

再審査報告書

平成 30 年 8 月 8 日

独立行政法人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 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</u> 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 2 参照
承 認 年 月 日	- 平成 14 年 1 月 17 日：「クローン病」に係る効能・効果での承認 - 平成 15 年 7 月 17 日：「関節リウマチ」に係る効能・効果を追加 <u>平成 19 年 1 月 26 日：「ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎」の効能・効果を追加</u> (中略) - 平成 27 年 8 月 24 日：「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」の効能・効果を追加 - 平成 27 年 12 月 21 日：「川崎病の急性期」の効能・効果を追加
今回の再審査 対 象 と な る 再 審 査 期 間	<u>10 年</u>
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。*
備 考	* 「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」の効能・効果の承認時に付与された。 なお、「ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎」の承認時に付与された承認条件「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」については、当該承認条件に係る報告書が厚生労働省医薬食品局審査管理課（現 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課）に提出され、審査の結果、満たしたものと判断されている（平成 22 年 8 月 3 日付け事務連絡）。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、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。（別紙 1 参照）

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

レミケード点滴静注用 100（以下、「本剤」）の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査：ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の全例調査	
目的	○ 製造販売後の使用実態下において、本剤を使用した全ての患者について漏れなく患者登録を行った上で、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎に対する本剤の安全性及び有効性を確認すること。 ○ 以下の項目について特に留意して調査を行う。 ・ 重篤な感染症（結核、日和見感染等）、重篤な infusion reaction、脱髄疾患、ループス様症状、間質性肺炎、悪性腫瘍、心血管系事象等 ・ 本剤の長期使用時の有効性及び安全性 ・ ベーチェット病の眼外症状に及ぼす影響
調査方法	全例調査方式
対象患者	ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎を有する患者（既存治療で効果不十分な場合）
実施期間	平成 19 年 1 月～平成 24 年 1 月
目標症例数	100 例以上
観察期間	2 年間
実施施設数	215 施設
収集症例数	663 例
安全性解析対象症例数	656 例
有効性解析対象症例数	650 例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

医療従事者向け資材及び患者向け資材の作成と提供、並びに適正使用に関する本剤納入前の確実な情報提供は、医薬品リスク管理計画が策定される以前より実施され、継続中である。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査

本調査の安全性解析対象 656 例のうち、副作用は 212 例に 343 件認められ、主な副作用（基本語別で 5 件以上）は表 2 のとおりであった。副作用発現割合は、32.3%（212/656 例）であり、承認時までの国内臨床試験における副作用発現割合 100%（25/25 例）に比べて高くなかった。また、本剤投与開始から「180 日以下」、「181 日以上 365 日以下」、「366 日以上 545 日以下」及び「546 日以上 730 日以下」での副作用発現割合は、それぞれ 18.6%（122/656 例）、11.7%（73/624 例）、7.4%（44/597 例）及び 7.1%（40/565 例）であり、本剤の投与期間の延長に伴い、副作用の発現割合が上昇する傾向はみられなかった。

表 2 使用成績調査における主な副作用

安全性解析対象症例数	656
副作用等の発現症例数	212
副作用等の発現割合 (%)	32.3
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))
胃腸障害	12 (1.8)
悪心	5 (0.8)
一般・全身障害投与および投与部位の状態	31 (4.7)
発熱	23 (3.5)
感染症および寄生虫症	78 (11.9)
蜂巣炎	5 (0.8)
胃腸炎	7 (1.1)
带状疱疹	6 (0.9)
鼻咽頭炎	10 (1.5)
咽頭炎	6 (0.9)
肺炎	6 (0.9)
副鼻腔炎	5 (0.8)
扁桃炎	5 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	19 (2.9)
注入に伴う反応	19 (2.9)
臨床検査	30 (4.6)
血圧低下	5 (0.8)
白血球数減少	6 (0.9)
白血球数増加	6 (0.9)
神経系障害	9 (1.4)
頭痛	5 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	29 (4.4)
上気道の炎症	21 (3.2)
皮膚および皮下組織障害	63 (9.6)
紅斑	8 (1.2)
そう痒症	7 (1.1)
発疹	29 (4.4)
蕁麻疹	19 (2.9)

MedDRA/J version 19.1

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 2,474 例 3,137 件、予測できない重篤な副作用は 579 例 663 件、予測できない非重篤な副作用は 214 例 238 件であった。感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で 10 件以上収集された副作用は表 3 のとおりであった。悪性腫瘍と本剤との関連性については明確では

ないと考えているが、添付文書の「警告」の項に記載して注意喚起を行っており、現時点で新たな対応は不要と考える。また、薬剤逆説反応を発現した 12 例で認められた症状はいずれも「乾癬の悪化又は新規発現」であり、既に添付文書の「重要な基本的注意」の項で注意喚起している事象であった。その他の副作用についても検討したが、詳細不明の症例が多く、本剤との関連性を強く示唆する症例は集積していないことから、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も情報収集に努めることとした。

表 3 「使用上の注意」から予測できない副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	789	901	579	663	214	238
良性、悪性および詳細不明の新生物	353	382	343	371	11	11
乳癌	16	16	16	16	0	0
結腸癌	10	10	10	10	0	0
びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	21	21	21	21	0	0
胃癌	17	17	17	17	0	0
ホジキン病	19	20	19	20	0	0
リンパ腫	60	61	60	61	0	0
肺の悪性新生物	16	16	16	16	0	0
リンパ増殖性障害	28	28	27	27	1	1
一般・全身性障害および投与部位の状態	75	77	22	22	53	55
注射部位漏出	19	19	0	0	19	19
薬剤逆説反応	12	12	2	2	10	10

MedDRA/J version 19.1

5. 有効性

使用成績調査における本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

本剤の有効性は、眼発作の発現状況、矯正視力（寛解期）及び眼症状の全般改善度で評価した。

眼発作の発現状況は、本剤投与前後の 6 カ月あたりの眼発作回数を検討した。有効性解析対象 650 例のうち、本剤投与前後の眼発作を評価している 620 例及び本剤の使用歴がある症例と投与前の眼発作がない症例を除いた 506 例の眼発作の発現状況は表 4 に示すとおりであった。承認時までの臨床試験（第Ⅲ相試験）では、評価対象 12 例の本剤投与前後の 14 週間あたりの眼発作回数の平均は、投与前 10.2 回、投与後 0.7 回であった。評価期間等が異なるために臨床試験成績と厳密な比較は困難であるが、本調査においても、本剤投与後の眼発作回数の減少が認められた。また、矯正視力（寛解期）は、本剤投与開始前 6 カ月間と投与開始後の視力を 1 カ月毎に測定した。視力を評価した 1,107 眼について、各測定時期の中央値の推移は図 1 に示すとおりであった。

表 4 眼発作回数

	評価例数620例			評価例数506例		
	投与前	投与後	変化量	投与前	投与後	変化量
眼発作回数(平均値±標準偏差)	2.5±2.1	0.5±0.9	- 1.9±2.0	2.9±2.0	0.6±0.9	- 2.3±1.9
眼発作回数(中央値)	2.0	0.3	- 1.8	2.0	0.3	- 2.0
最小値－最大値	0.0 - 17.0	0.0 - 5.8	- 16.5 - 4.0	1.0 - 17.0	0.0 - 5.8	- 16.5 - 4.0

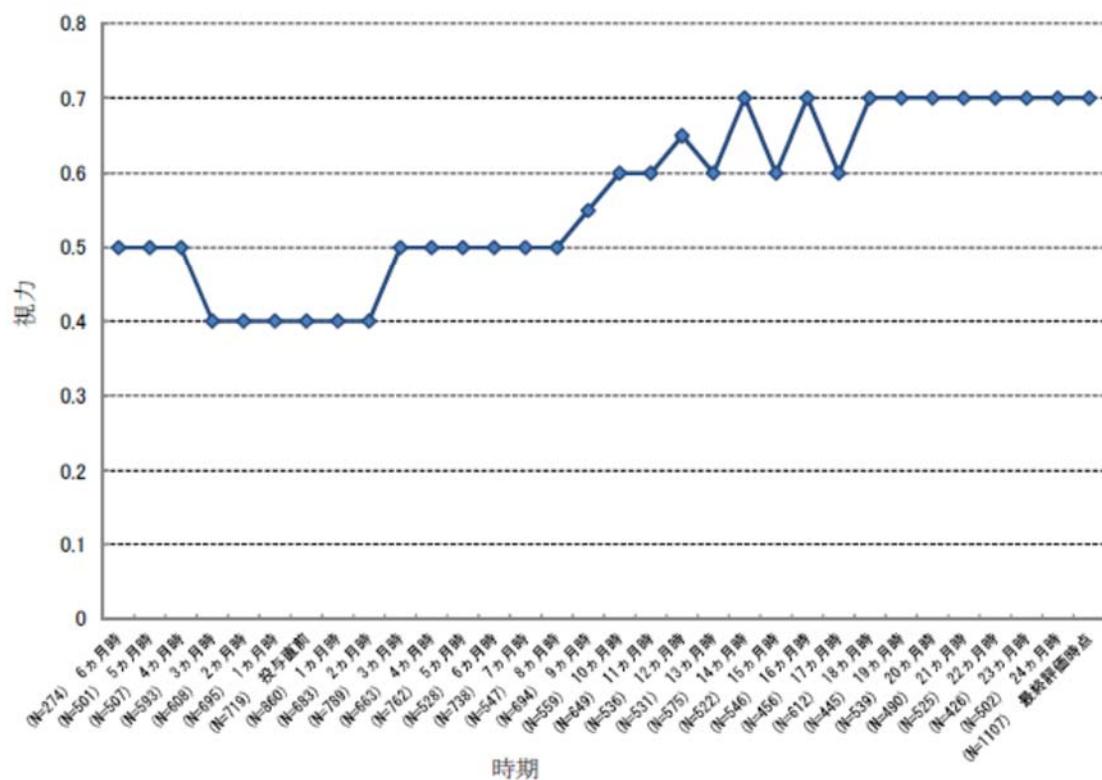


図 1 矯正視力 (寛解期)

眼症状の全般改善度は、調査担当医師が本剤投与前と本剤投与後3ヵ月毎の眼症状を比較して、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の5段階で判定した。有効性解析対象症例のうち、全般改善度が評価された623例の評価結果の推移は表5に示すとおりであり、評価症例数(「判定不能」を除く)のうち「改善」及び「やや改善」と判定された症例の割合(改善率)は観察期間2年間を通して80%以上であった。

表 5 眼症状の全般改善度の推移

判定時期	改善	やや改善	不変	悪化	改善+やや改善	合計	判定不能
投与後3ヵ月	354 (58.8%)	140 (23.3%)	100 (16.6%)	8 (1.3%)	494 (82.1%)	602	5
投与後6ヵ月	359 (61.7%)	127 (21.8%)	87 (14.9%)	9 (1.5%)	486 (83.5%)	582	10
投与後12ヵ月	356 (63.9%)	108 (19.4%)	84 (15.1%)	9 (1.6%)	464 (83.3%)	557	9
投与後24ヵ月	294 (63.2%)	95 (20.4%)	67 (14.4%)	9 (1.9%)	389 (83.7%)	465	5
最終評価時点	378 (60.7%)	125 (20.1%)	105 (16.9%)	15 (2.4%)	503 (80.7%)	623	19

例数 (合計症例数に対する割合%)

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 18 件、研究報告は 91 件であり（表 6）、現時点で新たに対応が必要な事案はない。

表 6 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 本剤の企業中核データシート（以下、「CCDS」）の改訂（5 件） ② 米国食品医薬品局（FDA）が、本剤、エタネルセプト（遺伝子組換え）及びアダリムマブ（遺伝子組換え）投与患者に認められたヒトブラズマ症の報告例を再調査し、各製薬会社へ添付文書の改訂を不要とした理由の提出を指示。（平成 20 年 9 月） ③ FDA は、腫瘍壊死因子（以下、「TNF」）阻害剤の投与に伴う小児及び青少年患者における悪性腫瘍のリスクが増大したとの情報を受け、米国の販売会社に対し、添付文書におけるより強い警告の記載を要求し、これを受けて、カナダ保健省は、小児及び若年成人における癌のリスク増大に関連して、TNF 阻害剤の添付文書における記載を一層強化するよう販売会社と取り組むと発表。（平成 21 年 9 月） ④ FDA は、FDA 再生法に基づき、全ての TNF 阻害剤の添付文書の脱髄疾患に関する改訂を要求。（平成 22 年 8 月） ⑤ 米国添付文書の改訂（3 件） ⑥ FDA が、主に TNF 阻害剤、アザチオプリン又はメルカプトプリン水和物で治療しているクローン病や潰瘍性大腸炎の思春期及び若年患者における肝脾 T 細胞リンパ腫の報告が続いているため、患者及び医療関係者に対する安全性情報を追加した。また、ドイツ当局より脾臓 T 細胞リンパ腫に関する情報提供がされた。（平成 23 年 4 月） ⑦ 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 阻害剤の全クラスの枠組み警告を更新することを医療関係者に通知。（平成 23 年 9 月） ⑧ 欧州製品概要（以下、「SmPC」）の改訂（2 件） ⑨ SmPC に皮膚筋炎の増悪について追記がなされ、患者向け医薬品情報書も更新された。（平成 25 年 9 月） ⑩ 海外販売会社により、TNF 阻害剤治療に伴う結核のリスクがウェブサイト公開され、医師宛に本剤及びシンボニー治療に伴う結核のリスクについて書簡が発出された。（平成 26 年 6 月） ⑪ オーストラリア保健省薬品・医薬品行政局（TGA）は、本剤の製品情報（PI）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（NMSCs）のリスクが増加することを追記した。（平成 27 年 8 月）
研究報告	① 本剤又は本剤を含む TNF 阻害剤の使用が、手術部位感染症等の術後合併症のリスクを増大させるとの報告（8 件） ② 本剤又は本剤を含む TNF 阻害剤の使用が、帯状疱疹等の感染症のリスク、非黒色腫皮膚癌、末梢性ニューロパチー等の発現リスク、重篤な有害事象の発現リスクを増大させるとの報告（59 件） ③ 米国インフリキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「IFX」）販売会社が FDA より IFX 関連で報告されたすべての小児悪性腫瘍の情報を取り纏めることを要請され、提出したとの報告（平成 21 年 8 月） ④ 関節リウマチ（以下、「RA」）患者の抗リウマチ薬開始と入院の関係を検討し、メトトレキサート（以下、「MTX」）と比べて本剤投与患者の入院リスクが高いとの報告（平成 22 年 7 月） ⑤ 本剤又は本剤を含む TNF 阻害剤の使用が、肝機能検査値の上昇及び脂肪肝悪化リスクの増加と関連するとの報告（3 件） ⑥ TNF 阻害剤の使用により、B 型肝炎ウイルス（以下、「HBV」）キャリア・既往感染者の HBV 再活性化リスクがあるとの報告及び TNF 阻害剤と免疫抑制剤と

	の併用により、結核再活性化のリスクが高くなったとの報告（2件） ⑦ 本剤で治療中の RA 患者における投与時反応の発現リスクは、特定の Fcγ 受容体 IIIb 遺伝子多型を有する患者及びグルココルチコイドの非使用患者で高くなったとの報告（平成 23 年 2 月） ⑧ TNF 阻害剤とチオプリン併用又はチオプリン単独の使用が、炎症性腸疾患患者におけるリンパ腫の発現リスクの増加と関連するとの報告（平成 24 年 1 月） ⑨ 本剤による治療患者での有害事象、重篤な有害事象又は過敏症による治療中止が他の生物学的製剤（エタネルセプト（遺伝子組換え）等）と比較して高かったとの報告（3件） ⑩ 膀胱癌の発現リスクの可能性のある医薬品を検索するため、Japic AERS データを用いてシグナル検出をした結果、本剤がその一つとして検出されたとの報告（平成 24 年 8 月） ⑪ 欧州医薬品庁の要請により、本剤投与後に発現した非壊死性肉芽腫性疾患（特にサルコイドーシス）の累積症例を分析し、サルコイド様反応は本剤の有害薬物反応と考えるとする報告（平成 24 年 12 月） ⑫ 抗インフリキシマブ抗体産生患者では、投与時反応の発現が高かったとの報告（2件） ⑬ 本剤の子宮内曝露により、新生児の感染症リスク上昇及び生ワクチン投与時の感染リスクが認められたとの報告（平成 25 年 1 月） ⑭ TNF 阻害剤が投与された炎症性腸疾患患者において、男性と比較して女性の方が副作用の発現が高かったとの報告（平成 25 年 4 月） ⑮ 本剤又はウスティヌマブ（遺伝子組換え）を 7 カ月間投与したときの Body Mass Index（以下、「BMI」）の変化を検討した結果、本剤投与患者でのみ BMI が増加したとの報告（平成 25 年 7 月） ⑯ 本剤が投与されたクローン病患者における腹腔内腫瘍発現の独立リスク因子は、投与 14 週での血清中 C 反応性蛋白（CRP）濃度と投与開始 6 カ月以内の本剤に対する応答消失であったとの報告（平成 26 年 7 月） ⑰ TNF 阻害剤に曝露された妊婦において、重大な先天性欠損、選択的妊娠中絶及び早産の発生が、非曝露妊婦と比較して増加したとの報告（平成 27 年 3 月） ⑱ 本剤単独投与のクローン病患者と比較して、本剤と免疫調整剤を併用した患者の感染症発現率が高かったとの報告（平成 28 年 4 月） ⑲ 妊娠中に TNF 阻害剤が投与された炎症性腸疾患患者では、低出生体重児及び短い妊娠期間での帝王切開による出産が多く、母乳栄養は少なかったとの報告（平成 28 年 9 月） ⑳ 皮膚癌の既往歴のない RA 患者における本剤治療での基底細胞癌発現リスクについて、年齢及び性別との関連性が認められたとの報告（平成 28 年 12 月）
--	--

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上

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、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。

<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。