

再審査報告書

平成 26 年 12 月 26 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	レミケード点滴静注用 100
有 効 成 分 名	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	田辺三菱製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	① 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） <u>中等度から重度の活動期にある患者</u> <u>外瘻を有する患者</u> ② 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） 既存治療で効果不十分な下記疾患 ③ 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ④ ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 ⑤ 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 ⑥ 強直性脊椎炎
承 認 の 用 法 ・ 用 量	① クローン病 通常、体重 1kg 当たり 5mg 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、体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量と することができる。 ② 潰瘍性大腸炎 通常、体重 1kg 当たり 5mg 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。 ③ 関節リウマチ 通常、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。 ④ ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 通常、体重 1kg 当たり 5mg 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。 ⑤ 乾癬 通常、体重 1kg 当たり 5mg 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。 ⑥ 強直性脊椎炎 通常、体重 1kg 当たり 5mg 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。 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。
承 認 年 月 日	① 1. 平成 14 年 1 月 17 日：「クローン病」 2. 平成 19 年 11 月 13 日：「クローン病維持療法」 3. 平成 23 年 8 月 17 日：「クローン病」増量 ② 平成 22 年 6 月 18 日：「潰瘍性大腸炎」 ③ 平成 15 年 7 月 17 日：「関節リウマチ」 平成 21 年 7 月 7 日：関節リウマチの「関節の構造的損傷防止」 ④ 平成 19 年 1 月 26 日 ⑤ 平成 22 年 1 月 20 日 ⑥ 平成 22 年 4 月 16 日

再 審 査 期 間	① 1. 10 年間（平成 14 年 1 月 17 日から平成 24 年 1 月 16 日） 2. 1. の残余期間 3. 1. の残余期間 ② ①. 1. の残余期間
備 考	

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、レミケード点滴静注用 100（以下「本剤」という。）について、本剤のクローン病に関する安全性及び有効性を把握する目的で全例調査として実施された。目標症例数を 2,000 例以上とし、平成 14 年 5 月から平成 20 年 9 月までの約 6 年間で 773 施設から 2,923 例（中等度から重度の活動期にある患者 1,515 例、外瘻を有する患者 1,405 例、使用理由未記載 3 例）の症例が収集された。

また、クローン病の維持療法の一部変更承認に伴い、特定使用成績調査（長期使用）が目標症例数を 400 例以上として、平成 19 年 11 月から平成 23 年 10 月までの期間に実施され 654 例が収集された。また、クローン病の本剤増量後における安全性及び有効性の把握を目的として、特定使用成績調査が目標症例数を 200 例とし、平成 23 年 9 月から平成 26 年 8 月までの予定で実施され、平成 24 年 1 月 16 日現在、61 例が登録され、再審査期間中に収集された症例は無かったが、平成 26 年 5 月に一部症例の成績が追加提出された。

これらに加えて、本剤を潰瘍性大腸炎患者に投与した際の長期的な影響について調査することを目的として特定使用成績調査（長期使用）が目標症例数を 500 例として、平成 22 年 7 月から平成 25 年 12 月までの予定で実施され、平成 22 年 1 月 16 日現在 560 例が登録され、101 例の症例が収集され、平成 26 年 5 月に一部症例の成績が追加提出された。

なお、クローン病の本剤増量後及び潰瘍性大腸炎についての調査は再審査申請時点では引続き実施されていた。

2. 使用成績調査の概要

2.1 安全性

安全性については、収集された 2,923 例から計 95 例（手続き上の不備 27 例、重複例 1 例、転院による追跡不能 64 例、承認適応外使用 3 例）を除外した 2,828 例（中等度から重度の活動期にある患者 1,461 例、外瘻を有する患者 1,367 例）が安全性解析対象例とされた。副作用は 780 例 1,423 件に認められ、副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 27.6%（780/2,828 例）であった。なお、投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現率はクローン病維持療法承認時までの国内臨床試験における副作用発現率 85.2%（104/122 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。器官別大分類別では、「感染症および寄生虫症」が 6.2%（174 例）と最も多く、次いで「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」がそれぞれ 5.9%（166 例）、「皮膚および皮下組織障害」が 4.7%（132 例）、「臨床検査」が 4.6%（131 例）であった。主な副作用は、発熱 3.5%（99 例）、頭痛 2.7%（77 例）、白血球数減少 2.2%（63 例）であり、承認時までと同様な傾向であった。なお、安全性解析対象除外例 95 例に、副作用 20 例 34 件が認められたが、主な副作用は、頭痛 4 例、腸閉塞、アナフィラキシー様反応、呼吸困難各 2 例であり、いずれも安全解析対象症例でも認められているものであった。

2.1.1 中等度から重度の活動期にある患者

安全性評価対象 1,461 例について、安全性に影響を及ぼす背景因子として検討された患者背景要因 23 項目¹のうち、副作用発現率に有意な差が認められた項目は、性別、クローン病の重症度、合併症有無、合併症内訳・肝臓疾患、併用薬内訳・免疫抑制剤、併用薬内訳・免疫抑制剤（ステロイド）、併用薬内訳・免疫抑制剤（ステロイドとステロイド以外の両剤併用）、併用薬内訳・抗生物質、併用療法内訳・完全静脈栄養療法及び既往歴有無の 10 項目であった。これらの項目について、申請者は以下のように説明した。

性別の副作用発現率は、女性の副作用発現率が高かったが、女性のみ頻発している副作用は認められなかった。クローン病の重症度別の副作用発現率は、クローン病の重症例において副作用発現率が高かった。器官別大分類別の副作用発現率に有意差が認められたのは「胃腸障害」であった。消化器症状はクローン病の随伴症状でもあり、また、腸閉塞等は腸管の広範な潰瘍が急激に治癒する場合などクローン病の治癒過程で発生すること等により、高度の症例で副作用発現率が高くなったと推察された。合併症有無別の副作用発現率は、肝臓疾患合併例で副作用発現率が高かった。器官別大分類別で差が認められたのは「肝胆道系障害」及び「皮膚および皮下組織障害」であった。これらで合併症有に発現した副作用は、肝機能異常、発疹各 2 例、黄疸、脱毛症、ばら色枇糠疹が各 1 例であった。黄疸の 1 例を除いては、既に使用上の注意の副作用の項に記載され注意喚起されている。免疫抑制剤の併用有無別の副作用発現率では、免疫抑制剤（ステロイド）の併用有の副作用発現率が高かったが、器官別大分類別で有意差が認められた項目はなく、偶発的なものと考えられる。免疫抑制剤（ステロイドとステロイド以外の両剤併用）では併用有の副作用発現率が高かった。器官別大分類別で有意差が認められたのは、「感染症および寄生虫症」、「臨床検査」であった。併用有で 2 例以上に認められた事象は併用無でも認められており、副作用の種類に大きな違いは見られなかった。抗生物質の併用有無別の副作用発現率では、併用有の副作用発現症例率が高かった。器官別大分類別に検討した結果、抗生物質の併用有無に有意差が認められたのは、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「感染症および寄生虫症」、「筋骨格系および結合組織障害」、「神経系障害」、「呼吸器・胸郭および縦隔障害」であった。抗生物質の併用有に発現した副作用は、敗血症、発熱各 5 例、腸閉塞 4 例、口腔咽頭痛 3 例等であった。クローン病治療において、抗生物質の使用は、菌血症、敗血症、腸内細菌の異常増殖に起因する症状が疑われる場合に考慮すべきとされ、また、副作用治療薬として抗生物質が使用された症例が含まれていることにより、抗生物質の併用有で副作用発現率が高くなったと推察された。完全静脈栄養療法の併用有無別の副作用発現率は、併用有の副作用発現症例率が高かった。器官別大分類別では、「感染症及び寄生虫症」で有意差が認められた。完全静脈栄養療法の実施患者で敗血症の発現率が有意に高かったが、bacterial translocation（絶食下で静脈栄養を施行するため、腸管を使わない状態が続く、腸管の粘膜防御機構が低下し、門脈等の腸管外に侵入した細菌により敗血症を引き起こす）やカテーテル留置に伴う感染症の発症の可能性も一因と推察された。その他の既往歴の有無別の副作用発現率は、その他の既往歴有の副作用発現率が高かった。

¹ 性別、年齢、入院・外来、クローン病の重症度、罹病期間、病型、合併症有無、合併症内訳（腎臓疾患、肝臓疾患、心疾患）、併用薬有無、併用薬（免疫抑制剤、免疫抑制剤（ステロイド）、免疫抑制剤（ステロイド以外）、免疫抑制剤（ステロイドとステロイド以外の両剤併用）、アミノサリチル製剤、抗生物質）、併用療法有無、併用療法内訳（経腸栄養療法、完全静脈栄養療法）、クローン病の手術歴、アレルギー歴、その他の既往症

器官別大分類別に検討した結果、有意差が認められたのは「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」であった。既往歴有無で副作用の種類に大きな違いは見られなかった。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、中等度から重度の活動期にある患者の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2.1.2 外瘻を有する患者

安全性評価対象 1,367 例について、安全性に及ぼす影響が検討された患者背景要因 23 項目¹のうち、副作用発現率に有意な差が認められた項目は、性別、年齢、入院・外来、合併症有無、合併症内訳（肝臓疾患、心疾患）、併用薬内訳・抗生物質、併用療法内訳・完全静脈栄養療法、アレルギー歴有無及びその他の既往歴有無の 10 項目であった。これらの項目について、申請者は以下のように説明した。

性別では女性の副作用発現率が高く「胃腸障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」で有意差が認められたが、性別により副作用の種類に大きな違いは見られなかった。年齢別の副作用発現率は、15 歳未満及び 65 歳以上で副作用発現率が高かった。小児及び高齢者での副作用の発現状況については後述する。入院・外来別の副作用発現率は、入院の副作用発現率が高く「臨床検査」で有意差が認められた。入院で多く認められた主な副作用は白血球数減少 25 例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血圧低下各 7 例であり、いずれも使用上の注意から予測できる事象であり、多くは非重篤であった。合併症の有無別では、合併症有の副作用発現率が高く、肝障害及び心疾患で有意差が認められたが、特定の副作用との関連性は認められず、偶発的なものと考えられる。抗生物質の併用有無別では、併用有の副作用発現率が高く、「胃腸障害」、「肝胆道系障害」、「感染症および寄生虫症」、「臨床検査」及び「筋骨格系および結合組織障害」で差が認められた。「中等度から重度の活動期にある患者」と同様の理由により抗生物質の併用有で副作用発現率が高くなったと推察された。完全静脈栄養療法の併用有無別では、併用有の副作用発現率が高く、「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」及び「臨床検査」で有意差が認められたが、併用有無で認められた副作用の種類に大きな違いは見られなかった。アレルギー歴の有無別では、アレルギー歴有の副作用発現率が高く、「肝胆道系障害」、「免疫系障害」及び「臨床検査」で有意差が認められたが、副作用の種類に大きな違いは認められなかった。既往歴の有無別では、既往歴有の副作用発現率が高く、「胃腸障害」及び「免疫系障害」で有意差が認められたが、副作用の種類に大きな違いは認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、外瘻を有する患者の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2.2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例である 2,828 例が解析対象とされた。なお、解析に際して判定不能例（中等度から重度の活動期にある患者 38 例、外瘻を有する患者 68 例、合計 106 例）は除外され、中等度から重度の活動期にある患者 1,423 例、外瘻を有する患者 1,299 例が解析対象とされた。有効性の評価は、担当医師により「有効、やや有効、無効」の 3 段階で評価され、「有効」を有効例として、その症例比率が有効率とされた。中等度から重度の活動期にある患者

では、有効 972 例 (68.3%)、やや有効 323 例 (22.7%)、無効 128 例 (9.0%) であり、有効率は 68.3% (972/1,423 例) であった。また、外瘻を有する患者では、有効 768 例 (59.1%)、やや有効 364 例 (28.0%)、無効 167 例 (12.9%) であり、有効率 (有効の割合) は 59.1% (768/1,299 例) であった。

2.2.1 中等度から重度の活動期にある患者

有効性解析対象とした 1,423 例について、有効性に影響を及ぼす背景因子として患者背景要因 23 項目¹のうち、有意な差が認められた項目は、年齢、クローン病の罹病期間、クローン病の病型、併用薬内訳・免疫抑制剤 (ステロイド以外)、併用薬内訳・抗生物質、併用療法内訳・経腸栄養療法、併用療法内訳・完全静脈栄養療法、クローン病の手術歴有無の 8 項目であった。これらの項目について、申請者は以下のように説明した。

年齢別の有効率は、15 歳未満 72.7% (16/22 例)、15 歳以上 25 歳未満 79.5% (275/346 例)、25 歳以上 35 歳未満 65.9% (384/583 例)、35 歳以上 45 歳未満 63.8% (197/309 例)、45 歳以上 55 歳未満 59.4% (60/101 例)、55 歳以上 65 歳未満 75.6% (31/41 例)、65 歳以上 42.9% (9/21 例) であり、罹病期間の短いと考えられる若年者が高い有効性を示したと考えられた。クローン病罹病期間別の有効率は、5 年未満が 73.0% (355/486 例)、5 年以上 10 年未満が 72.0% (280/389 例)、10 年以上 15 年未満が 62.9% (168/267 例)、15 年以上が 59.9% (127/212 例) であった。クローン病の病型別では大腸型の有効率が 73.9% (243/329 例)、小腸・大腸型では 67.8% (545/804 例)、小腸型で 63.2% (177/280 例) であった。ステロイド以外の免疫抑制剤の併用有無別では、併用有が 73.0% (294/403 例) であるのに対し、併用無が 66.5% (678/1,020 例) であり、併用有の有効率が高かったが、クローン病で用いられる免疫抑制剤との併用効果の可能性も推察された。抗生物質の併用有無別では、併用無が 69.2% (928/1,341 例) であるのに対し、併用有が 53.7% (44 例/82 例) であり、併用有の有効率が低かったが、抗生物質は、菌血症、敗血症、腸内細菌の異常増殖に起因する症状が疑われる場合に投与を考慮すべきとされており、このことも有効率の低くなった一因と推察された。経腸栄養療法の併用有無別では、併用無が 63.9% (393/615 例) であるのに対し、併用有が 71.7% (579/808 例) であり、併用有の有効率が高かったが、本邦で一般的に行われている経腸栄養療法による効果の可能性も推定された。完全静脈栄養療法の併用有無別では、併用無の有効率が高かった。クローン病治療指針改訂案²では、病勢が重篤と判断される場合や高度な合併症を有する場合には完全静脈栄養療法を行なうとしていることから、併用有群で有効率が低くなった可能性も推察された。クローン病の手術歴の有無別では、無が 73.0% (591/810 例) であるのに対し、有が 62.1% (380/612 例) であり、手術歴無の有効率が高かった。クローン病治療指針改訂案では、「栄養療法によっても腸閉塞症状や瘻孔による症状改善・消失しない症例や経口摂取により同じ症状がすぐ再出現するような症例では外科療法への移行、あるいは薬物療法の併用を考慮する」とされていることから、手術歴のある患者は病勢のコントロールが難しい患者であることから、有効率が低くなったと推察された。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、中等度から重度の活動期にある患者の有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

² クローン病の薬物療法に関する研究—治療指針改訂案 (2007) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業—難治性炎症性腸管障害に関する調査研究、平成 18 年度研究報告書、24-27, 2007

2.2.2 外瘻を有する患者

有効性解析対象とした 1,299 例について、有効性に影響を及ぼす背景因子として、患者背景要因 23 項目¹のうち、有意な差が認められた項目は、性別、年齢、クローン病の罹病期間、クローン病の病型、併用薬内訳・免疫抑制剤（ステロイド以外）、併用薬・アミノサリチル酸製剤、併用薬・抗生物質、併用療法内訳・経腸栄養療法、併用療法内訳・完全静脈栄養療法及びクローン病の手術歴有無の 10 項目であった。これらの項目について、申請者は以下のように説明した。

性別では、男性が 61.5%（566/921 例）であるのに対し、女性が 53.4%（202/378 例）であり、男性の有効性が高かったが、中等度から重度の活動期にある患者では差が見られなかったことから、特に問題と考えられる差はないと考えた。年齢別の有効率は、15 歳未満 57.1%（4/7 例）、15 歳以上 25 歳未満 69.1%（168/243 例）、25 歳以上 35 歳未満 62.1%（372/599 例）、35 歳以上 45 歳未満 50.6%（156/308 例）、45 歳以上 55 歳未満 54.0%（54/100 例）、55 歳以上 65 歳未満 40.7%（11/27 例）及び 65 歳以上 20.0%（3/15 例）であった。罹病期間の短い若年者が高い有効性を示したと考えた。クローン病の罹病期間別の有効率は、5 年未満 64.5%（223/346 例）、5 年以上 10 年未満 62.2%（217/349 例）、10 年以上 15 年未満 56.7%（165/291 例）及び 15 年以上 50.0%（125/250 例）であった。クローン病の病型別では、大腸型の有効率が 65.1%（190/292 例）、小腸・大腸型では 58.3%（502/861 例）、小腸型で 52.2%（70/134 例）であった。免疫抑制剤（ステロイド以外）の併用例では、併用無が 57.6%（589/1,022 例）であるのに対し併用有が 64.6%（179/277 例）であり、併用ありの有効率が高く、アミノサリチル酸製剤の併用有の有効率が高かったが、クローン病で用いられる製剤との併用効果の可能性も推察された。経腸栄養療法の併用有無別では、併用無が 55.9%（343/614 例）であるのに対し併用有が 62.0%（425/685 例）であり、併用有の有効率が高かった。本邦で一般的に行われている経腸栄養療法による効果の可能性も推測された。完全静脈栄養療法の併用有無別で率は、併用無の有効率が高かった。クローン病治療指針改訂案では、病勢が重篤と判断される場合や高度な合併症を有する場合には完全静脈栄養療法を行なうとしていることから、併用有群で有効率が低くなった可能性も一因と推察された。クローン病の手術歴有無別では、手術歴無が 66.0%（339/514 例）であるのに対し手術歴有が 54.7%（429/784 例）であり、クローン病の手術歴無の有効率が高かった。手術歴のある患者は病勢のコントロールが難しい患者であり有効率が低くなった可能性も推察された。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、外瘻を有する患者の有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2.3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については、使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。これらについて、申請者は以下のように説明した。

小児症例（15 歳未満）が 31 例収集された。調査期間に認められた副作用は 31 例中 14 例で、そのうち重篤な副作用は 6 例であった。重篤な副作用の内訳は、腸閉塞、エプスタイン・バーウイルス感染・貧食細胞性組織球症、带状疱疹、白血球数減少・好中球減少症、髄膜炎及び気管支炎が各 1 例であり、転帰は、本剤投与 3 回後にエプスタイン・バーウイルスに感染し、その後続

発的に発現した貧食細胞性組織球症により死亡した 1 例を除き、すべて回復または軽快であった。症例数は少ないものの、副作用の種類に偏りはなく、小児特有の発現傾向は認められていないことから、現時点で特に問題はないと考えている。

高齢者（65 歳以上）が 37 例収集された。調査期間に認められた副作用は 37 例中 15 例で、そのうち重篤な副作用は 6 例であった。重篤な副作用の内訳は、肛門癌・医療機器関連感染、好中球減少症・肺炎、発熱・肺炎・敗血症性ショック、肺炎、発熱及び乳癌の各 1 例であり、このうち医療機器関連感染、好中球減少症・肺炎、発熱、乳癌の転帰は、軽快または回復であった。肛門癌、肺炎の転帰はいずれも死亡であるが、肛門癌については、本剤初回投与前から存在していた可能性があること、肺炎については、本剤投与終了 2 ヶ月以上経過後に発現しており、患者の免疫の低下が一因となった可能性は否定できないと主治医は報告している。また、発熱・肺炎・敗血症性ショックについては、患者が転院したため、調査不能であった。高齢者で認められた重篤な副作用の種類に偏りがなくことから特に問題はないと考えている。

妊産婦については、安全性解析対象症例 2,828 例中 7 例が収集されたが、分娩の状態並びに新生児の状態に異常が認められた症例はなかった。なお、使用上の注意の 5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項に、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することを記載し注意喚起を行っている。引き続き同様の注意喚起を行うこととし、新たな対応は必要ないと考えている。

腎機能障害を有する患者は 36 例であり、腎障害の内訳は腎障害 6 例、腎結石、慢性腎不全、IgA 腎症が各 4 例等であった。調査期間に副作用は 36 例中 9 例に認められ、このうち重篤な副作用は 6 例に認められた。重篤な副作用の内訳は、肛門癌・医療機器関連感染、メレナ・間質性肺疾患、注入に伴う反応・代謝性アシドーシス、腸管狭窄、敗血症及び肺胞出血であり、転帰は肛門癌、敗血症の死亡を除いて、回復または軽快であった。腎機能障害を有する患者で認められた重篤な副作用の種類に偏りがなくことから特に問題はないと考える。

肝機能障害を有する患者は 67 例であり、肝障害の内訳は肝障害 15 例、脂肪肝 13 例、薬物性肝障害 7 例、C 型肝炎 5 例等であった。調査期間に副作用は 31 例に認められ、このうち 10 例に重篤な副作用が認められた。重篤な副作用の内訳は、腸閉塞が 2 例、腰筋膿瘍、アナフィラキシー様反応、好中球減少症、メレナ・間質性肺疾患、带状疱疹、肝機能異常、発熱・下痢及び血小板数減少が各 1 例であり、転帰はいずれも回復または軽快であった。肝機能障害を有する患者で認められた重篤な副作用の種類に偏りがなくことから特に問題はないと考えている。

中和抗体の測定は、副作用発現時の原因究明のため医療機関からの要望があった場合に行われた。安全性解析対象症例 2,828 例中 11 例で実施され、採血日が直前の本剤投与前から 1 年以上経過していた 1 例を除き 10 例が解析対象症例とされた。中和抗体陽性率は 30% (3/10 例) であった。投与時反応を発現した 4 例中 3 例は中和抗体陽性であり、1 例は陰性であった。クローン病国内臨床試験における中和抗体の成績別の投与時反応の発現状況は、陽性 47.4% (9/19 例)、陰性 42.9% (27/63 例)、評価不能 15.0% (6/40 例) であった。中和抗体測定日直前の有効性評価は、陽性例 3 例で、「やや有効」1 例、「判定不能（副作用のため）」2 例であった。また陰性例 7 例では、「有効」6 例、「無効」1 例であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）等について、安全性及び有効性において現時

点で特段の問題はないと判断した。

3. 特定使用成績調査の概要

3.1 クロウン病に対する長期使用に関する調査

3.1.1 安全性

安全性については、中央登録方式により登録収集された 654 例から、1 例（重複例）を除外した 653 例が安全性解析対象例とされた。安全性解析対象症例 653 例中、副作用は 93 例 133 件に認められ、副作用発現率は 14.2%（93 例）であった。器官別大分類別の副作用では、「皮膚および皮下組織障害」が 3.8%（25 例）、「感染症および寄生虫症」3.1%（20 例）、「傷害、中毒および処置合併症」が 2.6%（17 例）であった。主な副作用は、注入に伴う反応 16 例、発疹 11 例、呼吸困難、頭痛 5 例であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子としては、検討された患者背景要因 16 項目³のうち、有意な差が認められた項目は、性別、入院・外来、合併症有無、合併症内訳・腎機能障害、併用薬内訳・免疫抑制剤、併用薬内訳・免疫抑制剤（ステロイド）の 6 項目であった。これらの項目について、申請者は以下のように説明した。

性別では女性の副作用発現率が男性に比べて高かった。器官別大分類別では、女性での「筋骨格系および結合組織障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「皮膚および皮下組織障害」の発現率が統計学的に有意に高かった。女性に多く認められた副作用は、発疹 7 例、呼吸困難 4 例、関節痛、蕁麻疹が各 3 例であった。これら事象は既に使用上の注意の副作用の項に記載し、注意喚起しており、また、関節痛を除いては男性にも認められている。入院・外来別での副作用発現率は、外来が 18.2%（34/187 例）、入院が 14.5%（47/324 例）、本剤投与のため一時入院が 8.5%（12/142 例）であった。器官別大分類別では、「神経系障害」に有意差が認められ、外来で 2 例以上に認められた副作用は頭痛 4 例であったが、頭痛は本剤投与のための一時入院でも認められていた。頭痛の発現については、使用上の注意の副作用の項に記載し注意喚起している。合併症の有無別では、合併症有の副作用発現率が高かった。主な合併症の種類別（肝機能障害、腎機能障害、心疾患）に検討を行なった結果、腎機能障害で有意差が認められ、器官別大分類別で「血液リンパ系障害」及び「心臓障害」に有意差が認められた。これらで腎機能障害有に認められた副作用は血小板減少、心不全各 1 例であった。いずれも使用上の注意の副作用の項に記載し、注意喚起している。免疫抑制剤の併用有無別では、併用有の副作用発現率が高かった。免疫抑制剤併用有の副作用発現例 76 例中 75 例が免疫抑制剤としてステロイドが併用されていた。免疫抑制剤（ステロイド）の併用有無別では、併用有の副作用発現率が高かった。器官別大分類別では、免疫抑制剤（ステロイド）の併用有の「一般・全身障害および投与部位の状態」、「感染症および寄生虫症」、「傷害・中毒および処置合併症」、「臨床検査」、「筋骨格系および結合組織障害」、「神経系障害」、「呼吸器・胸郭および縦隔障害」、「皮膚および皮下組織障害」の発現率が併用有で有意に高かった。免疫抑制剤（ステロイド）の併用有に多く認められた副作用は、注入に伴う反応 14 例、発疹 10 例、頭痛、呼吸困難各 5 例、発熱、蕁麻疹各 4 例等であった。併用有で多く認められた事象は、いずれも使用上の注意の副作用の項に記載し注意喚起している。

³ 性別、年齢、入院・外来、本剤の使用理由、クローン病の重症度、罹病期間、病型、アレルギー歴、合併症有無、合併症内訳（腎臓疾患、肝臓疾患、心疾患）、併用薬有無、併用薬（免疫抑制剤、免疫抑制剤（ステロイド））、栄養療法有無

機構は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3.1.2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例 653 例が解析対象とされた。全般改善度は、調査担当医師が、本剤投与毎に投与後 2～4 週後を目安とし、臨床症状を総合的に考慮して、「有効、やや有効、無効」の 3 段階で評価した。有効性解析対象症例 653 例のうち、判定不能 12 例を除いた 641 例で全般改善度が評価された。その結果、最終評価時点の有効性評価で「有効」は 73.0% (468/641 例)、「やや有効」は 23.1% (148/641 例)、「無効」は 3.9% (25/641 例) であり、有効率（「有効」の割合）は 73.0% (468/641 例) であった。

特定使用成績調査における最終評価時点の CDAI 改善率⁴、CDAI 緩解率⁵は、それぞれ 54.0% (277/513 例)、80.3% (412/513 例) であった。投与期間、患者組入れ基準等が異なるため直接比較は困難であるが、国内維持療法試験（TA650-10 試験）における 8 週投与群の 54 週時点の CDAI 改善率、CDAI 緩解率は、それぞれ 86.5% (32/37 例)、67.6% (25/37 例) であり、CDAI 改善率は特定使用成績調査の方が低かった。この理由として、申請者は以下のように説明した。

国内維持療法試験では観察期間の CDAI が 220 以上 400 以下であることを組み入れ基準としていたこと、また、効果が消失した場合は 4 週間隔投与を行うプロトコルであったため、特定使用成績調査においても組み入れ基準と同様の症例（投与前 CDAI が 220 以上 400 以下である症例）を抽出して CDAI 改善率及び CDAI 緩解率を再算出した結果は、それぞれ 78.0% (138/177 例) 及び 65.5% (116/177 例) となり、ほぼ同様であった。

有効性解析対象症例 653 例のうち、最終評価時点の全般改善度が評価された 641 例について、有効性に影響を及ぼす背景因子として、患者背景要因 16 項目³について有効性への影響の検討を行った結果、クローン病の罹病期間が短い例で有効率が高かったがそれ以外の背景因子では有意な差は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3.1.3 特別な背景を有する患者

安全性解析対象症例 653 例中、小児症例（15 歳未満）が 9 例収集されたが、副作用が認められた症例はなく、有効性が無効と評価された症例もなかった。高齢者（65 歳以上）が 6 例収集されたが、副作用発現状況に年齢による差は認められず、有効性については無効と評価された症例はなかった。妊産婦を抽出した結果、妊娠による中止例が 2 例収集された。いずれも妊娠確認後本剤の投与は行われておらず、分娩後の追跡調査も不能であった。腎障害を有する患者は 10 例収集されたが、腎障害の有無別の副作用発現状況には特に問題点は見出されず、有効性について無効と評価された症例はなかった。肝障害を有する患者は 9 例収集されたが、肝障害の有無で副作用発現率に特に問題点は認められず、有効性について無効と評価された症例はなかった。

以上のとおり、新たな問題は認められなかったため、機構は現時点では新たな措置を講ずる必

⁴ 観察期の CDAI と比較して 25%以上かつ 70 ポイント以上の減少を認めた場合

⁵ CDAI が 150 ポイント未満となった場合

要はないと考える。

3.2 その他の特定使用成績調査（クローン病用量増量）

3.2.1 安全性

再審査期間終了時点（平成 24 年 1 月 16 日）において症例の集積はなかったが、本調査のデータロック日（平成 26 年 2 月 23 日）時点の登録例数は 292 例であり、176 例が収集され追加資料として提出されている。収集された 176 例のうち、安全性解析除外症例 5 例（適応外使用 2 例、有害事象の判定が行われていない症例 2 例、登録基準違反 1 例）を除く、171 例を安全性解析対象例として取り扱った。なお、安全性解析除外例 5 例中に副作用発現例はなかった。

安全性解析対象例 171 例中、副作用は 12 例 16 件に認められ、副作用発現率は 7.0%（12/171 例）であった。器官別大分類別にみると「傷害、中毒および処置合併症」及び「皮膚および皮下組織障害」1.8%（3/171 例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「感染症および寄生虫症」、「筋骨格系および結合組織障害」及び「神経系障害」1.2%（2/171 例）の順であった。本調査の安全性プロファイルは、クローン病患者を対象として実施された特定使用成績調査（長期使用）と同様であり、副作用発現率もこれらを上回ることにはなかった。

重篤な副作用は、安全性解析対象症例 171 例中 4 例 5 件に認められ、重篤な副作用発現率は 2.3%（4/171 例）であった。器官別大分類別にみると、「感染症および寄生虫症」が 1.2%（2/171 例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「筋骨格系および結合組織障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が 0.6%（1/171 例）であった。

安全性解析対象症例 171 例について、患者背景要因⁶に関する検討が実施され、有意な差が認められた項目は、「年齢」、「増量開始前 3 ヶ月の薬剤治療歴内訳（免疫抑制剤）」の 2 項目であったが、15 歳未満の症例は 1 例のみで副作用も報告されておらず、また、増量開始前 3 ヶ月の免疫抑制剤有りの症例では副作用が報告されていないことから、これらの項目について差の生じた理由を明確にすることはできなかった。

以上のように、特定使用成績調査（長期使用）、国内第Ⅲ相臨床試験においても同様の副作用が認められており、増量することによって特定の副作用の増加や新たな副作用の発現は認められなかった。

3.2.2 有効性

安全性解析対象例 171 例のうち、有効性解析対象除外例 1 例を除いた 170 例が解析対象とされた。なお、解析に際して判定不能 6 例を除いた 164 例が有効性解析対象とされた。有効性は、医師がクローン病の臨床症状を総合的に考慮し「有効」、「やや有効」及び「無効」の 3 段階で評価した。その結果、最終評価時点の有効性評価で「有効」40.9%（67/164 例）、「やや有効」41.5%（68/164 例）、「無効」17.7%（29/164 例）であり、有効率（「有効」の割合）は 40.9%（67/164 例）であっ

⁶ 性別、年齢、入院・外来、使用理由、クローン病の病型、クローン病の罹病期間、クローン病の重症度、本剤以外のクローン病に対する生物学的製剤の治療歴、アレルギー歴、合併症有無、合併症内訳〔呼吸器疾患、肝機能障害、心疾患、腎機能障害、糖尿病、皮膚病変、関節炎、消化器疾患〕、増量開始前 3 ヶ月のクローン病の薬剤治療歴、増量開始前 3 ヶ月のクローン病の薬剤治療歴内訳〔アミノサリチル酸製剤、副腎皮質ホルモン、免疫抑制剤〕、増量開始前 3 ヶ月のクローン病の併用療法、増量開始前 3 ヶ月のクローン病の併用療法内訳〔完全静脈栄養療法、経腸栄養療法〕、併用薬有無、併用薬内訳〔免疫抑制剤、免疫抑制剤（ステロイド、非ステロイド）、アミノサリチル酸製剤、抗結核薬〕、併用療法有無、併用療法内訳〔完全静脈栄養療法、経腸栄養療法、外科的治療〕、増量開始までの投与期間

た。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3.2.3 特別な背景を有する患者

小児（15歳未満）の症例は、安全性解析対象症例 171 例中 1 例（14 歳）であったが、副作用は認められなかった。高齢者（65 歳以上）の症例は 1 例（67 歳）であった。副作用は 1 例 1 件、間質性肺疾患が認められ、重篤度は重篤であり、転帰は軽快であった。腎機能障害を有する症例は 1 例であったが、副作用は認められなかった。肝機能障害を有する症例は 2 例であったが、副作用は認められなかった。妊産婦に該当する症例はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の長期使用時の安全性について現時点で特段の問題はないと判断した。

3.3 潰瘍性大腸炎（長期使用に関する調査）

3.3.1 安全性

調査票収集症例 549 例のうち、安全性解析除外例 3 例（登録基準違反 2 例、契約違反 1 例）を除く 546 例が安全性解析対象症例とされた。副作用は 99 例 132 件に認められ、副作用発現率は 18.1%（99 例）であった。なお、安全性解析除外例に副作用は認められなかった。器官別大分類にみると、「感染症及び寄生虫症」6.2%（34 例）、「傷害、中毒及び処置合併症」5.5%（30 例）及び「皮膚及び皮下組織障害」2.6%（14 例）の順であった。主な副作用は、注入に伴う反応 5.5%（30 例）、関節痛及び発疹各 1.3%（7 例）、帯状疱疹、肺炎及び上気道の炎症各 0.9%（5 例）であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子としては、患者背景要因 17 項目⁷のうち、副作用発現率に有意な差が認められた項目は、性別、大腸癌サーベイランス（大腸内視鏡検査）、合併症有無、併用薬内訳（副腎皮質ホルモン）の 4 項目であった。これらの項目について、申請者は以下のように説明した。

性別では、女性の副作用発現率が高かった。器官別大分類にみると、女性で認められたものは男性においても認められており、副作用の種類に大きな違いがなかった。大腸癌サーベイランス（大腸内視鏡検査）の有無別では、有の副作用発現率が高かったが、有で多く認められたものは、無においても認められており、副作用の種類に大きな違いがなかった。合併症の有無別では、合併症有での副作用発現率が高かった。合併症有で多く認められたものは合併症無においても認められており、副作用の種類に大きな違いがなかった。併用薬内訳（副腎皮質ホルモン）有無別では、併用有での副作用発現率が高かった。併用有で多く認められたものは併用無においても認められていたが、「傷害、中毒及び処置合併症」の発現症例はなかった。「傷害、中毒及び処置合併症」の副作用は、併用有及び併用無のいずれも、非重篤の注入に伴う反応であり、転帰は軽快または回復であった。

⁷ 性別、年齢、BMI、結核感染歴、結核予防投与、B 型肝炎感染歴、病変範囲、潰瘍性大腸炎の罹病期間、潰瘍性大腸炎の重症度、入院・外来、大腸癌サーベイランス（大腸内視鏡検査）、医薬品副作用歴、アレルギー歴、本剤使用歴、合併症（呼吸器疾患、肝機能障害、心疾患、腎機能障害、糖尿病、皮膚病変、関節炎）、悪性腫瘍・呼吸器疾患の既往歴、併用薬（アミノサリチル酸製剤、副腎皮質ホルモン、免疫調整剤、抗結核薬）

機構は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3.3.2 有効性

安全性解析対象症例 546 例のうち、有効性解析対象除外症例 26 例（除外理由はいずれも有効性未評価）を除いた 520 例を有効性解析対象症例とした。全般改善度は医師が潰瘍性大腸炎の症状を総合的に考慮して「有効、やや有効、無効、判定不能」の 4 段階で評価した。また、本剤投与を中止した場合には、最終投与から 8 週後に評価を行った。有効性解析対象症例 520 例のうち 487 例の全般改善度が評価され、最終評価時点の有効性評価で「有効」は 62.0% (302/487 例)、「やや有効」は 24.2% (118/487 例)、「無効」は 13.8% (67/487 例) であり、有効率（「有効」割合）は 62.0% (302/487 例) であった。

有効性解析対象症例 520 例のうち 512 例のパーシャル Mayo スコアが評価され、投与前の中央値は 6.0 であったのに対し、投与 30 週後の中央値は 387 例で 2.0、各症例の最終評価時点（最終投与の 8 週後）の中央値は 2.0 であり、変化量の中央値は -4.0 と改善していた。また、国内臨床試験におけるパーシャル Mayo スコアの中央値は、投与前が 6.0 であったのが、2 週で 4.0 に低下し、8 週 4.0、30 週 4.0 と推移した。本調査においても国内臨床試験と同様に効果の持続が認められた。

全般改善度が評価された 487 例の結果について、患者背景要因 17 項目⁸に関する検討が実施され、「合併症内訳（呼吸器疾患）」及び「併用薬内訳（免疫調整剤）」の 2 項目について有意な差が認められた。「合併症内訳（呼吸器疾患）」有の有効率は 16.7% (1/6 例) であるのに対し無では 62.6% (301/481 例) であり、「併用薬内訳（免疫調整剤）」有りの有効率は 55.5% (141/254 例) であるのに対して無では 69.1% (161/233 例) であった。これらの項目について差の生じた理由を明確にすることはできなかったが、特に問題となるものは見られなかったと、申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3.3.3 特別な背景を有する患者

安全性解析対象症例 546 例中、小児（15 歳未満）の症例は 5 例であった。その内、1 例に投与時反応の副作用が発現したが、非重篤であり、同日中に回復した。高齢者（65 歳以上）の症例は 27 例であった。高齢者の副作用発現率は 25.9% (7/27 例) で、非高齢者 17.7% (92/519 例) との間に有意差は認められなかった。腎機能障害を有する症例は 6 例であったが、副作用は認められなかった。肝機能障害を有する症例は 9 例であった。その内、1 例に投与時反応の副作用が発現したが、非重篤であり、同日中に回復した。なお、妊産婦に該当する症例はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の長期使用時の安全性について現時点で特段の問題はないと判断した。

4. 副作用及び感染症

⁸ 性別、年齢、BMI、結核感染歴、結核予防投与、B 型肝炎感染歴、病変範囲、潰瘍性大腸炎の罹病期間、潰瘍性大腸炎の重症度、入院・外来、大腸癌サーベイランス（大腸内視鏡検査）、医薬品副作用歴、アレルギー歴、本剤使用歴、合併症（呼吸器疾患、肝機能障害、心疾患、腎機能障害、糖尿病、皮膚病変、関節炎）、悪性腫瘍・呼吸器疾患の既往歴、併用薬（アミノサリチル酸製剤、副腎皮質ホルモン、免疫調整剤、抗結核薬）

再審査期間終了時において、厚生労働省または機構に報告された副作用は全疾患領域で 2,439 例 3,144 件であった。このうち重篤な副作用は 2,387 例 3,076 件、その他の副作用は 56 例 68 件であった。器官別大分類別で発現数の多かった副作用は、「感染症および寄生虫症」1,297 例 1,494 件、次いで「呼吸器、胸郭および縦隔障害」253 例 264 件、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」190 例 202 件等であった。主な副作用は、肺炎 263 例 271 件、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 205 例 205 件、間質性肺疾患 133 例 133 件であった。使用上の注意から予測できる重篤な副作用は 2,122 例 2,703 件であった。器官別大分類別にみると、「感染症および寄生虫症」が 1,274 例 1,465 件と最も多く、次いで「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が 236 例 247 件、「胃腸障害」158 例 177 件の順に多く認められた。主な副作用は、肺炎 263 例 271 件、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 205 例 205 件、間質性肺疾患 133 例 133 件等であった。使用上の注意から予測できない重篤な副作用は、336 例 373 件であった。5 例以上累積した副作用は、虫垂炎 8 例 8 件、貧食細胞性組織球症 6 例 6 件、急性脾炎 5 例 6 件、播種性血管内凝固 5 例 5 件、悪性腫瘍 183 例 195 件であった。

注意すべき副作用として、結核、肺炎、重篤な投与時反応、腸管閉塞・腸管狭窄、膿瘍について、申請者は以下のとおり説明した。

- ① 結核の発現は 191 例 225 件（クローン病（CD）34 例 39 件、他疾患 157 例 186 件）であり、転帰は回復または軽快 183 件、未回復 15 件、回復したが後遺症あり 1 件、死亡 2 件、不明・未記載 24 件であった。結核発現症例 191 例のうち、肺結核に相当するものは 97 例であり、肺外結核は 94 例であった。結核については、クローン病の効能効果取得時に「警告」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」に記載し、注意喚起を行った（平成 14 年 3 月作成）。その後、類薬の記載内容を考慮し、スクリーニング陰性患者においても結核の症状の発現に留意するよう「警告」及び「重要な基本的注意」に記載し、更なる注意喚起を行った（平成 21 年 1 月改訂）。また、本剤をより適正に使用するために、結核スクリーニング手法の追記、結核の既往歴を有する場合や結核感染が疑われる場合についての注意事項を「重要な基本的注意」に追記し注意喚起を行った（平成 23 年 4 月改訂）。
- ② 肺炎の発現は 346 例 357 件（CD34 例 35 件、他疾患 312 例 322 件）であり、転帰は回復または軽快 300 件、未回復 12 件、死亡 21 件、不明・未記載 24 件であった。肺炎発現症例では死亡例が 21 件（CD2 件、他疾患 19 件）認められた。肺炎による死亡リスクについては、「警告」に「致死的な感染症があらわれることがある」及び「重大な副作用」に「死亡に至った症例の多くは感染症によるものであった」と記載している。
- ③ 重篤な投与時反応の発現は 273 例 382 件（CD87 例 121 件、他疾患 186 例 261 件）であった。転帰は回復または軽快 376 件、未回復 1 件、回復したが後遺症あり 3 件、不明 2 件であった。投与時反応については、クローン病の効能効果取得時に「警告」並びに「重大な副作用」に記載し注意喚起を行っており、また、「重要な基本的注意」に発現時の適切な処置の方法を記載し、注意喚起を行っている。
- ④ 腸閉塞・腸管狭窄の発現は 98 例 106 件（CD94 例 101 件、他疾患 4 例 5 件）であり、転帰は回復または軽快 98 件、回復したが後遺症あり 1 件、不明・未記載 7 件であった。発現例の殆どがクローン病患者であり、クローン病の病態あるいは本剤による治癒過程に基づく可能性が高いと考える。また、腸閉塞・腸管狭窄については「その他の副作用」に記載し注意喚起

を行っている。

- ⑤ 膿瘍の発現は 52 例 55 件（CD21 例 23 件、他疾患 31 例 32 件）であり、転帰は回復または軽快 44 件、未回復 2 件、回復したが後遺症あり 4 件、不明・未記載 5 件であった。クローン病で発現した 21 例のうち、11 例では主治医が原疾患・合併症との関連も指摘している。また、肛門周囲及び腹部の膿瘍については、クローン病の病態において瘻孔が発現し、これらの部位に膿瘍を併発することもあることから、クローン病の病態による可能性も一因と考えられる。膿瘍については、「その他の副作用」に記載し、さらに感染症については「重大な副作用」に記載し注意喚起を行っている。

副作用・感染症報告を行った全疾患領域における重篤な副作用 2387 例 3076 件のうち、再審査期間終了時の「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は、336 例 373 件であった。5 例以上累積した副作用は、虫垂炎 8 例 8 件、貧食細胞性組織球症 6 例 6 件、急性膵炎 5 例 6 件、播種性血管内凝固 5 例 5 件、悪性腫瘍 183 例 195 件であり、申請者は以下のとおり説明した。

- ① 虫垂炎発現症例は 8 例 8 件（CD6 例 6 件、他疾患 2 例 2 件）であり、いずれも重篤であった。免疫抑制作用よりむしろ偶発的な発現の可能性や、原疾患（クローン病）によるものが考えられる。
- ② 血球貪食症候群発現例（貧食細胞性組織球症）は、6 例 6 件（CD2 例 2 件、他疾患 4 例 4 件）であり、いずれも重篤であった。因果関係が否定できない症例が集積したため大なる副作用」の項の重篤な血液障害に血球貪食症候群を追記した。
- ③ 播種性血管内凝固発現症例は 5 例 5 件（CD3 例 3 件、他疾患 2 例 2 件）であり、いずれも重篤であった。いずれの症例も重篤な感染症を契機に発現している。感染症については、「警告」及び「重大な副作用」に記載し注意喚起を行っている。いずれの症例も播種性血管内凝固が単独で発現しておらず、本剤との因果関係が明確ではないことから、現時点では新たな措置は講じず、今後も適正使用の推進に努める。
- ④ 急性膵炎⁹発現症例は 6 例 7 件（CD3 例 4 件、他疾患 3 例 3 件）であり、このうち重篤は 5 例 6 件であった。因果関係が明確でないことから、現時点では新たな措置は講じず、今後も適正使用の推進に努める。
- ⑤ 悪性腫瘍については、「警告」の項に「本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている」と記載し、悪性腫瘍のリスクに関して注意喚起しているものの、使用上の注意から「予測できない」と判断している。

1) 悪性腫瘍（悪性リンパ腫を除く） 悪性腫瘍が疑われる副作用（悪性リンパ腫を除く）は、105 例 112 件（CD25 例 26 件、他疾患 80 例 86 件）であり、転帰は回復または軽快 58 件、未回復 15 件、回復したが後遺症あり 1 件、死亡 26 件、不明 12 件であった。悪性腫瘍の発現時期は、本剤初回投与から 1 年以内が 32 件（49.2%）、2 年以内が 16 件（24.6%）、3 年以内が 8 件（12.3%）、3 年以降が 9 件（13.8%）であり、不明が 47 件であった。

2) 悪性リンパ腫 悪性リンパ腫が疑われる副作用は、80 例 83 件（CD7 例 7 件、他疾患 73 例 76 件）収集し、転帰は回復または軽快 45 件、未回復 12 件、回復したが後遺症あり 4 件、死亡 11 件、不明 11 件であった。悪性リンパ腫の発現時期は、本剤初回投与から 1 年以内が 17 件（40.5%）、

⁹ 膵炎及び急性膵炎

2年以内が9件（21.4%）、3年以内5件（11.9%）、3年以降が11件（26.2%）、不明が41件であった。

クローン病患者における悪性腫瘍の副作用報告は32例33件であり、大腸及び肛門に関連する悪性腫瘍は10例（肛門癌5例、肛門直腸の悪性新生物、大腸癌各2例、直腸癌1例）であり、原疾患に関連した悪性腫瘍の発現が多くみられた。本剤の添付文書の臨床成績の項に記載されているとおり、本剤の海外臨床試験及び臨床試験終了後3年間または5年間の追跡調査において、悪性リンパ腫、乳癌、黒色腫、扁平上皮癌、直腸腺癌、基底細胞癌及び皮膚癌等が169例報告されている。悪性腫瘍に関しては「警告」の項にも記載していることから、現時点では新たな措置を講じず、今後も情報収集に努める。

また、多発性筋炎についても因果関係の否定できない症例が集積していたことから、「その他の副作用」に追記を行い（平成24年11月改訂）、さらに「横紋筋融解症」についても、因果関係の否定できない、かつ「使用上の注意」から予測できない重篤な症例が集積していたことから、「重大な副作用」において注意喚起を行った。（平成26年8月改訂）

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

5. 相互作用

再審査期間中に相互作用に関する報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成24年8月時点において、106カ国で承認されている。なお、潰瘍性大腸炎については、本邦以外では米国で承認・販売されている。

再審査期間中に緊急安全性情報の配布、警告、回収、出荷停止等、安全性に関する重大な措置に該当する事項はなかった。再審査期間終了時までに、その他の安全性に関する外国措置報告20報¹⁰を機構に提出した。

- 米国FDAは2つの病原体（レジオネラ及びリステリア）による感染症リスクの情報を含めるため、TNF α 阻害剤の全クラスの枠囲み警告を更新することを医療専門家に通知した。日和見感染症を含め感染症のリスクについては、既に使用上の注意の「警告」、「重大な副作用」などに記載し、注意喚起している。

再審査期間終了日以降、平成26年7月17日までに機構に報告した措置報告は5報であり、安全性に関する重大な措置及び研究報告はなく、当該期間中に緊急安全性情報の配布、警告、回収、出荷停止等を行わなかった。このうち、添付文書の改訂に繋がる措置報告は、以下のとおりであった。

- 「本剤と他の生物製剤との併用」について添付文書の改訂を検討した結果、平成25年5月に本剤と他の生物製剤との切り替え及び併用について使用上の注意の「重要な基本的注意」の項に追記した。
- 措置報告4「皮膚筋炎」について添付文書の改訂を検討した結果、平成25年12月に皮膚筋炎

¹⁰ 内19報については既に関節リウマチ適応再審査時に報告されている。

を使用上の注意の「その他の副作用」の項に追記した。

以上より、機構は、本剤の措置について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

7. 研究報告

再審査期間終了時まで、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告した研究報告は 19 報あり、すべて安全性に関する報告であった。その内 14 報については既に関節リウマチの再審査時に報告されており、今回追加された 5 報の内容はそれぞれ、本剤による治療はエタネルセプトに比し日和見感染のリスクが有意に上昇したとする研究報告¹¹、本剤投与は、エタネルセプトと比較し、感染による入院のリスクが有意に上昇したとする研究報告¹²、本剤の投与を受けた関節リウマチ患者は非生物学的 DMARD 投与患者に比較して、化膿性関節炎のリスクが有意に増加したとする研究報告¹³、抗 TNF 製剤とチオプリンの併用及びチオプリンの現在の使用はリンパ腫のリスク増加と関連するとする研究報告¹⁴、関節形成術を施行した関節リウマチ患者における手術部位感染の発生率が、生物製剤治療群は非生物製剤治療群に比し有意に高いとする研究報告¹⁵であった。

申請者は、本剤の品質、有効性、安全性の評価に影響を与えと考えられる新たな知見はなく、また本剤の長期投与の安全性評価に影響を与えと考えられる新たな知見も認められず、いずれの研究報告に関しても、現時点において新たな措置は不要と判断したと説明した。

再審査期間終了日以降、平成 26 年 7 月 17 日までに機構に報告した研究報告は 48 報で、添付文書の改訂に繋がる報告は 2 報であり、その内容は以下のとおりであった。

- 「インフリキシマブ投与後に発現したサルコイド様反応の累積レビューを実施したところ、サルコイド様反応はインフリキシマブの有害薬物反応と考えるとする研究報告」に関して、国内の集積状況をふまえ添付文書の改訂を検討した結果、平成 25 年 12 月に使用上の注意の「その他の副作用」の項に「サルコイドーシス」を追記した。
- 「インフリキシマブの子宮内曝露による新生児の感染症リスク及び生ワクチン投与時の感染リスクが認められたとする研究報告」に関して、添付文書の改訂を検討した結果、平成 25 年 5 月に使用上の注意の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に、「本剤は胎盤通過性があるとの報告がある。従って、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチンを接種する際には注意が必要である。」と追記した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上

¹¹ Salmon-Ceron D et al. Annals of the rheumatic diseases 2011;70:616-23.

¹² Lane M.A., et al. Medicine (USA) 2011;90:139-145.

¹³ Galloway J.B., et al. Ann. Rheum. Dis. 2011;70:1810-4.

¹⁴ Herrinton L J, et al. Am. J. Gastroenterol. 2011;106:2146-53.

¹⁵ Suzuki M, et al. J Orthop Sci. 2011;16(6):778-84.