

再審査報告書

令和3年4月28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	<ol style="list-style-type: none"> 1. 既存治療で効果不十分な下記疾患 <ol style="list-style-type: none"> 1a. 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 1b. ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 1c. 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 1d. <u>強直性脊椎炎</u> 1e. 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 1f. 川崎病の急性期 2. 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 3. 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 ^{※1}	<p><u><強直性脊椎炎></u> 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。</p>
承 認 年 月 日	<ol style="list-style-type: none"> 2. 平成14年1月17日^{※2} <ol style="list-style-type: none"> 1a. 平成15年7月17日（効能・効果の追加：関節リウマチ） 1b. 平成19年1月26日（効能・効果の追加：ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎） 2-2 平成19年11月13日（効能・効果及び用法・用量の追加：クローン病の維持療法） 1a-2 平成21年7月7日（効能・効果及び用法・用量の追加：関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）） 1c. 平成22年1月20日（効能・効果の追加：尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症） 1d. <u>平成22年4月16日（効能・効果の追加：強直性脊椎炎）</u> 3. 平成22年6月18日（効能・効果の追加：潰瘍性大腸炎（既存治療で効果不十分な場合に限る）） 2-3 平成23年8月17日（用法・用量の変更：クローン病における用量の増量） 1e. 平成27年8月24日（効能・効果の追加：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（既存治療で効果不十分な場合に限る）） 1f. 平成27年12月21日（効能・効果の追加：川崎病の急性期（既存治療で効果不十分な場合に限る）） 1c-2 平成28年5月13日（用法・用量の変更：乾癬における投与量の増量、投与間隔の短縮） 2-4 平成29年5月18日（用法・用量の変更：クローン病における投与量の増量、投与間隔の短縮）
再 審 査 期 間 ^{※1}	<u>1d. 10年</u>

承認条件 ※3	医薬品リスク管理計画を策定し、適切に実施すること。 ※4
備 考	<p>※1 用法・用量及び再審査期間については、今回の再審査対象の効能・効果についてのみを記載している。</p> <p>※2 初回承認時の効能・効果は次のとおりである。 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療（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</p> <p>※3 「強直性脊椎炎」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蓄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ずること。」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 24 年 9 月 7 日付け事務連絡）。</p> <p>※4 平成 27 年 8 月 24 日付、承認事項一部変更承認時（腸管型パーチェット病、神経型パーチェット病、血管型パーチェット病）に「医薬品リスク管理計画を策定し、適切に実施すること。」が付された。</p>

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の効能・効果については、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 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（強直性脊椎炎の全例調査）	
目的	強直性脊椎炎の治療に対し、本剤が使用される患者の使用実態下における安全性及び有効性を確認することを目的として実施する。また、本調査では、本剤の安全性及び有効性の評価終了後、悪性腫瘍の発症に関する追跡調査を行う。
重点調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 重篤な感染症（結核、ニューモシスティス肺炎、サイトメガロウイルス感染症を含む） ● 投与時反応* ● 悪性腫瘍、血球減少、間質性肺炎、脱髄性疾患、心不全、ループス様症状
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤を使用する強直性脊椎炎患者（既存治療で効果不十分な場合に限る）
実施期間	平成 22 年 4 月～平成 26 年 1 月
目標症例数	100 例
観察期間	投与開始から 6 カ月間とする。なお、悪性腫瘍及び仙腸関節・椎体の画像所見の追跡は、投与開始 6 カ月目から 2 年目まで。
実施施設数	149 施設
収集症例数	255 例
安全性解析対象症例数	241 例
有効性解析対象症例数	236 例
備考	* 投与時反応は、本剤の投与中又は投与終了後 2 時間以内に発現した副作用とした。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象の効能・効果については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

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. 特定使用成績調査

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 25.7%（62/241 例）、副作用発現件数は 78 件であり、承認時までの国内臨床試験における副作用発現割合 87.9%（29/33 例）を上回ることはなかった。また、副作用の種類及び発現傾向に著しい違いはなく、特徴的な副作用は認められなかったことから、安全性上特記すべき事項はないと考えた。なお、本剤投与 4 回目以降に 6 週間隔で本剤を投与した 51 例及び 8 週間隔で本剤を投与した 99 例の副作用発現割合はそれぞれ 25.5%（13/51 例）及び 31.3%（31/99 例）であり、大きな差はなかった。

本調査における主な副作用（基本語別で 2 例以上）の発現状況は表 2 のとおりであった。

表 2 特定使用成績調査における主な副作用・感染症の発現状況

副作用名	発現症例数	発現割合%
感染症および寄生虫症	16	6.6
膀胱炎	2	0.8
上咽頭炎	4	1.7
口腔ヘルペス	2	0.8
神経系障害	4	1.7
頭痛	2	0.8
感覚鈍麻	2	0.8
胃腸障害	3	1.2
悪心	3	1.2
肝胆道系障害	14	5.8
肝機能異常	13	5.4
皮膚および皮下組織障害	11	4.6
発疹	3	1.2
蕁麻疹	4	1.7
臨床検査	10	4.1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	1.2
白血球数減少	2	0.8
肝酵素上昇	2	0.8
傷害、中毒および処置合併症	8	3.3
注入に伴う反応	8	3.3

MedDRA/J version 22.0

4.1.2. 重点調査項目

重点調査項目とした副作用の発現状況は表 3 のとおりであった。結核については、本調査において播種性結核、リンパ節結核、各 1 例（いずれも重篤）が、血球減少については、白血球数減少 2 例（非重篤）がみられた。承認時までの国内臨床試験では結核及び白血球数減少の発現はなかったが、これは患者背景が異なること及び国内臨床試験の症例数（33 例）が少ないことが一因

表 3 重点調査項目とした副作用・感染症の発現状況

重点調査項目	全体		重篤例	
	発現症例数	(発現割合%)	発現症例数	(発現割合%)
重篤な感染症	16	(6.6)	4	(1.7)
結核	2	(0.8)	2	(0.8)
ニューモシスティス肺炎	0	(0)	0	(0)
サイトメガロウイルス感染症	0	(0)	0	(0)
投与時反応※1	13	(5.4)	3	(1.2)
悪性腫瘍※2	0	(0)	0	(0)
血球減少※3	2	(0.8)	0	(0)
間質性肺炎※4	0	(0)	0	(0)
脱髄性疾患※5	0	(0)	0	(0)
心不全※6	0	(0)	0	(0)
ループス様症状※7	0	(0)	0	(0)

下記各リスクの定義において、MedDRAを省略し、器官別大分類をSOC、基本語をPT、MedDRA標準検索式をSMQと略す。

※1：本剤の投与中あるいは投与終了後 2 時間以内に発現した副作用

※2：SOC「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）」及び基本語「血球貪食性リンパ組織球症」として報告された事象のうち、医学専門家により悪性と疑われた事象

※3：SMQ「造血障害による血球減少症」（狭義）に該当する事象

※4：PT 間質性肺疾患、過敏性肺臓炎、肺臓炎、肺線維症及び器質化肺炎に該当する事象

※5：SMQ「脱髄」（狭義）及び「ギラン・バレー症候群」（狭義）に該当する事象

※6：SMQ「心不全」（狭義）に該当する事象

※7：SMQ「全身性エリテマトーデス」（狭義）に該当する事象

であると考えられた。以上のことから、重点調査項目について新たな対応は不要と判断した。なお、結核については、添付文書の「重大な副作用」の項に記載しており、引き続き注意喚起する必要があると考える。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用が2,012例2,538件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用が716例836件、未知・非重篤な副作用は281例321件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、主な副作用（基本語別で総数10件以上）の発現状況は表4のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、再審査対象疾患である強直性脊椎炎で使用された症例での発現例も含め、原疾患、併用薬等本剤以外の要因が考えられる症例、情報不足により評価が困難な症例等であり、本剤との関連性を強く示唆する症例が集積していないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表4 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

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	986	1157	716	836	281	321
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）	423	458	407	440	17	18
乳癌	19	19	19	19	0	0
結腸癌	16	16	16	16	0	0
びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	26	26	26	26	0	0
胃癌	15	15	15	15	0	0
ホジキン病	18	18	18	18	0	0
リンパ腫	52	52	52	52	0	0
悪性新生物	11	11	11	11	0	0
肺の悪性新生物	27	27	27	27	0	0
リンパ増殖性障害	49	49	47	47	2	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	59	61	45	47	14	14
肺障害	12	12	7	7	5	5
腎および尿路障害	56	60	36	40	20	20
腎機能障害	14	14	4	4	10	10
一般・全身障害および投与部位の状態	109	116	26	28	83	88
注射部位漏出	24	24	0	0	24	24
薬剤逆説反応	17	17	2	2	15	15

MedDRA/J version 22.1

※同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

特定使用成績調査の有効性解析対象症例のうち、最終評価時点の全般改善度¹⁾が判定不能であった3例及び評価結果のない1例を除いた232例の最終評価時点の全般改善度は改善90.1% (209/232例)、不変9.9% (23/232例)であり、悪化は認められなかった。また、本剤投与4回目以降の投与間隔が6週間隔及び8週間隔の投与例の最終評価時の改善症例の割合はそれぞれ85.1% (40/47例) 及び91.3% (84/92例)であり、投与間隔の違いによる大きな差はなかった。

本剤投与3カ月後、6カ月後及び最終評価時のBASDAIスコア²⁾の改善率は表5のとおりであった。国内第III相試験ではBASDAIスコア4以上の患者を対象としていた等、患者背景等が異なるため、直接比較は困難なものの、本調査におけるBASDAIスコアの50%改善率は、承認時までの国内第III相試験における24週時点でのBASDAIスコアの50%改善率(78.8%、26/33例)より低かった。なお、本調査における投与開始時のBASDAIスコア(平均値±標準偏差)は4.8±2.3、24週時には2.5±2.3に低下していること、本調査の約90%の症例で全般改善度の改善が認められたことから、有効性について特段の問題はないと判断した。

表5 BASDAIスコアの変化を指標とした改善率

評価時期	20%改善率 ^{*1}		50%改善率 ^{*1}		70%改善率 ^{*1}	
	症例数 ^{*2}	改善率%	症例数 ^{*2}	改善率%	症例数 ^{*2}	改善率%
投与3カ月後	68/88	77.3	51/88	58.0	34/88	38.6
投与6カ月後	35/48	72.9	23/48	47.9	16/48	33.3
最終評価時	93/120	77.5	68/120	56.7	42/120	35.0

^{*1} 投与開始時と比較し、BASDAIスコアが20%以上、50%以上又は70%以上改善した症例の割合。

^{*2} BASDAIスコアが20%以上、50%以上又は70%以上改善した症例数/評価対象症例数を示す。

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、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)に報告した外国の措置報告は24件、研究報告は103件であった。その概要は表6のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

¹⁾ 全般改善度は、投与3カ月時(目安)及び最終評価時に、強直性脊椎炎の症状を担当医師が総合的に考慮し、本剤投与前と比較して、改善、不変、悪化、判定不能の4段階で評価した。

²⁾ BASDAI (Bath Ankylosing Spndylitis Disease Activity Index) スコアは、以下のA)~F)について、VAS (Visual Analog Scale, 10cmスケール)により過去1週間の程度を評価し、下記の計算式で算出した値(0~10)を用いる。

$$\text{BASDAI} = 0.2 \times (\text{A} + \text{B} + \text{C} + \text{D} + 0.5 \times (\text{E} + \text{F}))$$

- A) 疲労感の程度
- B) 頸部から背部、臀部にわたる疼痛の程度
- C) 上記B以外の関節の疼痛・腫脹の程度
- D) 触れたり押したりする時に感じる疼痛(触圧痛)の程度
- E) 朝のこわばりの程度
- F) 朝のこわばりの継続時間

表6 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 米国において腫瘍壊死因子（以下、「TNF」）阻害剤の添付文書に、脱髄疾患に対する警告、レジオネラ及びリステリアによる感染症リスクに関する記述が追記された（2件）。 ② 米国添付文書に、休業後の再投与時の Infusion reaction、感染リスクからインフリキシマブとアバタセプトの併用は推奨されないこと、黒色腫及びメルケル細胞癌、子宮内でインフリキシマブに曝露した乳児への生ワクチン投与に関する注意喚起、子宮頸部癌、心血管及び脳血管の反応、子宮内曝露児の無顆粒球症に関する記述が追記された（5件）。 ③ 米国において、患者及び医療従事者に対する安全性情報（主に TNF 阻害剤、アザチオプリン及び／又はメルカプトプリン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）が追加された（平成 23 年 4 月）。 ④ 欧州製品概要に、他の生物学的製剤との併用、生ワクチン及び治療用感染性病原体との併用、皮膚筋炎の増悪、活動性結核、妊娠、ワクチン接種、苔癬様皮膚反応、急性汎発性発疹性膿疱症、苔癬様反応、脳血管発作に関する記述が追加された（9件）。 ⑤ ブラジルにおいて、抗 TNF 製剤治療に伴う結核のリスクに関する注意が発出された（平成 26 年 6 月）。 ⑥ 企業中核データシートに、子宮内でインフリキシマブに曝露した乳児への生ワクチン投与、子宮頸部癌、血球貪食性リンパ組織球増加症及び線状 IgA 水疱性皮膚症に関する記述の追記が追加された（3件）。 ⑦ オーストラリアの製品情報に光線療法を受け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が追加された（平成 27 年 8 月）。 ⑧ 米国にて、メディケーションガイドに子宮頸部癌のリスク、副作用として心臓発作、脳卒中を追記された（平成 29 年 11 月）。 ⑨ オーストラリア製品情報に菌状息肉症の新たな情報が更新された（平成 30 年 12 月）。
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 感染症リスクに関する報告（48件、うち2件は腫瘍と重複） ② 各種腫瘍リスクに関する報告（16件、うち2件は感染症と重複） ③ 結核に関する報告（7件） ④ Infusion reaction に関する報告（4件） ⑤ 過敏症に関する報告（3件） ⑥ 入院リスクに関する報告（3件） ⑦ 肝機能異常に関する報告（2件） ⑧ 関節炎に関する報告（2件） ⑨ 妊娠に関する報告（2件） ⑩ 皮膚有害事象に関する報告（2件） ⑪ 有害事象による中止率に関する報告（2件） ⑫ 有害事象の発現割合に関する報告（2件） ⑬ その他、脂肪肝悪化リスク、末梢性ニューロパチー、サルコイド様反応、副作用（性差）、BMI 増加、骨盤内敗血症、エプスタイン・バーウイルス DNA 陽性率、腹腔内膿瘍、間質性肺疾患、注入に伴う反応、乾癬様疾患、多発性硬化症（各1件）
備考	

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