

再審査報告書

平成 29 年 10 月 10 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	既存治療で効果不十分な下記疾患 <u>関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）</u> 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）
承 認 の 用 法 ・ 用 量	別紙（1）参照
承 認 年 月 日	- 平成 14 年 1 月 17 日：「クローン病」の効能・効果での承認 - 平成 15 年 7 月 17 日：「関節リウマチ」の効能・効果を追加（中略） - 平成 21 年 7 月 7 日：「<u>関節リウマチ</u>」の効能・効果について<u>関節の構造的損傷の防止並びに用法・用量について投与量の増量及び投与間隔の短縮を追加</u>（中略） - 平成 29 年 5 月 18 日：「クローン病」の用法・用量について投与間隔の短縮を追加
今回の再審査 の対象となる 再審査期間	<u>4 年間（平成 21 年 7 月 7 日～平成 25 年 7 月 6 日）</u>
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

次表に示す特定使用成績調査が実施された。使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。なお、以下の記載では、レミケード点滴静注用 100 を「本剤」、関節リウマチを「RA」と略す。

特定使用成績調査（その他の特定使用成績調査）					
目 的	本剤の増量又は投与間隔短縮後における安全性及び有効性の把握				
調 査 方 式	中央登録方式	調 査 期 間	平成 21 年 7 月～ 平成 24 年 1 月	観 察 期 間	増量又は投与間隔 短縮後 6 カ月間
施 設 数	242 施設	収 集 症 例 数	829 例	目 標 例 数	500 例

2. 特定使用成績調査

2-1 安全性

収集された 829 例から増量及び投与間隔短縮なし 10 例を除外した 819 例が安全性解析対象とされた。安全性解析対象における投与パターン別の内訳は、増量症例（直近の本剤投与より増量され、かつ、56 日（以下、「8 週」）以上の投与間隔で投与された症例）452 例、投

与間隔短縮症例（直近の本剤投与と投与量が同じ、かつ、8 週未満の投与間隔で投与された症例）118 例、増量かつ投与間隔短縮症例（直近の本剤投与より増量され、かつ、8 週未満の投与間隔で投与された症例）237 例及びその他（以上のいずれにも分類されない症例）12 例¹⁾であった。

安全性解析対象症例 819 例における副作用の発現症例率（以下、「発現率」）は 10.1 %（83 例 91 件）であり、重篤な副作用の発現率は 2.4 %（20 例 21 件）であった。本調査は使用実態下で実施されたため、安全性解析対象には担当医師の裁量により調査の実施計画書の用法・用量を逸脱して投与された 276 例²⁾が含まれていた。本調査において発現した主な副作用とその発現率の概要は、表 1 のとおりであった。

また、本調査における重篤な副作用の発現率及び主な副作用は表 2 のとおりであった。

本調査における副作用及び重篤な副作用の発現率は、投与期間、患者背景等が異なるが、承認時までの臨床試験（327 例）の 90.2 %（295 例）及び 8.0 %（26 例）、並びに RA 患者に対して使用された全例を対象として実施された使用成績調査（以下、「RA 使用成績調査」）（7,522 例）の 24.6 %（1,850 例）及び 5.3 %（399 例）を上回らなかった。

表 1. 本調査で収集された主な副作用の概要

副作用の種類	発現例数	副作用の種類	発現例数
感染症および寄生虫症	28 (3.4)	皮膚および皮下組織障害	13 (1.6)
鼻咽頭炎	7 (0.9)	発疹	4 (0.5)
肺炎	3 (0.4)	そう痒症	3 (0.4)
带状疱疹	3 (0.4)	蕁麻疹	3 (0.4)
気管支炎	2 (0.2)	全身性エリテマトーデス皮疹	2 (0.2)
尿路感染	2 (0.2)		
傷害、中毒および処置合併症	17 (2.1)		
注入に伴う反応	17 (2.1)		

例数 (%)

表 2. 本調査で収集された主な重篤な副作用の概要

副作用の種類	発現例数	回復、軽快及び不明以外の転帰
重篤な副作用	20 (2.4)	死亡 1 例（肺の悪性新生物）、後遺症 1 例（带状疱疹）
注入に伴う反応	6 (0.7)	—
肺炎	3 (0.4)	—
带状疱疹	2 (0.2)	後遺症 1 例

例数 (%)

なお、承認時までの臨床試験（327 例）及び RA 使用成績調査（7,522 例）において発現した器官別大分類別の副作用は、本調査と同様に、「感染症および寄生虫症」（承認時までの臨床試験及び RA 使用成績調査の順に 49.2 %〔161 例〕及び 7.3 %〔550 例〕）並びに「皮膚および皮下組織障害」（同 19.9 %〔65 例〕及び 5.5 %〔412 例〕）が高率に認められている。

投与パターン別の副作用及び重篤な副作用の発現率は、表 3 のとおりであり、投与パターンにより異なる傾向は見られなかった。なお、安全性解析対象除外例 10 例に、中耳炎、間質性肺疾患、胸水及び胸膜炎が各 1 件認められた。このうち間質性肺疾患、胸水及び胸膜炎は重篤であり、転帰はいずれも回復であった。

¹⁾ 直近の本剤投与より増量されたが、投与間隔が「不明」の 6 例、投与間隔は短縮されたが、直近の本剤投与より減量された 5 例、投与間隔は短縮されず、直近の本剤投与より減量された 1 例。

²⁾ 承認用法・用量の範囲内 130 例、範囲外（観察期間内に 1 度でも承認用法・用量から逸脱した症例）146 例。範囲外の内訳は、増量又は投与間隔短縮開始前までの投与回数が 2 回以下 8 例、増量又は投与間隔短縮開始時点でメトトレキサート（以下、「MTX」）の併用なし 2 例及び増量又は投与間隔短縮の逸脱 142 例（逸脱事項の重複あり）。増量又は投与間隔短縮の逸脱 142 例の内訳は、本剤の投与間隔が 8 週間未満で 6 mg/kg を超える用量 111 例（うち 1 週間未満〔1～6 日〕の投与間隔の逸脱又は 1mg/kg 未満〔0.1～0.9 mg/kg〕の投与量の逸脱が 64 例）及び投与間隔が 4 週間未満 39 例（1 週間未満の投与間隔の逸脱 29 例）であった（111 例及び 39 例中に 8 例の重複あり）。なお、承認用法・用量からの逸脱例が認められたことについて、申請者は今後も適正使用の推進に努めると述べている。

表 3. 投与パターン別の副作用の概要

投与パターン	該当症例数	発現例数	副作用の主な内訳
安全性解析対象症例	819	83 (10.1)	
増量症例	452	42 (9.3)	注入に伴う反応 6 例、 上気道の炎症及び発疹各 3 例
投与間隔短縮症例	118	11 (9.3)	注入に伴う反応 3 例
増量かつ投与間隔短縮症例	237	26 (11.0)	注入に伴う反応 6 例、鼻咽頭炎 4 例、上気道の炎症 3 例
その他	12	4 (33.3)	注入に伴う反応 2 例、肝機能異常、 肺の悪性新生物及び肺炎各 1 例

例数 (%)

安全性に影響を及ぼす背景因子について、以下に示す部分集団解析により検討されたが、安全性に影響を及ぼす背景因子は明らかにならなかった。

検討した背景因子
性別、年齢、RA の罹病期間、Steinbrocker の病気分類及び機能分類、アレルギー歴、罹病期間、合併症、RA に対する生物学的製剤 ^{a)} の治療歴、増量及び投与間隔短縮開始までの本剤の投与期間、増量及び投与間隔短縮開始直前の MTX 製剤の投与量、副腎皮質ホルモン製剤（経口）

a) エタネルセプト（遺伝子組換え）（以下、「ETN」）、トシリズマブ（遺伝子組換え）及びアダリムマブ（遺伝子組換え）（以下、「ADA」）について検討された。

以上より、申請者は、本調査において、本剤の安全性に新たな問題は認められなかった旨を説明している。

2-2 重点調査項目

重点調査項目として重篤な感染症³⁾、投与時反応⁴⁾及び悪性腫瘍⁵⁾の発現状況が検討され、表 4 及び 5 のとおりであった。

表 4. 重点調査項目の副作用の概要

重点調査項目	副作用	発現例数	回復、軽快及び不明以外の転帰
重篤な感染症	副作用	11 (1.3)	後遺症 1 例
	肺炎	3 (0.4)	—
	帯状疱疹	2 (0.2)	後遺症 1 例
	胃腸炎、肺結核、急性腎盂腎炎、 敗血症性ショック、四肢膿瘍、 細菌性肺炎	各 1 (0.1)	—
投与時反応	副作用	27 (3.3)	—
	注入に伴う反応	17 (2.1)	—
	そう痒症	2 (0.2)	—
	蕁麻疹、動悸、血圧上昇	各 2 (0.2)	—
悪性腫瘍	副作用	3 (0.3)	死亡 1 例
	胃癌、リンパ腫	各 1 (0.1)	—
	肺の悪性新生物	1 (0.1)	死亡 1 例

例数 (%)

³⁾ 器官別大分類が「感染症および寄生虫症」に分類され、かつ重篤な副作用と定義された。

⁴⁾ 本剤の投与中或いは投与終了後 2 時間以内に発現した副作用と定義された。

⁵⁾ 器官別大分類が「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープ含む）」と報告された副作用のうち、悪性腫瘍が疑われる副作用と定義された。

表 5.各調査における重点調査項目の副作用発現状況調査

調査	安全性解析 対象例数	発現例数		
		重篤な感染症	投与時反応	悪性腫瘍
特定使用成績調査	819	11 (1.3)	27 (3.3)	3 (0.4)
増量症例	452	6 (1.3)	14 (3.4)	0
投与間隔短縮症例	118	2 (1.7)	4 (3.4)	0
増量かつ投与間隔短縮症例	237	2 (0.8)	7 (3.0)	2 (0.8)
その他	12	1 (8.3)	2 (16.7)	1 (8.3)
承認時までの状況（国内臨床試験）	327	15 (4.6)	82 (25.1)	5 (1.5)
RA 使用成績調査	7,522	266 (3.5)	683 (9.1)	11 (0.1)

例数 (%)

重点調査項目の調査・検討結果について、申請者は、以下のように説明している。

重篤な感染症及び投与時反応について、本調査における副作用発現率は承認時までの臨床試験及び RA 使用成績調査を上回る傾向は認められなかった。また、投与パターン別の副作用発現率及び発現した事象に大きな相違は認められなかった。

悪性腫瘍について、承認時までの臨床試験及び RA 使用成績調査と比較して副作用発現率が異なる傾向は認められなかった。なお、本調査において認められた事象の原発部位に偏りはなかった。感染症については、現行の添付文書の「警告」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項に記載し注意喚起を行っており、投与時反応及び悪性腫瘍に関しては、後述のとおり、添付文書の「警告」及び「使用上の注意」の項に記載し注意喚起を行っている（「3. 副作用及び感染症」の項参照）。

以上より、重点調査項目について新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-3 有効性

安全性解析対象症例からの全例が有効性解析対象とされた。本調査において、有効性は担当医師により最終評価時に、増量又は投与間隔短縮開始前と比較した症状改善の度を全般改善度で評価され、結果は表 6 のとおりであった。

表 6. 全般改善度の評価結果

解析対象	有効例 ^{a)}
全般改善度解析対象症例 ^{b)} (794 例)	622 (78.3)
増量症例 (438 例)	343 (78.3)
投与間隔短縮症例 (115 例)	93 (80.9)
増量かつ投与間隔短縮症例 (231 例)	176 (76.2)

例数 (%)

a) 全般改善度「有効、やや有効、無効、判定不能」のうち、「やや有効」及び「有効」の症例。

b) 有効性解析対象 819 例から全般改善度が判定不能であった 25 例が除かれた。

以上より、申請者は、本調査において本剤の有効性に新たな問題点は認められなかった旨を説明している。

2-4 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児〔15 歳未満〕、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）は、特定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された。なお、本調査において小児及び妊産婦症例は収集されなかった。結果は表 7 のとおりであり、各特別な背景の有無により副作用発現率及び有効率に大きな相違は認められなかった。

表 7. 特別な背景の有無別の副作用発現例及び有効例の比較

解析対象集団		副作用発現例 ／安全性解析対象症例	有効例 ／有効性解析対象症例
高齢者（65 歳以上）		25/224（11.2）	179/218（82.1）
非高齢者		58/595（9.8）	443/576（76.9）
腎機能障害	有	0/4	4/4（100）
	無	83/815（10.2）	618/790（78.2）
肝機能障害	有	3/26（11.5）	18/24（75.0）
	無	80/793（10.1）	604/770（78.4）

例数（％）

以上より、申請者は、特別な背景を有する患者について、本剤の安全性及び有効性について新たな問題は認められなかった旨を説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、使用成績調査について、新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3. 副作用及び感染症

本剤初回承認（平成 14 年 1 月 17 日）以降再審査期間終了までに報告された副作用は 2,794 例 3,596 件であり、感染症報告はなかった。このうち重篤な副作用は 2,742 例 3,528 件（内訳：使用成績調査 758 例 1,012 件、特定使用成績調査 297 例 399 件、自発報告 1,687 例 2,117 件）であり、その概要は表 8 のとおりであった。

再審査期間終了日以降（平成 25 年 7 月 7 日～同 27 年 9 月 30 日）に、機構に報告された重篤な副作用は 437 例 577 件（内訳：自発報告 414 例 547 件、試験からの報告 11 例 14 件、その他 12 例 16 件）であり、主な重篤な副作用の概要は表 9 のとおりであった。

表 8. 再審査期間終了までに報告された主な重篤な副作用

重篤な副作用の種類	件数	回復、軽快及び不明以外の転帰
使用上の注意から予測可能な副作用（2,415 例）	3,074（100）	死亡 133 件、後遺症 32 件、未回復 92 件
肺炎	279（9.1）	死亡 20 件、未回復 10 件
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	226（7.4）	死亡 27 件、後遺症 2 件、未回復 5 件
間質性肺疾患	177（5.8）	死亡 23 件、後遺症 4 件、未回復 5 件
注入に伴う反応	148（4.8）	—
発熱	90（2.9）	死亡 1 件、未回復 5 件
肺結核	86（2.8）	未回復 4 件
敗血症	84（2.7）	死亡 16 件
使用上の注意から予測できない副作用（414 例）	460*（100）	死亡 57 件、後遺症 12 件、未回復 49 件
リンパ腫	46（10.0）	死亡 6 件、後遺症 3 件、未回復 8 件
乳癌	15（3.3）	未回復 3 件
胃癌	14（3.0）	未回復 1 件
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	13（2.8）	死亡 2 件
ホジキン病	11（2.4）	死亡 1 件
肺の悪性新生物	10（2.2）	死亡 1 件、未回復 2 件
血管炎	9（2.0）	未回復 1 件
急性膵炎	8（1.7）	未回復 1 件
肺障害	6（1.3）	死亡 1 件
播種性血管内凝固	5（1.1）	死亡 1 件

件数（％） *：報告要件を満たさないが、副作用を判断可能であった 6 件を含む

表 9 再審査期間終了日以降に報告された主な重篤な副作用の概要

重篤な副作用の種類	件数	回復、軽快及び不明以外の転帰
使用上の注意から予測可能な副作用（345 例）	440（100）	死亡 17 件（表中以外、気管支肺炎アスペルギルス症 2 件等）、後遺症 7 件、未回復 24 件
間質性肺疾患	38（8.6）	死亡及び未回復各 2 件
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	29（6.6）	死亡 1 件
注入に伴う反応	28（6.4）	—
肺炎	26（5.9）	死亡及び未回復各 1 件
使用上の注意から予測できない副作用（117 例）	137（100）	死亡 12 件（表中以外、胆嚢癌、直腸癌等 12 種各 1 件）、後遺症 1 件、未回復 7 件
リンパ腫	17（1.2）	後遺症 1 件
ホジキン病	5（3.6）	—
自己免疫性肝炎	5（3.6）	—

件数（％）

申請者は、本剤初回承認から再審査期間終了までの使用上の注意から予測できない副作用の集積状況を踏まえ、本剤の安全対策について以下のように説明している。

再審査期間中に、表 10 のとおり添付文書を改訂し、重篤な血液障害、悪性腫瘍、脱髄疾患、間質性肺炎、脳炎・髄膜炎・骨髄炎及び多発性筋炎について注意喚起を行った。

表 10. 添付文書の改訂内容

改訂時期	改訂内容
平成 22 年 1 月	「慎重投与」の項に「重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者」を追記。 「重大な副作用」の項の「白血球減少、好中球減少」を「重篤な血液障害」の項に改訂。 「その他の副作用」の項にヘマトクリット減少を追記。
平成 22 年 4 月	「重要な基本的注意」の項に本剤を含む抗腫瘍壊死因子（以下、「TNF」）製剤を使用した小児や若年成人において悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている旨を追記。
平成 22 年 9 月	「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しない旨等を追記。
平成 23 年 4 月	「重要な基本的注意」の項に MTX 製剤併用時に間質性肺炎を発現し致命的な経過をたどった症例が報告されている旨を追記。
平成 23 年 10 月	「重大な副作用」の項に脳炎、髄膜炎、骨髄炎を具体的な副作用名として追記。
平成 24 年 4 月	「重大な副作用」の「重篤な血液障害」の項に血球貪食症候群を追記。
平成 24 年 11 月	「その他の副作用」の項に多発性筋炎を追記。

また、初回承認以降再審査期間終了までに報告された使用上の注意から予測できない副作用のうち、本剤初回承認以降再審査期間終了までに 5 例以上集積した副作用について、以下表 11 のとおり追加対応を検討又は実施した。

表 11. 追加対応を検討及び実施した副作用

検討した副作用	対応内容
悪性腫瘍 ^{a)}	悪性腫瘍を発現した症例では、RA 及びクローン病（以下、「CD」）等の原疾患の罹病期間が長く、原疾患治療のために投与された免疫抑制剤等との関連が否定できないこと及び高齢であること等から、併用薬剤及び患者要因等の影響が考えられた。なお、悪性腫瘍に関して、添付文書の「警告」及び「重要な基本的注意」の項において注意喚起を行っており、今後とも情報収集に努める。
血小板減少性紫斑病、血管炎（ヘノッホ・シェーンライン紫斑病）、皮膚筋炎、サルコイドーシス	副作用症例が集積したため、平成 25 年 12 月に添付文書の「重大な副作用」（血小板減少性紫斑病のみ）及び「その他の副作用」の項に副作用名を追記し、注意喚起を行った。
急性膵炎（膵炎及び急性膵炎）、血管炎（血管炎、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎、視神経乳頭血管炎）、肺障害、メレナ、壊疽性膿皮症、心房細動	原疾患との関連が否定できない等、本剤との因果関係が明確な症例が少なかったことから、現時点において安全確保措置を講じる必要はないと判断した。
痙攣、横紋筋融解症	投与時反応の随伴症状として痙攣を発現した症例及び横紋筋融解症の副作用症例が集積したため、平成 26 年 8 月に添付文書の「警告」（痙攣のみ）及び「重大な副作用」の項に追記し、それぞれ注意喚起を行った。
眼充血	投与時反応の随伴症状と考えられた。投与時反応は添付文書の「警告」及び「重大な副作用」の項等に記載し、注意喚起を行っていることから、現時点で新たな対応は不要と判断した。

a) 添付文書の「警告」等の項において注意喚起されているものの、本剤との因果関係が明らかではないと考えられていることから、使用上の注意から予測できない副作用と判断された。

本剤初回承認以降再審査期間終了までに報告された転帰が死亡となった副作用は 192 件であり、その内訳は表 12 のとおりであり、申請者は以下のように説明している。

ニューモシステイスジロヴェシ肺炎、肺炎、敗血症及びサイトメガロウイルス性肺炎は添付文書の「警告」及び「重大な副作用」、間質性肺疾患は「重要な基本的注意」並びにリンパ腫及び肛門癌は「重要な基本的注意」の項で注意喚起を行っている。その他の副作用については、本剤との関連性を強く示唆するものではないことから追加の措置を講じる必要はないと判断した。

表 12. 再審査期間終了までに報告された転帰が死亡の主な副作用の概要

副作用の種類	件数	副作用の種類	件数
ニューモシステイスジロヴェシ肺炎	27 (14.1)	食食細胞性組織球症	5 (2.6)
間質性肺疾患	23 (12.0)	死亡	4 (2.1)
肺炎	20 (10.4)	サイトメガロウイルス性肺炎	3 (1.6)
敗血症	16 (8.3)	肛門癌	3 (1.6)
リンパ腫	6 (3.1)		

件数 (%)

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 相互作用

再審査期間中及び再審査期間以降に相互作用の報告はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 28 年 8 月現在、米国、欧州を含む世界 106 カ国において承認されている。

再審査期間及び再審査期間終了以降に、国内における緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置はなかった。本剤の安全性に関する海外の措置報告として、再審査期間及び再審査期間終了以降（平成 25 年 7 月 7 日～同 29 年 7 月 31 日）に 16 報（表 13、番号 1～16）が機構に報告された。

表 13. 海外措置報告

番号	内 容
1	小児及び青少年患者におけるリンパ腫及びその他の悪性腫瘍について、企業中核データシート（以下、「CCDS」）及び米国添付文書（以下、「USPI」）が改訂された。
2	米国食品医薬品局（以下、「FDA」）の要求により、抗 TNF 製剤の USPI の脱髄疾患の記載が改訂された。
3	USPI の WARNINGS AND PRECAUTIONS の項に、本剤の休薬後に再投与した場合、通常の維持投与に比べて投与時反応の発現率が高くなる旨が追記された。
4	USPI の WARNINGS AND PRECAUTIONS の項に、感染リスク増加のために本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）（以下、「ABA」）との併用は推奨されない旨等が追記された。
5	FDA が、主に抗 TNF 製剤、アザチオプリン又はメルカプトプリンで治療している CD 及び潰瘍性大腸炎の思春期及び若年患者における肝脾 T 細胞リンパ腫の発現リスクに関する安全性情報を、患者及び医療関係者に対して発出した。また、ドイツ当局も同様の注意喚起を行った。
6	FDA は、すべての抗 TNF 製剤の USPI の Boxed WARNINGS に 2 種の病原体（レジオネラ及びリステリア）による感染症リスクを記載する旨を医療関係者に通知した。
7	CCDS が改訂され、他の生物製剤との併用を避ける旨が追記され、生物製剤の切替え時のモニタリングに関する記載が詳細にされた。同様に USPI 及び欧州製品概要（以下、「SmPC」）が改訂された。
8	USPI の WARNINGS AND PRECAUTIONS の項に悪性黒色腫及びメルケル細胞癌が追記された。
9	SmPC の Special warnings and precautions for use の項が改訂され、生ワクチン及び治療用感染性病原体と本剤との併用に関して注意喚起された。同様に USPI が改訂された。
10	SmPC の Undesirable effects の項に皮膚筋炎の増悪が追記され、併せて患者向け医薬品情報書が改訂された。
11	ブラジルの衛生監視センターである Centro de Vigilância Sanitária は、抗 TNF 製剤治療に伴う結核のリスクに関する Alerta Terapêutico em Farmacovigilância を公表した。また、Janssen-Cilag Farmaceutica Ltd. から医師宛に本剤及びゴリムマブ（遺伝子組換え）治療に伴う結核のリスクについてレターが出された。
12	SmPC の Special warnings and precautions for use の項が改訂され、潜伏性結核の治療中或いは治療後の活動性結核に関する記載、及び肝脾 T 細胞リンパ腫に関する記載が追記された。同様に USPI が改訂された。
13	CCDS が改訂され、本剤に子宮内曝露された新生児への生ワクチン投与に関する注意が追記された。
14	豪州医薬品庁が、本剤の製品情報を改訂し、特に光線療法を施行されている乾癬患者において、非黒色腫性皮膚癌のリスクが増加することを追記した旨を Medicines Safety Update に掲載した。
15	SmPC の Undesirable effects の項が改訂され、子宮頸癌及び脳血管発作に関して追記された。
16	USPI の WARNINGS AND PRECAUTIONS、ADVERSE REACTIONS、DRUG INTERACTIONS 及び USE IN SPECIFIC POPULATIONS に、本剤に子宮内曝露された乳児への生ワクチン投与に関する注意が追記された。

以上の報告に対する対応として、申請者は以下表 14 に示す添付文書の改訂を行っている。

表 14. 海外措置報告に伴う添付文書の改訂

対応する報告の番号	改訂時期	対応内容
4	平成 23 年 8 月	添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項に本剤と ABA の併用を行わない旨を追記。
7	平成 25 年 5 月	「重要な基本的注意」の項に他の生物製剤への切替えの際に副作用の発現に注意する旨及び本剤と他の生物製剤の併用の安全性及び有効性は確立していないことから、併用を避ける旨を追記。
13,16	平成 25 年 5 月	「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に、本剤の胎盤通過性により出生児の感染リスク増加の可能性による生ワクチン接種時の注意を追記した。

また、その他の報告について、以下の理由から現時点で特別な対応を講じる必要はない旨を説明している。

- ✓ リンパ腫及びその他の悪性腫瘍（番号 1）、脱髄疾患（同 2）及び皮膚筋炎（同 10）：前述のとおり、添付文書にて注意喚起を行った（「3. 副作用及び感染症」の項参照）。
- ✓ 投与時反応（番号 3）、悪性腫瘍関連（番号 5、12、14、15）、レジオネラ及びリステリアによる感染症（番号 6）及び結核（番号 11 及び 12）：承認時より添付文書の「警告」及び「使用上の注意」等に記載し注意喚起を行っている。
- ✓ 肝脾 T 細胞リンパ腫（番号 5）、非黒色腫性皮膚癌（番号 14）及び脳血管発作（番号 15）：国内における発現例はない若しくは少ない。
- ✓ 悪性黒色腫及びメルケル皮膚癌（番号 8）：本剤投与によるリスクは明確でない。
- ✓ 生ワクチン及び治療用感染性病原体接種（番号 9）：ワクチン接種について添付文書の「使用上の注意」に記載し注意喚起を行っている。また、CCDS への記載根拠である海外の BCG 播種性感染発現例は本剤との因果関係が明確でない。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 研究報告

再審査期間中及び再審査期間終了日以降（平成 25 年 7 月 7 日～同 29 年 7 月 31 日）に 92 報が機構に報告され、いずれも安全性に関する研究報告であった。

これらの報告に対する対応について、申請者は以下のように説明している。

感染症、結核、敗血症、投与時反応、過敏症、悪性腫瘍、肝機能障害、慢性 B 型肝炎、体重増加等に関する 80 報について、既に添付文書で注意喚起を行っており、新たな対応は不要と判断した。

サルコイド様反応が本剤の有害薬物反応である旨の報告並びに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に関する報告各 1 報に対しては、前述のとおり、添付文書に追記し注意喚起を行った（「3. 副作用及び感染症」及び「5. 重大な措置、海外からの情報」の項参照）。

以下の報告については現時点での対応は不要と考えるが、今後も情報収集に努める。

- ✓ インフリキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「IFX」）投与群が ADA（若しくは ETN）と比較して有害事象（若しくは有害事象による中止率）が高い（3 報）
- ✓ 乾癬患者において、MTX 投与群と比較して IFX 投与群で重篤な有害事象の発現率が高い（2 報）
- ✓ IFX 投与群は、他の抗 TNF 製剤投与群に比べニューモシスティス肺炎の報告オッズ比が高く、初回発現時期も早い傾向にある（1 報）
- ✓ IFX 投与によるニューモシスティス肺炎の報告オッズ比は、若年患者に比べて高齢患者で高い（1 報）
- ✓ 本剤を含む抗 TNF 製剤の妊婦への曝露により重大な先天性欠損リスクが増加する（1 報）

その他 2 報については現在の情報では十分な根拠が得られていないと考え、現時点で新たな対応は不要と判断した。

機構は、以上の研究報告に関する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 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

別紙 (1)

承認の用法及び用量（下線：再審査対象）

＜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 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。

＜乾癬＞

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 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 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。

＜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 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。

＜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 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、効果不十分又は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。

＜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 1kg 当たり 5mg 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 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。

＜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 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、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。