

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗ヒト TNF $\alpha$  モノクローナル抗体製剤  
インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続 2] 製剤

## インフリキシマブ<sup>®</sup> BS 点滴静注用 100mg「あゆみ」 Infliximab BS for I.V. Infusion 100mg [AYUMI]

剤形	注射剤（凍結乾燥品）
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 <sup>注</sup> 注）注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 パイアル中、インフリキシマブ（遺伝子組換え） [インフリキシマブ後続 2] 100mg を含有
一般名	和名：インフリキシマブ（遺伝子組換え） [インフリキシマブ後続 2] 洋名：Infliximab (Genetical Recombination) [Infliximab Biosimilar 2]
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2017年9月27日 薬価基準収載年月日：2017年11月29日 発売年月日：2017年11月29日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：あゆみ製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	あゆみ製薬株式会社 くすり相談室 TEL：0120-137-413 FAX：0120-431-37 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.ayumi-pharma.com/med">https://www.ayumi-pharma.com/med</a>

本 I F は 2024 年 5 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことをI Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関連する注意	12
VI. 薬効薬理に関する項目	35
1. 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群	35
2. 薬理作用	35
VII. 薬物動態に関する項目	41
1. 血中濃度の推移	41
2. 薬物速度論的パラメータ	48
3. 母集団（ポピュレーション）解析	49
4. 吸収	49
5. 分布	49
6. 代謝	50
7. 排泄	50

8. トランスポーターに関する情報	50
9. 透析等による除去率	50
10. 特定の背景を有する患者	51
11. その他	51
<b>VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	52
1. 警告内容とその理由	52
2. 禁忌内容とその理由	54
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	55
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	55
5. 重要な基本的注意とその理由	55
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	58
7. 相互作用	61
8. 副作用	61
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	68
10. 過量投与	68
11. 適用上の注意	68
12. その他の注意	69
<b>VIII. 非臨床試験に関する項目</b>	72
1. 薬理試験	72
2. 毒性試験	72
<b>IX. 管理的事項に関する項目</b>	73
1. 規制区分	73
2. 有効期間	73
3. 包装状態での貯法	73
4. 取扱上の注意	73
5. 患者向け資材	73
6. 同一成分・同効薬	73
7. 国際誕生年月日	73
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	73
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	74
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	75
11. 再審査期間	75
12. 投薬期間制限に関する情報	75
13. 各種コード	76
14. 保険給付上の注意	76
<b>X I. 文献</b>	77
1. 引用文献	77
2. その他の参考文献	79
<b>X II. 参考資料</b>	80
1. 主な外国での発売状況	80
2. 海外における臨床支援情報	80
<b>X III. 備考</b>	84
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	84
2. その他の関連資料	84

# 略語集

略語	略語内容
6MP (6-MP)	メルカプトプリン水和物
ACR	American College of Rheumatology (米国リウマチ学会)
ACR20	米国リウマチ学会 20%改善基準
ACR50	米国リウマチ学会 50%改善基準
ACR70	米国リウマチ学会 70%改善基準
ADCC	Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity (抗体依存性細胞傷害)
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society
AUC <sub>0-n</sub>	0 時間から n 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC <sub>t</sub>	0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度時間曲線下面積
AZA	Azathioprine (アザチオプリン)
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BMI	Body Mass Index (体格指数)
BSA	Body Surface Area (体表面積)
CD	Crohn's disease (クローン病)
CDAI	Crohn's Disease Activity Index (クローン病の疾患活動性指標)
CDC	Complement-Dependent Cytotoxicity (補体依存性細胞障害)
C <sub>max</sub>	最高血漿中濃度
CRP	C-reactive protein (C 反応蛋白)
DAS28 (ESR)	Disease Activity Score 28 with ESR(28 関節および ESR に基づく疾患活動性スコア )
DMARD	Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (疾患修飾性抗リウマチ薬)
EC <sub>50</sub>	Median Effect Concentration (50%有効濃度)
ECL	Electrochemiluminescence (電気化学発光法)
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate (赤血球沈降速度)
EULAR	European alliance of associations for rheumatology (ヨーロッパリウマチ学会)
Fc	免疫グロブリンの Fc フラグメント
HAQ-DI	Health Assessment Questionair - Disability Index (健康評価質問票を用いた機能障害指数)
STCL	Hepatosplenic T-Cell Lymphoma (肝脾 T 細胞リンパ腫)
ITT	Intention to treat
VIG	Intravenous immunoglobulin (免疫グロブリン静注)
JRA	Juvenile rheumatoid arthritis. (Juvenile idiopathic arthritis;JIA) (若年性特発性関節炎)
K <sub>d</sub>	平衡解離定数
KL-6	間質性肺炎の診断に用いられる血漿蛋白
LOCF	Last Observation Carry Forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (ICH 国際医薬用語集)
mITT	Modified intention to treat
mTNF α	膜結合型 TNF α
MTX	Methotrexate (メトトレキサート)
PASI	Psoriasis Area and Severity Index (乾癬面積・重症度指標)
QOL	quality of life (生活の質)
PCDAI	Pediatric Crohn's disease activity index (小児のクローン病疾患活動性指標)
PUCAI	Pediatric ulcerative colitis activity index (小児の潰瘍性大腸炎疾患活動性指標)
RMP	Risk Management Plan (医薬品リスク管理計画)

略語	略語内容
RA	Rheumatoid Arthritis (関節リウマチ)
SAPHO (症候群)	Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis and Osteitis
SDS	Sodium dodecyl sulfate (ラウリル硫酸ナトリウム)
SF-36	MOS 36-Item Short-Form Health Survey QOL 質問票 (簡易型 36 項目健康調査票)
SLE	Systemic lupus erythematosus (全身性エリテマトーデス)
$t_{1/2}$	半減期
$t_{max}$	最高血漿中濃度到達時間
TNF $\alpha$	Tumor Necrosis Factor - $\alpha$ (腫瘍壊死因子- $\alpha$ )
UC	Ulcerative colitis (潰瘍性大腸炎)
UCAI	Ulcerative colitis activity index
VAS	Visual Analogue Scale
抗 dsDNA 抗体	抗二重鎖 DNA 抗体
レミケード®	レミケード®点滴静注用 100 (本剤の先行バイオ医薬品)

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

インフリキシマブは、関節リウマチ（RA）やクローン病の病態形成に密接に関与している腫瘍壊死因子 $\alpha$ （TNF $\alpha$ ）の作用を阻害するヒト/マウスキメラ型抗ヒト TNF $\alpha$ モノクローナル抗体である。

インフリキシマブは、可溶性 TNF $\alpha$ への結合により TNF $\alpha$ の生物活性を中和し、また TNF $\alpha$ 受容体に結合した TNF $\alpha$ の解離、TNF $\alpha$ 産生細胞に対するアポトーシスの誘導、抗体依存性細胞傷害（ADCC）、補体依存性細胞傷害（CDC）を引き起こすことが考えられている。

インフリキシマブは、米国で開発され、日本においては、2002年5月にクローン病治療薬として先行バイオ医薬品であるレミケード<sup>®</sup>点滴静注用 100（以下、レミケード<sup>®</sup>）が発売された。その後、RA、乾癬、潰瘍性大腸炎などの効能又は効果を取得している。

本剤は Arogen Inc.（本社：韓国デジョン）によりインフリキシマブ製剤のバイオ後続品として創製され、日本において日医工株式会社及びヤクハン製薬株式会社が共同で開発を行った。

本剤は、レミケード<sup>®</sup>と比較し、品質試験及び非臨床試験において高い類似性が認められたこと、国内の健康成人を対象とした単回投与試験において、薬物動態の同等性が確認されたこと、国内の RA 患者を対象とした第Ⅲ相試験において、同等の有効性と同等な安全性プロファイルを有していることが示されたことから、2015年9月、レミケード<sup>®</sup>の効能又は効果のうち、再審査期間が満了しているものを効能又は効果として製造販売承認申請を行った。

2017年9月にインフリキシマブ（遺伝子組換え）〔インフリキシマブ後続2〕として承認を取得し、2017年11月に販売を開始した。2018年12月にあゆみ製薬株式会社はヤクハン製薬株式会社より本品の製造販売承認を承継した。

取得した効能又は効果、用法及び用量は下記の通りである。

	効能又は効果	用法及び用量
2017年 9月	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） ○尋常性乾癬、関節症性乾癬*、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 ○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）	○乾癬 「効果不十分又は効果が減弱した場合の投与量の増量や投与間隔の短縮」が認められていない。 ○クローン病 「効果が減弱した場合の投与間隔の短縮」が認められていない。
2018年 6月	—	○乾癬 効果不十分又は効果が減弱した場合の投与量の増量や投与間隔の短縮 ○クローン病 効果が減弱した場合の投与間隔の短縮
2020年 10月	既存治療で効果不十分な下記疾患 ○ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 ○強直性脊椎炎	

（「V.1. 効能又は効果」、「V.2. 用法及び用量」及び「X.9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容」の項参照）

\*令和5年12月22日付の厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長、医薬安全対策課長通知に基づき、2024年5月に効能・効果のうち「関節症性乾癬」を「乾癬性関節炎」に変更した

本剤は、レミケード<sup>®</sup>が有する、「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」及び「川崎病の急性期」に対する効能又は効果への承認を取得していない。

## 2. 製品の治療学的特性

- インフリキシマブのバイオ後続品で、1 バイアルあたりインフリキシマブ（遺伝子組換え）  
[インフリキシマブ後続2] を100mg 含む凍結乾燥注射剤である。  
(「I.1. 開発の経緯」の項参照)
- レミケード\*とアミノ酸配列（一次構造）及びジスルフィド結合（S-S）の位置が同一である。  
(「II.3. 構造式又は示性式」の項の参照)
- In vitro 試験及びマウス試験において、レミケード\*と同様に、ヒト TNF $\alpha$  に特異的に高い親和性で結合し、  
TNF $\alpha$ の生物活性を抑制することが確認された。  
(「VI.2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- 健康成人男性を対象とした国内臨床薬物動態試験（単回静脈内投与）において、薬物動態学的にレミケード\*と  
同等であることが示された。  
(「VII.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)
- 関節リウマチ患者を対象とした国内第III相試験において、レミケード\*と同等の有効性と同等な安全性  
プロファイルを示すことが確認された。  
(「V.5. (4) 検証的試験」の項参照)
- 重大な副作用として、感染症、結核、重篤な infusion reaction、脱髄疾患、間質性肺炎、肝機能障害、  
遅発性過敏症、抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群、重篤な血液障害、横紋筋融解症などがあ  
らわれることがある。また、主な副作用として、頭痛、気道感染、咽喉頭炎、血尿（尿潜血）、悪心、発  
疹（膿疱性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、小水疱性皮疹、そう痒性皮疹、湿疹、紅斑性皮疹、頭部靴  
糠疹、丘疹、血管炎性皮疹）、自己抗体陽性（抗 DNA 抗体陽性、抗カルジオリピン抗体陽性、抗核抗体陽  
性）、ウイルス感染（帯状疱疹、単純ヘルペス、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ）、発熱等があら  
われることがある。  
(「VIII.8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

医療事故防止を配慮し、バイアルのラベルは副片付にしている。

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	「I.6. RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されてい る資料	有	・医療従事者向け資料:適正使用ガイド (「XIII.2. その他の関連資料」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2024年5月15日時点)

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 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。（「I.6. RMP の概要」の項参照）

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

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】
<ul style="list-style-type: none"> <li>重篤な感染症（肺炎、ニューモシステイス肺炎、敗血症、日和見感染を含む）</li> <li>結核</li> <li>遅発性過敏症</li> <li>重篤な血液障害</li> <li>抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群</li> <li>脱髄疾患</li> <li>肝機能障害</li> <li>重篤な infusion reaction</li> <li>間質性肺炎</li> <li>横紋筋融解症</li> <li>B型肝炎の再活性化</li> <li>抗体産生</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現</li> <li>悪性腫瘍</li> <li>腸狭窄症、腸閉塞（クローン病）</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下での関節リウマチ患者における有効性の情報収集</li> <li>使用実態下でのクローン病患者及び潰瘍性大腸炎患者における有効性の情報収集</li> <li>使用実態下での乾癬患者における有効性の情報収集</li> </ul>		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
<通常の医薬品安全性監視活動> 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の情報を収集、評価
<追加の医薬品安全性監視活動> ・関節リウマチを対象とした使用成績調査 ・クローン病及び潰瘍性大腸炎を対象とした長期の特定使用成績調査 ・乾癬を対象とした長期の特定使用成績調査
有効性に関する調査・試験
・関節リウマチを対象とした使用成績調査 ・クローン病及び潰瘍性大腸炎を対象とした長期の特定使用成績調査 ・乾癬を対象とした長期の特定使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
<通常のリスク最小化活動> ・添付文書による情報提供 ・患者向医薬品ガイドによる情報提供
<追加のリスク最小化活動> ・適正使用に関する納入前の確実な情報提供 ・医療関係者向け資材の作成と提供 ・初回納品前の医療機関に対する調査

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「あゆみ」

#### (2) 洋名

Infliximab BS for I.V. Infusion 100mg [AYUMI]

#### (3) 名称の由来

「バイオ後続品に係る一般的名称及び販売名の取扱いについて（薬食審査発第 0214 号、平成 25 年 2 月 14 日）」に準拠

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

（インフリキシマブ（遺伝子組換え） [インフリキシマブ後続 2]（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

Infliximab (Genetical Recombination) [Infliximab Biosimilar 2] (JAN)

Infliximab (INN)

#### (3) ステム（stem）

モノクローナル抗体（キメラ型）：-mab (-ximab)

### 3. 構造式又は示性式

マウス抗ヒト TNF $\alpha$ モノクローナル抗体の可変部及びヒト IgG<sub>1</sub>の定常部からなるキメラモノクローナル抗体

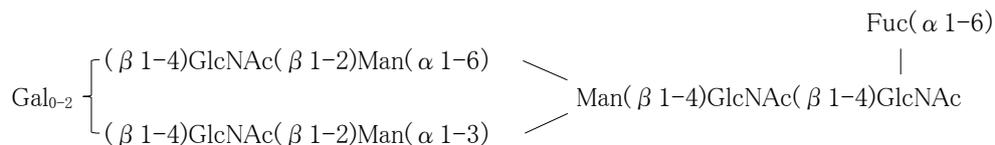
#### ・アミノ酸及びジスルフィド結合

糖鎖結合：H鎖 N<sup>300</sup>

部分的プロセッシング：H鎖 K<sup>450</sup>

ジスルフィド結合：L鎖 Cys<sup>23</sup>-L鎖 Cys<sup>88</sup>、L鎖 Cys<sup>134</sup>-L鎖 Cys<sup>194</sup>、H鎖 Cys<sup>22</sup>-H鎖 Cys<sup>98</sup>、  
H鎖 Cys<sup>147</sup>-H鎖 Cys<sup>203</sup>、H鎖 Cys<sup>264</sup>-H鎖 Cys<sup>324</sup>、H鎖 Cys<sup>370</sup>-H鎖 Cys<sup>428</sup>、  
L鎖 C<sup>214</sup>-H鎖 C<sup>223</sup>、H鎖 C<sup>229</sup>-H鎖 C<sup>229</sup>、H鎖 C<sup>232</sup>-H鎖 C<sup>232</sup>

#### ・主な糖鎖構造



## II. 名称に関する項目

### 4. 分子式及び分子量

H鎖：C<sub>2203</sub>H<sub>3403</sub>N<sub>585</sub>O<sub>682</sub>S<sub>16</sub>

L鎖：C<sub>1028</sub>H<sub>1583</sub>N<sub>279</sub>O<sub>337</sub>S<sub>6</sub>

分子量：約 149,000

### 5. 化学名（命名法）又は本質

インフリキシマブ（遺伝子組換え）〔インフリキシマブ後続2〕は、遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト腫瘍壊死因子αモノクローナル抗体の可変部及びヒトIgG<sub>1</sub>定常部からなる。

インフリキシマブ（遺伝子組換え）〔インフリキシマブ後続2〕は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。インフリキシマブ（遺伝子組換え）〔インフリキシマブ後続2〕は、450個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：NI-071

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

無色～微黄色の澄明又は乳白色を呈する液体

#### (2) 溶解性

該当資料なし

#### (3) 吸湿性

該当資料なし

#### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

#### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

#### (6) 分配係数

該当資料なし

#### (7) その他の主な示性値

pH : 6.9～7.5

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

原薬を-40℃で保存したとき 60 ヶ月安定である。

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

#### 1) 確認試験法

- ① SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動
- ② ペプチドマップ

#### 2) 定量法

紫外可視吸光度測定法（280nm 及び 320nm におけるタンパク質濃度を測定）

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

凍結乾燥品。用時、日局注射用水で溶解し、日局生理食塩液で希釈して用いる注射剤である。

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg「あゆみ」
外観	
性状	白色の塊又は粉末(凍結乾燥ケーキ)
pH	溶解時(溶媒:日局注射用水)のpH:6.9~7.5
浸透圧比	溶解時(溶媒:日局注射用水)の浸透圧比:0.5~0.7

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

#### (5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類:窒素置換・バイアル内陰圧

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加物

販売名	インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg「あゆみ」	
成分・含量 (1バイアル中)	有効成分	インフリキシマブ(遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続2] 100mg
	添加剤	精製白糖 : 500mg
		ポリソルベート80 : 0.5mg
		リン酸二水素ナトリウム : 2.65mg
		リン酸水素二ナトリウム二水和物 : 5.89mg

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

## (3) 熱量

該当資料なし

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

半透明の微粒子

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験 <sup>1)</sup>		5±3℃	20mL 無色ガラスバイアル	60ヵ月	規格内
加速試験 <sup>1)</sup>		25±2℃、60±5%RH		12ヵ月	規格内
苛酷試験 <sup>1)</sup>	熱	50±2℃、60±5%RH		6ヵ月	規格内
	光	総照度 120 万 lux・hr 以上及び 総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m <sup>2</sup> 以上		—	規格内

試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験、溶状、浸透圧、水分、エンドトキシン<sup>#</sup>、不溶性異物<sup>#</sup>、  
不溶性微粒子<sup>#</sup>、無菌試験<sup>#</sup>、定量法、生物活性（<sup>#</sup>：苛酷試験では実施せず）

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

## 1) 調製法

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

2) 溶解後の安定性<sup>1)</sup>

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
溶解後の 安定性	注射用水で溶解 (10mg/mL)、25±2℃	20mL	24 時間	規格内
	生理食塩水で溶解 (10mg/mL)、25±2℃	無色ガラスバイアル		規格内
	注射用水で溶解後 (10mg/mL)、 生理食塩水で希釈 (4mg/mL)、25±2℃	ポリエチレンバッグ		規格内
	注射用水で溶解後 (10mg/mL)、 生理食塩水で希釈 (0.4mg/mL)、25±2℃			規格内

試験項目：溶状、確認試験、pH、純度試験、定量法、生物活性

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

## 9. 溶出性

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

##### 10. 容器・包装

###### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

###### (2) 包装

100mg×1 バイアル

###### (3) 予備容量

該当資料なし

###### (4) 容器の材質

バイアル : ホウケイ酸ガラス

ゴム栓 : 塩化ブチル

キャップ : アルミキャップ

外箱 : 紙箱

##### 11. 別途提供される資材類

該当しない

##### 12. その他

特になし

# V. 治療に関する項目

## 1. 効能又は効果

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）
- 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、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
- 強直性脊椎炎
- 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り）  
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り）

### <解説>

関節リウマチ、乾癬、潰瘍性大腸炎、クローン病、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎及び強直性脊椎炎のいずれの疾患においても病態形成に TNF $\alpha$  が関与していると考えられており、本剤は品質試験、非臨床試験において、TNF $\alpha$  活性を抑える薬理作用が TNF $\alpha$  阻害剤であるレミケード\*と同等であることが確認された。更に臨床試験においても関節リウマチに対する有効性がレミケード\*と同等であることを判断した。

以上の結果を基に、本剤の効能又は効果として、レミケード\*の再審査期間が終了した疾患を設定した。

## 2. 効能又は効果に関連する注意

### 5. 効能又は効果に関連する使用上の注意

#### <関節リウマチ>

5.1 過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬（メトトレキサート製剤を含む）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与を行うこと。また、メトトレキサート製剤に本剤を上乗せすることのリスク・ベネフィットを判断した上で使用すること。

#### <ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

5.2 過去の治療において、他の薬物療法（シクロスポリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

#### <乾癬>

5.3 過去の治療において、既存の全身療法（紫外線療法を含む）等の適切な治療を行っても、皮疹が体表面積の10%以上に存在する場合、もしくは難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する場合に本剤の投与を行うこと。

#### <強直性脊椎炎>

5.4 過去の治療において、他の薬物療法（非ステロイド性抗炎症剤等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

#### <クローン病>

5.5 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。

## V. 治療に関する項目

### <潰瘍性大腸炎>

5.6 過去の治療において、他の薬物療法(5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等)等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。寛解維持効果は確認されていないため、寛解導入後には本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替えを考慮すること。

### <解説>

「効能又は効果」の項において、「既存治療で効果不十分な下記疾患」等の記載があり、それらをより明確にするため具体的に記載した。

なお、本剤は、先行バイオ医薬品(レミケード®)が有する効能又は効果のうち、下記疾患に対する承認を取得していない。

既存治療で効果不十分な下記疾患

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

## 3. 用法及び用量

### (1) 用法及び用量の解説

#### <関節リウマチ>

通常、インフリキシマブ(遺伝子組換え)[インフリキシマブ後続2]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)[インフリキシマブ後続2]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)[インフリキシマブ後続2]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)[インフリキシマブ後続2]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。

#### <クローン病>

通常、インフリキシマブ(遺伝子組換え)[インフリキシマブ後続2]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、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1kg当たり10mg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1kg当たり5mg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）〔インフリキシマブ後続 2〕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。

**(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠**

品質特性、薬物動態、薬理作用の比較試験において、本剤と先行バイオ医薬品であるレミケード® は同等であることが示唆された。また、関節リウマチ患者における臨床試験の結果より、本剤とレミケード® の有効性の同等性が示され、安全性についても、レミケード® と本剤の安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった。以上のことから、レミケード® の有する用法・用量を本剤の用法・用量に外挿することは妥当と判断した。

**4. 用法及び用量に関連する注意****7. 用法及び用量に関連する注意****<効能共通>**

**7.1** 本剤と他の生物学的製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

**<関節リウマチ>**

**7.2** 国内及び海外の臨床試験により、メトトレキサート製剤併用での有効性及び安全性が確認されている。国内臨床試験におけるメトトレキサート製剤の併用量は、6mg/週以上であり、メトトレキサート併用時の本剤に対する抗体の産生率は、メトトレキサート非併用時よりも低かった。なお、メトトレキサート製剤以外の抗リウマチ薬併用の有用性は確立していない。〔8.8、16.1.3 参照〕

**7.3** 初回、2 週、6 週投与までは 10mg/kg 等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること。10mg/kg 等の高用量を初回投与から行うことにより、重篤な感染症の発現頻度が高まったとの報告がある<sup>2)</sup>。

**7.4** 本剤による効果は、通常投与開始から 14 週以内に得られることが確認されている。14 週以内に全く効果が得られない場合や、増量や投与間隔の短縮を行っても効果が得られない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

**7.5** 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗 TNF 製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗 TNF 製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。

**<乾癬>**

**7.6** 初回、2 週、6 週投与までは 10mg/kg 等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること。本剤による効果が全く認められない場合や、増量や投与間隔の短縮を行っても症状の改善が認められない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

**<クローン病>**

**7.7** 本剤を初回投与後、2 週、6 週と投与した後、臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。また、10mg/kg への増量や投与間隔の短縮は、5mg/kg 8 週間隔投与による治療により効果は認められたものの、維持療法中に効果が減弱し、症状の再燃が認められた患者に対して行うこと。増量又は投与間隔の短縮を行っても効果が認められない場合には、他の治療法を考慮すること。

## V. 治療に関する項目

### ＜潰瘍性大腸炎＞

**7.8** 本剤を初回投与後、2 週、6 週と投与した後、8 週時点で臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。

#### ＜解説＞

- 7.2 レミケード<sup>®</sup>の国内外の関節リウマチにおける臨床試験で併用療法の有効性と安全性が確認されている薬剤がメトトレキサートであること、メトトレキサート併用時に本剤に対する抗体産生が低減されること、メトトレキサート以外の抗リウマチ薬との併用の有用性は確立していないことから、本注意を設定した。
- 7.3 関節リウマチ患者を対象に海外で行われたレミケード<sup>®</sup>の市販後臨床試験 (START 試験) において、初回から 10mg/kg を投与された患者では、3mg/kg を投与された患者よりも 22 週での重篤な感染症の発現頻度が有意に高かったとの報告がある<sup>2)</sup>。
- 7.6 10mg/kg までの増量投与が認められている関節リウマチ及びクローン病においては、重篤な感染症の発現頻度が高まるリスクを考慮して、導入期である 0、2、6 週時の増量投与は認められていない。  
本疾患においても同様のリスクは否定できないため、導入期である 0、2、6 週時では増量投与は行わず、6 週投与以後に増量投与を可能とした。また、本剤による効果が全く認められない場合や、増量や投与間隔の短縮を行っても、症状の改善が認められない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考する必要がある。
- 7.7 本剤を 0 週、2 週、6 週と 3 回投与しても効果が認められない場合には、本剤による治療を継続しても改善効果が得られない可能性があるため、他の治療法への切替えを考慮すること。また、増量投与や投与間隔短縮は、5mg/kg の 8 週間隔投与により効果が認められたものの維持効果が減弱し症状の再燃が認められた患者とすべきであり、増量又は投与間隔の短縮を行っても症状の改善が全く認められない患者に対しては、他の治療法を考慮すること。
- 7.8 レミケード<sup>®</sup>の国内の潰瘍性大腸炎における臨床試験で、0 週、2 週、6 週と 3 回の投与を行った後、8 週時点で Mayo スコアを用いて有効性を評価されていたことより、8 週時点において、臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、本剤による治療を継続しても改善効果が得られない可能性があるため、他の治療法への切替えを考慮すること。

## 5. 臨床成績

## (1) 臨床データパッケージ

試験名	試験デザイン	目的	対象	概要
国内第Ⅰ相試験 (NI071C1)  評価資料	単一施設、 ランダム化、 二重盲検、 反復投与、 並行群間比較、 第Ⅰ相試験	<p>【主要目的】 本剤 3mg/kg を 3 回投与したときの安全性について、レミケード®を対照として検討する。</p> <p>【副次目的】 本剤の有効性及び薬物動態について、レミケード®を対照として検討する。</p>	RA 患者 14 例 本剤群：8 例 レミケード®群：6 例	本剤又はレミケード® 3mg/kg を 1 日、2 週、6 週の計 3 回、静脈内投与
国内臨床 薬物動態試験 (071A1)  評価資料	単一施設、 ランダム化、 オープン、 単回投与、 並行群間比較、 第Ⅰ相試験	<p>【主要目的】 本剤とレミケード®との薬物動態の同等性を検討する。</p> <p>【副次目的】 本剤の安全性について、レミケード®を対照として検討する。</p>	健康成人男性 96 例 本剤群：48 例 レミケード®群：48 例	本剤又はレミケード® 3mg/kg を 1 回、静脈内投与
国内第Ⅲ相試験 (NI071F1)  評価資料	第Ⅰ期 (ランダム化から 30 週の投与前まで) 多施設共同、 ランダム化、 二重盲検、 実薬対照、 並行群間比較、 第Ⅲ相試験	<p>【主要目的】 本剤とレミケード®の有効性について、同等性/同質性を検討する。</p> <p>【副次目的】 本剤の安全性についてレミケード®を対照として検討する。また、本剤を 1 年間 (54 週間) 投与したときの安全性を評価する。</p>	RA 患者 242 例 本剤群：126 例 レミケード®群：116 例	本剤又はレミケード® 3mg/kg を 1 日、2 週、6 週、14 週、14 週以降は原則 8 週間隔で 30 週まで静脈内投与 (14 週以降に増量する場合、投与量の上限は、投与間隔が 8 週間であれば 10mg/kg、4 週間であれば 6mg/kg)
	第Ⅱ期 (ランダム化後 30 週の投与以降) 多施設共同、 オープン、 第Ⅲ相試験		RA 患者 242 例 継続 投与群：126 例 切替 投与群：116 例	第Ⅰ期終了後、すべての症例に本剤 3mg/kg を原則 8 週間隔で 54 週まで静脈内投与 (増量する場合、投与量の上限は、投与間隔が 8 週間であれば 10mg/kg、4 週間であれば 6mg/kg)

## V. 治療に関する項目

### (2) 臨床薬理試験

#### 免疫原性試験

##### 1) 国内第Ⅲ相試験における抗薬物抗体陽性率及び中和抗体発現状況<sup>3)</sup>

日本人関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅲ相試験における、本剤又はレミケード®を投与した患者の抗薬物抗体陽性率及び中和抗体発現症例数は以下に示す通りであった。

各測定時点における抗薬物抗体陽性率及び中和抗体発現状況

		本剤群又は継続投与群	レミケード®群又は切替投与群
投与前	抗薬物抗体陽性率※	4.0% (5/126)	6.0% (7/116)
	うち中和抗体発現症例数	2/5	0/7
投与後 14 週	抗薬物抗体陽性率※	25.6% (31/121)	18.3% (20/109)
	うち中和抗体発現症例数	28/31	15/20
投与後 30 週	抗薬物抗体陽性率※	22.0% (24/109)	18.6% (19/102)
	うち中和抗体発現症例数	23/24	17/19
投与後 54 週	抗薬物抗体陽性率※	17.2% (17/99)	22.8% (21/92)
	うち中和抗体発現症例数	16/17	19/21

※ (症例数/解析対象例数)

抗薬物抗体は電気化学発光法 (ECL 法) により測定し、抗薬物抗体陽性と判定された検体については、セルベースアッセイにより中和活性の有無を確認した。

##### 2) 国内臨床薬物動態試験における抗薬物抗体陽性率及び中和抗体発現状況<sup>4)</sup>

日本人健康成人男性被験者を対象とした国内臨床薬物動態試験において、本剤又はレミケード®3mg/kg を単回静脈内投与した 96 例 (各群 48 例) を対象に免疫原性を評価した。その結果、両群ともに時間の経過に伴い抗薬物抗体陽性率が上昇する傾向が認められた。

抗薬物抗体陽性率及び中和抗体発現状況

		本剤群	レミケード®群
投与後 4 週	抗薬物抗体陽性率※	8.3% (4/48)	4.2% (2/48)
	うち中和抗体発現症例数	3/4	1/2
投与後 8 週	抗薬物抗体陽性率※	25.0% (12/48)	14.6% (7/48)
	うち中和抗体発現症例数	9/12	7/7

※ (症例数/解析対象例数)

抗薬物抗体は電気化学発光法 (ECL 法) により測定し、抗薬物抗体陽性と判定された検体については、セルベースアッセイにより中和活性の有無を確認した。

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

## (4) 検証的試験

## 1) 有効性検証試験

## &lt;本剤&gt;

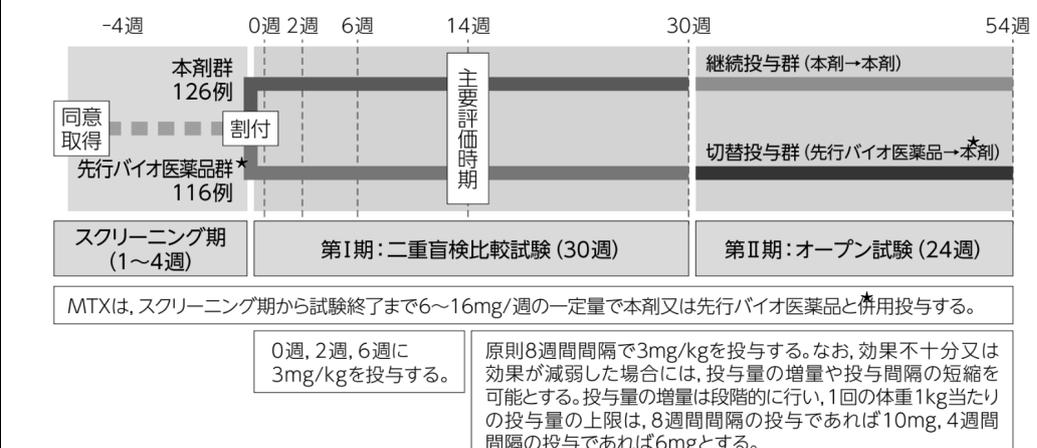
① 国内第 I 相試験 (NI071C1)<sup>5)</sup>

試験デザイン	単一施設、ランダム化、二重盲検、反復投与、並行群間比較、第 I 相試験
目的	<p>【主要目的】</p> <p>メトトレキサート (MTX) に対して効果不十分な関節リウマチ (RA) 患者を対象に本剤 3mg/kg を 3 回投与したときの安全性について、レミケード<sup>®</sup>を対照として検討する。</p> <p>【副次目的】</p> <p>本剤の有効性及び薬物動態について、レミケード<sup>®</sup>を対照として比較検討する。</p>
対象	RA と診断された 20～75 歳の日本人患者 14 例 有効性解析対象集団：本剤 8 例、レミケード <sup>®</sup> 6 例 及び 安全性解析対象集団：本剤 8 例、レミケード <sup>®</sup> 6 例
主な 選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・米国リウマチ学会 (ACR) の分類基準 (1987 年改訂) に従い、RA と診断された患者</li> <li>・20 歳以上 75 歳以下の日本人患者</li> <li>・スクリーニング来院の 3 ヶ月以上前から 6mg/週以上の MTX 治療を受け、忍容性に問題がなく、スクリーニング来院の 4 週間以上前から MTX6～16mg/週の一定用量で治療を受けていた患者</li> <li>・腫脹関節数が 6 ヶ所以上かつ圧痛関節数が 6 ヶ所以上ある患者</li> <li>・以下の 3 項目のいずれかを満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・C-反応性蛋白 (CRP) が 2.0mg/dL 以上、又は赤血球沈降速度 (ESR) が 28mm/hr 以上</li> <li>・手指の X 線検査又は MRI 検査により進行性の骨びらんがある</li> <li>・DAS28-ESR が 3.2 (moderate activity) 以上</li> </ul> </li> </ul>
主な 除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・慢性又は再発性の感染性疾患 (気管支拡張症、副鼻腔炎等)、重篤な感染症 (肝炎、肺炎、敗血症等)、脱髄性疾患 (多発性硬化症等)、うっ血性心不全、リンパ増殖性疾患、骨髄異形性症候群、悪性腫瘍、間質性肺疾患のいずれかを既往又は合併している患者</li> <li>・活動性結核、潜伏性結核、又は結核の既往歴を有する患者</li> <li>・RA 機能障害度分類 ClassIV の患者</li> <li>・重度又はコントロール不良の糖尿病を有する患者</li> <li>・SLE 様症候群を合併し、かつ抗二本鎖 DNA 抗体 (抗 dsDNA 抗体) が陽性である患者</li> <li>・その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験に参加するのに適当でないと判断した患者</li> </ul>
試験方法	スクリーニング期間の後、本剤又はレミケード <sup>®</sup> 3mg/kg を 0 週、2 週、6 週に静脈内投与し、投与後 14 週まで評価及び観察を行った。
主な 評価項目	<p>&lt;安全性&gt;</p> <p>有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、免疫原性評価 (抗薬物抗体の有無)</p> <p>&lt;有効性&gt;</p> <p>1) DAS28-ESR</p> <p>2) DAS28-CRP</p> <p>&lt;薬物動態&gt;</p>

## V. 治療に関する項目

結果	<p>&lt;安全性&gt;</p> <p>有害事象は本剤群の 8 例中 3 例 (37.5%) 及びレミケード*群の 6 例中 2 例 (33.3%) に認められた。</p> <p>副作用は、本剤群の 1 例 (12.5%) 及びレミケード*群の 2 例 (33.3%) に認められた。本剤群の 1 例では大腸炎が報告され、レミケード*群の 1 例では腎盂腎炎及び敗血症が、別の 1 例ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が報告された。</p> <p>重篤な副作用は、本剤群で認められなかったが、レミケード*群の 1 例で腎盂腎炎及び敗血症が認められた。</p> <p>投与中止に至った副作用は認められなかった。</p> <p>&lt;有効性&gt;</p> <p>1) DAS28-ESR</p> <p>投与 14 週時点における DAS28-ESR のベースラインからの変化量の平均値は、本剤群で-2.21、レミケード*群で-2.19 であり、両群間で明らかな違いは認められなかった。</p> <p>2) DAS28-CRP</p> <p>投与 14 週時点における DAS28-CRP のベースラインからの変化量の平均値は、本剤群で-2.09、レミケード*群で-2.22 であり、両群間で明らかな違いは認められなかった。</p> <p>&lt;薬物動態&gt;</p> <p>「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照</p>
----	---

② 国内第Ⅲ相試験 (NI071F1) <sup>3)</sup>

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験
目的	<p><b>【主要目的】</b> メトトレキサート (MTX) に対して効果不十分な関節リウマチ (RA) 患者を対象に、本剤の有効性について、レミケード®との同等性/同質性を検討する。</p> <p><b>【副次目的】</b> 本剤の安全性について、レミケード®を対照として比較検討する。 本剤の1年間 (54週間) の長期投与時の安全性を評価する。</p>
対象	<p>米国リウマチ学会及び欧州リウマチ学会の RA 分類基準 (ACR/EULAR 2010) で RA と診断されており、かつ MTX (上限 16mg/週) が 12 週間投与され、直前 4 週間は 6mg/週以上一定量にて投与されている 20~75 歳の日本人患者 242 例 (有効性解析対象集団 (mITT) : 本剤 123 例、レミケード® 111 例安全性解析対象集団 : 本剤 126 例、レミケード® 116 例)</p>
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・米国リウマチ学会 (ACR) 及び欧州リウマチ学会 (EULAR) の RA 診断基準 (ACR/EULAR 2010) で RA と診断された患者</li> <li>・20 歳以上 75 歳以下の日本人患者</li> <li>・スクリーニング来院の 3 ヶ月前から MTX 治療を受け、スクリーニング来院の 4 週間前から MTX 6~16mg/週の一定用量で治療を受けていた患者</li> <li>・腫脹関節数が 6 ヶ所以上又は圧痛関節数が 6 ヶ所以上ある患者</li> <li>・赤血球沈降速度 (ESR) が 28mm/hr 以上ある患者</li> <li>・DAS28-ESR が 3.2 (moderate activity) 以上ある患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・慢性又は再発性の感染性疾患 (気管支拡張症、副鼻腔炎等)、脱髄性疾患 (多発性硬化症等)、うっ血性心不全、リンパ増殖性疾患、骨髄異形性症候群、悪性腫瘍、間質性肺炎疾患のいずれかを既往又は合併している患者</li> <li>・RA 機能障害度分類 ClassIV の患者</li> <li>・活動性結核、潜伏性結核、又は結核の既往歴を有する患者</li> <li>・RA 及びシェーグレン症候群以外の他の膠原病や炎症関節疾患の既往を有する又は合併している患者</li> <li>・重度又はコントロール不良の糖尿病を有する患者</li> <li>・その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験に参加するのに適当でないと判断した患者</li> </ul>
試験方法	<p>1~4 週間のスクリーニング期間の後、本剤又はレミケード®を下記の方法にて点滴静注した。また、スクリーニング期に使用していた MTX は、試験期間中も同一の用法・用量で投与を継続した (安全性上の理由による減量は可)。</p>  <p>MTXは、スクリーニング期から試験終了まで6~16mg/週の一定量で本剤又は先行バイオ医薬品と併用投与する。</p> <p>0週、2週、6週に 3mg/kgを投与する。</p> <p>原則8週間間隔で3mg/kgを投与する。なお、効果が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を可能とする。投与量の増量は段階的に行い、1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間間隔の投与であれば10mg、4週間間隔の投与であれば6mgとする。</p> <p>★ 先行バイオ医薬品 : レミケード®</p>

V. 治療に関する項目

	安全性解析対象集団			
	項目	本剤群 又は継続投与群 (n=126)	レミケード* 又は切替投与群 (n=116)	
患者背景	年齢[歳] (平均値±標準偏差)	54.0±12.0	53.7±11.9	
	性別 n(%)	男性	18(14.3)	20(17.2)
		女性	108(85.7)	96(82.8)
	体重[kg] (平均値±標準偏差)	54.40±9.69	57.96±12.37	
	MTX 投与量[mg/週] (平均値±標準偏差)	9.4±2.8	9.9±2.7	
	ステロイド投与症例 n(%)	51(40.5)	42(36.2)	
	プレドニゾン 投与症例 n(%)	47(37.3)	38(32.8)	
		投与量[mg/日] (平均値±標準偏差)	4.40±2.07	4.89±2.09
	メチルプレドニゾン 投与症例 n(%)	4(3.2)	4(3.4)	
		投与量[mg/日] (平均値±標準偏差)	2.5±1.0	3.0±1.2
	DAS28-ESR(平均値±標準偏差)	6.12±0.85	5.98±0.78	
	DAS28-CRP(平均値±標準偏差)	5.28±0.93	5.13±0.92	
	28 関節における圧痛関節数(平均値±標準偏差)	10.2±5.4	10.0±5.2	
	68 関節における圧痛関節数(平均値±標準偏差)	15.7±9.2	14.4±7.0	
	28 関節における腫脹関節数(平均値±標準偏差)	10.1±4.8	9.4±4.4	
	66 関節における腫脹関節数(平均値±標準偏差)	14.1±7.3	12.6±5.5	
	患者による疼痛評価-VAS[mm] (平均値±標準偏差)	59.1±24.3	57.2±24.8	
	患者全般活動性評価-VAS[mm] (平均値±標準偏差)	57.3±24.6	55.1±24.6	
	医師による全般活動性評価-VAS[mm] (平均値±標準偏差)	61.3±18.3	57.7±19.5	
	身体機能評価(MHAQ) (平均値±標準偏差)	0.64±0.54	0.54±0.51	
	ESR[mm/hr] (平均値±標準偏差)	52.2±21.8	48.6±21.8	
	CRP[mg/dL] (平均値±標準偏差)	1.927±1.934	1.802±2.497	
	RA 罹患期間 n(%)	3年未満	61(48.4)	63(54.3)
		3年以上 10年未満	39(31.0)	32(27.6)
		10年以上	26(20.6)	21(18.1)
	RA 機能障害分類 n(%)	Class I	23(18.3)	22(19.0)
		Class II	90(71.4)	83(71.6)
		Class III	13(10.3)	11(9.5)
主な評価項目	<有効性>			
	<u>主要評価項目</u>			
	投与開始 14 週時点の DAS28-ESR のベースラインからの変化量			
	<u>副次評価項目</u>			
	第 I 期：・投与開始 30 週時点の DAS28-ESR のベースラインからの変化量			
	・投与開始 14 週、30 週時点の DAS28-CRP のベースラインからの変化量			
	・投与開始 14 週、30 週時点の ACR 達成率 (ACR20、ACR50、ACR70)			
	・ACR コアセット			
	第 II 期：・投与開始 54 週時点の DAS28-ESR/DAS28-CRP のベースラインからの変化量			
	・投与開始 54 週時点の ACR 達成率 (ACR20、ACR50、ACR70)			
・ACR コアセット				
<u>その他の評価項目</u>				
DAS28-ESR スコアの推移等				
<安全性>				
有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、免疫原性評価 (抗薬物抗体の有無)				

<有効性>

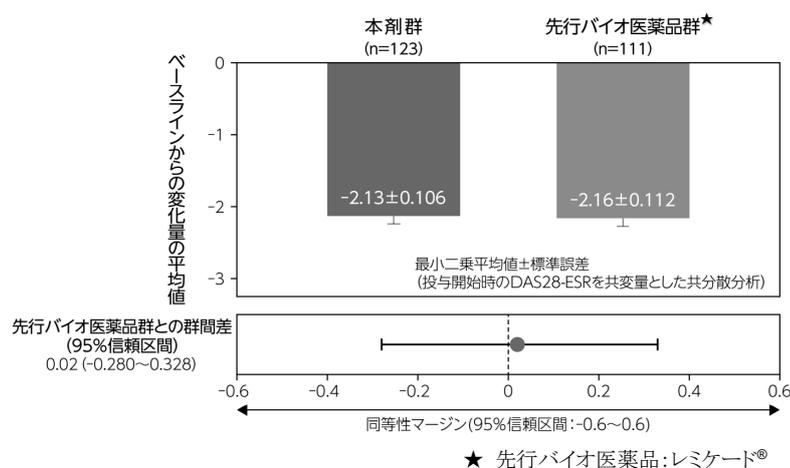
主要評価項目

投与開始 14 週時点の DAS28-ESR のベースラインからの変化量

1) mITT 集団

投与開始 14 週時点における DAS28-ESR のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤群で $-2.13 \pm 0.106$ 、レミケード\*群で $-2.16 \pm 0.112$ であった。両群間の差（95%信頼区間）は $0.02$ （ $-0.280 \sim 0.328$ ）であり、事前に規定した同等性の基準（平均値の差の95%信頼区間が $-0.6 \sim 0.6$ に含まれる）を満たしていることから、本剤はレミケード\*と同等の有効性を有することが示された。

DAS28-ESR のベースラインからの変化量：14 週時点（mITT 集団）

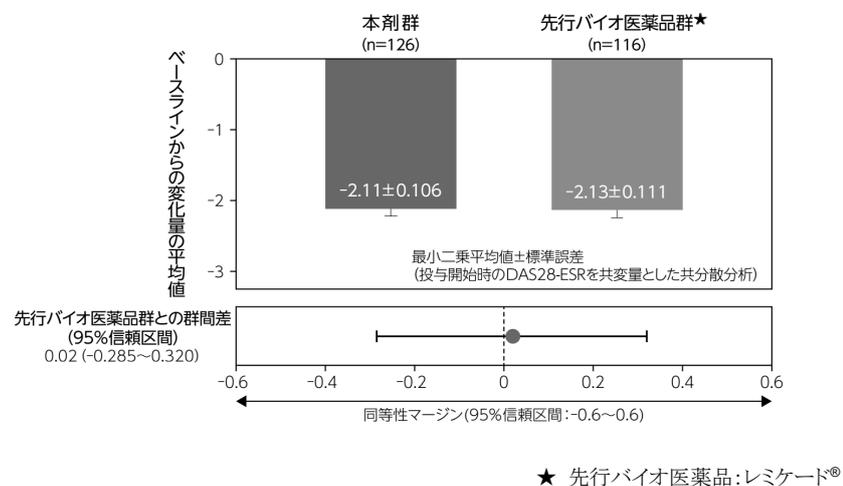


結果

2) ITT 集団

ランダム化以後の少なくとも1時点以上において有効性のデータが得られているすべての症例を解析対象とした集団（ITT 集団）で解析を行った結果、投与開始 14 週時点における DAS28-ESR のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤群で $-2.11 \pm 0.106$ 、レミケード\*群で $-2.13 \pm 0.111$ であった。両群間の差（95%信頼区間）は $0.02$ （ $-0.285 \sim 0.320$ ）であり、事前に規定した同等性の基準を満たした。

DAS28-ESR のベースラインからの変化量：14 週時点（ITT 集団）

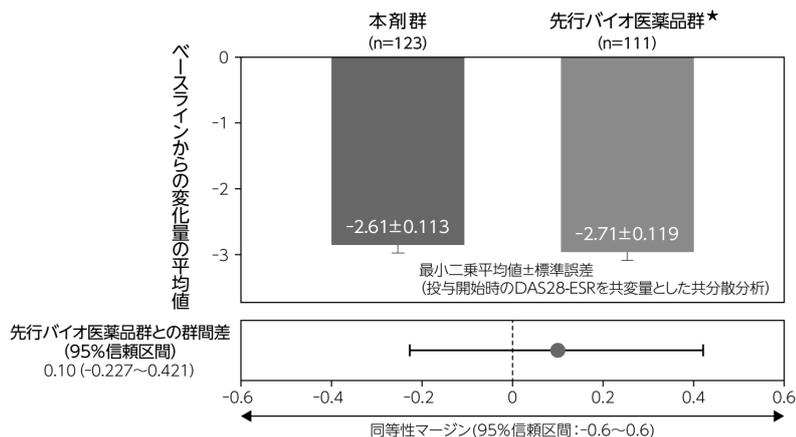


V. 治療に関する項目

副次評価項目

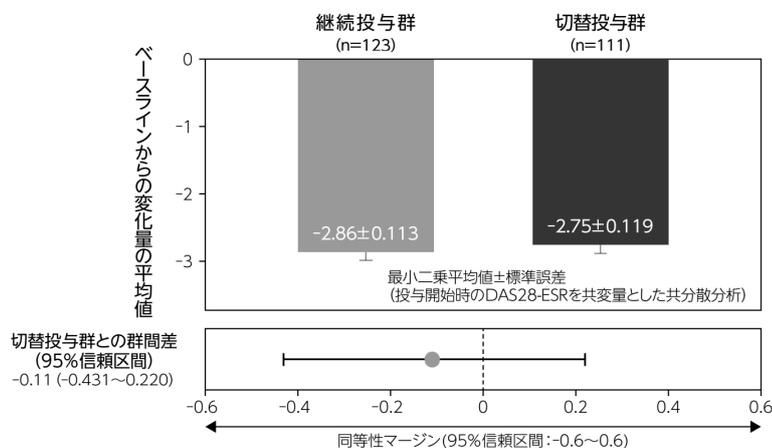
1) 第I期：投与開始 30 週時点の DAS28-ESR のベースラインからの変化量 (mITT 集団)  
 投与開始 30 週時点における DAS28-ESR のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、本剤群で $-2.61 \pm 0.113$ 、レミケード®群で $-2.71 \pm 0.119$ であった。両群間の差 (95%信頼区間) は $0.10$  ( $-0.227 \sim 0.421$ ) であり、事前に規定した同等性の基準を満たしていることから、本剤はレミケード®と同等の有効性を有することが示された。

DAS28-ESR のベースラインからの変化量：30 週時点



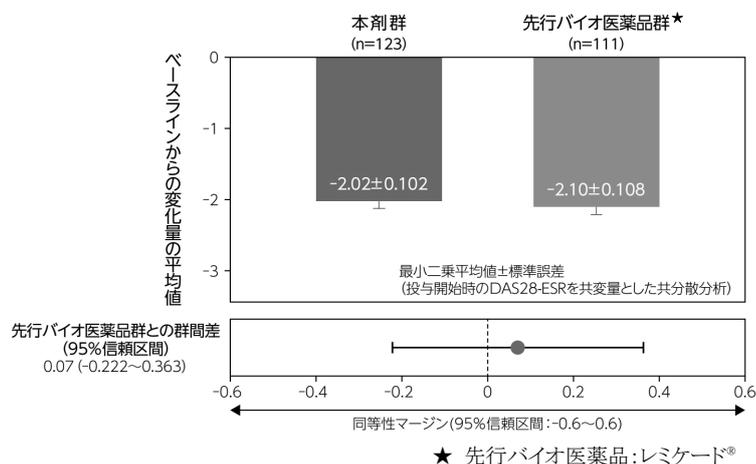
2) 第II期：投与開始 54 週時点の DAS28-ESR のベースラインからの変化量 (mITT 集団)  
 投与開始 54 週時点における DAS28-ESR のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、継続投与群で $-2.86 \pm 0.113$ 、切替投与群で $-2.75 \pm 0.119$ であった。両群間の差 (95%信頼区間) は $-0.11$  ( $-0.431 \sim 0.220$ ) であり、事前に規定した同等性の基準を満たしていることから、本剤の継続投与はレミケード®から本剤への切替投与と同等の有効性を有することが示された。

DAS28-ESR のベースラインからの変化量：54 週時点



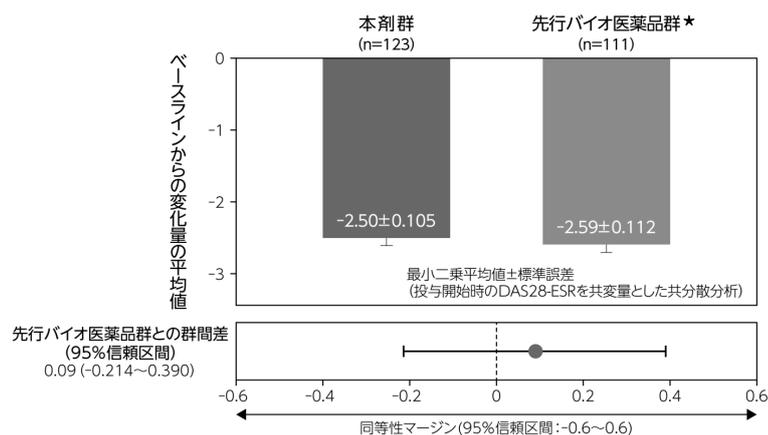
- 3) 第 I 期：投与開始 14 週時点の DAS28-CRP のベースラインからの変化量 (mITT 集団)  
 投与開始 14 週時点における DAS28-CRP のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、本剤群で $-2.02 \pm 0.102$ 、レミケード®群で $-2.10 \pm 0.108$ であった。両群間の差 (95%信頼区間) は $0.07 (-0.222 \sim 0.363)$ であり、事前に規定した同等性の基準を満たしていることから、本剤はレミケード®と同等の有効性を有することが示された。

DAS28-CRP のベースラインからの変化量：14 週時点



- 4) 第 I 期：投与開始 30 週時点の DAS28-CRP のベースラインからの変化量 (mITT 集団)  
 投与開始 30 週時点における DAS28-CRP のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、本剤群で $-2.50 \pm 0.105$ 、レミケード®群で $-2.59 \pm 0.112$ であった。両群間の差 (95%信頼区間) は $0.09 (-0.214 \sim 0.390)$ であり、事前に規定した同等性の基準を満たしていることから、本剤はレミケード®と同等の有効性を有することが示された。

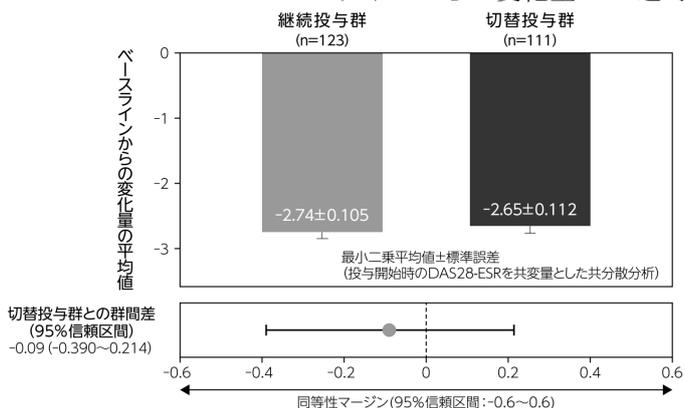
DAS28-CRP のベースラインからの変化量：30 週時点



- 5) 第 II 期：投与開始 54 週時点の DAS28-CRP のベースラインからの変化量 (mITT 集団)  
 投与開始 54 週時点における DAS28-CRP のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、継続投与群で $-2.74 \pm 0.105$ 、切替投与群で $-2.65 \pm 0.112$ であった。両群間の差 (95%信頼区間) は $-0.09 (-0.390 \sim 0.214)$ であり、事前に規定した同等性の基準を満たしていることから、本剤の継続投与はレミケード®から本剤への切替投与と同等の有効性を有することが示された。

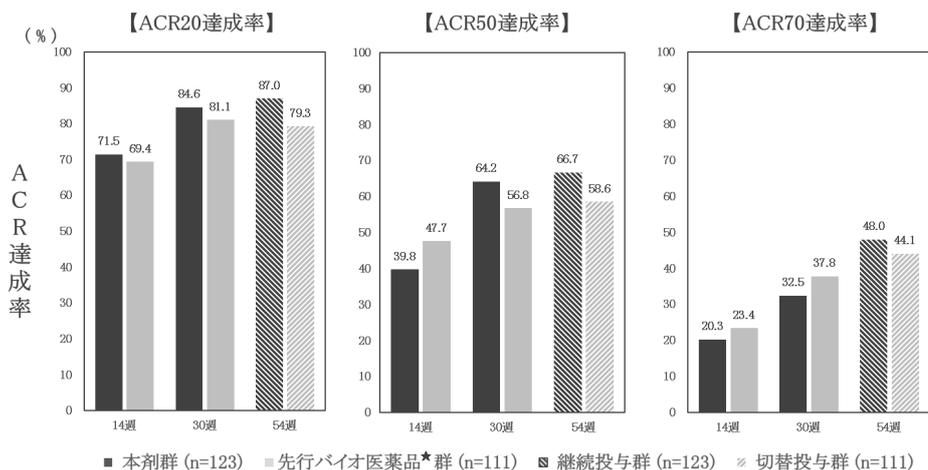
V. 治療に関する項目

DAS28-CRP のベースラインからの変化量：54 週時点

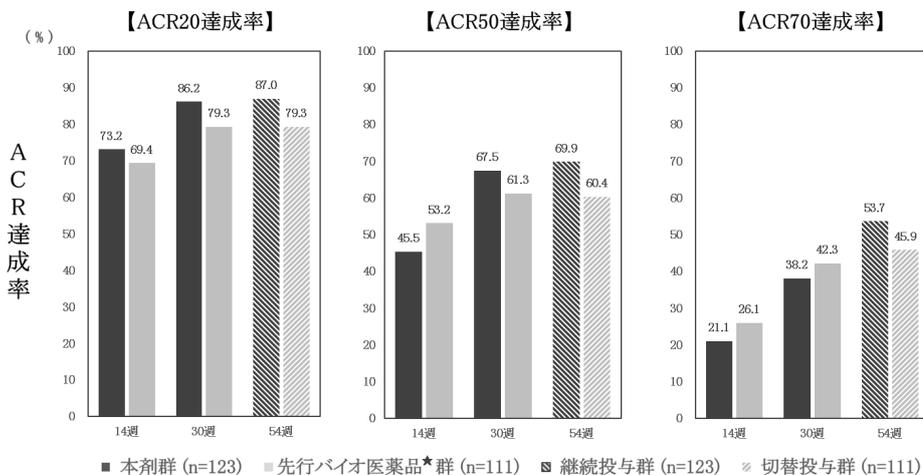


6) 第Ⅰ期及び第Ⅱ期：投与開始 14 週、30 及び 54 週時点の ACR 達成率  
投与開始 14 週、30 週及び 54 週時点における ACR 達成率 (ESR、CRP) は、  
以下に示す通りであった。

ACR 達成率 (ESR) : 14 週、30 週、54 週時点 (mITT 集団、LOCF)



ACR 達成率 (CRP) : 14 週、30 週、54 週時点 (mITT 集団、LOCF)



★ 先行バイオ医薬品：レミケード®

## 7) 第I期及び第II期：ACR コアセット (mITT 集団)

投与開始 14 週、30 週及び 54 週時点における ACR コアセットは、以下に示す通りであった。

ACR コアセット：14 週、30 週、54 週時点 (LOCF)

	投与時期	本剤群 又は継続投与群 (n=123)	レミケード*群 又は切替投与群 (n=111)
68 関節における圧痛関節数 [個] (平均値±標準偏差)	投与前 <sup>※1</sup>	14.4±8.3	12.6±6.9
	14 週	4.8±6.2	4.2±5.5
	30 週	3.3±5.1	2.9±4.9
	54 週	2.8±5.4	2.8±5.0
66 関節における腫脹関節数 [個] (平均値±標準偏差)	投与前 <sup>※2</sup>	13.2±6.7	11.6±5.0
	14 週	4.9±5.4	4.8±5.4
	30 週	3.1±4.0	3.0±4.3
	54 週	2.4±3.8	3.0±5.1
患者による疼痛評価 [VAS、mm] (平均値±標準偏差)	投与前 <sup>※1</sup>	57.6±25.2	53.9±23.9
	14 週	36.5±25.3	31.3±26.6
	30 週	28.6±25.0	25.2±23.5
	54 週	23.0±22.9	23.3±24.1
患者による疾患活動性の全般的評価 [VAS、mm] (平均値±標準偏差)	投与前 <sup>※1</sup>	57.5±24.7	51.7±24.5
	14 週	35.9±26.0	30.6±26.1
	30 週	27.0±23.9	24.4±23.5
	54 週	22.8±22.4	24.1±24.4
医師による疾患活動性の全般的評価 [VAS、mm] (平均値±標準偏差)	投与前 <sup>※1</sup>	59.0±18.6	53.8±19.1
	14 週	27.8±19.9	24.8±18.7
	30 週	20.4±17.0	18.7±17.8
	54 週	16.9±17.1	17.0±18.5
患者による身体機能の評価 [MHAQ、点] (平均値±標準偏差)	投与前 <sup>※1</sup>	0.58±0.51	0.46±0.47
	14 週	0.34±0.39	0.22±0.39
	30 週	0.26±0.38	0.18±0.36
	54 週	0.22±0.35	0.20±0.40
ESR [mm/hr] (平均値±標準偏差)	投与前 <sup>※1</sup>	51.0±19.7	48.0±20.8
	14 週	33.3±25.5	30.9±22.2
	30 週	30.5±25.6	28.0±20.7
	54 週	28.8±23.8	28.9±21.1
CRP [mg/dL] (平均値±標準偏差)	投与前 <sup>※2</sup>	1.848±2.012	1.549±2.002
	14 週	0.965±1.821	0.740±1.972
	30 週	0.876±1.871	0.692±1.933
	54 週	0.749±1.706	0.643±1.825

※1：n=110

※2：n=109

V. 治療に関する項目

	<p>その他の評価項目</p> <p>第Ⅰ期及び第Ⅱ期：DAS28-ESR の投与前から投与開始 54 週までの推移 (mITT 集団)          投与開始 54 週時点の DAS28-ESR は 30 週時点の評価と同程度であったことから、試験期間を通して本剤を投与した場合でも、30 週以降にレミケード*から本剤に切替えた場合でも、その効果が維持されていることが示された。</p> <p style="text-align: center;">DAS28-ESR の推移 (LOCF)</p> <table border="1"> <caption>DAS28-ESR の推移 (LOCF) 推定データ</caption> <thead> <tr> <th>投与前</th> <th>14 週</th> <th>30 週</th> <th>54 週</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤群 (n=123)</td> <td>~6.0</td> <td>~4.0</td> <td>~3.5</td> <td>~3.3</td> </tr> <tr> <td>先行バイオ医薬品*群 (n=111)</td> <td>~6.0</td> <td>~4.0</td> <td>~3.5</td> <td>~3.3</td> </tr> <tr> <td>継続投与群 (n=123)</td> <td>~6.0</td> <td>~4.0</td> <td>~3.5</td> <td>~3.3</td> </tr> <tr> <td>切替投与群 (n=111)</td> <td>~6.0</td> <td>~4.0</td> <td>~3.5</td> <td>~3.3</td> </tr> </tbody> </table> <p>★ 先行バイオ医薬品：レミケード*</p>	投与前	14 週	30 週	54 週	本剤群 (n=123)	~6.0	~4.0	~3.5	~3.3	先行バイオ医薬品*群 (n=111)	~6.0	~4.0	~3.5	~3.3	継続投与群 (n=123)	~6.0	~4.0	~3.5	~3.3	切替投与群 (n=111)	~6.0	~4.0	~3.5	~3.3
投与前	14 週	30 週	54 週																						
本剤群 (n=123)	~6.0	~4.0	~3.5	~3.3																					
先行バイオ医薬品*群 (n=111)	~6.0	~4.0	~3.5	~3.3																					
継続投与群 (n=123)	~6.0	~4.0	~3.5	~3.3																					
切替投与群 (n=111)	~6.0	~4.0	~3.5	~3.3																					
<p>結果</p>	<p>&lt;安全性&gt;</p> <p>第Ⅰ期：</p> <p>有害事象は本剤群の 126 例中 92 例 (73.0%) 及びレミケード*群の 116 例中 89 例 (76.7%) に、副作用は本剤群の 57 例 (45.2%) 及びレミケード*群の 49 例 (42.2%) に認められた。</p> <p>主な副作用は、鼻咽頭炎 (本剤群：10.3%、レミケード*群：11.2%) 及び注入に伴う反応 (本剤群：8.7%、レミケード*群：6.0%) であった。</p> <p>重篤な副作用は、本剤群では汎血球減少症、女性乳癌、腸炎、腹膜炎、間質性肺疾患、肺炎が各 1 例に認められ、レミケード*群では肺炎、腎盂腎炎、十二指腸穿孔、ニューモシスティス・イロベチイ肺炎が各 1 例に認められた。副作用による投与中止は、本剤群では注入に伴う反応が 3 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、汎血球減少症、間質性肺疾患、肺炎、血中免疫グロブリン G 減少、女性乳癌、器質性肺炎、腹膜炎が各 1 例に認められた。レミケード*群では、注入に伴う反応が 2 例、腎盂腎炎、十二指腸穿孔、ニューモシスティス・イロベチイ肺炎、発熱、耳下腺炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、肺炎が各 1 例に認められた。</p> <p>第Ⅱ期：</p> <p>本剤投与開始 30 週から 54 週における有害事象は、継続投与群 126 例中 60 例 (47.6%)、切替投与群 116 例中 61 例 (52.6%) に認められ、副作用は継続投与群の 29 例 (23.0%)、切替投与群の 30 例 (25.9%) に認められた。</p> <p>主な副作用は、鼻咽頭炎 (継続投与群：7.1%、切替投与群：5.2%) 及び注入に伴う反応 (3.2%、6.9%) であった。</p> <p>重篤な副作用は、継続投与群では肺炎が 1 例に認められ、切替投与群では肺炎、急性白血病、糖尿病が各 1 例に認められた。また、試験終了後に切替投与群において帯状疱疹の 1 例が認められた。副作用による投与中止は、継続投与群では注入に伴う反応が 2 例、感覚障害、過敏症、肺炎が各 1 例に認められた。切替投与群では、注入に伴う反応が 2 例、急性白血病、肺炎、ループス様症候群、帯状疱疹、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 1 例に認められた。</p>																								

## &lt;レミケード&gt;

## &lt;乾癬&gt; (2010 年 1 月 乾癬に対する効能又は効果追加)

## 評価資料

Phase	試験デザイン	対象	主要有効性評価項目/ 評価期間
第Ⅱ相 SPIRIT 試験	二重盲検比較試験	外国人尋常性乾癬患者 (PASI スコア 12 以上、局面型皮疹の病巣範囲が体表面積 (BSA) の 10%以上で、過去に PUVA 療法又はそれ以外の全身療法の経験を有する患者)	10 週の PASI スコア 75% 改善率/30 週
第Ⅲ相 EXPRESS 試験	二重盲検比較試験	外国人尋常性乾癬患者 (PASI スコア 12 以上、局面型皮疹の病巣範囲が BSA の 10%以上の全身療法又は光線療法を必要とする患者)	10 週の PASI スコア 75% 改善率/50 週
第Ⅲ相 EXPRESS II 試験	二重盲検比較試験	外国人尋常性乾癬患者 (PASI スコア 12 以上、局面型皮疹の病巣範囲が BSA の 10%以上の全身療法又は光線療法を必要とする患者)	10 週の PASI スコア 75% 改善率/50 週
第Ⅱ相 IMPACT 試験	二重盲検比較試験 (1 年目)、オープンラベル試験 (2 年目)	外国人乾癬性関節炎患者 (1 剤以上の DMARDs で効果不十分、かつ疼痛関節数 5 以上、腫脹関節数 5 以上、CRP 値 1.5mg/dL 以上または朝のこわばり 45 分以上の基準を満たす患者)	16 週の ACR 基準 20%改善率/98 週
第Ⅲ相 IMPACT2 試験	二重盲検比較試験	外国人乾癬性関節炎患者 (1 剤以上の DMARDs 又は NSAIDs で効果不十分、かつ疼痛関節数 5 以上、腫脹関節数 5 以上、CRP 値 1.5mg/dL 以上または朝のこわばり 45 分以上の基準を満たす患者)	14 週の ACR 基準 20%改善率/54 週
第Ⅲ相 検証的試験	二重盲検比較試験	日本人尋常性乾癬患者 (PASI スコア 12 以上、局面型皮疹の病巣範囲が BSA の 10%以上の全身療法又は光線療法を必要とする患者)	10 週の PASI スコア 75% 改善率/14 週
第Ⅲ相 継続投与試験	オープンラベル試験	日本人尋常性乾癬患者 (PASI スコア 12 以上、局面型皮疹の病巣範囲が BSA の 10%以上の全身療法又は光線療法を必要とする患者)、及び乾癬性関節炎患者 (疼痛関節数 5 以上、腫脹関節数 5 以上、CRP 値 1.5mg/dL 以上又は朝のこわばり 45 分以上の基準を満たす患者)	PASI スコア/52 週
第Ⅲ相 長期投与試験	オープンラベル試験	日本人尋常性乾癬患者 (PASI スコア 12 以上、局面型皮疹の病巣範囲が BSA の 10%以上の全身療法又は光線療法を必要とする患者)	PASI スコア 75%改善率/50 週
		日本人乾癬性関節炎患者 (DMARDs 又はステロイドで効果不十分、かつ疼痛関節数 5 以上、腫脹関節数 5 以上、CRP 値 1.5mg/dL 以上又は朝のこわばり 45 分以上の基準を満たす患者)	ACR 基準 20%改善率/50 週
		膿疱性乾癬	全般改善度/50 週
		乾癬性紅皮症	全般改善度/50 週

V. 治療に関する項目

<強直性脊椎炎> (2010年4月強直性脊椎炎の効能又は効果追加)

評価資料

Phase	試験デザイン	対象	主要有効性評価項目/ 評価期間
第Ⅲ相 ASSERT 試験	プラセボ対照 二重盲検比較試験	NSAIDs で効果不十分な又は忍容性に問題のある外国人強直性脊椎炎患者	ASAS 基準 20%以上 改善率/24 週
第Ⅲ相 国内臨床試験	非対照非盲検試験	NSAIDs で効果不十分な又は忍容性に問題のある日本人強直性脊椎炎患者	ASAS 基準 20%以上 改善率/24 週

参考資料

Phase	試験デザイン	対象	主要有効性評価項目/ 評価期間
第Ⅲ相 P01522 試験	プラセボ対照 二重盲検比較試験	NSAIDs で効果不十分な外国人強直性脊椎炎患者	BASDAI スコア 50%以上 改善率/12 週

<潰瘍性大腸炎> (2010年6月潰瘍性大腸炎の効能又は効果追加)

評価資料

Phase	試験デザイン	対象	主要有効性評価項目/ 評価期間
第Ⅲ相 ACT1 試験	プラセボ対照 二重盲検比較試験	既存治療（ステロイド、6MP、アザチオプリン）で効果不十分な外国人潰瘍性大腸炎患者	8 週の Mayo スコア改善率/54 週
第Ⅲ相 ACT2 試験	プラセボ対照 二重盲検比較試験	既存治療（アミノサリチル酸製剤、ステロイド、6MP、アザチオプリン）で効果不十分な外国人潰瘍性大腸炎患者	8 週の Mayo スコア改善率/30 週
第Ⅲ相 国内臨床試験	プラセボ対照 二重盲検比較試験	既存治療（ステロイド、6MP、アザチオプリン）で効果不十分な日本人潰瘍性大腸炎患者	8 週の Mayo スコア改善率/30 週

<クローン病> (2011年8月クローン病の用法・用量の変更 (10mg/kg 投与追加))

評価資料

Phase	試験デザイン	対象	主要有効性評価項目/ 評価期間
第Ⅲ相 ACCENT I 試験	プラセボ対照二重盲検 比較試験 (増量は部分集 団における成績)	中等度から重度の活動期外国人クローン病患者	30 週時の CDAI 寛解率、効果 消失時期/54 週
第Ⅲ相 ACCENT II 試験	プラセボ対照二重盲検 比較試験 (増量は部分集 団における成績)	排膿性瘻孔を有する外国人クローン病患者	効果消失までの期間/54 週
第Ⅲ相 国内臨床試験	オープンラベル (10mg/kg 投与試験)	5mg/kg を 8 週間隔で投与している日本人クローン病患者のうち効果不十分な患者	10mg/kg 投与開始 8 週後の CDAI スコア変化量/ 10mg/kg 投与後 40 週

## &lt;乾癬&gt; (2016年5月乾癬の用法・用量の変更(増量および投与間隔短縮))

## 評価資料

Phase	試験デザイン	対象	主要有効性評価項目／ 評価期間
第Ⅲ相 国内臨床試験	非盲検非対照 多施設共同試験	市販薬レミケード*の投与を受けている尋常性乾癬患者、乾癬性関節炎患者、膿疱性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者のうち、投与開始後に効果を認めていたにもかかわらず、5mg/kg 8週間隔投与では効果減弱を認めるようになった患者	PASI スコア 75%改善率/40 週

## &lt;クローン病&gt; (2017年5月クローン病の用法・用量の変更(投与間隔短縮))

## 評価資料

試験名(試験番号) 有効性評価期間	試験 デザイン	対象 (有効性解析対象被験者数)	用法・用量	主な有効性評価項目
維持療法試験 (TA-650-10) 62 週	非盲検、 非対照、 多施設共 同試験	既存治療で効果不十分な中等度から重度の活動期のクローン病患者 (64 名)	5mg/kg を 0、2、6 週に投与し、その後 8 週間隔で 46 週まで投与。 14 週以降、移行基準を満たした場合は 4 週間隔で 50 週まで投与。	<ul style="list-style-type: none"> <li>・主要有効性評価項目 投与 54 週の CDAI 改善率、CDAI 寛解率</li> <li>・副次的有効性評価項目 各評価日の CDAI (改善率、寛解率、平均の推移)、効果消失までの時間、CRP、Inflammatory bowel disease questionnaire (IBDQ)、排膿性瘻孔数、排膿性瘻孔改善、排膿性瘻孔完全閉鎖</li> <li>・その他の有効性評価項目 ステロイド使用量、ステロイド離脱率</li> </ul>
長期投与試験 (TA-650-P3-02) 62 週	非盲検、 非対照、 多施設 共同試験	既存治療で効果不十分な中等度から重度のクローン病患者 (33 名)	5mg/kg を 0、2、6 週に投与し、その後 8 週間隔で 46 週まで投与。	<ul style="list-style-type: none"> <li>・主要有効性評価項目 投与 30、54 週の CDAI 改善率、CDAI 寛解率</li> <li>・副次的有効性評価項目 各評価日の CDAI (改善率、寛解率、平均の推移)、効果消失までの時間、CRP</li> <li>・その他の有効性評価項目 CDAI 算出時に用いる各項目</li> </ul>
増量試験 (TA-650-19) 通常用量期間： 8~16 週 増量期間： 40 週	非盲検、 非対照、 多施設 共同試験	5mg/kg 8 週間隔投与による維持療法を受けているにもかかわらず、投与開始 8 週間後では効果不十分なクローン病患者 (39 名)	通常用量期間： 5mg/kg を 0 週に投与し、移行基準に該当しない場合は、8 週にも投与。 増量期間： 5mg/kg の 8 週間隔投与で効果不十分な場合に 10mg/kg を 8 週間隔で 32 週まで投与。	<ul style="list-style-type: none"> <li>・主要有効性評価項目 増量 8 週後 CDAI 変化量</li> <li>・副次的有効性評価項目 各評価時点の CDAI、CDAI 50 ポイント改善率、CDAI 70 ポイント改善率、CDAI 100 ポイント改善率、CDAI 寛解率、CDAI 変化量 (増量期間投与開始日からの変化量)、CRP、CRP 変化量 (増量期間投与開始日からの変化量)</li> <li>・その他の有効性評価項目 CDAI 算出時に用いる各項目</li> </ul>

## V. 治療に関する項目

国内小児 CD 試験 (TA-650-20) 54 週	非盲検、 非対照、 多施設 共同試験	中等症から重症の活動 期のクローン病患者 6 歳以上 17 歳以下 (14 名)	5mg/kg を 0、2、6 週 に投与し、14 週以降 は 8 週間隔で 46 週ま で投与、効果が減弱し た場合に 10mg/kg を 投与。	PCDAI、PCDAI 変化量、PCDAI 改善、PCDAI 寛解、CRP、CRP 変化量、排膿性瘻孔数、排 膿性瘻孔改善、排膿性瘻孔完全閉鎖、ステ ロイド使用量、ステロイド離脱、ステロイ ドを離脱しかつ PCDAI 寛解、身長、身長 変化量
国内小児 UC 試験 (TA-650-21) 30 週	非盲検、 非対照	活動期の潰瘍性大腸 炎患者 6 歳以上 17 歳以下 (21 名)	5mg/kg を 0、2、6 週 に投与し、以降、8 週 間隔で 22 週まで 投与。	CAI スコア、CAI スコア寛解、パーシャル Mayo スコア、Mayo スコア、Mayo スコア 改善、Mayo スコア寛解、粘膜治癒、UCAI スコア、PUCAI スコア寛解、PUCAI スコア 変化量 20 ポイント以上減少、ステロイド 使用量、ステロイド離脱

### (クローン病)

#### ① 国内第Ⅱ相試験 (単回投与)

活動期クローン病患者 25 例を対象とし、インフリキシマブ 1、3、5、10mg/kg を単回投与した。インフリキシマブ 5mg/kg を投与した群のうち、IOIBD 指標 (投与 4 週後の値が投与前より 2 点以上減少もしくは 1 点以下) では 5 例中 4 例、CDAI 指標 (投与 4 週後の値が投与前より 70 ポイント以上減少) では 4 例中 3 例が有効であった<sup>6)</sup>。副作用発現頻度 (臨床検査値異常変動は除く) は、インフリキシマブ 5mg/kg 投与群で 71.4% (5/7 例) であった。主な副作用は、眠気 42.9% (3/7 例) であった<sup>7)</sup>。

#### ② 国内第Ⅲ相試験 (維持投与)

インフリキシマブ 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し 10 週までに改善 (CDAI 値が 25%以上かつ 70 ポイント以上の減少) を認めた中等から重度のクローン病患者 57 例に 6 週以降は 8 週間隔で 46 週まで投与し、効果が消失した場合はそれ以降 4 週間隔で 50 週まで投与した。54 週後の改善率は 82.5% (47/57 例)、寛解率 (CDAI 値が 150 未満) は 61.4% であった (4 週間隔投与を行った症例も含む)。

副作用発現頻度は、89.1% (57/64 例) であった<sup>8)</sup>。

#### ③ 国内第Ⅲ相試験 (増量投与)

インフリキシマブ 5mg/kg 8 週間隔投与では効果が維持できないクローン病患者 39 例を対象とし、インフリキシマブ 10mg/kg 8 週間隔で 32 週まで投与した。増量 8 週時点における 10mg/kg 投与前からの CDAI 値の減少量 (中央値) は 95.0 (33 例) であった<sup>9)</sup>。

#### ④ 国内試験 (増量投与含む) (小児)

インフリキシマブ 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し 10 週までに改善 (PCDAI が 15 ポイント以上減少、かつ 30 以下) を認めた中等症から重症の小児のクローン病患者 14 例に 6 週以降は 8 週間隔で 46 週まで投与し、効果が減弱した場合はそれ以降 10mg/kg を 8 週間隔で 46 週まで投与した。54 週後の改善率は 91.7% (11/12 例) であった (10mg/kg 8 週間隔投与の増量投与を行った症例も含む)。インフリキシマブ 5mg/kg 8 週間隔で効果が減弱した 5 例において、インフリキシマブ 10mg/kg 8 週間隔で投与したとき、増量 8 週後の寛解率は 60.0% (3/5 例) であった。副作用発現頻度は、64.3% (9/14 例) であった<sup>10)</sup>。

**(中等度から重度の活動期にあるクローン病患者)****① 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (単回投与)**

既存治療で効果不十分な中等度から重度の活動期にあるクローン病患者に、プラセボ及びインフリキシマブ 5mg/kg を単回投与した。その結果、有効率 (投与 4 週後における CDAI 値が投与前より 70 ポイント以上減少) はプラセボ群 17% (4/24 例) に対して、5mg/kg 群では 81% (22/27 例) であり、有意差が認められた<sup>11)</sup>。副作用発現頻度は、インフリキシマブ投与群で 44.4% (12/27 例) 及びプラセボ群で 24.0% (6/25 例) であった。主な副作用は、インフリキシマブ投与群でめまい 7.4% (2/27 例)、疲労感 7.4% (2/27 例) であった<sup>12)</sup>。

**② 海外第Ⅲ相試験 (維持投与) (ACCENT I 試験)**

インフリキシマブ 5mg/kg を単回投与し、2 週に改善 (CDAI 値が 25%以上かつ 70 ポイント以上減少) が認められた活動期クローン病患者に、その後 2、6 週、以降は 8 週間隔で 46 週までプラセボ又はインフリキシマブ 5mg/kg 又は 10mg/kg を投与した。その結果、初回投与後に認められた効果が消失するまでの期間はインフリキシマブ維持群で有意に長く ( $p=0.002$ )、その期間はプラセボ維持群 19 週に対して、5mg/kg、10mg/kg 維持群ではそれぞれ 38 週 ( $p=0.002$ )、54 週以上 ( $p<0.001$ ) であった<sup>13)</sup>。副作用発現頻度は、インフリキシマブ 5mg/kg 維持群で 65.3% (126/193 例)、インフリキシマブ 10mg/kg 維持群で 58.9% (113/192 例)、プラセボ維持群で 53.2% (100/188 例) であった<sup>14)</sup>。

**(外瘻を有するクローン病患者)****① 海外第Ⅲ相試験 (3 回投与)**

既存治療で効果不十分な外瘻を有するクローン病患者に、プラセボ及びインフリキシマブ 5mg/kg を 3 回 (初回、2 週後、6 週後) 投与した。その結果、有効率 (連続した 2 回の観察時に半数以上の瘻孔が閉鎖) はプラセボ群 26% (8/31 例) に対して、5mg/kg 群では 68% (21/31 例) であり、有意差が認められた<sup>15)</sup>。副作用発現頻度は、インフリキシマブ 5mg/kg 投与群で 48.4% (15/31 例)、インフリキシマブ 10mg/kg 投与群で 53.1% (17/32 例)、プラセボ群で 45.2% (14/31 例) であった。主な副作用は、5mg/kg 群で頭痛 16.1% (5/31 例)、10mg/kg 群で疲労感 12.5% (4/32 例) であった<sup>16)</sup>。

**② 海外第Ⅲ相試験 (維持投与) (ACCENT II 試験)**

インフリキシマブ 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、10 週、14 週で改善 (半数以上の瘻孔が閉鎖) が認められた外瘻を有するクローン病患者に、その後 8 週間隔で 46 週までプラセボ又はインフリキシマブ 5mg/kg を投与した。その結果、14 週以降の効果消失までの期間 (中央値) はプラセボ維持群 14 週間に対して、5mg/kg 維持群は 40 週間を超え、5mg/kg 維持群ではプラセボ維持群と比較して有意に長く効果を維持できることが示された ( $p<0.001$ )<sup>17)</sup>。副作用発現頻度は、インフリキシマブ 5mg/kg 維持群で 47.1% (65/138 例) 及びプラセボ維持群で 60.4% (87/144 例) であった<sup>18)</sup>。

**(関節リウマチ)****① 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験**

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート併用下 (6mg/週以上) で、プラセボ及びインフリキシマブ 3mg/kg を初回、2 週後、6 週後に反復投与した (二重盲検比較試験)。その結果、14 週後の ACR 基準 20%以上改善率は、プラセボ群 23.4% (11/47 例) に対して、インフリキシマブ投与群 61.2% (30/49 例) であり、有意差が認められた ( $p<0.001$ )<sup>19)</sup>。また、この二重盲検比較試験に参加した患者に対して、二重盲検比較試験の用量に関わらず引き続き 3mg/kg を 8 週間隔で 4 回投与した。その結果、最終投与 8 週後の ACR 基準 20%以上改善率は 53.3% (24/45 例) であり、有効性の維持が認められた<sup>20, 21)</sup>。副作用発現頻度 (随伴症状) は、イ

## V. 治療に関する項目

インフリキシマブ 3mg/kg 投与群で 49.0% (24/49 例) 及びプラセボ群で 51.1% (24/47 例) であった。主な副作用 (随伴症状) は、3mg/kg 群で発熱 12.2% (6/49 例) であった<sup>19)</sup>。

### ② 国内第Ⅲ相試験 (増量試験)

メトトレキサート併用下 (6mg/週以上) でインフリキシマブ 3mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 3mg/kg、6mg/kg あるいは 10mg/kg を 8 週間隔で反復投与した。成績は以下のとおりであった。

- ・ 増量による効果：54 週後の ACR-N 改善 (平均値±SD) は 3mg/kg 群 (99 例) 51.3±32.1、6mg/kg 群 (104 例) 53.8±34.4、10mg/kg 群 (104 例) 58.3±31.3 であり、10mg/kg 群では 3mg/kg 群に対して有意差が認められた ( $p=0.024$ )。10 週後に ACR 基準 20%以上改善を満たさなかった患者の 54 週後の ACR 基準 20%以上改善率は 3mg/kg 投与 37.5% (9/24 例)、6mg/kg 投与 61.5% (16/26 例)、10mg/kg 投与 61.5% (16/26 例) であった。
- ・ 関節破壊の進展防止：関節破壊進展を手及び足の X 線スコア (Sharp Score) で評価した結果、インフリキシマブ投与後の 1 年間のスコア変化は 3mg/kg 群 0.00、6mg/kg 群 0.48、10mg/kg 群 0.00 (いずれも中央値) であった<sup>22, 23)</sup>。

副作用発現頻度は、86.1% (179/208 例) であった。主な副作用は、DNA 抗体陽性 53.8% (112/208 例) であった<sup>22)</sup>。

### ③ 海外第Ⅲ相試験 (ATTRACT 試験)

メトトレキサート製剤に効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート併用下 (12.5mg/週以上) で、プラセボ及びインフリキシマブ 3mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 54 週間反復投与した。成績は下記のとおりであった。

- ・ 症状の軽減：54 週後の ACR 基準 20%以上改善率は、プラセボ投与群 (MTX 単独群) 17.0% (15/88 例) に対し、インフリキシマブ投与群では 41.9% (36/86 例) であり、有意差が認められた ( $p<0.001$ )。
- ・ 関節破壊の進展防止：投与前から 54 週までの関節破壊進展を手及び足の X 線スコア (Sharp Score) で評価した結果、プラセボ群が 4.00 (中央値) 悪化したのに対して、インフリキシマブ投与群は 0.50 (中央値) であり、有意に関節破壊の進行が抑制された ( $p<0.001$ )。
- ・ 身体機能障害の改善：投与前から 54 週までの日常生活動作 (ADL) の改善を HAQ スコア (活動制限と介護の必要性等を評価する指標) で評価した結果、プラセボ群 0.1 (中央値) に対してインフリキシマブ投与群 0.3 (中央値) で有意差が認められた ( $p<0.001$ )。

副作用発現頻度は、インフリキシマブ投与群で 62.5% (55/88 例) 及びプラセボ群で 44.2% (38/86 例) であった。主な副作用は、インフリキシマブ投与群で頭痛 14.8% (13/88 例) であった<sup>24)</sup>。

### (ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎)

#### 国内第Ⅲ相試験

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者を対象とし、インフリキシマブ 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に反復投与した。その結果、14 週間あたりの眼発作回数 (平均値±SD) は、投与前 10.17±10.60 回から投与後 0.66±0.98 回となり、有意に減少した ( $p<0.001$ )。また、14 週間あたりの眼発作回数は、投与前後において 12 例中 11 例で減少し、そのうち 7 例で消失した。副作用発現頻度は、100% (12/12 例) であった。主な副作用は、DNA 抗体陽性 58.3% (7/12 例)、皮膚炎 41.7% (5/12 例) であった<sup>25)</sup>。

**(乾癬)****① 国内第Ⅲ相試験**

尋常性乾癬患者と乾癬性関節炎患者（局面型皮疹が体表面積の10%以上、かつPASI（Psoriasis Area and Severity Index）スコアが12以上）を対象とし、プラセボ及びインフリキシマブ5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与した（検証的試験）。

その結果、10週後のPASIスコア75%改善率は、プラセボ群0.0%（0/19例）に対して、インフリキシマブ投与群68.6%（24/35例）であり、有意差が認められた（ $p < 0.001$ ）<sup>26)</sup>。

尋常性乾癬患者（局面型皮疹が体表面積の10%以上、かつPASIスコアが12以上）、乾癬性関節炎患者（腫脹関節数及び疼痛関節数が5以上、かつCRPが1.5mg/dL以上又は朝のこわばりが45分以上）、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とし、インフリキシマブ5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで投与した（長期投与試験）。

その結果、最終評価において、尋常性乾癬患者のPASIスコア75%改善率は54.1%（20/37例）、乾癬性関節炎患者のACR基準20%改善率は83.3%（10/12例）、膿疱性乾癬患者と乾癬性紅皮症患者の全般改善度が「消失又は改善」の割合はそれぞれ57.1%（4/7例）、87.5%（7/8例）であった<sup>27)</sup>。副作用発現頻度は、インフリキシマブ投与群で85.7%（30/35例）及びプラセボ群で36.8%（7/19例）であった。主な副作用は、インフリキシマブ投与群でDNA抗体陽性68.6%（24/35例）であった<sup>26)</sup>。

**② 国内第Ⅲ相試験（増量投与）**

インフリキシマブ5mg/kg 8週間隔投与では効果が維持できない乾癬患者51例（尋常性乾癬患者31例、乾癬性関節炎患者8例、膿疱性乾癬患者7例、乾癬性紅皮症患者5例）を対象とし、インフリキシマブ10mg/kg 8週間隔で32週まで投与した。PASIスコアはインフリキシマブ5mg/kg投与前のスコアを基準値とした。増量24週時点におけるPASIスコア75%改善率は尋常性乾癬患者では40.7%（11/27例）、乾癬性関節炎では42.9%（3/7例）、膿疱性乾癬患者では33.3%（2/6例）、乾癬性紅皮症患者では40.0%（2/5例）であった。副作用発現頻度は、74.5%（38/51例）であった<sup>28)</sup>。

**③ 海外第Ⅲ相試験（IMPACT2試験）**

乾癬性関節炎患者（腫脹関節数及び疼痛関節数が5以上、かつCRPが1.5mg/dL以上又は朝のこわばりが45分以上）を対象とし、プラセボ及びインフリキシマブ5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで投与した。その結果、14週後のACR基準20%改善率はプラセボ群11.0%（11/100例）に対して、インフリキシマブ投与群58.0%（58/100例）であり、有意差が認められた（ $p < 0.001$ ）。関節破壊進展を手及び足のX線スコア（Modified Sharp Score）で評価した結果、24週後のスコア変化（平均値±標準偏差）はプラセボ群 $0.82 \pm 2.62$ に対して、インフリキシマブ投与群 $-0.70 \pm 2.53$ であり、有意差が認められた（ $p < 0.001$ ）<sup>29, 30)</sup>。副作用発現頻度は、インフリキシマブ投与群で48.2%（92/191例）及びプラセボ群で26.5%（26/98例）であった（22週まではプラセボ、24週以降はインフリキシマブを投与した症例を含む）。主な副作用は、インフリキシマブ投与群で上気道感染11.0%（21/191例）であった<sup>31)</sup>。

**(強直性脊椎炎)****① 国内第Ⅲ相試験**

既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者を対象とし、インフリキシマブ5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き6週間隔で投与した（非盲検下）。その結果、24週後、48週後のASAS（Assessment in Ankylosing Spondylitis）基準20%以上改善率はそれぞれ97.0%（32/33例）、96.9%（31/32例）であった。副作用発現頻度は、87.9%（29/33例）であった。主な副作用は、DNA抗体陽性48.5%（16/33例）であった<sup>32)</sup>。

## V. 治療に関する項目

### ② 海外第Ⅲ相試験 (ASSET 試験)

既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者を対象とし、プラセボ及びインフリキシマブ 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 6 週間隔で投与した。その結果、24 週後の ASAS 基準 20% 以上改善率はプラセボ群 19.2% (15/78 例) に対し、インフリキシマブ投与群では 61.2% (123/201 例) であり、有意差が認められた ( $p < 0.001$ )<sup>33,34)</sup>。

副作用発現頻度は、インフリキシマブ投与群で 64.9% (131/202 例) 及びプラセボ群で 48.0% (36/75 例) であった。主な副作用は、インフリキシマブ投与群で頭痛 7.9% (16/202 例) であった<sup>35)</sup>。

### (潰瘍性大腸炎)

#### ① 国内第Ⅲ相試験

既存治療 (ステロイド、アザチオプリン等) で効果不十分な潰瘍性大腸炎患者 208 例を対象とし、プラセボ及びインフリキシマブ 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 22 週後まで投与し、30 週後まで有効性を評価した。その結果、主要有効性評価項目である 8 週後の Mayo スコア改善率は、プラセボ群 35.6% (37/104 例) に対し、インフリキシマブ投与群 54.8% (57/104 例) であり、インフリキシマブは有意に高い改善率を示した ( $p = 0.005$ )。

副作用発現頻度は、インフリキシマブ投与群で 73.1% (76/104 例) 及びプラセボ群で 59.6% (62/104 例) であった。主な副作用は、インフリキシマブ投与群で DNA 抗体陽性 51.9% (54/104 例) であった<sup>36)</sup>。

#### ② 海外第Ⅲ相試験 (ACT1 試験)

既存治療 (ステロイド、アザチオプリン等) で効果不十分な潰瘍性大腸炎患者 242 例に対し、プラセボ及びインフリキシマブ 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 46 週まで投与し、54 週後まで有効性を評価した。その結果、主要有効性評価項目である 8 週後の Mayo スコア改善率は、プラセボ群 37.2% (45/121 例) に対し、インフリキシマブ投与群 69.4% (84/121 例) であり、インフリキシマブは有意に高い改善率を示した ( $p < 0.001$ )<sup>37)</sup>。副作用発現頻度は、インフリキシマブ投与群で 48.8% (59/121 例) 及びプラセボ群で 42.1% (51/121 例) であった。主な副作用は、インフリキシマブ投与群で頭痛 9.9% (12/121 例) であった<sup>38)</sup>。

## 2) 安全性試験

「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照

## (5) 患者・病態別試験

「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照

## (6) 治療的使用

## 1) 使用成績調査（一般使用成績調査 特定使用成績調査 使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

## 製造販売後調査計画骨子

	関節リウマチを対象とした 使用成績調査	乾癬を対象とした 長期の特定使用成績調査	クローン病及び 潰瘍性大腸炎を対象とした 長期の特定使用成績調査
目的	日常診療下にて使用された本剤 の安全性、有効性、その他の適 正使用情報を把握する。	日常診療下にて使用された本剤 の安全性、有効性、その他の適 正使用情報を把握する。	日常診療下にて長期に使用され た本剤の安全性、有効性、その 他の適正使用情報を把握する。
調査方法	中央登録方式にて実施する。 観察期間は投与開始から1年間。	中央登録方式の全例調査とする。 観察期間は投与開始から1年間とし、 二次無効を含めた本剤の有効性 と安全性を確認する。ただし、 悪性腫瘍および結核に関しては、 必要に応じて調査終了後にも 追跡調査を実施する。	中央登録方式の全例調査とする。 観察期間は投与開始から2年間。
調査期間	販売開始から7年7カ月 (登録期間は、販売開始から6 年7カ月)	販売開始から6年 (登録期間は、販売開始から5年)	販売開始から5年 (登録期間は、販売開始から3年)
対象	関節リウマチ患者	乾癬（尋常性乾癬、乾癬性関節炎、 膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）の患者	クローン病及び潰瘍性大腸炎患者
予定症例数	2021年12月に提出の本剤の医薬 品リスク管理計画に関する評価 報告書の調査結果等を踏まえ、目 標症例数は、副作用発現率1%の 事象を、95%以上の確率で1例を 検出可能な300例とする。	本剤投与を6ヵ月（30日×6） 以上継続した症例として100例 とする（共同開発会社の調査症 例と合算する）。	本剤投与を4ヵ月以上継続した 症例として300例（クローン病、 潰瘍性大腸炎各100例以上）とする （共同開発会社の調査症例と 合算する）。
重点調査 項目	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）、悪性腫瘍、 投与時反応（infusion reaction）、 血球減少、間質性肺炎、脱髄性疾患、 心不全、ループス様症状、 横紋筋融解症、遅発型過敏症、 肝機能障害、B型肝炎の再活性化	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）、悪性腫瘍、 投与時反応（infusion reaction）、 血球減少、間質性肺炎、脱髄性疾患、 心不全、ループス様症状、 横紋筋融解症、遅発型過敏症、 肝機能障害、B型肝炎の再活性化	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）、悪性腫瘍、 投与時反応（infusion reaction）、 血球減少、間質性肺炎、脱髄性疾患、 心不全、ループス様症状、 横紋筋融解症、遅発型過敏症、 肝機能障害、B型肝炎の再活性化

## 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「I.5. (1) 承認条件」の項参照

## (7) その他

該当資料なし

# VI. 薬効薬理に関する項目

## 1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ ペゴル、オゾラリズマブ

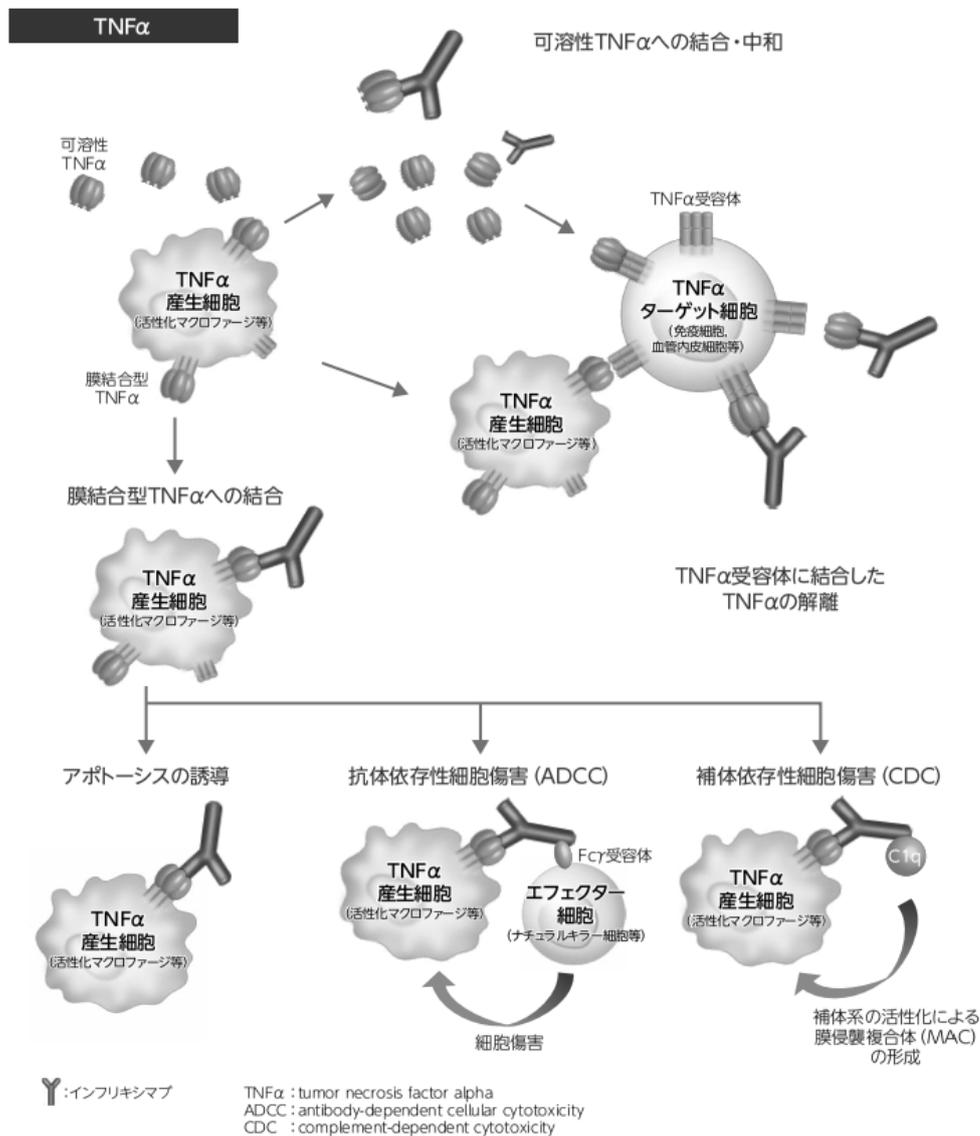
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

## 2. 薬理作用

### (1) 作用部位・作用機序<sup>39, 40)</sup>

インフリキシマブは、クローン病や関節リウマチの病態形成に密接に関与している TNF $\alpha$  の作用を阻害するヒト/マウスキメラ型抗ヒト TNF $\alpha$ モノクローナル抗体である。

その作用機序は、可溶性 TNF $\alpha$  への結合により、TNF $\alpha$  の生物活性を中和し、また膜結合型 TNF $\alpha$  への結合により、TNF $\alpha$  産生細胞に対し、アポトーシスの誘導、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) や補体依存性細胞傷害 (CDC) を引き起こすと考えられている。



## (2) 薬効を裏付ける試験成績

## &lt;本剤&gt;

1) 可溶性 TNF $\alpha$  に対する結合活性 (*in vitro*)<sup>39)</sup>

本剤及びレミケード®の可溶性 TNF $\alpha$  に対する結合活性を、酵素免疫測定法 (ELISA) により測定した。各薬剤の EC<sub>50</sub> を自家用標準物質の EC<sub>50</sub> と比較し、結合活性を評価した。本剤及びレミケード®の可溶性 TNF $\alpha$  に対する相対結合活性※の平均値は、それぞれ 98%及び 104%であった。

試験	相対結合活性※ (%)	
	本剤	レミケード®
1	99	96
2	99	110
3	98	106
平均	98	104

※：自家用標準物質の EC<sub>50</sub> / 各薬剤の EC<sub>50</sub> (50%効果濃度) × 100

2) 膜結合型 TNF $\alpha$  に対する結合活性 (*in vitro*)<sup>39)</sup>

本剤及びレミケード®の膜結合型 TNF $\alpha$  に対する結合活性を、フローサイトメトリー (FCM) により得られた蛍光強度により評価した。本剤の膜結合型 TNF $\alpha$  に対する結合活性は、レミケード®の 99%であった。

試験	蛍光強度		蛍光強度比※ (%)
	本剤	レミケード®	
1	66.95	68.71	97
2	71.71	71.10	101
3	70.97	70.95	100
平均	—	—	99

※：本剤の蛍光強度 / レミケード®の蛍光強度 × 100

3) TNF $\alpha$  の生物活性に対する中和活性 (*in vitro*)<sup>39)</sup>

本剤及びレミケード®の TNF $\alpha$  生物活性に対する中和活性を、TNF $\alpha$  によりアポトーシスを起こすマウス肉腫細胞株 WEHI-164 細胞の変異体である WEHI-13VAR 細胞株を用いたアッセイにより測定した。各薬剤の EC<sub>50</sub> を自家用標準物質の EC<sub>50</sub> と比較し、TNF $\alpha$  生物活性に対する中和活性を評価した。本剤及びレミケード®は、TNF $\alpha$  によって誘発される細胞障害に対して濃度依存的な阻害作用を示し、その相対中和活性※の平均は、それぞれ 94%及び 96%であった。

試験	相対中和活性※ (%)	
	本剤	レミケード®
1	98	92
2	85	97
3	98	100
平均	94	96

※：自家用標準物質の EC<sub>50</sub> / 各薬剤の EC<sub>50</sub> × 100

VI. 薬効薬理に関する項目

4) 補体依存性細胞傷害活性 (CDC) (*in vitro*)<sup>39)</sup>

本剤及びレミケード®の TNF $\alpha$  発現細胞に対する CDC 活性を、tmTNF $\alpha$  /Jurkat T cells 及び補体源としてラット血清を用いたアッセイにより測定した。本剤は、膜結合型 TNF $\alpha$  発現細胞に対する補体依存性細胞傷害 (CDC) 活性を示し、その CDC 活性はレミケード®の 109%であった。

試験	EC <sub>50</sub> (μg/mL)		EC <sub>50</sub> 比* (%)
	本剤	レミケード®	
1	0.502	0.515	102
2	0.298	0.314	105
3	0.326	0.390	120
平均	—	—	109

※：レミケード®の EC<sub>50</sub> / 本剤の EC<sub>50</sub> × 100

5) 抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性 (*in vitro*)<sup>39)</sup>

本剤及びレミケード®の TNF $\alpha$  発現細胞に対する ADCC 活性を、ターゲット細胞として tmTNF $\alpha$  発現細胞、エフェクター細胞としてヒト末梢血単核細胞由来の NK 細胞を用いたアッセイにより測定した。各薬剤の細胞傷害率を自家用標準物質の細胞傷害率と比較し、ADCC 活性を評価した。本剤及びレミケード®は、膜結合型 TNF $\alpha$  発現細胞に対する抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性を示し、その相対 ADCC 活性\*の平均は、それぞれ 100%及び 104%であった。

試験	相対 ADCC 活性* (%)	
	本剤	レミケード®
1	89	93
2	89	87
3	121	133
平均	100	104

※：各薬剤の細胞傷害率 / 自家用標準物質の細胞傷害率 × 100

6) 補体 C1q に対する結合活性 (*in vitro*)<sup>39)</sup>

本剤及びレミケード®の補体 C1q に対する結合活性を、酵素免疫測定法 (ELISA) により測定した。各薬剤の EC<sub>50</sub> を自家用標準物質の EC<sub>50</sub> と比較し、結合活性を評価した。本剤及びレミケード®は、補体 C1q に対し濃度依存的な結合活性を示し、その相対結合活性\*の平均は、それぞれ 92%及び 81%であった。

試験	相対結合活性* (%)	
	本剤	レミケード®
1	95	82
2	85	82
3	95	80
平均	92	81

※：自家用標準物質の EC<sub>50</sub> / 各薬剤の EC<sub>50</sub> × 100

7) Fc $\gamma$ R に対する結合活性 (*in vitro*)<sup>39)</sup>

本剤及びレミケード<sup>®</sup>の Fc $\gamma$ RI に対する結合活性を酵素免疫測定法 (ELISA) により、Fc $\gamma$ RIIa 及び Fc $\gamma$ RIIIa に対する結合活性を表面プラズモン共鳴法 (SPR) により測定した。本剤の Fc $\gamma$ RI に対する結合活性は、レミケード<sup>®</sup>の 114%であった。また、Fc $\gamma$ RIIa に対する本剤及びレミケード<sup>®</sup>の相対結合活性<sup>※1</sup>の平均は、それぞれ 98%及び 97%であった。一方、Fc $\gamma$ RIIIa に対する本剤及びレミケード<sup>®</sup>の相対結合活性<sup>※1</sup>の平均は、それぞれ 106%及び 130%であった。

Fc $\gamma$ RI に対する結合活性

試験	EC <sub>50</sub> (µg/mL)		EC <sub>50</sub> 比 <sup>※2</sup> (%)
	本剤	レミケード <sup>®</sup>	
1	0.0545	0.0657	120
2	0.0512	0.0569	111
3	0.0473	0.0524	111
平均	—	—	114

Fc $\gamma$ RIIa に対する相対結合活性

試験	相対結合活性 <sup>※1</sup> (%)	
	本剤	レミケード <sup>®</sup>
1	105	103
2	93	93
3	95	94
平均	98	97

Fc $\gamma$ RIIIa に対する相対結合活性

試験	相対結合活性 <sup>※1</sup> (%)	
	本剤	レミケード <sup>®</sup>
1	102	122
2	105	136
3	110	131
平均	106	130

※1：自家常用標準物質の K<sub>d</sub> 値 / 各薬剤の K<sub>d</sub> 値 × 100

※2：レミケード<sup>®</sup>の EC<sub>50</sub> / 本剤の EC<sub>50</sub> × 100

8) FcRn に対する結合活性 (*in vitro*)<sup>39)</sup>

本剤及びレミケード<sup>®</sup>の FcRn に対する結合活性を酵素免疫測定法 (ELISA) により測定した。本剤は FcRn に対する濃度依存的な結合活性を示しその EC<sub>50</sub> はレミケード<sup>®</sup>の 104%であった。

試験	EC <sub>50</sub> (µg/mL)		EC <sub>50</sub> 比 <sup>※</sup> (%)
	本剤	レミケード <sup>®</sup>	
1	1.31	1.37	104
2	1.28	1.28	100
3	1.35	1.46	109
平均	—	—	104

※：レミケード<sup>®</sup>の EC<sub>50</sub> / 本剤の EC<sub>50</sub> × 100

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 9) 膜結合型 TNF $\alpha$ 発現細胞に対するアポトーシス誘導活性 (*in vitro*)<sup>39)</sup>

本剤及びレミケード®の TNF $\alpha$  発現細胞に対するアポトーシス誘導活性を、tmTNF $\alpha$ /Jurkat T cells を用いたフローサイトメトリー (FCM) により、測定した。本剤は、膜結合型 TNF $\alpha$  発現細胞に対してアポトーシスを誘導し、そのアポトーシス誘導活性はレミケード®の 92%であった。

試験	平均アポトーシス細胞率 (%)		EC <sub>50</sub> 比* (%)
	本剤	レミケード®	
1	29.7	35.8	83
2	28.0	28.6	98
3	34.6	35.9	96
平均	—	—	92

※：本剤のアポトーシス細胞率/レミケード®のアポトーシス細胞率×100

### 10) TNF $\alpha$ 中和作用 (Tg197 マウス)<sup>41)</sup>

Tg197 マウスに本剤又はレミケード®を 10mg/kg で週 2 回、7 週間 (計 14 回) 腹腔内投与し、RA の進行性症状の観察 (膝及び足根関節の病理組織スコア、四肢の腫脹スコア、握力スコア、体重増加量) により、RA 症状に対する抑制効果を評価した。なお、陰性対照群にはリン酸緩衝生理食塩液 (PBS) を投与した。本剤は、レミケード®と同程度のヒト TNF $\alpha$  トランスジェニックマウスに対する疾患抑制効果が認められた

評価項目	性別	陰性対照 (雌 n=5、雄 n=4)	本剤群 (n=5)	レミケード®群 (n=5)	Student t-test
腫脹スコア (平均値±標準偏差)	雌	7.80±2.57	3.50±1.58*	3.30±1.33**	n. s.
	雄	9.88±1.55	2.57±1.10**	3.50±1.08**	n. s.
握力スコア (平均値±標準偏差)	雌	-3.40±0.60	-1.20±0.38**	-1.13±0.69**	n. s.
	雄	-3.75±0.50	-1.20±0.38**	-1.40±0.83**	n. s.
体重増加量 (平均値、g)	雌	1.22	5.67**	5.97**	n. s.
	雄	4.13	7.49	7.82	n. s.
膝関節病理組織スコア (平均値±標準偏差)	雌	10.80±0.4	2.60±0.7**	2.40±0.7**	n. s.
	雄	10.50±1.2	3.00±0.9**	2.60±0.5**	n. s.
足根関節病理組織スコア (平均値±標準偏差)	雌	7.20±0.5	3.00±0.3**	3.20±0.2**	n. s.
	雄	6.50±0.5	3.20±0.2**	3.20±0.2**	n. s.

n. s. : 両群間に有意差なし (本剤群 vs レミケード®群)

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (vs 陰性対照群)

### <レミケード®>

#### 1) 可溶性 TNF $\alpha$ 結合作用 (*in vitro*)

可溶性 TNF $\alpha$  への結合定数は  $1.04 \times 10^{10} \text{M}^{-1}$  であった<sup>42)</sup>。

#### 2) IL-6 産生抑制作用 (*in vitro*)

TNF $\alpha$  刺激による線維芽細胞からの IL-6 産生を抑制した<sup>43)</sup>。

3) 膜結合型 TNF $\alpha$  発現細胞に対する傷害作用 (*in vitro*)

ヒト IgG1 の Fc 領域を有することから、CDC 及び ADCC により膜結合型 TNF $\alpha$  を発現する TNF $\alpha$  産生細胞を傷害した<sup>44)</sup>。

4) 受容体結合 TNF $\alpha$  解離作用 (*in vitro*)

TNF $\alpha$  受容体に結合した TNF $\alpha$  とも結合し、TNF $\alpha$  を受容体から解離させ、接着分子 (ICAM-1、VCAM-1) の発現を抑制した<sup>45)</sup>。

5) TNF $\alpha$  生物活性に対する中和作用 (ヒト TNF $\alpha$  トランスジェニックマウス)

死亡率軽減作用が認められた<sup>46)</sup>。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

# VII. 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移

### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

#### 1) 単回投与

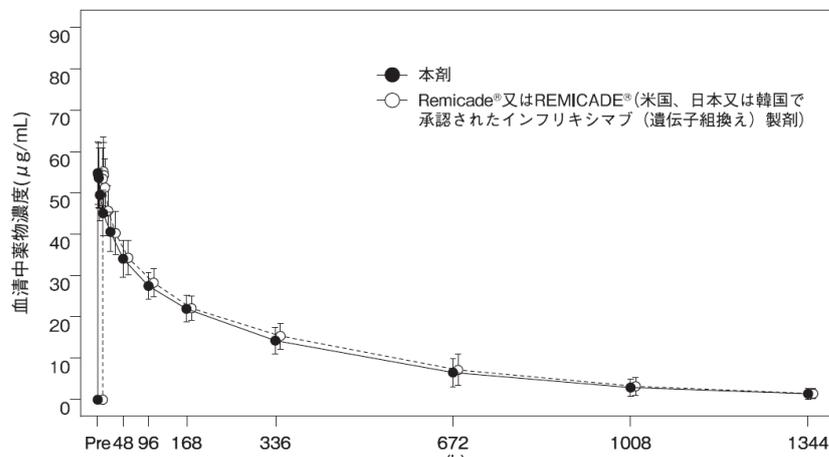
##### <本剤>

(関節リウマチ)

##### 国内臨床薬物動態試験<sup>4)</sup>

日本人健康成人男性被験者を対象に、本剤 (n=48) と Remicade<sup>®</sup>又は REMICADE<sup>®</sup> (米国、日本又は韓国で承認されたインフリキシマブ (遺伝子組換え) 製剤) (n=48) を 3mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの薬物動態の同等性を検証した。0 時間から最終測定時点 (投与後 8 週時点) までの AUC<sub>t</sub> の本剤と Remicade<sup>®</sup>又は REMICADE<sup>®</sup> (米国、日本又は韓国で承認されたインフリキシマブ (遺伝子組換え) 製剤) 群に対する本剤群の差 (幾何平均値の比) の 90%信頼区間は、同等性の判定基準である 0.80~1.25 の範囲内であり、本剤とレミケード<sup>®</sup>は薬物動態学的に同等であることが示された。

本剤及びレミケード<sup>®</sup>及び Remicade<sup>®</sup>又は REMICADE<sup>®</sup> (米国、日本又は韓国で承認されたインフリキシマブ (遺伝子組換え) 製剤) を単回静脈内投与したときの血清中薬物濃度推移 (平均値±標準偏差)



本剤及び Remicade<sup>®</sup>又は REMICADE<sup>®</sup> (米国、日本又は韓国で承認されたインフリキシマブ (遺伝子組換え) 製剤) を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

	例数	AUC <sub>t</sub> (µg · hr/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL (mL/hr)	Vd (mL)
本剤	48	14225.5 ± 3085.2	56.1 ± 8.08	286 ± 97.2	12.7 ± 3.71	4827 ± 912
レミケード <sup>**</sup>	48	14866.9 ± 3160.1	56.9 ± 8.58	281 ± 91.6	12.2 ± 3.28	4625 ± 973

\*: Remicade<sup>®</sup>又は REMICADE<sup>®</sup> (米国、日本又は韓国で承認されたインフリキシマブ (遺伝子組換え) 製剤)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

本剤及びRemicade®又は REMICADE®（米国、日本又は韓国で承認されたインフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤）を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータの製剤間の比較

	AUC <sub>t</sub> (μg・hr/mL)	C <sub>max</sub> (μg/mL)
製剤間差 <sup>a</sup>	0.956	0.987
差の90%信頼区間	0.885~1.033	0.939~1.038

a. 本剤とレミケード\*\*の対数値の平均値の差

\*: Remicade®又は REMICADE®（米国、日本又は韓国で承認されたインフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤）

<レミケード\*>

(クローン病)

5mg/kgの単回投与では最高血中濃度(C<sub>max</sub>)の中央値は118μg/mL、分布容積(Vd値)の中央値は3.0L、消失半減期は9.5日であった。臨床試験において、患者の性、年齢、体重、肝及び腎機能等の背景別の薬物動態的な差は認められなかった。副腎皮質ホルモン剤を使用した患者では、使用しない患者に対してVd値の有意な増加が認められたが、副腎皮質ホルモン剤が電解質バランスに影響するために、体液貯留へ作用した結果と考えられた。5mg/kgの単回投与を受けた20例では2例にインフリキシマブに対する抗体が検出された(外国人における成績)<sup>46)</sup>。

2) 反復投与

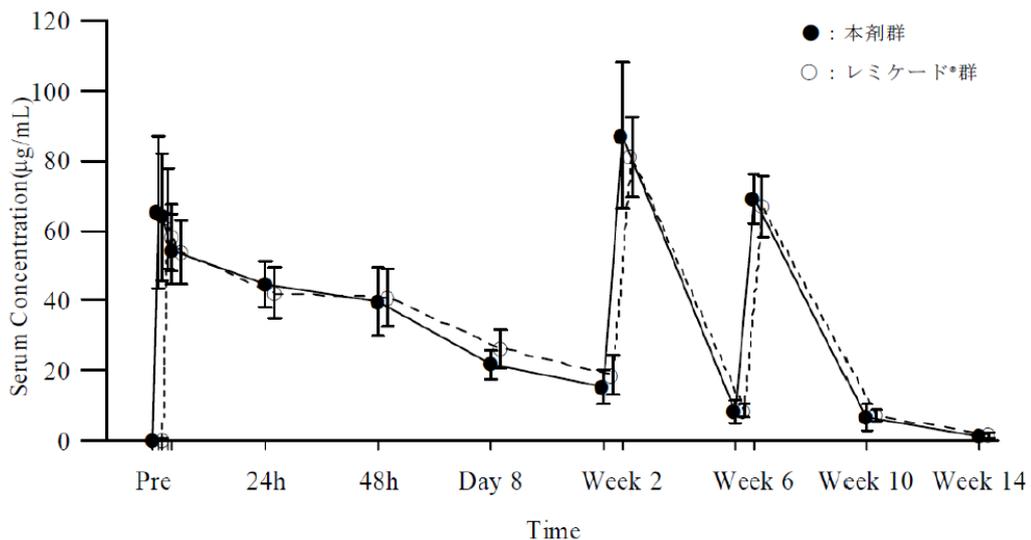
<本剤>

(関節リウマチ)

国内第I相試験<sup>5)</sup>

日本人関節リウマチ患者を対象に、本剤とレミケード\*を3mg/kgの用量で反復静脈内投与(3回: 0、2、6週)したときの血清中薬物濃度の推移は以下に示す通りであった。

本剤及びレミケード\*を反復静脈内投与したときの血清中薬物濃度推移



VII. 薬物動態に関する項目

本剤及びレミケード<sup>®</sup>を反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

	例数	初回投与			3回投与
		C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-2W</sub> (µg・hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>6-14W</sub> (µg・hr/mL)
本剤	6	70.2±19.7	8990±1697	207±60	27918±3203
レミケード <sup>®</sup>	6	64.2±14.4	9593±1677	225±35	26759±3349

AUC<sub>0-2W</sub>: 初回の投与終了1時間後から2週までの濃度-時間曲線下面積

AUC<sub>6-14W</sub>: 6週(3回目の投与終了1時間後)から14週までの濃度-時間曲線下面積  
 平均値±標準偏差

本剤及びレミケード<sup>®</sup>を反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータの製剤間の比較

	AUC <sub>0-2W</sub> (µg・hr/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)
製剤間差 <sup>a</sup>	0.936	1.087
差の90%信頼区間	0.770~1.138	0.848~1.395

AUC<sub>0-2W</sub>: 初回の投与終了1時間後から2週までの濃度-時間曲線下面積

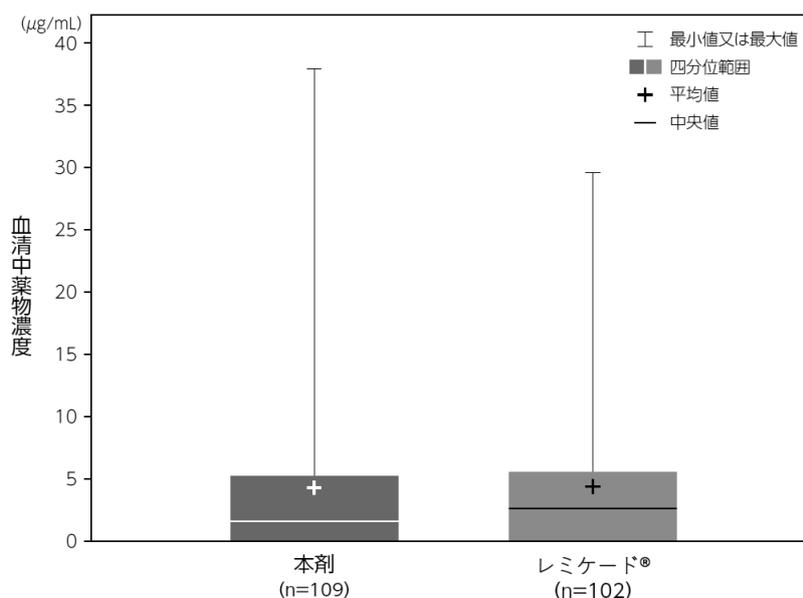
a: レミケード<sup>®</sup>の幾何平均値に対する本剤の幾何平均値の比

国内第Ⅲ相試験(第Ⅰ期)<sup>3)</sup>

日本人関節リウマチ患者を対象に、本剤とレミケード®を 3mg/kg (14 週の観察・評価以降、増量又は投与間隔の短縮可 (投与量上限: 10mg/kg/8 週、6mg/kg/4 週)) の用量で 5~7 回反復静脈内投与したときの血清中薬物濃度 (トラフ値) の平均値は 30 週 (投与前) では本剤群で 4.31  $\mu$ g/mL、レミケード®群で 4.26  $\mu$ g/mL であった。

各被験者のトラフ値の分布範囲は、本剤群で 0~38.0  $\mu$ g/mL、レミケード®群で 0~29.4  $\mu$ g/mL であった。

本剤及びレミケード®を反復静脈内投与したときの 30 週の血清中薬物濃度 (トラフ値)

30 週の血清中薬物濃度 (トラフ値 ( $\mu$ g/mL)) の分布範囲

	例数	平均値	標準偏差	中央値	四分位範囲	最小値~最大値
本剤	109	4.31	6.51	1.67	0~5.15	0~38.0
レミケード®	102	4.26	5.37	2.69	0.18~5.62	0~29.4

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

<レミケード®>

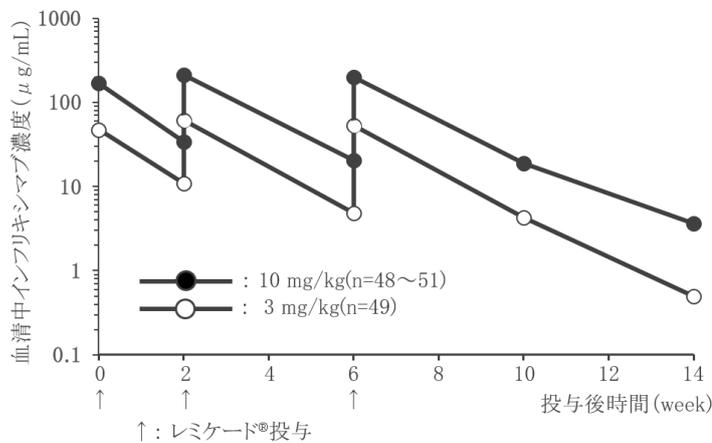
(関節リウマチ)

反復投与における薬物動態

MTX 併用下 (6mg/週以上) で、本剤 3、10mg/kg を点滴静注により、3 回 (初回、2 週後、6 週後) 投与した時の血清中濃度は用量にほぼ比例して増加した (二重盲検比較試験)。

また、性別、年齢、副腎皮質ホルモン剤あるいは非ステロイド性抗炎症剤併用による背景別の薬物動態の差はみられなかったが、肥満度 (BMI) の増加に伴って血清中濃度が増加する傾向がみられた。肝または腎機能障害を有する患者に薬物動態の差が存在するか否かは不明である。3mg/kg の反復投与を受けた 49 例では 2 例、10mg/kg の反復投与を受けた 50 例では 4 例に、インフリキシマブに対する抗体が検出された<sup>47, 48)</sup>。

関節リウマチ患者にレミケード®をメトトレキサート併用下(6mg/週以上) 3回持続静脈内投与したときの血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン)



薬物動態パラメータ		0 週 C <sub>1H</sub>	2 週 C <sub>pre</sub>	6 週 C <sub>pre</sub>	14 週	
投与量	3mg/kg (n=49)	平均値±標準偏差 メジアン	47.9±11.3 47.5	11.5±4.1 10.8	5.6±4.1 4.8	0.8±1.1 0.5
	10mg/kg (n=48~51)	平均値±標準偏差 メジアン	168.4±48.6 168.3	35.6±15.2 33.7	22.3±13.7 20.6	5.4±5.8 3.6

C<sub>1H</sub> : 投与終了 1 時間後値、C<sub>pre</sub> : 投与前値 (µg/mL)

増量投与における薬物動態

メトトレキサート併用下 (6mg/週以上) で、インフリキシマブ 3mg/kg を初回、2 週後、6 週後に持続静脈内投与し、引き続き 3mg/kg、6mg/kg あるいは 10mg/kg を 8 週間隔で反復投与したときの血清中濃度は用量にほぼ比例して増加した (増量試験)。

3mg/kg 投与を受けた 99 例では 27 例、6mg/kg 投与を受けた 104 例では 24 例、10mg/kg 投与を受けた 104 例では 13 例に、インフリキシマブに対する抗体が検出された<sup>49)</sup>。

薬物動態パラメータ		0 週 C <sub>1H</sub>	14 週 C <sub>1H</sub>	22 週 C <sub>pre</sub>	54 週	
投与量	3mg/kg (n=86~99)	平均値±標準偏差 メジアン	57.77±14.23 58.14	60.82±13.60 60.35	0.85±0.98 0.50	0.90±1.13 0.44
	6mg/kg (n=91~104)	平均値±標準偏差 メジアン	58.86±11.74 58.52	110.94±23.83 113.41	2.18±2.30 1.81	2.88±2.80 2.28
	10mg/kg (n=95~104)	平均値±標準偏差 メジアン	58.23±11.34 57.16	188.70±39.61 186.12	4.73±4.78 3.13	6.50±6.26 5.47

C<sub>1H</sub> : 投与終了 1 時間後値、C<sub>pre</sub> : 投与前値 (µg/mL)

・反復投与における薬物動態

欧米第Ⅲ相試験（ATTRACT 試験）において、メトトレキサート併用下（12.5mg/週以上）で、インフリキシマブ 3、10mg/kg を初回、2 週後、6 週後に持続静脈内投与し、引き続き 4 週間隔あるいは 8 週間隔で 102 週間反復投与した維持治療期にも蓄積性はなく、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。3mg/kg の反復（4 週間隔）を受けた 73 例では 10 例、3mg/kg の投与反復投与（8 週間隔）を受けた 71 例では 8 例、10mg/kg の反復投与（4 週間隔）を受けた 74 例では 1 例、10mg/kg の反復投与（8 週間隔）を受けた 77 例では 6 例に、インフリキシマブに対する抗体が検出された（外国人における成績）<sup>24)</sup>。

注) インフリキシマブの承認最大用量は 1 回 10mg/kg である。

(ベーチェット病による難治性ぶどう膜炎)

・反復投与における薬物動態

インフリキシマブ 5、10mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 46 週後まで反復投与した時の血清中濃度は投与量の増加に伴って高くなり、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された<sup>50)</sup>。本試験では 5、10mg/kg の反復投与を受けた 8 例においてインフリキシマブに対する抗体は検出されなかった<sup>51)</sup>。

注) インフリキシマブの承認最大用量は 1 回 5mg/kg である。

薬物動態パラメータ			0 週 C <sub>1H</sub>	2 週 C <sub>pre</sub>	6 週 C <sub>pre</sub>	30 週 C <sub>pre</sub>	54 週
投与量	5mg/kg (n=3~4)	平均値±標準偏差	114.9±20.3	15.9±9.9	14.3±7.7	6.7±4.5	6.8±4.7
	10mg/kg (n=3~4)	平均値±標準偏差	193.1±17.2	32.5±22.7	26.0±17.6	5.9±6.3	4.8±6.1

C<sub>1H</sub>：投与終了 1 時間後値、C<sub>pre</sub>：投与前値 (μg/mL)

(乾癬)

・反復投与における薬物動態

尋常性乾癬患者と乾癬性関節炎患者にインフリキシマブ 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 62 週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された（検証的試験及び継続投与試験）。5mg/kg の反復投与を受けた 35 例中 8 例に、インフリキシマブに対する抗体が検出された<sup>26,27)</sup>。尋常性乾癬患者、乾癬性関節炎患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者にインフリキシマブ 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 46 週後まで投与したとき、14 週後から 54 週後までの投与 8 週後の血清中濃度（中央値）は 0.39mg/mL から 2.27mg/mL の範囲で推移した（長期投与試験）。5mg/kg の反復投与を受けた 64 例中 19 例に、インフリキシマブに対する抗体が検出された<sup>52)</sup>。

薬物動態パラメータ			0 週 C <sub>1H</sub>	14 週 C <sub>pre</sub>	30 週 C <sub>pre</sub>	70 週
投与量	5mg/kg (n=27~35)	平均値±標準偏差	97.18±19.40	3.34±2.95	2.16±2.18	2.22±2.26
		メジアン	98.33	2.45	1.48	2.09

C<sub>1H</sub>：投与終了 1 時間後値、C<sub>pre</sub>：投与前値 (μg/mL)

VII. 薬物動態に関する項目

・増量投与における薬物動態

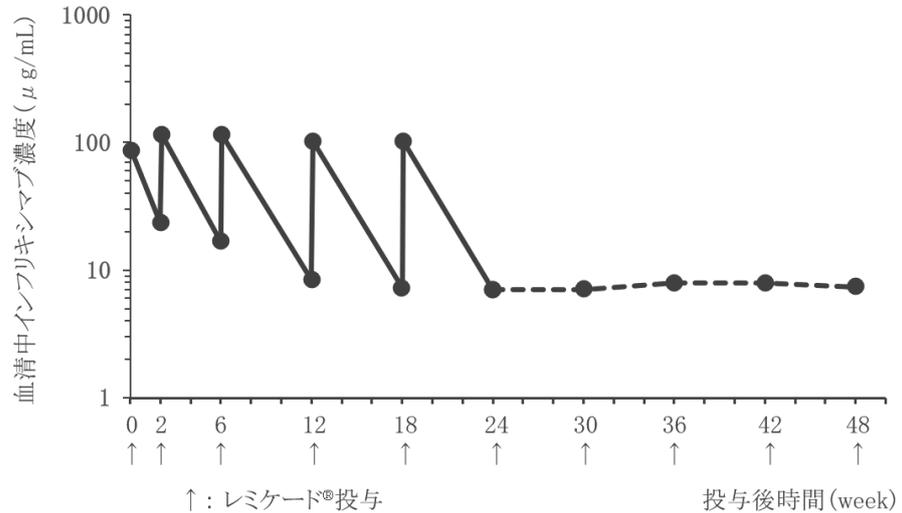
5mg/kg 8 週間隔投与で効果が維持できない尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症患者の 5mg/kg 投与 8 週後の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は 0.1 μg/mL 未満であったが、これら患者に 10mg/kg を投与した場合、10mg/kg 投与 40 週後（8 週間隔投与）の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は 1.10 μg/mL まで上昇した<sup>53)</sup>。

(強直性脊椎炎)

・反復投与における薬物動態

インフリキシマブ 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 6 週間隔で 42 週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kg の反復投与を受けた 33 例では 2 例に、インフリキシマブに対する抗体が検出された<sup>32)</sup>。

強直性脊椎炎患者にレミケード®5mg/kg を複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン、n=32~33)



薬物動態パラメータ			0 週 C <sub>1H</sub>	24 週 C <sub>pre</sub>	48 週
投与量	5mg/kg (n=32~33)	平均値±標準偏差	91.76±21.10	7.40±4.33	6.96±4.48
		メジアン	86.28	7.01	7.37

C<sub>1H</sub> : 投与終了 1 時間後値、C<sub>pre</sub> : 投与前値 (μg/mL)

(クローン病)

・反復投与における薬物動態

国内クローン病患者にインフリキシマブを 5mg/kg の用量で 3 回（0、2、6 週）持続静脈内投与後、10 週評価時に効果が認められた患者を対象に 14 週以降 8 週間隔で投与した時の薬物動態を検討した。8 週間隔投与例の投与前の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は維持された<sup>54)</sup>。

・増量投与における薬物動態

5mg/kg 8 週間隔投与で効果が維持できない患者の 5mg/kg 投与 8 週後の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は 0.30mg/mL であったが、これら患者に 10mg/kg を投与した場合、10mg/kg 投与 8 週後の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は 1.29mg/mL まで上昇した<sup>47, 55)</sup>。

・投与間隔短縮時における薬物動態

5mg/kg 8 週間隔投与で効果が維持できない患者 19 例に 5mg/kg 4 週間隔投与を行ったときの 4 週後の血清中濃度は、投与間隔短縮前と比較して増加した<sup>54)</sup>。

・反復投与における薬物動態

瘻孔を形成している疾患の患者にインフリキシマブ 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に反復投与した後の蓄積性はなかった。インフリキシマブのクリアランスは、患者のクレアチニン値あるいは AST と相関は認められず、腎機能・肝機能障害者における動態の差は認められなかった。

5mg/kg の反復投与を受けた 31 例では 1 例にインフリキシマブに対する抗体が検出された（外国人における成績）<sup>46)</sup>。

薬物動態パラメータ		0 週 C <sub>1H</sub>	2 週 C <sub>pre</sub>	6 週 C <sub>pre</sub>
投与量	5mg/kg (n=28~30)	メジアン 168	33.7	21.8
		四分位間領域 113-206	26.7-46.4	13.8-33.3
	10mg/kg (n=29~32)	メジアン 359.5	75.1	50.6
		四分位間領域 274-419	54.1-93.7	31.7-69.1

C<sub>1H</sub> : 投与終了 1 時間後値、C<sub>pre</sub> : 投与前値

( $\mu$  g/mL)

<潰瘍性大腸炎>

・反復投与における薬物動態

インフリキシマブ 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 22 週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kg の反復投与を受けた 104 例では 10 例にインフリキシマブに対する抗体が検出された<sup>56)</sup>。

・反復投与における薬物動態

ACT1 試験において、インフリキシマブ 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に点滴静脈内投与し、引き続き 8 週間隔で 46 週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。5mg/kg の反復投与を受けた 116 例では 9 例にインフリキシマブに対する抗体が検出された（外国人における成績）<sup>57)</sup>。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

## VII. 薬物動態に関する項目

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

### (5) 分布容積

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

該当資料なし

## 5. 分布

### (1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液—胎盤関門通過性

「VIII. 6 (5) 妊婦」の項参照

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：レミケード®>

ヒト TNF $\alpha$  遺伝子を導入したトランスジェニックマウス及び同系統野生型マウスに、<sup>35</sup>S 標識体インフ

リキシマブを約 10mg/kg 静脈内投与したときの臓器・組織内放射能濃度はいずれも心臓、肺、脾臓に高く、腎臓、肝臓、前肢及び後肢に中程度、消化管では比較的低かった<sup>58)</sup>。

**(6) 血漿蛋白結合率**

該当資料なし

**6. 代謝**

**(1) 代謝部位及び代謝経路**

該当資料なし

<参考：レミケード®>

ヒト TNF $\alpha$  遺伝子を導入したトランスジェニックマウスに、<sup>35</sup>S 標識体インフリキシマブを約 10mg/kg 静脈内投与したところ、血清中には主として未変化体が検出され、代謝物は検出されなかった。

インフリキシマブの定常領域はヒト IgG<sub>1</sub> と同一であることから、ヒト IgG<sub>1</sub> と同様に細網内皮系細胞等により体内で分解再吸収されるものと推測される<sup>59)</sup>。

**(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率**

該当資料なし

**(3) 初回通過効果の有無及びその割合**

該当資料なし

**(4) 代謝物の活性の有無及び活性化、存在比率**

該当資料なし

**7. 排泄**

該当資料なし

<参考：レミケード®>

ヒト TNF $\alpha$  トランスジェニックマウスに <sup>35</sup>S 標識体インフリキシマブ約 10mg/kg を静脈内投与したところ、投与 14 日目までの尿及び糞中へは投与放射エネルギーのそれぞれ 11.5%及び 12.2%が排泄され、総排泄率は 23.7%であった<sup>58)</sup>。

**8. トランスポーターに関する情報**

該当資料なし

**9. 透析等による除去率**

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

<参考：レミケード®>

#### 1) 小児における薬物動態

##### (クローン病)

インフリキシマブを5mg/kgの用量で3回(0、2、6週)持続静脈内投与後、10週評価時に効果が認められた患者を対象に14週以降8週間隔で投与した時の薬物動態を検討した。8週間隔投与例の投与前の血清中インフリキシマブ濃度(メジアン)は維持された。5mg/kgの反復投与を受けた14例においてインフリキシマブに対する抗体は検出されなかった<sup>10)</sup>。

##### (クローン病)

インフリキシマブ5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない患者5例にインフリキシマブ10mg/kgを投与したときの8週後の血清中濃度は、増量前と比較して増加した。10mg/kgの投与を受けた5例においてインフリキシマブに対する抗体は検出されなかった<sup>10)</sup>。

##### (潰瘍性大腸炎)

インフリキシマブ5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で22週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kgの反復投与を受けた21例ではインフリキシマブに対する抗体は検出されなかった<sup>60)</sup>。

薬物動態パラメータ			0週 C <sub>1H</sub>	6週 C <sub>pre</sub>	14週 C <sub>pre</sub>	22週 C <sub>pre</sub>	30週
投与量	5mg/kg (n=14~21)	メジアン	97.17	10.35	2.58	1.54	1.34

C<sub>1H</sub>：投与終了1時間後値、C<sub>pre</sub>：投与前値

( $\mu$ g/mL)

### 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

##### 〈効能共通〉

- 1.1 本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等があらわれることがあり、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。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。 [1.2.1、1.2.2、1.4、2.1、2.2、2.4、8.2、8.7、9.1.1、9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.4 参照]
- 1.2 感染症
  - 1.2.1 重篤な感染症  
敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症があらわれることがあるため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。 [1.1、2.1、9.1.1、11.1.1 参照]
  - 1.2.2 結核  
播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（髄膜、胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- $\gamma$  遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。 [1.1、2.2、8.2、9.1.2、11.1.2 参照]
- 1.3 本剤投与に関連する反応
  - 1.3.1 Infusion reaction  
本剤投与中あるいは投与終了後 2 時間以内に発現する infusion reaction のうち、重篤なアナフィラキシー（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等）、痙攣があらわれることがある。本剤は緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤な infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 [2.3、8.6、8.8、9.1.7、11.1.3、14.2.2 参照]
  - 1.3.2 遅発性過敏症（再投与の場合）  
本剤投与後 3 日以上経過後に重篤なものを含む遅発性過敏症（筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛等）があらわれることがある。再投与には遅発性過敏症の発現に備え、十分な観察を行うこと。 [2.3、8.6、9.1.7、11.1.7 参照]
- 1.4 脱髄疾患の臨床症状及び/又は画像診断上の悪化が、本剤を含む TNF 抑制作用を有する薬剤であらわれることがある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。 [1.1、2.4、9.1.4、11.1.4 参照]

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 〈関節リウマチ〉

1.5 本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

### 〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

1.6 本剤の治療を行う前に、既存治療薬（シクロスポリン等）の使用を十分勘案すること。また、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の治療経験を持つ眼科医と本剤について十分な知識を有する内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用すること。

### 〈乾癬〉

1.7 本剤の治療を行う前に、既存の全身療法（紫外線療法を含む）の使用を十分勘案すること。また、乾癬の治療経験を持つ医師と本剤について十分な知識を有する医師が連携をとり使用すること。

### 〈強直性脊椎炎〉

1.8 本剤の治療を行う前に、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用すること。

### 〈クローン病〉

1.9 本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用すること。

### 〈潰瘍性大腸炎〉

1.10 本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

### 〈解説〉

1.1 本剤は、本項に示すような重篤な副作用等が報告されている。そのため、緊急時であっても十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与することが必要である。

1.2.1 本剤を含め海外の抗 TNF 作用を有する薬剤の添付文書の警告欄には、致死的なものを含む感染症の発現が盛り込まれている。本剤は、生体内免疫機構において重要な働きをもつ TNF $\alpha$  の作用を抑えることにより治療効果を発揮する薬剤であるため、免疫反応を減弱することが考えられる。また、臨床試験中においても関連性を否定できない重篤な感染症が報告されており、本剤の血中濃度が長期に持続することを考えると十分な期間の観察が必要である。

1.2.2 結核における肺外病変は、看過すると重大な事態を招く場合もあり、結核は早期に発見し適切な処置を行うことで重篤化を避けられる可能性がある。先行バイオ医薬品において、結核が報告された症例では投与後数ヵ月で発症したのも認められ、なかには死亡例も報告されている。また、陈旧性結核から活動性結核へ移行したと推察される症例も認められたことから、投与前に問診、胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- $\gamma$  遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を実施して結核の既感染の有無を確認する必要がある。結核の既感染者には抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。また、ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても投与後活動性結核が認められた報告がある。

1.3.1 本剤投与中あるいは投与終了後 2 時間以内に発現する副作用を infusion reaction という。先行バイオ医薬品においては、投与速度の減速あるいは中止し、適切に処置を行うことによりその多くが速やかに回復していた<sup>59)</sup>。重篤な infusion reaction の症状としては、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等）、痙攣がある。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 1.3.2 本剤において遅発性過敏症とは、再投与してから3日以上経過して発現する過敏症をいう。投与後長期間あけて再投与する場合には、遅発性過敏症の発現に注意する必要がある。
- 1.4 TNF $\alpha$ 阻害薬と脱髄型疾患との関連性に関しては、抗TNF $\alpha$ 作用を有するTNF受容体制剤において実施された多発性硬化症患者に対する臨床試験において、プラセボ群に対して有意に症状が悪化したとの報告がある<sup>61)</sup>。また、脱髄疾患の患者に先行バイオ医薬品を投与したところ、症状の悪化がみられたとの報告がある<sup>62, 63)</sup>。
- 1.5 「V.2. 効能・効果に関連する注意<関節リウマチ>5.1」の項参照。
- 1.6 「V.2. 効能・効果に関連する注意<ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>5.2」の項参照。
- 1.7 「V.2. 効能・効果に関連する注意<乾癬>5.3」の項参照。
- 1.8 「V.2. 効能・効果に関連する注意<強直性脊椎炎>5.4」の項参照。
- 1.9 「V.2. 効能・効果に関連する注意<クローン病>5.5」の項参照。
- 1.10 「V.2. 効能・効果に関連する注意<潰瘍性大腸炎>5.6」の項参照。

## 2. 禁忌内容とその理由

### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1** 重篤な感染症（敗血症等）の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕〔1.1、1.2.1、9.1.1、11.1.1 参照〕
- 2.2** 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕〔1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.2 参照〕
- 2.3** 本剤の成分又はマウス由来の蛋白質（マウス型、キメラ型、ヒト化抗体等）に対する過敏症の既往歴のある患者〔1.3.1、1.3.2、8.6、8.8、9.1.7、11.1.3、11.1.7、14.2.2 参照〕
- 2.4** 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者〔症状の再燃及び悪化のおそれがある。〕〔1.1、1.4、9.1.4、11.1.4 参照〕
- 2.5** うっ血性心不全の患者〔15.1.2 参照〕

### <解説>

- 2.1 「VIII.1. 警告内容とその理由」、「VIII.6. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「VIII.8. 副作用」の項参照。
- 2.2 「VIII.1. 警告内容とその理由」、「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」「VIII.-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「VIII.8. 副作用」の項参照。
- 2.3 本剤はマウス蛋白由来部分があるため、ヒトには異種蛋白であり、投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある。レミケード®の臨床試験において、レミケード®に対する抗体の産生が確認された患者群は、抗体が産生されなかった患者群に比べ、infusion reaction の発現が多い傾向が認められた。また、レミケード®の血中濃度の持続が短くなる傾向がみられ、血中濃度が低下した患者では効果の減弱の可能性がある。加えて、本剤の成分のマウス蛋白由来部分だけでなく本剤の添加物により過敏症が発現する可能性がある。過敏症の発現を回避するため、本剤を投与しないこと。
- 2.4 レミケード®を含む抗TNF療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化のおそれがあるため脱髄疾患及び

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

その既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと（「VIII-1. 警告内容とその理由」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII.6. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「VIII.8. 副作用」の項参照）。

- 2.5 ニューヨーク心臓協会が定めた、心不全の重症度分類(NYHA) III及びIV度のうっ血性心不全患者を対象としたレミケード®の海外臨床試験において、心不全症状等の悪化による入院や死亡がレミケード® 10mg/kg 投与群で高いことが認められた。従って、本剤投与によって心不全症状が悪化する可能性があるため本項を設定した（「VIII.12.その他の注意」の項参照）。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1** 本剤は血中濃度が長期にわたり持続するため(5mg/kg 投与時は少なくとも8~12週間)、この間には副作用の発現に注意すること。また、他の生物製剤との切り替えの際も注意すること。
- 8.2** 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- $\gamma$ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合(持続する咳、発熱等)には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.2 参照]
- 8.3** 本剤を含む抗TNF製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.3 参照]
- 8.4** 本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の間質性肺炎の症状があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう患者に説明すること。[9.1.5、11.1.5 参照]
- 8.5** 本剤治療中は、生ワクチン接種を行わないこと。また、本剤の投与と生ワクチン接種との間隔は十分にあげることが望ましい。やむを得ず生ワクチン接種から本剤の投与まで十分な間隔をあげることができない場合には、リスク・ベネフィットを慎重に判断した上で使用すること。生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できない。
- 8.6** 本剤投与中はinfusion reactionに対する適切な薬剤治療(アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等)や緊急処置を直ちに実施できるよう十分な体制のもとで、投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、遅発性過敏症(3日以上経過後)があらわれることがあるので、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。[1.3.1、1.3.2、2.3、8.8、9.1.7、11.1.3、11.1.7、14.2.2 参照]
- 8.7** 臨床試験における投与後3年間の追跡調査で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。慢性炎症性疾患のある患者長期の免疫抑制剤を投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、本剤を含む抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。[1.1、15.1.4 参照]

- 8.8** 本剤はマウス蛋白由来部分があるため、ヒトには異種蛋白であり、投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者群は、抗体が産生されなかった患者群に比べ、infusion reaction の発現が多い傾向にあり、また、本剤の血中濃度の持続が短くなる傾向がみられ、血中濃度が低下した患者では効果の減弱の可能性もある。[1.3.1、2.3、7.2、8.6、9.1.7、11.1.3、14.2.2、16.1.2-16.1.7、16.6.1 参照]
- 8.9** 本剤を投与した患者において、乾癬が悪化又は新規発現したとの報告がある。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。

<解説>

- 8.1 レミケード®の血中濃度半減期は、約 8～9.5 日と長く、5mg/kg の場合は少なくとも 8 週から 12 週血中濃度が持続している。本剤の血中濃度半減期は約 344.5±99.72 時間である（「VII-1.血中濃度の推移」の項参照）。従って、本剤の投与による副作用の発現については、投与直後だけでなく、その後も十分に注意する必要がある。
- 8.2 過去に結核に感染した患者では、症状が出ていない場合でも、本剤の投与により結核が顕在化及び悪化するおそれがある。全ての患者で、結核感染の有無を確認するため本剤投与に先立ち、結核について既往歴を含む十分な問診、胸部レントゲン検査やツベルクリン反応検査及び適宜胸部 CT 検査、インターフェロン- $\gamma$  遊離試験等を行う必要がある。結核の既感染者及び結核感染が疑われる患者には、抗結核薬を投与した上で本剤を投与し、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど結核症の発現には十分注意し、患者には、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、発熱等）は速やかに主治医に連絡するように十分な説明を行うこと（「VIII.1. 警告内容とその理由」、「VIII.2. 禁忌内容とその理由」、「VIII.6. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「VIII.8. 副作用」の項参照）の項参照）。
- 8.3 レミケード®を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。
- 8.4 本剤及びレミケード®の投与により間質性肺炎の報告があるため、本項に記載した。なお、主にメトレキサート製剤併用時に間質性肺炎が発現し致命的な経過をたどった症例がレミケード®において報告されている（「VIII.6. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「VIII.8. 副作用」の項参照）。
- 8.5 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。海外において、レミケード®の子宮内曝露を受けた乳児が、生後 3 ヶ月時に BCG ワクチンの接種を受け、播種性マイコバクテリア感染症により生後 4 ヶ月半で死亡したとの報告があることから、本剤が投与された小児では、本剤投与と BCG を含む生ワクチン接種との間隔が短い場合には、生ワクチン接種に起因する感染症が発現するリスクが想定される。レミケード®において海外での報告があるものの、本剤及びレミケード®の本邦の治験及び市販後においては、生ワクチンに起因する感染症発現は認められていない。小児における生ワクチン接種に起因する感染症の発現が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 8.6 レミケード®と同様に、本剤投与による infusion reaction については、過敏反応の治療に用いられる薬物（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤またアセトアミノフェン等）の投与あるいは適切な処置ができるよう気道・静脈の確保、輸液などの準備を行っておくべきである<sup>21)</sup>。さらに、遅発性過敏症については、医師等の処置を直ちに受けられない場合も考えられ、医師から患者に適切な指導が行われるようあわせて本項に記載した（「VIII.1. 警告内容とその理由」及び「VIII.8. 副作用」の項参照）。
- 8.7 関節リウマチ患者では、非罹患者に比べ悪性リンパ腫の発現率が高い<sup>64, 65)</sup>、罹病期間と悪性リンパ腫発現率が相関している<sup>66)</sup>、また、免疫抑制剤の使用症例は悪性腫瘍の発現率が高い<sup>67~71)</sup>等の報告がある。また、クローン病において非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫の発現率は、非罹患者と比較しそれぞれ 4.69 倍、2.22 倍の高い発現率であることが報告されている<sup>72)</sup>。これらはクローン病や関節リウマチのような慢性炎症疾患では長期にわたり免疫抑制剤が投与されている場合が多く、これらの影響が考えられる。
- また、2009 年 8 月 4 日に米国食品医薬品局 (FDA) は、抗 TNF 製剤による治療を受けた小児及び若年成人におけるリンパ腫等の悪性腫瘍のリスク上昇について注意喚起を求めるように発表した。インフリキシマブ製剤を含む抗 TNF 製剤を小児及び若年成人に使用後に悪性腫瘍が発症した 48 例を解析した結果、約半数がホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫を含むリンパ腫であった。また、他の悪性腫瘍として白血病、黒色腫、固形臓器癌があり、小児において発症がまれである平滑筋肉腫、肝腫瘍や腎細胞癌等も含まれていた。48 例中大半の患者 (88%) で免疫抑制剤を使用しており、悪性腫瘍の発現に関してこれらの薬剤の影響も疑われるが、抗 TNF 製剤併用の影響も除外できないとしている<sup>73)</sup>。なお、基礎検討において、本剤はモノクローナル抗体であり、物質そのものとして発癌が懸念されるものではない。また、インフリキシマブは実験動物の TNF $\alpha$  と交差反応性がないことから、TNF $\alpha$  の作用を抑制することによる長期的な影響を評価できないため、がん原性試験は実施していない。しかし、極端に TNF $\alpha$  の作用が抑制されているモデルである TNF $\alpha$  ノックアウトマウス (-/-) では、既知の発がん物質を投与した発がん性試験において、野生型マウスと比較して腫瘍発生の増加は認められていないとの報告がある<sup>74)</sup>。
- 以上、本剤の物性や作用機序及び変異原性試験等の結果から、細胞の腫瘍化へ直接関与する作用はないものと考えられるが、TNF $\alpha$  作用の抑制が腫瘍免疫等へ及ぼす影響は不明な点もあり、関連性を完全に否定することはできないため、本剤投与に際して十分な注意が払われるべきである。
- 8.8 本剤投与による infusion reaction については、過敏反応の治療に用いられる薬物（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等）の投与あるいは適切な処置ができるよう気道・静脈の確保、輸液などの準備を行っておくべきである<sup>58)</sup>。さらに、遅発性過敏症については、医師等の処置を直ちに受けられない場合も考えられ、医師から、患者に適切な指導が行われるようあわせて本項に記載した（「V.5. (4) 検証的試験」及び「VII.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）。
- 8.9 本剤及びレミケード®を含む抗 TNF $\alpha$  製剤の投与により乾癬以外の患者でも乾癬症状の出現が認められたという症例報告<sup>75)</sup>があることから、本剤を投与した患者において、乾癬が悪化又は新規発現する可能性について記載した。重症の場合には適切な治療を行い、本剤投与の中止を考慮すること。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

## (1) 合併症・既往歴のある患者

## 9.1 合併症・既往歴のある患者

## 9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

適切な処置と十分な観察が必要である。本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性がある。[1.1、1.2.1、2.1、11.1.1 参照]

## 9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者

- (1) 結核の既感染者は、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的（投与開始後2ヵ月間は可能な限り1ヵ月に1回、以降は適宜必要に応じて）に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.2.2、2.2、8.2、11.1.2 参照]
- (2) 結核の既往歴を有する場合及び結核が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。
- ・ 胸部画像検査で陈旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
  - ・ 結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
  - ・ インターフェロン- $\gamma$  遊離試験やツベルクリン反応検査などの検査により、既感染が強く疑われる患者
  - ・ 結核患者との濃厚接触歴を有する患者
- [1.1、1.2.2、2.2、8.2、11.1.2 参照]

## 9.1.3 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体または HBs 抗体陽性）

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。

本剤を含む抗 TNF 製剤が投与された B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。[8.3 参照]

## 9.1.4 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者

- (1) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。脱髄疾患発現のおそれがある。[1.1、1.4、2.4、11.1.4 参照]
- (2) 脱髄疾患の家族歴のある患者は、適宜画像診断等の検査を実施し、十分に注意すること。脱髄疾患発現のおそれがある。[1.1、1.4、2.4、11.1.4 参照]

## 9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的な問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[8.4、11.1.5 参照]

## 9.1.6 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

血液疾患が悪化するおそれがある。[11.1.9 参照]

## 9.1.7 本剤投与経験のある患者

Infusion Reaction、遅発性過敏症が発現する可能性がある。[1.3.1、1.3.2、2.3、8.6、8.8、11.1.3、11.1.7、14.2.2 参照]

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### <解説>

- 9.1.1 本剤は免疫反応を減弱させる作用があるので、正常な免疫応答に影響を与える可能性がある。そのため、感染症の患者あるいは感染症が疑われる患者への投与に際しては適切な処置と十分な観察が必要となる。なお、重篤な感染症及び活動性結核の患者への投与は「禁忌」である（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII.1. 警告内容とその理由」、「VIII.2. 禁忌内容とその理由」、「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII.6. (1)合併症・既往歴のある患者」及び「VIII.8. 副作用」、の項参照）。
- 9.1.2 本剤は活動性結核を悪化させるおそれがあるので、投与前に十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- $\gamma$ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与し、胸部レントゲン検査等を定期的に行う等、結核症状の発現に十分に注意すること（「VIII.1. 警告内容とその理由」、「VIII.2. 禁忌内容とその理由」、「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」及び「VIII.8. 副作用」の項参照）。
- 9.1.3 レミケード®を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。
- 9.1.4 TNF $\alpha$ 抑制作用を有する薬剤では、脱髄疾患の既往のある患者において、脱髄疾患の再燃、増悪の可能性が高いため禁忌としているが、脱髄疾患の確定診断が行われていない患者で、その徴候が疑われる患者についても、MRI等の画像診断により、既往の有無を確認し投与を考慮する必要がある。また、多発性硬化症などでは、家族内発症率が高いとする報告があり、同様に注意する必要がある（「VIII.1. 警告内容とその理由」、「VIII.2. 禁忌内容とその理由」、「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」及び「VIII.8. 副作用」の項参照）。
- 9.1.5 間質性肺炎が増悪又は再発することがある。本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の症状があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう患者に説明するとともに、このような症状があらわれた場合には胸部レントゲン検査及び胸部CT検査等を行い、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。主としてメトトレキサート製剤併用時において、間質性肺炎を発現し致命的な経過をたどった症例がレミケード®において報告されている（「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」及び「VIII.8. 副作用」の項参照）。
- 9.1.6 レミケード®の投与により汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少、血球貪食症候群、血小板減少性紫斑病があらわれるという報告があるため、本剤の投与により血液疾患が悪化するおそれがある。従って、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと（「VIII.8. 副作用」の項参照）。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9.1.7 本剤を含むインフリキシマブ製剤の投与経験のある患者に投与した場合には、重篤な infusion reaction や遅発性過敏症等の過敏症状が出現する可能性がある。従って、本剤や他のインフリキシマブ製剤の投与経験のある患者に対しては慎重に投与すること（「VIII.1. 警告内容とその理由」及び「VIII.8. 副作用」の項参照）。

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。本剤投与による生殖発生毒性試験は実施されていない（本剤がヒト TNF $\alpha$  特異的で動物実験が実施できないため）。また、マウス TNF $\alpha$  を中和する抗体投与により、マウスを用いて検討された結果では、催奇形性、母体毒性、胎児毒性は認められていない。

9.5.2 本剤は胎盤通過性があると報告がある。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。

#### <解説>

9.5.1 承認時までに妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への使用経験はなく、妊娠中の投与に対する安全性は確立されていない。従って、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への本剤の投与は、有益性と安全性を考慮の上、有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ実施すること。（本剤がヒト TNF $\alpha$  特異的で動物実験が実施できないため、）本剤投与による生殖発生毒性試験は実施されていない。また、マウス TNF $\alpha$  を中和する抗体投与により、マウスを用いて検討された結果では、催奇形性、母体毒性、胎児毒性は認められていない。

9.5.2 レミケード<sup>®</sup>では胎盤通過性があると報告されている。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になる。

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

#### <解説>

授乳中の投与に関する安全性は確立していないため、本剤投与にあたっては授乳を中止させること。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (7) 小児等

#### 9.7 小児

##### <クローン病及び潰瘍性大腸炎>

9.7.1 6歳未満の幼児等を対象とした国内臨床試験は実施していないため、これらの患者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のみ投与し、副作用の発現に十分注意すること。

##### <上記以外の効能>

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

##### <解説>

クローン病及び潰瘍性大腸炎では、他の承認とは本剤の小児等への使用経験が異なるため、他の効能又は効果と区分して、使用上の注意を設定した。

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能（免疫機能等）が低下している。

##### <解説>

一般に高齢者では加齢に伴い免疫機能が低下していると考えられるため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

設定されていない

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 感染症（3.5%）

敗血症、肺炎（ニューモシスティス肺炎を含む）、真菌感染症、脳炎、髄膜炎（リステリア菌性髄膜炎を含む）、骨髄炎等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれることがある。なお、死亡に至った症例の多くは、感染症によるものであった。[1.1、1.2.1、2.1、9.1.1 参照]

##### 11.1.2 結核（0.3%）

結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性がある。また、肺外結核（髄膜、胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることからその可能性も十分考慮した観察を行うこと。[1.1、1.2.2、2.2、8.2、9.1.2 参照]

#### 11.1.3 重篤な infusion reaction (0.6%)

ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等の重篤な副作用）、痙攣があらわれることがある。

また、infusion reaction に引き続き脳出血、脳梗塞があらわれることがある。[1.3.1、2.3、8.6、8.8、9.1.7、14.2.2 参照]

#### 11.1.4 脱髄疾患 (0.1%)

多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等があらわれることがある。[1.1、1.4、2.4、9.1.4 参照]

#### 11.1.5 間質性肺炎 (0.5%)

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤及びメトトレキサート製剤の投与を中止するとともにニューモシテリス肺炎との鑑別診断（ $\beta$ -D グルカンの測定等）を考慮に入れ、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。主としてメトトレキサート製剤併用時において、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。[8.4、9.1.5 参照]

#### 11.1.6 肝機能障害 (0.1%)

AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、LDH 等の著しい上昇を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがある。

#### 11.1.7 遅発性過敏症 (0.6%)

筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛等を伴う遅発性過敏症（3 日以上経過後）があらわれることがある。[1.3.2、2.3、8.6、9.1.7 参照]

#### 11.1.8 抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群 (0.4%)

抗 dsDNA 抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。

#### 11.1.9 重篤な血液障害 (0.1%)

汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少、血球貪食症候群、血小板減少性紫斑病があらわれることがある。[9.1.6 参照]

#### 11.1.10 横紋筋融解症（頻度不明）

脱力感、筋肉痛、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### <解説>

重大な副作用については、レミケード® の添付文書に準じて設定した。副作用の発現頻度は、承認時の臨床試験の結果に基づいて記載した。なお、承認時に臨床試験で発現していない副作用については、頻度不明とした。

11.1.1 レミケード®において、因果関係が否定できない重篤な感染症が報告されている。本剤の国内第Ⅲ相試験においても感染症が 23.2% (53/323 例) に認められており<sup>3)</sup>、本剤の作用機序 (TNF  $\alpha$  抑制作用) より感染症のリスクが予測される（「VIII.1. 警告内容とその理由」、「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」及び「VIII.6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）。

11.1.2 レミケード®において、因果関係が否定できない結核が報告されている。本剤の本剤の国内第Ⅰ相臨床試験及び第Ⅲ相試験において結核の発現は認められなかった<sup>3、5)</sup>。本剤の作用機序

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（TNF $\alpha$ 抑制作用）より結核の活動化のリスクが予測される（「VIII.1. 警告内容とその理由」、  
「VIII.2. 禁忌内容とその理由」、「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」及び  
「VIII.6. (1) 合併症・既往歴のある患者」の項参照）。

11.1.3 本剤投与において、ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等の重篤な副作用）、痙攣があらわれることがある。アナフィラキシーが疑われたら、本剤の投与を早期に中止する。直ちに血圧測定を行い、また可能であればパルスオキシメーターによる動脈血酸素分圧濃度測定を行う。アナフィラキシーが疑われたら、直ちにABCDEアプローチを行い、治療する（「VIII.1. 警告内容とその理由」及び「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。

11.1.4 レミケード®を含む TNF 抑制作用を有する薬剤で発現が報告されている。本剤の国内第 I 相臨床試験及び第 III 相試験において脱髄疾患の発現は認められなかった<sup>3, 5)</sup>。（「VIII-1. 警告内容とその理由」、  
「VIII-2. 禁忌内容とその理由」、「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」及び「VIII.6. (1) 合併症・既往歴のある患者を有する患者に関する注意」の項参照）。なお一般的な各脱髄疾患の初期症状は下記の通りである。

### ①多発性硬化症

前駆症状のない場合が多いが、時に頭痛、発熱、感冒様症状、悪心・嘔吐などが約 10%の症例にみられる。初発症状は脱髄病巣の部位により多彩であり、感覚障害（37%）、視神経炎（36%）、脱力（35%）、錯感覚（24%）、複視（15%）、小脳失調症（11%）の他、回転性めまい、突発性発作、膀胱障害等がみられる。四肢のしびれは一側性のことも両側性のこともあるが初期の多発性硬化症の 50%以上にみられる。脊髄が障害されると両下肢の痙性対麻痺や失調性対麻痺をきたす。頸髄が障害された場合には、頸部を他動的に前屈させると肩から背中にかけて脊柱に沿って下方へ放散する電気ショック様の痛みが走るいわゆるレルミット徴候がみられる<sup>76)</sup>。

### ②視神経炎

視力の低下、視野の異常、特に視野の中心部が見えにくくなる中心暗点の特徴である。典型的には一側の眼球に数日間かけて視力障害をきたす。1 日か 2 日で視力喪失をきたすこともある。初期に眼球運動に伴う眼痛を訴えることもある。視神経炎だけが初期症状としてみられた場合、そのうちの 1/2 はその後多発性硬化症の他の症状をきたす。なお、視神経炎以外に症状が見られない場合でも頭部 MRI で無症候性の脱髄病変がみられる場合は多発性硬化症に発展している可能性が高い<sup>76)</sup>。

### ③横断性脊髄炎

激しい頸部痛あるいは背部痛で始まる。急性横断性脊髄炎では遅くとも 48 時間以内に病像は完成する。そのため病初期には脊髄ショックとなり、弛緩性対麻痺（胸髄病変）あるいは弛緩性四肢麻痺（頸髄病変）、病変部以下の全知覚消失及び深部反射消失、膀胱直腸障害、他の自律神経障害などを呈する。その後、徐々に痙性麻痺に変化する<sup>77)</sup>。

### ④ギラン・バレー症候群

両下肢の筋力低下で初発し、上行する場合が多い。遠位筋のみでなく近位筋の筋力低下もみられる。また、上肢が初発の例もある。多くは両側対称性に筋力低下が出現するが、多少の左右差がみられることもある。感覚障害は手袋靴下型を呈するが運動障害に比して軽度のことが多く、ほとんど感覚障害がみられないこともある。腱反射は低下ないし消失するが例外もある。顔面神経麻痺、眼球運動障害、球麻痺などの脳神経症状で発症する例もある。ごくまれではあるが、レミケード®投与後にギラン・バレー症候群あるいはフィッシャー症候群<sup>註 1)</sup>を誘発することが報告されており、報告例での発症年齢は 34～84 歳と幅広く、レミケード®の初回投与から発症までの平均期間は約 4 ヶ月（1.5 ヶ月～2 年）、投与回数は 2～12 回の報告がある。症状は、進行性の四肢筋の脱力、呼吸筋麻痺を呈するものから、運動失調などのフィッシャー症候群を呈する患者まで様々である。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目  
電気生理学的には、急性脱髄性の末梢神経障害パターンを呈することが多いが、軸索型多発ニューロパチー型を呈するものもある。症例によっては投与再開で症状の再燃をみることもある。  
治療には多くの症例で、免疫グロブリン静注療法や人工呼吸器管理など、通常のギラン・バレー症候群の治療が施行され、2週～数ヵ月で部分回復した例が多い<sup>78)</sup>。

注1) 急性の眼球運動麻痺・運動失調・腱反射消失を三徴とする。ギラン・バレー症候群と同様の特徴を有し、同症候群の亜型と考えられている。

11.1.5 レミケード®において因果関係が否定できない間質性肺炎が報告されている。本剤の国内第Ⅲ相試験において間質性肺疾患が0.4% (1/228例)に認められた<sup>3)</sup>（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」及び「VIII.6. (1) 合併症・既往歴のある患者」の項参照）。

11.1.6 レミケード®において、因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が報告されている。本剤の国内第Ⅲ相試験において重篤な肝機能障害の発現は認められなかったが、AST(GOT)増加が3.5% (8/228例)、ALT(GPT)増加が0.9% (2/228例)、肝機能検査異常が0.4% (1/228例)に認められた<sup>3)</sup>。

11.1.7 レミケード®において因果関係が否定できない遅発性過敏症<sup>注2)</sup>が報告されている。

注2) 投与1～14日後に発現した発熱及び/又は発疹を伴う関節痛及び/又は筋肉痛、又は、投与1～14日後に関わらず遅発性過敏症(血清病様反応を含む)と報告された事象。

11.1.8 レミケード®において因果関係が否定できないループス様症候群が報告されている。本剤の国内第Ⅲ相試験において、ループス様症候群が0.4% (1/228例)に認められた<sup>3)</sup>。（「VIII.5.重要な基本的注意とその理由」の項参照）。

11.1.9 レミケード®において因果関係が否定できない重篤な血液障害が報告されている。本剤の国内第Ⅲ相試験において血液およびリンパ球障害が2.2% (5/323例)認められた<sup>3)</sup>。

11.1.10 レミケード®において、因果関係が否定できない横紋筋融解症が報告されている。本剤の国内第Ⅰ相臨床試験及び第Ⅲ相試験において横紋筋融解症の発現は認められなかった<sup>3, 5)</sup>。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満	頻度不明
精神・神経系	頭痛	浮動性めまい、感覚鈍麻、異常感覚	頭部不快感、体位性めまい、知覚過敏、失神、嗅覚錯誤、味覚異常、神経痛、不随意性筋収縮、片頭痛、振戦、運動過多、ジスキネジー、脳梗塞、協調運動異常、不眠症、不安、神経過敏、うつ病、感情不安定、多幸気分、錯乱、傾眠（眠気）	多発性神経障害、ニューロパシー、てんかん発作
血液		貧血（鉄欠乏性貧血、溶血性貧血）、カリウム減少、血小板数増加	リンパ節炎、脾腫、単球減少症、リンパ球減少症、リンパ球増加症、単球増加症、白血球増加症、好中球増加症、好酸球増加症、赤血球異常、低カリウム血症、好酸球数減少、骨髓球数増加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、総蛋白増加、アルブミン減少、クロール減少、ナトリウム減少、血沈亢進、リンパ球形態異常（異形リンパ球）、リンパ節症、後骨髓球数増加、尿酸増加、カリウム増加、CRP増加、ヘマトクリット減少	血栓性血小板減少性紫斑病
循環器		ほてり、潮紅、高血圧、低血圧、動悸、血圧低下、血圧上昇	血腫、蒼白、末梢性虚血、徐脈、不整脈、頻脈、心室性期外収縮、狭心症、心不全、心拍数増加	血管炎（IgA血管炎）
呼吸器	気道感染、咽喉頭炎	呼吸困難、気管支炎、咳嗽、鼻炎、副鼻腔炎	発声障害、咽喉絞扼感、鼻出血、胸膜炎、胸水、喘息、気管支痙攣、胸部X線（CT）異常、 $P a O_2$ 低下、KL-6増加、扁桃炎	間質性肺線維症
肝臓		ALP増加	脂肪肝、肝炎、胆嚢炎、肝腫大、高ビリルビン血症	
泌尿器	血尿（尿潜血）	尿路感染、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、BUN増加、尿沈渣	腎盂腎炎、排尿困難、尿中白血球陽性、頻尿、クレアチニン増加、尿中ウロビリノーゲン増加、膀胱炎	
消化器	悪心	嘔吐、下痢、腹痛、便秘、胃腸炎	上腹部痛、嚥下障害、逆流性食道炎、腸閉塞、腸管狭窄、消化不良、血便、腸管穿孔、胃炎、痔核、肛門周囲痛、憩室炎、腹部膨満、胃ポリープ、胃潰瘍、腹膜炎、腹部不快感、腸炎、胃不快感、軟便、放屁	
		口内炎、歯周病	口腔内潰瘍形成、歯痛、口唇炎、口腔内痛、齦歯、唾液腺炎、口渇、舌炎	
皮膚	発疹（膿疱性皮膚疹、斑状皮膚疹、斑状丘疹状皮膚疹、小水疱性皮膚疹、そう痒性皮膚疹、湿疹、紅斑性皮膚疹、頭部秕糠疹、丘疹、血管炎性皮膚疹）	白癬、皮膚炎（脂漏性皮膚炎、水疱性皮膚炎、乾癬様皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎）、毛包炎、そう痒症、蕁麻疹、紅斑（発赤）、多汗症	麦粒腫、せつ、皮膚真菌感染、皮膚裂傷、皮膚囊腫、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚変色、皮膚剥脱、脱毛症、乾癬、斑状出血、点状出血、皮膚潰瘍、脂漏、過角化、光線過敏性反応、皮膚腫瘍、多毛症、アトピー性皮膚炎	
投与部位			注射部位反応（注射部位疼痛、注射部位炎症、注射部位腫脹、注射部位出血、注射部位そう痒感）	

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満	頻度不明
眼			眼内炎、涙器障害、角膜炎、眼瞼炎、視覚障害、眼痛、眼球乾燥、羞明、強膜炎、緑内障、眼圧上昇、眼脂、結膜炎、結膜充血、視野欠損、網膜静脈閉塞	
耳			耳痛、回転性めまい、耳鳴、耳不快感（耳閉感）、耳感染（外耳炎、中耳炎、迷路炎）	
筋・骨格系		関節痛、筋痛	関節腫脹、背部痛、筋骨格硬直、頸部痛、関節炎、骨痛、腱炎、筋力低下、滑液包炎、CK増加、筋骨格痛	皮膚筋炎、多発性筋炎
抵抗機構	自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性、抗カルジオリピン抗体陽性、抗核抗体陽性）、ウイルス感染（帯状疱疹、単純ヘルペス、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ）	腫瘍	免疫グロブリン増加、爪周囲炎、限局性感染、サイトメガロウイルス抗原陽性、食道カンジダ症、蜂巣炎	ニューモシステイス症、サルモネラ症、サルコイドーシス、非結核性マイコバクテリア感染（非結核性抗酸菌症）、クリプトコッカス症
代謝		高コレステロール血症	糖尿病、高血糖、抗利尿ホルモン不適合分泌、コレステロール減少、トリグリセリド増加	
その他	発熱	悪寒、熱感、倦怠感、疲労、胸痛、疼痛、浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、眼窩周囲浮腫、血管浮腫、咽頭浮腫、喉頭浮腫）	膣感染、勃起不全、乳房肥大、亀頭包皮炎、不規則月経、膣出血、性器分泌物（白帯下）、無力症、不快感、胸部不快感、嚢胞、食欲不振、食欲亢進、過敏症、体重増加、体重減少、子宮平滑筋腫、リビドー減退、末梢腫脹	

副作用の発現頻度は、承認時の臨床試験の結果に基づいて記載した。その他の副作用については、レミケード®の添付文書に準じて設定した。なお、承認時の臨床試験で発現していない副作用については、頻度不明とした。



**9. 臨床検査結果に及ぼす影響**

設定されていない

**10. 過量投与**

設定されていない

**11. 適用上の注意****14. 適用上の注意****14.1.1 溶解方法**

本剤は用時溶解とすること。（溶解後3時間以内に投与開始をすること。）

- (1) ゴム栓をエタノール綿等で清拭した後、21-Gあるいはさらに細い注射針を用いて、1バイアル当たり10mLの日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）を静かに注入すること。その際に陰圧状態でないバイアルは使用しないこと。
- (2) バイアルを回転させながら緩やかに溶解し、溶解後は5分間静置すること。抗体蛋白が凝集するおそれがあるため、決して激しく振らず、長時間振り混ぜないこと。
- (3) 溶解後の性状は、無色から淡黄色で、わずかに乳白色から薄黄色又は乳白色をしている。変色、異物、その他の異常を認めたものは使用しないこと。
- (4) 溶解後の残液の再使用や保存は行わないこと。

**14.1.2 希釈方法**

患者の体重当たりで計算した必要量を成人は約250mL、体重が25kg未満の小児は約50mL、25kg以上の小児は約100mLの日局生理食塩液に希釈すること。体重が100kgを超える患者に投与する場合には、希釈後のインフリキシマブ（遺伝子組換え）〔インフリキシマブ後続2〕濃度が4mg/mLを超えないよう、日局生理食塩液の量を調整すること。ブドウ糖注射液等を含め日局生理食塩液以外の注射液は用いないこと。日局生理食塩液で希釈する際は、溶解液を緩徐に注入し、混和の際も静かに行うこと。希釈後のインフリキシマブ（遺伝子組換え）〔インフリキシマブ後続2〕濃度は、0.4～4mg/mLとすること。

**14.2 薬剤投与時の注意****14.2.1 投与器具**

本剤は無菌・ピロジェンフリーのインラインフィルター（ポアサイズ1.2ミクロン以下）を用いて投与すること。

**14.2.2 投与経路及び投与速度**

本剤は独立したラインにて投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと。また、原則、2時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。なお、6週の投与以後、それまでの投与でinfusion reactionが認められなければ、点滴速度を上げて点滴時間を短縮することができる。ただし、平均点滴速度は1時間当たり5mg/kgを投与する速度を超えないこと（臨床試験において投与経験がない）。

また、点滴時間を短縮した際にinfusion reactionが認められた場合には、次回以降の投与では、点滴時間を短縮せずに投与すること。〔1.3.1、2.3、8.6、8.8、9.1.7、11.1.3 参照〕

## &lt;解説&gt;

14.1.1 溶解には日局注射用水を用いること（日局生理食塩液も使用可）。溶解・希釈後の安定性試験（日局生理食塩液については、溶解後の安定性試験）では、室温で24時間放置後に評価した結果、生物活性等の品質に変化は認められていない（「IV-7. 調整法及び溶解後の安定性」の項参照）。

一般に、溶解後の蛋白製剤は無菌的に調製しても雑菌などの繁殖が懸念されるため、調製後すみやかに

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

投与することが望ましいと考えられる。本剤は、溶解液の注入が容易になるようバイアル内を陰圧にしているが、陰圧でないものは何らかの品質上の問題がある可能性があるため、使用不可としている。

14.1.2 蛋白凝集を避けるため、希釈の際も静かに行うことが望ましい。

希釈後のインフリキシマブ濃度 0.4～4mg/mL については、希釈時の安定性が確認されている。

14.2.2 本剤の凝集や配合変化を防ぐため、独立した点滴ラインにて投与する必要がある。また、一般にグロブリン製剤を静脈内投与する場合、急速に投与を行うと副作用が発現することが知られているため、原則、2 時間以上かけて緩徐に投与することとしている。欧州においては、本剤の点滴時間について、初回投与を含め 3 回以上投与を行っても infusion reaction が認められず、忍容性に問題のない成人患者では、2 時間から 1 時間に短縮することが可能である。国内においては、10mg/kg を 2 時間で投与した場合でも、通常用量 (3 又は 5mg/kg を 2 時間で点滴) を投与した場合と同等の忍容性を示すデータが集積されたことより、6 週の投与以後、それまでの投与で infusion reaction が認められなければ、点滴時間を短縮することができる。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤の臨床試験は、国内では 62 週間（1 年）まで、海外では 102 週間（2 年）までの期間で実施されている。また、本剤の長期使用に関する特定使用成績調査は 2 年間までの期間で実施されている。これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.2 150 例の中等度から重度のうっ血性心不全の患者（左室駆出率 35%以下で、NYHA 心機能分類Ⅲ/Ⅳ度）に、プラセボ及び本剤 5、10mg/kg を初回、2 週後、6 週後に 3 回投与した海外での臨床試験を実施した。その結果、本剤投与群、特に 10mg/kg 群において心不全症状の悪化及び死亡が高率に認められたとの報告がある。初回投与後 28 週時点において、10mg/kg 群で 3 例、5mg/kg 群で 1 例の死亡が認められ、プラセボ群では死亡例はなかった。また、症状悪化による入院は、10mg/kg 群 51 例中 11 例、5mg/kg 群 50 例中 3 例、プラセボ群 49 例中 5 例であった。さらに、1 年後の評価における死亡例は、10mg/kg 群で 8 例であったのに対し、5mg/kg 群及びプラセボ群ではそれぞれ 4 例であった。[2.5 参照]

15.1.3 乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身治療との併用に対する有効性と安全性は確立していない（使用経験がない）。

15.1.4 本剤の臨床試験及び臨床試験終了後 3 年間又は 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 例に報告されている。本剤投与と悪性腫瘍発現の関連性を検討するため、実際に悪性腫瘍が認められた例数並びに大規模なデータベースから抽出した同一背景を有する一般集団からの予測例数を表 1～3 に示した。この予測例数は、症例毎の性、年齢、追跡期間等より NIH SEER データベース (National Institute of Health (NIH) Surveillance Epidemiology, and End Results (SEER) database) から推定した値を用いた。表 1 のクローン病患者での比較では、本剤投与群における悪性腫瘍の予測例数 14.49 例に対し観察例数は 21 例であった。一方、プラセボ群においては予測例数 0.20 例に対し観察例数は 1 例であった。[1.1、8.7 参照]

表1. クロウン病全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

クロウン病全試験 <sup>※a</sup>	プラセボ投与例		
	全例追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍 観察例数	悪性腫瘍 予測例数
a. 悪性リンパ腫	97	0	0.01
b. 非黒色腫性皮膚癌	96	1	NA
c. 上記以外の悪性腫瘍	96	1	0.19
悪性腫瘍計 (a+c) <sup>※b</sup>	96	1	0.20
クロウン病全試験 <sup>※a</sup>	レミケード投与例		
	全例追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍 観察例数	悪性腫瘍 予測例数
a. 悪性リンパ腫	4094	2	0.65
b. 非黒色腫性皮膚癌	4085	8	NA
c. 上記以外の悪性腫瘍	4055	19	13.85
悪性腫瘍計 (a+c) <sup>※b</sup>	4055	21	14.49

※a: 既に終了したクロウン病試験の試験期間中及び3年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計

※b: NIH SEER database に含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

また、関節リウマチ患者での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数を表2に示した。本剤投与群では予測例数52.37例に対し観察例数は50例、プラセボ群では、予測例数13.61例に対し観察例数は10例であった。

表2. 関節リウマチ全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

関節リウマチ全試験 <sup>※a</sup>	プラセボ投与例		
	全例追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍 観察例数	悪性腫瘍 予測例数
a. 悪性リンパ腫	1626	0	0.46
b. 非黒色腫性皮膚癌	1611	6	NA
c. 上記以外の悪性腫瘍	1604	10	13.16
悪性腫瘍計 (a+c) <sup>※b</sup>	1604	10	13.61
関節リウマチ全試験 <sup>※a</sup>	レミケード投与例		
	全例追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍 観察例数	悪性腫瘍 予測例数
a. 悪性リンパ腫	6391	9	1.79
b. 非黒色腫性皮膚癌	6357	24	NA
c. 上記以外の悪性腫瘍	6343	41	50.80
悪性腫瘍計 (a+c) <sup>※b</sup>	6331	50	52.37

※a: 既に終了した関節リウマチ試験の試験期間中及び3年間又は5年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計

※b: NIH SEER database に含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

また、全臨床試験における悪性腫瘍の観察例数及び予測例数を表3に示した。本剤投与群の予測例数105.18例に対し観察例数は106例、プラセボ群では予測例数19.46例に対して観察例数が15例であった。

表3. 全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

全試験 <sup>※a</sup>	プラセボ投与例		
	全例追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍 観察例数	悪性腫瘍 予測例数
a. 悪性リンパ腫	2906	1	0.72
b. 非黒色腫性皮膚癌	2887	12	NA
c. 上記以外の悪性腫瘍	2877	14	18.75
悪性腫瘍計 (a+c) <sup>※b</sup>	2877	15	19.46
全試験 <sup>※a</sup>	レミケード投与例		
	全例追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍 観察例数	悪性腫瘍 予測例数
a. 悪性リンパ腫	17852	14	4.13
b. 非黒色腫性皮膚癌	17721	67	NA
c. 上記以外の悪性腫瘍	17720	92	101.30
悪性腫瘍計 (a+c) <sup>※b</sup>	17707	106	105.18

※a: 既に終了した試験の試験期間中及び3年間又は5年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計

※b: NIH SEER databaseに含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤はヒト及びチンパンジーの TNF  $\alpha$  のみに結合能を有し、ラットやカニクイザル等の一般的に動物実験に使用される動物種の TNF  $\alpha$  と結合しない。このため、がん原性試験は実施されていない。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

本剤の単回投与毒性は、Tg197 マウス及びカニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験の初回投与において評価した。Tg197 マウスでは 20mg/kg、カニクイザルでは 50mg/kg を投与しても死亡を含む重篤な毒性症状は認められなかった<sup>79)</sup>。

#### (2) 反復投与毒性試験

Tg197 マウスに本剤又はレミケード®を 10 又は 20mg/kg の用量で週 2 回 4 週間、計 9 回反復静脈内投与した結果、毒性学的に意義のある変化は認められなかった。また、雌雄カニクイザルに本剤を 20 又は 50mg/kg の用量で週 1 回 4 週間（計 4 回）反復静脈内投与した結果、毒性学的に意義のある変化は認められなかった<sup>79)</sup>。

動物種	投与経路	投与期間（投与頻度）	投与量（mg/kg）	無毒性量（mg/kg）
Tg197 マウス	静脈内	4 週間（2 回/週）	10、20	>20
カニクイザル	静脈内	4 週間（1 回/週）	10、20	>50

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (6) 局所刺激性試験

本剤の局所刺激性は、Tg197 マウス及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験における静脈内投与部位の剖検及び病理組織学的検査により評価した。本剤の投与により投与部位には局所刺激性を示す異常所見は認められなかった。

#### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤： 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注) 注意—医師等の処方箋により使用すること  
有効成分： 生物由来製品、劇薬

### 2. 有効期間

5年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 包装状態での貯法

2～8℃に保存

### 4. 取扱上の注意

該当しない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド： 有  
くすりのしおり： 有  
その他の患者向け資材： 有

- ・インフリキシマブ BS「あゆみ」患者向け冊子  
（関節リウマチ/潰瘍性大腸炎/クローン病/乾癬/パーチェット病によるぶどう膜炎/強直性脊椎炎）
- ・インフリキシマブ BS「あゆみ」治療記録ノート
- ・インフリキシマブ BS「あゆみ」患者カード（関節リウマチ患者向け/全疾患共通）
- ・高額療養費制度をご存知ですか？（インフリキシマブ BS「あゆみ」で治療をうける患者さまへ）  
（「X III.2. その他の関連資料」の項参照）

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬： インフリキシマブ（レミケード®点滴静注用 100）  
同 効 薬： エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ ペゴル、オゾラリズマブ、トシリズマブ、サリルマブ、アバタセプト

### 7. 国際誕生年月日

2017年9月27日

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg「あゆみ」	2017年9月27日	22900AMX00956000	2017年11月29日	2017年11月29日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

<乾癬>及び<クローン病>に対する用法及び用量の一部変更（2018年6月20日）

	新	旧
効能又は効果	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） ○尋常性乾癬、関節症性乾癬*、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 ○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）	
用法及び用量	<関節リウマチ> 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続2]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。 <乾癬> 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続2]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。 <クローン病> 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続2]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、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1kg当たり10mg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1kg当たり5mg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）[インフリキシマブ後続2]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。	<関節リウマチ> 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続2]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。 <乾癬> 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続2]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。 <クローン病> 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続2]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）[インフリキシマブ後続2]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。

（\_\_\_：追加・変更箇所）

\*令和5年12月22日付の厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長、医薬安全対策課長通知に基づき、2024年5月に効能・効果のうち「関節症性乾癬」を「乾癬性関節炎」に変更した

X. 管理的事項に関する項目

<ベーチェット病によるぶどう膜炎>及び<強直性脊椎炎>に対する効能又は効果追加（2020年10月21日）

	新	旧
効能又は効果	<p>既存治療で効果不十分な下記疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）</li> <li>○<u>ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎</u></li> <li>○尋常性乾癬、関節症性乾癬*、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症</li> <li>○強直性脊椎炎</li> </ul> <p>○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）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>中等度から重度の活動期にある患者</li> <li>外瘻を有する患者</li> </ul> <p>○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）</p>	<p>既存治療で効果不十分な下記疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）</li> <li>○尋常性乾癬、関節症性乾癬*、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症</li> </ul> <p>○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）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>中等度から重度の活動期にある患者</li> <li>外瘻を有する患者</li> </ul> <p>○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）</p>
用法及び用量	<p>&lt;関節リウマチ&gt; 省略</p> <p><u>&lt;ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎&gt; 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）〔インフリキシマブ後続2〕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。</u></p> <p>&lt;乾癬&gt; 省略</p> <p><u>&lt;強直性脊椎炎&gt; 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）〔インフリキシマブ後続2〕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。</u></p> <p>&lt;クローン病&gt; 省略</p> <p>&lt;潰瘍性大腸炎&gt; 省略</p>	<p>&lt;関節リウマチ&gt; 省略</p> <p>&lt;乾癬&gt; 省略</p> <p>&lt;クローン病&gt; 省略</p> <p>&lt;潰瘍性大腸炎&gt; 省略</p>

（\_\_\_\_\_：追加・変更箇所）

\*令和5年12月22日付の厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長、医薬安全対策課長通知に基づき、2024年5月に効能・効果のうち「関節症性乾癬」を「乾癬性関節炎」に変更した

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

## 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (Y J コード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「あゆみ」	2399404F1025	2399404F1025	125908701	622590801

## 14. 保険給付上の注意

ベーチェット病、膿疱性乾癬、強直性脊椎炎、クローン病及び潰瘍性大腸炎は特定疾患に指定されており、社会保険各法の規定に基づく医療費の自己負担分の一部又は全額が公費負担される。

# X I . 文献

## 1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) Westhovens, R. et al. Arthritis Rheum. 2006 ; 54(4):1075-1086 (PMID: 16572442) [AYM170203]
- 3) Matsuno, H. et al.: Mod Rheumatol. 2019; 29(6):919-927 (PMID: 30289287) [AYM180217]
- 4) 社内資料：国内臨床薬物動態試験
- 5) 社内資料：国内第 I 相臨床試験
- 6) Asakura, H. et al. : J Gastroenterol Hepatol. 2001 ; 16(7):763-769 (PMID:11446884) [AYM200210]
- 7) レミケード点滴静注用 100 申請資料概要: クロウン病に対する臨床試験 (2002 年 1 月 17 日承認、ト. II. 1)
- 8) レミケード点滴静注用 100 審査報告書：国内維持療法試験 (2007 年 10 月 25 日承認. II. 3. 1). (4))
- 9) レミケード点滴静注用 100 審査報告書：国内増量試験 (2011 年 8 月 17 日承認、II. 4. (iii). (1))
- 10) Tajiri H. : PLoS One. 2018;13(8): e0201956 (PMID: 30114224) [AYM220690]
- 11) Targan, S.R. et al. : N Engl J Med. 1997;337(15):1029-1035 (PMID:9321530) [AYM200211]
- 12) レミケード点滴静注用 100 申請資料概要：第 II/III 相二重盲検比較試験 [クロウン病] (2002 年 1 月 17 日承認、ト. I. 2. (1). 3))
- 13) Hanauer, S.B. et al. : Lancet. 2002;359:1541-1549 (PMID:12047962) [AYM200212]
- 14) レミケード点滴静注用 100 審査報告書：海外第 III 相試験 (ACCENT I) (2007 年 10 月 25 日承認、II. 3. 1).
- 15) Present, D.H. et al. : N Engl J Med. 1999;340(18):1398-1405 (PMID:10228190) [AYM200213]
- 16) レミケード点滴静注用 100 申請資料概要：排膿を示す外瘻を有するクロウン病患者に対する試験 (2002 年 1 月 17 日承認、ト. I. 2. (2))
- 17) Sands, B.E. et al. : N Engl J Med. 2004;350(9):876-885 (PMID:14985485) [AYM200214]
- 18) レミケード点滴静注用 100 審査報告書：海外第 III 相試験 (ACCENT II) (2007 年 10 月 25 日承認、II. 3. 1). (2))
- 19) レミケード点滴静注用 100 申請資料概要：第 II/III 相試験 (2003 年 7 月 17 日承認 ト. I. 2. (2))
- 20) レミケード点滴静注用 100 申請資料概要：第 II/III 相試験 (2003 年 7 月 17 日承認 ト. I. 2. (3))
- 21) レミケード点滴静注用 100 審査報告書：慢性関節リウマチを対象とした長期試験 (2003 年 7 月 17 日承認、2. ト. (4). 4))
- 22) レミケード点滴静注用 100 申請資料概要：TA-650 の関節リウマチを対象とした増量試験 (2009 年 7 月 7 日承認 2. 7. 6. 1)
- 23) Takeuchi, T. et al. : Mod Rheumatol. 2009;19(5) : 478-487 (PMID:9626391) [AYM180044]
- 24) レミケード点滴静注用 100 申請資料概要：ATTRACT 試験 (試験番号：C0168T22) (2009 年 7 月 7 日承認、2. 7. 6. 2)
- 25) レミケード点滴静注用 100 申請資料概要：TA-650 のベーチェット病における網膜ぶどう膜炎を対象とした臨床試験 (第 III 相試験) (2007 年 1 月 26 日承認、2. 7. 6. (3))
- 26) レミケード点滴静注用 100 申請資料概要：検証的試験 (2010 年 1 月 20 日承認 2. 7. 6. 1)
- 27) レミケード点滴静注用 100 申請資料概要：長期投与試験 (2010 年 1 月 20 日承認 2. 7. 6. 2)
- 28) レミケード点滴静注用 100 審査報告書：国内試験 (2016 年 5 月 13 日承認. 7. 1)
- 29) Antoni, C. et al. : Ann Rheum Dis. 2005;64(8):1150-1157 (PMID:15677701) [AYM200209]
- 30) Van der Heijde, D. et al. : Arthritis Rheum. 2007;56(8):2698-2707 (PMID:17665424) [AYM200216]
- 31) レミケード点滴静注用 100 審査報告書：IMPACT2 試験 (2010 年 1 月 20 日承認、II. 3. (ii). (2). 5))
- 32) レミケード点滴静注用 100 申請資料概要：国内試験 (2010 年 4 月 16 日承認 2. 7. 6. 1)
- 33) van der Heijde, D. et al. : Arthritis Rheum. 2005 ; 52 (2) : 582-591 (PMID: 15692973) [AYM200217]
- 34) レミケード点滴静注用 100 審査報告書：国内第 III 相試験 (2010 年 4 月 16 日承認 II. 3. (ii). (1). 1) )
- 35) レミケード点滴静注用 100 申請資料概要：ASSERT 試験 (2010 年 4 月 16 日承認、2. 7. 6. 2)

- 36) レミケード点滴静注用 100 審査報告書：国内第Ⅲ相試験（2010年6月7日承認、Ⅱ.4.(iii).(1).1)
- 37) Rutgeerts, P. et al. : N Engl J Med. 2005 ; 353 (23) : 2462-2476 (PMID: 16339095) [AYM200218]
- 38) レミケード点滴静注用 100 審査報告書：海外第Ⅲ相試験 (ACT1 試験)（2010年6月7日承認、Ⅱ.4.(iii).(1).2)
- 39) 社内資料：in vitro 薬効薬理試験
- 40) D. Tracey et al. : Pharmacol Ther. 2008;117(2):244-279 (PMID: 18155297) [AYM170381]
- 41) 社内資料：in vivo 薬効薬理試験
- 42) レミケード点滴静注用 100 申請資料概要：結合定数（2002年1月17日承認、申請資料概要ホ.Ⅰ.1)
- 43) Siegel, S.A. et al. : Cytokine. 1995 ; 7 (1) : 15-25 (PMID: 7538333) [AYM210066]
- 44) Scallon, B.J. et al. : Cytokine. 1995 ; 7 (3) : 251-259 (PMID: 7640345) [AYM210065]
- 45) レミケード点滴静注用 100 申請資料概要：TNF $\alpha$  : TNF $\alpha$  受容体複合体に対する解離作用に基づくヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) における接着分子発現抑制作用（2002年1月17日承認 ホ.Ⅰ.5.(4) )
- 46) レミケード点滴静注用 100 申請資料概要：欧米人における成績（2002年1月17日承認、へ.Ⅲ.2)
- 47) レミケード点滴静注用 100 申請資料概要：MTX 効果不十分例を対象とした MTX 併用下での第Ⅱ/Ⅲ相試験（2003年7月17日承認、へ.Ⅲ.1.(1).1).(b)
- 48) レミケード点滴静注用 100 申請資料概要：MTX 効果不十分例を対象とした MTX 併用下での第Ⅱ/Ⅲ相試験（2003年7月17日承認、ト.Ⅰ.2.(2).1) )
- 49) レミケード点滴静注用 100 審査報告書：国内第Ⅲ相増量試験（2009年7月7日承認、Ⅱ.2.(i).(1)
- 50) レミケード点滴静注用 100 審査報告書：長期投与試験（2007年1月26日承認、Ⅱ.3.(i).(2)
- 51) レミケード点滴静注用 100 申請資料概要：TA-650 の網膜ぶどう膜炎を有するベーチェット病を対象とした長期投与試験（2007年1月26日承認、2.7.6.(2)
- 52) レミケード点滴静注用 100 申請資料概要：継続投与試験（2010年1月20日承認 2.7.6.8)
- 53) Torii H. : J Dermatol. 2017;44(5) : 552-559 (PMID: 27882586) [AYM220688]
- 54) Hibi T. : Inflamm Bowel Dis. 2012;18 : 1480-1487 (PMID: 21987418) [AYM220689]
- 55) Suzuki Y. : Inflamm Bowel Dis. 2015;21:2114-2122 (PMID:26218144) [AYM221086]
- 56) レミケード点滴静注用 100 審査報告書：国内第Ⅲ相試験（2010年6月7日承認、Ⅱ.4.(ii).(2)
- 57) レミケード点滴静注用 100 審査報告書：海外第Ⅲ相試験 (ACT1)（2010年6月7日承認、Ⅱ.4.(ii)
- 58) レミケード点滴静注用 100 申請資料概要：動物における成績（2002年1月17日承認、へ.Ⅱ)
- 59) Sandborn W.J. et al. : Am.J.Gastroenterol. 2002;97(12):2962-2972 (PMID: 12492177) [AYM170215]
- 60) Tajiri H. : BMC Pediatr. 2019;19(1):351 (PMID: 31607268) [AYM220691]
- 61) The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group : Neurology. 1999;53(3):457-465 (PMID:10449104) [AYM170363]
- 62) van Oosten B.W. et al. : Neurology. 1996;47(6):1531-1534 (PMID: 8960740) [AYM170214]
- 63) Robinson W.H. et al. : Arthritis Rheum. 2001;44(9):1977-1983 (PMID: 11592357) [AYM170364]
- 64) Isomaki H.A. et al. : J.Chronic.Dis. 1978;31(11):691-696 (PMID: 730824) [AYM170213]
- 65) Gridley G. et al. : J.Natl.Cancer Inst. 1993;85(4):307-311 (PMID: 8426374) [AYM170212]
- 66) Prior P. : Am. J. Med. 1985;78(1A):15-21 (PMID: 3970036) [AYM170211]
- 67) Penn I. : Surgery. 1978;83(5):492-502 (PMID: 347611) [AYM170219]
- 68) Penn I. : Transplant Proc. 1987;19(1):2211-2213 (PMID: 3274495) [AYM170367]
- 69) Kinlen L. : Cancer Res. 1992;52(19 Suppl.):5474S-5476S (PMID: 1394156) [AYM170368]
- 70) Jones M. et al. : Br.J.Rheumatol. 1996;35(8):738-745 (PMID: 8761185) [AYM170210]
- 71) 東間 紘：腎と透析。1987;23(6):1049-1054 [AYM170369]
- 72) Andrews H.A. et al. : QJ Med. 1989;71(265):399-405 (PMID: 2602539) [AYM170370]
- 73) FDA: FDA ALERT[8/4/2009] Information for Healthcare Professionals:  
Tumor Necrosis Factor(TNF) Blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, Cimzia and Simponi)

## X I. 文献

- 74) Moore R. J. et al.: Nature Medicine. 1999;5(7):828-831 (PMID: 10395330) [AYM170209]
- 75) Wollina U. et al.: Am. J. Clin. Dermatol. 2008;9(1):1-14 (PMID: 18092839) [AYM170208]
- 76) 吉良潤一 編: 多発性硬化症の診断と治療. 新興医学出版社. 2008;33-39 [AYM170372]
- 77) 杉本恒明 他: 内科学. 朝倉書店. 1999;1853-1853 [AYM170373]
- 78) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル ギラン・バレー症候群. 2009;1-31 [AYM170374]
- 79) 社内資料: 毒性試験

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない (2024 年 5 月現在)

### 2. 海外における臨床支援情報

<レミケード®>

#### (1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

#### 9.5 妊婦

##### 9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合のみ投与すること。本剤投与による生殖発生毒性試験は実施されていない(本剤がヒト TNF $\alpha$  特異的で動物実験が実施できないため)。また、マウス TNF $\alpha$  を中和する抗体投与により、マウスを用いて検討された結果では、催奇形性、母体毒性、胎児毒性は認められていない。

9.5.2 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。

#### オーストラリア分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)

Category C : Drug which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2024 年 4 月検索)

出典	記載内容
米国 Remicade® の添付文書 (2021 年 10 月)	<p><b>Pregnancy</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Available observational studies in pregnant women exposed to REMICADE showed no increased risk of major malformations among live births as compared to those exposed to non-biologics. However, findings on other birth and maternal outcomes were not consistent across studies of different study design and conduct.</p> <p>Monoclonal antibodies such as infliximab are transferred across the placenta during the third trimester of pregnancy and may affect immune response in the <i>in utero</i> exposed infant. Because infliximab does not cross-react with TNF<math>\alpha</math> in species other than humans and chimpanzees, animal reproduction studies have not been conducted with REMICADE. In a developmental study conducted in mice using an analogous antibody, no evidence of maternal toxicity or fetal harm was observed.</p>

X II. 参考資料

	<p>All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk</i></p> <p>Published data suggest that there is an increased risk of adverse pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease or rheumatoid arthritis associated with increased disease activity. Adverse pregnancy outcomes include preterm delivery (before 37 weeks of gestation), low birth weight (less than 2.5 kg) and small for gestational age at birth.</p>
--	--

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書および英国の SPC とは異なる。

<p><b>9.7 小児</b></p> <p><b>&lt;クローン病及び潰瘍性大腸炎&gt;</b></p> <p><b>9.7.1</b> 6 歳未満の幼児等を対象とした国内臨床試験は実施していないため、これらの患者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のみ投与し、副作用の発現に十分注意すること。</p> <p><b>&lt;上記以外の効能&gt;</b></p> <p><b>9.7.2</b> 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>
---

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021 年 10 月)	<p><b>Pediatric Use</b></p> <p>The safety and effectiveness of REMICADE have been established in pediatric patients 6 to 17 years of age for induction and maintenance treatment of CD and UC. However, the safety and effectiveness of REMICADE in pediatric patients &lt;6 years of age with CD or UC have not been established. The safety and effectiveness of REMICADE in the treatment of pediatric patients with Ps and juvenile rheumatoid arthritis (JRA) have not been established.</p> <p><u>Pediatric Crohn’ s Disease</u></p> <p>The safety and effectiveness of REMICADE have been established for reducing signs and symptoms and inducing and maintaining clinical remission in pediatric patients 6 years of age and older with moderately to severely active CD who have had an inadequate response to conventional therapy. The use of REMICADE for this indication is supported by evidence from a randomized, open-label pediatric CD study in 112 pediatric patients aged 6 years and older.</p>

REMICADE has been studied only in combination with conventional immunosuppressive therapy in pediatric CD. The longer term (greater than 1 year) safety and effectiveness of REMICADE in pediatric CD patients have not been established in clinical trials.

Postmarketing cases of HSTCL have been reported in pediatric patients treated with TNF blockers including REMICADE. Due to the risk of HSTCL, a careful risk-benefit assessment should be made when REMICADE is used in combination with other immunosuppressants in pediatric CD patients.

#### Pediatric Ulcerative Colitis

The safety and effectiveness of REMICADE for reducing signs and symptoms and inducing and maintaining clinical remission in pediatric patients aged 6 years and older with moderately to severely active UC who have had an inadequate response to conventional therapy have been established. The use of REMICADE for this indication is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of REMICADE in adults with additional safety and pharmacokinetic data from an open-label pediatric UC study in 60 pediatric patients aged 6 years and older. The effectiveness of REMICADE in inducing and maintaining mucosal healing in pediatric UC was not established.

Although 41 patients had a Mayo endoscopy subscore of 0 or 1 at the Week 8 endoscopy, the induction phase was open-label and lacked a control group. Only 9 patients had an optional endoscopy at Week 54. Approximately half of the patients were on concomitant immunomodulators (AZA, 6-MP, MTX) at study start.

Due to the risk of HSTCL, a careful risk-benefit assessment should be made when REMICADE is used in combination with other immunosuppressants in pediatric UC patients.

The longer term (greater than 1 year) safety and effectiveness of REMICADE in pediatric UC patients have not been established in clinical trials.

#### Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA)

The safety and effectiveness of REMICADE in the treatment of pediatric patients with juvenile rheumatoid arthritis (JRA) have *not* been established.

The safety and efficacy of REMICADE in patients with JRA were evaluated in a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study for 14 weeks, followed by a double-blind, all-active treatment extension, for a maximum of 44 weeks. Patients with active JRA between the ages of 4 and 17 years who had been treated with MTX for at least 3 months were enrolled. Concurrent use of folic acid, oral corticosteroids ( $\leq 0.2$  mg/kg/day of prednisone or equivalent), NSAIDs, and/or disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) was permitted.

Doses of 3 mg/kg REMICADE or placebo were administered intravenously at Weeks 0, 2 and 6. Patients randomized to placebo crossed-over to receive 6

X II. 參考資料

	<p>mg/kg REMICADE at Weeks 14, 16, and 20, and then every 8 weeks through Week 44. Patients who completed the study continued to receive open-label treatment with REMICADE for up to 2 years in a companion extension study. The study failed to establish the efficacy of REMICADE in the treatment of JRA. Key observations in the study included a high placebo response rate and a higher rate of immunogenicity than what has been observed in adults. Additionally, a higher rate of clearance of infliximab was observed than had been observed in adults.</p> <p>Population pharmacokinetic analysis showed that in pediatric patients with JRA with a body weight of up to 35 kg receiving 6 mg/kg REMICADE and pediatric patients with JRA with body weight greater than 35 kg up to adult body weight receiving 3 mg/kg REMICADE, the steady state area under the concentration curve (AUC<sub>ss</sub>) was similar to that observed in adults receiving 3 mg/kg of REMICADE.</p> <p>A total of 60 patients with JRA were treated with doses of 3 mg/kg and 57 patients were treated with doses of 6 mg/kg. The proportion of patients with infusion reactions who received 3 mg/kg REMICADE was 35% (21/60) over 52 weeks compared with 18% (10/57) in patients who received 6 mg/kg over 38 weeks. The most common infusion reactions reported were vomiting, fever, headache, and hypotension. In the 3 mg/kg REMICADE group, 4 patients had a serious infusion reaction and 3 patients reported a possible anaphylactic reaction (2 of which were among the serious infusion reactions). In the 6 mg/kg REMICADE group, 2 patients had a serious infusion reaction, 1 of whom had a possible anaphylactic reaction. Two of the 6 patients who experienced serious infusion reactions received REMICADE by rapid infusion (duration of less than 2 hours). Antibodies to infliximab developed in 38% (20/53) of patients who received 3 mg/kg REMICADE compared with 12% (6/49) of patients who received 6 mg/kg.</p> <p>A total of 68% (41/60) of patients who received 3 mg/kg REMICADE in combination with MTX experienced an infection over 52 weeks compared with 65% (37/57) of patients who received 6 mg/kg REMICADE in combination with MTX over 38 weeks. The most commonly reported infections were upper respiratory tract infection and pharyngitis, and the most commonly reported serious infection was pneumonia. Other notable infections included primary varicella infection in 1 patient and herpes zoster in 1 patient.</p>
--	--

# XIII. 備考

## 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

### (1) 粉碎

該当しない

### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

## 2. その他の関連資料

### 1) 医療関係者用資料

・ 総合製品情報概要

・ 適正使用ガイド



## ・ インフリキシマブ BS「あゆみ」投与説明リーフ (安全に投与していただくために)



### XIII. 備考

#### 2) 患者向け資料 (「X. 5. 患者向け資料」の項参照)

- ・インフリキシマブ BS「あゆみ」患者向け冊子

(関節リウマチ/潰瘍性大腸炎/クローン病/乾癬/パーチェット病によるぶどう膜炎/強直性脊椎炎)



- ・インフリキシマブ BS「あゆみ」治療記録ノート



・インフリキシマブ BS「あゆみ」患者カード  
 (関節リウマチ患者向け)

(全疾患共通)

他の診療科、医療機関を受診する際には、このカードを必ず提示して下さい。

抗ヒトTNF $\alpha$ モノクローナル抗体製剤  
**インフリキシマブ<sup>®</sup>BS「あゆみ」<sup>®</sup>**  
 による治療を受けています。  
\*製品の正式名称-インフリキシマブBS点滴静注用100mg「あゆみ」

お名前  
 \_\_\_\_\_

生年月日  
 \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日

あゆみ製薬株式会社

他の診療科、医療機関を受診する際には、このカードを必ず提示して下さい。

抗ヒトTNF $\alpha$ モノクローナル抗体製剤  
**インフリキシマブ<sup>®</sup>BS「あゆみ」<sup>®</sup>**  
 による治療を受けています。  
\*製品の正式名称-インフリキシマブBS点滴静注用100mg「あゆみ」

お名前  
 \_\_\_\_\_

生年月日  
 \_\_\_\_\_年 \_\_\_\_\_月 \_\_\_\_\_日

あゆみ製薬株式会社

- ・小冊子「経済的負担を軽減できる 高額療養費制度をご存知ですか？」  
 (インフリキシマブ BS「あゆみ」で治療を受ける患者さまへ)









2024年5月  
(G-24AYM)