表 2.7.4.8－2　血液学的検査及び血液生化学的検査の治験薬投与前（0 日）からの変化率（%）の推移

		TA-650 群						VGIH 群					
		n	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Min	Q1	Median	Q3	Max
赤血球数(x10^4/μL)	投与開始 1 日後	16	-8.5	-0.75	1.30	7.35	10.5	14	-13.6	-6.50	-4.40	0.50	17.4
	投与開始 3 日後	13	0.3	5.20	6.70	10.50	14.7	8	-17.6	-7.75	-4.75	-0.60	1.5
	投与開始 7 日後	13	-2.8	1.80	7.80	17.10	24.9	7	-14.7	-9.90	-6.60	-2.10	0.0
	投与開始 14 日後	12	-2.7	4.20	8.70	14.50	25.9	6	-10.6	-9.60	-4.45	5.40	8.0
	投与開始 21 日後	11	-3.7	7.10	11.00	20.50	32.7	6	-7.0	-2.30	-2.15	9.50	14.2
	投与開始 28 日後	11	-1.5	8.50	14.80	25.00	33.3	6	-5.7	-2.50	1.95	4.50	15.3
	投与開始 42 日後	11	-3.7	8.70	17.90	21.30	35.8	6	-1.6	1.50	3.00	5.80	20.9
	投与開始 56 日後＊	16	-4.2	9.85	18.20	21.10	33.3	15	-0.5	6.30	10.10	17.60	36.4
	中止日	5	-16.2	-6.50	-5.70	1.20	4.4	9	-25.9	-12.10	-5.00	0.00	2.5
ヘモグロビン(g/dL)	投与開始 1 日後	16	-8.5	-1.40	2.95	8.15	12.8	14	-10.1	-6.60	-3.65	0.00	18.8
	投与開始 3 日後	13	1.2	2.90	6.00	10.50	15.2	8	-16.0	-8.80	-6.80	-0.50	1.0
	投与開始 7 日後	13	-1.9	2.40	9.20	18.20	28.2	7	-13.2	-8.30	-4.20	-2.50	1.9
	投与開始 14 日後	12	-2.8	4.15	10.65	16.75	33.7	6	-6.8	-3.10	-1.25	9.50	10.2
	投与開始 21 日後	11	-1.9	10.60	15.50	25.80	44.2	6	-3.3	-1.80	3.15	14.30	16.8
	投与開始 28 日後	11	-1.9	7.50	17.50	29.10	38.4	6	0.0	4.20	5.20	7.40	14.3
	投与開始 42 日後	11	-6.6	9.60	17.50	23.50	40.7	6	0.0	2.50	6.50	10.40	19.4
	投与開始 56 日後＊	16	-10.4	8.85	16.90	22.25	36.0	15	2.8	5.80	10.50	18.40	35.0
	中止日	5	-17.8	-5.70	-5.30	-0.90	8.4	9	-21.9	-11.40	-8.00	0.00	3.0

表 2.7.4.8－2　血液学的検査及び血液生化学的検査の治験薬投与前（0 日）からの変化率（%）の推移（続き）

		TA-650 群						VGIH 群					
		n	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Min	Q1	Median	Q3	Max
ヘマトクリット値(%)	投与開始 1 日後	16	-8.8	0.45	3.10	9.35	14.9	14	-15.6	-5.70	-3.20	1.00	17.6
	投与開始 3 日後	13	2.0	6.60	9.20	12.50	20.8	8	-18.2	-7.55	-6.50	-4.10	2.6
	投与開始 7 日後	13	-1.0	6.80	8.80	20.80	28.5	7	-14.1	-11.30	-5.20	-2.10	1.6
	投与開始 14 日後	12	-1.2	5.70	13.70	19.55	35.9	6	-8.2	-7.80	-1.60	1.60	12.3
	投与開始 21 日後	11	-5.2	8.60	15.00	28.40	42.6	6	-4.9	-1.50	1.90	8.60	14.0
	投与開始 28 日後	11	-3.3	11.70	18.00	27.80	46.5	6	-2.5	0.00	5.30	7.60	8.6
	投与開始 42 日後	11	-6.4	9.90	20.50	24.60	44.1	6	1.6	3.60	5.15	8.50	12.7
	投与開始 56 日後＊	16	-9.4	11.25	17.70	23.45	37.9	15	1.9	6.80	8.60	16.80	35.7
	中止日	5	-17.1	-8.00	-6.60	1.20	15.0	9	-24.9	-12.10	-4.90	-0.30	2.9
白血球数(/μL)	投与開始 1 日後	16	-35.1	-23.35	-8.45	11.65	60.0	14	-23.6	-6.70	-0.60	11.40	34.1
	投与開始 3 日後	13	-53.0	-31.50	-19.10	-5.70	84.7	8	-53.6	-48.50	-34.55	-21.40	1.6
	投与開始 7 日後	13	-53.1	-38.10	-25.70	18.60	46.8	7	-50.7	-44.10	-41.30	-29.80	42.1
	投与開始 14 日後	12	-64.8	-60.10	-35.30	-18.75	30.6	6	-70.3	-68.40	-63.90	-56.40	-48.5
	投与開始 21 日後	11	-68.7	-53.40	-27.00	-1.80	5.7	6	-69.3	-67.20	-62.05	-49.40	-17.6
	投与開始 28 日後	11	-69.0	-52.80	-37.60	-12.20	-9.4	6	-69.4	-68.80	-59.85	-51.60	-41.2
	投与開始 42 日後	11	-69.9	-45.20	-25.80	-12.60	29.8	6	-67.9	-60.70	-54.70	-49.80	-48.9
	投与開始 56 日後＊	16	-66.7	-47.70	-33.60	-17.30	12.0	15	-70.8	-56.30	-45.40	-34.90	-6.4
	中止日	5	-48.5	13.40	21.80	31.50	64.0	9	-27.0	-5.90	0.50	5.90	92.1
好中球(%)	投与開始 1 日後	15	-41.4	-30.60	-15.00	-8.30	-2.3	14	-20.8	-15.20	-8.25	2.40	31.5
	投与開始 3 日後	13	-64.8	-44.90	-36.70	-29.50	-18.1	8	-37.5	-32.90	-17.10	-7.75	2.7

表 2.7.4.8－2　血液学的検査及び血液生化学的検査の治験薬投与前（0 日）からの変化率（%）の推移（続き）

		TA-650 群						VGIH 群					
		n	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Min	Q1	Median	Q3	Max
	投与開始 7 日後	13	-57.5	-44.20	-35.10	-22.60	46.5	7	-40.3	-20.00	-4.80	18.00	20.3
	投与開始 14 日後	12	-78.3	-54.25	-46.70	-29.80	23.3	6	-55.6	-49.40	-45.30	-32.10	-14.6
	投与開始 21 日後	11	-70.0	-61.90	-52.70	-23.10	9.3	6	-74.0	-59.00	-47.85	-34.70	-31.2
	投与開始 28 日後	11	-66.7	-58.80	-49.60	-29.90	-2.3	6	-71.1	-55.30	-47.95	-23.10	-20.2
	投与開始 42 日後	11	-85.0	-48.20	-32.10	-17.00	-11.0	6	-56.3	-46.20	-40.90	-36.90	-35.9
	投与開始 56 日後＊	16	-71.8	-51.90	-42.75	-32.55	-7.0	15	-70.7	-63.10	-51.20	-39.60	1.3
	中止日	5	-37.4	-15.00	-10.90	-10.30	-8.7	9	-29.6	-18.50	-9.80	2.80	9.1
好酸球(%)	投与開始 1 日後	15	-91.7	100.00	260.00	1700.00	6900.0	14	-95.0	-33.30	16.65	300.00	900.0
	投与開始 3 日後	13	-66.7	300.00	700.00	3900.00	3900.0	8	-4.0	100.00	283.30	2400.00	4900.0
	投与開始 7 日後	13	-97.5	12.00	500.00	1700.00	4900.0	7	-40.0	0.00	100.00	533.30	2900.0
	投与開始 14 日後	12	-33.3	0.00	370.00	2900.00	4900.0	6	0.0	40.00	283.35	900.00	3900.0
	投与開始 21 日後	11	0.0	100.00	200.00	2500.00	9300.0	6	0.0	212.00	391.65	1100.00	3100.0
	投与開始 28 日後	11	0.0	60.00	270.00	1900.00	11900.0	6	68.0	440.00	933.35	1900.00	5900.0
	投与開始 42 日後	11	-66.7	0.00	160.00	2300.00	5500.0	6	120.0	566.70	750.00	1100.00	1500.0
	投与開始 56 日後＊	16	-95.0	44.65	326.65	1750.00	4900.0	15	0.0	66.70	700.00	3500.00	11900.0
	中止日	5	-16.7	0.00	0.00	300.00	460.0	9	-98.9	0.00	260.00	1900.00	4700.0
好塩基球(%)	投与開始 1 日後	15	-80.0	0.00	0.00	0.00	166.7	14	-60.0	-33.30	0.00	500.00	1900.0
	投与開始 3 日後	13	-90.0	0.00	100.00	1900.00	3900.0	8	0.0	0.00	56.65	800.00	900.0
	投与開始 7 日後	13	0.0	100.00	900.00	1100.00	1900.0	7	0.0	0.00	0.00	33.30	900.0
	投与開始 14 日後	12	0.0	383.35	1000.00	2900.00	5900.0	6	-50.0	0.00	450.00	1433.30	2900.0

表 2.7.4.8－2　血液学的検査及び血液生化学的検査の治験薬投与前（0 日）からの変化率（%）の推移（続き）

		TA-650 群						VGIH 群					
		n	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Min	Q1	Median	Q3	Max
	投与開始 21 日後	11	0.0	0.00	233.30	700.00	1300.0	6	0.0	0.00	56.65	400.00	900.0
	投与開始 28 日後	11	0.0	100.00	700.00	900.00	1900.0	6	0.0	60.00	250.00	900.00	900.0
	投与開始 42 日後	11	0.0	200.00	700.00	900.00	3900.0	6	-50.0	0.00	33.35	100.00	700.0
	投与開始 56 日後＊	16	-90.0	50.00	533.35	1200.00	1900.0	15	-95.0	0.00	700.00	1900.00	3900.0
	中止日	5	-60.0	0.00	0.00	0.00	3900.0	9	-58.3	0.00	700.00	1900.00	1900.0
単球(%)	投与開始 1 日後	15	-52.9	0.00	28.60	50.90	3400.0	14	-68.0	0.00	30.00	88.60	364.3
	投与開始 3 日後	13	-69.2	-40.00	0.00	0.00	200.0	8	-68.0	-32.00	3.15	77.70	450.0
	投与開始 7 日後	13	-76.9	-38.10	-2.00	12.50	50.0	7	-64.0	-33.70	-26.80	25.00	50.0
	投与開始 14 日後	12	-76.9	-42.65	-8.65	17.55	116.7	6	-79.3	-48.00	-21.45	50.00	450.0
	投与開始 21 日後	11	-70.6	-28.30	-13.30	17.80	233.3	6	-88.0	-31.50	13.15	102.00	300.0
	投与開始 28 日後	11	-53.8	-14.00	26.70	106.80	125.0	6	-60.0	-32.60	6.35	52.40	200.0
	投与開始 42 日後	11	-62.5	-31.70	-12.50	15.60	130.0	6	-63.4	-56.80	1.50	80.00	200.0
	投与開始 56 日後＊	16	-76.9	-18.85	3.15	48.45	1650.0	15	-37.0	-4.40	10.00	100.00	164.3
	中止日	5	-23.1	25.00	50.00	92.00	1400.0	9	-24.3	-12.50	17.10	50.00	400.0
リンパ球(%)	投与開始 1 日後	15	8.2	25.00	43.70	103.70	150.0	14	-48.1	-8.30	18.80	54.50	84.6
	投与開始 3 日後	13	33.8	76.20	143.00	180.00	263.0	8	-13.0	11.10	71.30	125.00	166.4
	投与開始 7 日後	13	-21.4	94.20	124.10	179.90	233.8	7	-29.9	-16.70	20.70	86.30	173.3
	投与開始 14 日後	12	-4.8	105.25	134.25	233.55	366.7	6	58.3	82.10	191.30	283.30	290.0
	投与開始 21 日後	11	9.5	107.30	120.30	288.70	420.4	6	60.7	150.40	183.75	243.80	283.3
	投与開始 28 日後	11	14.3	96.30	123.40	231.30	344.4	6	43.1	75.20	177.50	209.80	400.0

表 2.7.4.8－2　血液学的検査及び血液生化学的検査の治験薬投与前（0 日）からの変化率（%）の推移（続き）

		TA-650 群						VGIH 群					
		n	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Min	Q1	Median	Q3	Max
	投与開始 42 日後	11	38.1	71.10	93.90	153.60	339.8	6	58.6	128.30	190.40	223.30	239.4
	投与開始 56 日後＊	16	28.6	89.80	190.30	259.30	605.5	15	-12.4	94.20	183.70	333.30	541.2
	中止日	5	15.4	31.60	56.30	118.20	133.3	9	-41.2	-11.50	50.00	107.10	133.6
血小板数(x10^4/μL)	投与開始 1 日後	16	-2.7	5.60	15.65	22.50	42.4	14	-9.3	12.40	17.20	27.20	27.8
	投与開始 3 日後	13	28.6	90.40	104.10	123.90	182.1	8	-9.7	45.95	55.90	70.90	92.4
	投与開始 7 日後	13	34.0	100.90	127.80	169.40	213.9	7	50.5	74.50	86.50	121.10	175.2
	投与開始 14 日後	12	-9.3	44.15	70.90	114.30	127.2	6	-7.5	8.90	47.20	72.10	87.5
	投与開始 21 日後	11	-19.4	-10.00	16.10	58.70	106.0	6	-28.1	-11.50	29.25	33.70	56.1
	投与開始 28 日後	11	-11.8	-5.50	28.40	42.40	73.6	6	-15.6	-13.80	27.90	43.90	47.7
	投与開始 42 日後	11	-12.4	-2.80	23.10	53.50	118.7	6	-25.5	-16.30	2.90	31.60	34.6
	投与開始 56 日後＊	16	-6.7	7.15	47.55	77.65	114.4	15	-34.3	-11.20	16.50	29.70	51.8
	中止日	5	-5.5	40.60	52.00	148.10	151.6	9	-2.1	26.20	46.00	57.50	145.1
AST(GOT)(U/L)	投与開始 1 日後	16	-54.4	-21.70	-12.95	-0.25	13.2	14	-38.8	-24.30	-12.65	0.00	25.0
	投与開始 3 日後	13	-52.9	-18.60	-2.20	25.60	33.3	8	-46.9	-18.65	-4.45	6.00	12.5
	投与開始 7 日後	13	-60.5	-4.30	28.00	48.00	329.0	7	-22.4	-8.30	4.20	40.00	88.0
	投与開始 14 日後	12	-54.4	-29.75	1.90	19.30	36.0	6	-26.5	-11.40	14.60	18.20	36.0
	投与開始 21 日後	11	-54.4	-30.40	-2.30	12.10	32.0	6	-20.4	2.90	6.25	24.20	28.0
	投与開始 28 日後	11	-54.4	-26.10	-11.60	24.00	38.7	6	-30.6	-11.40	-8.30	-4.00	27.3
	投与開始 42 日後	11	-52.9	-23.30	-4.70	28.00	48.4	6	-44.9	-12.00	-1.45	4.20	12.1
	投与開始 56 日後＊	16	-55.3	-23.90	-7.90	15.25	87.5	15	-83.0	-8.80	6.50	24.30	56.3

表 2.7.4.8－2　血液学的検査及び血液生化学的検査の治験薬投与前（0 日）からの変化率（%）の推移（続き）

		TA-650 群						VGIH 群					
		n	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Min	Q1	Median	Q3	Max
	中止日	5	-57.9	-37.90	0.00	0.00	62.5	9	-74.0	-30.80	-10.00	-5.90	12.5
ALT(GPT)(U/L)	投与開始 1 日後	16	-31.7	-26.85	-23.30	-11.65	22.2	14	-41.2	-32.00	-27.75	-23.80	-12.5
	投与開始 3 日後	13	-59.4	-47.20	-43.30	-31.80	77.8	8	-60.8	-51.00	-42.85	-22.80	-12.5
	投与開始 7 日後	13	-71.9	-64.70	-43.30	-31.00	306.4	7	-71.4	-69.80	-60.00	-51.60	-50.0
	投与開始 14 日後	12	-82.8	-80.70	-73.45	-42.75	66.7	6	-76.5	-75.00	-67.35	-56.00	-28.6
	投与開始 21 日後	11	-90.8	-81.80	-78.40	-50.00	11.1	6	-78.4	-68.80	-66.55	-42.90	-28.0
	投与開始 28 日後	11	-93.0	-83.90	-76.50	-36.40	11.1	6	-80.0	-79.00	-75.30	-42.90	-20.0
	投与開始 42 日後	11	-93.0	-85.10	-72.50	-35.00	76.6	6	-82.3	-77.10	-75.75	-42.90	-28.0
	投与開始 56 日後＊	16	-91.5	-84.65	-73.40	-38.35	55.6	15	-90.3	-81.70	-68.80	-60.50	37.5
	中止日	5	-90.1	-66.70	-58.50	-41.90	-40.5	9	-76.7	-56.10	-51.90	-43.20	-12.5
ALP(U/L)	投与開始 1 日後	14	-18.4	-13.60	-5.90	1.80	22.1	14	-26.0	-19.20	-14.40	-8.60	-3.2
	投与開始 3 日後	13	-35.6	-10.70	-1.40	8.10	25.5	8	-42.0	-22.60	-19.30	-6.20	-1.3
	投与開始 7 日後	13	-29.4	-8.20	6.00	15.90	51.5	7	-41.3	-18.50	-15.00	9.60	24.8
	投与開始 14 日後	12	-28.4	-3.25	35.50	62.20	130.1	6	-25.4	-6.40	21.20	60.00	70.3
	投与開始 21 日後	11	-22.8	7.90	80.10	100.30	173.9	6	-21.3	22.50	53.30	93.30	109.8
	投与開始 28 日後	11	-27.1	12.10	94.60	115.30	198.2	6	-30.1	33.60	50.45	91.40	118.4
	投与開始 42 日後	11	-26.9	12.10	95.90	139.60	162.9	6	-21.3	44.90	66.10	91.30	122.2
	投与開始 56 日後＊	16	-26.1	25.35	55.15	102.85	164.7	15	-15.6	4.50	64.40	92.10	138.4
	中止日	4	-11.7	-11.30	-8.30	3.25	12.2	9	-39.0	-26.30	-18.60	-14.80	8.1
LDH(U)	投与開始 1 日後	16	-24.0	-9.70	0.05	14.60	36.5	14	-41.0	-11.80	0.60	13.90	30.5

表 2.7.4.8－2　血液学的検査及び血液生化学的検査の治験薬投与前（0 日）からの変化率（%）の推移（続き）

		TA-650 群						VGIH 群					
		n	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Min	Q1	Median	Q3	Max
	投与開始 3 日後	13	-18.5	-1.30	8.20	36.10	42.1	8	-26.0	-13.85	-6.60	-1.35	4.1
	投与開始 7 日後	13	-19.5	-10.00	2.80	28.10	50.3	7	-10.3	-2.60	-1.50	4.90	29.7
	投与開始 14 日後	12	-30.1	-24.95	-4.95	16.10	82.7	6	-28.9	-17.60	-8.55	7.40	27.5
	投与開始 21 日後	11	-34.4	-24.00	-4.90	19.20	50.3	6	-34.0	-15.30	-5.55	5.90	41.6
	投与開始 28 日後	11	-31.6	-20.50	-4.30	25.30	60.2	6	-29.9	-4.30	-3.80	0.00	17.7
	投与開始 42 日後	11	-29.3	-16.50	9.40	52.00	69.5	6	-24.5	-7.20	2.95	8.60	11.3
	投与開始 56 日後＊	16	-28.1	-12.75	-3.70	13.85	46.1	15	-33.5	-6.70	3.70	14.00	33.6
	中止日	5	-6.3	13.40	16.00	26.50	37.6	9	-28.2	-5.70	6.00	10.80	27.8
γ-GTP(U/L)	投与開始 1 日後	15	-27.1	-14.50	-11.30	0.00	25.0	14	-34.4	-32.60	-22.20	-13.80	0.0
	投与開始 3 日後	13	-51.2	-21.40	-15.50	-7.40	44.4	8	-55.0	-37.65	-32.95	-21.35	-7.7
	投与開始 7 日後	13	-65.4	-31.00	-26.00	-7.40	111.1	7	-65.1	-47.10	-42.60	-30.30	-6.9
	投与開始 14 日後	12	-79.5	-59.60	-52.70	-10.65	100.0	6	-78.3	-60.50	-57.40	-48.30	-46.9
	投与開始 21 日後	11	-85.8	-73.00	-65.60	-16.70	66.7	6	-84.5	-71.30	-70.15	-59.40	-55.2
	投与開始 28 日後	11	-89.0	-79.50	-72.90	-16.70	33.3	6	-93.0	-80.90	-74.40	-66.70	-65.6
	投与開始 42 日後	11	-90.6	-87.70	-72.70	-41.70	22.2	6	-94.6	-88.40	-79.00	-68.80	-65.5
	投与開始 56 日後＊	16	-92.9	-88.80	-77.80	-68.75	33.3	14	-94.6	-88.30	-84.65	-74.10	7.7
	中止日	5	-70.0	-50.60	-46.40	-23.60	-22.9	9	-56.8	-41.50	-33.30	-27.70	0.0
総蛋白(g/dL)	投与開始 1 日後	16	-11.3	-4.75	-3.95	4.25	12.9	14	2.8	8.50	13.85	24.70	42.9
	投与開始 3 日後	13	0.0	3.80	10.00	22.10	29.0	8	2.9	4.45	12.95	19.15	33.3
	投与開始 7 日後	13	0.0	8.10	14.70	21.20	36.2	7	12.8	13.50	20.60	34.40	38.1

表 2.7.4.8－2　血液学的検査及び血液生化学的検査の治験薬投与前（0 日）からの変化率（%）の推移（続き）

		TA-650 群						VGIH 群					
		n	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Min	Q1	Median	Q3	Max
	投与開始 14 日後	12	-2.5	6.05	10.65	20.45	36.2	6	7.7	14.90	19.90	25.00	37.5
	投与開始 21 日後	11	-3.8	3.80	8.50	17.70	31.0	6	3.8	5.40	16.40	20.30	27.0
	投与開始 28 日後	11	-6.3	1.40	6.80	15.20	25.9	6	-3.8	-2.70	7.20	18.80	22.2
	投与開始 42 日後	11	-13.8	-5.10	0.00	10.60	25.9	6	-7.7	-6.80	3.90	10.30	14.3
	投与開始 56 日後＊	16	-13.8	-4.15	5.40	11.50	23.9	15	-14.1	-4.10	-1.40	10.40	28.3
	中止日	5	-15.4	-5.80	-3.30	25.00	28.4	9	-11.3	5.90	12.30	15.20	26.9
アルブミン(g/dL)	投与開始 1 日後	16	-12.0	-5.95	-3.70	5.15	14.3	14	-21.1	-15.40	-12.25	-7.10	4.8
	投与開始 3 日後	13	0.0	12.50	17.40	27.30	38.5	8	-14.8	-12.75	-11.00	-5.35	14.3
	投与開始 7 日後	13	17.2	37.00	41.70	50.00	78.9	7	10.3	17.40	26.90	30.80	52.4
	投与開始 14 日後	12	37.9	53.35	61.50	68.00	121.1	6	31.0	61.90	64.20	69.20	89.5
	投与開始 21 日後	11	55.2	65.20	76.00	84.00	126.3	6	48.3	65.40	73.50	90.50	110.5
	投与開始 28 日後	11	58.6	64.00	80.00	91.70	136.8	6	44.8	57.70	71.80	100.00	131.6
	投与開始 42 日後	11	52.2	64.00	76.00	88.00	142.1	6	55.2	65.40	75.50	114.30	147.4
	投与開始 56 日後＊	16	48.3	74.00	84.30	107.25	147.4	15	46.9	62.10	78.30	114.30	142.1
	中止日	5	-13.0	-9.10	-4.50	54.50	75.0	9	-34.6	-21.70	-9.50	-6.30	26.1
総コレステロール(mg/dL)	投与開始 1 日後	14	-9.7	-1.40	10.25	15.10	28.3	14	-13.4	-11.60	-9.35	-0.90	6.6
	投与開始 3 日後	13	6.4	16.00	27.10	45.90	57.6	8	-8.6	-1.15	8.10	12.00	26.0
	投与開始 7 日後	13	12.9	34.30	59.70	70.20	142.4	7	9.0	19.30	59.70	75.00	105.4
	投与開始 14 日後	12	29.9	43.10	58.00	64.75	138.0	6	41.7	48.80	50.55	51.90	117.3
	投与開始 21 日後	11	7.6	29.90	44.30	67.10	76.1	6	16.4	29.20	39.85	50.40	78.8

表 2.7.4.8－2　血液学的検査及び血液生化学的検査の治験薬投与前（0 日）からの変化率（%）の推移（続き）

		TA-650 群						VGIH 群					
		n	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Min	Q1	Median	Q3	Max
	投与開始 28 日後	11	2.1	17.80	24.00	49.10	60.9	6	-6.4	13.50	19.75	35.70	49.6
	投与開始 42 日後	11	1.9	5.90	13.00	38.70	59.8	6	-5.7	8.20	21.20	31.10	48.1
	投与開始 56 日後＊	16	1.4	12.75	23.40	34.35	83.9	15	-10.2	2.70	21.40	58.90	102.2
	中止日	4	10.8	14.40	24.85	39.80	47.9	9	-25.4	-5.70	-3.60	3.70	123.9
総ビリルビン(mg/dL)	投与開始 1 日後	15	-46.5	-20.00	-14.30	0.00	50.0	14	-50.0	-28.60	-13.15	0.00	75.0
	投与開始 3 日後	13	-58.1	-28.60	-20.00	-14.10	0.0	8	-33.3	-26.80	-25.00	6.25	66.7
	投与開始 7 日後	13	-57.0	-25.00	0.00	0.00	50.0	7	-50.0	-37.50	-25.00	0.00	0.0
	投与開始 14 日後	12	-65.1	-9.95	12.50	33.30	80.0	6	-37.5	-33.30	-6.25	0.00	33.3
	投与開始 21 日後	11	-64.5	-20.00	25.00	66.70	150.0	6	-37.5	-25.00	0.00	12.50	66.7
	投与開始 28 日後	11	-69.2	-20.00	0.00	86.70	150.0	6	-50.0	-25.00	-18.75	0.00	33.3
	投与開始 42 日後	11	-77.3	-28.60	0.00	100.00	125.0	6	-50.0	-25.00	-6.25	25.00	100.0
	投与開始 56 日後＊	16	-78.6	-44.35	-8.35	33.30	200.0	15	-64.2	-33.30	-14.30	25.00	50.0
	中止日	5	-50.0	-29.20	-23.10	0.00	0.0	9	-42.9	-28.60	-13.80	0.00	25.0
尿素窒素（BUN）(mg/dL)	投与開始 1 日後	16	-56.3	-8.30	0.00	34.35	65.9	14	-37.5	-25.00	-19.45	25.00	125.0
	投与開始 3 日後	13	0.0	20.00	33.30	125.00	200.0	8	-37.5	-26.80	16.65	100.00	100.0
	投与開始 7 日後	13	3.6	137.50	184.80	220.00	333.3	7	-12.5	0.00	125.00	266.70	350.0
	投与開始 14 日後	12	25.3	138.75	209.60	275.00	325.0	6	87.5	200.00	225.00	350.00	366.7
	投与開始 21 日後	11	44.6	116.70	140.00	200.00	366.7	6	50.0	100.00	233.35	333.30	450.0
	投与開始 28 日後	11	15.7	100.00	126.10	200.00	266.7	6	50.0	62.50	125.00	333.30	450.0
	投与開始 42 日後	11	37.3	108.30	167.30	197.80	333.3	6	87.5	100.00	237.50	300.00	450.0

表 2.7.4.8－2　血液学的検査及び血液生化学的検査の治験薬投与前（0 日）からの変化率（%）の推移（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	40.0	115.50	155.00	229.15	366.7	15	14.3	87.50	125.00	266.70	400.0
	中止日	5	-20.0	0.00	7.30	166.70	333.3	9	-37.5	-12.50	0.00	25.00	75.0
血清クレアチニン(mg/dL)	投与開始 1 日後	16	-28.6	-13.60	-9.85	-4.40	16.0	14	-35.0	-16.70	-4.05	4.80	19.0
	投与開始 3 日後	13	-26.9	-6.50	4.80	13.60	50.0	8	-30.0	-14.65	-9.05	-1.85	21.7
	投与開始 7 日後	13	-23.1	-6.50	8.00	9.50	20.0	7	-40.0	-20.00	-7.10	14.30	14.8
	投与開始 14 日後	12	-14.8	-8.10	2.00	15.50	52.4	6	-26.7	-20.00	-2.50	22.20	23.8
	投与開始 21 日後	11	-21.2	-12.50	0.00	15.00	28.0	6	-16.7	0.00	12.15	19.00	25.0
	投与開始 28 日後	11	-20.0	-9.10	0.00	13.60	33.3	6	-25.0	-10.00	-5.75	18.50	28.6
	投与開始 42 日後	11	-9.7	-8.30	4.80	16.00	21.4	6	-45.0	-13.30	4.90	33.30	33.3
	投与開始 56 日後＊	16	-23.1	-4.35	1.85	10.75	20.0	15	-34.6	-7.10	0.00	14.30	92.3
	中止日	5	-20.0	-16.00	-16.00	-11.50	10.0	9	-19.2	-3.80	5.00	8.70	26.1
Na(mEq/L)	投与開始 1 日後	16	-3.6	0.70	1.50	3.40	4.6	14	-5.8	-2.20	-0.80	0.80	2.2
	投与開始 3 日後	13	-2.1	0.70	1.50	3.80	6.1	8	-0.8	0.00	1.10	3.00	4.5
	投与開始 7 日後	13	-2.1	0.70	1.50	2.90	5.3	7	-2.2	-0.70	0.00	3.00	4.5
	投与開始 14 日後	12	-2.9	1.05	2.20	3.80	9.2	6	0.7	1.40	2.95	3.80	4.5
	投与開始 21 日後	11	-0.7	1.50	2.20	5.30	6.9	6	0.7	1.50	2.95	3.70	3.7
	投与開始 28 日後	11	0.0	1.50	2.90	3.80	6.1	6	0.7	2.20	3.00	4.50	5.2
	投与開始 42 日後	11	0.0	2.20	2.90	4.50	9.2	6	0.7	2.90	3.00	3.70	3.8
	投与開始 56 日後＊	16	-1.4	1.85	4.05	6.05	7.6	15	0.0	2.20	3.70	4.50	6.1
	中止日	5	-3.6	0.00	0.70	0.70	3.1	9	-3.0	-1.50	-0.70	3.00	3.7

表 2.7.4.8－2　血液学的検査及び血液生化学的検査の治験薬投与前（0 日）からの変化率（%）の推移（続き）

		TA-650 群						VGIH 群					
		n	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Min	Q1	Median	Q3	Max
K(mEq/L)	投与開始 1 日後	16	-13.6	-2.45	8.75	13.00	42.4	14	-15.4	-11.10	-4.50	2.90	33.3
	投与開始 3 日後	13	4.9	18.20	25.60	31.60	73.5	8	-8.7	9.50	14.95	32.65	36.1
	投与開始 7 日後	13	0.0	9.10	12.80	21.10	64.7	7	-9.8	0.00	4.90	44.40	47.1
	投与開始 14 日後	12	-2.4	1.40	10.15	12.30	61.8	6	-10.3	-9.80	5.70	10.00	17.6
	投与開始 21 日後	11	-15.9	0.00	4.50	13.20	32.4	6	-7.3	-6.50	0.00	12.50	23.5
	投与開始 28 日後	11	-9.8	-4.50	0.00	15.80	47.1	6	-9.8	-6.50	1.20	5.00	20.6
	投与開始 42 日後	11	-5.0	4.50	5.10	10.50	47.1	6	-6.5	-4.90	0.00	4.90	23.5
	投与開始 56 日後＊	16	-9.1	-3.70	6.50	17.60	50.0	15	-10.0	-4.70	0.00	17.60	32.3
	中止日	5	-4.3	2.30	7.50	12.50	63.3	9	-8.8	-2.20	5.00	22.60	38.9
Cl(mEq/L)	投与開始 1 日後	16	-6.0	-1.00	2.00	4.75	6.0	14	-6.7	-3.80	0.50	2.10	4.0
	投与開始 3 日後	13	-3.8	-1.00	3.10	5.00	10.8	8	2.0	4.00	5.25	6.15	7.0
	投与開始 7 日後	13	-1.9	0.00	1.90	3.10	7.1	7	-3.0	0.00	2.00	5.10	8.4
	投与開始 14 日後	12	-2.9	0.50	3.50	7.70	9.7	6	2.0	3.10	5.60	7.20	11.6
	投与開始 21 日後	11	0.0	1.00	5.00	7.20	10.8	6	3.0	3.00	6.10	8.20	9.5
	投与開始 28 日後	11	0.0	3.00	5.00	6.20	11.8	6	4.0	5.10	7.15	9.30	11.6
	投与開始 42 日後	11	1.0	2.90	5.00	9.20	11.8	6	4.0	6.10	8.15	10.50	11.3
	投与開始 56 日後＊	16	0.0	4.45	5.90	9.20	13.3	15	1.0	4.00	5.10	8.00	11.6
	中止日	5	-5.0	-3.00	0.00	1.00	6.7	9	-4.0	-3.10	-2.90	4.10	6.0

注）変化率（%）＝(各時点の値－治験薬投与前（0 日）)/治験薬投与前（0 日）×100

＊：投与開始 56 日後（中止例含む）

表 2.7.4.8－3　尿検査（定性）の判定の度数分布

		TA-650群				VGIH群			
		n	－	±	＋以上	n	－	±	＋以上
尿蛋白(定性)	治験薬投与前（0日）	13	8	3	2	15	8	5	2
	投与開始1日後	15	12	3	0	13	10	3	0
	投与開始3日後	13	13	0	0	8	8	0	0
	投与開始7日後	13	13	0	0	7	7	0	0
	投与開始14日後	11	10	1	0	6	4	2	0
	投与開始21日後	11	8	3	0	6	6	0	0
	投与開始28日後	11	10	1	0	6	6	0	0
	投与開始42日後	11	11	0	0	6	5	1	0
	投与開始56日後＊	16	15	0	1	14	13	1	0
	中止日	5	4	1	0	9	7	2	0
尿糖(定性)	治験薬投与前（0日）	13	13	0	0	15	14	1	0
	投与開始1日後	15	15	0	0	13	13	0	0
	投与開始3日後	13	13	0	0	8	8	0	0
	投与開始7日後	13	13	0	0	7	7	0	0
	投与開始14日後	11	11	0	0	6	6	0	0
	投与開始21日後	11	11	0	0	6	6	0	0
	投与開始28日後	11	11	0	0	6	6	0	0
	投与開始42日後	11	10	0	1	6	6	0	0
	投与開始56日後＊	16	16	0	0	14	14	0	0
	中止日	5	5	0	0	9	9	0	0
尿潜血(定性)	治験薬投与前（0日）	13	12	0	1	15	13	2	0
	投与開始1日後	15	14	1	0	13	12	1	0
	投与開始3日後	13	13	0	0	8	8	0	0
	投与開始7日後	13	13	0	0	7	7	0	0
	投与開始14日後	11	9	2	0	6	5	1	0
	投与開始21日後	11	10	0	1	6	5	0	1
	投与開始28日後	11	10	0	1	6	6	0	0
	投与開始42日後	11	11	0	0	6	6	0	0
	投与開始56日後＊	16	16	0	0	14	13	1	0
	中止日	5	5	0	0	9	9	0	0
尿ウロビリノーゲン(定性)	治験薬投与前（0日）	13	0	9	4	15	1	12	2
	投与開始1日後	14	0	11	3	13	1	10	2
	投与開始3日後	13	0	13	0	8	0	8	0
	投与開始7日後	13	0	13	0	7	0	7	0
	投与開始14日後	11	0	11	0	6	0	6	0
	投与開始21日後	11	0	11	0	6	0	6	0
	投与開始28日後	11	0	11	0	6	0	6	0
	投与開始42日後	11	0	10	1	6	0	6	0
	投与開始56日後＊	16	0	16	0	14	1	13	0
	中止日	5	0	4	1	9	0	7	2

＊：投与開始56日後（中止例含む）
＋以上：＋，2＋，3＋，4＋，5＋の該当するカテゴリの被験者数

表 2.7.4.8－4　収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温の推移（TA-650 群）

			TA-650群				
			n	Mean	SD	Min	Max
収縮期血圧（mmHg）	投与前	投与開始直前	16	99.4	12.2	80	118
	投与中	30分後	16	101.1	12.0	81	123
		1時間後	16	97.5	9.5	85	116
		1.5時間後	16	96.6	7.1	86	112
		2時間後	15	96.7	6.2	86	107
	投与後	30分後	15	93.5	7.1	79	111
		1時間後	15	92.6	6.8	79	104
		1.5時間後	15	95.5	9.3	78	110
		2時間後	15	96.3	10.9	82	116
拡張期血圧（mmHg）	投与前	投与開始直前	16	56.8	11.7	40	86
	投与中	30分後	16	58.2	11.7	36	78
		1時間後	16	53.2	10.6	36	74
		1.5時間後	16	52.1	11.4	33	77
		2時間後	15	53.5	13.4	35	79
	投与後	30分後	15	50.8	7.3	40	62
		1時間後	15	49.7	10.4	35	68
		1.5時間後	15	52.1	9.3	32	66
		2時間後	15	51.5	12.2	35	72
脈拍数（拍／分）	投与前	投与開始直前	16	126.1	22.0	88	160
	投与中	30分後	16	124.2	17.0	98	153
		1時間後	16	125.6	18.9	92	168
		1.5時間後	16	122.7	18.7	92	164
		2時間後	15	120.9	18.6	94	156
	投与後	30分後	15	114.0	23.2	77	158
		1時間後	15	115.7	21.4	76	148
		1.5時間後	15	108.9	19.0	83	150
		2時間後	15	108.3	21.2	78	151
体温（℃）	投与前	投与開始直前	16	39.13	1.11	37.4	40.5
	投与中	30分後	16	39.14	1.08	36.8	41.1
		1時間後	16	39.02	0.93	37.6	40.9
		1.5時間後	16	38.93	0.99	37.1	40.3
		2時間後	15	38.39	0.95	36.9	40.2
	投与後	30分後	15	38.31	0.80	37.3	39.8
		1時間後	15	38.00	1.02	36.8	39.7
		1.5時間後	15	37.91	0.96	36.4	39.7
		2時間後	16	37.71	0.76	36.4	39.4

表 2.7.4.8－5　収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温の推移（VGIH 群）

			VGIH群				
			n	Mean	SD	Min	Max
収縮期血圧（mmHg）	投与前	投与開始直前	15	96.7	10.6	77	120
	投与中	30分後	15	100.9	13.7	72	128
		1時間後	15	100.4	10.9	78	120
		1.5時間後	15	102.9	17.7	73	146
		2時間後	14	99.6	11.1	85	120
		2.5時間後	15	99.3	11.5	81	116
		3時間後	15	98.2	13.7	75	131
		3.5時間後	15	97.9	10.6	74	118
		4時間後	15	98.1	11.5	81	118
		8間後	15	96.1	9.4	84	114
		12時間後	15	96.2	9.3	80	113
		16時間後	15	98.7	6.9	92	115
		20時間後	15	98.1	11.7	84	130
		投与終了時	15	97.9	6.2	90	109
拡張期血圧（mmHg）	投与前	投与開始直前	15	53.6	8.5	32	65
	投与中	30分後	15	53.3	11.4	35	70
		1時間後	15	60.7	11.5	43	85
		1.5時間後	15	56.7	13.4	35	78
		2時間後	14	54.3	10.3	39	72
		2.5時間後	15	58.3	10.4	39	78
		3時間後	15	55.9	13.3	35	80
		3.5時間後	15	58.8	11.4	38	76
		4時間後	15	52.9	12.5	32	73
		8間後	15	49.7	7.7	33	62
		12時間後	15	51.5	12.5	37	84
		16時間後	15	55.5	10.9	40	84
		20時間後	15	53.6	12.9	36	77
		投与終了時	15	52.5	9.1	31	70
脈拍数（拍／分）	投与前	投与開始直前	15	127.2	15.5	85	146
	投与中	30分後	15	127.5	18.2	98	157
		1時間後	15	131.7	13.6	111	153
		1.5時間後	15	133.7	15.1	109	160
		2時間後	14	132.9	23.4	88	164
		2.5時間後	15	134.7	22.7	82	168
		3時間後	15	135.4	17.4	109	162
		3.5時間後	15	138.7	20.4	101	173
		4時間後	15	135.1	25.5	94	193
		8間後	15	117.8	19.0	75	150
		12時間後	15	118.3	19.8	88	148
		16時間後	15	119.5	19.7	83	156
		20時間後	15	117.2	24.7	74	154
		投与終了時	15	114.7	16.8	93	147
体温（℃）	投与前	投与開始直前	15	39.10	0.89	37.7	40.7
	投与中	30分後	15	39.29	0.83	38.0	40.8
		1時間後	15	39.52	0.77	38.5	41.2
		1.5時間後	15	39.37	0.88	38.1	41.0
		2時間後	14	39.34	0.93	37.3	41.0
		2.5時間後	15	39.39	0.88	37.3	40.8
		3時間後	15	39.31	0.97	37.3	40.9
		3.5時間後	15	39.13	0.98	37.5	40.4
		4時間後	15	39.27	0.89	37.7	40.9
		8間後	15	38.94	1.07	37.2	40.6
		12時間後	15	38.64	1.27	36.0	40.3
		16時間後	15	38.26	1.14	36.2	39.9
		20時間後	15	38.01	0.94	36.5	40.1
		投与終了時	12	37.48	0.85	36.5	39.1

レミケード®点滴静注用 100
製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料
第 2 部（モジュール 2）

2.7　臨床概要
2.7.5　参考文献

田辺三菱製薬株式会社

目次

2.7.5　参考文献.....3

2.7.5　参考文献

［1］　厚生労働省川崎病研究班. 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）. 日本小児科学会雑誌. 2002;106:117. ［資料番号：5.4.1］

［2］　田中敏章, 編集. 新しい小児の臨床検査基準値ポケットガイド. 東京: じほう; 2009. ［資料番号：5.4.35］

［3］　仲村和子. 第 2 部 検査データの読み方 1 血液学的検査 6 白血球数（WBC）,白血球分画: 五十嵐隆, 水口雅, 編集. 小児臨床検査ガイド. 東京: 文光堂; 2006. p. 64-5. ［資料番号：5.4.36］

［4］　小川俊一, 赤木禎治, 石井正浩, 唐澤賢祐, 佐地勉, 鈴木淳子, 他. 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）. ［資料番号：5.4.20］

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

［6］　神谷哲朗, 川崎富作, 大国真彦, 加藤裕久, 馬場国蔵, 中野博行. 川崎病による冠動脈障害診断の基準化に関する小委員会（昭和 58 年度研究報告書）. ［資料番号：5.4.19］

［7］　日本川崎病研究会運営委員会, 編集. 川崎病の管理基準（2002 年改訂）. 日本小児科学会雑誌. 2003;107:166-7. ［資料番号：5.4.11］

［8］　Z Score Project 冠動脈超音波検査のポイント[Internet]. 札幌: 日本川崎病学会 小児冠動脈内径標準値作成小委員会.[cited 2015 Feb 18]. Available from: http://raise.umin.jp/zsp/. ［資料番号：5.4.37］

［9］　佐地勉, 中川雅生, 小川俊一, 薗部友良, 濱岡建城, 荻野廣太郎. 急性期川崎病の IVIG 不応例に対する生物学的製剤 infliximab（レミケード）使用の調査報告 ーその安全性と有用性についてー. 日本小児循環器学会雑誌. 2009;25(1):68 -9. ［資料番号：5.4.21］

［10］　荻野廣太郎. Infliximab（レミケード）療法. Prog Med. 2010;30(7):1874-8. ［資料番号：5.4.22］

［11］　Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. Circulation. 2004;110:2747-71. ［資料番号：5.4.23］

［12］　Burns JC, Best BM, Mejias A, Mahony L, Fixler DE, Jafri HS, et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. J Pediatr. 2008;153(6):833-8. ［資料番号：5.4.24］

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

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

［15］ Burns JC, Mason WH, Hauger SB, Janai H, Bastian JF, Wohrley JD, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. J Pediatr. 2005;146(5):662-7. ［資料番号：5.4.27］

［16］ Song MS, Lee SB, Sohn S, Oh JH, Yoon KL, Han JW, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki disease in korean children. Korean Circ J. 2010;40(7):334-8. ［資料番号：5.4.28］

［17］ Hirono K, Kemmotsu Y, Wittkowski H, Foell D, Saito K, Ibuki K, et al. Infliximab reduces the cytokine-mediated inflammation but does not suppress cellular infiltration of the vessel wall in refractory Kawasaki disease. Pediatr Res. 2009;65(6):696-701. ［資料番号：5.4.29］

［18］ 鵜池清，山村健一郎，中島康貴，平田悠一郎，永田弾，森鼻栄治，他. Infliximab 不応例の検討とその対応. Prog Med. 2014;34(7):1288-91. ［資料番号：5.4.30］

［19］ 竹中聡，宗内淳，長友雄作，杉谷雄一郎，倉岡彩子，渡邊まみ江，他. Infliximab 投与を必要とした難治性川崎病 24 症例(うち 1 歳未満 9 例)の急性期・中期遠隔期成績について. Prog Med. 2014;34(7):1270-7. ［資料番号：5.4.31］

［20］ 小林徹，小林富男，荒川浩一．川崎病急性期治療の進歩．循環器内科．2011;69(4):324-9. ［資料番号：5.4.38］

［21］ Egami K, Muta H, Ishii M, Suda K, Sugahara Y, Iemura M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. J Pediatr.2006; 149(2):237-40. ［資料番号：5.4.39］

［22］ Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, Yamamoto T, Maki I, Miki K, et al. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. Eur J Pediatr. 2007;166:131-7. ［資料番号：5.4.40］

［23］ 特定非営利活動法人 日本川崎病研究センター 川崎病全国調査担当グループ. 第 22 回川崎病全国調査成績. 2013. ［資料番号：5.4.2］

［24］ Mori M, Imagawa T, Hara R, Kikuchi M, Hara T, Nozawa T, et al. Efficacy and limitation of infliximab treatment for children with Kawasaki disease intractable to intravenous immunoglobulin therapy: report of an open-label case series. J Rheumatol. 2012;39(4):864-7. ［資料番号：5.4. 45］

［25］ 株式会社ベネシス 保証本部 安全管理部 市販後安全対策グループ，田辺三菱製薬株式会社 開発本部 データサイエンス部 臨床解析グループ. ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン（献血ヴェノグロブリン®-IH ヨシトミおよびヴェノグロブリン®-IH）の使用成績調査結果について -川崎病急性期への 2 g/kg 体重単回投与の安全性，有効性の検討結果-. 新薬と臨床. 2007;56(12):1966-88. ［資料番号：5.4. 46］

［26］ 特定非営利活動法人 日本川崎病研究センター 川崎病全国調査担当グループ. 第 20

回川崎病全国調査成績. 2009. ［資料番号：5.4.8］

［27］ 加藤達夫. 難治性川崎病の治療ガイドライン作成に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服事業）総括研究報告書.2010. p. 1-17. ［資料番号：5.4. 12］

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

第 2 部（モジュール 2）

2.7　臨床概要
2.7.6　個々の試験のまとめ

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.7.6　個々の試験のまとめ 5
2.7.6.1　国内試験（試験番号：TA-650-22）　［添付資料：5.3.5.1.1］ 5
2.7.6.1.1　試験方法 5
2.7.6.1.2　要約 12
2.7.6.1.3　結論 53
2.7.6.1.4　死亡及びその他の重篤な有害事象の個別被験者の詳細（経過） 56
2.7.6.2　海外試験（試験番号：C0168T32）　［添付資料：5.3.5.4.1］ 59
2.7.6.2.1　試験方法 59
2.7.6.2.2　要約 63
2.7.6.2.3　結論 79
2.7.6.3　海外試験（試験番号：0168T23）［添付資料：5.3.5.4.2］ 80
2.7.6.3.1　試験方法 80
2.7.6.3.2　要約 84
2.7.6.3.3　結論 97
2.7.6.4　海外試験（試験番号：C0168T47）　［添付資料：5.3.5.4.3］ 98
2.7.6.4.1　試験方法 98
2.7.6.4.2　要約 103
2.7.6.4.3　結論 113
2.7.6.5　海外試験（試験番号：C0168T55）［添付資料：5.3.5.4.4］ 114
2.7.6.5.1　試験方法 114
2.7.6.5.2　要約 117
2.7.6.5.3　結論 129
2.7.6.6　海外試験（試験番号：C0168T72）［添付資料：5.3.5.4.5］ 130
2.7.6.6.1　試験方法 130
2.7.6.6.2　要約 133
2.7.6.6.3　結論 167

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）
5-ASA	5-aminosalicylate	5-アミノサリチル酸製剤
ACCENT	A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long-term Treatment	－
ACR	American College Rheumatology	アメリカリウマチ学会
ACT	Active ulcerative colitis trial	－
ANA	Antinuclear antibodies	抗核抗体
ATI	Antibodies to Infliximab	抗インフリキシマブ抗体
AUC	Area under the serum concentration-time curve	血清中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the serum concentration-time curve from time zero to t	時間 0 から t 時間まで外挿した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
AUCss	Area under the concentration versus time curve for a dose interval at steady state	定常状態での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
BCG	Bacille de Calmette et Guérin	カルメット-ゲラン桿菌
CDAI	Crohn's disease activity index	－
CHAQ	Childhood health assessment questionnaire	小児健康調査質問票
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
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
CT 検査	Computed tomography	コンピューター断層検査
dsDNA	double stranded deoxyribonucleic acid	二本鎖 DNA
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HBs 抗原	Hepatitis B surface antigen	－
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IBD	Inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IL-6	Interleukin-6	インターロイキン-6
IUD	intrauterine device	避妊リング
IVIG	Intravenous immunoglobulin	静注用人免疫グロブリン
JIA	Juvenile Idiopathic Arthritis	若年性特発性関節炎

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）
JRA	Juvenile Rheumatoid Arthritis	若年性関節リウマチ
Kel	Apparent terminal elimination rate constant	末端消失相の消失速度定数
Max	Maximum	最大値
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
Min	Minimum	最小値
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
n	Number of subjects	解析対象被験者数
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性消炎鎮痛剤
PCDAI	Pediatric Crohn’s disease activity index	－
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	Preferred term	基本語
PUCAI	Pediatric ulcerative colitis activity index	－
Q1	Lower Quartile	第 1 四分位点
Q3	Upper Quartile	第 3 四分位点
REACH	A Randomized, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Anti-TNFα Chimeric Monoclonal Antibody (Infliximab, REMICADE®) in Pediatric Subjects with Moderate to Severe Crohn's	－
SD	Standard deviation	標準偏差
SOC	System Organ Class	器官別大分類
$t_{1/2}$	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
UC	Ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
TNFα	Tumor necrosis factor-α	腫瘍壊死因子 α
VAS	Visual Analog Scale	－
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）
V_{ss}	Apparent distribution volume at steady state	定常状態における見かけの分布容積
V_z	Apparent distribution volume at elimination phase	末端消失相から求めた見かけの分布容積

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　国内試験（試験番号：TA-650-22）　[添付資料：5.3.5.1.1]

2.7.6.1.1　試験方法

表 2.7.6.1－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	TA-650の難治性川崎病患者を対象とした臨床試験
試験番号	TA-650-22
目的	静注用人免疫グロブリン（IVIG）の初回療法不応の川崎病患者を対象にTA-650 の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（VGIH）を対照として比較検討した．併せて，TA-650 の薬物動態についても検討した．
開発のフェーズ	第 III 相試験
試験デザイン	ランダム化，非盲検，並行群間，多施設共同試験
試験方法	登録後に TA-650 群又は VGIH 群に動的割付を行い，登録日に治験薬を投与した．治験薬投与開始から投与開始 56 日後まで有効性を検討した．投与開始 56 日後の評価前に中止された被験者においては，有効性評価を中止時点で行い，冠動脈病変の有無については投与開始 56 日後も評価した．また，安全性及び薬物動態評価は投与開始 56 日後まで評価した．
被験者数	被験者数（計画時及び解析時）： 計画時：治験薬を投与する被験者数として 100 名（1 群 50 名） 解析時：登録被験者数 31 名（TA-650 群 16 名，VGIH 群 15 名），有効性解析対象 31 名，安全性解析対象 31 名，薬物動態解析対象 16 名（TA-650 群のみ）
診断及び組み入れ基準	診断及び主要な組入れ基準： 登録時に以下の選択基準をすべて満たす患者を対象とした． 1) 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）」に基づき，川崎病の 6 つの主要症状のうち 5 つ以上を伴い，川崎病と診断された患者（初発例に限る）． 2) 登録時に年齢 1 歳以上 10 歳以下の患者． 3) 初回 IVIG 療法（体重 1 kg 当たり 2 g（2 g/kg）の単回投与）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初回 IVIG 療法不応の患者． 4) 登録時に腋窩温 37.5℃以上の発熱を認めた患者． 5) 第 8 病日までに治験薬を投与できる患者（川崎病の症状が発現した日を第 1 病日とした）． 6) 治験薬投与日から投与開始 21 日後までは，原則として入院にて治験の評価・観察ができた患者．

被験薬，対照薬	・被験薬：TA-650 ・対照薬：　VGIH
用法・用量，投与期間	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した．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 100mL とした． 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した．
試験期間	観察期間：文書同意取得から治験薬の投与開始までの期間． 評価期間：治験薬の投与開始から投与開始 56 日後の評価までの期間．ただし，投与開始 56 日後の評価前に中止された被験者では有効性評価は中止時点まで行い，冠動脈病変の有無については投与開始 56 日後も評価した．安全性及び薬物動態評価は投与開始 56 日後までの期間．
評価項目	有効性： (1) 主要評価項目 治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率 (2) 副次的評価項目 1) 解熱率 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 安全性： 有害事象及び副作用 薬物動態： TA-650 を投与した被験者のみ下記薬物動態評価項目を実施した． (1) 血清中インフリキシマブ濃度（血清中 TA-650 濃度） (2) 抗インフリキシマブ抗体（TA-650 に対する抗体，以下，ATI） 薬物動態パラメータ（C_{max}，t_{max}，t_{last}，AUC_{0-48}，AUC_{0-72}，AUC_{0-last}，$AUC_{0-\infty}$，AUC_{ex}，Kel，$t_{1/2}$，MRT，CL，Vz，Vss）
検査・観察スケジュール	検査・観察スケジュールを［表 2.7.6.1－2］に示した．
統計手法	(1) 主要評価項目の解析 治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率は，治験薬投与開始 48 時間以内に解熱時点の認められた被験者の割合（%）とした． 解析項目：治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率（%） 解析方法：主要な解析対象集団は FAS として以下の解析①～解析④を行い，副次的に PPS を解析対象集団として①，②及び④の解析を行った．主要なモデルは動的割付因子の性別及び治験薬群を説明変数とし，恒等関数（identity function）をリンク関数とした． 解析①：性別（男，女），年齢（1 歳以上 2 歳未満，2 歳以上 10 歳以下）ごとの治験薬群別の解熱率を算出した． 解析②：治験薬投与開始 48 時間以内に解熱時点の認められた被験者数

（解熱率）を解析項目として，一般化線形モデル（尤度比検定）では以下の統計量を算出した．

・治験薬群別の解熱率の LSmean とその両側 95%CI
・解熱率の治験薬群間差（TA-650 群－VGIH 群）の LSmean とその両側 95%CI
・Type 3 分析の尤度比統計量（p 値）

解析③：上記②の調整したモデルにおける治験薬群別の解熱率の LSmean とその両側 95%CI を作図した．

解析④：調整しないモデル（治験薬群効果のみを説明変数とする）での，治験薬群別の解熱率（%）の LSmean とその両側 95%CI，治験薬群間差の LSmean とその両側 95%CI 及び Type 3 分析の尤度比統計量（p 値）を算出した．

(2) 副次的評価項目の解析

下記の副次的評価項目の解析は FAS を対象として行った．

1) 解熱率（治験薬投与開始 24，48，72 時間以内）

治験薬投与開始から 24，48，72 時間以内に解熱時点の認められた被験者の割合を解熱率（%）（治験薬投与開始 24，48，72 時間以内）とした．

解析項目：解熱率（%）（治験薬投与開始 24，48，72 時間以内）

解析方法：治験薬投与開始 24，48 及び 72 時間以内の解熱のみられた被験者の n，解熱率及びその両側 95%CI（F 分布に基づく）を算出し，作図した．上記解析と同様に，全時点を考慮した場合の解析を行った．

2) 有熱期間

解析項目：有熱期間（hr）（治験薬投与開始又は終了時刻から解熱時点までの時間）

解析方法：

解析①：各基点（治験薬投与開始時，治験薬投与終了時）ごとに，有熱期間の記述統計量（n，Q1，Median，Q3）を算出した．

解析②：解熱時点（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（時刻））が認められた場合を「解熱あり」とし，試験終了（又は中止日）まで「解熱あり」とならなかった場合を「打切り」とした．

各基点（治験薬投与開始時，治験薬投与終了時）ごとに有熱期間（hr）に関する Kaplan-Meier プロットを作成した．

3) 冠動脈病変の発現率及び冠動脈内径計測値の推移

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，冠動脈病変有りと定義した．

(a) 冠動脈病変の発現率の推移

解析項目：冠動脈病変

評価時期：登録日，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 56 日後，中止日，中止例の投与開始 56 日後

解析方法：冠動脈病変の発現率（%）は，評価時期ごとに心臓超音波検査データが採用された被験者数を分母に，評価時期ごとの冠動脈病変の有のみられた n 及び発現率を治験薬群

	別に算出した．冠動脈病変（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）の発現率を算出した．56 日後に冠動脈病変が残存した被験者の冠動脈病変の発現率（%）の層別解析（完了例，中止例）を行った．なお，欠測値に対するデータの補完は行わなかった． (b) 冠動脈内径計測値の推移 解析項目：冠動脈内径計測値（計測部位は右冠動脈，左冠動脈主幹部，左冠動脈前下行枝，左冠動脈回旋枝とした），Z スコア 評価時期：登録日，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 56 日後，中止日，中止例の投与開始 56 日後 解析方法：冠動脈内径計測値の推移（測定値及び登録日からの変化量）は，計測部位別時点別の記述統計量（n，Mean，SD，Min，Q1，Median，Q3，Max）を算出し，平均値±SD の推移図を作成した．群別計測部位別時点別に冠動脈内径値（Z スコア）による分割表（カテゴリとして「2.5 未満」，「2.5 以上 3 未満」，「3 以上」とした）での n 及びその割合（%）を算出した． 4) 急性期治療有効率 急性期治療有効例とは，治験薬の投与のみで，川崎病の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被験者とし，以下 3 つの条件をすべて満たす場合と定義した． (b) 治験薬投与開始から 7 日後又は 14 日後までに解熱時点が判明した被験者． (c) 治験薬投与開始から 7 日後又は 14 日後までに併用禁止薬を使用していない被験者． (d) 中止例の中止理由が「原疾患悪化（追加治療あり）」の場合，中止時期が投与開始 7 日後又は投与開始 14 日後の翌日以降である場合． 解析項目：投与開始 7 日後，投与開始 14 日後の急性期治療有効率（%） 解析方法：急性期治療の有効例の割合を急性期治療有効率とし，急性期治療有効率（%）及び被験者数を投与開始 7 日後及び投与開始 14 日後の時点で算出した． 5) 急性期主要症状の有無 解析項目：急性期主要症状の有無，急性期主要症状の総数 評価時期：治験薬投与前（0 日），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 解析方法：急性期主要症状の総数，急性期主要症状の有無の n 及びその割合（%）の推移を集計した． 6) 白血球数，好中球数，血小板数，アルブミン，CRP 解析項目：白血球数，好中球数，血小板数，アルブミン，CRP 評価時期：治験薬投与前（0 日），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 解析方法：時点ごとの各項目の測定値及び治験薬投与前（0 日）からの変化率（%）の記述統計量（n，Min，Q1，Median，Q3，Max）を算出した. (3) 安全性評価項目 安全性解析対象集団を解析対象として以下の解析を実施した. ・有害事象及び副作用 ・一般臨床検査，免疫血清学的検査，心電図検査，心臓超音波検査，理学的検査（血圧・脈拍数・体温） (4) その他の臨床検査項目 安全性解析対象集団を解析対象として以下の解析を実施した. 評価時期：TNFα：治験薬投与前（0 日），IL-6：治験薬投与前（0 日），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 56 日後，中止日 解析項目：TNFα（pg/mL），IL-6（pg/mL） 解析方法：TNFα 及び IL-6 の記述統計量（n，Min，Q1，Median，Q3，Max）算出した. (5) 薬物動態評価項目 薬物動態の解析対象集団を対象とし，TA-650 の薬物動態を検討するために以下の解析を実施した. 1) 評価項目 (a) 血清中インフリキシマブ濃度（血清中 TA-650 濃度） (b) ATI (c) 薬物動態パラメータ（C_{max}，t_{max}，t_{last}，AUC_{0-48}，AUC_{0-72}，AUC_{0-last}，$AUC_{0-\infty}$，AUC_{ex}，Kel，$t_{1/2}$，MRT，CL，Vz，Vss） 2) 解析方法 各時点の血清中インフリキシマブ濃度の記述統計量（n，Mean，SD，Median，Q1，Q3，Min，Max）を示した. ATI の判定（陰性，陽性，評価不能）について度数分布，割合を示すとともに各時点の血清中インフリキシマブ濃度の記述統計量を ATI 判定別に示した. 薬物動態パラメータに関して，記述統計量を示した.
試験実施施設	30 施設
試験実施期間	2012 年 5 月 9 日～2014 年 9 月 26 日

表 2.7.6.1－2　検査・観察スケジュール

			同意日	観察期間	評価期間									中止例	
						投与開始									
					0日	1日後	3日後	7日後	14日後	21日後	28日後	42日後	56日後	中止日	投与開始56日後
評価の許容範囲（日）[a]					—	—	±1	±1	±2	±2	±2	±4	±4	—	±4
文書同意取得			●												
登録時に必要な観察検査項目[*1]				●											
背景調査				●											
治験薬投与[b]					●										
有効性	体温[*2]	解熱時点[#]が判明するまで			←4時間ごとに測定→										
		解熱時点[#]以降			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
	冠動脈病変の有無			●			●	●	●	●	●	●	●	●	●
	急性期主要症状の有無				●[c]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
	白血球数, 好中球数, 血小板数, アルブミン，CRP[*3]				●[c]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
安全性	自他覚症状				←→										
	血圧・脈拍数・体温[*4]				●										
	心電図検査[*5]，心臓超音波検査			●			●	●	●	●	●	●	●	●	●
	一般臨床検査[*6]				●[c]	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	免疫血清学的検査[*7]				●[c]						●		●	●	●
胸部 X 線検査，胸部 CT 検査				●									●		●
TNFα[*8]					●[c]										
IL-6[*8]					●[c]	●	●	●	●	●			●	●	
薬物動態[*9]	血清中インフリキシマブ濃度[*10]				●[d]	●	●	●	●		●	●	●	●	●
	抗インフリキシマブ抗体				●								●	●	●

#：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（時刻）とした．

a：原則として治験薬投与日から投与開始 21 日後までは入院にて観察・評価を行った．

b：治験薬は登録日に投与することとした．

c：治験薬投与前（0 日）に実施した．なお，投与当日の登録前採血データがある場合には 0 日の採血データとして使用することも可能とした．

d：治験薬投与前（0 日）及び投与終了後 1 時間後の合計 2 回採血を行った．

*1　登録時に必要な観察検査項目（院内検査）

初回 IVIG 療法不応の判定	【登録前までに確認】体温（腋窩温），白血球数，好中球数，CRP
臨床検査	【同意後から登録前までに確認】 ＜被験者の安全性確認項目＞ 白血球数，好中球数，リンパ球数，血小板数，肝炎ウイルス検査（HBs 抗原，HCV 抗体）
体温	【登録直前に確認】腋窩温
心機能検査	【同意後の登録前日から登録前までに確認】 心臓超音波検査（左室内径短縮率，左室駆出率，冠動脈病変の有無），心電図検査
結核検査	【同意後から登録前までに確認】 問診，画像検査（胸部 X 線検査及び胸部 CT 検査）
ワクチン接種歴 感染症の既往歴	【同意後から登録前までに確認】 過去のワクチン接種歴及び感染症の既往歴
・　初回 IVIG 療法不応の判定は同意取得前（他院も含む）に得られたデータも使用可能とした． ・　治験薬は登録確認票にて適格性が確認された後に投与した． ・　検査値及び測定値が複数ある場合には，登録日から直近のものを用いることとした． ・　好中球数：桿状核球，分葉核球の場合は，その合計値とした．	

*2　体温：治験薬投与開始から解熱時点が判明するまでは 4 時間ごとに体温を測定した．体温は腋窩で測定し，評価期間を通じて同一の体温計で測定した．
*3　白血球数，好中球数，血小板数，アルブミン，CRP：実施医療機関の院内検査にて測定した．なお，CRP 以外は*6 の一般臨床検査結果を用いた．
*4　血圧・脈拍数・体温：TA-650 群は投与開始直前，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．
*5　心電図検査：12 誘導心電図検査とした．
*6　一般臨床検査：実施医療機関の院内検査にて測定した．

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

*7　免疫血清学的検査：抗核抗体，抗 dsDNA 抗体（抗 dsDNAIgG 抗体，抗 dsDNAIgM 抗体）は，臨床検査受託機関にて測定した．
*8　TNFα，IL-6：臨床検査受託機関にて測定した．
*9　薬物動態評価：TA-650 群のみ実施した．
*10　血清中インフリキシマブ濃度：治験薬投与日は，投与前及び投与終了後 1 時間後の合計 2 回採血した．それ以外の評価時点は 1 回の採血とした．

また，［表 2.7.6.1－2］に示した各検査・観察項目は以下の許容範囲内で実施することとした．

(1) 投与開始 1 日後
　　許容範囲を設定せず，当日のみとした．
(2) 投与開始 3，7 日後
　　投与開始日から起算して予定日の±1 日以内．
(3) 投与開始 14，21，28 日後
　　投与開始日から起算して予定日の±2 日以内．
(4) 投与開始 42，56 日後
　　投与開始日から起算して予定日の±4 日以内．

2.7.6.1.2　要約

2.7.6.1.2.1　被験者の内訳

本治験では被験者の代諾者から文書同意を取得した．同意取得された被験者の内訳を［図 2.7.6.1－1］に，治験薬が投与された被験者の内訳を［表 2.7.6.1－3］に，中止された被験者の中止理由を［表 2.7.6.1－4］に示した．

同意取得された被験者 35 名のうち，4 名が観察期間中に脱落となった．脱落した被験者の内訳は，選択基準に合致しなかった被験者が 2 名，除外基準に抵触した被験者が 2 名であった．

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．治験薬が投与された被験者は投与群別では TA-650 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 TA-650 群 31.3%（5/16 名），VGIH 群 60.0%（9/15 名）であった．中止時期については，TA-650 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．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，適切な追加治療が速やかに実施された．なお，追加治療としては，市販のレミケード投与を含め，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，市販のレミケードは，VGIH 群の 6 名に投与された．

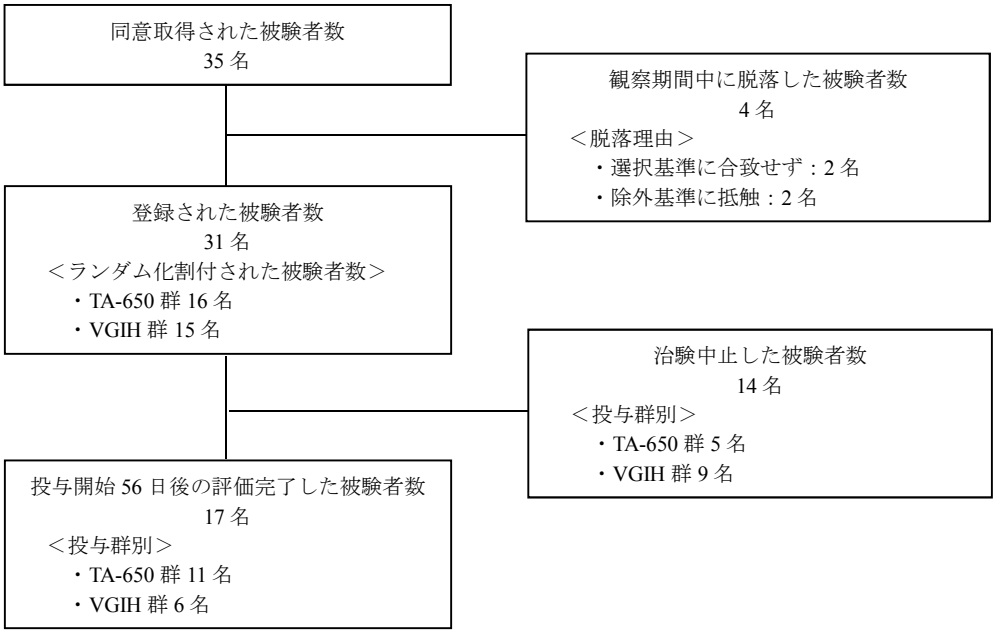


図 2.7.6.1－1　同意取得された被験者の内訳

表 2.7.6.1－3　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 2.7.6.1－4　中止理由

	TA-650群 (N=16)	VGIH群 (N=15)
原疾患の悪化のため（追加治療あり）	5 (31.3)	9 (60.0)
原疾患の悪化のため（追加治療なし）	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象の発現のため	0 (0.0)	0 (0.0)
同意撤回のため	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)
計	5	9
( ) ：%		

2.7.6.1.2.2 患者背景

人口統計学的及び他の基準値を［表 2.7.6.1－5］に，その他の臨床検査項目（血中 IL-6 及び TNFα）を［表 2.7.6.1－6］に示した．

被験者の性別について，男性の割合は TA-650 群 62.5%（10/16 名），VGIH 群 73.3%（11/15 名），登録時の年齢（平均値±SD）は TA-650 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 TA-650 群 95.8±12.8 cm，VGIH 群 93.0±6.6 cm，体重（平均値±SD）は TA-650 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．

川崎病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第 5 版）」に基づき，6 つの主要症状のうち 5 つ以上の症状を伴う場合，川崎病と診断される．すべての被験者は，本治験の登録時までに川崎病の主要症状が 5 つ以上認められ，川崎病の診断基準を満たしていた．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，TA-650 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，TA-650 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，TA-650 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）であった．なお，「献血グロベニン®-I」が使用された被験者はいなかった．

本治験を開始した 20[redacted]年[redacted]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，両群共に肺炎球菌ワクチン，インフルエンザ菌 b 型ワクチン及びインフルエンザワクチンの接種を受けていた被験者が多く認められた．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．

表 2.7.6.1－5　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 2.7.6.1－6　その他の臨床検査項目（血中 IL-6 及び TNFα）（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
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

2.7.6.1.2.3　有効性

2.7.6.1.2.3.1　有効性の解析

体温は治験実施計画書では少なくとも 4 時間間隔で測定することと定めており，治験薬投与開始から 4 時間ごとの測定を規定時点とした．規定時点に測定された体温データから算出した解熱時点を用いて，解熱率及び有熱期間を算出した．なお，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．

2.7.6.1.2.3.1.1　主要評価項目

2.7.6.1.2.3.1.1.1　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 2.7.6.1－7］に示した．治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率は，TA-650 群 75.0%（12/16 名），VGIH 群 33.3%（5/15 名）であり，TA-650 群の解熱率は VGIH 群より高かった．

主要な解析として投与群を主効果，性別を共変量とした一般化線形モデルを使用した LSmean に基づく治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率の点推定値を［表 2.7.6.1－8］及び［図 2.7.6.1－2］に，尤度比検定により群間比較した結果を［表 2.7.6.1－9］に示した．点推定値（95%信頼区間）は，TA-650 群は 76.7%（56.6～96.7%），VGIH 群は 37.0%（11.9～62.1%）であった．TA-650 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，TA-650 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）で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 2.7.6.1－7］に示した．TA-650 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，TA-650 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，TA-650 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 2.7.6.1－7　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 2.7.6.1－8　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 2.7.6.1－9　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					

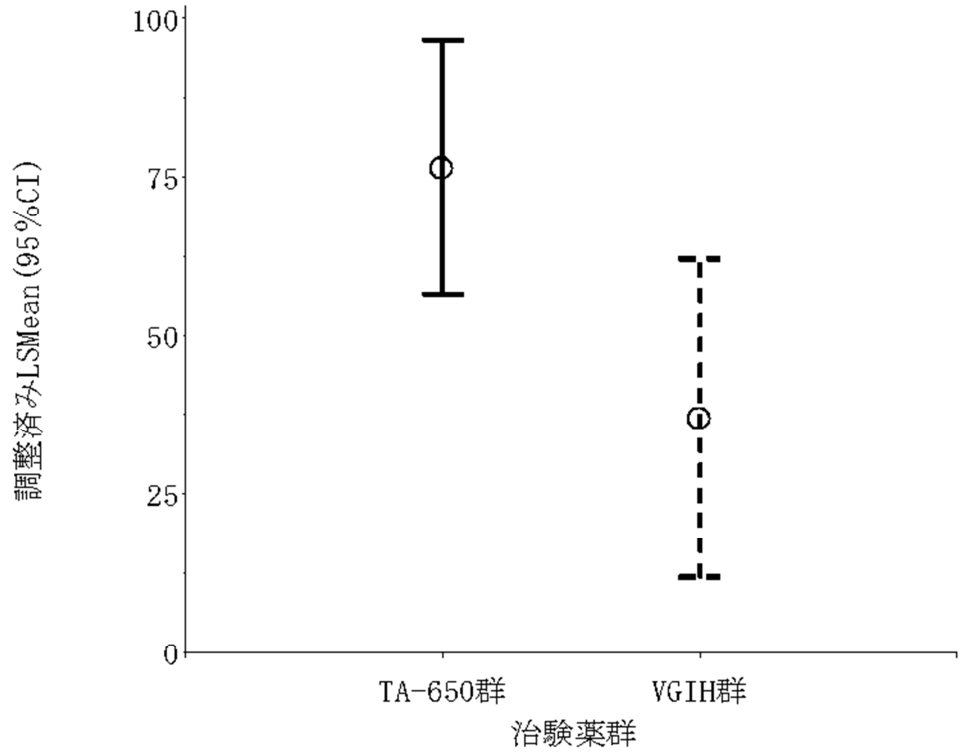


図 2.7.6.1－2　治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率（%）（FAS）

2.7.6.1.2.3.1.1.2　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 2.7.6.1－10］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 TA-650 群の治験薬投与開始 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 TA-650 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 TA-650 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 2.7.6.1－10　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

2.7.6.1.2.3.1.2　副次的評価項目

2.7.6.1.2.3.1.2.1　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 2.7.6.1－11］及び［図 2.7.6.1－3］に示した．治験薬投与開始 24，48，72 時間以内の解熱率は，TA-650 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，解熱時点が治験薬投与開始 72 時間以降であった被験者は両群共にいなかった．TA-650 群の解熱率はすべての時点で VGIH 群よりも高かった．

次に，治験実施計画書では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．TA-650 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 2.7.6.1－11　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

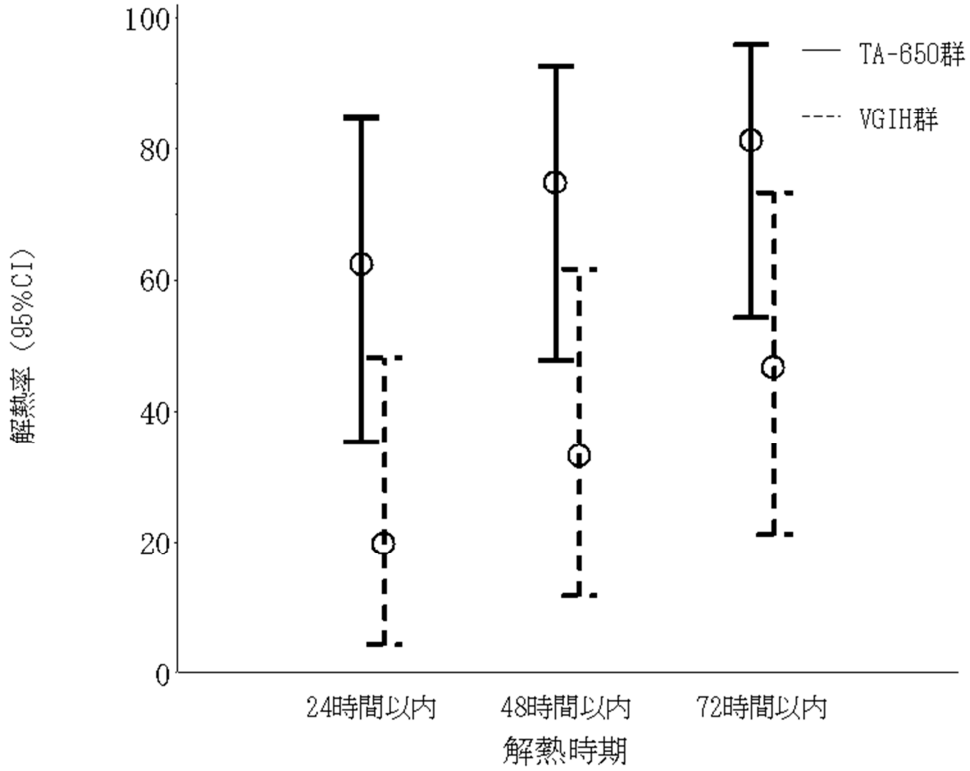


図 2.7.6.1－3　経時的な解熱率（%）の推移（95%CI）（FAS）

2.7.6.1.2.3.1.2.2　有熱期間

TA-650 及び VGIH はいずれも緩徐に点滴静注する薬剤であるが，TA-650 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 2.7.6.1－12］に示した．治験薬投与開始時からの有熱期間（中央値）は TA-650 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 TA-650 群 13.90 時間，VGIH 群 25.90 時間であり，いずれも TA-650 群の有熱期間は VGIH 群よりも短かった．

表 2.7.6.1－12　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 2.7.6.1－4］に，治験薬投与終了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 2.7.6.1－5］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，TA-650 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．

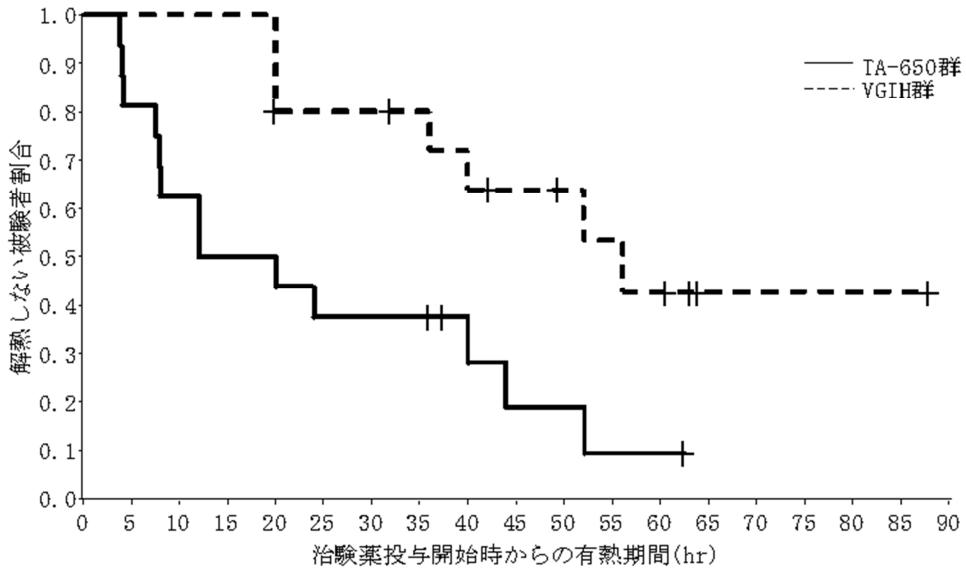


図 2.7.6.1－4　治験薬投与開始時を基点とした有熱期間（hr）の Kaplan-Meier plot（FAS）

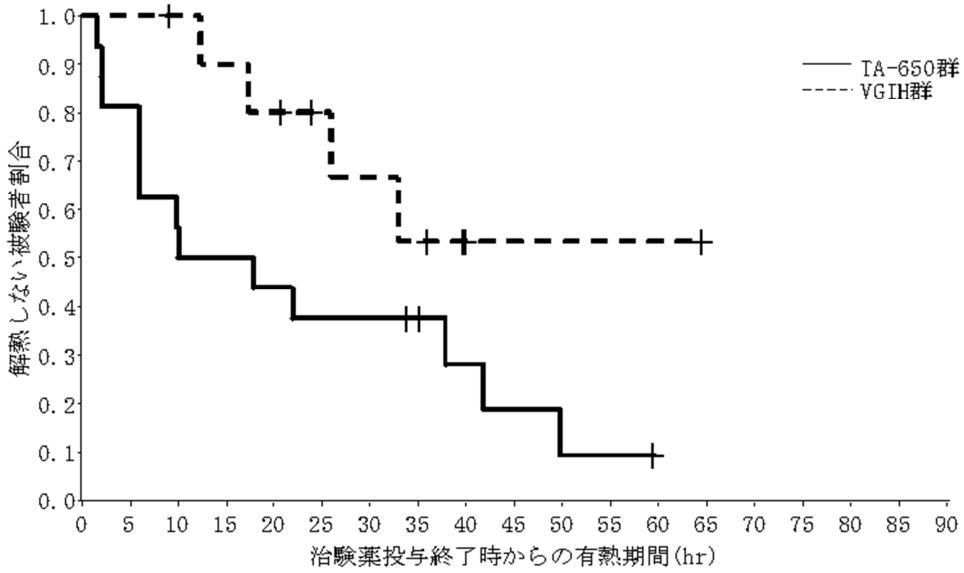


図 2.7.6.1－5　治験薬投与終了時を基点とした有熱期間（hr）の Kaplan-Meier plot（FAS）

2.7.6.1.2.3.1.2.3　冠動脈病変の発現率

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，冠動脈病変有りと定義した．また，川崎病は第 30 病日以内

を急性期，それ以降を遠隔期とした場合に，冠動脈病変は急性期に合併することが知られている．そのため，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. なお, 1 時点の冠動脈内径の計測部位 4 箇所すべてで，計測不能であった被験者は両群共に 1 名いた. VGIH 群の 1 名は「投与開始 21 日後」の時点，TA-650 群の 1 名は「中止例の投与開始 56 日後」の時点であったため，時点集計からはそれぞれ 1 名を除いた.

(1)　冠動脈内径値の推移

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冠動脈内径値（平均値±SD）の推移を［図 2.7.6.1－6］，［図 2.7.6.1－7］，［図 2.7.6.1－8］，［図 2.7.6.1－9］及び［表 2.7.6.1－13］に示した.

TA-650 群は，急性期（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.

次に，部位別の冠動脈内径値（最大値）を検討した．登録日の 4 部位の冠動脈内径値（最大値）の範囲は，TA-650 群は 2.32～2.81 mm で，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（治験薬投与開始以降～投与開始 21 日後まで）の冠動脈内径値（最大値）は，TA-650 群では右冠動脈 2.98 mm，左冠動脈主幹部 2.80 mm，左冠動脈前下行枝 2.54 mm，左冠動脈回旋枝 2.12 mm，VGIH 群では右冠動脈 5.26 mm，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 であった．急性期の冠動脈内径値（最大値）による比較において，TA-650 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，TA-650 群では右冠動脈 2.46 mm，左冠動脈主幹部 2.61 mm，左冠動脈前下行枝 2.47 mm，左冠動脈回旋枝 1.92 mm，VGIH 群では右冠動脈 2.61 mm，左冠動脈主幹部 2.76 mm，左冠動脈前下行枝 2.42 mm，左冠動脈回旋枝 2.36 mm であった．遠隔期の冠動脈内径値（最大値）は，左冠動脈前下行枝以外の 3 部位で TA-650 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，TA-650 群では右冠動脈 3.11 mm，左冠動脈主幹部 2.34 mm，左冠動脈前下行枝 3.11 mm，左冠動脈回旋枝 1.79 mm，VGIH 群では右冠動脈 4.06 mm，左冠動脈主幹部 2.81 mm，左冠動脈前下行枝 3.15 mm，左冠動脈回旋枝 2.01 mm であった．中止日の冠動脈内径値（最大値）では，TA-650 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 TA-650 群では右冠動脈 2.33 mm，左冠動脈主幹部 2.43 mm，左冠動脈前下行枝 2.47 mm，左冠動脈回旋枝 2.24 mm，VGIH 群では，右冠動脈 7.40 mm，左冠動脈主幹部 2.85 mm，左冠動脈前下行枝 9.35 mm，左

冠動脈回旋枝 2.02 mm であった．中止例の遠隔期の冠動脈内径値（最大値）では，左冠動脈回旋枝以外の 3 部位で TA-650 群の方が低値であった．

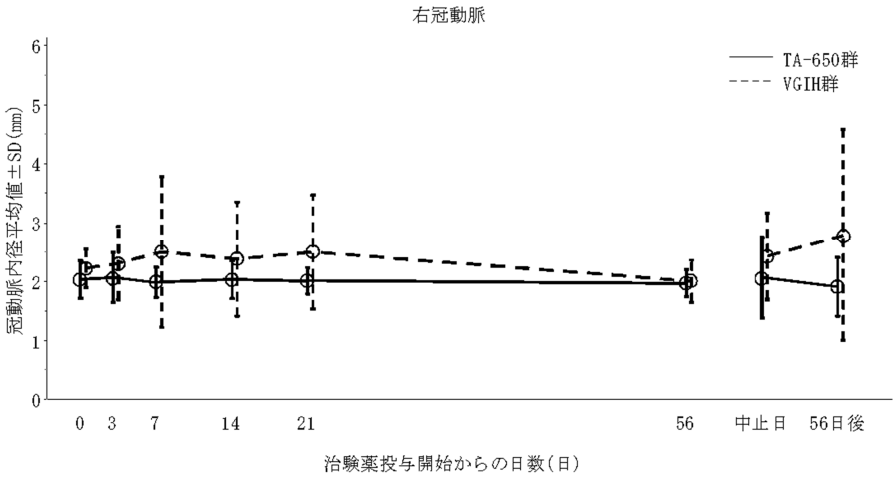


図 2.7.6.1－6　右冠動脈における内径計測値の推移（FAS）

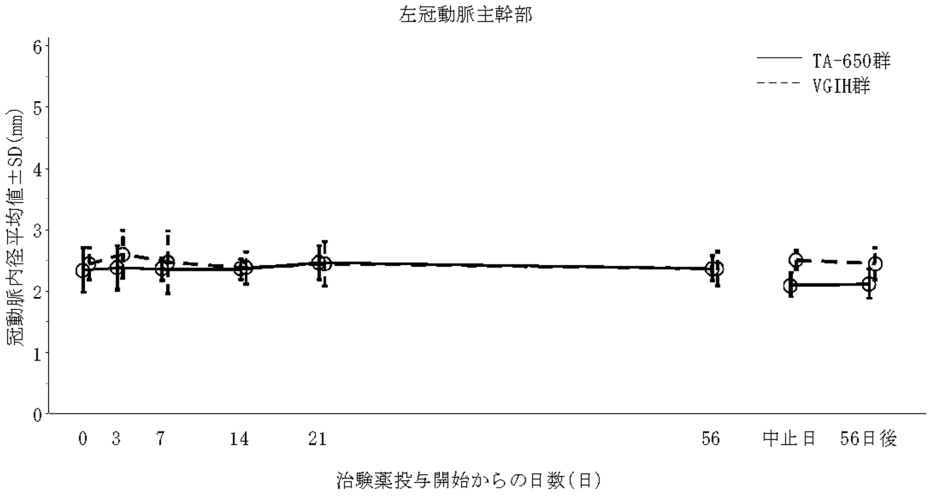


図 2.7.6.1－7　左冠動脈主幹部における内径計測値の推移（FAS）

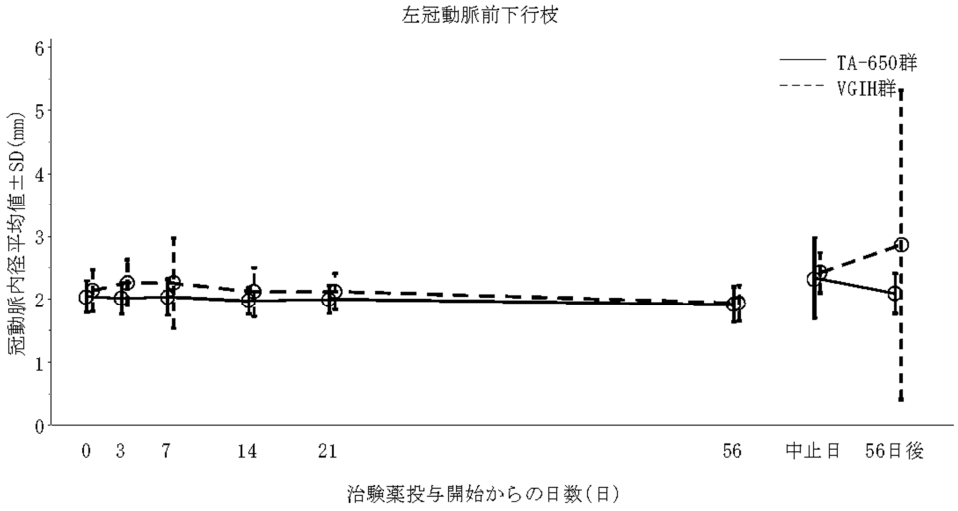


図 2.7.6.1－8　左冠動脈前下行枝における内径計測値の推移（FAS）

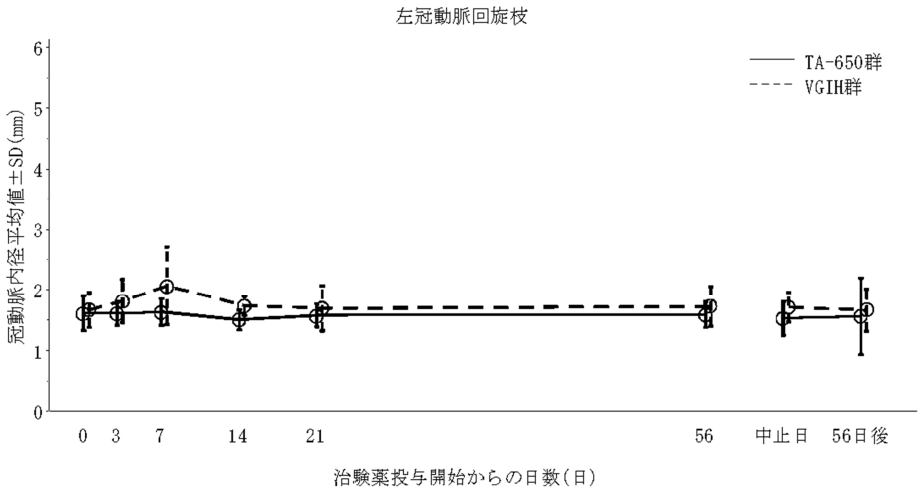


図 2.7.6.1－9　左冠動脈回旋枝における内径計測値の推移（FAS）

表 2.7.6.1－13　冠動脈内径計測値の推移（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)　冠動脈病変の発現率及び残存率

時点ごとの冠動脈病変の発現率を［表 2.7.6.1－14］に，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 2.7.6.1－15］に示した．

両群共に治験薬投与前に冠動脈病変が認められた被験者はなかった．

治験薬投与後に，冠動脈病変を発現した被験者は TA-650 群では 1 名のみであり，急性期となる中止日（投与開始 2 日後）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 名では冠動脈病変として巨大冠動脈瘤が残存した．なお，冠動脈内径が 8 mm を超える場合を巨大冠動脈瘤とした．

以下に，冠動脈病変を認めた被験者について，冠動脈内径値の推移を記載した．

TA-650 群の 1 名（被験者識別コード：TA-650KD-[redacted] 2 歳）では，中止日（投与開始 2 日後）に発現（右冠動脈及び左冠動脈前下行枝 3.11 mm）したが，投与開始 56 日後にはいずれも 3 mm 未満に退縮した．

VGIH 群の投与開始 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 1 名（被験者識別コード：TA-650KD[redacted] 3 歳）では，投与開始 3 日後に冠動脈病変が発現（右冠動脈 3.70 mm，左冠動脈主幹部 3.23 mm）した．投与開始 7 日後に最大（右冠動脈 5.26 mm，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）となり，投与開始 21 日後まで継続（右冠動脈 4.20 mm，左冠動脈主幹部 3.01 mm）したが，投与開始 56 日後にはすべて 3 mm 未満に退縮した．

VGIH 群の中止日に冠動脈病変を認めた 2 名のうち，1 名（被験者識別コード：TA-650KD[redacted] 2 歳）は中止日（投与開始 9 日後）に発現（右冠動脈 3.14 mm）し，治験薬投与開始 56 日後には退縮（2.46 mm）した．残りの 1 名（被験者識別コード：TA-650KD[redacted] 3 歳）は，中止日（投与開始 2 日後）に発現（右冠動脈 4.06 mm，左冠動脈前下行枝 3.15 mm）し，投与開始 56 日後でも巨大冠動脈瘤が残存（右冠動脈 7.40 mm，左冠動脈前下行枝 9.35 mm）した．

表 2.7.6.1－14　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3 mm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4 mm以上の場合に、冠動脈病変有りと判定した。

表 2.7.6.1－15 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目標とされている 11)．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度でも冠動脈病変の見られた被験者の割合を算出し，その結果を［表 2.7.6.1－16］に示した．

TA-650 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なかった．

表 2.7.6.1－16 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)

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 2.7.6.1－17］に示した．

完了例では，両群共に投与開始 56 日後に冠動脈病変が残存した被験者はなかった．

中止例では，TA-650 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（被験者識別コード：TA-650KD[redacted] 3 歳）のみに認められた．本被験者には巨大冠動脈瘤が残存（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 2.7.6.1－17 投与開始 56 日後に冠動脈病変が残存した被験者の冠動脈病変の発現率（%）（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)

(3) 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（Coronary Z Score Calculator Version 2.1）．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 2.7.6.1－18]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（被験者識別コード：TA-650KD[redacted]を除き，すべての被験者は登録日の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，TA-650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．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 2.7.6.1－19］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，TA-650群は左冠動脈前下行枝，VGIH群は右冠動脈であった．TA-650群のZスコア最大値は3.98，VGIH群は7.12であり，TA-650群はVGIH群よりも低値であった．

表 2.7.6.1－18 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 2.7.6.1－19 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

2.7.6.1.2.3.1.2.4 急性期治療有効率

急性期治療有効例とは，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，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 日後及び投与開始 14 日後の

急性期治療有効率を［表 2.7.6.1－20］に示した．

投与開始 7 日後では TA-650 群 81.3%（13/16 名），VGIH 群 46.7%（7/15 名），投与開始 14 日後は TA-650 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は各群 1 名いた．TA-650 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 日後ともに，TA-650 群は VGIH 群より高かった．

表 2.7.6.1－20 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)

2.7.6.1.2.3.1.2.5 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 2.7.6.1－21］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．

TA-650 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 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 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 名の症状が消失したが，投与開始 20 日後に 1 名が 5 症状を認め中止となった．

VGIH 群では，投与開始 1 日後から症状数は減少したが，2 症状以下となった被験者はいなかった．投与開始 3 日後からすべての症状が消失した被験者は 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 TA-650 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 TA-650 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，TA-650 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 日後以降においては群間でほぼ同様であった．

表 2.7.6.1－21　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2.7.6.1－22］に示した.

治験薬投与前の症状内容は，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.

TA-650 群では，投与開始 1 日後からすべての症状項目において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，その他の主要症状においては投与開始 1 日後から消失する被験者が認められた.

「腋窩温 37.5℃以上の発熱」においては，TA-650 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 群では治験薬投与開始 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，TA-650 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，ほとんどの被験者に「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 TA-650 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 2.7.6.1－22　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)

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

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」と「小児臨床検査ガイド」を参考に異常判定を行った．なお，TA-650 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 5000～17500/μL，血小板数 16.8～65.0×10^4/μL，好中球数 1500～8500/μL，CRP 上限 3.63 mg/dL（TA-650 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，CRP の推移を［表 2.7.6.1－23］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 TA-650 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 TA-650 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．TA-650 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高値であった．両群共に投与開始 3 日後から減少し，投与開始 7 日後には基準範囲内となった．投与開始 14 日後にかけてさらに減少し，投与開始 56 日後までほぼ一定で推移した．

以上，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 の推移は，群間で大きく異なる傾向は認められず，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 2.7.6.1－23　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

2.7.6.1.2.3.1.2.7　その他の臨床検査項目（血中 IL-6）

血中 IL-6 の推移は［表 2.7.6.1－24］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高値（TA-650 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 日後に成人参考値より低下した．TA-650 群の方が VGIH 群に比べ速やかに低下した.

表 2.7.6.1－24 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

2.7.6.1.2.3.2 統計・解析上の論点

2.7.6.1.2.3.2.1 共変量による調整

本治験の主要な解析において，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 LSmean に基づく治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率の点推定値を算出しており，結果は［2.7.6.1.2.3.1.1.1］に記載した．

2.7.6.1.2.3.2.2 中間解析及びデータモニタリング

本治験では中間解析は計画しなかった．

2.7.6.1.2.3.2.3 多施設共同治験

本治験は多施設共同にて実施し，10 施設において FAS 採用被験者があった．実施医療機関別の被験者数を［表 2.7.6.1－25］に示した．本治験では，1 施設当たりの被験者数は 13 名及び 6 名の 2 施設があったものの，その他の施設では 1～2 名と少ないため，施設別の検討は行わなかった．

表 2.7.6.1－25 施設別の投与被験者数

治験実施医療機関名	TA-650群	VGIH群	計
[redacted]	5	8	13
[redacted]	2	4	6
[redacted]	2	0	2
[redacted]	1	1	2
[redacted]	2	0	2
[redacted]	2	0	2
[redacted]	1	0	1
[redacted]	1	0	1
[redacted]	0	1	1
[redacted]	0	1	1
計	16	15	31

2.7.6.1.2.3.2.4 多重比較・多重性

有意水準は設けないので，多重性の問題は該当しない．

2.7.6.1.2.3.2.5　患者の「有効性評価の部分集団」の使用

本治験における有効性の解析対象集団はFASとしたが，主要有効性評価項目である治験薬投与開始48時間以内の解熱率は，副次的にPPSに対する解析も行った．PPSにおける治験薬投与開始48時間以内の解熱率の層別解析を［表 2.7.6.1－26］に示した．TA-650群は75.0%（12/16名），VGIH群は35.7%（5/14名）であり，TA-650群の解熱率はVGIH群より高かった．TA-650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30.0%（3/10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，TA-650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），33.3%（4/12名）であった．いずれの因子でも，TA-650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．

以上のように，PPSにおいてもFASにおける解析結果と同様に，TA-650群の方が高い解熱率を示した．

表 2.7.6.1－26　治験薬投与開始48時間以内の解熱率（%）の層別解析（PPS）

		TA-650群	VGIH群
合計		75.0(12/16)	35.7(5/14)
性別	男	70.0(7/10)	30.0(3/10)
	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)	33.3(4/12)

2.7.6.1.2.3.2.6　同等性を示すことを意図した実対照薬を用いた試験

本治験は，同等性を示すことを目的とした治験ではないためこれに該当しない．

2.7.6.1.2.3.2.7　部分集団の検討

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 2.7.6.1－27］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，それぞれ TA-650 群は 75.0%（6/8 名），75.0%（6/8 名）であり，VGIH 群は 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，それぞれ TA-650 群は 100.0%（6/6 名），60.0%（6/10 名）であり，VGIH 群は 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，それぞれ TA-650 群は 100.0%（8/8 名），50.0%（4/8 名）であり，VGIH 群は 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，それぞれ TA-650 群は 100.0%（8/8 名），50.0%（4/8 名）であり，VGIH 群は 42.9%（3/7 名），25.0%（2/8 名）であった．いずれの部分集団においても，TA-650 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 2.7.6.1－27　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)
＊:Median（IL-6：242pg/mL，TNFα：2.38pg/mL）で分割			

2.7.6.1.2.3.3　薬剤の用量，薬物濃度及びそれらと反応との関係

2.7.6.1.2.3.3.1　血清中インフリキシマブ濃度

薬物動態に関するデータの取扱いは，薬物動態など関連データの取扱い検討にて決定した．

TA-650 を投与された被験者のうち，投与後に 1 度でも血清中濃度のデータが得られた 16 名を薬物動態解析対象集団とした．TA-650 群における各時点の血清中インフリキシマブ濃度の推移を［図 2.7.6.1－10］に，薬物動態パラメータを［表 2.7.6.1－28］に，年齢と血清中薬物動態パラメータの関係を［図 2.7.6.1－11］に示した．

血清中インフリキシマブ濃度の推移は，治験薬投与終了 1 時間後（平均値）は 69.80 μg/mL であり，投与開始 56 日後において，16 名中 11 名の血清中インフリキシマブ濃度が定量限界値（0.1 μg/mL）未満となった．また，被験者の年齢と血清中薬物動態パラメータ（C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び CL）の相関は低かった．

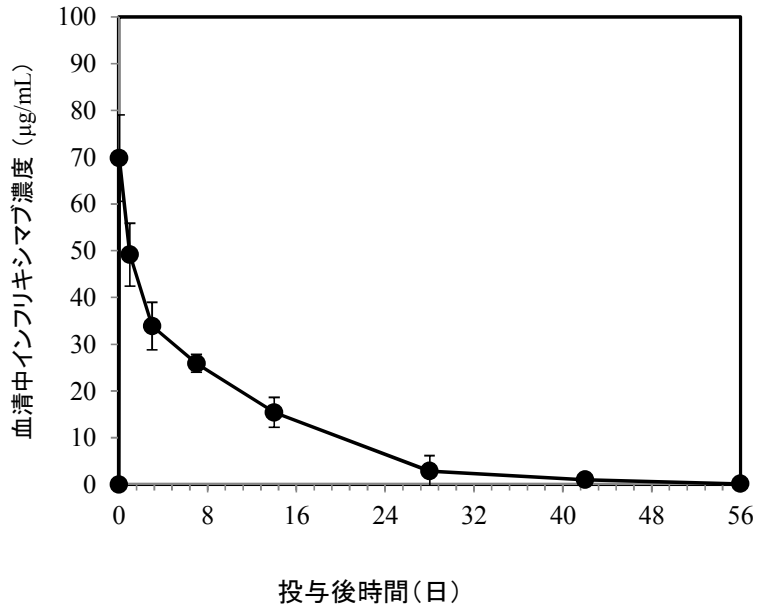


図 2.7.6.1－10　インフリキシマブを 5 mg/kg にて単回静脈内投与した時の
血清中インフリキシマブ濃度推移（平均値±SD）（n=11～16）

表 2.7.6.1－28　インフリキシマブ 5 mg/kg を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_{0-48} (μg•day/mL)	AUC_{0-72} (μg•day/mL)	AUC_{0-last} (μg•day/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (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

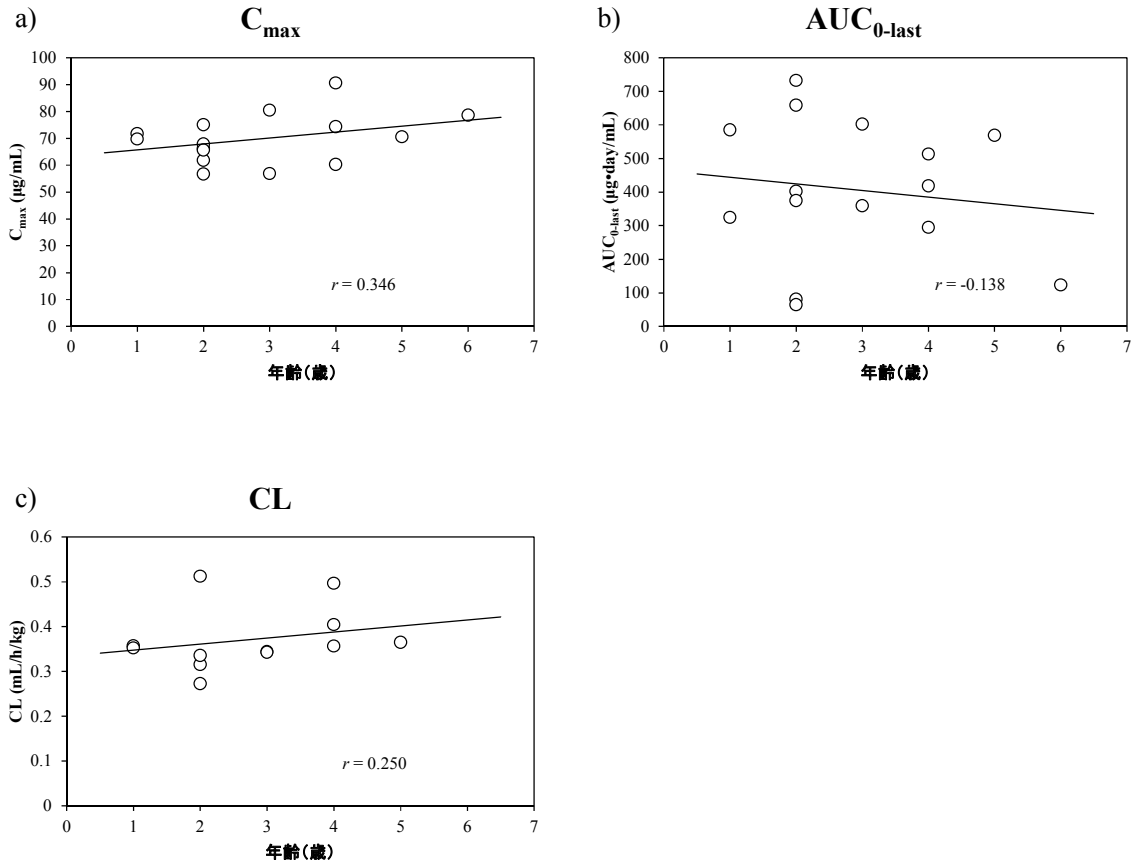


図 2.7.6.1－11　年齢と血清中薬物動態パラメータの関係

a)：C_{max}，b)：$AUC_{0\text{-last}}$，c)：CL

2.7.6.1.2.3.3.2　ATI

ATI の評価結果を［表 2.7.6.1－29］に示した.

ATI 陰性の被験者の割合は 25.0%（4/16 名）で，陽性は 43.8%（7/16 名），評価不能は 31.3%（5/16 名）であった.

表 2.7.6.1－29　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 の評価結果別の血清中インフリキシマブ濃度推移を［図 2.7.6.1－12］に，ATI 評価結果別の血清中薬物動態パラメータを［表 2.7.6.1－30］に示した.

ATI 陰性及び陽性の被験者別では，血清中インフリキシマブ濃度に大きな差は認められなかった. 評価不能となった被験者はすべて投与開始 56 日後まで血清中にインフリキシマブが

検出された.

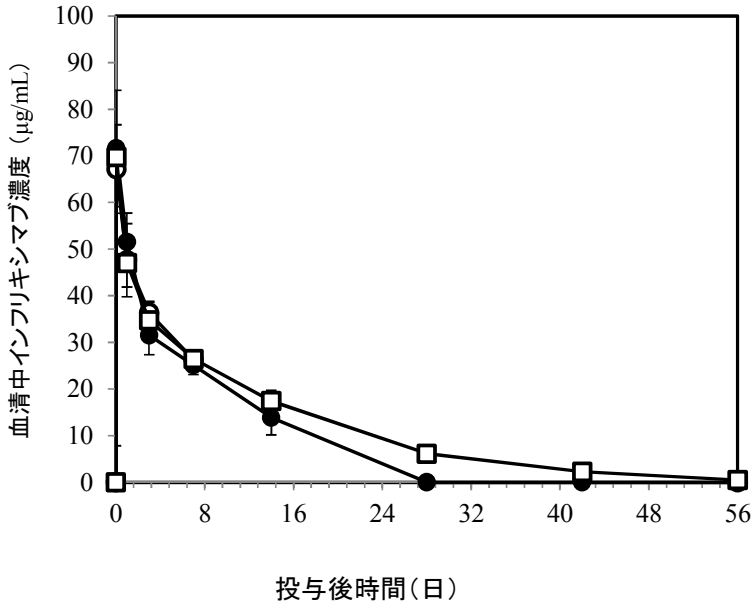


図 2.7.6.1－12　血清中インフリキシマブ濃度推移（平均値±SD）

○：ATI 陰性（n=3 又は 4）
●：ATI 陽性（n=4～7）
□：ATI 評価不能（n=5）

表 2.7.6.1－30　ATI 評価結果別の血清中薬物動態パラメータ

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

2.7.6.1.2.3.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

血清中インフリキシマブ濃度と臨床効果の関係について検討した. 治験薬投与開始 48 時間以内に解熱した被験者（達成例）及び解熱しなかった被験者（未達成例）別の血清中薬物動態（AUC）の関係を［図 2.7.6.1－13］に示した.

治験薬投与開始 48 時間以内に解熱した被験者（達成例）の AUC_{0-48}（平均値）は 94.3 μg･

day/mL，解熱しなかった被験者（未達成例）は 94.5 μg･day/mL であり同程度であった．

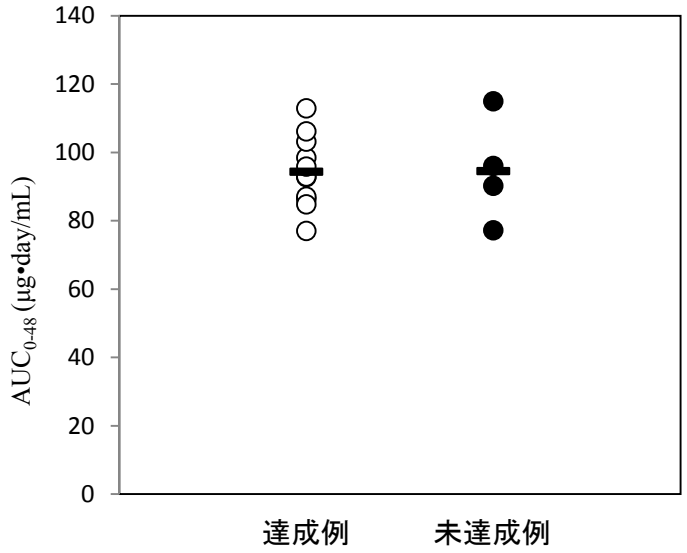


図 2.7.6.1－13　治験薬投与開始 48 時間以内の解熱達成／未達成別の血清中薬物動態

a)　○：達成例の個別値（n=11）
b)　●：未達成例の個別値（n=4）
c)　―：平均値

2.7.6.1.2.3.4　薬物－薬物及び薬物－疾患の相互作用

本治験において薬物－薬物及び薬物－疾患の相互作用については検討していない．

2.7.6.1.2.4　安全性

2.7.6.1.2.4.1　治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

安全性解析対象集団は，ランダム化割付された被験者 31 名とした．

安全性評価期間を［表 2.7.6.1－31］に示した．安全性評価期間（平均値）は TA-650 群 56.1 日，VGIH 群 56.0 日であり，同程度であった．

表 2.7.6.1－31　安全性評価期間

	記述統計量			
	n	Mean	Min	Max
TA-650群	16	56.1	54	58
VGIH群	15	56.0	52	60

2.7.6.1.2.4.2　有害事象

2.7.6.1.2.4.2.1　有害事象の簡潔な要約

安全性解析対象例の有害事象発現率を［表 2.7.6.1－32］に示した．有害事象の発現率は，TA-650 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，TA-650 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，TA-650 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，TA-650 群では認められず，VGIH 群の 1 名に「川崎病」（症例報告書に記載された症状名：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．

感染症の発現率は，TA-650 群で 37.5%（6/16 名），VGIH 群で 66.7%（10/15 名）であり，両群共に感染症（副作用）や，重篤な感染症は認められなかった．

Infusion reaction は，TA-650 群では認められず，VGIH 群で 2 名に認められたが，Infusion reaction（副作用）や重篤な Infusion reaction ではなかった．

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，有害事象の概観は，TA-650 群と VGIH 群に大きな相違はなかった．

表 2.7.6.1－32　有害事象発現率

	TA-650群		VGIH群	
解析対象被験者数	16		15	
	発現被験者数	(%)	発現被験者数	(%)
有害事象	15	(93.8)	15	(100.0)
副作用	11	(68.8)	10	(66.7)
有害事象（SOC=臨床検査以外）	13	(81.3)	14	(93.3)
副作用（SOC=臨床検査以外）	2	(12.5)	0	(0.0)
重篤な有害事象	0	(0.0)	1	(6.7)
重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)
中止に至った有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)
中止に至った副作用	0	(0.0)	0	(0.0)
感染症	6	(37.5)	10	(66.7)
感染症（副作用）	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な感染症	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な感染症（副作用）	0	(0.0)	0	(0.0)
Infusion reaction	0	(0.0)	2	(13.3)
Infusion reaction（副作用）	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤なInfusion reaction	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤なInfusion reaction（副作用）	0	(0.0)	0	(0.0)

MedDRA/J version: 17.1

2.7.6.1.2.4.2.2　有害事象の表示

有害事象名は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．なお，治験薬との因果関係が「合理的な可能性あり」と治験責任（分担）医師が評価した有害事象を副作用とした．

有害事象及び副作用の一覧をそれぞれ［表 2.7.6.1－33］，［表 2.7.6.1－34］に示した．

表 2.7.6.1－33　有害事象

	TA-650群			VGIH群		
解析対象被験者数	16			15		
SOC/PT	発現被験者数	(%)	件数	発現被験者数	(%)	件数
計	15	(93.8)	43	15	(100.0)	52
感染症および寄生虫症	4	(25.0)	5	9	(60.0)	9
鼻咽頭炎	3	(18.8)	3	2	(13.3)	2
上気道感染	1	(6.3)	2	2	(13.3)	2
気管支炎	0	(0.0)	0	2	(13.3)	2
結膜炎	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1
皮膚真菌感染	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1
咽頭炎	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1
神経系障害	1	(6.3)	1	0	(0.0)	0
神経痛	1	(6.3)	1	0	(0.0)	0
耳および迷路障害	1	(6.3)	1	0	(0.0)	0
耳痛	1	(6.3)	1	0	(0.0)	0
血管障害	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1
川崎病	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(31.3)	7	6	(40.0)	10
鼻出血	3	(18.8)	4	4	(26.7)	7
上気道の炎症	3	(18.8)	3	2	(13.3)	2
呼吸抑制	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1
胃腸障害	3	(18.8)	4	5	(33.3)	9
便秘	1	(6.3)	1	4	(26.7)	4
下痢	1	(6.3)	1	0	(0.0)	0
嘔吐	1	(6.3)	2	2	(13.3)	3
口内炎	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1
肛門出血	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1
皮膚および皮下組織障害	5	(31.3)	7	5	(33.3)	6
発疹	2	(12.5)	3	0	(0.0)	0
接触性皮膚炎	1	(6.3)	1	3	(20.0)	3
皮膚乾燥	1	(6.3)	1	0	(0.0)	0
汗疹	1	(6.3)	1	0	(0.0)	0
蕁麻疹	1	(6.3)	1	0	(0.0)	0
褥瘡性潰瘍	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1
薬疹	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1
皮膚びらん	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1
筋骨格系および結合組織障害	1	(6.3)	1	0	(0.0)	0
頚部痛	1	(6.3)	1	0	(0.0)	0
腎および尿路障害	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1
腎尿細管障害	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(12.5)	2	1	(6.7)	1
発熱	1	(6.3)	1	0	(0.0)	0
廃用症候群	1	(6.3)	1	0	(0.0)	0
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1
臨床検査	12	(75.0)	13	10	(66.7)	14
二本鎖ＤＮＡ抗体陽性	11	(68.8)	11	10	(66.7)	10
肝機能検査異常	1	(6.3)	1	0	(0.0)	0
トランスアミナーゼ上昇	1	(6.3)	1	0	(0.0)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1
血中コレステロール増加	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1
好酸球数増加	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1
尿中白血球陽性	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1
傷害、中毒および処置合併症	2	(12.5)	2	1	(6.7)	1
節足動物刺傷	1	(6.3)	1	0	(0.0)	0
挫傷	1	(6.3)	1	0	(0.0)	0
皮膚損傷	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1

MedDRA/J version: 17.1

表 2.7.6.1－34　副作用

	TA-650群			VGIH群		
解析対象被験者数	16			15		
SOC/PT	発現被験者数	(%)	件数	発現被験者数	(%)	件数
計	11	(68.8)	13	10	(66.7)	10
神経系障害	1	(6.3)	1	0	(0.0)	0
神経痛	1	(6.3)	1	0	(0.0)	0
皮膚および皮下組織障害	1	(6.3)	1	0	(0.0)	0
発疹	1	(6.3)	1	0	(0.0)	0
臨床検査	11	(68.8)	11	10	(66.7)	10
二本鎖ＤＮＡ抗体陽性	11	(68.8)	11	10	(66.7)	10

MedDRA/J version: 17.1

2.7.6.1.2.4.2.3　有害事象の分析

2.7.6.1.2.4.2.3.1　有害事象

有害事象の一覧を［表 2.7.6.1－33］に示した．有害事象の発現率は，TA-650 群 93.8%（15/16 名），VGIH 群 100.0%（15/15 名）と同程度であった．

TA-650 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． TA-650 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，TA-650 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，群間で有害事象の発現傾向に相違はなかった．

2.7.6.1.2.4.2.3.2　副作用

副作用の一覧を［表 2.7.6.1－34］に示した．なお，免疫血清学的検査（抗核抗体，抗 dsDNA IgG 抗体，抗 dsDNA IgM 抗体）の有害事象は，関連性や程度を判定せず，すべて副作用として取り扱った．

副作用の発現率は，TA-650 群 68.8%（11/16 名），VGIH 群 66.7%（10/15 名）と同程度であ

った.

TA-650 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」6.3%（1/16 名）及び「発疹」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 名は, 市販のレミケード投与後に本事象が認められた.

2.7.6.1.2.4.2.3.3 程度別の有害事象及び副作用

免疫血清学的検査以外の有害事象の程度別判定は, 治験責任（分担）医師が行った. 程度の分類は, 被験者の日常生活への影響の観点から, 軽度, 中等度及び高度に区分した.

高度と判定された有害事象は両群共になく, TA-650 群で軽度 75.0%(12/16 名), 中等度 6.3%（1/16 名）, VGIH 群では軽度 73.3%（11/15 名）, 中等度 20.0%（3/15 名）であった. 中等度と判定された有害事象は, TA-650 群は「発疹」のみであり, VGIH 群では「川崎病」,「呼吸抑制」,「薬疹」であった. いずれも転帰は回復した.

免疫血清学的検査以外の副作用としては, 中等度及び高度と判定された副作用は両群共になく, TA-650 群は軽度の 12.5%（2/16 名）のみであり, VGIH 群では認められなかった.

2.7.6.1.2.4.3 死亡, その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.1.2.4.3.1 死亡, その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表

2.7.6.1.2.4.3.1.1 死亡

治験期間中, 両群共に死亡例は認められなかった.

2.7.6.1.2.4.3.1.2 その他の重篤な有害事象

被験者ごとの重篤な有害事象の一覧 を [表 2.7.6.1－35] に示した.

重篤な有害事象は, TA-650 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.

表 2.7.6.1－35 被験者ごとの重篤な有害事象

治験薬群	被験者識別コード	症例報告書に記載された症状名 (SOC/PT)	程度	投与開始日時	発現日 (日後)	処置	転帰日 (日後)	転帰	関連性
VGIH群	TA-650KD [redacted]	川崎病の再燃 (血管障害/川崎病)	中等度	20[redacted]	20[redacted] 20日後	有	20[redacted] 39日後	回復	合理的な可能性なし

2.7.6.1.2.4.3.1.3 他の重要な有害事象

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．感染症の特定は，治験責任（分担）医師による判定を用いた．Infusion reaction は TA-650 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．

被験者ごとの重要な有害事象の詳細を［表 2.7.6.1－36］に示した．

TA-650 群では重要な有害事象は認められなかった．VGIH 群では Infusion reaction として「鼻出血」，「結膜炎」が共に 1 名に認められたが，いずれも治験薬との関連性は否定された．また，両群で治験中止に至った感染症は認められなかった．

表 2.7.6.1－36 被験者ごとの重要な有害事象

治験薬群	被験者識別コード	症例報告書に記載された症状名 (SOC/PT)	程度	投与開始日時	発現日 (日後)	処置	転帰日 (日後)	転帰	関連性
VGIH群	TA-650KD [redacted]	鼻出血 (呼吸器、胸郭および縦隔障害/鼻出血)	軽度	20[redacted]	20[redacted] 0日後	無	20[redacted] 0日後	回復	合理的な可能性なし
VGIH群	TA-650KD [redacted]	結膜炎 (感染症および寄生虫症/結膜炎)	軽度	20[redacted]	20[redacted] 1日後	有	20[redacted] 4日後	回復	合理的な可能性なし

2.7.6.1.2.4.3.2 死亡，その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述

治験期間中，両群共に死亡例は認められなかった．その他の重篤な有害事象として，VGIH 群で「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 件認められた．

2.7.6.1.2.4.3.3 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の分析及び考察

2.7.6.1.2.4.3.3.1 死亡

治験期間中，両群共に死亡例は認められなかった．

2.7.6.1.2.4.3.3.2 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は，TA-650 群で認められなかった．VGIH 群での発現率は 6.7%（1/15 名）であり，「川崎病」（症例報告書に記載された症状名：川崎病の再燃）であった．

また，重篤な副作用は両群共になかった．

2.7.6.1.2.4.3.3.3　その他の重要な有害事象

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．よって，本項では Infusion reaction，感染症，中止に至った有害事象などについて検討した．

(1)　Infusion reaction

Infusion reaction の一覧を［表 2.7.6.1－37］に示した．なお，Infusion reaction は TA-650 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．

TA-650 群で Infusion reaction は認められなかった．VGIH 群で「結膜炎」6.7%（1/15 名），「鼻出血」6.7%（1/15 名）が認められたが，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，いずれも関連性は否定され，「鼻出血」は同日に，「結膜炎」は 4 日後に回復した．

表 2.7.6.1－37　Infusion reaction

	TA-650群			VGIH群		
解析対象被験者数	16			15		
SOC/PT	発現被験者数	(%)	件数	発現被験者数	(%)	件数
計	0	(0.0)	0	2	(13.3)	2
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1
結膜炎	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1
鼻出血	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1

MedDRA/J version: 17.1

(2)　感染症

感染症の一覧を［表 2.7.6.1－38］に示した．なお，感染症の特定は治験責任（分担）医師が行った．

感染症の発現率は，TA-650 群で 37.5%（6/16 名），VGIH 群で 66.7%（10/15 名）であった．

TA-650 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，両群共に，感染症（副作用），重篤な感染症，中止に至った感染症は認められなかった．

以上より，TA-650 群は VGIH 群よりも感染症の発現率は低く，感染症の発現傾向については群間でほぼ同様であった．

表 2.7.6.1－38　感染症

	TA-650群			VGIH群		
解析対象被験者数	16			15		
SOC/PT	発現被験者数	(%)	件数	発現被験者数	(%)	件数
計	6	(37.5)	7	10	(66.7)	11
感染症および寄生虫症	4	(25.0)	5	9	(60.0)	9
鼻咽頭炎	3	(18.8)	3	2	(13.3)	2
上気道感染	1	(6.3)	2	2	(13.3)	2
気管支炎	0	(0.0)	0	2	(13.3)	2
結膜炎	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1
皮膚真菌感染	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1
咽頭炎	0	(0.0)	0	1	(6.7)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(12.5)	2	2	(13.3)	2
上気道の炎症	2	(12.5)	2	2	(13.3)	2

MedDRA/J version: 17.1

(3)　中止に至った有害事象

治験期間中，両群共に中止に至った有害事象は認められなかった．

(4)　その他

1)　免疫血清学的検査

抗核抗体については，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，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，すべて副作用として取り扱った．なお，抗 dsDNA IgG 抗体については 12 IU/mL を上回ったものを，抗 dsDNA IgM 抗体については 6 U/mL 以上を陽性と判定した．

「抗核抗体増加」は両群共に認められなかった．「二本鎖 DNA 抗体陽性」の発現率は，TA-650 群で 68.8%（11/16 名），VGIH 群で 66.7%（10/15 名）であった．「二本鎖 DNA 抗体陽性」の大半は，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．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，両群共にループス様症候群の発現はなかった．

2)　肝機能障害

肝機能障害については，［表 2.7.6.1－33］で示したとおり，TA-650 群で「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）認められた．両事象の程度は軽度であり，重篤な有害事象に該当しなかった．また，いずれも治験薬との関連性は否定された．一方，VGIH 群で肝機能障害は認められなかった．

その他，本剤において留意すべき事象である悪性腫瘍，脱髄性疾患，間質性肺炎，遅発性過敏反応（血清病様反応を含む），うっ血性心不全，重篤な血液障害及び横紋筋融解症は両群

共に認められなかった.

2.7.6.1.2.4.4　臨床検査値の評価

2.7.6.1.2.4.4.1　各臨床検査項目の評価

2.7.6.1.2.4.4.1.1　治験期間を通しての臨床検査値

一般臨床検査値の集計結果は参考値として取扱った．なお，各検査項目の異常判定は「新しい小児の臨床検査基準値ポケットガイド」の年齢及び性別ごとの基準範囲をもとに行った.

一般臨床検査値の異常変動発現率を［表 2.7.6.1－39］に示した．なお，増加方向，減少方向それぞれの異常変動を項目ごとに判定した．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

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，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 2.7.6.1－39　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

TA-650 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 TA-650 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，TA-650 群の投与後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，TA-650 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）であった．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．

2.7.6.1.2.4.4.1.2　個々の臨床的に重要な異常

臨床検査の異常変動に関して，重篤な事象や中止に至った事象は認められなかった．

2.7.6.1.2.4.5　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

2.7.6.1.2.4.5.1　バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温）

TA-650 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．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.

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，TA-650 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．治験薬投与開始直前及び投与後に測定されたバイタルサインの変動幅は，両群でほぼ同様であった．測定期間中，バイタルサインに関連する事象は認められなかった．それ以外の期間で，バイタルサインに関連する事象は TA-650 群で「発熱」が 6.3%（1/16 名），VGIH 群では「呼吸抑制」が 6.7%（1/15 名）認められたが，治験薬との関連性は否定された．また，バイタルサインに関連する重篤な事象及び中止に至った事象はなかった.

2.7.6.1.2.4.5.2　免疫血清学的検査

免疫血清学的検査（抗核抗体，抗 dsDNA IgG 抗体，抗 dsDNA IgM 抗体）の治験薬投与前（0 日）に対する各評価時期の変化をシフトテーブル（陰性／陽性）として［表 2.7.6.1－40］に示した.

表 2.7.6.1－40　免疫血清学的検査

			投与開始28日後		投与開始56日後		投与後の全時点	
			陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性
抗核抗体	TA-650群	治験薬投与前（0日）陰性	5	0	8	0	8	0
		治験薬投与前（0日）陽性	2	4	3	5	3	5
	VGIH群	治験薬投与前（0日）陰性	4	0	12	0	12	0
		治験薬投与前（0日）陽性	1	1	2	1	2	1
抗dsDNAIgG抗体	TA-650群	治験薬投与前（0日）陰性	11	0	16	0	15	1
		治験薬投与前（0日）陽性	0	0	0	0	0	0
	VGIH群	治験薬投与前（0日）陰性	6	0	15	0	15	0
		治験薬投与前（0日）陽性	0	0	0	0	0	0
抗dsDNAIgM抗体	TA-650群	治験薬投与前（0日）陰性	2	8	8	7	5	10
		治験薬投与前（0日）陽性	0	1	0	1	0	1
	VGIH群	治験薬投与前（0日）陰性	5	0	5	6	5	6
		治験薬投与前（0日）陽性	0	1	1	3	0	4

注）投与後の全時点の陽性：投与後から投与開始56日後（中止例含む）までのいずれかの時点で陽性.
　　投与後の全時点の陰性：投与後から投与開始56日後（中止例含む）までの全時点で陰性

抗核抗体が治験薬投与前（0 日）陰性から投与後のいずれかの時点で陽性となった被験者は，両群共に認められなかった.

抗 dsDNA IgG 抗体が投与前（0 日）陰性から投与後のいずれかの時点で陽性となった被験者は，TA-650 群 16 名中 1 名，VGIH 群では 15 名中 0 名であった.

抗 dsDNA IgM 抗体が投与前陰性から投与後のいずれかの時点で陽性となった被験者は，TA-650 群 16 名中 10 名，VGIH 群 15 名中 6 名であった．なお，VGIH 群のいずれかの時点で陽性となった被験者 10 名のうち 6 名は，中止後，市販のレミケードを投与しており，そのうち 5 名は市販のレミケード投与後に陽性化した.

また，両群共に，ループス様症候群の発現はなく，免疫血清学的検査に関する重篤な有害事象や中止に至った有害事象も認められなかった.

2.7.6.1.2.4.5.3　心電図検査，心臓超音波検査

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両群共に認められなかった.

2.7.6.1.3　結論

有効性：

初回 IVIG 療法不応の難治性川崎病患者を対象に TA-650 の有効性について VGIH を対照として比較検討した．併せて，TA-650 の薬物動態についても検討した．目標被験者数は治験開始時には合計 100 名としていたが，想定よりも対象患者数が少なく，治験に組み入れられた被験者数は 31 名であった．なお，31 名の全被験者を FAS の解析対象とした.

1．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，TA-650 群は 76.7%

（56.6～96.7%），VGIH 群は 37.0%（11.9～62.1%）であり，TA-650 群は VGIH 群よりも解熱率が高かった（p＝0.023）.

2．登録被験者数の累積率が 25，50，75 及び 100%における TA-650 群と VGIH 群の治験薬投与開始 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 TA-650 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.

3．治験薬投与開始 24，48，72 時間以内の解熱率は，TA-650 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．TA-650 群は VGIH 群と比較して，速やかに解熱した.

4．治験薬投与開始時からの有熱期間（中央値）は TA-650 群 16.00 時間，VGIH 群 42.20 時間であり，TA-650 群の有熱期間は VGIH 群よりも短く，早期に解熱した.

5．急性期の冠動脈病変発現率は TA-650 群 6.3%（1/16 名），VGIH 群 20.0%（3/15 名）であり，TA-650 群の方が低かった.

6. 急性期治療有効率は, 治験薬投与開始 7 日後, 投与開始 14 日後のいずれにおいても TA-650 群は VGIH 群よりも高かった.

7．急性期主要症状の総数では，TA-650 群は治験薬投与開始 1 日後から減少し，VGIH 群と比較して早く減少した.

8. 血清中インフリキシマブ濃度の推移は, 治験薬投与終了 1 時間後（平均値）は 69.80 μg/mL であり, 投与開始 56 日後には半数以上の被験者は定量限界値（0.1 μg/mL）未満に低下した．また，被験者の年齢と血清中薬物動態パラメータ（C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び CL）の相関は低かった．ATI については，陰性の被験者の割合は 25.0%（4/16 名）であり，陽性は 43.8%（7/16 名）であった.

以上，初回 IVIG 療法不応の難治性川崎病患者に対し，標準的に実施されている追加 IVIG 療法と比較して, TA-650 は速やかな抗炎症作用を示し, 冠動脈病変の合併率も低いことから, 川崎病患者に対する有効性は示されたと考える．また，いずれの登録被験者累積率による比較でも TA-650 群の解熱効果は VGIH 群を一貫して上回っており, 被験者数が増えても TA-650 の改善効果は，追加 IVIG 療法を大きく下回る可能性は低いと考えられる.

安全性：

ランダム化割付された被験者 31 名を対象に安全性評価を行い，以下の結論を得た．

1．有害事象の発現率は，TA-650 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，TA-650 群で 68.8%（11/16 名），VGIH 群で 66.7%（10/15 名）であった．群間で，これらの発現率に相違はなかった．

2．有害事象及び副作用は，両群共に免疫血清学的検査に関連する事象が多く認められた．それ以外の副作用は，TA-650 群で軽度の「発疹」，「神経痛」の 2 名（各 1 件）のみであった．

3．程度が高度と判定された有害事象は両群共になく，TA-650 群で軽度 75.0%（12/16 名），中等度 6.3%（1/16 名），VGIH 群では軽度 73.3%（11/15 名），中等度 20.0%（3/15 名）であった．中等度と判断された有害事象はすべて回復した．また，程度が中程度若しくは高度と判定された副作用は両群共に認められなかった．

4．重篤な有害事象は，TA-650 群では認められず，VGIH 群で 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．

5．中止に至った有害事象は，両群共に認められなかった．

6．感染症の発現率は，TA-650 群で 37.5%（6/16 名），VGIH 群で 66.7%（10/15 名）であり，両群共に感染症（副作用）や，重篤な感染症は認められなかった．

7．Infusion reaction は，TA-650 群では認められなかった．また，両群共に Infusion reaction（副作用）や，重篤な Infusion reaction は認められなかった．

8．免疫血清学的検査の有害事象の発現率は，TA-650 群で 68.8%（11/16 名），VGIH 群で 66.7%（10/15 名）であり，認められた事象はすべて「二本鎖 DNA 抗体陽性」であった．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 TA-650 群の 1 名にのみ認められたが，両群共にループス様症候群の発現はなかった．

9．本剤において留意すべき事象である悪性腫瘍，脱髄性疾患，間質性肺炎，遅発性過敏反応（血清病様反応を含む），うっ血性心不全，重篤な血液障害及び横紋筋融解症は両群共に認められなかった．

10．参考値として取扱った一般臨床検査値については，両群共に臨床上問題となる変動は認められなかった．TA-650 群で発現した一般臨床検査に関連した有害事象は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.

11. 治験薬投与開始直前及び投与後に測定されたバイタルサインの変動幅は，両群でほぼ同様であった．治験期間中，両群共にバイタルサインに関連する副作用や重篤な有害事象，中止に至った有害事象も認められなかった.

以上，初回 IVIG 療法不応の難治性川崎病患者に対して TA-650 5 mg/kg を単回投与した際の忍容性は良好であり，TA-650 は川崎病で標準的に使用されている VGIH と比較して，有害事象発現率や発現傾向に大きな違いはなかった．また，本剤の既承認疾患において，特に注意喚起されている事象の発現頻度や重篤度が大きく高まることもなく，川崎病への使用にあたり新たに留意すべき事象はないと考えられた.

2.7.6.1.4 死亡及びその他の重篤な有害事象の個別被験者の詳細（経過）

治験期間中，両群共に死亡例は認められなかった．その他の重篤な有害事象として，VGIH 群で「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 件認められた．以下に，その概略を示した.

被験者識別コード：TA-650KD [redacted] 3 歳，女児）で，第 6 病日目に対照薬 VGIH を投与されたが，治験薬投与終了後も発熱が持続し，炎症マーカーである白血球数，CRP も治験薬投与前より悪化したため，治験薬投与開始 2 日後に治験を中止し，追加治療が実施された．追加治療として，血漿交換療法，追加 IVIG 療法の実施及びシクロスポリン，ウリナスタチンが投与され，発熱以外の主要症状は改善傾向となった．しかしながら，治験薬投与開始 6 日後に冠動脈拡大，11 日後に冠動脈瘤形成，その後主要症状の再燃が認められ，治験薬投与開始 20 日後に重篤な有害事象と判断された．さらに各種追加治療を実施し，最終的に市販のレミケードが投与された結果，川崎病の主要症状の消失と解熱が認められ，重篤な有害事象の発現日から 39 日後に回復した．治験薬投与開始 96 日後においても冠動脈瘤は残存しているものの，心機能は良好であったため，運動制限することなく，引き続き経過観察されている.

本事象は，各種追加治療でも炎症反応を完全に抑制できずに原疾患が再燃したと判断されたため，治験薬との関連性は否定された．なお，市販のレミケード投与による副作用は認められなかった.

また，その他の重篤な有害事象の叙述については，［表 2.7.6.1－41］に示した.

表 2.7.6.1－41 重篤な有害事象の叙述

被験者識別コード	性 年齢*	一日投与量 投与日	症例報告書記載症状名	川崎病の再燃 経過及び処置	転帰 （転帰日）	医師コメント
TA-650KD-[redacted]	女 3歳	VGIH 2 g/kg 20[redacted] ~20[redacted]	*3日前	発熱，皮疹，頸部リンパ節炎にて他院より紹介され入院．同日，川崎病と診断．肝機能検査値異常を認めたためフロベン顆粒 8%（40 mg/日）内服開始．	回復 *治験薬投与開始59日後	原疾患（川崎病）の病勢が強く，各種治療を実施するも完全に炎症反応を抑制するまでには至らず再燃したものと考えられるため治験薬（VGIH）との因果関係はないと判断する． 血栓疑いとして報告した事象は，原疾患（川崎病）の再燃に随伴した一連の事象と判断し，その後の精査でも血栓形成は認めていない． また，原疾患（川崎病）に随伴して冠動脈瘤の形成を認めているが，冠動脈瘤は今後の通常診療の定期的な経過観察のみで問題ないと考えており，原疾患（川崎病）及びその再燃は回復と判断する．
			*2日前	初回 IVIG 療法施行（献血ベニロン-I，20,000 mg/日）．		
			*治験薬投与当日	初回 IVIG 療法不応となったため，文書同意を取得．当日，登録（登録時 BT：37.7℃，WBC：15,260，CRP：24.41）を行い，17 時に対照薬 VGIH（献血ヴェノグロブリン IH，2 g/kg/日）の投与を開始．また，肝機能検査値改善のためフロベン中止しアスピリン（315 mg/日）開始．		
			*1日後	14:14 VGIH 投与終了（BT：37.4℃）．		
			*2日後	VGIH 投与終了後も発熱（37.5～40.2℃）が持続し，炎症マーカー悪化（WBC：15,330，CRP：30.52）認めたため治験中止し，血漿交換療法 3 日間（12/2～12/4）施行．		
			*4日後	追加 IVIG 実施（献血ベニロン-I，22,500 mg/日）．サンディミュン静注用（25 mg/日）開始．		
			*6日後	心エコーにて冠動脈拡大（#2；5.5 mm）を認めたため，アスピリン増量（575 mg/日）及びアンギナール散 12.5%（50 mg/日）開始．更に，ミラクリッド注射液（15 万単位/日）開始．		
			*11日後	心エコーにて左右の冠動脈瘤形成（#2；7.2 mm，#7；8 mm 台）を認め，ワーファリン（0.5 mg/日）開始．		
			*13日後	主要症状は改善傾向にあったが BT 37℃台の発熱が持続．ワーファリン増量（0.75 mg/日）．		
			*17日後	炎症マーカー（WBC：4,960，CRP：0.82）改善傾向にあり，アスピリン減量（350 mg/日）．ワーファリン増量（1 mg/日），アンギナール，ミラクリッド及びサンディミュン中止し，ネオーラル内用液 10%（0.6 ml/日）開始．		
			*19日後	炎症マーカー（WBC：5,400，CRP：1.22），BT 38.8℃（20:22）とやや上昇．		
			*20日後	発熱（37.5～38.5℃）持続し，川崎病の主要症状も 6 項目すべて認め，炎症マーカー（WBC：6,050，CRP：1.48）の上昇も認めたため，川崎病の再燃と判断し，追加 IVIG 実施（献血ベニロン-I，22,500 mg/日）実施．当日，ネオーラル内用液中止し，アスピリン再増量（575 mg/日）及びワーファリン（1.25 mg/日）増量し，アンギナール，ミラクリッド及びサンディミュン再開．なお，左右の冠動脈瘤（#2；6 mm，#7；>8 mm）は著変なし．		
			*22日後	レミケード点滴静注用（60 mg/日）実施．		
			*26日後	主要症状は改善傾向にあるが，発熱（37.3～38.4℃）あり．		
			*27日後	主要症状及び体温（36.4～37.4℃）は改善傾向にある．		
			*29日後	主要症状消失．アスピリン（350 mg/日）減量．アンギナール，ミラクリッド及びサンディミュン中止．なお，左右の冠動脈瘤（#2；7 mm，#7；8 mm）は著変なし．		

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.1－41　重篤な有害事象の叙述（続き）

被験者識別コード	性 年齢*	一日投与量 投与日	症例報告書記載症状名	川崎病の再燃	転帰 （転帰日）	医師コメント
			年月日	経過及び処置		
			*30日後	ネオーラル内用液 10%（0.6 ml/日）開始．炎症マーカー（WBC : 9,040，CRP : 0.10）．BT 37.0℃．		
			*35日後	ネオーラル内用液中止．		
			*37日後	トロポニン I 高値（240.8 pg/ml）を認めたため，血栓形成を疑い，ワーファリンを中止し，ヘパリンナトリウム注（200 単位/kg/日）開始．なお，左右の冠動脈瘤（#2 ; 7 mm，#7 ; >8 mm）に著変なし．炎症マーカー（WBC : 6,610，CRP : 0.10）．BT 37.2℃．		
			*41日後	心筋シンチを実施し，梗塞巣なく問題なしと判断．ヘパリンナトリウム注中止し，ワーファリン（1.5 mg/日）開始．		
			*45日後	本日退院．		
			*48日後	当院受診．ワーファリン（1.25 mg/日）に減量．		
			*51日後	他院に精査目的で入院し,*52日後 心臓カテーテル検査を実施．		
			*～53日後	ワーファリン（1.5 mg/日）に増量．		
			*59日後	当院受診．他院での検査結果に特に問題なかったことを確認．		
＜治験薬との関連性＞否定できる						

*：重篤な有害事象発現時の年齢

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.2　海外試験（試験番号：C0168T32）　［添付資料：5.3.5.4.1］

2.7.6.2.1　試験方法

表 2.7.6.2－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	A Randomized, Double-blind Study of Anti-TNFα Chimeric Monoclonal Antibody (Infliximab) in Combination with Methotrexate for the Treatment of Subjects with Polyarticular Juvenile Rheumatoid Arthritis
試験計画番号	C0168T32
目的	(1) 主要目的 MTX を併用している活動期の若年性特発性関節炎患者（JRA）（NSAIDS，低用量のステロイド併用可）を対象にインフリキシマブの有効性及び安全性を検討した． (2) 副次目的 インフリキシマブの薬物動態を検討した．
開発のフェーズ	第 III 相試験
試験デザイン	ランダム化，二重盲検，プラセボコントロール，多施設共同試験
試験方法	122 名の若年性特発性関節炎患者を Group I と Group II の 2 群に 1:1 の割合でランダムに割付けた．Group I は MTX（投与量は 10 mg/m^2～15 mg/m^2/週）を併用下，プラセボを 0，2，6 週に投与し，インフリキシマブ 6 mg/kg を 14，16，20 週，以降 8 週間隔で 44 週まで投与した．Group II は MTX（投与量は 10 mg/m^2～15 mg/m^2/週）を併用下，インフリキシマブ 3 mg/kg を 0，2，6，14 週に投与し，プラセボを 16 週に投与し，インフリキシマブ 3 mg/kg を 20 週以降 8 週間隔で 44 週まで投与した． なお，投与 44 週後までの本剤投与を完了し，医師が本剤投与による効果を確認した被験者は，52 週から非盲検の長期試験に参加可能とした．
被験者数	計画された目標被験者数：120 名（Group I：60 名，Group II：60 名） 登録被験者数：122 名（Group I：62 名，Group II：60 名） 有効性解析対象被験者数：121 名，安全性解析対象被験者数：120 名，薬物動態解析対象被験者：117 名
診断及び組み入れ基準	4歳以上18歳未満の活動期の若年性特発性関節炎患者で，経口，筋肉内又は皮下注射のMTXを治験開始の3ヵ月前から使用しており，MTXによる重篤な副作用はなく，忍容性がある被験者．なお，被験者は若年性特発性関節炎を16歳になる前に発症しており，下記3つのうち1つにあてはまらなければならない．

	1. 登録6ヶ月以上前に多関節型若年性特発性関節炎の診断を受けている場合 2. 全身型若年性特発性関節炎で，多関節に症状があり，発熱や脾腫などの全身性の症状が治験登録の1年以上前から無い場合 3. 登録 6 ヶ月以上前から多関節に症状がある少関節型若年性特発性関節炎である場合
被験薬，対照薬	被験薬：インフリキシマブ（遺伝子組換え） 1 バイアル中にインフリキシマブとして 100 mg を含有する凍結乾燥品 対照薬：プラセボ 1 バイアル中にプラセボとして 100 mg を含有する凍結乾燥品
用法・用量，投与期間	Group I は MTX（投与量は 10mg/m^2～15mg/m^2/週）併用下，プラセボを 0，2，6 週に投与する．その後，MTX 併用下，インフリキシマブ 6 mg/kg を 14，16，20 週に投与し，以降 8 週間隔で 44 週まで投与する． Group II は MTX（投与量は 10mg/m^2～15mg/m^2/週）併用下，インフリキシマブ 3 mg/kg を 0，2，6，14 週に投与，プラセボを 16 週に投与，インフリキシマブ 3 mg/kg と MTX を 20 週に投与し，以降 8 週間隔で 44 週まで投与する．
試験期間	投与期間：44 週間 評価期間：64 週間
評価項目	有効性評価項目： 主要評価項目 14 週で ACR-pedi 30 を達成した被験者の割合. 若年性特発性関節炎改善基準（コアセット）は以下の 6 つの項目からなる： (1) 医師による全般評価 (10cm VAS) (2) 被験者又は法的保護者による全般評価 (10cm VAS) (3) 小児健康調査質問票（CHAQ） (4) 関節炎（腫張）のある関節数．腫張を伴わない場合は，動作制限があり，疼痛，圧痛の両方又はいずれかを伴う関節数 (5) 動作制限のある関節数 (6) 赤血球沈降速度（ESR） ACR-pedi30 とはコアセットの 3 項目以上で 30%以上の改善が認められた場合で，30%以上の悪化は 1 項目以下の場合. 主な安全性評価項目： 有害事象 主な薬物動態評価項目： （1）血清中インフリキシマブ濃度 （2）薬物動態パラメータ

検査・観察スケジュール	検査・観察スケジュールを［表 2.7.6.2－2］に示した.
統計手法	改善した被験者の割合の評価には $\chi 2$ 検定と有意水準 0.05 の両側検定を用いた. 効果の維持に関する群間の比較は van der Waerden 正規スコアの分散分析により行った. 評価カテゴリーの分析には Cochran-Mantel-Hanzel(CMH) の $\chi 2$ 検定を用いた. 重篤な有害事象などの稀な事象の評価には Fisher's exact test を用いた.
試験実施施設	34 施設（北アメリカ 9 施設，南アメリカ 3 施設，ヨーロッパ 22 施設）
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

表 2.7.6.2−2 検査・観察スケジュール

	Prescreen	Screen	Wk 0	Wk 2	Wk 6	Wk 14	Wk 16	Wk 20	Wk 28	Wk 36	Wk 44	Wk[l] 52	Wk[m] 64
Randomization[a]			X										
Infusion			X	X	X	X	X[b]	X	X	X	X		
Consent	X												
PPD/other skin test		X											
Demography/history		X											
Pregnancy test[c]		X	X		X	X		X	X	X	X		
Physical examination[d]		X							X			X	
Weight			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Height			X						X			X	
Vital signs		X	X[e]	X[e]	X[e]	X[e]	X[e]	X[e]	X[e]	X[e]	X[e]	X	
Clinical response evaluation[f,g]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
C-reactive protein[g]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Erythrocyte sedimentation rate[g]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Dipstick urinalysis		X						X				X	
Rheumatoid factor[g]			X									X	
Varicella titer		X[k]											
Routine laboratory analysis[g]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
ANA (anti-dsDNA)[g,h]			X			X						X	X
Infliximab concentration[g,h,i]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Antibodies to infliximab[g,h]			X									X	X
Serum markers of inflammation[g,j]			X	X		X	X		X			X	

Shading represents the primary endpoint visit.

a. Subjects will receive their first dose of study drug within 21 days of screening laboratory tests.
b. This will be a placebo infusion for subjects randomized to the 3 mg/kg group.
c. All female subjects of childbearing potential (ie. post-menarche) must test negative for pregnancy prior to enrolling in the study and at all visits through Week 44 except Weeks 2 and 16 during the study.
d. Tanner staging for sexual maturity should be performed as part of the physical examination.
e. Vital signs are to be measured prior to infusion, at 30-minute intervals during the infusion, and during the 1-hour observation period following the infusion.
f. Clinical response evaluations at screening consist of joint assessments only. At other timepoints through Week 52, clinical assessments also include the JRA core set, an evaluation of morning stiffness, and VAS for pain.
g. To be performed prior to infusion at infusion visits. The routine laboratory analysis includes CBC with differential, platelet count, AST, ALT, alkaline phosphatase, creatinine, urea, gamma GT, sodium, potassium, chloride, bicarbonate, glucose, total protein, phosphorus, calcium, albumin, and total bilirubin.
h. Subjects who discontinue infusions early and do not continue on commercial REMICADE should have blood obtained 8 and 20 weeks after the last infusion (at Weeks 52 and 64 for subjects who complete the Week 44 infusion) to evaluate ANA and anti-dsDNA antibodies, infliximab concentration, as well as antibodies to infliximab. Subjects who discontinue study infusions prematurely due to infusion reactions, or experience infusion reactions graded as ≥ 3

表 2.7.6.2−2 検査・観察スケジュール（続き）

according to Common Toxicity Criteria or classified as SAEs, should also have blood obtained for measurement of infliximab concentration and antibodies to infliximab at the time of the reaction and 4 weeks later. Twenty weeks after their last infusion of study drug, these subjects should also have blood obtained for measurement of infliximab concentration, antibodies to infliximab, and autoantibodies, including ANA and anti-dsDNA.

i. For subjects ≥ 35 kg, blood for the measurement of infliximab concentration is to be drawn prior to infusion (15 mL at Week 0; 13 mL thereafter; these samples also used for measurement of antibodies to infliximab) and 1 hour following the end of infusion (3 mL). For subjects < 35 kg, 3 ml of blood will be drawn prior to infusion and 3 mL will be drawn 1 hour following the end of the infusion. Pre- and postinfusion specimens will be drawn at Weeks 0, 2, 6, 14, 16, 20, 28, and 44. Pre-dose specimens or troughs only will be obtained at Weeks 36 and 52.

j. Serum markers of inflammation and an additional plasma sample for VEGF will be drawn at Weeks 0, 2, 14, 16, 28, and 52 for subjects ≥ 35 kg.

k. For subjects who were screened for the study prior to the implementation of Amendment 1, varicella IgG titer testing is required to be performed on serum samples collected at a previous visit that are stored at the Central Laboratory, or if the samples are not available, collected with routine laboratory analyses conducted at the subject's next study visit.

l. Beginning at Week 52, subjects participating in the OLE should be handled according to the study schedule of events in Appendix A-2 of the protocol.

m. Applies only to subjects not participating in OLE.

2.7.6.2.2 要約

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳は［表 2.7.6.2−3］に，44 週までに試験を中止した被験者の内訳は［表 2.7.6.2−4］に示した．

ランダム化された 122 名のうち，Group I（MTX(投与量は 10mg/m^2～15mg/m^2/週）併用下，プラセボを 0，2，6 週に投与．その後，MTX 併用下，インフリキシマブ 6 mg/kg を 14，16，20 週に投与し，以降 8 週間隔で 44 週まで投与）（以降，プラセボ/インフリキシマブ 6 mg/kg+MTX 投与群）に 62 名が割付けられ，60 名（96.8%）が投与された．また，Group II（MTX（投与量は 10mg/m^2～15mg/m^2/週）併用下，インフリキシマブ 3 mg/kg を 0，2，6，14 週に投与，プラセボを 16 週に投与，インフリキシマブ 3 mg/kg と MTX を 20 週に投与し，以降 8 週間隔で 44 週まで投与）（以降，インフリキシマブ 3 mg/kg +MTX 投与群）に 60 名が割付けられ，60 名（100.0%）が投与された．

次に，44 週までに試験を中止した被験者の内訳では，全体で 26 名（21.3%）であり，プラセボ/インフリキシマブ 6 mg/kg +MTX 投与群では 14 名（22.6%），インフリキシマブ 3 mg/kg+MTX 投与群では 12 名（20.0%）であった．全体で多かった試験中止の理由は，有害事象 8 名（30.8%）であった．

表 2.7.6.2－3 被験者の内訳

	Placebo/ 6 mg/kg Infliximab + MTX	3 mg/kg Infliximab + MTX	Total
Subjects randomized	62	60	122
Subjects treated	60 (96.8%)	60 (100.0%)	120 (98.4%)

表 2.7.6.2－4 試験を中止した被験者内訳

	Placebo/ 6 mg/kg Infliximab + MTX	3 mg/kg Infliximab + MTX	Total
Subjects randomized	62	60	122
Subjects who discontinued study infusions	14 (22.6%)	12 (20.0%)	26 (21.3%)
Reason for discontinuation			
MTX termination	1 (7.1%)	3 (25.0%)	4 (15.4%)
Adverse event	6 (42.9%)	2 (16.7%)	8 (30.8%)
Lack of efficacy	2 (14.3%)	3 (25.0%)	5 (19.2%)
Other	5 (35.7%)	4 (33.3%)	9 (34.6%)

2.7.6.2.2.2 被験者背景

被験者背景を［表 2.7.6.2－5］，被験者の年齢層別分布を［表 2.7.6.2－6］に示した．

全被験者 122 名のうち，男性が 20 名（16.4%），女性が 102 名（83.6%）であった．人種は白人が 103 名（87.3%），黒人が 2 名（1.7%），アジア人が 2 名（1.7%），その他が 11 名（9.3%）であった．身長と体重の投与群内の分布は均等であった．

年齢（中央値）は 12 歳（4～17 歳）で，12 歳以上が 63 名（51.6%）であった．4 歳以上 8 歳未満は 27 名（22.1%）で，8 歳以上 12 歳未満が 32 名（26.2%）であった．投与群ごとの年齢分布は均等であった．

表 2.7.6.2－5 被験者背景

	Placebo/ 6 mg/kg Infliximab + MTX	3 mg/kg Infliximab + MTX	Total
Subjects randomized	62	60	122
Sex			
n	62	60	122
Male	13 (21.0%)	7 (11.7%)	20 (16.4%)
Female	49 (79.0%)	53 (88.3%)	102 (83.6%)
Race			
n	60	58	118
Caucasian	53 (88.3%)	50 (86.2%)	103 (87.3%)
Black	1 (1.7%)	1 (1.7%)	2 (1.7%)
Asian	1 (1.7%)	1 (1.7%)	2 (1.7%)
Other	5 (8.3%)	6 (10.3%)	11 (9.3%)
Age (yrs)			
n	62	60	122
Mean ± SD	11.1 ± 4.0	11.3 ± 4.0	11.2 ± 4.0
Median	11.0	12.0	12.0
IQ range	(8.0, 14.0)	(8.0, 14.5)	(8.0, 14.0)
Range	(4, 17)	(4, 17)	(4, 17)
Weight (kg)			
n	62	60	122
Mean ± SD	39.4 ± 16.8	38.9 ± 16.0	39.2 ± 16.3
Median	37.4	38.9	37.4
IQ range	(24.6, 50.2)	(25.0, 50.0)	(24.9, 50.2)
Range	(13, 87)	(13, 73)	(13, 87)
Height (cm)			
n	61	60	121
Mean ± SD	140.3 ± 21.0	140.8 ± 21.0	140.5 ± 20.9
Median	143.7	142.4	143.0
IQ range	(125.5, 155.0)	(127.2, 157.0)	(126.5, 156.5)
Range	(101, 181)	(91, 183)	(91, 183)

IQ range = Interquartile range

表 2.7.6.2－6 被験者の年齢層別分布

	Placebo/ 6 mg/kg Infliximab + MTX	3 mg/kg Infliximab + MTX	Total
Subjects randomized	62	60	122
Age group			
n	62	60	122
>= 4 years to < 8 years	14 (22.6%)	13 (21.7%)	27 (22.1%)
>= 8 years to < 12 years	18 (29.0%)	14 (23.3%)	32 (26.2%)
>= 12 years to < 18 years	30 (48.4%)	33 (55.0%)	63 (51.6%)

ベースラインの疾患活動性を［表 2.7.6.2－7］に示した.

全被験者の活動性関節炎を有する関節数（中央値）は 12 であり，動作制限のある関節数（中央値）は 14 であった．10 cm VAS スケールにおける医師による全般評価（中央値）は 5.0 cm であり，保護者による全般評価及び疼痛評価（中央値）はそれぞれ 4.6 cm，4.9 cm であった．また，CHAQ（中央値）は 1.1，CRP（中央値）は 1.1 mg/dL，ESR（中央値）は 25 mm/hr であった．投与群ごとのベースラインの疾患活動性は，被験者背景と同様に分布は均等であった.

表 2.7.6.2－7 ベースラインの疾患活動性

	Placebo/ 6 mg/kg Infliximab + MTX	3 mg/kg Infliximab + MTX	Total	p-Value
Subjects randomized	61	60	121	
Number of joints with active arthritis				
n	61	60	121	
Mean ± SD	14.2 ± 10.0	17.1 ± 12.0	15.7 ± 11.0	
Median	11.0	13.2	12.0	0.158
IQ range	(6.0, 22.0)	(5.6, 27.0)	(6.0, 24.0)	
Range	(0.0, 40.0)	(2.0, 44.0)	(0.0, 44.0)	
Number of joints with limited range of motion				
n	61	60	121	
Mean ± SD	17.3 ± 11.9	18.2 ± 13.4	17.8 ± 12.6	
Median	14.0	13.0	14.0	0.720
IQ range	(7.0, 26.0)	(8.5, 27.5)	(8.0, 26.0)	
Range	(2.0, 53.0)	(2.0, 53.0)	(2.0, 53.0)	
Physician's global assessment of disease activity (VAS 0-10 cm)				
n	60	60	120	
Mean ± SD	4.9 ± 1.9	5.2 ± 2.0	5.1 ± 1.9	
Median	5.1	4.9	5.0	0.415
IQ range	(3.5, 6.4)	(3.8, 6.9)	(3.7, 6.6)	
Range	(1.2, 8.1)	(1.0, 9.2)	(1.0, 9.2)	
Parent assessment of overall well-being (VAS 0-10 cm)				
n	60	59	119	
Mean ± SD	4.0 ± 2.2	4.4 ± 2.2	4.2 ± 2.2	
Median	4.5	4.8	4.6	0.379
IQ range	(2.3, 5.5)	(2.8, 5.8)	(2.3, 5.6)	
Range	(0.3, 8.8)	(0.0, 9.3)	(0.0, 9.3)	
Parent assessment of pain (VAS 0-10 cm)				
n	60	59	119	
Mean ± SD	4.9 ± 2.3	4.5 ± 2.3	4.7 ± 2.3	
Median	5.1	4.5	4.9	0.354
IQ range	(2.9, 6.7)	(2.8, 6.4)	(2.8, 6.5)	
Range	(0.6, 9.6)	(0.0, 10.0)	(0.0, 10.0)	

表 2.7.6.2－7 ベースラインの疾患活動性（続き）

	Placebo/ 6 mg/kg Infliximab + MTX	3 mg/kg Infliximab + MTX	Total	p-Value
Morning stiffness in the past week (minutes/day)				
n	60	59	119	
Mean ± SD	59.9 ± 66.8	50.6 ± 62.8	55.3 ± 64.7	
Median	30.0	30.0	30.0	0.240
IQ range	(26.5, 60.0)	(15.0, 60.0)	(15.0, 60.0)	
Range	(0.0, 360.0)	(0.0, 360.0)	(0.0, 360.0)	
CHAQ (0-3)				
n	60	58	118	
Mean ± SD	1.2 ± 0.7	1.2 ± 0.7	1.2 ± 0.7	
Median	1.1	1.3	1.1	0.839
IQ range	(0.6, 1.6)	(0.6, 1.8)	(0.6, 1.8)	
Range	(0.0, 2.9)	(0.0, 2.8)	(0.0, 2.9)	
ESR (mm/hr)				
n	58	60	118	
Mean ± SD	32.3 ± 26.5	34.1 ± 27.0	33.2 ± 26.7	
Median	25.5	24.5	25.0	0.688
IQ range	(13.0, 46.0)	(14.5, 47.5)	(13.0, 46.0)	
Range	(0.0, 129.0)	(4.0, 110.0)	(0.0, 129.0)	
CRP (mg/dL)				
n	59	59	118	
Mean ± SD	2.0 ± 2.2	2.2 ± 2.6	2.1 ± 2.4	
Median	0.9	1.2	1.1	0.919
IQ range	(0.4, 2.5)	(0.4, 2.7)	(0.4, 2.6)	
Range	(0.4, 10.9)	(0.4, 11.5)	(0.4, 11.5)	

IQ range = Interquartile range

ベースラインの臨床的所見を［表 2.7.6.2－8］に示した．

罹病期間（中央値）は 2.5 年であった．ACR 基準に基づく疾患分類では多関節型が 61.2%（74/121 名）と最も多く，全身型は 15.7%（19/121 名），少関節型は 23.1%（28/121 名）であった．

表 2.7.6.2−8 ベースラインの臨床的所見

	Placebo/ 6 mg/kg Infliximab + MTX	3 mg/kg Infliximab + MTX	Total	p-Value
Subjects randomized	61	60	121	
Disease duration (yrs)				
n	42	31	73	
Mean ± SD	3.6 ± 3.4	4.2 ± 3.6	3.9 ± 3.5	
Median	2.5	2.7	2.5	0.347
IQ range	(1.0、 5.7)	(1.6、 6.4)	(1.2、 5.7)	
Range	(0.5、 15.5)	(0.5、 13.1)	(0.5、 15.5)	
JRA onset type according to ACR				
n	61	60	121	
Systemic	8 (13.1%)	11 (18.3%)	19 (15.7%)	0.956
Pauciarticular[a]	15 (24.6%)	13 (21.7%)	28 (23.1%)	
Polyarticular	38 (62.3%)	36 (60.0%)	74 (61.2%)	
JIA category according to ILAR				
n	61	60	121	
Systemic[a]	9 (14.8%)	11 (18.3%)	20 (16.5%)	0.997
Polyarticular rheumatoid factor negative	28 (45.9%)	28 (46.7%)	56 (46.3%)	
Polyarticular rheumatoid factor positive	13 (21.3%)	10 (16.7%)	23 (19.0%)	
Oligoarticular extended	11 (18.0%)	11 (18.3%)	22 (18.2%)	
Joint surgery/procedure				
n	61	60	121	
Subjects with prior joint surgery/procedure	33 (54.1%)	34 (56.7%)	67 (55.4%)	0.994
Arthrocentesis	4 (6.6%)	6 (10.0%)	10 (8.3%)	
Steroid injection	31 (50.8%)	31 (51.7%)	62 (51.2%)	
Arthroscopy - diagnostic	1 (1.6%)	1 (1.7%)	2 (1.7%)	
Needle biopsy - synovium	1 (1.6%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	
Tendon surgery	0 (0.0%)	2 (3.3%)	2 (1.7%)	
Joint replacement	1 (1.6%)	1 (1.7%)	2 (1.7%)	
Other procedure/injection	0 (0.0%)	1 (1.7%)	1 (0.8%)	

2.7.6.2.2.3 有効性

2.7.6.2.2.3.1 主要有効性評価項目

2.7.6.2.2.3.1.1 ACR-pedi 30

14 週に ACR-pedi 30 を達成した被験者の割合を［表 2.7.6.2−9］に示した.

ACR-pedi30 とは以下の 6 項目のコアセットのうち 3 項目以上で 30%以上の改善が認められた場合で，1 項目以下で 30%以上の悪化が認められている場合とした.

(1) 医師による全般評価 (10cm VAS)

(2) 被験者又は法的保護者による全般評価 (10cm VAS)
(3) 小児健康調査質問票（CHAQ）
(4) 関節炎（腫張）のある関節数．腫張を伴わない場合は，動作制限があり，疼痛，圧痛の両方又はいずれかを伴う関節数
(5) 動作制限のある関節数
(6) 赤血球沈降速度（ESR）

ACR-pedi 30 を達成した被験者の割合は，インフリキシマブ 3 mg/kg+MTX 投与群が 65.0%（39/60 名）であり，プラセボ+MTX 投与群の 47.5%（29/61 名）を上回り，その割合の差は統計学的な有意差に近かった（p=0.055）．

表 2.7.6.2－9 ACR-pedi 30 を達成した被験者の割合

	Placebo + MTX (0-14 weeks)	3 mg/kg Infliximab + MTX (0-14 weeks)
Subjects randomized	61	60
JRA core set		
n	61	60
Subjects in response	29 (47.5%)	39 (65.0%)
p-value		0.055

2.7.6.2.2.4 安全性

本試験では被験者を以下のように Group I と Group II に割付けた．

Group I は MTX（投与量は 10 mg/m^2～15 mg/m^2/週）併用下，プラセボを 0，2，6 週に投与する．その後，MTX 併用下，インフリキシマブ 6 mg/kg を 14，16，20 週に投与し以降 8 週間隔で 44 週まで投与する．

Group II は MTX（10 mg/m^2～15mg/m^2/週）併用下，インフリキシマブ 3 mg/kg を 0，2，6，14 週に投与，プラセボを 16 週に投与，インフリキシマブ 3 mg/kg と MTX を 20 週に投与し以降 8 週間隔で 44 週まで投与する．

このように，プラセボ群，3 mg/kg 群，6 mg/kg 群で評価期間が異なるため，安全性を群間で直接比較しなかった．また，Group I でプラセボ投与を受けている期間をプラセボ群とし，Group I で本剤 6 mg/kg を投与されている期間（6 mg/kg 群）と Group II（3 mg/kg 群）を合わせてインフリキシマブ群とした．

2.7.6.2.2.4.1 有害事象

52 週までに認められた有害事象の発現率を［表 2.7.6.2－10］に示した．

有害事象の発現率は，52 週まで評価したインフリキシマブ投与群（3 mg/kg 群＋6 mg/kg 群）

では 95.7%（112/117 名）であり，14 週まで評価したプラセボ群での 81.7%（49/60 名）よりも高かった．また，3 mg/kg 群（評価期間 52 週間）では 96.7%（58/60 名），6 mg/kg 群（評価期間 38 週間）では 94.7%（54/57 名）であり，群間で大きな差はなかった．インフリキシマブ投与群で 10%以上に認められた有害事象は上気道感染（29.1%），咽頭炎（26.5%），頭痛（24.8%），発熱（19.7%），鼻炎（16.2%），咳嗽（15.4%），腹痛（13.7%），嘔吐（12.8%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（11.1%）であった．

表 2.7.6.2－10 有害事象[a)]（いずれかの群で発現率が 5%以上の事象）

		Placebo +MTX (0-14 weeks)	Infliximab 3mg/kg +MTX (0-52 weeks)	Infliximab 6mg/kg +MTX (14-52 weeks)	Combined
	Subjects treated	60	60	57	117
	Avg weeks of follow-up	15.2	50.8	36.7	43.9
	Avg weeks of treatment	6.0	39.6	26.2	33.1
器官名（翻訳）	Subjects with 1 or more adverse events	49 (81.7%)	58 (96.7%)	54 (94.7%)	112 (95.7%)
	PT transformed in MedDRA/J version 17.1				
呼吸器系障害		28 (46.7%)	41 (68.3%)	38 (66.7%)	79 (67.5%)
	上気道感染	11 (18.3%)	17 (28.3%)	17 (29.8%)	34 (29.1%)
	咽頭炎	5 (8.3%)	15 (25.0%)	16 (28.1%)	31 (26.5%)
	鼻炎	6 (10.0%)	12 (20.0%)	7 (12.3%)	19 (16.2%)
	咳嗽	8 (13.3%)	9 (15.0%)	9 (15.8%)	18 (15.4%)
	気管支炎	3 (5.0%)	5 (8.3%)	1 (1.8%)	6 (5.1%)
	鼻出血	1 (1.7%)	4 (6.7%)	2 (3.5%)	6 (5.1%)
	肺炎	0 (0.0%)	4 (6.7%)	2 (3.5%)	6 (5.1%)
	副鼻腔炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (7.0%)	4 (3.4%)
	喀痰増加	0 (0.0%)	3 (5.0%)	0 (0.0%)	3 (2.6%)
消化管障害		21 (35.0%)	26 (43.3%)	27 (47.4%)	53 (45.3%)
	腹痛	7 (11.7%)	6 (10.0%)	10 (17.5%)	16 (13.7%)
	嘔吐	5 (8.3%)	11 (18.3%)	4 (7.0%)	15 (12.8%)
	下痢	2 (3.3%)	5 (8.3%)	6 (10.5%)	11 (9.4%)
	悪心	0 (0.0%)	7 (11.7%)	3 (5.3%)	10 (8.5%)
	胃腸炎	2 (3.3%)	4 (6.7%)	2 (3.5%)	6 (5.1%)
	食欲減退	0 (0.0%)	3 (5.0%)	1 (1.8%)	4 (3.4%)
	齲歯	3 (5.0%)	1 (1.7%)	1 (1.8%)	2 (1.7%)
抵抗機構障害		13 (21.7%)	25 (41.7%)	17 (29.8%)	42 (35.9%)
	発熱	8 (13.3%)	13 (21.7%)	10 (17.5%)	23 (19.7%)
	インフルエンザ（Flu Syndrome）	1 (1.7%)	4 (6.7%)	1 (1.8%)	5 (4.3%)
	インフルエンザ（Influenza）	0 (0.0%)	3 (5.0%)	2 (3.5%)	5 (4.3%)
皮膚・皮膚付属器障害		4 (6.7%)	20 (33.3%)	19 (33.3%)	39 (33.3%)
	皮膚炎	1 (1.7%)	2 (3.3%)	4 (7.0%)	6 (5.1%)
	発疹	2 (3.3%)	3 (5.0%)	3 (5.3%)	6 (5.1%)
	湿疹	0 (0.0%)	1 (1.7%)	3 (5.3%)	4 (3.4%)
	蕁麻疹	0 (0.0%)	3 (5.0%)	1 (1.8%)	4 (3.4%)
	そう痒症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (5.3%)	3 (2.6%)
	膿疱性皮疹	0 (0.0%)	3 (5.0%)	0 (0.0%)	3 (2.6%)
中枢・末梢神経系障害		10 (16.7%)	19 (31.7%)	16 (28.1%)	35 (29.9%)
	頭痛	8 (13.3%)	16 (26.7%)	13 (22.8%)	29 (24.8%)
	浮動性めまい	2 (3.3%)	4 (6.7%)	2 (3.5%)	6 (5.1%)
一般的全身障害		7 (11.7%)	16 (26.7%)	17 (29.8%)	33 (28.2%)
	疼痛	1 (1.7%)	6 (10.0%)	3 (5.3%)	9 (7.7%)
	疲労	4 (6.7%)	4 (6.7%)	3 (5.3%)	7 (6.0%)
	胸痛	1 (1.7%)	3 (5.0%)	3 (5.3%)	6 (5.1%)
筋・骨格系障害		4 (6.7%)	13 (21.7%)	12 (21.1%)	25 (21.4%)
	関節痛	0 (0.0%)	7 (11.7%)	4 (7.0%)	11 (9.4%)
	関節炎	1 (1.7%)	3 (5.0%)	2 (3.5%)	5 (4.3%)
耳・聴覚障害		4 (6.7%)	11 (18.3%)	4 (7.0%)	15 (12.8%)
	中耳炎	2 (3.3%)	5 (8.3%)	1 (1.8%)	6 (5.1%)
	耳感染	2 (3.3%)	3 (5.0%)	1 (1.8%)	4 (3.4%)
肝臓・胆管系障害		2 (3.3%)	8 (13.3%)	6 (10.5%)	14 (12.0%)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.3%)	8 (13.3%)	5 (8.8%)	13 (11.1%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.7%)	3 (5.0%)	1 (1.8%)	4 (3.4%)
膠原病		1 (1.7%)	9 (15.0%)	2 (3.5%)	11 (9.4%)
	関節リウマチ	1 (1.7%)	9 (15.0%)	2 (3.5%)	11 (9.4%)
眼・視覚障害		2 (3.3%)	7 (11.7%)	4 (7.0%)	11 (9.4%)
	結膜炎	1 (1.7%)	4 (6.7%)	0 (0.0%)	4 (3.4%)
泌尿器系障害		0 (0.0%)	6 (10.0%)	4 (7.0%)	10 (8.5%)
	尿路感染	0 (0.0%)	4 (6.7%)	3 (5.3%)	7 (6.0%)
心・血管障害（一般）		1 (1.7%)	7 (11.7%)	2 (3.5%)	9 (7.7%)
	高血圧	0 (0.0%)	3 (5.0%)	0 (0.0%)	3 (2.6%)
白血球・網内系障害		2 (3.3%)	1 (1.7%)	4 (7.0%)	5 (4.3%)
	リンパ節症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (5.3%)	3 (2.6%)
赤血球障害		1 (1.7%)	3 (5.0%)	0 (0.0%)	3 (2.6%)
	貧血	1 (1.7%)	3 (5.0%)	0 (0.0%)	3 (2.6%)

a)（旧）米国セントコア社が読み替えた WHO-ART の基本語（PT）及び器官分類は MedDRA/J（ver17.1）を参考に和訳した.

2.7.6.2.2.4.2 副作用

52 週までに認められた副作用を［表 2.7.6.2－11］に示した.

プラセボ群と比較してインフリキシマブ投与群での発現率が 3.0%以上高い副作用は, 咽頭炎, 肺炎, 嘔吐, 悪心, 腹痛, 発熱, 発疹, 頭痛, 低血圧であった. 副作用が 1 件以上認められた被験者の割合は 3 mg/kg 群（評価期間 50.8 週間）では 56.7%（34/60 名）であり, 6 mg/kg 群（評価期間 36.7 週間）での 38.6%（22/57 名）よりも高かった.

表 2.7.6.2－11 副作用[a)]（いずれかの群で発現率が 3%以上の事象）

		Placebo +MTX (0-14 weeks)	Infliximab 3mg/kg +MTX (0-52 weeks)	Infliximab 6mg/kg +MTX (14-52 weeks)	Infliximab Combined
	Subjects treated	60	60	57	117
	Avg weeks of follow-up	15.2	50.8	36.7	43.9
	Avg weeks of treatment	6.0	39.6	26.2	33.1
器官名（翻訳）	Subjects with 1 or more reasonably related adverse events PT transformed in MedDRA/J version 17.1	14 (23.3%)	34 (56.7%)	22 (38.6%)	56 (47.9%)
呼吸器系障害		4 (6.7%)	10 (16.7%)	8 (14.0%)	18 (15.4%)
	咽頭炎	0 (0.0%)	1 (1.7%)	3 (5.3%)	4 (3.4%)
	肺炎	0 (0.0%)	3 (5.0%)	1 (1.8%)	4 (3.4%)
	上気道感染	2 (3.3%)	3 (5.0%)	1 (1.8%)	4 (3.4%)
	咳嗽	0 (0.0%)	1 (1.7%)	2 (3.5%)	3 (2.6%)
	鼻炎	1 (1.7%)	0 (0.0%)	2 (3.5%)	2 (1.7%)
一般的全身障害		2 (3.3%)	10 (16.7%)	7 (12.3%)	17 (14.5%)
	疲労	1 (1.7%)	2 (3.3%)	2 (3.5%)	4 (3.4%)
	過敏症	0 (0.0%)	1 (1.7%)	2 (3.5%)	3 (2.6%)
	胸痛	0 (0.0%)	3 (5.0%)	0 (0.0%)	3 (2.6%)
	注入に伴う反応	1 (1.7%)	2 (3.3%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)
消化管障害		1 (1.7%)	9 (15.0%)	7 (12.3%)	16 (13.7%)
	嘔吐	1 (1.7%)	4 (6.7%)	3 (5.3%)	7 (6.0%)
	悪心	0 (0.0%)	5 (8.3%)	1 (1.8%)	6 (5.1%)
	腹痛	0 (0.0%)	1 (1.7%)	4 (7.0%)	5 (4.3%)
	下痢	0 (0.0%)	2 (3.3%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)
	胃腸炎	0 (0.0%)	2 (3.3%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)
抵抗機構障害		3 (5.0%)	12 (20.0%)	4 (7.0%)	16 (13.7%)
	発熱	3 (5.0%)	8 (13.3%)	3 (5.3%)	11 (9.4%)
皮膚・皮膚付属器障害		1 (1.7%)	8 (13.3%)	8 (14.0%)	16 (13.7%)
	発疹	0 (0.0%)	1 (1.7%)	3 (5.3%)	4 (3.4%)
	蕁麻疹	0 (0.0%)	2 (3.3%)	1 (1.8%)	3 (2.6%)
	皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.5%)	2 (1.7%)
	紅斑	0 (0.0%)	2 (3.3%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)
	そう痒症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.5%)	2 (1.7%)
中枢・末梢神経系障害		2 (3.3%)	7 (11.7%)	5 (8.8%)	12 (10.3%)
	頭痛	2 (3.3%)	6 (10.0%)	3 (5.3%)	9 (7.7%)
	浮動性めまい	1 (1.7%)	2 (3.3%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)
心・血管障害（一般）		0 (0.0%)	4 (6.7%)	2 (3.5%)	6 (5.1%)
	低血圧	0 (0.0%)	2 (3.3%)	2 (3.5%)	4 (3.4%)
	高血圧	0 (0.0%)	2 (3.3%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)
眼・視覚障害		0 (0.0%)	3 (5.0%)	0 (0.0%)	3 (2.6%)
	結膜炎	0 (0.0%)	2 (3.3%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)
泌尿器系障害		0 (0.0%)	2 (3.3%)	1 (1.8%)	3 (2.6%)
	尿路感染	0 (0.0%)	2 (3.3%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)
心拍数・心リズム障害		2 (3.3%)	2 (3.3%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)
	頻脈	0 (0.0%)	2 (3.3%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)

a)（旧）米国セントコア社が読み替えた WHO-ART の基本語（PT）及び器官分類は MedDRA/J（ver17.1）を参考に和訳した.

2.7.6.2.2.4.3 重篤な有害事象

52 週までに認められた重篤な有害事象の発現率を［表 2.7.6.2－12］に示した.

重篤な有害事象の発現率は，インフリキシマブ投与群では 20.5%（24/117 名），プラセボ群では 5.0%（3/60 名）であった．3 mg/kg 群（評価期間 52 週間）では 31.7%（19/60 名）であり 6 mg/kg 群（評価期間 38 週間）での 8.8%（5/57 名）より高かった．インフリキシマブ投与群で最も多く認められた重篤な有害事象は関節リウマチであり，次いで肺炎であった.

表 2.7.6.2－12 重篤な有害事象 a)

		Placebo +MTX (0-14 weeks)	Infliximab 3mg/kg +MTX (0-52 weeks)	Infliximab 6mg/kg +MTX (14-52 weeks)	Infliximab Combined
	Subjects treated	60	60	57	117
	Avg weeks of follow-up	15.2	50.8	36.7	43.9
	Avg weeks of treatment	6.0	39.6	26.2	33.1
器官名（翻訳）	Subjects with 1 or more serious adverse events	3 (5.0%)	19 (31.7%)	5 (8.8%)	24 (20.5%)
	PT transformed in MedDRA/J version 17.1				
呼吸器系障害		1 (1.7%)	7 (11.7%)	1 (1.8%)	8 (6.8%)
	肺炎	0 (0.0%)	4 (6.7%)	0 (0.0%)	4 (3.4%)
	咳嗽	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.9%)
	咽頭炎	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	上気道性喘鳴	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	頻呼吸	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	低酸素症	1 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般的全身障害		0 (0.0%)	4 (6.7%)	3 (5.3%)	7 (6.0%)
	顔面浮腫	0 (0.0%)	1 (1.7%)	1 (1.8%)	2 (1.7%)
	過敏症	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	アナフィラキシー様反応	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	悪寒	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.9%)
	浮腫	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	注入に伴う反応	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	虚血性壊死	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.9%)
膠原病		0 (0.0%)	4 (6.7%)	1 (1.8%)	5 (4.3%)
	関節リウマチ	0 (0.0%)	4 (6.7%)	1 (1.8%)	5 (4.3%)
中枢・末梢神経系障害		0 (0.0%)	3 (5.0%)	1 (1.8%)	4 (3.4%)
	頭痛	0 (0.0%)	2 (3.3%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)
	浮動性めまい	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	振戦	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.9%)
消化管障害		0 (0.0%)	3 (5.0%)	0 (0.0%)	3 (2.6%)
	腹痛	0 (0.0%)	2 (3.3%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)
	嚥下障害	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	胃腸炎	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
抵抗機構障害		1 (1.7%)	3 (5.0%)	0 (0.0%)	3 (2.6%)
	発熱	0 (0.0%)	2 (3.3%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)
	帯状疱疹	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	ウイルス感染	1 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚・皮膚付属器障害		0 (0.0%)	2 (3.3%)	1 (1.8%)	3 (2.6%)
	発疹	0 (0.0%)	1 (1.7%)	1 (1.8%)	2 (1.7%)
	紅斑	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	紅斑性皮疹	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
心・血管障害（一般）		1 (1.7%)	0 (0.0%)	2 (3.5%)	2 (1.7%)
	低血圧	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.5%)	2 (1.7%)
	脈拍異常	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.9%)
	循環虚脱	1 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼・視覚障害		0 (0.0%)	2 (3.3%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)
	複視	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	緑内障	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
胎児・先天性障害		0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	先天異常	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
心拍数・心リズム障害		1 (1.7%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	頻脈	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	徐脈	1 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋・骨格系障害		1 (1.7%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	関節炎	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	骨折	1 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心筋・心内膜・心膜・冠動脈・弁膜障害		0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	心膜炎	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
生殖（器）障害		0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	卵巣嚢胞	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
泌尿器系障害		0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.9%)
	尿路感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.9%)

a)（旧）米国セントコア社が読み替えた WHO-ART の基本語（PT）及び器官分類は MedDRA/J（ver17.1）を参考に和訳した.

2.7.6.2.2.4.4 感染症

52 週までに認められた感染症を［表 2.7.6.2－13］に示した．

感染症の発現率は，インフリキシマブ投与群では 66.7%（78/117 名）であり，プラセボ群では 46.7%（28/60 名）であった．3 mg/kg 群（評価期間 52 週間）では 68.3%（41/60 名），6 mg/kg 群（評価期間 38 週間）では 64.9%（37/57 名）であった．3 mg/kg 群，6 mg/kg 群，プラセボ群でいずれも呼吸器系障害の事象が最も多く，それぞれ 53.3%，47.4%，26.7%に認められた．多く認められた事象は上気道感染，及び咽頭炎であり，発現率はそれぞれ 3 mg/kg 群で 20.0%，21.7%，6 mg/kg 群で 19.3%，17.5%，プラセボ群で 15.0%，6.7%であった．

表 2.7.6.2－13 感染症 [a)]

		Placebo +MTX (0-14 weeks)	Infliximab 3mg/kg +MTX (0-52 weeks)	Infliximab 6mg/kg +MTX (14-52 weeks)	Combined
	Subjects treated	60	60	57	117
	Avg weeks of follow-up	15.2	50.8	36.7	43.9
	Avg weeks of treatment	6.0	39.6	26.2	33.1
器官名 (翻訳)	Subjects with 1 or more infections	28 (46.7%)	41 (68.3%)	37 (64.9%)	78 (66.7%)
	PT transformed in MedDRA/J version 17.1				
呼吸器系障害		16 (26.7%)	32 (53.3%)	27 (47.4%)	59 (50.4%)
	咽頭炎	4 (6.7%)	13 (21.7%)	10 (17.5%)	23 (19.7%)
	上気道感染	9 (15.0%)	12 (20.0%)	11 (19.3%)	23 (19.7%)
	鼻炎	2 (3.3%)	7 (11.7%)	5 (8.8%)	12 (10.3%)
	咳嗽	1 (1.7%)	5 (8.3%)	2 (3.5%)	7 (6.0%)
	気管支炎	2 (3.3%)	5 (8.3%)	1 (1.8%)	6 (5.1%)
	肺炎	0 (0.0%)	4 (6.7%)	2 (3.5%)	6 (5.1%)
	副鼻腔炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (5.3%)	3 (2.6%)
	気道感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.5%)	2 (1.7%)
	喀痰増加	0 (0.0%)	2 (3.3%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)
	喉頭炎	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	下気道感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.9%)
	呼吸障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.9%)
	鼻出血	1 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
抵抗機構障害		4 (6.7%)	15 (25.0%)	10 (17.5%)	25 (21.4%)
	インフルエンザ (Influenza)	0 (0.0%)	3 (5.0%)	2 (3.5%)	5 (4.3%)
	インフルエンザ (Flu Syndrome)	1 (1.7%)	3 (5.0%)	1 (1.8%)	4 (3.4%)
	発熱	1 (1.7%)	1 (1.7%)	2 (3.5%)	3 (2.6%)
	単純ヘルペス	0 (0.0%)	2 (3.3%)	1 (1.8%)	3 (2.6%)
	細菌感染	0 (0.0%)	2 (3.3%)	1 (1.8%)	3 (2.6%)
	ウイルス感染	2 (3.3%)	1 (1.7%)	2 (3.5%)	3 (2.6%)
	感染	0 (0.0%)	2 (3.3%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)
	インフルエンザ様疾患	0 (0.0%)	2 (3.3%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)
	カンジダ感染	0 (0.0%)	2 (3.3%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)
	蜂巣炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.9%)
	帯状疱疹	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	真菌感染	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	伝染性単核症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.9%)
	帯状疱疹	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
皮膚・皮膚付属器障害		2 (3.3%)	8 (13.3%)	7 (12.3%)	15 (12.8%)
	皮膚炎	1 (1.7%)	1 (1.7%)	4 (7.0%)	5 (4.3%)
	爪真菌症	0 (0.0%)	2 (3.3%)	1 (1.8%)	3 (2.6%)
	膿疱性皮疹	0 (0.0%)	3 (5.0%)	0 (0.0%)	3 (2.6%)
	ざ瘡	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.9%)
	麦粒腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.9%)
	嵌入爪	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	シラミ寄生	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.9%)
	発疹	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	皮膚乳頭腫	1 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
消化管障害		6 (10.0%)	5 (8.3%)	8 (14.0%)	13 (11.1%)
	胃腸炎	2 (3.3%)	4 (6.7%)	2 (3.5%)	6 (5.1%)
	下痢	1 (1.7%)	0 (0.0%)	2 (3.5%)	2 (1.7%)
	腹痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.9%)
	腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.9%)
	歯肉炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.9%)
	唾液腺炎	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	口内炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.9%)
	アフタ性口内炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.9%)
	口腔内潰瘍形成	2 (3.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	齲歯	1 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳・聴覚障害		4 (6.7%)	9 (15.0%)	3 (5.3%)	12 (10.3%)
	中耳炎	2 (3.3%)	5 (8.3%)	1 (1.8%)	6 (5.1%)
	耳感染	2 (3.3%)	3 (5.0%)	1 (1.8%)	4 (3.4%)
	耳痛	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	外耳炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.9%)
泌尿器系障害		0 (0.0%)	4 (6.7%)	3 (5.3%)	7 (6.0%)
	尿路感染	0 (0.0%)	4 (6.7%)	3 (5.3%)	7 (6.0%)
	膀胱炎	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
眼・視覚障害		0 (0.0%)	4 (6.7%)	0 (0.0%)	4 (3.4%)
	結膜炎	0 (0.0%)	4 (6.7%)	0 (0.0%)	4 (3.4%)
白血球・網内系障害		1 (1.7%)	0 (0.0%)	3 (5.3%)	3 (2.6%)
	リンパ節症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.5%)	2 (1.7%)
	白血球減少症	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.9%)
中枢・末梢神経系障害		0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	頭痛	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
心・血管障害 (一般)		1 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	循環虚脱	1 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

a) (旧) 米国セントコア社が読み替えた WHO-ART の基本語 (PT) 及び器官分類は MedDRA/J (ver17.1) を参考に和訳した.

2.7.6.2.2.4.5 死亡

心停止による1名の死亡が認められたが，医師により治験薬との因果関係は否定された．また，試験終了後に心停止と若年性特発性関節炎の再燃による1名の死亡が認められた．

試験中に死亡した1名（被験者番号：[redacted]は6歳の白人女性で，プラセボ+ 6 mg/kg群に割付けられていた．プラセボを2回投与後，2週投与から約10日後，発熱と頭痛が発現した．入院後，敗血症性ショックのため抗生物質，ドーパミン，メチルプレドニゾロン，浸透圧調整薬の薬物治療を受けた．心臓機能が低下し，心停止となった結果死亡した．医師により治験薬との因果関係は否定された．

試験終了後に死亡した1名（被験者番号：[redacted]）は3 mg/kg群に割付けられ，本剤の投与を20[redacted]に開始し*治験薬投与開始310日後に終了した．*治験薬投与開始401日後に若年性特発性関節炎が再燃し，*治験薬投与開始409日後まで入院した．入院中は抗生物質，メチルプレドニゾロン，セフォタキシム，セフタジジム，アミカシンの薬物治療を受けた．医師により，若年性特発性関節炎の再燃と治験薬との因果関係は否定できないと判断された．この被験者は*治験薬投与開始471日後に治験を中止し，全身型若年性特発性関節炎のための幹細胞移植を待機中，*治験薬投与開始556日後に死亡した．死因は若年性特発性関節炎の再燃と心停止であった．医師は，死亡については治験薬とはおそらく関係ないと判断した．

2.7.6.2.2.4.6 悪性腫瘍

悪性腫瘍は認められなかった．

2.7.6.2.2.4.7 Infusion reaction

Infusion reactionの発現率は，インフリキシマブ投与群で26.5%（31/117名），プラセボ群では8.3%（5/60名）であった．3 mg/kg群では35.0%（21/60名）であり，6mg/kg群での17.5%（10/57名）よりも高かった．インフリキシマブ群で3%以上に認められたInfusion reactionは，嘔吐（3mg/kg群: 5.0%，6mg/kg群: 5.3%），発熱（3mg/kg群: 6.7%，6mg/kg群: 1.8%），頭痛（3mg/kg群: 6.7%，6mg/kg群: 1.8%），低血圧（3mg/kg群: 3.3%，6mg/kg群: 3.5%）であった．

2.7.6.2.2.4.8 自己免疫疾患

52週までに抗核抗体が陽性となった被験者の割合は，3 mg/kg群で14.8%，プラセボ群で0.0%，6 mg/kg群で2.2%であった．また，52週までに二本鎖DNA抗体が陽性となった被験者は，すべて3 mg/kg群（13.0%）であった．

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.2.2.5 抗インフリキシマブ抗体（ATI）

ATIが陽性となった被験者の割合は，25.5%（26/102名）であった．ATI陽性の発現率は3 mg/kg群では37.7%（20/53名），6 mg/kg群では12.2%（6/49名）を上回った．ATI陽性例では，陰性又は評価不能と比べて投与時反応の発現率が高かった．ATI値は3 mg/kg群の方が6 mg/kg群よりも高かった．

2.7.6.2.2.6 薬物動態

インフリキシマブ3 mg/kg又はインフリキシマブ6 mg/kgの反復投与後の血清中インフリキシマブ濃度は用量依存的であった．

インフリキシマブ3 mg/kgの投与はインフリキシマブ6 mg/kgの投与よりもクリアランスは高く，半減期は短かった．

インフリキシマブ3 mg/kg+MTX投与群では36週から44週の間に，半数以上の被験者で次の投与を受けるまでの血清中インフリキシマブ濃度が検出限界未満となった．

薬物動態パラメータでは，プラセボ/インフリキシマブ6 mg/kg+MTX投与群のCmax（中央値）は155.26 μg/mL，MRT（中央値）は13.69 day，CL（中央値）は4.9 mL/day/kg，V_{ss}（中央値）は63.55 mL/kg，$t_{1/2}$（中央値）は9.49 dayであった．インフリキシマブ3 mg/kg +MTX投与群のC_{max}（中央値）は76.61 μg/mL，MRT（中央値）は9.99 day，CL（中央値）は5.83 mL/day/kg，V_{ss}（中央値）は58.46 mL/kg，$t_{1/2}$（中央値）は6.92 dayであった．

2.7.6.2.3 結論

有効性評価では，主要な項目である14週でACR-pedi 30を達成した被験者の割合はインフリキシマブ3 mg/kg+MTX投与群がプラセボ/インフリキシマブ6 mg/kg+MTX投与群を上回り，その割合の差は統計学的な有意差に近かった．安全性評価では，これまでの試験で認められたものと発現傾向や発現率が異なることはなく，3 mg/kg投与及び6 mg/kg投与ともに安全性プロファイルは良好であった．薬物動態評価では，インフリキシマブ3 mg/kg又はインフリキシマブ6 mg/kgの反復投与後の血清中インフリキシマブ濃度は用量依存的であった．

2.7.6.3 海外試験（試験番号：0168T23）[添付資料：5.3.5.4.2]

2.7.6.3.1 試験方法

表 2.7.6.3－1 試験方法

項目	内容
試験課題名	A Multicenter Study of Anti-TNFα Chimeric Monoclonal Antibody (Infliximab) in the Treatment of Pediatric Patients with Active Crohn's Disease
試験計画番号	C0168T23
目的	主要目的 小児クローン病患者にインフリキシマブ（1，5 又は 10 mg/kg）を単回投与して薬物動態評価を行い，成人クローン病患者の試験データと比較検討する． 副次目的 小児クローン病患者におけるインフリキシマブの安全性及び有効性を予備的に検討する．
開発のフェーズ	第 I／II 相試験
試験デザイン	多施設，ランダム化，dose-blinded 単回投与試験
試験方法	21 名の小児クローン病患者をインフリキシマブ 1 ，5 又は 10 mg/kg の 3 群にランダムに割付けた．インフリキシマブを単回投与し，20 週間の評価を行った．20 週の評価終了後，インフリキシマブ 5 mg/kg の 8 回（48 週間）の投与を可能とした．
被験者数	(1) 単回投与 計画された目標被験者数：21 名 割付被験者数：21 名（1 mg/kg 群：6 名，5 mg/kg 群：7 名，10 mg/kg 群：8 名） (2) 再投与 8 名
診断及び組み入れ基準	(1) 8 歳以上 17 歳以下の男女 (2) CDAI が 200 以上（小児用ヘマトクリット値を使用），又は PCDAI が 30 以上 (3) 大腸炎，回腸炎又は回腸大腸炎が X 線撮影，内視鏡検査により確認され，少なくとも 6 ヶ月間の罹病期間を有するクローン病患者 (4) 以下のうち 1 つを満たす患者 1) 経口ステロイドを 40 mg/日以下（プレドニゾン換算）又はブデソニド換算 3～9 mg/日を使用しているにもかかわらず活動性を示す患者．経口ステロイドはスクリーニング前少なくとも 2 ヶ月間使用し，少なくとも 3 週間前から投与量は 10 mg/日以上で一定でなければならない． 2) アザチオプリン（少なくとも 1.5 mg/kg），又は 6-メルカプトプリン（少なくとも 0.8 mg/kg）を使用しているにもかかわらず活動性を示す患者．これらの薬剤は，スクリーニング前少なくとも 4 ヶ月間は使用しており，スクリーニング前少なくとも 8 週間は投与量が一定でなければならない． 3) メトトレキサート（筋注，皮下注射又は経口）を少なくとも 10 mg/m^2/週使用しているにもかかわらず活動性を示す患者．メトトレキサートは，スクリーニング前少なくとも 4 ヶ月間使用し，少なくとも 6 週間

	は投与量が一定でなければならない. 4) 登録前にシクロスポリン（4 mg/kg/日以上），又はタクロリムス（0.15～0.2 mg/kg/日）の 2 週間の治療で効果不十分の患者 (5) アミノサリチル酸を使用している場合，少なくとも 2 ヶ月以上前から使用経験があり，少なくともスクリーニング前 4 週間は投与量が一定の患者. (6) 抗生物質を使用している場合，スリーニング前少なくとも 4 週間は投与量が一定の患者.（尿路感染症などクローン病以外の治療に使用する場合は除く） (7) アミノサリチル酸，ステロイド，アザチオプリン／6-メルカプトプリン，メトトレキサート，シクロスポリン，抗生物質を使用しない場合，これら薬剤は少なくともスクリーニングの 4 週以上前に中止している患者. (8) 経口又は経管栄養を行う場合，スクリーニング前少なくとも 4 週間は投与量が一定の患者. (9) スクリーニング臨床検査値が以下の基準を満たす患者 1) ヘモグロビン　8.5 g/dL 以上 2) 白血球数　$3.5x10^9$/L 以上 3) 好中球数　$1.5x10^9$/L 以上 4) 血小板数　$100x10^9$/L 以上 5) AST，ALP　正常範囲上限の 3 倍以内 (10) 来院スケジュールや治験実施計画書記載事項を遵守できる患者 (11) スクリーニング前に患者又は必要に応じて患者の親，保護者から同意が取得されている．親又は保護者による同意取得がされた場合，患者は試験内容を理解した上で書類に連署する. (12) 妊娠可能な場合，最終投与後 6 ヶ月間は適切な避妊法（禁欲，経口避妊薬，IUD，殺精子剤を用いたバリア法，又は避妊手術）を用いなければならない.
被験薬，対照薬	インフリキシマブ （凍結乾燥品）：インフリキシマブ 100 mg を含有する 20 mL バイアル
用法・用量，投与期間	(1) 単回投与 1，5，又は 10 mg/kg のいずれかを単回投与し，20 週間の評価を行う. (2) 再投与 オープンラベルにて 5 mg/kg を 48 週間にわたり 8 回投与する.
試験期間	単回投与 投与期間：単回，評価期間 20 週間 再投与 投与期間：48 週間
評価項目	有効性評価項目 (1) 主要評価項目 1) Modified CDAI（観察期間からの変化量） 2) PCDAI（観察期間からの変化量） 3) CRP（観察期間からの変化量） 4) ESR（観察期間からの変化量） (2) 安全性評価項目 1) 有害事象 2) 臨床検査

	3) バイタルサイン 4) 抗核抗体及び二本鎖 DNA 抗体 5) 抗インフリキシマブ抗体（ATI） (3) 薬物動態 1) 血清中インフリキシマブ濃度 2) 薬物動態パラメータ
検査・観察スケジュール	単回投与後 20 週間の検査・観察スケジュールを［表 2.7.6.3－2］に示した.
統計手法	少数例のため形式的な統計解析は行わず，投与群ごとに有効性，安全性，薬物動態をまとめた.
試験実施施設	7 施設（アメリカ 4 施設，オランダ 2 施設，スイス 1 施設）
試験実施期間	(1) 単回投与：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (2) 再投与：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

表 2.7.6.3－2 検査・観察スケジュール

Table 1 Flow chart through week 20 for study C0168T23

	Treatment								
	Prescreen	Screen	Wk 0	Wk 1	Wk 2	Wk 4	Wk 8	Wk 12	Wk 20
Consent	X								
Infusion			X						
Demography & history		X							
Physical exam		X				X			X
Chest radiograph		X							
Vital Signs		X	X[a]			X			X
Height		X		X	X	X	X	X	X
Weight		X	X[b]	X	X	X	X	X	X
Modified CDAI/PCDAI[c]		X		X	X	X	X	X	X
Physicians global assessment		X		X	X	X	X	X	X
Fistula(e) exam[d]		X		X	X	X	X	X	X
CRP			X[b]	X	X	X	X	X	X
ESR		X		X	X	X	X	X	X
Endoscopy			X[e]			X[f]			
Hematology		X		X	X	X	X	X	X
Chemistry		X		X	X	X	X	X	X
Urinalysis		X		X	X	X	X	X	X
Pregnancy test		X							
Stool culture		X							
ANA (dsDNA)			X[b]				X		X
Infliximab concentration			X[g]	X	X	X	X	X	X
Antibodies to infliximab			X[b]			X[h]	X[h]	X[h]	X

[a] Vital signs obtained prior to infusion, every 30 minutes during infusion, and every 30 minutes for 1 hour after infusion.
[b] Obtained preinfusion.
[c] For modified CDAI, diary cards were to be completed for 7 days prior to screening visit and for 7 days prior to each study visit.
[d] Performed each visit, if applicable.
[e] Baseline (prior to infusion) endoscopy could have been performed anytime within 6 weeks prior to week-0 infusion but not during the week that the screening modified CDAI/PCDAI data were being collected.
[f] Week-4 endoscopy was to be performed within 2 weeks after the week-4 study visit.
[g] Obtained preinfusion and 1 hour after end of infusion.
[h] No additional blood were to be drawn for these samples.

2.7.6.3.2 要約

(1) 被験者の内訳

各投与群の被験者の内訳を[表 2.7.6.3－3]に示した. 7 施設から 21 名が試験に参加し, 1, 5, 10 mg/kg 群の 3 群に割付けられた. 試験を中止した被験者はなかった. なお, 21 名のうち, 7 名がプロトコールから逸脱して市販のレミケードの追加投与を受けた.

表 2.7.6.3－3 各投与群の被験者内訳

	1 mg/kg 群	5 mg/kg 群	10 mg/kg 群	計
割付被験者数	6	7	8	21

(2) 被験者背景

21 名の被験者背景を [表 2.7.6.3－4] に示した. 年齢（中央値）は 15 歳, 範囲は 11 歳から 17 歳で, 13 歳未満が 19.0%（4/21 名）, 13 歳以上が 81.0%（17/21 名）であった. 人種は白人が 90.5%（19/21 名）, 黒人が 9.5%（2/21 名）, 性別は男性が 71.4%（15/21 名）, 女性が 28.6%（6/21 名）であった.

クローン病の罹病期間（中央値）は 3.8 年, 範囲は 1.0 年から 9.0 年であった. 14.3%（3/21 名）に手術歴があり, また 33.3%（7/21 名）が排膿性瘻孔を有していた. 観察期間の modified CDAI（中央値）は 322, PCDAI（中央値）は 43 であった. 病態の活動性に対する医師の総合評価は「中等度」が 42.9%（9/21 名）,「高度」が 57.1%（12/21 名）であった. 内視鏡重症度スコア（中央値）は 8.5, ESR（中央値）は 29 mm/hr, CRP（中央値）は 1.0 mg/dL であった. Modified CDAI, PCDAI, ESR, CRP, 医師の総合評価のそれぞれのデータが示すように, 1 mg/kg 群が他の投与群よりクローン病の活動性が高かった.

表 2.7.6.3－4 被験者背景

		1 mg/kg 群	5 mg/kg 群	10 mg/kg 群	計
被験者数		6	7	8	21
年齢（歳）	評価被験者数	6	7	8	21
	平均±SD	14.3 ± 1.9	15.3 ± 1.7	14.3 ± 2.1	14.6 ± 1.9
	中央値	14.0	15.0	14.5	15.0
	四分位範囲	13.0～ 16.0	15.0～ 17.0	12.5～ 16.0	13.0～ 16.0
	範囲	12.0～ 17.0	12.0～ 17.0	11.0～ 17.0	11.0～ 17.0
体重（kg）	評価被験者数	6	7	8	21
	平均±SD	48.5 ± 21.2	49.7 ± 16.9	51.3 ± 8.0	50.0 ± 14.9
	中央値	47.1	45.1	54.8	49.1
	四分位範囲	34.5～ 51.0	32.2～ 61.5	46.0～ 57.4	43.0～ 57.2
	範囲	24.7～ 86.8	31.1～ 78.1	35.6～ 58.3	24.7～ 86.8
身長（cm）	評価被験者数	6	7	8	21
	平均±SD	159.7 ± 16.2	157.5 ± 10.0	153.6 ± 17.7	156.6 ± 14.6
	中央値	165.1	159.0	154.0	159.0
	四分位範囲	149.9～ 168.8	151.4～ 165.7	143.5～ 167.7	150.0～ 166.5
	範囲	132.1～ 177.3	140.0～ 168.4	122.5～ 175.5	122.5～ 177.3

表 2.7.6.3－4 被験者背景（続き）

		1 mg/kg 群	5 mg/kg 群	10 mg/kg 群	計
被験者数		6	7	8	21
人種	評価被験者数	6	7	8	21
	白人	5 (83.3%)	6(85.7%)	8 (100.0%)	19 (90.5%)
	黒人	1 (16.7%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	2 (9.5%)
	アジア人	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	その他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
性別	評価被験者数	6	7	8	21
	男性	3 (50.0%)	5 (71.4%)	7 (87.5%)	15 (71.4%)
	女性	3 (50.0%)	2 (28.6%)	1 (12.5%)	6 (28.6%)
クローン病罹病期間（年）	評価被験者数	6	7	8	21
	平均±SD	2.6 ± 1.5	4.8 ± 2.7	4.4 ± 2.0	4.0 ± 2.2
	中央値	2.1	3.8	4.1	3.8
	四分位範囲	1.5～ 4.1	3.3～ 7.1	2.9～ 5.1	2.5～ 4.9
	範囲	1.2～ 4.9	1.0～ 9.0	2.5～ 8.5	1.0～ 9.0
病型	評価被験者数	6	7	8	21
	小腸型	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	大腸型	1 (16.7%)	2 (28.6%)	4 (50.0%)	7 (33.3%)
	小腸大腸型	5 (83.3%)	5 (71.4%)	4 (50.0%)	14 (66.7%)
	胃十二指腸型	4 (66.7%)	1 (14.3%)	2 (25.0%)	7 (33.3%)
手術歴	評価被験者数	6	7	8	21
	あり	0 (0.0%)	3 (42.9%)	0 (0.0%)	3 (14.3%)
腸管外への症状発現	評価被験者数	6	7	8	21
	あり	5 (83.3%)	6 (85.7%)	5 (62.5%)	16 (76.2%)
排膿性瘻孔	評価被験者数	6	7	8	21
	あり	2 (33.3%)	4 (57.1%)	1 (12.5%)	7 (33.3%)
Modified CDAI	評価被験者数	5	7	8	20
	平均±SD	421 ± 100	335 ± 112	299 ± 70	342 ± 101
	中央値	455	317	312	322
	四分位範囲	322～ 501	275～ 346	255～ 341	286～ 377
	範囲	306～ 519	205～ 566	175～ 404	175～ 566
PCDAI	評価被験者数	6	7	8	21
	平均±SD	52 ± 17	48 ± 12	40 ± 6	46 ± 12
	中央値	56	45	41	43
	四分位範囲	35～ 63	38～ 55	35～ 45	35～ 53
	範囲	30～ 73	35～ 70	30～ 48	30～ 73
病態の活動性に対する医師の総合評価	評価被験者数	6	7	8	21
	なし	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	軽度	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	中等度	1 (16.7%)	3 (42.9%)	5 (62.5%)	9 (42.9%)
	高度	5 (83.3%)	4 (57.1%)	3 (37.5%)	12 (57.1%)
内視鏡重症度スコア	評価被験者数	4	3	6	13
	平均±SD	6.8 ± 3.2	9.5 ± 0.9	5.3 ± 3.4	6.8 ± 3.2
	中央値	7.8	10.0	5.7	8.5
	四分位範囲	4.5～ 9.1	8.5～ 10.0	2.3～ 8.8	4.8～ 9.1
	範囲	2.4～ 9.2	8.5～ 10.0	0.6～ 8.9	0.6～ 10.0
ESR (mm/hr)	評価被験者数	5	6	6	17
	平均±SD	48 ± 14	36 ± 28	25 ± 6	35 ± 20
	中央値	52	33	23	29
	四分位範囲	50～ 53	10～ 42	20～ 29	22～ 50
	範囲	24～ 60	10～ 86	18～ 34	10～ 86

表 2.7.6.3－4 被験者背景（続き）

		1 mg/kg 群	5 mg/kg 群	10 mg/kg 群	計
被験者数		6	7	8	21
CRP (mg/dL)	評価被験者数	6	7	8	21
	平均±SD	4.4 ± 3.3	2.6 ± 3.8	1.1 ± 1.5	2.6 ± 3.1
	中央値	4.2	0.8	0.4	1.0
	四分位範囲	1.3～ 7.1	0.1～ 7.2	0.2～ 2.1	0.4～ 3.6
	範囲	1.1～ 8.3	0.0～ 8.9	0.0～ 3.6	0.0～ 8.9

観察期間におけるクローン病治療薬を［表 2.7.6.3－5］に示した．21 名すべてが治療薬を使用していた．ステロイドは 90.5%（19/21 名）が使用しており，このうち 47.4%（9/19 名）が 1 日 20 mg を超えていた．6-メルカプトプリン又はアザチオプリンは 57.1%（12/21 名），アミノサリチル酸類は 81.0%（17/21 名）がそれぞれ使用していた．

表 2.7.6.3－5 観察期間におけるクローン病治療薬

		1 mg/kg 群	5 mg/kg 群	10 mg/kg 群	計
被験者数		6	7	8	21
治療薬あり		6 (100.0%)	7 (100.0%)	8 (100.0%)	21 (100.0%)
ステロイド	使用あり	6 (100.0%)	7 (100.0%)	6 (75.0%)	19 (90.5%)
	≦20mg/day P.Eq	3 (50.0%)	5 (71.4%)	2 (33.3%)	10 (52.6%)
	＞20mg/day P.Eq	3 (50.0%)	2 (28.6%)	4 (66.7%)	9 (47.4%)
	坐剤	2 (33.3%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	3 (14.3%)
ステロイド投与量 (P.Eq)	評価被験者数	6	7	6	19
	平均±SD	0.6 ± 0.3	0.5 ± 0.2	0.5 ± 0.3	0.5 ± 0.2
	中央値	0.6	0.5	0.5	0.5
	四分位範囲	0.4～ 0.6	0.3～ 0.7	0.3～ 0.7	0.4～ 0.7
	範囲	0.4～ 1.2	0.3～ 0.9	0.1～ 0.9	0.1～ 1.2
アザチオプリン／6-メルカプトプリン		4 (66.7%)	3 (42.9%)	5 (62.5%)	12 (57.1%)
メトトレキサート		0 (0.0%)	1 (14.3%)	2 (25.0%)	3 (14.3%)
シクロスポリン又はタクロリムス		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
アミノサリチル酸	使用あり	5 (83.3%)	6 (85.7%)	6 (75.0%)	17 (81.0%)
	経口	5 (83.3%)	6 (85.7%)	6 (75.0%)	17 (81.0%)
	坐剤	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
抗生剤		2 (33.3%)	4 (57.1%)	1 (12.5%)	7 (33.3%)
止瀉剤		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
麻薬性及びオピオイド性鎮痛剤		1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
非麻薬性鎮痛剤及び解熱剤		1 (16.7%)	3 (42.9%)	2 (25.0%)	6 (28.6%)

P.Eq：プレドニゾン換算

(3) 有効性

1) 主要評価項目：

(a) Modified CDAI（観察期間からの変化量）

観察期間からの Modified CDAI 変化量を［表 2.7.6.3－6］に示した．全体の変化量（中央値）は 1 週で－112 ポイント，2 週で－136 ポイントであり，その効果はほぼ 8 週間持続した．投与量増加に伴う効果の上昇は認められなかった．

表 2.7.6.3－6 Modified CDAI（観察期間からの変化量）

		1 mg/kg 群	5 mg/kg 群	10 mg/kg 群	計
最大変化量	評価被験者数	5	7	8	20
	平均±SD	-210 ± 109	-171 ± 79	-162 ± 84	-177 ± 87
	中央値	-212	-148	-148	-160
	四分位範囲	-242～ -179	-198～ -123	-189～ -104	-205～ -116
	範囲	-359～ -57	-336～ -100	-344～ -74	-359～ -57
1 週	評価被験者数	4	7	8	19
	平均±SD	-190 ± 118	-105 ± 81	-91 ± 28	-117 ± 80
	中央値	-158	-131	-85	-112
	四分位範囲	-266～ -115	-150～ -37	-116～ -69	-145～ -74
	範囲	-359～ -85	-209～ 35	-133～ -56	-359～ 35
2 週	評価被験者数	5	6	8	19
	平均±SD	-147 ± 105	-150 ± 107	-118 ± 58	-135 ± 85
	中央値	-139	-140	-117	-136
	四分位範囲	-203～ -122	-160～ -117	-171～ -63	-181～ -72
	範囲	-276～ 7	-336～ -7	-194～ -45	-336～ 7
4 週	評価被験者数	5	6	5	16
	平均±SD	-133 ± 102	-146 ± 96	-99 ± 71	-127 ± 87
	中央値	-119	-133	-83	-118
	四分位範囲	-179～ -55	-153～ -100	-159～ -55	-169～ -55
	範囲	-283～ -28	-323～ -36	-183～ -15	-323～ -15
8 週	評価被験者数	4	5	7	16
	平均±SD	-119 ± 78	-95 ± 59	-116 ± 113	-110 ± 85
	中央値	-132	-85	-109	-99
	四分位範囲	-181～ -57	-105～ -52	-173～ -62	-172～ -57
	範囲	-191～ -22	-190～ -43	-297～ 66	-297～ 66
12 週	評価被験者数	4	6	6	16
	平均±SD	-128 ± 79	-54 ± 103	-89 ± 142	-85 ± 111
	中央値	-121	-61	-61	-74
	四分位範囲	-195～ -61	-119～ 57	-137～ 20	-157～ -1
	範囲	-212～ -57	-198～ 58	-344～ 49	-344～ 58
20 週	評価被験者数	2	4	3	9
	平均±SD	-204 ± 54	-110 ± 39	6 ± 94	-92 ± 100
	中央値	-204	-111	1	-85
	四分位範囲	-242～ -165	-144～ -77	-85～ 103	-148～ -71
	範囲	-242～ -165	-148～ -71	-85～ 103	-242～ 103

(b) PCDAI（観察期間からの変化量）

観察期間からのPCDAI変化量を[表 2.7.6.3－7]に示した. PCDAIの変化量（中央値）は1週で－17.5ポイント,2週では－22.5ポイントとなり,2週で最も減少した. その後, 変化量（中央値）は12週まで－15.0ポイントで一定していた. 3群間で明らかな用量反応は認められなかった.

表 2.7.6.3－7 PCDAI（観察期間からの変化量）

		1 mg/kg 群	5 mg/kg 群	10 mg/kg 群	計
最大変化量	評価被験者数	6	7	8	21
	平均±SD	-27.5 ± 8.4	-29.6 ± 8.3	-25.3 ± 6.0	-27.4 ± 7.4
	中央値	-26.3	-25.0	-23.8	-25.0
	四分位範囲	-32.5～ -25.0	-35.0～ -22.5	-27.5～ -22.5	-32.5～ -22.5
	範囲	-40.0～ -15.0	-45.0～ -22.5	-37.5～ -17.5	-45.0～ -15.0
1週	評価被験者数	4	7	6	17
	平均±SD	-25.0 ± 7.4	-20.7 ± 11.2	-14.2 ± 3.0	-19.4 ± 8.9
	中央値	-26.3	-17.5	-13.8	-17.5
	四分位範囲	-30.0～ -20.0	-30.0～ -15.0	-17.5～ -12.5	-25.0～ -15.0
	範囲	-32.5～ -15.0	-40.0～ -5.0	-17.5～ -10.0	-40.0～ -5.0
2週	評価被験者数	5	5	8	18
	平均±SD	-24.0 ± 9.5	-26.0 ± 14.6	-20.3 ± 9.3	-22.9 ± 10.6
	中央値	-25.0	-25.0	-22.5	-22.5
	四分位範囲	-27.5～ -15.0	-32.5～ -22.5	-23.8～ -18.8	-27.5～ -17.5
	範囲	-37.5～ -15.0	-45.0～ -5.0	-32.5～ 0.0	-45.0～ 0.0
4週	評価被験者数	6	6	5	17
	平均±SD	-16.3 ± 14.0	-23.3 ± 10.4	-12.5 ± 6.1	-17.6 ± 11.2
	中央値	-11.3	-26.3	-10.0	-15.0
	四分位範囲	-25.0～ -7.5	-30.0～ -15.0	-17.5～ -10.0	-25.0～ -7.5
	範囲	-40.0～ -2.5	-35.0～ -7.5	-20.0～ -5.0	-40.0～ -2.5
8週	評価被験者数	4	5	7	16
	平均±SD	-14.4 ± 13.1	-10.5 ± 9.7	-18.9 ± 13.6	-15.2 ± 12.2
	中央値	-11.3	-15.0	-22.5	-15.0
	四分位範囲	-23.8～ -5.0	-15.0～ -7.5	-30.0～ -5.0	-23.8～ -6.3
	範囲	-32.5～ -2.5	-20.0～ 5.0	-37.5～ 0.0	-37.5～ 5.0
12週	評価被験者数	4	7	6	17
	平均±SD	-15.0 ± 11.0	-9.3 ± 15.5	-14.2 ± 11.3	-12.4 ± 12.6
	中央値	-15.0	-5.0	-15.0	-15.0
	四分位範囲	-23.8～ -6.3	-25.0～ 5.0	-17.5～ -12.5	-22.5～ -2.5
	範囲	-27.5～ -2.5	-27.5～ 10.0	-30.0～ 5.0	-30.0～ 10.0
20週	評価被験者数	4	4	3	11
	平均±SD	-13.8 ± 17.4	-13.1 ± 15.5	-3.3 ± 9.5	-10.7 ± 14.2
	中央値	-13.8	-8.8	-7.5	-7.5
	四分位範囲	-28.8～ 1.3	-23.8～ -2.5	-10.0～ 7.5	-27.5～ 0.0
	範囲	-30.0～ 2.5	-35.0～ 0.0	-10.0～ 7.5	-35.0～ 7.5

(c) CRP（観察期間からの変化量）

観察期間からの CRP 変化量を［表 2.7.6.3－8］に示した．観察期間と比較して，1 週の変化量が最も大きかった．3 群間で明らかな用量反応は認められなかった．

表 2.7.6.3－8 CRP（観察期間からの変化量）

		1 mg/kg 群	5 mg/kg 群	10 mg/kg 群	計
最大変化値	評価被験者数	6	7	8	21
	平均±SD	-3.0 ± 3.0	-2.4 ± 3.6	-1.0 ± 1.5	-2.0 ± 2.8
	中央値	-1.4	-0.6	-0.2	-0.7
	四分位範囲	-6.2～ -0.7	-6.8～ -0.1	-1.9～ -0.1	-3.0～ -0.2
	範囲	-7.4～ -0.7	-8.3～ 0.3	-3.5～ 0.2	-8.3～ 0.3
1 週	評価被験者数	6	7	8	21
	平均±SD	-2.1 ± 3.3	-2.3 ± 3.6	-0.9 ± 1.3	-1.7 ± 2.8
	中央値	-1.2	-0.6	-0.2	-0.6
	四分位範囲	-5.9～ -0.3	-6.8～ 0.2	-1.7～ 0.0	-2.6～ -0.1
	範囲	-6.2～ 2.1	-8.3～ 0.3	-3.3～ 0.2	-8.3～ 2.1
2 週	評価被験者数	5	7	8	20
	平均±SD	-0.3 ± 3.0	-2.1 ± 3.3	-0.8 ± 1.5	-1.1 ± 2.6
	中央値	-0.8	-0.5	-0.1	-0.3
	四分位範囲	-1.9～ 0.2	-5.8～ 0.2	-1.8～ 0.0	-2.4～ 0.1
	範囲	-3.5～ 4.6	-7.9～ 0.3	-3.3～ 0.4	-7.9～ 4.6
4 週	評価被験者数	6	7	7	20
	平均±SD	1.4 ± 5.8	-1.5 ± 2.8	-0.4 ± 1.4	-0.3 ± 3.7
	中央値	-0.7	-0.2	0.0	-0.2
	四分位範囲	-1.9～ 0.6	-4.6～ 0.3	-0.6～ 0.4	-1.4～ 0.4
	範囲	-2.2～ 13.1	-6.2～ 1.2	-3.5～ 0.7	-6.2～ 13.1
8 週	評価被験者数	4	6	7	17
	平均±SD	-1.2 ± 1.8	0.9 ± 2.3	-0.5 ± 1.5	-0.2 ± 1.9
	中央値	-0.5	0.2	-0.2	-0.2
	四分位範囲	-2.2～ -0.2	-0.6～ 1.1	-0.7～ 0.5	-0.6～ 0.3
	範囲	-3.9～ 0.0	-0.9～ 5.3	-3.5～ 1.0	-3.9～ 5.3
12 週	評価被験者数	5	7	7	19
	平均±SD	-0.9 ± 0.7	1.5 ± 3.1	0.0 ± 1.7	0.3 ± 2.3
	中央値	-0.7	0.4	0.0	-0.2
	四分位範囲	-0.9～ -0.6	-0.8～ 4.7	-0.3～ 1.7	-0.8～ 1.7
	範囲	-2.1～ -0.3	-2.8～ 4.8	-3.2～ 1.8	-3.2～ 4.8
20 週	評価被験者数	5	5	4	14
	平均±SD	-1.6 ± 3.4	0.1 ± 0.4	1.0 ± 1.9	-0.3 ± 2.4
	中央値	-0.7	0.3	0.7	-0.2
	四分位範囲	-1.3～ -0.5	-0.4～ 0.4	-0.4～ 2.5	-0.7～ 0.4
	範囲	-7.4～ 1.7	-0.4～ 0.4	-0.8～ 3.5	-7.4～ 3.5

(d) ESR（観察期間からの変化量）

観察期間からの ESR 変化量を［表 2.7.6.3－9］に示した．3 群間で明らかな用量反応は認められなかった．すべての群において 2 週で最も減少したが，8 週までに変化量は小さくなり，それ以降は観察期間の値をわずかに上回った．

表 2.7.6.3－9 ESR（観察期間からの変化量）

		1 mg/kg 群	5 mg/kg 群	10 mg/kg 群	計
最大変化量	評価被験者数	5	6	6	17
	平均±SD	-23 ± 12	-19 ± 15	-15 ± 4	-19 ± 11
	中央値	-25	-15	-14	-16
	四分位範囲	-31～ -18	-34～ -7	-16～ -12	-25～ -11
	範囲	-35～ -4	-38～ -4	-23～ -11	-38～ -4
1 週	評価被験者数	4	6	4	14
	平均±SD	-7 ± 4	-11 ± 16	-9 ± 3	-9 ± 10
	中央値	-6	-10	-10	-8
	四分位範囲	-9～ -4	-22～ 3	-12～ -7	-12～ -5
	範囲	-12～ -3	-34～ 8	-12～ -6	-34～ 8
2 週	評価被験者数	5	5	6	16
	平均±SD	-3 ± 12	-19 ± 15	-14 ± 5	-12 ± 13
	中央値	3	-22	-13	-12
	四分位範囲	-10～ 4	-29～ -5	-16～ -12	-22～ -4
	範囲	-22～ 8	-38～ -2	-23～ -7	-38～ 8
4 週	評価被験者数	5	6	5	16
	平均±SD	-11 ± 16	-12 ± 7	-8 ± 7	-11 ± 10
	中央値	-6	-12	-11	-10
	四分位範囲	-18～ -4	-17～ -6	-12～ -4	-17～ -4
	範囲	-35～ 7	-22～ -4	-15～ 2	-35～ 7
8 週	評価被験者数	4	6	5	15
	平均±SD	-5 ± 12	8 ± 16	1 ± 12	2 ± 14
	中央値	-8	6	2	1
	四分位範囲	-13～ 3	-7～ 21	-8～ 2	-9～ 12
	範囲	-15～ 12	-10～ 30	-9～ 20	-15～ 30
12 週	評価被験者数	4	6	5	15
	平均±SD	-10 ± 13	8 ± 20	12 ± 17	5 ± 19
	中央値	-11	-4	11	-1
	四分位範囲	-21～ 2	-5～ 25	-1～ 23	-5～ 23
	範囲	-22～ 4	-5～ 40	-7～ 35	-22～ 40
20 週	評価被験者数	4	5	3	12
	平均±SD	-13 ± 19	12 ± 16	1 ± 13	1 ± 19
	中央値	-15	7	6	5
	四分位範囲	-28～ 3	3～ 18	-13～ 11	-9～ 11
	範囲	-31～ 10	-4～ 38	-13～ 11	-31～ 38

2) 副次評価項目

副次評価項目の結果から以下のことが示された.

(a) 20 週までに寛解に至った被験者は 21 名中 10 名 (47.6%) であり, 5 mg/kg 群と 10 mg/kg 群で多かった.

(b) 20 週までのいずれかの評価時点において全被験者で改善が認められた.

(c) 4 週における内視鏡重症度スコアの観察期間からの変化量は, 4 週における modified CDAI や PCDAI の観察期間からの変化量と正の相関が認められた.

(d) 4 週には 7 名中 6 名 (86%) で排膿性瘻孔の完全閉鎖が認められ, 全被験者いずれかの評価時点で瘻孔の完全閉鎖が認められた.

(4) 安全性

1) 有害事象

(a) 有害事象

20 週までに認められた有害事象について[表 2.7.6.3－10]に示した. 1, 5 又は 10 mg/kg の単回投与で認められた有害事象の発現率は 85.7% (18/21 名) であった. 発現率が高かった有害事象はクローン病, 悪心, 上気道感染, 嘔吐であった. 3 群間で有害事象の発現率に大きな差は認められなかった.

表 2.7.6.3－10 20週までに認められた有害事象 a)

	Dose of Infliximab			All Treated
	1mg/kg	5mg/kg	10mg/kg	Patients b
Pts enrolled	6	7	8	21
Avg weeks of follow-up	17.7	19.3	16.8	20.3
Pts with 1 or more adverse experience	6 (100.0%)	6 (85.7%)	6 (75.0%)	19 (90.5%)
PT transformed in MedDRA/J version 17.1				
クローン病	3 (50.0%)	1 (14.3%)	2 (25.0%)	8 (38.1%)
悪心	3 (50.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	6 (28.6%)
上気道感染	1 (16.7%)	3 (42.9%)	2 (25.0%)	6 (28.6%)
嘔吐	3 (50.0%)	1 (14.3%)	1 (12.5%)	5 (23.8%)
腹痛	2 (33.3%)	1 (14.3%)	1 (12.5%)	4 (19.0%)
肝機能異常	0 (0.0%)	2 (28.6%)	1 (12.5%)	3 (14.3%)
感染	1 (16.7%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	3 (14.3%)
カンジダ感染	1 (16.7%)	1 (14.3%)	1 (12.5%)	3 (14.3%)
頭痛	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	2 (9.5%)
膵炎	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	2 (9.5%)
脱水	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (9.5%)
副鼻腔炎	0 (0.0%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	2 (9.5%)
骨折	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (9.5%)
インフルエンザ（Flu Syndrome）	1 (16.7%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	2 (9.5%)
脱毛症	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
皮膚真菌感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (4.8%)
そう痒症	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
発疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
皮膚線条	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
注射部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (4.8%)
関節炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (4.8%)
ジストニア	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
食欲減退	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
不安	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
不眠症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (4.8%)
自殺企図	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (4.8%)
結膜炎	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
眼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
胃腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (4.8%)
深部静脈血栓症	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
循環虚脱	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
呼吸困難	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
鼻炎	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
貧血	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
疲労	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (4.8%)
発熱	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (4.8%)
疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (4.8%)
中耳炎	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
皮膚乾燥	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
血腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (4.8%)
蜂巣炎	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
インフルエンザ（Influenza）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (4.8%)
虫垂炎	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
好中球減少症	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
せつ	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)

a)（旧）米国セントコア社が読み替えた WHO-ART の基本語（PT）及び器官分類は MedDRA/J（ver17.1）を参考に和訳した

b) 再投与後に認められた重篤な有害事象については「計」の欄でのみ示した.

(b) 副作用

20 週までに認められた副作用を［表 2.7.6.3－11］に示した．1，5 又は 10 mg/kg の単回投与の副作用は 19.0%（4/21 名）に認められ，上気道感染，膵炎，副鼻腔炎，虫垂炎であった．

表 2.7.6.3－11 20 週までに認められた副作用 [a)]

	Dose of Infliximab			All Treated
	1mg/kg	5mg/kg	10mg/kg	Patients[b]
Pts enrolled	6	7	8	21
Avg weeks of follow-up	17.7	19.3	16.8	20.3
Pts with 1 or more reasonably related adverse experience	1 (16.7%)	3 (42.9%)	0 (0.0%)	4 (19.0%)
PT transformed in MedDRA/J version 17.1				
上気道感染	1 (16.7%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	2 (9.5%)
膵炎	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
副鼻腔炎	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
虫垂炎	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)

a)（旧）米国セントコア社が読み替えた WHO-ART の基本語（PT）及び器官分類は MedDRA/J（ver17.1）を参考に和訳した

b) 再投与後に認められた重篤な有害事象については「計」の欄でのみ示した．

2) 重篤な有害事象

(a) 重篤な有害事象

20 週までに認められた重篤な有害事象について［表 2.7.6.3－12］に示した．1，5 又は 10 mg/kg の単回投与で認められた重篤な有害事象は 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．また，投与群間において，重篤な有害事象の発現率に大きな差は認められなかった．

再投与後に発現した事象は，膵炎 1 名，クローン病 2 名，循環虚脱（敗血症性ショックとして報告された）1 名であったが，いずれも本剤との関連性は否定された．

表 2.7.6.3－12 20 週までに認められた重篤な有害事象 [a)]

	Dose of Infliximab			All Treated
	1mg/kg	5mg/kg	10mg/kg	Patients[b]
Pts enrolled	6	7	8	21
Avg weeks of follow-up	17.7	19.3	16.8	20.3
Pts with 1 or more serious adverse experience	4 (66.7%)	3 (42.9%)	3 (37.5%)	11 (52.4%)
PT transformed in MedDRA/J version 17.1				
クローン病	2 (33.3%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	6 (28.6%)
腹痛	2 (33.3%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	3 (14.3%)
膵炎	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	2 (9.5%)
脱水	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (9.5%)
感染	0 (0.0%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	2 (9.5%)
不安	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
自殺企図	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (4.8%)
嘔吐	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
深部静脈血栓症	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
循環虚脱	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
上気道感染	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
貧血	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
虫垂炎	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
インフルエンザ（Flu Syndrome）	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)

a)（旧）米国セントコア社が読み替えた WHO-ART の基本語（PT）及び器官分類は MedDRA/J（ver17.1）を参考に和訳した

b) 再投与後に認められた重篤な有害事象については「計」の欄でのみ示した.

20 週までに認められた重篤な副作用について［表 2.7.6.3－13］に示した. 1, 5 又は 10 mg/kg の単回投与で認められた重篤な副作用は 14.3%（3/21 名）であり，膵炎，上気道感染，虫垂炎であった.

表 2.7.6.3－13 20 週までに認められた重篤な副作用 [a)]

	Dose of Infliximab			All Treated
	1mg/kg	5mg/kg	10mg/kg	Patients[b]
Pts enrolled	6	7	8	21
Avg weeks of follow-up	17.7	19.3	16.8	20.3
Pts with 1 or more serious and reasonably related adverse experience	1 (16.7%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	3 (14.3%)
PT transformed in MedDRA/J version 17.1				
膵炎	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
上気道感染	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
虫垂炎	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)

a)（旧）米国セントコア社が読み替えた WHO-ART の基本語（PT）及び器官分類は MedDRA/J（ver17.1）を参考に和訳した

b) 再投与後に認められた重篤な有害事象については「計」の欄でのみ示した

3) 重要な有害事象

(a) 感染症

20 週までに認められた感染症を［表 2.7.6.3－14］に示した. 1, 5 又は 10 mg/kg の単

回投与で認められた感染症は 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，インフエンザ症候群であった． 3 群間において，感染症の発現率に大きな差は認められなかった．再投与後の感染症は 4 名（皮膚真菌症，悪心，膵炎，循環虚脱（敗血症性ショックとして報告された））であった．

表 2.7.6.3－14 20 週までに認められた感染症 [a)]

	Dose of Infliximab			All Treated
	1mg/kg	5mg/kg	10mg/kg	Patients[b]
Pts enrolled	6	7	8	21
Avg weeks of follow-up	17.7	19.3	16.8	20.3
Pts with 1 or more infections	4 (66.7%)	6 (85.7%)	5 (62.5%)	16 (76.2%)
PT transformed in MedDRA/J version 17.1				
上気道感染	1 (16.7%)	3 (42.9%)	2 (25.0%)	6 (28.6%)
感染	1 (16.7%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	3 (14.3%)
カンジダ感染	1 (16.7%)	1 (14.3%)	1 (12.5%)	3 (14.3%)
副鼻腔炎	0 (0.0%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	2 (9.5%)
インフルエンザ（Flu Syndrome）	1 (16.7%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	2 (9.5%)
皮膚真菌感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
胃腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (4.8%)
悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
膵炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
深部静脈血栓症	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
循環虚脱	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
鼻炎	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
中耳炎	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
蜂巣炎	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
インフルエンザ（Influenza）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (4.8%)
虫垂炎	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
クローン病	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (4.8%)
せつ	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)

a)（旧）米国セントコア社が読み替えた WHO-ART の基本語（PT）及び器官分類は MedDRA/J（ver17.1）を参考に和訳した
b) 再投与後に認められた重篤な有害事象については「計」の欄でのみ示した

20 週までに認められた重篤な感染症について［表 2.7.6.3－15］に示した．1，5 又は 10 mg/kg の単回投与で認められた重篤な感染症は 28.6%（6/21 名）であった．発現内容は感染が 2 名（9.5%），その他はすべて 1 名のみであった．また，再投与後に認められた重篤な感染症は膵炎と循環虚脱（敗血症性ショックとして報告された）であった．

表 2.7.6.3－15 20 週までに認められた重篤な感染症 [a)]

	Dose of Infliximab			All Treated
	1mg/kg	5mg/kg	10mg/kg	Patients[b]
Pts enrolled	6	7	8	21
Avg weeks of follow-up	17.7	19.3	16.8	20.3
Pts with 1 or more serious infections	2 (33.3%)	3 (42.9%)	1 (12.5%)	7 (33.3%)
PT transformed in MedDRA/J version 17.1				
感染	0 (0.0%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	2 (9.5%)
膵炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
深部静脈血栓症	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
循環虚脱	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
上気道感染	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
虫垂炎	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
インフルエンザ（Flu Syndrome）	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
クローン病	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (4.8%)

a)（旧）米国セントコア社が読み替えた WHO-ART の基本語（PT）及び器官分類は MedDRA/J（ver17.1）を参考に和訳した

b) 再投与後に認められた重篤な有害事象については「計」の欄でのみ示した

(b) Infusion reaction

投与中及び投与終了後 1 時間以内に発現した有害事象を Infusion reaction とした．市販のレミケード投与時については，投与当日に発現した有害事象を Infusion reaction とした．

20 週までに認められた Infusion reaction は膵炎の 1 名であった．この事象は，市販のレミケードを投与した当日に発現した．本剤との関連性は否定された．

(c) 自己免疫疾患

20 週までに自己免疫疾患の発現は認められなかった．

(5) 薬物動態

1) 血清中インフリキシマブ濃度

インフリキシマブ 1, 5 又は 10 mg 単回投与時の血清中インフリキシマブ濃度（中央値）は，それぞれ 4，8 又は 12 週に定量限界未満となった．

2) 抗インフリキシマブ抗体（ATI）

ATI について，［表 2.7.6.3－16］のとおり取り扱った．

表 2.7.6.3－16 ATI の取扱い

1. 血清中インフリキシマブ濃度に関わらず，いずれかの時点で ATI 陽性と判定された場合，陽性として取り扱う．
2. 最終評価時，血清中にインフリキシマブが存在せず，ATI 陰性と判定された場合，陰性として取り扱う．
3. 最終評価時，血清中にインフリキシマブが存在していて，ATI 陰性と判定された場合「評価不能」として取り扱う．

初回投与後から再投与前までにATI陰性と判定された被験者は18名であった．2名は評価不能であった．なお，初回投与後最初のATI評価を行う前に再投与を行ったため1名は評価から除外した．

2.7.6.3.3 結論

小児クローン病患者に対し，インフリキシマブ単回投与（1，5又は10 mg/kg）を行った結果，血清中インフリキシマブ濃度は用量依存的であり，体内動態は成人クローン病患者における結果と同様であった．また，インフリキシマブ3用量すべてにおいて疾患活動性の減少が認められ，忍容性についても良好であった．これらの有効性や安全性の結果も成人クローン病患者における結果と同程度であった．

2.7.6.4 海外試験（試験番号：C0168T47） ［添付資料：5.3.5.4.3］

2.7.6.4.1 試験方法

表 2.7.6.4－1 試験方法

項目	内容
試験課題名	A Randomized, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Anti-TNFα Chimeric Monoclonal Antibody (Infliximab, REMICADE®) in Pediatric Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease
試験計画番号	C0168T47
目的	(1) 主要目的 中等度から重度の活動性小児クローン病患者を対象に，クローン病の徴候・症状の軽減を指標として，インフリキシマブ 3 回投与の導入療法による有効性を検討する．また，10 週の改善率を ACCENT I（試験番号：C0168T21）のインフリキシマブ 5 mg/kg 維持群における 10 週の改善率と比較する．更に，小児におけるインフリキシマブの安全性を検討する． (2) 副次目的 1) 中等度から重度の活動性小児クローン病患者において，8 週間隔及び 12 週間隔投与の 2 つのインフリキシマブ維持投与方法について有効性を検討する． 2) 小児クローン病患者におけるインフリキシマブ 5 mg/kg 投与時の薬物動態を検討する． 3) インフリキシマブ投与によるステロイドの減量効果を検討する． 4) インフリキシマブの成長に対する影響を検討する．
開発のフェーズ	第 III 相試験
試験デザイン	ランダム化，非盲検，多施設共同試験
試験方法	インフリキシマブ 5 mg/kg を 0，2，6 週に投与し，10 週で改善が認められた被験者（レスポンダー）について，5 mg/kg 8 週間隔投与又は 12 週間隔投与の 2 群に 1：1 の割合でランダムに割付け，それぞれ 46 週，42 週まで投与を行った．8 週間隔投与群において効果消失した場合には，10 mg/kg に増量し 8 週間隔で投与を行った．また，12 週間隔投与群において投与後 8 週以内に効果消失した場合には 10 mg/kg を 8 週間隔で投与し，投与後 8～12 週以内に効果消失した場合には 5 mg/kg を 8 週間隔で投与した．なお，ノンレスポンダーについては，10 週以降の投与を行わず，16 週間の安全性評価を実施して試験を終了した． 54 週以降，非盲検長期試験に参加し，本剤発売承認まで若しくは最大 3 年間の投与が可能とした．
被験者数	計画された目標被験者数：110 名 登録被験者数：112 名 有効性及び安全性解析対象被験者数：112 名 10 週で 103 名の被験者がランダム化され，54 週を通じた有効性及び安全性解析対象となった．
診断及び組み入れ基準	(1) 6 歳以上 17 歳以下の患者． (2) PCDAI が 30 超の患者． (3) 内視鏡検査や生検により胃炎，十二指腸炎，大腸炎，回腸炎，回腸大腸炎が確認された罹病期間 3 ヶ月以上のクローン病患者． (4) 免疫調節薬（アザチオプリン，6－メルカプトプリン，メトトレキサー

	ト）による治療にもかかわらず，活動性疾患がある患者．なお，スクリーニングの 8 週以上前から使用経験があり，スクリーニング前 2 週間は一定量の患者． (5) 妊娠の可能性がある患者（男女）については，試験期間中及び最終投与の 6 ヶ月後まで，適切な避妊法（経口避妊薬，IUD，若しくは殺精子剤を用いたバリア法など）を用いることに同意しなければならない．月経があるすべての女性は，スクリーニングでの血清妊娠テスト及び 0 週の尿妊娠テストで陰性でなければならない． (6) 併用薬 1) アミノサリチル酸を使用している場合は，少なくともスクリーニング前 2 週間は一定量の患者． 2) 経口ステロイドを使用している場合は，少なくともスクリーニング前 1 週間は一定量（プレドニゾン換算 60 mg/日以下）の患者． 3) クローン病治療のための注腸若しくは非経口（皮下，筋肉内，若しくは静脈内）のステロイドを，少なくともスクリーニングの 2 週間以上前から使用中止している患者． 4) 抗生物質を使用している場合，0 週の 1 週間以上前から一定量の患者． 5) 経腸栄養療法を行っている場合，スクリーニング前 2 週間は一定量の患者． (7) スクリーニング時の臨床検査値が以下の基準を満たす患者． 1) ヘモグロビン　8.5 g/dL 以上 2) 白血球数　3.5×10^9/L 以上 3) 好中球数　1.5×10^9/L 以上 4) 血小板数　100×10^9/L 以上 5) AST，ALT，ALP　正常範囲上限の 3 倍以内 (8) 来院スケジュール及び治験実施計画書の記載事項を遵守できる患者． (9) スクリーニング以前に親若しくは保護者及び，本人からの書面による同意を取得． (10) 以下のうち 1 つをみたす患者 1) カルテ，又は親若しくは保護者からの問診による水痘の明確な病歴（水痘抗体価陽性の有無に関わらない） 2) 水痘病歴が不明だが水痘抗体価陽性 3) 水痘ワクチン接種歴があり水痘抗体価陽性 (11) 結核スクリーニングにより適格と判断された患者
被験薬，対照薬	インフリキシマブ（凍結乾燥品）：インフリキシマブ 100 mg を含有する 20 mL バイアル
用法・用量，投与期間	インフリキシマブ 5 mg/kg を 0, 2, 6 週に投与し，10 週で改善が認められた被験者（レスポンダー）について，2 つの投与群（インフリキシマブ 5 mg/kg 8 週間隔投与群，12 週間隔投与群）に 1 : 1 の割合でランダムに割付けを行った．また，ノンレスポンダーについてはその後の投与は行わず，最終投与 16 週後の安全性評価を行って試験を終了した． Group I：46 週まで 8 週間隔投与 Group II：42 週まで 12 週間隔投与 また，効果消失した被験者については以下の増量措置を行った． Group I で効果消失した被験者：10 mg/kg 8 週間隔投与に増量した Group II で投与後 8 週以内に効果消失した被験者 ：10 mg/kg 8 週間隔投与に増量した

	Group II で投与後 8～12 週以内に効果消失した被験者 ：5 mg/kg 8 週間隔投与に増量した
試験期間	投与期間：42 週間又は 46 週間，評価期間：62 週間
評価項目	有効性評価項目 1) 主要評価項目 小児クローン病患者における 10 週の改善率（PCDAI が観察期間から少なくとも 15 ポイント以上減少）と ACCENT I（試験番号：C0168T21）で得られた成人クローン病患者における 10 週の改善率と比較する． (2) 安全性評価項目 1) 有害事象 2) 臨床検査（抗インフリキシマブ抗体（ATI）・抗核抗体を含む） (3) 薬物動態評価項目 1) 血清中インフリキシマブ濃度 2) 半減期（$t_{1/2}$） 3) クリアランス（CL） 4) 定常状態での分布量（Vd_{ss}） 5) 定常状態での AUC（AUC_{ss}）
検査・観察スケジュール	Group I における検査・観察スケジュールを［表 2.7.6.4－2］に示した．Group II については，0，2，6，10，30，54，62 週は Group I と同一の評価を行い，Group I における 14 週と 22 週の代わりに 18 週を，38 週と 46 週の代わりに 42 週を設定しそれぞれ同一の評価を行った．
統計手法	改善率等における群間の比較は χ^2 検定により行った．効果の維持に関する群間の比較は van der Waerden 正規スコアの分散分析により行った．すべての解析は，有意水準 5%の両側検定を用いた．
試験実施施設	34 施設（アメリカ，カナダ，イギリス，ベルギー，デンマーク，オランダ，イスラエル）
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

表 2.7.6.4－2 試験スケジュール

Study schedule of events main study – Group I

ASSESSMENTS	TREATMENT PERIOD											
	Screen	Wk 0	Wk 2	Wk 6	Wk 10	Wk 14	Wk 22	Wk 30	Wk 38	Wk 46	Wk 54	Wk 62
Informed consent[a]	X											
Stool culture	X											
TB skin test[b]	X											
TB assessment		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Varicella antibody	X											
Serum pregnancy test[c]	X											
Urine pregnancy test[c,d]		X	X	X		X	X	X	X	X	X	
Randomization					X							
Infusion schedule		X	X	X		X	X	X	X	X		
Demography and complete medical history	X											
Detailed physical exam	X										X	
Limited physical exam		X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Vital signs[e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Historic height[f]	X											
Height	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Weight	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
PCDAI[g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Subject global assessment[h]		X	X	X	X°	X	X	X	X	X	X	
Parent/guardian global assessment[h]		X	X	X	X°	X	X	X	X	X	X	
Physician global assessment[h]		X	X	X	X°	X	X	X	X	X	X	
QOL scale (IMPACT III[i])		X			X			X			X	
Medication diary review		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
AE review		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

表 2.7.6.4－2 試験スケジュール（続き）

Study schedule of events main study – Group I

ASSESSMENTS	TREATMENT PERIOD											
	Screen	Wk 0	Wk 2	Wk 6	Wk 10	Wk 14	Wk 22	Wk 30	Wk 38	Wk 46	Wk 54	Wk 62
Laboratory tests												
ESR[d]	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
CBC	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Chemistry	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
ANA (anti-dsDNA)		X						X			X	
Antibodies to infliximab		X						X			X	X[n]
Urinary bone metabolites[l]		X	X		X							
Serum bone metabolism[m] markers		X	X		X							
Infliximab concentration		X[j]	X[j]	X[j]	X	X[k]	X[k]	X[k]	X[k]	X[j]	X	X[n]
Radiographic tests												
CXR[b]	X											
Bone age (wrist x-ray)[b]	X										X	

[a] Consent/assent will also be obtained from age-appropriate subjects.
[b] A tuberculin skin test must be performed within 1 month prior to the first administration of study agent. A chest x-ray must be performed at screening if not performed within 3 months prior to the first administration of study agent. Wrist radiograph should not be taken until subject has met other inclusion and exclusion criteria for entry into the study so that subject is not unnecessarily exposed to radiation.
[c] Females of childbearing age.
[d] Obtained locally.
[e] Vital Signs = heart rate, blood pressure, temperature.
[f] Measurement taken approximately 6 to 12 months prior to screening.
[g] See Appendix D.
[h] See Appendix E.
[i] Subjects 10 years and older in prespecified countries, see Appendix F.
[j] Level drawn pre- and 60 minutes postinfusion.
[k] Preinfusion only.
[l] First void, if first void not available, sample must be obtained prior to infusion
[m] Collected ± 2 hours relative to the baseline sample collection at Week 0 (preinfusion at Week 0).
[n] Collected at Week 62 for subjects not participating in open-label extension, or 16 weeks following the last infusion for subjects who discontinue from the study early. Blood samples should also be drawn following specific AEs described in Section 5.5.
[o] Global assessment and global assessment of change from baseline at Week 10 will be collected.
CXR = chest x-ray
QOL = quality of life

2.7.6.4.2 要約

(1) 被験者の内訳

各投与群の被験者の内訳を［表 2.7.6.4－3］に示した．112 名がインフリキシマブ 5 mg/kg を 0，2，6 週に投与され，そのうち 103 名で 10 週に改善が認められた（レスポンダー）．レスポンダーは 2 つの投与群（インフリキシマブ 5 mg/kg 8 週間隔投与群，12 週間隔投与群）に 1：1 の割合でランダムに割付けられた．8 週間隔投与群は 52 名，12 週間隔投与群は 51 名であった．

表 2.7.6.4－3 各投与群の被験者内訳

	10 週でランダム化されなかった被験者	10 週でランダム化された被験者			合計
		レミケード 5 mg/kg 8 週間隔	レミケード 5 mg/kg 12 週間隔	計	
投与被験者数	9	52	51	103	112

ランダム化された 103 名のうちの 15 名（14.6%）が試験を中止した．試験を中止した被験者は 12 週間隔投与群では 17.6%（9/51 名）であり，8 週間隔投与群の 11.5%（6/52 名）と比較して多かった．

全被験者において多かった試験中止の理由は，有害事象が 10.7%（12/112 名），効果不十分が 7.1%（8/112 名）であった．54 週までに試験を中止した被験者の内訳を［表 2.7.6.4－4］に示した．

表 2.7.6.4－4 54 週までに試験中止をした被験者内訳（投与群別）[a)]

		10 週でランダム化されなかった被験者	10 週でランダム化された被験者			合計
			レミケード 5 mg/kg 8 週間隔	レミケード 5 mg/kg 12 週間隔	計	
投与被験者数		9	52	51	103	112
中止した被験者		9 (100.0%)	6 (11.5%)	9 (17.6%)	15 (14.6%)	24 (21.4%)
中止理由	有害事象	6 (66.7%)	2 (3.8%)	4 (7.8%)	6 (5.8%)	12 (10.7%)
	効果不十分	2 (22.2%)	2 (3.8%)	4 (7.8%)	6 (5.8%)	8 (7.1%)
	同意撤回	1 (11.1%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	2 (1.8%)
	追跡不能	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
	死亡	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	その他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)

a) 10 週で割付けられた投与群で分類した

(2) 被験者背景

投与が行われた被験者の被験者背景を投与群別に［表 2.7.6.4－5］に示した．男性（58.9%）が多く，年齢（中央値）は 13.0 歳であった．2 群の患者背景はおおむね類似していた．

表 2.7.6.4－5 被験者背景（投与群別）[a)]

		10週でランダム化されなかった被験者	10週でランダム化された被験者			合計
			レミケード 5 mg/kg 8週間隔	レミケード 5 mg/kg 12週間隔	計	
投与被験者数		9	52	51	103	112
性別	被験者数	9	52	51	103	112
	男性	4 (44.4%)	33 (63.5%)	29 (56.9%)	62 (60.2%)	66 (58.9%)
	女性	5 (55.6%)	19 (36.5%)	22 (43.1%)	41 (39.8%)	46 (41.1%)
人種	被験者数	9	52	51	103	112
	白人	9 (100.0%)	43 (82.7%)	42 (82.4%)	85 (82.5%)	94 (83.9%)
	黒人	0 (0.0%)	7 (13.5%)	8 (15.7%)	15 (14.6%)	15 (13.4%)
	アジア人	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
	その他	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (2.0%)	2 (1.9%)	2 (1.8%)
年齢（歳）	被験者数	9	52	51	103	112
	平均± SD	13.7 ± 3.3	12.9 ± 2.5	13.7 ± 2.4	13.3 ± 2.5	13.3 ± 2.5
	中央値	15.0	13.0	14.0	13.0	13.0
	四分位範囲	(13.0, 16.0)	(11.0, 15.0)	(12.0, 16.0)	(12.0, 15.0)	(12.0, 15.0)
	範囲	(6.0, 17.0)	(6.0, 17.0)	(9.0, 17.0)	(6.0, 17.0)	(6.0, 17.0)
体重(kg)	被験者数	9	52	51	103	112
	平均± SD	47.9 ± 13.2	45.0 ± 17.3	41.9 ± 11.5	43.5 ± 14.7	43.8 ± 14.6
	中央値	50.1	41.3	42.0	41.7	42.0
	四分位範囲	(41.6, 54.1)	(32.0, 55.5)	(34.5, 48.4)	(32.7, 50.1)	(32.9, 51.7)
	範囲	(28.0, 69.7)	(20.7, 97.7)	(20.4, 76.2)	(20.4, 97.7)	(20.4, 97.7)
身長(cm)	被験者数	9	52	51	103	112
	平均± SD	153.7 ± 18.0	153.1 ± 15.2	153.0 ± 14.6	153.1 ± 14.8	153.1 ± 15.0
	中央値	158.2	153.5	155.1	155.0	155.1
	四分位範囲	(149.5, 161.1)	(143.0, 163.5)	(142.5, 164.6)	(142.8, 164.0)	(143.6, 164.0)
	範囲	(111.5, 172.0)	(116.1, 181.5)	(119.0, 186.8)	(116.1, 186.8)	(111.5, 186.8)

a) 10週で割付けられた投与群で分類した

観察期間の疾患特性を投与群別に［表 2.7.6.4－6］に示した．全被験者における罹病期間（中央値）は1.6年で，症状発現期間（中央値）は4.0ヶ月であった．2群の疾患特性は類似していた．

表 2.7.6.4－6 観察期間の疾患特性（投与群別）[a)]

		10週でランダム化されなかった被験者	10週でランダム化された被験者			合計
			レミケード 5 mg/kg 8週間隔	レミケード 5 mg/kg 12週間隔	計	
投与被験者数		9	52	51	103	112
病変部位	被験者数	9	52	51	103	112
	回腸	4 (44.4%)	37 (71.2%)	38 (74.5%)	75 (72.8%)	79 (70.5%)
	結腸	7 (77.8%)	48 (92.3%)	41 (80.4%)	89 (86.4%)	96 (85.7%)
	上部消化管	3 (33.3%)	20 (38.5%)	17 (33.3%)	37 (35.9%)	40 (35.7%)
PCDAI	被験者数	9	52	51	103	112
	平均± SD	41.7 ± 10.2	42.1 ± 9.2	40.1 ± 6.8	41.1 ± 8.1	41.2 ± 8.3
	中央値	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
	四分位範囲	(37.5, 42.5)	(36.3, 47.5)	(35.0, 42.5)	(35.0, 45.0)	(35.0, 45.0)
	範囲	(30.0, 65.0)	(25.0, 62.5)	(25.0, 62.5)	(25.0, 62.5)	(25.0, 65.0)

表 2.7.6.4－6 観察期間の疾患特性（投与群別）[a]（続き）

		10週でランダム化されなかった被験者	10週でランダム化された被験者			合計
			レミケード 5mg/kg 8週間隔	レミケード 5mg/kg 12週間隔	計	
投与被験者数		9	52	51	103	112
ESR(mm/h)	被験者数	9	51	51	102	111
	平均± SD	30.6 ± 22.4	37.3 ± 18.7	41.9 ± 26.8	39.6 ± 23.1	38.9 ± 23.1
	中央値	30.0	36.0	37.0	36.5	36.0
	四分位範囲	(20.0, 47.0)	(21.0, 51.0)	(20.0, 60.0)	(21.0, 55.0)	(21.0, 55.0)
	範囲	(2.0, 68.0)	(4.0, 79.0)	(2.0, 104.0)	(2.0, 104.0)	(2.0, 104.0)
クローン病罹病期間(年)	被験者数	9	52	51	103	112
	平均± SD	2.4 ± 1.6	2.3 ± 1.5	1.6 ± 1.3	1.9 ± 1.4	2.0 ± 1.4
	中央値	2.3	1.9	1.2	1.6	1.6
	四分位範囲	(1.4, 4.0)	(1.2, 3.2)	(0.7, 2.2)	(0.9, 2.7)	(0.9, 2.7)
	範囲	(0.5, 4.8)	(0.3, 7.0)	(0.3, 6.3)	(0.3, 7.0)	(0.3, 7.0)
症状発現期間（月）	被験者数	8	47	48	95	103
	平均± SD	4.6 ± 2.9	6.6 ± 7.9	8.2 ± 9.6	7.4 ± 8.8	7.2 ± 8.5
	中央値	4.5	4.0	4.0	4.0	4.0
	四分位範囲	(2.5, 6.0)	(2.0, 7.0)	(2.0, 12.0)	(2.0, 12.0)	(2.0, 10.0)
	範囲	(1.0, 10.0)	(1.0, 42.0)	(0.3, 36.0)	(0.3, 42.0)	(0.3, 42.0)

a) 10週で割付けられた投与群で分類した

観察期間におけるクローン病治療薬を投与群別に［表 2.7.6.4－7］に示した．

割付けられた103名のうち99.0%（102/103名）は観察期間に治療薬（ステロイド，免疫調節薬，アミノサリチル酸）を併用していた．その内訳は，ステロイド：35.0%（36/103名），免疫調節薬：98.1%（101/103名），アミノサリチル酸：54.4%（56/103名）であった．2群間で免疫調節薬及びアミノサリチル酸の併用率は同程度であったが，ステロイドについては，8週間隔投与群では46.2%（24/52名）と12週間隔投与群の23.5%（12/51名）よりも多く使用されていた．

他のクローン病治療薬は，スクリーニング前の一定期間から54週まで（ステロイドを除く）は一定量で併用した．また，観察期間に経口ステロイドを使用している患者は，2週まで一定量を併用した．

表 2.7.6.4－7 観察期間におけるクローン病治療薬（投与群別）[a]

		10週でランダム化されなかった被験者	10週でランダム化された被験者			合計
			レミケード 5 mg/kg 8週間隔	レミケード 5 mg/kg 12週間隔	計	
被験者数		9	52	51	103	112
併用薬あり		9 (100.0%)	52 (100.0%)	50 (98.0%)	102 (99.0%)	111 (99.1%)
ステロイド	併用あり	3 (33.3%)	24 (46.2%)	12 (23.5%)	36 (35.0%)	39 (34.8%)
	≤ 1 mg/kg P.Eq	2 (22.2%)	23 (44.2%)	10 (19.6%)	33 (32.0%)	35 (31.3%)
	> 1 mg/kg P.Eq	1 (11.1%)	1 (1.9%)	2 (3.9%)	3 (2.9%)	4 (3.6%)

表 2.7.6.4－7 観察期間におけるクローン病治療薬（投与群別）[a]（続き）

		10週でランダム化されなかった被験者	10週でランダム化された被験者			合計
			レミケード 5 mg/kg 8週間隔	レミケード 5 mg/kg 12週間隔	計	
被験者数		9	52	51	103	112
調節薬 免疫	併用あり	9 (100.0%)	52 (100.0%)	49 (96.1%)	101 (98.1%)	110 (98.2%)
調節薬 免疫	6-ﾒﾙｶﾌﾟﾄﾌﾟﾘﾝ/ｱｻﾞﾁｵﾌﾟﾘﾝ	7 (77.8%)	46 (88.5%)	47 (92.2%)	93 (90.3%)	100 (89.3%)
調節薬 免疫	メトトレキサート	2 (22.2%)	7 (13.5%)	2 (3.9%)	9 (8.7%)	11 (9.8%)
ルミノサリチル酸ｾ	併用あり	3 (33.3%)	31 (59.6%)	25 (49.0%)	56 (54.4%)	59 (52.7%)

a) 10週で割付けられた投与群で分類した
b) スクリーニングから0週の投与前までのデータを含む

(3) 有効性

1) 主要評価項目：改善率

小児患者における10週の改善率の95%信頼区間を［図 2.7.6.4－1］に示した．

本試験で得られた小児患者における10週の改善率は88.4%（99/112名），ACCENT I（試験番号：C0168T21）で得られた成人患者における改善率 66.7%（128/192 名）であり，本試験の小児患者における改善率の信頼区間は，ACCENT I（試験番号：C0168T21）の成人患者における改善率の信頼区間を上回った．

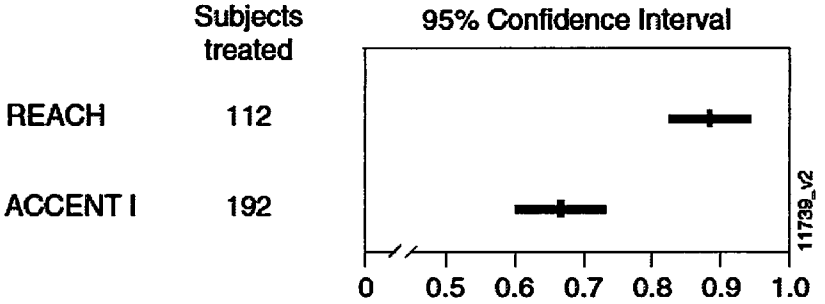


図 2.7.6.4－1 10週における改善率の95%信頼区間

2) 副次評価項目

副次評価項目の結果から以下のことが示された．

(a) 30週，54週における改善率及び寛解率は，12週間隔投与群と比較して8週間隔投与の方が高かった．

a) 30週における8週間隔投与群の寛解率は59.6%であり，12週間隔投与群の35.3%と比較して有意に高かった（p=0.013）．

b) 54週における8週間隔投与群の寛解率は55.8%であり，12週間隔投与群の23.5%と比較して有意に高かった（p<0.001）．

(b) 観察期間にステロイドを使用していた被験者では，10週までに減量が行われその減量効果は 54 週まで持続した．ステロイド使用量の観察期間からの変化量は，両群間（8

週間隔投与群と 12 週間隔投与群）に有意な差は 54 週を通じて認められなかった.

(c) 観察期間にステロイドを使用していた被験者のうち，54 週において寛解かつステロイドを離脱できた被験者は，8 週間隔投与群で 45.8%，12 週間隔投与群で 16.7%であった.

(d) height status は 30 週，54 週共に有意な改善を示した.

(e) 被験者，医師，親若しくは保護者による全般評価は，観察期間と比較して改善が認められた.

(f) QOL は 10 週，30 週，及び 54 週において共に有意な改善を示した.

(g) PCDAI は 2 週より改善が認められ，その改善は 10 週まで持続した．また，10 週以降は 8 週間隔又は 12 週間隔で投与し，10 週で認められた有意な改善が 54 週まで持続した.

(h) ESR は 10 週より改善が認められ，その改善は 54 週まで持続した（全評価時点で $p<0.001$）.

(i) 増量措置（増量又は投与間隔を短縮して投与）を行った被験者のうち 75%の被験者で再び効果が認められた.

(4) 安全性

安全性評価はインフリキシマブが投与された 112 名全被験者を対象とした．ランダム化された 103 名は，試験期間中に増量措置の有無に関係なく割付けられた投与群に含めて評価したが，そのうち 7 名は維持療法の最初の投与を行う前に増量措置を行ったことから，増量措置後の投与群に含めた.

1) 有害事象

54 週までに認められた有害事象について［表 2.7.6.4－8］に示した.

インフリキシマブが投与された 112 名において 54 週までの有害事象の発現率は 94.6%（106/112 名）であった．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.

10 週でランダム化された 103 名において 54 週までの有害事象の発現率は 94.2%（97/103 名）であった．また，8 週間隔投与群と 12 週間隔投与群における有害事象発現率は同程度であった（8 週間隔投与群：96.2%（51/53 名），12 週間隔投与群：92.0%（46/50 名）．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（73.8%（76/103 名））であり（8 週間隔投与群：75.5%（40/53 名），12 週間隔投与群：72.0%（36/50 名）），多く認められた事象は，クローン病（23.3%（24/103 名）），腹痛（25.2%（26/103 名）），嘔吐（24.3%（25/103 名））であった．発現率が高かったその他の器官分類は，呼吸器系障害（63.1%（65/103 名）），抵抗機構障害（43.7%（45/103 名）），中枢・末梢神経系障害（41.7%（43/103 名）），皮膚・皮膚付属器障害（40.8%（42/103 名））であった.

表 2.7.6.4－8 54 週までに認められた有害事象 a),b)

（いずれかの群で発現率が 5%以上の事象）

		Subjects Not Randomized at Week 10	Subjects Randomized at Week 10			
			Infliximab 5 mg/kg q8 weeks	Infliximab 5 mg/kg q12 weeks	Combined	Total
	Subjects treated[a]	9	53	50	103	112
	Avg duration of follow-up (weeks)	8.8	51.5	49.6	50.6	47.2
	Avg exposure (weeks)	3.9	44.0	40.6	42.3	39.2
器官名	Subjects with 1 or more adverse events	9 (100.0%)	51 (96.2%)	46 (92.0%)	97 (94.2%)	106 (94.6%)
(翻訳)	PT transformed in MedDRA/J version 17.1					
消化管障害		7 (77.8%)	40 (75.5%)	36 (72.0%)	76 (73.8%)	83 (74.1%)
	クローン病	4 (44.4%)	10 (18.9%)	14 (28.0%)	24 (23.3%)	28 (25.0%)
	腹痛	1 (11.1%)	15 (28.3%)	11 (22.0%)	26 (25.2%)	27 (24.1%)
	嘔吐	1 (11.1%)	10 (18.9%)	15 (30.0%)	25 (24.3%)	26 (23.2%)
	悪心	1 (11.1%)	7 (13.2%)	12 (24.0%)	19 (18.4%)	20 (17.9%)
	下痢	0 (0.0%)	10 (18.9%)	6 (12.0%)	16 (15.5%)	16 (14.3%)
	血便排泄	0 (0.0%)	7 (13.2%)	3 (6.0%)	10 (9.7%)	10 (8.9%)
	便秘	1 (11.1%)	2 (3.8%)	6 (12.0%)	8 (7.8%)	9 (8.0%)
	消化不良	0 (0.0%)	5 (9.4%)	3 (6.0%)	8 (7.8%)	8 (7.1%)
	放屁	0 (0.0%)	3 (5.7%)	3 (6.0%)	6 (5.8%)	6 (5.4%)
	胃腸炎	0 (0.0%)	3 (5.7%)	3 (6.0%)	6 (5.8%)	6 (5.4%)
	食欲減退	0 (0.0%)	3 (5.7%)	0 (0.0%)	3 (2.9%)	3 (2.7%)
	腸管狭窄	2 (22.2%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	3 (2.7%)
	嚥下障害	1 (11.1%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	2 (1.8%)
	腸管穿孔	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
呼吸器系障害		3 (33.3%)	32 (60.4%)	33 (66.0%)	65 (63.1%)	68 (60.7%)
	上気道感染	0 (0.0%)	19 (35.8%)	16 (32.0%)	35 (34.0%)	35 (31.3%)
	咽頭炎	2 (22.2%)	10 (18.9%)	14 (28.0%)	24 (23.3%)	26 (23.2%)
	咳嗽	1 (11.1%)	6 (11.3%)	8 (16.0%)	14 (13.6%)	15 (13.4%)
	鼻炎	1 (11.1%)	6 (11.3%)	3 (6.0%)	9 (8.7%)	10 (8.9%)
	副鼻腔炎	0 (0.0%)	4 (7.5%)	5 (10.0%)	9 (8.7%)	9 (8.0%)
	気管支炎	0 (0.0%)	5 (9.4%)	2 (4.0%)	7 (6.8%)	7 (6.3%)
	過敏症	0 (0.0%)	3 (5.7%)	3 (6.0%)	6 (5.8%)	6 (5.4%)
	呼吸困難	1 (11.1%)	1 (1.9%)	2 (4.0%)	3 (2.9%)	4 (3.6%)
	鼻出血	1 (11.1%)	1 (1.9%)	2 (4.0%)	3 (2.9%)	4 (3.6%)
抵抗機構障害		4 (44.4%)	27 (50.9%)	18 (36.0%)	45 (43.7%)	49 (43.8%)
	発熱	3 (33.3%)	5 (9.4%)	13 (26.0%)	18 (17.5%)	21 (18.8%)
	ウイルス感染	0 (0.0%)	7 (13.2%)	1 (2.0%)	8 (7.8%)	8 (7.1%)
	細菌感染	1 (11.1%)	3 (5.7%)	3 (6.0%)	6 (5.8%)	7 (6.3%)
	膿瘍	0 (0.0%)	4 (7.5%)	1 (2.0%)	5 (4.9%)	5 (4.5%)
	インフルエンザ（Flu Syndrome）	0 (0.0%)	2 (3.8%)	3 (6.0%)	5 (4.9%)	5 (4.5%)
	敗血症	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
中枢・末梢神経系障害		2 (22.2%)	19 (35.8%)	24 (48.0%)	43 (41.7%)	45 (40.2%)
	頭痛	2 (22.2%)	17 (32.1%)	21 (42.0%)	38 (36.9%)	40 (35.7%)
	浮動性めまい	1 (11.1%)	2 (3.8%)	4 (8.0%)	6 (5.8%)	7 (6.3%)
	片頭痛	1 (11.1%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	2 (1.8%)
皮膚・皮膚付属器障害		2 (22.2%)	21 (39.6%)	21 (42.0%)	42 (40.8%)	44 (39.3%)
	発疹	1 (11.1%)	3 (5.7%)	8 (16.0%)	11 (10.7%)	12 (10.7%)
	そう痒症	0 (0.0%)	6 (11.3%)	5 (10.0%)	11 (10.7%)	11 (9.8%)
	裂傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (12.0%)	6 (5.8%)	6 (5.4%)
	湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (10.0%)	5 (4.9%)	5 (4.5%)
	ざ瘡	0 (0.0%)	3 (5.7%)	0 (0.0%)	3 (2.9%)	3 (2.7%)
	皮膚潰瘍	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
一般的全身障害		3 (33.3%)	16 (30.2%)	12 (24.0%)	28 (27.2%)	31 (27.7%)
	疼痛	2 (22.2%)	5 (9.4%)	5 (10.0%)	10 (9.7%)	12 (10.7%)
	疲労	0 (0.0%)	4 (7.5%)	2 (4.0%)	6 (5.8%)	6 (5.4%)
	過敏症	0 (0.0%)	3 (5.7%)	2 (4.0%)	5 (4.9%)	5 (4.5%)
	アナフィラキシー様反応	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
筋・骨格系障害		0 (0.0%)	12 (22.6%)	9 (18.0%)	21 (20.4%)	21 (18.8%)
	関節痛	0 (0.0%)	6 (11.3%)	5 (10.0%)	11 (10.7%)	11 (9.8%)
	骨折	0 (0.0%)	4 (7.5%)	3 (6.0%)	7 (6.8%)	7 (6.3%)
	筋肉痛	0 (0.0%)	3 (5.7%)	1 (2.0%)	4 (3.9%)	4 (3.6%)
	背部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (6.0%)	3 (2.9%)	3 (2.7%)

a) 増量措置を行った被験者は，増量措置前の投与群に含めた．

b) （旧）米国セントコア社が読み替えた WHO-ART の基本語（PT）及び器官分類は MedDRA/J（ver17.1）を参考に和訳した

表 2.7.6.4－8 54 週までに認められた有害事象 a),b)
（いずれかの群で発現率が 5%以上の事象）（続き）

		Subjects Not Randomized at Week 10	Subjects Randomized at Week 10			
			Infliximab 5 mg/kg q8 weeks	Infliximab 5 mg/kg q12 weeks	Combined	Total
	Subjects treated[a]	9	53	50	103	112
	Avg duration of follow-up (weeks)	8.8	51.5	49.6	50.6	47.2
	Avg exposure (weeks)	3.9	44.0	40.6	42.3	39.2
器官名（翻訳）	Subjects with 1 or more adverse events	9 (100.0%)	51 (96.2%)	46 (92.0%)	97 (94.2%)	106 (94.6%)
	PT transformed in MedDRA/J version 17.1					
白血球・網内系障害		3 (33.3%)	10 (18.9%)	8 (16.0%)	18 (17.5%)	21 (18.8%)
	白血球減少症	2 (22.2%)	5 (9.4%)	4 (8.0%)	9 (8.7%)	11 (9.8%)
	好中球減少症	0 (0.0%)	3 (5.7%)	4 (8.0%)	7 (6.8%)	7 (6.3%)
	白血球障害	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
血管（心臓外）障害		1 (11.1%)	7 (13.2%)	7 (14.0%)	14 (13.6%)	15 (13.4%)
	潮紅	0 (0.0%)	3 (5.7%)	6 (12.0%)	9 (8.7%)	9 (8.0%)
	斑状出血	1 (11.1%)	4 (7.5%)	1 (2.0%)	5 (4.9%)	6 (5.4%)
精神障害		0 (0.0%)	7 (13.2%)	6 (12.0%)	13 (12.6%)	13 (11.6%)
	不眠症	0 (0.0%)	3 (5.7%)	1 (2.0%)	4 (3.9%)	4 (3.6%)
赤血球障害		1 (11.1%)	6 (11.3%)	5 (10.0%)	11 (10.7%)	12 (10.7%)
	貧血	1 (11.1%)	6 (11.3%)	5 (10.0%)	11 (10.7%)	12 (10.7%)
眼・視覚障害		0 (0.0%)	5 (9.4%)	4 (8.0%)	9 (8.7%)	9 (8.0%)
	結膜炎	0 (0.0%)	4 (7.5%)	1 (2.0%)	5 (4.9%)	5 (4.5%)
投与・適用部位障害		0 (0.0%)	4 (7.5%)	1 (2.0%)	5 (4.9%)	5 (4.5%)
	注射部位漏出	0 (0.0%)	4 (7.5%)	1 (2.0%)	5 (4.9%)	5 (4.5%)
耳・聴覚障害		1 (11.1%)	4 (7.5%)	0 (0.0%)	4 (3.9%)	5 (4.5%)
	耳痛	0 (0.0%)	3 (5.7%)	0 (0.0%)	3 (2.9%)	3 (2.7%)
	中耳炎	1 (11.1%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	2 (1.8%)
膠原病		0 (0.0%)	1 (1.9%)	3 (6.0%)	4 (3.9%)	4 (3.6%)
	抗核抗体陽性	0 (0.0%)	1 (1.9%)	3 (6.0%)	4 (3.9%)	4 (3.6%)
血小板・出血凝血障害		1 (11.1%)	2 (3.8%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	3 (2.7%)
	血小板減少症	1 (11.1%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	2 (1.8%)

a) 増量措置を行った被験者は，増量措置前の投与群に含めた．
b) （旧）米国セントコア社が読み替えた WHO-ART の基本語（PT）及び器官分類は MedDRA/J（ver17.1）を参考に和訳した

2) 重篤な有害事象

(a) 死亡

本試験において死亡例は認められなかった．

(b) 重篤な有害事象

重篤な有害事象について［表 2.7.6.4－9］に示した．

全被験者における重篤な有害事象の発現率は 19.6%（22/112 名）であった．

10 週でランダム化された 103 名において重篤の有害事象の発現率は 14.6%(15/103 名)であった．また，8 週間隔投与群と 12 週間隔投与群における重篤な有害事象の発現率は同様であった（8 週間隔投与群：15.1%（8/53 名），12 週間隔投与群：14.0%（7/50 名））．最も発現率が高かった重篤な有害事象の器官分類は，消化管障害（10.7%（11/103 名））であった（8 週間隔投与群：9.4%（5/53 名），12 週間隔投与群：12.0%（6/50 名））．また，2 名以上に認められた重篤な有害事象は，クローン病（8 週間隔投与群：4 名，12 週間隔投与群：3 名）と膿瘍（各群：1 名）であった．

10 週でランダム化されなかった 9 名のうちの 7 名に重篤な有害事象が認められた．その多くはクローン病に関連した事象であった．

表 2.7.6.4－9 重篤な有害事象 a),b)

		Subjects Not Randomized at Week 10	Subjects Randomized at Week 10			
			Infliximab 5 mg/kg q8 weeks	Infliximab 5 mg/kg q12 weeks	Combined	Total
	Subjects treated[a]	9	53	50	103	112
	Avg duration of follow-up (weeks)	8.8	51.5	49.6	50.6	47.2
	Avg exposure (weeks)	3.9	44.0	40.6	42.3	39.2
器官名	Subjects with 1 or more serious adverse events	7 (77.8%)	8 (15.1%)	7 (14.0%)	15 (14.6%)	22 (19.6%)
(翻訳)	PT transformed in MedDRA/J version 17.1					
消化管障害		6 (66.7%)	5 (9.4%)	6 (12.0%)	11 (10.7%)	17 (15.2%)
	クローン病	3 (33.3%)	4 (7.5%)	3 (6.0%)	7 (6.8%)	10 (8.9%)
	腸管狭窄	2 (22.2%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	3 (2.7%)
	腹痛	1 (11.1%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	2 (1.8%)
	痔瘻	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
	血便排泄	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
	大腸炎	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
	便秘	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
	腸閉塞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
	腸管穿孔	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	膵炎	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
	嘔吐	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
抵抗機構障害		2 (22.2%)	2 (3.8%)	2 (4.0%)	4 (3.9%)	6 (5.4%)
	膿瘍	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (2.0%)	2 (1.9%)	2 (1.8%)
	発熱	1 (11.1%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	2 (1.8%)
	細菌感染	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
	ウイルス感染	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
	敗血症	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
皮膚・皮膚付属器障害		2 (22.2%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	3 (2.7%)
	せつ	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
	発疹	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	皮膚潰瘍	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
呼吸器系障害		1 (11.1%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	2 (1.8%)
	咽頭炎	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	肺炎	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
一般的全身障害		1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	疼痛	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
中枢・末梢神経系障害		1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
	片頭痛	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
筋・骨格系障害		0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
	骨折	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
精神障害		0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
	自殺企図	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
血管（心臓外）障害		0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
	斑状出血	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
白血球・網内系障害		0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
	リンパ節症	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)

a) 増量措置を行った被験者は，増量措置前の投与群に含めた．
b) （旧）米国セントコア社が読み替えた WHO-ART の基本語（PT）及び器官分類は MedDRA/J（ver17.1）を参考に和訳した

3) 重要な有害事象

(a) 感染症

感染症について［表 2.7.6.4－10］に示した．

全被験者における感染症として分類された有害事象の発現率は 54.5%（61/112 名）で，8 週間隔投与群では 73.6%（39/53 名），12 週間隔投与群では 38.0%（19/50 名）であった．10%以上に認められた感染症は，上気道感染 21.4%（24/112 名）及び咽頭炎 15.2%（17/112 名）であった．

表 2.7.6.4－10 感染症 a),b)

		Subjects Not Randomized at Week 10	Subjects Randomized at Week 10			
			Infliximab 5 mg/kg q8 weeks	Infliximab 5 mg/kg q12 weeks	Combined	Total
	Subjects treated[a]	9	53	50	103	112
	Avg duration of follow-up (weeks)	8.8	51.5	49.6	50.6	47.2
	Avg exposure (weeks)	3.9	44.0	40.6	42.3	39.2
器官名	Subjects with 1 or more infections	3 (33.3%)	39 (73.6%)	19 (38.0%)	58 (56.3%)	61 (54.5%)
(翻訳)	PT transformed in MedDRA/J version 17.1					
呼吸器系障害		0 (0.0%)	25 (47.2%)	15 (30.0%)	40 (38.8%)	40 (35.7%)
	上気道感染	0 (0.0%)	17 (32.1%)	7 (14.0%)	24 (23.3%)	24 (21.4%)
	咽頭炎	0 (0.0%)	7 (13.2%)	10 (20.0%)	17 (16.5%)	17 (15.2%)
	気管支炎	0 (0.0%)	5 (9.4%)	2 (4.0%)	7 (6.8%)	7 (6.3%)
	副鼻腔炎	0 (0.0%)	3 (5.7%)	3 (6.0%)	6 (5.8%)	6 (5.4%)
	肺炎	0 (0.0%)	2 (3.8%)	1 (2.0%)	3 (2.9%)	3 (2.7%)
	咳嗽	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
抵抗機構障害		2 (22.2%)	22 (41.5%)	11 (22.0%)	33 (32.0%)	35 (31.3%)
	細菌感染	1 (11.1%)	3 (5.7%)	3 (6.0%)	6 (5.8%)	7 (6.3%)
	発熱	1 (11.1%)	1 (1.9%)	4 (8.0%)	5 (4.9%)	6 (5.4%)
	ウイルス感染	0 (0.0%)	5 (9.4%)	1 (2.0%)	6 (5.8%)	6 (5.4%)
	膿瘍	0 (0.0%)	4 (7.5%)	1 (2.0%)	5 (4.9%)	5 (4.5%)
	インフルエンザ（Flu Syndrome）	0 (0.0%)	2 (3.8%)	1 (2.0%)	3 (2.9%)	3 (2.7%)
	カンジダ感染	0 (0.0%)	2 (3.8%)	1 (2.0%)	3 (2.9%)	3 (2.7%)
	帯状疱疹	0 (0.0%)	2 (3.8%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	2 (1.8%)
	伝染性単核症	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (2.0%)	2 (1.9%)	2 (1.8%)
	インフルエンザ（Influenza）	0 (0.0%)	2 (3.8%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	2 (1.8%)
	単純ヘルペス	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
	感染	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
	インフルエンザ様疾患	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
	敗血症	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
消化管障害		0 (0.0%)	6 (11.3%)	6 (12.0%)	12 (11.7%)	12 (10.7%)
	胃腸炎	0 (0.0%)	3 (5.7%)	3 (6.0%)	6 (5.8%)	6 (5.4%)
	腸炎	0 (0.0%)	1 (1.9%)	2 (4.0%)	3 (2.9%)	3 (2.7%)
	腹痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.0%)	2 (1.9%)	2 (1.8%)
	痔瘻	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
	大腸炎	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
	クローン病	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
	嘔吐	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
皮膚・皮膚付属器障害		0 (0.0%)	4 (7.5%)	1 (2.0%)	5 (4.9%)	5 (4.5%)
	皮膚真菌感染	0 (0.0%)	2 (3.8%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	2 (1.8%)
	せつ	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
	嵌入爪	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
	皮膚病変	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
眼・視覚障害		0 (0.0%)	2 (3.8%)	1 (2.0%)	3 (2.9%)	3 (2.7%)
	結膜炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
	眼感染	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
	眼痛	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
耳・聴覚障害		1 (11.1%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	2 (1.8%)
	中耳炎	1 (11.1%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	2 (1.8%)
生殖（器）障害		0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
	亀頭包皮炎	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
泌尿器系障害		0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
	尿路感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
白血球・網内系障害		0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
	リンパ節症	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)

a) 増量措置を行った被験者は，増量措置前の投与群に含めた．
b) (旧)米国セントコア社が読み替えたWHO-ARTの基本語(PT)及び器官分類はMedDRA/J(ver17.1)を参考に和訳した

全被験者における重篤な感染症の発現率は8.0%（9/112名）で，8週間隔投与群では3名，12週間隔投与群では4名に認められた．重篤な感染症は，「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．

また，本試験において結核は認められなかった．

(b) Infusion reaction

全被験者における投与中又は投与終了1時間後までに認められたInfusion reactionの発現率は17.0%（19/112名）であった.

8週間隔投与群及び12週間隔投与群におけるInfusion reactionの発現率は，それぞれ17.0%（9/53名），18.0%（9/50名）であった．Infusion reactionを発現した投与の総投与回数に対する割合は，8週間隔投与群で2.9%(12/409回)，12週間隔投与群で5.3%(17/319回）であった.

(c) 遅発性過敏反応

本試験において，遅発性過敏反応は認められなかった.

(d) 悪性腫瘍

本試験において，悪性腫瘍は認められなかった.

(e) 自己免疫疾患

54週までに抗核抗体が陽性となった被験者は，8週間隔投与群で22.9%（11/48名），12週間隔投与群で27.9%（12/43名）であった．また，54週までに二本鎖DNA抗体が陽性となった被験者は，8週間隔投与群で5.9%（3/51名），12週間隔投与群で8.3%（4/48名）であった．自己免疫疾患の発現は認められなかった.

(5) 薬物動態

1) 血清中インフリキシマブ濃度の推移

血清中インフリキシマブ濃度の中央値は検出限界以上で維持し，消失半減期の中央値は10.7日であった．C_{max}（中央値）は126.7 μg/mL，CL（中央値）は6.1 mL/day/kg，V_{ss}（中央値）は86.4 mL/kg，AUC_{ss}（中央値）は833.8 μg·day/mLであった.

増量措置（増量又は投与間隔を短縮して投与）を行うことにより，血清中インフリキシマブ濃度が定量限界未満となる被験者が減少し，血清中インフリキシマブ濃度が持続した．また，10 mg/kgに増量した被験者は，5 mg/kg投与を継続した被験者よりもインフリキシマブのクリアランスが高かった.

2) 抗インフリキシマブ抗体（ATI）

ATIが陽性となった被験者は2.9%（3/105名）であった．なお，割付時の投与方法を継続した被験者と，増量措置を行った被験者ごとの検討は行わなかった．ATI陽性例では，陰性又は評価不能と比べて軽度から中等度のInfusion reactionの発現率がやや高かった．陰性の1名に，アナフィラキシー様反応と考えられる事象が認められた．また，陽性例は少数であり，評価不能例がほとんどであったが，ATIによる改善率及び寛解率の差は認められなかった.

2.7.6.4.3 結論

中等度から重度の小児クローン病患者に対して，インフリキシマブ 5 mg/kg を 8 週間隔又は 12 週間隔で投与した結果，10 週における改善率及び寛解率は，成人クローン病患者で得られた結果と比較して劣らず，10 週で得られた症状改善効果は 54 週まで持続した．また，インフリキシマブの忍容性は良好で，得られた有害事象は成人クローン病を対象とした臨床試験である ACCENT I（試験番号：C0168T21）で認められたものと異なることはなかった．更に，増量措置を行った被験者では血清中インフリキシマブ濃度が持続した．

2.7.6.5 海外試験（試験番号：C0168T55）[添付資料：5.3.5.4.4]

2.7.6.5.1 試験方法

表 2.7.6.5－1 試験方法

項目	内容
試験課題名	抗ヒト TNFα キメラ型モノクローナル抗体（インフリキシマブ）による維持療法を受けている小児炎症性腸疾患（IBD）の患者を対象としてインフリキシマブを単回点滴静注したときの安全性及び薬物動態を評価する第 I 相非盲検試験
試験番号	C0168T55
目的	主要目的：市販のレミケードによる維持療法を受けている 6～11 歳の小児 IBD の患者を対象として，インフリキシマブを単回点滴静注したときの薬物動態を評価する． 副次的目的：市販のレミケードによる維持療法を受けている 6～11 歳の小児 IBD の患者を対象として，インフリキシマブ単回点滴静注の短期的な安全性を評価する．
開発のフェーズ	第 I 相試験
試験デザイン	非盲検
試験方法	0 週にインフリキシマブ 5 mg/kg を単回点滴静注した．市販のレミケードの直近の維持投与と 0 週投与の間隔は，前回の市販のレミケードの投与間隔と等しくすることとした． 0 週評価後，被験者は全員，3 日後，1 週後，2 週後，4 週後及び最終評価のために来院することとした．被験者が 10～12 週間隔で維持療法を受けている場合には，8 週後にも来院することとした．各被験者の最終評価は，次回の市販のレミケードの投与予定直前とした．
被験者数	計画時の目標被験者数は IBD の被験者 8～20 名であったが，クローン病の被験者 6 名を組み入れ登録を終了した．投与された 6 名を解析対象とした．
診断及び組み入れ基準	・6～11 歳の小児の患者． ・IBD の罹病期間が 3 ヶ月以上の患者（IBD には，クローン病，潰瘍性大腸炎，indeterminate colitis の診断が含まれる）． ・市販のレミケードによる維持療法を受けており（患者が処方された用法用量に従って 5 mg/kg を 6～12 週間隔で投与），組み入れ前に 4 回以上の投与を受けている患者．
被験薬，対照薬	(1) 被験薬：インフリキシマブ（遺伝子組換え） (2) 対照薬：なし
用法・用量，投与期間	各被験者にインフリキシマブ 5 mg/kg を 2 時間以上かけて点滴静注した（単回投与）．
試験期間	各被験者の予定試験期間は最長 14 週間
評価項目	薬物動態：定常状態での濃度時間曲線下面積（AUC_{ss}），最高血中濃度（C_{max}），終末相消失半減期（$t_{1/2}$），インフリキシマブの血清クリアランス（CL），静脈内投与後の定常状態における分布容積（Vss），及び平均滞留時間（MRT）． 有効性：評価しなかった． 安全性：有害事象，一般臨床検査，身体検査，バイタルサイン，インフリキシマブに対する免疫応答．
検査・観察スケジュール	検査・観察スケジュールを［表 2.7.6.5－2］に示した．

統計手法	被験者数が少ないことを考慮し，正式な仮説検定は計画又は実施しなかった．データは適宜，記述統計を用いた要約，図示，一覧表示によって提示した．
試験実施施設	被験者の組み入れは以下の 2 施設のいずれかで実施した： 施設 001：　Robert N. Baldassano. The Children's Hospital of Philadelphia, Division of Gastroenterology and Nutrition, 34th and Civic Center Blvd., Philadelphia, PA, 19104-4399. 施設 002：　Subra Kugathasan. The Children's Hospital of Wisconsin, 9000 West Wisconsin Ave. Milwaukee, WI, 53226.
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

表 2.7.6.5−2 検査・観察スケジュール

	Visit							
	Screen	Wk 0	Day 3	Wk 1	Wk 2	Wk 4	Wk 8[a]	Final Week[b]
Study Visit Schedule								
Prescribed Dosing Regimen								
Every 6 weeks	X	X	X	X	X	X		Wk 6
Every 7 weeks	X	X	X	X	X	X		Wk 7
Every 8 weeks	X	X	X	X	X	X		Wk 8
Every 9 weeks	X	X	X	X	X	X		Wk 9
Every 10 weeks	X	X	X	X	X	X	X	Wk 10
Every 11 weeks	X	X	X	X	X	X	X	Wk 11
Every 12 weeks	X	X	X	X	X	X	X	Wk 12
Study Assessments								
Informed consent[c]	X							
Infliximab infusion		X						
Demography & medical history	X							
PPD test and chest radiograph[d]	X							
Physical examination	X							X
Height	X							
Weight	X	X[e]						
Vital signs	X	X[f]						X
Serum pregnancy test[g]	X							
Urine pregnancy test[g]		X						X
Hematology	X							X
Chemistry	X							X
Urinalysis[h]	X							X
Adverse event/concomitant medication review		X						X
Serum infliximab concentration		X[i]	X	X	X	X	X[a]	X
Antibodies to infliximab		X[e]						X

a：8 週の来院と血清中インフリキシマブ濃度測定のための採血は，市販のレミケードを 10～12 週間隔で維持投与されている被験者のみ実施した．
b：最終評価は，各被験者の次の市販のレミケードの維持投与の直前とした．
c：アセントは年齢に応じて子どもからも取得した．
d：事前に実施していない場合のみ．
e：投与前に実施した．
f：バイタルサイン（心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、腋窩又は鼓膜温度）は，投与直前，投与中は約 30 分ごと，投与終了後 1 時間までは約 30 分ごとに測定した．
g：初潮を迎えた女性被験者のみ．
h：ディップスティックによる尿検査の結果が異常であった場合，顕微鏡分析を実施することとした．
i：0 週の投与開始直前，投与終了 2 時間後に実施した．
Wk=Week

2.7.6.5.2 要約

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳

合計6名の小児の被験者は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の間に米国の2つ施設で登録された．6名の被験者はすべて0週に治験薬を投与された．6名すべての被験者が本試験を完了し，各被験者から得られた利用可能なデータはすべて，血清中インフリキシマブ濃度，薬物動態及び安全性の解析に含めた．

6名の被験者の投与間隔はそれぞれ，8週間ごと又はそれ以下であった．1名は5週後が最終評価時，2名は6週後が最終評価時，3名は8週後が最終評価時であった．

2.7.6.5.2.2 被験者背景

登録時の被験者背景を［表 2.7.6.5－3］に示した．登録され治験薬投与された6名すべての被験者は白人であった．性別は男性33.3 %（2/6名），女性66.7 %（4/6名）であった．年齢は9～11歳の範囲であった（平均±SD：9.5±0.8歳）．

表 2.7.6.5－3 登録時の被験者背景

	Infliximab 5 mg/kg
Subjects treated	6
Sex	
n	6
Male	2 (33.3%)
Female	4 (66.7%)
Race	
n	6
Caucasian	6 (100.0%)
Black	0 (0.0%)
Asian	0 (0.0%)
Other	0 (0.0%)
Age (yrs)	
n	6
Mean ± SD	9.5 ± 0.8
Median	9.0
Range	(9.0. 11.0)
Weight (kg)	
n	6
Mean ± SD	35.6 ± 9.8
Median	34.5
Range	(25.8. 52.5)
Height (cm)	
n	6
Mean ± SD	135.0 ± 9.1
Median	136.0
Range	(124.0. 145.0)

2.7.6.5.2.3 登録時の疾患特性と病歴

6 名すべての被験者は，クローン病と診断された．治験実施計画書で許容されていたが，診断が潰瘍性大腸炎又は indeterminate colitis である被験者はいなかった．クローン病の罹病期間は 0.6～4.4 年であった．病変範囲については，結腸のみが 1 名，回腸と結腸が 3 名，回腸，結腸，近位消化管に病変が認められたのが 2 名あった．

6 名の被験者のうち 4 名は，スクリーニング時に本試験で記録対象としていた合併症の既往はなかった．1 名の被験者はアフタ性口内炎，関節炎，及びブドウ膜炎の既往歴があった．もう 1 名の被験者は，肛門周囲膿瘍，肛門周囲瘻の手術歴，膿瘍の切開とドレナージの既往歴があった．

2.7.6.5.2.4 登録時の併用薬

登録時の併用薬を治療，薬理学的分類で分け［表 2.7.6.5－4］に示した．また，経口の併用薬を［表 2.7.6.5－5］に示した．

6 名すべての被験者は，止瀉薬，腸の抗炎症薬，及び抗感染薬を登録時に少なくとも 1 種類投与されていた．

登録時に高い頻度で併用されていた経口薬はメサラジンと葉酸であった．登録時に併用禁止薬を投与されていた被験者はいなかった．

登録時，66.7%（4/6 名）がアミノサリチル酸（メサラジン），33.3%（2/6 名）がアザチオプリン，33.3%（2/6 名）がメルカプトプリン，33.3%（2/6 名）がプレドニゾンを使用していた．

表 2.7.6.5－4 登録時における治療，薬理学的分類された併用薬

	Infliximab 5 mg/kg
Subjects treated	6
Subjects with 1 or more concomitant medications	6 (100.0%)
Therapeutic/ pharmacological class/drug	
Antidiarr..intest. antiinfl./antiinfect. agents	5 (83.3%)
Mesalazine	4 (66.7%)
Prednisone	2 (33.3%)
Antineoplastic agents	4 (66.7%)
Mercaptopurine	2 (33.3%)
Methotrexate	2 (33.3%)
Antacids. drugs for treatm.of pept.ulc.and flatul.	3 (50.0%)
Omeprazole	2 (33.3%)
Ranitidine	1 (16.7%)
Antianemic preparations	3 (50.0%)
Folic acid	3 (50.0%)
Iron	1 (16.7%)
Antibacterials for systemic use	2 (33.3%)
Metronidazole	2 (33.3%)
Antibiotics and chemother. for dermatological use	2 (33.3%)
Metronidazole	2 (33.3%)
Antiprotozoals	2 (33.3%)
Metronidazole	2 (33.3%)
Corticosteroids for systemic use	2 (33.3%)
Prednisone	2 (33.3%)
Gynecological antiinfectives and antiseptics	2 (33.3%)
Metronidazole	2 (33.3%)
Immunosuppressive agents	2 (33.3%)
Azathioprine	2 (33.3%)
Stomatological preparations	2 (33.3%)
Metronidazole	2 (33.3%)
Mineral supplements	1 (16.7%)
Calcium	1 (16.7%)
Vitamins	1 (16.7%)
Multivitamins	1 (16.7%)

注： この表に表示されている薬剤は，すべての治療・薬理学的分類で一覧表示されている．例えば，メトロニダゾールは試験期間中に２名の被験者に使用され，抗菌剤の全身使用，皮膚科用の抗生物質及び化学療法，抗原虫薬，婦人科での抗感染薬と消毒薬，及び口腔治療の準備としてそれぞれ使用されている．

表 2.7.6.5－5 登録時における経口の併用薬

	Infliximab 5 mg/kg
Subjects treated	6
Subjects with 1 or more oral concomitant medications	6 (100.0%)
Drug	
Mesalazine	4 (66.7%)
Folic acid	3 (50.0%)
Azathioprine	2 (33.3%)
Mercaptopurine	2 (33.3%)
Metronidazole	2 (33.3%)
Omeprazole	2 (33.3%)
Prednisone	2 (33.3%)
Calcium	1 (16.7%)
Iron	1 (16.7%)
Methotrexate	1 (16.7%)
Multivitamins	1 (16.7%)
Ranitidine	1 (16.7%)

2.7.6.5.2.5 薬理学的結果

2.7.6.5.2.5.1 血清中インフリキシマブ濃度

血清中インフリキシマブ濃度の測定のための血液サンプルを 0 週の投与直前，0 週の投与終了 2 時間後，3 日後，1，2，4 週後及び最終評価時に採取した．各被験者の血清中インフリキシマブ濃度推移を［図 2.7.6.5－1］に，対応する記述統計量を［表 2.7.6.5－6］に示した．すべての被験者で次のインフリキシマブ投与の直前は 0.1 μg/ mL を超える血清中インフリキシマブ濃度を維持していた．

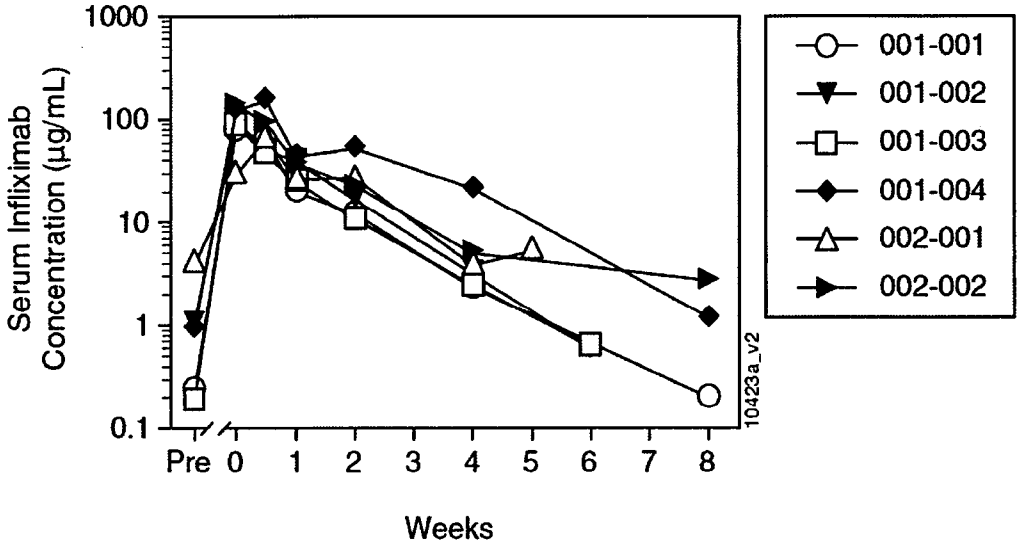


図 2.7.6.5－1 各被験者におけるインフリキシマブ濃度推移

注： すべての被験者は，0 週（投与直前，投与終了後 2 時間後），3 日後，1，2，4 週後に採血された．
1 名の被験者が 5 週後，2 名の被験者が 6 週後，3 名の被験者が 8 週後に最終評価を行った．

表 2.7.6.5−6 各評価時ごとの血清中インフリキシマブ濃度

	Infliximab 5 mg/kg
Subjects treated	6
Week 0 preinfusion	
n	6
Mean ± SD	1.1 ± 1.5
Median	0.6
Range	(0.0, 4.0)
Week 0 postinfusion	
n	6
Mean ± SD	91.7 ± 37.6
Median	93.2
Range	(29.1, 137.0)
Day 3	
n	6
Mean ± SD	77.9 ± 39.7
Median	63.4
Range	(45.6, 151.7)
Week 1	
n	6
Mean ± SD	31.8 ± 9.5
Median	31.7
Range	(19.8, 43.6)
Week 2	
n	6
Mean ± SD	23.5 ± 15.3
Median	19.7
Range	(10.7, 52.0)
Week 4	
n	6
Mean ± SD	6.3 ± 7.4
Median	3.5
Range	(2.3, 21.3)

表 2.7.6.5−6 各評価時ごとの血清中インフリキシマブ濃度（続き）

	Infliximab 5 mg/kg
Week 5	
n	1
Mean ± SD	5.2 ± NA
Median	5.2
Range	(5.2, 5.2)
Week 6	
n	2
Mean ± SD	0.6 ± 0.0
Median	0.6
Range	(0.6, 0.6)
Week 7	
n	0
Mean ± SD	NA
Median	NA
Range	NA
Week 8	
n	3
Mean ± SD	1.4 ± 1.3
Median	1.2
Range	(0.2, 2.7)

2.7.6.5.2.5.2 薬物動態の結果

薬物動態パラメータを［表 2.7.6.5−7］に示した．C_{max}（中央値）は 93.2 μg/mL であった．定常状態におけるインフリキシマブの分布容積（中央値）は 66.9 mL/kg であり，予測された血管容積と同程度であることから，インフリキシマブは主に血管に分布することが示唆された．本試験の被験者におけるインフリキシマブの $t_{1/2}$（中央値）は 6.0 日で，範囲は 4.7～10.8 日であった．AUC_{ss}（中央値）は 613.5 μg・day/mL であった．

表 2.7.6.5－7 薬物動態パラメータ；評価可能な被験者

	Infliximab 5 mg/kg
Evaluable subjects	6
Cmax (μg/mL)	
n	6
Mean ± SD	102.91 ± 34.20
Median	93.15
Range	(65.34, 151.68)
AUCss (μg • day/mL)	
n	6
Mean ± SD	790.44 ± 402.51
Median	613.48
Range	(473.53, 1541.87)
MRT (day)	
n	6
Mean ± SD	10.00 ± 3.42
Median	8.50
Range	(6.82, 15.61)
CL (mL/day/kg)	
n	6
Mean ± SD	7.45 ± 2.71
Median	8.17
Range	(3.24, 10.56)
Vss (mL/kg)	
n	6
Mean ± SD	72.33 ± 34.30
Median	66.93
Range	(41.23, 133.56)
t1/2 (day)	
n	6
Mean ± SD	6.98 ± 2.35
Median	6.00
Range	(4.73, 10.82)

2.7.6.5.2.5.3 薬物動態の結論

小児クローン病患者（年齢範囲 9～11 歳）のインフリキシマブの定常状態における薬物動態は，これまでの治療効果に応じてインフリキシマブ 5 mg/kg を 5，6 又は 8 週間隔で投与された被験者がインフリキシマブに持続的に曝露されていたことを示した．これらの被験者におけるインフリキシマブの CL，V_{ss}，AUC_{ss}，$t_{1/2}$ の中央値は，それぞれ 8.2 mL/day/kg，66.9 mL/kg，613.5 μg· day/mL，6.0 日であった．

2.7.6.5.2.6 安全性の結果

2.7.6.5.2.6.1 治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

6 名すべての被験者は，0 週時に治験実施計画書に規定された 5 mg/kg のインフリキシマブを投与された．すべての被験者で，投与の一時的な中断又は中止はなかった．

2.7.6.5.2.6.2 有害事象

0 週から最終評価時までの間，有害事象を発現した被験者は報告されなかった．

2.7.6.5.2.6.3 臨床検査結果

2.7.6.5.2.6.3.1 血液検査

2.7.6.5.2.6.3.1.1 登録後の顕著な異常変動

1 名の被験者は，最終評価時のリンパ球数が，事前に定めた顕著な異常変動の基準を満たした［表 2.7.6.5－8］．上記の被験者は，クローン病の罹病期間が 3 年，回腸及び結腸病変を有する 10 歳男性であった．最終評価時のリンパ球数は事前に定めた顕著な異常変動の基準を満たした（スクリーニング時：2.76×10^3/μL；最終評価時：1.35×10^3/μL；中央検査機関の正常範囲：0.4 ～ 3.2×10^3/μL；顕著な異常変動の基準：33%以上の減少かつ測定値< 1.5）．［表 2.7.6.5－9］に示したように，この被験者はまた，最終評価時のカリウム値が事前に定めた顕著な異常変動の基準を満たした（スクリーニング時：4.2 mEq/L；最終評価時：2.8 mEq/L；中央検査機関の正常範囲：3.3 ～ 5.5 mEq/L；顕著な異常変動の基準：0.8 以上の減少かつ測定値< 3.0）．これらの臨床検査値はクローン病の被験者で認められる検査値と矛盾はなく，治験担当医師により有害事象として報告されなかった．

表 2.7.6.5－8 登録後の血液学的検査に顕著な異常変動が認められた被験者

Treatment Group	Subject ID	Sex	Age (yrs)	Study Day	Parameter	Units	Value	Markedly Abnormal
Infliximab 5 mg/kg	001-002	M	10	-14	Lymphocytes	x10^3/uL	2.76	
				43			1.35	Abn Low

表 2.7.6.5－9 登録後の血液生化学的検査に顕著な異常変動が認められた被験者

Treatment Group	Subject ID	Sex	Age (yrs)	Study Day	Parameter	Units	Value	Markedly Abnormal
Infliximab 5 mg/kg	001-002	M	10	-14	Potassium	mEq/L	4.2	
				43			2.8	Abn Low

2.7.6.5.2.6.4 その他の安全性

2.7.6.5.2.6.4.1 抗インフリキシマブ抗体（ATI）

ATI の評価のためのサンプルは，0 週の投与前及び最終評価時（市販のレミケードの次の維持投与直前）に採血した．ATI の評価の概要は[表 2.7.6.5－10]（0 週投与前）及び[表 2.7.6.5－11]（最終評価時）に示した．0 週の投与前では，ATI 陰性が 1 名，ATI 評価不能が 5 名であった．最終評価時では，6 名すべての被験者が ATI 評価不能であった．

表 2.7.6.5－10 ATI の評価（0 週時）

	Infliximab 5 mg/kg
Subjects treated	6
Subjects with appropriate samples[a]	6
Subjects positive for antibodies to infliximab[b]	0 (0.0%)
Subjects negative for antibodies to infliximab	1 (16.7%)
Subjects with inconclusive status	5 (83.3%)

[a] Subjects with appropriate samples had a sample analyzed. Samples were drawn prior to the infusion.
[b] Denominator is subjects with appropriate samples.

表 2.7.6.5－11 ATI の評価（最終評価時）

	Infliximab 5 mg/kg
Subjects treated	6
Subjects with appropriate samples[a]	6
Subjects positive for antibodies to infliximab[b]	0 (0.0%)
Subjects negative for antibodies to infliximab	0 (0.0%)
Subjects with inconclusive status	6 (100.0%)

[a] Subjects with appropriate samples had a sample analyzed. Samples were drawn prior to the infusion.
[b] Denominator is subjects with appropriate samples.

2.7.6.5.2.6.5 安全性の結論

全体的な安全性の結果から，市販のレミケードによる同一用量の維持療法を受けている 9～11 歳の小児クローン病の被験者におけるインフリキシマブ 5 mg/kg の単回投与の忍容性は良好であることが示された．

6 名すべての被験者は，治験実施計画書の規定通り 0 週時に，5 mg/kg のインフリキシマブを投与された．インフリキシマブの投与の一時的な中断又は中止はなかった．0 週から最終評価時までの間，有害事象を発現した被験者いなかった．被験者内又は被験者間で，登録時

から最終評価時までの間の臨床検査値に臨床的に意味のある異常変動は認められなかった. 6名中5名では顕著な臨床検査値異常は認められなかった. クローン病の罹病期間が3年間で, 回腸及び結腸病変を有する 10 歳の被験者 1 名では, 最終評価時のリンパ球数の減少とカリウム値の減少が認められ, 事前に定めた顕著な異常変動の基準を満たした. これらの臨床検査値はクローン病患者で認められる検査値と矛盾はなく, 治験担当医師により有害事象として報告されなかった. 0 週での投与前では, ATI 陰性が 1 名, ATI 評価不能が 5 名であった. 最終評価時では, 6 名すべての被験者が ATI 評価不能であった.

2.7.6.5.3 結論

小児クローン病患者（年齢範囲 9～11 歳）のインフリキシマブの定常状態における薬物動態は, これまでの治療効果に応じてインフリキシマブ 5 mg/kg を 5, 6 又は 8 週間隔で投与された被験者がインフリキシマブに持続的に曝露されていたことを示した. これらの被験者におけるインフリキシマブの CL, V_{ss}, AUC_{ss}, $t_{1/2}$ の中央値は, それぞれ 8.2 mL/day/kg, 66.9 mL/kg, 613.5 μg· day/mL, 6.0 日であった.

市販のレミケードによる同一用量の維持療法を受けている 9～11 歳の小児クローン病の被験者におけるインフリキシマブ 5 mg/kg の単回投与の忍容性は良好であった.

2.7.6.6 海外試験（試験番号：C0168T72）[添付資料：5.3.5.4.5]

2.7.6.6.1 試験方法

表 2.7.6.6－1 試験方法

項目	内容
試験課題名	中等度～重度の活動性潰瘍性大腸炎の小児患者を対象としてインフリキシマブ（レミケード®）の安全性及び有効性を検討する第 III 相，ランダム化，非盲検，並行群間比較，多施設共同試験
試験番号	C0168T72
目的	主要目的：中等度～重度の活動性潰瘍性大腸炎（UC）の小児患者を対象に，Mayo スコアを指標として，インフリキシマブの導入療法（3 回投与）における臨床症状の改善効果を検討するとともに，導入・維持療法中のインフリキシマブの安全性プロファイルを検討する． 副次目的： ・Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index（PUCAI）スコアを指標として，2 種類のインフリキシマブ維持投与法（8 週間隔又は 12 週間隔）における寛解維持効果を検討する． ・Mayo スコア及び PUCAI スコアを指標として，インフリキシマブの導入療法（3 回投与）における臨床症状の寛解効果を検討する． ・インフリキシマブの導入療法（3 回投与）における粘膜治癒効果を検討する．
開発のフェーズ	第 III 相試験
試験デザイン	ランダム化，非盲検，並行群間比較，多施設共同試験
試験方法	すべての被験者に 0，2，6 週時にインフリキシマブを投与する導入療法を行い，8 週に改善が認められた被験者を 2 種類のインフリキシマブ 5 mg/kg の維持投与法（8 週間隔で 46 週まで投与又は 12 週間隔で 42 週まで投与）に 1:1 の割合でランダムに割付けた．8 週に改善が認められなかった被験者は，安全性評価のみの来院とし，さらなる投与は行わなかった．ランダム化割付後に効果消失した場合には，増量又は投与間隔を短縮することを可能とした（「ステップアップ」）．両群とも 54 週まで有効性及び安全性の評価を実施した．62 週の追加来院時に採取した血液サンプルにおいて抗インフリキシマブ抗体（ATI）の有無を評価した．
被験者数	計画時の目標被験者数：60 名，登録された被験者数：60 名 有効性の主要評価項目及び安全性の解析対象：60 名すべての被験者を対象とした．8 週に 45 名を 2 種類の維持投与法のいずれかにランダム化割付した．
診断及び組み入れ基準	・スクリーニングの 2 週間以上前に中等度～重度の活動性 UC（治療開始時の Mayo スコアが 6～12 と定義）と診断された患者 ・生検とスクリーニング時の Mayo 内視鏡サブスコアが 2 以上であることが確認された患者 ・6～16 又は 17 歳（治験実施施設により異なる）の男性又は女性の患者． ・5-ASA 製剤，免疫調節薬，経口／静注コルチコステロイドによる十分な治療を受けている，適切な用量が無効であることが判明している，これらの薬剤による医学的合併症又は有害事象が認められる，のいずれかに該当する患者とした．
被験薬，対照薬	被験薬：インフリキシマブ（遺伝子組み換え）

	対照薬：なし
用法・用量，投与期間	・インフリキシマブの 1 回の投与は 2 時間以上かけて点滴静注により行った． ・導入療法として，0，2，6 週にインフリキシマブ 5 mg/kg を点滴静注により投与した． ・8 週に Mayo スコアを指標として臨床症状の改善が認められた場合，2 種類の維持投与法(インフリキシマブ 5 mg/kg を 8 週間隔で 46 週時まで投与，又は 12 週間隔で 42 週まで投与）のいずれかに 1:1 の割合でランダム化割付した． ・8 週に臨床症状の改善が認められなかった場合には，安全性評価のために再来院することとし，さらなる投与は行わなかった．
試験期間	62 週間
評価項目	薬物動態： ・インフリキシマブ濃度 ・ATI 有効性： ・Mayo スコア ・PUCAI スコア ・S 状結腸鏡検査 ・CRP ・被験者・両親／保護者・医師による総合評価 ・IBD の小児患者のための QOL アンケート ・投与群別の自己抗体反応 安全性： ・有害事象 ・臨床検査値｛抗核抗体（ANA）及び二本鎖 DNA 抗体を含む｝
検査・観察スケジュール	試験スキームを［図 2.7.6.6－1］に示した．
統計手法	カテゴリーデータは数値及び百分率を用いて要約した．カテゴリーデータに関する 2 つの維持投与群の比較は，$\chi 2$ 乗検定を用いて解析した．連続変数は記述統計量（平均値，中央値，標準偏差，四分位範囲，範囲）を用いて要約した．すべての統計学的検定には SAS version 9.1 を用い，α= 0.05（両側）水準で実施した．
試験実施施設	23 施設（アメリカ，カナダ，オランダ，ベルギー）
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日．

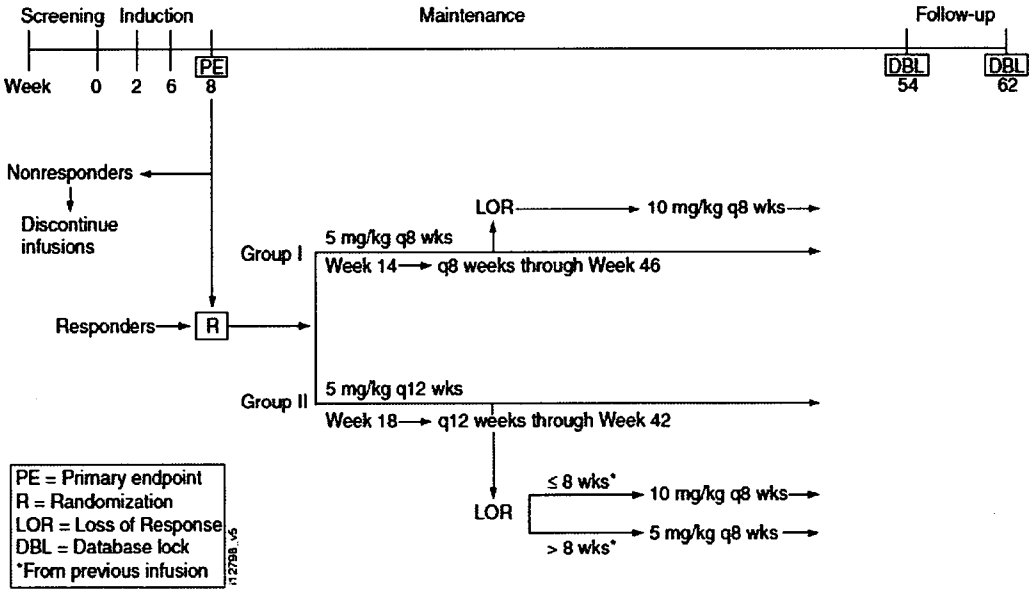


図 2.7.6.6−1 試験のスキーム

2.7.6.6.2 要約

2.7.6.6.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を［図 2.7.6.6－2］に示した．合計 60 名の被験者が登録された．すべての被験者は，0，2 及び 6 週の導入期に治験薬が投与された．8 週に 60 名中 45 名がレスポンダーとして interactive voice response system（IVRS）によりランダムに割付けられた（それぞれ 8 週間隔維持投与群 22 名，12 週間隔維持投与群 23 名）．ランダム化されなかった 15 名の被験者は更なる投与は行わなかった．

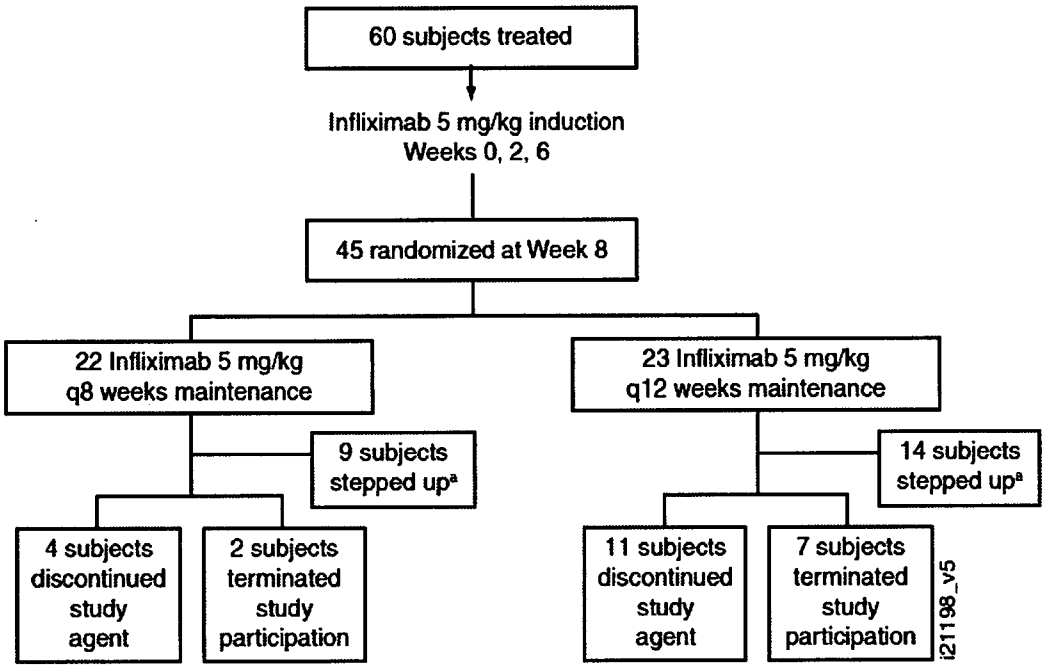


図 2.7.6.6－2 治験薬投与された潰瘍性大腸炎の小児被験者の内訳

54 週までにステップアップした被験者の人数とステップアップした時期について［表 2.7.6.6－2］に示した．45 名のランダム化された被験者のうちステップアップ（増量又は投与間隔の短縮）した被験者は 23 名で，ステップアップした被験者の割合は 8 週間隔維持投与群よりも，12 週間隔維持投与群の方が高かった｛8 週間隔維持投与群：40.9%（9/22 名），12 週間隔維持投与群 60.9%（14/23 名）｝．12 週間隔維持投与群のステップアップした 14 名の被験者のうち，8 名は 10 mg/kg の 8 週間隔投与にステップアップし，6 名は 5 mg/kg の 8 週間隔投与にステップアップした．ステップアップした被験者のほとんどが 22 週までにステップアップした｛78.3%（18/23 名）｝．

表 2.7.6.6－2 54 週までにステップアップした被験者の人数とステップアップした時期

	Infliximab				
	5 mg/kg q8 wks → 10 mg/kg q8 wks	5 mg/kg q12 weeks →			Total
		10 mg/kg q8 wks	5 mg/kg q8 wks	Combined	
Step-up subjects by randomized treatment	9	8	6	14	23
Step-up period					
Week 8 to Week 14	3 (33.3%)	6 (75.0%)	1 (16.7%)	7 (50.0%)	10 (43.5%)
Week 15 to Week 22	4 (44.4%)	1 (12.5%)	3 (50.0%)	4 (28.6%)	8 (34.8%)
Week 23 to Week 30	1 (11.1%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	2 (14.3%)	3 (13.0%)
Week 31 to Week 38	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	1 (4.3%)
Week 39 to Week 46	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)

治験薬を投与されたすべての被験者のうち 54 週を通じて治験薬の投与を中止した被験者の内訳を［表 2.7.6.6－3］に示した.

全体では，30 名の被験者（すべての被験者の 50.0%）がインフリキシマブの投与を中止した．そのうち，ランダム化された被験者，ランダム化されなかった被験者はそれぞれ 15 名ずつであった.

表 2.7.6.6－3 54 週を通じて治験薬の投与を中止した被験者の数（治験薬を投与されたすべての被験者）

		Subjects Randomized at Week 8			
	Subjects Not Randomized at Week 8	Infliximab 5 mg/kg q8 wks	Infliximab 5 mg/kg q12 wks	Combined	Total
Subjects treated	15	22	23	45	60
Subjects who discontinued study agent	15 (100.0%)	4 (18.2%)	11 (47.8%)	15 (33.3%)	30 (50.0%)
Reason for discontinuation					
Adverse event	4 (26.7%)	3 (13.6%)	6 (26.1%)	9 (20.0%)	13 (21.7%)
Unsatisfactory therapeutic effect	6 (40.0%)	1 (4.5%)	4 (17.4%)	5 (11.1%)	11 (18.3%)
Lost to follow-up	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Other	5 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.2%)	6 (10.0%)

ランダム化されなかった 15 名の被験者のうち，12 名は疾患状態（効果不十分，有害事象（原疾患の悪化），又は 8 週点で臨床症状改善の基準を満たしていない）のため，2 名は組み入れ基準に合致しなかったため，1 名は有害事象（好中球減少）のため中止した．ランダム化された 15 名の被験者の中止理由も同様であった｛12 名は疾患状態（効果不十分，有害事象（原疾患の悪化)｝のため，2 名はその他の有害事象のため，1 名は同意を撤回したため中止した).

治験薬の投与を中止した被験者の割合は，5 mg/kg 12 週間隔維持投与群（47.8%，11/23 名）の方が 5 mg/kg 8 週間隔維持投与群（18.2%，4/22 名）よりも高かった．有害事象により中止した被験者の割合は，12 週間隔維持投与群｛26.1%（6/23 名），すべて潰瘍性大腸炎の悪化｝の方が 8 週間隔維持投与群｛13.6%（3/22 名），潰瘍性大腸炎の悪化は 3 件中 1 件のみ｝より高かった．また，効果不十分により中止した被験者の割合も同様に，12 週間隔維持投与群（17.4%，4/23 名）の方が 8 週間隔維持投与群（4.5 %，1/22 名）より高かった.

ランダム化されステップアップした被験者のうち 54 週間を通じて治験薬の投与を中止した被験者の内訳を［表 2.7.6.6－4］に示した.

ステップアップした23名中11名(47.8%)は治験薬の投与を中止した. ほとんど(81.8%, 9/11名)が, はじめに12週間隔維持投与群に割付けられた被験者であった.

表 2.7.6.6－4 54 週を通じて治験薬の投与を中止した被験者の数（ランダム化されステップアップした被験者）

	Infliximab				
	5 mg/kg q8 wks → 10 mg/kg q8 wks	5 mg/kg q12 weeks →			Total
		10 mg/kg q8 wks	5 mg/kg q8 wks	Combined	
Step-up subjects by randomized treatment	9	8	6	14	23
Subjects who discontinued study agent	2 (22.2%)	5 (62.5%)	4 (66.7%)	9 (64.3%)	11 (47.8%)
Reason for discontinuation					
Adverse event	1 (11.1%)	4 (50.0%)	2 (33.3%)	6 (42.9%)	7 (30.4%)
Unsatisfactory therapeutic effect	1 (11.1%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	2 (14.3%)	3 (13.0%)
Lost to follow-up	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Other	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	1 (4.3%)

治験薬を投与されたすべての被験者の 54 週を通じた本試験の参加状況を［表 2.7.6.6－5］に示した．

全体で，31 名の被験者｛すべての被験者の 51.7%（31/60 名）｝が 54 週より前に本試験の参加を中止した．このうち，13 名の被験者｛21.7%（13/60 名）｝は治験薬の投与を中止した後，安全性の追跡調査を完了した．残りの 18 名の被験者｛30.0%（18/60 名）｝は同意の撤回又はその他の理由（「その他」には 8 週での臨床症状改善の基準を満たさない，組み入れ基準を満たさない，手術，有害事象を含む）により本試験の参加を中止した．1 名は，予定された治験薬投与をすべて完了したが，最終評価時より前に本試験の参加を中止した．本試験の参加を中止した被験者の割合は，はじめに 8 週間隔維持投与に割付けられた群よりも 12 週間隔維持投与に割付けられた群の方が高かった｛それぞれ 9.1%（2/22 名），30.4%（7/23 名）｝．

ランダム化されステップアップした被験者の 54 週を通じた本試験の参加状況について［表 2.7.6.6－6］に示した．ステップアップした被験者のうち，47.8%（11/23 名）は 54 週までに本試験の参加を中止した．ほとんど｛81.8%（9/11 名）｝がはじめに 12 週間隔維持投与群に割付けられた被験者であった．

表 2.7.6.6－5 治験薬を投与されたすべての被験者の 54 週を通じた本試験の参加状況

	Subjects Not Randomized at Week 8	Subjects Randomized at Week 8			Total
		Infliximab 5 mg/kg q8 wks	Infliximab 5 mg/kg q12 wks	Combined	
Subjects treated	15	22	23	45	60
Subjects who did not end study participation	0 (0.0%)	18 (81.8%)	11 (47.8%)	29 (64.4%)	29 (48.3%)
Subjects who ended study participation	15 (100.0%)	4 (18.2%)	12 (52.2%)	16 (35.6%)	31 (51.7%)
Subjects who discontinued study agent and completed safety follow-up	6 (40.0%)	2 (9.1%)	5 (21.7%)	7 (15.6%)	13 (21.7%)
Subjects who terminated study participation	9 (60.0%)	2 (9.1%)	7 (30.4%)	9 (20.0%)	18 (30.0%)
Withdrawal of consent	0 (0.0%)	1 (4.5%)	2 (8.7%)	3 (6.7%)	3 (5.0%)
Lost to follow-up	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Other	9 (60.0%)	1 (4.5%)	5 (21.7%)	6 (13.3%)	15 (25.0%)

表 2.7.6.6−6 ランダム化されステップアップした被験者の 54 週を通じた本試験の参加状況

	Infliximab				
	5 mg/kg q8 wks → 10 mg/kg q8 wks	5 mg/kg q12 weeks →			Total
		10 mg/kg q8 wks	5 mg/kg q8 wks	Combined	
Step-up subjects by randomized treatment	9	8	6	14	23
Subjects who did not end study participation	7 (77.8%)	3 (37.5%)	2 (33.3%)	5 (35.7%)	12 (52.2%)
Subjects who ended study participation	2 (22.2%)	5 (62.5%)	4 (66.7%)	9 (64.3%)	11 (47.8%)
Subjects who discontinued study agent and completed safety follow-up	0 (0.0%)	2 (25.0%)	1 (16.7%)	3 (21.4%)	3 (13.0%)
Subjects who terminated study participation	2 (22.2%)	3 (37.5%)	3 (50.0%)	6 (42.9%)	8 (34.8%)
Withdrawal of consent	1 (11.1%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)	3 (13.0%)
Lost to follow-up	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Other	1 (11.1%)	1 (12.5%)	3 (50.0%)	4 (28.6%)	5 (21.7%)

2.7.6.6.2.2 被験者背景

登録時の被験者背景を［表 2.7.6.6－7］に示した．

男性 46.7%（28/60 名），女性 53.3%（32/60 名）の被験者が登録された．81.7%（49/60 名）が白人であった．年齢（中央値）は 14.5 歳，体重（中央値）は 50.80 kg，身長（中央値）は 159.65 cm であった．8 週にランダム化されなかった群の被験者は，ランダム化された群の被験者よりも若く，体重が軽かった（年齢（中央値）はそれぞれ 12.0 歳，15.0 歳，体重（中央値）はそれぞれ 40.80 kg，51.20 kg）．

登録時の被験者背景は，維持投与群にランダム化された両群で同様であった．

表 2.7.6.6－7 登録時の被験者背景

	Subjects Not Randomized at Week 8	Subjects Randomized at Week 8			
		Infliximab 5 mg/kg q8 wks	Infliximab 5 mg/kg q12 wks	Combined	Total
Subjects treated	15	22	23	45	60
Sex					
n	15	22	23	45	60
Male	8 (53.3%)	10 (45.5%)	10 (43.5%)	20 (44.4%)	28 (46.7%)
Female	7 (46.7%)	12 (54.5%)	13 (56.5%)	25 (55.6%)	32 (53.3%)
Race					
n	15	22	23	45	60
Caucasian	10 (66.7%)	20 (90.9%)	19 (82.6%)	39 (86.7%)	49 (81.7%)
Black	3 (20.0%)	1 (4.5%)	1 (4.3%)	2 (4.4%)	5 (8.3%)
Asian	1 (6.7%)	1 (4.5%)	1 (4.3%)	2 (4.4%)	3 (5.0%)
Other	1 (6.7%)	0 (0.0%)	2 (8.7%)	2 (4.4%)	3 (5.0%)
Age (yrs)					
n	15	22	23	45	60
Mean ± SD	11.9 ± 2.64	13.7 ± 3.20	14.2 ± 3.03	14.0 ± 3.09	13.4 ± 3.10
Median	12.0	15.0	15.0	15.0	14.5
IQ range	(10.0, 14.0)	(12.0, 16.0)	(12.0, 16.0)	(12.0, 16.0)	(11.5, 16.0)
Range	(7, 16)	(7, 17)	(6, 17)	(6, 17)	(6, 17)

表 2.7.6.6－7 登録時の被験者背景（続き）

	Subjects Not Randomized at Week 8	Subjects Randomized at Week 8			Total
		Infliximab 5 mg/kg q8 wks	Infliximab 5 mg/kg q12 wks	Combined	
Weight (kg)					
n	15	22	23	45	60
Mean ± SD	42.19 ± 13.870	51.54 ± 18.294	52.80 ± 16.855	52.18 ± 17.384	49.69 ± 17.030
Median	40.80	50.40	52.30	51.20	50.80
IQ range	(29.10, 55.30)	(36.10, 61.50)	(40.30, 68.60)	(39.50, 61.70)	(36.25, 59.35)
Range	(22.7, 64.7)	(26.2, 91.6)	(24.5, 86.4)	(24.5, 91.6)	(22.7, 91.6)
Height (cm)					
n	15	22	23	45	60
Mean ± SD	151.23 ± 17.774	156.52 ± 13.752	160.08 ± 19.088	158.34 ± 16.603	156.56 ± 17.034
Median	154.20	156.45	163.50	161.00	159.65
IQ range	(134.00, 165.00)	(151.80, 165.70)	(157.00, 173.60)	(154.50, 167.00)	(149.60, 166.50)
Range	(119.0, 177.0)	(123.5, 178.3)	(108.0, 193.0)	(108.0, 193.0)	(108.0, 193.0)

登録時の疾患特性，登録時の Mayo スコアについてそれぞれ［表 2.7.6.6－8］，［表 2.7.6.6－9］に示した．

すべての被験者における潰瘍性大腸炎の罹病期間（中央値）は 1.35 年，CRP（中央値）は 0.3 mg/dL であった．被験者の 76.7%（46/60 名）は，全大腸炎型であることが内視鏡検査により確認された．Mayo スコア（中央値）は 8.0 であった．

表 2.7.6.6－8 登録時の疾患特性

		Subjects Randomized at Week 8			
	Subjects Not Randomized at Week 8	Infliximab 5 mg/kg q8 wks	Infliximab 5 mg/kg q12 wks	Combined	Total
Subjects treated	15	22	23	45	60
UC disease duration (yrs)					
n	15	22	23	45	60
Mean ± SD	1.97 ± 1.970	2.08 ± 1.756	1.68 ± 1.844	1.88 ± 1.793	1.90 ± 1.822
Median	1.20	1.80	1.10	1.40	1.35
IQ range	(0.70, 3.00)	(0.60, 2.40)	(0.60, 1.90)	(0.60, 2.30)	(0.65, 2.35)
Range	(0.0, 6.6)	(0.0, 6.6)	(0.1, 8.2)	(0.0, 8.2)	(0.0, 8.2)
UC symptoms duration prior to diagnosis (months)					
n	15	22	23	45	60
Mean ± SD	9.1 ± 17.63	7.5 ± 6.93	7.4 ± 13.52	7.4 ± 10.69	7.9 ± 12.63
Median	3.0	5.5	2.0	3.0	3.0
IQ range	(1.0, 11.0)	(1.0, 12.0)	(1.0, 7.0)	(1.0, 9.0)	(1.0, 10.0)
Range	(1, 71)	(1, 27)	(0, 60)	(0, 60)	(0, 71)
Extent of disease					
n	15	22	23	45	60
Limited to left side of colon	4 (26.7%)	6 (27.3%)	4 (17.4%)	10 (22.2%)	14 (23.3%)
Extensive	11 (73.3%)	16 (72.7%)	19 (82.6%)	35 (77.8%)	46 (76.7%)
CRP (mg/dL)					
n	15	21	23	44	59
Mean ± SD	0.99 ± 1.139	1.23 ± 1.812	1.43 ± 2.056	1.33 ± 1.924	1.25 ± 1.755
Median	0.50	0.30	0.30	0.30	0.30
IQ range	(0.30, 1.00)	(0.30, 1.50)	(0.30, 2.20)	(0.30, 1.70)	(0.30, 1.50)
Range	(0.3, 4.2)	(0.3, 7.2)	(0.3, 7.2)	(0.3, 7.2)	(0.3, 7.2)

表 2.7.6.6－9 登録時の Mayo スコア

	Subjects Not Randomized at Week 8	Subjects Randomized at Week 8			Total
		Infliximab 5 mg/kg q8 wks	Infliximab 5 mg/kg q12 wks	Combined	
Subjects treated	15	22	23	45	60
Mayo score (0-12)					
n	15	22	23	45	60
Mean ± SD	8.1 ± 1.73	7.9 ± 1.55	8.4 ± 1.85	8.1 ± 1.71	8.1 ± 1.70
Median	9.0	7.5	8.0	8.0	8.0
IQ range	(7.0, 9.0)	(7.0, 9.0)	(7.0, 10.0)	(7.0, 9.0)	(7.0, 9.0)
Range	(5, 11)	(6, 11)	(6, 12)	(6, 12)	(5, 12)
Stool frequency subscore					
n	15	22	23	45	60
Normal number of stools	2 (13.3%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	3 (5.0%)
1-2 stools more than normal	2 (13.3%)	7 (31.8%)	6 (26.1%)	13 (28.9%)	15 (25.0%)
3-4 stools more than normal	3 (20.0%)	7 (31.8%)	4 (17.4%)	11 (24.4%)	14 (23.3%)
5 or more stools more than normal	8 (53.3%)	7 (31.8%)	13 (56.5%)	20 (44.4%)	28 (46.7%)
Rectal bleeding subscore					
n	15	22	23	45	60
No blood seen	2 (13.3%)	3 (13.6%)	2 (8.7%)	5 (11.1%)	7 (11.7%)
Streaks of blood with stool less than half the time	2 (13.3%)	6 (27.3%)	10 (43.5%)	16 (35.6%)	18 (30.0%)
Obvious blood with stool most of the time	11 (73.3%)	13 (59.1%)	8 (34.8%)	21 (46.7%)	32 (53.3%)
Blood alone passed	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (13.0%)	3 (6.7%)	3 (5.0%)

表 2.7.6.6－9 登録時の Mayo スコア（続き）

	Subjects Not Randomized at Week 8	Subjects Randomized at Week 8			Total
		Infliximab 5 mg/kg q8 wks	Infliximab 5 mg/kg q12 wks	Combined	
Endoscopy subscore					
n	15	22	23	45	60
Normal or inactive disease	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Mild disease	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Moderate disease	10 (66.7%)	15 (68.2%)	12 (52.2%)	27 (60.0%)	37 (61.7%)
Severe disease	5 (33.3%)	7 (31.8%)	11 (47.8%)	18 (40.0%)	23 (38.3%)
Physician's global assessment subscore					
n	15	22	23	45	60
Normal	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Mild disease	1 (6.7%)	1 (4.5%)	2 (8.7%)	3 (6.7%)	4 (6.7%)
Moderate disease	12 (80.0%)	16 (72.7%)	17 (73.9%)	33 (73.3%)	45 (75.0%)
Severe disease	2 (13.3%)	5 (22.7%)	4 (17.4%)	9 (20.0%)	11 (18.3%)

登録時の疾患特性は，8 週でランダム化された群とランダム化されなかった群で同様であった［表 2.7.6.6－8］.

維持投与群間でも登録時の疾患特性はおおむね同様であった．しかし，潰瘍性大腸炎の罹病期間（中央値）は，8 週間間隔維持投与群（1.8 年）の方が 12 週間隔維持投与群（1.1 年）より長かった．また，Mayo スコアの排便回数のサブスコアの「病気になる前の 1 日排便回数より 5 回以上多い」は，12 週間隔維持投与群（56.5%，13/23 名）の被験者の方が 8 週間隔維持投与群（31.8%，7/22 名）よりも多く，Mayo スコアの直腸からの出血のサブスコアの「はっきりした血液，ほぼ毎回」は，8 週間隔維持投与群（59.1%，13/22 名）の被験者の方が 12 週間隔維持投与群（34.8%，8/23 名）よりも多かった［表 2.7.6.6－9］.

2.7.6.6.2.3 登録時の併用薬

治験に参加した 60 名すべての被験者は，登録時に経口又は非経口のコルチコステロイド（61.7%，37/60 名），免疫調節薬又はアミノサリチル酸（以下，5-ASA）製剤｛それぞれ 53.3%（32/60 名）｝を含む潰瘍性大腸炎の併用薬を使用していた．これらの薬剤の要約を［表 2.7.6.6－10］に示した.

登録時での併用薬の使用は，8 週にランダム化された群とランダム化されなかった群でおおむね同程度であった．ランダム化されなかった群では，被験者の 66.7%（10/15 名）に登録時に 5-ASA 製剤が併用されていたが，ランダム化された群では 48.9%（22/45 名）であった.

登録時の潰瘍性大腸炎の併用薬の使用は，維持投与群間で同様であった.

登録時に経口又は非経口のコルチコステロイドを使用していた被験者は 61.7%（37/60 名）であった．プレドニゾンを 1 mg/kg 以下の用量で投与された被験者（46.7%，28/60 名）の方が，プレドニゾンを 1 mg/kg を超える用量で投与された被験者（15.0%，9/60 名）より多かった.

すべての被験者（100.0%，60/60 名）は，登録前にコルチコステロイドを使用していた．70.0%（42/60 名）の被験者は免疫調節薬（6-メルカプトプリン，アザチオプリン，及び MTX を含む）を使用していた．90.0%（54/60 名）の被験者は，5-ASA 製剤を使用していた．これらの薬剤の登録前の使用については，8 週にランダム化された群とランダム化されなかった群間及び維持投与群間でおおむね同程度であった.

表 2.7.6.6－10 登録時の潰瘍性大腸炎の併用薬

		Subjects Randomized at Week 8			
	Subjects Not Randomized at Week 8	Infliximab 5 mg/kg q8 wks	Infliximab 5 mg/kg q12 wks	Combined	Total
Subjects treated	15	22	23	45	60
Subjects with 1 or more concomitant medications	15 (100.0%)	22 (100.0%)	23 (100.0%)	45 (100.0%)	60 (100.0%)
Corticosteroids (parenteral or oral)[a]	9 (60.0%)	14 (63.6%)	14 (60.9%)	28 (62.2%)	37 (61.7%)
Subjects with baseline ≤ 1 mg/kg P.Eq	8 (53.3%)	10 (45.5%)	10 (43.5%)	20 (44.4%)	28 (46.7%)
Subjects with baseline > 1 mg/kg P.Eq	1 (6.7%)	4 (18.2%)	4 (17.4%)	8 (17.8%)	9 (15.0%)
Corticosteroids (budesonide)[b]	1 (6.7%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	2 (3.3%)
Corticosteroids (rectal)[a]	1 (6.7%)	2 (9.1%)	1 (4.3%)	3 (6.7%)	4 (6.7%)
Immunomodulatory agents	8 (53.3%)	11 (50.0%)	13 (56.5%)	24 (53.3%)	32 (53.3%)
6-mercaptopurine/ azathioprine	8 (53.3%)	10 (45.5%)	11 (47.8%)	21 (46.7%)	29 (48.3%)
Methotrexate	0 (0.0%)	1 (4.5%)	2 (8.7%)	3 (6.7%)	3 (5.0%)
Aminosalicylates	10 (66.7%)	10 (45.5%)	12 (52.2%)	22 (48.9%)	32 (53.3%)
Antibiotics	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)

[a] Excluding budesonide
[b] Including oral or rectal

2.7.6.6.2.4 薬物動態

2.7.6.6.2.4.1 血清中インフリキシマブ濃度の推移

2.7.6.6.2.4.1.1 8週までの血清中インフリキシマブ濃度

5 mg/kg のインフリキシマブを投与された被験者の 0，2，6 週の投与 1 時間後の血清中インフリキシマブ濃度（中央値）は，それぞれ，96.1 μg/mL，114.8 μg/mL，105.5 μg/mL であった．一方で，2，6 週の投与前の血清中インフリキシマブ濃度（中央値）は，それぞれ 19.3 μg/mL，14,5 μg/mL であった．

2.7.6.6.2.4.1.2 54週までの血清中インフリキシマブ濃度

8 週にランダム化された被験者における 54 週までの血清中インフリキシマブ濃度推移（中央値）を［図 2.7.6.6－3］に示した．ただしステップアップした被験者のデータはステップアップした時点から除外した．

8 週までの血清中インフリキシマブ濃度推移は，ランダム化された 2 つの群間（8 週間隔維持投与群と 12 週間隔維持投与群）でおおむね同様であった．維持投与期間中，8 週間隔維持投与群の被験者の投与前の血清中インフリキシマブ濃度（中央値）は，12 週間隔維持投与群よりもおおむね高かった．しかし，インフリキシマブ最終投与 1 時間後の血清中インフリキシマブ濃度（中央値）は同等であった．

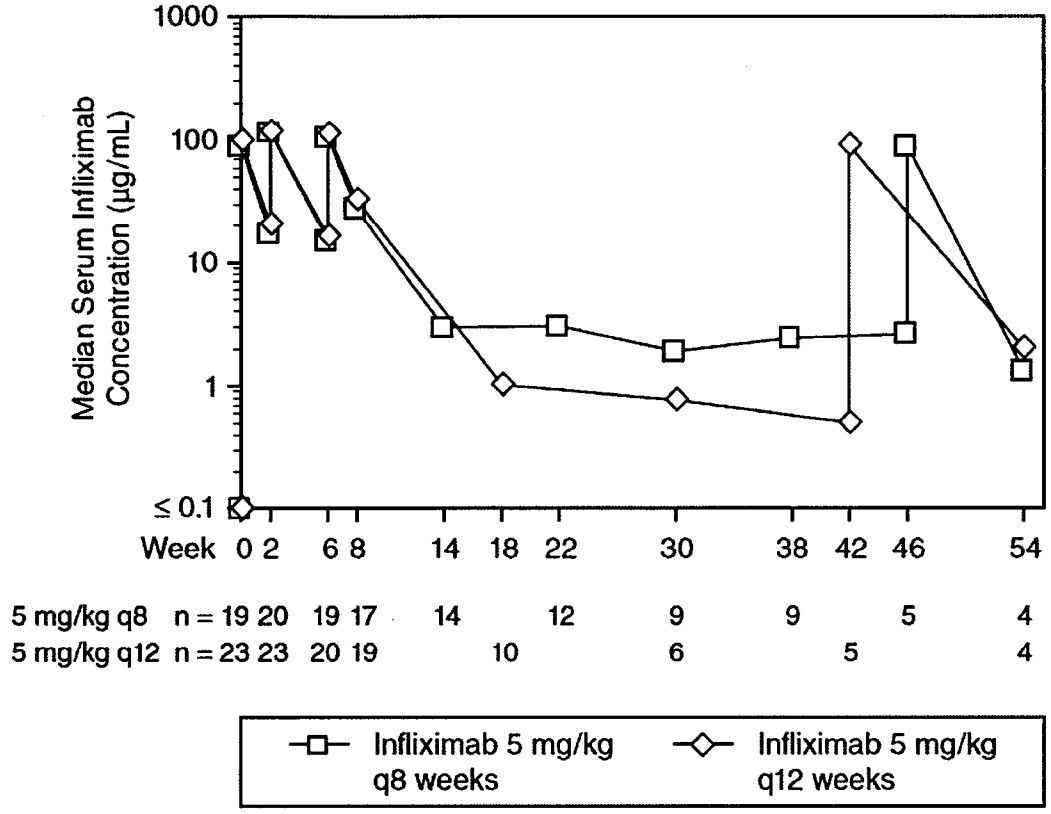
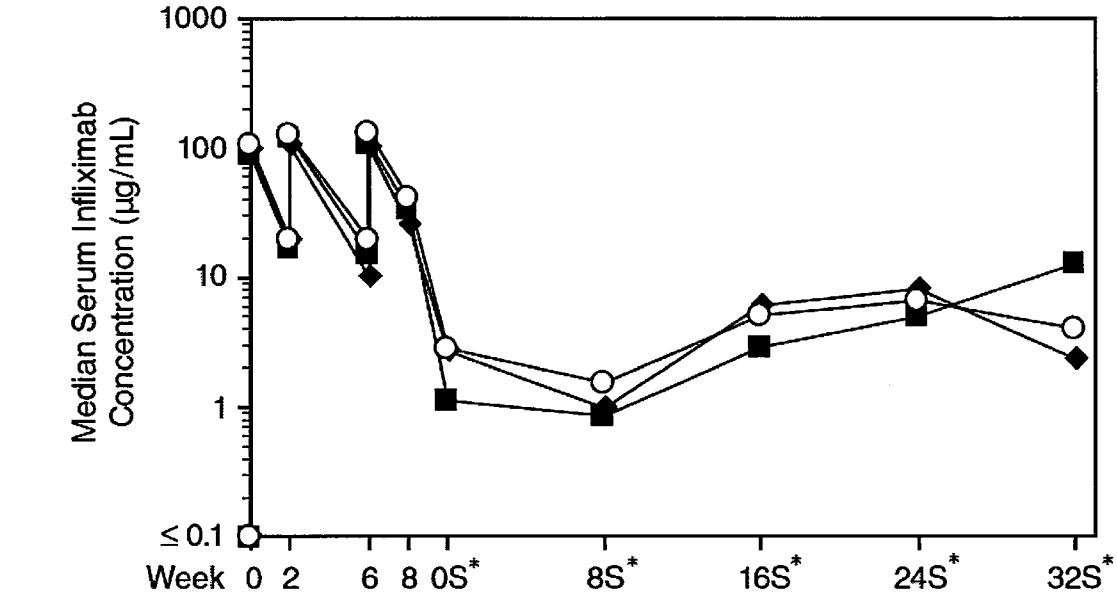


図 2.7.6.6－3 8週でランダム化された被験者における54週までの
血清中インフリキシマブ濃度(µg/mL)の中央値の推移

ステップアップした被験者の投与前の血清中インフリキシマブ濃度（中央値）の推移を［図2.7.6.6－4］に示した．インフリキシマブを増量又は投与期間短縮することで，血清中インフリキシマブ濃度は上昇した．



S*：無作為割付け後に効果消失した場合には、増量又は投与間隔を短縮すること（ステップアップ）を可能とした被験者の visit

図 2.7.6.6－4 ステップアップした被験者における血清中インフリキシマブ濃度(μg/mL)の中央値の推移

2.7.6.6.2.4.1.3 検出下限未満となった血清中インフリキシマブ濃度

検出下限（<0.1 μg/mL）未満の血清中インフリキシマブ濃度の被験者の割合を，治験薬が投与された群（ただし，ステップアップした被験者はステップアップした時点からデータを除外）と，ランダム化された後ステップアップした被験者群について検討した．

インフリキシマブの導入期間中，2 週ではすべての被験者がインフリキシマブ濃度を検出できたが，8 週でランダム化され，血清サンプルの評価ができた被験者のうち 5.1%（2/39 名）が 6 週投与前に血清中インフリキシマブ濃度が検出下限未満となった．8 週にランダム化さ

れなかった被験者のうち 10.0%（1/10 名）が 6 週に検出下限未満となった．30 週の血清中濃度では，5 mg/kg 8 週間隔維持投与群の被験者の 22.2%（2/9 名），5 mg/kg 12 週間隔維持投与群では 0.0%（0/6 名）が投与前の血清中インフリキシマブ濃度が検出下限未満であった．

5 mg/kg 8 週間隔維持投与から 10 mg/kg 8 週間隔維持投与にステップアップした被験者の 28.6%(2/7 名)でステップアップ時の血清中インフリキシマブ濃度が検出下限未満となった．5 mg/kg 12 週間隔維持投与から 5 mg/kg 8 週間隔維持投与，又は 10 mg/kg 8 週間隔維持投与にステップアップしたすべての被験者で，ステップアップ時の血清中インフリキシマブ濃度が検出可能であった．

2.7.6.6.2.4.1.4 併用薬と血清中インフリキシマブ濃度との関係

2.7.6.6.2.4.1.4.1 8 週

8 週の血清中インフリキシマブ濃度の違いを，免疫調節薬（コルチコステロイド又は 5-ASA のどちらを使用したかは問わない）の使用の有無で分類し評価した．同様に，5-ASA のみ，免疫調節薬（コルチコステロイドの併用有，及び無），コルチコステロイド（免疫調節薬の併用無）に関しても，登録時の使用の有無で分類し評価した．

8 週では，インフリキシマブ単独治療の被験者の血清中インフリキシマブ濃度（中央値）は 36.5 μg/mL であったが，免疫調節薬を併用した被験者は 25.6 μg/mL であった．免疫調節薬（コルチコステロイドの併用無）を併用した被験者の 8 週での血清中インフリキシマブ濃度（中央値）は 27.9 μg/mL，免疫調節薬（コルチコステロイドの併用有）を併用した被験者では 25.2 μg/mL であった．以上のように，免疫調節薬を併用している被験者の血清中インフリキシマブ濃度は，併用していない被験者を上回らないことが示された．また免疫調節薬にコルチコステロイドを併用しているかどうかは血清中インフリキシマブ濃度にそれほど影響を与えないことが明らかとなった．

2.7.6.6.2.4.1.4.2 54 週

54 週の血清中インフリキシマブ濃度が免疫調節薬の使用の有無により違いがあるかを評価し，［表 2.7.6.6－11］に示した．また，5-ASA のみ，免疫調節薬（コルチコステロイドの併用有又は無），又はコルチコステロイド（免疫調節薬の併用無）の使用の有無に分類し，血清中インフリキシマブ濃度を同様に［表 2.7.6.6－12］に示した．

表 2.7.6.6－11 登録時の免疫調節薬の使用の有無で分類した 54 週の
血清中インフリキシマブ濃度（μg/mL）

	Infliximab 5 mg/kg	
	q8 wks	q12 wks
Randomized subjects by treatment received[a]	22	23
Baseline 6-MP/AZA or MTX[b]		
n	2	3
Mean ± SD	1.33 ± 1.884	18.65 ± 31.362
Median	1.33	0.79
IQ range	(0.00, 2.66)	(0.29, 54.86)
Range	(0.0, 2.7)	(0.3, 54.9)
No baseline 6-MP/AZA or MTX[b]		
n	2	1
Mean ± SD	8.46 ± 11.966	3.24 ± NA
Median	8.46	3.24
IQ range	(0.00, 16.92)	(3.24, 3.24)
Range	(0.0, 16.9)	(3.2, 3.2)

[a] Data for subjects who stepped up are excluded from the point of step-up.
[b] Subjects may or may not be on 5-ASA or corticosteroids at baseline.

表 2.7.6.6－12 登録時の併用薬の違いで分類した 54 週の
血清中インフリキシマブ濃度（μg/mL）

	Infliximab 5 mg/kg	
	q8 wks	q12 wks
Randomized subjects by treatment received[a]	22	23
Baseline 5-ASA only		
n	1	1
Mean ± SD	16.92 ± NA	3.24 ± NA
Median	16.92	3.24
IQ range	(16.92, 16.92)	(3.24, 3.24)
Range	(16.9, 16.9)	(3.2, 3.2)
Baseline 6-MP/AZA or MTX (no corticosteroids)[b]		
n	1	3
Mean ± SD	2.66 ± NA	18.65 ± 31.362
Median	2.66	0.79
IQ range	(2.66, 2.66)	(0.29, 54.86)
Range	(2.7, 2.7)	(0.3, 54.9)
Baseline corticosteroids (no 6-MP/AZA or MTX)[b]		
n	1	0
Mean ± SD	0.00 ± NA	NA ± NA
Median	0.00	NA
IQ range	(0.00, 0.00)	(NA, NA)
Range	(0.0, 0.0)	(NA, NA)
Baseline 6-MP/AZA or MTX and corticosteroids[b]		
n	1	0
Mean ± SD	0.00 ± NA	NA ± NA
Median	0.00	NA
IQ range	(0.00, 0.00)	(NA, NA)
Range	(0.0, 0.0)	(NA, NA)

[a] Data for subjects who stepped up are excluded from the point of step-up.
[b] Subjects may or may not be on 5-ASA at baseline.

2.7.6.6.2.4.1.5 免疫原性（ATI）

2.7.6.6.2.4.1.5.1 ステップアップしなかった被験者の ATI

ステップアップしなかった被験者 37 名のうち，29 名が解析に利用できるサンプルがあった．そのうち，10.3%（3/29 名）の被験者がすべて低い力価で ATI 陽性，20.7%（6/29 名）が ATI 陰性，69.0%（20/29 名）が 62 週を通じて ATI 評価不能であった．

2.7.6.6.2.4.1.5.2 ステップアップした被験者の ATI

ステップアップした被験者の 62 週までの ATI は，23 名すべてが解析に利用できるサンプルがあり，そのうち 4.3%（1/23 名）が ATI 陽性であった．21.7%（5/23 名）が ATI 陰性であり，73.9%（17/23 名）が 62 週を通じて ATI 評価不能だった．

2.7.6.6.2.5 有効性

2.7.6.6.2.5.1 有効性の解析

主要評価項目の解析は，0 週に治験薬を投与された被験者すべてを対象とした．8 週又はそれより前の時点で評価されたすべての評価項目も，治験薬を投与されたすべての被験者を対象とした．

8 週で臨床症状の改善が認められた被験者は，8 週間隔又は 12 週間隔のどちらかの維持投与群にランダム化割付された．ランダム化されなかった被験者は，8 週より後に評価された評価項目の有効性の解析に含めなかった．

2.7.6.6.2.5.2 主要評価項目

主要評価項目は 8 週における臨床症状の改善であり，Mayo スコアの登録時からの減少が 30%以上かつ 3 ポイント以上，更に直腸からの出血サブスコアの減少が 1 以上，又は出血サブスコアが 0 又は 1 であると定義した．

8 週で臨床症状が改善した被験者（Mayo スコアによる評価）の割合を［表 2.7.6.6－13］に示した．治験薬を投与された 60 名の被験者のうち，73.3%（44/60 名）が 8 週で臨床症状の改善がみられ，95%信頼区間は（62.1～84.5%）であった．本試験では事前の規定により，「8 週での臨床症状の改善率の 95%信頼区間の下限値が 40%を超えた場合，インフリキシマブは小児潰瘍性大腸炎患者の治療に対し有効と判断する」としており，8 週における臨床症状改善率の 95%信頼区間の下限値は 62.1%（すなわち，40%を超える）であったことから，小児潰瘍性大腸炎患者の治療に対しインフリキシマブが有効と判断できる基準を満たした．

治験薬を投与された 60 名の被験者のうち 90.0%（54/60 名）は，8 週で 4 項目すべて Mayo スコアを評価することができた．8 週ですべての Mayo スコアを評価できなかった 6 名のうち，1.7%（1/60 名）は 3 つの Mayo サブスコアを評価できなかった．8.3%（5/60 名）は 8 週

の前に治験の参加，又は治験薬の投与を中止したためすべての Mayo サブスコアを評価できなかった．

表 2.7.6.6－13 8 週で臨床症状が改善した被験者（Mayo スコアによる評価）の割合

	Infliximab 5 mg/kg
Subjects treated	60
Subjects in clinical response[a,b]	44 (73.3%)
95% confidence interval	(62.1%, 84.5%)

[a] Subjects who had a prohibited change in concomitant medication, had an ostomy or colectomy, or discontinued study agent due to unsatisfactory therapeutic effect are considered to not be in clinical response.
[b] Subjects with insufficient data are considered to not be in clinical response.

2.7.6.6.2.5.3 サブグループ解析

8 週で臨床症状が改善した被験者（Mayo スコアによる評価）の割合は，登録時の被験者背景によらず，おおむね一致していた．

2.7.6.6.2.5.4 副次的評価項目

2.7.6.6.2.5.4.1 8 週の Mayo スコアと PUCAI スコアで寛解が認められた被験者の割合

8 週の Mayo スコアと PUCAI スコアで寛解が認められた被験者の割合を検討した．

インフリキシマブが投与された 60 名の被験者のうち， 8 週で 24 名（40.0%）に Mayo スコアで臨床症状の寛解が認められた．

また 8 週で PUCAI スコアの評価が可能であった 51 名の被験者のうち，17 名（33.3%）で臨床症状の寛解が認められた．

2.7.6.6.2.5.4.2 8 週での粘膜治癒

インフリキシマブが投与された 60 名の被験者のうち，41 名（68.3%）が 8 週で粘膜治癒した．

また，20 名（33.3%)が 8 週の内視鏡サブスコアが 0 ポイント（正常又は粘膜疾患活動なし）であった．

2.7.6.6.2.5.5 有効性と ATI

ATI と臨床的寛解との関係を評価した.

ランダム化された被験者における，62 週までの ATI の状態と 54 週の臨床的寛解（PUCAI による評価）の関係を［表 2.7.6.6－14］に示した．ランダム化された被験者のうち 3 名（すべて 8 週間隔維持投与群)は ATI 陽性であった．3 名のうち 1 名（33.3%）は 54 週で臨床的寛解を認めた．ATI 陰性の被験者では，33.3%（3/9 名）が 54 週で臨床的寛解を認めた．一方，ATI 評価不能で 54 週で臨床的寛解に至った被験者の割合は，わずかに低かった（24.2%）.

表 2.7.6.6－14 62 週までの ATI の状態と 54 週における臨床的寛解（PUCAI による評価）の関係

	Infliximab 5 mg/kg		
	q8 wks	q12 wks	Combined
Randomized subjects by treatment received	22	23	45
Subjects with appropriate samples[a]	22	23	45
Subjects positive for antibodies to infliximab at any time[b]	3 (13.6%)	0 (0.0%)	3 (6.7%)
Subjects evaluable for PUCAI at Week 54[j]	3	0	3
Subjects in remission at Week 54[c,h,i]	1 (33.3%)	0 (NA)	1 (33.3%)
Subjects negative for antibodies to infliximab after their last study agent administration[d]	4 (18.2%)	5 (21.7%)	9 (20.0%)
Subjects evaluable for PUCAI at Week 54[j]	4	5	9
Subjects in remission at Week 54[e,h,i]	2 (50.0%)	1 (20.0%)	3 (33.3%)
Subjects with inconclusive antibody status after their last study agent administration[f]	15 (68.2%)	18 (78.3%)	33 (73.3%)
Subjects evaluable for PUCAI at Week 54[j]	14	17	31
Subjects in remission at Week 54	5 (33.3%)	3 (16.7%)	8 (24.2%)

[a] Subjects with appropriate samples had antibodies to infliximab at some timepoint following their first study agent administration, or had 1 or more samples obtained after their last study agent administration.
[b] Includes all subjects who had at least 1 positive sample at any time.
[c] Denominator is subjects positive for antibodies to infliximab at any time.
[d] Includes all subjects who had at least 1 negative sample after their last study agent administration and excludes subjects who were positive.
[e] Denominator is subjects negative for antibodies to infliximab after last study agent administration.
[f] Includes subjects whose samples after their last study agent administration were all inconclusive and excludes subjects who were positive.
[g] Denominator is subjects with inconclusive status after last treatment.
[h] Subjects who had a prohibited change in concomitant medication, had an ostomy or colectomy, stepped up, or discontinued study agent due to unsatisfactory therapeutic effect are considered to not be in remission.
[i] Subjects with insufficient data are considered to not be in clinical remission.
[j] Evaluable subjects are subjects with their first PUCAI evaluated on or prior to Week 54.

2.7.6.6.2.5.6 有効性と薬物動態との関連

インフリキシマブの暴露と臨床的な有効性との関係を評価するために，8 週の Mayo スコアの登録時からの改善度（中央値）と 8 週の血清中インフリキシマブ濃度との関係を［図 2.7.6.6－5］に示した．8 週の血清中インフリキシマブ濃度を 4 つに分類した（19.69 μg/mL 未満，19.69 μg/mL 以上 27.71 μg/mL 未満，27.71 μg/mL 以上 39.57 μg/mL 未満，39.57 μg/mL 以上）． 8 週で Mayo スコアの改善度（中央値）は一番高い濃度（39.57 μg/mL 以上）の被験者では 6 ポイントであり，一番低い濃度（19.69 μg/mL 未満）の被験者 Mayo スコアの改善度の中央値（4 ポイント）と比べて高かった．

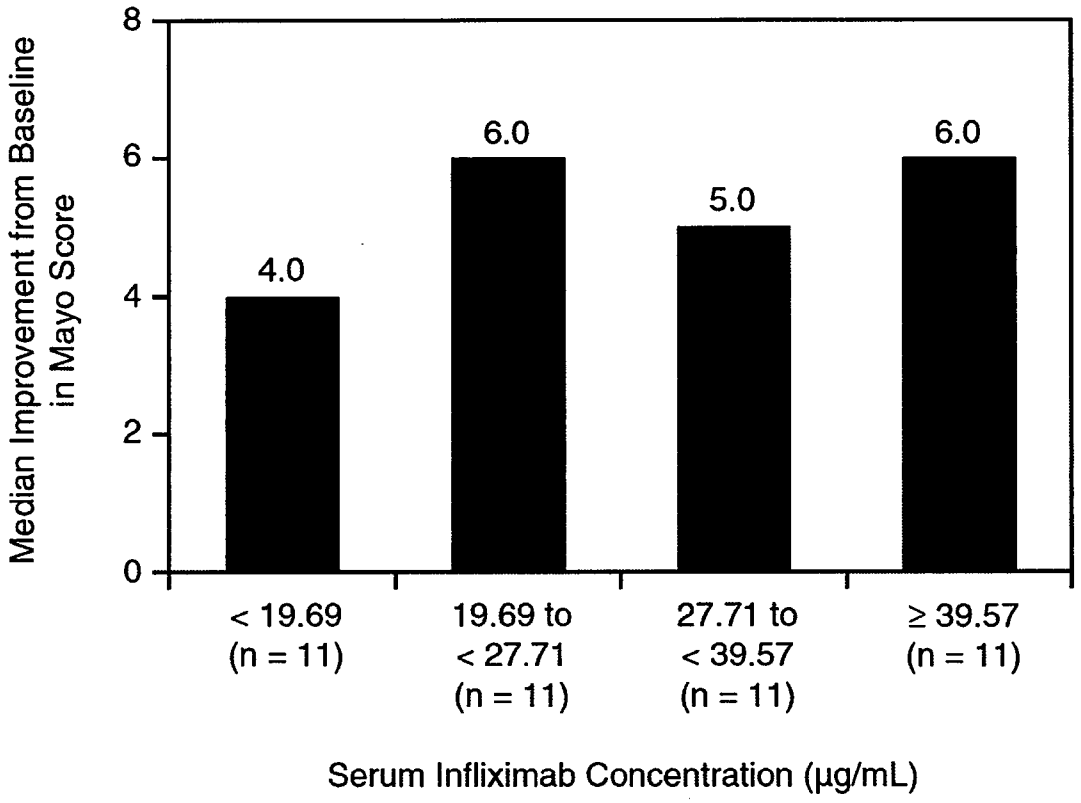


図 2.7.6.6－5 8 週での血清中インフリキシマブ濃度と登録時からの Mayo スコアの改善度

2.7.6.6.2.6 安全性

安全性の評価期間は54週で，安全性の解析対象は治験薬投与された60名すべてとした．ステップアップした被験者は，ステップアップ前の維持投与群に含めて評価した．

2.7.6.6.2.6.1 有害事象

54週を通じて1件以上発現した有害事象の器官別大分類（以下，SOC）と基本語（以下，PT）別の被験者の割合について［表 2.7.6.6−15］に示した．

インフリキシマブが投与された60名において54週までの有害事象の発現率は95.0%(57/60名）であった．8週にランダム化された45名すべてに1件以上の有害事象が発現した．最も発現率が高かった有害事象のSOCは，消化管系障害62.2%（28/45名）であり，次いで呼吸器系障害48.9%（22/45名）であった．ランダム化された被験者において消化管系障害の中で2件以上あった有害事象は，潰瘍性大腸炎の悪化51.1%（23/45名），腹痛11.1%（5/45名），嘔吐6.7%（3/45名），悪心6.7%（3/45名），下痢4.4%（2/45名）と口腔内潰瘍形成4.4%（2/45名）であった．

潰瘍性大腸炎の悪化の発現率は，8週間隔維持投与群が36.4%（8/22名），12週間隔投与群が65.2%（15/23名）であり，12週間隔維持投与群で高かった．その他，12週間隔維持投与群が8週間隔維持投与群に比べて2件以上多く認められた有害事象は，疼痛でそれぞれ17.4%（4/23名），0.0%（0/22名），尿路感染でそれぞれ13%（3/23名），4.5%（1/22名），インフルエンザ様疾患でそれぞれ8.7%（2/23名），0.0%（0/22名），肝酵素上昇でそれぞれ8.7%（2/23名），0.0%（0/22名），血小板増加証でそれぞれ8.7%（2/23名），0.0%（0/22名）であった．

8週間隔維持投与群が12週間隔維持投与群に比べて2件以上多く認められた有害事象は，発熱でそれぞれ27.3%(6/22名)，4.3%(1/23名)，貧血でそれぞれ18.2%(4/22名)，8.7%(2/23名)，口腔内潰瘍形成，副鼻腔炎，気管支炎，湿疹でそれぞれ9.1%（2/22名），0.0%（0/23名）であった．

表 2.7.6.6－15 54 週を通じて 1 件以上発現した有害事象の SOC と PT 別の被験者の割合（いずれかの群で発現率が 5%以上の事象）[b]

		Subjects Not Randomized at Week 8	Subjects Randomized at Week 8			
			Infliximab 5 mg/kg q8 wks	Infliximab 5 mg/kg q12 wks	Combined	Total
	Subjects treated[a]	15	22	23	45	60
	Avg duration of follow-up (weeks)	9.8	50.4	44.6	47.5	38.0
	Avg exposure (weeks)	5.1	41.0	34.3	37.6	29.4
器官名（翻訳）	Subjects with 1 or more adverse events	12 (80.0%)	22 (100.0%)	23 (100.0%)	45 (100.0%)	57 (95.0%)
	PT transformed in MedDRA/J version 17.1					
消化管障害		8 (53.3%)	12 (54.5%)	16 (69.6%)	28 (62.2%)	36 (60.0%)
	潰瘍性大腸炎	4 (26.7%)	8 (36.4%)	15 (65.2%)	23 (51.1%)	27 (45.0%)
	腹痛	3 (20.0%)	3 (13.6%)	2 (8.7%)	5 (11.1%)	8 (13.3%)
	嘔吐	1 (6.7%)	1 (4.5%)	2 (8.7%)	3 (6.7%)	4 (6.7%)
	悪心	0 (0.0%)	2 (9.1%)	1 (4.3%)	3 (6.7%)	3 (5.0%)
	血便排泄	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.2%)	2 (3.3%)
	口腔内潰瘍形成	0 (0.0%)	2 (9.1%)	0 (0.0%)	2 (4.4%)	2 (3.3%)
呼吸器系障害		6 (40.0%)	11 (50.0%)	11 (47.8%)	22 (48.9%)	28 (46.7%)
	上気道感染	1 (6.7%)	7 (31.8%)	6 (26.1%)	13 (28.9%)	14 (23.3%)
	咽頭炎	3 (20.0%)	4 (18.2%)	4 (17.4%)	8 (17.8%)	11 (18.3%)
	咳嗽	1 (6.7%)	2 (9.1%)	3 (13.0%)	5 (11.1%)	6 (10.0%)
	呼吸困難	0 (0.0%)	2 (9.1%)	1 (4.3%)	3 (6.7%)	3 (5.0%)
	副鼻腔炎	1 (6.7%)	2 (9.1%)	0 (0.0%)	2 (4.4%)	3 (5.0%)
	気管支炎	0 (0.0%)	2 (9.1%)	0 (0.0%)	2 (4.4%)	2 (3.3%)
	大葉性肺炎	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)
	咽喉絞扼感	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)
抵抗機構障害		3 (20.0%)	10 (45.5%)	7 (30.4%)	17 (37.8%)	20 (33.3%)
	発熱	1 (6.7%)	6 (27.3%)	1 (4.3%)	7 (15.6%)	8 (13.3%)
	インフルエンザ（Influenza）	0 (0.0%)	1 (4.5%)	2 (8.7%)	3 (6.7%)	3 (5.0%)
	インフルエンザ様疾患	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (8.7%)	2 (4.4%)	2 (3.3%)
	細菌感染	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)
	炎症	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)
皮膚・皮膚付属器障害		0 (0.0%)	7 (31.8%)	7 (30.4%)	14 (31.1%)	14 (23.3%)
	発疹	0 (0.0%)	2 (9.1%)	1 (4.3%)	3 (6.7%)	3 (5.0%)
	湿疹	0 (0.0%)	2 (9.1%)	0 (0.0%)	2 (4.4%)	2 (3.3%)
一般的全身障害		3 (20.0%)	2 (9.1%)	7 (30.4%)	9 (20.0%)	12 (20.0%)
	疼痛	1 (6.7%)	0 (0.0%)	4 (17.4%)	4 (8.9%)	5 (8.3%)
	胸痛	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.2%)	2 (3.3%)
	悪寒	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)
中枢・末梢神経系障害		2 (13.3%)	5 (22.7%)	4 (17.4%)	9 (20.0%)	11 (18.3%)
	頭痛	2 (13.3%)	3 (13.6%)	3 (13.0%)	6 (13.3%)	8 (13.3%)
赤血球障害		0 (0.0%)	4 (18.2%)	3 (13.0%)	7 (15.6%)	7 (11.7%)
	貧血	0 (0.0%)	4 (18.2%)	2 (8.7%)	6 (13.3%)	6 (10.0%)
肝臓・胆管系障害		0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (17.4%)	4 (8.9%)	4 (6.7%)
	肝酵素上昇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (8.7%)	2 (4.4%)	2 (3.3%)
精神障害		2 (13.3%)	2 (9.1%)	0 (0.0%)	2 (4.4%)	4 (6.7%)
	不安	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)
	思考異常	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)
泌尿器系障害		0 (0.0%)	1 (4.5%)	3 (13.0%)	4 (8.9%)	4 (6.7%)
	尿路感染	0 (0.0%)	1 (4.5%)	3 (13.0%)	4 (8.9%)	4 (6.7%)
白血球・網内系障害		1 (6.7%)	1 (4.5%)	2 (8.7%)	3 (6.7%)	4 (6.7%)
	好中球減少症	1 (6.7%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	2 (3.3%)
代謝・栄養障害		2 (13.3%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	3 (5.0%)
	低カリウム血症	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)
	栄養障害	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)
血管（心臓外）障害		1 (6.7%)	1 (4.5%)	1 (4.3%)	2 (4.4%)	3 (5.0%)
	痺核	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)
血小板・出血凝血障害		0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (8.7%)	2 (4.4%)	2 (3.3%)
	血小板増加症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (8.7%)	2 (4.4%)	2 (3.3%)

[a] ステップアップした被験者のデータは，ステップアップ前の群に含めた．
[b] （旧）米国セントコア社が読み替えた WHO-ART の基本語（PT）及び器官分類は MedDRA/J（ver17.1）を参考に和訳した．

2.7.6.6.2.6.2 副作用

54 週を通じて 1 件以上発現した副作用（合理的な関連性ありと判断された有害事象）の SOC と PT 別の被験者の割合について［表 2.7.6.6－16］に示した．

ランダム化され維持療法に移行した被験者において，最も発現率が高かった副作用の SOC

は呼吸器系障害であり，8 週間隔維持投与群で 18.2%（4/22 名），12 週間隔維持投与群で 8.7%（2/23 名）であった．上記の SOC（呼吸器系障害）の中で一番多く報告された副作用は呼吸困難であり，それぞれ 9.1%（2/22 名），4.3%（1/23 名）であった．

次に高かった副作用の SOC は消化管障害であり，8 週間隔維持投与群，12 週間隔維持投与群でそれぞれ 13.6%（3/22 名），8.7%（2/23 名）であった．上記の SOC（消化管障害）の中で一番多く報告された副作用は潰瘍性大腸炎の悪化で，それぞれ 9.1%（2/22 名），8.7%（2/23 名）であった．

副作用の発現率は，8 週間隔維持投与群で 50.0%（11/22 名），12 週間隔維持投与群 30.4%（7/23 名）であり，8 週間隔維持投与群で多かった．

表 2.7.6.6−16 54 週を通じて 1 件以上発現した副作用の SOC と PT 別の被験者の割合（いずれかの群で発現率が 3%以上の事象）[b]

器官名（翻訳）		Subjects Not Randomized at Week 8	Subjects Randomized at Week 8			Total
			Infliximab 5 mg/kg q8 wks	Infliximab 5 mg/kg q12 wks	Combined	
	Subjects treated[a]	15	22	23	45	60
	Avg duration of follow-up (weeks)	9.8	50.4	44.6	47.5	38.0
	Avg exposure (weeks)	5.1	41.0	34.3	37.6	29.4
	Subjects with 1 or more related adverse events	2 (13.3%)	11 (50.0%)	7 (30.4%)	18 (40.0%)	20 (33.3%)
	PT transformed in MedDRA/J version 17.1					
呼吸器系障害		1 (6.7%)	4 (18.2%)	2 (8.7%)	6 (13.3%)	7 (11.7%)
	呼吸困難	0 (0.0%)	2 (9.1%)	1 (4.3%)	3 (6.7%)	3 (5.0%)
	上気道感染	0 (0.0%)	1 (4.5%)	1 (4.3%)	2 (4.4%)	2 (3.3%)
	鼻咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
	咳嗽	0 (0.0%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
	咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
	咽喉絞扼感	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)
消化管障害		0 (0.0%)	3 (13.6%)	2 (8.7%)	5 (11.1%)	5 (8.3%)
	潰瘍性大腸炎	0 (0.0%)	2 (9.1%)	2 (8.7%)	4 (8.9%)	4 (6.7%)
	悪心	0 (0.0%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
中枢・末梢神経系障害		0 (0.0%)	3 (13.6%)	1 (4.3%)	4 (8.9%)	4 (6.7%)
	頭痛	0 (0.0%)	2 (9.1%)	0 (0.0%)	2 (4.4%)	2 (3.3%)
	浮動性めまい	0 (0.0%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
	運動過多	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
	不随意性筋収縮	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
抵抗機構障害		0 (0.0%)	3 (13.6%)	1 (4.3%)	4 (8.9%)	4 (6.7%)
	蜂巣炎	0 (0.0%)	1 (4.5%)	1 (4.3%)	2 (4.4%)	2 (3.3%)
	発熱	0 (0.0%)	2 (9.1%)	0 (0.0%)	2 (4.4%)	2 (3.3%)
	感染	0 (0.0%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
皮膚・皮膚付属器障害		0 (0.0%)	2 (9.1%)	1 (4.3%)	3 (6.7%)	3 (5.0%)
	嵌入爪	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
	そう痒症	0 (0.0%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
	蕁麻疹	0 (0.0%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
一般的全身障害		0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (8.7%)	2 (4.4%)	2 (3.3%)
	疲労	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
	疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
肝臓・胆管系障害		0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (8.7%)	2 (4.4%)	2 (3.3%)
	肝酵素上昇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
	肝機能異常	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
赤血球障害		0 (0.0%)	2 (9.1%)	0 (0.0%)	2 (4.4%)	2 (3.3%)
	貧血	0 (0.0%)	2 (9.1%)	0 (0.0%)	2 (4.4%)	2 (3.3%)
泌尿器系障害		0 (0.0%)	1 (4.5%)	1 (4.3%)	2 (4.4%)	2 (3.3%)
	尿路感染	0 (0.0%)	1 (4.5%)	1 (4.3%)	2 (4.4%)	2 (3.3%)
血管（心臓外）障害		0 (0.0%)	1 (4.5%)	1 (4.3%)	2 (4.4%)	2 (3.3%)
	潮紅	0 (0.0%)	1 (4.5%)	1 (4.3%)	2 (4.4%)	2 (3.3%)
白血球・網内系障害		1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.2%)	2 (3.3%)
	白血球減少症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
	好中球減少症	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)
心・血管障害（一般）		0 (0.0%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
	チアノーゼ	0 (0.0%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
膠原病		0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
	抗核抗体陽性	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
眼・視覚障害		0 (0.0%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
	緑内障	0 (0.0%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
心拍数・心リズム障害		0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
	動悸	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
筋・骨格系障害		0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
	背部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
血小板・出血凝血障害		0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
	血小板増加症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)

[a] ステップアップした被験者のデータは，ステップアップ前の群に含めた．
[b] （旧）米国セントコア社が読み替えた WHO-ART の基本語（PT）及び器官分類は MedDRA/J（ver17.1）を参考に和訳した．

2.7.6.6.2.6.3 死亡

本試験において死亡例は認められなかった．

2.7.6.6.2.6.4 その他の重篤な有害事象

54 週を通じて 1 件以上発現した重篤な有害事象の SOC と PT 別の被験者の割合を［表 2.7.6.6－17］に示した.

8 週でランダム化された 45 名の重篤な有害事象の発現率は，8 週間隔維持投与群で 18.2%（4/22 名），12 週間隔維持投与群で 21.7%（5/23 名）であり，同程度であった．8 週にランダム化されなかった被験者の 1 件以上の重篤な有害事象の発現率は 33.3%（5/15 名）と維持療法に移行した被験者に比べて高かった. 潰瘍性大腸炎の悪化は, ランダム化されなかった群, 8 週間隔維持投与群，12 週間隔維持投与群でそれぞれ，26.7%（4/15 名），9.1%（2/22 名），13.0%（3/23 名）であった．ランダム化されなかった群，8 週間隔維持投与群，12 週間隔維持投与群のいずれにおいても，潰瘍性大腸炎の悪化を除くと，2 名以上で報告された重篤な有害事象はなかった．ランダム化されなかった群では，大葉性肺炎と好中球減少症が 1 件ずつあった．8 週間隔維持投与群では，蜂巣炎，膵炎，感染，ウイルス感染，貧血が 1 件ずつあった．12 週間隔維持投与群では，咽頭炎と尿路感染が 1 件ずつあった.

表 2.7.6.6－17 54 週を通じて 1 件以上発現した重篤な有害事象の SOC と PT 別の被験者の割合 [b]

		Subjects Not Randomized at Week 8	Subjects Randomized at Week 8			
			Infliximab 5 mg/kg q8 wks	Infliximab 5 mg/kg q12 wks	Combined	Total
	Subjects treated[a]	15	22	23	45	60
	Avg duration of follow-up (weeks)	9.8	50.4	44.6	47.5	38.0
	Avg exposure (weeks)	5.1	41.0	34.3	37.6	29.4
器官名（翻訳）	Subjects with 1 or more serious adverse events	5 (33.3%)	4 (18.2%)	5 (21.7%)	9 (20.0%)	14 (23.3%)
	PT transformed in MedDRA/J version 17.1					
消化管障害		4 (26.7%)	2 (9.1%)	3 (13.0%)	5 (11.1%)	9 (15.0%)
	潰瘍性大腸炎	4 (26.7%)	2 (9.1%)	3 (13.0%)	5 (11.1%)	9 (15.0%)
	膵炎	0 (0.0%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
抵抗機構障害		0 (0.0%)	3 (13.6%)	0 (0.0%)	3 (6.7%)	3 (5.0%)
	蜂巣炎	0 (0.0%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
	感染	0 (0.0%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
	ウイルス感染	0 (0.0%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
呼吸器系障害		1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.2%)	2 (3.3%)
	咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
	大葉性肺炎	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)
赤血球障害		0 (0.0%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
	貧血	0 (0.0%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
泌尿器系障害		0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
	尿路感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
白血球・網内系障害		1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)
	好中球減少症	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)

[a] ステップアップした被験者のデータは，ステップアップ前の群に含めた.

[b] (旧) 米国セントコア社が読み替えた WHO-ART の基本語（PT）及び器官分類は MedDRA/J（ver17.1）を参考に和訳した.

2.7.6.6.2.6.5 その他の重要な有害事象

2.7.6.6.2.6.5.1 中止に至った有害事象

8 週間隔維持投与群，12 週間隔維持投与群でそれぞれ，13.6%（3/22 名），26.1%（6/23 名）が，有害事象のために治験薬の投与を中止した．12 週間隔維持投与群のすべての被験者が，潰瘍性大腸炎の悪化のために中止となった．8 週間隔維持投与群の被験者では，潰瘍性大腸炎の悪化（1 名），チアノーゼ及び呼吸困難（1 名），脱毛症（1 名）のために中止となった．8 週にランダム化されなかった被験者では，潰瘍性大腸炎の悪化 3 名，好中球減少症 1 名が理由で中止となった．

2.7.6.6.2.6.5.2 結腸切除術

治験薬投与後に 5 名に結腸切除術が実施された．実施率は，ランダム化されなかった群 13.3%（2/15 名），8 週間隔維持投与群 4.5%（1/22 名），12 週間隔維持投与群 8.7%（2/23 名）であった．8 週にランダム化されなかった 1 名は人工肛門を造設した．維持療法に移行した 3 名はステップアップ後 2～5 ヶ月の間に結腸切除術が実施された．

2.7.6.6.2.6.5.3 感染症

54 週を通じて 1 件以上発現した感染症の SOC と PT 別の被験者の割合を[表 2.7.6.6－18]に示した．

54 週までの，1 件以上の感染症の発現率は，8 週にランダム化されなかった被験者で 26.7%（4/15 名）であった．ランダム化され維持療法に移行した被験者の感染症の発現率は，8 週間隔維持投与群で 59.1%（13/22 名），12 週間隔維持投与群で 60.9%（14/23 名）であり，同程度であった．2 つの維持療法群で発現率に違いがあった事象の SOC は，呼吸器系障害で，8 週間隔維持投与群，12 週間隔維持投与群でそれぞれ，31.8%（7/22 名），17.4%（4/23 名），皮膚・皮膚付属器障害でそれぞれ，4.5%（1/22 名），21.7%（5/23 名）であった．上気道感染 11.7%（7/60 名）と咽頭炎 8.3%（5/60 名）は，すべての被験者で一番多く報告された呼吸器系感染症で，8 週間隔維持投与群と 12 週間隔維持投与群で同程度認められた．

感染症を発現した被験者の 36.7%(22/60 名)が経口又は非経口の抗生剤により治療された．内訳は，12 週間隔維持投与群で 47.8%（11/23 名），8 週間隔維持投与群で 36.4%（8/22 名），ランダム化されなかった群で 20.0%（3/15 名）であった．抗生剤による治療を必要とした感染症は，咽頭炎（8 週間隔維持投与群，12 週間隔維持投与群でそれぞれ 2 名ずつ），気管支炎（8 週間隔維持投与群で 2 名，12 週間隔維持投与群で 0 名），尿路感染（8 週間隔維持投与群で 1 名，12 週間隔維持投与群で 3 名）であった．7 件が重篤な感染症とされた．内訳は，大葉性肺炎（ランダム化されなった群 1 名），原因不明の感染症，ウイルス感染，顔の蜂巣炎（8 週間隔維持投与群でそれぞれ 1 名），咽頭炎，潰瘍性大腸炎の悪化，尿路感染（12 週間隔維

持投与群でそれぞれ1名，共に導入療法期間中に発現）であった．

また，本試験において活動性結核や重篤な日和見感染症は，認められなかった．

表 2.7.6.6－18 54週を通じて1件以上発現した感染症のSOCとPT別の被験者の割合[b]

		Subjects Not Randomized at Week 8	Subjects Randomized at Week 8			
			Infliximab 5 mg/kg q8 wks	Infliximab 5 mg/kg q12 wks	Combined	Total
	Subjects treated[a]	15	22	23	45	60
	Avg duration of follow-up (weeks)	9.8	50.4	44.6	47.5	38.0
	Avg exposure (weeks)	5.1	41.0	34.3	37.6	29.4
器官名（翻訳）	Subjects with 1 or more infections	4 (26.7%)	13 (59.1%)	14 (60.9%)	27 (60.0%)	31 (51.7%)
	PT transformed in MedDRA/J version 17.1					
呼吸器系障害		3 (20.0%)	7 (31.8%)	4 (17.4%)	11 (24.4%)	14 (23.3%)
	上気道感染	1 (6.7%)	3 (13.6%)	3 (13.0%)	6 (13.3%)	7 (11.7%)
	咽頭炎	1 (6.7%)	2 (9.1%)	2 (8.7%)	4 (8.9%)	5 (8.3%)
	気管支炎	0 (0.0%)	2 (9.1%)	0 (0.0%)	2 (4.4%)	2 (3.3%)
	大葉性肺炎	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)
	鼻炎	0 (0.0%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
	副鼻腔炎	0 (0.0%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
抵抗機構障害		1 (6.7%)	3 (13.6%)	3 (13.0%)	6 (13.3%)	7 (11.7%)
	蜂巣炎	0 (0.0%)	1 (4.5%)	1 (4.3%)	2 (4.4%)	2 (3.3%)
	感染	0 (0.0%)	1 (4.5%)	1 (4.3%)	2 (4.4%)	2 (3.3%)
	カンジダ感染	0 (0.0%)	1 (4.5%)	1 (4.3%)	2 (4.4%)	2 (3.3%)
	発熱	0 (0.0%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
	細菌感染	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)
	ウイルス感染	0 (0.0%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
皮膚・皮膚付属器障害		0 (0.0%)	1 (4.5%)	5 (21.7%)	6 (13.3%)	6 (10.0%)
	ざ瘡	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
	嵌入爪	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
	爪真菌症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
	発疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
	膿疱性皮疹	0 (0.0%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
	皮膚乳頭腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
消化管障害		1 (6.7%)	2 (9.1%)	1 (4.3%)	3 (6.7%)	4 (6.7%)
	腹痛	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)
	潰瘍性大腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
	胃炎	0 (0.0%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
	口腔内潰瘍形成	0 (0.0%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
泌尿器系障害		0 (0.0%)	1 (4.5%)	3 (13.0%)	4 (8.9%)	4 (6.7%)
	尿路感染	0 (0.0%)	1 (4.5%)	3 (13.0%)	4 (8.9%)	4 (6.7%)
	血尿	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
耳・聴覚障害		0 (0.0%)	1 (4.5%)	1 (4.3%)	2 (4.4%)	2 (3.3%)
	耳感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
	中耳炎	0 (0.0%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
一般的全身障害		0 (0.0%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
	蜂巣	0 (0.0%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
眼・視覚障害		0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)
	結膜炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (2.2%)	1 (1.7%)

[a] ステップアップした被験者のデータは，ステップアップ前の群に含めた．

[b] （旧）米国セントコア社が読み替えたWHO-ARTの基本語（PT）及び器官分類はMedDRA/J（ver17.1）を参考に和訳した．

2.7.6.6.2.6.5.4 Infusion reaction

投与中又は投与終了1時間後までに認められた有害事象をInfusion reactionとした．すべての被験者におけるInfusion reactionの発現率は13.3%（8/60名）であった．

8週間隔維持投与群で18.2%（4/22名），12週間隔維持投与群で13.0%（3/23名），ランダム化されなかった群で6.7%（1/15名）に，少なくとも1回のInfusion reactionが発現した．Infusion reactionを発現した投与の総投与回数に対する割合は，ランダム化されなかった群で2.5%（1/40回），8週間隔維持投与群で7.9%（13/165回），12週間隔維持投与群で2.2%（3/135

回）であった．1名より多く報告された事象は，呼吸困難の2名のみであり，発現した2名共に8週間隔維持投与群の被験者であった．重篤なInfusion reactionの報告はなかった．すべてのInfusion reactionは軽度から中等度であった．

維持療法に移行した群での，ステップアップした被験者をステップアップ時点から除いた有害事象の特徴や頻度は，ステップアップした被験者をステップアップ前の群に含めた場合と同様であった．

8週間隔維持投与群の1名は，チアノーゼと呼吸困難のInfusion reactionのために治験薬の投与を中止した．

治験薬投与を受けたすべての被験者で，33名が試験中の期間のいずれかの投与でInfusion reactionの予防投与を受けた．内訳は，8週間隔維持投与群が12名，12週間隔維持投与群が12名，ランダム化されなかった群が9名であった．

試験期間中の投与のうち1回でも予防投与を受けた33名において，予防投与前に治験薬投与を受けた治験薬投与回でのInfusion reactionの発現はなかった（0/18回）．予防投与後に治験薬投与を実施した171回のうち13回（7.6%）にInfusion reactionが発現した．予防投与を実施しなかった治験薬投与25回のうち1回にInfusion reactionが発現した．試験期間中に一度も予防投与を実施しなかった27名において，151回のうち4回（2.6%）のみが，Infusion reactionを発現した．

Infusion reactionに対する免疫調節薬の影響を評価するため，更なる解析を実施した．免疫調節薬を併用している被験者では12.5%（4/32名），併用していない被験者では14.3%（4/28名）の発現率であり，同程度であった．しかし，Infusion reactionを発現した投与の総投与回数に対する割合は，免疫調節薬を併用している群は2.7%（5/187回）であり，併用していない群の7.8%（12/153回）と比較して低かった．この結果は8週間隔維持投与群で最も顕著であり，免疫調節薬を併用している群では3.4%（3/88回），併用していない群では13.0%（10/77回）であった．

2.7.6.6.2.6.5.5　遅発性過敏反応，アナフィラキシー様症状

本試験において，遅発性過敏反応，アナフィラキシー様症状は認められなかった．

2.7.6.6.2.6.5.6　悪性腫瘍

本試験において悪性腫瘍は認められなかった．

2.7.6.6.2.6.5.7　神経系障害

本試験において中枢神経系若しくは末梢系の脱髄疾患，視神経炎，発作は認められなかった．

2.7.6.6.2.6.6 ATI

54 週までに，ATI が陽性となり，Infusion reaction が認められた被験者は，ATI 陽性の被験者で 25.0%（1/4 名），ATI 陰性の被験者で 9.1%（1/11 名），ATI 評価不能の被験者で 16.2%（6/37 名）であった．ATI 陽性の被験者 1 名で，15 日後に軽度の咽頭絞扼感が発現し，Infusion reaction と考えられた．この被験者は，8 週にランダム化されなかった被験者で，41 日後の ATI の力価は 1:10 であった．

Infusion reaction のために試験を継続できなかった 1 名（8 週間隔維持投与群，ステップアップ療法に移行せず）は ATI 評価不能であった．

2.7.6.6.2.6.7 抗核抗体/二本鎖 DNA 抗体

54 週までに，新たに抗核抗体が陽性（≧1:160）となったのは，8 週間隔維持投与群は 33.3%（6/18 名），12 週間隔維持投与群は 3 名（15%）15.0%（3/20 名）であった．8 週にランダム化されなかった群には抗核抗体陽性は認められなかった．

54 週までに，新たに二本鎖 DNA 抗体が陽性となったのは，8 週間隔維持投与群で 10.5%（2/19 名）であり，一方 12 週間隔維持投与群では認められなかった．54 週までに，新たな自己免疫疾患の発現はなかった．54 週以降に 8 週間隔維持投与群の 1 名で，ループス様症候群の重篤な有害事象が発現した．

54 週までに，抗核抗体が登録時から少なくとも 4 倍以上悪化した被験者は，8 週間隔維持投与群で 31.6%（6/19 名），12 週間隔維持投与群で 13.6%（3/22 名）認められた．

2.7.6.6.2.6.8 妊娠

本試験において，54 週までに妊娠した被験者は認められなかった．

2.7.6.6.3 結論

中等度から重度の小児潰瘍性大腸炎患者を対象とし，0, 2, 6 週にインフリキシマブ 5 mg/kg を投与した後，8 週又は 12 週間隔ごとに投与した結果，8 週で疾患活動性は低下し，臨床症状の改善や寛解が認められた小児の被験者の割合は，成人の潰瘍性大腸炎の試験（ACT1 試験及び ACT2 試験）と一致した．54 週の寛解維持に関して，12 週間隔維持投与より 8 週間隔維持投与の方が有効であることが明らかになった．8 週で大部分の被験者において粘膜治癒が認められた．8 週までにコルチコステロイド使用量（中央値）の大幅な減少が可能であり，コルチコステロイド使用量減少は 8 週間隔維持投与群では 54 週まで維持され，38.5%がステロイド離脱かつ寛解に至った．潰瘍性大腸炎の徴候や症状を減少させるという点では，免疫調節薬の併用は顕著には影響せず，インフリキシマブの薬物動態や ATI の産生においても，免疫調節薬の併用は特に影響しなかった．

他試験の安全性プロファイルと同様に，本試験での対象集団における忍容性はおおむね良好であった．死亡，悪性腫瘍，日和見感染症，重篤な神経障害，結核は認められず，8 週間隔維持投与群と 12 週間隔維持投与群において認められた安全性プロファイルは同様であった．