

再審査報告書

令和 8 年 8 月 5 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	田辺ファーマ株式会社※1
承 認 の 効 能 ・ 効 果 ※ 2	<u>既存治療で効果不十分な下記疾患</u> <u>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</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量 ※ 2	<u>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。</u> <u>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。</u>
承 認 年 月 日 ※ 2	<u>平成 27 年 8 月 24 日</u>
再 審 査 期 間 ※ 2	<u>10 年</u>
承 認 条 件	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u>
備 考	※1：令和 7 年 12 月 1 日付けで田辺三菱製薬株式会社から名称が変更された。 ※2：今回の再審査対象外の情報を含めた効能・効果、用法・用量、承認年月日、再審査期間は別添 1 に記載

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象について、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（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画（今回の再審査対象に限る。）については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

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」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に今回の再審査効能に関して新たに設定又は削除された検討事項はなかった¹⁾。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 重篤な感染症（肺炎、ニューモシス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む） - 結核 - 遅発性過敏症 - 重篤な血液障害 - 抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群 - 脱髄疾患 - 肝機能障害 - 重篤な infusion reaction - 間質性肺炎 - 横紋筋融解症 - B 型肝炎の再活性化 - 抗体産生	- 悪性腫瘍 - 腸狭窄症、腸閉塞（クローン病、腸管型パーチェット病（以下、「BD」） - 小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現	該当なし
有効性に関する検討事項		
- 長期使用時の有効性（腸管型、神経型、血管型 BD） - 小児に関する有効性（川崎病）		

下線部：今回の再審査の対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 特定使用成績調査（腸管型、神経型、血管型 BD の長期使用に関する調査） - 特定使用成績調査（川崎病の小児に関する調査）	- 特定使用成績調査（腸管型、神経型、血管型 BD の長期使用に関する調査） - 特定使用成績調査（川崎病の小児に関する調査）	- 医療従事者向けの資料の作成と提供 - 患者向け資料の作成と提供 - 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

下線部：今回の再審査の対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（腸管型、神経型、血管型 BD の長期使用に関する調査）	
目的	本剤の腸管型、神経型及び血管型 BD の治療に対し、使用実態下における長期使用時の安全性及び有効性を把握する。
安全性検討事項	重篤な感染症（肺炎、ニューモシス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）、

¹⁾ ・平成 27 年 12 月に川崎病効能の承認に伴い、重要な潜在的リスクに「小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現」、有効性に関する検討事項に「小児に関する有効性（川崎病）」が新たに設定された。
 ・令和元年 7 月にパーチェット病に伴う難治性網膜ぶどう膜炎の再審査結果に基づき、有効性に関する検討事項「長期使用時の有効性、眼外症状への影響（パーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎）」が削除された。
 ・令和 4 年 9 月に強直性脊椎炎効能の特定使用成績調査結果に基づき、重要な不足情報の「強直性脊椎炎における 8 週間間隔投与時の安全性」及び有効性に関する検討事項「8 週間間隔投与時の有効性、関節外症状に対する影響、仙腸関節、椎体の画像所見（2 年間）（強直性脊椎炎）」が削除された。

	結核、遅発性過敏症、重篤な血液障害、抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群、脱髄疾患、肝機能障害、重篤な infusion reaction、間質性肺炎、横紋筋融解症、B 型肝炎の再活性化、悪性腫瘍、腸狭窄症、腸閉塞
有効性に関する検討事項	長期使用時の有効性（腸管型、神経型、血管型 BD）
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を初めて使用する腸管型、神経型及び血管型 BD の患者（既存治療で効果不十分な場合に限る）
実施期間	平成 27 年 10 月～令和 2 年 8 月
目標症例数	150 例（各病型 25 例以上）
観察期間	投与開始から 2 年間
実施施設数	133 施設
収集症例数	255 例
安全性解析対象症例数	255 例（腸管型 171 例、神経型 49 例、血管型 51 例。病型の重複あり）
有効性解析対象症例数	252 例（腸管型 168 例、神経型 49 例、血管型 51 例。病型の重複あり）

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 から表 6 に示す追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資材の作成と提供の概要

医療従事者向け資材の作成と提供	
目的	・本剤の安全性の包括的な情報の提供（安全性プロファイル情報の提供） ・本剤の重要な特定されたリスクである、結核、ニューモシスティス肺炎、間質性肺炎、重篤な infusion reaction の発現の予防あるいは重篤化を防ぐ。
安全性検討事項	重篤な感染症（肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）、結核、遅発性過敏症、重篤な血液障害、抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群、脱髄疾患、肝機能障害、重篤な infusion reaction、間質性肺炎、横紋筋融解症、B 型肝炎の再活性化、悪性腫瘍、小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現
具体的な方法	本剤納入時に医薬情報担当者が提供・説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	平成 27 年 8 月 24 日～継続中

表 5 患者向け資材の作成と提供の概要

患者向け資材の作成と提供	
目的	本剤による副作用発現について患者の理解を深め、副作用発現に早期に対応できるようにする。
安全性検討事項	重篤な感染症（肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）、結核、遅発性過敏症、重篤な血液障害、抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群、脱髄疾患、肝機能障害、重篤な infusion reaction、間質性肺炎、横紋筋融解症、悪性腫瘍、小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現
具体的な方法	本剤納入時に医薬情報担当者が提供・説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	平成 27 年 8 月 24 日～継続中

表 6 適正使用に関する納入前の確実な情報提供の概要

適正使用に関する納入前の確実な情報提供	
目的	本剤の適正使用を促進し、安全性を確保する。
安全性検討事項	重篤な感染症（肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）、結核、遅発性過敏症、重篤な血液障害、抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群、脱髄疾患、肝機能障害、重篤な infusion reaction、間質性肺炎、横紋筋融解症、B 型肝炎の再活性化、抗体産生、悪性腫瘍、腸狭窄症、腸閉塞、小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現
具体的な方法	医療機関より卸が本剤の初回発注を受けた場合に、発注元の医療機関に対して、添付文書等の適正使用に関する情報を提供した後に、卸に本剤納品を指示する。
実施期間	平成 27 年 8 月 24 日～継続中

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. 安全性検討事項

特定使用成績調査の安全性解析対象症例 255 例における副作用発現割合は 28.2% (72/255 例) であり、承認時までの国内臨床試験 (TA-650-23 試験) における副作用発現割合 66.7% (12/18 例) を上回ることにはなかった。発現した主な副作用は、注入に伴う反応 11 例、帯状疱疹 6 例並びに上咽頭炎及び肺炎各 5 例であった。

安全性検討事項のうち、特定使用成績調査で検討した本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用 (定義は別添 2 参照) の発現状況は表 7 のとおりであった。特定使用成績調査で認められた検討事項に関連する副作用は、いずれも TA-650-23 試験では認められなかった副作用であった。その理由として、TA-650-23 試験では例数が少なく、観察期間 (54 週間) も特定使用成績調査の 2 年間よりも短かったことから副作用として検出されていなかったものと判断した。副作用が認められた検討事項の各リスクについては、添付文書等で注意喚起済みであり、発現数の増加傾向も認められないことから、追加の対応が必要となる新たな問題はないと判断した。重要な潜在的リスクに関しては、「悪性腫瘍」として胃癌、膵癌、肺の悪性新生物が各 1 例認められたが、いずれも本剤との関連性は明確にはならなかった。「腸狭窄症、腸閉塞」は腸管型と血管型の複合型 1 例に認められ、担当医師からは原疾患由来の治癒部分を原因とする癒痕性狭窄を起こしたことに由来すると報告された。腸管狭窄及び腸閉塞は添付文書の「その他の副作用」の項に記載し、注意喚起済みである。

表 7 特定使用成績調査における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	255 例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
重要な特定されたリスク		
重篤な感染症	24 (9.4)	—
結核	2 (0.8)	0
遅発性過敏症	0	0
重篤な血液障害	0	—
抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群	0	0
脱髄反応	0	0
肝機能障害	1 (0.4)	1 (0.4)
重篤な infusion reaction	3 (1.2)	—
間質性肺炎	4 (1.6)	0
横紋筋融解症	0	0
B 型肝炎の再活性化	0	0
重要な潜在的リスク		
悪性腫瘍	3 (1.2)	0
腸狭窄症、腸閉塞	1 (0.4)	0

—：検討事項の対象外

MedDRA/J version 25.0

なお、特定使用成績調査の安全性検討事項とされなかった重要な特定されたリスク「抗体産生」及び重要な潜在的リスク「小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現」については、以下のとおりであった (それぞれの定義は別添 2 参照)。

- 抗体産生：再審査期間中に関連する副作用が 18 例 18 件収集され、うち 1 例 1 件が特殊型 BD の症例であった。18 例のうち、7 例 8 件に infusion reaction が認められ (2 例 2 件が重篤)、4 例 4 件で効果減弱が認められた。抗体産生については、添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載し、注意喚起済みである。
- 小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現：再審査期間中に関連する副作用として、

特殊型 BD 以外の適応で使用された症例に 1 例のリンパ節結核が収集された。1 歳時に BCG²⁾ ワクチンの接種歴があり、3 歳から[]に対して本剤を使用し、初回投与から約 3 年半後に[]の培養検査結果から、BCG 菌感染と診断された症例であった。BCG 接種から長期間経過後に認められた症例であり、生ワクチン接種との経時的な関連性は認められなかった。本剤治療中の生ワクチンの接種を避けることについては、添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載し、注意喚起済みである。

また、本剤の承認時の審査報告書³⁾にて製造販売後調査で検討することとされた、各病型の安全性、増量が行われた症例の安全性については表 8 のとおりであった。

表 8 特定使用成績調査におけるその他の検討事項の影響

安全性解析対象症例数			255 例	
検討事項			症例数	副作用発現症例数（発現割合%）
病型※	腸管型		171	51 (29.8)
	神経型	全体	49	14 (28.6)
		急性型	19	5 (26.3)
		慢性進行型	32	9 (28.1)
	血管型	全体	51	12 (23.5)
		動脈病変	32	5 (15.6)
		静脈病変	28	10 (35.7)
増量	あり		80	14 (17.5)
	なし		175	58 (33.1)

※：病型の重複あり

病型別の安全性

腸管型、神経型、血管型の各病型で副作用発現割合が大きく異なることはなかった。血管型のうち、静脈病変の集団では、動脈病変の集団と比べて副作用発現割合が高かったが、症例数が少なく、明確な理由は明らかにならなかった。

増量が行われた症例の安全性

増量が行われた集団の副作用発現割合は、行われなかった集団の副作用発現割合と比べて高くなることはなかった。

その他、新たな対応が必要となるような安全性に影響を及ぼすと考えられる要因は明らかにならなかった。

以上の検討から、特殊型 BD 患者の安全性について、特段の問題は認められず、現時点で新たな注意喚起は不要と考える。

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、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 1,288 例 1,690 件、予測できない重篤な副作用は 814 例 1,000 件、予測できない非重篤な副作用は 399 例 494 件であった（今回の再審査対象以外の効能目的で使用された症例を含む）。なお、本剤によると疑われる感染症の報告はなかった。

²⁾ Bacillus Calmette-Guerin

³⁾ 平成 27 年 8 月 13 日付け「レミケード点滴静注用 100」審査報告書

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、主な（基本語別で総数 10 件以上）副作用は表 9 のとおりであった。再審査対象効能で使用された症例も含め、いずれの副作用に関しても原疾患、併用薬等本剤以外の複数の要因が考えられる、又は情報不足により評価が困難等で、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。なお、因果関係が否定できない症例が集積したことを踏まえ、再審査申請後の令和 8 年 4 月に添付文書の「重大な副作用」の項に自己免疫性肝炎を追記し、注意喚起を行っている（令和 8 年 4 月 21 日付け医薬安発 0421 第 1 号「使用上の注意」の改訂について）に基づく対応）。

表 9 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別）

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	1,177	1,494	814	1,000	399	494
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）※	421	472	412	459	12	13
乳癌	19	19	19	19	0	0
結腸癌	29	30	29	30	0	0
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	23	23	23	23	0	0
ホジキン病	16	16	16	16	0	0
リンパ腫	30	30	30	30	0	0
悪性新生物	18	18	18	18	0	0
直腸癌	12	12	12	12	0	0
肺の悪性新生物	23	23	23	23	0	0
リンパ増殖性障害	68	68	66	66	2	2
血管障害	52	57	45	49	7	8
ベーチェット症候群	17	17	17	17	0	0
胃腸障害	90	111	58	70	33	41
潰瘍性大腸炎	15	16	15	16	0	0
クローン病	18	18	16	16	2	2
皮膚および皮下組織障害	78	79	23	23	55	56
壊疽性膿皮症	10	10	9	9	1	1
皮膚障害	32	33	0	0	32	33
腎および尿路障害	91	98	56	61	35	37
IgA 腎症	29	29	19	19	10	10
尿細管間質性腎炎	12	12	11	11	1	1
腎機能障害	19	19	4	4	15	15
一般・全身障害および投与部位の状態	178	185	32	34	146	151
状態悪化	8	10	5	7	3	3
薬剤逆説反応	33	33	3	3	30	30
体調不良	10	10	2	2	8	8
有害事象	38	38	4	4	34	34
副作用	28	28	0	0	28	28
外科および内科処置	50	58	46	53	5	5
外科手術	13	13	12	12	1	1

表中の数字は今回の再審査対象以外の効能目的で使用された症例の副作用を含み、今回の再審査対象効能に限定した場合の副作用は、45 例 60 件（重篤 37 例 39 件、非重篤 11 例 21 件であり、総数 2 件以上の副作用は悪性腫瘍 14 例 14 件、ベーチェット症候群 9 例 9 件、体調不良 2 例 2 件）である。

※：悪性腫瘍及び悪性リンパ腫として添付文書で注意喚起済みであるが、関連性が不明であることから、予想できない副作用に含められた。

MedDRA/J version 28.0

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 252 例のうち、病型別の有効性評価全般改善度⁴⁾、内視鏡所見又は画像所見、髄液検査、炎症マーカーは表 10 から表 13 のとおりであった。承認までの臨床試験では臨床症状、画像所見及び検査値に基づく評価において、著効となった症例の割合（著効とするための各評価項目の定義は別添 3 参照）で評価されており、患者背景等の違いから直接の比較は困難であるが、全般改善度評価において本剤の承認後の有効性に懸念は認められなかった。髄液検査及び炎症マーカー検査については、全般改善度に比べて改善症例の割合は低い、本剤投与前時点から正常値である症例も含まれたことによる影響と考えられた。

表 10 本剤投与後の臨床評価（腸管型）

項目	評価時期	評価 症例数	改善			不変	悪化
				症状消失	症状あり		
全般 改善度	14 週後	142 [※]	99 (70.2)	67 (47.2)	32 (22.5)	27 (19.1)	15 (10.6)
	6 カ月後	141 [※]	101 (72.1)	66 (46.8)	35 (24.8)	27 (19.3)	12 (8.6)
	1 年後	131	98 (74.8)	73 (55.7)	25 (19.1)	28 (21.4)	5 (3.8)
	2 年後	110	84 (76.4)	57 (51.8)	27 (24.5)	19 (17.3)	7 (6.4)
	最終評価時	139 [※]	95 (68.8)	66 (47.5)	29 (20.9)	27 (19.6)	16 (11.6)
内視鏡 検査	6 カ月後	38	28 (73.7)	12 (31.6)	16 (42.1)	5 (13.2)	4 (10.5)
	1 年後	25	19 (76.0)	15 (60.0)	4 (16.0)	2 (8.0)	4 (16.0)
	2 年後	11	10 (90.9)	5 (45.5)	5 (45.5)	0	1 (9.1)
	最終評価時	74	57 (77.0)	35 (47.3)	22 (29.7)	9 (12.2)	6 (8.1)
承認時までの臨床試験（TA-650-23 試験）							
病型	評価時期	評価 症例数	著効	臨床症状		内視鏡検査	
腸管型	14 週後	11	6 (54.5)	4 (36.4)		9 (81.8)	
	30 週後	11	6 (54.5)	7 (63.6)		9 (81.8)	
	54 週後	10	6 (60.0)	8 (80.0)		8 (80.0)	

表中の数字は例数（割合%）を示す。

※：評価例数に判定不能 1 例を含む。当該 1 例は割合算出では除外された。

表 11 本剤投与後の臨床評価（神経型（急性型））

評価項目		評価時期	評価 症例数	改善			悪化	
				症状消失	症状あり	不変		
全般改善度		14 週後	16	16 (100)	4 (25.0)	5 (31.3)	7 (43.8)	0
		6 カ月後	17	16 (94.1)	5 (29.4)	4 (23.5)	7 (41.2)	1 (5.9)
		1 年後	15	14 (93.3)	8 (53.3)	3 (20.0)	3 (20.0)	1 (6.7)
		2 年後	12	12 (100)	7 (58.3)	3 (25.0)	2 (16.7)	0
		最終評価時	14	14 (100)	7 (50.0)	3 (21.4)	4 (28.6)	0
画像所見 (頭部 MRI)		6 カ月後	6	5 (83.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)
		1 年後	4	4 (100)	2 (50.0)	2 (50.0)	0	0
		2 年後	0	0	0	0	0	0
		最終評価時	9	9 (100)	4 (44.4)	0	5 (55.6)	0
髄液 検査	細胞数 ※	6 カ月後	2	1 (50.0)				1 (50.0)
		1 年後	4	2 (50.0)				2 (50.0)
		2 年後	0	0				0
		最終評価時	8	7 (87.5)				1 (12.5)
	IL-6 濃度※	6 カ月後	1	0				1 (100)
		1 年後	4	2 (50.0)				2 (50.0)
		2 年後	0	0				0
		最終評価時	7	5 (71.4)				2 (28.6)

⁴⁾ 評価担当医が、各特殊病変の症状を総合的に考慮し、初回投与前と比較して改善（症状消失、症状あり）、不変、悪化、判定不能で評価された。なお、神経型及び血管型は持続進行性であり、発作が認められないこと又は再発の抑制が有効と考えられることから、不変についても改善に含められた（検査値以外の他の指標についても同様とされた）。

承認時までの臨床試験（TA-650-23 試験）							
病型	評価時期	評価 症例数	著効	臨床症状	頭部 MRI	髄液中細胞数	髄液中 IL-6 濃度
急性型	14 週後	2	0	1	1	2	1
	30 週後	1	0	0	0	1	1
	54 週後	1	0	0	0	1	1

MRI：磁気共鳴画像、IL：インターロイキン

表中の数字は例数（割合%）を示す。

※：投与前値から減少した場合を改善とした。

表 12 本剤投与後の臨床評価（神経型（慢性進行型））

評価項目	評価時期	評価 症例数	改善				悪化
				症状消失	症状あり	不変	
全般改善度	14 週後	30	28 (93.3)	5 (20.0)	7 (23.3)	16 (53.3)	2 (6.7)
	6 カ月後	31	27 (90.0)	5 (16.7)	6 (20.0)	16 (53.3)	3 (10.0)
	1 年後	30	29 (96.7)	5 (16.7)	5 (16.7)	19 (63.3)	1 (3.3)
	2 年後	23	23 (100)	5 (21.7)	6 (26.1)	12 (52.2)	0
	最終評価時	28	28 (100)	6 (21.4)	5 (17.9)	17 (60.7)	0
画像所見 （頭部 MRI）	6 カ月後	10	9 (90.0)	0	2 (20.0)	7 (70.0)	1 (10.0)
	1 年後	12	10 (83.3)	0	2 (16.7)	8 (66.7)	2 (16.7)
	2 年後	3	3 (100)	0	1 (33.3)	2 (66.7)	0
	最終評価時	20	19 (95.0)	0	3 (15.0)	16 (80.0)	1 (5.0)
髄液検査 IL-6 濃度*	6 カ月後	5	4 (80.0)				1 (20.0)
	1 年後	6	4 (66.7)				2 (33.3)
	2 年後	3	3 (100)				0
	最終評価時	12	11 (91.7)				1 (8.3)

承認時までの臨床試験（TA-650-23 試験）

病型	評価時期	評価 症例数	著効	臨床症状	頭部 MRI	髄液中 IL-6 濃度
慢性進行型	14 週後	1	1	1	1	1
	30 週後	1	1	1	1	1
	54 週後	1	1	1	1	1

MRI：磁気共鳴画像、IL：インターロイキン

表中の数字は例数（割合%）を示す。

※：投与前値から減少した場合を改善とした。

表 13 本剤投与後の臨床評価（血管型）

評価項目	評価時期	評価 症例数	改善				悪化
				症状消失	症状あり	不変	
全般改善度	14 週後	40	37 (94.9)	19 (47.5)	8 (20.0)	10 (25.0)	2 (5.0)
	6 カ月後	43	42 (97.7)	20 (46.5)	8 (18.6)	14 (32.6)	0
	1 年後	40	39 (97.5)	16 (40.0)	6 (15.0)	17 (42.5)	1 (2.5)
	2 年後	27	26 (96.3)	11 (40.7)	4 (14.8)	11 (40.7)	1 (3.7)
	最終評価時	36	33 (91.7)	16 (44.4)	3 (8.3)	14 (38.9)	3 (8.3)
画像所見※1 （PET/CT 又は 造影 CT）	6 カ月後	13	13 (100)	4 (30.8)		9 (69.2)	0
	1 年後	12	12 (100)	5 (41.7)		7 (58.3)	0
	2 年後	4	4 (100)	1 (25.0)		3 (75.0)	0
	最終評価時	20	19 (95.0)	9 (45.0)		10 (50.0)	1 (5.0)
炎症マーカー※2	CRP	6 カ月後	32	17 (53.1)			15 (46.9)
		1 年後	32	16 (50.0)			16 (50.0)
		2 年後	27	14 (51.9)			13 (48.1)
		最終評価時	36	18 (50.0)			18 (50.0)
	ESR	6 カ月後	14	14 (100)			0
		1 年後	14	9 (64.3)			5 (35.7)
		2 年後	12	8 (66.7)			4 (33.3)
		最終評価時	16	11 (68.8)			5 (31.3)

承認時までの臨床試験（TA-650-23 試験）							
病型	評価時期	評価 症例数	著効	臨床症状	画像所見	CRP 減少	ESR 減少
血管型	14 週後	4	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)
	30 週後	4	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)
	54 週後	4	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)

PET：ポジトロン放出断層撮影、CT：コンピュータ断層撮影、CRP：C-反応性タンパク、ESR：赤血球沈降速度

表中の数字は例数（割合%）を示す。

※1：改善（症状消失）、改善（症状あり）はまとめて改善とされた。

※2：投与前値から減少した場合を改善とした。

また、承認時の審査報告書³⁾にて製造販売後調査で検討することとされた、増量が行われた症例の有効性は表 14 のとおりであった。承認までの臨床試験（TA-650-23 試験）では増量後（腸管型 3 例）に著効を達成した症例は認められなかったが、特定使用成績調査においては増量後に改善率が向上する傾向が認められたことから、増量を行った場合の有効性に懸念はないと判断した。

表 14 増量症例の有効性評価（腸管型・神経型・血管型）

評価対象疾患		全般改善度					
病型	評価時期	評価 症例数	改善		不変	悪化	改善率※1
			症状消失	症状あり			
腸管型	増量直前※2	59	8 (13.8)	15 (25.9)	15 (25.9)	20 (34.5)	23 (39.7)
	8 週後※2	55	17 (31.5)	16 (29.6)	13 (24.1)	8 (14.8)	33 (61.1)
	6 カ月後	46	20 (43.5)	7 (15.2)	16 (34.8)	3 (6.5)	27 (58.7)
	1 年後	40	19 (47.5)	7 (17.5)	13 (32.5)	1 (2.5)	26 (65.0)
	2 年後	7	4 (57.1)	1 (14.3)	2 (28.6)	0	5 (71.4)
	最終評価時	52	18 (34.6)	11 (21.2)	17 (32.7)	6 (11.5)	29 (55.8)
神経型	増量直前※2	15	0	4 (28.6)	8 (57.1)	2 (14.3)	12 (85.7)
	8 週後	13	1 (7.7)	4 (30.8)	8 (61.5)	0	13 (100)
	6 カ月後	11	1 (9.1)	4 (36.4)	6 (54.5)	0	11 (100)
	1 年後	8	1 (12.5)	2 (25.0)	5 (62.5)	0	8 (100)
	2 年後	1	0	1 (100)	0	0	1 (100)
	最終評価時	12	1 (8.3)	3 (25.0)	8 (66.7)	0	12 (100)
血管型	増量直前	10	4 (40.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	8 (80.0)
	8 週後	8	5 (62.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	0	8 (100)
	6 カ月後	6	4 (100)	0	2 (33.3)	0	6 (100)
	1 年後	4	2 (50.0)	1 (25.0)	0	1 (25.0)	3 (75.0)
	2 年後	0	—	—	—	—	—
	最終評価時	7	4 (57.1)	0	2 (28.6)	1 (14.3)	6 (85.7)

※1：腸管型は改善症例とその割合（%）、神経型及び血管型は改善症例及び不変症例とその割合（%）

※2：評価例数に判定不能 1 例を含む。当該 1 例は割合の算出には含めていない。

その他、新たな対応が必要となるような有効性に影響を及ぼすと考えられる要因は明らかにならなかった。

以上の検討から、本剤の使用実態下における有効性について、新たな懸念はないと判断した。また、各病型における長期使用時の有効性についても確認されたことから、「長期使用時の有効性（腸管型、神経型、血管型 BD）」を有効性に関する検討事項から削除することは可能と考える。

6. 措置報告及び研究報告

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 22 件、

研究報告は 35 件であった（表 15）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 15 措置報告及び研究報告の概要

措置報告※	① 以下の追記に関する CCDS の改訂 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] ② 以下の追記に関する米国添付文書の改訂 乳児の生ワクチン接種に関する注意喚起（米国、平成 29 年 3 月）、ワクチン接種に関する情報（米国、令和 2 年 5 月） ③ 米国及び台湾添付文書の改訂（子宮頸癌及び子宮内曝露を受けた乳児の無顆粒球症の追記並びに「注入中や注入後の心血管及び脳血管の反応」の項の設定）と米国の患者向け治療ガイドの更新（米国、2 件、平成 29 年 11 月～平成 30 年 4 月） ④ 以下の追記に関する欧州添付文書の改訂又は改訂勧告 帝王切開、早産、胎内発育遅延、低出生体重のリスク（英国、平成 30 年 2 月）、ワクチン接種に関する情報（英国、平成 30 年 6 月）、急性汎発性発疹性膿疱症、苔癬様反応（米国・英国、2 件、平成 31 年 1 月～同年 4 月）、脳血管発作（オランダ、令和元年 12 月）、カポジ肉腫（オランダ、令和 2 年 8 月）、子宮内曝露を受けた乳児への生ワクチン接種に関する注意（フランス、令和 3 年 5 月）、脂質異常症（オランダ、令和 3 年 8 月）、添加剤ポリソルベート 80 によるアレルギー反応（オランダ、令和 7 年 6 月） ⑤ オーストラリアの製品情報の更新（菌状息肉症の追記）（オーストラリア、平成 30 年 12 月） ⑥ 以下の追記に関する台湾添付文書の改訂 中等度又は重度の心不全患者には禁忌である旨、及びワクチン接種に関する情報（台湾、令和 2 年 11 月）、高用量又は頻回投与による感染症リスク、子宮内曝露を受けた乳児への生ワクチン接種並びに再投与後の注射部位反応及び遅発性反応（台湾、令和 3 年 9 月） ⑦ 欧州・オーストラリア・台湾添付文書の改訂（子宮内曝露又は母乳を介して本剤への曝露を受けた乳児の生ワクチン接種に関する注意喚起の追記）、各国での当該内容の医療従事者に対する注意喚起、及びリスク管理計画の改訂（オランダ・ドイツ・フランス・オーストラリア・台湾・米国、令和 4 年 3 月～令和 6 年 10 月） ⑧ 治験薬概要書の改訂 [REDACTED] [REDACTED]
研究報告※	① IFN 又はアダリムマブ投与による重篤感染症発現リスクの増加（平成 27 年 10 月） ② TNFα 阻害薬による以下のリスクの増加 結核（2 件、平成 27 年 11 月、平成 30 年 1 月）、曝露した妊婦の重大な先天異常、早産（平成 27 年 3 月、同年 11 月）、皮膚扁平上皮癌（平成 28 年 3 月）、NMSC 既往歴のある RA 患者における、MTX と併用した場合の NMSC 再発（平成 28 年 4 月）、IBD 患者での低出生体重、早産、帝王切開（平成 28 年 9 月） ③ 以下のリスクの増加 感染症（4 件、平成 28 年 1 月～平成 30 年 9 月）、多形性神経膠芽細胞腫（平成 28 年 5 月、同年 6 月）、結核（平成 28 年 6 月）、RA 患者における重篤な感染症、悪性リンパ腫、重篤な有害事象、感染症による入院、間質性肺疾患、MTX 併用時の癌、濾胞性リンパ腫（8 件、平成 28 年 8 月～令和 4 年 2 月）、乾癬患者における重篤な有害事象、感染症発現・再発、重篤な感染症（4 件、平成 28 年 12 月～令和 2 年 3 月）、高齢者のニューモシスチス肺炎（平成 29 年 7 月）、CD 患者における、重篤な感染症、血液学的疾患及び免疫調整薬併用時の感染症（2 件、平成 28 年 4 月～平成 29 年 11 月）、抗ヒスタミン薬との併用による注入に伴う反応（平成 29 年 12 月）、乾癬様疾患（平成 30 年 7 月）、多発性硬化症（平成 30 年 11 月）、潰瘍性大腸炎患者における重篤な感染症（令和 2 年 2 月） ④ RA 患者の基底細胞癌発現リスクにおける、年齢と性別の関連性（平成 28 年 12 月） ⑤ モノクローナル抗体が結核発現のリスク因子である（平成 29 年 8 月） ⑥ IFN 及びリツキシマブによる過敏症反応の発現リスク増加（平成 29 年 10 月）

※：特に断りのない限り、IFN を対象とする。

CCDS：企業中核データシート、Ig：免疫グロブリン、IFN：インフリキシマブ、TNF α ：腫瘍壊死因子- α 、NMSC：非黒色腫性皮膚癌、MTX：メトトレキサート、IBD：炎症性腸疾患、RA：関節リウマチ、CD：クローン病

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。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画（今回の再審査対象に限る。）については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上

今回の再審査対象以外の効能・効果に関する情報

承認の 効能・効果	A) 既存治療で効果不十分な下記疾患 ① 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ② ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 ③ 尋常性乾癬、乾癬性関節炎※、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 ④ 強直性脊椎炎 ⑤ 川崎病の急性期 B) 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 C) 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	<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。 <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。
承認年月日	1. 平成 14 年 1 月 17 日（効能 B（治療の効能として）で初回承認。） 2. 平成 15 年 7 月 17 日（効能追加：A①（関節リウマチとして）） 3. 平成 19 年 1 月 26 日（効能追加：A②）

	4. 平成 19 年 11 月 13 日（効能追加：B（維持療法効能の追加）） 5. 平成 21 年 7 月 7 日（効能追加：A①（関節の構造的損傷の防止の追加）） 6. 平成 22 年 1 月 20 日（効能追加：A③） 7. 平成 22 年 4 月 16 日（効能追加：A④） 8. 平成 22 年 6 月 18 日（効能追加：C） 9. 平成 23 年 8 月 17 日（用量追加：効能 B の効果減弱時の 10 mg/kg への増量可能規定の追加） 10. 平成 27 年 12 月 21 日（効能追加：A⑤） 11. 平成 28 年 5 月 13 日（用量追加：効能 A③の「なお、」以降の用法の追加） 12. 平成 29 年 5 月 18 日（用量追加：効能 B の効果減弱時の投与間隔短縮可能規定の追加）
再審査期間	1. 10 年 2. 5 年 10 カ月 3. 10 年 4. 1 の残余期間（～平成 24 年 1 月 16 日） 5. 4 年 6. 4 年 7. 10 年 8. 1 の残余期間（～平成 24 年 1 月 16 日） 9. 1 の残余期間（～平成 24 年 1 月 16 日） 10. 10 年 11. なし 12. なし
備考	※：「医薬品の効能又は効果等における関節症性乾癬（乾癬性関節炎）の名称の取扱いについて」（令和 5 年 12 月 22 日付け医薬薬審発 1222 第 5 号／医薬安発 1222 第 2 号）に基づき、令和 6 年 4 月 16 日付けで関節症性乾癬から乾癬性関節炎に変更された。

安全性検討事項の各リスクの定義

安全性検討事項	各リスクの定義において MedDRA を省略し、基本語を PT、器官別大分類を SOC、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。
重篤な感染症	SOC : 「感染症および寄生虫症」に包含される PT のうち、重篤な感染症
結核	PT : 結核、播種性結核
遅発性過敏症	PT : 4 型過敏症、血清病様反応
重篤な血液障害	血球減少を起こす可能性のある事象を血液障害とし、このうち重篤な事象を重篤な血液障害と定義した。
抗 dsDNA 抗体陽性を伴うループス症候群	SMQ : 「全身性エリテマトーデス」(狭域)に包含される PT
脱髄疾患	SMQ : 「脱髄」、「ギラン・バレー症候群」(それぞれ狭域)に包含される PT
肝機能障害	PT : 肝障害、肝機能異常、肝酵素上昇
重篤な infusion reaction	本剤の投与中又は投与終了後 2 時間以内に発現した重篤な事象
間質性肺炎	PT : 間質性肺炎患、肺臓炎、アレルギー性胞隔炎、器質化肺炎
横紋筋融解症	SMQ : 「横紋筋融解症／ミオパチー」(狭域)に包含される PT PT : 血中クレアチンホスホキナーゼ増加のうち重篤な事象
B 型肝炎の再活性化	PT : B 型肝炎、B 型肝炎表面抗原陽性、B 型肝炎再活性化、急性 B 型肝炎、B 型肝炎 DNA 測定陽性、B 型肝炎 DNA 増加、B 型肝炎コア抗体陽性、B 型肝炎表面抗体陽性のうち、B 型肝炎が再活性化した可能性のある症例
抗体産生※	PT : 薬物特異性抗体陽性、薬物特異性抗体、中和抗体 臨床経過からキーワード (ATI 陽性、HACA、抗体産生、中和抗体、抗インフリキシマブ、抗 IFX、ANTIBODY、ANTIBODIES) に該当し、抗体産生に関する検査を実施し陽性を確認した症例
悪性腫瘍	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)」に包含される PT PT : 貪食細胞性組織球症のうち、医学専門家により悪性と疑われた腫瘍
腸狭窄症、腸閉塞	PT : イレウス、痙攣性イレウス、腸閉塞、回腸狭窄、腸管狭窄、直腸狭窄、亜イレウス、小腸狭窄、大腸狭窄
小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現※	以下の条件をいずれも満たす症例 ・年齢が 15 歳未満 (本剤が川崎病の急性期で使用され、年齢が不明の症例も含む) かつ副作用の PT が SOC 「感染症および寄生虫症」に包含される症例 ・生ワクチン接種が確認できる症例のうち、医師が生ワクチン接種に起因する感染症に該当すると判断した症例

MedDRA/J version 25.0、ただし※は MedDRA/J version 28.0

承認時までの臨床試験における著効の定義

病型			著効例の定義（評価時点ですべての項目を満たす）
腸管型			臨床症状：腸管型 BD の臨床症状が消失。 画像所見（内視鏡検査）：投与前と比較して病変部位の潰瘍が治癒又は瘢痕化している。また、新たな活動性病変を認めない。
神経型	急性型	登録時に、急性ないし亜急性に発症した頭痛、発熱、局所神経症状が認められる患者	臨床症状：投与前の急性ないし亜急性に発症した頭痛、発熱、局所神経症状が消失し、評価時点までそれらの症状が発現していない。 画像所見（頭部 MRI）：高信号域が消失し、評価時点まで新たな高信号域を認めない。 髄液中細胞数及び IL-6 濃度：いずれも投与前と比較して数値が低下し、評価時点までその状態が維持されている。
		登録前 1 年間に、2 回以上の急性ないし亜急性に発症した頭痛、発熱、局所神経症状が認められた患者	臨床症状：急性ないし亜急性に発症した頭痛、発熱、局所神経症状が評価時点まで継続して発現していない。 画像所見（頭部 MRI）：評価時点まで継続して新たな高信号域を認めない。 髄液中細胞数及び IL-6 濃度：いずれも、投与前に基準値上限を超える場合は、投与後に改善方向に低下し、評価時点までその状態が維持されている、また、投与前に基準範囲内の場合は、評価時点まで継続して基準範囲外の値に上昇していない。
	慢性進行型		臨床症状：神経型（慢性進行型）BD の臨床症状が、投与前と比較して、評価時点まで継続して悪化を認めない。 画像所見（頭部 MRI）：投与前と比較して、評価時点まで継続して、脳幹部の更なる萎縮を認めない。 髄液中 IL-6 濃度：投与前と比較して数値が低下し、その状態が維持されている。
血管型			臨床症状：血管型 BD の臨床症状が、投与前と比較して、評価時点まで継続して悪化を認めない。 画像所見（PET/CT 等）：投与前と比較して、評価時点まで継続して悪化を認めない。 炎症マーカー（CRP 及び ESR）：いずれも投与前と比較して、数値が低下し、その状態が維持されている。