

審査報告書

平成 29 年 4 月 7 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] レミケード点滴静注用 100
[一般名] インフリキシマブ（遺伝子組換え）
[申請者] 田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 9 月 6 日
[剤形・含量] 1 パイアル中にインフリキシマブ（遺伝子組換え）を 100 mg 含有する用時溶解注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（8 薬 A）第 91 号、平成 8 年 4 月 1 日指定）
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分なクローン病に対する投与間隔の短縮による有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

強直性脊椎炎

腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病

川崎病の急性期

次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限り）

中等度から重度の活動期にある患者

外瘻を有する患者

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限り）

（変更なし）

[用法及び用量]

<関節リウマチ>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 3 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1 回の体重 1 kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10 mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6 mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。

<ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。

<乾癬>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は患者の状態に応じて段階的に行う。1 回の体重 1 kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10 mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6 mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。

<強直性脊椎炎>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 6～8 週間の間隔で投与を行うこと。

<腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、体重 1 kg 当たり 10 mg を 1 回の投与量とすることができる。

<川崎病の急性期>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg を単回点滴静注する。

<クローン病>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果が減弱した場合には、投与量の増量又は投与間隔の短縮が可能である。投与量を増量する場合は、体重 1 kg 当たり 10 mg を 1 回の投与量とすることができる。投与間隔を短縮する場合は、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし、最短 4 週間の間隔で投与することができる。

<潰瘍性大腸炎>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。

なお、本剤投与時には、1.2 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

(下線部追加)

審査報告(1)

平成29年3月15日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] レミケード点滴静注用 100

[一般名] インフリキシマブ（遺伝子組換え）

[申請者] 田辺三菱製薬株式会社

[申請年月日] 平成28年9月6日

[剤形・含量] 1バイアル中にインフリキシマブ（遺伝子組換え）を100mg含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能又は効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

強直性脊椎炎

腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病

川崎病の急性期

次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

中等度から重度の活動期にある患者

外瘻を有する患者

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（変更なし）

[申請時の用法及び用量]

<関節リウマチ>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり3mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。

<ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。

<乾癬>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は患者の状態に応じて段階的に行う。1 回の体重 1 kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10 mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6 mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。

<強直性脊椎炎>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 6～8 週間の間隔で投与を行うこと。

<腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、体重 1 kg 当たり 10 mg を 1 回の投与量とすることができる。

<川崎病の急性期>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg を単回点滴静注する。

<クローン病>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。1 回の体重 1 kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10 mg、投与間隔を短縮した場合であれば 5 mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。

<潰瘍性大腸炎>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。

なお、本剤投与時には、1.2 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

（下線部追加）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	16
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	16

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATI	Antibodies to infliximab	抗インフリキシマブ抗体
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CD	Crohn's disease	クローン病
CDAI	Crohn's disease activity index	クローン病活動性指数
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CRP	C-reactive protein	C-反応性たん白
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定法
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
γGTP	γ-glutamyltranspeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
Ht	Hematocrit	ヘマトクリット
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LOCF	Last observation carried forward	最終観察データで欠測値を補完する方法
NOS	Not otherwise specified	他に特定されない（詳細不明）
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
TNF	Tumor Necrosis Factor	腫瘍壊死因子
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針		潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針（厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（鈴木版）平成 27 年度分担研究報告書 別冊）
副作用	—	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本薬	Infliximab (genetical recombination)	インフリキシマブ（遺伝子組換え）

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

クローン病（以下、「CD」）は、粘膜に多発するアフタやアフタ様潰瘍から始まり、縦走潰瘍、敷石像、線維化を伴う病変に進展し、口腔から肛門までの全消化管が非連続的に、全層にわたって侵される肉芽腫性炎症性腸疾患である。下痢、腹痛、血便・下血、肛門病変、外瘻等の消化器症状とともに、発熱、倦怠感、貧血などの全身症状を呈し、再燃・寛解を繰り返す。

本邦では、「潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針」等に従って、重症度等に応じた治療法（栄養療法、薬物療法、外科的治療等）が選択されている。

インフリキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、マウス/ヒトキメラ型抗ヒト TNF α モノクローナル抗体であり、2002年1月にCDに係る効能・効果について承認され、主に中等度から重度の活動期CD患者で、栄養療法や他の薬物療法等で効果不十分な場合の治療及び維持療法に使用されている。2011年8月には、本薬5 mg/kgの8週間隔投与では効果の維持が困難なCD患者に対して本薬10 mg/kgへの増量が承認されているが、今般、申請者は、投与間隔の短縮も可能とするために、本薬5 mg/kgの8週間隔投与での効果減弱例に対し、5 mg/kgの4週間隔投与が実施された試験成績等に基づき、用法・用量を変更する製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

本薬は2017年3月現在、活動期CDに対して欧米100カ国以上で承認されているが、本薬5 mg/kgの4週間隔投与の用法・用量を承認している国はない¹⁾。なお、本薬については平成8年4月1日付けで「クローン病」に対する希少疾病用医薬品の指定（指定番号（8薬A）第91号）を受けている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「非臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

生物薬剤学試験に関する資料は提出されていない。

血清中本薬濃度及び抗インフリキシマブ抗体（ATI）の測定には酵素結合免疫測定法（ELISA）が用いられ、血清中本薬濃度の定量下限値は0.10 $\mu\text{g/mL}$ であった。

6.2 臨床薬理試験

¹⁾ 欧州添付文書では、6~17歳の小児CD患者においてリスク・ベネフィットを考慮した上で、「効果を維持するために一部の患者では投与間隔を短縮してもよい」と説明されている

CD患者を対象とした国内維持療法試験（TA-650-10）において、本薬5 mg/kgの4週間隔投与時の薬物動態が検討された。試験の概略及び薬物動態については、「7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

国内第III相試験5試験（TA-650-P3-02、TA-650-10、TA-650-19、TA-650-20²⁾及びTA-650-21³⁾が評価資料として提出され、投与期間短縮に関する有効性及び安全性の主な評価資料の概要は表1のとおりである。TA-650-P3-02、TA-650-10及びTA-650-19試験の有効性評価指標であるCDAIと有効性評価基準は表2のとおりであった。

表1 主な評価資料の概要

試験名	対象患者	例数	用法・用量	主な有効性評価項目
長期投与試験 (TA-650-P3-02)	既存治療で効果不十分な中等度から重度の活動期CD患者	33	5 mg/kgを0、2、6週に投与し、以後8週間隔で46週まで投与	投与30、54週のCDAI改善率、CDAI寛解率
維持療法試験 (TA-650-10)	既存治療で効果不十分な中等度から重度の活動期CD患者	64	5 mg/kgを0、2、6週に投与し、効果が認められた患者（10週レスポナー）には以後8週間隔で46週まで投与 14週以降に移行基準に該当した場合は4週間隔で50週まで投与	投与54週のCDAI改善率、CDAI寛解率
増量試験 (TA-650-19)	本薬5 mg/kgを8週間隔投与で効果が減弱したCD患者	39	通常用量期間：5 mg/kgを0週（又は0、8週）に投与 増量期間：5 mg/kgの8週間隔投与で効果不十分な場合に10 mg/kgを8週間隔で32週まで投与	増量8週後のCDAI変化量

表2 CDAIと有効性評価基準（TA-650-P3-02、TA-650-10及びTA-650-19試験）

CDAIスコア（以下の項目について、各係数を乗じた合計とする）		係数
排便	過去1週間の軟便又は下痢の回数	×2
腹痛	過去1週間の腹痛（腹痛の状態を毎日評価し、7日分を合計する） 0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度	×5
一般状態	過去1週間の主観的な一般状態（一般状態を毎日評価し、7日分を合計する） 0：良好、1：軽度不良、2：不良、3：重症、4：激症	×7
合併症状	現在認められている下記の項目数 1) 関節炎/関節痛、2) 虹彩炎/ぶどう膜炎、3) 結節性紅斑/壊疽性膿皮症/アフタ性口内炎 4) 裂肛、痔瘻又は肛門周囲膿瘍、5) その他の瘻孔、6) 過去1週間の37.8度以上の発熱	×20
下痢への対応	下痢に対して止瀉剤（ロペラミド塩酸塩など）やオピオイド受容体作動薬の服薬 0：なし、1：あり	×30
腹部腫瘍	0：なし、2：疑い、5：確実	×10
ヘマトクリット (Ht)	男性：47-Ht、女性：42-Ht	×6
体重	100×(1-体重/理想体重)	×1
CDAIに基づく有効性評価基準		
CDAI寛解	CDAIが150未満	
CDAI改善	評価日のCDAIが、登録時のCDAIと比較し、25%以上減少かつ70ポイント以上低下	

7.1 第III相試験

7.1.1 長期投与試験（CTD 5.3.5.2.2：試験番号 TA-650-P3-02 <20██年██月~20██年██月>）

²⁾ 6歳以上17歳以下で、既存治療で効果不十分な活動期小児CD患者（14例）を対象に本薬の有効性、安全性及び薬物動態を検討した試験。用法・用量は、本薬5 mg/kgを3回（0、2及び6週）2時間以上かけて点滴静注し、効果が認められた患者（10週レスポナー）には14週以降は8週間隔で46週まで投与することとされた。14週以降に移行基準に該当した場合は、本薬10 mg/kgを8週間隔で46週まで投与することとされた。10週ノンレスポナーである患者は、14週以降の投与を行わないこととされた（CTD 5.3.3.2.4及びCTD 5.3.5.2.4）

³⁾ 6歳以上17歳以下で、既存治療で効果不十分な活動期小児潰瘍性大腸炎患者（21例）を対象に本薬の有効性、安全性及び薬物動態を検討した試験。用法・用量は、本薬5 mg/kgを3回（0、2及び6週）2時間以上かけて点滴静注し、投与8週時に効果が認められた患者（CAIスコア応答例）は、14週と22週に本薬5 mg/kgを投与し、30週まで評価することとし、投与8週時にCAIスコア不応例である患者は、14週以降の投与を行わないこととされた（CTD 5.3.3.2.5及びCTD 5.3.5.2.6）

20歳以上の中等度から重度の活動期（CDAIスコアが220以上400以下）CD患者（目標症例数30例）を対象に、本薬の安全性及び有効性等を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内26施設で実施された。

用法・用量は、本薬5mg/kgを0、2、6、14、22、30、38及び46週時に2時間以上かけて点滴静注することとされ、62週まで観察された。

本試験に組み入れられた33例全例がFAS及び安全性解析対象集団とされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は17例であり、中止理由の内訳は、「症状悪化・有害事象発現」5例、「有害事象発現」5例、「症状悪化」4例並びに「同意撤回・有害事象発現」、「同意撤回・効果不十分」及び「効果不十分」各1例であった。

有効性について、主要評価項目である30週までの最終時点及び54週までの最終時点のCDAI改善率[95%信頼区間]はそれぞれ39.4%（13/33例）[22.9, 57.9]及び33.3%（11/33例）[18.0, 51.8]であり、CDAI寛解率はそれぞれ27.3%（9/33例）[13.3, 45.5]及び24.2%（8/33例）[11.1, 42.3]であった。

安全性について、有害事象及び副作用は100%（33/33例）に認められた。5.0%以上に認められた有害事象及び副作用は表3及び4のとおりであった。

表3 5.0%以上に認められた有害事象

有害事象名	発現割合	有害事象名	発現割合
全体	100.0 (33)	筋痛	9.1 (3)
抗二本鎖DNA抗体(IgM)上昇	84.8 (28)	頸部痛	9.1 (3)
発熱	63.6 (21)	下肢浮腫	9.1 (3)
ALT増加	51.5 (17)	立ちくらみ	9.1 (3)
白血球数増加	51.5 (17)	悪寒	9.1 (3)
咽頭痛	48.5 (16)	そう痒	9.1 (3)
AST増加	42.4 (14)	脂漏性湿疹	9.1 (3)
拡張期血圧低下	42.4 (14)	好酸球数増加	9.1 (3)
嘔吐	39.4 (13)	トリグリセリド増加	9.1 (3)
感冒	39.4 (13)	糖尿陽性	9.1 (3)
ヘモグロビン減少	33.3 (11)	抗二本鎖DNA抗体(IgG)上昇	9.1 (3)
尿タンパク陽性	33.3 (11)	口内炎	6.1 (2)
腹痛	30.3 (10)	歯痛	6.1 (2)
嘔気	30.3 (10)	心窩部痛	6.1 (2)
頭痛	30.3 (10)	直腸肛門出血	6.1 (2)
血尿陽性	30.3 (10)	アレルギー性結膜炎	6.1 (2)
カリウム減少	30.3 (10)	下肢痛	6.1 (2)
倦怠感	27.3 (9)	背部痛	6.1 (2)
γGTP増加	27.3 (9)	リンパ節腫大	6.1 (2)
血小板数異常	27.3 (9)	ふらふら感	6.1 (2)
咳嗽	24.2 (8)	発赤	6.1 (2)
下痢	21.2 (7)	部位不明の毛髪及び毛嚢の疾患	6.1 (2)
ALP増加	21.2 (7)	膨疹	6.1 (2)
抗核抗体陽性	21.2 (7)	総ビリルビン増加	6.1 (2)
鼻汁	18.2 (6)	リンパ球数減少	6.1 (2)
ウロビリノーゲン陽性	18.2 (6)	血小板数減少	6.1 (2)
LDH増加	18.2 (6)	好中球数増加	6.1 (2)
腹部膨満感	15.2 (5)	単球数増加	6.1 (2)
カリウム増加	15.2 (5)	トリグリセリド減少	6.1 (2)
血便排泄	12.1 (4)	BUN減少	6.1 (2)
関節痛	12.1 (4)	総タンパク減少	6.1 (2)
赤血球数減少	12.1 (4)	総タンパク増加	6.1 (2)
白血球数減少	12.1 (4)	組織検体細菌検出NOS	6.1 (2)
CPK増加	12.1 (4)	拡張期血圧上昇	6.1 (2)
BUN増加	12.1 (4)	収縮期血圧上昇	6.1 (2)
アルブミン減少	12.1 (4)	収縮期血圧低下	6.1 (2)

MedDRA/J Ver.2.2 発現割合%（発現例数）

表4 5.0%以上に認められた副作用

副作用名	発現割合	副作用名	発現割合
全体	100.0 (33)	カリウム減少	9.1 (3)
抗DNA抗体陽性	87.9 (29)	倦怠感	9.1 (3)
発熱	51.5 (17)	血小板数異常	9.1 (3)
拡張期血圧低下	33.3 (11)	鼻汁	9.1 (3)
ALT増加	30.3 (10)	腹部膨満感	9.1 (3)
咽頭痛	24.2 (8)	脂漏性湿疹	9.1 (3)
白血球数増加	21.2 (7)	そう痒	9.1 (3)
AST増加	21.2 (7)	筋痛	9.1 (3)
感冒	21.2 (7)	悪寒	9.1 (3)
頭痛	21.2 (7)	ALP増加	6.1 (2)
抗核抗体陽性	21.2 (7)	嘔気	6.1 (2)
尿蛋白陽性	15.2 (5)	糖尿陽性	6.1 (2)
血尿陽性	15.2 (5)	頸部痛	6.1 (2)
咳嗽	15.2 (5)	トリグリセリド増加	6.1 (2)
LDH増加	15.2 (5)	リンパ節腫大	6.1 (2)
嘔吐	12.1 (4)	発赤	6.1 (2)
γGTP増加	12.1 (4)	リンパ球数減少	6.1 (2)
下痢	12.1 (4)	単球数増加	6.1 (2)
関節痛	12.1 (4)	膨疹	6.1 (2)
白血球数減少	12.1 (4)	組織検体細菌検出 NOS	6.1 (2)
ヘモグロビン減少	9.1 (3)	拡張期血圧上昇	6.1 (2)
腹痛	9.1 (3)	収縮期血圧低下	6.1 (2)

MedDRA/J Ver.2.2 発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は42.4% (14/33例)：「腹部不快感・CRP増加・下痢・発熱・体重減少」、「腹部膨満感・腹痛・嘔気・発熱・嘔吐」、「腹痛・口腔アフタ・咽頭痛・発熱」、「直腸肛門出血・腹部膨満感・腹痛・嘔吐」、「悪寒・腹痛・発熱・嘔気」、「腹痛・下痢・血便排泄・倦怠感」、「倦怠感・腹痛・下痢・クローン病増悪」、「肺炎・急性呼吸不全・敗血症性ショック」、「腹痛・嘔気・嘔吐」、「腸狭窄・アナフィラキシー様反応」、「胆嚢炎」、「瘻孔」、「腹痛」及び「腸閉塞」各1例)に認められ、「腹部膨満感・腹痛・嘔気・発熱・嘔吐」、「肺炎・急性呼吸不全・敗血症性ショック」、「倦怠感・腹痛・下痢」、「腹痛・発熱」、「アナフィラキシー様反応」及び「胆嚢炎」については副作用とされたが、転帰は消失又は軽快であった。投与中止に至った有害事象は33.3% (11/33例)：「腹痛・下痢・血便排泄・倦怠感」、「腹痛・腹部膨満感・下肢痛」、「肺炎・敗血症性ショック・急性呼吸不全」、「腹痛」、「腸閉塞」、「帯状疱疹」、「膨疹」、「胆嚢炎」「アナフィラキシー様反応」、「組織検体細菌検出 NOS」及び「四肢のしびれ感」各1例)に認められ、「腹痛・腹部膨満感・下肢痛」、「肺炎・敗血症性ショック・急性呼吸不全」、「帯状疱疹」、「膨疹」、「胆嚢炎」、「アナフィラキシー様反応」、「組織検体細菌検出 NOS」及び「四肢のしびれ感」については副作用とされた。

7.1.2 維持療法試験 (CTD 5.3.5.2.1 試験番号 TA-650-10 <2011年11月~2012年11月>)

16歳以上の中等度から重度の活動期 (CDAIスコアが220以上400以下) CD患者 (目標症例数60例)のうち本薬5mg/kgを3回 (0, 2及び6週時)投与し、効果が認められた患者 (10週レスポンドー)を対象に、本薬の有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内23施設で実施された。

用法・用量は、本薬 5 mg/kg を 0、2 及び 6 週時に 2 時間以上かけて点滴静注し、効果が認められた 10 週レスポonder に対し 14 週以降、8 週間隔で 46 週まで投与することとされた。14 週以降で移行基準（評価日の CDAI が 175 以上で、基準となる評価週の CDAI と比較し 35 % 以上かつ 70 ポイント以上増加した場合）に該当した場合は 4 週間隔で 50 週まで投与し、62 週まで観察することとされた。

本試験に組み入れられた 65 例のうち、「結核疑い」で本薬が投与されなかった 1 例を除いた 64 例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS から 10 週時点でノンレスポonder であった 2 例、投与 14 週より前に有害事象・効果不十分等で中止となった 5 例の計 7 例を除いた 57 例が維持効果評価対象例とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 16 例であり、中止理由の内訳は「有害事象・効果不十分」7 例、「有害事象」5 例、「効果不十分」3 例及び「同意撤回」1 例であった。4 週間隔で投与された患者（4 週間隔移行例）は 20 例であった。

有効性について、主要評価項目である「54 週の CDAI 改善率」[95%信頼区間] は 82.5% (47/57 例) [70.1, 91.3] 及び CDAI 寛解率 [95%信頼区間] は 61.4% (35/57 例) [47.6, 74.0] であった。

安全性について、有害事象は 98.4% (63/64 例)、副作用は 89.1% (57/64 例) に認められた。本薬投与 54 週までに 5.0% 以上に認められた有害事象及び副作用は表 5 及び 6 のとおりであった。

表 5 5.0% 以上に認められた有害事象

有害事象名	発現割合	有害事象名	発現割合
全体	98.4 (63)	嘔吐	9.4 (6)
鼻咽頭炎	57.8 (37)	AST 増加	7.8 (5)
二本鎖 DNA 抗体陽性	53.1 (34)	尿中血陽性	7.8 (5)
クローン病	14.1 (9)	腹痛	7.8 (5)
頭痛	14.1 (9)	上腹部痛	7.8 (5)
ALT 増加	12.5 (8)	悪心	7.8 (5)
抗核抗体増加	12.5 (8)	白血球数減少	6.3 (4)
貧血	12.5 (8)	尿中蛋白陽性	6.3 (4)
血中 ALP 増加	10.9 (7)	血中カリウム減少	6.3 (4)
口腔咽頭痛	10.9 (7)	発熱	6.3 (4)

MedDRA/J Ver.18.0 発現割合% (発現例数)

表 6 5.0% 以上に認められた副作用

副作用名	発現割合	副作用名	発現割合
全体	89.1 (57)	血中 ALP 増加	7.8 (5)
二本鎖 DNA 抗体陽性	53.1 (34)	AST 増加	6.3 (4)
鼻咽頭炎	35.9 (23)	尿中血陽性	6.3 (4)
抗核抗体増加	12.5 (8)	頭痛	6.3 (4)
ALT 増加	7.8 (5)	口腔咽頭痛	6.3 (4)

MedDRA/J Ver.18.0 発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 18.8% (12/64 例)：「クローン病」9.4% (6/64 例)、「クローン病・腹膜炎」、「クローン病・悪心」、「腸閉塞」、「扁桃炎」、「肛門性器疣贅」及び「肺炎」各 1 例) に認められ、「クローン病」3 例、「悪心」、「扁桃炎」、「肛門性器疣贅」及び「肺炎」は副作用とされたが、転帰はいずれも回復であった。投与中止に至った有害事象は 18.8% (12/64 例)：「クローン病」9.4% (6/64 例)、「クローン病・腹膜炎」、「肺結核」、「肛門性器疣贅」、「伝染性紅斑」、「肝機能異常」及び「ループス様症候群」各 1 例) に認められ、このうち「クローン病」3 例、「肺結核」、「肛門性器疣贅」、「伝染性紅斑」、「肝機能異常」及び「ループス様症候群」各 1 例は副作用とされた。

また、薬物動態について、4週間隔移行例について4週ごとに最長40週後までの本薬投与前の血清中本薬濃度が測定された。血清中本薬濃度は表7のとおりであり、投与間隔を4週間に短縮することで血清中本薬濃度が増加する傾向が認められた。

表7 4週間隔移行例における血清中本薬濃度の推移

評価時点(週)	0 ^{a)}	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
血清中本薬濃度(μg/mL)	1.8±2.7	6.5±6.2	9.0±7.3	8.9±7.2	9.4±6.8	11.3±9.2	11.2±9.2	11.7±9.7	13.0±12.5	11.8±10.5	14.7±9.2
例数	19	19	19	18	17	15	15	13	13	9	9

平均値±標準偏差

a) 本薬5mg/kgの4週間隔投与開始前

4週間隔移行例において、ATI陽性例は認められなかった。

7.1.3 増量試験 (CTD5.3.5.2.3 : 試験番号 TA-650-19 <2008年12月~2010年7月>) Inflamm Bowel Dis 21: 2114-2122, 2015

16歳以上75歳以下で本薬5mg/kgを8週間隔で投与されているCD患者のうち効果不十分な患者(目標症例数30例)を対象に、本薬増量投与時の有効性、安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内9施設で実施された。

用法・用量は、通常用量期間では本薬5mg/kgを0週時に投与し、8週時点で増量の判定基準(CDAIスコアが175以上、かつ、投与4週のCDAIスコアと比較して50以上増加した場合)に該当しなかった場合、さらに本薬5mg/kgを点滴静注することとされた。増量期間では、通常用量期間の8週時又は16週時に増量の判定基準に該当した場合、本薬10mg/kgを8週間隔で増量期間の32週(10mg/kgの投与回数として5回)まで点滴静注することとされた。なお、通常用量期間の8週時及び16週時に増量の判定基準に該当しない場合は通常用量期間の16週時までで試験を終了することとされた(図1)。

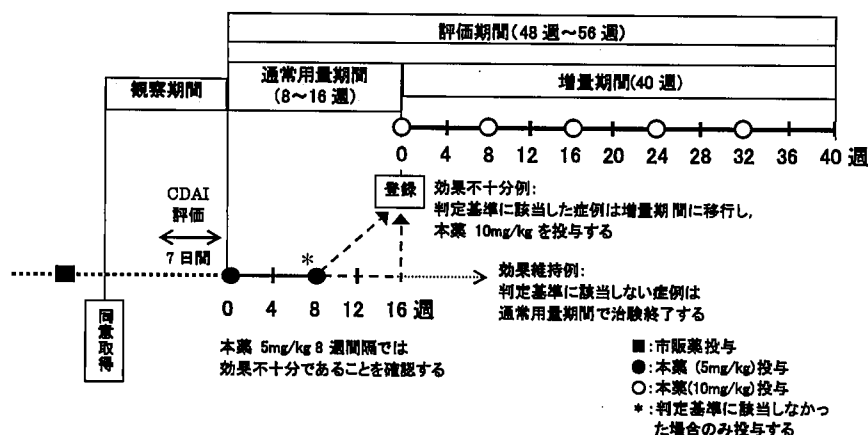


図1 試験デザイン

通常用量期間に組み入れられた45例全例が安全性解析対象集団とされた。通常用量期間の中止例4例(「原疾患悪化」、「効果不十分」、「有害事象発現」及び「妊娠」各1例)及び効果が維持された(増量判定基準に該当しなかった)2例を除く39例に対し増量投与が行われ、当該集団がFASとされ主たる有効性解析対象集団とされた。増量投与例39例のうち、増量期間の中止例は13例であり、中止理由

の内訳は「原疾患悪化」5例、「有害事象発現」4例、「効果不十分」2例、「妊娠」及び「同意撤回」各1例であった。

有効性について、増量投与8週後のCDAIスコアが評価された33例⁴⁾における、主要評価項目である「増量投与開始日から増量投与8週後のCDAIスコア変化量(中央値) [95%信頼区間] は、95.0 [70.0, 134.0] であり、事前に設定された達成基準である50ポイントを上回った。

安全性について、全評価期間で有害事象は86.7% (39/45例)、副作用は75.6% (34/45例) に認められた。2例以上に認められた有害事象及び副作用は表8及び表9のとおりであった。

表8 全評価期間中に2例以上に認められた有害事象

有害事象名	発現割合	有害事象名	発現割合
全体	86.7 (39)	気管支炎	4.4 (2)
DNA抗体陽性	40.0 (18)	胃腸炎	4.4 (2)
鼻咽頭炎	26.7 (12)	咽頭炎	4.4 (2)
クローン病	13.3 (6)	尿中血陽性	4.4 (2)
口腔咽頭痛	11.1 (5)	肝機能検査異常	4.4 (2)
インフルエンザ	6.7 (3)	尿中蛋白陽性	4.4 (2)
頭痛	6.7 (3)	呼吸困難	4.4 (2)
湿疹	6.7 (3)	発熱	4.4 (2)

MedDRA/J Ver.13.0 発現割合% (発現例数)

表9 全評価期間中に2例以上に認められた副作用

副作用名	発現割合	副作用名	発現割合
全体	75.6 (34)	尿中血陽性	4.4 (2)
DNA抗体陽性	40.0 (18)	尿中蛋白陽性	4.4 (2)
鼻咽頭炎	11.1 (5)	呼吸困難	4.4 (2)
頭痛	6.7 (3)	発熱	4.4 (2)
湿疹	4.4 (2)		

MedDRA/J Ver.13.0 発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は20.0% (9/45例: 「クローン病」4例、「メレナ」、「腹膜炎」、「サイトメガロウイルス感染」、「クローン病・上肢骨折」及び「クローン病・気管支炎・慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー」各1例) に認められ、「クローン病・気管支炎・慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー」、「サイトメガロウイルス感染」及び「上肢骨折」は副作用とされたが、「慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー」(継続) 以外の転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象は、11.1% (5/45例: 「クローン病・気管支炎」、「クローン病」、「メレナ」、「腹膜炎」及び「胸部X線異常」) に認められ、「クローン病」、「気管支炎」及び「胸部X線異常」は副作用とされた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下の7.R.1.1~7.R.1.3の検討及び確認を行った結果、本薬5mg/kgの8週間隔投与で効果が減弱したCD患者に対する本薬5mg/kgの4週間隔投与の有効性は期待できると考える。

本薬5mg/kgの4週間隔投与の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

⁴⁾ 増量投与後8週までに投与中止となった8例(原疾患の悪化4例、有害事象〈穿孔性腹膜炎、クローン病の悪化・気管支炎、画像所見上の異常陰影〉3例、妊娠1例)のうち、中止時評価が8週評価許容内(±3日)であった2例のデータを含めた33例で解析された

7.R.1.1 維持療法試験における本薬 5 mg/kg の 4 週間隔投与例の有効性について

申請者は、維持療法試験における本薬 5 mg/kg の 4 週間隔投与例の有効性について、以下のように説明している。

維持療法試験では、14 週以降に本薬 5 mg/kg の 8 週間隔投与で効果が減弱した場合、投与間隔を 4 週間に短縮することとされていた (7.1.2 参照)。維持療法試験で 14 週以降も本薬が投与された「維持効果評価対象例」57 例のうち 5 mg/kg を 4 週間隔で投与された患者 (4 週間隔移行例) は 20 例であった。4 週間隔移行例 20 例の 4 週間隔投与への移行時期は、14 週時が 10 例、22 週時が 5 例、30 週時が 4 例及び 38 週時が 1 例であった。

4 週間隔移行例における 54 週時の CDAI 改善率は 83.3 % (15/18 例)、CDAI 寛解率は 55.6 % (10/18 例) であり、8 週間隔のまま維持された 37 例における 54 週時の CDAI 改善率及び CDAI 寛解率 86.5 % (32/37 例) 及び 67.6 % (25/37 例) と同程度であった。

7.R.1.2 維持療法試験と長期投与試験との比較

申請者は、維持療法試験成績と、効果減弱時の増量又は短縮投与の規定がなく本薬 5 mg/kg の 8 週間隔投与が継続された長期投与試験成績を比較し、以下のように説明している。

維持療法試験と長期投与試験は、いずれも既存治療で効果不十分な中等度から重度の CD 患者を対象とした試験であり、前治療薬の基準を含め組入れ基準や投与スケジュール (本薬 5 mg/kg を 0、2、6 週に投与、その後 8 週間隔で 46 週まで投与) も同様であった。両試験の違いは、維持療法試験では投与 14 週以降に効果が減弱した場合は本薬 5 mg/kg の 4 週間隔に投与間隔を短縮し、長期投与試験では本薬 5 mg/kg の 8 週間隔投与のまま継続した点である。長期投与試験の有効性評価対象は FAS であったが、維持療法試験の「維持効果評価対象例」と比較する観点から、維持療法試験の維持効果評価対象例の条件に合致し、かつ 14 週以降に治験薬が投与された 24 例を長期投与試験での「維持効果評価対象例」とし、比較することとした。なお、維持療法試験及び長期投与試験における維持効果評価対象例の主な患者背景は表 10 のとおりであり、試験間で維持効果評価対象例の疾患活動性等に大きな差はなかった。

表 10 維持療法試験及び長期投与試験における維持効果評価対象例の主な患者背景

患者背景	維持療法試験 (57 例)	長期投与試験 (24 例)
男性	77.2 % (44/57 例)	79.2 % (19/24 例)
年齢 (歳) (平均値±標準偏差)	30.7±9.1	29.7±9.0
罹病期間 (年) (平均値±標準偏差)	7.6±6.4	7.8±4.0
ステロイドの併用あり	31.6 % (18/57 例)	37.5 % (9/24 例)
免疫調節薬の併用あり	14.0 % (8/57 例)	4.2 % (1/24 例)
ベースライン時の CDAI (平均値±標準偏差)	291.8±51.9	298.2±44.5
ベースライン時の CRP (平均値±標準偏差)	2.7±2.8	2.2±1.9

維持療法試験と長期投与試験の維持効果評価対象例の CDAI 変化量の推移 (LOCF) は図 2 のとおりであり、ランダム化された集団間の比較ではないため、その比較結果から本薬の有効性を検討することについては限界があるものの、長期投与試験では 10 週以降に CDAI 変化量の平均値が小さくなる傾向が認められたのに対し、効果減弱例には 4 週間隔へ投与間隔の短縮が可能とされていた維持療法試験では、そのような傾向は認められなかった。長期投与試験で 10 週以降に CDAI 変化量の平均値が小さくなる傾向が認められたのは、維持療法試験の効果減弱基準に合致する患者が 75.0 % (18/24 例) 含まれていたことが影響したと考えられる。

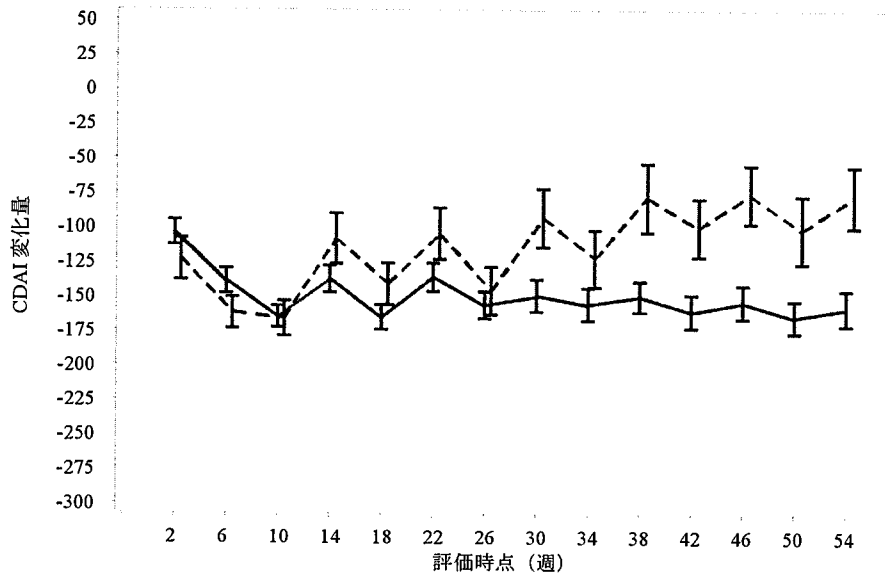


図2 CDAI 変化量 (平均値±標準誤差) の推移 (LOCF) (維持効果評価対象例)
 実線：維持療法試験、破線：長期投与試験

7.R.1.3 維持療法試験と増量試験との比較

申請者は、維持療法試験成績と、効果減弱時に本薬 10 mg/kg の 8 週間隔投与に増量された増量試験成績を比較し、以下のように説明している。

維持療法試験と増量試験は、効果減弱の基準は両試験でやや異なるが（維持療法試験：7.1.2 及び増量試験：7.1.3 参照）、いずれの試験も本薬の効果が一定程度減弱した場合に本薬を増量又は短縮投与した。なお、維持療法試験では効果減弱の基準を満たした時点で本薬 5 mg/kg の 4 週間隔投与に移行し 46 週まで投与したため、患者ごとに投与間隔短縮時の投与期間が異なるが、増量試験では効果減弱の基準を満たして本薬 10 mg/kg の 8 週投与に増量してからの投与期間は一律 40 週間である。なお、維持療法試験の 4 週間隔移行例（20 例）及び増量試験の増量投与例（39 例）における主な患者背景は表 11 のとおりであった。

表 11 維持療法試験及び増量試験における維持効果評価対象例の主な患者背景

患者背景	維持療法試験 (20 例)	増量試験 (39 例)
男性	75.0 % (15/20 例)	74.4 % (29/39 例)
年齢 (歳) (平均値±標準偏差)	32.2±10.3	29.9±7.5
罹病期間 (年) (平均値±標準偏差)	9.7±7.3	8.4±6.4
ステロイドの併用あり	30.0 % (6/20 例)	2.6 % (1/39 例)
免疫調節薬の併用あり	5.0 % (1/20 例)	33.3 % (13/39 例)
ベースライン時の CDAI (平均値±標準偏差)	254.8±44.0	304.7±80.7
ベースライン時の CRP (平均値±標準偏差)	4.1±7.0	2.8±2.6

維持療法試験と増量試験の維持効果評価対象例の CDAI 変化量の推移は図 3 のとおりであり、ランダム化された集団間の比較ではないため、その比較結果から本薬の有効性を検討することについては限界があるものの、維持療法試験においても増量試験と同様に、4 週間隔投与移行後に CDAI 変化量の平均値は大きくなり、その後維持される傾向が認められた。

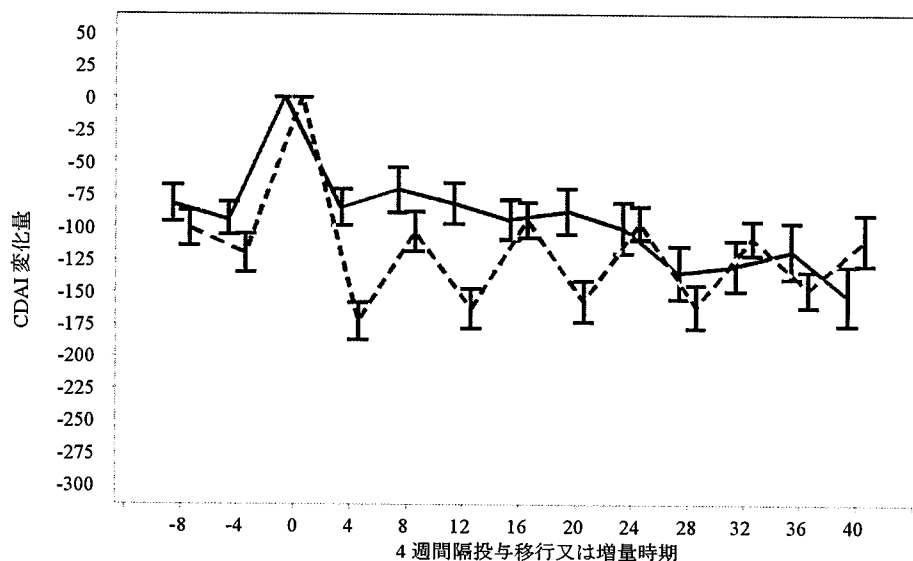


図3 CDAI変化量(平均値±標準誤差)の推移
 実線：維持療法試験、破線：増量試験
 移行4週以降のデータがすべて欠測の患者は除外

申請者は7.R.1.1～7.R.1.3を踏まえ、以下のように説明している。

本薬は、中等度から重度の活動期CD患者に対し、本薬5 mg/kgの8週間隔投与で効果が減弱した場合には本薬10 mg/kgの8週間隔に増量することが認められている。しかし、効果が8週間持続しない患者の存在が明らかとなっており、臨床現場では投与間隔短縮に対するニーズがある。

維持療法試験において、本薬5 mg/kgの8週間隔投与で効果が減弱したCD患者において、本薬5 mg/kgの4週間隔投与によりCDAI寛解率及び改善率が増加する傾向が認められた(7.R.1.1参照)。また、長期投与試験では本薬5 mg/kgの8週間隔投与を長期継続した場合には一部の患者で効果が減弱する傾向が認められたが、維持療法試験では効果減弱時に投与間隔を短縮することにより効果が回復し、長期にわたり本薬の効果を維持できることが示唆された(7.R.1.2参照)。さらに、維持療法試験及び増量試験成績から、本薬5 mg/kgの4週間隔で投与した際の有効性は、本薬10 mg/kgの8週間隔に増量した際の有効性に劣るような傾向は認められなかった(7.R.1.3参照)。以上から、本薬5 mg/kgの8週間隔投与で効果が減弱したCD患者において、本薬10 mg/kgの8週間隔投与と同様に本薬5 mg/kgの4週間隔投与も選択肢となると考える。

機構は、維持療法試験において14週以降に本薬5 mg/kgの8週間隔投与で効果減弱し、投与間隔を4週間に短縮した患者について、投与間隔の短縮後に改善又は寛解が得られた患者が存在することから、一定の有効性が示唆されていると考える。また、維持療法試験と増量試験において、ランダム化された集団ではなく、併用薬の使用等に集団間で差異が認められているため、両者の成績の比較には限界があるものの、本薬5 mg/kgの4週間隔投与の有効性は既承認の増量方法である本薬10 mg/kgの8週間隔投与と比べて劣るような傾向は認められなかったこと等から、本薬5 mg/kgの8週間隔投与で効果が減弱したCD患者に対する本薬5 mg/kgの4週間隔投与の有効性は期待できると考える。

7.R.2 安全性について

申請者は、本薬5 mg/kgの4週間隔投与時の安全性について、以下のように説明している。

維持療法試験の維持効果評価対象例において、8週間隔で投与維持された38例⁵⁾（8週間隔維持例）と4週間隔投与に移行した19例⁴⁾（4週間隔移行例）の有害事象の発現状況は表12のとおりであった。4週間隔移行例では「貧血」や「嘔吐」及び「上腹部痛」等の消化器症状の発現割合が高い傾向が認められたが、「貧血」1例以外は本薬との因果関係は否定されており、また本薬との因果関係が否定されなかった「貧血」1例も軽度であったことから、8週間隔維持例と比較して4週間隔移行例で特に臨床問題となる傾向は認められなかった。

表12 いずれかの群で2例以上に認められた有害事象の発現状況（維持療法試験）

	全体 (57例)	8週間隔維持例 (38例)	4週間隔移行例 (19例)
有害事象	98.2 (56)	97.4 (37)	100.0 (19)
副作用	89.5 (51)	89.5 (34)	89.5 (17)
重篤な有害事象	12.3 (7)	10.5 (4)	15.8 (3)
投与中止に至った有害事象	12.3 (7)	13.2 (5)	10.5 (2)
鼻咽頭炎	56.1 (32)	55.3 (21)	57.9 (11)
二本鎖DNA抗体陽性	56.1 (32)	55.3 (21)	57.9 (11)
貧血	14.0 (8)	7.9 (3)	26.3 (5)
抗核抗体増加	14.0 (8)	13.2 (5)	15.8 (3)
頭痛	12.3 (7)	10.5 (4)	15.8 (3)
嘔吐	8.8 (5)	5.3 (2)	15.8 (3)
上腹部痛	7.0 (4)	2.6 (1)	15.8 (3)
尿中蛋白陽性	7.0 (4)	2.6 (1)	15.8 (3)
クローン病	8.8 (5)	7.9 (3)	10.5 (2)
腹痛	7.0 (4)	5.3 (2)	10.5 (2)
悪心	8.8 (5)	7.9 (3)	10.5 (2)
浮動性めまい	5.3 (3)	2.6 (1)	10.5 (2)
上気道の炎症	5.3 (3)	2.6 (1)	10.5 (2)
倦怠感	5.3 (3)	2.6 (1)	10.5 (2)
異常感	5.3 (3)	2.6 (1)	10.5 (2)
紅斑	3.5 (2)	0	10.5 (2)
ALT増加	12.3 (7)	15.8 (6)	5.3 (1)
口腔咽頭痛	12.3 (7)	15.8 (6)	5.3 (1)
ALP増加	8.8 (5)	10.5 (4)	5.3 (1)
AST増加	7.0 (4)	7.9 (3)	5.3 (1)
白血球数減少	7.0 (4)	7.9 (3)	5.3 (1)
血中カリウム減少	7.0 (4)	7.9 (3)	5.3 (1)
四肢痛	3.5 (2)	5.3 (2)	5.3 (1)
尿中血陽性	8.8 (5)	13.2 (5)	0
インフルエンザ	5.3 (3)	7.9 (3)	0
発熱	5.3 (3)	7.9 (3)	0
γGTP	3.5 (2)	5.3 (2)	0
口腔ヘルペス	3.5 (2)	5.3 (2)	0
そう痒症	3.5 (2)	5.3 (2)	0
感覚鈍麻	3.5 (2)	5.3 (2)	0
アレルギー性鼻炎	3.5 (2)	5.3 (2)	0
鼻漏	3.5 (2)	5.3 (2)	0
月経困難症	3.5 (2)	5.3 (2)	0
脂肪肝	3.5 (2)	5.3 (2)	0

MedDRA/J ver.18.0 発現割合% (例数)

また、4週間隔移行例19例について、8週間隔投与時と4週間隔投与移行後の有害事象の発現状況は表13のとおりであり、4週間隔への移行後に問題となる傾向は認められなかった。

⁵⁾ 4週間隔での投与を行っていない患者は8週間隔維持例、4週間隔での投与を行った患者は4週間隔移行例とされた。なお、中止時評価が移行基準に合致したため4週間隔での投与を行わなかった1例については、安全性の評価においては8週間隔維持例とされた。

表 13 投与間隔変更前後の有害事象の発現状況（維持療法試験の4週間隔移行例）

	全体 (19例)	8週間隔投与时 (19例)	4週間隔移行後 (19例)
平均観察期間 (日)	317.7	73.1	244.6
平均投与回数 (回)	8.5	1.8	6.7
有害事象	423.5	525.9	392.9
副作用	139.2	184.1	125.7
重篤な有害事象	24.2	52.6	15.7
投与中止に至った有害事象	12.1	26.3	7.9
鼻咽頭炎	84.7	105.2	78.6
抗核抗体増加	18.2	26.3	15.7
頭痛	12.1	0	15.7
悪心	12.1	0	15.7
上気道の炎症	12.1	0	15.7
嘔吐	18.2	26.3	15.7
上腹部痛	12.1	0	15.7
発疹	12.1	0	15.7
扁桃炎	12.1	0	15.7
クローン病	18.2	52.6	7.9
紅斑	12.1	26.3	7.9
異常感	12.1	26.3	7.9
腹部膨満	6.1	0	7.9
腹痛	6.1	0	7.9
貧血	6.1	0	7.9
AST 増加	6.1	0	7.9
眼精疲労	6.1	0	7.9
背部痛	6.1	0	7.9
胆石症	6.1	0	7.9
浮動性めまい	6.1	0	7.9
体位性めまい	6.1	0	7.9
疲労	6.1	0	7.9
尿中ブドウ糖陽性	6.1	0	7.9
帯状疱疹	6.1	0	7.9
鉄欠乏性貧血	6.1	0	7.9
靭帯捻挫	6.1	0	7.9
倦怠感	6.1	0	7.9
外耳炎	6.1	0	7.9
関節周囲炎	6.1	0	7.9
蕁麻疹	6.1	0	7.9
血中 ALP 増加	6.1	0	7.9
口腔咽頭不快感	6.1	0	7.9
二本鎖 DNA 抗体陽性	6.1	0	7.9
ALT 増加	6.1	26.3	0
齲歯	6.1	26.3	0
異汗性湿疹	6.1	26.3	0
不眠症	6.1	26.3	0
歯痛	6.1	26.3	0
上気道感染	6.1	26.3	0
痔出血	6.1	26.3	0
肛門性器疣贅	6.1	26.3	0
痰貯留	6.1	26.3	0
口腔咽頭痛	6.1	26.3	0

MedDRA/J ver.18.0 件/100人・年%

機構は、本薬 5 mg/kg の 8 週間隔投与で効果が減弱した CD 患者において投与間隔を 4 週間隔に短縮した場合の安全性は、本薬 5 mg/kg の 8 週間隔投与と比較して特に懸念される傾向は認められないことから、これまでと同様の安全対策を講じることで特段問題ないとする。

本薬の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3 効能又は効果について

機構は、本薬 5 mg/kg の 4 週間隔投与の対象となる患者は、本薬 5 mg/kg の 8 週間隔投与中に効果が減弱した CD 患者であることから、本薬の既承認の効能又は効果に含まれており、効能又は効果について変更する必要はないと考える。

7.R.4 用法及び用量について

本薬 5 mg/kg の 8 週間隔投与で効果が減弱した CD 患者において、維持療法試験と増量試験との成績を比較することには限界があるものの、本薬 5 mg/kg の 4 週間隔投与の有効性は既承認の増量方法である本薬 10 mg/kg の 8 週間隔投与に比べ劣る傾向は認められなかった (7.R.1 参照)。また、本薬 5 mg/kg の 4 週間隔投与の安全性は本薬 5 mg/kg の 8 週間隔投与に比べ、特に臨床上問題となる傾向は認められなかった (7.R.2 参照)。以上より、機構は、本薬の効果減弱時において本薬 10 mg/kg の 8 週間隔投与に加え本薬 5 mg/kg の 4 週間隔投与も選択肢とすることは差し支えないと考える。

本薬の用法及び用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

本薬の臨床試験成績等を踏まえると、本申請に関する医薬品リスク管理計画において、新たな安全性の懸念はないと考えられることから、追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動は現時点では不要と考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本薬 5 mg/kg の 8 週間隔投与で効果が減弱した CD 患者において、本薬 5 mg/kg の 4 週間隔投与の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また機構は、有効性、安全性、用法・用量について、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 4 月 7 日

申請品目

[販 売 名]	レミケード点滴静注用 100
[一 般 名]	インフリキシマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者]	田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日]	平成 28 年 9 月 6 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」 (平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性、用法及び用量について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」及び「7.R.4 用法及び用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.3.2.4、CTD 5.3.5.2.4、CTD 5.3.3.2.5、CTD 5.3.5.2.6) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能又は効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

強直性脊椎炎

腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病

川崎病の急性期

次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限り）

中等度から重度の活動期にある患者

外瘻を有する患者

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限り）

（変更なし）

[用法及び用量]

<関節リウマチ>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1 kg 当たり 3 mg を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1回の体重1 kg 当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10 mg、投与間隔を短縮した場合であれば6 mg とする。また、最短の投与間隔は4週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。

<ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1 kg 当たり 5 mg を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。

<乾癬>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1 kg 当たり 5 mg を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は患者の状態に応じて段階的に行う。1回の体重1 kg 当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10 mg、投与間隔を短縮した場合であれば6 mg とする。また、最短の投与間隔は4週間とする。

<強直性脊椎炎>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1 kg 当たり 5 mg を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後6～8週間の間隔で投与を行うこと。

<腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1 kg 当たり 5 mg を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、体重1 kg 当たり 10 mg を1回の投与量とすることができる。

<川崎病の急性期>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1 kg 当たり 5 mg を単回点滴静注する。

<クローン病>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果が減弱した場合には、投与量の増量又は投与間隔の短縮が可能である。投与量を増量する場合は、体重 1 kg 当たり 10 mg を 1 回の投与量とすることができる。投与間隔を短縮する場合は、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし、最短 4 週間の間隔で投与することができる。

<潰瘍性大腸炎>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。

なお、本剤投与時には、1.2 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

（下線部追加）

以上