15 女 6 白人 19 黒人 2	19[redacted] ～ 19[redacted]	二重盲検	・1mg/kg × 1 ・5mg/kg × 1 ・10mg/kg × 1	6 7 8	20 週間
C0168T47 第 III 相 (34 施設) (112 名)	クローン病	6-17 歳 男 66 女 46 白人 94 黒人 15 アジア人 1 その他 2	20[redacted] ～ 20[redacted]	オープンラベル	・5mg/kg × 3→ 5mg/kg （8 週間隔） ・5mg/kg × 3→ 5mg/kg （8 週間隔） → 10 mg/kg （8 週間隔） ・5mg/kg × 3→ 5mg/kg（12 週間隔） ・5mg/kg × 3→ 5mg/kg（12 週間隔） →10 mg/kg （8 週間隔）若しくは →5 mg/kg （8 週間隔） ・5mg/kg ×3	42 10 26 25 9	54 週間
C0168T55 (2 施設) (6 名)	炎症性腸疾患	9-11 歳 男 2 女 4 白人 6	20[redacted] ～ 20[redacted]	オープンラベル	・5mg/kg × 1	6	5 週間（1 名） 6 週間（2 名） 8 週間（3 名）
C0168T72 (23 施設) (60 名)	潰瘍性大腸炎	6-17 歳 男 28 女 32 白人 49 黒人 5 アジア人 3 その他 3	20[redacted] ～ 20[redacted]	オープンラベル	・5mg/kg × 3→ 5mg/kg （8 週間隔） ・5mg/kg × 3→ 5mg/kg （8 週間隔） →10 mg/kg （8 週間隔） ・5mg/kg × 3→ 5mg/kg（12 週間隔） ・5 mg/kg×3→ 5 mg/kg（12 週間隔） → 5 mg/kg （8 週間隔） ・5 mg/kg×3→ 5 mg/kg（12 週間隔） → 10 mg/kg （8 週間隔） ・5 mg/kg × 3	13 9 9 6 8 15	54 週間 （ATI は 62 週間）

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

本治験を含む国内臨床試験で治験薬（本剤又は VGIH 又はプラセボ）を 1 回以上投与された 1,223 名のうち，本剤を 1 回以上投与された被験者は 1,038 名（川崎病患者 16 名を含む）であった．また， VGIH を 1 回以上投与された被験者は 15 名（本治験の VGIH 群），プラセボを 1 回以上投与された被験者（プラセボ投与前に本剤を投与された被験者は除く）は 170 名（全疾患のプラセボ群）であった．プラセボが投与された被験者のうち，その後に本剤の投与を受けた被験者も含まれており，本剤投与開始前に発現した有害事象はプラセボ群として，本剤開始後に発現した有害事象は本剤群として集計した．

2.7.4.1.2.1　本剤への曝露

投与量別の治験薬投与回数を川崎病と全疾患で集計し，［表 2.7.4.1－5］に示した．

(1)　本治験

本治験での平均投与回数は，本剤群で 1.0 回，VGIH 群で 1.0 回であり，両群で差はなかった．

1 回投与量は, 本剤群で本剤 5 mg/kg が 16 名, VGIH 群では VGIH 2 g/kg が 15 名であった．

(2)　国内臨床試験

平均投与回数は，川崎病で 1.0 回，全疾患で 6.7 回（最小 1 回，最大 30 回）であった．

1 回投与量は川崎病ではすべて 5 mg/kg であったのに対し，全疾患では 5 mg/kg が約 42.6%（442/1,038 名）と最も多く，次いで 3 mg/kg が約 23.8%（247/1038 名）であり，平均投与回数はそれぞれ 7.4 回，5.5 回であった．また，用量変更した被験者については，1 回投与量が 3→6 mg/kg と 3→10 mg/kg への変更が最も多く，それぞれ約 10.0%（104/1038 名）であり，平均投与回数はそれぞれ 7.7 回，7.8 回であった．

以上より，川崎病と全疾患では平均投与回数，１回投与量に大きな差があった．

表 2.7.4.1－5　用量別の治験薬投与回数

	投与群	用量	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
川崎病	TA-650群	5mg/kg	16														-								16	1.0	1	1	16
	VGIH群	2g/kg	15														-								15	1.0	1	1	15
全疾患	プラセボ群	－	12	11	66	25	56										-								170	3.6	1	5	612
	TA-650群	1mg/kg	4	6	24												-								34	2.6	1	3	88
		3mg/kg	15	11	48	36	5	2	43	87							-								247	5.5	1	8	1359
		5mg/kg	34	14	64	13	77	12	8	129	5	34	5	8	9	1	-	6	5	4	4	5	4	1	442	7.4	1	30	3285
		10mg/kg	8	3	6	1		1						3			-								22	3.5	1	12	78
		10→3mg/kg				3	4	3	33								-								43	6.5	4	7	281
		3→6mg/kg				4	4	1	3	92							-								104	7.7	4	8	799
		3→10mg/kg				1	5		3	95							-								104	7.8	4	8	810
		5→10mg/kg		7	3	1	1	26	2	2							-								42	5.2	2	8	218
		計	61	41	145	59	96	45	92	405	5	34	5	11	9	1	-	6	5	4	4	5	4	1	1038	6.7	1	30	6918

10→3mg/kg：RAII/III相試験で10mg/kgが投与され，RAIII相長期試験に移行した被験者
※省略：15～23回投与は該当なし

2.7.4.1.2.2　観察期間

本治験と国内臨床試験の各群の観察期間を［表 2.7.4.1－6］に，用量別の観察期間を［表 2.7.4.1－7］に示した．

(1)　本治験

平均観察期間は，本剤群で 57.1 日，VGIH 群で 57.0 日であり，同程度であった．

用量別の観察期間は，本剤群は 16 名全員が本剤 5 mg/kg を，VGIH 群は 15 名全員が VGIH 2 g/kg を投与され，平均観察期間は前述のとおりそれぞれ 57.1 日，57.0 日であった．

(2)　国内臨床試験

平均観察期間は，川崎病で 57.1 日，全疾患で 327.5 日であった．

また，用量別の観察期間で平均観察期間が最も長かった用量は 3→10 mg/kg で 369.9 日，次いで 5 mg/kg が 366.5 日であった．

以上より，全疾患は川崎病の平均観察期間の約 5.7 倍であり，川崎病と全疾患の観察期間は大きく異なった．

表 2.7.4.1－6　各群の観察期間

	プラセボ群				TA-650群				VGIH群			
	n	Mean	Min	Max	n	Mean	Min	Max	n	Mean	Min	Max
川崎病	-	-	-	-	16	57.1	55	59	15	57.0	53	61
全疾患	170	181.0	78	274	1038	327.5	8	1302	-	-	-	-

※観察期間＝安全性評価期間終了日－治験薬投与開始日＋1

表 2.7.4.1－7　各群の用量別の観察期間

	プラセボ群				TA-650群															
					1mg/kg				3mg/kg				5mg/kg				10mg/kg			
	n	Mean	Min	Max	n	Mean	Min	Max	n	Mean	Min	Max	n	Mean	Min	Max	n	Mean	Min	Max
川崎病	–	–	–	–									16	57.1	55	59				
全疾患	170	181.0	78	274	34	64.4	29	86	247	272.4	8	403	442	366.5	21	1302	22	206.6	85	620

	TA-650群																VGIH群			
	10→3mg/kg				3→6mg/kg				3→10mg/kg				5→10mg/kg							
	n	Mean	Min	Max	n	Mean	Min	Max	n	Mean	Min	Max	n	Mean	Min	Max	n	Mean	Min	Max
川崎病																	15	57.0	53	61
全疾患	43	356.9	212	396	104	363.4	174	386	104	369.9	184	386	42	293.5	127	398	–	–	–	–

10→3mg/kg：RAII/III相試験で10mg/kgが投与され，RAIII相長期試験に移行した被験者

※観察期間＝安全性評価期間終了日－治験薬投与開始日＋1

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

(1)　本治験

本治験における人口統計学的及び他の基準値を［表 2.7.4.1－8］に示した．

被験者の性別について，男性の割合は本剤群 62.5%（10/16 名），VGIH 群 73.3%（11/15 名），登録時の年齢（平均値±SD）は本剤群 2.9±1.4 歳，VGIH 群 2.5±0.8 歳であった．また，身長（平均値±SD）は本剤群 95.8±12.8 cm，VGIH 群 93.0±6.6 cm，体重（平均値±SD）は本剤群 14.40±3.56 kg，VGIH 群 13.23±1.59 kg であり，両群でほぼ同様であった．

また，治験薬投与開始時の川崎病の病日（中央値）は両群共に 7.0 病日であった．登録時及び治験薬投与開始日（0 日）の体温（平均値±SD）は，本剤群はそれぞれ 38.97±0.79℃，39.13±1.11℃，VGIH 群はそれぞれ 38.71±0.89℃，39.10±0.89℃であった．登録時の合併症は，本剤群 43.8%（7/16 名），VGIH 群 40.0%（6/15 名）に認められた．以上のように，治験薬投与前の川崎病の症状や合併症の有無などにおいて，両群でほぼ同様であった．

本治験を開始した 2011 年 11 月時点で定期接種ワクチンと規定されていたワクチンは 8 種あり，本治験の被験者全員が BCG ワクチン，ジフテリアワクチン，破傷風ワクチン，百日咳ワクチン及びポリオワクチンの 5 種の接種を受けていた．任意接種ワクチンでは，両群共に 80%以上の被験者に肺炎球菌ワクチンが，70%以上にインフルエンザ菌 b 型ワクチンが，

また，60%以上にインフルエンザワクチンが接種されていた．感染症の既往歴については，1種類以上既往のあった被験者が，本剤群 18.8%（3/16 名），VGIH 群 26.7%（4/15 名）であった．ワクチン接種歴や感染症の既往歴において，両群でほぼ同様であった．

以上のように，性別や年齢などの被験者背景については，本剤群と VGIH 群でほぼ同様であった．

表 2.7.4.1－8　本治験における人口統計学的及び他の基準値

		FAS		安全性解析対象集団	
		TA-650群	VGIH群	TA-650群	VGIH群
投与された被験者数		16	15	16	15
性別	男	10(62.5)	11(73.3)	10(62.5)	11(73.3)
	女	6(37.5)	4(26.7)	6(37.5)	4(26.7)
登録時の年齢（歳）	1歳以上2歳未満	2(12.5)	2(13.3)	2(12.5)	2(13.3)
	2歳以上10歳以下	14(87.5)	13(86.7)	14(87.5)	13(86.7)
	Mean±SD	2.9±1.4	2.5±0.8	2.9±1.4	2.5±0.8
	Median	2.5	3.0	2.5	3.0
	[Q1 ,Q3]	[2.0 ,4.0]	[2.0 ,3.0]	[2.0 ,4.0]	[2.0 ,3.0]
	Min～Max	1～6	1～4	1～6	1～4
身長（cm）	Mean±SD	95.8±12.8	93.0±6.6	95.8±12.8	93.0±6.6
	Median	94.0	92.0	94.0	92.0
	[Q1 ,Q3]	[86.5 ,102.5]	[89.0 ,96.0]	[86.5 ,102.5]	[89.0 ,96.0]
	Min～Max	75～124	79～105	75～124	79～105
体重（kg）	Mean±SD	14.40±3.56	13.23±1.59	14.40±3.56	13.23±1.59
	Median	13.75	13.20	13.75	13.20
	[Q1 ,Q3]	[11.50 ,16.95]	[12.00 ,14.30]	[11.50 ,16.95]	[12.00 ,14.30]
	Min～Max	8.7～20.5	10.0～16.0	8.7～20.5	10.0～16.0
合併症の有無	あり	7(43.8)	6(40.0)	7(43.8)	6(40.0)
治験薬投与開始時の川崎病の病日（日）	Mean±SD	6.8±0.9	6.9±0.8	6.8±0.9	6.9±0.8
	Median	7.0	7.0	7.0	7.0
	[Q1 ,Q3]	[6.0 ,7.0]	[6.0 ,7.0]	[6.0 ,7.0]	[6.0 ,7.0]
	Min～Max	5～8	5～8	5～8	5～8
川崎病の主要症状					
5日以上続く発熱	あり	16(100.0)	15(100.0)	16(100.0)	15(100.0)
両側眼球結膜の充血	あり	15(93.8)	15(100.0)	15(93.8)	15(100.0)
口唇又は口腔所見（口唇の紅潮，いちご舌，口腔咽頭粘膜のびまん性発赤）	あり	16(100.0)	15(100.0)	16(100.0)	15(100.0)
不定形発疹	あり	16(100.0)	15(100.0)	16(100.0)	15(100.0)
四肢末端の変化（手足の硬性浮腫，掌蹠ないし指趾先端の紅斑）	あり	16(100.0)	15(100.0)	16(100.0)	15(100.0)
非化膿性頸部リンパ節腫脹	あり	15(93.8)	15(100.0)	15(93.8)	15(100.0)
川崎病治療のための初回IVIG製剤の種類					
献血ヴェノグロブリン®IH	使用あり	5(31.3)	3(20.0)	5(31.3)	3(20.0)
献血ベニロン®-I	使用あり	6(37.5)	6(40.0)	6(37.5)	6(40.0)
献血グロベニン®-I	使用あり	3(18.8)	0(0.0)	3(18.8)	0(0.0)
日赤ポリグロビン®N注5%，10%	使用あり	2(12.5)	6(40.0)	2(12.5)	6(40.0)
登録時の体温（℃）	Mean±SD	38.97±0.79	38.71±0.89	38.97±0.79	38.71±0.89
	Median	38.80	38.60	38.80	38.60
	[Q1 ,Q3]	[38.40 ,39.75]	[37.70 ,39.50]	[38.40 ,39.75]	[37.70 ,39.50]
	Min～Max	37.6～40.3	37.6～40.3	37.6～40.3	37.6～40.3
治験薬投与前（0日）の体温（℃）	Mean±SD	39.13±1.11	39.10±0.89	39.13±1.11	39.10±0.89
	Median	39.40	38.80	39.40	38.80
	[Q1 ,Q3]	[38.00 ,40.15]	[38.50 ,39.90]	[38.00 ,40.15]	[38.50 ,39.90]
	Min～Max	37.4～40.5	37.7～40.7	37.4～40.5	37.7～40.7
ワクチン接種歴（接種の有無）					
【定期接種ワクチン接種歴】					
BCGワクチン	接種あり	16(100.0)	15(100.0)	16(100.0)	15(100.0)
ジフテリアワクチン	接種あり	16(100.0)	15(100.0)	16(100.0)	15(100.0)
破傷風ワクチン	接種あり	16(100.0)	15(100.0)	16(100.0)	15(100.0)
百日咳ワクチン	接種あり	16(100.0)	15(100.0)	16(100.0)	15(100.0)
ポリオワクチン	接種あり	16(100.0)	15(100.0)	16(100.0)	15(100.0)
麻疹ワクチン	接種あり	15(93.8)	14(93.3)	15(93.8)	14(93.3)
風疹ワクチン	接種あり	13(81.3)	14(93.3)	13(81.3)	14(93.3)
日本脳炎ワクチン	接種あり	6(37.5)	4(26.7)	6(37.5)	4(26.7)
定期接種ワクチン接種歴	1種以上接種あり	16(100.0)	15(100.0)	16(100.0)	15(100.0)
【任意接種ワクチン接種歴】					
水痘ワクチン	接種あり	6(37.5)	8(53.3)	6(37.5)	8(53.3)
おたふくかぜワクチン	接種あり	8(50.0)	7(46.7)	8(50.0)	7(46.7)
インフルエンザ菌b型ワクチン	接種あり	12(75.0)	14(93.3)	12(75.0)	14(93.3)
肺炎球菌ワクチン	接種あり	13(81.3)	14(93.3)	13(81.3)	14(93.3)
B型肝炎ワクチン	接種あり	0(0.0)	1(6.7)	0(0.0)	1(6.7)
ロタウイルスワクチン	接種あり	1(6.3)	1(6.7)	1(6.3)	1(6.7)
インフルエンザワクチン	接種あり	11(68.8)	9(60.0)	11(68.8)	9(60.0)
任意接種ワクチン接種歴	1種以上接種あり	16(100.0)	15(100.0)	16(100.0)	15(100.0)
感染症の既往歴の有無					
はしか	既往あり	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
風疹	既往あり	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
水ぼうそう	既往あり	2(12.5)	1(6.7)	2(12.5)	1(6.7)
おたふくかぜ	既往あり	0(0.0)	1(6.7)	0(0.0)	1(6.7)
その他	既往あり	1(6.3)	2(13.3)	1(6.3)	2(13.3)
感染症の既往歴	1種以上既往あり	3(18.8)	4(26.7)	3(18.8)	4(26.7)
( ):%					

(2)　国内臨床試験

国内臨床試験における被験者背景を［表 2.7.4.1－9］に示した.

性別について, 男性の割合は川崎病では 62.5%（10/16 名）であり, 全疾患の 42.9%（445/1038 名）よりやや多かった. 登録時の年齢（平均値±SD）は川崎病 2.9±1.4 歳, 全疾患 44.9±14.9 歳, 体重（平均値±SD）は川崎病 14.4±3.6 kg, 全疾患 56.0±12.8 kg であり, 川崎病と全疾患では年齢, 体重共に大きく異なっていた. また, 治験薬初回投与日の免疫調節薬の併用率は, 本治験においては併用を禁止していたため, 川崎病 0.0%（0/16 名）であり, 全疾患では 54.4%（565/1038 名）であった.

以上より, 川崎病と全疾患では, 被験者の年齢や体重などが大きく異なった.

表 2.7.4.1－9　国内臨床試験における被験者背景

		川崎病		全疾患	
		TA-650群	VGIH群	TA-650群	プラセボ群
		(N= 16)	(N= 15)	(N= 1038)	(N= 170)
性別	男	10 (62.5)	11 (73.3)	445 (42.9)	93 (54.7)
	女	6 (37.5)	4 (26.7)	593 (57.1)	77 (45.3)
年齢（歳）	10以下	16 (100.0)	15 (100.0)	16 (1.5)	0 (0.0)
	11～20未満	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (1.1)	5 (2.9)
	20～40未満	0 (0.0)	0 (0.0)	365 (35.2)	66 (38.8)
	40～65未満	0 (0.0)	0 (0.0)	554 (53.4)	88 (51.8)
	65以上	0 (0.0)	0 (0.0)	92 (8.9)	11 (6.5)
	Mean±SD	2.9 ± 1.4	2.5 ± 0.8	44.9 ± 14.9	43.2 ± 13.8
	Median	2.5	3.0	46.0	43.0
	[Q1, Q3]	[2.0 ,4.0]	[2.0 ,3.0]	[33.0 ,57.0]	[31.0 ,55.0]
	Min～Max	1 ～ 6	1 ～ 4	1 ～ 76	16 ～ 72
体重（kg）	20未満	14 (87.5)	15 (100.0)	14 (1.3)	0 (0.0)
	20～50未満	2 (12.5)	0 (0.0)	292 (28.1)	26 (15.3)
	50～60未満	0 (0.0)	0 (0.0)	391 (37.7)	65 (38.2)
	60～70未満	0 (0.0)	0 (0.0)	200 (19.3)	42 (24.7)
	70以上	0 (0.0)	0 (0.0)	141 (13.6)	37 (21.8)
	Mean±SD	14.4 ± 3.6	13.2 ± 1.6	56.0 ± 12.8	60.1 ± 11.1
	Median	13.8	13.2	54.4	59.0
	[Q1, Q3]	[11.5 ,17.0]	[12.0 ,14.3]	[48.0 ,63.0]	[52.0 ,69.0]
	Min～Max	9 ～ 21	10 ～ 16	9 ～ 106	39 ～ 95
免疫調節薬	無	16 (100.0)	15 (100.0)	473 (45.6)	74 (43.5)
	有	0 (0.0)	0 (0.0)	565 (54.4)	96 (56.5)

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

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有害事象として，中止に至った有害事象，感染症，投与時反応（以下，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，肝機能障害，横紋筋融解症）は，［2.7.4.2.1.4］に示した．

有害事象の表示にあたっては，以下の 2 グループに分け集計した．

- 「川崎病」：川崎病を対象とした本治験のデータ．
  - ✧ TA-650 群及び VGIH 群での比較データ．
- 「全疾患」：本剤の安全性が検討された国内臨床試験の併合データ．
  - ✧ TA-650 群では上記川崎病の TA-650 群を加えたデータ．
  - ✧ プラセボ群では国内臨床試験の全疾患でのデータ．

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）Version 17.1 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．

安全性データの要約を［表 2.7.4.2－1］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．

(1) 本治験

有害事象の発現率は，本剤群で 93.8%（15/16 名），VGIH 群で 100.0%（15/15 名）であり，副作用の発現率は，本剤群で 68.8%（11/16 名），VGIH 群で 66.7%（10/15 名）であった．副作用の多くは臨床検査の「二本鎖 DNA 抗体陽性」であり，それ以外の副作用は，本剤群で軽度の「発疹」,「神経痛」の 2 名（各 1 件）のみであった．

重篤な有害事象は，本剤群では認められず，VGIH 群の 1 名に「川崎病」の再燃が認められた．また，両群共に重篤な副作用は認められなかった．

感染症に該当する有害事象の発現率は，本剤群で 37.5%（6/16 名），VGIH 群で 66.7%（10/15 名）であり，両群共に治験薬との関連性はなく，重篤なものはなかった．

Infusion reaction は，本剤群では認められず，VGIH 群で 2 名に認められたが，治験薬との関連性はなく，重篤なものはなかった．

また，両群共に，中止に至った有害事象は認められなかった．

以上より，本剤群と VGIH 群では有害事象の内容に相違はなかった．

(2)　国内臨床試験

全疾患の有害事象及び副作用の発現率は，それぞれ 96.1%（998/1038 名），86.7%（900/1038 名）で，本剤で留意すべき事象である感染症や Infusion reaction の発現率は，それぞれ 64.6%（671/1038 名），28.6%（297/1038 名）であった．重篤な有害事象及び副作用の発現率は，それぞれ 13.9%（144/1038 名），7.2%（75/1038 名）で，重篤な感染症や Infusion reaction の発現率は，それぞれ 5.2%（54/1038 名），0.4%（4/1038 名）であった．

川崎病では，感染症は認められたものの，重篤な有害事象や中止に至った有害事象はなかった．一方，Infusion reaction は軽度な事象を含め 1 件も認められなかった．

川崎病患者に対して本剤を投与した場合のリスクは既承認疾患を大きく上回る可能性は低いと考えられた．

表 2.7.4.2－1　安全性データの要約

	川崎病		全疾患	
	TA-650群	VGIH群	TA-650群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	15 (93.8)	15 (100)	998 (96.1)	152 (89.4)
有害事象（SOC=臨床検査以外）	13 (81.3)	14 (93.3)	913 (88.0)	132 (77.6)
副作用	11 (68.8)	10 (66.7)	900 (86.7)	110 (64.7)
副作用（SOC=臨床検査以外）	2 (12.5)	0 (0.0)	655 (63.1)	78 (45.9)
重篤な有害事象	0 (0.0)	1 (6.7)	144 (13.9)	21 (12.4)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	75 (7.2)	9 (5.3)
中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	133 (12.8)	10 (5.9)
中止に至った副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	111 (10.7)	8 (4.7)
感染症	6 (37.5)	10 (66.7)	671 (64.6)	75 (44.1)
感染症（副作用）	0 (0.0)	0 (0.0)	449 (43.3)	41 (24.1)
重篤な感染症	0 (0.0)	0 (0.0)	54 (5.2)	4 (2.4)
投与中止に至った感染症	0 (0.0)	0 (0.0)	42 (4.0)	3 (1.8)
Infusion reaction	0 (0.0)	2 (13.3)	297 (28.6)	29 (17.1)
Infusion reaction（副作用）	0 (0.0)	0 (0.0)	250 (24.1)	20 (11.8)
重篤なInfusion reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.4)	0 (0.0)
投与中止に至ったInfusion reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	34 (3.3)	0 (0.0)

MedDRA/J version: 17.1

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

有害事象の一覧を［表 2.7.4.2－2］に示した．

(1)　本治験

有害事象の発現率は，本剤群で 93.8%（15/16 名），VGIH 群で 100.0%（15/15 名）と同程度であった．

本剤群で認められた有害事象の SOC は，「臨床検査」75.0%（12/16 名）が最も多く，次いで「呼吸器，胸郭および縦隔障害」，「皮膚および皮下組織障害」が共に 31.3%（5/16 名），「感染症および寄生虫症」25.0%（4/16 名）であった．一方，VGIH 群でも「臨床検査」66.7%（10/15 名）が最も多く，次いで「感染症および寄生虫症」60.0%（9/15 名），「呼吸器，胸郭および

縦隔障害」40.0%（6/15 名），「胃腸障害」，「皮膚および皮下組織障害」が共に 33.3%（5/15 名）であった．本剤群で 20%以上に認められた有害事象の SOC のうち，「臨床検査」以外の発現率は VGIH 群よりも低かった．

2 名以上に認められた有害事象は，本剤群で「二本鎖 DNA 抗体陽性」68.8%（11/16 名）が最も多く，次いで「鼻咽頭炎」，「鼻出血」及び「上気道の炎症」がいずれも 18.8%（3/16 名），「発疹」12.5%（2/16 名）であった．VGIH 群でも「二本鎖 DNA 抗体陽性」66.7%（10/15 名）が最も多く，次いで「鼻出血」，「便秘」が共に 26.7%（4/15 名）であり，「接触性皮膚炎」20.0%（3/15 名），「鼻咽頭炎」，「上気道感染」，「気管支炎」，「上気道の炎症」及び「嘔吐」がいずれも 13.3%（2/15 名）であった．

以上より，本剤群と VGIH 群では有害事象の発現率及び内容に相違はなかった．

(2)　国内臨床試験

全疾患の有害事象の発現率は 96.1%（998/1038 名）であった．全疾患で最も多く認められた有害事象の SOC は，「臨床検査」79.3%（823/1038 名）であり，次いで「感染症および寄生虫症」56.8%（590/1038 名），「胃腸障害」33.2%（345/1038 名），「皮膚および皮下組織障害」31.6%（328/1038 名），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」21.2%（220/1038 名）の順であった．川崎病で最も多く認められた有害事象の SOC 順は，全疾患と同様に「臨床検査」が最も多く，次いで「呼吸器，胸郭および縦隔障害」及び「皮膚および皮下組織障害」であった．さらに「感染症および寄生虫症」，「胃腸障害」の順で認められ，全疾患と同様の発現傾向であった．

全疾患で最も多く認められた有害事象は，「二本鎖 DNA 抗体陽性」で 57.2%（594/1038 名）であり，次に多かったのは「鼻咽頭炎」の 35.5%（369/1038 名）であった．川崎病でも，有害事象は「二本鎖 DNA 抗体陽性」，「鼻咽頭炎」の順に多く，全疾患と同様であった．

川崎病のみで発現した有害事象は，「神経痛」，「耳痛」，「廃用症候群」及び「トランスアミナーゼ上昇」で，それぞれ 1 名に認められた．いずれの事象も程度は軽度であり，「神経痛」以外のすべての事象は本剤との関連性を否定された．「神経痛」は無治療で，「耳痛」及び「廃用症候群」は治療により，「トランスアミナーゼ上昇」は被疑薬のアスピリンを中止することで回復した．

以上より，川崎病のみで認められた有害事象はあったものの，有害事象の内容は川崎病と全疾患で大きな相違はなく，新たに留意が必要なものはないと考えた．

表 2.7.4.2－2 有害事象

	川崎病				全疾患			
	TA-650 群		VGIH 群		TA-650 群		プラセボ群	
	(N = 16)		(N = 15)		(N = 1038)		(N = 170)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
計	15	(93.8)	15	(100)	998	(96.1)	152	(89.4)
感染症および寄生虫症	4	(25.0)	9	(60.0)	590	(56.8)	61	(35.9)
鼻咽頭炎	3	(18.8)	2	(13.3)	369	(35.5)	40	(23.5)
上気道感染	1	(6.3)	2	(13.3)	34	(3.3)	2	(1.2)
咽頭炎			1	(6.7)	31	(3.0)	2	(1.2)
気管支炎			2	(13.3)	28	(2.7)	1	(0.6)
胃腸炎					28	(2.7)	3	(1.8)
帯状疱疹					21	(2.0)	2	(1.2)
足部白癬					21	(2.0)	1	(0.6)
肺炎					18	(1.7)		
インフルエンザ					17	(1.6)		
口腔ヘルペス					15	(1.4)	2	(1.2)
毛包炎					15	(1.4)	2	(1.2)
膀胱炎					13	(1.3)		
蜂巣炎					12	(1.2)	1	(0.6)
歯周炎					12	(1.2)	2	(1.2)
結膜炎			1	(6.7)	12	(1.2)	1	(0.6)
扁桃炎					11	(1.1)		
尿路感染					11	(1.1)		
副鼻腔炎					10	(1.0)	1	(0.6)
単純ヘルペス					10	(1.0)	2	(1.2)
爪囲炎					10	(1.0)		
麦粒腫					9	(0.9)	1	(0.6)
細菌性肺炎					9	(0.9)		
白癬感染					9	(0.9)		
感染性腸炎					7	(0.7)	2	(1.2)
歯肉炎					7	(0.7)		
鼻炎					7	(0.7)		
外耳炎					5	(0.5)	1	(0.6)
中耳炎					5	(0.5)		
感染性皮膚炎					5	(0.5)	1	(0.6)
感染性皮膚嚢腫					4	(0.4)		
ウイルス性胃腸炎					4	(0.4)	1	(0.6)
限局性感染					4	(0.4)		
膿痂疹					4	(0.4)		
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)		
食道カンジダ症					3	(0.3)	1	(0.6)
急性扁桃炎					3	(0.3)		
体部白癬					3	(0.3)		
口腔カンジダ症					3	(0.3)		
腹膜炎					3	(0.3)		
癜風					3	(0.3)		
歯膿瘍					2	(0.2)		
歯髄炎					2	(0.2)	1	(0.6)
ウイルス性腸炎					2	(0.2)	1	(0.6)

表 2.7.4.2－2 有害事象（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
急性副鼻腔炎			2 (0.2)	
アデノウイルス結膜炎			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)	
せつ			2 (0.2)	
喉頭炎			2 (0.2)	
伝染性軟属腫			2 (0.2)	
レジオネラ菌性肺炎			2 (0.2)	
膿疱性皮疹			2 (0.2)	
細菌性腸炎			2 (0.2)	
手白癬			2 (0.2)	
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎			2 (0.2)	
マイコプラズマ性肺炎			1 (0.1)	1 (0.6)
気管支肺炎			1 (0.1)	
真菌感染			1 (0.1)	
皮膚感染			1 (0.1)	
肛門膿瘍			1 (0.1)	2 (1.2)
感染			1 (0.1)	1 (0.6)
ノロウイルス性胃腸炎			1 (0.1)	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)	
播種性結核			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)	
伝染性単核症			1 (0.1)	
大葉性肺炎			1 (0.1)	
乳腺炎			1 (0.1)	
結核性髄膜炎			1 (0.1)	
鼻前庭炎			1 (0.1)	
骨髄炎			1 (0.1)	
扁桃周囲膿瘍			1 (0.1)	
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)	
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)	

表 2.7.4.2－2 有害事象（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
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)	
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)	
細菌性結膜炎			1 (0.1)	
処置後感染			1 (0.1)	
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)	
医療機器関連感染				1 (0.6)
眼部単純ヘルペス				1 (0.6)
ヘルペスウイルス感染				1 (0.6)
クラミジア性肺炎				1 (0.6)
縫合糸膿瘍				1 (0.6)
歯肉膿瘍				1 (0.6)
細菌性腟炎				1 (0.6)
気道感染				1 (0.6)
細菌性下気道感染				1 (0.6)
皮膚真菌感染		1 (6.7)		
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）			26 (2.5)	1 (0.6)
皮膚乳頭腫			8 (0.8)	
子宮平滑筋腫			3 (0.3)	
脂漏性角化症			2 (0.2)	
眼瞼の良性新生物			2 (0.2)	
脂肪腫			1 (0.1)	1 (0.6)
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)	
骨の良性新生物			1 (0.1)	
唾液腺癌			1 (0.1)	
血液およびリンパ系障害			42 (4.0)	12 (7.1)
貧血			21 (2.0)	6 (3.5)
リンパ節症			10 (1.0)	1 (0.6)
鉄欠乏性貧血			8 (0.8)	4 (2.4)
リンパ節炎			1 (0.1)	1 (0.6)
赤芽球癆			1 (0.1)	

表 2.7.4.2－2 有害事象（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
汎血球減少症			1 (0.1)	
脾腫			1 (0.1)	
免疫系障害			21 (2.0)	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)	
アレルギー性浮腫			1 (0.1)	
造影剤アレルギー			1 (0.1)	
薬物過敏症				1 (0.6)
内分泌障害			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			2 (0.2)	
甲状腺腫			1 (0.1)	
慢性甲状腺炎			1 (0.1)	
ステロイド離脱症候群				1 (0.6)
代謝および栄養障害			34 (3.3)	7 (4.1)
糖尿病			11 (1.1)	1 (0.6)
食欲減退			7 (0.7)	3 (1.8)
高脂血症			4 (0.4)	
耐糖能障害			3 (0.3)	1 (0.6)
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)	
テタニー			1 (0.1)	
低アルブミン血症				1 (0.6)
精神障害			37 (3.6)	3 (1.8)
不眠症			19 (1.8)	3 (1.8)
不快気分			4 (0.4)	
うつ病			3 (0.3)	
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)	
抑うつ症状			1 (0.1)	
身体表現性障害			1 (0.1)	
不安障害			1 (0.1)	
精神障害			1 (0.1)	
適応障害			1 (0.1)	
睡眠異常			1 (0.1)	
神経系障害	1 (6.3)		193 (18.6)	26 (15.3)
頭痛			105 (10.1)	18 (10.6)
浮動性めまい			42 (4.0)	
感覚鈍麻			25 (2.4)	2 (1.2)
傾眠			14 (1.3)	2 (1.2)
体位性めまい			8 (0.8)	

表 2.7.4.2－2 有害事象（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
緊張性頭痛			5 (0.5)	
視野欠損			3 (0.3)	
頭部不快感			2 (0.2)	
手根管症候群			2 (0.2)	
錯感覚			2 (0.2)	
嗅覚錯誤			2 (0.2)	
意識消失			1 (0.1)	1 (0.6)
片頭痛			1 (0.1)	2 (1.2)
脳梗塞			1 (0.1)	1 (0.6)
振戦			1 (0.1)	1 (0.6)
灼熱感			1 (0.1)	
異常感覚			1 (0.1)	
味覚異常			1 (0.1)	
神経痛	1 (6.3)		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)	
脳圧低下			1 (0.1)	
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)	
頚腕症候群				1 (0.6)
起立障害				1 (0.6)
顔面痙攣				1 (0.6)
眼障害			73 (7.0)	11 (6.5)
アレルギー性結膜炎			9 (0.9)	1 (0.6)
眼乾燥			6 (0.6)	
白内障			5 (0.5)	1 (0.6)
眼痛			5 (0.5)	
眼脂			4 (0.4)	
結膜出血			4 (0.4)	3 (1.8)
眼充血			4 (0.4)	
霧視			4 (0.4)	
眼そう痒症			4 (0.4)	
角膜炎			3 (0.3)	2 (1.2)
眼精疲労			3 (0.3)	
眼瞼浮腫			3 (0.3)	
眼瞼炎			2 (0.2)	
眼の異常感			2 (0.2)	
流涙増加			2 (0.2)	
点状角膜炎			2 (0.2)	
網膜静脈閉塞			2 (0.2)	
ぶどう膜炎			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)	
霰粒腫			1 (0.1)	1 (0.6)
眼瞼痙攣			1 (0.1)	
眼瞼湿疹			1 (0.1)	
虹彩炎			1 (0.1)	
瞼板腺炎			1 (0.1)	
光視症			1 (0.1)	
瞼裂斑			1 (0.1)	

表 2.7.4.2－2 有害事象（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
後嚢部混濁			1 (0.1)	
網膜出血			1 (0.1)	
強膜炎			1 (0.1)	
眼瞼そう痒症			1 (0.1)	
眼部不快感			1 (0.1)	
網膜血管瘤			1 (0.1)	
角膜びらん				1 (0.6)
老視				1 (0.6)
視力低下				1 (0.6)
眼の異物感				1 (0.6)
耳および迷路障害	1 (6.3)		27 (2.6)	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)	
耳痛	1 (6.3)		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)	
心臓障害			47 (4.5)	7 (4.1)
動悸			27 (2.6)	4 (2.4)
不整脈			5 (0.5)	
徐脈			3 (0.3)	
頻脈			3 (0.3)	
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)	
狭心症			1 (0.1)	1 (0.6)
急性心筋梗塞			1 (0.1)	
不安定狭心症			1 (0.1)	
右脚ブロック			1 (0.1)	
心嚢液貯留			1 (0.1)	
心膜炎			1 (0.1)	
期外収縮				1 (0.6)
好酸球性心筋炎				1 (0.6)
血管障害		1 (6.7)	48 (4.6)	6 (3.5)
ほてり			20 (1.9)	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)	
ベーチェット症候群			1 (0.1)	
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)	
深部静脈血栓症			1 (0.1)	
末梢動脈血栓症			1 (0.1)	

表 2.7.4.2－2 有害事象（続き）

	川崎病				全疾患			
	TA-650 群		VGIH 群		TA-650 群		プラセボ群	
	(N = 16)		(N = 15)		(N = 1038)		(N = 170)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管痛							1	(0.6)
川崎病			1	(6.7)				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(31.3)	6	(40.0)	220	(21.2)	19	(11.2)
口腔咽頭痛					63	(6.1)	5	(2.9)
咳嗽					59	(5.7)	8	(4.7)
上気道の炎症	3	(18.8)	2	(13.3)	41	(3.9)	5	(2.9)
鼻漏					26	(2.5)	3	(1.8)
湿性咳嗽					20	(1.9)	4	(2.4)
呼吸困難					17	(1.6)	1	(0.6)
鼻出血	3	(18.8)	4	(26.7)	12	(1.2)	1	(0.6)
口腔咽頭不快感					10	(1.0)	1	(0.6)
アレルギー性鼻炎					8	(0.8)		
鼻閉					6	(0.6)	1	(0.6)
間質性肺疾患					4	(0.4)		
胸水					4	(0.4)		
発声障害					3	(0.3)	1	(0.6)
喘息					3	(0.3)		
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)		
呼吸抑制			1	(6.7)				
胃腸障害	3	(18.8)	5	(33.3)	345	(33.2)	49	(28.8)
悪心					63	(6.1)	7	(4.1)
下痢	1	(6.3)			56	(5.4)	5	(2.9)
上腹部痛					45	(4.3)	2	(1.2)
口内炎			1	(6.7)	44	(4.2)	9	(5.3)
嘔吐	1	(6.3)	2	(13.3)	42	(4.0)	6	(3.5)
便秘	1	(6.3)	4	(26.7)	35	(3.4)	1	(0.6)
腹痛					32	(3.1)	2	(1.2)
齲歯					31	(3.0)	2	(1.2)
腹部不快感					27	(2.6)	3	(1.8)

表 2.7.4.2－2 有害事象（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
クローン病			18 (1.7)	
潰瘍性大腸炎			17 (1.6)	15 (8.8)
腹部膨満			14 (1.3)	
歯痛			11 (1.1)	2 (1.2)
肛門周囲痛			6 (0.6)	
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)	
胃炎			4 (0.4)	1 (0.6)
メレナ			4 (0.4)	
胃食道逆流性疾患			4 (0.4)	1 (0.6)
裂肛			4 (0.4)	
慢性胃炎			4 (0.4)	
胃潰瘍			4 (0.4)	
イレウス			3 (0.3)	
血便排泄			3 (0.3)	1 (0.6)
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)	
痔出血			3 (0.3)	
腸閉塞			2 (0.2)	
歯肉腫脹			2 (0.2)	
心窩部不快感			2 (0.2)	1 (0.6)
アフタ性口内炎			2 (0.2)	
腹水			2 (0.2)	
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)	
軟便			2 (0.2)	
肛門びらん			1 (0.1)	1 (0.6)
肛門出血		1 (6.7)	1 (0.1)	
虚血性大腸炎			1 (0.1)	
十二指腸潰瘍			1 (0.1)	
嚥下障害			1 (0.1)	
食中毒			1 (0.1)	
穿孔性胃潰瘍			1 (0.1)	
胃腸障害			1 (0.1)	
胃腸出血			1 (0.1)	
裂孔ヘルニア			1 (0.1)	
鼡径ヘルニア			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)	

表 2.7.4.2－2 有害事象（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
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)	
亜イレウス			1 (0.1)	
口腔内被膜			1 (0.1)	
十二指腸炎				1 (0.6)
出血性胃炎				1 (0.6)
舌痛				1 (0.6)
肛門直腸腫脹				1 (0.6)
肝胆道系障害			54 (5.2)	1 (0.6)
肝機能異常			30 (2.9)	
脂肪肝			11 (1.1)	
肝障害			6 (0.6)	
胆石症			5 (0.5)	
胆道仙痛			2 (0.2)	
アルコール性肝疾患			1 (0.1)	
胆嚢炎			1 (0.1)	
肝嚢胞			1 (0.1)	
黄疸			1 (0.1)	
胆管閉塞			1 (0.1)	
胆管結石				1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	5 (31.3)	5 (33.3)	328 (31.6)	34 (20.0)
発疹	2 (12.5)		106 (10.2)	11 (6.5)
そう痒症			48 (4.6)	3 (1.8)
蕁麻疹	1 (6.3)		41 (3.9)	4 (2.4)
湿疹			37 (3.6)	3 (1.8)
紅斑			31 (3.0)	2 (1.2)
ざ瘡			18 (1.7)	2 (1.2)
接触性皮膚炎	1 (6.3)	3 (20.0)	18 (1.7)	
皮脂欠乏性湿疹			12 (1.2)	1 (0.6)
脂漏性皮膚炎			10 (1.0)	
過角化			8 (0.8)	1 (0.6)
多汗症			7 (0.7)	2 (1.2)
皮膚炎			7 (0.7)	
異汗性湿疹			6 (0.6)	
脱毛症			6 (0.6)	2 (1.2)
皮膚乾燥	1 (6.3)		6 (0.6)	1 (0.6)
汗疹	1 (6.3)		6 (0.6)	
薬疹		1 (6.7)	4 (0.4)	
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)	
アトピー性皮膚炎			3 (0.3)	2 (1.2)
水疱			3 (0.3)	1 (0.6)
乾癬			3 (0.3)	1 (0.6)
皮膚嚢腫			3 (0.3)	
嵌入爪			3 (0.3)	
そう痒性皮疹			3 (0.3)	
皮脂欠乏症			3 (0.3)	

表 2.7.4.2－2 有害事象（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
痒疹			2 (0.2)	2 (1.2)
皮膚潰瘍			2 (0.2)	1 (0.6)
中毒性皮疹			2 (0.2)	1 (0.6)
壊疽性膿皮症			2 (0.2)	
全身性皮疹			2 (0.2)	
皮膚腫瘤			1 (0.1)	
光線過敏性反応			1 (0.1)	1 (0.6)
紫斑			1 (0.1)	1 (0.6)
皮膚亀裂			1 (0.1)	1 (0.6)
褥瘡性潰瘍		1 (6.7)	1 (0.1)	
冷汗			1 (0.1)	
ざ瘡様皮膚炎			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)	
皮下出血				2 (1.2)
皮膚びらん		1 (6.7)		
筋骨格系および結合組織障害	1 (6.3)		144 (13.9)	29 (17.1)
背部痛			43 (4.1)	3 (1.8)
関節痛			36 (3.5)	6 (3.5)
筋肉痛			11 (1.1)	2 (1.2)
四肢痛			9 (0.9)	5 (2.9)
筋骨格硬直			7 (0.7)	1 (0.6)
頚部痛	1 (6.3)		7 (0.7)	4 (2.4)
筋骨格痛			6 (0.6)	2 (1.2)
骨粗鬆症			4 (0.4)	1 (0.6)
関節周囲炎			4 (0.4)	
関節炎			3 (0.3)	
腱鞘炎			3 (0.3)	
椎間板突出			3 (0.3)	
筋骨格系胸痛			3 (0.3)	
顎関節症候群			2 (0.2)	1 (0.6)
筋痙縮			2 (0.2)	
関節リウマチ			2 (0.2)	
変形性脊椎症			2 (0.2)	
関節腫脹			1 (0.1)	1 (0.6)
鼡径部痛			1 (0.1)	1 (0.6)
骨痛			1 (0.1)	

表 2.7.4.2－2 有害事象（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
瘻孔			1 (0.1)	
側腹部痛			1 (0.1)	
関節拘縮			1 (0.1)	
筋固縮			1 (0.1)	
骨壊死			1 (0.1)	
骨粗鬆症性骨折			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)	
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)	
筋力低下				2 (1.2)
顎痛				1 (0.6)
筋膜疼痛症候群				1 (0.6)
腎および尿路障害		1 (6.7)	26 (2.5)	3 (1.8)
頻尿			8 (0.8)	1 (0.6)
排尿困難			5 (0.5)	
血尿			2 (0.2)	
尿閉			2 (0.2)	
尿管結石			1 (0.1)	1 (0.6)
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)	
腎腫瘤			1 (0.1)	
腎機能障害			1 (0.1)	
腹圧性尿失禁			1 (0.1)	
尿臭異常				1 (0.6)
腎尿細管障害		1 (6.7)		
生殖系および乳房障害			32 (3.1)	3 (1.8)
不正子宮出血			5 (0.5)	
月経困難症			3 (0.3)	
月経過多			3 (0.3)	1 (0.6)
不規則月経			3 (0.3)	1 (0.6)
機能不全性子宮出血			3 (0.3)	
閉経期症状			2 (0.2)	
無月経			1 (0.1)	

表 2.7.4.2－2 有害事象（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
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)	
前立腺炎			1 (0.1)	
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)	
卵巣嚢胞				1 (0.6)
先天性、家族性および遺伝性障害			2 (0.2)	
色覚異常			1 (0.1)	
２ａ型高脂血症			1 (0.1)	
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (12.5)	1 (6.7)	235 (22.6)	30 (17.6)
発熱	1 (6.3)		121 (11.7)	18 (10.6)
倦怠感			43 (4.1)	5 (2.9)
胸痛			23 (2.2)	2 (1.2)
熱感			17 (1.6)	3 (1.8)
末梢性浮腫		1 (6.7)	16 (1.5)	2 (1.2)
異常感			15 (1.4)	
悪寒			9 (0.9)	1 (0.6)
浮腫			9 (0.9)	
胸部不快感			9 (0.9)	1 (0.6)
疲労			8 (0.8)	1 (0.6)
不快感			4 (0.4)	
疼痛			4 (0.4)	
インフルエンザ様疾患			3 (0.3)	
顔面浮腫			3 (0.3)	
冷感			3 (0.3)	
口渇			3 (0.3)	
末梢腫脹			2 (0.2)	
全身性浮腫			1 (0.1)	
肉芽腫			1 (0.1)	
空腹			1 (0.1)	
注射部位静脈炎			1 (0.1)	
局所腫脹			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)	
穿刺部位反応			1 (0.1)	
注入部位血管外漏出			1 (0.1)	
廃用症候群	1 (6.3)		1 (0.1)	
臨床検査	12 (75.0)	10 (66.7)	823 (79.3)	96 (56.5)
二本鎖ＤＮＡ抗体陽性	11 (68.8)	10 (66.7)	594 (57.2)	12 (7.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			168 (16.2)	15 (8.8)
抗核抗体増加			165 (15.9)	1 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			129 (12.4)	17 (10.0)

表 2.7.4.2－2 有害事象（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
尿中血陽性			123 (11.8)	23 (13.5)
白血球数増加			122 (11.8)	15 (8.8)
血中乳酸脱水素酵素増加			94 (9.1)	9 (5.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加			87 (8.4)	12 (7.1)
尿沈渣陽性			83 (8.0)	12 (7.1)
血中アルカリホスファターゼ増加			82 (7.9)	13 (7.6)
尿中蛋白陽性			75 (7.2)	10 (5.9)
血中尿素増加			64 (6.2)	12 (7.1)
血小板数増加			56 (5.4)	2 (1.2)
血中コレステロール増加		1 (6.7)	56 (5.4)	3 (1.8)
リンパ球数減少			51 (4.9)	10 (5.9)
収縮期血圧上昇			50 (4.8)	1 (0.6)
肝機能検査異常	1 (6.3)		42 (4.0)	5 (2.9)
拡張期血圧低下			40 (3.9)	4 (2.4)
白血球数減少			37 (3.6)	5 (2.9)
拡張期血圧上昇			37 (3.6)	6 (3.5)
尿中ブドウ糖陽性			35 (3.4)	10 (5.9)
血中カリウム減少			35 (3.4)	3 (1.8)
血中カリウム増加			29 (2.8)	1 (0.6)
血圧上昇			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			22 (2.1)	1 (0.6)
ヘモグロビン減少			20 (1.9)	2 (1.2)
血中ビリルビン増加			19 (1.8)	3 (1.8)
体温上昇			18 (1.7)	1 (0.6)
好酸球数増加		1 (6.7)	15 (1.4)	
血小板数減少			14 (1.3)	1 (0.6)
血中ブドウ糖増加			13 (1.3)	1 (0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加			13 (1.3)	1 (0.6)
血中クレアチニン増加			13 (1.3)	4 (2.4)
単球数増加			12 (1.2)	
好中球数減少			12 (1.2)	
収縮期血圧低下			11 (1.1)	1 (0.6)
血中トリグリセリド増加			10 (1.0)	2 (1.2)
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			10 (1.0)	
赤血球数減少			9 (0.9)	1 (0.6)
Ｃ－反応性蛋白増加			9 (0.9)	
リンパ球形態異常			7 (0.7)	2 (1.2)
細胞マーカー増加			7 (0.7)	
血中アルブミン減少			7 (0.7)	
ヘマトクリット減少			7 (0.7)	
心拍数増加			6 (0.6)	2 (1.2)
胸部Ｘ線異常			6 (0.6)	1 (0.6)
眼圧上昇			6 (0.6)	
尿中白血球陽性		1 (6.7)	5 (0.5)	
血中尿酸増加			5 (0.5)	
総蛋白増加			5 (0.5)	
総蛋白減少			4 (0.4)	
好塩基球数増加			4 (0.4)	2 (1.2)

表 2.7.4.2－2 有害事象（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
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)	
血中ナトリウム減少			3 (0.3)	
体重増加			3 (0.3)	
ブドウ球菌検査陽性			2 (0.2)	
血中尿素減少			2 (0.2)	
血中クロール減少			2 (0.2)	
骨髄球数増加			2 (0.2)	
血中フィブリノゲン増加			2 (0.2)	1 (0.6)
体温低下			2 (0.2)	1 (0.6)
赤血球数増加			2 (0.2)	1 (0.6)
便潜血陽性			2 (0.2)	1 (0.6)
血中クロール増加			2 (0.2)	
血中コレステロール減少			2 (0.2)	
血中トリグリセリド減少			2 (0.2)	
カルジオリピン抗体陽性			2 (0.2)	
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)	
血沈亢進			2 (0.2)	
血中リン減少			2 (0.2)	
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)	
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)	
抗甲状腺抗体陽性			1 (0.1)	1 (0.6)
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)
血中鉄減少			1 (0.1)	1 (0.6)
インターロイキン２受容体増加			1 (0.1)	1 (0.6)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長		1 (6.7)	1 (0.1)	
アルブミン・グロブリン比減少			1 (0.1)	
α１グロブリン増加			1 (0.1)	
α２グロブリン増加			1 (0.1)	
血中アルブミン増加			1 (0.1)	
血中カルシウム減少			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)	
血中尿酸減少			1 (0.1)	
コンピュータ断層撮影異常			1 (0.1)	
心電図ＳＴ部分上昇			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)	
免疫グロブリン増加			1 (0.1)	
ロイシンアミノペプチダーゼ上昇			1 (0.1)	

表 2.7.4.2－2 有害事象（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
チモール混濁反応異常			1 (0.1)	
硫酸亜鉛混濁反応増加			1 (0.1)	
尿中亜硝酸塩陽性			1 (0.1)	
トランスアミナーゼ上昇	1 (6.3)		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)	
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)	
低比重リポ蛋白増加				1 (0.6)
骨密度減少				1 (0.6)
血中アルカリホスファターゼ異常				1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	2 (12.5)	1 (6.7)	110 (10.6)	5 (2.9)
挫傷	1 (6.3)		26 (2.5)	3 (1.8)
靭帯捻挫			16 (1.5)	1 (0.6)
節足動物刺傷	1 (6.3)		7 (0.7)	1 (0.6)
創傷			7 (0.7)	
擦過傷			6 (0.6)	
脊椎圧迫骨折			5 (0.5)	
手骨折			4 (0.4)	
熱傷			4 (0.4)	
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)	
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)	
腱損傷			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)	

表 2.7.4.2－2　有害事象（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n　(%)	n　(%)	n　(%)	n　(%)
舌損傷			1　(0.1)	
腰椎穿刺後症候群			1　(0.1)	
靱帯損傷			1　(0.1)	
四肢損傷			1　(0.1)	
眼窩周囲挫傷			1　(0.1)	
歯牙破折			1　(0.1)	
ストーマ部炎症			1　(0.1)	
投与に伴う反応			1　(0.1)	
各種物質毒性			1　(0.1)	
皮膚損傷		1　(6.7)		
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)	
抜歯			1　(0.1)	
直腸結腸切除				1　(0.6)

MedDRA/J version: 17.1

次に，副作用の一覧を［表 2.7.4.2－3］に示した．なお，本治験を含む国内臨床試験では，免疫血清学的検査（抗核抗体，二本鎖 DNA 抗体（抗 dsDNA IgG 抗体，抗 dsDNA IgM 抗体））の有害事象は，治験担当医師が関連性や程度を判定せずに，すべて副作用として取り扱った．

(1)　本治験

副作用の発現率は，本剤群で 68.8%（11/16 名），VGIH 群で 66.7%（10/15 名）と同程度であった．

本剤群で認められた副作用は，「二本鎖 DNA 抗体陽性」68.8%（11/16 名）が最も多く，「神経痛」及び「発疹」が各 6.3%（1/16 名）であった．なお，「神経痛」と「発疹」はいずれも軽度であった．VGIH 群で認められた副作用はすべて「二本鎖 DNA 抗体陽性」66.7%（10/15 名）であった．なお，これら 10 名中 6 名は治験中止後に市販のレミケードを投与されており，6 名中 5 名では市販のレミケード投与後に本事象を認めているため，市販のレミケードによる影響も考えられた．

以上より，副作用の発現率及び内容は，本剤群と VGIH 群で大きな相違はなかった．

(2)　国内臨床試験

全疾患の副作用の発現率は 86.7%（900/1038 名）であった．全疾患で最も多く認められた副作用は「二本鎖 DNA 抗体陽性」57.2%（594/1038 名）で，次いで「鼻咽頭炎」18.9%（196/1038 名）であった．

川崎病で最も多く認められた副作用は「二本鎖 DNA 抗体陽性」で，全疾患と同様であった．川崎病では「二本鎖 DNA 抗体陽性」以外の副作用は，「発疹」と「神経痛」のみであった．「発疹」は全疾患でも 6.5%（67/1038 名）に認められている事象であった．

以上より，川崎病では認められた副作用の内容は，全疾患とほぼ同様であった．

なお，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」については［2.7.4.2.1.4.5］で後述する．

表 2.7.4.2－3　副作用

	川崎病				全疾患			
	TA-650 群		VGIH 群		TA-650 群		プラセボ群	
	(N = 16)		(N = 15)		(N = 1038)		(N = 170)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
計	11	(68.8)	10	(66.7)	900	(86.7)	110	(64.7)
感染症および寄生虫症					382	(36.8)	34	(20.0)
鼻咽頭炎					196	(18.9)	18	(10.6)
上気道感染					26	(2.5)		
気管支炎					23	(2.2)	1	(0.6)
咽頭炎					22	(2.1)		
帯状疱疹					19	(1.8)	2	(1.2)
肺炎					17	(1.6)		
胃腸炎					15	(1.4)	1	(0.6)
口腔ヘルペス					12	(1.2)	2	(1.2)
蜂巣炎					11	(1.1)		
足部白癬					11	(1.1)	1	(0.6)
副鼻腔炎					10	(1.0)	1	(0.6)
単純ヘルペス					10	(1.0)	2	(1.2)
毛包炎					9	(0.9)		
尿路感染					9	(0.9)		
細菌性肺炎					9	(0.9)		
膀胱炎					9	(0.9)		
扁桃炎					8	(0.8)		
インフルエンザ					8	(0.8)		
歯周炎					7	(0.7)		
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)		
結膜炎					4	(0.4)	1	(0.6)
歯肉炎					4	(0.4)		
膿痂疹					4	(0.4)		
鼻炎					4	(0.4)		
外陰部腟カンジダ症					3	(0.3)		
感染性皮膚炎					3	(0.3)	1	(0.6)
感染性腸炎					3	(0.3)	1	(0.6)
急性扁桃炎					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)		
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)		
伝染性軟属腫					2	(0.2)		
食道カンジダ症					2	(0.2)		

表 2.7.4.2−3 副作用（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
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)	
ウイルス性腸炎			2 (0.2)	
手白癬			2 (0.2)	
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)	
肛門膿瘍			1 (0.1)	2 (1.2)
感染			1 (0.1)	1 (0.6)
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)	
播種性結核			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)	
伝染性単核症			1 (0.1)	
喉頭炎			1 (0.1)	
大葉性肺炎			1 (0.1)	
結核性髄膜炎			1 (0.1)	
鼻前庭炎			1 (0.1)	
骨髄炎			1 (0.1)	
腹膜炎			1 (0.1)	
扁桃周囲膿瘍			1 (0.1)	
ヘモフィルス性肺炎			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)	
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)	
細菌性結膜炎			1 (0.1)	
細菌性腸炎			1 (0.1)	
処置後感染			1 (0.1)	
クリプトコッカス性肺炎			1 (0.1)	

表 2.7.4.2－3 副作用（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染性皮膚嚢腫			1 (0.1)	
カンジダ感染			1 (0.1)	
ヘルペスウイルス感染				1 (0.6)
歯髄炎				1 (0.6)
気道感染				1 (0.6)
細菌性下気道感染				1 (0.6)
眼部単純ヘルペス				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）			18 (1.7)	
皮膚乳頭腫			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)	
血液およびリンパ系障害			18 (1.7)	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)	
赤芽球癆			1 (0.1)	
リンパ節炎			1 (0.1)	
汎血球減少症			1 (0.1)	
脾腫			1 (0.1)	
免疫系障害			16 (1.5)	
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)	
内分泌障害			3 (0.3)	
抗利尿ホルモン不適合分泌			2 (0.2)	
甲状腺腫			1 (0.1)	
代謝および栄養障害			16 (1.5)	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)	
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)	

表 2.7.4.2－3 副作用（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
神経系障害	1 (6.3)		95 (9.2)	9 (5.3)
頭痛			52 (5.0)	7 (4.1)
浮動性めまい			18 (1.7)	
感覚鈍麻			12 (1.2)	1 (0.6)
傾眠			7 (0.7)	
体位性めまい			3 (0.3)	
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)	
神経痛	1 (6.3)		1 (0.1)	
錯感覚			1 (0.1)	
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)	
片頭痛				1 (0.6)
眼障害			24 (2.3)	2 (1.2)
アレルギー性結膜炎			4 (0.4)	
眼脂			2 (0.2)	
角膜炎			2 (0.2)	1 (0.6)
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)	
眼の異常感			1 (0.1)	
眼瞼炎			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)	
ぶどう膜炎			1 (0.1)	
眼瞼そう痒症			1 (0.1)	
網膜血管瘤			1 (0.1)	
視力低下				1 (0.6)
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)	
心臓障害			25 (2.4)	5 (2.9)
動悸			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)	
不安定狭心症			1 (0.1)	
心房細動			1 (0.1)	

表 2.7.4.2−3 副作用（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
右脚ブロック			1 (0.1)	
心嚢液貯留			1 (0.1)	
心膜炎			1 (0.1)	
期外収縮				1 (0.6)
好酸球性心筋炎				1 (0.6)
血管障害			34 (3.3)	4 (2.4)
ほてり			19 (1.8)	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)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害			129 (12.4)	7 (4.1)
咳嗽			41 (3.9)	2 (1.2)
口腔咽頭痛			32 (3.1)	2 (1.2)
上気道の炎症			22 (2.1)	2 (1.2)
湿性咳嗽			14 (1.3)	2 (1.2)
鼻漏			14 (1.3)	2 (1.2)
呼吸困難			12 (1.2)	1 (0.6)
口腔咽頭不快感			7 (0.7)	
鼻閉			5 (0.5)	
間質性肺疾患			4 (0.4)	
胸水			3 (0.3)	
アレルギー性鼻炎			3 (0.3)	
発声障害			2 (0.2)	1 (0.6)
喘息			2 (0.2)	
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)	
胃腸障害			116 (11.2)	9 (5.3)
下痢			23 (2.2)	1 (0.6)
悪心			19 (1.8)	
口内炎			17 (1.6)	4 (2.4)
嘔吐			14 (1.3)	
便秘			12 (1.2)	
腹痛			9 (0.9)	
腹部不快感			8 (0.8)	
腹部膨満			6 (0.6)	
上腹部痛			4 (0.4)	
クローン病			4 (0.4)	
齲歯			4 (0.4)	

表 2.7.4.2－3 副作用（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
口唇炎			3 (0.3)	
胃潰瘍			3 (0.3)	
歯痛			3 (0.3)	
潰瘍性大腸炎			2 (0.2)	4 (2.4)
腹水			2 (0.2)	
慢性胃炎			2 (0.2)	
胃ポリープ			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)	
虚血性大腸炎			1 (0.1)	
口内乾燥			1 (0.1)	
嚥下障害			1 (0.1)	
腸炎			1 (0.1)	
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)	
急性膵炎			1 (0.1)	
亜イレウス			1 (0.1)	
口の感覚鈍麻			1 (0.1)	
口腔内被膜			1 (0.1)	
肝胆道系障害			28 (2.7)	
肝機能異常			19 (1.8)	
脂肪肝			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)	
皮膚および皮下組織障害	1 (6.3)		180 (17.3)	14 (8.2)
発疹	1 (6.3)		67 (6.5)	7 (4.1)
蕁麻疹			33 (3.2)	
そう痒症			30 (2.9)	1 (0.6)
紅斑			21 (2.0)	
湿疹			11 (1.1)	2 (1.2)
脂漏性皮膚炎			10 (1.0)	
ざ瘡			9 (0.9)	1 (0.6)
皮脂欠乏性湿疹			5 (0.5)	
多汗症			4 (0.4)	1 (0.6)
全身性そう痒症			4 (0.4)	
皮膚炎			3 (0.3)	

表 2.7.4.2−3 副作用（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
脱毛症			3 (0.3)	2 (1.2)
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)	
皮膚剥脱			2 (0.2)	
皮膚腫瘤			1 (0.1)	
ざ瘡様皮膚炎			1 (0.1)	
接触性皮膚炎			1 (0.1)	
薬疹			1 (0.1)	
皮膚乾燥			1 (0.1)	
類天疱瘡			1 (0.1)	
痒疹			1 (0.1)	
乾癬			1 (0.1)	
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)	
紫斑				1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害			42 (4.0)	6 (3.5)
関節痛			14 (1.3)	3 (1.8)
筋肉痛			7 (0.7)	1 (0.6)
筋骨格硬直			4 (0.4)	1 (0.6)
背部痛			3 (0.3)	
頚部痛			3 (0.3)	
筋骨格痛			2 (0.2)	1 (0.6)
関節炎			2 (0.2)	
鼡径部痛			1 (0.1)	
筋固縮			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)	
筋力低下				2 (1.2)
腎および尿路障害			13 (1.3)	2 (1.2)
頻尿			7 (0.7)	
排尿困難			2 (0.2)	
腎炎			1 (0.1)	
尿閉			1 (0.1)	
尿異常			1 (0.1)	
腎腫瘤			1 (0.1)	
腎機能障害			1 (0.1)	
尿管結石				1 (0.6)
尿臭異常				1 (0.6)

表 2.7.4.2－3 副作用（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
生殖系および乳房障害			10 (1.0)	2 (1.2)
月経過多			1 (0.1)	1 (0.6)
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)	
不正子宮出血			1 (0.1)	
前立腺炎			1 (0.1)	
陰嚢腫瘤			1 (0.1)	
勃起不全			1 (0.1)	
不規則月経				1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態			153 (14.7)	17 (10.0)
発熱			94 (9.1)	10 (5.9)
倦怠感			19 (1.8)	2 (1.2)
熱感			15 (1.4)	3 (1.8)
悪寒			9 (0.9)	1 (0.6)
胸痛			8 (0.8)	1 (0.6)
異常感			6 (0.6)	
浮腫			6 (0.6)	
胸部不快感			6 (0.6)	1 (0.6)
末梢性浮腫			5 (0.5)	1 (0.6)
インフルエンザ様疾患			3 (0.3)	
冷感			3 (0.3)	
不快感			2 (0.2)	
口渇			2 (0.2)	
末梢腫脹			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)	
局所腫脹			1 (0.1)	
疼痛			1 (0.1)	
臨床検査	11 (68.8)	10 (66.7)	754 (72.6)	60 (35.3)
二本鎖ＤＮＡ抗体陽性	11 (68.8)	10 (66.7)	594 (57.2)	12 (7.1)
抗核抗体増加			165 (15.9)	1 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			96 (9.2)	11 (6.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			74 (7.1)	11 (6.5)
血中乳酸脱水素酵素増加			67 (6.5)	9 (5.3)
尿中血陽性			57 (5.5)	6 (3.5)
白血球数増加			54 (5.2)	7 (4.1)
尿沈渣陽性			53 (5.1)	4 (2.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加			52 (5.0)	7 (4.1)
血中アルカリホスファターゼ増加			48 (4.6)	7 (4.1)
尿中蛋白陽性			42 (4.0)	5 (2.9)
血中コレステロール増加			28 (2.7)	1 (0.6)
白血球数減少			27 (2.6)	2 (1.2)
収縮期血圧上昇			26 (2.5)	
肝機能検査異常			26 (2.5)	1 (0.6)
リンパ球数減少			25 (2.4)	4 (2.4)
血中尿素増加			24 (2.3)	3 (1.8)

表 2.7.4.2－3 副作用（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
拡張期血圧低下			23 (2.2)	1 (0.6)
血圧上昇			20 (1.9)	
血小板数増加			20 (1.9)	
拡張期血圧上昇			18 (1.7)	2 (1.2)
体温上昇			17 (1.6)	1 (0.6)
血中カリウム減少			14 (1.3)	
尿中ブドウ糖陽性			13 (1.3)	2 (1.2)
血小板数減少			11 (1.1)	
好中球数減少			10 (1.0)	
尿中ウロビリノーゲン増加			9 (0.9)	
血中クレアチニン増加			9 (0.9)	1 (0.6)
単球数増加			9 (0.9)	
好酸球数増加			9 (0.9)	
血中ビリルビン増加			8 (0.8)	1 (0.6)
好中球数増加			8 (0.8)	1 (0.6)
リンパ球数増加			8 (0.8)	
血圧低下			7 (0.7)	1 (0.6)
細胞マーカー増加			7 (0.7)	
ヘモグロビン減少			6 (0.6)	
リンパ球形態異常			6 (0.6)	2 (1.2)
胸部Ｘ線異常			6 (0.6)	1 (0.6)
収縮期血圧低下			5 (0.5)	1 (0.6)
血中カリウム増加			5 (0.5)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加			5 (0.5)	1 (0.6)
Ｃ－反応性蛋白増加			5 (0.5)	
心拍数増加			4 (0.4)	2 (1.2)
血中アルブミン減少			4 (0.4)	
血中尿酸増加			4 (0.4)	
単球数減少			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)	
血中トリグリセリド増加			3 (0.3)	
血中ブドウ糖増加			3 (0.3)	
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)	
尿中白血球陽性			3 (0.3)	
リンパ球百分率減少			2 (0.2)	
ブドウ球菌検査陽性			2 (0.2)	
血中クロール減少			2 (0.2)	
血中ナトリウム減少			2 (0.2)	
骨髄球数増加			2 (0.2)	
アミラーゼ増加			2 (0.2)	
血中コレステロール減少			2 (0.2)	
カルジオリピン抗体陽性			2 (0.2)	
ヘマトクリット減少			2 (0.2)	
眼圧上昇			2 (0.2)	
ＰＯ２低下			2 (0.2)	
尿中赤血球陽性			2 (0.2)	
体重増加			2 (0.2)	
血沈亢進			2 (0.2)	

表 2.7.4.2－3　副作用（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
サイトメガロウイルス検査陽性			2 (0.2)	
血中尿素減少			1 (0.1)	
血中フィブリノゲン増加			1 (0.1)	1 (0.6)
好塩基球数増加			1 (0.1)	1 (0.6)
体温低下			1 (0.1)	1 (0.6)
赤血球数増加			1 (0.1)	1 (0.6)
インターロイキン２受容体増加			1 (0.1)	1 (0.6)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長			1 (0.1)	
アルブミン・グロブリン比減少			1 (0.1)	
α１グロブリン増加			1 (0.1)	
α２グロブリン増加			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)	
血中カルシウム減少			1 (0.1)	
血中免疫グロブリンG増加			1 (0.1)	
血中尿酸減少			1 (0.1)	
コンピュータ断層撮影異常			1 (0.1)	
心電図ＳＴ部分上昇			1 (0.1)	
グリコヘモグロビン増加			1 (0.1)	
免疫グロブリン増加			1 (0.1)	
赤血球数減少			1 (0.1)	
硫酸亜鉛混濁反応増加			1 (0.1)	
血中リン減少			1 (0.1)	
血中ビリルビン減少			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)	
血中鉄減少				1 (0.6)
血中アルカリホスファターゼ異常				1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症			6 (0.6)	
創傷			2 (0.2)	
凍瘡			1 (0.1)	
骨折			1 (0.1)	
爪裂離			1 (0.1)	
眼窩周囲挫傷			1 (0.1)	
投与に伴う反応			1 (0.1)	

MedDRA/J version: 17.1

2.7.4.2.1.2　死亡

(1)　本治験

本剤群，VGIH 群共に，死亡例は認められなかった．

(2)　国内臨床試験

本治験も含めた国内臨床試験中の死亡を［表 2.7.4.2－4］に示した．

全疾患で 0.4%（4/1038 名）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 2.7.4.2－4　国内臨床試験中の死亡

対象疾患 試験番号	症例番号 年齢･性別	本剤投与量 ×投与回数	死亡時期	有害事象名 （死因）	病歴・備考	因果関係
関節リウマチ TA-650-P2-03	3-01 70 歳･男性	3 mg/kg × 1	最終投与 45 日後	胃癌	関節リウマチ：13 年 合併症：鉄欠乏性貧血 投与 3 日後に胃癌と判明	関連なし
関節リウマチ TA-650-P3-01	135 68 歳･男性	10 mg/kg × 3	最終投与 64 日後	肺炎	関節リウマチ：4 年 5 ヶ月 合併症：高脂血症，高血圧，胃炎，痔核，骨粗鬆症 MTX 使用歴あり	関連あるかもしれない
	364 66 歳･男性	10 mg/kg × 3	最終投与 62 日後	間質性肺炎	関節リウマチ：3 年 1 ヶ月 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 MTX 使用歴あり	関連あるかもしれない
関節リウマチ TA-650-13	357 66 歳･男性	3 mg/kg × 3 10 mg/kg × 4	最終投与 138 日後	十二指腸吻合部潰瘍 消化管出血	関節リウマチ：約 16 年 4 ヶ月 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 MTX 使用歴あり	関連なし

以上より，川崎病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．

重篤な有害事象を［表 2.7.4.2－5］に，重篤な副作用を［表 2.7.4.2－6］に示した．

(1)　本治験

重篤な有害事象は，本剤群では認められず，VGIH 群でのみ「川崎病（症例報告書に記載された症状名：川崎病の再燃）」が 1 件認められ，発現率は 6.7%（1/15 名）であった．なお，治験薬との関連性は否定された．また，重篤な副作用は両群共に認められなかった．

以上より，重篤な有害事象，重篤な副作用の発現率及び内容は，本剤群と VGIH 群で大きな相違はなかった．

(2)　国内臨床試験

全疾患の重篤な有害事象の発現率は 13.9%（144/1038 名）であった．多かったものから「ク

ローン病」1.6%（17/1038 名），「潰瘍性大腸炎」1.5%（16/1038 名）が認められたが，いずれも原疾患の悪化であった． また，重篤な副作用の発現率は 7.2%（75/1038 名）であり，多かったものから「肺炎」及び「発熱」が共に 0.6%（6/1038 名），「細菌性肺炎」が 0.5%（5/1038 名），「帯状疱疹」，「間質性肺疾患」，「クローン病」及び「悪心」がそれぞれ 0.4%（4/1038 名）の順で認められた．

重篤な有害事象と重篤な副作用は，川崎病では認められなかった．

以上より，本治験において，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 の発現はなかったことから，川崎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，全疾患と比較して大きな相違はないと考えられた．

表 2.7.4.2－5　重篤な有害事象

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
計	0 (0.0)	1 (6.7)	144 (13.9)	21 (12.4)
感染症および寄生虫症			41 (3.9)	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)	
気管支炎			2 (0.2)	
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)	
急性扁桃炎			1 (0.1)	
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)	
播種性結核			1 (0.1)	
結核性髄膜炎			1 (0.1)	
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)	
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)	
クリプトコッカス性肺炎			1 (0.1)	
感染				1 (0.6)
細菌性下気道感染				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）			10 (1.0)	
胆管癌			1 (0.1)	
乳癌			1 (0.1)	
乳腺線維腺腫			1 (0.1)	

表 2.7.4.2－5 重篤な有害事象（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
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)	
免疫系障害			3 (0.3)	
アナフィラキシー様反応			3 (0.3)	
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)
精神障害			1 (0.1)	
適応障害			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)	
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー			1 (0.1)	
頭痛				1 (0.6)
眼障害			6 (0.6)	
白内障			5 (0.5)	
網膜静脈閉塞			1 (0.1)	
耳および迷路障害			1 (0.1)	
突発難聴			1 (0.1)	
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)	
心嚢液貯留			1 (0.1)	
心膜炎			1 (0.1)	
好酸球性心筋炎				1 (0.6)
血管障害		1 (6.7)	3 (0.3)	
ベーチェット症候群			1 (0.1)	
血栓性静脈炎			1 (0.1)	
末梢動脈血栓症			1 (0.1)	
川崎病		1 (6.7)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害			8 (0.8)	
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)	
胃腸障害			57 (5.5)	15 (8.8)
クローン病			17 (1.6)	
潰瘍性大腸炎			16 (1.5)	15 (8.8)
腹痛			7 (0.7)	
悪心			6 (0.6)	
嘔吐			5 (0.5)	
下痢			4 (0.4)	
腸閉塞			2 (0.2)	

表 2.7.4.2−5 重篤な有害事象（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腹部膨満			2 (0.2)	
腸炎			2 (0.2)	1 (0.6)
腹水			2 (0.2)	
メレナ			2 (0.2)	
腹部不快感			1 (0.1)	1 (0.6)
アフタ性口内炎			1 (0.1)	
虚血性大腸炎			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)	
鼠径ヘルニア			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)	
肝胆道系障害			3 (0.3)	1 (0.6)
胆嚢炎			1 (0.1)	
肝機能異常			1 (0.1)	
胆管閉塞			1 (0.1)	
胆管結石				1 (0.6)
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)
筋骨格系および結合組織障害			7 (0.7)	1 (0.6)
関節リウマチ			2 (0.2)	
関節痛			1 (0.1)	1 (0.6)
瘻孔			1 (0.1)	
骨壊死			1 (0.1)	
椎間板突出			1 (0.1)	
脊椎炎			1 (0.1)	
筋力低下				1 (0.6)
筋肉痛				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)	
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)	
臨床検査			3 (0.3)	1 (0.6)
血中ナトリウム減少			1 (0.1)	
Ｃ－反応性蛋白増加			1 (0.1)	
眼圧上昇			1 (0.1)	
ＰＯ２低下			1 (0.1)	
体重減少			1 (0.1)	

表 2.7.4.2−5 重篤な有害事象（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
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)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加				1 (0.6)
血中アルカリホスファターゼ増加				1 (0.6)
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)
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)

MedDRA/J version: 17.1

表 2.7.4.2−6 重篤な副作用

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
計	0 (0.0)	0 (0.0)	75 (7.2)	9 (5.3)
感染症および寄生虫症			38 (3.7)	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)	
気管支炎			2 (0.2)	
レジオネラ菌性肺炎			2 (0.2)	
扁桃炎			2 (0.2)	
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎			2 (0.2)	
急性扁桃炎			1 (0.1)	
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)	
播種性結核			1 (0.1)	
結核性髄膜炎			1 (0.1)	
鼻咽頭炎			1 (0.1)	
骨髄炎			1 (0.1)	
腹膜炎			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)	
副鼻腔炎			1 (0.1)	

表 2.7.4.2−6 重篤な副作用（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
尿路感染			1 (0.1)	
椎間板炎			1 (0.1)	
感染性関節炎			1 (0.1)	
細菌性腸炎			1 (0.1)	
クリプトコッカス性肺炎			1 (0.1)	
感染				1 (0.6)
細菌性下気道感染				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）			9 (0.9)	
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)	
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)	
免疫系障害			3 (0.3)	
アナフィラキシー様反応			3 (0.3)	
内分泌障害			1 (0.1)	
甲状腺腫			1 (0.1)	
神経系障害			3 (0.3)	1 (0.6)
浮動性めまい			1 (0.1)	
意識消失			1 (0.1)	
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー			1 (0.1)	
頭痛				1 (0.6)
眼障害			1 (0.1)	
網膜静脈閉塞			1 (0.1)	
耳および迷路障害			1 (0.1)	
突発難聴			1 (0.1)	
心臓障害			2 (0.2)	1 (0.6)
不安定狭心症			1 (0.1)	
心嚢液貯留			1 (0.1)	
心膜炎			1 (0.1)	
好酸球性心筋炎				1 (0.6)
血管障害			1 (0.1)	
末梢動脈血栓症			1 (0.1)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害			7 (0.7)	
間質性肺疾患			4 (0.4)	
胸水			2 (0.2)	
急性呼吸不全			1 (0.1)	
胃腸障害			16 (1.5)	4 (2.4)
クローン病			4 (0.4)	
悪心			4 (0.4)	
腹痛			3 (0.3)	
潰瘍性大腸炎			2 (0.2)	4 (2.4)
腹水			2 (0.2)	
下痢			2 (0.2)	
嘔吐			2 (0.2)	

表 2.7.4.2－6　重篤な副作用（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腹部膨満			1 (0.1)	
虚血性大腸炎			1 (0.1)	
イレウス			1 (0.1)	
急性膵炎			1 (0.1)	
肝胆道系障害			3 (0.3)	
胆嚢炎			1 (0.1)	
肝機能異常			1 (0.1)	
胆管閉塞			1 (0.1)	
皮膚および皮下組織障害			1 (0.1)	1 (0.6)
類天疱瘡			1 (0.1)	
発疹				1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害			1 (0.1)	1 (0.6)
脊椎炎			1 (0.1)	
関節痛				1 (0.6)
筋力低下				1 (0.6)
筋肉痛				1 (0.6)
腎および尿路障害			1 (0.1)	
尿閉			1 (0.1)	
一般・全身障害および投与部位の状態			7 (0.7)	1 (0.6)
発熱			6 (0.6)	1 (0.6)
倦怠感			1 (0.1)	
臨床検査			2 (0.2)	
血中ナトリウム減少			1 (0.1)	
眼圧上昇			1 (0.1)	
ＰＯ２低下			1 (0.1)	
傷害、中毒および処置合併症			1 (0.1)	
骨折			1 (0.1)	

MedDRA/J version: 17.1

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

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」，「肝機能障害」，「横紋筋融解症」について評価した．

なお，本治験では，Infusion reaction 及び治験中止に至った感染症を重要な有害事象として治験実施計画書に規定した．

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，治験担当医師が判定した．

中止に至った有害事象の一覧を[表 2.7.4.2－7]に，中止に至った副作用の一覧を[表 2.7.4.2－8]に示した．

(1) 本治験

本剤群，VGIH 群共に，中止に至った有害事象は認められなかった．

(2) 国内臨床試験

全疾患で中止に至った有害事象の発現率は 12.8%（133/1038 名），中止に至った副作用の発現率は 10.7%（111/1038 名）であった．中止に至った有害事象で多かったものは「蕁麻疹」及び「クローン病」が各 1.0%（10/1038 名），「発疹」0.8%（8/1038 名），「発熱」0.7%（7/1038 名）の順で，中止に至った副作用は「蕁麻疹」1.0%（10/1038 名），「発疹」0.8%（8/1038 名），「発熱」0.7%（7/1038 名）の順で認められた．

一方，川崎病は中止に至った有害事象，中止に至った副作用はなかった．

表 2.7.4.2－7 中止に至った有害事象

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
計	0 (0.0)	0 (0.0)	133 (12.8)	10 (5.9)
感染症および寄生虫症			30 (2.9)	2 (1.2)
肺炎			5 (0.5)	
帯状疱疹			4 (0.4)	
細菌性肺炎			2 (0.2)	
気管支炎			2 (0.2)	
腹膜炎			2 (0.2)	
レジオネラ菌性肺炎			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)	
伝染性紅斑			1 (0.1)	
膿痂疹			1 (0.1)	
ヘモフィルス性肺炎			1 (0.1)	
肺結核			1 (0.1)	
後腹膜膿瘍			1 (0.1)	
敗血症性ショック			1 (0.1)	
尿路感染			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)	
細菌性腸炎			1 (0.1)	
クリプトコッカス性肺炎			1 (0.1)	
感染				1 (0.6)
細菌性下気道感染				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）			6 (0.6)	
乳癌			1 (0.1)	
胃癌			1 (0.1)	
舌扁平上皮癌			1 (0.1)	
甲状腺新生物			1 (0.1)	
肛門性器疣贅			1 (0.1)	
唾液腺癌			1 (0.1)	
血液およびリンパ系障害			2 (0.2)	
赤芽球癆			1 (0.1)	

表 2.7.4.2－7　中止に至った有害事象（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
リンパ節症			1 (0.1)	
免疫系障害			11 (1.1)	
過敏症			5 (0.5)	
アナフィラキシー様反応			4 (0.4)	
血清病様反応			1 (0.1)	
アナフィラキシー反応			1 (0.1)	
精神障害			2 (0.2)	
妄想性障害、詳細不明			1 (0.1)	
不快気分			1 (0.1)	
神経系障害			3 (0.3)	
脳梗塞			1 (0.1)	
浮動性めまい			1 (0.1)	
感覚鈍麻			1 (0.1)	
心臓障害			1 (0.1)	1 (0.6)
チアノーゼ			1 (0.1)	
好酸球性心筋炎				1 (0.6)
血管障害			1 (0.1)	
ほてり			1 (0.1)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害			9 (0.9)	
呼吸困難			2 (0.2)	
急性呼吸不全			1 (0.1)	
アレルギー性胞隔炎			1 (0.1)	
咳嗽			1 (0.1)	
間質性肺疾患			1 (0.1)	
湿性咳嗽			1 (0.1)	
肺水腫			1 (0.1)	
肺腫瘤			1 (0.1)	
口腔咽頭痛			1 (0.1)	
胃腸障害			21 (2.0)	6 (3.5)
クローン病			10 (1.0)	
潰瘍性大腸炎			3 (0.3)	6 (3.5)
腹痛			2 (0.2)	
上腹部痛			2 (0.2)	
メレナ			2 (0.2)	
腸閉塞			1 (0.1)	
腹部膨満			1 (0.1)	
下痢			1 (0.1)	
悪心			1 (0.1)	
急性膵炎			1 (0.1)	
歯痛			1 (0.1)	
嘔吐			1 (0.1)	
肝胆道系障害			4 (0.4)	
肝機能異常			3 (0.3)	
胆嚢炎			1 (0.1)	
皮膚および皮下組織障害			28 (2.7)	2 (1.2)
蕁麻疹			10 (1.0)	
発疹			8 (0.8)	1 (0.6)
そう痒症			4 (0.4)	

表 2.7.4.2−7　中止に至った有害事象（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
紅斑			3 (0.3)	
膿疱性乾癬			2 (0.2)	
そう痒性皮疹			2 (0.2)	
薬疹			1 (0.1)	
類天疱瘡			1 (0.1)	
全身性皮疹			1 (0.1)	
乾癬				1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害			8 (0.8)	1 (0.6)
関節痛			2 (0.2)	1 (0.6)
関節炎			1 (0.1)	
背部痛			1 (0.1)	
関節リウマチ			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)	
筋力低下				1 (0.6)
筋肉痛				1 (0.6)
腎および尿路障害			2 (0.2)	
尿閉			1 (0.1)	
腎機能障害			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			7 (0.7)	1 (0.6)
胸部不快感			2 (0.2)	
倦怠感			1 (0.1)	
疼痛			1 (0.1)	
臨床検査			16 (1.5)	1 (0.6)
肝機能検査異常			4 (0.4)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			3 (0.3)	1 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			3 (0.3)	1 (0.6)
胸部X線異常			3 (0.3)	
胸部コンピュータ断層撮影異常			2 (0.2)	
血中コレステロール増加			1 (0.1)	
血中クレアチニン増加			1 (0.1)	
血圧低下			1 (0.1)	
血圧上昇			1 (0.1)	
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加			1 (0.1)	
尿中蛋白陽性			1 (0.1)	
ブドウ球菌検査陽性			1 (0.1)	
傷害、中毒および処置合併症			1 (0.1)	
大腿骨骨折			1 (0.1)	

MedDRA/J version: 17.1

表 2.7.4.2－8　中止に至った副作用

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
計	0 (0.0)	0 (0.0)	111 (10.7)	8 (4.7)
感染症および寄生虫症			28 (2.7)	2 (1.2)
肺炎			5 (0.5)	
帯状疱疹			4 (0.4)	
細菌性肺炎			2 (0.2)	
気管支炎			2 (0.2)	
レジオネラ菌性肺炎			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)	
伝染性紅斑			1 (0.1)	
膿痂疹			1 (0.1)	
ヘモフィルス性肺炎			1 (0.1)	
肺結核			1 (0.1)	
後腹膜膿瘍			1 (0.1)	
敗血症性ショック			1 (0.1)	
尿路感染			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)	
細菌性腸炎			1 (0.1)	
クリプトコッカス性肺炎			1 (0.1)	
感染				1 (0.6)
細菌性下気道感染				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）			5 (0.5)	
乳癌			1 (0.1)	
舌扁平上皮癌			1 (0.1)	
甲状腺新生物			1 (0.1)	
肛門性器疣贅			1 (0.1)	
唾液腺癌			1 (0.1)	
血液およびリンパ系障害			2 (0.2)	
赤芽球癆			1 (0.1)	
リンパ節症			1 (0.1)	
免疫系障害			11 (1.1)	
過敏症			5 (0.5)	
アナフィラキシー様反応			4 (0.4)	
血清病様反応			1 (0.1)	
アナフィラキシー反応			1 (0.1)	
精神障害			1 (0.1)	
不快気分			1 (0.1)	
神経系障害			2 (0.2)	
浮動性めまい			1 (0.1)	
感覚鈍麻			1 (0.1)	
心臓障害			1 (0.1)	1 (0.6)
チアノーゼ			1 (0.1)	
好酸球性心筋炎				1 (0.6)
血管障害			1 (0.1)	
ほてり			1 (0.1)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害			8 (0.8)	
呼吸困難			2 (0.2)	
急性呼吸不全			1 (0.1)	
アレルギー性胞隔炎			1 (0.1)	

表 2.7.4.2－8 中止に至った副作用（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
咳嗽			1 (0.1)	
間質性肺疾患			1 (0.1)	
湿性咳嗽			1 (0.1)	
肺腫瘤			1 (0.1)	
口腔咽頭痛			1 (0.1)	
胃腸障害			10 (1.0)	3 (1.8)
クローン病			4 (0.4)	
潰瘍性大腸炎			2 (0.2)	3 (1.8)
腹部膨満			1 (0.1)	
腹痛			1 (0.1)	
上腹部痛			1 (0.1)	
悪心			1 (0.1)	
急性膵炎			1 (0.1)	
歯痛			1 (0.1)	
嘔吐			1 (0.1)	
肝胆道系障害			4 (0.4)	
肝機能異常			3 (0.3)	
胆嚢炎			1 (0.1)	
皮膚および皮下組織障害			26 (2.5)	1 (0.6)
蕁麻疹			10 (1.0)	
発疹			8 (0.8)	1 (0.6)
そう痒症			4 (0.4)	
紅斑			3 (0.3)	
そう痒性皮疹			2 (0.2)	
薬疹			1 (0.1)	
類天疱瘡			1 (0.1)	
全身性皮疹			1 (0.1)	
筋骨格系および結合組織障害			5 (0.5)	1 (0.6)
関節痛			1 (0.1)	1 (0.6)
関節炎			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)	
筋力低下				1 (0.6)
筋肉痛				1 (0.6)
腎および尿路障害			2 (0.2)	
尿閉			1 (0.1)	
腎機能障害			1 (0.1)	
一般・全身障害および投与部位の状態			9 (0.9)	1 (0.6)
発熱			7 (0.7)	1 (0.6)
胸部不快感			2 (0.2)	
疼痛			1 (0.1)	
臨床検査			14 (1.3)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			3 (0.3)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			3 (0.3)	
胸部X線異常			3 (0.3)	
肝機能検査異常			2 (0.2)	
胸部コンピュータ断層撮影異常			2 (0.2)	
血中コレステロール増加			1 (0.1)	
血中クレアチニン増加			1 (0.1)	

表 2.7.4.2－8　中止に至った副作用（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n　(%)	n　(%)	n　(%)	n　(%)
血圧低下			1　(0.1)	
血圧上昇			1　(0.1)	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加			1　(0.1)	
尿中蛋白陽性			1　(0.1)	
ブドウ球菌検査陽性			1　(0.1)	

MedDRA/J version: 17.1

2.7.4.2.1.4.2　感染症

感染症の特定は，治験担当医師が行った．

感染症の一覧を［表 2.7.4.2－9］に，感染症（副作用）の一覧を［表 2.7.4.2－10］に，重篤な感染症の一覧を［表 2.7.4.2－11］に，投与中止に至った感染症の一覧を［表 2.7.4.2－12］に示した．

(1)　本治験

感染症の発現率は，本剤群 37.5%（6/16 名），VGIH 群で 66.7%（10/15 名）であった．

本剤群で認められた感染症は，「鼻咽頭炎」18.8%（3/16 名）が最も多く，次いで「上気道の炎症」12.5%（2/16 名），「上気道感染」6.3%（1/16 名）であった．VGIH 群でも同じく「鼻咽頭炎」，「上気道の炎症」，「上気道感染」がそれぞれ 13.3%（2/15 名）で認められており，そのほかに「気管支炎」13.3%（2/15 名），「結膜炎」，「皮膚真菌感染」，「咽頭炎」がそれぞれ 6.7%（1/15 名）で認められた．

また，本剤群，VGIH 群共に，感染症（副作用），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．

以上より，本剤群は VGIH 群よりも感染症の発現率は低く，感染症の内容については群間でほぼ同様であった．なお，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．

(2)　国内臨床試験

全疾患の感染症の発現率は 64.6%（671/1038 名）であった．全疾患で多く認められた感染症は，「鼻咽頭炎」35.0%（363/1038 名）が最も多く，「口腔咽頭痛」4.3%（45/1038 名），「発熱」3.9%（40/1038 名），「上気道の炎症」3.8%（39/1038 名），「咳嗽」3.6%（37/1038 名），「上気道感染」3.3%（34/1038 名）の順であった．川崎病で認められた感染症は，全疾患と同様に「鼻咽頭炎」が最も多く，次いで「上気道の炎症」，「上気道感染」であり，全疾患とほぼ同様の発現傾向であった．

全疾患の感染症（副作用），重篤な感染症及び中止に至った感染症の発現率はそれぞれ 43.3%（449/1038 名），5.2%（54/1038 名），4.0%（42/1038 名）であった．全疾患で認められ

た感染症（副作用）は「鼻咽頭炎」18.9%（196/1038 名）が最も多く，重篤な感染症及び中止に至った感染症のうち最も多く認められたのは「肺炎」で，それぞれ 0.6%（6/1038 名），0.5%（5/1038 名）であった．川崎病では感染症（副作用），重篤な感染症及び中止に至った感染症認は認められなかった．

以上より，川崎病における感染症の発現内容は，全疾患とほぼ同様であった．

表 2.7.4.2－9　感染症

	川崎病				全疾患			
	TA-650 群		VGIH 群		TA-650 群		プラセボ群	
	(N = 16)		(N = 15)		(N = 1038)		(N = 170)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
計	6	(37.5)	10	(66.7)	671	(64.6)	75	(44.1)
感染症および寄生虫症	4	(25.0)	9	(60.0)	574	(55.3)	59	(34.7)
鼻咽頭炎	3	(18.8)	2	(13.3)	363	(35.0)	39	(22.9)
上気道感染	1	(6.3)	2	(13.3)	34	(3.3)	2	(1.2)
咽頭炎			1	(6.7)	30	(2.9)	1	(0.6)
気管支炎			2	(13.3)	28	(2.7)	1	(0.6)
胃腸炎					24	(2.3)	3	(1.8)
帯状疱疹					21	(2.0)	2	(1.2)
足部白癬					20	(1.9)	1	(0.6)
肺炎					18	(1.7)		
インフルエンザ					17	(1.6)		
口腔ヘルペス					15	(1.4)	2	(1.2)
毛包炎					13	(1.3)	2	(1.2)
膀胱炎					13	(1.3)		
蜂巣炎					12	(1.2)	1	(0.6)
尿路感染					11	(1.1)		
扁桃炎					10	(1.0)		
歯周炎					10	(1.0)	2	(1.2)
単純ヘルペス					10	(1.0)	2	(1.2)
爪囲炎					10	(1.0)		
副鼻腔炎					9	(0.9)	1	(0.6)
麦粒腫					9	(0.9)	1	(0.6)
細菌性肺炎					9	(0.9)		
白癬感染					9	(0.9)		
感染性腸炎					7	(0.7)	2	(1.2)
結膜炎			1	(6.7)	6	(0.6)		
中耳炎					5	(0.5)		
感染性皮膚炎					5	(0.5)	1	(0.6)
感染性皮膚嚢腫					4	(0.4)		
ウイルス性胃腸炎					4	(0.4)	1	(0.6)
外耳炎					4	(0.4)	1	(0.6)
限局性感染					4	(0.4)		
鼻炎					4	(0.4)		
皮下組織膿瘍					4	(0.4)		
外陰部腟カンジダ症					3	(0.3)		
食道カンジダ症					3	(0.3)	1	(0.6)
急性扁桃炎					3	(0.3)		
体部白癬					3	(0.3)		

表 2.7.4.2－9 感染症（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
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)	
癜風			3 (0.3)	
歯膿瘍			2 (0.2)	
ウイルス性腸炎			2 (0.2)	1 (0.6)
急性副鼻腔炎			2 (0.2)	
アデノウイルス結膜炎			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)	
せつ			2 (0.2)	
喉頭炎			2 (0.2)	
伝染性軟属腫			2 (0.2)	
レジオネラ菌性肺炎			2 (0.2)	
細菌性腸炎			2 (0.2)	
手白癬			2 (0.2)	
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎			2 (0.2)	
マイコプラズマ性肺炎			1 (0.1)	1 (0.6)
気管支肺炎			1 (0.1)	
真菌感染			1 (0.1)	
皮膚感染			1 (0.1)	
肛門膿瘍			1 (0.1)	2 (1.2)
感染			1 (0.1)	1 (0.6)
歯髄炎			1 (0.1)	1 (0.6)
ノロウイルス性胃腸炎			1 (0.1)	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)	
播種性結核			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)	
伝染性単核症			1 (0.1)	
大葉性肺炎			1 (0.1)	
乳腺炎			1 (0.1)	
結核性髄膜炎			1 (0.1)	
鼻前庭炎			1 (0.1)	
骨髄炎			1 (0.1)	
扁桃周囲膿瘍			1 (0.1)	
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)	
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)	

表 2.7.4.2－9 感染症（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
唾液腺炎			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)	
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)	
細菌性結膜炎			1 (0.1)	
処置後感染			1 (0.1)	
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)	
医療機器関連感染				1 (0.6)
眼部単純ヘルペス				1 (0.6)
ヘルペスウイルス感染				1 (0.6)
クラミジア性肺炎				1 (0.6)
縫合糸膿瘍				1 (0.6)
歯肉膿瘍				1 (0.6)
細菌性膣炎				1 (0.6)
気道感染				1 (0.6)
細菌性下気道感染				1 (0.6)
皮膚真菌感染		1 (6.7)		
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）			11 (1.1)	
皮膚乳頭腫			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)	
血液およびリンパ系障害			6 (0.6)	1 (0.6)
リンパ節症			5 (0.5)	
リンパ節炎			1 (0.1)	1 (0.6)
神経系障害			11 (1.1)	1 (0.6)
頭痛			11 (1.1)	1 (0.6)
眼障害			7 (0.7)	1 (0.6)
眼脂			2 (0.2)	
角膜炎			2 (0.2)	1 (0.6)
瞼板腺炎			1 (0.1)	
強膜炎			1 (0.1)	
ぶどう膜炎			1 (0.1)	
耳および迷路障害			3 (0.3)	
耳漏			1 (0.1)	
聴力低下			1 (0.1)	
耳管狭窄			1 (0.1)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (12.5)	2 (13.3)	121 (11.7)	12 (7.1)

表 2.7.4.2－9 感染症（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
口腔咽頭痛			45 (4.3)	3 (1.8)
上気道の炎症	2 (12.5)	2 (13.3)	39 (3.8)	5 (2.9)
咳嗽			37 (3.6)	4 (2.4)
鼻漏			18 (1.7)	2 (1.2)
湿性咳嗽			13 (1.3)	4 (2.4)
鼻閉			3 (0.3)	
胸膜炎			2 (0.2)	
咽頭紅斑			2 (0.2)	
口腔咽頭不快感			2 (0.2)	
発声障害			1 (0.1)	1 (0.6)
痰貯留			1 (0.1)	1 (0.6)
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)	
喉頭痛			1 (0.1)	
咽頭浮腫			1 (0.1)	
胸水			1 (0.1)	
胃腸障害			56 (5.4)	6 (3.5)
齲歯			16 (1.5)	
下痢			15 (1.4)	2 (1.2)
腸炎			5 (0.5)	2 (1.2)
口内炎			5 (0.5)	1 (0.6)
クローン病			5 (0.5)	
悪心			5 (0.5)	
嘔吐			5 (0.5)	
腹痛			4 (0.4)	1 (0.6)
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)	
歯周病			1 (0.1)	
歯の脱落			1 (0.1)	
歯痛			1 (0.1)	
軟便			1 (0.1)	
血便排泄				1 (0.6)
肝胆道系障害			1 (0.1)	
胆嚢炎			1 (0.1)	
皮膚および皮下組織障害			28 (2.7)	1 (0.6)
ざ瘡			10 (1.0)	1 (0.6)
発疹			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)	
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)	

表 2.7.4.2－9 感染症（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
単径部腫瘤			1 (0.1)	
脊椎炎			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)	
生殖系および乳房障害			5 (0.5)	
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)	
前立腺炎			1 (0.1)	
陰部そう痒症			1 (0.1)	
一般・全身障害および投与部位の状態			45 (4.3)	7 (4.1)
発熱			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)	
末梢腫脹			1 (0.1)	
臨床検査			17 (1.6)	1 (0.6)
胸部X線異常			4 (0.4)	1 (0.6)
ブドウ球菌検査陽性			2 (0.2)	
好中球数減少			2 (0.2)	
白血球数減少			2 (0.2)	
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)	
好酸球数増加			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)	
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)	

MedDRA/J version: 17.1

表 2.7.4.2－10 感染症（副作用）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
計	0 (0.0)	0 (0.0)	449 (43.3)	41 (24.1)
感染症および寄生虫症			378 (36.4)	33 (19.4)
鼻咽頭炎			196 (18.9)	18 (10.6)
上気道感染			26 (2.5)	
気管支炎			23 (2.2)	1 (0.6)

表 2.7.4.2－10 感染症（副作用）（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
咽頭炎			22 (2.1)	
帯状疱疹			19 (1.8)	2 (1.2)
肺炎			17 (1.6)	
胃腸炎			14 (1.3)	1 (0.6)
口腔ヘルペス			12 (1.2)	2 (1.2)
蜂巣炎			11 (1.1)	
足部白癬			11 (1.1)	1 (0.6)
単純ヘルペス			10 (1.0)	2 (1.2)
副鼻腔炎			9 (0.9)	1 (0.6)
尿路感染			9 (0.9)	
細菌性肺炎			9 (0.9)	
膀胱炎			9 (0.9)	
扁桃炎			8 (0.8)	
毛包炎			8 (0.8)	
インフルエンザ			8 (0.8)	
白癬感染			7 (0.7)	
麦粒腫			6 (0.6)	
歯周炎			6 (0.6)	
爪囲炎			5 (0.5)	
ウイルス性胃腸炎			4 (0.4)	
外陰部腟カンジダ症			3 (0.3)	
感染性皮膚炎			3 (0.3)	1 (0.6)
感染性腸炎			3 (0.3)	1 (0.6)
急性扁桃炎			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)	
鼻炎			3 (0.3)	
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)	
歯肉炎			2 (0.2)	
伝染性軟属腫			2 (0.2)	
食道カンジダ症			2 (0.2)	
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)	
ウイルス性腸炎			2 (0.2)	
手白癬			2 (0.2)	
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)	
肛門膿瘍			1 (0.1)	2 (1.2)
感染			1 (0.1)	1 (0.6)
アデノウイルス結膜炎			1 (0.1)	

表 2.7.4.2－10 感染症（副作用）（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
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)	
播種性結核			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)	
伝染性単核症			1 (0.1)	
喉頭炎			1 (0.1)	
大葉性肺炎			1 (0.1)	
結核性髄膜炎			1 (0.1)	
鼻前庭炎			1 (0.1)	
骨髄炎			1 (0.1)	
扁桃周囲膿瘍			1 (0.1)	
ヘモフィルス性肺炎			1 (0.1)	
肺結核			1 (0.1)	
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)	
細菌性結膜炎			1 (0.1)	
細菌性腸炎			1 (0.1)	
処置後感染			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)	
カンジダ感染			1 (0.1)	
ヘルペスウイルス感染				1 (0.6)
歯髄炎				1 (0.6)
気道感染				1 (0.6)
細菌性下気道感染				1 (0.6)
眼部単純ヘルペス				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）			8 (0.8)	
皮膚乳頭腫			6 (0.6)	
化膿性肉芽腫			1 (0.1)	
肛門性器疣贅			1 (0.1)	
血液およびリンパ系障害			4 (0.4)	
リンパ節症			3 (0.3)	
リンパ節炎			1 (0.1)	
神経系障害			7 (0.7)	1 (0.6)

表 2.7.4.2－10 感染症（副作用）（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
頭痛			7 (0.7)	1 (0.6)
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)	
ぶどう膜炎			1 (0.1)	
耳および迷路障害			1 (0.1)	
耳管狭窄			1 (0.1)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害			84 (8.1)	5 (2.9)
咳嗽			30 (2.9)	2 (1.2)
口腔咽頭痛			27 (2.6)	1 (0.6)
上気道の炎症			22 (2.1)	2 (1.2)
鼻漏			14 (1.3)	2 (1.2)
湿性咳嗽			12 (1.2)	2 (1.2)
鼻閉			2 (0.2)	
胸膜炎			2 (0.2)	
咽頭紅斑			2 (0.2)	
発声障害			1 (0.1)	1 (0.6)
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 (2.0)	2 (1.2)
下痢			8 (0.8)	1 (0.6)
齲歯			3 (0.3)	
悪心			3 (0.3)	
嘔吐			3 (0.3)	
腹痛			2 (0.2)	
口内炎			2 (0.2)	1 (0.6)
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)	
軟便			1 (0.1)	
肝胆道系障害			1 (0.1)	
胆嚢炎			1 (0.1)	
皮膚および皮下組織障害			21 (2.0)	
ざ瘡			6 (0.6)	
発疹			5 (0.5)	
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)	
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)	
鼠径部痛			1 (0.1)	
腋窩腫瘤			1 (0.1)	

表 2.7.4.2－10 感染症（副作用）（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
脊椎炎			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)	
生殖系および乳房障害			3 (0.3)	
亀頭包皮炎			1 (0.1)	
バルトリン腺炎			1 (0.1)	
前立腺炎			1 (0.1)	
一般・全身障害および投与部位の状態			37 (3.6)	3 (1.8)
発熱			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)	
末梢腫脹			1 (0.1)	
臨床検査			14 (1.3)	1 (0.6)
胸部Ｘ線異常			4 (0.4)	1 (0.6)
ブドウ球菌検査陽性			2 (0.2)	
好中球数減少			2 (0.2)	
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)	
好酸球数増加			1 (0.1)	
白血球数減少			1 (0.1)	
Ｃ型肝炎ウイルス検査陽性			1 (0.1)	
傷害、中毒および処置合併症			1 (0.1)	
創傷			1 (0.1)	

MedDRA/J version: 17.1

表 2.7.4.2－11 重篤な感染症

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
計	0 (0.0)	0 (0.0)	54 (5.2)	4 (2.4)
感染症および寄生虫症			37 (3.6)	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)	
気管支炎			2 (0.2)	
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)	
急性扁桃炎			1 (0.1)	

表 2.7.4.2－11 重篤な感染症（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
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)	
播種性結核			1 (0.1)	
結核性髄膜炎			1 (0.1)	
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)	
尿路感染			1 (0.1)	
椎間板炎			1 (0.1)	
感染性関節炎			1 (0.1)	
クリプトコッカス性肺炎			1 (0.1)	
感染				1 (0.6)
細菌性下気道感染				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 (0.1)	
肛門性器疣贅			1 (0.1)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害			1 (0.1)	
急性呼吸不全			1 (0.1)	
胃腸障害			13 (1.3)	1 (0.6)
クローン病			5 (0.5)	
悪心			4 (0.4)	
腹痛			3 (0.3)	
腸炎			2 (0.2)	1 (0.6)
下痢			2 (0.2)	
嘔吐			2 (0.2)	
腹部膨満			1 (0.1)	
腹部不快感			1 (0.1)	
肝胆道系障害			1 (0.1)	
胆嚢炎			1 (0.1)	
筋骨格系および結合組織障害			1 (0.1)	
脊椎炎			1 (0.1)	
一般・全身障害および投与部位の状態			7 (0.7)	1 (0.6)
発熱			6 (0.6)	1 (0.6)
悪寒			1 (0.1)	
倦怠感			1 (0.1)	
臨床検査			1 (0.1)	
体重減少			1 (0.1)	

MedDRA/J version: 17.1

表 2.7.4.2－12　投与中止に至った感染症

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
計	0 (0.0)	0 (0.0)	42 (4.0)	3 (1.8)
感染症および寄生虫症			28 (2.7)	2 (1.2)
肺炎			5 (0.5)	
帯状疱疹			4 (0.4)	
細菌性肺炎			2 (0.2)	
気管支炎			2 (0.2)	
レジオネラ菌性肺炎			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)	
伝染性紅斑			1 (0.1)	
膿痂疹			1 (0.1)	
ヘモフィルス性肺炎			1 (0.1)	
肺結核			1 (0.1)	
後腹膜膿瘍			1 (0.1)	
敗血症性ショック			1 (0.1)	
尿路感染			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)	
細菌性腸炎			1 (0.1)	
クリプトコッカス性肺炎			1 (0.1)	
感染				1 (0.6)
細菌性下気道感染				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 (0.1)	
肛門性器疣贅			1 (0.1)	
血液およびリンパ系障害			1 (0.1)	
リンパ節症			1 (0.1)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害			4 (0.4)	
急性呼吸不全			1 (0.1)	
アレルギー性胞隔炎			1 (0.1)	
咳嗽			1 (0.1)	
湿性咳嗽			1 (0.1)	
口腔咽頭痛			1 (0.1)	
胃腸障害			4 (0.4)	
クローン病			3 (0.3)	
腹部膨満			1 (0.1)	
腹痛			1 (0.1)	
肝胆道系障害			1 (0.1)	
胆嚢炎			1 (0.1)	
筋骨格系および結合組織障害			1 (0.1)	
脊椎炎			1 (0.1)	
一般・全身障害および投与部位の状態			4 (0.4)	1 (0.6)
発熱			4 (0.4)	1 (0.6)
臨床検査			4 (0.4)	
胸部X線異常			2 (0.2)	
胸部コンピュータ断層撮影異常			1 (0.1)	
ブドウ球菌検査陽性			1 (0.1)	

MedDRA/J version: 17.1

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．

(3)　本治験

本剤群，VGIH 群共に，結核は認められなかった（[表 2.7.4.2－2］参照）．

なお，本治験では，治験薬投与前に全被験者に対して，問診，胸部 X 線検査，及び胸部 CT 検査を実施し，活動性結核を合併している患者や結核感染の既往のある患者又はその疑いがある患者は登録しないこととした．

(4)　国内臨床試験

国内臨床試験における結核を［表 2.7.4.2－13］に示した．

全疾患で 0.2%（2/1038 名）に認められ，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．また，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．

表 2.7.4.2－13　国内臨床試験における結核

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

以上より，本治験において，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本剤群で認められなかった．

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．川崎病で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，川崎病で認められなかったものの，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

本治験において，Infusion reaction は本剤群では投与開始から投与終了 2 時間後まで，VGIH

群では投与開始から投与終了までに発現した有害事象とした．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．

Infusion reaction の一覧を［表 2.7.4.2－14］に，Infusion reaction（副作用）の一覧を［表 2.7.4.2－15］，重篤な Infusion reaction の一覧を［表 2.7.4.2－16］に，投与中止に至った Infusion reaction の一覧を［表 2.7.4.2－17］に示した．

(1)　本治験

本剤群で Infusion reaction は認められなかった．VGIH 群で「結膜炎」，「鼻出血」が各 1 名に認められたが，いずれも軽度であり，重篤な Infusion reaction には該当しなかった．また，「鼻出血」は同日に，「結膜炎」は 4 日後に回復し，いずれも治験薬との関連性は否定された．

以上より，本剤群の Infusion reaction 発現率は VGIH 群を上回らなかった．

(2)　国内臨床試験

全疾患での発現率は Infusion reaction が 28.6%（297/1038 名），Infusion reaction （副作用）が 24.1%（250/1038 名）認められた．Infusion reaction は，多いものから「発熱」4.6%（48/1038 名），「収縮期血圧上昇」3.9%（41/1038 名），「拡張期血圧低下」3.8%（39/1038 名）の順であり，Infusion reaction （副作用）でも，同じ順で多く認められた．また，重篤な Infusion reaction は 0.4%（4/1038 名），投与中止に至った Infusion reaction が 3.3%（34/1038 名）認められた．

一方，川崎病では Infusion reaction は認めらなかった．

以上のように，川崎病では Infusion reaction は認められなかった．しかし，全疾患の過去の臨床試験データから，ATI 陽性例では Infusion reaction の発現率が高い可能性が示唆されている．本治験でも ATI が陽性化した被験者を認めており，川崎病患者においても本剤を再投与する際には十分な注意が必要であるので，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いるように，既承認疾患と同様に，引き続き注意喚起すべきと考える．

表 2.7.4.2－14　Infusion reaction

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n　(%)	n　(%)	n　(%)	n　(%)
計	0　(0.0)	2　(13.3)	297　(28.6)	29　(17.1)
感染症および寄生虫症		1　(6.7)	1　(0.1)	
インフルエンザ			1　(0.1)	
結膜炎		1　(6.7)		
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)	

表 2.7.4.2－14 Infusion reaction（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
代謝および栄養障害			1 (0.1)	
低血糖症			1 (0.1)	
精神障害			2 (0.2)	
不快気分			1 (0.1)	
神経過敏			1 (0.1)	
神経系障害			37 (3.6)	2 (1.2)
頭痛			23 (2.2)	1 (0.6)
傾眠			6 (0.6)	
浮動性めまい			5 (0.5)	
感覚鈍麻			2 (0.2)	
頭部不快感			1 (0.1)	
片頭痛			1 (0.1)	1 (0.6)
灼熱感			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)	
心臓障害			14 (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)	
心室性期外収縮			1 (0.1)	
血管障害			23 (2.2)	4 (2.4)
ほてり			16 (1.5)	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		1 (6.7)	16 (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)	
肺水腫			1 (0.1)	
喉頭不快感			1 (0.1)	
口腔咽頭痛			1 (0.1)	
鼻出血		1 (6.7)		
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)	
皮膚および皮下組織障害			64 (6.2)	2 (1.2)
蕁麻疹			22 (2.1)	

表 2.7.4.2－14　Infusion reaction（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発疹			20 (1.9)	1 (0.6)
そう痒症			14 (1.3)	
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)	
筋骨格系および結合組織障害			2 (0.2)	
筋骨格痛			1 (0.1)	
筋肉痛			1 (0.1)	
一般・全身障害および投与部位の状態			89 (8.6)	7 (4.1)
発熱			48 (4.6)	5 (2.9)
熱感			13 (1.3)	2 (1.2)
倦怠感			10 (1.0)	
異常感			7 (0.7)	
胸部不快感			5 (0.5)	
胸痛			4 (0.4)	
不快感			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)	
臨床検査			127 (12.2)	18 (10.6)
収縮期血圧上昇			41 (3.9)	1 (0.6)
拡張期血圧低下			39 (3.8)	4 (2.4)
拡張期血圧上昇			32 (3.1)	6 (3.5)
血圧上昇			18 (1.7)	1 (0.6)
体温上昇			18 (1.7)	1 (0.6)
収縮期血圧低下			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 (0.1)	
心拍数減少			1 (0.1)	
心拍数不整			1 (0.1)	

MedDRA/J version: 17.1

表 2.7.4.2－15　Infusion reaction（副作用）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
計	0 (0.0)	0 (0.0)	250 (24.1)	20 (11.8)
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)	
精神障害			2 (0.2)	
不快気分			1 (0.1)	
神経過敏			1 (0.1)	
神経系障害			34 (3.3)	2 (1.2)
頭痛			22 (2.1)	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)
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)	
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)	
血管障害			21 (2.0)	3 (1.8)
ほてり			16 (1.5)	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 (1.4)	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)	
胃腸障害			8 (0.8)	
悪心			5 (0.5)	
腹痛			2 (0.2)	
嘔吐			1 (0.1)	
皮膚および皮下組織障害			64 (6.2)	2 (1.2)
蕁麻疹			22 (2.1)	
発疹			20 (1.9)	1 (0.6)
そう痒症			14 (1.3)	
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)	

表 2.7.4.2－15 Infusion reaction（副作用）（続き）

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
水疱			1 (0.1)	
薬疹			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)	
一般・全身障害および投与部位の状態			81 (7.8)	7 (4.1)
発熱			47 (4.5)	5 (2.9)
熱感			12 (1.2)	2 (1.2)
倦怠感			9 (0.9)	
異常感			5 (0.5)	
胸部不快感			4 (0.4)	
胸痛			3 (0.3)	
不快感			2 (0.2)	
悪寒			2 (0.2)	
冷感			1 (0.1)	
口渇			1 (0.1)	
臨床検査			87 (8.4)	9 (5.3)
収縮期血圧上昇			24 (2.3)	
拡張期血圧低下			23 (2.2)	1 (0.6)
体温上昇			17 (1.6)	1 (0.6)
拡張期血圧上昇			16 (1.5)	2 (1.2)
血圧上昇			15 (1.4)	
血圧低下			6 (0.6)	1 (0.6)
収縮期血圧低下			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 (0.1)	

MedDRA/J version: 17.1

表 2.7.4.2－16 重篤な Infusion reaction

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
計	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.4)	0 (0.0)
免疫系障害			3 (0.3)	
アナフィラキシー様反応			3 (0.3)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害			1 (0.1)	
肺水腫			1 (0.1)	

MedDRA/J version: 17.1

表 2.7.4.2－17　投与中止に至った Infusion reaction

	川崎病		全疾患	
	TA-650 群	VGIH 群	TA-650 群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
計	0 (0.0)	0 (0.0)	34 (3.3)	0 (0.0)
免疫系障害			9 (0.9)	
過敏症			4 (0.4)	
アナフィラキシー様反応			4 (0.4)	
アナフィラキシー反応			1 (0.1)	
精神障害			1 (0.1)	
不快気分			1 (0.1)	
心臓障害			1 (0.1)	
チアノーゼ			1 (0.1)	
血管障害			1 (0.1)	
ほてり			1 (0.1)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害			3 (0.3)	
呼吸困難			2 (0.2)	
肺水腫			1 (0.1)	
皮膚および皮下組織障害			17 (1.6)	
蕁麻疹			9 (0.9)	
紅斑			3 (0.3)	
発疹			3 (0.3)	
そう痒症			2 (0.2)	
そう痒性皮疹			2 (0.2)	
薬疹			1 (0.1)	
一般・全身障害および投与部位の状態			4 (0.4)	
胸部不快感			2 (0.2)	
発熱			2 (0.2)	
臨床検査			2 (0.2)	
血圧低下			1 (0.1)	
血圧上昇			1 (0.1)	

MedDRA/J version: 17.1

2.7.4.2.1.4.4　悪性腫瘍

(1)　本治験

本剤群，VGIH 群共に悪性腫瘍は認められなかった（[表 2.7.4.2－2] 参照）.

(2)　国内臨床試験

国内臨床試験中に認められた悪性腫瘍を［表 2.7.4.2－18］に示した.

全疾患で 0.8%（8/1038 名）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.一方，川崎病では悪性腫瘍は認められなかった.

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 2.7.4.2－18　国内臨床試験中の悪性腫瘍

対象疾患 試験番号	症例番号 年齢・性別	本剤投与量 ×投与回数	悪性腫瘍名	発現時期 （診断時期）	病歴・合併症	転帰
関節リウマチ TA-650-P2-03	3-01 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 合併症： 鉄欠乏性貧血，胃痛	死亡（胃癌，肝転移）
関節リウマチ TA-650-P3-01/03	303 40 歳・女性	第 II/III 相試験：プラセボ× 3 長期投与試験：3 mg/kg × 4	乳頭様甲状腺癌	本剤初回投与から約 7 ヶ月後	関節リウマチ：4 年 8 ヶ月 合併症： 慢性甲状腺腫，便秘症	発現より 29 日後回復
関節リウマチ TA-650-13	454 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 合併症：骨粗鬆症	発現より 53 日後回復
関節リウマチ TA-650-13	538 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 合併症：脂肪肝，高血圧，花粉症，口内炎	発現より 152 日後継続
関節リウマチ TA-650-13	413 43 歳・女性	3 mg/kg ×3 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 合併症：鉄欠乏性貧血	発現より 332 日後回復
関節リウマチ TA-650-13	328 56 歳・女性	3 mg/kg ×3 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 合併症：花粉症	発現より 279 日後回復
関節リウマチ TA-650-13	357 66 歳・男性	3 mg/kg ×3 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 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	発現より 115 日後不明 [1)]
乾癬 TA-650-16	127 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： （皮膚）約 23 年 5 ヶ月 （関節）約 10 年 5 ヶ月 合併症：左顎下腺腫瘍	発現より 106 日後回復

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．

以上のように，川崎病では悪性腫瘍の発現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

抗核抗体は, 治験薬投与前値と比較して, 抗体力価 3 ランク以上の悪化が認められた場合，抗 dsDNA IgM 抗体及び抗 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，有害事象と判断した．抗 dsDNA IgG 抗体については，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，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）及び本治験では 12 IU/mL を上回ったものを陽性と判定した．抗 dsDNA IgM 抗体については，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，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）及び本治験では 6 U/mL 以上を陽性と判定した．抗 dsDNA IgM 抗体又は抗 dsDNA IgG 抗体のいずれかが有害事象と判断された被験者は「二本鎖 DNA 抗体陽性」として集計した．なお，これら免疫血清学的検査値異常については，関連性や程度を判定せず，陽性化が認められたものすべてを副作用として取り扱った．

(1)　本治験

本剤群，VGIH 群共に「抗核抗体増加」は認められなかった．「二本鎖 DNA 抗体陽性」の発現率は，本剤群で 68.8%（11/16 名），VGIH 群で 66.7%（10/15 名）であった（[表 2.7.4.2－2] 参照）．「二本鎖 DNA 抗体陽性」の大半は，両群共に抗 dsDNA IgM 抗体の陽性化であり，抗 dsDNA IgG 抗体の陽性化は TA-650 群の 1 名にのみ認められた（[表 2.7.4.2－19] 参照）．また，抗 dsDNA IgG 抗体の陽性化は，ループス様症候群に相関するといわれているが，本被験者を含め，本剤群，VGIH 群共にループス様症候群の発現はなかった．なお，VGIH 群で「二本鎖 DNA 抗体陽性」が認められた 10 名中 6 名は治験中止後に市販のレミケードを投与されており，6 名中 5 名は市販のレミケード投与後に本事象を認めていることから，本剤による影響を考慮する必要がある．

以上より，本剤群，VGIH 群共に自己抗体の陽性化は認められたが，両群共にループス様症候群の発現はなかった．

(2)　国内臨床試験

全疾患の自己抗体の発現率は，「二本鎖 DNA 抗体陽性」が 57.2%（594/1038 名），「抗核抗体増加」が 15.9%（165/1038 名）であった（[表 2.7.4.2－2] 参照）．「二本鎖 DNA 抗体陽性」の内訳は抗 dsDNA IgM 抗体の陽性化が 56.5%（586/1038 名）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 抗体の陽性化は 2.7%（28/1038 名）であった（[表 2.7.4.2－19] 参照）．一方，川崎病では「抗核抗体増加」は認められなかったが，抗 dsDNA IgM 抗体の陽性化は 68.8%（11/16 名），抗 dsDNA IgG 抗体の陽性化は 6.3%（1/16 名）に認められた．

以上より，川崎病で認められた自己抗体の内容は，全疾患と大きな相違はないと考えられた．

表 2.7.4.2－19　有害事象（免疫血清学的検査）

	川崎病		全疾患	
	TA-650群	VGIH群	TA-650群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
計	11 (68.8)	10 (66.7)	602 (58.0)	12 (7.1)
免疫血清学的検査	11 (68.8)	10 (66.7)	602 (58.0)	12 (7.1)
抗核抗体↑			165 (15.9)	1 (0.6)
二本鎖DNA抗体(IgM)↑	11 (68.8)	10 (66.7)	586 (56.5)	12 (7.1)
二本鎖DNA抗体(IgG)↑	1 (6.3)		28 (2.7)	1 (0.6)

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．

(1)　本治験

本剤群，VGIH 群共に，上記事象は認められなかった（[表 2.7.4.2－2] 参照）．

(2)　国内臨床試験

全疾患でループス様症候群が 0.1%（1/1038 名）に認められたが，川崎病で上記事象は認められなかった（[表 2.7.4.2－2] 参照）．

以上のように，川崎病ではループス様症状の発現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．

(1)　本治験

本剤群，VGIH 群共に，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．

(2)　国内臨床試験

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 2.7.4.2－20] に示した．

全疾患では 0.4%（4/1038 名）に認められており，ベーチェット病，関節リウマチ，乾癬及び潰瘍性大腸炎で 1 名ずつに発現した．一方，川崎病でこれらの事象は認められなかった．

表 2.7.4.2－20　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 試験番号	症例番号 年齢・性別	本剤投与量 及び投与時期	有害事象名	発現時期	免疫調節薬 の有無	ATI の 有無
ベーチェット病 TA-650-P2-04	7 45 歳・女性	10 mg/kg を 0,2,6,10 週	関節痛 皮疹	2 回目投与 3 日後 2 回目投与 10 日後	なし	陰性
関節リウマチ TA-650-P3-03	308 59 歳・女性	3 mg/kg を 0,8,16 週 （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 3 回目投与 9 日後	あり	陽性
乾癬 TA-650-17	6 41 歳・男性	5 mg/kg を 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 TA-650-14	52 27 歳・女性	5 mg/kg を 0 週 5 mg/kg を 2 週	遅発性過敏症 遅発性過敏症	1 回目投与当日 2 回目投与当日	なし	評価不能
	20 43 歳・女性	プラセボを 0 週	皮疹 筋力低下 関節痛 筋肉痛	1 回目投与 2 日後 1 回目投与 9 日後 1 回目投与 9 日後 1 回目投与 9 日後	なし	陰性
	77 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

以上のように，川崎病では遅発性過敏反応は認められなかった．しかし，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．

(1)　本治験

本剤群，VGIH 群共に，脱髄疾患は認められなかった（[表 2.7.4.2－2] 参照）．

(2)　国内臨床試験

全疾患では慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーが 0.1%（1/1038 名）に認められたが，川崎病では脱髄疾患は認められなかった（[表 2.7.4.2－2] 参照）．

以上，川崎病で脱髄疾患は認められなかった．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　肝機能障害

(1)　本治験

肝機能障害については，[表 2.7.4.2－2] で示したとおり，本剤群で「肝機能検査異常」，「トランスアミナーゼ上昇」が共に 6.3%（1/16 名）認められた．両事象の程度は軽度で，重篤な

有害事象に該当せず，いずれも本剤との関連性は否定された．また，VGIH 群では肝機能障害は認められなかった．

(2)　国内臨床試験

全疾患では「肝胆道系障害」の SOC で「肝機能異常」2.9%（30/1038 名），「脂肪肝」1.1%（11/1038 名）及び「肝障害」0.6%（6/1038 名）の順で多く認められた．また，「臨床検査」のうち肝機能障害に関する事象は「アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下，ALT）増加」16.2%（168/1038 名），「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下，AST）増加」12.4%（129/1038 名）の順で多く認められ，「肝機能検査異常」は 4.0%（42/1038 名）に認められた．これらの事象はすべて副作用にも該当したが，重篤な有害事象及び副作用に該当するものは「肝機能異常」のみであった．川崎病では，全疾患と同様に「肝機能検査異常」，「トランスアミナーゼ上昇」の有害事象が認められたが，副作用に該当するものはなかった．なお，「トランスアミナーゼ上昇」は川崎病のみで発現した有害事象ではあるが，本事象は ALT 及び AST の異常高値であり，国内臨床試験で認められている肝機能検査値の異常と同様の内容であった（[表 2.7.4.2－2]，[表 2.7.4.2－3]，[表 2.7.4.2－5]，[表 2.7.4.2－6] 参照）．

肝機能障害については，本剤投与により肝機能検査値の著しい上昇を伴うことがあるため，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．

2.7.4.2.1.4.9　横紋筋融解症

(1)　本治験

本剤群，VGIH 群共に，横紋筋融解症は認められなかった．

(2)　国内臨床試験

川崎病を含めた全疾患で，横紋筋融解症は認められなかった（[表 2.7.4.2－2] 参照）．

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

本剤群で，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．

本治験で発現した重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象については，［2.7.4.2.1.3］，［2.7.4.2.1.4］に示した．

2.7.4.3　臨床検査値の評価

川崎病は，院内臨床検査結果などをもとに迅速な治療判断が必要な急性疾患である．本治験は，多施設共同試験のため，当初，一般臨床検査は集中測定の実施を計画したが，院内測定と集中測定を同時に行う必要があり採血量が増えるため，乳幼児では大きな負担となる．こうした疾患の特性及び倫理面を鑑みて，集中測定は実施せず，各実施医療機関にて測定した一般臨床検査値をもとに検討することとした．施設間で測定方法のバリデーションがとられていないため，各施設の検査値を換算式で算出したので，集計結果は参考値として取り扱った．一般臨床検査値の異常及び異常化変動の集計は，「新しい小児の臨床検査基準値ポケットガイド（平成 21 年 7 月 15 日発行）」［2］の基準範囲を代用した．尿検査（定性）（蛋白，糖，潜血，ウロビリノーゲン）は，−及び±を正常範囲，+以上を異常として異常化変動を判定した．

一般臨床検査値の異常変動発現率を［表 2.7.4.3－1］に示した．また，血液学的検査及び血液生化学的検査の記述統計量を［表 2.7.4.8－1］に，治験薬投与前（0 日）からの変化率（%）の推移を［表 2.7.4.8－2］に，尿検査（定性）の判定の度数分布を［表 2.7.4.8－3］に示した．

血液学的検査及び血液生化学的検査の各項目の治験薬投与前（0 日）の値及び，尿検査（定性）の治験薬投与前（0 日）のカテゴリは群間で大きな相違はなかった．

尿検査を除く一般臨床検査は，以下に該当するものを異常変動と定義し，異常変動発現率を集計した．

- 治験薬投与前（0 日）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，かつ治験薬投与前（0 日）の検査値より 25%以上の変動
- 治験薬投与前（0 日）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，かつ治験薬投与前（0 日）の検査値より 25%以上の変動
- 治験薬投与前（0 日）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
- 治験薬投与前（0 日）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（定性）（蛋白，糖，潜血，ウロビリノーゲン）は，以下に該当するものを異常変動と定義した．

- 治験薬投与前（0 日）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
- 治験薬投与前（0 日）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，かつ治験薬投与前（0 日）の検査値より 1 段階以上の変動
- 治験薬投与前（0 日）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
- 治験薬投与前（0 日）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

表 2.7.4.3－1　一般臨床検査値の異常変動発現率

	TA-650群						VGIH群					
	異常増加			異常減少			異常増加			異常減少		
	n	増加	%	n	減少	%	n	増加	%	n	減少	%
赤血球数(x10^4/μL)	16	0	0.0	16	0	0.0	15	0	0.0	15	1	6.7
ヘモグロビン(g/dL)	16	0	0.0	16	0	0.0	15	0	0.0	15	0	0.0
ヘマトクリット値(%)	16	0	0.0	16	0	0.0	15	0	0.0	15	0	0.0
白血球数(/μL)	16	2	12.5	16	0	0.0	15	2	13.3	15	1	6.7
血小板数(x10^4/μL)	16	7	43.8	16	0	0.0	15	7	46.7	15	0	0.0
AST(GOT)(U/L)	16	3	18.8	16	2	12.5	15	2	13.3	15	1	6.7
ALT(GPT)(U/L)	16	1	6.3	16	3	18.8	15	0	0.0	15	3	20.0
ALP(U/L)	16	0	0.0	16	0	0.0	15	0	0.0	15	1	6.7
LDH(U/L)	16	3	18.8	16	1	6.3	15	0	0.0	15	0	0.0
γ-GTP(U/L)	16	0	0.0	16	0	0.0	15	0	0.0	15	0	0.0
総蛋白(g/dL)	16	4	25.0	16	0	0.0	15	5	33.3	15	0	0.0
アルブミン(g/dL)	16	6	37.5	16	0	0.0	15	2	13.3	15	2	13.3
総コレステロール(mg/dL)	16	3	18.8	16	0	0.0	15	1	6.7	15	1	6.7
総ビリルビン(mg/dL)	16	1	6.3	16	2	12.5	15	0	0.0	15	2	13.3
尿素窒素 (BUN) (mg/dL)	16	2	12.5	16	2	12.5	15	0	0.0	15	5	33.3
血清クレアチニン(mg/dL)	16	0	0.0	16	1	6.3	15	0	0.0	15	4	26.7
Na(mEq/L)	16	0	0.0	16	0	0.0	15	0	0.0	15	0	0.0
K(mEq/L)	16	5	31.3	16	0	0.0	15	4	26.7	15	0	0.0
Cl(mEq/L)	16	0	0.0	16	0	0.0	15	0	0.0	15	0	0.0
尿蛋白(定性)	16	1	6.3	16	0	0.0	15	0	0.0	15	0	0.0
尿糖(定性)	16	1	6.3	16	0	0.0	15	0	0.0	15	0	0.0
尿潜血(定性)	16	0	0.0	16	0	0.0	15	1	6.7	15	0	0.0
尿ウロビリノーゲン(定性)	16	2	12.5	16	0	0.0	15	3	20.0	15	0	0.0

本剤群で異常変動発現率が最も高かった項目は，血小板数（増加）43.8%（7/16 名）であり，次いで，アルブミン（増加）37.5%（6/16 名）であった．これら 2 項目は，川崎病の経過に応じて変動する臨床検査値であり，VGIH 群でもそれぞれ 46.7%（7/15 名），13.3%（2/15 名）に異常変動が認められ，治験薬投与による異常変動ではないと考えられた．

異常変動が本剤群で 2 名以上発現し，かつ VGIH 群で 2 名未満であった項目は， LDH（増加），総コレステロール（増加）が各 18.8%（3/16 名），AST（GOT）（減少），BUN（増加）が各 12.5%（2/16 名）であった．これら 4 項目について，本剤群の各評価時点の記述統計量（中央値）の変動は，LDH で 239.0～314.0 U/L，総コレステロールで 134.5～216.0 mg/dL，AST（GOT）で 30.0～37.0 U/L，BUN で 4.40～13.00 mg/dL であり，臨床上問題となるような変動は認められなかった．

一般臨床検査に関連した有害事象は，本剤群では「肝機能検査異常」，「トランスアミナーゼ上昇」が各 6.3%（1/16 名）であり，VGIH 群では「活性化部分トロンボプラスチン時間延長」，「血中コレステロール増加」，「好酸球数増加」，「尿中白血球陽性」が各 6.7%（1/15 名）に認められた．いずれも軽度であり，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．また，一般臨床検査に関する副作用は両群共に認められなかった．

以上より，本剤群，VGIH 群共に，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

2.7.4.4.1　バイタルサイン

本剤群は，投与日の投与開始直前，投与中は 30 分間隔，投与終了から 2 時間までは 30 分間隔で血圧，脈拍数，体温を測定した．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した．VGIH 群は，投与日の投与開始直前，投与開始から 4 時間後までは 30 分間隔，以後は 4 時間間隔で投与終了まで血圧，脈拍数，体温を測定した．投与終了時とその直前の測定との間隔が 2 時間以上の場合は，投与終了時にも測定した．

収縮期血圧, 拡張期血圧, 脈拍数, 体温の推移を治験薬群別に[表 2.7.4.8－4]及び[表 2.7.4.8－5］に示した．

治験薬投与開始直前及び投与後に測定された各バイタルサインの平均値は，本剤群で，収縮期血圧 92.6～101.1 mmHg，拡張期血圧 49.7～58.2 mmHg，脈拍数 108.3～126.1 拍/分，体温 37.71～39.14℃であった．一方，VGIH 群では，収縮期血圧 96.1～102.9 mmHg，拡張期血圧 49.7～60.7 mmHg，脈拍数 114.7～138.7 拍/分，体温 37.48～39.52℃であった．本剤群と VGIH 群では治験薬の投与時間が大きく異なるため観察時間は異なるものの，本剤群のバイタルサインの変動は VGIH 群と比較して大きな相違はなかった．

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本剤群で「発熱」が 6.3%（1/16 名），VGIH 群では「呼吸抑制」が 6.7%（1/15 名）認められたものの，いずれも副作用には該当しなかった．

以上より，本治験において，VGIH 群と比較して本剤群でバイタルサインの変動に大きな相違はなく，バイタルサインに関連する副作用，重篤な事象及び中止に至った事象はなかった．よって，本剤投与によるバイタルサインへの影響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．

2.7.4.4.2　心電図検査，心臓超音波検査

本治験においては，登録時（治験薬投与前）及び投与開始 3，7，14，21，28，42，56 日後

に, 中止例は中止時及び投与開始56日後に12誘導心電図検査及び心臓超音波検査を実施し, 異常所見の有無を評価した. その結果, SOC「心臓障害」に該当した有害事象は本剤群, VGIH群共に認められなかった（[表 2.7.4.2－2］参照）.

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

小児と成人のデータを比較し，本剤の安全性評価を補完すべく，小児を対象とした臨床試験の結果を示した．現時点で，国内での小児を対象とした試験データはないため，海外で実施された，若年性特発性関節炎を対象とした臨床試験（C0168T32 試験），中等度から重度のクローン病の小児患者を対象とした臨床試験（C0168T23 試験，C0168T47 試験，C0168T55 試験），中等度から重度の潰瘍性大腸炎の小児患者を対象とした臨床試験（C0168T72 試験）の 5 試験の結果を試験ごとに示した．これらの試験で発現した有害事象は，米国セントコア社（現 Janssen Biotech, Inc.）が WHO-ART による読み替え及び器官分類を実施している．本資料では, 米国セントコア社(現 Janssen Biotech, Inc.)が読み替えた WHO-ART の基本語(PT)及び器官分類について，MedDRA/J（ver.17.1）を参考に和訳した．なお，各試験の試験方法は，［2.7.4.1.1.2］に，各試験の要約は［2.7.6］に示した.

C0168T32 試験では，4～17 歳（中央値 12.0 歳）の若年性特発性関節炎患者 120 名を MTX 併用下で Group I（プラセボを 0，2，6 週，本剤 6 mg/kg を 14，16，20 週，以降 8 週間隔で 44 週まで投与した群）と，GroupII（本剤 3 mg/kg を 0，2，6，14 週，16 週のみプラセボ，20 週以降は 8 週間隔で本剤 3 mg/kg を 44 週まで投与した群）に割付けた．Group I の 14 週以降のデータ及び Group II の合計をインフリキシマブ群として，52 週までの結果を以下に示した．有害事象の発現率は 95.7%（112/117 名）であり，最も発現率が高かった有害事象の器官分類は，「呼吸器障害」67.5%（79/117 名），次いで「消化管障害」45.3%（53/117 名）であった．有害事象は「上気道感染」，「咽頭炎」，「発熱」，「鼻炎」，「咳嗽」など，感染症が多く認められた．重篤な有害事象の発現率は 20.5%（24/117 名）であり，最も多かった事象は「関節リウマチ」4.3%（5/117 名）及び「肺炎」3.4%（4/117 名）であった．感染症の発現率は 66.7%（78/117 名）であり，10%以上に認められた感染症は，「咽頭炎」，「上気道感染」及び「鼻炎」であった．重篤な感染症の発現率は 5.1%（6/117 名）であり，「肺炎」が最も多かった．Infusion reaction の発現率は 26.5%（31/117 名）であり，遅発性過敏反応は認められなかった．評価期間中に，心停止による死亡が 1 名認められたが，治験薬との関連性は否定された．悪性腫瘍は認められなかった.

総じて，本剤の忍容性は良好であった．感染症が多く認められたが，成人と比較して異なる傾向や，新たに注意すべき事象は認められなかった．

C0168T23 試験では, 11～17 歳（中央値 15 歳）のクローン病患者 21 名に本剤 1 mg/kg, 5 mg/kg 又は 10 mg/kg を単回投与した．再投与後に発現した有害事象を除いた 20 週までの結果を以下に示した．有害事象の発現率は 85.7%（18/21 名）であり，「クローン病」，「上気道感染」，「悪心」，「嘔吐」，「腹痛」と，原疾患に関連する事象が多く認められた．副作用の発現率は 19.0%（4/21 名）であり，「上気道感染」が 2 名，「膵炎」，「副鼻腔炎」及び「虫垂炎」が各 1 名に認められた．重篤な有害事象の発現率は，47.6%（10/21 名）であり，複数例に認められた事象は「クローン病」，「腹痛」，「脱水」，「感染」であった．このうち，本剤との関連性が認められた事象は，「膵炎」，「上気道感染」及び「虫垂炎」（各 1 名）であった．死亡例及び中止に至った事象はなかった．感染症の発現率は 71.4%（15/21 名）であり，複数例に認められた感染症は，「上気道感染」，「感染」，「カンジダ感染」，「副鼻腔炎」，「インフエンザ」であった．このうち，重篤な感染症は，「感染」9.5%（2/21 名）及び「インフルエンザ」4.8%（1/21 名）であった．単回投与時に Infusion reaction は発現せず，自己免疫疾患，抗 dsDNA 抗体の陽性化や ATI 陽性例は認められなかった．臨床検査値の変動には一過性のものであり，有害事象として取り上げられた臨床検査値はなかった．

総じて，有害事象の発現率は 3 群間で大きな差はなく，忍容性は良好であった．有害事象は原疾患に伴うものや感染症が多く，成人と比較して異なる傾向や，新たに注意すべき事象は認められなかった．

C0168T47 試験では，6～17 歳（中央値 13.0 歳）のクローン病患者 112 名に本剤 5 mg/kg を 0 週，2 週，6 週に投与し，10 週後で改善が認められた場合はランダム化割付され，その後 8 週間隔投与又は 12 週間隔投与でそれぞれ 46 週，42 週まで投与した．54 週までの結果を以下に示した．有害事象の発現率は 94.6%（106/112 名）であり，最も発現率が高かった有害事象の器官分類は，「消化管障害」74.1%（83/112 名），次いで「呼吸器系障害」60.7%（68/112 名）であった．有害事象は「クローン病」，「腹痛」，「嘔吐」など，原疾患に伴う事象が多く認められた．重篤な有害事象の発現率は 19.6%（22/112 名）であり，有害事象と同様，原疾患に伴う事象が多く認められた．感染症の発現率は 54.5%（61/112 名）であり，10%以上に認められた感染症は，「上気道感染」及び「咽頭炎」であった．重篤な感染症の発現率は 8.0%（9/112 名）であり，「肺炎」の 1 名以外はすべて，「腹痛」，「嘔吐」，「クローン病」など，原疾患に伴う事象であった．Infusion reaction の発現率は 17.0%（19/112 名）であり，遅発性過敏反応は認められなかった．死亡，悪性腫瘍，重篤な神経障害や血液障害，結核，うっ血性心不全，自己免疫疾患は認められなかった．

総じて，本剤の忍容性は良好であり，有害事象の発現率及び内容は，成人のクローン病患者を対象とした臨床試験（試験番号：C0168T21）とほぼ同様であった．

C0168T55 試験では，市販のレミケードによる維持療法を受けている 9～11 歳（中央値 9.0 歳）の 6 名を対象に，本剤 5 mg/kg を単回投与した．評価期間は，投与 5 週後までが 1 名，投与 6 週後までが 2 名，投与 8 週後までが 3 名であった．評価期間中に有害事象は認められず，本剤の忍容性は良好であった．

C0168T72 試験では，6～17 歳（中央値 14.5 歳）の潰瘍性大腸炎 60 名に本剤 5 mg/kg を 0, 2，6 週に投与し，8 週後の評価で応答例と判断された場合は，5 mg/kg を 8 週間隔で 46 週まで投与（効果減弱した場合には 10 mg/kg へ増量），又は 12 週間隔で 42 週まで投与（効果減弱した場合は，その後 5 mg/kg 若しくは 10 mg/kg を 8 週間隔で投与）した．54 週までの結果を以下に示した．有害事象の発現率は 95.0%（57/60 名）であり，最も発現率が高かった有害事象の器官分類は，「消化管障害」60.0%（36/60 名），次いで「呼吸器系障害」46.7%（28/60 名）であった．有害事象は「潰瘍性大腸炎」，「上気道感染」，「咽頭炎」，「腹痛」，「発熱」など, 感染症及び原疾患に伴う事象が多く認められた. 重篤な有害事象の発現率は 23.3%（14/60 名）であり，原疾患に伴う事象が半数以上を占めた．感染症の発現率は 51.7%（31/60 名）であり，10%以上に認められた感染症は「上気道感染」のみであった．重篤な感染症は 7 名に認められたが, 2 名以上に認められた事象はなかった. Infusion reaction の発現率は 13.3%（8/60 名）であり，遅発性過敏反応は認められなかった．死亡，悪性腫瘍，重篤な神経障害や結核及び自己免疫疾患は認められなかった

総じて, 成人の潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験（試験番号: C0168T37, C0168T46）とほぼ同様に良好な忍容性を示し, 既存の安全性プロファイルから逸脱するものはなかった.

以上，5 試験すべてにおいて，本剤 1～10 mg/kg の用量での小児の忍容性は問題ないことが確認されていた．また，すべての疾患で，小児の安全性プロファイルは，成人とおおむね同様であることも示されており，小児に対して特別に注意喚起が必要な事象は認められなかった．

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

本治験における本剤の用量は，関節リウマチを除く既承認疾患での推奨用量と同様に 5 mg/kg とし, 単回投与した. 国内外の川崎病に対する本剤の使用報告では, 本剤は主に 5 mg/kg の単回投与で使用されており，特に安全性上で大きな問題となるような懸念事項は報告されていないことも踏まえて設定した．

本治験で 5 mg/kg の単回投与による安全性を，標準療法の VGIH 群と比較検討した結果,

標準療法とほぼ同様な忍容性が認められ，本治験で認められた有害事象の内容や重篤度においても，既承認疾患と大きな相違はなく，新たに留意すべき事象はなかった．

以上のことから，川崎病に対して，本剤 5 mg/kg 単回投与の使用は，本剤の既知のリスクを留意することで，リスク管理は可能と考えられた．

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，国内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

本治験の対象年齢は 10 歳以下であるため，当項目に該当する被験者はいなかった．

なお，本疾患以外の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，又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，2015 年 8 月 24 日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（全病型において増量を含む）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.

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．川崎病については開発が行われていない状況である．現在，Janssen Biotech, Inc. 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，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，2015 年 8 月 23 日までに，本剤は推定 244 万名に投与されている.

本剤は，国内では，いずれの既承認疾患に対しても小児及び成人で使用経験がある．小児での使用経験はクローン病が最も多く, 臨床現場において小児に対する使用報告は多数ある．現在，小児での使用経験を蓄積するため，クローン病及び潰瘍性大腸炎の小児患者を対象に臨床試験を実施している．海外では，クローン病及び潰瘍性大腸炎で小児の適応を取得している．国内外で，小児の安全性プロファイルは成人と相違ないことが確認されている.

また，本剤は，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ことから，本剤の適用は，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，国内の製造販売後調査のうち，小児での使用経験が最も多い疾患であるクローン病における使用成績調査のうち，小児（15 歳未満）に関する結果及び，本治験の対象年齢と同じ 10 歳以下の患者を抽出した結果を示した.

なお, 最新の市販後データを纏めた第 22 回安全性定期報告書, 及び PBRER/PSUR29 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　クローン病の使用成績調査の結果

クローン病の使用成績調査の安全性解析対象例数は 2,828 名であった．2007 年 11 月 13 日にクローン病に対する維持療法が追加承認されるまでは,「中等度から重度の活動期にある患者」と「外瘻を有する患者」では本剤の用法・用量が異なっており，平均投与回数は,「中等度から重度の活動期にある患者」1,461 名では 6.4 回,「外瘻を有する患者」1,367 名では 7.8 回であった．詳細は再審査申請資料（2015 年 1 月 27 日付提出）に示した．MedDRA/J のバージョンは 14.1 を用いて集計した．

15 歳未満の患者は 31 名であり，平均年齢は 11.2 歳（1～14 歳）であった．このうち，本治験の対象年齢と同じ 10 歳以下の患者は 8 名であり，年齢は 1 歳及び 3 歳が 1 名，5 歳が 3 名，6 歳，9 歳及び 10 歳が各 1 名であった．

調査期間（3 年間）で副作用は 15 歳未満 31 名中 14 名に認められ，そのうち重篤な副作用は 6 名（5 歳が 1 名，13 歳が 2 名，14 歳が 3 名）に認められた．重篤な副作用の内訳は，腸閉塞，エプスタイン・バーウイルス感染・貪食細胞性組織球症，帯状疱疹，白血球数減少・好中球減少症，髄膜炎及び気管支炎が各 1 名であり，転帰は，本剤投与 3 回後にエプスタイン・バーウイルスに感染し，その後続発的に発現した貪食細胞性組織球症により死亡した 1 名（14 歳）を除き，すべて回復又は軽快であった．

また、10 歳以下に認められた重篤な副作用は白血球数減少・好中球減少症，非重篤な副作用は，細菌感染，発熱，顔面浮腫，蕁麻疹，呼吸困難，そう痒症，発疹であり，転帰は，発熱の 1 件は軽快，それ以外はすべて回復であった．

小児で発現した重篤な副作用はすべて，本剤投与により成人にも認められる事象であり，種類（PT 別）に偏りがないことからも特に臨床的に問題はないと考えている．

以上より，小児に対して本剤を投与する際には，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　文献情報

川崎病の診療ガイドラインや文献報告における本剤の安全性情報を調査した.

2.7.4.7.1　川崎病の診療ガイドライン

国内外の川崎病急性期治療のガイドライン及び，本剤の使用実態調査結果の概要を［2.7.3.3.2.9.1］に示した.

国内外の川崎病の治療ガイドラインでは, 本剤は川崎病治療の選択肢の一つとされている. 重篤な副作用の報告はなく，本剤の安全性に関して大きな懸念事項は認められなかった.

2.7.4.7.2　川崎病患者に対する安全性に関する論文情報

国内外における川崎病患者に対する本剤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”＋“Kawasaki”）及び医中誌（検索式：“インフリキシマブ”＋“川崎病”）を使用して検索した結果，PubMed では 69 件，医中誌では 204 件（2015 年 3 月 26 日現在）が該当した. そのうち，無作為化比較試験を［表 2.7.3.3－24］に示した. また，10 名以上の患者を対象としたレトロスペクティブ研究報告を［表 2.7.3.3－25］に示した. なお，安全性に関する情報は，副作用及び重篤な有害事象を中心に記載した. 本治験では，原疾患の悪化は，重篤な場合又は治験責任（分担）医師が有害事象として取り上げると判断した場合を除き，有害事象として取扱わないこととしたが，論文報告では同様の規定は確認されなかった.

本剤を使用した無作為化試験は，海外で行われた 2 試験が確認できた. 1 試験は，本治験と同じ初回 IVIG 療法不応例を対象に本剤と追加 IVIG（2 g/kg）療法を比較した試験［12］で，もう 1 試験は初回 IVIG 療法を実施していない患者を対象に，初回 IVIG（2 g/kg）療法への本剤の上乗せ効果についてプラセボと比較した試験［13］であった.

初回 IVIG 療法不応例を対象に本剤と追加 IVIG（2 g/kg）療法を比較した試験での安全性は，重篤な有害事象は，本剤群の 12 名において「冠動脈異常」2 名，「薬剤性皮疹」1 名，「急性小脳失調症」1 名が認められ，追加 IVIG 群の 12 名において「発熱及び冠動脈異常」2 名が認められた. 重篤な副作用や Infusion reaction は両群共に認められておらず，本剤群は追加 IVIG 群と同程度の忍容性を認められていた.

初回 IVIG 療法を実施していない川崎病患者を対象に，初回 IVIG（2 g/kg）療法への本剤の上乗せ効果についてプラセボと比較した試験では, 有害事象及び重篤な有害事象の発現率は，本剤群でそれぞれ 57.1%（56/98 名），22.5%（22/98 名），プラセボ群でそれぞれ 67.4%（66/98 名），17.4%（17/98 名）であり，群間に大きな違いはなかった. 重篤な有害事象の内訳は，本剤群の 98 名では，「発熱」11 名，「冠動脈異常」6 名，「頭痛」2 名，「溶血性貧血」2 名，「上気道炎」1 名，「乖離性発疹」1 名が認められ，プラセボ群の 98 名では「発熱」11 名，「冠

動脈異常」2 名，「頭痛」1 名，「溶血性貧血」1 名，「腹痛」1 名，「熱傷」1 名，「発作」1 名，「肝炎」1 名，「高血圧」1 名，「電解質異常」1 名，「凝血異常」1 名が認められた．また，重篤な副作用は両群ともに認められなかった．

レトロスペクティブな研究報告では，本剤は，既存治療でコントロールできず，追加 IVIG 療法などが複数回実施された患者に対する使用が多かった［14］［15］［16］［17］［18］［19］．以下に，代表的な研究報告として，複数回の IVIG 療法不応の川崎病患者に本剤を投与した 2 報告（76 名［14］，26 名［19］）を示す．

主に追加 IVIG 療法不応の 76 名に本剤を投与した報告では，主な有害事象として「関節炎」8 名，「薬剤性皮疹及び肝機能検査値上昇」7 名が認められた．主に追加 IVIG 療法不応の 26 名に本剤を投与した報告では，主な副作用として「皮膚症状」7 名，「感染症」4 名，「一過性発熱」3 名が認められた．その他［表 2.7.3.3－25］に示した研究報告からは，生命を脅かすような重篤な副作用は認められず，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も認められなかった．

以上のように，国内外の文献情報では，成人で認められているような皮疹や感染症の報告が多かったものの，生命を脅かすような重篤な副作用は認められなかった．また，本剤の安全性プロファイルから留意すべき重大な副作用に関する報告もなく，川崎病患者に対する本剤の安全性に関して大きな懸念事項を示唆する報告は確認されなかった．

2.7.4.8　付録

表 2.7.4.8－1　血液学的検査及び血液生化学的検査の記述統計量

		TA-650 群						VGIH 群					
		n	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Min	Q1	Median	Q3	Max
赤血球数(x10^4/μL)	治験薬投与前（0 日）	16	316	374.0	398.0	425.0	475	15	321	358.0	395.0	424.0	442
	投与開始 1 日後	16	333	385.5	397.5	431.0	480	14	310	370.0	380.5	395.0	424
	投与開始 3 日後	13	317	407.0	417.0	448.0	483	8	336	349.0	388.0	400.5	425
	投与開始 7 日後	13	370	409.0	419.0	455.0	472	7	332	340.0	382.0	395.0	424
	投与開始 14 日後	12	364	404.0	417.0	448.5	459	6	329	353.0	387.5	418.0	433
	投与開始 21 日後	11	384	394.0	430.0	471.0	485	6	356	386.0	399.0	415.0	450
	投与開始 28 日後	11	395	420.0	435.0	472.0	487	6	355	391.0	408.0	423.0	443
	投与開始 42 日後	11	373	424.0	458.0	468.0	475	6	385	401.0	418.5	433.0	435
	投与開始 56 日後＊	16	376	436.0	463.5	483.0	532	15	377	420.0	430.0	450.0	478
	中止日	5	362	398.0	399.0	410.0	473	9	312	329.0	340.0	375.0	397
ヘモグロビン(g/dL)	治験薬投与前（0 日）	16	8.3	9.75	10.50	11.05	12.3	15	8.0	9.60	10.10	10.60	12.2
	投与開始 1 日後	16	8.9	9.90	10.50	10.90	12.7	14	9.0	9.50	9.75	10.70	11.4
	投与開始 3 日後	13	8.7	10.30	10.90	11.40	13.1	8	8.7	9.30	9.85	10.35	11.5
	投与開始 7 日後	13	8.3	10.60	10.70	11.90	13.2	7	8.9	9.10	9.90	10.50	11.9
	投与開始 14 日後	12	10.2	10.85	11.10	12.10	12.5	6	9.3	9.60	10.60	10.90	11.9
	投与開始 21 日後	11	10.4	11.10	11.90	12.40	12.9	6	10.2	10.30	10.90	11.20	11.8
	投与開始 28 日後	11	10.4	11.40	11.90	12.60	13.1	6	10.0	10.20	11.00	11.50	12.2
	投与開始 42 日後	11	9.9	11.40	12.10	12.20	13.0	6	10.3	10.30	11.00	11.70	12.5

表 2.7.4.8－1　血液学的検査及び血液生化学的検査の記述統計量（続き）

		TA-650 群						VGIH 群					
		n	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Min	Q1	Median	Q3	Max
	投与開始 56 日後＊	16	9.5	11.30	12.05	12.65	13.2	15	10.3	10.90	11.50	12.10	12.6
	中止日	5	9.0	9.70	10.00	10.80	11.0	9	8.2	8.70	9.20	10.10	10.3
ヘマトクリット値(%)	治験薬投与前（0 日）	16	25.5	29.00	30.50	33.30	35.6	15	24.4	29.30	30.70	32.10	36.7
	投与開始 1 日後	16	27.4	30.05	31.75	32.85	36.9	14	26.5	28.70	29.40	31.20	34.6
	投与開始 3 日後	13	26.0	32.20	33.20	34.90	39.2	8	26.0	28.05	29.80	31.75	34.4
	投与開始 7 日後	13	28.4	31.50	33.20	36.10	38.7	7	27.9	28.60	29.10	31.10	34.8
	投与開始 14 日後	12	30.5	33.20	33.80	36.45	37.8	6	27.0	28.10	32.35	33.10	35.2
	投与開始 21 日後	11	31.2	33.10	35.30	36.60	39.5	6	30.2	30.80	32.80	34.10	34.9
	投与開始 28 日後	11	31.8	34.30	35.50	37.40	39.4	6	29.3	31.70	32.75	35.10	35.8
	投与開始 42 日後	11	30.8	34.50	36.20	37.00	39.2	6	30.7	31.70	33.15	35.40	37.3
	投与開始 56 日後＊	16	29.8	34.35	36.00	37.70	41.0	15	31.3	32.70	34.10	35.90	37.4
	中止日	5	28.3	29.50	30.60	32.40	33.6	9	24.1	25.60	27.50	30.50	31.0
白血球数(/μL)	治験薬投与前（0 日）	16	7500	11000.0	12560.0	14650.0	19940	15	10620	12150.0	16200.0	20020.0	22960
	投与開始 1 日後	16	6890	9590.0	11865.0	14680.0	26470	14	9910	12500.0	15155.0	20000.0	26590
	投与開始 3 日後	13	7440	8400.0	9000.0	11990.0	20500	8	6500	8455.0	9635.0	12695.0	14530
	投与開始 7 日後	13	6490	8100.0	10070.0	13690.0	18000	7	6900	7450.0	10500.0	11520.0	16350
	投与開始 14 日後	12	5040	6485.0	7305.0	9580.0	14500	6	3150	4600.0	6445.0	7700.0	7860
	投与開始 21 日後	11	6050	6580.0	8830.0	9800.0	13440	6	3480	4300.0	7270.0	9110.0	11200
	投与開始 28 日後	11	5500	5980.0	7750.0	9040.0	11510	6	4130	5800.0	5905.0	8000.0	8720
	投与開始 42 日後	11	5810	7000.0	9050.0	9900.0	14600	6	4500	5330.0	7015.0	8100.0	9210

表 2.7.4.8－1　血液学的検査及び血液生化学的検査の記述統計量（続き）

		TA-650 群						VGIH 群					
		n	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Min	Q1	Median	Q3	Max
	投与開始 56 日後＊	16	6200	6955.0	8455.0	9315.0	11770	15	5320	6700.0	7900.0	10770.0	12220
	中止日	5	7520	12300.0	14600.0	17900.0	22620	9	10400	11580.0	15330.0	21700.0	40920
好中球(%)	治験薬投与前（0 日）	16	43.0	66.00	75.25	80.50	90.0	15	55.5	67.00	78.00	82.00	83.5
	投与開始 1 日後	15	30.0	50.00	62.50	71.50	85.5	14	57.2	61.00	70.40	73.60	85.0
	投与開始 3 日後	13	24.0	37.00	43.50	51.30	67.1	8	41.5	48.50	55.50	65.75	74.0
	投与開始 7 日後	13	25.5	41.00	50.50	58.50	63.4	7	43.0	57.50	65.50	74.00	79.0
	投与開始 14 日後	12	13.0	34.40	38.45	52.50	58.3	6	32.0	35.70	39.30	52.50	53.0
	投与開始 21 日後	11	18.0	30.90	34.70	51.00	55.4	6	16.0	34.00	34.40	47.00	53.7
	投与開始 28 日後	11	20.0	28.80	41.30	50.00	58.9	6	24.0	27.50	37.45	48.70	60.0
	投与開始 42 日後	11	9.0	32.00	44.50	55.20	69.5	6	31.5	38.50	38.65	46.00	50.0
	投与開始 56 日後＊	16	22.0	30.50	44.50	48.60	53.5	15	23.3	28.00	35.60	43.00	79.0
	中止日	5	43.5	68.00	70.00	77.50	80.2	9	55.0	60.00	68.90	74.00	89.5
好酸球(%)	治験薬投与前（0 日）	16	0.05	0.050	0.500	1.250	3.00	15	0.05	0.050	0.300	1.000	4.50
	投与開始 1 日後	15	0.05	0.900	1.800	3.500	9.00	14	0.05	0.050	0.200	0.500	3.80
	投与開始 3 日後	13	0.50	2.000	2.400	4.000	15.50	8	1.00	1.000	1.950	2.750	6.50
	投与開始 7 日後	13	0.05	0.700	2.000	2.500	6.00	7	0.05	1.500	1.900	2.000	4.00
	投与開始 14 日後	12	0.80	1.000	1.700	2.350	3.50	6	0.50	1.000	1.850	2.000	3.50
	投与開始 21 日後	11	0.80	1.500	2.500	3.000	7.30	6	0.05	1.600	3.050	7.800	12.00
	投与開始 28 日後	11	1.00	1.900	2.000	4.300	6.00	6	1.00	3.000	3.700	5.400	10.00
	投与開始 42 日後	11	0.50	1.200	1.700	2.600	4.00	6	0.50	0.800	3.750	7.000	12.00

表 2.7.4.8－1　血液学的検査及び血液生化学的検査の記述統計量（続き）

		TA-650 群						VGIH 群					
		n	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Min	Q1	Median	Q3	Max
	投与開始 56 日後＊	16	0.05	1.150	2.000	2.800	5.10	15	0.05	1.700	2.500	6.000	17.80
	中止日	5	0.05	0.050	0.500	2.000	2.80	9	0.05	0.500	1.000	2.400	4.00
好塩基球(%)	治験薬投与前（0 日）	16	0.05	0.050	0.050	0.200	0.50	15	0.05	0.050	0.050	0.300	1.20
	投与開始 1 日後	15	0.05	0.050	0.050	0.100	0.80	14	0.05	0.050	0.300	0.500	1.00
	投与開始 3 日後	13	0.05	0.050	0.200	1.000	2.00	8	0.05	0.050	0.400	0.700	1.00
	投与開始 7 日後	13	0.05	0.500	0.500	0.700	1.00	7	0.05	0.050	0.050	0.500	1.00
	投与開始 14 日後	12	0.05	0.500	1.100	1.750	3.00	6	0.05	0.050	0.500	1.500	4.60
	投与開始 21 日後	11	0.05	0.050	0.300	0.700	1.30	6	0.05	0.050	0.450	0.500	0.90
	投与開始 28 日後	11	0.05	0.200	0.500	0.600	1.00	6	0.05	0.500	0.500	0.600	0.80
	投与開始 42 日後	11	0.05	0.200	0.500	0.900	2.00	6	0.05	0.050	0.225	0.500	1.00
	投与開始 56 日後＊	16	0.05	0.125	0.500	0.900	1.30	15	0.05	0.050	0.500	1.000	2.00
	中止日	5	0.05	0.050	0.200	0.500	2.00	9	0.05	0.400	0.600	1.000	1.00
単球(%)	治験薬投与前（0 日）	16	0.2	3.50	4.75	7.25	13.0	15	1.4	3.50	6.00	8.20	12.5
	投与開始 1 日後	15	3.3	4.00	6.90	8.30	13.5	14	3.0	6.00	6.80	9.30	13.5
	投与開始 3 日後	13	2.0	4.00	5.00	6.10	9.0	8	3.0	4.50	7.10	9.45	11.0
	投与開始 7 日後	13	1.5	4.50	4.90	6.50	9.0	7	3.0	3.50	5.00	6.10	10.5
	投与開始 14 日後	12	2.0	4.15	5.10	6.60	8.5	6	1.9	6.50	6.75	7.50	11.0
	投与開始 21 日後	11	2.5	3.90	5.00	9.00	10.0	6	1.5	6.30	8.75	9.90	10.1
	投与開始 28 日後	11	4.3	5.70	6.70	9.10	11.1	6	4.8	5.00	6.10	10.50	12.5
	投与開始 42 日後	11	1.5	4.10	6.00	7.00	9.9	6	3.0	5.40	5.95	9.00	12.5

表 2.7.4.8－1　血液学的検査及び血液生化学的検査の記述統計量（続き）

		TA-650 群						VGIH 群					
		n	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Min	Q1	Median	Q3	Max
	投与開始 56 日後＊	16	3.0	3.95	4.60	6.85	9.0	15	2.0	4.50	6.80	8.50	13.2
	中止日	5	3.0	4.50	4.80	5.00	5.0	9	2.3	4.10	6.00	7.00	9.0
リンパ球(%)	治験薬投与前（0 日）	16	5.5	14.35	16.75	24.50	42.0	15	8.5	12.00	15.00	24.00	38.5
	投与開始 1 日後	15	9.3	21.70	28.00	40.00	55.0	14	11.0	16.70	19.75	29.00	35.0
	投与開始 3 日後	13	21.9	39.00	45.50	50.00	66.0	8	14.0	23.40	34.00	36.50	52.0
	投与開始 7 日後	13	28.2	33.00	40.50	50.40	67.0	7	14.0	18.50	27.00	35.00	41.0
	投与開始 14 日後	12	34.7	38.00	51.20	57.80	84.0	6	38.0	38.50	49.40	55.20	58.5
	投与開始 21 日後	11	28.9	44.50	52.00	58.70	76.0	6	34.3	38.00	46.30	57.50	82.5
	投与開始 28 日後	11	26.5	39.10	48.00	60.40	70.0	6	24.0	41.50	49.35	60.00	66.0
	投与開始 42 日後	11	23.1	36.50	47.50	58.00	87.5	6	35.0	46.00	47.50	52.90	54.8
	投与開始 56 日後＊	16	32.3	43.75	48.50	64.25	72.0	15	12.0	47.00	52.00	58.50	61.0
	中止日	5	12.0	16.50	25.00	25.00	49.0	9	5.0	18.00	23.60	29.20	35.0
血小板数(x10^4/μL)	治験薬投与前（0 日）	16	16.5	23.05	24.15	27.75	43.0	15	21.0	27.10	32.20	41.90	48.7
	投与開始 1 日後	16	19.3	25.75	28.90	32.85	51.0	14	24.6	27.80	37.60	47.00	56.3
	投与開始 3 日後	13	40.3	47.40	53.50	58.90	84.1	8	40.3	44.80	53.35	59.85	67.1
	投与開始 7 日後	13	46.1	52.40	61.70	64.30	111.8	7	52.4	58.20	66.00	78.90	85.0
	投与開始 14 日後	12	21.5	38.95	47.45	52.65	62.3	6	37.3	40.30	47.90	66.70	68.8
	投与開始 21 日後	11	17.5	26.70	29.70	40.30	48.4	6	31.1	32.70	42.40	47.10	57.3
	投与開始 28 日後	11	20.5	29.10	32.90	38.70	49.6	6	35.0	37.30	40.20	50.40	52.8
	投与開始 42 日後	11	21.1	28.90	35.20	39.30	51.4	6	31.9	34.30	35.80	38.10	48.3

表 2.7.4.8－1　血液学的検査及び血液生化学的検査の記述統計量（続き）

		TA-650 群						VGIH 群					
		n	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Min	Q1	Median	Q3	Max
	投与開始 56 日後＊	16	22.5	29.85	38.60	44.00	56.6	15	23.5	31.20	36.10	39.50	50.5
	中止日	5	23.2	27.50	38.00	59.30	61.4	9	30.6	34.70	42.10	52.20	61.8
AST(GOT)(U/L)	治験薬投与前（0 日）	16	24	27.0	32.0	44.0	76	15	16	24.0	31.0	37.0	223
	投与開始 1 日後	16	19	25.0	30.0	39.0	45	14	14	24.0	29.0	34.0	141
	投与開始 3 日後	13	23	32.0	33.0	39.0	55	8	24	25.0	27.0	29.0	33
	投与開始 7 日後	13	30	36.0	37.0	44.0	133	7	22	25.0	35.0	47.0	49
	投与開始 14 日後	12	29	32.0	34.5	38.5	45	6	27	28.0	32.5	36.0	39
	投与開始 21 日後	11	26	30.0	31.0	34.0	42	6	25	26.0	34.0	39.0	41
	投与開始 28 日後	11	25	28.0	34.0	38.0	43	6	22	22.0	27.5	34.0	42
	投与開始 42 日後	11	23	27.0	33.0	36.0	46	6	22	24.0	26.0	34.0	37
	投与開始 56 日後＊	16	24	28.5	32.0	37.5	45	15	23	26.0	31.0	36.0	46
	中止日	5	18	31.0	32.0	38.0	39	9	15	22.0	27.0	30.0	58
ALT(GPT)(U/L)	治験薬投与前（0 日）	16	9	33.5	49.0	64.0	142	15	8	32.0	41.0	62.0	185
	投与開始 1 日後	16	11	27.0	38.0	46.0	105	14	7	24.0	27.5	39.0	141
	投与開始 3 日後	13	15	17.0	26.0	33.0	75	8	7	13.5	19.5	22.0	29
	投与開始 7 日後	13	14	17.0	20.0	24.0	191	7	7	10.0	13.0	18.0	30
	投与開始 14 日後	12	11	12.0	13.5	21.0	39	6	8	10.0	11.0	12.0	21
	投与開始 21 日後	11	10	10.0	12.0	16.0	21	6	8	10.0	11.0	18.0	22
	投与開始 28 日後	11	8	10.0	12.0	14.0	30	6	7	7.0	10.5	14.0	20
	投与開始 42 日後	11	8	12.0	13.0	15.0	83	6	8	8.0	9.5	12.0	18

表 2.7.4.8－1　血液学的検査及び血液生化学的検査の記述統計量（続き）

		TA-650 群						VGIH 群					
		n	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Min	Q1	Median	Q3	Max
	投与開始 56 日後＊	16	6	10.5	13.5	17.0	59	15	8	10.0	13.0	15.0	18
	中止日	5	7	10.0	17.0	22.0	36	9	7	18.0	21.0	32.0	89
ALP(U/L)	治験薬投与前（0 日）	16	258	317.0	436.0	631.5	1006	15	300	383.0	507.0	665.0	800
	投与開始 1 日後	14	263	331.0	413.0	576.0	821	14	236	356.0	434.5	540.0	592
	投与開始 3 日後	13	274	320.0	410.0	574.0	798	8	229	320.5	372.5	473.5	530
	投与開始 7 日後	13	299	401.0	417.0	580.0	745	7	255	393.0	435.0	481.0	567
	投与開始 14 日後	12	397	524.5	621.5	699.0	770	6	504	511.0	559.0	632.0	656
	投与開始 21 日後	11	541	649.0	745.0	781.0	886	6	580	630.0	680.0	770.0	827
	投与開始 28 日後	11	589	601.0	722.0	811.0	920	6	501	559.0	724.0	788.0	904
	投与開始 42 日後	11	640	659.0	735.0	846.0	891	6	574	630.0	720.5	855.0	983
	投与開始 56 日後＊	16	473	646.0	729.0	902.5	951	15	512	615.0	751.0	830.0	1028
	中止日	4	331	347.5	387.0	463.5	517	9	338	345.0	414.0	432.0	490
LDH(U/L)	治験薬投与前（0 日）	16	182	225.5	265.5	307.0	348	15	204	223.0	249.0	267.0	397
	投与開始 1 日後	16	185	234.0	245.0	308.0	378	14	191	229.0	261.0	291.0	340
	投与開始 3 日後	13	196	255.0	277.0	320.0	427	8	185	223.5	240.0	255.0	287
	投与開始 7 日後	13	221	244.0	268.0	325.0	523	7	201	250.0	255.0	323.0	348
	投与開始 14 日後	12	179	229.0	239.0	254.0	464	6	210	228.0	245.0	261.0	276
	投与開始 21 日後	11	168	219.0	244.0	281.0	331	6	216	216.0	236.5	256.0	344
	投与開始 28 日後	11	180	228.0	264.0	292.0	333	6	204	239.0	243.5	272.0	286
	投与開始 42 日後	11	181	223.0	278.0	307.0	590	6	227	231.0	257.5	271.0	293

表 2.7.4.8－1　血液学的検査及び血液生化学的検査の記述統計量（続き）

		TA-650 群						VGIH 群					
		n	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Min	Q1	Median	Q3	Max
	投与開始 56 日後＊	16	184	243.0	252.5	283.5	396	15	216	226.0	266.0	278.0	328
	中止日	5	225	238.0	314.0	348.0	428	9	215	247.0	264.0	285.0	298
γ-GTP(U/L)	治験薬投与前（0 日）	16	9	27.5	54.0	103.0	127	15	13	32.0	60.0	81.0	129
	投与開始 1 日後	15	9	26.0	47.0	94.0	118	14	13	25.0	42.0	54.0	104
	投与開始 3 日後	13	12	22.0	46.0	84.0	100	8	12	21.0	24.5	52.0	87
	投与開始 7 日後	13	16	22.0	41.0	66.0	87	7	18	22.0	27.0	45.0	74
	投与開始 14 日後	12	13	16.5	26.0	42.0	52	6	15	15.0	22.0	28.0	51
	投与開始 21 日後	11	10	12.0	16.0	26.0	33	6	10	13.0	16.5	20.0	37
	投与開始 28 日後	11	10	10.0	13.0	19.0	26	6	9	9.0	11.0	13.0	26
	投与開始 42 日後	11	7	9.0	11.0	14.0	35	6	7	9.0	10.0	10.0	15
	投与開始 56 日後＊	16	6	9.0	9.5	11.5	28	14	7	7.0	8.5	10.0	14
	中止日	5	15	27.0	33.0	42.0	42	9	13	19.0	35.0	43.0	48
総蛋白(g/dL)	治験薬投与前（0 日）	16	5.8	6.35	6.85	7.40	8.0	15	6.0	6.40	6.80	7.40	8.5
	投与開始 1 日後	16	5.8	6.25	6.70	7.20	8.0	14	7.2	7.40	8.00	8.90	10.6
	投与開始 3 日後	13	6.6	7.10	7.80	8.30	8.9	8	7.0	7.45	8.20	8.70	8.9
	投与開始 7 日後	13	7.3	7.60	8.00	8.20	8.6	7	8.2	8.40	8.60	8.70	8.8
	投与開始 14 日後	12	7.6	7.65	7.80	8.15	8.4	6	7.5	8.40	8.50	8.70	8.8
	投与開始 21 日後	11	7.1	7.60	7.70	8.00	8.4	6	7.7	7.80	7.90	8.10	8.5
	投与開始 28 日後	11	7.2	7.30	7.60	7.90	8.1	6	7.2	7.40	7.55	7.60	7.7
	投与開始 42 日後	11	6.8	6.90	7.10	7.30	7.9	6	6.9	6.90	7.20	7.20	7.5

表 2.7.4.8－1　血液学的検査及び血液生化学的検査の記述統計量（続き）

		TA-650 群						VGIH 群					
		n	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Min	Q1	Median	Q3	Max
	投与開始 56 日後＊	16	6.4	6.90	7.00	7.50	8.3	15	6.3	6.90	7.10	7.30	7.7
	中止日	5	5.5	5.90	6.50	7.50	8.6	9	6.3	7.20	7.30	8.50	9.0
アルブミン(g/dL)	治験薬投与前（0 日）	16	1.9	2.20	2.45	2.55	2.9	15	1.9	2.10	2.60	2.70	3.2
	投与開始 1 日後	16	2.0	2.10	2.35	2.65	3.2	14	1.5	2.10	2.20	2.30	3.0
	投与開始 3 日後	13	2.3	2.70	2.80	3.30	3.7	8	1.7	2.15	2.35	2.60	2.8
	投与開始 7 日後	13	3.0	3.40	3.40	3.70	4.0	7	2.4	2.70	3.20	3.40	3.5
	投与開始 14 日後	12	3.4	3.75	4.15	4.30	4.4	6	3.4	3.60	4.05	4.40	4.4
	投与開始 21 日後	11	3.8	4.30	4.40	4.60	4.8	6	4.0	4.00	4.30	4.40	4.8
	投与開始 28 日後	11	3.7	4.50	4.60	4.70	5.0	6	4.1	4.20	4.30	4.50	4.6
	投与開始 42 日後	11	3.5	4.40	4.50	4.70	4.8	6	4.3	4.50	4.55	4.70	4.7
	投与開始 56 日後＊	16	4.1	4.30	4.50	4.70	4.9	15	4.1	4.30	4.50	4.70	4.8
	中止日	5	2.0	2.00	2.10	3.40	3.5	9	1.5	1.80	2.00	2.80	3.0
総コレステロール(mg/dL)	治験薬投与前（0 日）	16	92	109.0	130.5	144.5	175	15	89	104.0	116.0	144.0	170
	投与開始 1 日後	14	101	118.0	134.5	158.0	183	14	81	99.0	119.0	135.0	153
	投与開始 3 日後	13	127	150.0	165.0	203.0	217	8	102	118.5	139.5	152.5	179
	投与開始 7 日後	13	136	206.0	216.0	234.0	315	7	157	167.0	189.0	244.0	246
	投与開始 14 日後	12	156	199.0	214.0	234.0	249	6	179	204.0	218.5	234.0	253
	投与開始 21 日後	11	127	162.0	191.0	220.0	261	6	163	179.0	191.5	199.0	243
	投与開始 28 日後	11	139	148.0	167.0	181.0	217	6	122	131.0	177.0	193.0	209
	投与開始 42 日後	11	125	147.0	161.0	165.0	193	6	132	154.0	167.0	183.0	184

表 2.7.4.8－1　血液学的検査及び血液生化学的検査の記述統計量（続き）

		TA-650 群						VGIH 群					
		n	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Min	Q1	Median	Q3	Max
	投与開始 56 日後＊	16	129	145.5	162.5	178.5	197	15	115	140.0	155.0	170.0	187
	中止日	4	103	110.5	148.5	181.0	183	9	82	90.0	110.0	148.0	206
総ビリルビン(mg/dL)	治験薬投与前（0 日）	16	0.15	0.300	0.400	0.705	1.72	15	0.30	0.300	0.400	0.700	1.23
	投与開始 1 日後	15	0.12	0.300	0.400	0.660	1.20	14	0.20	0.300	0.450	0.700	1.06
	投与開始 3 日後	13	0.12	0.300	0.400	0.500	1.00	8	0.20	0.300	0.500	0.550	0.70
	投与開始 7 日後	13	0.17	0.300	0.400	0.580	0.80	7	0.20	0.300	0.300	0.500	0.60
	投与開始 14 日後	12	0.27	0.400	0.500	0.600	0.67	6	0.20	0.400	0.400	0.500	0.70
	投与開始 21 日後	11	0.25	0.400	0.500	0.610	0.83	6	0.30	0.300	0.450	0.500	0.90
	投与開始 28 日後	11	0.28	0.300	0.500	0.600	0.80	6	0.30	0.300	0.350	0.400	0.70
	投与開始 42 日後	11	0.30	0.390	0.400	0.500	0.90	6	0.30	0.300	0.450	0.600	0.70
	投与開始 56 日後＊	16	0.13	0.350	0.400	0.500	0.60	15	0.20	0.300	0.400	0.600	0.70
	中止日	5	0.17	0.300	0.400	0.700	1.00	9	0.20	0.400	0.500	0.600	1.06
尿素窒素（BUN）(mg/dL)	治験薬投与前（0 日）	16	3.0	4.00	4.80	5.00	8.3	15	2.0	4.00	4.00	7.00	8.0
	投与開始 1 日後	16	2.1	3.50	5.00	6.40	7.6	14	3.0	4.00	5.00	5.00	9.0
	投与開始 3 日後	13	4.0	6.00	7.00	9.00	10.8	8	3.0	4.50	5.50	8.00	8.0
	投与開始 7 日後	13	8.6	11.00	13.00	14.20	16.0	7	7.0	7.00	9.00	11.00	11.0
	投与開始 14 日後	12	7.6	11.70	12.55	17.00	21.0	6	9.0	12.00	14.00	15.00	18.0
	投与開始 21 日後	11	7.7	12.00	12.00	13.00	14.0	6	8.0	11.00	12.50	16.00	16.0
	投与開始 28 日後	11	9.0	10.40	12.00	13.00	17.0	6	6.0	10.00	11.50	13.00	13.0
	投与開始 42 日後	11	10.0	11.40	13.00	14.00	15.0	6	11.0	12.00	12.50	14.00	15.0

表 2.7.4.8－1　血液学的検査及び血液生化学的検査の記述統計量（続き）

		TA-650 群						VGIH 群					
		n	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Min	Q1	Median	Q3	Max
	投与開始 56 日後＊	16	7.0	10.00	12.15	13.50	19.0	15	8.0	10.00	12.00	14.00	16.0
	中止日	5	4.0	4.00	4.40	8.00	13.0	9	4.0	5.00	5.00	7.00	9.0
血清クレアチニン(mg/dL)	治験薬投与前（0 日）	16	0.14	0.205	0.245	0.255	0.33	15	0.13	0.200	0.230	0.270	0.30
	投与開始 1 日後	16	0.10	0.190	0.220	0.240	0.29	14	0.13	0.160	0.235	0.250	0.29
	投与開始 3 日後	13	0.19	0.220	0.230	0.270	0.29	8	0.14	0.185	0.225	0.260	0.28
	投与開始 7 日後	13	0.11	0.230	0.240	0.270	0.31	7	0.12	0.160	0.240	0.270	0.31
	投与開始 14 日後	12	0.13	0.230	0.250	0.290	0.32	6	0.16	0.190	0.215	0.260	0.33
	投与開始 21 日後	11	0.14	0.210	0.250	0.260	0.32	6	0.20	0.230	0.250	0.250	0.31
	投与開始 28 日後	11	0.16	0.200	0.240	0.280	0.32	6	0.15	0.180	0.235	0.280	0.32
	投与開始 42 日後	11	0.17	0.220	0.240	0.280	0.30	6	0.11	0.210	0.240	0.280	0.36
	投与開始 56 日後＊	16	0.15	0.210	0.230	0.280	0.30	15	0.17	0.190	0.230	0.270	0.33
	中止日	5	0.16	0.210	0.210	0.220	0.23	9	0.14	0.210	0.250	0.250	0.31
Na(mEq/L)	治験薬投与前（0 日）	16	128	133.0	135.5	136.5	140	15	132	133.0	134.0	137.0	138
	投与開始 1 日後	16	132	135.5	137.0	138.5	142	14	129	132.0	133.0	136.0	138
	投与開始 3 日後	13	136	137.0	138.0	139.0	142	8	132	136.0	137.0	138.5	140
	投与開始 7 日後	13	135	136.0	137.0	139.0	140	7	134	134.0	137.0	138.0	139
	投与開始 14 日後	12	136	138.0	138.5	139.5	143	6	135	138.0	139.5	140.0	140
	投与開始 21 日後	11	138	138.0	139.0	140.0	141	6	136	136.0	139.0	139.0	142
	投与開始 28 日後	11	137	138.0	139.0	140.0	141	6	137	138.0	139.0	141.0	141
	投与開始 42 日後	11	138	139.0	140.0	140.0	143	6	138	138.0	138.0	139.0	142

表 2.7.4.8－1　血液学的検査及び血液生化学的検査の記述統計量（続き）

		TA-650 群						VGIH 群					
		n	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Min	Q1	Median	Q3	Max
	投与開始 56 日後＊	16	136	138.0	139.5	141.0	143	15	137	138.0	140.0	140.0	141
	中止日	5	132	133.0	133.0	135.0	137	9	128	134.0	136.0	136.0	139
K(mEq/L)	治験薬投与前（0 日）	16	3.0	3.60	3.95	4.30	4.6	15	3.1	3.60	4.00	4.40	4.6
	投与開始 1 日後	16	3.3	3.95	4.30	4.40	4.8	14	2.9	3.60	3.90	4.00	4.8
	投与開始 3 日後	13	4.3	4.70	4.90	5.20	5.9	8	4.2	4.50	4.65	4.85	5.2
	投与開始 7 日後	13	3.9	4.40	4.60	4.80	5.6	7	3.7	3.90	4.40	5.00	5.2
	投与開始 14 日後	12	4.0	4.15	4.30	4.60	5.5	6	3.5	3.70	4.15	4.40	4.9
	投与開始 21 日後	11	3.7	3.90	4.10	4.30	4.6	6	3.8	3.90	4.15	4.30	4.5
	投与開始 28 日後	11	3.7	3.90	4.00	4.20	5.0	6	3.7	3.90	4.15	4.20	4.3
	投与開始 42 日後	11	3.8	4.10	4.20	4.60	5.0	6	3.9	3.90	4.10	4.30	4.3
	投与開始 56 日後＊	16	3.8	3.90	4.10	4.50	5.0	15	3.6	4.00	4.10	4.30	4.5
	中止日	5	3.6	4.30	4.40	4.50	4.9	9	3.1	4.20	4.30	5.00	5.0
Cl(mEq/L)	治験薬投与前（0 日）	16	90	98.0	100.0	101.5	104	15	95	98.0	99.0	100.0	105
	投与開始 1 日後	16	94	97.0	101.0	103.0	110	14	94	97.0	100.0	101.0	104
	投与開始 3 日後	13	99	101.0	102.0	105.0	107	8	100	101.5	103.0	103.5	107
	投与開始 7 日後	13	99	100.0	102.0	103.0	106	7	97	99.0	100.0	103.0	104
	投与開始 14 日後	12	101	101.5	103.5	105.5	107	6	101	102.0	104.0	105.0	106
	投与開始 21 日後	11	103	103.0	104.0	105.0	107	6	102	103.0	104.0	105.0	105
	投与開始 28 日後	11	103	103.0	104.0	106.0	108	6	104	104.0	105.5	106.0	106
	投与開始 42 日後	11	104	104.0	105.0	107.0	109	6	104	105.0	105.5	107.0	108

表 2.7.4.8－1　血液学的検査及び血液生化学的検査の記述統計量（続き）

		TA-650 群						VGIH 群					
		n	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Min	Q1	Median	Q3	Max
	投与開始 56 日後＊	16	102	104.0	106.5	107.0	108	15	103	104.0	105.0	106.0	109
	中止日	5	95	96.0	98.0	99.0	103	9	95	97.0	101.0	102.0	106

＊：投与開始 56 日後（中止例含む）