

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
インフリキシマブBS点滴静注用100mg「日医工」
インフリキシマブ(遺伝子組換え)[インフリキシマブ後続2]製剤
Infliximab BS for I.V. Infusion 100mg “Nichiiko”

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2] 100mg含有
一般名	和名：インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続2] 洋名：Infliximab (Genetical Recombination) [Infliximab Biosimilar 2]
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	承認年月日：2017年9月27日 薬価基準収載：2017年11月29日 発売年月日：2017年11月29日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社 プロモーション提携：ゼリア新薬工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-215-071 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/

本IFは2020年10月改訂（第2版，効能変更）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。

IF 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

(<https://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	VII. 薬物動態に関する項目	42
1. 開発の経緯.....	1	1. 血中濃度の推移.....	42
2. 製品の治療学的特性.....	2	2. 薬物速度論的パラメータ.....	53
3. 製品の製剤学的特性.....	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	53
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	4. 吸収.....	53
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	3	5. 分布.....	53
6. RMP の概要.....	3	6. 代謝.....	54
II. 名称に関する項目	4	7. 排泄.....	54
1. 販売名.....	4	8. トランスポーターに関する情報.....	54
2. 一般名.....	4	9. 透析等による除去率.....	54
3. 構造式又は示性式.....	4	10. 特定の背景を有する患者.....	55
4. 分子式及び分子量.....	4	11. その他.....	56
5. 化学名（命名法）.....	5	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	57
6. 慣用名，別名，略号，記号番号.....	5	1. 警告内容とその理由.....	57
III. 有効成分に関する項目	6	2. 禁忌内容とその理由.....	59
1. 物理化学的性質.....	6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由...59	
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由...59	
3. 有効成分の確認試験法，定量法.....	6	5. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法60	
IV. 製剤に関する項目	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....61	
1. 剤形.....	7	7. 相互作用.....	64
2. 製剤の組成.....	7	8. 副作用.....	64
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	69
4. 力価.....	7	10. 過量投与.....	69
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	7	11. 適用上の注意.....	69
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	8	12. その他の注意.....	70
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	8	IX. 非臨床試験に関する項目	73
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	8	1. 薬理試験.....	73
9. 溶出性.....	8	2. 毒性試験.....	73
10. 容器・包装.....	9	X. 管理的事項に関する項目	74
11. 別途提供される資材類.....	9	1. 規制区分.....	74
12. その他.....	9	2. 有効期間.....	74
V. 治療に関する項目	10	3. 包装状態での貯法.....	74
1. 効能又は効果.....	10	4. 取扱い上の注意点.....	74
2. 効能又は効果に関連する注意.....	10	5. 患者向け資材.....	74
3. 用法及び用量.....	11	6. 同一成分・同効薬.....	74
4. 用法及び用量に関連する注意.....	12	7. 国際誕生年月日.....	74
5. 臨床成績.....	14	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.....	74
VI. 薬効薬理に関する項目	35	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.....	75
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群... 35			
2. 薬理作用.....	35		

略語表

10.	再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容.....	77
11.	再審査期間	78
12.	投与期間制限医薬品に関する情報	78
13.	各種コード	78
14.	保険給付上の注意	78
X I .	文献	79
1.	引用文献	79
2.	その他の参考文献.....	79
X II .	参考資料	80
1.	主な外国での発売状況.....	80
2.	海外における臨床支援情報	80
X III .	備考	81
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.....	81
2.	その他の関連資料.....	81

略語	略語内容
RA	rheumatoid arthritis 関節リウマチ
TNF α	tumor necrosis factor alpha 腫瘍壊死因子 α
ADCC	antibody-dependent cellular cytotoxicity 抗体依存性細胞障害
CDC	complement-dependent cytotoxicity 補体依存性細胞障害
ACR	American College of Rheumatology 米国リウマチ学会
DAS	Disease Activity Score 疾患活動性
CRP	C-reactive protein C反応性蛋白
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate 赤血球沈降速度

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

インフリキシマブは、米国で開発され、日本においては、2002年5月にクローン病治療薬としてレミケード点滴静注用 100 が発売された。その後、RA、乾癬、潰瘍性大腸炎などの効能又は効果を取得している。

インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「日医工」は Arogen Inc. (本社：韓国デジョン) によりインフリキシマブ製剤のバイオ後続品として創製され、日本において日医工株式会社及びヤクハン製薬株式会社が共同で開発を行った。

本剤は、レミケード点滴静注用 100 と比較し、品質試験及び非臨床試験において高い類似性が認められたこと、国内の健康成人を対象とした単回投与試験において、薬物動態の同等性が確認されたこと、国内の RA 患者を対象とした第Ⅲ相試験において、同等の有効性と同等な安全性プロファイルを有していることが示されたことから、2015年9月、レミケード点滴静注用 100 の効能又は効果のうち、再審査期間が満了しているものを効能又は効果として製造販売承認申請を行った。

2017年9月27日にインフリキシマブ (遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続 2] として承認を取得し、2017年11月29日に販売を開始した。

取得した効能又は効果、用法及び用量は下記の通りである。

承認年月日	効能又は効果	用法及び用量
承認時 2017年 9月27日	既存治療で効果不十分な下記疾患 ○関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む) ○尋常性乾癬, 関節症性乾癬, 膿疱性乾癬, 乾癬性紅皮症 ○次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る) 中等度から重度の活動期にある患者 外瘻を有する患者 ○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療 (既存治療で効果不十分な場合に限る)	<関節リウマチ> 通常投与量, 投与間隔 効果不十分又は効果が減弱した場合の投与量の増量や投与間隔の短縮 <乾癬> 通常投与量, 投与間隔 <クローン病> 通常投与量, 投与間隔 効果が減弱した場合の投与量の増量 <潰瘍性大腸炎> 通常投与量, 投与間隔
2018年 6月20日 追加	—	<乾癬> 効果不十分又は効果が減弱した場合の投与量の増量や投与間隔の短縮 <クローン病> 効果が減弱した場合の投与間隔の短縮
2020年 4月22日 追加	既存治療で効果不十分な下記疾患 ○ベーチェット病による難治性網膜ブドウ膜炎	<ベーチェット病による難治性網膜ブドウ膜炎> 通常投与量, 投与間隔
2020年 10月23日 追加	既存治療で効果不十分な下記疾患 ○強直性脊椎炎	<強直性脊椎炎> 通常投与量, 投与間隔

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

なお、レミケード点滴静注用 100 が有する「腸管型ベーチェット病，神経型ベーチェット病，血管型ベーチェット病」及び「川崎病の急性期」に対する効能又は効果は取得していない。

2. 製品の治療学的特性

- (1) インフリキシマブのバイオ後続品で，1 バイアルあたりインフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続 2] を 100mg 含む凍結乾燥注射剤である。
- (2) *In vitro* 試験及びマウス試験において，レミケード点滴静注用 100 と同様に，ヒト TNF α に特異的に高い親和性で結合し，TNF α の生物活性を抑制することが確認された。
 （「VI.2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (3) 健康成人男性を対象とした国内臨床薬物動態試験（単回静脈内投与）においてレミケード点滴静注用 100 と薬物動態学的に同等であることが示された。
 （「VII.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）
- (4) 関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において，レミケード点滴静注用 100 と同等の有効性と同様な安全性プロファイルを示すことが確認された。
 （「V.5. (4) 検証的試験」の項参照）
- (5) 国内で実施された関節リウマチ患者を対象とした臨床試験において，本剤が投与された 228 例中，副作用は 101 例（44.3%）に認められた。（承認時）
 なお，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. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 先行バイオ医薬品とアミノ酸配列（一次構造）及びジスルフィド結合（S-S）の位置が同一である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料， 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル，参照先
RMP	有	（「I.6. RMP」の項参照）
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	有	医療従事者向け資料：適正使用ガイド （「XⅢ. 備考」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。（「I.6. RMP の概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
重篤な感染症（肺炎、ニューモシステイス肺炎、敗血症、日和見感染を含む） 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	小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現 悪性腫瘍 腸狭窄症、腸閉塞（クローン病）	該当なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下での関節リウマチ患者における有効性の情報収集 使用実態下でのクローン病患者及び潰瘍性大腸炎患者における有効性の情報収集 使用実態下での乾癬患者における有効性の情報収集		

↓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

医薬品安全性監視計画の概要	リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動	通常のリスク最小化活動
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の情報を収集、評価	添付文書による情報提供 患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
関節リウマチを対象とした使用成績調査 クローン病及び潰瘍性大腸炎を対象とした長期の特定使用成績調査 乾癬を対象とした長期の特定使用成績調査	適正使用に関する納入前の確実な情報提供 医療関係者向け資材の作成と提供 初回納品前の医療機関に対する調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要	
関節リウマチを対象とした使用成績調査 クローン病及び潰瘍性大腸炎を対象とした長期の特定使用成績調査 乾癬を対象とした長期の特定使用成績調査	

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 「日医工」

(2) 洋名

Infliximab BS for I.V. Infusion 100mg “Nichiiko”

(3) 名称の由来

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

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続 2]（JAN）

(2) 洋名（命名法）

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

Infliximab (INN)

(3) ステム（stem）

モノクローナル抗体（キメラ型）：-mab（-ximab）

3. 構造式又は示性式

マウス抗ヒト TNF α モノクローナル抗体の可変部及びヒト IgG1 の定常部からなるキメラモノクローナル抗体

アミノ酸及びジスルフィド結合

H 鎖 N³⁰⁰：糖鎖結合

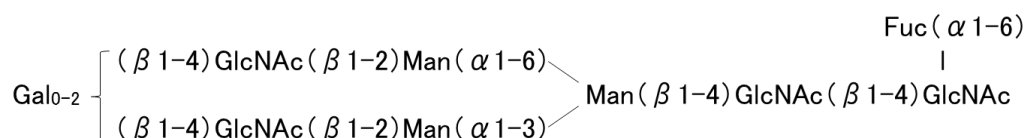
H 鎖 K⁴⁵⁰：部分的プロセッシング

L 鎖 Cys²³-L 鎖 Cys⁸⁸, L 鎖 Cys¹³⁴-L 鎖 Cys¹⁹⁴, H 鎖 Cys²²-H 鎖 Cys⁹⁸, H 鎖 Cys¹⁴⁷-H 鎖 Cys²⁰³,

H 鎖 Cys²⁶⁴-H 鎖 Cys³²⁴, H 鎖 Cys³⁷⁰-H 鎖 Cys⁴²⁸, 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

主な糖鎖構造



4. 分子式及び分子量

H 鎖：C₂₂₀₃H₃₄₀₃N₅₈₅O₆₈₂S₁₆

L 鎖：C₁₀₂₈H₁₅₈₃N₂₇₉O₃₃₇S₆

分子量：約 149,000

5. 化学名（命名法）

本質：インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続 2] は、遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト腫瘍壊死因子 α モノクローナル抗体の可変部及びヒト IgG1 定常部からなる。インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続 2] は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続 2] は、450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ 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

治験番号：NI-071

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄色の澄明又は乳白光を呈する液体である。

(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：6.9～7.5

2. 有効成分の各種条件下における安定性

原薬を-40℃で保存したとき 60 ヶ月安定である。

3. 有効成分の確認試験法，定量法

(1) 確認試験法

- 1) SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動
- 2) ペプチドマップ

(2) 定量法

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

用時溶解（凍結乾燥）して用いる注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

剤形・性状：白色の塊又は粉末（凍結乾燥ケーキ）

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH	6.9～7.5（日局注射用水 10mL に溶解）
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	0.5～0.7（日局注射用水 10mL に溶解）

(5) その他

窒素置換

バイアル内は陰圧である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分	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 2] 100mg
添加剤	1 バイアル中 精製白糖：500mg，ポリソルベート 80：0.5mg，リン酸二水素ナトリウム： 2.65mg，リン酸水素二ナトリウム二水和物：5.89mg

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

半透明の微粒子

6. 製剤の各種条件下における安定性

安定性試験¹⁾

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	5±3℃	20mL 無色 ガラスバイアル	60 ヶ月	規格内	
加速試験	25±2℃, 60±5%RH		12 ヶ月	規格内	
苛酷試験	熱		50±2℃, 60±5%RH	6 ヶ月	規格内
	光		積算照度 120 万 Lx・hr	—	規格内

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

7. 調製法及び溶解後の安定性

(1) 調製法

(「VIII.11. 適用上の注意」，「X III.2. その他の関連資料」の項参照)

(2) 溶解後の安定性²⁾

本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。
試験方法等が確立していない内容も含まれており，あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。

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

試験項目：溶状，確認試験，pH，純度試験，定量法，生物活性

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

コアリング防止のため, 針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

(2) 包装

100mg×1 バイアル (20mL 容器)

(3) 予備容量

(「IV.10. (2) 包装」の項参照)

(4) 容器の材質

バイアル : ホウケイ酸ガラス

ゴム栓 : 塩化ブチル

キャップ : アルミキャップ

外箱 : 紙箱

11. 別途提供される資材類

(「X III.2. その他の関連資料」の項参照)

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

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）

【解説】

関節リウマチ，乾癬，潰瘍性大腸炎及びクローン病のいずれの疾患においても病態形成に TNF α が関与していると考えられており，本剤は品質試験，非臨床試験において，TNF α 活性を抑える薬理作用が TNF α 阻害剤であるレミケード点滴静注用 100 と同等であることを確認している。更に臨床試験においても関節リウマチに対する有効性がレミケード点滴静注用 100 と同等であることを判断している。

以上の結果を基に，本剤の目標とする効能又は効果として，レミケード点滴静注用 100 の再審査期間の終了している効能又は効果を適応症に設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

<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。

5. 効能又は効果に関連する注意（続き）

<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】

品質試験、非臨床試験及び臨床試験等の種々の検討により、本剤はレミケード点滴静注用 100 と同等性/同質性を有すると判断し、レミケード点滴静注用 100 の再審査期間が満了している効能又は効果を目標とする適応症としたことから、レミケード点滴静注用 100 と同様の効能又は効果に関連する使用上の注意を設定した。

3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

<関節リウマチ>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続2]として、体重 1kg 当たり 3mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1 回の体重 1kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。

<ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続2]として、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。

<乾癬>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続2]として、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は患者の状態に応じて段階的に行う。1 回の体重 1kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。

(1) 用法及び用量の解説 (続き)

<強直性脊椎炎>

通常、インフリキシマブ (遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続 2] として、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 6~8 週間の間隔で投与を行うこと。

<クローン病>

通常、インフリキシマブ (遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続 2] として、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果が減弱した場合には、投与量の増量又は投与間隔の短縮が可能である。投与量を増量する場合は、体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。投与間隔を短縮する場合は、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし、最短 4 週間の間隔で投与することができる。

<潰瘍性大腸炎>

通常、インフリキシマブ (遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続 2] として、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

薬理試験として実施した TNF α の関与する生物活性試験 (TNF α に対する中和活性, TNF α 産生細胞に対する ADCC 活性, CDC 活性等) において、本剤とレミケード点滴静注用 100 の薬理作用は同等であることが示唆された。また、非臨床試験から毒性、薬物動態は同等であることが示唆された。さらに本剤の臨床試験の結果から、健常人における本剤とレミケード点滴静注用 100 の薬物動態の同等性、並びに関節リウマチ患者における本剤とレミケード点滴静注用 100 の有効性の同等性が示され、安全性においてもレミケード点滴静注用 100 以上の懸念事項は認められなかった。

以上のことから、本剤の用法及び用量がレミケード点滴静注用 100 と同一であれば、レミケード点滴静注用 100 と同等の安全性及び有効性を示すと考えた。従って申請した全ての効能又は効果についてレミケード点滴静注用 100 と同一の用法及び用量を設定した。

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. 用法及び用量に関連する注意（続き）

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³⁾。

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】

本剤の用法・用量が先行バイオ医薬品と同一であれば，先行バイオ医薬品と同等の有効性・安全性を示すと考えた。従って先行バイオ医薬品と同一の用法・用量に関連する使用上の注意を設定した。

5. 臨床成績

<インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「日医工」 >

(1) 臨床データパッケージ

試験名	試験デザイン	目的	対象	概要	分類
国内第 I 相試験 (NI071C1)	単一施設, ランダム化, 二重盲検, 反復投与, 並行群間比較, 第 I 相試験	<u>主要目的</u> 本剤 3mg/kg を 3 回投与したときの安全性について、レミケード点滴静注用 100 を対照として検討する。 <u>副次目的</u> 本剤の有効性及び薬物動態について、レミケード点滴静注用 100 を対照として検討する。	RA 患者 14 例 本剤群：8 例 対照群：6 例	本剤又はレミケード点滴静注用 100 3mg/kg を 1 日、2 週、6 週の計 3 回、静脈内投与	評価資料
国内臨床薬物動態試験 (071A1)	単一施設, ランダム化, オープン, 単回投与, 並行群間比較, 第 I 相試験	<u>主要目的</u> 本剤とレミケード点滴静注用 100 との薬物動態の同等性を検討する。 <u>副次目的</u> 本剤の安全性について、レミケード点滴静注用 100 を対照として検討する。	健康成人男性 96 例 本剤群：48 例 対照群：48 例	本剤又はレミケード点滴静注用 100 3mg/kg を 1 回、静脈内投与	評価資料
国内第 III 相試験 (NI071F1)	第 I 期 (ランダム化から 30 週の投与前まで) 多施設共同, ランダム化, 二重盲検, 実薬対照, 並行群間比較, 第 III 相試験	<u>主要目的</u> 本剤とレミケード点滴静注用 100 の有効性について、同等性/同質性を検討する。 <u>副次目的</u> 本剤の安全性についてレミケード点滴静注用 100 を対照として検討する。 また、本剤を 1 年間 (54 週間) 投与したときの安全性を評価する。	RA 患者 242 例 本剤群：126 例 対照群：116 例	本剤又はレミケード点滴静注用 100 3mg/kg を 1 日、2 週、6 週、14 週、14 週以降は原則 8 週間隔で 30 週まで静脈内投与 (14 週以降に増量する場合、投与量の上限は、投与間隔が 8 週間であれば 10mg/kg、4 週間であれば 6 mg/kg)	評価資料
	第 II 期 (ランダム化後 30 週の投与以降) 多施設共同, オープン, 第 III 相試験		RA 患者 242 例 継続投与群：126 例 切替投与群：116 例		

(2) 臨床薬理試験

1) 免疫原生試験

① 国内臨床薬物動態試験における抗薬物抗体陽性率及び中和抗体発現状況⁴⁾

日本人健康成人男性被験者を対象とした国内臨床薬物動態試験において、本剤又はレミケード点滴静注用 100 3mg/kg を単回静脈内投与した 96 例（各群 48 例）を対象に免疫原性を評価した。その結果、両群ともに時間の経過に伴い抗薬物抗体陽性率が上昇する傾向が認められた。

抗薬物抗体陽性率及び中和抗体発現状況

(症例数/対象症例数)		本剤群	レミケード点滴 静注用 100 群
投与後 4 週	抗薬物抗体陽性率	8.3% (4/48)	4.2% (2/48)
	うち中和抗体発現症例数	3/4	1/2
投与後 8 週	抗薬物抗体陽性率	25.0% (12/48)	14.6% (7/48)
	うち中和抗体発現症例数	9/12	7/7

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

② 国内第Ⅲ相試験における抗薬物抗体陽性率及び中和抗体発現状況⁵⁾

日本人関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅲ相試験における、本剤又はレミケード点滴静注用 100 を投与した患者の抗薬物抗体陽性率及び中和抗体発現症例数は以下に示す通りであった。

各測定時点における抗薬物抗体陽性率及び中和抗体発現状況

(症例数/対象症例数)		本剤群 又は継続投与群	レミケード点滴 静注用 100 群 又は切替投与群
投与前	抗薬物抗体陽性率	4.0% (5/126)	6.0% (7/116)
	うち中和抗体発現症例数	2/5	0/7
投与後 14 週	抗薬物抗体陽性率	25.6% (31/121)	18.3% (20/109)
	うち中和抗体発現症例数	28/31	15/20
投与後 30 週	抗薬物抗体陽性率	22.0% (24/109)	18.6% (19/102)
	うち中和抗体発現症例数	23/24	17/19
投与後 54 週	抗薬物抗体陽性率	17.2% (17/99)	22.8% (21/92)
	うち中和抗体発現症例数	16/17	19/21
最終測定時 (投与後 54 週又は 治験中止時)	抗薬物抗体陽性率	28.6% (36/126)	30.4% (35/115 [*])
	うち中和抗体発現症例数	34/36	33/35

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

※：30 週時の来院後、急性白血病を発症した 1 症例が転院のため、治験中止時の検査が実施されなかった。

(3) 用量反応探索試験

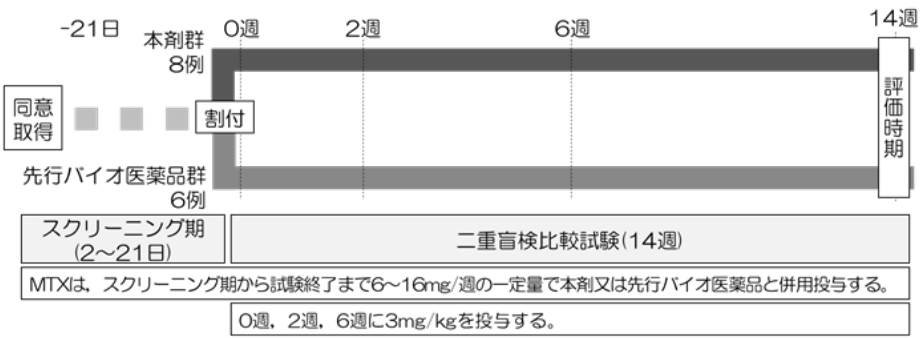
該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内第 I 相試験 (NI071C1) ⑥

試験デザイン	単一施設, ランダム化, 二重盲検, 反復投与, 並行群間比較, 第 I 相試験
目的	<p>【主要目的】 メトトレキサート (MTX) に対して効果不十分な関節リウマチ (RA) 患者を対象に本剤 3mg/kg を 3 回投与したときの安全性について, レミケード点滴静注用 100 を対照として検討する。</p> <p>【副次目的】 本剤の有効性及び薬物動態について, レミケード点滴静注用 100 を対照として検討する。</p>
対象	RA と診断された 20~75 歳の日本人患者 14 例 (有効性解析対象集団: 本剤 8 例, レミケード点滴静注用 100 6 例及び安全性解析対象集団: 本剤 8 例, レミケード点滴静注用 100 6 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・米国リウマチ学会 (ACR) の分類基準 (1987 年改訂) に従い, RA と診断された患者 ・20 歳以上 75 歳以下の日本人患者 ・スクリーニング来院の 3 ヶ月以上前から 6mg/週以上の MTX 治療を受け, 忍容性に問題がなく, スクリーニング来院の 4 週間以上前から MTX6~16mg/週の一定用量で治療を受けていた患者 ・腫脹関節数が 6 ヶ所以上かつ圧痛関節数が 6 ヶ所以上ある患者 ・以下の 3 項目のいずれかを満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> ◇C-反応性蛋白 (CRP) が 2.0mg/dL 以上, 又は赤血球沈降速度 (ESR) が 28mm/hr 以上 ◇手指の X 線検査又は MRI 検査により進行性の骨びらんがある ◇DAS28-ESR が 3.2 (moderate activity) 以上
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・慢性又は再発性の感染性疾患 (気管支拡張症, 副鼻腔炎等), 重篤な感染症 (肝炎, 肺炎, 敗血症等), 脱髄性疾患 (多発性硬化症等), うっ血性心不全, リンパ増殖性疾患, 骨髄異形性症候群, 悪性腫瘍, 間質性肺疾患のいずれかを既往又は合併している患者 ・活動性結核, 潜伏性結核, 又は結核の既往歴を有する患者 ・RA 機能障害度分類 ClassIV の患者 ・重度又はコントロール不良の糖尿病を有する患者 ・SLE 様症候群を合併し, かつ抗二本鎖 DNA 抗体 (抗 dsDNA 抗体) が陽性である患者 ・その他, 治験責任医師又は治験分担医師が本試験に参加するのに適当でないと判断した患者

<p>試験方法</p>	<p>スクリーニング期間の後、本剤又はレミケード点滴静注用 100 3mg/kg を 0 週、2 週、6 週に静脈内投与し、投与後 14 週まで評価及び観察を行った。</p>  <p>※先行バイオ医薬品：レミケード点滴静注用 100</p>
<p>主な評価項目</p>	<p><有効性> ・ DAS28-ESR, DAS28-CRP 等</p> <p><安全性> ・ 有害事象, 臨床検査, バイタルサイン, 12 誘導心電図, 免疫原性評価 (抗薬物抗体の有無)</p>
<p>結果</p>	<p><安全性> 有害事象は本剤群の 8 例中 3 例 (37.5%) 及びレミケード点滴静注用 100 群の 6 例中 2 例 (33.3%) に認められた。副作用は、本剤群の 1 例 (12.5%) 及びレミケード点滴静注用 100 の 2 例 (33.3%) に認められた。本剤群の 1 例では大腸炎が報告され、レミケード点滴静注用 100 群の 1 例では腎盂腎炎及び敗血症が、別の 1 例ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が報告された。重篤な副作用は、本剤群で認められなかったが、レミケード点滴静注用 100 群の 1 例で、腎盂腎炎及び敗血症が認められた。投与中止に至った副作用は認められなかった。</p> <p><有効性> 1) DAS28-ESR 投与 14 週時点における DAS28-ESR のベースラインからの変化量の平均値は、本剤群で-2.21, レミケード点滴静注用 100 群で-2.19 であり、両群間で明らかな違いは認められなかった。</p> <p>2) DAS28-CRP 投与 14 週時点における DAS28-CRP のベースラインからの変化量の平均値は、本剤群で-2.09, レミケード点滴静注用 100 群で-2.22 であり、両群間で明らかな違いは認められなかった。</p> <p><薬物動態> (「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度 2) 反復投与 ①国内第 I 相試験」の項参照)</p>

②国内第Ⅲ相試験 (NI071F1) 5)

試験デザイン	多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較試験
目的	<p>【主要目的】 メトトレキサート (MTX) に対して効果不十分な関節リウマチ (RA) 患者を対象に，本剤の有効性について，同等性/同質性を検討する。</p> <p>【副次目的】 本剤の安全性について，レミケード点滴静注用 100 を対照として比較検討する。本剤の 1 年間 (54 週間) の長期投与時の安全性を評価する。</p>
対象	<p>米国リウマチ学会 (ACR) 及び欧州リウマチ学会 (EULAR) の RA 分類基準 (ACR/EULAR 2010) で RA と診断されており，かつ MTX (上限 16mg/週) が 12 週間投与され，直前 4 週間は 6mg/週以上一定量にて投与されている 20～75 歳の日本人患者 242 例</p> <p>(有効性解析対象集団 (mITT) : 本剤 123 例，レミケード点滴静注用 100 111 例及び安全性解析対象集団 : 本剤 126 例，レミケード点滴静注用 100 116 例)</p>
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・米国リウマチ学会 (ACR) 及び欧州リウマチ学会 (EULAR) の RA 新診断基準 (ACR/EULAR 2010) で RA と診断された患者 ・20 歳以上 75 歳以下の日本人患者 ・スクリーニング来院の 3 ヶ月前から MTX 治療を受け，スクリーニング来院の 4 週間前から MTX 6～16mg/週の一定用量で治療を受けていた患者 ・腫脹関節数が 6 ヶ所以上又は圧痛関節数が 6 ヶ所以上ある患者 ・赤血球沈降速度 (ESR) が 28mm/hr 以上ある患者 ・DAS28-ESR が 3.2 (moderate activity) 以上ある患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・慢性又は再発性の感染性疾患 (気管支拡張症，副鼻腔炎等)，脱髄性疾患 (多発性硬化症等)，うっ血性心不全，リンパ増殖性疾患，骨髄異形性症候群，悪性腫瘍，間質性肺のいずれかを既往又は合併している患者 ・RA 機能障害度分類 Class IV の患者 ・活動性結核，潜伏性結核又は結核の既往歴を有する患者 ・RA 及びシェーグレン症候群以外の他の膠原病や炎症関節疾患の既往を有する又は合併している患者 ・重度又はコントロール不良の糖尿病を有する患者 ・その他，治験責任医師又は治験分担医師が本試験に参加するのに適当でないと判断した患者
試験方法	<p>1～4 週間のスクリーニング期間の後，本剤又はレミケード点滴静注用 100 を下記の方法にて点滴静注した。また，スクリーニング期に使用していた MTX は，試験期間中も同一の用法及び用量で投与を継続した (安全性上の理由による減量は可)。</p> <p>同意取得: -4週</p> <p>割付: 0週</p> <p>本剤群 126例</p> <p>レミケード点滴静注用100群 116例</p> <p>スクリーニング期 (1～4週)</p> <p>第Ⅰ期: 二重盲検比較試験 (30週)</p> <p>第Ⅱ期: オープン試験 (24週)</p> <p>主要評価時期: 0週～54週</p> <p>継続投与群 (本剤→本剤)</p> <p>切替投与群 (レミケード点滴静注用100→本剤)</p> <p>MTXは，スクリーニング期から試験終了まで6～16mg/週の一定量で本剤又はレミケード点滴静注用100と併用投与する。</p> <p>0週，2週，6週に 3mg/kgを投与する。</p> <p>原則8週間間隔で3mg/kgを投与する。なお，効果が減弱した場合には，投与量の増量や投与間隔の短縮を可能とする。投与量の増量は段階的に行い，1回の体重1kg当たりの投与量の上限は，8週間間隔の投与であれば10mg，4週間間隔の投与であれば6mgとする。</p>

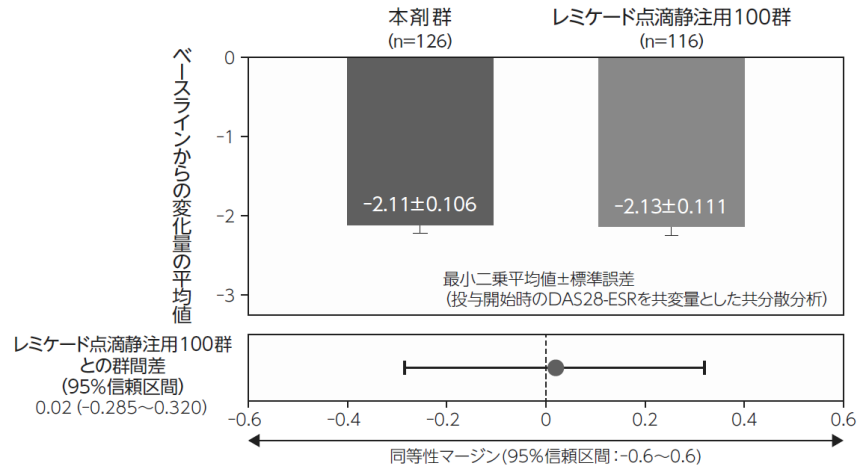
	安全性解析対象集団			
	項目	本剤群 又は継続投与群 (n=126)	レミケード点滴静注用 100 群 又は切替投与群 (n=116)	
患者背景	年齢 [歳] ^{※1}	54.0±12.0	53.7±11.9	
	性別 ^{※2}	男性	18 (14.3)	20 (17.2)
		女性	108 (85.7)	96 (82.8)
	体重 [kg] ^{※1}	54.40±9.69	57.96±12.37	
	MTX 投与量 [mg/週] ^{※1}	9.4±2.8	9.9±2.7	
	ステロイド投与症例 ^{※2}	51 (40.5)	42 (36.2)	
	プレドニゾロン 投与症例 ^{※2}	47 (37.3)	38 (32.8)	
	投与量 [mg/日] ^{※1}	4.40±2.07	4.89±2.09	
	メチルプレドニゾロン 投与症例 ^{※2}	4 (3.2)	4 (3.4)	
	投与量 [mg/日] ^{※1}	2.5±1.0	3.0±1.2	
	DAS28-ESR ^{※1}	6.12±0.85	5.98±0.78	
	DAS28-CRP ^{※1}	5.28±0.93	5.13±0.92	
	28 関節における圧痛関節数 ^{※1}	10.2±5.4	10.0±5.2	
	68 関節における圧痛関節数 ^{※1}	15.7±9.2	14.4±7.0	
	28 関節における腫脹関節数 ^{※1}	10.1±4.8	9.4±4.4	
	66 関節における腫脹関節数 ^{※1}	14.1±7.3	12.6±5.5	
	患者による疼痛評価－VAS [mm] ^{※1}	59.1±24.3	57.2±24.8	
	患者全般活動性評価－VAS [mm] ^{※1}	57.3±24.6	55.1±24.6	
	医師による全般活動性評価－VAS [mm] ^{※1}	61.3±18.3	57.7±19.5	
	身体機能評価 (MHAQ)	0.64±0.54	0.54±0.51	
	ESR [mm/hr] ^{※1}	52.2±21.8	48.6±21.8	
	CRP [mg/dL] ^{※1}	1.927±1.934	1.802±2.497	
	RA の罹患期間 ^{※2}	3 年未満	61 (48.4)	63 (54.3)
		3 年以上 10 年未満	39 (31.0)	32 (27.6)
		10 年以上	26 (20.6)	21 (18.1)
	RA 機能障害分類 ^{※2}	Class I	23 (18.3)	22 (19.0)
		Class II	90 (71.4)	83 (71.6)
		Class III	13 (10.3)	11 (9.5)
	※1：平均値±標準偏差	※2：n (%)		
主な評価項目	<有効性>			
	主要評価項目			
	・投与開始 14 週時点の DAS28-ESR のベースラインからの変化量			
	副次評価項目			
	第 I 期：			
・投与開始 30 週時点の DAS28-ESR のベースラインからの変化量				
・投与開始 14 週，30 週時点の DAS28-CRP のベースラインからの変化量				
・投与開始 14 週，30 週時点の ACR 達成率 (ACR20, ACR50, ACR70)				
・ACR コアセット				
第 II 期：				
・投与開始 54 週時点の DAS28-ESR/DAS28-CRP のベースラインからの変化量				
・投与開始 54 週時点の ACR 達成率 (ACR20, ACR50, ACR70)				
・ACR コアセット				
その他の評価項目				
・DAS28-ESR スコアの推移 等				

<p>主な評価項目</p>	<p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12誘導心電図，免疫原性評価（抗薬物抗体の有無） 									
<p>解析方法</p>	<p><解析対象集団></p> <p>有効性解析対象集団</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ mITT (modified intent-to-treat) 集団：ITT 集団のうち，評価可能な主要評価項目が得られた患者の集団* ・ ITT (intent-to-treat) 集団：ランダムに割り付けられた患者の集団 <p>安全性解析対象集団</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 1回以上治験薬を投与された患者の集団 <p>※：主要評価項目の欠測，主要評価項目に影響を与える可能性のあるプロトコル逸脱（併用制限・禁止薬の追加または増量），0週，2週，6週時点の治験薬非投与，のうち少なくとも1項目に該当した患者を除外した。</p> <p><主要評価項目></p> <p>投与開始時の DAS28-ESR を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を用いて，本剤とレミケード点滴静注用 100 の差の点推定値と 95%信頼区間を算出した。</p> <p><副次評価項目></p> <p>主要評価項目と同様な解析手法（ANCOVA）を用いて本剤とレミケード点滴静注用 100 の差の点推定値と 95%信頼区間を算出した。その際，ACR 項目においては固定効果として DAS28-ESR の層別因子を含めたモデルで解析した。</p>									
<p>結果</p>	<p><有効性></p> <p>主要評価項目</p> <p>1) mITT 集団</p> <p>投与開始 14 週時点における DAS28-ESR のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は，本剤群で-2.13 ± 0.106，レミケード点滴静注用 100 群で-2.16 ± 0.112であった。両群間の差（95%信頼区間）は 0.02 ($-0.280 \sim 0.328$) であり，事前に規定した同等性の基準（平均値の差の 95%信頼区間が$-0.6 \sim 0.6$に含まれる）を満たしていることから，本剤はレミケード点滴静注用 100 と同等の有効性を有することが示された。</p> <p>DAS28-ESR のベースラインからの変化量：14 週時点</p> <table border="1"> <caption>DAS28-ESR Change from Baseline at 14 Weeks</caption> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>n</th> <th>Mean Change (SD)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤群 (Placebo)</td> <td>123</td> <td>-2.13 ± 0.106</td> </tr> <tr> <td>レミケード点滴静注用 100 群</td> <td>111</td> <td>-2.16 ± 0.112</td> </tr> </tbody> </table> <p>群間差 (95%信頼区間): 0.02 ($-0.280 \sim 0.328$)</p> <p>同等性マージン (95%信頼区間): $-0.6 \sim 0.6$</p>	Group	n	Mean Change (SD)	本剤群 (Placebo)	123	-2.13 ± 0.106	レミケード点滴静注用 100 群	111	-2.16 ± 0.112
Group	n	Mean Change (SD)								
本剤群 (Placebo)	123	-2.13 ± 0.106								
レミケード点滴静注用 100 群	111	-2.16 ± 0.112								

2) ITT 集団

ランダム化以後の少なくとも 1 時点以上において有効性のデータが得られているすべての症例を解析対象とした集団 (ITT 集団) で解析を行った結果、投与開始 14 週時点における DAS28-ESR のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、本剤群で -2.11 ± 0.106 、レミケード点滴静注用 100 群で -2.13 ± 0.111 であった。両群間の差 (95%信頼区間) は 0.02 ($-0.285 \sim 0.320$) であり、事前に規定した同等性の基準を満たした。

DAS28-ESR のベースラインからの変化量 : 14 週時点



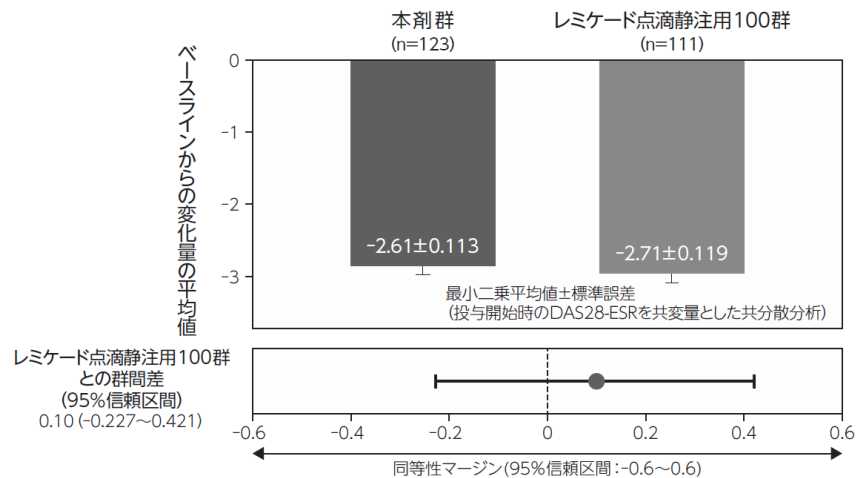
結果

副次評価項目

1) 第 I 期 : 投与開始 30 週時点の DAS28-ESR のベースラインからの変化量 (mITT 集団)

投与開始 30 週時点における DAS28-ESR のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、本剤群で -2.61 ± 0.113 、レミケード点滴静注用 100 群で -2.71 ± 0.119 であった。両群間の差 (95%信頼区間) は 0.10 ($-0.227 \sim 0.421$) であり、事前に規定した同等性の基準を満たしていることから、本剤はレミケード点滴静注用 100 と同等の有効性を有することが示された。

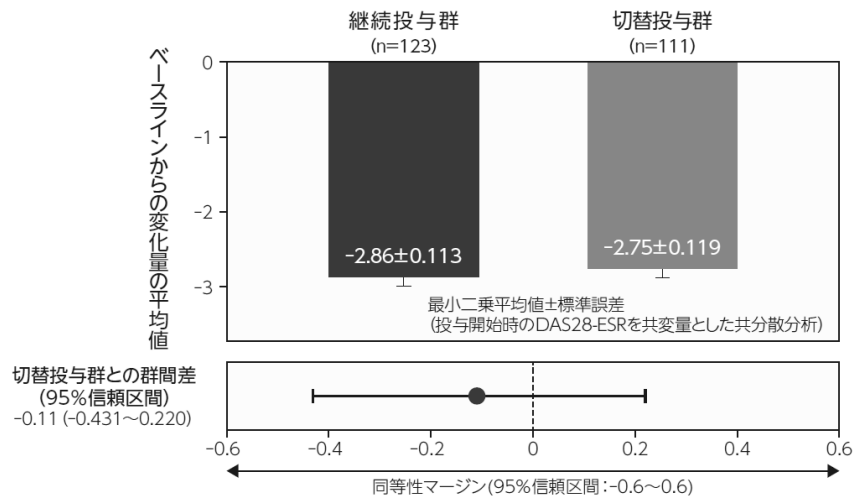
DAS28-ESR のベースラインからの変化量 : 30 週時点



2) 第Ⅱ期：投与開始 54 週時点の DAS28-ESR のベースラインからの変化量 (mITT 集団)

投与開始 54 週時点における DAS28-ESR のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は, 継続投与群で -2.86 ± 0.113 , 切替投与群で -2.75 ± 0.119 であった。両群間の差 (95%信頼区間) は -0.11 ($-0.431 \sim 0.220$) であり, 事前に規定した同等性の基準を満たしていることから, 本剤の継続投与はレミケード点滴静注用 100 から本剤への切替投与と同等の有効性を有することが示された。

DAS28-ESR のベースラインからの変化量：54 週時点

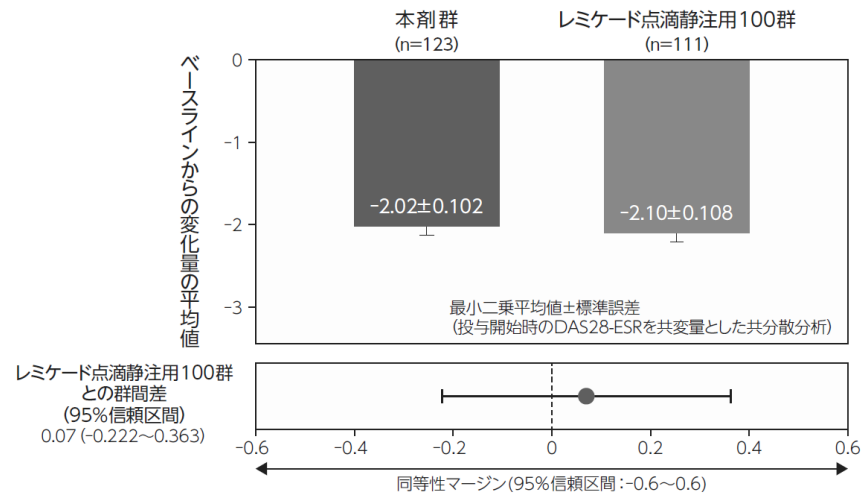


結果

3) 第Ⅰ期：投与開始 14 週時点の DAS28-CRP のベースラインからの変化量 (mITT 集団)

投与開始 14 週時点における DAS28-CRP のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は, 本剤群で -2.02 ± 0.102 , レミケード点滴静注用 100 群で -2.10 ± 0.108 であった。両群間の差 (95%信頼区間) は 0.07 ($-0.222 \sim 0.363$) であり, 事前に規定した同等性の基準を満たしていることから, 本剤はレミケード点滴静注用 100 と同等の有効性を有することが示された。

DAS28-CRP のベースラインからの変化量：14 週時点

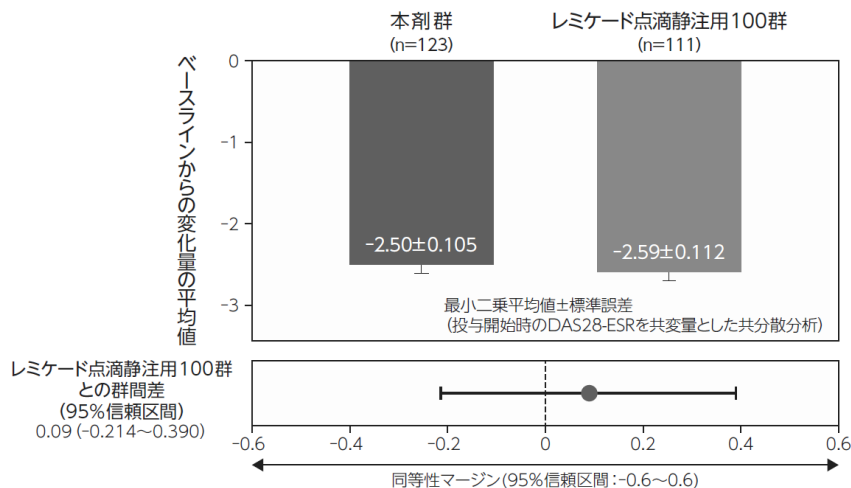


結果

4) 第Ⅰ期：投与開始 30 週時点の DAS28-CRP のベースラインからの変化量 (mITT 集団)

投与開始 30 週時点における DAS28-CRP のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、本剤群で -2.50 ± 0.105 、レミケード点滴静注用 100 群で -2.59 ± 0.112 であった。両群間の差 (95%信頼区間) は $0.09 (-0.214 \sim 0.390)$ であり、事前に規定した同等性の基準を満たしていることから、本剤はレミケード点滴静注用 100 と同等の有効性を有することが示された。

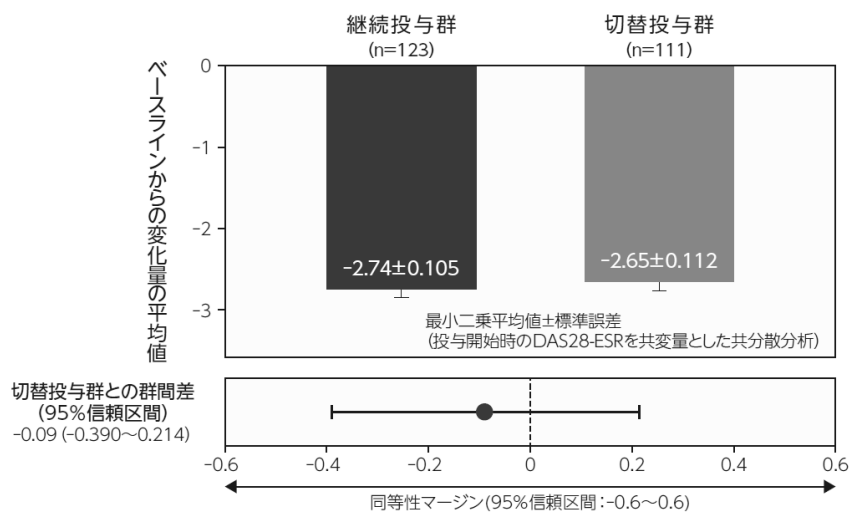
DAS28-CRP のベースラインからの変化量：30 週時点



5) 第Ⅱ期：投与開始 54 週時点の DAS28-CRP のベースラインからの変化量 (mITT 集団)

投与開始 54 週時点における DAS28-CRP のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) は、継続投与群で -2.74 ± 0.105 、切替投与群で -2.65 ± 0.112 であった。両群間の差 (95%信頼区間) は $-0.09 (-0.390 \sim 0.214)$ であり、事前に規定した同等性の基準を満たしていることから、本剤の継続投与はレミケード点滴静注用 100 から本剤への切替投与と同等の有効性を有することが示された。

DAS28-CRP のベースラインからの変化量：54 週時点

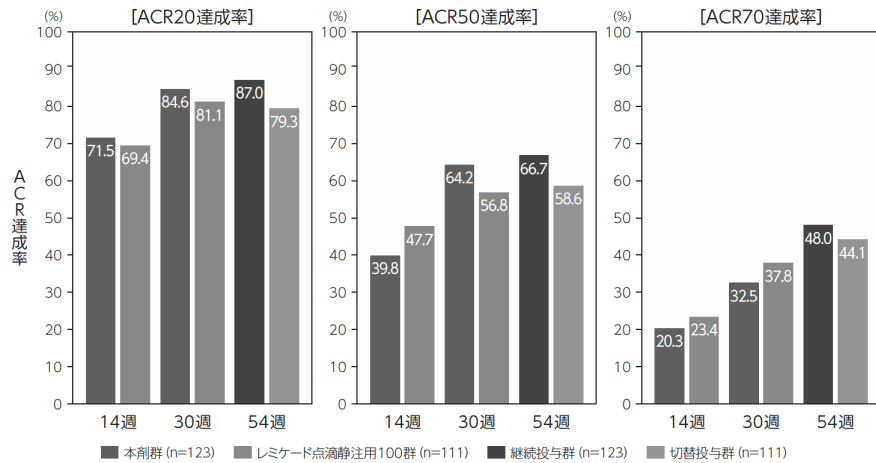


6) 第I期及び第II期：投与開始14週、30週及び54週時点のACR達成率

①ESR (mITT 集団)

投与開始14週、30週及び54週時点におけるACR達成率(ESR)は、以下に示す通りであった。

ACR達成率(ESR)：14週、30週、54週時点(LOCF)

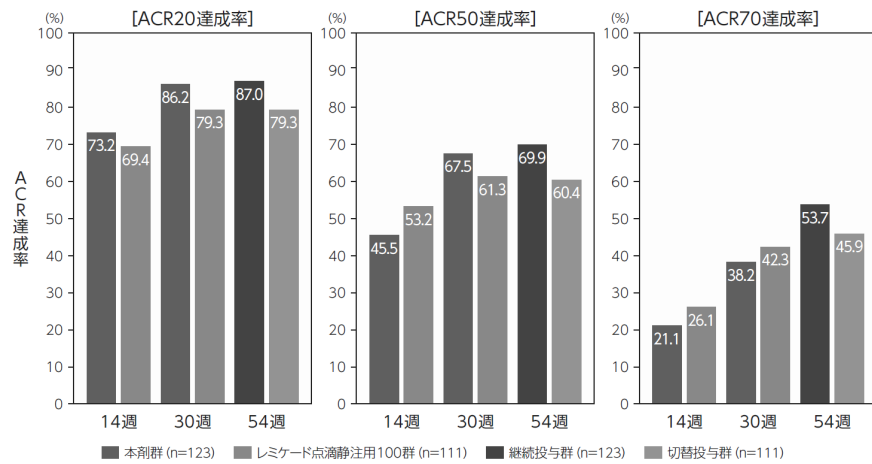


結果

②CRP (mITT 集団)

投与開始14週、30週及び54週時点におけるACR達成率(CRP)は、以下に示す通りであった。

ACR達成率(CRP)：14週、30週、54週時点(LOCF)



結果

7) 第 I 期及び第 II 期 : ACR コアセット (mITT 集団)

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

ACR コアセット : 14 週, 30 週, 54 週時点 (LOCF)

	投与時期	本剤群又は継続投与群 (n=123)	レミケード点滴静注用 100 群 又は切替投与群 (n=111)
68 関節における圧痛 関節数 [個] 平均値 (標準偏差)	投与前 ^{*1}	14.4 (8.3)	12.6 (6.9)
	14 週	4.8 (6.2)	4.2 (5.5)
	30 週	3.3 (5.1)	2.9 (4.9)
	54 週	2.8 (5.4)	2.8 (5.0)
68 関節における腫脹 関節数 [個] 平均値 (標準偏差)	投与前 ^{*2}	13.2 (6.7)	11.6 (5.0)
	14 週	4.9 (5.4)	4.8 (5.4)
	30 週	3.1 (4.0)	3.0 (4.3)
	54 週	2.4 (3.8)	3.0 (5.1)
患者による疼痛評価 [VAS, mm] 平均値 (標準偏差)	投与前 ^{*1}	57.6 (25.2)	53.9 (23.9)
	14 週	36.5 (25.3)	31.3 (26.6)
	30 週	28.6 (25.0)	25.2 (23.5)
	54 週	23.0 (22.9)	23.3 (24.1)
患者による疾患活動性の 全般的評価 [VAS, mm] 平均値 (標準偏差)	投与前 ^{*1}	57.5 (24.7)	51.7 (24.5)
	14 週	35.9 (26.0)	30.6 (26.1)
	30 週	27.0 (23.9)	24.4 (23.5)
	54 週	22.8 (22.4)	24.1 (24.4)
医師による疾患活動性の 全般的評価 [VAS, mm] 平均値 (標準偏差)	投与前 ^{*1}	59.0 (18.6)	53.8 (19.1)
	14 週	27.8 (19.9)	24.8 (18.7)
	30 週	20.4 (17.0)	18.7 (17.8)
	54 週	16.9 (17.1)	17.0 (18.5)
患者による身体機能の 評価 [MHAQ, 点] 平均値 (標準偏差)	投与前 ^{*1}	0.58 (0.51)	0.46 (0.47)
	14 週	0.34 (0.39)	0.22 (0.39)
	30 週	0.26 (0.38)	0.18 (0.36)
	54 週	0.22 (0.35)	0.20 (0.40)
ESR [mm/hr] 平均値 (標準偏差)	投与前 ^{*1}	51.0 (19.7)	48.0 (20.8)
	14 週	33.3 (25.5)	30.9 (22.2)
	30 週	30.5 (25.6)	28.0 (20.7)
	54 週	28.8 (23.8)	28.9 (21.1)
CRP [mg/dL] 平均値 (標準偏差)	投与前 ^{*2}	1.848 (2.012)	1.549 (2.002)
	14 週	0.965 (1.821)	0.740 (1.972)
	30 週	0.876 (1.871)	0.692 (1.933)
	54 週	0.749 (1.706)	0.643 (1.825)

※1 : n=110

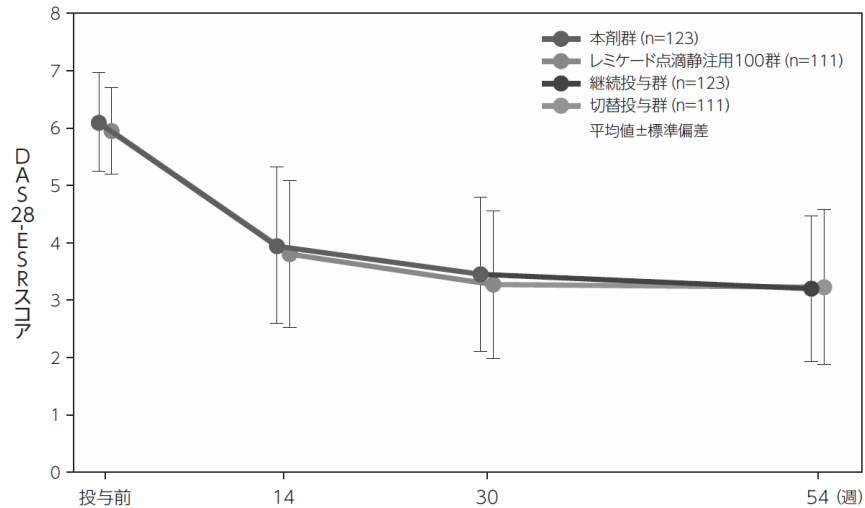
※2 : n=109

その他の評価項目

1) 第Ⅰ期及び第Ⅱ期：DAS28-ESR の投与前から投与開始 54 週までの推移 (mITT 集団)

投与開始 54 週時点の DAS28-ESR は 30 週時点の評価と同程度であったことから、試験期間を通して本剤を投与した場合でも、30 週以降にレミケード点滴静注用 100 から本剤に切替えた場合でも、その効果が維持されていることが示された。

DAS28-ESR の推移 (LOCF)



結果

<安全性>

第Ⅰ期：有害事象は本剤群の 126 例中 92 例 (73.0%) 及びレミケード点滴静注用 100 群の 116 例中 89 例 (76.7%) に認められ、副作用は本剤群の 57 例 (45.2%) 及びレミケード点滴静注用 100 群の 49 例 (42.2%) に認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎 (本剤群：10.3%，レミケード点滴静注用 100 群：11.2%) 及び注入に伴う反応 (8.7%，6.0%) であった。重篤な副作用は、本剤群では汎血球減少症、女性乳癌、腸炎、腹膜炎、間質性肺疾患、肺炎が各 1 例に認められ、レミケード点滴静注用 100 群では肺炎、腎盂腎炎、十二指腸穿孔、ニューモシスティス・イロペチイ肺炎が各 1 例に認められた。副作用による投与中止は、本剤群では注入に伴う反応が 3 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、汎血球減少症、間質性肺疾患、肺炎、血中免疫グロブリン G 減少、女性乳癌、器質化肺炎、腹膜炎が各 1 例に認められた。レミケード点滴静注用 100 群では、注入に伴う反応が 2 例、腎盂腎炎、十二指腸穿孔、ニューモシスティス・イロペチイ肺炎、発熱、耳下腺炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、肺炎が各 1 例に認められた。

第Ⅱ期：本剤投与開始 30 週から 54 週における有害事象は、継続投与群 126 例中 60 例 (47.6%) 切替投与群 116 例中 61 例 (52.6%) に認められ、副作用は継続投与群の 29 例 (23.0%)、切替投与群の 30 例 (25.9%) に認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎 (継続投与群：7.1%，切替投与群：5.2%) 及び注入に伴う反応 (3.2%，6.9%) であった。重篤な副作用は、継続投与群では肺炎が 1 例に認められ、切替投与群では肺炎、急性白血病、糖尿病が各 1 例に認められた。また、試験終了後に切替投与群において帯状疱疹の 1 例が認められた。副作用による投与中止は、継続投与群では注入に伴う反応が 2 例、感覚障害、過敏症、肺炎が各 1 例に認められた。切替投与群では、注入に伴う反応が 2 例、急性白血病、肺炎、ループス様症候群、帯状疱疹、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 1 例に認められた。

【参考】

＜レミケード点滴静注用 100＞

1) クロウン病

①国内第Ⅱ相試験（単回投与）

活動期クローン病患者 25 例を対象とし、本剤 1, 3, 5, 10mg/kg を単回投与した。本剤 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⁷⁾。

副作用発現頻度（臨床検査値異常変動は除く）は、本剤 5mg/kg 投与群で 71.4% (5/7 例) であった。主な副作用は、眠気 42.9% (3/7 例) であった。

②国内第Ⅲ相試験（維持投与）

本剤 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）。なお、4 週移行例の最終評価時の改善率は 83.3% (15/18 例)、寛解率は 55.6% (10/18 例) であった。

副作用発現頻度は、89.1% (57/64 例) であった。主な副作用は、DNA 抗体陽性 53.1% (34/64 例) であった。

③国内第Ⅲ相試験（増量投与）

本剤 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、本剤 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（中央値及び平均値±標準偏差）は 95.0 及び 103.5 ±87.2 (33 例) であり、増量 40 週時点では 95.0 及び 109.7±98.8 (26 例) であった。

副作用発現頻度は、本剤 5mg/kg 8 週間隔投与群で 91.5% (65/71 例) 及び本剤 10mg/kg 8 週間隔投与群で 53.8% (21/39 例) であった。主な副作用は、5mg/kg 群で DNA 抗体陽性 25.4% (18/71 例)、鼻咽頭炎 22.5% (16/71 例)、10mg/kg 群で鼻咽頭炎 10.3% (4/39 例)、DNA 抗体陽性 10.3% (4/39 例) であった。

④国内試験（増量投与含む）（小児）

本剤 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)、寛解率（PCDAI 値が 10 以下）は 75.0% (9/12 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）。本剤 5mg/kg 8 週間隔で効果が減弱した 5 例において、本剤 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。

副作用発現頻度は、64.3% (9/14 例) であった。主な副作用は、二本鎖 DNA 抗体陽性 50.0% (7/14 例) であった。

2) 中等度から重度の活動期にあるクローン病患者

①海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（単回投与）

既存治療で効果不十分な中等度から重度の活動期にあるクローン病患者に、プラセボ及び本剤 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⁸⁾。

副作用発現頻度は、本剤投与群で 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、本剤投与群でめまい 7.4% (2/27 例)、疲労感 7.4% (2/27 例) であった。

②海外第Ⅲ相試験（維持投与）（ACCENT I 試験）

本剤 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本剤 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本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⁹⁾。

副作用発現頻度は、本剤 5mg/kg 維持群で 65.3% (126/193 例)、本剤 10mg/kg 維持群で 58.9% (113/192 例)、プラセボ維持群で 53.2% (100/188 例) であった。主な副作用は、5mg/kg 群で頭痛 14.0% (27/193 例)、不眠症 10.9% (21/193 例)、10mg/kg 群で頭痛 16.1% (31/192 例)、咳嗽 10.4% (20/192 例) であった。

3) 外瘻を有するクローン病患者

①海外第Ⅲ相試験（3 回投与）

既存治療で効果不十分な外瘻を有するクローン病患者に、プラセボ及び本剤 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¹⁰⁾。

副作用発現頻度は、本剤 5mg/kg 投与群で 48.4% (15/31 例)、本剤 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。

②海外第Ⅲ相試験（維持投与）（ACCENT II 試験）

本剤 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本剤 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（ $p<0.001$ ）¹¹⁾。

副作用発現頻度は、本剤 5mg/kg 維持群で 47.1% (65/138 例) 及びプラセボ維持群で 60.4% (87/144 例) であった。主な副作用は、5mg/kg 群で頭痛 8.0% (11/138 例)、疲労 7.2% (10/138 例)、悪心 6.5% (9/138 例) であった。

4) 関節リウマチ

①国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート併用下 (6mg/週以上) で、プラセボ及び本剤 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, 本剤投与群 61.2% (30/49 例) であり, 有意差が認められた ($p < 0.001$)。

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, 初回投与後 54 週まで評価した (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。

副作用発現頻度 (随伴症状) は, 本剤 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。

②国内第Ⅲ相試験 (増量試験)

メトトレキサート併用下 (6mg/週以上) で本剤 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 ($p = 0.024$)。10 週後に ACR 基準 20%以上改善を満たさなかった患者の 54 週後の ACR 基準 20%以上改善率は 3mg/kg 投与 37.5% (9/24 例), 6mg/kg 投与 61.5% (16/26 例), 10mg/kg 投与 61.5% (16/26 例) であった。
- ・関節破壊の進展防止: 関節破壊進展を手及び足の X 線スコア (Sharp Score) で評価した結果, 本剤投与後の 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。

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。

③海外第Ⅲ相試験 (ATTRACT 試験)

メトトレキサート製剤に効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート併用下 (12.5mg/週以上) で、プラセボ及び本剤 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¹²⁾。

- ・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、本剤投与群では 41.9% (36/86 例) であり、有意差が認められた ($p < 0.001$)。
- ・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、本剤投与群は 0.50 (中央値) であり、有意に関節破壊の進行が抑制された ($p < 0.001$)。
- ・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) に対して本剤投与群 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) に対して本剤投与群 1.2 (中央値) であり、有意差が認められた ($p = 0.002$)。副作用発現頻度は、本剤投与群で 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、本剤投与群で頭痛 14.8% (13/88 例) であった。

5) ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎

①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、本剤 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、そのうち 7 例で消失した。

副作用発現頻度は、100% (12/12 例) であった。主な副作用は、DNA 抗体陽性 58.3% (7/12 例)、皮膚炎 41.7% (5/12 例) であった。

6) 乾癬

①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、プラセボ及び本剤 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、本剤投与群 68.6% (24/35 例) であり、有意差が認められた ($p < 0.001$)。

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、本剤 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。

副作用発現頻度は、本剤投与群で 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、本剤投与群で DNA 抗体陽性 68.6% (24/35 例) であった。

②国内第Ⅲ相試験（増量投与）

本剤 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、本剤 10mg/kg 8週間隔で 32 週まで投与した。PASI スコアは本剤 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。

副作用発現頻度は、74.5% (38/51 例) であった。主な副作用は、二本鎖 DNA 抗体陽性 49.0% (25/51 例) であった。

③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、プラセボ及び本剤 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、本剤投与群 58.0% (58/100 例) であり、有意差が認められた ($p < 0.001$)。関節破壊進展を手及び足の X 線スコア (Modified Sharp Score) で評価した結果、24 週後のスコア変化（平均値±標準偏差）はプラセボ群 0.82 ± 2.62 に対して、本剤投与群 -0.70 ± 2.53 であり、有意差が認められた ($p < 0.001$)^{13), 14)}。

副作用発現頻度は、本剤投与群で 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 週以降は本剤を投与した症例を含む）。主な副作用は、本剤投与群で上気道感染 11.0% (21/191 例) であった。

7) 強直性脊椎炎

①国内第Ⅲ相試験

既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者を対象とし、本剤 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。

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。

②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、プラセボ及び本剤 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、本剤投与群では 61.2%（123/201 例）であり、有意差が認められた（ $p < 0.001$ ）¹⁵⁾。

副作用発現頻度は、本剤投与群で 64.9%（131/202 例）及びプラセボ群で 48.0%（36/75 例）であった。主な副作用は、本剤投与群で頭痛 7.9%（16/202 例）であった。

8) 潰瘍性大腸炎

①国内第Ⅲ相試験

既存治療（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な潰瘍性大腸炎患者 208 例を対象とし、プラセボ及び本剤 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、本剤投与群 54.8%（57/104 例）であり、本剤は有意に高い改善率を示した（ $p = 0.005$ ）。

副作用発現頻度は、本剤投与群で 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、本剤投与群で DNA 抗体陽性 51.9%（54/104 例）であった。

②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、本剤 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 6, 8 週共に 40.0%（8/20 名）と増加し、その後、投与 10~30 週までの間では 28.6~42.9%で推移した。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。

副作用発現頻度は、71.4%（15/21 例）であった。主な副作用は、二本鎖 DNA 抗体陽性 57.1%（12/21 例）であった。

③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，プラセボ及び本剤 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，本剤投与群 69.4%（84/121 例）であり，本剤は有意に高い改善率を示した（ $p < 0.001$ ）¹⁶⁾。

副作用発現頻度は，本剤投与群で 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，本剤投与群で頭痛 9.9%（12/121 例）であった。

2) 安全性試験

（「V.5.（4）検証的試験」の項参照）

（5）患者・病態別試験

（「V.5.（4）検証的試験」の項参照）

(6) 治療的使用

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

製造販売後調査計画骨子

	関節リウマチを対象とした使用成績調査	乾癬を対象とした長期の特定使用成績調査	クローン病及び潰瘍性大腸炎を対象とした長期の特定使用成績調査
目的	日常診療下にて使用された本剤の安全性, 有効性, その他の適正使用情報を把握する。	日常診療下にて使用された本剤の安全性, 有効性, その他の適正使用情報を把握する。	日常診療下にて長期に使用された本剤の安全性, 有効性, その他の適正使用情報を把握する。
調査方法	中央登録方式にて実施する。観察期間は投与開始から1年間。	中央登録方式の全例調査とする。観察期間は投与開始から1年間とし, 二次無効を含めた本剤の有効性と安全性を確認する。ただし, 悪性腫瘍および結核に関しては, 必要に応じて調査終了後にも追跡調査を実施する。	中央登録方式の全例調査とする。観察期間は投与開始から2年間。
調査期間	販売開始から4年 (登録期間は, 販売開始から3年)	調査期間は, 販売開始から3年 (登録期間は, 販売開始から2年)	販売開始から4年 (登録期間は, 販売開始から2年)
対象	関節リウマチ患者	乾癬 (尋常性乾癬, 関節症性乾癬, 膿疱性乾癬, 乾癬性紅皮症) の患者	クローン病及び潰瘍性大腸炎患者
予定症例数	1,000例 (共同開発会社の調査症例と合算する)	本剤投与を6ヵ月 (30日×6) 以上継続した症例として100例とする (共同開発会社の調査症例と合算する)。	本剤投与を4ヵ月以上継続した症例として300例 (クローン病, 潰瘍性大腸炎各100例以上) とする (共同開発会社の調査症例と合算する)。
重点調査項目	重篤な感染症 (結核, ニューモシスティス肺炎, サイトメガロウイルス感染症を含む), 悪性腫瘍, 投与時反応 (infusion reaction), 血球減少, 間質性肺炎, 脱髄疾患, 心不全, ループス様症状, 横紋筋融解症, 遅発型過敏症, 肝機能障害, B型肝炎の再活性化	重篤な感染症 (結核, ニューモシスティス肺炎, サイトメガロウイルス感染症を含む), 悪性腫瘍, 投与時反応 (infusion reaction), 血球減少, 間質性肺炎, 脱髄疾患, 心不全, ループス様症状, 横紋筋融解症, 遅発型過敏症, 肝機能障害, B型肝炎の再活性化	重篤な感染症 (結核, ニューモシスティス肺炎, サイトメガロウイルス感染症を含む), 悪性腫瘍, 投与時反応 (infusion reaction), 血球減少, 間質性肺炎, 脱髄疾患, 心不全, ループス様症状, 横紋筋融解症, 遅発型過敏症, 肝機能障害, B型肝炎の再活性化

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

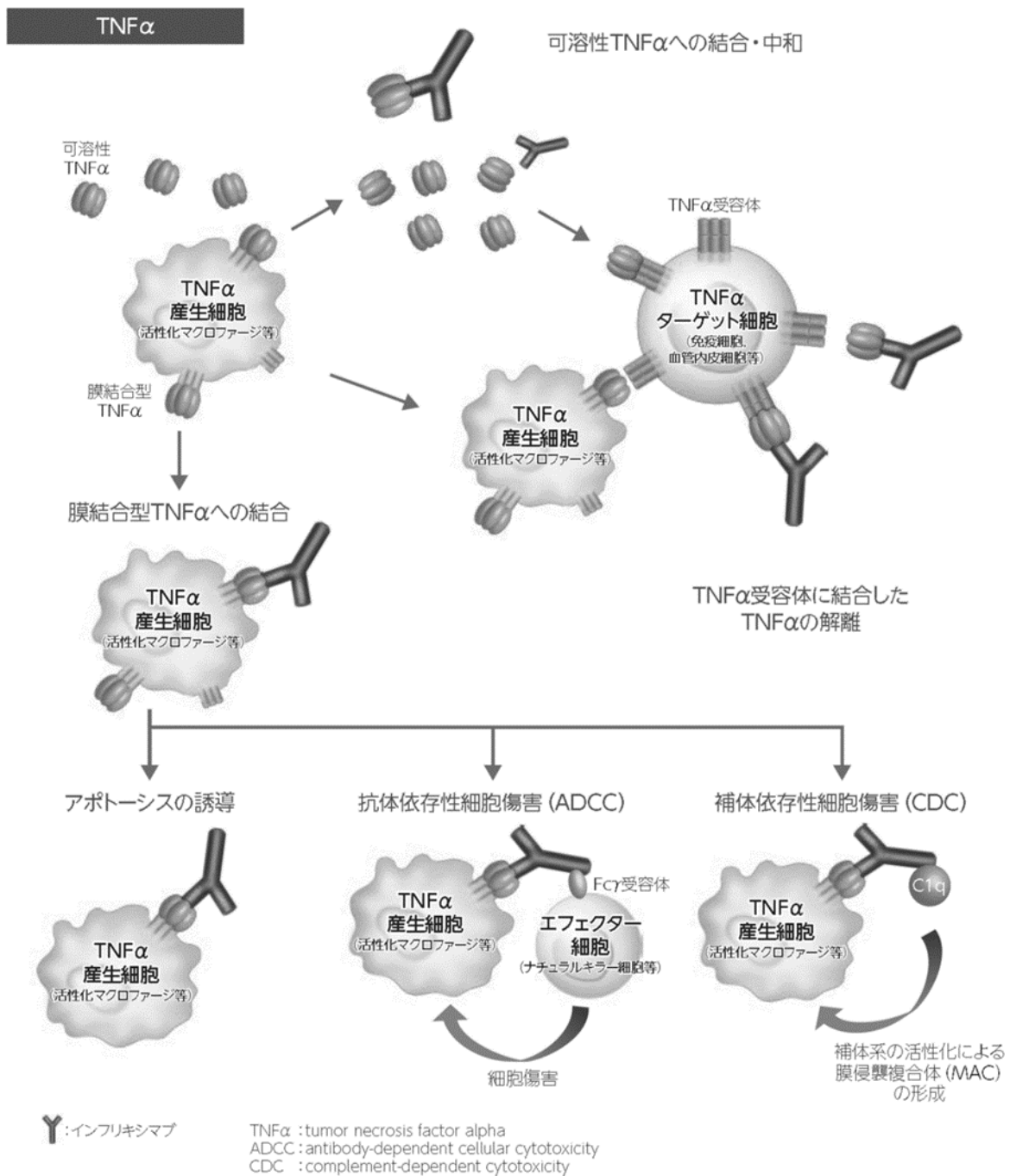
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

インフリキシマブはクローン病や関節リウマチの病態形成に密接に関与している $TNF\alpha$ の作用を阻害する。その機序は可溶性 $TNF\alpha$ の生物活性を中和するとともに、膜結合型 $TNF\alpha$ 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 $TNF\alpha$ を解離させることにより $TNF\alpha$ の作用を阻害すると考えられている。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

<インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「日医工」 >

1) 可溶性 TNF α に対する結合活性 (*in vitro*)¹⁷⁾

本剤及びレミケード点滴静注用 100 の相対結合活性^{*}の平均は、それぞれ 98%及び 104%であった。

試験	相対結合活性 [*] (%)	
	本剤	レミケード点滴静注用 100
1	99	96
2	99	110
3	98	106
平均	98	104

※：自家常用標準物質の EC₅₀/各薬剤の EC₅₀×100

【方法】

本剤及びレミケード点滴静注用 100 の可溶性 TNF α に対する結合活性を、酵素免疫測定法 (ELISA) により測定した。各薬剤の EC₅₀ を自家常用標準物質の EC₅₀ と比較し、結合活性を評価した。

2) 膜結合型 TNF α に対する結合活性 (*in vitro*)¹⁷⁾

本剤の膜結合型 TNF α に対する結合活性^{*}は、レミケード点滴静注用 100 の 99%であった。

試験	蛍光強度 [*]		蛍光強度比 [*] (%)
	本剤	レミケード点滴静注用 100	
1	66.95	68.71	97
2	71.71	71.10	101
3	70.97	70.95	100
平均	—	—	99

※：本剤の蛍光強度/レミケード点滴静注用 100 の蛍光強度×100

【方法】

本剤及びレミケード点滴静注用 100 の膜結合型 TNF α に対する結合活性を、フローサイトトメトリー (FCM) により得られた蛍光強度により評価した。

3) TNF α の生物活性に対する中和活性 (*in vitro*)¹⁷⁾

本剤及びレミケード点滴静注用 100 は、TNF α によって誘導される細胞傷害に対して濃度依存的な阻害作用を示し、その相対中和活性^{*}の平均は、それぞれ 94%及び 96%であった。

試験	相対中和活性 [*] (%)	
	本剤	レミケード点滴静注用 100
1	98	92
2	85	97
3	98	100
平均	94	96

※：自家常用標準物質の EC₅₀/各薬剤の EC₅₀×100

【方法】

本剤及びレミケード点滴静注用 100 の TNF α 生物活性に対する中和活性を、TNF α によりアポトーシスを起こすマウス肉腫細胞株 WEHI-164 細胞を用いたアッセイにより測定した。各薬剤の EC₅₀ を自家常用標準物質の EC₅₀ と比較し、TNF α 生物活性に対する中和活性を評価した。

4) 補体依存性細胞傷害 (CDC) 活性 (*in vitro*)¹⁷⁾

本剤は、膜結合型 TNF α 発現細胞に対する補体依存性細胞傷害 (CDC) 活性を示し、その CDC 活性はレミケード点滴静注用 100 の 109%であった。

試験	EC ₅₀ (μ g/mL)		EC ₅₀ 比 [*] (%)
	本剤	レミケード点滴静注用 100	
1	0.502	0.515	102
2	0.298	0.314	105
3	0.326	0.390	120
平均	—	—	109

※：レミケード点滴静注用 100 の EC₅₀/本剤の EC₅₀×100

【方法】

本剤及びレミケード点滴静注用 100 の TNF α 発現細胞に対する CDC 活性を、tmTNF α /Jurkat T cells 及び補体源としてラット血清を用いたアッセイにより測定した。

5) 抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性 (*in vitro*)¹⁷⁾

本剤及びレミケード点滴静注用 100 は、膜結合型 TNF α 発現細胞に対する抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性を示し、その相対 ADCC 活性^{*}の平均は、それぞれ 100%及び 104%であった。

試験	相対 ADCC 活性 [*] (%)	
	本剤	レミケード点滴静注用 100
1	89	93
2	89	87
3	121	133
平均	100	104

※：各薬剤の細胞傷害率/自家常用標準物質の細胞傷害率×100

【方法】

本剤及びレミケード点滴静注用 100 の TNF α 発現細胞に対する ADCC 活性を、ターゲット細胞として tmTNF α 発現細胞、エフェクター細胞としてヒト末梢血単核細胞由来の NK 細胞を用いたアッセイにより測定した。各薬剤の細胞傷害率を自家常用標準物質の細胞傷害率と比較し、ADCC 活性を評価した。

6) 補体 C1q に対する結合活性 (*in vitro*)¹⁷⁾

本剤及びレミケード点滴静注用 100 は、補体 C1q に対し濃度依存的な結合活性を示し、その相対結合活性^{*}の平均は、それぞれ 92%及び 81%であった。

試験	相対中和活性 [*] (%)	
	本剤	レミケード点滴静注用 100
1	95	82
2	85	82
3	95	80
平均	92	81

※：自家常用標準物質の EC₅₀/各薬剤の EC₅₀×100

【方法】

本剤及びレミケード点滴静注用 100 の補体 C1q に対する結合活性を、酵素免疫測定法 (ELISA) により測定した。各薬剤の EC₅₀ を自家常用標準物質の EC₅₀ と比較し、結合活性を評価した。

7) **Fc γ R に対する結合活性 (*in vitro*)** ¹⁷⁾

本剤の Fc γ R I に対する結合活性は、レミケード点滴静注用 100 の 114%であった。また、Fc γ R II a に対する本剤及びレミケード点滴静注用 100 の相対結合活性^{※1}の平均は、それぞれ 98%及び 97%であった。一方、Fc γ R III a に対する本剤及びレミケード点滴静注用 100 の相対結合活性^{※1}の平均は、それぞれ 106%及び 130%であった。

Fc γ R I に対する結合活性

試験	EC ₅₀ (μ g/mL)		EC ₅₀ 比 ^{※2} (%)
	本剤	レミケード点滴静注用 100	
1	0.0545	0.0657	120
2	0.0512	0.0569	111
3	0.0473	0.0524	111
平均	—	—	114

Fc γ R II a に対する相対結合活性

試験	相対結合活性 ^{※1} (%)	
	本剤	レミケード点滴静注用 100
1	105	103
2	93	93
3	95	94
平均	98	97

Fc γ R III a に対する相対結合活性

試験	相対結合活性 ^{※1} (%)	
	本剤	レミケード点滴静注用 100
1	102	122
2	105	136
3	110	131
平均	106	130

※1：自家常用標準物質の Kd 値/各薬剤の Kd 値 \times 100

※2：レミケード点滴静注用 100 の EC₅₀/本剤の EC₅₀ \times 100

【方法】

本剤及びレミケード点滴静注用 100 の Fc γ R I に対する結合活性を酵素免疫測定法 (ELISA) により、Fc γ R II a 及び Fc γ R III a に対する結合活性を表面プラズモン共鳴法 (SPR) により測定した。

8) **FcRn に対する結合活性 (in vitro)** ¹⁷⁾

本剤は、FcRn に対する濃度依存的な結合活性を示し、その EC₅₀ はレミケード点滴静注用 100 の 104%であった。

試験	EC ₅₀ (μg/mL)		EC ₅₀ 比※ (%)
	本剤	レミケード点滴静注用 100	
1	1.31	1.37	104
2	1.28	1.28	100
3	1.35	1.46	109
平均	—	—	104

※：レミケード点滴静注用 100 の EC₅₀/本剤の EC₅₀×100

【方法】

本剤及びレミケード点滴静注用 100 の FcRn に対する結合活性を酵素免疫測定法 (ELISA) により測定した。

9) **膜結合型 TNFα 発現細胞に対するアポトーシス誘導 (in vitro)** ¹⁷⁾

本剤は、膜結合型 TNFα 発現細胞に対してアポトーシスを誘導し、そのアポトーシス誘導活性はレミケード点滴静注用 100 の 92%であった。

試験	平均アポトーシス細胞率 (%)		アポトーシス細胞比率※ (%)
	本剤	レミケード点滴静注用 100	
1	29.7	35.8	83
2	28.0	28.6	98
3	34.6	35.9	96
平均	—	—	92

※：本剤のアポトーシス細胞率/レミケード点滴静注用 100 のアポトーシス細胞率×100

【方法】

本剤及びレミケード点滴静注用 100 の TNFα 発現細胞に対するアポトーシス誘導活性を、tmTNFα/Jurkat T cells を用いてフローサイトメトリー (FCM) により、測定した。

10) TNF α 中和作用 (Tg197 マウス) ¹⁸⁾

本剤は、レミケード点滴静注用 100 と同程度のヒト TNF α トランスジェニックマウスに対する疾患進行抑制効果が認められた。

	性別	陰性対照群 (雌 n=5, 雄 n=4)	本剤群 (n=5)	レミケード点滴 静注用 100 群 (n=5)
腫脹スコア (平均値±標準偏差)	雌	7.80±2.57	3.50±1.58*	3.30±1.33**
	雄	9.88±1.55	2.57±1.10**	3.50±1.08**
N.S.				
握力スコア (平均値±標準偏差)	雌	-3.40±0.60	-1.20±0.38**	-1.13±0.69**
	雄	-3.75±0.50	-1.20±0.38**	-1.40±0.83**
N.S.				
体重増加量 (平均値, g)	雌	1.22	5.67**	5.97**
	雄	4.13	7.49	7.82
N.S.				
膝関節 病理組織スコア (平均値±標準偏差)	雌	10.80±0.4	2.60±0.7**	2.40±0.7**
	雄	10.50±1.2	3.00±0.9**	2.60±0.5**
N.S.				
足根関節 病理組織スコア (平均値±標準偏差)	雌	7.20±0.5	3.00±0.3**	3.20±0.2**
	雄	6.50±0.5	3.20±0.2**	3.20±0.2**
N.S.				

* : p<0.05, ** : p<0.01 (vs 陰性対照群)

N.S. : 両群間に有意差なし (本剤群 vs レミケード点滴静注用 100 群), Student t-test

【方法】

Tg197 マウスに本剤又はレミケード点滴静注用 100 を 10mg/kg で週 2 回, 7 週間 (計 14 回) 腹腔内投与し, RA の進行性症状の観察 (膝及び足根関節の病理組織スコア, 四肢の腫脹スコア, 握力スコア, 体重増加量) により, RA 症状に対する抑制効果を評価した。なお, 陰性対照群にはリン酸緩衝生理食塩液 (PBS) を投与した。

【参考】

<レミケード点滴静注用 100>

1) 可溶性 TNF α 結合作用

可溶性 TNF α への結合定数は $1.04 \times 10^{10} \text{M}^{-1}$ であった¹⁹⁾ (*in vitro*)。

2) IL-6 産生抑制作用

TNF α 刺激による線維芽細胞からの IL-6 産生を抑制した²⁰⁾ (*in vitro*)。

3) 膜結合型 TNF α 発現細胞に対する傷害作用

ヒト IgG1 の Fc 領域を有することから、CDC 及び ADCC により膜結合型 TNF α を発現する TNF α 産生細胞を傷害した¹⁹⁾ (*in vitro*)。

4) 受容体結合 TNF α 解離作用

TNF α 受容体に結合した TNF α とも結合し、TNF α を受容体から解離させ、接着分子 (ICAM-1, VCAM-1) の発現を抑制した (*in vitro*)。

5) TNF α 生物活性に対する中和作用

ヒト TNF α トランスジェニックマウスの死亡率軽減作用が認められた²⁰⁾。

(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

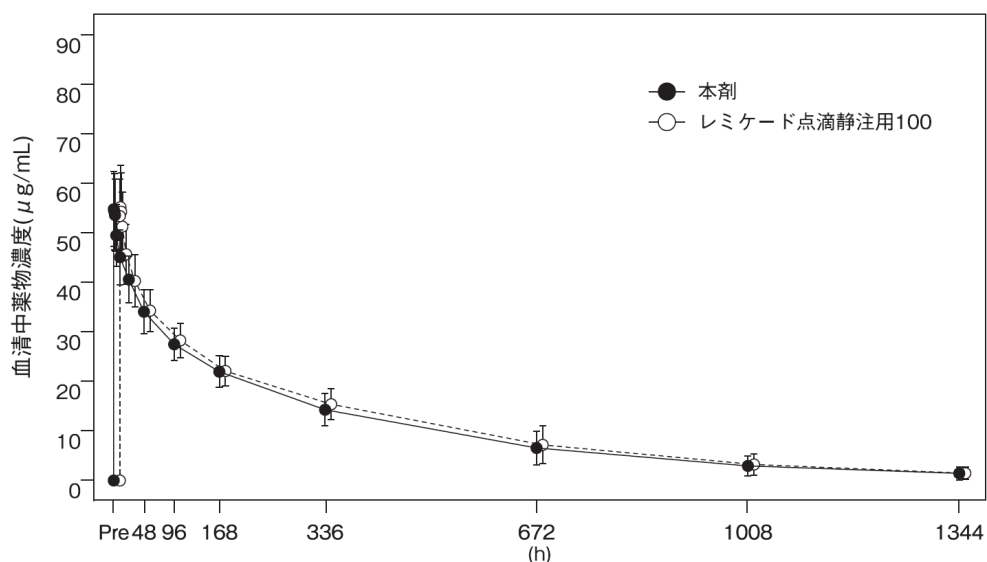
<インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「日医工」>

1) 単回投与

①国内臨床薬物動態試験⁴⁾

日本人健康成人男性被験者を対象に、本剤 (n=48) とレミケード点滴静注用 100 (n=48) を 3mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの薬物動態の同等性を検証した。0 時間から最終測定時点 (投与後 8 週時点) までの濃度-時間曲線下面積 (AUCt) のレミケード点滴静注用 100 群に対する本剤群の差 (幾何平均値の比) の 90%信頼区間は、同等性の判定基準である 0.80~1.25 の範囲内であり、本剤とレミケード点滴静注用 100 は薬物動態学的に同等であることが示された。

本剤及びレミケード点滴静注用 100 を単回静脈内投与したときの血清中薬物濃度推移



本剤及びレミケード点滴静注用 100 を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

	例数	AUCt ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t1/2 (hr)	CL (mL/hr)	Vd (mL)
本剤	48	14225.5 ± 3085.2	56.1 ± 8.08	286 ± 97.2	12.7 ± 3.71	4827 ± 912
レミケード 点滴静注用 100	48	14866.9 ± 3160.1	56.9 ± 8.58	281 ± 91.6	12.2 ± 3.28	4625 ± 973

AUCt : 0 時間から最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積, 平均値 ± 標準偏差

本剤及びレミケード点滴静注用 100 を日本人健康成人男性に単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータの製剤間の比較

	AUCt ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
製剤間差 a	0.956	0.987
差の 90%信頼区間	0.885 - 1.033	0.939 - 1.038

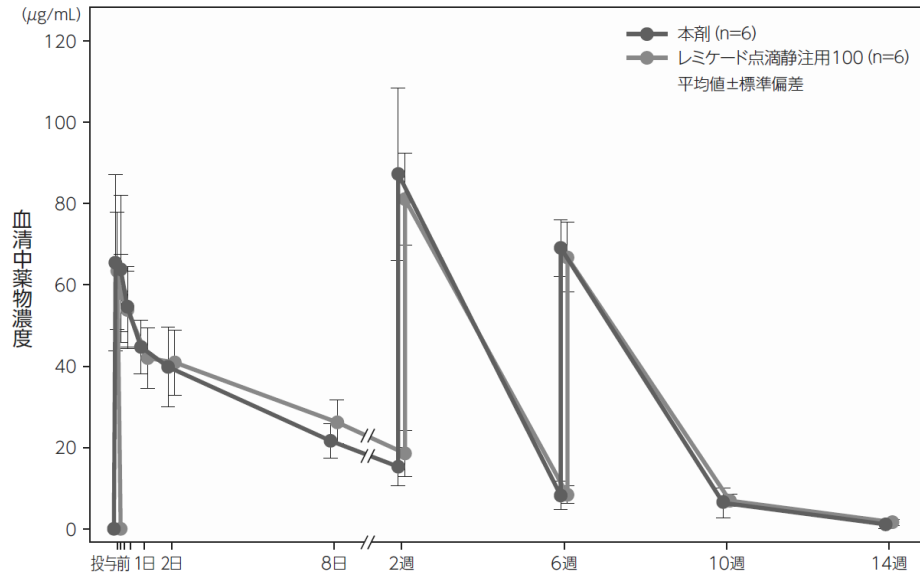
a. レミケード点滴静注用 100 群の幾何平均値に対する本剤群の幾何平均値の比

2) 反復投与

①国内第 I 相試験⁶⁾

日本人関節リウマチ患者 12 例を対象に、本剤とレミケード点滴静注用 100 を 3mg/kg の用量で反復静脈内投与（3 回：0，2，6 週）したときの血清中薬物濃度の推移は以下に示す通りであった。

本剤及びレミケード点滴静注用 100 を反復静脈内投与したときの血清中薬物濃度推移



本剤及びレミケード点滴静注用 100 を日本人関節リウマチ患者に反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

	例数	初回投与			3 回投与
		Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC _{0-2w} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	t _{1/2} (hr)	AUC _{6-14w} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
本剤	6	70.2 ± 19.7	8990 ± 1697	207 ± 60	27918 ± 3203
レミケード 点滴静注用 100	6	64.2 ± 14.1	9593 ± 1677	225 ± 35	26759 ± 3349

AUC_{0-2w} : 初回の投与終了 1 時間後から 2 週までの濃度-時間曲線下面積

AUC_{6-14w} : 6 週（3 回目の投与終了 1 時間後）から 14 週までの濃度-時間曲線下面積
 平均値 ± 標準偏差

本剤及びレミケード点滴静注用 100 を日本人関節リウマチ患者に反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータの製剤間の比較

	AUC _{0-2w} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
製剤間差 a	0.936	1.087
差の 90%信頼区間	0.770-1.138	0.848-1.395

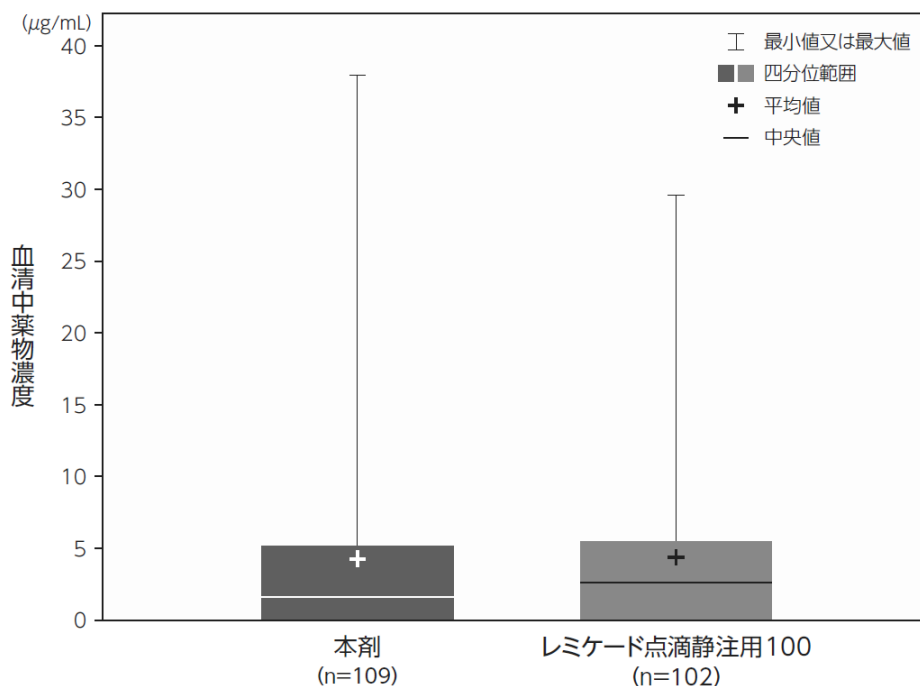
AUC_{0-2w} : 初回の投与終了 1 時間後から 2 週までの濃度-時間曲線下面積

a. レミケード点滴静注用 100 群の幾何平均値に対する本剤群の幾何平均値の比

②国内第Ⅲ相試験（第Ⅰ期）⁵⁾

日本人関節リウマチ患者を対象に、本剤とレミケード点滴静注用 100 を 3mg/kg の用量[※]で 5～7 回反復静脈内投与したときの血清中薬物濃度（トラフ値）の平均値は 30 週（投与前）では本剤群で 4.31 $\mu\text{g/mL}$ ，レミケード点滴静注用 100 群で 4.26 $\mu\text{g/mL}$ であった。各被験者のトラフ値の分布範囲は、本剤群で 0～38.0 $\mu\text{g/mL}$ ，レミケード点滴静注用 100 群で 0～29.4 $\mu\text{g/mL}$ であった。

本剤及びレミケード点滴静注用 100 を反復静脈内投与したときの 30 週の血清中薬物濃度（トラフ値）



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

	例数	平均値	標準偏差	中央値	四分位範囲	最小値～最大値
本剤	109	4.31	6.51	1.67	0～5.15	0～38.0
レミケード 点滴静注用 100	102	4.26	5.37	2.69	0.18～5.62	0～29.4

※：14 週以降 10mg/kg に増量可，投与量の上限は，投与間隔が 8 週間であれば 10mg/kg，4 週間であれば 6mg/kg

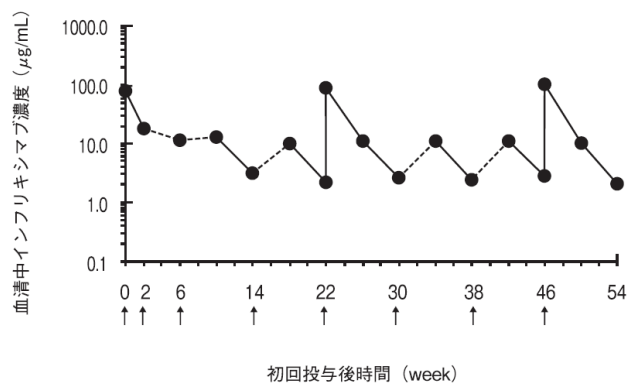
【参考】

＜レミケード点滴静注用 100＞

1) クローン病

①反復投与における薬物動態

国内クローン病患者に本剤を 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。



クローン病患者にレミケード 5 mg/kg を複数回持続静脈内投与した時の 8 週間隔投与群の血清中インフリキシマブ濃度推移 (メジアン, n=31~38, 0, 22, 46週は投与前および投与終了 1 時間後も表示) ↑:レミケード投与

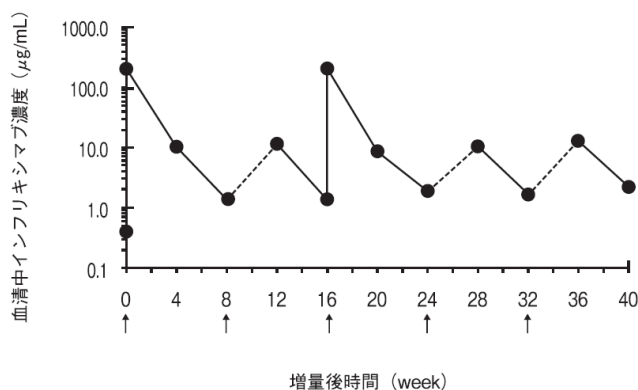
薬物動態パラメーター		0 週 C _{1H}	14 週 C _{pre}	30 週 C _{pre}	54 週
投与量 (n=31~38)	5mg/kg	80.4±16.9	3.1±2.4	2.6±2.1	2.0±1.6
	平均値±標準偏差 メジアン	78.9	3.1	2.6	2.0

C_{1H}: 投与終了 1 時間後値, C_{pre}: 投与前値

(µg/mL)

②増量投与における薬物動態

5mg/kg 8 週間隔投与で効果が維持できない患者の 5mg/kg 投与 8 週後の血清中インフリキシマブ濃度(メジアン)は 0.30 µg/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 µg/mL まで上昇した。



5 mg/kg 8 週間隔投与で効果が維持できないクローン病患者にレミケード 10mg/kg を複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移 (メジアン, n=26~39, 0, 16週は投与前および投与終了 1 時間後も表示) ↑:レミケード投与

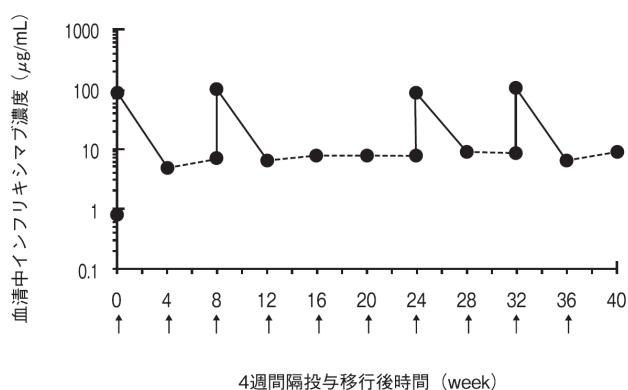
薬物動態パラメーター			増量 0週 Cpre	増量 0週 C _{1H}	増量 8週 Cpre	増量 16週 Cpre	増量 40週
投与量	10mg/kg (n=26~39)	平均値±標準偏差	1.45±2.67	199.23±41.71	3.24±5.10	3.73±5.85	4.10±5.58
		メジアン	0.30	191.24	1.29	1.31	2.18

C_{1H}：投与終了1時間後値，Cpre：投与前値

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

③投与間隔短縮時における薬物動態

5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない患者19例に5mg/kg 4週間隔投与を行ったときの4週後の血清中濃度は、投与間隔短縮前と比較して増加した。また、血清中濃度は40週まで維持された。



クローン病患者にレミケード5mg/kgを4週間隔で持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=4~19，4週間隔投与移行時点を基点とした）↑：レミケード投与

薬物動態パラメーター			短縮 0週 Cpre	短縮 0週 C _{1H}	短縮 4週 Cpre	短縮 8週 Cpre	短縮 40週
投与量	5mg/kg (n=4~19)	平均値±標準偏差	1.83±2.74	85.50±8.65	6.49±6.15	8.96±7.25	14.73±9.20
		メジアン	0.80	86.75	4.90	6.90	8.70

C_{1H}：投与終了1時間後値，Cpre：投与前値

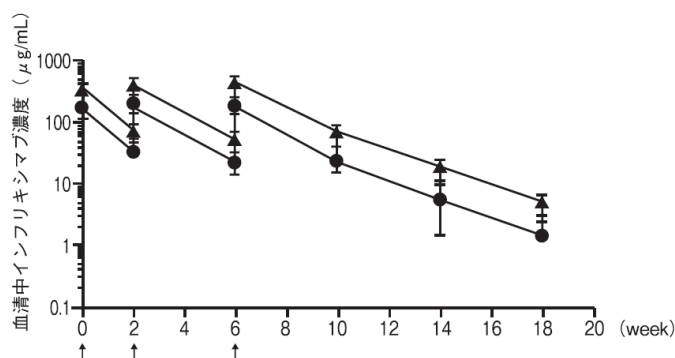
($\mu\text{g/mL}$)

※：投与間隔短縮移行時を0週として集計した。

④単回及び反復投与における薬物動態

5mg/kgの単回投与では最高血中濃度(C_{max})の中央値は118 $\mu\text{g/mL}$ ，分布容積(V_d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V_d値の有意な増加(17%)が認められたが，副腎皮質ホルモン剤が電解質バランスに影響するために，体液貯留へ作用した結果と考えられた。5mg/kgの単回投与を受けた20例では2例に本剤に対する抗体が検出された。瘻孔を形成している疾患の患者に本剤5mg/kgを初回，2週後，6週後に反復投与した後の蓄積性はなかった。本剤のクリアランスは，患者のクレアチニン値あるいはAST，ALT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例に本剤に対する抗体が検出された(外国人における成績)。

[8.8 参照]



↑：レミケード投与
 ●：5mg/kg (n=28~30)
 ▲：10mg/kg (n=29~32)
 外瘻を有するクローン病患者にレミケードを3回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン±四分位間領域)

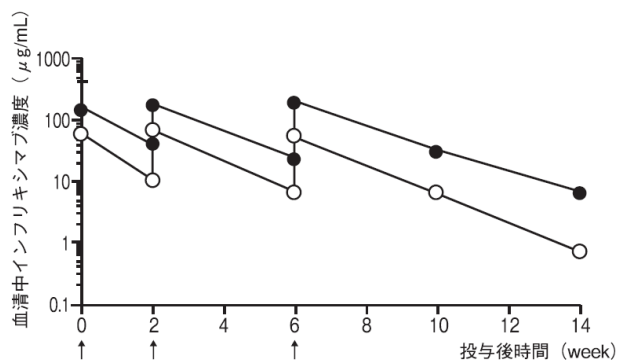
薬物動態パラメーター		0週 C _{1H}	2週 C _{pre}	6週 C _{pre}	14週	
投与量	5mg/kg (n=28~30)	メジアン 四分位間領域	168 113-206	33.7 26.7-46.4	21.8 13.8-33.3	5.4 1.4-10.6
	10mg/kg (n=29~32)	メジアン 四分位間領域	359.5 274-419	75.1 54.1-93.7	50.6 31.7-69.1	17.6 9.3-23.6

C_{1H}：投与終了1時間後値，C_{pre}：投与前値 (µg/mL)

2) 関節リウマチ

① 反復投与における薬物動態

メトトレキサート併用下(6mg/週以上)で、本剤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。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、本剤に対する抗体が検出された。[7.2, 8.8 参照]



↑：レミケード投与
 ○：3mg/kg (n=49)
 ●：10mg/kg (n=48~51)
 関節リウマチ患者にレミケードをメトトレキサート併用下(6mg/週以上)3回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン)

薬物動態パラメーター			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 (μg/mL)

②増量投与における薬物動態

メトトレキサート併用下 (6mg/週以上) で, 本剤 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, 本剤に対する抗体が検出された。[7.2, 8.8 参照]

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

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

本剤 3mg/kg あるいは 6mg/kg を 8 週間隔で反復投与したとき, 投与 22 週時点で ACR 基準 20%改善に達しなかった症例に対して, 投与間隔を 4 週に短縮した場合の推定血清中インフリキシマブ濃度 (定常状態の血清中トラフ濃度)^{注1)} は, 3mg/kg で 3.35 [0.83~10.46], 6mg/kg で 7.19 [1.27~21.62] μg/mL (中央値 [最小値~最大値]) であった。

注 1) 増量試験の患者 (327 例, 5104 点) を対象とした母集団薬物動態解析

(NONMEM version VI) に基づく薬物動態パラメータを用いたシミュレーション結果

③反復投与における薬物動態

欧米第Ⅲ相試験 (ATTRACT 試験) において, メトトレキサート併用下 (12.5mg/週以上) で, 本剤 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。

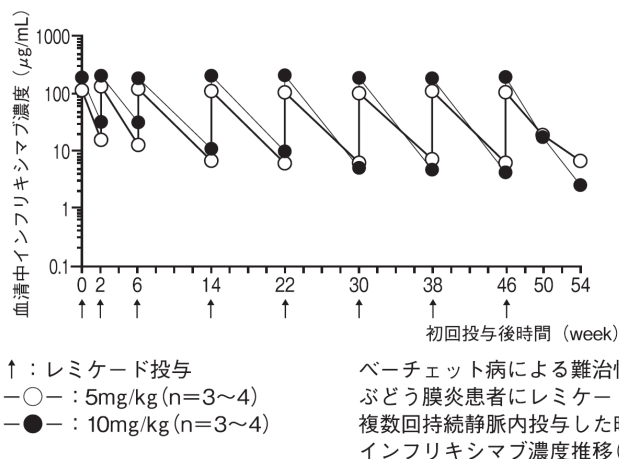
3mg/kg の反復投与 (4 週間隔) を受けた 73 例では 10 例, 3mg/kg の反復投与 (8 週間隔) を受けた 71 例では 8 例, 10mg/kg の反復投与 (4 週間隔) を受けた 74 例では 1 例, 10mg/kg の反復投与 (8 週間隔) を受けた 77 例では 6 例に, 本剤に対する抗体が検出された (外国人における成績)。[7.2, 8.8 参照]

注 2) 本剤の承認最大用量は 1 回 10mg/kg である。

3) ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎

① 反復投与における薬物動態

本剤 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 例において本剤に対する抗体は検出されなかった。[8.8 参照]



薬物動態パラメーター			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±標準偏差	114.9±20.3	15.9±9.9	14.3±7.7	6.7±4.5	6.8±4.7
		メジアン	119.0	15.7	13.3	6.3	7.0
投与量	10mg/kg (n=3~4)	平均値±標準偏差	193.1±17.2	32.5±22.7	26.0±17.6	5.9±6.3	4.8±6.1
		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

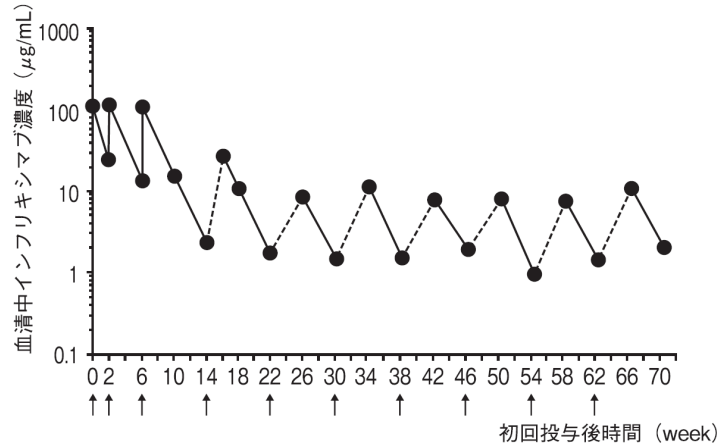
(µg/mL)

注 3) 本剤の承認最大用量は 1 回 5mg/kg である。

4) 乾癬

① 反復投与における薬物動態

尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者に本剤 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, 本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本剤 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, 本剤に対する抗体が検出された。[8.8 参照]



尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者にレミケード
5mg/kgを複数回持続静脈内投与したときの血清中
インフリキシマブ濃度推移(メジアン, n=27~35)
↑:レミケード投与

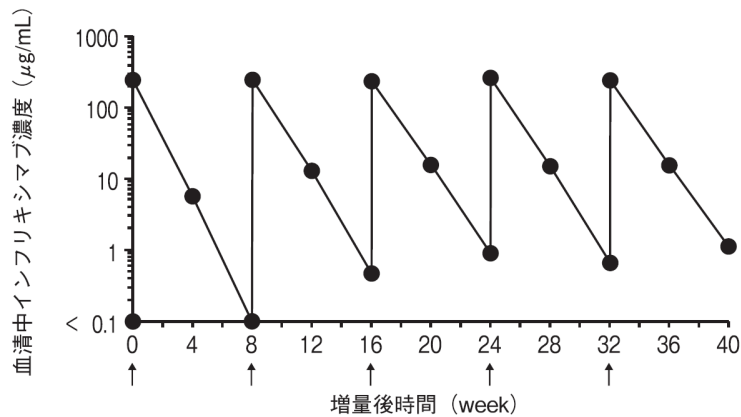
薬物動態パラメーター		0週 C _{1H}	14週 C _{pre}	30週 C _{pre}	70週
投与量 5mg/kg (n=27~35)	平均値±標準偏差	97.18±19.40	3.34±2.95	2.16±2.18	2.22±2.26
	メジアン	98.33	2.45	1.48	2.09

C_{1H}:投与終了1時間後値, C_{pre}:投与前値

(µg/mL)

②増量投与における薬物動態

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



5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない乾癬患者にレミケード10mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン, n=44~51) ↑:レミケード投与

薬物動態パラメーター			増量 0週 Cpre	増量 0週 C _{1H}	増量 8週 Cpre	増量 16週 Cpre	増量 40週
投与量	10mg/kg (n=31~44)	平均値±標準偏差	1.45±2.23	230.99±51.77	2.70±4.05	3.18±4.30	3.60±4.56
		メジアン	0.00	237.99	0.00	0.47	1.10

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

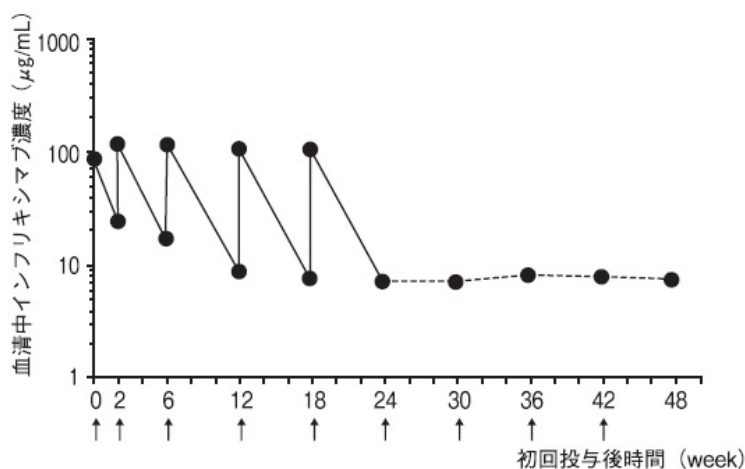
本剤 5mg/kg 8 週間隔投与で効果が維持できない乾癬患者に対して、本剤 6mg/kg を 4 週間隔で反復投与した場合の推定血清中インフリキシマブ濃度（定常状態の血清中トラフ濃度）^{注4)} は、4.63 [0.00~37.69] μg/mL（中央値 [最小値~最大値]）であった。

注4) 増量試験の患者（58例，790点）を対象とした母集団薬物動態解析（NONMEM ver. 7.2.0）に基づく薬物動態パラメータを用いたシミュレーション結果

5) 強直性脊椎炎

① 反復投与における薬物動態

本剤 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，本剤に対する抗体が検出された。[8.8 参照]



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

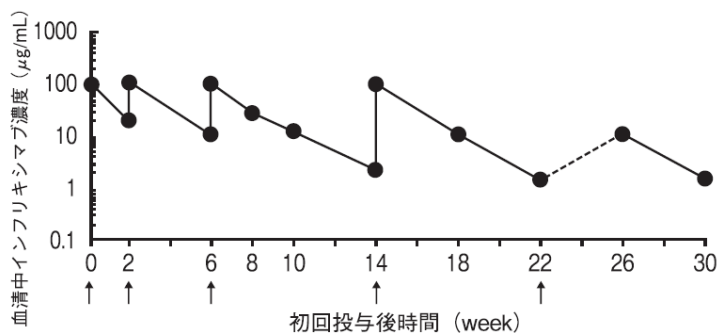
薬物動態パラメーター			0週 C _{1H}	24週 Cpre	48週
投与量	5mg/kg (n=32~33)	平均値±標準偏差	91.76±21.10	7.40±4.33	6.96±4.48
		メジアン	86.28	7.01	7.37

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

6) 潰瘍性大腸炎

① 反復投与における薬物動態

本剤 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 例に本剤に対する抗体が検出された。[8.8 参照]



潰瘍性大腸炎患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン, n=62~104) ↑:レミケード投与

薬物動態パラメーター			0 週 C _{1H}	6 週 C _{pre}	14 週 C _{pre}	22 週 C _{pre}	30 週
投与量	5mg/kg (n=62~104)	平均値±標準偏差	95.88±21.50	11.09±7.19	3.45±3.98	2.52±2.73	2.46±2.73
		メジアン	93.72	10.88	2.31	1.46	1.46

C_{1H}: 投与終了 1 時間後値, C_{pre}: 投与前値

(µg/mL)

② 反復投与における薬物動態

ACT1 試験において、本剤 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 例に本剤に対する抗体が検出された (外国人における成績)。[8.8 参照]

(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

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

(「VII.2. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(5) 分布容積

(「VII.2. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

(「VIII.6 (5) 妊婦」の項参照)

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

【参考】

<レミケード点滴静注用 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。

(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。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種, 寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(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

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能量のそれぞれ 11.5%及び 12.2%が排泄され、総排泄率は 23.7%であった。

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

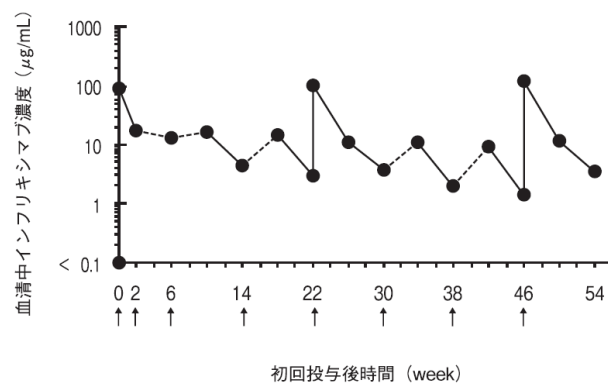
該当資料なし

【参考】

<レミケード点滴静注用 100>

1) 小児

- ①クローン病：本剤を 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。5mg/kg の反復投与を受けた 14 例において本剤に対する抗体は検出されなかった。[8.8 参照]



小児クローン病患者にレミケード 5mg/kg を複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=8～14，0，22，46 週は投与前および投与終了 1 時間後も表示 ↑：レミケード投与）

薬物動態パラメーター			0 週 C _{1H}	14 週 C _{pre}	30 週 C _{pre}	54 週
投与量 (n=8～14)	5mg/kg	平均値±標準偏差	91.19±10.60	4.71±3.36	4.28±3.32	4.19±3.69
		メジアン	91.48	4.54	3.75	3.62

C_{1H}：投与終了 1 時間後値，C_{pre}：投与前値

(µg/mL)

- ②クローン病：本剤 5mg/kg 8 週間隔投与で効果が維持できない患者 5 例に本剤 10mg/kg を投与したときの 8 週後の血清中濃度は，増量前と比較して増加した。10mg/kg の投与を受けた 5 例において本剤に対する抗体は検出されなかった。[8.8 参照]

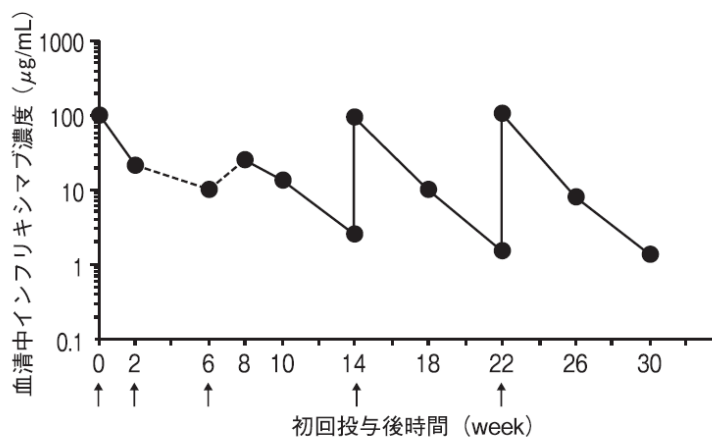
薬物動態パラメーター*			増量 0 週 C _{pre}	増量 0 週 C _{1H}	増量 8 週 C _{pre}	増量 16 週
投与量 (n=3～5)	10mg/kg	平均値±標準偏差	2.85±3.74	173.87±8.44	4.57±5.11	7.82±6.93
		メジアン	0.38	173.20	1.16	9.61

C_{1H}：投与終了 1 時間後値，C_{pre}：投与前値

(µg/mL)

※10mg/kg 初回投与時を 0 週として集計した。

- ③潰瘍性大腸炎：本剤 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 21 例では本剤に対する抗体は検出されなかった。[8.8 参照]



小児の潰瘍性大腸炎の被験者にレミケード 5mg/kg を複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン, n=14~21) ↑:レミケード投与

薬物動態パラメーター			0 週 C _{1H}	6 週 C _{pre}	14 週 C _{pre}	22 週 C _{pre}	30 週
投与量 (n=14~21)	5mg/kg	平均値±標準偏差	96.18±15.65	12.34±7.51	3.30±3.03	2.68±3.02	2.74±3.52
		メジアン	97.17	10.35	2.58	1.54	1.34

C_{1H} : 投与終了 1 時間後値, C_{pre} : 投与前値

(µg/mL)

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

<効能共通>

1.1 本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[1.2.1, 1.2.2, 1.4, 2.1, 2.2, 2.4, 8.2, 8.7, 9.1.1, 9.1.2, 9.1.4, 11.1.1, 11.1.2, 11.1.4, 15.1.4 参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症があらわれることがあるため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[1.1, 2.1, 9.1.1, 11.1.1 参照]

1.2.2 結核

播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（髄膜、胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- 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、蕁麻疹等）、痙攣があらわれることがある。本剤は緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤な infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[2.3, 8.6, 8.8, 9.1.7, 11.1.3, 14.2.2 参照]

1.3.2 遅発性過敏症（再投与の場合）

本剤投与後 3 日以上経過後に重篤なものを含む遅発性過敏症（筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛等）があらわれることがある。再投与には遅発性過敏症の発現に備え、十分な観察を行うこと。[2.3, 8.6, 9.1.7, 11.1.7 参照]

1. 警告（続き）

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】

臨床試験成績より、本剤とレミケード点滴静注用 100 の有害事象の発現率と種類には大きな違いがなく、安全性プロファイルは類似していると考えられることから、レミケード点滴静注用 100 に合わせインフリキシマブ製剤に共通の注意事項として設定した。

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 症状を悪化させるおそれがあるため、本剤を投与しないこと。
- 2.2 症状を悪化させるおそれがあるため、本剤を投与しないこと。
- 2.3 本剤はマウス蛋白由来部分があるため、ヒトには異種蛋白であり、投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある。
レミケード点滴静注用 100 の臨床試験において、レミケード点滴静注用 100 に対する抗体の産生が確認された患者群は、抗体が産生されなかった患者群に比べ、infusion reaction の発現が多い傾向が認められた。また、レミケード点滴静注用 100 の血中濃度の持続が短くなる傾向がみられ、血中濃度が低下した患者では効果の減弱の可能性がある。
加えて、本剤の成分のマウス蛋白由来部分だけではなく本剤の添加物により過敏症が発現する可能性がある。
過敏症の発現を回避するため、本剤を投与しないこと。
- 2.4 本剤を含む抗 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が報告されている。症状の再燃及び悪化のおそれがあるため、本剤を投与しないこと。
- 2.5 患者を対象として、プラセボ及びレミケード点滴静注用 100 5, 10mg/kg を初回、2 週後、6 週後に 3 回投与した臨床試験が実施されたが、心不全症状等の悪化による入院や死亡がレミケード点滴静注用 100 10mg/kg 群で多く認められたとの報告がある。
症状を悪化させるおそれがあるため、本剤を投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

（「V. 治療に関する項目」を参照）

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

（「V. 治療に関する項目」を参照）

5. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

8. 重要な基本的注意

- 8.1** 本剤は血中濃度が長期にわたり持続するため（5mg/kg 投与時は少なくとも 8～12 週間）、この間には副作用の発現に注意すること。また、他の生物製剤との切り替えの際も注意すること。
- 8.2** 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- 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げることが望ましい。やむを得ず生ワクチン接種から本剤の投与まで十分な間隔をあげることができない場合には、リスク・ベネフィットを慎重に判断した上で使用すること。生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できない。
- 8.6** 本剤投与中は infusion reaction に対する適切な薬剤治療（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等）や緊急処置を直ちに実施できるよう十分な体制のもとで、投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、遅発性過敏症（3 日以上経過後）があらわれることがあるので、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。[1.3.1, 1.3.2, 2.3, 8.8, 9.1.7, 11.1.3, 11.1.7, 14.2.2 参照]
- 8.7** 臨床試験における投与後 3 年間の追跡調査で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。慢性炎症性疾患のある患者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, 16.1.2-16.1.6, 16.6.1 参照]
- 8.9** 本剤を投与した患者において、乾癬が悪化又は新規発現したとの報告がある。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。

【解説】

臨床試験成績より、本剤とレミケード点滴静注用 100 の有害事象の発現率と種類には大きな違いがなく、安全性プロファイルは類似していると考えられることから、レミケード点滴静注用 100 に合わせインフリキシマブ製剤に共通の注意事項として設定した。

8.1 本剤の血中濃度半減期は、約 8.6～11.9 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。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。

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。
 - ・胸部画像検査で陈旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
 - ・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
 - ・インターフェロン- 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]

9.1 合併症・既往歴等のある患者（続き）

(2) 脱髄疾患の家族歴のある患者は、適宜画像診断等の検査を実施し、十分に注意すること。脱髄疾患発現のおそれがある。[1.1, 1.4, 2.4, 11.1.4 参照]

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者

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

9.1.6 重篤な血液疾患（汎血球減少，再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者

血液疾患が悪化するおそれがある。[11.1.9 参照]

9.1.7 本剤投与経験のある患者

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

【解説】

9.1.1, 9.1.2

本剤の作用により、結核を活動化させるおそれがあるので、全ての患者に対して、本剤投与に先立ち、結核について既往歴の有無を含む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 検査等を行い、結核症状の発現に十分注意すること。

投与にあたっては結核の診療経験がある医師に相談すること。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（持続する咳、発熱等）が発現した場合には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。

結核既感染の患者に対しては、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実施する等、結核症状発現には十分注意すること。患者の状態を十分観察し、結核の発現には十分に注意すること。また、結核が疑われる場合は、呼吸器や結核の専門医に相談すること。

9.1.4（「Ⅷ.1. 警告（4）」の項参照）

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、増悪の可能性があり、「禁忌」とされている。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と考えられる。また、多発性硬化症では、家族内で発症することがあり、同様に注意する必要があると考えられる。

9.1.5 間質性肺炎が増悪又は再発することがある。間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的な問診を行うなど、注意すること。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あらかじめ患者に説明すること。また、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を投与するなど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。

9.1.6 「Ⅷ.8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

本剤投与により、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ことがあり、血液疾患が悪化するおそれがある。

(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なく、妊娠中の投与に対する安全性は確立されていない。従って、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本剤の投与は、有益性と安全性を考慮の上、有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ実施すること。

本剤がヒト TNF α 特異的で動物実験が実施できないため、本剤投与による生殖発生毒性試験は実施されていない。また、マウス TNF 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 レミケード点滴静注用 100 では胎盤通過性があると報告されている。従って、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチンを接種する際には注意が必要になる。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

(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】

臨床試験成績より、本剤とレミケード点滴静注用 100 の有害事象の発現率と種類には大きな違いがなく、安全性プロファイルは類似していると考えられることから、レミケード点滴静注用 100 に合わせインフリキシマブ製剤に共通の注意事項として設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

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。

【解説】

臨床試験成績より、本剤とレミケード点滴静注用 100 の有害事象の発現率と種類には大きな違いがなく、安全性プロファイルは類似していると考えられることから、レミケード点滴静注用 100 に合わせインフリキシマブ製剤に共通の注意事項として設定した。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症 (3.5%)

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

11.1.2 結核 (0.3%)

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

11.1.3 重篤な infusion reaction (0.6%)

ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等の重篤な副作用）、痙攣があらわれることがある。[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、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛等を伴う遅発性過敏症（3 日以上経過後）があらわれることがある。[1.3.2, 2.3, 8.6, 9.1.7 参照]

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

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

11.1.9 重篤な血液障害 (0.1%)

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

11.1.10 横紋筋融解症 (頻度不明)

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

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満	頻度不明
精神・神経系	頭痛	浮動性めまい, 感覚鈍麻, 異常感覚	頭部不快感, 体位性めまい, 知覚過敏, 失神, 嗅覚錯誤, 味覚異常, 神経痛, 不随意性筋収縮, 片頭痛, 振戦, 運動過多, ジスキネジー, 脳梗塞, 協調運動異常, 不眠症, 不安, 神経過敏, うつ病, 感情不安定, 多幸気分, 錯乱, 傾眠 (眠気)	多発性神経障害, ニューロパシー, てんかん発作
血液		貧血 (鉄欠乏性貧血, 溶血性貧血), カリウム減少, 血小板数増加	リンパ節炎, 脾腫, 単球減少症, リンパ球減少症, リンパ球増加症, 単球増加症, 白血球増加症, 好中球増加症, 好酸球増加症, 赤血球異常, 低カリウム血症, 好酸球数減少, 骨髓球数増加, アミラーゼ増加, 総蛋白減少, 総蛋白増加, アルブミン減少, クロール減少, ナトリウム減少, 血沈亢進, リンパ球形態異常 (異形リンパ球), リンパ節症, 後骨髓球数増加, 尿酸増加, カリウム増加, CRP 増加, ヘマトクリット減少	血栓性血小板減少性紫斑病
循環器		ほてり, 潮紅, 高血圧, 低血圧, 動悸, 血圧低下, 血圧上昇	血腫, 蒼白, 末梢性虚血, 徐脈, 不整脈, 頻脈, 心室性期外収縮, 狭心症, 心不全, 心拍数増加	血管炎 (IgA 血管炎)
呼吸器	気道感染, 咽喉頭炎	呼吸困難, 気管支炎, 咳嗽, 鼻炎, 副鼻腔炎	発声障害, 咽喉絞扼感, 鼻出血, 胸膜炎, 胸水, 喘息, 気管支痙攣, 胸部 X 線 (CT) 異常, 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, 齲歯, 唾液腺炎, 口渇, 舌炎	

11.2 その他の副作用（続き）

	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	発疹（膿疱性皮膚疹、斑状皮膚疹、斑状丘疹状皮膚疹、小水疱性皮膚疹、そう痒性皮膚疹、湿疹、紅斑性皮膚疹、頭部枇糠疹、丘疹、血管炎性皮膚疹）	白癬、皮膚炎（脂漏性皮膚炎、水疱性皮膚炎、乾癬様皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎）、毛包炎、そう痒症、蕁麻疹、紅斑（発赤）、多汗症	麦粒腫、せつ、皮膚真菌感染、皮膚裂傷、皮膚嚢腫、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、皮膚腫瘤、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）	
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）	腔感染、勃起不全、乳房肥大、亀頭包皮炎、不規則月経、腔出血、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	

<インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg「日医工」>

1) 国内臨床試験における副作用発現状況（承認時）

国内で実施された関節リウマチ患者を対象とした臨床試験において、本剤が投与された 228 例中、副作用は 101 例（44.3%）に認められた。（承認時）

安全性解析対象症例数	228 例
副作用発現症例数	101 例
副作用発現率（%）	44.3%

副作用の種類	発現症例数
感染症および寄生虫症	53 (23.2%)
鼻咽頭炎	27
足部白癬	6
爪囲炎	4
歯周炎	3
胃腸炎	3
肺炎	3
膿痂疹	3
口腔ヘルペス	3
インフルエンザ	2
副鼻腔炎	2
気管支炎	2
帯状疱疹	2
上気道感染	2
咽頭炎	1
膀胱炎	1
蜂巣炎	1
ウイルス性胃腸炎	1
単純ヘルペス	1
麦粒腫	1
腹膜炎	1
扁桃炎	1
歯膿瘍	1
咽頭扁桃炎	1
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）	3 (1.3%)
女性乳癌	1
皮膚乳頭腫	1
急性白血病	1
血液およびリンパ系障害	5 (2.2%)
貧血	2
鉄欠乏性貧血	1
白血球減少症	1
汎血球減少症	1
リンパ節症	1
免疫系障害	3 (1.3%)
過敏症	1
4 型過敏症	1
アナフィラキシー反応	1
代謝および栄養障害	2 (0.9%)
高コレステロール血症	1
糖尿病	1
神経系障害	7 (3.1%)
浮動性めまい	2
頭痛	1
異常感覚	1
感覚純麻	1
感覚障害	1
坐骨神経痛	1

副作用の種類	発現症例数
耳および迷路障害	1 (0.4%)
耳鳴	1
心臓障害	1 (0.4%)
動悸	1
血管障害	1 (0.4%)
高血圧	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (3.1%)
口腔咽頭痛	2
上気道の炎症	2
喘息	1
間質性肺疾患	1
器質化肺炎	1
胃腸障害	7 (3.1%)
口内炎	2
下痢	1
悪心	1
上腹部痛	1
腸炎	1
腹部不快感	1
口唇炎	1
血便排泄	1
皮膚および皮下組織障害	15 (6.6%)
そう痒症	2
膿疱性乾癬	2
蕁麻疹	2
湿疹	1
発疹	1
皮膚炎	1
紅斑	1
ざ瘡	1
汗疹	1
そう痒性皮疹	1
日光皮膚炎	1
脂肪織炎	1
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.3%)
四肢痛	1
SAPHO 症候群	1
ループス様症候群	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.9%)
注射部位疼痛	1
末梢腫脹	1
臨床検査	14 (6.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2
血中 β -D-グルカン増加	1
血中免疫グロブリンG減少	1
細胞マーカー増加	1
便潜血	1
肝機能検査異常	1
好中球数減少	1
傷害、中毒および処置合併症	21 (9.2%)
注入に伴う反応	21

MedDRA/J ver. 18.0に基づき分類

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、無色から淡黄色で、わずかに乳白色から薄黄色又は乳白色をしている。変色、異物、その他の異常を認めたものは使用しないこと。

(4) 溶解後の残液の再使用や保存は行わないこと。

14.1.2 希釈方法

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与器具

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

14.2.2 投与経路及び投与速度

本剤は独立したラインにて投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと。また、原則、2 時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。

なお、6 週の投与以後、それまでの投与で infusion reaction が認められなければ、点滴速度を上げて点滴時間を短縮することができる。ただし、平均点滴速度は 1 時間当たり 5mg/kg を投与する速度を超えないこと (臨床試験において投与経験がない)。

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

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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

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

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

15.1.4 本剤の臨床試験及び臨床試験終了後 3 年間又は 5 年間の追跡調査において、悪性リンパ腫、乳癌、黒色腫、扁平上皮癌、直腸腺癌、基底細胞癌及び皮膚癌等が 169 例に報告されている。

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

15.1 臨床使用に基づく情報（続き）

表 1. クロウン病全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

クロウン病全試験 ^{※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
クロウン病全試験 ^{※a}	レミケード投与群		
	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：既に終了したクロウン病試験の試験期間中及び3年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計

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

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

表 2. 関節リウマチ全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

関節リウマチ全試験 ^{※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

15.1 臨床使用に基づく情報（続き）

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	0.46
b. 非黒色腫性皮膚癌	2887	12	NA
c. 上記以外の悪性腫瘍	2877	14	13.16
悪性腫瘍計 (a+c) ^{※b}	2877	15	13.61
全試験 ^{※a}	レミケード投与群		
	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

(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。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「VII. 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

<インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「日医工」>

本剤の単回投与毒性は、Tg197 マウス及びカニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験の初回投与において評価した。Tg197 マウスでは 20mg/kg, カニクイザルでは 50mg/kg を投与しても死亡を含む重篤な毒性症状は認められなかった²¹⁾。

(2) 反復投与毒性試験

<インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「日医工」>

Tg197 マウスに本剤を 10 又は 20mg/kg の用量で週 2 回, 4 週間 (計 9 回) 反復静脈内投与した結果, 毒性学的に意義のある変化は認められなかった。また, 雌雄カニクイザルに本剤を 20 又は 50mg/kg の用量で週 1 回, 4 週間 (計 4 回) 反復静脈内投与した結果, 毒性学的に意義のある変化は認められなかった²¹⁾。

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

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

<インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「日医工」>

本剤の局所刺激性は、Tg197 マウス及びカニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験における静脈内投与部位の剖検及び病理組織学的検査により評価した。本剤の投与により局所刺激性を示す異常所見は認められなかった²¹⁾。

(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 「日医工」	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）
有効成分	インフリキシマブ（遺伝子組換え） [インフリキシマブ後続 2]	生物由来製品，劇薬

2. 有効期間

有効期間：5年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

2～8℃に保存

4. 取扱い上の注意点

該当資料なし

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有（「XⅢ.2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：レミケード点滴静注用 100（インフリキシマブ）

同効薬：エタネルセプト，アダリムマブ，ゴリムマブ，セルトリズマブペゴル

7. 国際誕生年月日

2017年9月27日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

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 「日医工」	2017年9月27日	22900AMX00955000	2017年11月29日	2017年11月29日

9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

用法及び用量の一部変更年月日：2018年6月20日

販売名：インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「日医工」

	新	旧
効能又は効果	<p>既存治療で効果不十分な下記疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ○尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症 <p>○次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）</p> <ul style="list-style-type: none"> 中等度から重度の活動期にある患者 外瘻を有する患者 <p>○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）</p>	
用法及び用量	<p><関節リウマチ></p> <p>通常，インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続 2] として，体重 1kg 当たり 3mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後，2 週，6 週に投与し，以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。</p> <p>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。</p> <p><乾癬></p> <p>通常，インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続 2] として，体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後，2 週，6 週に投与し，以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。</p> <p>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 6 mg とする。また，最短の投与間隔は 4 週間とする。</p> <p><クローン病></p> <p>通常，インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続 2] として，体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後，2 週，6 週に投与し，以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。</p> <p>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。</p> <p><潰瘍性大腸炎></p> <p>通常，インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続 2] として，体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後，2 週，6 週に投与し，以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。</p>	<p><関節リウマチ></p> <p>通常，インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続 2] として，体重 1kg 当たり 3mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後，2 週，6 週に投与し，以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。</p> <p>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。</p> <p><乾癬></p> <p>通常，インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続 2] として，体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後，2 週，6 週に投与し，以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。</p> <p><クローン病></p> <p>通常，インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続 2] として，体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後，2 週，6 週に投与し，以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。</p> <p>なお，6 週の投与以後，効果が減弱した場合には，体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。</p> <p><潰瘍性大腸炎></p> <p>通常，インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続 2] として，体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後，2 週，6 週に投与し，以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。</p>

(―：追加・変更箇所)

効能又は効果及び用法及び用量の追加年月日：2020年4月22日

販売名：インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「日医工」

	新	旧
効能又は効果	<p>既存治療で効果不十分な下記疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ○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 <p>○次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等度から重度の活動期にある患者 外瘻を有する患者</p> <p>○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）</p>	<p>既存治療で効果不十分な下記疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ○尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症 <p>○次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等度から重度の活動期にある患者 外瘻を有する患者</p> <p>○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）</p>
用法及び用量	<p><関節リウマチ> 省略</p> <p><ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎> <u>通常，インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続 2] として，体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後，2 週，6 週に投与し，以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。</u></p> <p><乾癬> 省略</p> <p><クローン病> 省略</p> <p><潰瘍性大腸炎> 省略</p>	<p><関節リウマチ> 省略</p> <p><乾癬> 省略</p> <p><クローン病> 省略</p> <p><潰瘍性大腸炎> 省略</p>

（_：追加箇所）

効能又は効果及び用法及び用量の追加年月日：2020年10月23日

販売名：インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「日医工」

	新	旧
効能又は効果	<p>既存治療で効果不十分な下記疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ○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 <p>○次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等度から重度の活動期にある患者 外瘻を有する患者</p> <p>○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）</p>	<p>既存治療で効果不十分な下記疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ○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 <p>○次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等度から重度の活動期にある患者 外瘻を有する患者</p> <p>○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）</p>
用法及び用量	<p><関節リウマチ> 省略</p> <p><ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎> 省略</p> <p><乾癬> 省略</p> <p><強直性脊椎炎> <u>通常，インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続 2] として，体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後，2 週，6 週に投与し，以後 6～8 週間の間隔で投与を行うこと。</u></p> <p><クローン病> 省略</p> <p><潰瘍性大腸炎> 省略</p>	<p><関節リウマチ> 省略</p> <p><ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎> 省略</p> <p><乾癬> 省略</p> <p><クローン病> 省略</p> <p><潰瘍性大腸炎> 省略</p>

（__：追加箇所）

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. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は, 投与期間に関する制限は定められていない。

(「V.3. 用法及び用量」の項参照)

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 「日医工」	2399404F1033	2399404F1033	125969801	622596901

14. 保険給付上の注意

膿疱性乾癬, クロウン病及び潰瘍性大腸炎は指定難病に指定されており, 社会保険各法の規定に基づく医療費の自己負担分の一部又は全額が公費負担される。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 日医工株式会社 社内資料：安定性試験
- 2) 日医工株式会社 社内資料：安定性試験
- 3) Westhovens R, et al. : Arthritis Rheum. 2006 ; 54 (4) : 1075-1086 (PMID : 16572442)
- 4) 日医工株式会社 社内資料：国内臨床薬物動態試験
- 5) 日医工株式会社 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験
- 6) 日医工株式会社 社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験
- 7) Asakura H, et al. : J Gastroenterol Hepatol. 2001 ; 16 (7) : 763-769 (PMID : 11446884)
- 8) Targan SR, et al. : N Engl J Med. 1997 ; 337 (15) : 1029-1035 (PMID : 9321530)
- 9) Hanauer SB, et al. : Lancet. 2002 ; 359 : 1541-1549 (PMID : 12047962)
- 10) Present DH, et al. : N Engl J Med. 1999 ; 340 (18) : 1398-1405 (PMID : 10228190)
- 11) Sands BE, et al. : N Engl J Med. 2004 ; 350 (9) : 876-885 (PMID : 14985485)
- 12) Lipsky PE, et al. : N Engl J Med. 2000 ; 343 (22) : 1594-1602 (PMID : 11096166)
- 13) Antoni C, et al. : Ann Rheum Dis. 2005 ; 64 (8) : 1150-1157 (PMID : 15677701)
- 14) van der Heijde D, et al. : Arthritis Rheum. 2007 ; 56 (8) : 2698-2707 (PMID : 17665424)
- 15) van der Heijde D, et al. : Arthritis Rheum. 2005 ; 52 (2) : 582-591 (PMID : 15692973)
- 16) Rutgeerts P, et al. : N Engl J Med. 2005 ; 353 (23) : 2462-2476 (PMID : 16339095)
- 17) 日医工株式会社 社内資料： *in vitro* 薬効薬理試験
- 18) 日医工株式会社 社内資料： *in vivo* 薬効薬理試験
- 19) Scallon BJ, et al. : Cytokine. 1995 ; 7 (3) : 251-259
- 20) Siegel SA, et al. : Cytokine. 1995 ; 7 (1) : 15-25
- 21) 日医工株式会社 社内資料：毒性試験

2. その他の参考文献

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない（2020年4月時点）

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

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通過性試験

該当しない

2. その他の関連資料

(1) 医療関係者用資料

インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「日医工」 取扱い方法

医療関係者用



取扱い方法

インフリキシマブBS点滴静注用100mg「日医工」



5

体重換算表（4ページ参照）を用いて必要な溶解液量を確認し、補液（日局生理食塩液）にゆっくりと注入します。

日局生理食塩液量

成人	約250mL
体重25kg以上の小児	約100mL
体重25kg未満の小児	約50mL

注：稀釈後の濃度が0.4～4mg/mL（100～1,000mg/250mL）になるように調製してください。体重が100kgを超える患者に投与する場合には、濃度が4mg/mLを超えないよう、日局生理食塩液の量を調整してください。



1

患者さんの体重と投与量から、体重換算表（4ページ参照）を用いて必要なバイアル数を確認し、インフリキシマブBS点滴静注用100mg「日医工」を準備します。



2

1バイアルあたり10mLの日局注射用水（日局生理食塩液も可）を注射筒に採り、バイアルのゴム栓の中心部に注射針を垂直に穿刺します。

注：2針目あるいはさらに追加注射を行う場合は、注コアリングを避けるため、注射針を斜めに穿刺しないでください。注：バイアル内は、雑菌にはなっています。



3

バイアルを傾け、注射用水（または生理食塩液）を内壁に沿わせるようにして静かに注入します。



4

バイアルをゆっくり回転させながら、緩やかに溶解させます。溶解後は5分間静置し、3時間以内に投与を開始してください。

注：抗体蛋白が凝集するおそれがあるため、激しく振ったり、長時間振り混ぜたりしないでください。

注：変色、異物、その他の異常な状態のものは使用しないでください。（溶解後の性状は、無色から淡黄色で、わずかに乳白色から薄黄色をしていますが。）

注：溶解後の残液の再使用や保存は行わないでください。



7

投与にあたっては、無菌・バイロジェンフリーのインラインフィルター（ポアサイズ1.2μm以下）を用います。

注：本剤は点滴静注用としてのみ用い、皮下・筋肉内には投与しないでください。



6

補液を静かに混和します。

注：抗体蛋白が凝集するおそれがあるため、激しく振ったり、長時間振り混ぜたりしないでください。

注：変色、異物、その他の異常な状態のものは使用しないでください。（溶解後の性状は、無色から淡黄色で、わずかに乳白色から薄黄色又は乳白色をしています。）



8

投与は独立したラインにて行い、原則、2時間以上をかけ、緩徐に点滴静注してください。（下記 適用上の注意参照）

注：他の注射剤、輸液等と混合しないでください。

適用上の注意

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ます。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。

※用：インフリキシマブBS点滴静注用100mg「日医工」添付文書 2020年4月改訂（第1版、第2版参照）

インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「日医工」 効能又は効果、用法及び用量一覽



小冊子：インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg による

潰瘍性大腸炎の治療

インフリキシマブBS 点滴静注用100mg「日医工」による潰瘍性大腸炎の治療



【監修】 日本大学医学部附属病院 消化器内科学科 日比 紀文 先生

関節リウマチの治療

インフリキシマブBS 点滴静注用100mg「日医工」による関節リウマチの治療



【監修】 札幌医科大学 内科学 関節 松原 可先生

乾癬の治療

インフリキシマブBS 点滴静注用100mg「日医工」による乾癬の治療



【監修】 自治医科大学 皮膚科 清原 小夜枝 先生

クローン病の治療

インフリキシマブBS 点滴静注用100mg「日医工」によるクローン病の治療



【監修】 日本大学医学部附属病院 消化器内科学科 日比 紀文 先生

(2) 患者向け資料

小冊子：インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「日医工」による治療を受ける

潰瘍性大腸炎の方へ



関節リウマチの方へ



乾癬の方へ



クローン病の方へ



ベーチェット病による
難治性網膜ブドウ膜炎
の方へ



強直性脊椎炎の方へ



小冊子：インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 治療日誌

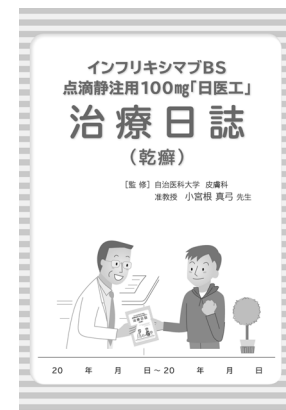
潰瘍性大腸炎



関節リウマチ



乾癬



クローン病

