

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗ヒトTNF α モノクローナル抗体製剤 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[※] 薬価基準収載

インフリキシマブ[®] BS点滴静注用 100mg「ファイザー」

Infliximab BS for I.V. Infusion 100mg [Pfizer]
インフリキシマブ(遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続3] 製剤

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル中 インフリキシマブ（遺伝子組換え） [インフリキシマブ後続3] 102.4mg ^{注）} 注：1バイアルから確実に100mg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3] を抜き取ることができるように過量充填している。
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3]（JAN） 洋名：Infliximab (Genetical Recombination) [Infliximab Biosimilar 3] (JAN)
製造販売承認年月日 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：2018年7月2日 薬価基準収載年月日：2018年11月28日 販売開始年月日：2018年12月10日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 https://www.pfizermedicalinformation.jp

本IFは2022年11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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す）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 と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式から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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIF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IF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。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIF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IFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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薬剤師等自らが内容を充実させ、IF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、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、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、IF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「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、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

IF を薬剤師等の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。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018年10月改訂)

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.....	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	3
6. RMP の概要.....	4
II. 名称に関する項目	5
1. 販売名.....	5
2. 一般名.....	5
3. 構造式又は示性式.....	6
4. 分子式及び分子量.....	7
5. 化学名（命名法）又は本質.....	7
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	7
III. 有効成分に関する項目	8
1. 物理化学的性質.....	8
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	8
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	8
IV. 製剤に関する項目	9
1. 剤形.....	9
2. 製剤の組成.....	10
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	10
4. 力価.....	10
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	10
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	11
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	11
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	12
9. 溶出性.....	12
10. 容器・包装.....	13
11. 別途提供される資材類.....	13
12. その他.....	13
V. 治療に関する項目	14
1. 効能又は効果.....	14
2. 効能又は効果に関連する注意.....	14
3. 用法及び用量.....	15
4. 用法及び用量に関連する注意.....	16
5. 臨床成績.....	18
VI. 薬効薬理に関する項目	53
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	53
2. 薬理作用.....	53
VII. 薬物動態に関する項目	60
1. 血中濃度の推移.....	60
2. 薬物速度論的パラメータ.....	67
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	68
4. 吸収.....	68
5. 分布.....	68
6. 代謝.....	69
7. 排泄.....	70
8. トランスポーターに関する情報.....	70
9. 透析等による除去率.....	70
10. 特定の背景を有する患者.....	70
11. その他.....	70

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	71
1. 警告内容とその理由.....	71
2. 禁忌内容とその理由.....	73
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	74
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	74
5. 重要な基本的注意とその理由.....	74
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	76
7. 相互作用.....	80
8. 副作用.....	80
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	90
10. 過量投与.....	90
11. 適用上の注意.....	90
12. その他の注意.....	92
IX. 非臨床試験に関する項目	95
1. 薬理試験.....	95
2. 毒性試験.....	95
X. 管理的事項に関する項目	97
1. 規制区分.....	97
2. 有効期間.....	97
3. 包装状態での貯法.....	97
4. 取扱い上の注意.....	97
5. 患者向け資材.....	97
6. 同一成分・同効薬.....	97
7. 国際誕生年月日.....	98
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.....	98
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.....	98
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	98
11. 再審査期間.....	98
12. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	98
13. 各種コード.....	98
14. 保険給付上の注意.....	99
XI. 文献	100
1. 引用文献.....	100
2. その他の参考文献.....	102
XII. 参考資料	103
1. 主な外国での発売状況.....	103
2. 海外における臨床支援情報.....	108
XIII. 備考	112
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.....	112
2. その他の関連資料.....	112

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

インフリキシマブは腫瘍壊死因子（TNF） α と特異的に結合する遺伝子組換えヒト/マウスキメラ型免疫グロブリンG（IgG）1 κ モノクローナル抗体である。

インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg「ファイザー」（以下、本剤）は、先行バイオ医薬品[§]である Remicade [国内での一般名：インフリキシマブ（遺伝子組換え）、国内での販売名：レミケード[®]点滴静注用 100] のバイオ後続品（バイオシミラー）として、ファイザー社が開発した製剤である。

本剤は、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（平成 21 年 3 月 4 日薬食審査発第 0304007 号）に基づき、品質特性解析、非臨床試験、健康成人を対象とした海外第 1 相試験及び関節リウマチ患者を対象とした国際共同第 3 相試験を実施した結果、先行バイオ医薬品^{*1}との同等性/同質性が示された。先行バイオ医薬品^{*2}のもつ適応症のうち、再審査期間が満了している関節リウマチ、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、クローン病及び潰瘍性大腸炎を効能又は効果として申請し、2018 年 7 月に製造販売承認を取得した。また、再審査期間が満了したベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎を効能又は効果として申請し、2020 年 4 月に製造販売承認を取得した。さらに強直性脊椎炎を効能又は効果として 2020 年 10 月に製造販売承認を取得した。

なお、本剤は先行バイオ医薬品^{*2}が有する効能又は効果のうち、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、川崎病の急性期の効能又は効果を有していない。

本剤が有する効能又は効果

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、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

強直性脊椎炎

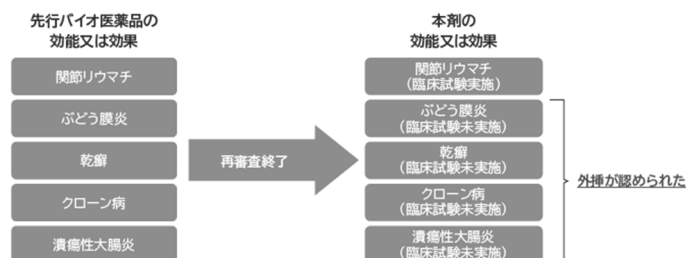
次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

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）

本剤の適応症の仕組み



外挿の詳細については「X III. 備考」の項参照

※本剤は、先行バイオ医薬品^{*2}が有する効能又は効果のうち、下記の効能又は効果を有していない。

- ・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

§) 「先行バイオ医薬品」は、インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤を指す。

*1：標準製剤-EU：Remicade® [EMA（欧州医薬品庁）により承認されたインフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤]

*2：標準製剤-JP：レミケード®点滴静注用100 [厚生労働省により承認されたインフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤]

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は、インフリキシマブのバイオシミラーである。

(「I-1. 開発の経緯」の項参照)

(2) 本剤は、先行バイオ医薬品§（インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤）の有効成分のインフリキシマブと同一のアミノ酸配列（一次構造）を有していることが確認された。

(「II-3. 構造式又は示性式」の項参照)

(3) 本剤と先行バイオ医薬品§の物理化学的特性、生物活性に関する同等性/同質性が一連の比較試験で評価された。

(「XIII. 備考」の項参照)

(4) 健康成人を対象とした海外第1相試験において、本剤と先行バイオ医薬品*の薬物動態の同等性が示された。

(「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(5) 国際共同第3相試験において、関節リウマチに対する本剤と先行バイオ医薬品*の有効性の同等性が確認された。

(「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

(6) 重大な副作用として、感染症 (3.5%)、結核 (0.3%)、重篤な infusion reaction (0.6%)、脱髄疾患 (0.1%)、間質性肺炎 (0.5%)、肝機能障害 (0.1%)、遅発性過敏症 (0.6%)、抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群 (0.4%)、重篤な血液障害 (0.1%)、横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがある。

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

§) 「先行バイオ医薬品」は、インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤を指す。

*：標準製剤-EU：Remicade® [EMA（欧州医薬品庁）により承認されたインフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤]

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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材、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材	有	・医療従事者向け資材：インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「ファイザー」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	

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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1. 1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
重篤な感染症（肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染等）、結核、遅発性過敏症、重篤な血液障害、抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群、脱髄疾患、肝機能障害、重篤な infusion reaction、間質性肺炎、横紋筋融解症、B 型肝炎の再活性化、抗体産生	腸狭窄症、狭窄、閉塞（クローン病）、悪性腫瘍、小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現	強直性脊椎炎における 8 週間間隔投与時の安全性
1. 2. 有効性に関する検討事項		
8 週間隔投与時の有効性、関節外症状に対する影響、仙腸関節、椎体の画像所見（2 年間）（強直性脊椎炎）		
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動
2. 医薬品安全性監視計画の概要		4. リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報および外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（および実行）		通常のリスク最小化活動 ・添付文書および患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加の医薬品安全性監視活動 ・一般使用成績調査（関節リウマチ） ・一般使用成績調査（クローン病・潰瘍性大腸炎） ・一般使用成績調査（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症） ・製造販売後データベース調査〔重篤な感染症、結核、重篤な血液障害、間質性肺炎、悪性腫瘍〕		追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材：インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg「ファイザー」適正使用ガイドによる情報提供 ・適正使用に関する納入前の確実な情報提供
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		
なし		

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 「ファイザー」

(2) 洋名

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

(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 第 1 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 3] (JAN)

(2) 洋名（命名法）

Infliximab (Genetical Recombination) [Infliximab Biosimilar 3] (JAN)

Infliximab (INN)

(3) ステム

モノクローナル抗体（キメラ型）：-mab (-ximab)

3. 構造式又は示性式

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である。

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

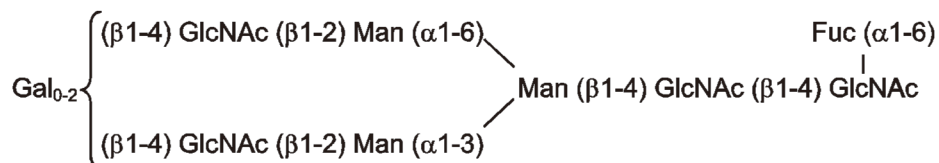
L鎖 DILLTQSPAI LSVSPGERVS FSCRASQFVG SSIHWYQQRT NGSPRLLIKY
 ASESMSGIPS RFSGSGSGTD FTLSINTVES EDIADYYCQQ SHSWPFTFGS
 GTNLEVKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
 LSSPVTKSFN RGEC

H鎖 EVKLEESGGG LVQPGGSMKL SCVASGFIFS NHWMNWVRQS PEKGLEWVAE
 IRSKSINSAT HYAESVKGRF TISRDDSKSA VYLQMTDLRT EDTGVYYCSR
 NYYGSTYDYW GQGTTTLTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK
 DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT
 YICNVNHNKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPPKP
 KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
 VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV
 LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK

H鎖 N300：糖鎖結合；H鎖 K450：部分的プロセッシング

L鎖 C214-H鎖 C223，H鎖 C229-H鎖 C229，H鎖 C232-H鎖 C232：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{6462}H_{9964}N_{1728}O_{2038}S_{44}$

H鎖 $C_{2203}H_{3403}N_{585}O_{682}S_{16}$

L鎖 $C_{1028}H_{1583}N_{279}O_{337}S_6$

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3]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IgG1の定常部からなる。インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続3]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3]は、450個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 1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

慣用名、別名、略号：特になし

記号番号（研究所コード番号）：PF-06438179

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色から微褐色及び乳白色の液である。

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH：5.5～6.5

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

確認試験法

液体クロマトグラフィー（ペプチドマップ法）

定量法

紫外可視吸光度測定法（280nm におけるタンパク質濃度を測定）

IV. 製剤に関する項目

本剤は以下に示す品質特性の同等性/同質性評価試験において、標準製剤-JP 及び標準製剤-EU との同等性/同質性が確認された [評価項目：アミノ酸配列分析、ペプチドマップ、N 末端及び C 末端アミノ酸配列、ジスルフィド結合、遊離スルフヒドリル基、フーリエ変換赤外分光法、遠紫外及び近紫外領域における CD スペクトル、還元条件下における分子量 (LC-ESI-MS)、サイズ排除高速液体クロマトグラフィー、キャピラリーゲル電気泳動 (還元)、N-結合型糖鎖プロファイル、シアル酸分析等] (「X III. 備考」の項参照)¹⁾。

標準製剤-JP：レミケード®点滴静注用 100 [厚生労働省により承認されたインフリキシマブ (遺伝子組換え) 製剤]

標準製剤-EU：Remicade® [EMA(欧州医薬品庁)により承認されたインフリキシマブ (遺伝子組換え) 製剤]

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 「ファイザー」
外観	
性状	白色の塊 (凍結乾燥ケーキ)
pH	5.5~6.5 (注射用水 10mL で溶解時)
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約 0.3 (注射用水 10mL で溶解時)

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

特殊な気体：窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名		インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg「ファイザー」	
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 3] 102.4mg ^{注)}	
	添加剤	精製白糖	: 256mg
		ポリソルベート 80	: 0.5mg
		コハク酸	: 0.6mg
		コハク酸二ナトリウム六水和物	: 12.4mg

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。

注) 1 バイアルから確実に 100mg 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 3] を抜き取ることができるように過量充填している。

(2) 電解質の濃度

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	保存期間	保存形態* ¹	結果	
長期保存試験	5±3℃	60 ヶ月	無色ガラスバイアル (市販用包装済み)	規格内	
	30±2℃/70±10%RH	60 ヶ月	無色ガラスバイアル (市販用包装済み)	規格内	
加速試験	40±2℃/75±5%RH	6 ヶ月	無色ガラスバイアル (市販用包装済み)	規格内	
苛酷試験	温度	-20±5℃	1 ヶ月	無色ガラスバイアル (市販用包装済み)	規格内
		50±2℃	1 ヶ月	無色ガラスバイアル (市販用包装済み)	規格内
		-20±5℃で1 ヶ月保存後、 5±3℃で最長 24 ヶ月保存* ²		無色ガラスバイアル (市販用包装済み)	規格内
		40±2℃/75±5%RH で1 ヶ月保存後、 5±3℃で最長 24 ヶ月保存* ²		無色ガラスバイアル (市販用包装済み)	規格内
	光	25±2℃/60±5%RH 白色蛍光灯及び 近紫外蛍光ランプ	総照度：120 万 lx・hr 及び 総近紫外放射エネルギー： 200W・hr/m ²	無色ガラスバイアル (二次包装なし)	規格内

試験項目：性状、溶解時間、pH、純度試験、水分、生物活性、定量等

*1：市販用包装は、塩化ブチル製ゴム栓及びアルミ製フリップオフキャップで密栓し、紙箱（二次包装）に入れた状態

7. 調製法及び溶解後の安定性

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。）

- ・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。）
- ・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。）本剤 1 バイアルを 10mL の日局注射用水で溶解したとき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 3] 濃度は、10mg/mL となる。
- ・溶解後の性状は、無色から微褐色及び乳白色である。（完全に溶解していない状態で使用しないこと。また、変色、異物を認めたものは使用しないこと。）
- ・溶解後の残液の再使用や保存は行わないこと。

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。（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 3] 濃度は、0.4～4mg/mL とすること。

本剤を注射用水にて溶解した後、生理食塩液で希釈した溶液の安定性を以下に示す。

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
溶解後 ^{*1} の安定性	2～30℃	24 時間	無色バイアル	規格内
希釈後 ^{*2} の安定性	30℃	24 時間	静脈内投与用バック/ボトル ^{*3}	規格内
	2～8℃で 26 時間保存後、成り行き室温で 10 時間、室内光下	36 時間		規格内
溶解後 ^{*1} 及び希釈後 ^{*2} の安定性	成り行き室温、室内光下	48 時間（累積） 溶解液：24 時間 希釈液：24 時間	500mL ポリオレフィン製静脈内投与用バッグ	規格内

試験項目：溶状、pH、純度試験、生物活性、定量等

*1：注射用水 10mL で溶解（10mg/mL）

*2：注射用水 10mL で溶解後、生理食塩液で 250mL に希釈（0.35～4.5mg/mL）

*3：大きい表面積のバックに少量の注射液量を注入するケースをシミュレートし、250mL のポリオレフィン、di[2-ethyl-hexyl]phthalate (DEHP) 含有塩化ポリビニル (PVC)、ポリエチレン、エチレン/プロピレンバッグを含む様々な材質の静脈内投与用バッグを用いて試験を実施

本剤を生理食塩液で溶解した溶液の安定性を以下に示す。

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
溶解後 ^{*1} の安定性	30℃	24 時間	無色バイアル	規格内

試験項目：溶状、pH、純度試験、生物活性、定量等

*1：生理食塩液 10mL で溶解（10mg/mL）

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

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。

9. 溶出性

該当しない

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
該当資料なし

(2) 包装

100mg [1 バイアル (15mL 容器)]

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

ガラスバイアル：無色ガラス

ゴム栓：クロロブチルゴム

キャップ：クリンプシールキャップ

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 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、関節症性乾癬、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）

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。

〈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」という記載があり、それらをより明確にするため具体的に記載した。

〈関節リウマチ〉

「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照。

プラセボを対照に実施された海外臨床試験において、先行バイオ医薬品[§]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群は、効果の増強が示されておらず、抗 TNF 製剤のみによる治療を受けた患者群よりも感染症及び重篤な感染症の発現率が高かったとの報告があるため、アバタセプト（遺伝子組換え）は併用しないこと。

§) 「先行バイオ医薬品」は、インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤を指す。なお、「本剤」は、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続 3] 製剤を指す。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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 3] 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 3] 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 3] 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 3] 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3]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週間の投与以後、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3]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、健康被験者における薬物動態、関節リウマチ患者における臨床的有効性、安全性及び免疫原性に関する比較試験の結果より、本剤と先行バイオ医薬品であるレミケード®点滴静注用100との同等性/同質性が示された。本剤は先行バイオ医薬品と同様に、その有効性は抗TNF α 作用により得られる。また、安全性についても、先行バイオ医薬品における安全性プロファイルと本剤の関節リウマチ等における安全性プロファイルに大きな違いはないことから、先行バイオ医薬品の有する用法・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²⁾。

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。

〈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〉

- 7.1 本剤と他の生物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ため、本注意を設定した。
- 7.2 先行バイオ医薬品[§]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先行バイオ医薬品[§]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 「VIII-12. その他の注意」の項参照。
先行バイオ医薬品[§]に関して海外で行われた関節リウマチ患者を対象とした市販後臨床試験（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²⁾。
- 7.4 本剤 3mg/kg を初回投与後、14 週以内に全く効果が認められない場合、また、本剤 3mg/kg で効果不十分又は効果が減弱した症例に対し、増量、投与間隔の短縮を行っても効果の認められなかった場合には、漫然と本剤を投与せず、他の治療法を考慮すること。
- 7.5 プラセボを対照に実施された海外臨床試験において、先行バイオ医薬品[§]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群は、効果の増強が示されておらず、抗 TNF 製剤のみによる治療を受けた患者群よりも感染症及び重篤な感染症の発現率が高かったとの報告があるため、アバタセプト（遺伝子組換え）は併用しないこと。
- 7.6 増量可能時期については、先行バイオ医薬品[§]においても 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 クロウン病において、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。また、本剤を初回、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 先行バイオ医薬品[§]における国内の潰瘍性大腸炎における臨床試験で、先行バイオ医薬品[§]を初回投与後、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から、本注意を設定した。

§) 「先行バイオ医薬品」は、インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤を指す。なお、「本剤」は、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続3]製剤を指す。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

本剤は、Remicade（インフリキシマブ）のバイオ後続品として、国内で承認されているレミケード[®]点滴静注用100が有する適応症のうち、本承認申請時点（2017年8月）で再審査が終了している適応症である関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、クローン病、潰瘍性大腸炎、関節症性乾癬、尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症で承認を取得した。本剤の製造販売承認申請では、外国第1相試験（B5371001試験）及び国際共同第3相試験（B5371002試験）の2試験の成績を評価資料とした。外国第1相試験では、健康被験者を対象に本剤と標準製剤-EU及び標準製剤-USの薬物動態における同等性を評価した。国際共同第3相試験は、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」³⁾に基づき、同等性/同質性の評価を目的として、先行バイオ医薬品であるレミケード[®]点滴静注用100の適応症のうち代表的な疾患である関節リウマチを対象に実施し、有効性、安全性、免疫原性及び薬物動態を評価した。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、クローン病、潰瘍性大腸炎、関節症性乾癬、尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症については外挿可能な疾患に該当すると判断し、臨床試験は実施せず、本承認申請における適応症に含めることとした。

注) 本項では、「Remicade」を先行バイオ医薬品について承認国を問わない一般的な呼称、「レミケード[®]点滴静注用100」を国内の先行バイオ医薬品と定義する。

標準製剤-EU: Remicade[®] [EMA(欧州医薬品庁)により承認されたインフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤]
標準製剤-US: Remicade[®] [FDA(米国食品医薬品局)により承認されたインフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤]

評価資料

試験の種類 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象/ 投与例数	投与 期間	用法・用量	安全 性	有効 性	薬物 動態	免疫 原性
第3相試験 ^{a)} B5371002 [26カ国(日本、 米国等)]	国際共同、 無作為化、 二重盲検、 並行群間 比較試験	メトトレキサートで効果不十分な中等度から重度の活動性リウマチ患者 (650例、うち日本人46例を含む) ・第1治療期間 (0~30週) 本剤群 ^{b)} : 323例 (日本人23例) 標準製剤-EU群 ^{b)} : 326例 (日本人23例) ・第2治療期間 (30~54週) 本剤/本剤群* : 280例 (日本人19例) 標準製剤-EU/標準製剤-EU群* : 143例 (日本人11例) 標準製剤-EU/本剤群* : 143例 (日本人11例) ・第3治療期間 (54~78週) 本剤/本剤/本剤群* : 253例 (日本人19例) 標準製剤-EU/本剤/本剤群 (30週で切り替え) * : 126例 (日本人9例) 標準製剤-EU/標準製剤-EU/本剤群 (54週で切り替え) * : 126例 (日本人7例)	78週間	投与導入期 : 本剤又は標準製剤-EU 3mg/kgを第0、2及び6週に、2時間以上かけて点滴静注。 維持投与期 : 第14週から本剤又は標準製剤-EU 3mg/kgを8週間に1回2時間以上かけて点滴静注。規定の臨床反応 ^{c)} を達成しなかった、もしくは臨床反応が減弱した患者は、用量を5mg/kgに増量。	○	○	○	○
第1相試験 ^{d)} B5371001 (米国)	3群、無作為化、二重盲検、並行群間試験	外国人健康被験者 本剤群 : 49例 標準製剤-EU群 : 48例 標準製剤-US群 : 49例	単回投与	本剤、標準製剤-EU又は標準製剤-US 10mg/kgを2時間以上かけて単回点滴静脈内投与。	○	—	○	○

標準製剤-EU : Remicade[®] [EMA(欧州医薬品庁)により承認されたインフリキシマブ (遺伝子組換え) 製剤]
 標準製剤-US : Remicade[®] [FDA(米国食品医薬品局)により承認されたインフリキシマブ (遺伝子組換え) 製剤]
 * : 本剤/本剤群 : 本剤投与継続群、標準製剤-EU/標準製剤-EU群 : 標準製剤-EU投与継続群、標準製剤-EU/本剤群 : 標準製剤-EUから本剤への切替群

- a) 第1治療期間のデータカットオフ日 : 2016年6月29日、第2治療期間のデータカットオフ日 : 2016年12月8日
- b) 650例が無作為割付けされ、実際の治験薬投与例数は本剤群が323例、標準製剤-EU群が326例の合計649例であった。
- c) 圧痛関節数 (68関節) 及び腫脹関節数 (66関節) の両方において、ベースラインから20%以上の改善。
- d) 第85日を治験終了とし、28日間以内のスクリーニング期間、第85日以降の免疫原性追跡調査6ヵ月間を除く。

注) 本剤の国内で承認された効能又は効果

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、関節症性乾癬、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)

(2) 臨床薬理試験

外国第1相単回投与試験 (B5371001 試験) (外国人データ)^{4)、5)}

外国人健康被験者 146 例 (本剤群 49 例、標準製剤-EU 群 48 例、標準製剤-US 群 49 例) を対象に本剤、標準製剤-EU 又は標準製剤-US を 10mg/kg の用量で 2 時間以上かけて単回点滴静脈内投与したときの薬物動態、安全性及び免疫原性を検討した。

安全性

因果関係を否定できない有害事象は、本剤群 10.2% (5/49 例)、標準製剤-EU 群 25.0% (12/48 例) 及び標準製剤-US 群 22.4% (11/49 例) に認められ、そのうち、いずれかの投与群で 5% 以上に発現した事象は、顆粒球減少症 [本剤群 0%、標準製剤-EU 群 6.3% (3/48 例)、標準製剤-US 群 4.1% (2/49 例)] 及び便秘 [本剤群 0%、標準製剤-EU 群 6.3% (3/48 例)、標準製剤-US 群 0%] であった。有害事象の多くは Grade 1 であり、Grade 4 の有害事象及び死亡例は認められなかった。全体として、有害事象の種類及び発現頻度は 3 つの投与群で違いはみられなかった。因果関係が否定できない重篤な有害事象は、標準製剤-US 群で筋肉痛 1 例 (転帰: 回復) のみ認められた。因果関係が否定できない有害事象による投与中止例は認められなかった。以上より、本剤、標準製剤-EU 又は標準製剤-US の単回点滴静脈内投与は、忍容性は良好であった。

免疫原性

抗薬物抗体及び中和抗体プロファイルは、本剤群、標準製剤-EU 群及び標準製剤-US 群の 3 つの投与群間で類似していたが、第 85 日までに抗薬物抗体の評価を完了した 119 例における本剤群の抗薬物抗体発現率は、標準製剤-EU 群及び標準製剤-US 群に比べて低かった [本剤群 16.2% (6/37 例)、標準製剤-EU 群 32.6% (14/43 例)、標準製剤-US 群 28.2% (11/39 例)]。治験薬投与後に抗薬物抗体陽性が認められた 31 例のうち 26 例 (83.9%) に中和抗体陽性が認められた [本剤群 83.3% (5/6 例)、標準製剤-EU 群 85.7% (12/14 例)、標準製剤-US 群 81.8% (9/11 例)]。

免疫原性に起因する有害事象 (アナフィラキシー反応及び注入部位反応) は、いずれの投与群でも認められなかったことから、抗薬物抗体及び中和抗体の産生は、安全性に関する臨床的に重大な事象の原因ではないことが示唆された。

薬物動態

「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

Grade は NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.03 に準じる。

標準製剤-EU: Remicade[®] [EMA (欧州医薬品庁) により承認されたインフリキシマブ (遺伝子組換え) 製剤]

標準製剤-US: Remicade[®] [FDA (米国食品医薬品局) により承認されたインフリキシマブ (遺伝子組換え) 製剤]

注) 本剤の国内で承認された効能又は効果

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、関節症性乾癬、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)

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

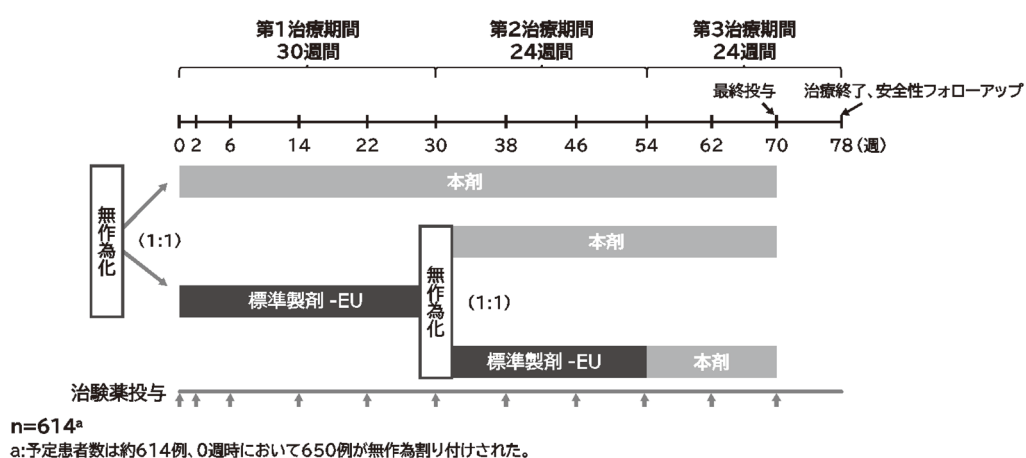
(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同第3相試験 (B5371002 試験) (外国人データを含む)^{6) ~10)}

メトトレキサートで効果不十分であった中等度から重度の活動性関節リウマチ患者を対象に、メトトレキサート併用下で本剤と標準製剤-EU を点滴静注したときの有効性、安全性、免疫原性及び薬物動態を比較検討した。

<試験デザイン>



<治療期間>

第1治療期間：30週間 [第0週 (第1日) の初回投与から第30週の試験薬投与前の評価完了時点] (データカットオフ日：2016年6月29日)

本剤群と標準製剤-EU群に1:1で無作為に割り付けした。

第2治療期間：24週間 [第30週の投与から第54週の試験薬投与前の評価完了時点] (データカットオフ日：2016年12月8日)

第30週の時点で、標準製剤-EU群の患者を1:1の比で再度無作為に割り付けし、第1治療期間で標準製剤-EUを投与していた50%の患者は本剤に切り替え、残り50%の患者は標準製剤-EUの投与を継続した。

第3治療期間：24週間 [第54週の投与から第70週に試験薬の最終投与、治療終了来院は第78週 (第70週の投与後8週目)]

第54週の時点で、標準製剤-EUの投与を継続していたすべての患者を本剤に切り替え、投与した。

試験デザイン	<p>第3相、国際共同*、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験</p> <p>*：26カ国（日本、ボスニア・ヘルツェゴビナ、ブルガリア、チェコ、ジョージア、ドイツ、ハンガリー、リトアニア、ポーランド、ルーマニア、ロシア連邦、セルビア、ウクライナ、英国、カナダ、米国、大韓民国、フィリピン、ブラジル、グアテマラ、メキシコ、ペルー、ヨルダン、オーストラリア、南アフリカ、チュニジア）</p>																												
対象	<p>メトトレキサートで効果不十分な中等度から重度の活動性リウマチ患者</p> <p>第1治療期間</p> <table border="1" data-bbox="517 521 1412 763"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤群</th> <th>標準製剤-EU群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ITT 集団 650 例 (有効性解析対象例数)</td> <td>324 例 (日本人 23 例)</td> <td>326 例 (日本人 23 例)</td> </tr> <tr> <td>PP 集団 569 例 (有効性解析対象例数)</td> <td>279 例 (日本人 20 例)</td> <td>290 例 (日本人 18 例)</td> </tr> <tr> <td>投与例数 649 例 (安全性解析対象例数)</td> <td>323 例 (日本人 23 例)</td> <td>326 例 (日本人 23 例)</td> </tr> </tbody> </table> <p>第2治療期間</p> <table border="1" data-bbox="517 831 1412 992"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤/本剤群</th> <th>標準製剤-EU/ 標準製剤-EU群</th> <th>標準製剤-EU/ 標準製剤-EU/ 本剤群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ITT 集団 566 例 (有効性、安全性 解析対象例数)</td> <td>280 例 (日本人 19 例)</td> <td>143 例 (日本人 11 例)</td> <td>143 例 (日本人 11 例)</td> </tr> </tbody> </table> <p>第3治療期間</p> <table border="1" data-bbox="517 1066 1412 1261"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤/本剤/ 本剤群</th> <th>標準製剤-EU/ 本剤/本剤群</th> <th>標準製剤-EU/ 標準製剤-EU/ 本剤群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ITT 集団 505 例 (有効性、安全性 解析対象例数)</td> <td>253 例 (日本人 19 例)</td> <td>126 例 (日本人 9 例)</td> <td>126 例 (日本人 7 例)</td> </tr> </tbody> </table> <p>ITT (intent-to-treat) 集団：治験薬の投与を無作為割り付けされたすべての患者と定義した。</p> <p>PP (per-protocol) 集団：無作為割り付けされ、第14週まで計画された治験薬の投与を受け、治験実施計画書からの重大な逸脱がないすべての患者と定義した。</p> <p>安全性解析対象例数：無作為割り付けされ、治験薬投与を1回以上受けたすべての患者と定義した。</p> <p>第2治療期間の投与群：本剤投与継続群（本剤/本剤群）、標準製剤-EU投与継続群（標準製剤-EU/標準製剤-EU群）、標準製剤-EUから本剤への切替群（標準製剤-EU/本剤群）。</p> <p>第3治療期間の投与群：本剤投与継続群（本剤/本剤/本剤群）、30週時点での標準製剤-EUから本剤への切替群 [標準製剤-EU/本剤/本剤群]、54週時点での標準製剤-EUから本剤への切替群 [標準製剤-EU/標準製剤-EU/本剤群]。</p>		本剤群	標準製剤-EU群	ITT 集団 650 例 (有効性解析対象例数)	324 例 (日本人 23 例)	326 例 (日本人 23 例)	PP 集団 569 例 (有効性解析対象例数)	279 例 (日本人 20 例)	290 例 (日本人 18 例)	投与例数 649 例 (安全性解析対象例数)	323 例 (日本人 23 例)	326 例 (日本人 23 例)		本剤/本剤群	標準製剤-EU/ 標準製剤-EU群	標準製剤-EU/ 標準製剤-EU/ 本剤群	ITT 集団 566 例 (有効性、安全性 解析対象例数)	280 例 (日本人 19 例)	143 例 (日本人 11 例)	143 例 (日本人 11 例)		本剤/本剤/ 本剤群	標準製剤-EU/ 本剤/本剤群	標準製剤-EU/ 標準製剤-EU/ 本剤群	ITT 集団 505 例 (有効性、安全性 解析対象例数)	253 例 (日本人 19 例)	126 例 (日本人 9 例)	126 例 (日本人 7 例)
	本剤群	標準製剤-EU群																											
ITT 集団 650 例 (有効性解析対象例数)	324 例 (日本人 23 例)	326 例 (日本人 23 例)																											
PP 集団 569 例 (有効性解析対象例数)	279 例 (日本人 20 例)	290 例 (日本人 18 例)																											
投与例数 649 例 (安全性解析対象例数)	323 例 (日本人 23 例)	326 例 (日本人 23 例)																											
	本剤/本剤群	標準製剤-EU/ 標準製剤-EU群	標準製剤-EU/ 標準製剤-EU/ 本剤群																										
ITT 集団 566 例 (有効性、安全性 解析対象例数)	280 例 (日本人 19 例)	143 例 (日本人 11 例)	143 例 (日本人 11 例)																										
	本剤/本剤/ 本剤群	標準製剤-EU/ 本剤/本剤群	標準製剤-EU/ 標準製剤-EU/ 本剤群																										
ITT 集団 505 例 (有効性、安全性 解析対象例数)	253 例 (日本人 19 例)	126 例 (日本人 9 例)	126 例 (日本人 7 例)																										
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 18歳以上である男性又は女性。 ● アメリカリウマチ学会 (ACR) / 欧州リウマチ学会 (EULAR) の関節リウマチ分類基準 (2010年) に基づき関節リウマチと診断され、その状態が4ヵ月間以上持続していること。 ● ACRによるリウマチ分類 (1991年改訂) のクラスI、II又はIIIに適合すること。 ● 以下の基準に規定されている中等度から重度の活動性リウマチ疾患の患者。 <ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング及びベースラインの両時点で圧痛のある関節が (68関節中) 6関節以上。 																												

	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング及びベースラインの両時点で腫脹のある関節が（66 関節中）6 関節以上。 ・スクリーニング時点で中央検査施設で実施した検査において高感度 C-反応性蛋白（hs-CRP）が 1.0mg/dL 以上。この組み入れ基準を満たさないが、その他すべての組み入れ基準を満たす患者については、14 日以内に再度血清中 hs-CRP 濃度を検査し、再検査で得られた hs-CRP 濃度が 1.0mg/dL 以上の場合は、その他すべての選択基準を満たしていることを条件に治験への組み入れを可能とする。 ● 経口又は非経口によるメトトレキサートを治験薬初回投与前少なくとも 12 週間服用し、4 週間前から一定量（10～25mg/週）を毎週服用しなければならない。しかし、10～25mg/週のメトトレキサートに不耐容である患者に対しては、7.5mg/週又は各国のガイダンスで規定されている場合は 6mg/週まで減量することを許容する。
主な登録基準 （つづき）	<ul style="list-style-type: none"> ● コルチコステロイドが経口投与されている場合は、治験薬初回投与前 4 週間はプレドニゾン 10mg/日（又は同等量）以下の一定用量で投与されている患者。また、治験薬初回投与前 4 週間以内にコルチコステロイドの筋肉内又は関節内投与を受けていない患者。 ● 非ステロイド抗炎症薬（NSAID）又はシクロオキシゲナーゼ-2（Cox-2）阻害薬を投与されている場合は、治験薬初回投与前 4 週間は NSAID/Cox-2 阻害薬 1 種類のみが最大推奨量以下の一定用量で投与されている患者。また、心血管疾患に対するアスピリンの投与（325mg/日以下）は許容する。等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 妊婦。授乳婦。妊娠が可能な女性及び生殖能力を有する男性で、治験期間中及び治験薬の最終投与後 6 ヶ月以上の間、治験実施計画書に示した少なくとも 1 種類以上の効果の高い避妊法を使用する意思のない患者、あるいは使用することができない患者。 ● スクリーニング時点で以下の臨床検査基準で定める骨髄、肝臓、腎臓、免疫系の機能障害を含む臨床的に重大な臨床検査値異常がある患者： <ul style="list-style-type: none"> ・ヘモグロビン：9g/dL 未満。 ・絶対好中球数：1500/mm³ 以下。 ・白血球数：3.0×10⁹/L 未満。 ・血小板数：100×10⁹/L 未満。 ・AST、ALT：基準範囲上限の 2 倍以上。 ・ビリルビン：基準範囲上限の 1.5 倍以上。 ・血清クレアチニン：1.5mg/dL 以上。 ・β-D-グルカン検査において陽性（日本のみ適用） <p>患者が臨床検査の基準で 1 項目のみ満たさなかった場合、14 日以内に再検査を行うことができる。再検査の結果が選択基準に合致し、かつ除外基準に抵触しない場合は治験に参加することを可能とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 中等度又は重度の心不全 [ニューヨーク心臓協会（NYHA）クラス III/IV¹¹] を有する、あるいは既往を有する患者。 ● 発作又は神経系の脱髄性疾患を有する、あるいは既往を有する患者。等
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> ● すべての患者は 6 週間の投与導入期に同じ用法・用量にて治験薬の投与を開始し、以後は維持投与期として治験薬を投与した。 <ul style="list-style-type: none"> ・投与導入期：本剤又は標準製剤-EU の 3mg/kg を、第 0、2 及び 6 週に 2 時間以上かけて点滴静注した。少なくとも 3 回目の投与まで（第 14 週まで）は、全患者で同じ投与量とした。 ・維持投与期：第 14 週を開始時点として、維持療法で本剤又は標準製剤-EU を 8 週間に 1 回 2 時間以上かけて点滴静注した。規定の臨床反応を達成した患者では、1 回投与量を 3mg/kg で維持した。規定の臨床反応を達成しなかった、もしくは臨床反応が減弱した患者では、1 回投与量を 5mg/kg に増量した。 ● 併用療法 メトトレキサート 10～25mg/週を併用（10～25mg/週のメトトレキサートに不耐容である患者に対しては、7.5mg/週又は各国のガイダンスで規定されている場合は 6mg/週まで減量することを許容する。）

評価項目	第1治療期間
	<u>有効性</u>
	主要評価項目：第14週におけるACR20%改善率 ^{a)}
	副次評価項目：第2、4、6、12、22及び30週におけるACR20%改善率 ^{a)} 、第2、4、6、12、14、22及び30週におけるACR50%改善率 ^{b)} 、ACR70%改善率 ^{c)} 、ACR評価の各パラメータ ^{d)} のベースラインからの変化量、Disease Activity Score 28-CRP (DAS28-CRP)を指標とした疾患活動性のベースラインからの変化量、DAS寛解 (2.6未満)を達成した患者の割合、EULAR改善基準 (反応良好、中等度反応、反応なし)に該当する患者の割合及びACR/EULAR寛解を達成した患者の割合 等
	<u>安全性</u>
	有害事象 ^{e)} 等
	<u>免疫原性</u>
	血清中抗薬物抗体及び中和抗体の発現率及び力価
	第2治療期間
	<u>有効性</u>
	副次評価項目：第38、46及び54週におけるACR20%改善率 ^{a)} 、ACR50%改善率 ^{b)} 、ACR70%改善率 ^{c)} 、ACR基準の各パラメータ ^{d)} のベースラインからの変化量、DAS28-CRPを指標とした疾患活動性のベースラインからの変化量、DAS寛解 (2.6未満)を達成した患者の割合、EULAR改善基準 (反応良好、中等度反応、反応なし)に該当する患者の割合及びACR/EULAR寛解を達成した患者の割合
	<u>安全性</u>
有害事象 ^{e)} 等	
<u>免疫原性</u>	
血清中抗薬物抗体及び中和抗体の発現率及び力価	
第3治療期間	
<u>有効性</u>	
副次評価項目：第62、70及び78週におけるACR20%改善率 ^{a)} 、ACR50%改善率 ^{b)} 、ACR70%改善率 ^{c)} 、ACR基準の各パラメータ ^{d)} のベースラインからの変化量、DAS28-CRPを指標とした疾患活動性のベースラインからの変化量、DAS寛解 (2.6未満)を達成した患者の割合、EULAR改善基準 (反応良好、中等度反応、反応なし)に該当する患者の割合及びACR/EULAR寛解を達成した患者の割合	
<u>安全性</u>	
有害事象 ^{e)} 等	
<u>免疫原性</u>	
血清中抗薬物抗体及び中和抗体の発現率及び力価	

標準製剤-EU : Remicade® [EMA(欧州医薬品庁)により承認されたインフリキシマブ (遺伝子組換え) 製剤]

- a) ACRで定義された各パラメータ^{d)}において20%以上の改善 (圧痛関節数及び腫脹関節数がそれぞれ20%以上改善、かつその他のACRコアセット5項目のうち3項目が20%以上改善) が認められた患者の割合^{12)、13)}
- b) ACRで定義された各パラメータ^{d)}において50%以上の改善 (圧痛関節数及び腫脹関節数がそれぞれ50%以上改善、かつその他のACRコアセット5項目のうち3項目が50%以上改善) が認められた患者の割合^{12)、13)}
- c) ACRで定義された各パラメータ^{d)}において70%以上の改善 (圧痛関節数及び腫脹関節数がそれぞれ70%以上改善、かつその他のACRコアセット5項目のうち3項目が70%以上改善) が認められた患者の割合^{12)、13)}

- d) 圧痛関節数（68関節）、腫脹関節数（66関節）及び以下のACRコアセット5項目^{12)、13)}

ACRコアセット5項目

- ①患者による関節炎の全般評価（PGA） ②医師による関節炎の全般評価（PGAA）
③患者による関節炎の疼痛評価（PAAP） ④日常生活動作と介護の必要性等の評価（HAQ-DI）
⑤高感度C-反応性蛋白（hs-CRP）

- e) 有害事象は、ICH国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities : MedDRA）第19.0版を用いた。有害事象の重症度（Grade）は、National Cancer Institute（NCI）Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）第4.03版を用いて評価した。

<結果>

本試験では、全集団において、有効性の主要評価項目である第14週のACR20%改善率で本剤と標準製剤-EUの同等性/同質性が示され、免疫原性についても標準製剤-EUと類似していた。日本人集団では、主要評価項目である第14週のACR20%改善率で本剤と標準製剤-EUの群間差に全集団とは異なる傾向が認められたが、ACR20%改善例数の両群間の差は2例であり、ITT集団の結果を否定する結果ではなかった。また、日本人集団における患者数は少なくその評価には限界があること、さらに副次評価項目の結果において全集団と同様に本剤群と標準製剤-EU群で類似した結果が得られていることも踏まえ、日本人集団における本剤と標準製剤-EUの有効性の同等性が否定されるものではないと判断された。全集団及び日本人集団のいずれにおいても、本剤の安全性プロファイルは標準製剤-EUと同様であった。

投与期間

●第1治療期間

データカットオフ（第30週の治験薬投与前の評価完了時点）：2016年6月29日

	投与完了例	投与期間*	総投与量*
本剤群	280/324例 (86.4%) [日本人 19/23例 (82.6%)]	22.1週	1068.0mg
標準製剤-EU群	286/326例 (87.7%) [日本人 22/23例 (95.7%)]	22.1週	1103.5mg

*中央値

●第2治療期間

データカットオフ（第54週時の治験薬投与前の評価完了時点）：2016年12月8日

	投与完了例	投与期間*	総投与量*
本剤/本剤群	254/280例 (90.7%) [日本人 19/19例 (100%)]	16.1週	707.3mg
標準製剤-EU/ 標準製剤-EU群	126/143例 (88.1%) [日本人 7/11例 (63.6%)]	16.1週	684.0mg
標準製剤-EU/ 本剤群	126/143例 (88.1%) [日本人 9/11例 (81.8%)]	16.1週	738.9mg

*中央値

●第3治療期間

データカットオフ（第78週の治験薬投与前の評価完了時点）

	投与完了例
本剤/本剤群	237/253例 (93.7%)
標準製剤-EU/本剤/ 本剤群	117/126例 (92.9%)
標準製剤-EU/標準 製剤-EU/本剤群	116/126例 (92.1%)

患者背景（ベースライン時）

●第1治療期間（ITT集団）

		本剤群 N=324	標準製剤-EU群 N=326
性別、n (%)	女性	258 (79.6)	264 (81.0)
	男性	66 (20.4)	62 (19.0)
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	52.8 (13.3)	52.8 (12.9)
	中央値（範囲）	54.0 (21~86)	53.5 (23~81)
体重（kg）	平均値（標準偏差）	73.3 (19.8)	74.2 (20.0)
	中央値（範囲）	70.3 (32.5~179.4)	70.8 (36.2~162.7)
BMI（kg/m ² ）	平均値（標準偏差）	27.2 (6.4)	27.7 (7.0)
	中央値（範囲）	25.7 (15.8~ 62.1)	26.7 (14.5~ 75.0)
RA罹病期間（年）	平均値（標準偏差）	7.3 (8.6)	6.4 (6.7)
	中央値（範囲）	4.0 (0.3~45.0)	4.2 (0.3~40.0)
RF又は抗CCP抗体陽性、n (%)		249 (76.9)	267 (81.9)
腫脹関節数	平均値（標準偏差）	16.1 (9.4)	16.3 (8.7)
	中央値（範囲）	13.0 (3~62)	14.0 (6~53)
圧痛関節数	平均値（標準偏差）	24.7 (13.9)	25.7 (12.9)
	中央値（範囲）	21.0 (3~68)	23.0 (6~67)
hs-CRP（mg/L）	平均値（標準偏差）	25.8 (24.3)	25.3 (28.4)
	中央値（範囲）	17.9 (0.5~135.0)	16.5 (0.8~203.0)
DAS28-CRP	平均値（標準偏差）	6.0 (1.0)	6.0 (0.9)
	中央値（範囲）	5.9 (3~8)	6.0 (3~8)
HAQ-DI	平均値（標準偏差）	1.6 (0.6)	1.6 (0.7)
	中央値（範囲）	1.6 (0~3.0)	1.6 (0~3.0)
MTX用量（mg/週）	平均値（標準偏差）	14.2 (4.5)	14.4 (4.5)
	中央値（範囲）	15.0 (8~32)	15.0 (6~25)
コルチコステロイドの使用、n (%)		178 (54.9)	192 (58.9)

N：無作為割り付け者数、n：該当する患者数、BMI（肥満指数）=体重（kg）/[身長（cm）/100]²、RF：リウマトイド因子、CCP：環状シトルリン化ペプチド、hs-CRP：高感度C-反応性蛋白

●第2治療期間（ITT集団）

		本剤/ 本剤群 N=280	標準製剤-EU/ 標準製剤-EU群 N=143	標準製剤-EU/ 本剤群 N=143
性別、n (%)	女性	221 (78.9)	111 (77.6)	118 (82.5)
	男性	59 (21.1)	32 (22.4)	25 (17.5)
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	52.8 (12.9)	53.8 (12.7)	51.6 (12.9)
	中央値（範囲）	54.0 (21~86)	54.0 (23~81)	53.0 (23~77)
体重（kg）	平均値（標準偏差）	73.6 (20.2)	73.0 (20.8)	74.8 (18.7)
	中央値（範囲）	71.0 (32.5~179.4)	68.5 (38.4~154.1)	71.0 (42.3~162.7)
BMI（kg/m ² ）	平均値（標準偏差）	27.3 (6.5)	27.0 (6.6)	28.0 (7.2)
	中央値（範囲）	25.8 (15.8~62.1)	25.6 (17.0~55.0)	27.2 (18.1~75.0)
RA罹病期間（年）	平均値（標準偏差）	7.5 (8.8)	6.7 (7.0)	6.0 (6.2)
	中央値（範囲）	4.0 (0.3~45.0)	4.4 (0.3~32.0)	4.2 (0.3~40.0)
RF又は抗CCP抗体陽性、n (%)		215 (76.8)	111 (77.6)	121 (84.6)
腫脹関節数	平均値（標準偏差）	16.2 (9.5)	15.7 (8.2)	16.5 (9.2)
	中央値（範囲）	14.0 (6~62)	14.0 (6~48)	14.0 (6~53)
圧痛関節数	平均値（標準偏差）	25.0 (13.9)	25.3 (12.7)	26.0 (13.3)
	中央値（範囲）	22.0 (6~68)	23.0 (6~67)	23.0 (6~61)
hs-CRP（mg/L）	平均値（標準偏差）	25.7 (23.6)	24.6 (22.8)	26.6 (33.8)
	中央値（範囲）	18.1 (0.5~135.0)	16.7 (0.9~148.0)	17.1 (0.8~203.0)
DAS28-CRP	平均値（標準偏差）	6.0 (1.0)	5.9 (0.9)	6.0 (1.0)
	中央値（範囲）	6.0 (3~8)	6.0 (4~8)	6.1 (3~8)
HAQ-DI	平均値（標準偏差）	1.6 (0.7)	1.5 (0.7)	1.7 (0.7)
	中央値（範囲）	1.6 (0~3)	1.5 (0~3)	1.8 (0~3)
MTX用量（mg/週）	平均値（標準偏差）	14.0 (4.2)	14.0 (4.8)	14.5 (4.3)
	中央値（範囲）	15.0 (8~25)	15.0 (6~25)	15.0 (6~25)
コルチコステロイドの使用、n (%)		156 (55.7)	84 (58.7)	81 (56.6)

N：無作為割り付け者数、n：該当する患者数、BMI（肥満指数）=体重（kg）/[身長（cm）/100]²、RF：リウマトイド因子、CCP：環状シトルリン化ペプチド、hs-CRP：高感度C-反応性蛋白

● 第 3 治療期間 (ITT 集団)

		本剤/本剤/本剤群 N=253	標準製剤-EU/本 剤/本剤 N=126	標準製剤-EU/標準 製剤-EU/本剤群 N=126
性別、n (%)	女性	198 (78.3)	104 (82.5)	98 (77.8)
	男性	55 (21.7)	22 (17.5)	28 (22.2)
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	52.4 (12.8)	51.3 (12.6)	53.5 (12.4)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	73.3 (19.7)	74.5 (18.0)	73.1 (21.0)
BMI (kg/m ²)	平均値 (標準偏差)	27.1 (6.3)	27.9 (7.1)	27.1 (6.7)
RA 罹病期間 (年)	平均値 (標準偏差)	7.4 (8.8)	6.1 (6.3)	6.9 (7.3)
腫脹関節数	平均値 (標準偏差)	16.3 (9.7)	16.4 (9.2)	15.3 (7.7)
圧痛関節数	平均値 (標準偏差)	24.4 (13.6)	25.4 (13.1)	24.8 (11.9)
hs-CRP (mg/L)	平均値 (標準偏差)	25.7 (23.7)	27.2 (35.2)	24.8 (11.9)
MTX 用量 (mg/週)	平均値 (標準偏差)	14.0 (4.2)	14.5 (4.1)	14.2 (4.9)

N: 無作為割り付け者数、n: 該当する患者数、BMI (肥満指数) = 体重 (kg) / [身長 (cm) / 100]²、hs-CRP: 高感度 C-反応性蛋白

有効性

●第1治療期間

主要評価項目（第14週におけるACR20%改善率）

全集団：

ITT集団における正確法（Farrington-Manningスコア統計量を用いた方法）を用いた第14週のACR20%改善率は、本剤群で61.1%（198/324例）、標準製剤-EU群で63.5%（207/326例）であり、事前に規定した同等性/同質性の基準である投与群間の差の両側95%信頼区間は同等性マージン（-13.5%、13.5%）の範囲内に含まれた。また、PP集団においても、本剤群で66.7%（186/279例）、標準製剤-EU群で67.2%（195/290例）であり、同様に同等性/同質性の基準を満たした。したがって、本剤群及び標準製剤-EU群の臨床効果の同等性/同質性が確認された。

第14週のACR20%改善率に対する正確法の結果（全集団、第1治療期間）

評価 時期	正確法	本剤群 n (%)	標準製剤-EU群 n (%)	ACR20%改善率の 群間差 (本剤群－ 標準製剤-EU群) 点推定値 (95%信頼区間)
ITT 集団				
第14週	N スコア統計量を用いた方法 ^a	324 198 (61.1)	326 207 (63.5)	-2.39 (-9.92, 5.11)
	条件なしの方法 ^b	198 (61.1)	207 (63.5)	-2.39 (-9.98, 5.38)
PP 集団				
第14週	N スコア統計量を用いた方法 ^a	279 186 (66.7)	290 195 (67.2)	-0.58 (-8.42, 7.23)
	条件なしの方法 ^b	186 (66.7)	195 (67.2)	-0.58 (-8.81, 7.66)

ITT：intent-to-treat、PP：per-protocol、N：ACR評価対象患者数、n：ACRで定義された20%以上の改善を達成した患者数（欠測値は非改善例として補完）

a. 同等性評価の主解析：Farrington-Manningスコア統計量を用いた方法

b. 局外母数のすべての取り得る値の中で最大のp値を用いて局外母数の影響を取り除く条件なしの方法（unconditional approach）

日本人集団：

ITT 集団の日本人 46 例（本剤群：23 例、標準製剤-EU 群：23 例）の正確法（Farrington-Manning スコア統計量を用いた方法）を用いた第 14 週の ACR20%改善率は、本剤群で 56.5%（13/23 例）、標準製剤-EU 群で 69.6%（16/23 例）であり、投与群間の差は-13.04%と事前に規定した全集団での同等性/同質性評価で用いる同等性マージン（-13.5%，13.5%）に含まれた。また、PP 集団において、第 14 週の ACR20%改善率は、本剤群で 60.0%（12/20 例）、標準製剤-EU 群で 77.8%（14/18 例）であり、両群間の差は-17.78%と同等性マージン（-13.5%，13.5%）に含まれなかった。しかしながら、ACR20%改善例数の両群間の差は 2 例であり、ITT 集団の結果を否定する結果ではなかった。また、日本人集団における患者数は少なくその評価には限界があること、さらに副次評価項目の結果において全集団と同様に本剤群と標準製剤-EU 群で類似した結果が得られていることも踏まえ、日本人集団における本剤と標準製剤-EU の有効性の同等性が否定されるものではないと判断された。

第 14 週の ACR20%改善率に対する正確法の結果（日本人集団、第 1 治療期間）

評価時期	正確法	本剤群 n (%)	標準製剤-EU 群 n (%)	ACR20%改善率の 群間差 (本剤群－ 標準製剤-EU 群) 点推定値 (95%信頼区間)
ITT 集団				
	N	23	23	
第 14 週	スコア統計量を用いた方法 ^a	13 (56.5)	16 (69.6)	-13.04 (-40.32, 15.67)
	条件なしの方法 ^b	13 (56.5)	16 (69.6)	-13.04 (-42.13, 17.79)
PP 集団				
	N	20	18	
第 14 週	スコア統計量を用いた方法 ^a	12 (60.0)	14 (77.8)	-17.78 (-46.35, 13.66)
	条件なしの方法 ^b	12 (60.0)	14 (77.8)	-17.78 (-47.64, 13.66)

ITT：intent-to-treat、PP：per-protocol、N：ACR 評価対象患者数、n：ACR で定義された 20%以上の改善を達成した患者数（欠測値は非改善例として補完）

a. 同等性評価の主解析：Farrington-Manning スコア統計量を用いた方法

b. 局外母数のすべての取り得る値の中で最大の p 値を用いて局外母数の影響を取り除く条件なしの方法（unconditional approach）

副次評価項目

全集団：

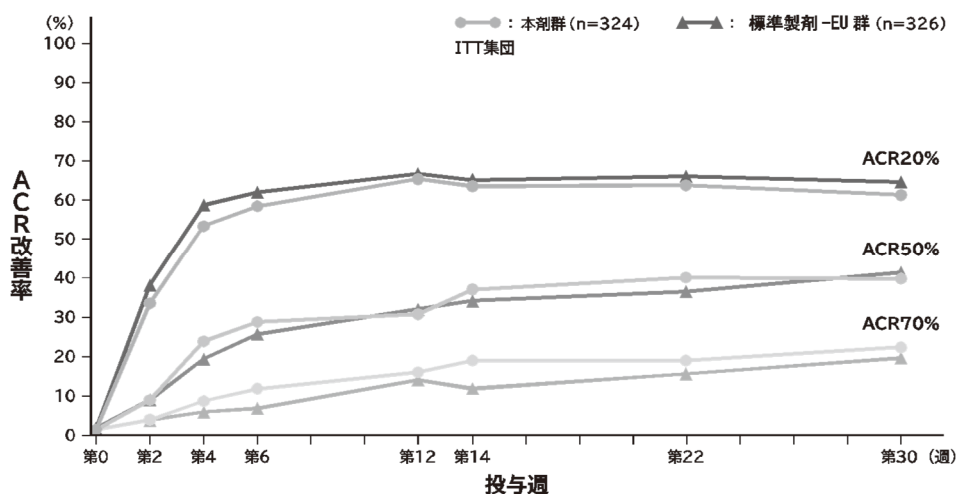
①ACR 基準による評価

ACR20%改善率、ACR50%改善率及び ACR70%改善率

● 第 1 治療期間

ITT 集団における第 30 週までの経時的推移、各時点での改善率は、本剤群及び標準製剤-EU 群でいずれも類似していた。

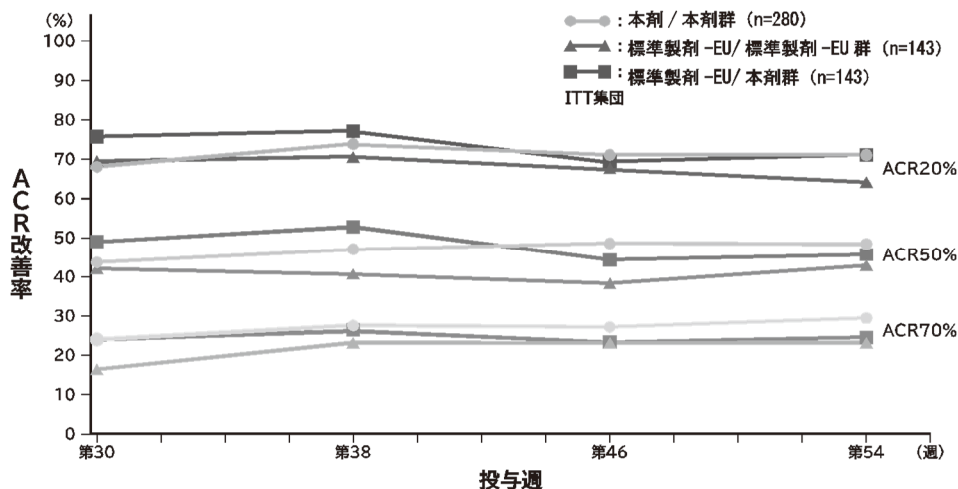
ACR20%改善率、ACR50%改善率及び ACR70%改善率の経時的推移
(ITT 集団、第 1 治療期間)



● 第 2 治療期間

ITT 集団における第 2 治療期間中の改善率は、3 群すべてで維持されており、第 30 週の治験薬投与前から第 54 週までの各時点での改善率は、3 群で類似していた。

ACR20%改善率、ACR50%改善率及び ACR70%改善率の経時的推移
(ITT 集団、第 2 治療期間)



●第3 治療期間

ITT 集団における第 54 週投与前の ACR20、ACR50、ACR70 の改善率は、本剤/本剤/本剤群、標準製剤-EU/本剤/本剤群及び標準製剤-EU/標準製剤-EU/本剤群で、ACR20 : 199/280 例 (71.1%)、101/143 例 (70.6%)、92/143 例 (64.3%)、ACR50 : 135/280 例 (48.2%)、65/143 例 (45.5%)、61/143 例 (42.7%)、ACR70 : 82/280 例 (29.3%)、35/143 例 (24.5%)、33/143 例 (23.1%) であり、第 78 週では本剤/本剤/本剤群、標準製剤-EU/本剤/本剤群及び標準製剤-EU/標準製剤-EU/本剤群で ACR20 : 192/253 例 (75.9%)、98/126 例 (77.8%)、86/126 例 (68.3%)、ACR50 : 150/253 例 (59.3%)、73/126 例 (57.9%)、57/126 例 (45.2%)、ACR70 : 98/253 例 (38.7%)、44/126 例 (34.9%)、33/126 例 (26.2%) であった。

ACR 評価の各パラメータのベースラインからの変化量

●第1 治療期間

ITT 集団における ACR 基準のパラメータである圧痛関節数 (68 関節)、腫脹関節数 (66 関節)、患者による関節炎の疼痛評価、患者による関節炎の全般評価、医師による関節炎の全般評価、HAQ-DI 及び hs-CRP のベースライン、第 2、4、6、12、14、22 及び 30 週の実測値の平均値並びにベースラインからの変化量は、本剤群及び標準製剤-EU 群でいずれも類似していた。また本剤又は標準製剤-EU 投与により ACR 基準の各パラメータの平均値は低下し、hs-CRP を除いて第 30 週に最大の効果が認められた。hs-CRP 濃度の平均値がベースラインから最も低下した時点は、両群とも第 2 週であった。

HAQ-DI のベースライン時の平均値は、本剤群及び標準製剤-EU 群のいずれも 1.6 であった。本剤群及び標準製剤-EU 群のいずれの投与群でも、HAQ-DI の平均値は経時的に減少し、減少量の平均値の最大値 (第 30 週) は本剤群及び標準製剤-EU 群のいずれも 0.6 であった。

●第2 治療期間

ITT 集団における ACR 基準のパラメータである圧痛関節数 (68 関節)、腫脹関節数 (66 関節)、患者による関節炎の疼痛評価、患者による関節炎の全般評価、医師による関節炎の全般評価、hs-CRP 及び HAQ-DI の平均値並びにベースライン又は第 30 週の投与前値からの変化量は、本剤/本剤群、標準製剤-EU/標準製剤-EU 群及び標準製剤-EU/本剤群でいずれも類似していた。

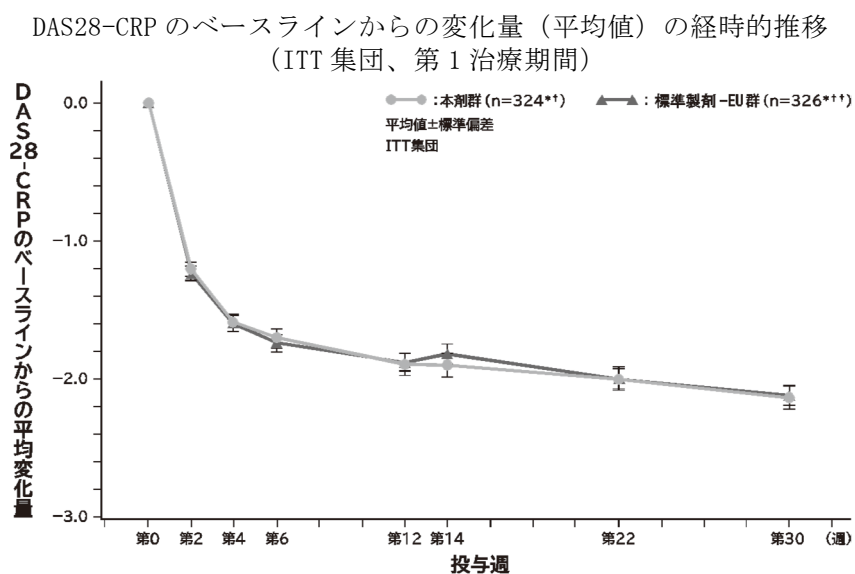
●第3 治療期間

ITT 集団における ACR 基準の第 54 週から第 78 週までの変化量は、本剤/本剤/本剤群、標準製剤-EU/本剤/本剤群及び標準製剤-EU/標準製剤-EU/本剤群でいずれも類似していた。

②DAS28-CRP による評価

●第1治療期間

ITT 集団におけるベースライン時の DAS28-CRP の平均値は、本剤群及び標準製剤-EU 群のいずれも 6.0 であった。各時点の DAS28-CRP の観測値及びそのベースラインからの変化量は、本剤群及び標準製剤-EU 群で類似し、いずれの投与群でも、最大の治療効果は第30週にみられた。第30週の DAS28-CRP のベースラインからの減少量の平均値は、いずれの投与群でも 2.1 であった。

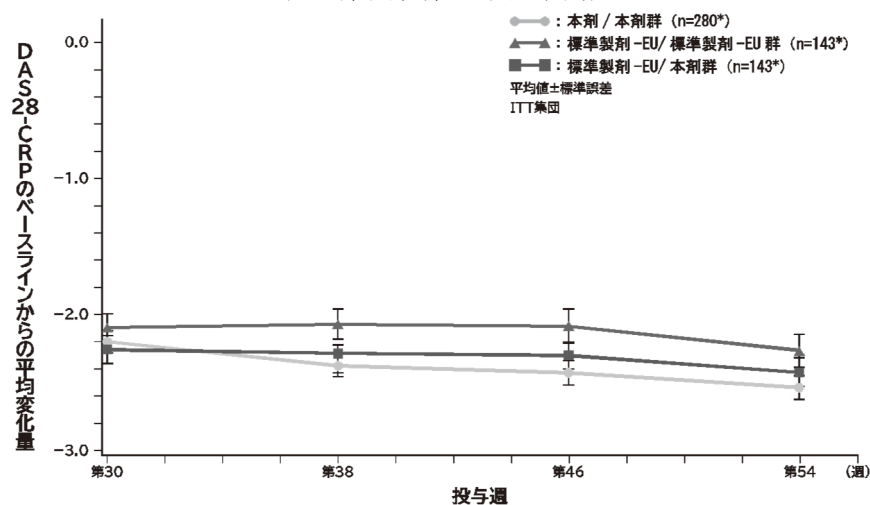


* : 0 週時 † : 30 週時、n=280 †† : 30 週時、n=286

● 第2 治療期間

ITT 集団における第 30 週投与前の DAS28-CRP の平均値は、本剤/本剤群、標準製剤-EU/標準製剤-EU 群及び標準製剤-EU/本剤群で、いずれの群でも 3.8 であり、第 54 週では本剤/本剤群 3.4、標準製剤-EU/標準製剤-EU 群 3.6 及び標準製剤-EU/本剤群 3.6 に減少した。DAS28-CRP の第 30 週投与前から第 54 週までの変化量の平均値は本剤/本剤群-0.3、標準製剤-EU/標準製剤-EU 群-0.1 及び標準製剤-EU/本剤群-0.1 であり、3 投与群で類似していた。

DAS28-CRP のベースラインからの変化量（平均値）の経時的推移
(ITT 集団、第 2 治療期間)



* : 第 30 週時

● 第3 治療期間

ITT 集団における第 54 週投与前の DAS28-CRP の平均値は、本剤/本剤/本剤群、標準製剤-EU/本剤/本剤群及び標準製剤-EU/標準製剤-EU/本剤群で、3.4、3.6、3.6 であり、第 78 週では本剤/本剤/本剤群、標準製剤-EU/本剤/本剤群及び標準製剤-EU/標準製剤-EU/本剤群で 3.2、3.4、3.1 に減少した。DAS28-CRP の第 54 週投与前から第 78 週までの変化量の平均値は本剤/本剤/本剤群-0.24、標準製剤-EU/本剤/本剤群-0.22 及び標準製剤-EU/標準製剤-EU/本剤群-0.27 であった。

③ DAS 寛解 (DAS2.6 未満) による評価

● 第1 治療期間

ITT 集団における各時点で DAS 寛解 (DAS 2.6 未満) を達成した患者の割合は、両群で類似していた。第 30 週に DAS 寛解を達成した患者の割合は、本剤群で 19.1% (62/324 例)、標準製剤-EU 群で 16.6% (54/326 例) であった。

●第2 治療期間

ITT 集団における本剤/本剤群、標準製剤-EU/標準製剤-EU 群及び標準製剤-EU/本剤群での DAS 寛解 (DAS 2.6 未満) を達成した患者の割合は、第 30 週の投与前の 22.5% (63/280 例)、20.3% (29/143 例) 及び 17.5% (25/143 例) から、第 54 週ではそれぞれ 28.2% (79/280 例)、23.1% (33/143 例) 及び 20.3% (29/143 例) に上昇し、3 投与群で概ね類似していた。

●第3 治療期間

ITT 集団における本剤/本剤/本剤群、標準製剤-EU/本剤/本剤群及び標準製剤-EU/標準製剤-EU/本剤群での DAS 寛解 (DAS 2.6 未満) を達成した患者の割合は、第 78 週でそれぞれ 37.2% (94/253 例)、32.5% (41/126 例) 及び 31.0% (39/126 例) であった。

④EULAR 改善基準による評価

●第1 治療期間

ITT 集団における各改善カテゴリーに該当する患者の割合は、両群で類似していた。第 30 週に EULAR 改善基準で「反応良好」と評価された患者の割合は、本剤群で 31.2% (101/324 例)、標準製剤-EU 群で 28.8% (94/326 例) であった。

●第2 治療期間

ITT 集団における本剤/本剤群、標準製剤-EU/標準製剤-EU 群及び標準製剤-EU/本剤群での「反応良好」と評価された患者の割合は、第 30 週の投与前の 35.7% (100/280 例)、32.9% (47/143 例) 及び 32.9% (47/143 例) から、第 54 週ではそれぞれ 42.1% (118/280 例)、37.1% (53/143 例) 及び 35.0% (50/143 例) に上昇し、3 投与群で概ね類似していた。

●第3 治療期間

ITT 集団における本剤/本剤/本剤群、標準製剤-EU/本剤/本剤群及び標準製剤-EU/標準製剤-EU/本剤群での「反応良好」と評価された患者の割合は、第 78 週ではそれぞれ 52.6% (133/253 例)、45.2% (57/126 例) 及び 46.0% (58/126 例) であった。

⑤ACR/EULAR 寛解による評価

●第1 治療期間

ITT 集団における各時点の ACR/EULAR 寛解を達成した患者の割合は本剤群及び標準製剤-EU 群で類似していた。第 30 週に ACR/EULAR 寛解を達成した患者の割合は、本剤群で 9.3% (30/324 例)、標準製剤-EU 群で 7.1% (23/326 例) であった。

●第2 治療期間

ITT 集団における本剤/本剤群、標準製剤-EU/標準製剤-EU 群及び標準製剤-EU/本剤群での ACR/EULAR 寛解を達成した患者の割合は、第 30 週の投与前の 10.7% (30/280 例)、10.5% (15/143 例) 及び 5.6% (8/143 例) から、第 54 週ではそれぞれ 15.0% (42/280 例)、12.6% (18/143 例) 及び 9.1% (13/143 例) に上昇し、3 投与群で類似していた。

●第3 治療期間

ITT 集団における本剤/本剤/本剤群、標準製剤-EU/本剤/本剤群及び標準製剤-EU/標準製剤-EU/本剤群での ACR/EULAR 寛解を達成した患者の割合は、第 78 週ではそれぞれ 22.5% (57/253 例)、14.3% (18/126 例) 及び 15.1% (19/126 例) であった。

日本人集団：

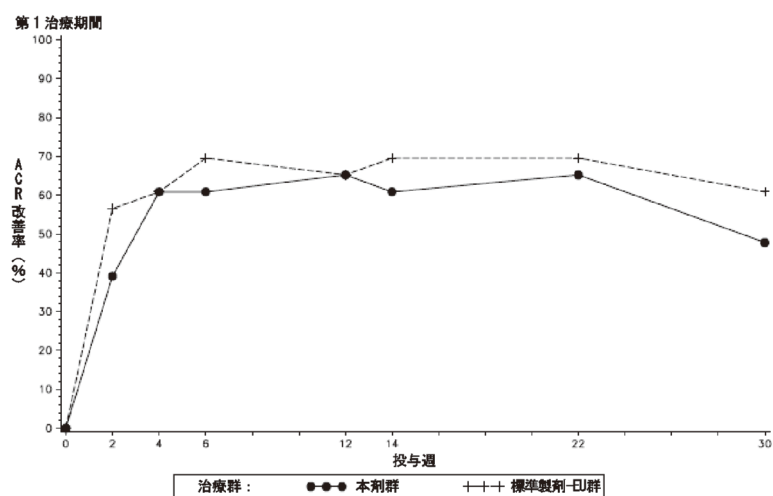
①ACR 基準による評価

ACR20%改善率、ACR50%改善率及び ACR70%改善率

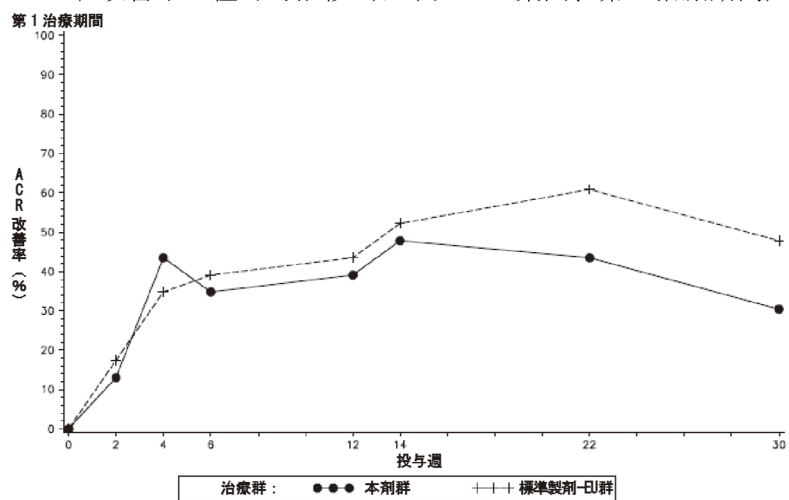
●第1 治療期間

日本人集団 (ITT 集団) における第 30 週までの各時点での改善率は、本剤群及び標準製剤-EU 群でいずれも概ね類似していた。

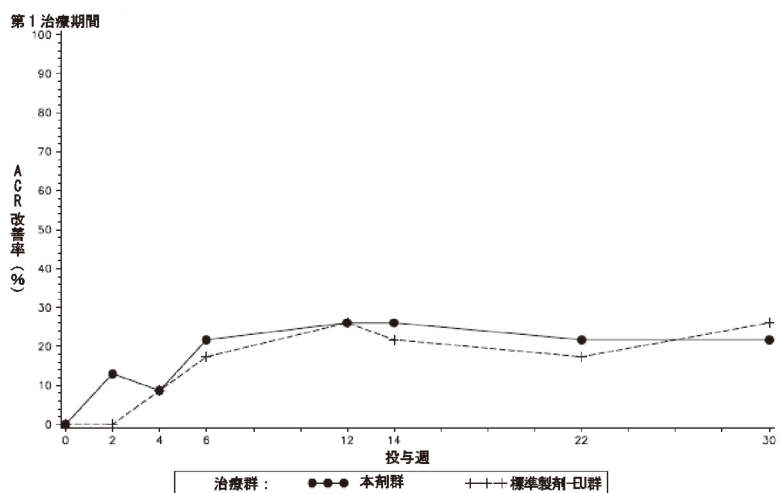
ACR20%改善率の経時的推移 (日本人 ITT 集団、第1 治療期間)



ACR50%改善率の経時的推移（日本人 ITT 集団、第 1 治療期間）



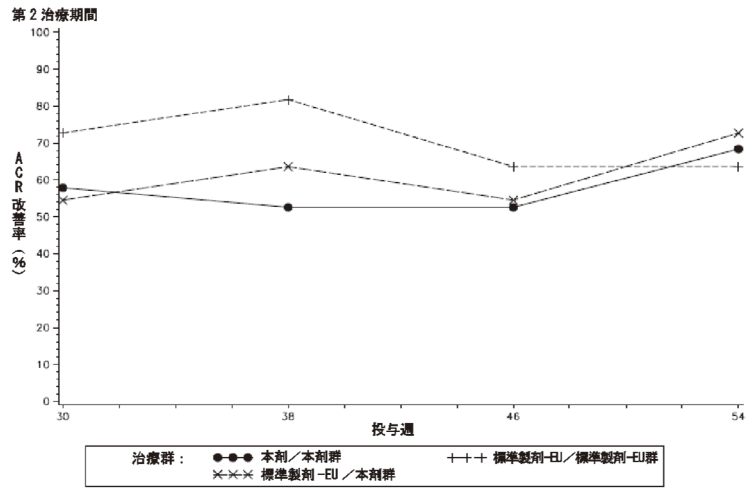
ACR70%改善率の経時的推移（日本人 ITT 集団、第 1 治療期間）



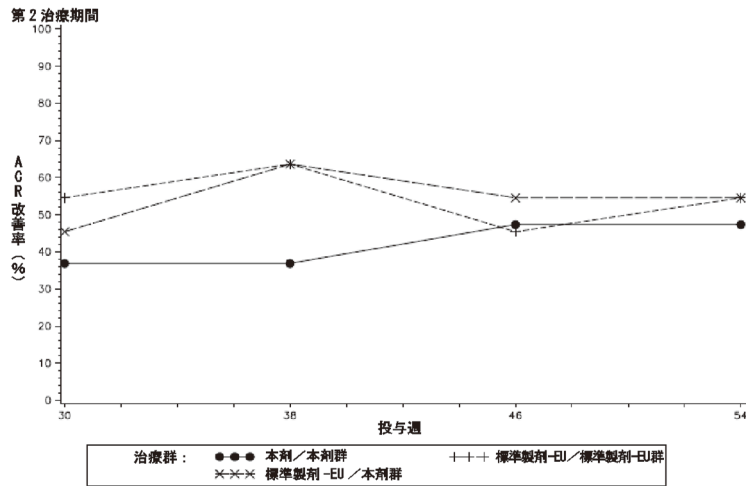
● 第 2 治療期間

日本人集団（ITT 集団）における ACR20%改善率、ACR50%改善率及び ACR70%改善率は、第 2 治療期間中維持されており、投与群間で第 38 週時点で違いがみられたものの、第 54 週時点では 3 群で大きな違いは認められなかった。

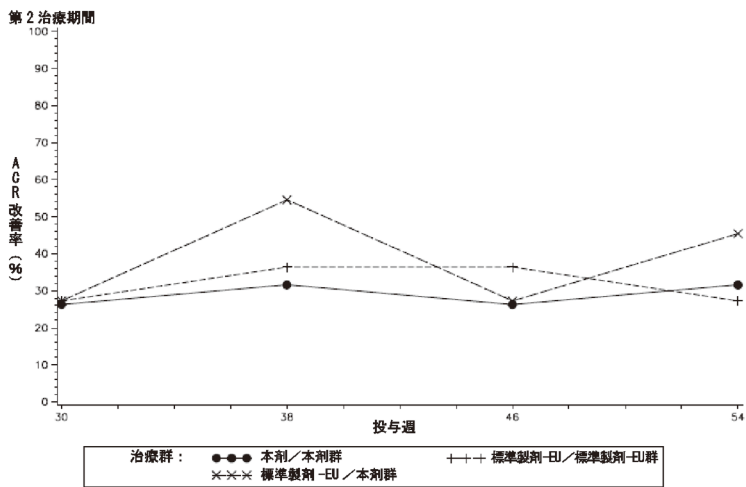
ACR20%改善率の経時的推移（日本人 ITT 集団、第2治療期間）



ACR50%改善率の経時的推移（日本人 ITT 集団、第2治療期間）



ACR70%改善率の経時的推移（日本人 ITT 集団、第2治療期間）

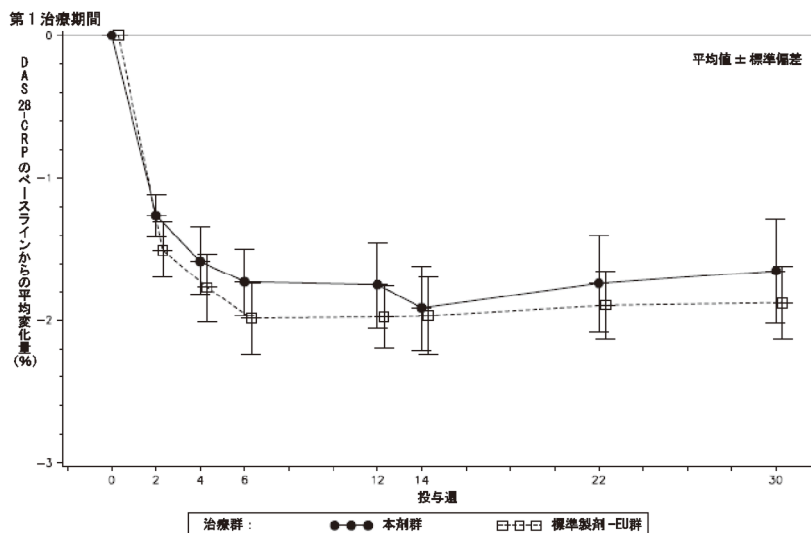


②DAS28-CRP による評価

●第1治療期間

日本人集団（ITT 集団）における DAS28-CRP のベースラインからの変化量は、第 30 週までの各時点で、本剤群及び標準製剤-EU 群で概ね類似していた。

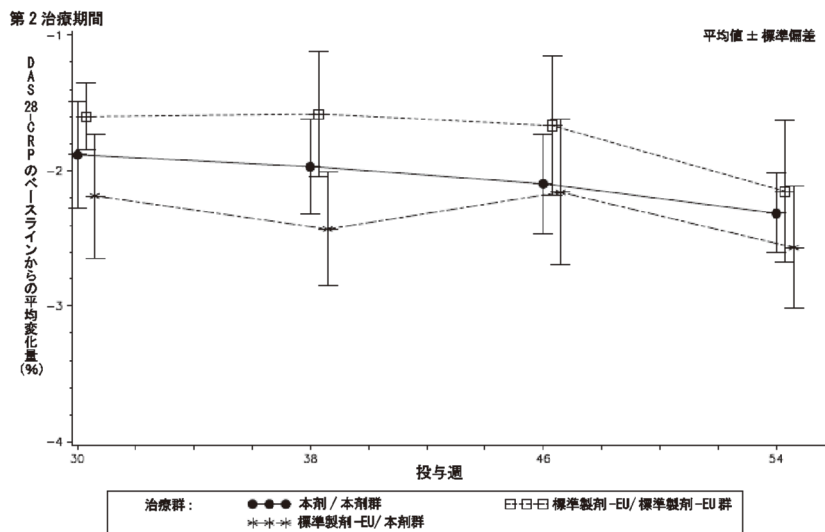
DAS28-CRP のベースラインからの変化量（平均値）の経時的推移
（日本人 ITT 集団、第 1 治療期間）



●第2治療期間

日本人集団（ITT 集団）における DAS28-CRP を指標とした臨床効果は第 2 治療期間中維持されており、投与群間で第 38 週時点で違いが見られたものの、第 54 週時点では 3 群で大きな違いは認められなかった。

DAS28-4 (CRP) のベースラインからの変化量（平均値）の経時的推移
（日本人 ITT 集団、第 2 治療期間）



③DAS 寛解 (DAS2.6 未満) による評価

●第1 治療期間

日本人集団 (ITT 集団) における第 14 週に DAS 寛解を達成した日本人患者の割合は、本剤群で 34.8% (8/23 例)、標準製剤-EU 群で 39.1% (9/23 例) であった。第 12 週から第 30 週までの各時点で DAS 寛解 (DAS 2.6 未満) を達成した日本人患者の割合は、本剤群及び標準製剤-EU 群で概ね類似していた。第 30 週に DAS 寛解を達成した日本人患者の割合は、本剤群で 34.8% (8/23 例)、標準製剤-EU 群で 30.4% (7/23 例) であった。

●第2 治療期間

日本人集団 (ITT 集団) における第 30 週の投与前に DAS 寛解を達成した日本人患者の割合は、本剤/本剤群で 42.1% (8/19 例)、標準製剤-EU/標準製剤-EU 群で 36.4% (4/11 例)、標準製剤-EU/本剤群で 27.3% (3/11 例) であった。第 54 週までの各時点で DAS 寛解を達成した日本人患者の割合は、3 群で概ね類似していた。第 54 週に DAS 寛解を達成した日本人患者の割合は、本剤/本剤群で 52.6% (10/19 例)、標準製剤-EU/標準製剤-EU 群で 54.6% (6/11 例)、標準製剤-EU/本剤群で 63.6% (7/11 例) であった。

④EULAR 改善基準による評価

●第1 治療期間

日本人集団 (ITT 集団) における第 14 週に EULAR 改善基準で「反応良好」と評価された日本人患者の割合は、本剤群で 56.5% (13/23 例)、標準製剤-EU 群で 52.2% (12/23 例) であった。各 EULAR 改善基準に該当した日本人患者の割合は、第 4 週から第 30 週までの各時点において、本剤群及び標準製剤-EU 群で概ね類似していた。第 30 週に EULAR 改善基準で「反応良好」と評価された日本人患者の割合は、両群とも 39.1% (各 9/23 例) であった。

●第2 治療期間

日本人集団 (ITT 集団) における第 30 週の治験薬投与前に EULAR 改善基準で「反応良好」と評価された日本人患者の割合は、本剤/本剤群で 47.4% (9/19 例)、標準製剤-EU/標準製剤-EU 群で 36.4% (4/11 例)、標準製剤-EU/本剤群で 45.5% (5/11 例) であった。各 EULAR 改善基準に該当した日本人患者の割合は、第 30 週から第 54 週までの各時点において、3 群で概ね類似していた。第 54 週に EULAR 改善基準で「反応良好」と評価された日本人患者の割合は、本剤/本剤群で 63.2% (12/19 例)、標準製剤-EU/標準製剤-EU 群で 63.6% (7/11 例)、標準製剤-EU/本剤群で 72.7% (8/11 例) であった。

⑤ACR/EULAR 寛解による評価

●第1 治療期間

日本人集団 (ITT 集団) における第 14 週に ACR/EULAR 寛解を達成した日本人患者の割合は、本剤群で 17.4% (4/23 例)、標準製剤-EU 群で 26.1% (6/23 例) であった。第 30 週までの各時点で ACR/EULAR 寛解を達成した日本人患者の割合は、本剤群及び標準製剤-EU 群で概ね類似していた。第 30 週に ACR/EULAR 寛解を達成した日本人患者の割合は、本剤群で 26.1% (6/23 例)、標準製剤-EU 群で 17.4% (4/23 例) であった。

●第2 治療期間

日本人集団 (ITT 集団) における第 30 週の投与前に ACR/EULAR 寛解を達成した日本人患者の割合は、本剤/本剤群で 31.6% (6/19 例)、標準製剤-EU/標準製剤-EU 群で 18.2% (2/11 例)、標準製剤-EU/本剤群で 18.2% (2/11 例) であった。第 38 週を除き、第 54 週までの各時点で ACR/EULAR 寛解を達成した日本人患者の割合は、3 群で概ね類似していた。第 54 週に ACR/EULAR 寛解を達成した日本人患者の割合は、本剤/本剤群で 26.3% (5/19 例)、標準製剤-EU/標準製剤-EU 群で 18.2% (2/11 例)、標準製剤-EU/本剤群で 27.3% (3/11 例) であった。

安全性

●第1 治療期間

第 30 週の治験薬投与前の評価完了時点 (2016 年 6 月 29 日) までの第 1 治療期間の安全性の結果を示す。

全集団：

因果関係を否定できない有害事象は、本剤群 25.1% (81/323 例) 及び標準製剤-EU 群 23.0% (75/326 例) に認められ、有害事象の種類及び発現頻度は、本剤群及び標準製剤-EU 群間で同様であった。いずれかの投与群で発現頻度 5%以上に認められた因果関係を否定できない有害事象は、注入に伴う反応 [本剤群 5.3% (17/323 例)、標準製剤-EU 群 6.1% (20/326 例)] のみであり、そのリスク差 (95%信頼区間) は -0.87 (-4.60, 2.81) で、両群間で臨床的に意義のある違いは認められなかった。

Grade 3 の因果関係を否定できない有害事象は、本剤群 4.6% (15/323 例) 及び標準製剤-EU 群 4.0% (13/326 例) に認められ、そのうちいずれかの投与群で発現頻度が 1%以上の事象は、注入に伴う反応 [本剤群 1.2% (4/323 例)、標準製剤-EU 群 0.6% (2/326 例)] のみであった。Grade 4 又は Grade 5 の因果関係を否定できない有害事象は、標準製剤-EU 群でのみ 0.9% (3/326 例) に認められた。

治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は、本剤群 4 例 [ニューモシチス・イロベチ肺炎 1 例 (転帰：回復)、ノロウイルス性胃腸炎/急性腎盂腎炎 1 例 2 件 (転帰：回復)、間質性肺疾患 1 例 (転帰：回復)、蜂巣炎 1 例 (転帰：軽快)] 及び標準製剤-EU 群 4 例 [肺炎 1 例 (転帰：回復)、全身性炎症反応症候群/皮下組織膿瘍 1 例 2 件 (転帰：回復)、急性腎盂腎炎 1 例 (転帰：回復)、結核 1 例 (転帰：軽快)] が認められた。因果関係が否定できない有害事象による投与中止例は、本剤群 4.0% (13/323 例) 及び標準製剤-EU 群 5.2% (17/326 例) で認められた。因果関係が否定できない有害事象による死亡例は認められなかった。

日本人集団：

日本人 46 例（本剤群：23 例、標準製剤-EU：23 例）を対象として、安全性を評価した。因果関係を否定できない有害事象は、本剤群 65.2% (15/23 例) 及び標準製剤-EU 群 47.8% (11/23 例) に認められ、その主な事象（いずれかの投与群で発現頻度 5%以上）は、発熱 [本剤群 4.3% (1 例)、標準製剤-EU 群 8.7% (2 例)]、鼻咽頭炎 [本剤群 17.4% (4 例)、標準製剤-EU 群 4.3% (1 例)] 及び注入に伴う反応 [本剤群 8.7% (2 例)、標準製剤-EU 群 13.0% (3 例)] であった。Grade 3 の因果関係を否定できない有害事象は本剤群のみで 1 例（高血圧）認められた。Grade 4 又は Grade 5 の有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。因果関係を否定できない重篤な有害事象は、本剤群のみで 2 例 [ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 1 例（転帰：回復）、ノロウイルス性胃腸炎/急性腎盂腎炎 1 例 2 件（転帰：回復）] が認められた。因果関係を否定できない有害事象による投与中止例、死亡例は認められなかった。

●第 2 治療期間

第 30 週の治験薬投与から第 54 週の治験薬投与前の評価完了時点（2016 年 12 月 8 日）までの第 2 治療期間の安全性の結果を示す。

全集団：

因果関係を否定できない有害事象は、本剤/本剤群 11.4% (32/280 例)、標準製剤-EU/標準製剤-EU 群 14.0% (20/143 例) 及び標準製剤-EU/本剤群 11.2% (16/143 例) に認められ、有害事象のプロファイルは 3 群で類似していた。いずれかの投与群で発現頻度 5%以上に認められた因果関係を否定できない有害事象は、注入に伴う反応 [本剤/本剤群 3.2% (9/280 例)、標準製剤-EU/標準製剤-EU 群 7.7% (11/143 例)、標準製剤-EU/本剤群 4.2% (6/143 例)] のみであった。

Grade 3 の因果関係を否定できない有害事象は、本剤/本剤群 1.4% (4/280 例)、標準製剤-EU/標準製剤-EU 群 2.8% (4/143 例) 及び標準製剤-EU/本剤群 0.7% (1/143 例) に認められ、そのうち最も多く認められた事象は、注入に伴う反応 [本剤/本剤群 1.1% (3/280 例)、標準製剤-EU/標準製剤-EU 群 0.7% (1/143 例)、標準製剤-EU/本剤群 0.7% (1/143 例)] であった。発現頻度が 1%以上の Grade 4 又は Grade 5 の治験薬との因果関係を否定できない有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は、本剤/本剤群 2 例 [細菌性関節炎 1 例（転帰：回復）、アナフィラキシー反応/注入に伴う反応 1 例 2 件（転帰：回復）] 及び標準製剤-EU/標準製剤-EU 群 5 例 [ALT/AST 増加 1 例 2 件（転帰：回復）、注入に伴う反応/呼吸困難/紅斑 1 例 3 件（転帰：回復）、血液障害/発熱 1 例 2 件（転帰：回復）、肺腫瘍 1 例（転帰：軽快）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎/結腸癌 1 例 2 件（転帰：回復/未回復）] に認められた。

因果関係が否定できない有害事象による投与中止例は、本剤/本剤群 3.2% (9/280 例)、標準製剤-EU/標準製剤-EU 群 4.9% (7/143 例) 及び標準製剤-EU/本剤群 3.5% (5/143 例) であり、因果関係が否定できない有害事象による死亡例は認められなかった。

日本人集団：

日本人 41 例（本剤/本剤群：19 例、標準製剤-EU/標準製剤-EU 群：11 例、標準製剤-EU/本剤群：11 例）を対象として、安全性を評価した。因果関係を否定できない有害事象は、本剤/本剤群 31.6% (6/19 例)、標準製剤-EU/標準製剤-EU 群 45.5% (5/11 例) 及び標

標準製剤-EU/本剤群 27.3% (3/11 例) に認められ、その主な事象 (いずれかの群で 2 例以上に発現) は、注入に伴う反応 [本剤/本剤群 0 例、標準製剤-EU/標準製剤-EU 群 2 例 (18.2%)、標準製剤-EU/本剤群 2 例 (18.2%)] であった。Grade 3 又は Grade 4 の因果関係を否定できない有害事象は、標準製剤-EU/標準製剤-EU 群のみで各 1 例 (Grade 3 : 結腸癌、Grade 4 : ニューモシスチス・イロベチイ肺炎) 認められた。Grade 5 の有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。

因果関係を否定できない重篤な有害事象は、標準製剤-EU/標準製剤-EU 群のみで 2 例 [ニューモシスチス・イロベチイ肺炎/結腸癌 1 例 2 件 (転帰: 回復/未回復)、肺腫瘍 1 例 (転帰: 軽快)] に認められ、因果関係を否定できない有害事象による投与中止例は、標準製剤-EU/標準製剤-EU 群 2 例 (18.2%) 及び標準製剤-EU/本剤群 1 例 (9.1%) に認められた。因果関係が否定できない有害事象による死亡例は認められなかった。

● 第 1 治療期間と第 2 治療期間の通算 (54 週間の集計) *

全集団 (第 1 治療期間の安全性解析対象集団) :

治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現頻度は、本剤群で 30.3% (98/323 例)、標準製剤-EU 群で 30.6% (56/183 例) であった。治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は、本剤群の 6 例 (1.9%) 及び標準製剤-EU 群の 8 例 (4.4%) に認められた。Grade 3 の治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現頻度は本剤群で 6.2% (20/323 例)、標準製剤-EU 群で 7.1% (13/183 例) であった。Grade 4 の治験薬との因果関係を否定できない有害事象は本剤群の 1 例 (0.3%) 及び標準製剤-EU 群の 4 例 (2.2%) に認められた。Grade 5 の治験薬との因果関係を否定できない有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象による投与中止例の割合は、本剤群及び標準製剤-EU 群で同程度であった。

* 54 週間の集計における本剤群は、第 1 治療期間の本剤群の患者全例からなり、標準製剤-EU 群は、第 1 治療期間の標準製剤-EU 群の患者から第 2 治療期間開始時 (第 30 週) に標準製剤-EU/本剤群に再割り付けされた患者を除いた患者からなる。

● 第 3 治療期間

第 54 週の治験薬投与から第 78 週の治験薬投与前の評価完了時点までの第 3 治療期間の安全性の結果を示す。

全集団 :

Grade 3 の因果関係を問わない有害事象は、本剤/本剤/本剤群 1.6% (4/253 例)、標準製剤-EU/本剤/本剤群 5.6% (7/126 例) 及び標準製剤-EU/標準製剤-EU/本剤群 2.4% (3/126 例) に認められた。

因果関係を問わない重篤な有害事象は、本剤/本剤群 3 例 (心筋梗塞、手の骨折、膀胱がん)、標準製剤-EU/本剤/本剤群 6 例 (蜂巣炎、結核、慢性副鼻腔炎、脳炎、半月板損傷、背部痛、機能性子宮出血) 及び標準製剤-EU/標準製剤-EU/本剤群 3 例 (骨膿瘍、脊椎圧迫骨折、脊椎痛) に認められた。

有害事象による投与中止 (一時的な投与中止及び試験からの脱落を含む) あるいは、本剤/本剤群 3.6% (9/253 例)、標準製剤-EU/本剤/本剤群 7.1% (9/126 例) 及び標準製剤-EU/標準製剤-EU/本剤群 6.3% (8/126 例) であり、有害事象による死亡例は認められなかった。

免疫原性

全集団：

●第1治療期間

第1治療期間（第30週まで）における抗薬物抗体発現率（1検体以上で抗薬物抗体陽性が認められた患者の割合）は、本剤群及び標準製剤-EU群で類似していた[本剤群48.6%（157/323例）、標準製剤-EU群51.2%（167/326例）]。抗薬物抗体陽性患者における中和抗体発現頻率も、本剤群及び標準製剤-EU群で類似していた[本剤群79.0%（124/157例）、標準製剤-EU群85.6%（143/167例）]。抗薬物抗体陽性患者において、免疫原性の発現が早い患者では第2週に抗薬物抗体陽性（力価 >1.30 と定義）、第14週には大部分の患者に抗薬物抗体陽性が認められ、本剤群及び標準製剤-EU群において、発現時期及び力価は両群で類似していた。投与導入期から維持投与期にかけて治験薬を増量した患者における抗薬物抗体発現率も両群で類似していた。

●第2治療期間

第2治療期間（第30週から54週まで）における抗薬物抗体発現率は、3群で類似していた[本剤/本剤群52.1%（146/280例）、標準製剤-EU/標準製剤-EU群60.1%（86/143例）、標準製剤-EU/本剤群58.0%（83/143例）]。抗薬物抗体陽性患者の中和抗体発現率も3群で類似していた[本剤/本剤群80.8%（118/146例）、標準製剤-EU/標準製剤-EU群84.9%（73/86例）、標準製剤-EU/本剤群78.3%（65/83例）]。抗薬物抗体及び中和抗体の抗体価の分布も3群で類似していた。

●第3治療期間

第3治療期間（第54週から78週まで）における抗薬物抗体発現率は、本剤/本剤/本剤群47.0%（119/253例）、標準製剤-EU/本剤/本剤群50.4%（72/143例）、標準製剤-EU/標準製剤-EU/本剤群52.4%（66/126例）であった。抗薬物抗体陽性患者の中和抗体発現率は、本剤/本剤/本剤群88.2%（105/119例）、標準製剤-EU/本剤/本剤群82.2%（60/72例）、標準製剤-EU/標準製剤-EU/本剤群89.2%（58/66例）であった。

有効性への影響

●第1治療期間

抗薬物抗体の有効性に対する影響を検討するため、ACR評価に基づく臨床反応について抗薬物抗体発現状況別の部分集団解析を行った。第14週のACR20%改善率は、抗薬物抗体陽性患者では本剤群51.0%、標準製剤-EU群49.5%であった。一方、抗薬物抗体陰性患者では本剤群69.1%、標準製剤-EU群で71.2%であった。第30週のACR20%改善率も、抗薬物抗体発現状況にかかわらず両群で類似していた。第14週のACR20%改善率は、中和抗体陽性患者では本剤群で50.0%、標準製剤-EU群で45.7%であった。一方、中和抗体陰性患者（中和抗体を検査していない抗薬物抗体陰性検体すべてを含む）では本剤群で67.5%、標準製剤-EU群で70.5%であった。第30週のACR20%改善率も、中和抗体発現状況にかかわらず両群で類似していた。第14週のACR20%改善率は、抗薬物抗体陽性患者及び中和抗体陽性患者に比べて抗薬物抗体陰性患者及び中和抗体陰性患者で高い傾向を示し、第14週のACR20%改善率は、第30週までの投与期間中の抗薬物抗体及び中和抗体発現状況にかかわらず、両群で類似していた。

●第2治療期間

第30週の治験薬投与前の免疫原性の検査により増量しなかった第2治療期間の患者(本剤/本剤群 207例、標準製剤-EU/標準製剤-EU群 118例、標準製剤-EU/本剤群 102例)において、第30週の再割り付けの時点での抗薬物抗体陽性患者の割合は、本剤/本剤群で45.4%、標準製剤-EU/標準製剤-EU群で52.5%、標準製剤-EU/本剤群で47.1%であり、第30週より前に増量していた患者(本剤/本剤群 73例、標準製剤-EU/標準製剤-EU群 25例、標準製剤-EU/本剤群 41例)において、第30週の再割り付けの時点での抗薬物抗体陽性患者の割合は、本剤/本剤群で52.1%、標準製剤-EU/標準製剤-EU群で60.0%、標準製剤-EU/本剤群で41.5%であった。

第2治療期間より前に増量したか否かに関わらず、すべての時点で、抗薬物抗体陽性患者の大部分は中和抗体陽性であり、抗薬物抗体陽性患者の割合は、各時点及びすべての投与群で、増量に関わらず概ね類似していた。

安全性への影響

●第1治療期間

抗薬物抗体の安全性に及ぼす影響を検討するため、注入に伴う反応及び過敏症を指標として評価した結果、抗薬物抗体発現の有無にかかわらず、両群間で違いはみられなかった。

●第2治療期間

抗薬物抗体の安全性に及ぼす影響を検討するため、注入に伴う反応及び過敏症を指標として評価した結果、抗薬物抗体の発現の有無にかかわらず、3群で大きな違いは認められなかった。第2治療期間で標準製剤-EU投与から本剤投与に切り替えても影響は認められなかった。

●第3治療期間

第3治療期間における免疫原性の評価では、抗薬物抗体と中和抗体の発生率はいずれの群間で同等であり、抗薬物抗体陽性で中和抗体陽性を示す患者の割合に臨床的に意味のある差異はみられなかった。

日本人集団：

●第1治療期間

第1治療期間(第30週まで)における抗薬物抗体発現率(1検体以上で抗薬物抗体陽性が認められた患者の割合)は、本剤群及び標準製剤-EU群で類似していた[本剤群 34.8%(8/23例)、標準製剤-EU群 39.1%(9/23例)]。第30週時点では、抗薬物抗体陽性患者のうち、本剤群 100%(7/7例)及び標準製剤-EU群 88.9%(8/9例)が中和抗体陽性であった。また、第2、6、14及び30週における抗薬物抗体及び中和抗体の発現状況は本剤群及び標準製剤-EU群で類似していた。

●第2治療期間

第2治療期間全体(第30週から54週まで)の抗薬物抗体発現率は、本剤/本剤群で31.6%(6/19例)、標準製剤-EU/標準製剤-EU群で45.5%(5/11例)、標準製剤-EU/本剤群で45.5%(5/11例)であった。抗薬物抗体陽性患者のうち、本剤/本剤群の6例全例、標

準製剤-EU/標準製剤-EU 群の 5 例全例、標準製剤-EU/本剤群の 4/5 例（80.8%）が中和抗体陽性であった。また、第 30、38 及び 54 週における抗薬物抗体及び中和抗体の発現状況は 3 群で類似していた。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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

関節リウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬を対象とした使用成績調査等を実施中である。

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

<レミケード®点滴静注用 100>

1) クローン病

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（遺伝子組換え）製剤 1、3、5、10mg/kg を単回投与した。インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤 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^{14）、15）}。

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（遺伝子組換え）製剤 5 mg/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^{15）}。

国内第Ⅲ相試験（維持投与）

インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤 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）^{16）}。

副作用発現頻度は、89.1%（57/64 例）であった^{16）}。

国内第Ⅲ相試験（増量投与）

インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤 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（遺伝子組換え）製剤 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¹⁷⁾。

国内試験（増量投与含む）（小児）

インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤 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（遺伝子組換え）製剤 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（遺伝子組換え）製剤 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¹⁸⁾。

副作用発現頻度は、64.3%（9/14 例）であった¹⁸⁾。

2) 中等度から重度の活動期にあるクローン病患者

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（遺伝子組換え）製剤 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¹⁹⁾。

副作用発現頻度は、インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤投与群で 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（遺伝子組換え）製剤投与群でめまい 7.4%（2/27 例）、疲労感 7.4%（2/27 例）であった²⁰⁾。

海外第Ⅲ相試験（維持投与）（ACCENT I 試験）

インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤 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（遺伝子組換え）製剤 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（遺伝子組換え）製剤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²¹⁾。

3) 外瘻を有するクローン病患者

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（遺伝子組換え）製剤 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²²⁾。

副作用発現頻度は、インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤 5mg/kg 投与群で48.4%（15/31例）、インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤 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²⁰⁾。

海外第Ⅲ相試験（維持投与）（ACCENT II 試験）

インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤 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（遺伝子組換え）製剤 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（ $p < 0.001$ ）²³⁾。

4) 関節リウマチ

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（遺伝子組換え）製剤 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（遺伝子組換え）製剤投与群61.2%（30/49例）であり、有意差が認められた（ $p < 0.001$ ）²⁴⁾。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、評価した（長期投与試験）。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²⁴⁾。

副作用発現頻度（随伴症状）は、インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤 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²⁴⁾。

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（遺伝子組換え）製剤 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（ $p = 0.024$ ）²⁵⁾。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%、6mg/kg 投与61.5%、10mg/kg 投与61.5%であった²⁵⁾。

- ・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 (遺伝子組換え) 製剤投与後の 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。²⁵⁾ 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²⁵⁾。

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 (遺伝子組換え) 製剤 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 (遺伝子組換え) 製剤投与群では 41.9% (36/86 例) であり、有意差が認められた ($p < 0.001$)²⁶⁾、²⁷⁾。
- ・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 (遺伝子組換え) 製剤投与群は 0.50 (中央値) であり、有意に関節破壊の進行が抑制された ($p < 0.001$)²⁷⁾。
- ・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 (遺伝子組換え) 製剤投与群 0.3 (中央値) で有意差が認められた ($p < 0.001$)。また、健康関連 QOL (SF-36) の身体的健康サマリースコアの変化は、プラセボ群 0.6 (中央値) に対してインフリキシマブ (遺伝子組換え) 製剤投与群 1.2 (中央値) であり、有意差が認められた ($p = 0.002$)²⁷⁾。

副作用発現頻度は、インフリキシマブ (遺伝子組換え) 製剤投与群で 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 (遺伝子組換え) 製剤投与群で頭痛 14.8% (13/88 例) であった²⁴⁾。

5) 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 (遺伝子組換え) 製剤 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 例で減少した²⁸⁾。

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²⁸⁾、²⁹⁾。

6) 乾癬

国内第Ⅲ相試験

尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者（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（遺伝子組換え）製剤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（遺伝子組換え）製剤投与群68.6%（24/35例）であり、有意差が認められた（ $p < 0.001$ ）³⁰⁾。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）、関節症性乾癬患者（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（遺伝子組換え）製剤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）、関節症性乾癬患者の 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³⁰⁾。

副作用発現頻度は、インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤投与群で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（遺伝子組換え）製剤投与群でDNA抗体陽性68.6%（24/35例）であった³⁰⁾。

国内第Ⅲ相試験（増量投与）

インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤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、関節症性乾癬患者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（遺伝子組換え）製剤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（遺伝子組換え）製剤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）、関節症性乾癬患者では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³¹⁾。

副作用発現頻度は、74.5%（38/51例）であった³¹⁾。

海外第Ⅲ相試験（IMPACT2試験）

関節症性乾癬患者（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（遺伝子組換え）製剤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（遺伝子組換え）製剤投与群58.0%（58/100例）であり、有意差が認められた（ $p < 0.001$ ）^{30), 32)}。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 ± 2.62 に対して、インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤投与群 -0.70 ± 2.53 であり、有意差が認められた（ $p < 0.001$ ）³³⁾。

副作用発現頻度は、インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤投与群で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（遺伝子組換え）製剤を投与した症例を含む）。主な副作用は、インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤投与群で上気道感染11.0%（21/191例）であった³⁰⁾。

7) 強直性脊椎炎

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（遺伝子組換え）製剤 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³⁴⁾。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³⁵⁾。

海外第Ⅲ相試験（ASSERT 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（遺伝子組換え）製剤 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（遺伝子組換え）製剤投与群では 61.2%（123/201 例）であり、有意差が認められた（ $p < 0.001$ ）³⁶⁾。副作用発現頻度は、インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤投与群で 64.9%（131/202 例）及びプラセボ群で 48.0%（36/75 例）であった³⁷⁾。

8) 潰瘍性大腸炎

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（遺伝子組換え）製剤 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（遺伝子組換え）製剤投与群 54.8%（57/104 例）であり、インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤は有意に高い改善率を示した（ $p = 0.005$ ）³⁸⁾。副作用発現頻度は、インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤投与群で 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（遺伝子組換え）製剤投与群で DNA 抗体陽性 51.9%（54/104 例）であった³⁸⁾。

国内小児試験

既存治療（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な小児の潰瘍性大腸炎患者 21 例を対象とし、インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤 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、CAI スコア寛解率は、投与 2 週で 60.0%（12/20 名）となり、投与 6、8 週共に 80.0%（16/20 名）と増加し、投与 10～30 週までの間では 64.3～87.5%で推移した。PUCAI スコア寛解率は、投与 2 週で 35.0%（7/20 名）となり、投与 8 週で 40.0%（8/20 名）と増加した。また、Mayo スコアの改善率及び寛解率は、投与 30 週でそれぞれ 42.9%（3/7 例）、14.3%（1/7 例）であった^{39)、40)}。副作用発現頻度は、71.4%（15/21 例）であった³⁹⁾。

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（遺伝子組換え）製剤 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（遺伝子組換え）製剤投与群 69.4%（84/121 例）であり、インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤は有意に高い改善率を示した（ $p < 0.001$ ）⁴¹⁾。副作用発現頻度は、インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤投与群で 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（遺伝子組換え）製剤投与群で頭痛 9.9%（12/121 例）であった³⁸⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連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、トシリズマブ、アバタセプト、ゴリムマブ、サリルマブ、セルトリズマブ ペゴル

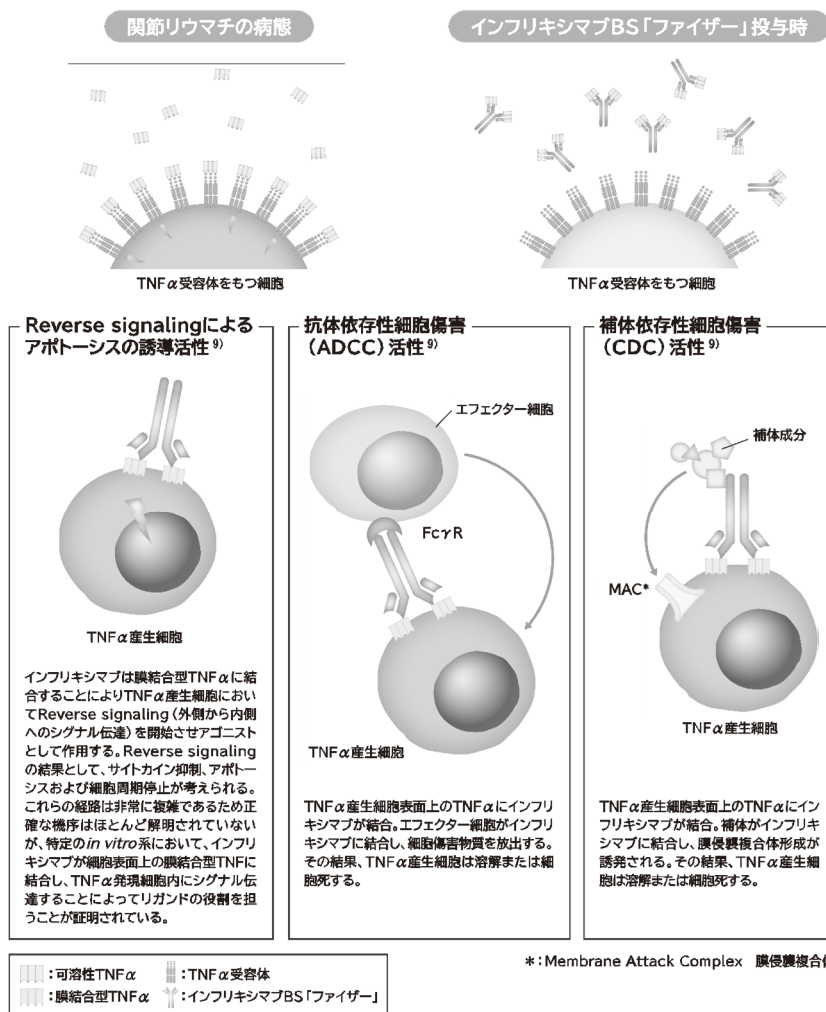
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{42)、43)}

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 α の作用を阻害する。その機序は可溶性 TNF α の生物活性を中和するとともに、膜結合型 TNF α 発現細胞を CDC (補体依存性細胞傷害) あるいは ADCC (抗体依存性細胞媒介型細胞傷害) により傷害すること、ならびに受容体に結合した TNF α を解離させることにより TNF α の作用を阻害すると考えられている。

可溶性 TNF α への結合・中和活性⁴³⁾



(2) 薬効を裏付ける試験成績⁴⁴⁾

本剤はバイオ後続品であり、薬理評価では先行バイオ医薬品（標準製剤-JP 及び標準製剤-EU）との類似性を示すことを目的に各種 *in vitro* 試験を実施して比較した。

1) 可溶性 TNF α (sTNF α) 及び膜結合型 TNF α (tmTNF α) に対する結合親和性 (*in vitro* 試験)

a) 可溶性 TNF α (sTNF α) への結合特性

本剤及び標準製剤-EU の sTNF α に対する結合特性（結合速度及び解離定数）について、表面プラズモン共鳴（SPR）により評価した。

その結果、指標とした本剤標準物質の平衡解離定数 [K_D : $K_D = \text{解離速度定数} (k_d) / \text{結合速度定数} (k_a)$] 値に対する試料の K_D 値の相対値 (% K_D) の平均値 (SD) が、本剤 103 (7.4) 及び標準製剤-EU 101 (4.1) で同等であり、分布が重なっていることから、本剤と標準製剤-EU との sTNF α の結合特性の類似性が示された。

本剤及び標準製剤-EU の sTNF α への結合活性 (K_D 値の相対値 : % K_D)

試料	N	平均値	SD	CV (%)	最小値	最大値
本剤	11	103	7.4	7.2	93	114
標準製剤-EU	11	101	4.1	4.0	93	107

N=ロット数、SD=標準偏差、CV=変動係数

標準製剤-EU : Remicade[®] [EMA(欧州医薬品庁)により承認されたインフリキシマブ (遺伝子組換え)] 製剤]

b) 膜結合型 TNF α (tmTNF α) への結合活性

本剤、標準製剤-JP 及び標準製剤-EU と、NS0 細胞の表面に発現する tmTNF α との結合活性について、フローサイトメトリーを用いて測定した。

その結果、本剤、標準製剤-JP 及び標準製剤-EU は、いずれも tmTNF α に濃度依存的に結合した。また、tmTNF α 結合活性の指標とした本剤標準物質の EC_{50} に対する試料の EC_{50} の相対値 (% EC_{50}) の平均値 (SD) が本剤 102 (8.3) 及び標準製剤-EU 109 (9.7) で同等であり、分布は重なりあっていることから、本剤の tmTNF α 結合活性について標準製剤-EU との類似性が示された。また、標準製剤-JP (1 ロット) の値はこの範囲内であり、本剤及び標準製剤-EU と類似していた。

本剤、標準製剤-JP 及び標準製剤-EU の tmTNF α への結合活性 (EC_{50} 相対値 : % EC_{50})

試料	N	平均値	SD	CV (%)	最小値	最大値
本剤	11	102	8.3	8.1	89	116
標準製剤-JP	1	NA	NA	NA	112	
標準製剤-EU	16	109	9.7	8.9	93	133

N=ロット数、SD=標準偏差、CV=変動係数、NA=該当なし、

標準製剤-JP : レミケード[®]点滴静注用 100 [厚生労働省により承認されたインフリキシマブ (遺伝子組換え) 製剤]

標準製剤-EU : Remicade[®] [EMA(欧州医薬品庁)により承認されたインフリキシマブ (遺伝子組換え)] 製剤]

2) 可溶性 TNF α (sTNF α) 中和活性 (*in vitro* 試験)

a) TNF α 中和活性

本剤、標準製剤-JP 及び標準製剤-EU の TNF α 中和活性について、ヒト単核球系 U937 細胞 (TNF α 受容体 1 を発現) により評価した。

その結果、TNF α 中和活性の指標とした相対活性(相対力価)の平均値(SD)は本剤 99(5.8)、標準製剤-JP 105(5.0)、及び標準製剤-EU 103(8.3) で同等であり、分布が重なっていることから、本剤、標準製剤-JP 及び標準製剤-EU の TNF α 中和活性の類似性が示された。

本剤、標準製剤-JP 及び標準製剤-EU の TNF α 中和活性 (相対活性)

試料	N	平均値	SD	CV (%)	最小値	最大値
本剤	15	99	5.8	5.8	87	108
標準製剤-JP	10	105	5.0	4.8	98	111
標準製剤-EU	60	103	8.3	8.0	77	122

N=ロット数、SD=標準偏差、CV=変動係数

標準製剤-JP : レミケード®点滴静注用 100 [厚生労働省により承認されたインフリキシマブ (遺伝子組換え) 製剤]

標準製剤-EU : Remicade® [EMA(欧州医薬品庁)により承認されたインフリキシマブ (遺伝子組換え)] 製剤]

b) TNF α 誘導 ELAM-1 発現阻害活性

本剤及び標準製剤-EU の ELAM-1 発現阻害活性について、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用いて評価した。

その結果、本剤及び標準製剤-EU はいずれも TNF α が誘導する HUVEC 上の ELAM-1 発現を濃度依存的に阻害することが示された。また、TNF α 誘導 ELAM-1 発現阻害活性の指標とした本剤標準物質の EC₅₀ に対する試料の EC₅₀ の相対値 (%EC₅₀) の平均値 (SD) が本剤 96 (4.3) 及び標準製剤-EU 100 (5.2) で同等であり、分布が重なっていることから、本剤と標準製剤-EU との TNF α 誘導 ELAM-1 発現阻害活性の類似性が示された。

本剤及び標準製剤-EU の ELAM-1 発現阻害活性 (EC₅₀ 相対値 : %EC₅₀)

試料	N	平均値	SD	CV (%)	最小値	最大値
本剤	8	96	4.3	4.5	91	104
標準製剤-EU	7	100	5.2	5.1	93	110

N=ロット数、SD=標準偏差、CV=変動係数

標準製剤-EU : Remicade® [EMA(欧州医薬品庁)により承認されたインフリキシマブ (遺伝子組換え)] 製剤]

3) 膜結合型 TNF α (tmTNF α) を介する TNF 産生細胞の reverse signaling によるアポトーシスの誘導活性 (*in vitro* 試験)

本剤、標準製剤-JP 及び標準製剤-EU の TNF 産生細胞の reverse signaling によるアポトーシス誘導活性について tmTNF α を発現させた組換え Jurkat 細胞^{*,45)}を用いて評価した。その結果、本剤、標準製剤-JP 及び標準製剤-EU は、いずれも濃度依存的に tmTNF α に結合し TNF 産生細胞の reverse signaling によるアポトーシスを誘導することが示された。また、TNF 産生細胞の reverse signaling によるアポトーシス誘導活性の指標とした本剤標準物質の濃度反応曲線の EC₅₀ に対する試料の濃度反応曲線の EC₅₀ の相対値 (%EC₅₀) の平均値 (SD) が本剤 104.9 (5.13)、標準製剤-JP 110.3 (2.52) 及び標準製剤-EU 104.2 (6.05) で同等であり、分布が重なっていることから、本剤、標準製剤-JP 及び標準製剤-EU の TNF 産生細胞の reverse signaling によるアポトーシス誘導活性の類似性が示された。

* 堀内孝彦先生 (九州大学病院別府病院 免疫血液代謝内科診療科長 教授) より供与

本剤、標準製剤-JP 及び標準製剤-EU の reverse signaling によるアポトーシス誘導活性 (EC₅₀ 相対値: %EC₅₀)

試料	N	平均値	SD	CV (%)	最小値	最大値
本剤	10	104.9	5.13	4.89	96	112
標準製剤-JP	3	110.3	2.52	2.28	108	113
標準製剤-EU	10	104.2	6.05	5.81	97	115

N=ロット数、SD=標準偏差、CV=変動係数

標準製剤-JP: レミケート®点滴静注用 100 [厚生労働省により承認されたインフリキシマブ (遺伝子組換え) 製剤]

標準製剤-EU: Remicade® [EMA (欧州医薬品庁) により承認されたインフリキシマブ (遺伝子組換え)] 製剤

4) 膜結合型 TNF α (tmTNF α) を介する抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性 (*in vitro* 試験)

a) 初代培養 NK 細胞を用いた ADCC 活性

本剤、標準製剤-JP 及び標準製剤-EU の ADCC 活性について、tmTNF α 導入 CHO 細胞株を標的細胞とし、エフェクター細胞として Fc γ RIIIa (遺伝子型 158V/F*) を発現する初代培養 NK 細胞を用いて評価した。

その結果、ADCC 活性の指標とした本剤標準物質の EC₅₀ に対する試料の EC₅₀ の相対値 (%EC₅₀) の平均値 (SD) が本剤 78 (12.9) 及び標準製剤-EU 87 (28.8) で同等であり、分布は重なりあっていることから、本剤の ADCC 活性について標準製剤-EU との類似性が示された。また、標準製剤-JP (1 ロット) の値は本剤の範囲はずか外れたものの、本剤及び標準製剤-EU と類似していた。

* 158 番目のアミノ酸がバリン、フェニルアラニンのヘテロ接合型

本剤、標準製剤-JP 及び標準製剤-EU の ADCC 活性 (EC₅₀ 相対値 : %EC₅₀)

試料	N	平均値	SD	CV (%)	最小値	最大値
本剤	10	78	12.9	16.5	65	110
標準製剤-JP	1	NA	NA	NA	121	
標準製剤-EU	9	87	28.8	33.2	50	139

N=ロット数、SD=標準偏差、CV=変動係数、NA=該当なし

標準製剤-JP : レミケート®点滴静注用 100 [厚生労働省により承認されたインフリキシマブ (遺伝子組換え) 製剤]

標準製剤-EU : Remicade® [EMA (欧州医薬品庁) により承認されたインフリキシマブ (遺伝子組換え)] 製剤

b) Fcγ受容体Ⅲa レポーター遺伝子アッセイ (FcγRⅢa RGA) 活性

本剤、標準製剤-JP 及び標準製剤-EU の FcγRⅢa の活性について、エフェクター細胞として Jurkat 細胞、標的細胞として tmTNFα を発現させた NS0 細胞を用いて、抗体がそれぞれの細胞の tmTNFα 及び FcγRⅢa に結合することにより誘導されるレポーター遺伝子の活性化を測定することにより評価した。

その結果、FcγRⅢa RGA 活性の指標とした本剤標準物質の濃度反応曲線の EC₅₀ に対する試料濃度反応曲線の EC₅₀ の相対値 (%EC₅₀) の平均値 (SD) は、本剤 99 (7.0) 及び標準製剤-EU 108 (8.9) で同等であり、分布は重なり合っていることから、本剤の FcγRⅢa RGA 活性について標準製剤-EU との類似性が示された。また、標準製剤-JP (1 ロット) の値はこの範囲内であり、本剤及び標準製剤-EU と類似していた。

本剤、標準製剤-JP 及び標準製剤-EU の FcγRⅢa RGA 活性 (EC₅₀ 相対値 : %EC₅₀)

試料	N	平均値	SD	CV (%)	最小値	最大値
本剤	12	99	7.0	7.1	84	109
標準製剤-JP	1	NA	NA	NA	109	
標準製剤-EU	11	108	8.9	8.2	96	126

N=ロット数、SD=標準偏差、CV=変動係数、NA=該当なし

標準製剤-JP : レミケート®点滴静注用 100 [厚生労働省により承認されたインフリキシマブ (遺伝子組換え) 製剤]

標準製剤-EU : Remicade® [EMA (欧州医薬品庁) により承認されたインフリキシマブ (遺伝子組換え)] 製剤

c) FcγRⅢa への結合特性

本剤、標準製剤-JP 及び標準製剤-EU の FcγRⅢa (遺伝子型 158V/F*) への結合特性 (結合反応速度及び結合親和性) について、SPR 法により評価した。

FcγRⅢa への結合特性の指標とした本剤標準物質の平衡解離定数 [K_D : $K_D = \text{解離速度定数 } (k_d) / \text{結合速度定数 } (k_a)$] 値に対する試料の K_D の相対値 [相対結合速度 (% K_D)] の平均値 (SD) は、158V では本剤 83 (3.7) 及び標準製剤-EU 83 (7.4)、158F では本剤 83 (4.6) 及び標準製剤-EU 82 (7.3) で同等であり、分布は重なり合っていることから、本剤の FcγRⅢa への結合特性について標準製剤-EU との類似性が示された。また、標準製剤-JP (1 ロット) の値は FcγRⅢa 158V で本剤の範囲をわずかに外れたものの、本剤及び標準製剤-EU と類似していた。

*158 番目のアミノ酸がバリン、フェニルアラニンのヘテロ接合型

本剤、標準製剤-JP 及び標準製剤-EU の Fc γ RIIIa 158V 及び 158F への結合特性（相対結合速度：%K_D）

試料	N	平均値	SD	CV (%)	最小値	最大値
Fc γ RIIIa 158V に対する解離定数相対値 (%K _D)						
本剤	10	83	3.7	4.5	76	88
標準製剤-JP	1	NA	NA	NA	90	
標準製剤-EU	10	83	7.4	8.9	72	94
Fc γ RIIIa 158F に対する解離定数相対値 (%K _D)						
本剤	10	83	4.6	5.5	76	92
標準製剤-JP	1	NA	NA	NA	84	
標準製剤-EU	10	82	7.3	9.0	73	97

N=ロット数、SD=標準偏差、CV=変動係数、NA=該当なし

標準製剤-JP：レミケード®点滴静注用 100 [厚生労働省により承認されたインフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤]

標準製剤-EU：Remicade® [EMA(欧州医薬品庁)により承認されたインフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤]

5) 膜結合型 TNF α (tmTNF α) を介する補体依存性細胞傷害 (CDC) 活性 (*in vitro* 試験)

a) NS0 細胞を用いた CDC 活性

本剤、標準製剤-JP 及び標準製剤-EU の CDC 活性について、tmTNF α を発現する NS0 細胞を標的細胞として用いて評価した。

その結果、本剤、標準製剤-JP 及び標準製剤-EU は、いずれも NS0 細胞の細胞死を濃度依存的に誘導することが示された。また、CDC 活性の指標とした本剤標準物質の EC₅₀ に対する試料の EC₅₀ の相対値 (%EC₅₀) の平均値 (SD) は本剤 102 (3.0) 及び標準製剤-EU 96 (10.2) で同等であり、分布は重なりあっていることから、本剤の CDC 活性について標準製剤-EU との類似性が示された。また、標準製剤-JP (1 ロット) の値は本剤の範囲をわずかに外れたものの、本剤及び標準製剤-EU と類似していた。

本剤、標準製剤-JP 及び標準製剤-EU の CDC 活性 (EC₅₀ 相対値：%EC₅₀)

試料	N	平均値	SD	CV (%)	最小値	最大値
本剤	10	102	3.0	2.9	97	106
標準製剤-JP	1	NA	NA	NA	92	
標準製剤-EU	10	96	10.2	10.6	86	123

N=ロット数、SD=標準偏差、CV=変動係数、NA=該当なし

標準製剤-JP：レミケード®点滴静注用 100 [厚生労働省により承認されたインフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤]

標準製剤-EU：Remicade® [EMA(欧州医薬品庁)により承認されたインフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤]

b) ELISA 法による C1q 結合活性

本剤、標準製剤-JP 及び標準製剤-EU について、ヒト C1q への結合活性を ELISA 法で評価した。

その結果、本剤、標準製剤-JP 及び標準製剤-EU はいずれも C1q に濃度依存的に結合することが示された。また、C1q 結合活性の指標とした本剤、標準製剤-JP 及び標準製剤-EU の C1q 結合活性の本剤標準物質に対する相対値 (%RP) の平均値 (SD) は、本剤 98 (8.5) 及び標準製剤-EU 94 (7.3) で同等であり、分布は重なり合っていることから、本剤の C1q 結合活性について標準製剤-EU との類似性が示された。標準製剤-JP (1 ロット) の値はこの範囲内であり、本剤及び標準製剤-EU と類似していた。

本剤、標準製剤-JP 及び標準製剤-EU の C1q 結合活性 (相対活性 : %RP)

試料	N	平均値	SD	CV (%)	最小値	最大値
本剤	13	98	8.5	8.6	83	114
標準製剤-JP	1	NA	NA	NA	96	
標準製剤-EU	13	94	7.3	7.8	83	112

N=ロット数、SD=標準偏差、CV=変動係数、NA=該当なし

標準製剤-JP : レミケード®点滴静注用 100 [厚生労働省により承認されたインフリキシマブ (遺伝子組換え) 製剤]

標準製剤-EU : Remicade® [EMA (欧州医薬品庁) により承認されたインフリキシマブ (遺伝子組換え)] 製剤)

6) 胎児性 Fc 受容体 (FcRn) との結合特性 (in vitro 試験)

抗体の半減期は IgG1 の FcRn への結合性により影響を受けることが報告されている⁴⁶⁾。

本剤及び標準製剤-EU について、SPR 法を用いて、FcRn への結合反応速度及び結合親和性を評価した結果、本剤及び標準製剤-EU のセンサーグラムは類似しており、FcRn に対する結合は中等度～低親和性であった。また、FcRn への結合活性の指標とした本剤標準物質の平衡解離定数 [K_D : $K_D = \text{解離速度定数} (k_d) / \text{結合速度定数} (k_a)$] 値に対する試料の K_D の相対値 [相対結合速度 (% K_D)] の平均値 (SD) は、本剤 97 (7.6) 及び標準製剤-EU 105 (6.5) で同等であり、分布が重なっていることから、本剤の FcRn への結合特性について標準製剤-EU との類似性が示された。

本剤及び標準製剤-EU の FcRn への結合特性 (K_D 値の相対値 : % K_D)

試料	N	平均値	SD	CV (%)	最小値	最大値
本剤	15	97	7.6	7.9	85	112
標準製剤-EU	10	105	6.5	6.2	96	114

N=ロット数、SD=標準偏差、CV=変動係数

標準製剤-EU : Remicade® [EMA (欧州医薬品庁) により承認されたインフリキシマブ (遺伝子組換え)] 製剤)

(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

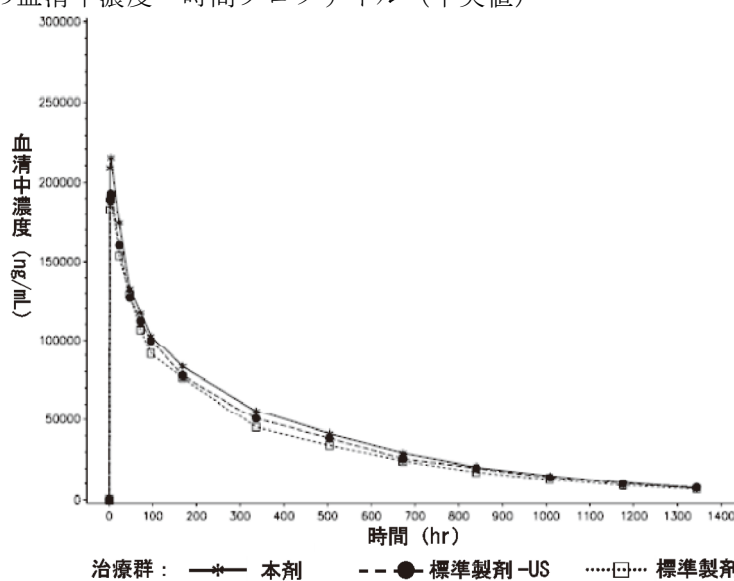
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

〈本剤〉

1) 単回投与〔健康成人（外国人データ）：外国第1相試験（B5371001試験）〕^{4)、47)}

外国人健康被験者 130 例を対象として、本剤（n=41）、標準製剤-EU（n=45）及び標準製剤-US（n=44）を 10mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの各製剤の薬物動態パラメータは、血清中濃度-時間プロファイル（下図）に一致して、3 製剤間で類似していた（下表）。標準製剤-EU 及び標準製剤-US に対する本剤、並びに標準製剤-US に対する標準製剤-EU の C_{max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比及びその 90% 信頼区間は、いずれも事前に規定した許容範囲内（80.00%～125.00%）に含まれたことから、3 製剤間の薬物動態における同等性/同質性が確認された。

外国人健康被験者に本剤、標準製剤-EU 及び標準製剤-US を 10mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの血清中濃度-時間プロファイル（中央値）^注



注：定量下限値（100ng/mL）未満の血清中濃度は、0ng/mLとして要約統計量を算出した。

標準製剤-EU：Remicade[®] [EMA(欧州医薬品庁)により承認されたインフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤]

標準製剤-US：Remicade[®] [FDA(米国食品医薬品局)により承認されたインフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤]

外国人健康被験者に本剤、標準製剤-EU 及び標準製剤-US を 10mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ (単位)	算術平均値±標準偏差		
	本剤 (n=41)	標準製剤-EU (n=45)	標準製剤-US (n=44)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	221.9 ± 43.8	202.7 ± 46.1	209.3 ± 50.5
AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	56960 ± 12157	51180 ± 12868	53010 ± 11906
AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	61460 ± 14386	56130 ± 15972	57610 ± 14334
CL (mL/hr/kg)	0.1725 ± 0.0456	0.1918 ± 0.0527	0.1855 ± 0.0521
V_{ss} (mL/kg)	79.58 ± 20.73	92.06 ± 25.85	84.92 ± 24.52
$T_{1/2}$ (hr)	344.5 ± 99.72	367.6 ± 106.7	335.1 ± 124.5

標準製剤-EU : Remicade® [EMA(欧州医薬品庁)により承認されたインフリキシマブ (遺伝子組換え) 製剤]
 標準製剤-US : Remicade® [FDA(米国食品医薬品局)により承認されたインフリキシマブ (遺伝子組換え) 製剤]
 n : 薬物動態を評価した被験者数、 C_{max} : 最高血清中濃度、
 AUC_{last} : 0 時間から最終定量可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、
 AUC_{inf} : 0 時間から無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、
 CL : クリアランス、 V_{ss} : 定常状態における分布容積、 $t_{1/2}$: 終末相の消失半減期

外国人健康被験者を対象に本剤、標準製剤-EU 及び標準製剤-US を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータの統計的比較

パラメータ (単位)	幾何平均値		幾何平均値の比*	比の 90% 信頼区間*
	試験製剤	対照製剤		
本剤 (試験製剤) 対 標準製剤-EU (対照製剤)				
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	217.4	197.6	110.03	101.32, 119.49
AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	55600	49650	111.98	102.85, 121.92
AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	59750	54080	110.49	100.67, 121.28
本剤 (試験製剤) 対 標準製剤-US (対照製剤)				
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	217.4	203.1	107.05	98.53, 116.31
AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	55600	51640	107.67	98.85, 117.28
AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	59750	55810	107.06	97.49, 117.58
標準製剤-EU (試験製剤) 対 標準製剤-US (対照製剤)				
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	197.6	203.1	97.29	89.72, 105.50
AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	49650	51640	96.15	88.45, 104.53
AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	54080	55810	96.90	88.42, 106.18

標準製剤-EU : Remicade® [EMA(欧州医薬品庁)により承認されたインフリキシマブ (遺伝子組換え) 製剤]
 標準製剤-US : Remicade® [FDA(米国食品医薬品局)により承認されたインフリキシマブ (遺伝子組換え) 製剤]
 C_{max} : 最高血清中濃度
 AUC_{last} : 0 時間から最終定量可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積
 AUC_{inf} : 0 時間から無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積
 * 幾何平均値の比 (試験製剤/対照製剤) 及びその 90% 信頼区間はパーセント表記とした。

注) 本剤の国内で承認された効能又は効果

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、関節症性乾癬、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)

2) 反復投与 [関節リウマチ患者 (外国人データ含む) : 国際共同第 3 相試験 (B5371002 試験)]⁶⁾

メトトレキサートで効果不十分な関節リウマチ患者 649 例を対象に、メトトレキサート併用下で本剤 (n=323) 又は標準製剤-EU (n=326) を第 1 治療期間 (0 週から第 30 週の治験薬投与前まで) において、反復静脈内投与したとき (第 0、2 及び 6 週に治験薬 3mg/kg を点滴静脈内投与した後、第 14 週からは、規定の臨床反応を達成した患者は 3mg/kg を維持した。また、規定の臨床反応を達成しなかった、もしくは臨床反応が減弱した患者には 5mg/kg に増量し、それぞれ 8 週間に 1 回投与した)、本剤及び標準製剤-EU の血清中濃度推移は両剤で類似しており、抗薬物抗体の薬物動態に及ぼす影響も 2 製剤間で類似していることが確認された。また、日本人患者 46 例 (本剤群 n=23、標準製剤-EU n=23) でも同様の傾向が確認された。

(「V-5. (4) 1) ②比較試験」の項参照)

関節リウマチ患者を対象に本剤又は標準製剤-EU を反復静脈内投与したときの血清中濃度 (薬物動態解析対象集団、第 1 治療期間) (外国人データ含む)

評価 時期	全体		ADA 陽性		ADA 陰性	
	本剤	標準製剤-EU	本剤	標準製剤-EU	本剤	標準製剤-EU
C_{trough} (ng/mL) *						
0 週 (第 1 日)	N=322 0 (0~0)	N=323 0 (0~0)	N=156 0 (0~0)	N=166 0 (0~0)	N=163 0 (0~0)	N=156 0 (0~0)
14 週	N=302 1497 (0~10590)	N=310 1025 (0~7643)	N=154 0 (0~4014)	N=159 0 (0~3428)	N=148 3351 (492~15660)	N=151 3063 (197~8440)
30 週	N=281 413 (0~7253)	N=290 279 (0~6017)	N=143 0 (0~533)	N=149 0 (0~575)	N=138 2846 (386~10050)	N=141 2385 (192~7580)
C_{max} (ng/mL) *						
0 週 (第 1 日)	N=319 64240 (31570~102000)	N=322 62200 (23260~95990)	N=154 63830 (35630~101500)	N=166 59290 (1603~93170)	N=162 65530 (11180~102000)	N=155 66080 (29140~101200)
14 週	N=297 71250 (1617~150500)	N=299 68450 (3367~144500)	N=149 68280 (0~157500)	N=152 62010 (1091~118200)	N=148 75640 (5633~129400)	N=147 75090 (8857~159800)

標準製剤-EU : Remicade[®] [EMA(欧州医薬品庁)により承認されたインフリキシマブ (遺伝子組換え) 製剤]

* : 定量下限値 (100ng/mL) 未満の血清中濃度は、0ng/mL として要約統計量を算出し、 C_{trough} 及び C_{max} とともに中央値 (5 パーセンタイル値-95 パーセンタイル値) を示す。

N : 薬物動態解析対象患者数、ADA : 抗薬物抗体、 C_{trough} : 血清中トラフ濃度、 C_{max} : 最高血清中濃度

関節リウマチ患者を対象に本剤又は標準製剤-EUを反復静脈内投与したときの血清中濃度
(薬物動態解析対象集団、第1治療期間) (日本人集団)

評価 時期	全体		ADA 陽性		ADA 陰性	
	本剤	標準製剤-EU	本剤	標準製剤-EU	本剤	標準製剤-EU
C_{trough} (ng/mL) *						
0 週 (第 1 日)	N=23 0 (0~0)	N=23 0 (0~0)	N=8 0 (0~0)	N=9 0 (0~0)	N=15 0 (0~123)	N=14 0 (0~0)
14 週	N=21 2361 (0~6489)	N=22 1158 (0~7420)	N=7 0 (0~2361)	N=9 0 (0~1202)	N=14 3351 (711~9304)	N=13 2811 (0~7561)
30 週	N=19 1718 (0~7253)	N=22 1237 (0~3545)	N=7 0 (0~0)	N=9 0 (0~483)	N=12 3036 (1402~7253)	N=13 1935 (192~4605)
C_{max} (ng/mL) *						
0 週 (第 1 日)	N=23 56820 (33730~79660)	N=23 60590 (43610~71080)	N=8 57600 (42590~78440)	N=9 56420 (43610~67170)	N=15 56820 (7051~87520)	N=14 62730 (42730~73220)
14 週	N=21 63050 (47710~98040)	N=22 66980 (45640~102200)	N=7 61970 (38440~90470)	N=9 73430 (43280~102200)	N=14 63140 (47710~128600)	N=13 66700 (50070~135100)

標準製剤-EU: Remicade® [EMA(欧州医薬品庁)により承認されたインフリキシマブ(遺伝子組換え)製剤]

*: 定量下限値(100ng/mL)未満の血清中濃度は、0ng/mLとして要約統計量を算出し、 C_{trough} 及び C_{max} ともに中央値(5パーセンタイル値-95パーセンタイル値)を示す。

N: 薬物動態解析対象患者数、ADA: 抗薬物抗体、 C_{trough} : 血清中トラフ濃度、 C_{max} : 最高血清中濃度

〈レミケード®点滴静注用 100〉

3) 反復投与 [クローン病患者]

国内クローン病患者にインフリキシマブ(遺伝子組換え)製剤を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¹⁶⁾。

4) 増量投与 [クローン病患者]

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 $0.30 \mu\text{g/mL}$ であったが、これらの患者に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 $1.29 \mu\text{g/mL}$ まで上昇した¹⁷⁾。

5) 投与間隔短縮時 [クローン病患者]

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。また、血清中濃度は40週まで維持された⁴⁸⁾。

6) 単回及び反復投与 [クローン病患者]

5mg/kg の単回投与では最高血中濃度 (Cmax) の中央値は 118 $\mu\text{g/mL}$ 、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⁴⁹⁾。インフリキシマブ (遺伝子組換え) 製剤のクリアランスは、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 (遺伝子組換え) 製剤に対する抗体が検出された (外国人における成績)⁴⁹⁾。

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

C_{1H}: 投与終了 1 時間後値、C_{pre}: 投与前値

($\mu\text{g/mL}$)

7) 反復投与 [関節リウマチ患者]

メトトレキサート併用下 (6mg/週以上) で、インフリキシマブ (遺伝子組換え) 製剤 3、10mg/kg を初回、2 週後、6 週後に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 (二重盲検比較試験)。また、性、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。肝又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^{50)~52)}。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 (遺伝子組換え) 製剤に対する抗体が検出された^{50)、51)}。

薬物動態パラメータ		0 週 C _{1H}	2 週 C _{pre}	6 週 C _{pre}	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_{1H}: 投与終了 1 時間後値、C_{pre}: 投与前値

($\mu\text{g/mL}$)

8) 増量投与 [関節リウマチ患者]

メトトレキサート併用下 (6mg/週以上) で、インフリキシマブ (遺伝子組換え) 製剤 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 (遺伝子組換え) 製剤に対する抗体が検出された^{53)、54)}。

9) 反復投与 [関節リウマチ患者]

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 (遺伝子組換え) 製剤 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 の反復投与 (4 週間隔) を受けた 73 例では 10 例、3mg/kg の反復投与 (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 (遺伝子組換え) 製剤に対する抗体が検出された (外国人における成績)^{54)、55)}。

注 1) インフリキシマブ (遺伝子組換え) 製剤の承認最大用量は 1 回 10mg/kg である。

10) 反復投与 [ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者]

インフリキシマブ (遺伝子組換え) 製剤 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とき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。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 (遺伝子組換え) 製剤に対する抗体は検出されなかった^{56)、57)}。

薬物動態パラメータ			0 週 C _{1H}	2 週 C _{pre}	6 週 C _{pre}	30 週 C _{pre}	54 週
投与量	5mg/kg (n=3-4)	平均値±	114.9±20.3	15.9±9.9	14.3±7.7	6.7±4.5	6.8±4.7
		標準偏差 メジアン	119.0	15.7	13.3	6.3	7.0
	10mg/kg (n=3-4)	平均値±	193.1±17.2	32.5±22.7	26.0±17.6	5.9±6.3	4.8±6.1
		標準偏差 メジアン	185.9	32.9	32.1	5.2	2.6

C_{1H}: 投与終了 1 時間後値、C_{pre}: 投与前値 (µg/mL)

注 2) インフリキシマブ (遺伝子組換え) 製剤の承認最大用量は 1 回 5mg/kg である。

11) 反復投与 [乾癬患者]

尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者にインフリキシマブ (遺伝子組換え) 製剤 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 (遺伝子組換え) 製剤に対する抗体が検出された。尋常性乾癬患者、関節症性乾癬患者、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 (遺伝子組換え) 製剤 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 0.39 µg/mL から 2.27 µg/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 (遺伝子組換え) 製剤に対する抗体が検出された^{58)、59)}。

薬物動態パラメータ			0 週 C _{1H}	14 週 C _{pre}	30 週 C _{pre}	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_{1H}：投与終了1時間後値、C_{pre}：投与前値 (µg/mL)

12) 反復投与〔強直性脊椎炎患者〕

インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤 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（遺伝子組換え）製剤に対する抗体が検出された^{60)、61)}。

薬物動態パラメータ			0 週 C _{1H}	24 週 C _{pre}	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_{1H}：投与終了1時間後値、C_{pre}：投与前値 (µg/mL)

13) 反復投与〔潰瘍性大腸炎患者〕

インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤 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（遺伝子組換え）製剤に対する抗体が検出された⁶²⁾。

14) 反復投与〔潰瘍性大腸炎患者〕

ACT1 試験において、インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤 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（遺伝子組換え）製剤に対する抗体が検出された（外国人における成績）⁶²⁾。

(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

薬物動態は、ノンコンパートメント解析を用いて決定した。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

健康成人に 10mg/kg で単回静脈内投与したときのクリアランス(CL)は、 0.1725 ± 0.0456 mL/hr/kg であった。(外国人データ)

(5) 分布容積

健康成人に 10mg/kg で単回静脈内投与したときの定常状態における分布容積 (V_{ss}) は、 79.58 ± 20.73 mL/kg であった。(外国人データ)

(6) その他

該当資料なし

注) 本剤の国内で承認された効能又は効果

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、関節症性乾癬、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)

3. 母集団（ポピュレーション）解析⁶³⁾

(1) 解析方法

中央コンパートメントからの線形消失過程を伴う 2-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

（外国人データ含む）

メトトレキサートで効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象に本剤又は標準製剤-EU を反復静脈内投与した国際共同第 3 相試験（B5371002 試験）の第 1 治療期間（0 週から第 30 週の治験薬投与前まで）に 649 例から得られた血清中濃度 - 時間データを用いて母集団薬物動態解析を実施し、本剤と標準製剤-EU のそれぞれについて母集団薬物動態モデルを構築した。

本母集団薬物動態解析の結果、本剤及び標準製剤-EU の薬物動態は、中央コンパートメントからの線形消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより説明され、両製剤の最終モデルにおいて、クリアランス（CL）には、抗薬物抗体（ADA）及び性別、中央コンパートメントの分布容積（ V_1 ）には、体重が共変量としてそれぞれ選択された。

4. 吸収

該当しない

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

該当資料なし

<参考>

先行バイオ医薬品[§]では、胎盤通過性があるとの報告がある。したがって、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。

§) 「先行バイオ医薬品」は、インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤を指す。なお、「本剤」は、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続 3] 製剤を指す。

(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®点滴静注用 100>

ヒト TNF α トランスジェニックマウス及び同系統野生型マウスに、³⁵S 標識体インフリキシマブ約 10mg/kg を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⁶⁴⁾。

(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®点滴静注用 100>

ヒト TNF α トランスジェニックマウスに ³⁵S 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、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。また、ヒト IgG₁ 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⁶⁴⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 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

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

<参考：レミケード®点滴静注用 100>

ヒト TNF α トランスジェニックマウスに、³⁵S 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⁶⁴⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

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

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

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、9.1.2、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- γ 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、じん麻疹等）、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、じん麻疹、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]

〈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 本剤では、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。したがって、治療にあたっては医師及び患者が有用性を考慮されるよう本項目を設定した（「VIII-8. 副作用」の項参照）。
- 1.2
 - 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、致命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 α 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、本剤の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（「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）。
 - 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ヶ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- γ 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。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。また、先行バイオ医薬品[§]において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（「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. 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）。
- 1.3
 - 1.3.1 先行バイオ医薬品[§]においては、薬剤投与中あるいは投与終了後 2 時間以内に副作用（infusion reaction）が発現した場合に、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⁶⁵⁾。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-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。

- 1.3.2 「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。
- 1.4 先行バイオ医薬品[§]に関して、TNF α 阻害薬と脱髄型疾患との関連性に関しては、抗 TNF α 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⁶⁶⁾。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^{67)、68)}（「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. 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）。
- 1.5 「V-2. 効能又は効果に関連する注意<関節リウマチ>」の項参照。
- 1.6 「V-2. 効能又は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>」の項参照。
- 1.7 「V-2. 効能又は効果に関連する注意<乾癬>」の項参照。
- 1.8 「V-2. 効能又は効果に関連する注意<強直性脊椎炎>」の項参照。
- 1.9 「V-2. 効能又は効果に関連する注意<クローン病>」の項参照。
- 1.10 「V-2. 効能又は効果に関連する注意<潰瘍性大腸炎>」の項参照。

§) 「先行バイオ医薬品」は、インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤を指す。なお、「本剤」は、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続3]製剤を指す。

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 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 先行バイオ医薬品[§]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先行バイオ医薬品[§]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先行バイオ医薬品[§]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）。

§）「先行バイオ医薬品」は、インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤を指す。なお、「本剤」は、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続3]製剤を指す。

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、インターフェロニンγ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けることが望ましい。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け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、じん麻疹、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に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 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 先行バイオ医薬品[§]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週間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⁴⁾（「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-γ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）。
- 8.3 先行バイオ医薬品[§]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 本剤及び先行バイオ医薬品[§]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先行バイオ医薬品[§]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、先行バイオ医薬品[§]の子宮内曝露を受けた乳児が、生後3ヵ月時に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ヵ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。先行バイオ医薬品[§]において海外での報告があるものの、本剤及び先行バイオ医薬品[§]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。
- 8.6 先行バイオ医薬品[§]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ンフェン等）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⁶⁵⁾。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 慢性炎症性疾患のある患者に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、先行バイオ医薬品[§]を含む抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人だけではなく臨床試験においても、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はないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。
- 8.8 「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」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 本剤及び先行バイオ医薬品[§]を含む抗 TNF α 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⁶⁹⁾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。

§) 「先行バイオ医薬品」は、インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤を指す。なお、「本剤」は、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続3]製剤を指す。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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 ヶ月間は可能な限り 1 ヶ月に 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。

- ・胸部画像検査で陳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- γ 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

定期的に関診を行うなど、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]

<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（重篤な感染症を除く）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-8. 副作用」、「VIII-6. (8) 高齢者への投与」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- γ 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⁷⁰⁾（「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 先行バイオ医薬品[§]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 α 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先行バイオ医薬品 § 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 先行バイオ医薬品 § 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）。
- 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）。

§ 「先行バイオ医薬品」は、インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤を指す。なお、「本剤」は、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続 3] 製剤を指す。

(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 α 特異的で動物実験が実施できないため）。また、マウス TNF α 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。

<解説>

- 9.5.1 承認時までには妊婦又は妊娠している可能性のある女性への使用経験は少なく、妊娠中の投与に対する安全性は確立されていない。
- 9.5.2 先行バイオ医薬品[§]は胎盤通過性があるとの報告があり、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ことから、設定した（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。

§) 「先行バイオ医薬品」は、インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤を指す。なお、「本剤」は、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続3]製剤を指す。

(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>

本剤及び先行バイオ医薬品[§]の乳汁中への移行性に関する検討は行われていないため、授乳中の投与に関する安全性は確立していない。

(7) 小児等

9.7 小児等

<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>

- 9.7.1 本剤の関節リウマチ患者を対象とした臨床試験においては、国際共同試験ともに18歳以上の成人を対象とした。

9.7.2 クロウン病及び潰瘍性大腸炎の急性期では、他の承認とは先行バイオ医薬品[§]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。

§) 「先行バイオ医薬品」は、インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤を指す。なお、「本剤」は、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続3]製剤を指す。

(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、じん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スティス肺炎との鑑別診断 (β -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、 γ -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、じん麻疹、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[®]点滴静注用 100 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 先行バイオ医薬品[§]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。本剤の国際共同第 3 相試験において重篤な感染症 (因果関係を問わない) が 2. 8% (9/323 例) に認められた⁶⁾。本剤の作用機序 (TNF α 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 先行バイオ医薬品[§]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。本剤の外国第1相臨床試験の本剤投与群49例及び国際共同第3相試験の本剤投与群323例において結核の発現は認められなかったが、国際共同第3相試験において潜伏結核が0.6%（2例）、結核菌群検査陽性が0.6%（2例）に認められた（いずれも因果関係を問わない^{4,6)}。本剤の作用機序（TNF α 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. 特定の背景を有する患者に関する注意」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⁷¹⁾（「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 先行バイオ医薬品[§]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。本剤の外国第1相臨床試験及び国際共同第3相試験において脱髄疾患の発現は認められなかった^{4,6)}（「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. 特定の背景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⁷²⁾。

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が特徴である。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⁷²⁾。

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⁷³⁾。

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、先行バイオ医薬品[§]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^{注1)}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、先行バイオ医薬品[§]の初回投与から発症までの平均期間は約4ヵ月(1.5ヵ月～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。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⁷⁴⁾。

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 先行バイオ医薬品[§]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。本剤の国際共同第3相試験において間質性肺疾患が0.3%(1/323例)に認められた⁶⁾(「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」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)。
- 11.1.6 先行バイオ医薬品[§]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。本剤の外国第1相臨床試験及び国際共同第3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、国際共同第3相試験においてAST(GOT)増加が4.6%(15/323例)、ALT(GPT)増加が5.9%(19/323例)、肝機能検査異常が0.3%(1/323例)に認められた(いずれも因果関係を問わない有害事象)^{4)、6)}。
- 11.1.7 先行バイオ医薬品[§]において因果関係が否定できない遅発性過敏症^{注2)}が報告されている。本剤の外国第1相試験及び国際共同第3相試験においてMedDRA基本語の「4型過敏症」、「血清病」、「血清病様反応」に該当する有害事象は認められなかった^{4)、6)}(「VIII-1. 警告」の項参照)。
- 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 先行バイオ医薬品[§]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。本剤の外国第1相臨床試験及び国際共同第3相試験において、ループス様症候群の発現は認められなかったが、国際共同第3相試験の日本人症例23例を対象に抗dsDNA抗体検査を実施したところ、陽性患者の割合はスクリーニング時で13.0%(3/23例)、第30週で39.1%(9/23例)、早期中止/治療終了時で13.0%(3/23例)であった^{4)、6)}(「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)。
- 11.1.9 先行バイオ医薬品[§]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。本剤の外国第1相臨床試験において重篤な血液障害の発現は認められなかったが、国際共同第3相試験において重篤な貧血(因果関係を問わない)が0.3%(1/323例)認められた^{4)、6)}。
- 11.1.10 先行バイオ医薬品[§]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。本剤の外国第1相臨床試験及び国際共同第3相試験において横紋筋融解症は認められなかった^{4)、6)}。

§) 「先行バイオ医薬品」は、インフリキシマブ(遺伝子組換え)製剤を指す。なお、「本剤」は、インフリキシマブ(遺伝子組換え)[インフリキシマブ後続3]製剤を指す。

(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、骨髄球数増加、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、後骨髄球数増加、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、PaO 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、頭部枇糠疹、丘疹、血管炎性皮疹）	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、じん麻疹、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）	

	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）	膿瘍	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	ニューモシスティス症、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	

<解説>

その他の副作用については、レミケード®点滴静注用 100 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。

頻度表には、国際共同第3相試験（B5371002試験）の本剤投与群で発現したすべての副作用を記載した（投与期間54週）（「重大な副作用」に記載した副作用を除く）。国際共同第3相試験（投与期間54週）（B5371002試験）の本剤投与群では発現しなかったが、レミケード®点滴静注用 100 の頻度表に記載がある副作用は、頻度不明欄にその副作用名を記載した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況一覧表

[国際共同第3相試験 (B5371002 試験)]

●副作用一覧 (第1治療期間の安全性解析対象集団、54週間の集計)

器官別大分類 基本語	本剤 (N=323) n (%)	標準製剤-EU (N=183) n (%)
全副作用	98 (30.3)	56 (30.6)
血液およびリンパ系障害	10 (3.1)	5 (2.7)
貧血	2 (0.6)	1 (0.5)
血液障害	0	1 (0.5)
低色素性貧血	1 (0.3)	0
白血球増加症	1 (0.3)	0
白血球減少症	1 (0.3)	3 (1.6)
リンパ球減少症	0	1 (0.5)
好中球減少症	5 (1.5)	2 (1.1)
血小板減少症	2 (0.6)	0
心臓障害	2 (0.6)	3 (1.6)
狭心症	1 (0.3)	0
心血管障害	1 (0.3)	0
チアノーゼ	1 (0.3)	0
動悸	1 (0.3)	1 (0.5)
頻脈	0	2 (1.1)
耳および迷路障害	0	2 (1.1)
回転性めまい	0	2 (1.1)
眼障害	1 (0.3)	0
視力障害	1 (0.3)	0
胃腸障害	13 (4.0)	11 (6.0)
腹痛	1 (0.3)	0
上腹部痛	1 (0.3)	2 (1.1)
便秘	0	1 (0.5)
歯槽異常	0	1 (0.5)
下痢	1 (0.3)	0
消化不良	1 (0.3)	1 (0.5)
びらん性胃炎	0	1 (0.5)
胃腸の炎症	1 (0.3)	0

器官別大分類 基本語	本剤 (N=323) n (%)	標準製剤-EU (N=183) n (%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.3)	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.3)	0
悪心	5 (1.5)	5 (2.7)
消化性潰瘍	0	1 (0.5)
口内炎	2 (0.6)	0
歯痛	0	1 (0.5)
嘔吐	2 (0.6)	2 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (3.7)	13 (7.1)
胸痛	1 (0.3)	0
悪寒	4 (1.2)	2 (1.1)
疲労	2 (0.6)	1 (0.5)
熱感	1 (0.3)	1 (0.5)
インフルエンザ様疾患	1 (0.3)	0
倦怠感	1 (0.3)	0
非心臓性胸痛	1 (0.3)	0
浮腫	0	1 (0.5)
末梢性浮腫	0	2 (1.1)
発熱	3 (0.9)	6 (3.3)
全身性炎症反応症候群	0	1 (0.5)
免疫系障害	4 (1.2)	0
アナフィラキシー反応	1 (0.3)	0
薬剤過敏症	1 (0.3)	0
過敏症	2 (0.6)	0
感染症および寄生虫症	35 (10.8)	17 (9.3)
急性副鼻腔炎	1 (0.3)	0
細菌性関節炎	1 (0.3)	0
細菌尿	1 (0.3)	0
気管支炎	6 (1.9)	1 (0.5)
カンジダ感染	1 (0.3)	0
蜂巣炎	1 (0.3)	0
胃腸炎	2 (0.6)	2 (1.1)
ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.3)	0
歯肉炎	0	1 (0.5)
ヘリコバクター感染	1 (0.3)	0
単純ヘルペス	1 (0.3)	1 (0.5)
感染性骨膜炎	1 (0.3)	0
インフルエンザ	1 (0.3)	1 (0.5)
潜伏結核	0	1 (0.5)
鼻咽頭炎	7 (2.2)	3 (1.6)
口腔カンジダ症	1 (0.3)	0
口腔ヘルペス	2 (0.6)	2 (1.1)
歯周炎	1 (0.3)	0
咽頭炎	1 (0.3)	1 (0.5)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.3)	0
咽頭扁桃炎	0	1 (0.5)
ニューモシチス・イロベチイ肺炎	1 (0.3)	1 (0.5)
肺炎	0	1 (0.5)
急性腎盂腎炎	1 (0.3)	1 (0.5)
気道感染	1 (0.3)	1 (0.5)
副鼻腔炎	1 (0.3)	1 (0.5)
皮膚感染	1 (0.3)	1 (0.5)
皮下組織膿瘍	0	1 (0.5)

器官別大分類 基本語	本剤 (N=323) n (%)	標準製剤-EU (N=183) n (%)
足部白癬	1 (0.3)	0
上気道感染	6 (1.9)	1 (0.5)
尿路感染	1 (0.3)	2 (1.1)
膣感染	1 (0.3)	0
ウイルス感染	1 (0.3)	0
外陰膣真菌感染	1 (0.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	24 (7.4)	22 (12.0)
注入に伴う反応	24 (7.4)	22 (12.0)
臨床検査	25 (7.7)	8 (4.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 (3.7)	5 (2.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (2.8)	3 (1.6)
自己抗体陽性	0	1 (0.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3)	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.3)	0
血圧低下	1 (0.3)	0
細胞マーカー増加	1 (0.3)	0
二本鎖DNA抗体	1 (0.3)	1 (0.5)
二本鎖DNA抗体陽性	1 (0.3)	0
リンパ球数減少	1 (0.3)	0
リンパ球数増加	0	1 (0.5)
リンパ球形態異常	2 (0.6)	0
結核菌群検査陽性	1 (0.3)	0
PO2	1 (0.3)	0
血小板数減少	0	1 (0.5)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.3)	0
尿中ケトン体陽性	1 (0.3)	0
尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (0.3)	0
体重減少	1 (0.3)	0
白血球数減少	1 (0.3)	0
白血球数増加	1 (0.3)	0
代謝および栄養障害	0	1 (0.5)
高血糖	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	4 (1.2)	4 (2.2)
関節痛	0	1 (0.5)
筋肉痛	0	2 (1.1)
骨粗鬆症	1 (0.3)	0
顎痛	1 (0.3)	0
関節周囲炎	0	1 (0.5)
関節リウマチ	1 (0.3)	0
滑膜炎	1 (0.3)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	1 (0.5)
結腸癌	0	1 (0.5)
神経系障害	5 (1.5)	3 (1.6)
灼熱感	0	1 (0.5)
浮動性めまい	1 (0.3)	1 (0.5)
頭痛	3 (0.9)	1 (0.5)
錯感覚	1 (0.3)	0
精神障害	1 (0.3)	1 (0.5)
パニック発作	1 (0.3)	0
落ち着きのなさ	0	1 (0.5)
腎および尿路障害	1 (0.3)	1 (0.5)
緊張性膀胱	0	1 (0.5)
蛋白尿	1 (0.3)	0

器官別大分類 基本語	本剤 (N=323) n (%)	標準製剤-EU (N=183) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (2.8)	12 (6.6)
喘息	1 (0.3)	0
咳嗽	0	2 (1.1)
呼吸困難	1 (0.3)	7 (3.8)
鼻出血	2 (0.6)	0
過換気	1 (0.3)	0
間質性肺疾患	1 (0.3)	0
口腔咽頭痛	1 (0.3)	0
胸水	0	1 (0.5)
肺線維症	0	1 (0.5)
肺腫瘍	0	1 (0.5)
呼吸障害	1 (0.3)	0
呼吸窮迫	0	1 (0.5)
気道うっ血	0	1 (0.5)
副鼻腔うっ血	1 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害	28 (8.7)	21 (11.5)
脱毛症	1 (0.3)	0
血管浮腫	1 (0.3)	0
冷汗	0	1 (0.5)
皮膚炎	1 (0.3)	1 (0.5)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)	0
皮膚乾燥	0	1 (0.5)
湿疹	1 (0.3)	0
紅斑	1 (0.3)	5 (2.7)
過敏性血管炎	1 (0.3)	1 (0.5)
そう痒症	7 (2.2)	5 (2.7)
乾癬	1 (0.3)	0
膿疱性乾癬	1 (0.3)	0
発疹	6 (1.9)	5 (2.7)
紅斑性皮疹	0	1 (0.5)
全身性皮疹	0	1 (0.5)
斑状皮疹	2 (0.6)	0
そう痒性皮疹	0	1 (0.5)
脂漏性皮膚炎	1 (0.3)	0
蕁麻疹	4 (1.2)	2 (1.1)
乾皮症	1 (0.3)	0
血管障害	9 (2.8)	5 (2.7)
潮紅	1 (0.3)	1 (0.5)
ほてり	1 (0.3)	0
充血	0	1 (0.5)
高血圧	2 (0.6)	1 (0.5)
高血圧緊急症	1 (0.3)	0
低血圧	3 (0.9)	1 (0.5)
レイノー現象	0	1 (0.5)
血管炎	1 (0.3)	0

MedDRA/J ver 19.1、N：安全性解析対象患者数、n：該当する患者数

標準製剤-EU：Remicade® [EMA(欧州医薬品庁)により承認されたインフリキシマブ(遺伝子組換え)製剤] 各患者の初回投与から最終投与8週後までに収集されたすべてのデータを含めた。

54週間の集計における本剤群は、第1治療期間開始時に無作為化された本剤群の患者全例からなり、標準製剤-EU群は、第1治療期間の標準製剤-EU群の患者から第2治療期間開始時(第30週)に標準製剤-EU/本剤群に再割り付けされた患者を除いた患者からなる。

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 薬剤調製時の注意

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、無色から微褐色及び乳白色である。完全に溶解していない状態で使用しないこと。また、変色、異物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3]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3]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]

<解説>

- 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」、「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）。
- 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（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）。
- 14.2.1 本剤の臨床試験では、無菌・パイ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）を使用して有効性と安全性の同等性/同質性が確認されていることから、無菌・パイ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（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）。
- 14.2.2 先行バイオ医薬品[§]と同様に、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、先行バイオ医薬品[§]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、先行バイオ医薬品[§] 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（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）。

§) 「先行バイオ医薬品」は、インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤を指す。なお、「本剤」は、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続3]製剤を指す。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

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. クローン病全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

クローン病全試験 ^{※a}	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) ^{※b}	96	1	0.20
クローン病全試験 ^{※a}	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) ^{※b}	4055	21	14.49

※a:既に終了したクロー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 ^{※a}	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) ^{※b}	1604	10	13.61
関節リウマチ全試験 ^{※a}	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) ^{※b}	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

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 ^{※a}	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) ^{※b}	2877	15	19.46
全試験 ^{※a}	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) ^{※b}	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

<解説>

15.1.1 国際共同第 3 相試験 (B5371002 試験) は 78 週 (第 1 治療期間～第 3 治療期間) までの期間で実施され、第 1 治療期間及び第 2 治療期間における有害事象プロファイルは、本剤及び標準製剤-EU で類似していた。また、第 3 治療期間においても新たな安全性の懸念は認められなかった。

15.1.2 「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照。

15.1.4 「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項参照。

(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 α 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 α 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。

<解説>

15.2 「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針（薬食審査発第 0304007 号、平成 21 年 3 月 4 日）」³⁾ では、「反復投与毒性試験の結果や先行バイオ医薬品において得られた有効成分の特性に関する情報から、特に必要と判断されない限り、バイオ後続品の非臨床試験として、安全性薬理試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験等、その他の通常非臨床安全性試験の必要性は低いと考えられる。」と記載されている。そのため、本剤において、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⁷⁵⁾

インフリキシマブでは薬理的に適切な非臨床動物種はチンパンジー以外にないこと、チンパンジーを用いることの倫理的懸念、Remicade*の毒性試験でチンパンジーにおいても毒性は認められなかったことから、本剤とRemicade*のトキシコキネティクス（TK）及び忍容性を比較するラットを用いた単回投与試験を実施した。

雄ラットに本剤と標準製剤-EUをそれぞれ10mg/kg又は50mg/kgの用量で単回静脈内投与したとき、両剤の各投与群で死亡例は認められず、TK、抗薬物抗体産生及び忍容性は類似していた。

* 先行バイオ医薬品について承認国を問わない一般的な呼称

(2) 反復投与毒性試験⁷⁶⁾

ラットを用いた本剤の2週間静脈内投与毒性試験を実施した。

雌雄ラットに本剤を週1回、10mg/kg又は50mg/kgの用量で計3回（試験1、8及び15日）静脈内投与したところ、50mg/kg群で血小板数の減少、好中球数、単球数及び大型非染色細胞数の増加、フィブリノーゲンの上昇並びに肝臓でRemicade*及びそのバイオ後続品のラットにおける毒性試験で認められたクッパー細胞の増生と符合する類洞細胞の過形成が認められた。いずれも軽微又は軽度な変化であり、関連した病理組織学的変化が認められなかったことから毒性所見とは判断せず、無毒性量（NOEL）は50mg/kgであった。

* 先行バイオ医薬品について承認国を問わない一般的な呼称

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

<参考>

「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（薬審発第 0304007 号、平成 21 年 3 月 4 日）より、実施しなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

<参考>

「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（薬審発第 0304007 号、平成 21 年 3 月 4 日）より、実施しなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

<参考>

「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（薬審発第 0304007 号、平成 21 年 3 月 4 日）より、実施しなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

<参考>

品質特性に関する同等性/同質性の評価において Remicade*との類似性が示されていることから、実施しなかった。

* 先行バイオ医薬品について承認国を問わない一般的な呼称

(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：インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「ファイザー」

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

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 3]

生物由来製品、劇薬

2. 有効期間

有効期間：60 箇月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃に保存

（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資料：

- ・ インフリキシマブ BS 「ファイザー」の投与を受ける関節リウマチの患者さんへ
- ・ インフリキシマブ BS 「ファイザー」の投与を受ける潰瘍性大腸炎の患者さんへ
- ・ インフリキシマブ BS 「ファイザー」の投与を受けるクローン病の患者さんへ
- ・ インフリキシマブ BS 「ファイザー」の投与を受ける乾癬の患者さんへ
- ・ インフリキシマブ BS 「ファイザー」の投与を受けるベーチェット病によるぶどう膜炎の患者さんへ
- ・ インフリキシマブ BS 「ファイザー」の投与を受ける強直性脊椎炎の患者さんへ
（最新情報は「X III-2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一有効成分薬：インフリキシマブ

同 効 薬：エタネルセプト、アダリムマブ、トシリズマブ、アバタセプト、ゴリムマブ、サリルマブ、セルトリズマブ ペゴル

7. 国際誕生年月日

2017年12月13日（米国）

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

販売名	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 「ファイザー」	2018年7月2日	23000AMX00482	2018年11月28日	2018年12月10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

効能追加：2020年4月22日

追加された効能又は効果：ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎

効能追加：2020年10月14日

追加された効能又は効果：強直性脊椎炎

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. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

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 (YJ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 「ファイザー」	2399406F1024	2399406F1024	126515601	622651501

14. 保険給付上の注意

膿疱性乾癬、クローン病、ベーチェット病、強直性脊椎炎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。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：品質特性解析
- 2) Westhovens, R. et al. : Arthritis Rheum 54 (4) : 1075-1086, 2006 (PMID : 16572442)
- 3) 平成 21 年 3 月 4 日付「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」薬食審査発第 0304007 号
- 4) 社内資料：外国第 1 相単回投与試験 (B5371001 試験)
- 5) Palaparthi R. et al. : Expert Opin Biol Ther 19 (10) : 1065, 2019 (PMID : 31284794)
- 6) 社内資料：国際共同第 3 相試験 (B5371002 試験)
- 7) Cohen SB. : Arthritis Research Therapy 20 (1) : 155, 2018 (PMID : 30053896)
- 8) Rieke A. et al. : RMD Open 5 (1) : e000876, 2019 (PMID : 30997153)
- 9) Cohen SB. et al. : BioDrugs 34(2):197, 2020 (PMID : 31939063)
- 10) ClinicalTrials.gov: NCT02222493
(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02222493?term=NCT02222493&draw=2&rank=1&view=results>)
- 11) New York Heart Association Classification of Congestive Heart Failure.
(http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp#.W1_rKWB1KaF) 2018/8/31 参照
注意：上記 Web ページの印刷物を提供する事はできません
- 12) 平成 18 年 2 月 17 日付「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について薬食審査発第 0217001 号
- 13) Bruce B. et al.: Health Qual Life Outcomes 1: 20, 2003 (PMID : 12831398)
- 14) Asakura H, et al. : J Gastroenterol Hepatol 16 (7) : 763-769, 2001 (PMID : 11446884)
- 15) 国内第Ⅱ相試験 (レミケード点滴静注用 100:2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要ト II. 1)
- 16) 臨床試験 (レミケード点滴静注用 100:2007 年 10 月 25 日承認、審査報告書(1) II. 3. 1))
- 17) 臨床試験 (レミケード点滴静注用 100 : 2011 年 8 月 17 日承認、審査報告書(1) II. 4.)
- 18) Tajiri H, et al. : PLoS One. NE 2018; 13(8): e0201956.
- 19) Targan SR, et al. : N Engl J Med 337 (15) : 1029-1035, 1997 (PMID : 9321530)
- 20) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (レミケード点滴静注用 100 : 2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要ト I. 2.)
- 21) Hanauer SB, et al. : Lancet 359: 1541-1549, 2002 (PMID:12047962)
- 22) Present DH, et al. : N Engl J Med 340 (18) : 1398-1405, 1999 (PMID: 10228190)
- 23) Sands BE, et al. : N Engl J Med 350 (9) : 876-885, 2004 (PMID: 14985485)
- 24) 臨床試験 (レミケード点滴静注用 100 : 2003 年 7 月 17 日承認、審査報告書(1)ト)
- 25) 国内第Ⅲ相試験 (レミケード点滴静注用 100 : 2009 年 7 月 7 日承認、審査報告書(1) II. (ii) (1))
- 26) Lipsky PE, et al. : N Engl J Med 343 (22) : 1594-1602, 2000 (PMID: 11096166)
- 27) 臨床試験 (レミケード点滴静注用 100:2003 年 7 月 17 日承認、申請資料概要ト I. 1. (3))
- 28) 国内第Ⅲ相試験 (レミケード点滴静注用 100:2007 年 1 月 26 日承認、審査報告書(1) II. (3))
- 29) 臨床試験 (レミケード点滴静注用 100 : 2007 年 1 月 26 日承認、CTD 2. 7. 6.)
- 30) 国内第Ⅲ相試験 (レミケード点滴静注用 100:2010 年 1 月 20 日承認、審査報告書(1) II. (ii))
- 31) 国内第Ⅲ相試験 (レミケード点滴静注用 100 : 2016 年 5 月 13 日承認、審査報告書(1) 7. 1)
- 32) Antoni C, et al. : Ann Rheum Dis 64 (8) : 1150-1157, 2005 (PMID: 15677701)

- 33) van der Heijde D, et al.: Arthritis Rheum 56 (8) : 2698-2707, 2007 (PMID: 17665424)
- 34) 国内第Ⅲ相試験 (レミケード点滴静注用 100 : 2010 年 4 月 16 日承認、CTD 2.7.3.2)
- 35) 国内第Ⅲ相試験 (レミケード点滴静注用 100 : 2010 年 4 月 16 日承認、審査報告書(1) II(ii)(1))
- 36) van der Heijde D, et al.: Arthritis Rheum 52 (2) : 582-591, 2005 (PMID: 15692973)
- 37) 海外第Ⅲ相試験 (レミケード点滴静注用 100 : 2010 年 4 月 16 日承認、審査報告書(1) II(ii)(2))
- 38) 臨床試験 (レミケード点滴静注用 100 : 2010 年 6 月 7 日承認、審査報告書(1) II(iii))
- 39) Tajiri H, et al.: BMC Pediatrics. 2019; 19: 351
- 40) ClinicalTrials.gov : Clinical Study of TA-650 in Pediatric Patients With Ulcerative Colitis
- 41) Rutgeerts P, et al.: N Engl J Med 353 (23) : 2462-2476, 2005 (PMID: 16339095)
- 42) Chan AC. et al.: Nat Rev Immunol 10(5): 301-316, 2010 (PMID : 20414204)
- 43) 加藤 将ほか: “2 生物学的製剤はどうして効くのか? ~作用機序~” 正しい生物学的製剤の使い方 関節リウマチ 改訂版 宮坂 信之編 1 医薬ジャーナル社: 19-23, 2012
- 44) 社内資料: *In vitro* 薬効薬理試験
- 45) Mitoma H.: Gastroenterology 128(2):376-392, 2005 (PMID : 15685549)
- 46) Roopenian, et al.: Nature Reviews Immunology 7(9): 715-725, 2007 (PMID : 17703228)
- 47) Palaparthi R. et al.: Expert Rev Clin Immunol 14(4): 329-336, 2018 (PMID : 29504427)
- 48) 薬物動態 (レミケード点滴静注用 100 : 2017 年 5 月 18 日承認、審査報告書(1) 7.1.2)
- 49) 薬物動態 (レミケード点滴静注用 100 : 2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要へ III.)
- 50) 薬物動態 (レミケード点滴静注用 100 : 2003 年 7 月 17 日承認、申請資料概要へ III. 1.)
- 51) 薬物動態 (レミケード点滴静注用 100 : 2003 年 7 月 17 日承認、申請資料概要へ III. 2.)
- 52) 薬物動態 (レミケード点滴静注用 100 : 2003 年 7 月 17 日承認、審査報告書(1) へ)
- 53) 薬物動態 (レミケード点滴静注用 100 : 2009 年 7 月 7 日承認、審査報告書(1) II. 2. i)
- 54) 薬物動態 (レミケード点滴静注用 100 : 2009 年 7 月 7 日承認、CTD2.7.2.2)
- 55) 薬物動態 (レミケード点滴静注用 100 : 2007 年 1 月 26 日承認、CTD2.7.6.2)
- 56) 薬物動態 (レミケード点滴静注用 100 : 2007 年 1 月 26 日承認、CTD2.7.2.3)
- 57) 薬物動態 (レミケード点滴静注用 100 : 2007 年 1 月 26 日承認、CTD2.7.2.4)
- 58) 薬物動態 (レミケード点滴静注用 100 : 2010 年 1 月 20 日承認、CTD2.7.2.2)
- 59) 薬物動態 (レミケード点滴静注用 100 : 2010 年 1 月 20 日承認、審査報告書(1) II. (i))
- 60) 薬物動態 (レミケード点滴静注用 100 : 2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.7.2.2.)
- 61) 薬物動態 (レミケード点滴静注用 100 : 2010 年 4 月 16 日承認、審査報告書(1) II. 3. (i))
- 62) 薬物動態 (レミケード点滴静注用 100 : 2010 年 6 月 7 日承認、審査報告書(1) II. 4.)
- 63) 社内資料: 母集団 PK 解析
- 64) 分布・代謝・排泄 (レミケード点滴静注用 100 : 2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要へ II.)
- 65) Sandborn, W. J. et al. : Am. J. Gastroenterol 97(12) : 2962-2972, 2002 (PMID: 12492177)
- 66) The lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group : Neurology 53(3) : 457-465, 1999 (PMID : 10449104)
- 67) van Oosten, B. W. et al. : Neurology 47(6) : 1531-1534, 1996 (PMID : 8960740)
- 68) Robinson, W. H. et al. : Arthritis Rheum. 44(9) : 1977-1983, 2001 (PMID: 11592357)
- 69) Wollina, U. et al. : Am. J. Clin. Dermatol. 9(1) : 1-14, 2008 (PMID : 18092839)
- 70) 日本呼吸器学会 生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員会編: 生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 1 克誠堂出版: 49-58, 2014

- 71) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー
(<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1h01.pdf>) 2020/5/25 参照
- 72) 吉良潤一編：多発性硬化症の診断と治療，新興医学出版社：33-40，2008
- 73) 杉本恒明ほか：内科学，朝倉書店：1853-1858，1999
- 74) 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：
(<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1c17.pdf>) 2020/5/25 参照
- 75) 社内資料：ラットを用いた単回投与毒性試験
- 76) 社内資料：ラットを用いた2週間静脈投与毒性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2022年12月現在、アメリカで承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。

4. 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、関節症性乾癬、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）

6. 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3]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3]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3]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3]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3]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 3] 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。

米国の添付文書

国名	米国
会社名	Pfizer Inc.
販売名	IXIFI (infliximab-qbtx) for injection, for Intravenous Use
剤形・規格	注射剤（静注用）
承認年月日	2017 年 12 月 13 日
効能又は効果	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>1.1 Crohn's Disease IXIFI is indicated for reducing signs and symptoms and inducing and maintaining clinical remission in adult patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response to conventional therapy.</p> <p>IXIFI is indicated for reducing the number of draining enterocutaneous and rectovaginal fistulas and maintaining fistula closure in adult patients with fistulizing Crohn's disease.</p> <p>1.2 Pediatric Crohn's Disease IXIFI is indicated 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 Crohn's disease who have had an inadequate response to conventional therapy.</p> <p>1.3 Ulcerative Colitis IXIFI is indicated for reducing signs and symptoms, inducing and maintaining clinical remission and mucosal healing, and eliminating corticosteroid use in adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response to conventional therapy.</p> <p>1.4 Pediatric Ulcerative Colitis IXIFI is indicated 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 ulcerative colitis who have had an inadequate response to conventional therapy.</p> <p>1.5 Rheumatoid Arthritis IXIFI, in combination with methotrexate, is indicated for reducing signs and symptoms, inhibiting the progression of structural damage, and improving physical function in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis.</p> <p>1.6 Ankylosing Spondylitis IXIFI is indicated for reducing signs and symptoms in patients with active ankylosing spondylitis.</p>

	<p>1.7 Psoriatic Arthritis IXIFI is indicated for reducing signs and symptoms of active arthritis, inhibiting the progression of structural damage, and improving physical function in patients with psoriatic arthritis.</p> <p>1.8 Plaque Psoriasis IXIFI is indicated for the treatment of adult patients with chronic severe (i. e., extensive and/or disabling) plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy and when other systemic therapies are medically less appropriate. IXIFI should only be administered to patients who will be closely monitored and have regular follow-up visits with a physician.</p>
用法及び用量	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.1 Crohn's Disease The recommended dose of IXIFI is 5 mg/kg given as an intravenous induction regimen at 0, 2, and 6 weeks followed by a maintenance regimen of 5 mg/kg every 8 weeks thereafter for the treatment of adults with moderately to severely active Crohn's disease or fistulizing Crohn's disease. For adult patients who respond and then lose their response, consideration may be given to treatment with 10 mg/kg. Patients who do not respond by Week 14 are unlikely to respond with continued dosing and consideration should be given to discontinue IXIFI in these patients.</p> <p>2.2 Pediatric Crohn's Disease The recommended dose of IXIFI for pediatric patients 6 years and older with moderately to severely active Crohn's disease is 5 mg/kg given as an intravenous induction regimen at 0, 2, and 6 weeks followed by a maintenance regimen of 5 mg/kg every 8 weeks.</p> <p>2.3 Ulcerative Colitis The recommended dose of IXIFI is 5 mg/kg given as an intravenous induction regimen at 0, 2, and 6 weeks followed by a maintenance regimen of 5 mg/kg every 8 weeks thereafter for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis.</p> <p>2.4 Pediatric Ulcerative Colitis The recommended dose of IXIFI for pediatric patients 6 years and older with moderately to severely active ulcerative colitis is 5 mg/kg given as an intravenous induction regimen at 0, 2 and 6 weeks followed by a maintenance regimen of 5 mg/kg every 8 weeks.</p> <p>2.5 Rheumatoid Arthritis The recommended dose of IXIFI is 3 mg/kg given as an intravenous induction regimen at 0, 2, and 6 weeks followed by a maintenance regimen of 3 mg/kg every 8 weeks thereafter for the treatment of moderately to severely active rheumatoid arthritis. IXIFI should be given in combination with methotrexate. For patients who have an incomplete response, consideration may be given to adjusting the dose up to 10 mg/kg or treating as often as every 4 weeks bearing in mind that risk of serious infections is increased at higher doses.</p>

2.6 Ankylosing Spondylitis

The recommended dose of IXIFI is 5 mg/kg given as an intravenous induction regimen at 0, 2, and 6 weeks followed by a maintenance regimen of 5 mg/kg every 6 weeks thereafter for the treatment of active ankylosing spondylitis.

2.7 Psoriatic Arthritis

The recommended dose of IXIFI is 5 mg/kg given as an intravenous induction regimen at 0, 2, and 6 weeks followed by a maintenance regimen of 5 mg/kg every 8 weeks thereafter for the treatment of psoriatic arthritis.

IXIFI can be used with or without methotrexate.

2.8 Plaque Psoriasis

The recommended dose of IXIFI is 5 mg/kg given as an intravenous induction regimen at 0, 2, and 6 weeks followed by a maintenance regimen of 5 mg/kg every 8 weeks thereafter for the treatment of chronic severe (i. e., extensive and/or disabling) plaque psoriasis.

2.9 Monitoring to Assess Safety

Prior to initiating IXIFI and periodically during therapy, patients should be evaluated for active tuberculosis and tested for latent infection.

2.10 Administration Instructions Regarding Infusion Reactions

Adverse effects during administration of infliximab products have included flu-like symptoms, headache, dyspnea, hypotension, transient fever, chills, gastrointestinal symptoms, and skin rashes. Anaphylaxis might occur at any time during IXIFI infusion. Approximately 20% of infliximab-treated patients in all clinical trials experienced an infusion reaction compared with 10% of placebo-treated patients. Prior to infusion with IXIFI, premedication may be administered at the physician's discretion. Premedication could include antihistamines (anti-H1 +/- anti-H2), acetaminophen, and/or corticosteroids.

During infusion, mild to moderate infusion reactions may improve following slowing or suspension of the infusion, and upon resolution of the reaction, reinitiation at a lower infusion rate and/or therapeutic administration of antihistamines, acetaminophen, and/or corticosteroids. For patients that do not tolerate the infusion following these interventions, IXIFI should be discontinued.

During or following infusion, patients who have severe infusion-related hypersensitivity reactions should be discontinued from further IXIFI treatment. The management of severe infusion reactions should be dictated by the signs and symptoms of the reaction. Appropriate personnel and medication should be available to treat anaphylaxis if it occurs.

2.11 General Considerations and Instructions for Preparation and Administration

IXIFI is intended for use under the guidance and supervision of a physician. The reconstituted infusion solution should be prepared by a trained medical professional using aseptic technique by the following procedure:

1. Calculate the dose, total volume of reconstituted IXIFI solution required and the number of IXIFI vials needed. Each IXIFI vial contains 100 mg of the infliximab-qbtx antibody.
2. Reconstitute each IXIFI vial with 10 mL of Sterile Water for Injection, USP, using a syringe equipped with a 21-gauge or smaller needle as follows: Remove the flip-top from the vial and wipe the top with an alcohol swab. Insert the syringe needle into the vial through the center of the rubber stopper and direct the stream of Sterile Water for Injection, USP, to the glass wall of the vial. Gently swirl the solution by rotating the vial to dissolve the lyophilized powder. Avoid prolonged or vigorous agitation. DO NOT SHAKE. Foaming of the solution on reconstitution is not unusual. Allow the reconstituted solution to stand for 5 minutes. The reconstituted solution concentration is 10 mg/mL. The solution should be colorless to light brown and opalescent, and the solution may develop a few translucent particles as infliximab is a protein. Do not use if the lyophilized cake has not fully dissolved or if opaque particles, discoloration, or other foreign particles are present.
3. Dilute the total volume of the reconstituted IXIFI solution dose to 250 mL with sterile 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, by withdrawing a volume equal to the volume of reconstituted IXIFI from the 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, 250 mL bottle or bag. Do not dilute the reconstituted IXIFI solution with any other diluent. Slowly add the total volume of reconstituted IXIFI solution to the 250 mL infusion bottle or bag. Gently mix. The resulting infusion concentration should range between 0.4 mg/mL and 4 mg/mL.
4. The IXIFI infusion should begin within 3 hours of reconstitution and dilution. The infusion must be administered over a period of not less than 2 hours and must use an infusion set with an in-line, sterile, non-pyrogenic, low-protein-binding filter (pore size of 1.2 μ m or less). The vials do not contain antibacterial preservatives. Therefore, any unused portion of the infusion solution should not be stored for reuse.
5. No physical biochemical compatibility studies have been conducted to evaluate the co-administration of IXIFI with other agents. IXIFI should not be infused concomitantly in the same intravenous line with other agents.
6. Parenteral drug products should be inspected visually before and after reconstitution for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. If visibly opaque particles, discoloration or other foreign particulates are observed, the solution should not be used.

(2022年12月現在)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における 9.5 妊婦、9.6 授乳婦の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、オーストラリアの分類とは異なる。

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 α 特異的で動物実験が実施できないため）。また、マウス TNF α 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。

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年12月現在)	<p>Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Available data from published literature on the use of infliximab products during pregnancy have not reported a clear association with infliximab products and adverse pregnancy outcomes. Infliximab products cross the placenta and infants exposed in utero should not be administered live vaccines for at least 6 months after birth. In a development study conducted in mice using an analogous antibody, no evidence of maternal toxicity, embryotoxicity or teratogenicity was observed.</p> <p>All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. 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 risk 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><u>Fetal/Neonatal Adverse Reactions</u></p> <p>Infliximab products cross the placenta, and have been detected in the serum of infants up to 6 months following birth. Consequently, these infants may be at increased risk of infection, including disseminated infection which can become fatal. At least a six month waiting period following birth is recommended before the administration of live vaccines (e.g., BCG vaccine or other live vaccines, such as the rotavirus vaccine) to these infants. Cases of agranulocytosis in infants exposed in utero have also been reported.</p> <p><u>Data</u></p> <p><u>Animal Data</u></p> <p>Because infliximab products do not cross-react with TNFα in species other than humans and chimpanzees, animal reproduction studies have not been conducted with infliximab products. An embryofetal development study was conducted in pregnant mice using an analogous antibody that selectively inhibits the functional activity of mouse TNFα. This antibody, administered during the period of organogenesis on gestation day 6 and 12 at IV doses up to 40 mg/kg produced no</p>

	<p>evidence of maternal toxicity, embryotoxicity, or teratogenicity. Doses of 10 to 15 mg/kg in pharmacodynamic animal models with the anti-TNF analogous antibody produced maximal pharmacologic effectiveness</p> <p>Lactation <u>Risk Summary</u> Available information is insufficient to inform the amount of infliximab products present in human milk, and the effects on the breastfed infant. There are no data on the effects of infliximab products on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for an infliximab product and any potential adverse effects on the breastfed infant from infliximab products or from the underlying maternal condition.</p>
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	分類 : C (2022 年 12 月現在) <参考 : 分類の概要> C : Drugs 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.

(2) 小児等に関する情報

本邦における 9.7 小児等の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9.7 小児等

<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。

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2022年12月現在)</p>	<p>Pediatric Use The safety and effectiveness of infliximab products have been established in pediatric patients 6 to 17 years of age for induction and maintenance treatment of Crohn’s disease or ulcerative colitis. However, infliximab products have not been studied in children with Crohn’s disease or ulcerative colitis <6 years of age.</p> <p><u>Pediatric Crohn’s Disease</u> IXIFI is indicated for reducing signs and symptoms and inducing and maintaining clinical remission in pediatric patients with moderately to severely active Crohn’s disease who have had an inadequate response to conventional therapy. Infliximab has been studied only in combination with conventional immunosuppressive therapy in pediatric Crohn’s disease. The longer term (greater than 1 year) safety and effectiveness of infliximab products in pediatric Crohn’s disease patients have not been established in clinical trials.</p> <p><u>Pediatric Ulcerative Colitis</u> The safety and effectiveness of infliximab products for reducing signs and symptoms and inducing and maintaining clinical remission in pediatric patients aged 6 years and older with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response to conventional therapy are supported by evidence from adequate and well-controlled studies of infliximab in adults. Additional safety and pharmacokinetic data were collected in 60 pediatric patients aged 6 years and older. The effectiveness of infliximab in inducing and maintaining mucosal healing could not be 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. In the pediatric UC trial, 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 infliximab is used in combination with other immunosuppressants. The longer term (greater than 1 year) safety and effectiveness of infliximab products in pediatric ulcerative colitis patients have not been established in clinical trials.</p> <p><u>Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA)</u> The safety and efficacy of infliximab in patients with juvenile rheumatoid arthritis (JRA) were evaluated in a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study for 14 weeks,</p>

	<p>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 (≤ 0.2 mg/kg/day of prednisone or equivalent), NSAIDs, and/or disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) was permitted.</p> <p>Doses of 3 mg/kg infliximab or placebo were administered intravenously at Weeks 0, 2, and 6. Patients randomized to placebo crossed-over to receive 6 mg/kg infliximab 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 infliximab for up to 2 years in a companion extension study.</p> <p>The study failed to establish the efficacy of infliximab 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>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 infliximab 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 infliximab 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 infliximab 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 infliximab by rapid infusion (duration of less than 2 hours). Antibodies to infliximab developed in 38% (20/53) of patients who received 3 mg/kg infliximab 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 infliximab in combination with MTX experienced an infection over 52 weeks compared with 65% (37/57) of patients who received 6 mg/kg infliximab 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

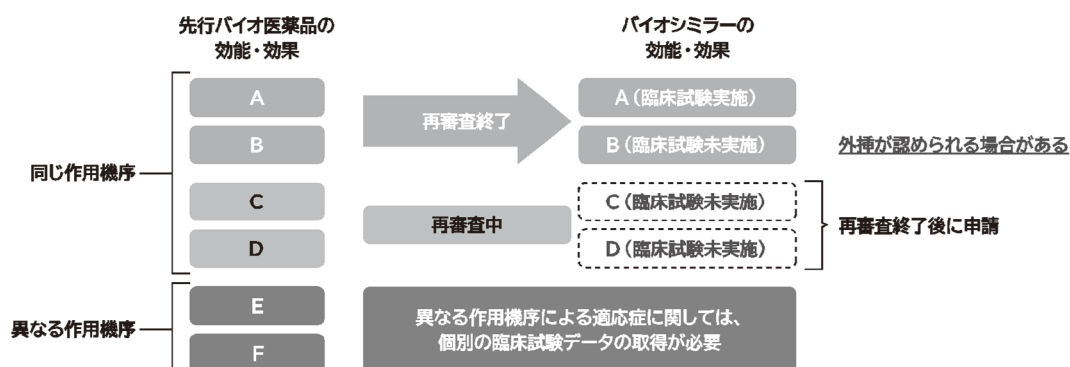
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

バイオシミラーの適応症、外挿の概念について³⁾

バイオシミラーの開発においては、先行バイオ医薬品が有するそれぞれの適応症に対し、臨床試験を実施することなく適応症を取得できる外挿という考え方がある。適応症の外挿にあたっては、先行バイオ医薬品との同等性/同質性を証明する試験データに加え、作用機序をはじめとして、適応症の外挿を可能とする科学的根拠を示す必要がある。また、目的とする適応症の再審査期間が終了している必要がある。それぞれの適応症の作用機序が異なる場合や作用機序が明確になっていない場合には、外挿は認められない。



品質特性の同等性/同質性評価試験¹⁾

本剤は品質特性の同等性/同質性評価試験において、標準製剤-JP 及び標準製剤-EU との同等性/同質性が確認された。評価結果の一部を以下に示す。

標準製剤-JP：レミケート®点滴静注用 100 [厚生労働省により承認されたインフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤]

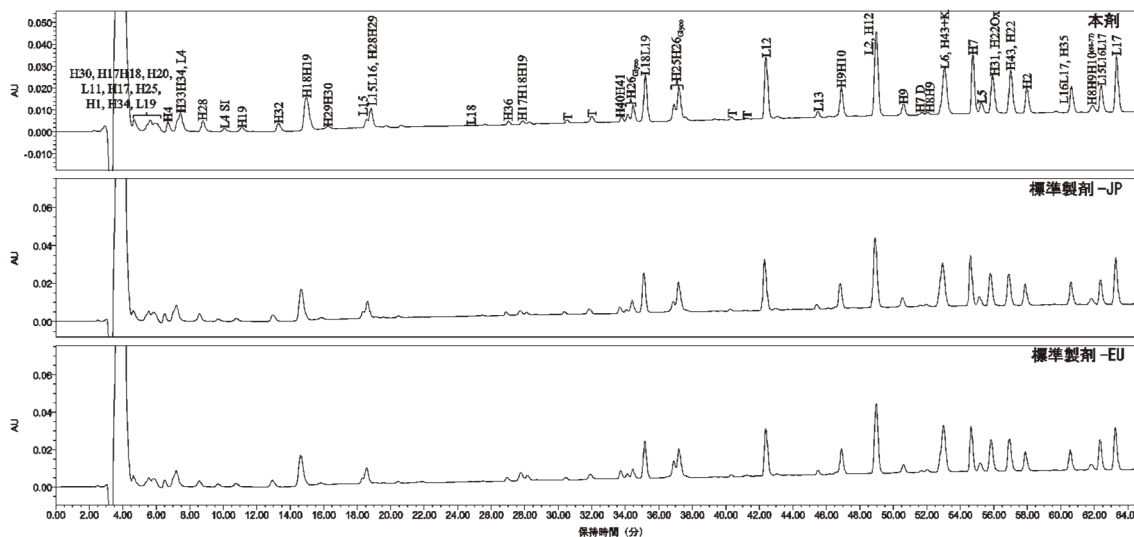
標準製剤-EU：Remicade® [EMA (欧州医薬品庁)により承認されたインフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤]

<試験結果>

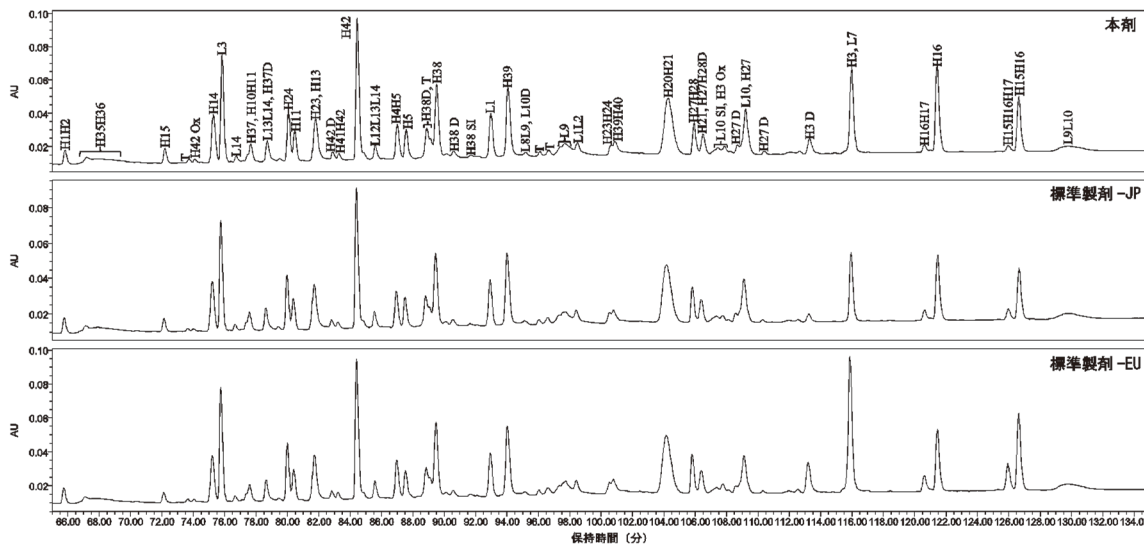
●ペプチドマップ

ペプチドマップ法により、本剤、標準製剤-JP及び標準製剤-EUのピークを分析した結果、ピークの溶出位置、ピーク形状及びピーク強度について一致することを確認した。また、その他の試験方法による解析した結果から、一次構造及び分子量について本剤と標準製剤-JP及び標準製剤-EUとの類似性が示された。

本剤、標準製剤-JP及び標準製剤-EUのペプチドマッププロファイル(0~65分)

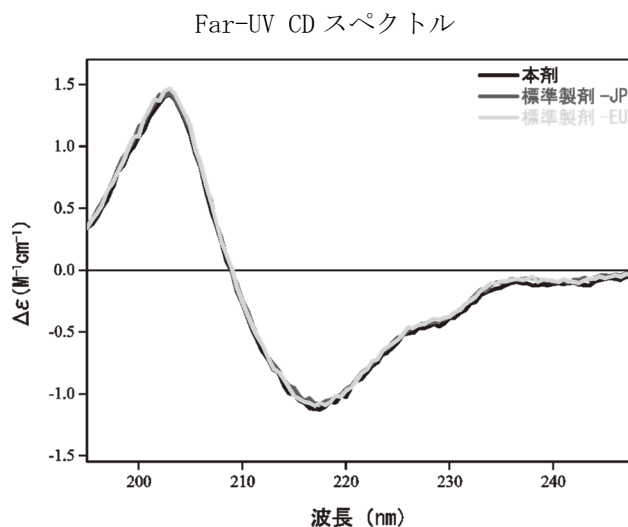


本剤、標準製剤-JP及び標準製剤-EUのペプチドマッププロファイル(65~130分)



●遠紫外領域における CD スペクトル (Far-UV CD)

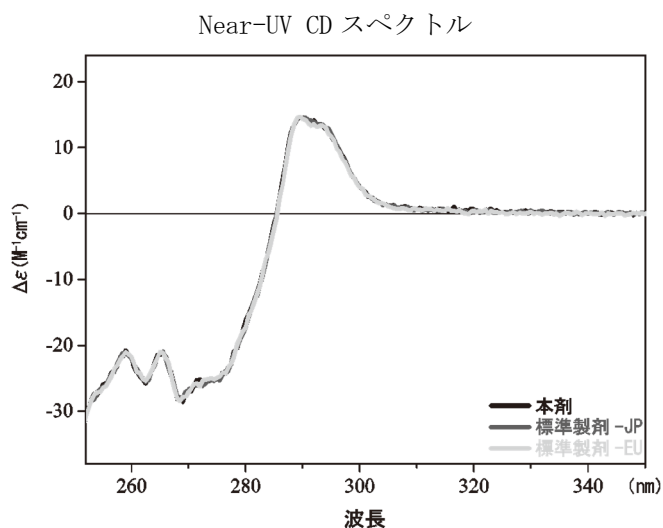
本剤、標準製剤-JP 及び標準製剤-EU の Far-UV CD スペクトルは波長 195~250nm の範囲でスペクトルはよく一致していたことから、本剤の二次構造について、標準製剤-JP 及び標準製剤-EU との類似性が示された。



CD 分光光度計を用いて 20℃でスペクトルを取得した。Y 軸は、タンパク質のペプチド結合に対するモル円偏光二色性を示す。

●近紫外領域における CD スペクトル (Near-UV CD)

本剤、標準製剤-JP 及び標準製剤-EU の Near-UV CD スペクトルは波長 250~350nm の範囲でスペクトルはよく一致していたことから、本剤の三次構造について、標準製剤-JP 及び標準製剤-EU との類似性が示された。



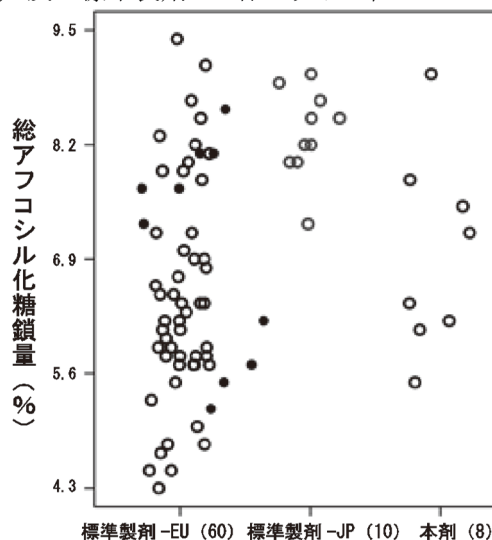
CD 分光光度計を用いて 20℃でスペクトルを取得した。Y 軸は、タンパク質のモル円偏光二色性を示す。

●糖鎖プロファイル

本剤、標準製剤-JP 及び標準製剤-EU の複数ロット試料の総アフコシル化糖鎖量は平均値が同等で範囲が重複していたことから、本剤の総アフコシル化糖鎖（%）について、標準製剤-JP 及び標準製剤-EU との類似性が示された。

アフコシル化糖鎖：G0, Man5, G1a, G1b, G2 及び G0 minus GlcNAc

本剤、標準製剤-JP 及び標準製剤-EU 各ロットの総アフコシル化糖鎖量（%）



標準製剤-EU (60 ロット)、標準製剤-JP (10 ロット)、本剤 (原薬 8 バッチ)
黒丸 (●) は、臨床試験で使用されたロットを表す。

本剤、標準製剤-JP 及び標準製剤-EU の総アフコシル化糖鎖量（%）

試料	ロット数	平均値	標準偏差	変動係数(%)	最小値	最大値
本剤	8	7.0	1.13	16.27	5.5	9.0
標準製剤-JP	10	8.3	0.50	6.04	7.3	9.0
標準製剤-EU	60	6.6	1.25	18.99	4.3	9.4

製品情報の参照先

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

最新の添付文書、患者向医薬品ガイド、インタビューフォームなどに加え、追加のリスク最小化活動として作成されている資材（医療従事者向け資材：インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「ファイザー」適正使用ガイド）を掲載

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品情報検索ページ：

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/> より検索

最新の医療従事者向け資材、患者向け資材の資材請求

ファイザーメディカルインフォメーション：

<https://www.pfizermedicalinformation.jp> 「資材請求」より検索（一部利用に会員登録が必要）

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

