

## 医薬品インタビューフォーム

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

薬価基準収載

抗ヒトTNF $\alpha$ モノクローナル抗体製剤

インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続1]製剤

インフリキシマブ<sup>®</sup> BS点滴静注用100mg [CTH]

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

生物由来製品・劇薬・処方箋医薬品<sup>※</sup>

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

剤形	注射剤
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1] 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1] 洋名：Infliximab (Genetical Recombination) [Infliximab Biosimilar 1]
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：2014年 7月 4日 薬価基準収載年月日：2017年11月29日 販売開始年月日：2017年12月13日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	選任外国製造医薬品等製造販売業者： セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社 外国製造医薬品等特例承認取得者：Celltrion Inc.（韓国） 販売提携：東和薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	☎
問い合わせ窓口	セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社 TEL：0120-833-889（フリーダイヤル） 受付時間 9：00-17：30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.celltrionhealthcare.jp/ja-jp">https://www.celltrionhealthcare.jp/ja-jp</a>

本 I F は 2020 年 10 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、I Fと略す）が誕生した。

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

I F記載要領 2008以降、I Fは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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA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I Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

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、「I F記載要領 2018」として公表された。

### 2. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F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I Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報

等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、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、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「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

I F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。I F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. 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…………… 3
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

1. 販売名…………… 5
2. 一般名…………… 5
3. 構造式又は示性式…………… 5
4. 分子式及び分子量…………… 5
5. 化学名（命名法）又は本質…………… 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 5

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 6

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 7
2. 製剤の組成…………… 7
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 7
4. 力価…………… 7
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 7
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 8
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）…………… 8
9. 溶出性…………… 8
10. 容器・包装…………… 8
11. 別途提供される資材類…………… 9
12. その他…………… 9

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 10
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 10
3. 用法及び用量…………… 12
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 13
5. 臨床成績…………… 16

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群…………… 48
2. 薬理作用…………… 48

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 54
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…………… 69
4. 吸収…………… 69
5. 分布…………… 69
6. 代謝…………… 70
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…………… 71
11. その他…………… 72

## 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…………… 73
2. 禁忌内容とその理由…………… 76
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由…………… 77
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由…………… 77
5. 重要な基本的注意とその理由…………… 77
6. 特定の背景を有する患者に関する注意…………… 80
7. 相互作用…………… 82
8. 副作用…………… 82
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 91
10. 過量投与…………… 91
11. 適用上の注意…………… 91
12. その他の注意…………… 92

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 96
2. 毒性試験…………… 96

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 98
2. 有効期間…………… 98
3. 包装状態での貯法…………… 98
4. 取扱い上の注意…………… 98
5. 患者向け資材…………… 98
6. 同一成分・同効薬…………… 98
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…………… 99
12. 投薬期間制限に関する情報…………… 99
13. 各種コード…………… 99
14. 保険給付上の注意…………… 99

## XI. 文献

1. 引用文献…………… 100
2. その他の参考文献…………… 101

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況…………… 102
2. 海外における臨床支援情報…………… 107

## 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…………… 111
2. その他の関連資料…………… 111

# I . 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

インフリキシマブは、ヒト腫瘍壊死因子 $\alpha$ （ヒト TNF $\alpha$ ）に対して特異的に結合するヒト-マウスのキメラモノクローナル抗体である。インフリキシマブは、可溶性 TNF $\alpha$  への結合等により、TNF $\alpha$  の生理活性を中和すると考えられる。また、膜結合型 TNF $\alpha$  に結合することにより、TNF $\alpha$  産生細胞にアポトーシスを誘導すること、及び抗体依存性細胞傷害（ADCC）や補体依存性細胞傷害（CDC）を引き起こすことが考えられる。

本邦においては、レミケード<sup>®</sup>点滴静注用 100 の商品名で 2002 年 5 月に中等度から重度の活動期にある患者又は外瘻を有する患者のクローン病（既存治療で効果不十分な場合に限る）の治療薬として発売され、2003 年 7 月には関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）、2007 年 1 月にはベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分な場合に限る）、2010 年 1 月には既存治療で効果不十分な乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）、2010 年 4 月には強直性脊椎炎、2010 年 6 月には中等症から重症の潰瘍性大腸炎（既存治療で効果不十分な場合に限る）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 「CTH」（以下、本剤）は、レミケード<sup>®</sup>点滴静注用 100 のバイオ後続品として Celltrion Inc.（韓国）と日本化薬株式会社により開発された（バイオ後続品とは、先行バイオ医薬品の開発メーカーとは異なるメーカーにより製造される医薬品のことである）。

本剤は、「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にもなう同等性／同質性評価について」（ICH Q5E）のコンセプトに基づき、一次構造、高次構造、純度／不純物、チャージアイソマー、糖鎖修飾、含量及び生物活性の必須項目の試験を実施し、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>と同等／同質であることが確認されている。また、「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）に従って、本剤と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>が物理的・化学的特性、生物学的特性に関し同等／同質、薬物動態学的に同等、関節リウマチに対する有効性に関し同等で、同様な安全性プロファイルを有することが確認された。

本剤の海外における臨床試験は 2010 年から開始され、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>と同等の有効性及び同様な安全性が認められたことから、2012 年 7 月に韓国で承認され、2013 年 9 月には欧州委員会（EC）より承認された。本邦においては、日本化薬株式会社が 2011 年から薬物動態の同等性検証を主目的とした第 I / II 相試験を開始した。

これらの試験結果に基づき Celltrion Inc. と日本化薬株式会社は、申請時点でレミケード<sup>®</sup>点滴静注用 100 の再審査期間が既に終了している関節リウマチ、クローン病及び潰瘍性大腸炎の効能又は効果を取得することを目的として共同で製造販売承認を申請した。

その後、2014 年 7 月に、本邦ではじめての抗体のバイオ後続品として製造販売の承認を受けた<sup>※</sup>。2015 年 7 月に尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、2020 年 4 月にベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、2020 年 10 月に強直性脊椎炎の効能又は効果が追加された。

TNF $\alpha$  : tumor necrosis factor alpha, 腫瘍壊死因子 $\alpha$

ADCC : antibody-dependent cellular cytotoxicity, 抗体依存性細胞傷害

CDC : complement-dependent cytotoxicity, 補体依存性細胞傷害

注) EU で承認されたインフリキシマブ製剤

※) レミケード<sup>®</sup>点滴静注用 100 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及び川崎病の急性期は、本剤の効能又は効果に該当しない。

## I. 概要に関する項目

### 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後続品である。  
(「I-1. 開発の経緯」の項参照)
- (2) 本邦ではじめて、抗体医薬品のバイオ後続品として承認された。  
(「I-1. 開発の経緯」の項参照)
- (3) 本剤は、先行バイオ医薬品（レミケード<sup>®</sup>点滴静注用 100）と同一のアミノ酸配列（一次構造）を有する。  
(「II. 名称に関する項目」の項参照)
- (4) 本剤と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>の物理的・化学的特性、生物学的特性に関する同等性／同質性が一連の比較試験で評価されている。  
(「I-1. 開発の経緯」の項参照)
- (5) 関節リウマチ患者を対象とした国内第I／II相試験において、本剤と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>が薬物動態学的に同等であることが検証されている。  
(「VII-1. (2) 1) 国内反復投与試験」の項参照)
- (6) 国内第I／II相及び海外第III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<sup>注)</sup>の有効性に関する同等性及び同様な安全性が確認されている。  
(「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
- (7) 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）が報告されている。主な副作用は、頭痛、気道感染、咽喉頭炎、血尿（尿潜血）、悪心、発疹（膿疱性発疹、斑状発疹、斑状丘疹状発疹、小水疱性発疹、そう痒性発疹、湿疹、紅斑性発疹、頭部糝糠疹、丘疹、血管炎性発疹）、自己抗体陽性（抗 DNA 抗体陽性、抗カルジオリピン抗体陽性、抗核抗体陽性）、ウイルス感染（帯状疱疹、単純ヘルペス、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ）、発熱（いずれも発現率 5%以上）であった。  
(「VIII-8. 副作用」の項参照)
- (8) 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。  
(「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項参照)

注) EUで承認されたインフリキシマブ製剤

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料、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I-6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	医療従事者向け資料:インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「CTH」適正使用ガイド
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

本剤の納品に先立ち、添付文書に記載された医療施設及び医師要件を確認し、安全対策に関する情報提供を行い、流通管理を実施すること。



# I. 概要に関する項目

## 6. RMPの概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】		【重要な潜在的リスク】
重篤な感染症（肺炎、ニューモシスティス、ジロヴェシ肺炎、敗血症、日和見感染等）	抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群	悪性腫瘍
Infusion reaction	B 型肝炎再活性化	腸、肛門周囲膿瘍（クローン病）
間質性肺炎	遅発性過敏症（再投与の場合）	腸狭窄症、狭窄、閉塞（クローン病）
結核	脱髄疾患	小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現
肝機能障害	重篤な血液障害（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）	<b>【重要な不足情報】</b> 強直性脊椎炎における 8 週間隔投与時の安全性
抗体産生	横紋筋融解症	
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	使用実態下での乾癬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	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

医薬品安全性監視計画の概要
<b>通常の医薬品安全性監視活動</b>
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の情報の収集、評価
<b>追加の医薬品安全性監視活動</b>
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
<b>有効性に関する調査・試験の計画の概要</b>
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

リスク最小化計画の概要
<b>通常のリスク最小化活動</b>
添付文書による情報提供
初回納品前の医療機関に対する調査
患者向医薬品ガイドによる情報提供
<b>追加のリスク最小化活動</b>
企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表
医療関係者向け資料

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 「CTH」
(2) 洋名	Infliximab BS for I.V. Infusion 100mg 「CTH」
(3) 名称の由来	「バイオ後続品に係る一般的名称及び販売名の取扱いについて (薬食審査発第0214号、平成25年2月14日)」に準拠
2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	インフリキシマブ (遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続 1] (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	Infliximab (Genetical Recombination) [Infliximab Biosimilar 1] (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	ヒト IgG <sub>1</sub> の定常部及びマウス抗ヒト TNF $\alpha$ モノクローナル抗体の可変部からなるキメラモノクローナル抗体で、1,328 個のアミノ酸残基で構成される糖タンパク質
4. 分子式及び分子量	分子式 : 軽鎖 (C <sub>1028</sub> H <sub>1587</sub> N <sub>279</sub> O <sub>337</sub> S <sub>6</sub> ) 重鎖 (C <sub>2203</sub> H <sub>3411</sub> N <sub>585</sub> O <sub>682</sub> S <sub>16</sub> ) 分子量 : 約 149,000
5. 化学名 (命名法) 又は本質	インフリキシマブ (遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続 1] 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 TNF $\alpha$ モノクローナル抗体の可変部及びヒト IgG <sub>1</sub> 定常部からなる。インフリキシマブ (遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続 1] は、マウス骨髓腫 (Sp2/0) 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 1] は、214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 2 本及び 450 個のアミノ酸残基からなる H 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	CT-P13

# Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	色は無色から淡黄色で、澄明度はわずかに乳白色から乳白色の液
(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 48 ヶ月、5℃で保存したとき 6 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：等電点電気泳動 液体クロマトグラフィー ペプチドマップ 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

## 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

製剤の性状：白色の塊（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 (注射用水 10mL に溶解)	6.9～7.5
浸透圧比 (注射用水 10mL に溶解)	0.5～0.7 (生理食塩液に対する比)

### (5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：窒素

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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 1] 100mg
	添加剤	精製白糖：500mg ポリソルベート 80：0.5mg リン酸二水素ナトリウム一水和物：2.2mg リン酸水素二ナトリウム二水和物：6.1mg

本剤は、マウス骨髄腫由来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

該当しない

## 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

## IV. 製剤に関する項目

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	結果
長期保存試験	5±3℃	60 箇月変化なし
苛酷試験 (熱)	40±2℃ 75±5%RH	3 ヶ月変化なし
苛酷試験 (光)	25±2℃ 60±5%RH	120 万 lx·hr 及び 200 W·h/m <sup>2</sup> (70 時間) で純度低下*

\*本剤は、箱から出した状態では光の影響を受けることが示されたため、遮光保存すること。

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

溶解方法、希釈方法については、「VIII-11. 適用上の注意」を参照すること。

#### 溶解後の安定性

本剤を注射用水にて溶解した (10mg/mL) 後、生理食塩液で希釈した溶液の安定性は次の通りであった。

試験	保存条件	結果
溶解液の試験* <sup>1</sup>	5±3℃ —	48 時間変化なし
	30±2℃ 65±5%RH	48 時間変化なし
希釈液の試験 210mg/250mL バッグ* <sup>2</sup>	5±3℃ —	48 時間変化なし
	30±2℃ 65±5%RH	48 時間変化なし
希釈液の試験 350mg/250mL バッグ* <sup>2</sup>	5±3℃ —	48 時間変化なし
	30±2℃ 65±5%RH	48 時間変化なし

\*1：製剤を注射用水 10mL で溶解

\*2：製剤を注射用水 10mL で溶解後、生理食塩液 250mL 入りポリエチレン (PE) 製輸液バッグに、1 バッグ当たりのタンパク質量が 210mg もしくは 350mg となるよう調製した液

### 8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

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

該当しない

#### (2) 包装

100mg [1 バイアル (20mL 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、ゴム栓、アルミニウムキャップ+紙箱
11. 別途提供される 資材類	該当しない
12. その他	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。 （「VIII-11. 適用上の注意」の項参照）

# 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）

## 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」等の記載があり、それらをより明確にするため具体的に記載した。

〈関節リウマチ〉

5.1 関節リウマチにおいては、過去の治療で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、本剤の投与を行うこと。また、「用法及び用量」に記載した通り、メトトレキサート製剤を併用することが必要である。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 ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎においては、過去の治療で他の薬物療法（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 乾癬においては、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 強直性脊椎炎においては、過去の治療で他の薬物療法（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 クローン病においては、過去の治療で他の薬物療法（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。

また、本剤を初回投与後、2週、6週と投与しても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ない可能性があるため、他の治療法を考慮すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

5.6 潰瘍性大腸炎においては、過去の治療で他の薬物療法（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。先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>においても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を考慮すること。

注) EUで承認されたインフリキシマブ製剤



## V. 治療に関する項目

### 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1]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1]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1]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1]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1]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1]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。

【解説】

〈関節リウマチ〉

関節リウマチに対する治療は、0週、2週、6週及びそれ以降に8週間隔で、1回につき体重1kg当たり3mgを投与することが原則になっている。6週投与以降に十分な効果が得られない場合や効果が減弱した場合に、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。ただし、1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間隔であれば10mg/kg、投与間隔を短縮した場合は6mg/kgである。また、投与間隔の短縮は4週間までである。

関節リウマチにおいては、メトトレキサート製剤併用時のみ本剤の使用が認められているので、必ず併用すること。メトトレキサート製剤の使用にあたっては、本剤の使用上の注意に加え、メトトレキサート製剤の「使用上の注意」も併せて熟読すること。

溶解方法、希釈方法については、「VIII-11. 適用上の注意」を参照すること。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

用法及び用量は、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>の「本剤が有する効能又は効果」に対する用法及び用量の範囲内で設定した。

注) EUで承認されたインフリキシマブ製剤

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

〈関節リウマチ〉

7.2 国内及び海外の臨床試験により、メトトレキサート製剤併用での有効性及び安全性が確認されている。国内臨床試験におけるメトトレキサート製剤の併用量は、6mg/週以上であり、メトトレキサート併用時の本剤に対する抗体の産生率は、メトトレキサート非併用時よりも低かった。なお、メトトレキサート製剤以外の抗リウマチ薬併用の有用性は確立していない。[8. 8、16. 1. 3 参照]

7.3 初回、2週、6週投与までは10mg/kg等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること。10mg/kg等の高用量を初回投与から行うことにより、重篤な感染症の発現頻度が高まったとの報告がある<sup>1)</sup>。

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

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

## V. 治療に関する項目

### 〈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】

#### 〈効能共通〉

7.1 本剤と他の生物製剤との併用について、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 国内外の関節リウマチにおける先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>の臨床試験で、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インフリキシマブ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、本項を設定した。

※本効能におけるメトトレキサートの本邦での承認用量は通常6mg/週で、増量するときは16mg/週までである。

7.3 海外で行われた関節リウマチ患者を対象とした先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>の市販後臨床試験（START試験）において、初回から10mg/kgを投与された患者では、3mg/kgを投与された患者よりも22週での重篤な感染症の発現頻度が有意に高かったとの報告がある<sup>1)</sup>。

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。

注) EUで承認されたインフリキシマブ製剤

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<sup>注)</sup>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 製剤のみで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。

### 〈乾癬〉

7.6 増量可能時期については、本剤の 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。

### 〈クローン病〉

7.7 クローン病において、本剤を初回、2 週、6 週と 3 回の投与を行った後、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。増量投与の対象は、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、5mg/kg の 8 週間隔投与で症状の改善が全く認められない患者に対しては、増量ではなく他の治療法を考慮すること。また、増量 8 週後に効果が認められない場合も、他の治療法を考慮すること。

### 〈潰瘍性大腸炎〉

7.8 潰瘍性大腸炎において、本剤を初回、2 週、6 週と 3 回の投与を行った後、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。

注) EU で承認されたインフリキシマブ製剤

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

#### <関節リウマチ>

相デザイン	目的	投与群	対象
海外第 I 相 (パイロット) 多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較	主要目的: $C_{max}$ (0-6 週) における本剤と先行バイオ医薬品の比較検討 副次目的: 先行バイオ医薬品との比較による本剤の PK、PD、有効性及び安全性の評価	本剤+MTX あるいは 先行バイオ医薬品+MTX	MTX に効果不十分な活動性 RA 成人患者 計画時: 20 例 治験薬投与例: 19 例 本剤投与群: 9 例 先行バイオ医薬品投与群: 10 例
海外第 III 相 多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較	主要目的: 30 週時点の ACR20 による本剤と先行バイオ医薬品の臨床的有効性における同等性検証 副次目的: 先行バイオ医薬品との比較による本剤の 54 週までの有効性、PK、PD 及び安全性の評価	本剤+MTX あるいは 先行バイオ医薬品+MTX	MTX に効果不十分な活動性 RA 成人患者 計画時: 584 例 治験薬投与例: 602 例 本剤投与群: 300 例 先行バイオ医薬品投与群: 302 例
国内第 I / II 相 多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較	主要目的: 本剤と先行バイオ医薬品の PK パラメータ ( $AUC_T$ [6-14 週] 及び $C_{max}$ [6 週]) における同等性検証 副次目的: 先行バイオ医薬品との比較による本剤の有効性、PK、PD 及び安全性の評価	本剤+MTX あるいは 先行バイオ医薬品+MTX	MTX に効果不十分な活動性 RA 成人患者 計画時: 100 例 治験薬投与例: 104 例 本剤投与群: 51 例 先行バイオ医薬品投与群: 53 例

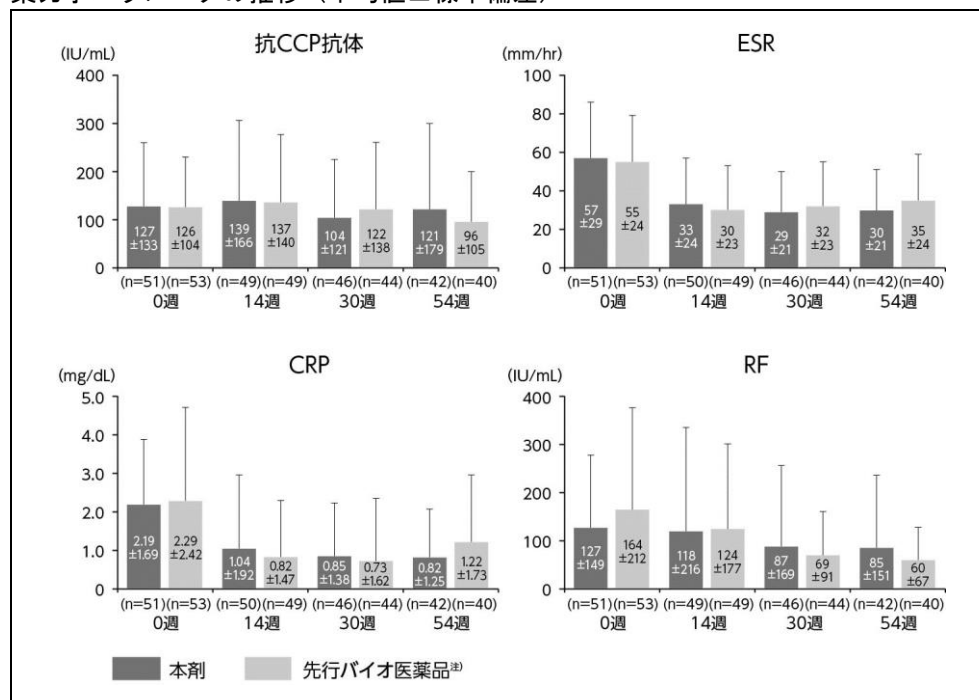
先行バイオ医薬品; EU で承認されたインフリキシマブ製剤、ACR20; 米国リウマチ学会 (ACR) が提唱する改善基準の一つ、 $AUC_T$ ; 反復投与時における 1 投与間隔の AUC (曲線下面積)、 $C_{max}$ ; 最高血中濃度、MTX; メトトレキサート、PD; 薬力学、PK; 薬物動態、RA; 関節リウマチ

(2) 臨床薬理試験

薬力学試験

国内第 I / II 相試験の被験者について、治験薬投与週に抗環状シトルリン化ペプチド (CCP) 抗体、C 反応性タンパク質 (CRP)、赤血球沈降速度 (ESR) 及びリウマトイド因子 (RF) を測定した<sup>2)</sup>。本剤群と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群を比較した結果、いずれのパラメータも同様に推移し、CRP、ESR 及び RF は両群ともベースライン (0 週) と比較して概ね減少した。

薬力学パラメータの推移 (平均値 ± 標準偏差)



PD 解析対象集団

注) EU で承認されたインフリキシマブ製剤

## V. 治療に関する項目

### 免疫原性試験

国内第 I / II 相試験の被験者について、スクリーニング時、14 週、30 週、54 週並びに治験終了時（中止時を含む）に血清検体を採取し、電気化学発光法により抗インフリキシマブ抗体を測定した<sup>2)</sup>。また、抗インフリキシマブ抗体陽性例については、ELISA 法により中和抗体の有無を確認した。

抗インフリキシマブ抗体の陽性率は、本剤群及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群ともに時間の経過に従って上昇した。抗インフリキシマブ抗体の陽性例のうち、中和抗体の陽性率は、両群いずれの時期においても 100%であった。

### 国内第 I / II 相試験における免疫原性試験の比較

項目		本剤 (n=51)	先行バイオ 医薬品 (n=53)
スクリーニング 時	ADA 陽性 (陽性率%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	NAb 陽性 (ADA 陽性に占める割合%)	0 (—)	0 (—)
14 週	ADA 陽性 (陽性率%)	10 (19.6)	8 (15.1)
	NAb 陽性 (ADA 陽性に占める割合%)	10 (100.0)	8 (100.0)
30 週	ADA 陽性 (陽性率%)	13 (25.5)	14 (26.4)
	NAb 陽性 (ADA 陽性に占める割合%)	13 (100.0)	14 (100.0)
54 週	ADA 陽性 (陽性率%)	13 (25.5)	17 (32.1)
	NAb 陽性 (ADA 陽性に占める割合%)	13 (100.0)	17 (100.0)
治験終了時 (中止時を含む)	ADA 陽性 (陽性率%)	18 (35.3)	24 (45.3)
	NAb 陽性 (ADA 陽性に占める割合%)	18 (100.0)	24 (100.0)

安全性解析対象集団

ADA : 抗インフリキシマブ抗体

NAb : 中和抗体

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

注) EU で承認されたインフリキシマブ製剤

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<本剤>

<関節リウマチ>

(海外)

海外第Ⅲ相臨床比較試験の成績は次の通りであった<sup>3)</sup>。

目的：メトトレキサート (MTX) に効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象とした、本剤と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> の臨床的有効性の同等性の検証

試験デザイン：多施設共同 (19 ヶ国、100 施設) 無作為化二重盲検並行群間比較試験

対象：MTX 単独療法で効果不十分な活動性関節リウマチ成人患者

- ▶ 1987 年改訂 ACR 基準により活動性関節リウマチと診断され、腫脹関節数及び圧痛関節数がともに 6 関節以上、かつ、以下の①～③の 3 項目中少なくとも 2 項目に該当する患者

①朝のこわばりが 45 分以上持続 ②ESR>28mm/hr

③CRP>2.0mg/dL

- ▶ 関節リウマチの治療として生物学的製剤の投与歴がある患者は除外

症例数：無作為割付症例数 606 例 [本剤群：302 例、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群：304 例]

投与症例数 602 例 [本剤群：300 例、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群：302 例]

投与方法：0 週、2 週、6 週、以降 8 週ごとに 54 週まで、本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 3mg/kg を 2 時間かけて点滴静脈内投与し、MTX (経口又は非経口、12.5～25mg/週)、並びに葉酸 (経口、5mg/週以上) を併用

評価項目：<主要評価項目>

- ・30 週時点の ACR20 改善率

<副次的評価項目>

- ・ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率、DAS28 のベースラインからの変化量、EULAR 改善基準による評価、ACR コアセット、関節破壊の進行、ACR20 改善までの時間、SDAI 及び CDAI、SF-36 (QOL)、救済治療が必要となった被験者数、薬物動態 (PK)、薬力学 (PD)、安全性

解析法：<主要評価項目>

- ・正確二項検定による群間差の点推定値及び 95%信頼区間を算出、群間差の 95%信頼区間が [-0.15、0.15] の範囲内であれば、治療効果が同等であると判断

<副次的評価項目>

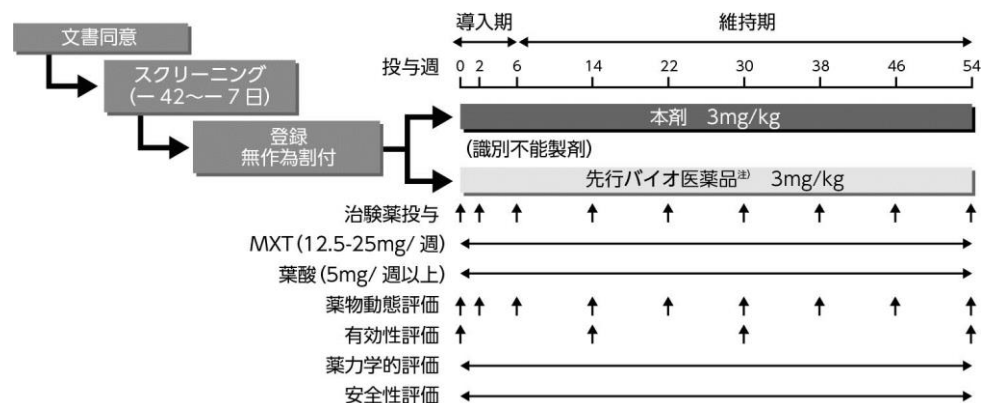
- ・ACR 改善率等は正確二項検定、ACR20 改善までの時間は生存時間解析 (Kaplan-Meier 曲線)、DAS28 は共分散分析 (ANCOVA)、EULAR 改善基準は比例オッズモデルを用いて解析、その他データは、記述統計量 (量的データ) 又は度数 (質的データ) により集計

注) EU で承認されたインフリキシマブ製剤



## V. 治療に関する項目

### 海外第Ⅲ相試験の試験デザイン



### 患者背景

項目		本剤	先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup>
年齢 (歳) *1	平均値±標準偏差	49.0±12.18	48.6±11.49
	中央値 (範囲)	50 (18, 75)	50 (21, 74)
性別*1	男:女	57 (18.9%):245 (81.1%)	48 (15.8%):256 (84.2%)
身長 (cm) *1	平均値±標準偏差	163.15±8.74	162.89±9.02
	中央値 (範囲)	162.3 (144.0, 186.0)	162.0 (124.0, 190.0)
体重 (kg) *1	平均値±標準偏差	70.74±16.32	69.86±15.76
	中央値 (範囲)	69.0 (36.5, 134.0)	68.0 (36.0, 136.0)
CRP (mg/dL) *1	平均値±標準偏差	1.90±2.51	1.89±2.19
ESR (mm/hr) *1	平均値±標準偏差	46.5±22.30	48.5±22.60
DAS28 (ESR) *2	平均値±標準偏差	6.66±0.75	6.62±0.82
DAS28 (CRP) *2	平均値±標準偏差	5.86±0.86	5.80±0.90
身体機能評価 (HAQ) *1	平均値±標準偏差	1.61±0.55	1.56±0.59
MTX 投与量 (mg/週) *1	初回	平均値±標準偏差	15.60±3.08
	最終	平均値±標準偏差	15.41±2.92
			15.54±3.19

\*1: 無作為割付集団 (ITT)

\*2: 治験実施計画書に適合した対象集団 (PPS)

注) EU で承認されたインフリキシマブ製剤

1) 30 週における ACR20 改善率 [主要評価項目]

30 週の ACR20 改善率（無作為割付集団）は、本剤群及び先行バイオ医薬品<sup>注</sup> 群でそれぞれ 60.9%（184/302 例）及び 58.6%（178/304 例）であった。群間差の推定値の 95%信頼区間は [-0.06, 0.10] で、同等性許容域 [-0.15, 0.15] の範囲内に含まれ、両剤の治療効果の同等性が検証された。

PPS における結果もほぼ同様であり、無作為割付集団で得られた結果を裏付けるものであった。

30 週における ACR20 改善率

投与群		改善基準に達した症例数／ 無作為割付集団（ITT）例数 （%）	群間差の 推定値* <sup>1</sup>	群間差の 95%信頼区間* <sup>2</sup>
無作為割付集団	本剤	184/302 (60.9)	0.02	(-0.06, 0.10)
	先行バイオ 医薬品 <sup>注</sup>	178/304 (58.6)		
PPS	本剤	180/246 (73.2)	0.04	(-0.04, 0.12)
	先行バイオ 医薬品 <sup>注</sup>	174/250 (69.6)		

\*1：正確二項検定に基づく群間の割合の差の推定値（本剤群-先行バイオ医薬品<sup>注</sup> 群）

\*2：群間差の 95%信頼区間が [-0.15, 0.15] の範囲内であれば、治療効果が同等であると判断した。

注) EU で承認されたインフリキシマブ製剤

## V. 治療に関する項目

### 2) ACR 改善率 [副次的評価項目]

ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率は、下図に示す通りで、14 週、30 週、54 週において、いずれのパラメータについても有意差水準 5% で群間差は認められなかった。

#### 14 週、30 週、54 週における ACR 改善率

評価時期	有効性パラメータ	投与群	改善基準に達した症例数 / 解析例数*1 (%)	群間差の推定値*2	群間差の 95% 信頼区間
14 週	ACR20	本剤	179/246 (72.8)	0.08	(0.00, 0.17)
		先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup>	161/250 (64.4)		
	ACR50	本剤	98/246 (39.8)	0.05	(-0.03, 0.14)
		先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup>	86/250 (34.4)		
	ACR70	本剤	41/246 (16.7)	0.03	(-0.03, 0.09)
		先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup>	34/250 (13.6)		
30 週	ACR20	本剤	180/246 (73.2)	0.04	(-0.04, 0.12)
		先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup>	174/250 (69.6)		
	ACR50	本剤	106/246 (43.1)	0.03	(-0.06, 0.12)
		先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup>	100/250 (40.0)		
	ACR70	本剤	50/246 (20.3)	0.02	(-0.05, 0.09)
		先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup>	45/250 (18.0)		
54 週	ACR20	本剤	168/246 (68.3)	0.06	(-0.02, 0.15)
		先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup>	155/250 (62.0)		
	ACR50	本剤	98/246 (39.8)	0.02	(-0.06, 0.11)
		先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup>	94/250 (37.6)		
	ACR70	本剤	48/246 (19.5)	0.02	(-0.05, 0.09)
		先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup>	44/250 (17.6)		

\*1: 治験実施計画書に適合した対象集団 (PPS)

\*2: 正確二項検定に基づく群間の割合の差の推定値 (本剤群-先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群)

注) EU で承認されたインフリキシマブ製剤

3) DAS28 : ベースラインからの変化量 [副次的評価項目]

14 週、30 週、54 週のいずれの時点においても、群間差の推定値の 95%信頼区間にゼロが含まれており、DAS28 (ESR) 及び DAS28 (CRP) のベースラインからの変化量に、群間で有意な差 (有意差水準 5%) は認められなかった。

DAS28 : ベースラインからの変化量

評価指標	評価時期	本剤 (246 例)		先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup> (250 例)	
		例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
DAS28 (ESR)	ベースライン	245	6.66±0.75	250	6.62±0.82
	14 週	244	-2.23±1.22	248	-2.10±1.11
	30 週	243	-2.45±1.39	248	-2.32±1.27
	54 週	222	-2.44±1.33	218	-2.35±1.36
DAS28 (CRP)	ベースライン	246	5.86±0.86	250	5.80±0.90
	14 週	244	-2.11±1.19	248	-1.94±1.09
	30 週	244	-2.23±1.33	248	-2.14±1.23
	54 週	222	-2.28±1.32	217	-2.19±1.32

注) EU で承認されたインフリキシマブ製剤

## V. 治療に関する項目

### 4) EULAR 改善基準 [副次的評価項目]

14 週、30 週、54 週に EULAR (ESR) 基準及び EULAR (CRP) 基準で「Good response」と判定された被験者の割合は、いずれの時点においてもオッズ比の 95%信頼区間に 1 が含まれていたことから、群間に有意な差 (有意差水準 5%) は認められなかった。

### EULAR 改善基準の解析

評価項目	評価時期	投与群	解析例数	No response n (%)	Moderate response n (%)	Good response n (%)	比例オッズモデル*1		
							オッズ比	95%信頼区間	スコア検定*2 (p 値)
EULAR (ESR)	14 週	本剤	244	46 (18.9)	157 (64.3)	41 (16.8)	1.07	(0.75, 1.54)	0.774
		先行バイオ医薬品	248	47 (19.0)	164 (66.1)	37 (14.9)			
	30 週	本剤	243	38 (15.6)	141 (58.0)	64 (26.3)	1.13	(0.80, 1.60)	0.428
		先行バイオ医薬品	248	44 (17.7)	144 (58.1)	60 (24.2)			
	54 週	本剤	222	31 (14.0)	140 (63.1)	51 (23.0)	1.01	(0.70, 1.47)	0.092
		先行バイオ医薬品	218	41 (18.8)	120 (55.0)	57 (26.1)			
EULAR (CRP)	14 週	本剤	244	38 (15.6)	120 (49.2)	86 (35.2)	1.34	(0.95, 1.88)	0.730
		先行バイオ医薬品	248	44 (17.7)	136 (54.8)	68 (27.4)			
	30 週	本剤	244	35 (14.3)	109 (44.7)	100 (41.0)	1.08	(0.77, 1.51)	0.090
		先行バイオ医薬品	248	32 (12.9)	123 (49.6)	93 (37.5)			
	54 週	本剤	222	28 (12.6)	103 (46.4)	91 (41.0)	1.05	(0.74, 1.50)	0.070
		先行バイオ医薬品	217	38 (17.5)	87 (40.1)	92 (42.4)			

\*1: EULAR 改善基準を反応、投与群を固定効果、地域及び CRP 分類を共変量とする比例オッズモデル。オッズ比 > 1 は、本剤投与例が先行バイオ医薬品投与例よりも、EULAR 改善を示す確率が高いことを表す。比例オッズは、転帰反応の各ペアの関連性が同じであることを前提とした。

\*2: 比例オッズの前提を、有意差水準 5% でスコア検定を用いて評価した。

5) ACR コアセット [副次的評価項目]

14、30、及び54週のACR コアセットのベースラインからの変化は、本剤群及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群で同様であった。

ACR コアセット：ベースラインからの変化

ACR コアセット	評価時期	本剤 (302 例)		先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup> (304 例)	
		例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
圧痛関節数	ベースライン	300	25.6±13.85	302	24.0±12.91
	14 週	278	-14.2±11.65	281	-14.1±11.60
	30 週	257	-16.3±11.70	260	-15.6±12.84
	54 週	235	-16.7±12.08	226	-15.4±12.30
腫脹関節数	ベースライン	300	16.2±8.67	302	15.2±8.26
	14 週	278	-10.6±8.40	281	-10.0±8.01
	30 週	257	-12.2±8.84	260	-11.5±9.06
	54 週	235	-12.3±8.69	226	-12.0±8.85
被験者による 疼痛評価 (VAS, 0-100)	ベースライン	300	65.9±17.45	302	65.5±17.20
	14 週	278	-28.5±23.90	281	-27.1±23.49
	30 週	256	-29.3±25.75	260	-27.7±25.17
	54 週	235	-30.6±23.86	226	-28.7±26.89
被験者による 疾患状態の 総合評価 (VAS, 0-100)	ベースライン	300	65.7±17.21	302	65.4±17.00
	14 週	278	-28.7±23.20	280	-25.7±24.70
	30 週	255	-27.7±26.25	260	-26.8±25.97
	54 週	234	-30.6±24.41	226	-26.8±27.76
医師による 疾患状態の 総合評価 (VAS, 0-100)	ベースライン	300	64.8±14.20	302	65.0±13.46
	14 週	277	-34.4±21.03	282	-33.2±20.41
	30 週	256	-35.8±20.44	260	-35.4±21.28
	54 週	235	-37.3±21.52	226	-35.9±22.51
身体機能の HAQ スコア (スケール 0-3)	ベースライン	300	1.61±0.55	302	1.56±0.59
	14 週	278	-0.56±0.56	282	-0.50±0.52
	30 週	256	-0.60±0.59	261	-0.51±0.57
	54 週	235	-0.61±0.61	226	-0.53±0.60
CRP (mg/dL)	ベースライン	299	1.90±2.51	302	1.89±2.19
	14 週	275	-0.60±2.94	282	-0.80±1.93
	30 週	255	-0.69±2.33	261	-0.74±1.95
	54 週	233	-0.68±2.18	224	-0.65±2.63
ESR (mm/hr)	ベースライン	298	46.5±22.30	302	48.5±22.60
	14 週	276	-13.7±20.85	282	-16.9±19.51
	30 週	254	-15.3±20.81	261	-15.7±21.79
	54 週	233	-12.0±22.00	225	-15.1±21.71

注) EU で承認されたインフリキシマブ製剤

## V. 治療に関する項目

### 6) 関節破壊の進行 [副次的評価項目]

54 週の関節破壊スコア\*のベースラインからの低下（平均値±標準偏差）は、本剤群で  $32.5 \pm 26.85$ 、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群で  $28.7 \pm 30.66$  で、両群は同様であった。

\* X線画像による modified Total Sharp Score (mTSS)

### 7) ACR20 改善までの時間 [副次的評価項目]

Cox 比例ハザードモデルによる解析では、本剤群は先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群よりも、ACR20 改善率が高い可能性が示された（ハザード比=1.30、ハザード比の95%信頼区間=1.05、1.60）。また、ACR20 改善までの時間は、本剤群が先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群よりも短いことが示された（ $p=0.019$ ）。

### 8) SDAI 及び CDAI [副次的評価項目]

14 週、30 週、54 週の SDAI 及び CDAI のベースラインからの低下（平均値±標準偏差）は、本剤群と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群で同様であった。

注) EU で承認されたインフリキシマブ製剤

9) SF-36 (QOL) [副次的評価項目]

14 週、30 週、54 週の SF-36 の下位尺度及び身体的健康、精神的健康のサマリースコアのベースラインからの上昇は、両群間で同様であった。

SF-36 : ベースラインからの変化

SF-36 の尺度	評価時期	本剤 (246 例)		先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup> (250 例)	
		例数	ベースラインからの増加, 平均値±標準偏差	例数	ベースラインからの増加, 平均値±標準偏差
身体機能	14 週	245	7.50±9.45	250	5.91±8.23
	30 週	246	7.63±10.63	249	6.85±9.02
	54 週	226	7.78±10.70	220	6.49±10.46
日常役割機能 (身体)	14 週	244	6.74±9.08	250	5.84±8.31
	30 週	245	6.83±9.22	250	6.91±8.11
	54 週	225	7.29±9.40	220	7.08±9.05
体の痛み	14 週	245	10.22±8.35	250	8.14±8.11
	30 週	246	9.47±9.38	250	8.27±8.83
	54 週	226	9.64±8.86	220	8.33±9.30
全体的健康感	14 週	245	5.56±7.54	250	4.99±7.62
	30 週	246	5.50±7.08	250	5.27±8.03
	54 週	226	5.98±7.53	220	5.70±8.60
疲労 (活力)	14 週	245	7.73±9.16	250	6.54±8.69
	30 週	246	7.36±8.81	250	6.60±9.45
	54 週	226	7.64±9.05	220	7.22±9.44
社会生活機能	14 週	245	8.01±9.82	250	6.81±9.55
	30 週	246	8.49±10.81	250	7.02±9.41
	54 週	226	8.49±10.75	220	7.93±11.15
日常役割機能 (精神)	14 週	244	7.20±12.68	250	6.56±11.17
	30 週	245	7.74±12.46	250	7.06±11.23
	54 週	225	7.57±12.49	220	6.86±12.38
心の健康	14 週	245	6.44±9.20	250	6.60±10.73
	30 週	246	6.65±10.04	250	7.02±10.56
	54 週	226	6.92±9.92	220	6.86±11.44
身体的健康のサマリースコア	14 週	244	7.52±7.15	250	5.81±6.83
	30 週	245	7.18±7.91	249	6.50±7.63
	54 週	225	7.58±8.06	220	6.62±8.44
精神的健康のサマリースコア	14 週	244	6.63±10.22	250	6.47±10.42
	30 週	245	7.04±9.95	250	6.60±10.43
	54 週	225	7.05±10.12	220	6.88±11.22

注) EU で承認されたインフリキシマブ製剤



## V. 治療に関する項目

### 10) 救済治療 (Salvage retreatment) を必要とした被験者数 [副次的評価項目]

30 週で救済治療 (Salvage retreatment) を必要とした被験者数は、本剤群で 7 例 (2.8%)、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群で 10 例 (4.0%) であり、両群間で同様であった。54 週では本剤群で 7 例 (2.8%)、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群で 17 例 (6.8%) という結果であった。

### 11) 安全性 [副次的評価項目]

安全性解析対象集団は、本剤群 302 例及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群 300 例、計 602 例であった。有害事象は、本剤群の 213 例 (70.5%) と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群の 211 例 (70.3%) で報告された。このうち治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、本剤群の 132 例 (43.7%) と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群の 135 例 (45.0%) であった。主な有害事象を下表に示す。

#### 治験薬との因果関係を否定できない主な有害事象 (いずれかの群で 2%以上)

有害事象	本剤 (302 例*) 発現例数 (%)	先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup> (300 例*) 発現例数 (%)
有害事象が発現した被験者数	213 (70.5%)	211 (70.3%)
因果関係を否定できない有害事象の発現例数	132 (43.7%)	135 (45.0%)
注入に伴う反応	10 (3.3%)	11 (3.7%)
発熱	1 (0.3%)	6 (2.0%)
薬物過敏症	6 (2.0%)	11 (3.7%)
気管支炎	6 (2.0%)	7 (2.3%)
潜伏結核	21 (7.0%)	19 (6.3%)
鼻咽頭炎	11 (3.6%)	6 (2.0%)
上気道感染	10 (3.3%)	6 (2.0%)
尿路感染	8 (2.6%)	9 (3.0%)
ALT 増加	10 (3.3%)	11 (3.7%)
AST 増加	5 (1.7%)	7 (2.3%)
関節リウマチ	7 (2.3%)	5 (1.7%)
頭痛	5 (1.7%)	7 (2.3%)

MedDRA ver. 13.1

\* 投与開始症例 (本剤群 300 例及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群 302 例) のうち先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群の 2 例については、本剤を 1 回以上投与したため本剤群として集計した。

注) EU で承認されたインフリキシマブ製剤

(国内)

国内第 I / II 相臨床比較試験の成績は次の通りであった<sup>2)</sup>。

主 要 目 的：メトトレキサート (MTX) に効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象とした、本剤と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> の PK パラメータにおける同等性の統計学的検証

副 次 目 的：本剤と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> の有効性、PK、PD 及び安全性の比較検討

試験デザイン：国内多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験

対 象：活動性関節リウマチ患者（年齢：20～75 歳）

▶1987 年改訂 ACR 基準により関節リウマチと診断され、罹病期間が 1 年以上で、腫脹関節数及び圧痛関節数がともに 6 関節以上、かつ、以下の①～③の 3 項目中少なくとも 2 項目に該当する患者

①朝のこわばりが 45 分以上持続 ②ESR $\geq$ 28mm/hr

③CRP $\geq$ 2.0mg/dL

▶ MTX（経口 6～16mg/週）を登録前 12 週間以上投与され、試験開始後も投与継続中の患者

▶ 関節リウマチの治療として生物学的製剤の投与歴がある患者は除外

症 例 数：無作為割付症例数 108 例

投与症例数 104 例 [本剤群：51 例、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群：53 例]

投 与 方 法：0 週、2 週、6 週、以降 8 週ごとに 54 週まで、本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>3mg/kg を 2 時間かけて点滴静脈内投与、MTX（経口、6～16mg/週）並びに葉酸（経口、5mg/週以内）を併用

評 価 項 目：＜主要評価項目＞

・本剤と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> の PK パラメータ [AUC<sub>0-24</sub> (6-14 週) 及び C<sub>max</sub> (6 週)] の同等性の検証

＜副次的評価項目＞

・有効性評価 … ACR20、ACR50、ACR70 改善率、DAS28 のベースラインからの変化量、EULAR 改善基準による評価、ACR コアセット、関節破壊の進行、ACR20 改善までの時間、SDAI 及び CDAI、SF-36 (QOL)、救済治療 (Salvage retreatment) を必要とした被験者数

・安全性及び薬理学的評価 … 薬物動態 (PK)、薬力学 (PD) 及び安全性

解 析 法：＜主要評価項目＞

・両剤間の対数値の差の 90%信頼区間が 80%～125%の範囲の場合に、両剤は、PK において同等であると判断

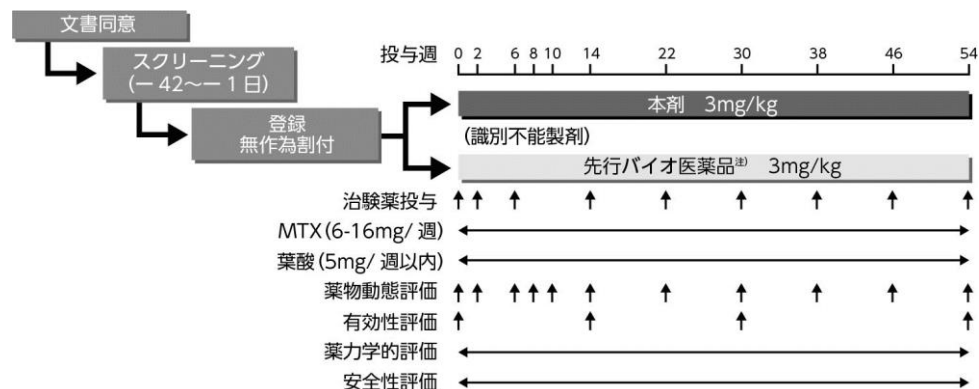
＜副次的評価項目＞

・ACR 改善率等は正確二項検定、ACR20 改善までの時間は生存時間解析 (Kaplan-Meier 曲線)、DAS28 は共分散分析 (ANCOVA)、EULAR 改善基準は比例オッズモデルを用いて解析、その他データは、記述統計量 (量的データ) 又は度数 (質的データ) により集計

注) EU で承認されたインフリキシマブ製剤

## V. 治療に関する項目

### 国内第 I / II 相試験の試験デザイン



### 患者背景

項目		本剤	先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup>
年齢 (歳) *1	平均値±標準偏差	54.5±12.9	53.7±13.2
	中央値 (範囲)	57 (27, 75)	57 (21, 75)
性別*1	男 : 女	10 (19.6%) : 41 (80.4%)	11 (20.8%) : 42 (79.2%)
身長 (cm) *1	平均値±標準偏差	156.71±8.12	156.76±7.97
	中央値 (範囲)	155.2 (141.0, 177.6)	156.7 (137.0, 172.2)
体重 (kg) *1	平均値±標準偏差	57.01±10.79	53.68±10.41
	中央値 (範囲)	56.0 (36.2, 87.6)	51.3 (36.3, 79.4)
CRP (mg/dL)	平均値±標準偏差*2	2.09±1.55	2.27±2.42
	>2mg/dL の例数*1	22 (43.1%)	23 (43.4%)
ESR (mm/hr)	平均値±標準偏差*2	55.9±28.0	54.6±24.1
	>28mm/hr の例数*1	42 (82.4%)	49 (92.5%)
罹病期間 (年) *1	平均値±標準偏差	5.58±4.83	6.02±6.29
	中央値 (範囲)	3.47 (1.0, 17.4)	3.18 (1.0, 20.1)
Steinbrocker の機能分類基準*1	Class I	5 (9.8%)	6 (11.3%)
	Class II	38 (74.5%)	36 (67.9%)
	Class III	8 (15.7%)	11 (20.8%)
	Class IV	-	-
DAS28 (ESR) *3	平均値±標準偏差	5.93±1.01	6.10±0.84
DAS28 (CRP) *3	平均値±標準偏差	5.19±1.01	5.30±0.90
身体機能評価 (HAQ) *2	平均値±標準偏差	1.03±0.67	1.12±0.65
MTX 投与量 (mg/週) *1	初回	平均値±標準偏差	9.65±2.64
	最終	平均値±標準偏差	9.46±2.99
			8.88±3.26

\*1 : 安全性解析対象集団

\*2 : 最大の解析対象集団 (FAS)

\*3 : 治験実施計画書に適合した対象集団 (PPS)

注) EU で承認されたインフリキシマブ製剤

1) 薬物動態 [主要評価項目]

国内第 I / II 相試験の主要評価項目である  $AUC_{\tau}$  (6-14 週) 及び  $C_{max}$  (6 週) について、薬物動態 (PK) 解析対象 (主要評価項目) 集団で得られた結果を下表に示す。 $AUC_{\tau}$  及び  $C_{max}$  の幾何平均比の 90%信頼区間は、いずれも同等性許容域 80%~125% の範囲内であり、本剤及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> が PK において同等であることが検証された。

本剤と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> の PK パラメータ (幾何平均)

主要評価項目	投与群	症例数*	幾何平均	幾何平均比 (%)	幾何平均比の 90%信頼区間 (%)
$AUC_{\tau}$ (6-14 週) ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	本剤	39	27,600	111.62	(100.24, 124.29)
	先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup>	39	24,700		
$C_{max}$ (6 週) ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	本剤	39	115	104.09	(92.12, 117.61)
	先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup>	39	111		

同等性許容域 : 80%~125%

\*PK 解析対象 (主要評価項目) 集団

$AUC_{\tau}$  : 反復投与時の 1 投与間隔の AUC (曲線下面積)

$C_{max}$  : 最高血清中濃度

下記症例を除外し解析した。

- ①適格性に関わる治験実施計画書からの逸脱と判断された本剤群 1 例及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群 2 例
- ②14 週未満早期中止例のうち 6~14 週における PK 解析が不能であった本剤群 1 例及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群 4 例
- ③14 週までに抗インフリキシマブ抗体が陽性であった本剤群 10 例及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群 10 例 (先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群 10 例のうち 2 例は、早期中止例と重複)

注) EU で承認されたインフリキシマブ製剤

## V. 治療に関する項目

### 2) ACR 改善率 [副次的評価項目]

14 週、30 週、54 週の ACR20、ACR50、ACR70 改善率は、54 週の ACR70 改善率を除き、いずれも有意差水準 5% で群間差は認められなかった。

#### ACR20/ACR50/ACR70 改善率

評価時期	評価項目	投与群	解析例数	ACR 改善例数	ACR 改善率 (%)	改善率の差		p 値*
						推定値	95%信頼区間	
14 週	ACR20	本剤	50	37	74.0	3.4	(-15.4, 23.1)	0.825
		先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup>	51	36	70.6			
	ACR50	本剤	50	23	46.0	-5.0	(-24.7, 14.9)	
		先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup>	51	26	51.0			
	ACR70	本剤	50	14	28.0	4.5	(-15.4, 23.1)	
		先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup>	51	12	23.5			
30 週	ACR20	本剤	50	38	76.0	13.3	(-5.6, 32.6)	0.196
		先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup>	51	32	62.7			
	ACR50	本剤	50	26	52.0	4.9	(-15.1, 24.6)	
		先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup>	51	24	47.1			
	ACR70	本剤	50	15	30.0	2.5	(-17.4, 21.2)	
		先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup>	51	14	27.5			
54 週	ACR20	本剤	50	32	64.0	16.9	(-2.8, 36.2)	0.110
		先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup>	51	24	47.1			
	ACR50	本剤	50	25	50.0	18.6	(-1.6, 37.1)	
		先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup>	51	16	31.4			
	ACR70	本剤	50	21	42.0	28.3	(8.4, 45.5)	
		先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup>	51	7	13.7			

\*Fisher 直接確率検定

注) EU で承認されたインフリキシマブ製剤

3) DAS28 : ベースラインからの変化量 [副次的評価項目]

14 週、30 週、54 週の DAS28 による疾患活動性スコアは、54 週の DAS28 (CRP) を除き、両群で同様にベースラインより減少した。また、54 週の DAS28 (CRP) を除き、いずれの時点においても群間差の推定値の 95%信頼区間にゼロが含まれており、有意差水準 5%で群間差は認められなかった。

DAS28 : ベースラインからの変化量

評価項目	評価時期	本剤		先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup>	
		解析例数	平均値±標準偏差	解析例数	平均値±標準偏差
DAS28 (ESR)	ベースライン	50	5.929±1.005	51	6.104±0.841
	14 週	46	-2.135±1.485	47	-2.135±1.132
	30 週	42	-2.324±1.368	41	-2.331±1.116
	54 週	36	-2.641±1.375	36	-2.031±1.264
DAS28 (CRP)	ベースライン	50	5.190±1.012	51	5.301±0.900
	14 週	46	-2.121±1.493	47	-2.056±1.093
	30 週	42	-2.262±1.372	41	-2.315±1.116
	54 週	36	-2.640±1.296	36	-1.865±1.289

注) EU で承認されたインフリキシマブ製剤

## V. 治療に関する項目

### 4) EULAR 改善基準 [副次的評価項目]

14 週、30 週、54 週に EULAR (ESR) 基準で「Good response」と判定された被験者の割合は、両群で同様であった。EULAR (CRP) 基準で「Good response」と判定された被験者の割合は、54 週を除き両群で同様であった。オッズ比についても、54 週の EULAR (CRP) 基準を除き、いずれの時点においても 95%信頼区間に 1 が含まれていたことから、有意差水準 5% で群間差は認められなかった。

### EULAR 改善基準の解析

評価項目	評価時期	投与群	解析例数	No response n (%)	Moderate response n (%)	Good response n (%)	比例オッズモデル*1		
							オッズ比	95%信頼区間	スコア検定*2 (p 値)
EULAR (ESR)	14 週	本剤	46	7 (15.2)	24 (52.2)	15 (32.6)	1.07	(0.48, 2.37)	0.623
		先行バイオ医薬品	47	5 (10.6)	29 (61.7)	13 (27.7)			
	30 週	本剤	42	4 (9.5)	22 (52.4)	16 (38.1)	0.75	(0.32, 1.77)	0.794
		先行バイオ医薬品	41	2 (4.9)	21 (51.2)	18 (43.9)			
	54 週	本剤	36	3 (8.3)	15 (41.7)	18 (50.0)	1.33	(0.55, 3.22)	0.820
		先行バイオ医薬品	36	5 (13.9)	15 (41.7)	16 (44.4)			
EULAR (CRP)	14 週	本剤	46	7 (15.2)	14 (30.4)	25 (54.3)	0.70	(0.31, 1.61)	0.845
		先行バイオ医薬品	47	6 (12.8)	11 (23.4)	30 (63.8)			
	30 週	本剤	42	4 (9.5)	9 (21.4)	29 (69.0)	0.91	(0.35, 2.36)	0.732
		先行バイオ医薬品	41	2 (4.9)	10 (24.4)	29 (70.7)			
	54 週	本剤	36	1 (2.8)	8 (22.2)	27 (75.0)	3.70	(1.37, 9.99)	0.437
		先行バイオ医薬品	36	7 (19.4)	12 (33.3)	17 (47.2)			

\*1: EULAR 改善基準を反応、投与群を固定効果及び CRP 分類を共変量とする比例オッズモデル。オッズ比 > 1 は、本剤投与例が先行バイオ医薬品投与例よりも、EULAR 改善を示す確率が高いことを表す。比例オッズは、転帰反応の各ペアの関連性が同じであることを前提とした。

\*2: 比例オッズの前提を、有意差水準 5% でスコア検定を用いて評価した。

5) ACR コアセット [副次的評価項目]

30 週の ACR コアセットのベースラインからの変化は、両群で同様であった。なお、54 週の患者による疼痛評価及び患者による疾患活動性全般評価において、本剤群で減少が大きかったことが認められている。

ACR コアセット：ベースラインからの変化

ACR コアセット	評価時期	本剤		先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup>	
		例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
圧痛関節数 (個)	ベースライン	50	14.7±11.0	51	17.8±12.3
	14 週	48	-10.7±9.7	47	-9.8±8.3
	30 週	44	-10.5±9.8	42	-11.2±7.1
	54 週	41	-12.0±10.7	38	-10.7±8.7
腫脹関節数 (個)	ベースライン	50	12.1±7.6	51	12.8±7.0
	14 週	48	-8.5±7.8	47	-9.2±7.4
	30 週	44	-8.7±7.0	42	-9.2±7.9
	54 週	41	-9.1±7.8	38	-8.5±7.0
VAS:患者に よる疼痛評価 (mm)	ベースライン	50	52.7±23.3	51	49.4±22.3
	14 週	50	-26.2±29.0	51	-21.9±21.1
	30 週	50	-28.9±27.4	51	-24.0±24.6
	54 週	50	-31.8±27.8	51	-11.9±31.7
VAS:患者に よる疾患活動 性全般評価 (mm)	ベースライン	50	55.0±22.6	51	51.0±23.1
	14 週	50	-27.6±30.0	51	-23.3±22.5
	30 週	50	-30.6±26.7	51	-24.9±24.4
	54 週	50	-34.2±27.3	51	-15.4±26.4
VAS:医師に よる疾患活動 性全般評価 (mm)	ベースライン	50	56.1±18.9	51	53.9±18.2
	14 週	48	-31.9±20.6	47	-32.3±18.6
	30 週	44	-34.5±20.5	42	-34.9±20.1
	54 週	41	-36.6±21.9	38	-29.0±19.6
身体機能評価 (HAQ) (スコア)	ベースライン	50	1.03±0.67	51	1.12±0.65
	14 週	50	-0.36±0.48	51	-0.33±0.40
	30 週	50	-0.47±0.54	51	-0.39±0.47
	54 週	50	-0.54±0.61	51	-0.32±0.49
血清 CRP 濃度 (mg/dL)	ベースライン	50	2.09±1.55	51	2.27±2.42
	14 週	49	-1.09±2.07	47	-1.19±1.41
	30 週	45	-1.25±1.75	42	-1.14±2.04
	54 週	41	-1.27±1.63	38	-0.64±2.34
ESR (mm/hr)	ベースライン	50	55.9±28.0	51	54.6±24.1
	14 週	49	-23.6±28.6	47	-21.6±20.0
	30 週	45	-25.3±25.5	42	-19.0±22.9
	54 週	41	-24.0±21.6	38	-14.1±24.3

注) EU で承認されたインフリキシマブ製剤



## V. 治療に関する項目

### 6) 関節破壊の進行 [副次的評価項目]

平均関節破壊スコア\*のベースラインからの低下（平均値±標準偏差）は、30 週において本剤群で  $0.71 \pm 16.30$ 、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群で  $3.78 \pm 18.95$ 、54 週において本剤群で  $-0.67 \pm 20.56$ 、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群で  $0.47 \pm 22.99$  で、両群で同様であった。

\* X線画像による modified Total Sharp Score (mTSS)

### 7) ACR20 改善までの時間 [副次的評価項目]

Cox 比例ハザードモデルによる解析では、ACR20 改善率について両群間で差はなかった（ハザード比=1.22、ハザード比の95%信頼区間=0.77、1.92）。また、ACR20 改善までの時間についても両群間で差はなかった（ $p=0.398$ ）。

[治験実施計画書に適合した対象集団 (PPS) 例数]

### 8) SDAI 及び CDAI [副次的評価項目]

14 週、30 週、54 週の SDAI 及び CDAI のベースラインからの低下（平均値±標準偏差）は、両群で同様であった。

注) EU で承認されたインフリキシマブ製剤

9) SF-36 (QOL) [副次的評価項目]

14、30 及び 54 週の SF-36 の 8 項目に対する素点及び身体的健康、精神的健康を表すサマリースコアのベースラインからの上昇は、両群で同様であった。

SF-36 : ベースラインからの変化

SF-36	評価時期	本剤		先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup>	
		解析例数	平均値±標準偏差	解析例数	平均値±標準偏差
身体機能	14 週	46	15.109±19.536	47	10.319±25.290
	30 週	43	18.140±20.645	41	12.805±28.130
	54 週	36	24.167±23.284	36	11.944±26.084
日常役割機能 (身体)	14 週	46	17.663±26.690	47	17.154±19.698
	30 週	43	23.837±24.331	41	16.006±24.409
	54 週	36	31.944±27.377	36	18.403±27.668
体の痛み	14 週	46	21.957±26.144	47	19.426±15.308
	30 週	43	25.465±25.347	41	23.122±20.039
	54 週	36	28.444±22.980	36	13.694±23.035
全体的健康感	14 週	46	7.217±13.376	47	9.532±16.241
	30 週	43	6.884±12.681	41	9.415±16.045
	54 週	36	9.028±14.048	36	5.222±14.986
活力	14 週	46	8.288±24.687	47	9.707±19.145
	30 週	43	8.576±21.695	41	10.671±20.928
	54 週	36	12.674±21.676	36	11.111±21.553
社会生活機能	14 週	46	14.946±22.916	47	14.096±21.747
	30 週	43	17.151±25.881	41	17.378±21.629
	54 週	36	19.444±26.125	36	14.236±25.027
日常役割機能 (精神)	14 週	46	14.312±25.559	47	8.688±26.177
	30 週	43	21.512±23.516	41	10.366±26.665
	54 週	36	23.380±28.786	36	12.500±28.347
心の健康	14 週	46	9.022±20.538	47	7.340±18.849
	30 週	43	10.581±19.062	41	9.146±19.458
	54 週	36	11.111±20.146	36	7.639±20.650
身体的健康を表すサマリースコア	14 週	46	11.548±13.795	47	8.887±12.275
	30 週	43	15.368±14.224	41	9.644±14.234
	54 週	36	19.460±14.656	36	9.840±15.828
精神的健康を表すサマリースコア	14 週	46	2.767±9.595	47	3.656±8.825
	30 週	43	2.165±8.787	41	4.504±9.356
	54 週	36	2.006±7.851	36	2.731±7.919

10) 救済治療 (Salvage retreatment) を必要とした被験者数 [副次的評価項目]

救済治療 (Salvage retreatment) を要した被験者の割合は、本剤群で 12 例 (24.0%)、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群で 11 例 (21.6%) であり、両群で同様であった。

注) EU で承認されたインフリキシマブ製剤

## V. 治療に関する項目

### 11) 安全性 [副次的評価項目]

安全性解析対象集団は、本剤群が 51 例、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群が 53 例であった。有害事象は、本剤群の 45 例 (88.2%) と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群の 46 例 (86.8%) で報告された。このうち治験薬との因果関係を否定できないと判断された有害事象は、本剤群の 43 例 (84.3%) と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群の 43 例 (81.1%) であった。主な有害事象を下表に示す。

#### 治験薬との因果関係を否定できない主な有害事象 (いずれかの群で 5%以上)

有害事象	本剤 (51 例) 発現例数 (%)	先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup> (53 例) 発現例数 (%)
有害事象が発現した被験者数	45 (88.2%)	46 (86.8%)
因果関係を否定できない有害事象の発現例数	43 (84.3%)	43 (81.1%)
下痢	0 (0%)	3 (5.7%)
齲歯	3 (5.9%)	0 (0%)
注入に伴う反応	7 (13.7%)	6 (11.3%)
気管支炎	3 (5.9%)	3 (5.7%)
帯状疱疹	3 (5.9%)	1 (1.9%)
鼻咽頭炎	9 (17.6%)	13 (24.5%)
口腔ヘルペス	3 (5.9%)	1 (1.9%)
咽頭炎	4 (7.8%)	3 (5.7%)
肺炎	0 (0%)	3 (5.7%)
膀胱炎	3 (5.9%)	2 (3.8%)
ALT 増加	3 (5.9%)	2 (3.8%)
AST 増加	3 (5.9%)	1 (1.9%)
GGT 増加	1 (2.0%)	4 (7.5%)
血中 $\beta$ -D-グルカン増加	3 (5.9%)	3 (5.7%)
上気道の炎症	7 (13.7%)	2 (3.8%)
発疹	4 (7.8%)	5 (9.4%)
湿疹	2 (3.9%)	3 (5.7%)

MedDRA ver. 16.0

注) EU で承認されたインフリキシマブ製剤

〈レミケード®点滴静注用 100〉

「クローン病」

1) 国内第Ⅱ相試験（単回投与）

活動期クローン病患者 25 例を対象とし、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<sup>4)</sup>。

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。

### 「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<sup>5)</sup>。

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<sup>6)</sup>。

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。

「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<sup>7)</sup>。

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（ $p < 0.001$ ）<sup>8)</sup>。

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。

「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） $51.3 \pm 32.1$ 、6mg/kg 群（104 例） $53.8 \pm 34.4$ 、10mg/kg 群（104 例） $58.3 \pm 31.3$  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<sup>9)</sup>。

- ・ 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。

## 「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  $10.17 \pm 10.60$  回から投与後  $0.66 \pm 0.98$  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。

## 「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  $0.82 \pm 2.62$  に対して、本剤投与群  $-0.70 \pm 2.53$  であり、有意差が認められた（ $p < 0.001$ ）<sup>10,11</sup>。

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。

## 「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 ( $p < 0.001$ )<sup>12)</sup>。

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。

## 「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。

## V. 治療に関する項目

### 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 ( $p < 0.001$ )<sup>13)</sup>。

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) 1) 有効性検証試験」の項参照。

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

### 〈レミケード®点滴静注用 100〉

「V-5. (4) 1) 有効性検証試験「クローン病」4) 国内試験 (増量投与含む) (小児) 及び「潰瘍性大腸炎」2) 国内小児試験」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

調査	使用成績調査	特定使用成績調査	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		
調査実施期間	7 年間 (登録期間: 6 年)	4 年間 4 ヶ月 (登録期間: 2 年 4 ヶ月)	5 年間 5 ヶ月 (登録期間: 4 年 5 ヶ月)
対象患者	関節リウマチ患者	クローン病患者 潰瘍性大腸炎患者	乾癬 (尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症)
予定症例数	1,000 例	300 例 (クローン病、潰瘍性大腸炎各 100 例以上)	100 例 (関節症性乾癬 10 例以上、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症も可能な限り登録)
重点調査項目	重篤な感染症、Infusion reaction、間質性肺炎、重篤な血液障害、悪性腫瘍、結核		

#### 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

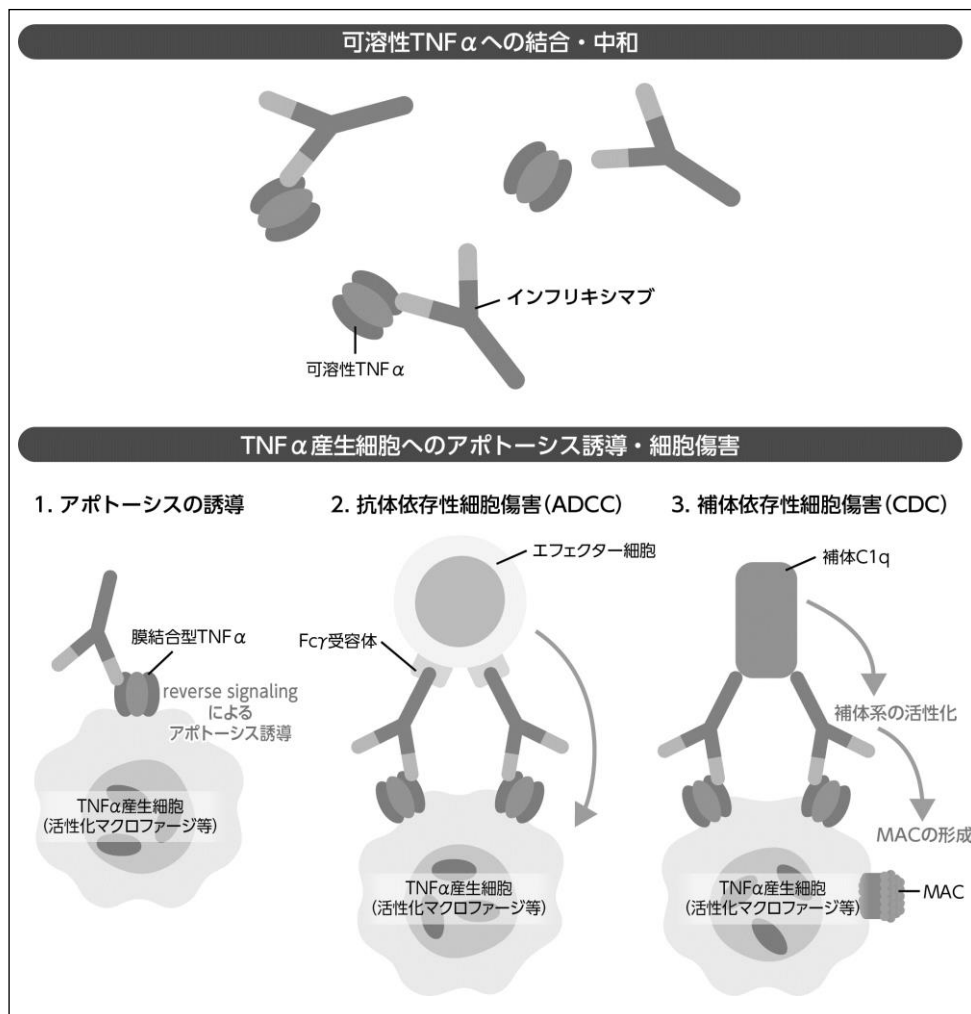
インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ、ペゴル

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

インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続1] の作用機序



TNF : tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子)

ADCC : antibody-dependent cellular cytotoxicity (抗体依存性細胞傷害)

CDC : complement-dependent cytotoxicity (補体依存性細胞傷害)

MAC : membrane attack complex (膜侵襲複合体)

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

〈本剤〉

1) 可溶性ヒト TNF $\alpha$  (shTNF $\alpha$ ) に対する結合親和性 (*in vitro*)<sup>14)</sup>

本剤及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>の shTNF $\alpha$  に対する結合親和性を、酵素免疫吸着法 (ELISA) により比較した。ELISA により測定された本剤及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>の shTNF $\alpha$  に対する相対結合親和性\*の平均値は、ともに 95%であった。また、表面プラズモン共鳴法 (SPR) により測定された本剤及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>の shTNF $\alpha$  に対する相対結合親和性の平均値は、それぞれ 99%及び 106%であった。以上の結果から、本剤と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>は shTNF $\alpha$  に対して同程度の結合親和性を示すと考えられた。

\* In-house 標準品に対する割合

2) 可溶性ヒト TNF $\alpha$  (shTNF $\alpha$ ) 中和活性 (*in vitro*)<sup>14)</sup>

本剤及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>の TNF $\alpha$  中和活性を、TNF $\alpha$  による細胞傷害に対する阻害活性を指標に比較した。本剤及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>はともに、TNF $\alpha$  による細胞傷害に対して濃度依存的に阻害作用を示し、相対中和活性\*の平均値は、それぞれ 101%及び 105%であった。

\* In-house 標準品に対する割合

		相対中和活性 (%)	平均 (%)
本剤	Lot A	108.5	101
	Lot B	97.8	
	Lot C	98.6	
	Lot D	97.6	
	Lot E	103.9	
先行バイオ 医薬品 <sup>注)</sup>	Lot X	98.1	105
	Lot Y	110.6	
	Lot Z	105.1	

3) 膜結合型ヒト TNF $\alpha$  (tmhTNF $\alpha$ ) に対する結合親和性 (*in vitro*)<sup>14)</sup>

本剤及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>の tmhTNF $\alpha$  に対する結合親和性を、tmhTNF $\alpha$  発現細胞を用いた細胞系酵素免疫吸着法 (CELISA) により比較した。tmhTNF $\alpha$  に対する本剤及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>の相対結合親和性の平均値はそれぞれ 93%及び 97%であり、本剤と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>は tmhTNF $\alpha$  に対して同程度の結合親和性を示すと考えられた。

注) EU で承認されたインフリキシマブ製剤

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 4) tmhTNF $\alpha$ を介する reverse signaling によるアポトーシス誘導活性 (*in vitro*)<sup>14)</sup>

本剤及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>の tmhTNF $\alpha$  の reverse signaling によるアポトーシス誘導活性を、tmhTNF $\alpha$  発現細胞を用いて比較した。無刺激におけるアポトーシス細胞の割合の平均値は 3.7%であったのに対して、本剤及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>の刺激におけるアポトーシス細胞の割合の平均値はともに 43%であった。したがって、本剤と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>は tmhTNF $\alpha$  発現細胞に対して同程度のアポトーシス誘導活性を示すと考えられた。

### 5) ヒト Fc $\gamma$ 受容体に対する結合親和性 (*in vitro*)<sup>14)</sup>

本剤及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>のヒト Fc $\gamma$  受容体に対する結合親和性を、SPR により比較した。Fc $\gamma$  受容体 I (Fc $\gamma$ RI) に対する本剤及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>の相対結合親和性の平均値は、それぞれ 108%及び 107%であり、本剤と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>は Fc $\gamma$ RI に対して同程度の結合親和性を示すと考えられた。また、Fc $\gamma$  受容体 IIa (Fc $\gamma$ RIIa) に対する本剤及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>の相対結合親和性の平均値は、それぞれ 102%及び 100%であり、本剤と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>は Fc $\gamma$ RIIa に対して同程度の結合親和性を示すと考えられた。一方で、Fc $\gamma$  受容体 IIIa (Fc $\gamma$ RIIIa) に対する本剤及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>の相対結合親和性の平均値は、それぞれ 102%及び 130%であったため、本剤と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>の Fc $\gamma$ RIIIa に対する結合親和性に差が認められた。

しかし、後述の抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性測定において、本剤と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>が同程度の ADCC 活性を示したことから、本剤と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>の Fc $\gamma$ RIIIa に対する結合親和性の差は、ADCC 活性を介した薬理作用に大きく影響しないと考えられた。

### 6) 抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性 (*in vitro*)<sup>14)</sup>

本剤及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>の tmhTNF $\alpha$  発現細胞に対する ADCC 活性を、ヒト末梢血単核細胞をエフェクター細胞として比較した。本剤及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>の相対 ADCC 活性\*の平均値は、それぞれ 105%及び 110%であり、本剤と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>は同程度の ADCC 活性を示すと考えられた。

\* In-house 標準品に対する割合

		相対 ADCC 活性 (%)	平均 (%)
本剤	Lot A	101	105
	Lot B	112	
	Lot C	100	
	Lot D	109	
	Lot E	102	
先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup>	Lot X	111	110
	Lot Y	108	
	Lot Z	110	

注) EU で承認されたインフリキシマブ製剤

7) ヒト補体タンパク質 C1q に対する結合親和性 (*in vitro*)<sup>14)</sup>

本剤及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>のヒト補体タンパク質 C1q に対する結合親和性を ELISA により比較したところ、相対結合親和性の平均値は、それぞれ 99%及び 98%であった。したがって、本剤及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>は C1q に対して同程度の結合親和性を示すと考えられた。

8) 補体依存性細胞傷害 (CDC) 活性 (*in vitro*)<sup>14)</sup>

本剤及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>の tmhTNF $\alpha$  発現細胞に対する CDC 活性を、補体源としてヒト血清を用いて比較した。本剤及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>の相対 CDC 活性\*の平均値は、それぞれ 97%及び 90%であり、本剤と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>は同程度の CDC 活性を示すと考えられた。

\* In-house 標準品に対する割合

		相対 CDC 活性 (%)	平均 (%)
本剤	Lot A	102	97
	Lot B	98	
	Lot C	92	
	Lot D	101	
	Lot E	93	
先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup>	Lot X	87	90
	Lot Y	92	
	Lot Z	89	

注) EU で承認されたインフリキシマブ製剤



## VI. 薬効薬理に関する項目

### 9) ヒト胎児型 Fc 受容体 (FcRn) に対する結合親和性 (*in vitro*)<sup>14)</sup>

本剤及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>の FcRn に対する結合親和性を SPR により比較したところ、相対結合親和性の平均値は、それぞれ 101%及び 94%であった。したがって、本剤と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>は FcRn に対して同程度の結合親和性を示すと考えられた。

#### 本剤及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>の相対結合親和性\*及び相対生物活性\*の比較

項目	本剤	先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup>
可溶性ヒト TNF $\alpha$ (shTNF $\alpha$ ) に対する結合親和性 ( <i>in vitro</i> )	ELISA : 95% SPR : 99%	ELISA : 95% SPR : 106%
可溶性ヒト TNF $\alpha$ (shTNF $\alpha$ ) 中和活性 ( <i>in vitro</i> )	101%	105%
膜結合型ヒト TNF $\alpha$ (tmhTNF $\alpha$ ) に対する結合親和性 ( <i>in vitro</i> )	93%	97%
tmhTNF $\alpha$ を介する reverse signaling によるアポトーシス誘導活性 ( <i>in vitro</i> )	43%	43%
ヒト Fc $\gamma$ 受容体に対する結合親和性 ( <i>in vitro</i> )	Fc $\gamma$ RI : 108% Fc $\gamma$ RIIa : 102% Fc $\gamma$ RIIIa : 102%	Fc $\gamma$ RI : 107% Fc $\gamma$ RIIa : 100% Fc $\gamma$ RIIIa : 130%
抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性 ( <i>in vitro</i> )	105%	110%
ヒト補体タンパク質 C1q に対する結合親和性 ( <i>in vitro</i> )	99%	98%
補体依存性細胞傷害 (CDC) 活性 ( <i>in vitro</i> )	97%	90%
ヒト胎児型 Fc 受容体 (FcRn) に対する結合親和性 ( <i>in vitro</i> )	101%	94%

ELISA : 酵素免疫吸着法

SPR : 表面プラズモン共鳴法

\* In-house 標準品に対する割合 (アポトーシス誘導活性を除く)

### 〈レミケード<sup>®</sup>点滴静注用 100〉

#### 1) 可溶性 TNF $\alpha$ 結合作用 (*in vitro*)<sup>15)</sup>

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

#### 2) IL-6 産生抑制作用 (*in vitro*)<sup>16)</sup>

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

#### 3) 膜結合型 TNF $\alpha$ 発現細胞に対する傷害作用 (*in vitro*)<sup>15)</sup>

ヒト IgG<sub>1</sub> の Fc 領域を有することから、CDC 及び ADCC により膜結合型 TNF $\alpha$  を発現する TNF $\alpha$  産生細胞を傷害した。

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

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

注) EU で承認されたインフリキシマブ製剤

(3) 作用発現時間・  
持続時間

5) TNF $\alpha$  生物活性に対する中和作用<sup>16)</sup>

ヒト TNF $\alpha$  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。

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

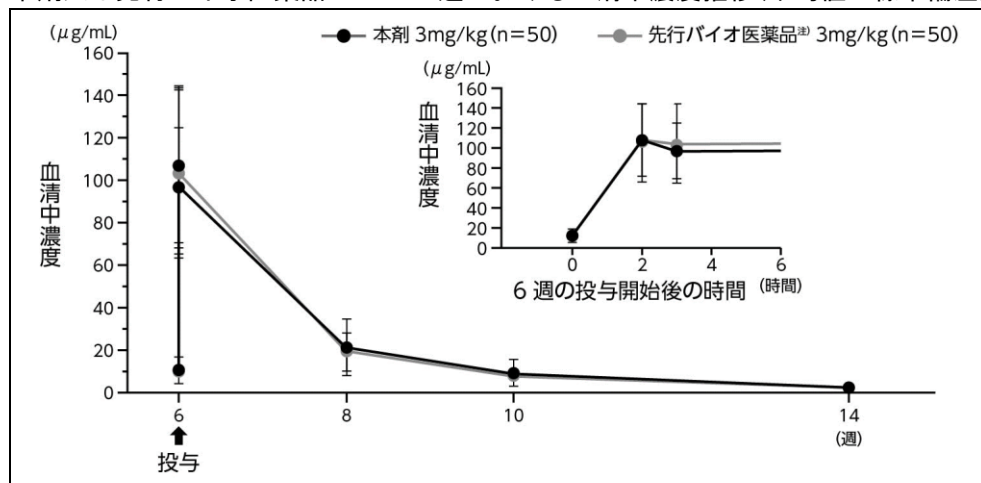
<本剤>

「関節リウマチ」

1) 国内反復投与試験（日本人における成績）<sup>2)</sup>

関節リウマチ患者に、メトトレキサート併用下（6-16mg/週）で本剤(n=51)及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> (n=53) を 3mg/kg の用量で初回、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、血清中濃度を測定した。

本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>の6-14週における血清中濃度推移(平均値±標準偏差)



PK 解析対象集団

\*6-14 週における PK データが欠測していた本剤群 1 例と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群 3 例を除いた。

注) EU で承認されたインフリキシマブ製剤

## VII. 薬物動態に関する項目

得られた薬物動態パラメータ [AUC<sub>t</sub> (6-14 週) 及び C<sub>max</sub> (6 週)] の幾何平均比の 90% 信頼区間は、いずれも同等性許容域 80%~125% の範囲内であり、両剤の同等性が確認された。

### 本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> の 6-14 週における薬物動態パラメータ (幾何平均値)

主要評価項目	投与群	症例数*	幾何平均	幾何平均比 (%)	幾何平均比の 90% 信頼区間 (%)
AUC <sub>t</sub> (6-14 週) ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	本剤	39	27,600	111.62	(100.24, 124.29)
	先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup>	39	24,700		
C <sub>max</sub> (6 週) ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	本剤	39	115	104.09	(92.12, 117.61)
	先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup>	39	111		

同等性許容域：80%~125%

\*PK 解析対象 (主要評価項目) 集団

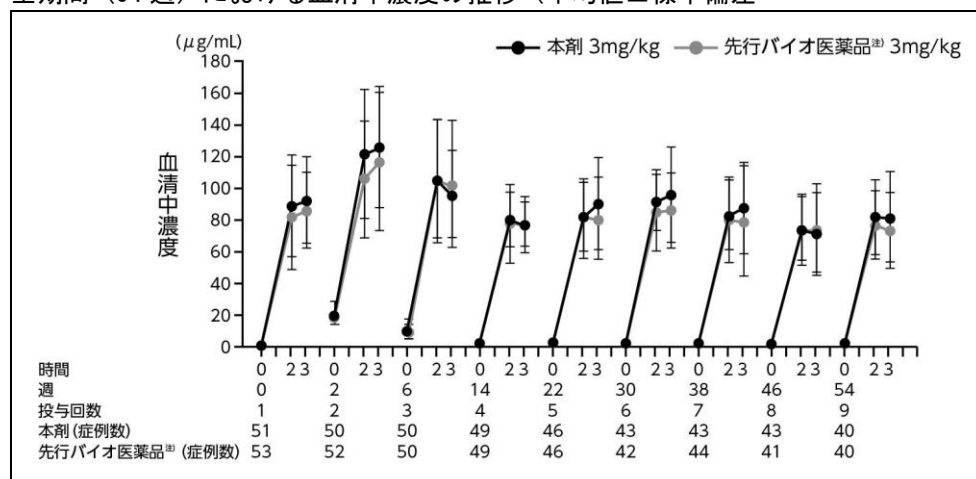
AUC<sub>t</sub>：反復投与時の 1 投与間隔の AUC (曲線下面積)、C<sub>max</sub>：最高血清中濃度

下記症例を除外し解析した。

- ①適格性に関わる治験実施計画書からの逸脱と判断された本剤群 1 例及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群 2 例
- ②14 週未満早期中止例のうち 6~14 週における PK 解析が不能であった本剤群 1 例及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群 4 例
- ③14 週までに抗インフリキシマブ抗体が陽性であった本剤群 10 例及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群 10 例 (先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群 10 例のうち 2 例は、早期中止例と重複)

また本剤及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> の血清中濃度は、いずれもおおむね 14 週に定常状態に達し、54 週までに得られた薬物動態パラメータは、両群間で同様であった。

### 全期間 (54 週) における血清中濃度の推移 (平均値±標準偏差)



PK 解析対象集団

抗薬物抗体の陽性率は、本剤及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 各投与群で、14 週では 20.0% 及び 16.3%、30 週では 28.9% 及び 31.8%、54 週では 31.0% 及び 42.5% であった。

注) EU で承認されたインフリキシマブ製剤

## VII. 薬物動態に関する項目

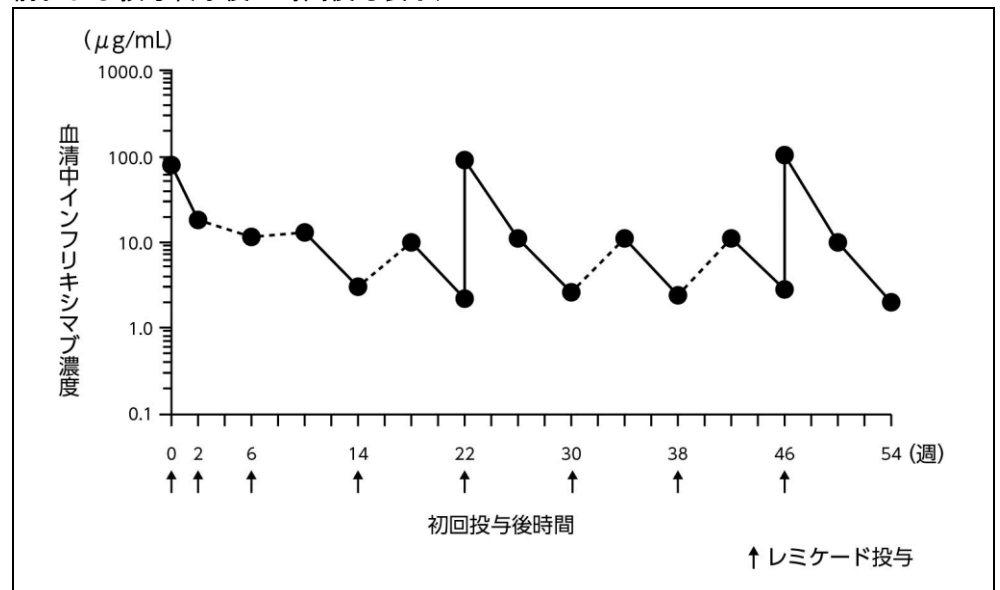
〈レミケード®点滴静注用 100〉

「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 5mg/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後 1 時間後も表示)



薬物動態パラメータ		0 週 C <sub>1H</sub>	14 週 C <sub>pre</sub>	30 週 C <sub>pre</sub>	54 週
投与量	5mg/kg (n=31~38)	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

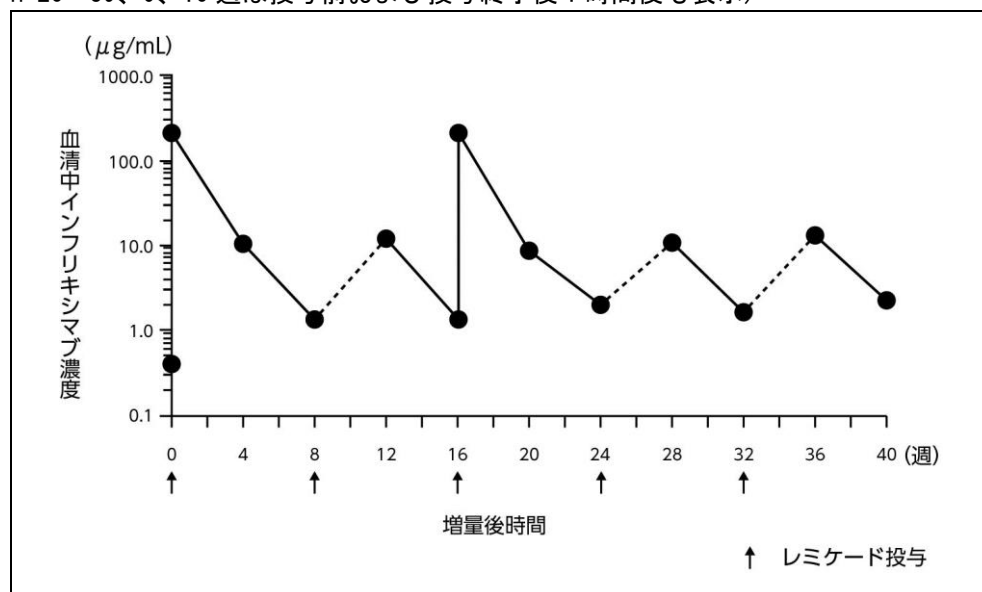
C<sub>1H</sub>: 投与終了 1 時間後値、C<sub>pre</sub>: 投与前値

(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  $0.30 \mu\text{g/mL}$  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。

5mg/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、 $n=26\sim39$ 、0、16 週は投与前および投与終了後 1 時間後も表示）



薬物動態パラメータ			増量 0 週 $C_{pre}$	増量 0 週 $C_{1H}$	増量 8 週 $C_{pre}$	増量 16 週 $C_{pre}$	増量 40 週
投 与 量	10mg/kg ( $n=26\sim39$ )	平均値±標準偏差	$1.45 \pm 2.67$	$199.23 \pm 41.71$	$3.24 \pm 5.10$	$3.73 \pm 5.85$	$4.10 \pm 5.58$
		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、 $C_{pre}$  : 投与前値

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

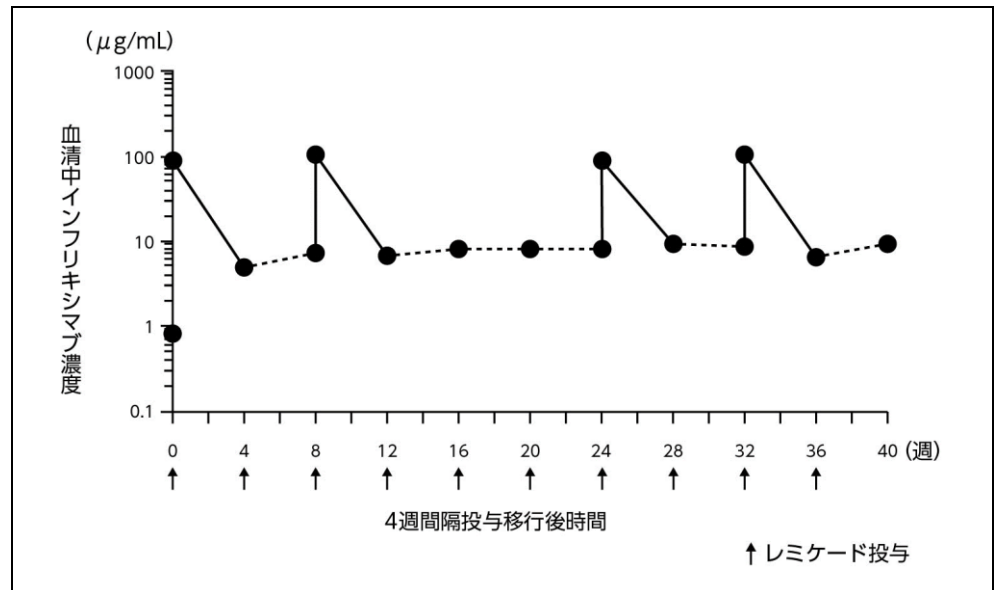
## VII. 薬物動態に関する項目

### 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週間隔投与以降時点を基点とした)



薬物動態パラメータ*			短縮 0週 $C_{pre}$	短縮 0週 $C_{1H}$	短縮 4週 $C_{pre}$	短縮 8週 $C_{pre}$	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、 $C_{pre}$ : 投与前値

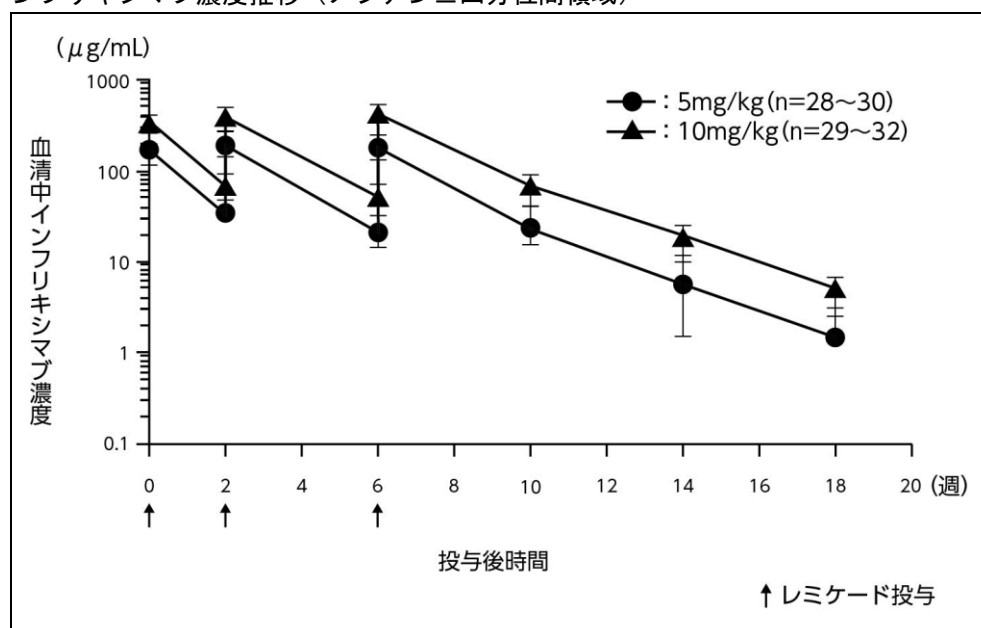
(µg/mL)

※: 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  $3.0\text{L}$ 、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)。

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		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

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



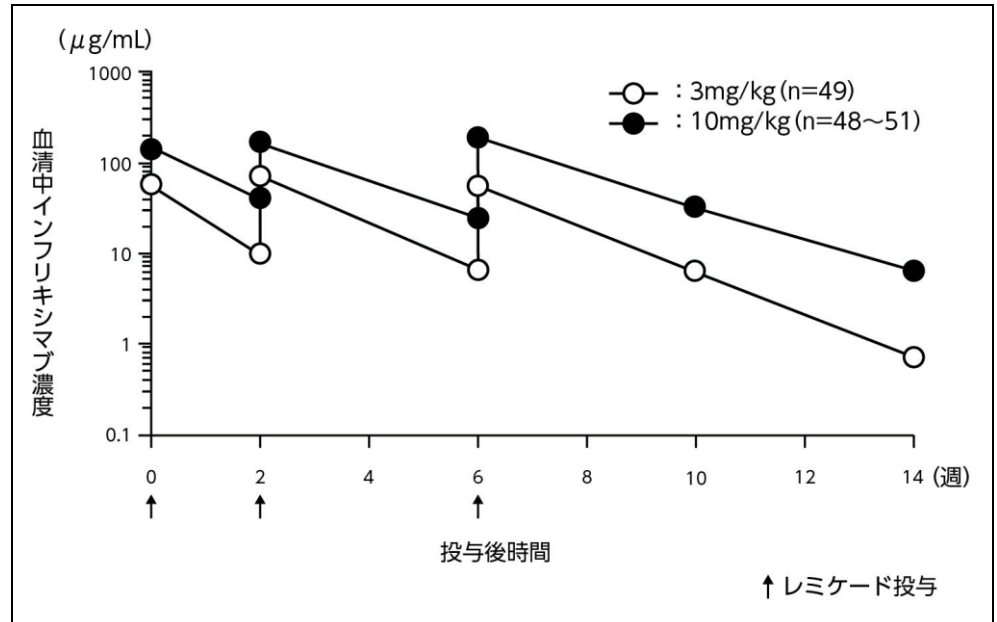
## VII. 薬物動態に関する項目

### 「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。

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		0 週 C <sub>1H</sub>	2 週 C <sub>pre</sub>	6 週 C <sub>pre</sub>	14 週
投与量	3mg/kg (n=49)	47.9 ± 11.3 メジアン 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)	168.4 ± 48.6 メジアン 168.3	35.6 ± 15.2 33.7	22.3 ± 13.7 20.6	5.4 ± 5.8 3.6

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

(µg/mL)

## 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。

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

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

( $\mu$ g/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）<sup>注 1)</sup> は、3mg/kg で 3.35 [0.83~10.46]、6mg/kg で 7.19 [1.27~21.62]  $\mu$ g/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 <sup>注 2)</sup> 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）。

注 2) 本剤の承認最大用量は 1 回 10mg/kg である。

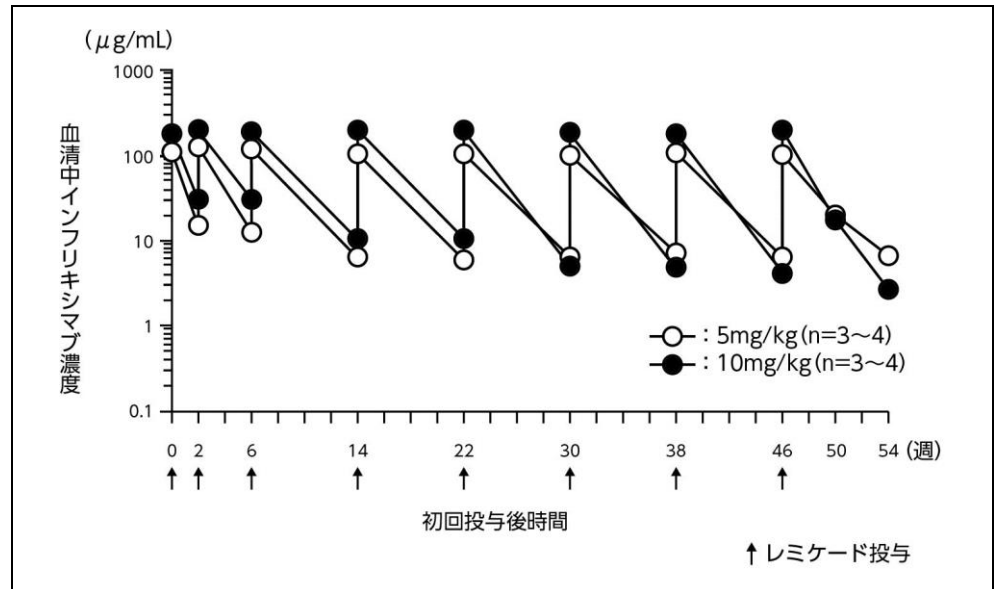
## VII. 薬物動態に関する項目

### 「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<sup>注3)</sup> 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。

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者にレミケード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）



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

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

(µg/mL)

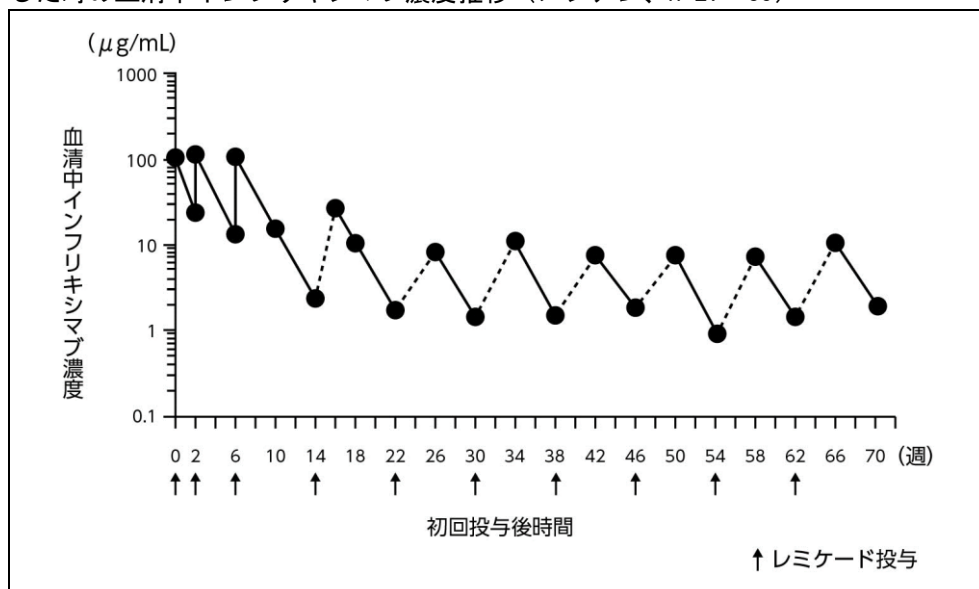
注 3) 本剤の最大承認用量は 1 回 5mg/kg である。

「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  $\mu$ g/mL から 2.27  $\mu$ g/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。

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時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン、n=27~35）



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

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

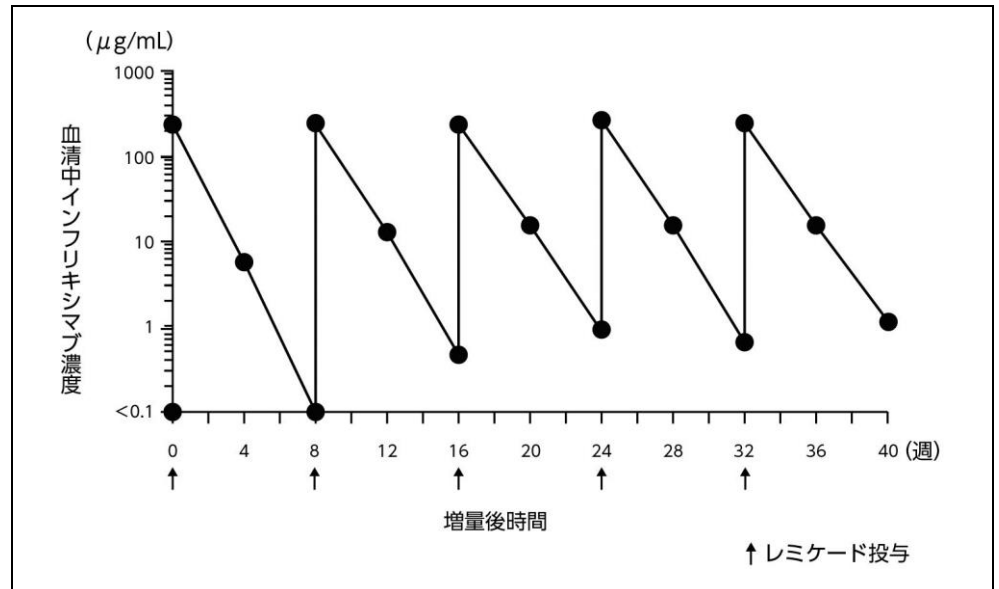
( $\mu$ g/mL)

## VII. 薬物動態に関する項目

### 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（ $0.1 \mu\text{g/mL}$ ）未満であったが、これらの患者に 10mg/kg を投与した場合、10mg/kg 投与 40 週後（8 週間隔投与）の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は  $1.10 \mu\text{g/mL}$  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、 $n=44\sim 51$ ）



薬物動態パラメータ			増量 0 週 $C_{pre}$	増量 0 週 $C_{1H}$	増量 8 週 $C_{pre}$	増量 16 週 $C_{pre}$	増量 40 週
投 与 量	10mg/kg ( $n=44\sim 51$ )	平均值±標準偏差	$1.45 \pm 2.23$	$230.99 \pm 51.77$	$2.70 \pm 4.05$	$3.18 \pm 4.30$	$3.60 \pm 4.56$
		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、 $C_{pre}$  : 投与前値

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

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）<sup>注4)</sup> は、 $4.63 [0.00\sim 37.69] \mu\text{g/mL}$ （中央値 [最小値～最大値]）であった。

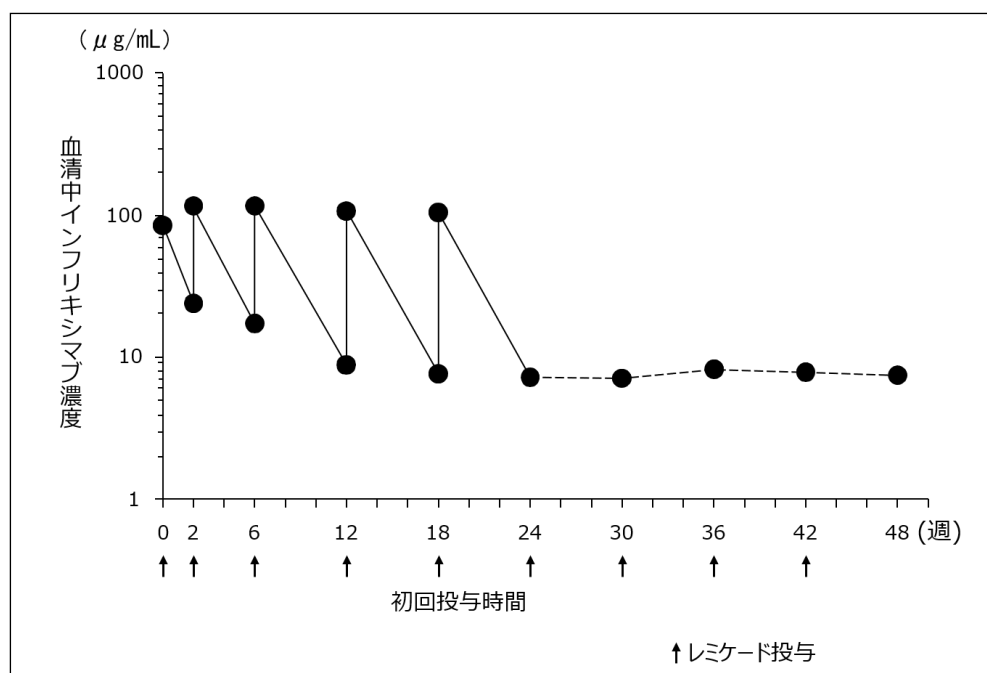
注4) 増量試験の患者（58 例、790 点）を対象とした母集団薬物動態解析（NONMEM ver. 7.2.0）に基づく薬物動態パラメータを用いたシミュレーション結果

「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。

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



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

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

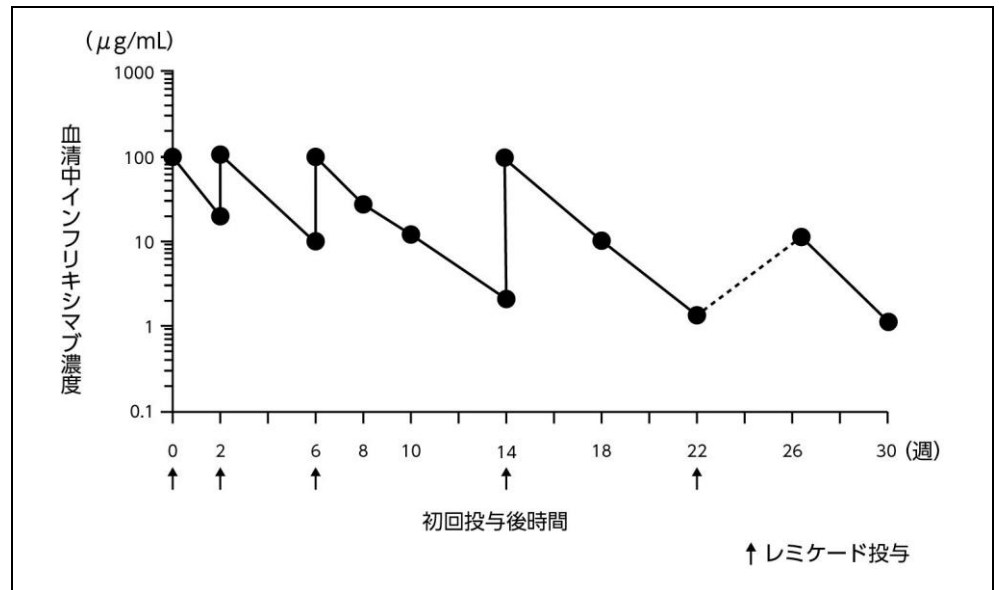
## VII. 薬物動態に関する項目

### 「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。

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）



薬物動態パラメータ		0 週 C <sub>1H</sub>	6 週 C <sub>pre</sub>	14 週 C <sub>pre</sub>	22 週 C <sub>pre</sub>	30 週
投与量 5mg/kg (n=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<sub>1H</sub>: 投与終了 1 時間後値、C<sub>pre</sub>: 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）。

#### (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

## &lt;関節リウマチ&gt;

## (国内)

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に対して、本剤 3mg/kg を 3 回（初回、2 週後、6 週後）投与後、引き続き 8 週間隔で 54 週間反復投与した。6 週投与後 14 週までの血清中濃度推移から求めた薬物速度論的パラメータを示す<sup>2)</sup>。

パラメータ	単位	被験者数	算術平均 (CV%)
AUC <sub>t</sub>	μg・hr/mL	39	28,600 (27.7)
C <sub>max</sub> (6 週)	μg/mL	39	120 (28.8)
T <sub>max</sub>	hr	39	2.51 (20.4) 2.25 (1.83, 3.67) *
MRT	hr	39	313 (17.9)
T <sub>1/2</sub>	hr	39	259 (22.1)
CL	mL/hr/kg	39	0.109 (27.9)
V <sub>dss</sub>	mL/kg	39	37.8 (22.3)

\* : 中央値 (最小値, 最大値)

下記症例を除外し解析した。

- ①適格性に関わる治験実施計画書からの逸脱と判断された本剤群 1 例及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群 2 例
- ②14 週未満早期中止例のうち 6~14 週における PK 解析が不能であった本剤群 1 例及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群 4 例
- ③14 週までに抗インフリキシマブ抗体が陽性であった本剤群 10 例及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群 10 例 (先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群 10 例のうち 2 例は、早期中止例と重複)

注) EU で承認されたインフリキシマブ製剤



## VII. 薬物動態に関する項目

(海外)

活動性関節リウマチ患者に対して、メトトレキサート併用下で本剤 3mg/kg を反復投与した時の薬物速度論的パラメータを示す<sup>3)</sup>。

時期 (週)	パラメータ	症例数	幾何平均 (CV%)
0	$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	288	91.48 (35)
	$C_{min}$ ( $\mu$ g/mL)	282	15.96 (57)
	$T_{max}$ (hr)	288	3.00 (1.83, 4.08) *
2	$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	286	111.91 (32)
	$C_{min}$ ( $\mu$ g/mL)	277	6.21 (75)
	$T_{max}$ (hr)	286	2.21 (0.25, 4.03) *
6	$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	276	98.24 (40)
	$C_{min}$ ( $\mu$ g/mL)	266	1.49 (303)
	$T_{max}$ (hr)	276	2.25 (0.08, 7.33) *
14	$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	267	90.35 (36)
	$C_{min}$ ( $\mu$ g/mL)	259	1.04 (137)
	$T_{max}$ (hr)	267	3.00 (1.17, 3.20) *
22	$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	256	90.88 (40)
	$C_{min}$ ( $\mu$ g/mL)	238	0.98 (392)
	$T_{max}$ (hr)	256	3.00 (2.00, 3.25) *
	$C_{av,ss}$ ( $\mu$ g/mL)	238	47.13 (40)
	PTF	238	1.86 (12)
30	$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	241	83.51 (38)
	$C_{min}$ ( $\mu$ g/mL)	230	0.83 (138)
	$T_{max}$ (hr)	241	2.08 (2.00, 3.50) *
38	$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	237	84.35 (39)
	$C_{min}$ ( $\mu$ g/mL)	232	0.85 (408)
	$T_{max}$ (hr)	237	2.08 (2.00, 3.25) *
46	$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	231	80.53 (39)
	$C_{min}$ ( $\mu$ g/mL)	222	0.82 (134)
	$T_{max}$ (hr)	231	2.08 (1.98, 3.25) *
54	$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	221	75.34 (38)
	$T_{max}$ (hr)	221	2.12 (2.00, 3.18) *

\* : 中央値 (最小値, 最大値)

- |            |        |
|------------|--------|
| (1) 解析方法   | 該当資料なし |
| (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 | 上記表参照  |
| (5) 分布容積   | 上記表参照  |
| (6) その他    | 上記表参照  |

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	<p>該当資料なし</p> <p>&lt;参考&gt;</p> <p>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<sup>17)</sup>。</p>
(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	<p>該当資料なし</p> <p>&lt;レミケード®点滴静注用 100&gt;</p> <p>ヒト TNF<math>\alpha</math> トランスジェニックマウス及び同系統野生型マウスに、<sup>35</sup>S 標識体インフリキシマブ約 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。</p>
(6) 血漿蛋白結合率	該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 6. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(本剤は内因性のイムノグロブリンと同様にアミノ酸と糖から構成されていることから、内因性のイムノグロブリンと同様に代謝されると考えられる。)

#### 〈レミケード®点滴静注用 100〉

ヒト TNF $\alpha$  トランスジェニックマウスに  $^{35}\text{S}$  標識体インフリキシマブ約 10mg/kg を静脈内投与したところ、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 IgG $_1$  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

(本剤は内因性のイムノグロブリンと同様にアミノ酸と糖から構成されていることから、内因性のイムノグロブリンと同様に代謝された後、生成したアミノ酸はアミノ酸プールに加わり、過剰分は腎及び肝臓を介して排泄されるものと考えられる。)

#### 〈レミケード®点滴静注用 100〉

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

### 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

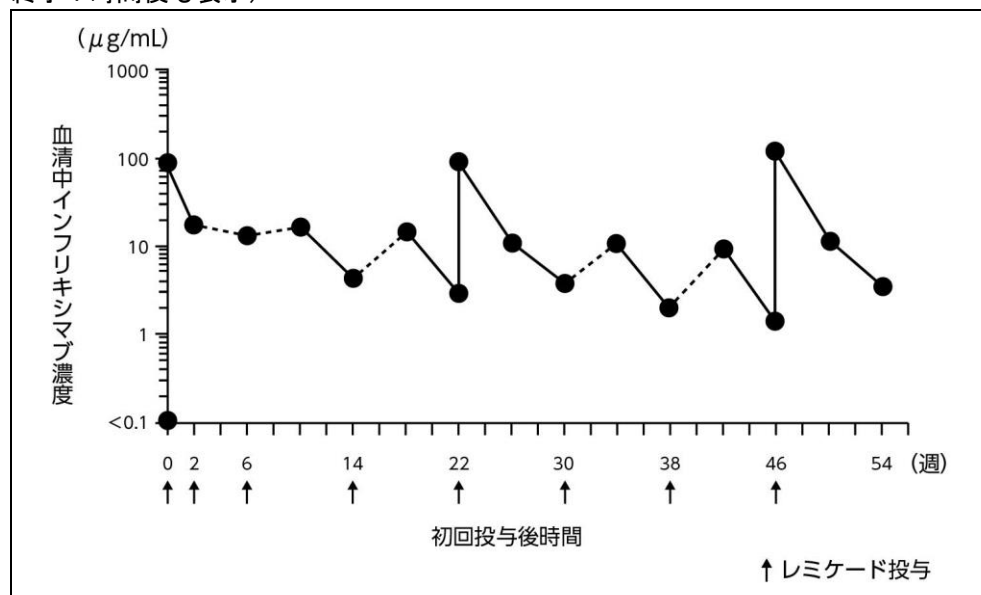
〈レミケード®点滴静注用 100〉

小児

「クローン病」

1) 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。

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)



薬物動態パラメータ			0 週 C <sub>1H</sub>	14 週 C <sub>pre</sub>	30 週 C <sub>pre</sub>	54 週
投与量	5mg/kg (n=8~14)	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<sub>1H</sub>: 投与終了 1 時間後値、C<sub>pre</sub>: 投与前値

(µg/mL)

## VII. 薬物動態に関する項目

2) 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。

薬物動態パラメータ*			増量 0 週 C <sub>pre</sub>	増量 0 週 C <sub>1H</sub>	増量 8 週 C <sub>pre</sub>	増量 16 週
投 与 量	10mg/kg (n=3~5)	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<sub>1H</sub>: 投与終了 1 時間後値、C<sub>pre</sub>: 投与前値

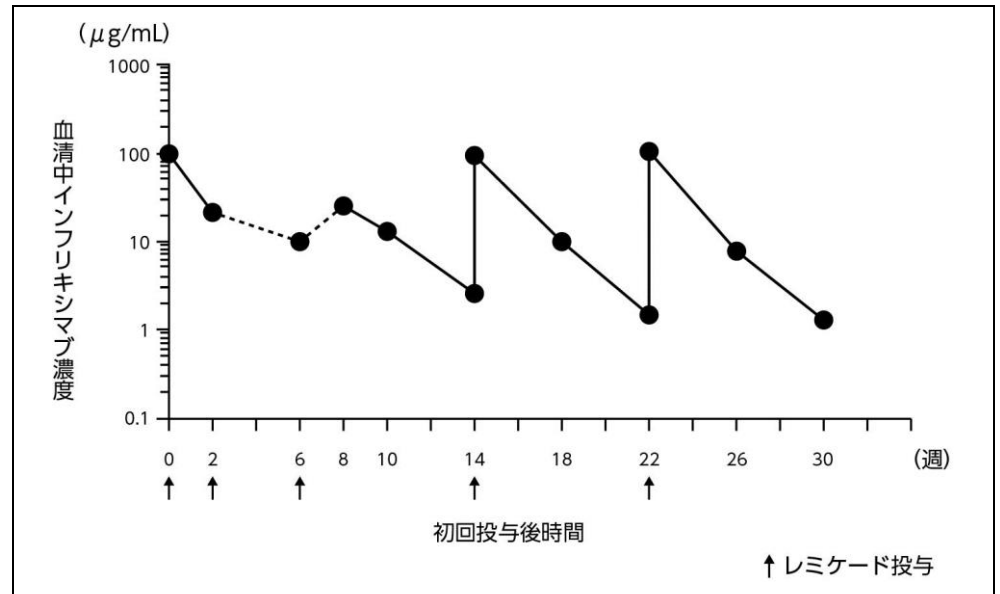
(μg/mL)

※: 10mg/kg 初回投与時を 0 週として集計した。

### 「潰瘍性大腸炎」

1) 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。

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)



薬物動態パラメータ			0 週 C <sub>1H</sub>	6 週 C <sub>pre</sub>	14 週 C <sub>pre</sub>	22 週 C <sub>pre</sub>	30 週
投 与 量	5mg/kg (n=14~21)	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<sub>1H</sub>: 投与終了 1 時間後値、C<sub>pre</sub>: 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- $\gamma$  遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[1.1、2.2、8.2、9.1.2、11.1.2 参照]

### 1.3 本剤投与に関連する反応

#### 1.3.1 Infusion reaction

本剤投与中あるいは投与終了後2時間以内に発現する infusion reactionのうち、重篤なアナフィラキシー（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等）、痙攣があらわれることがある。本剤は緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤な infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[2.3、8.6、8.8、9.1.7、11.1.3、14.2.2 参照]

#### 1.3.2 遅発性過敏症（再投与の場合）

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

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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】

〈効能共通〉

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

1.2.1 本剤を含む抗 TNF 作用を有する薬剤の添付文書の警告欄には、致死的なものを含む感染症の発現が盛り込まれている。本剤は、生体内免疫機構において重要な働きをもつ TNF $\alpha$  の作用を抑えることにより治療効果を発揮する薬剤であるため、免疫反応を減弱することが考えられる。また、本剤の臨床試験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

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

期に持続することを考えると十分な期間の観察が必要である。

1.2.2 結核における肺外病変は、看過すると重大な事態を招く場合もあるが、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。結核が報告された症例では投与後数ヵ月で発症したのも認められ、さら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、インターフェロン- $\gamma$ 遊離試験又はツベルクリン反応検査及び適宜胸部 CT 検査等を実施して結核の既感染の有無を確認する必要がある。結核の既感染者には抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。海外における本剤の臨床試験では、インターフェロン- $\gamma$ 遊離試験等の検査で陰性の患者においても、投与後に活動性結核が認められた報告がある<sup>3)</sup>。

1.3.1 薬剤投与中あるいは投与終了後 2 時間以内に発現する副作用を infusion reaction という。投与速度の減速あるいは投与を中止し、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た<sup>18)</sup>。重篤な infusion reaction の症状としては、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、痙攣等がある。

1.3.2 遅発性過敏症とは、再投与してから 3 日以上経過して発現する過敏症をいう。投与後長期間あけて再投与する場合には、遅発性過敏症の発現に注意する必要がある。

1.4 TNF  $\alpha$  阻害薬と脱髄型疾患との関連性に関しては、抗 TNF  $\alpha$  作用を有する TNF 受容体製剤において実施された多発性硬化症患者に対する臨床試験において、プラセボ群に対して有意に症状が悪化したとの報告がある<sup>19)</sup>。

また、脱髄疾患の患者に投与したところ、症状の悪化がみられたとの報告がある<sup>20, 21)</sup>。

### 〈関節リウマチ〉

1.5 関節リウマチにおいては、過去の治療で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症状が残る場合に、本剤の投与を行うこと(「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照)。

### 〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

1.6 ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の患者に対して、本剤にて治療を開始する前にシクロスポリン等の使用を十分勘案し、有害事象の発現に対処できるよう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って使用すること。

### 〈乾癬〉

1.7 乾癬の患者に対して、本剤にて治療を開始する前に既存の全身療法(紫外線療法を含む)の使用を十分に勘案し、乾癬の治療経験のある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って治療にあたるように本項を設定した。



## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 〈強直性脊椎炎〉

1.8 強直性脊椎炎の患者に対して、本剤にて治療を開始する前に既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）の使用を十分に勘案し、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経験のある医師が治療にあたるように本項を設定した。

### 〈クローン病〉

1.9 クローン病の患者に対して、本剤にて治療を開始する前に既存治療薬の使用を十分に勘案し、クローン病の治療経験のある医師が治療にあたるように本項を設定した。

### 〈潰瘍性大腸炎〉

1.10 潰瘍性大腸炎の患者に対して、本剤にて治療を開始する前に既存治療薬の使用を十分に勘案し、潰瘍性大腸炎の治療経験のある医師が治療にあたるように本項を設定した。

## 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 「VIII-1. 警告内容とその理由」の1. 2. 1の項参照。

2.2 「VIII-1. 警告内容とその理由」の1. 2. 2の項参照。

2.3 本剤は、マウスとヒトのキメラ型モノクローナル抗体であり、抗体のFab領域の一部（可変部）はマウスモノクローナル抗体由来のタンパク質である。したがって、マウス由来のタンパク質に対する過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏症状が発現する可能性が否定できない。

2.4 本剤を含む抗TNF製剤の共通の注意事項。抗TNF療法において中枢神経系及び末梢神経系の脱髄疾患の発現や悪化が報告されており、海外における本剤の臨床試験でも多発性硬化症の発現が報告されていることから<sup>3)</sup>、脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは投与しないよう注意喚起を行うため、本項に記載した。

「VIII-1. 警告内容とその理由」の1. 4の項参照。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 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度のうつ血性心不全患者を対象とした海外臨床試験において、心不全症状等の悪化により入院や死亡に至る頻度が10mg/kg 投与群で高いことが認められた (「VIII-12. (1) 臨床使用に基づく情報」の15.1.2の項参照)。  
したがって、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。
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」の項参照。
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」の項参照。
5. 重要な基本的注意とその理由
8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は血中濃度が長期にわたり持続するため (5mg/kg 投与時は少なくとも8~12週間)、この間には副作用の発現に注意すること。また、他の生物製剤との切り替えの際も注意すること。

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- $\gamma$  遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合 (持続する咳、発熱等) には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.2 参照]

8.3 本剤を含む抗 TNF 製剤による B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.3 参照]

8.4 本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の間質性肺炎の症状があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう患者に説明すること。[9.1.5、11.1.5 参照]

8.5 本剤治療中は、生ワクチン接種を行わないこと。また、本剤の投与と生ワクチン接種との間隔は十分にあげることが望ましい。やむを得ず生ワクチン接種から本剤の投与まで十分な間隔をあげることができない場合には、リスク・ベネフィットを慎重に判断した上で使用すること。生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できない。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 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がある。[1.3.1、2.3、7.2、8.6、9.1.7、11.1.3、14.2.2、16.1.2-16.1.7、16.6.1 参照]
- 8.9** 本剤を投与した患者において、乾癬が悪化又は新規発現したとの報告がある。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。

### 【解説】

- 8.1** 本剤の血中濃度半減期は約10.8～12.2日である<sup>2, 22)</sup>。また、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>を5mg/kgで投与した場合、少なくとも8週間から12週間血中に有効成分が検出される<sup>17)</sup>。したがって、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** 「VIII-1. 警告内容とその理由」の1.2.2の項参照。  
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ことがある。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、結核の既往歴を含む十分な問診、胸部レントゲン検査、インターフェロン-γ遊離試験（クオンティフェロン® TB ゴールド、T-スポット® TB）又はツベルクリン反応検査及び適宜胸部CT検査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等、結核症の発現には十分注意すること。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十分な説明を行うこと。

注) EUで承認されたインフリキシマブ製剤

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 8.3 本剤と同様の作用機序を有する抗 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ため、本項に記載した。
- 8.4 本剤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（「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- 8.5 TNF  $\alpha$  のワクチン応答に対する機能は十分にわかっておらず、本剤治療中に不活化ワクチンを接種しても期待した効果が得られない可能性や、生ワクチンを接種したときに病原性を発現してしまうことが否定できない。
- 8.6 本剤投与による infusion reaction については、過敏反応の治療に用いられる薬物（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等）の投与あるいは適切な処置ができるよう、気道・静脈の確保、輸液等の準備を行っておくことが必要である<sup>18)</sup>。さらに、遅発性過敏症については、医師等の処置を直ちに受けられない場合も考えられ、医師から患者に適切な指導が行われるようあわせて本項に記載した。
- 8.7 関節リウマチ患者では、非罹患患者に比べ悪性リンパ腫の発現率が高い<sup>23,24)</sup>、罹病期間と悪性リンパ腫発現率が相関している<sup>25)</sup>、また、免疫抑制剤の使用症例は悪性腫瘍の発現率が高い<sup>26~30)</sup>等の報告がある。さらに、クローン病において、非ホジキンリンパ腫及びホジキンリンパ腫の発現率は、非罹患患者と比較しそれぞれ 4.69 倍及び 2.22 倍高いことが報告されている<sup>31)</sup>。クローン病や関節リウマチのような慢性炎症性疾患では長期にわたり免疫抑制剤が投与されている場合が多く、これらの影響が考えられる。

2009 年 8 月 4 日に米国食品医薬品局 (FDA) は、抗 TNF 製剤による治療を受けた小児及び若年成人におけるリンパ腫等の悪性腫瘍のリスク上昇について注意喚起した。インフリキシマブ製剤を含む抗 TNF 製剤を使用し悪性腫瘍が発症した小児及び若年成人 48 例を解析した結果、約半数がホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫を含むリンパ腫であった。また、他の悪性腫瘍として白血病、黒色腫、固形臓器がんがあり、小児において発症がまれである平滑筋肉腫、肝腫瘍や腎細胞がん等も含まれていた。48 例中大半の患者(88%)で免疫抑制剤を使用しており、悪性腫瘍の発現に関してこれら薬剤の影響も疑われるが、抗 TNF 製剤併用の影響も除外できないとされている<sup>32)</sup>。

本剤はモノクローナル抗体であり、物質そのものとして発がんが懸念されるものではない。また、本剤は実験動物の TNF  $\alpha$  と交差反応性がないことから、TNF  $\alpha$  の作用を抑制することによる長期的な影響を評価できないため、がん原性試験は実施していない。なお、極端に TNF  $\alpha$  の作用が抑制されているモデルである TNF  $\alpha$  ノックアウトマウス (-/-) では、既知の発がん物質を投与した発がん性試験において、野生型マウスと比較して腫瘍発生の増加は認められていないとの報告がある<sup>33)</sup>。

以上、本剤の物性や作用機序からは、細胞の腫瘍化へ直接関与する作用はないものと考えられるが、TNF  $\alpha$  の阻害が腫瘍免疫等へ及ぼす影響は不明な点もあり、

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

関連性を完全に否定することはできないため、本剤投与に際して十分な注意を払う必要がある。

8.8 国内第 I / II 相臨床試験において、本剤及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>の血清中濃度は、いずれもおおむね 14 週に定常状態に達し、54 週までに得られた薬物動態パラメータは、両群間で同様であった。抗薬物抗体の陽性率は、本剤及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>各投与群で、14 週では 20.0%及び 16.3%、30 週では 28.9%及び 31.8%、54 週では 31.0%及び 42.5%であった<sup>17)</sup>。

8.9 本剤を含む抗 TNF 製剤の投与により、乾癬以外の患者でも乾癬症状の発現が認められたという症例報告がある<sup>3,34)</sup>。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。

注) EU で承認されたインフリキシマブ製剤

### 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- $\gamma$  遊離試験やツベルクリン反応検査などの検査により、既感染が強く疑われる患者
- ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

[1.1、1.2.2、2.2、8.2、11.1.2 参照]

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

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤を含む抗 TNF 製剤が投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B 型

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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 「VIII-1. 警告」の1.1、1.2.1の項参照。

9.1.2 「VIII-1. 警告」の1.2.2の項参照。

9.1.3 「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の8.3の項参照。

9.1.4 「VIII-1. 警告」の1.4の項参照。

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。

9.1.5 「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照。

本剤投与により間質性肺炎が発現する可能性があるため、他の類薬の添付文書も参考にして記載した。

9.1.6 「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照。

海外における本剤の臨床試験で重篤な好中球減少の発現が報告されたため<sup>3)</sup>、他の類薬の添付文書も参考にして記載した。

9.1.7 「VIII-1. 警告」の1.3.1、1.3.2の項参照。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 生殖能を有する者	設定されていない
(5) 妊婦	<p><b>9.5 妊婦</b></p> <p><b>9.5.1</b> 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<math>\alpha</math> 特異的で動物実験が実施できないため）。また、マウス TNF<math>\alpha</math> 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。</p> <p><b>9.5.2</b> 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。</p>
(6) 授乳婦	<p><b>9.6 授乳婦</b></p> <p>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。</p>
(7) 小児等	<p><b>9.7 小児等</b></p> <p>〈クローン病及び潰瘍性大腸炎〉</p> <p><b>9.7.1</b> 6歳未満の幼児等を対象とした国内臨床試験は実施していないため、これらの患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与し、副作用の発現に十分注意すること。</p> <p>〈上記以外の効能〉</p> <p><b>9.7.2</b> 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>
(8) 高齢者	<p><b>9.8 高齢者</b></p> <p>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。</p>
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	<p><b>11. 副作用</b></p> <p>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。</p>

(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（ $\beta$ -D グルカンの測定等）を考慮に入れ、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。主としてメトトレキサート製剤併用時において、間質性肺炎を発現し致命的な経過をたどった症例が報告されている。[8.4、9.1.5 参照]

## 11.1.6 肝機能障害 (0.1%)

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

## 11.1.7 遅発性過敏症 (0.6%)

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

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

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

## 11.1.9 重篤な血液障害 (0.1%)

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



## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 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】

11.1.1 本剤は、生体内免疫機構において重要な働きをもつ TNF $\alpha$  の作用を抑えることにより治療効果を発揮する薬剤であるため、免疫反応を減弱することが考えられる。一般に関節リウマチ等の慢性炎症性疾患、クローン病及び潰瘍性大腸炎の患者では免疫抑制剤が治療に用いられていることから、感染症等にかかりやすくなったり、感染症が疑われる患者ではその症状が悪化したりする可能性が考えられる。本剤投与により発現する可能性のある感染症として、敗血症、肺炎、真菌感染症、脳炎、髄膜炎、骨髄炎等が考えられる。

11.1.2 「VIII-1. 警告」の 1.2.2 の項参照。

11.1.3 「VIII-1. 警告」の 1.3.1 の項参照。

11.1.4 抗 TNF 療法において、脱髄疾患（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）の発現あるいは悪化の報告がある。

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

#### ② 視神経炎

視力の低下、視野の異常、特に視野の中心部が見えにくくなる中心暗点の特徴である。典型的には一側の眼球に数日間かけて視力障害をきたし、1日か2日で視力を喪失したり、初期に眼球運動に伴う眼痛を訴えたりすることもある。視神経炎だけが初期症状としてみられた場合、その約半数は多発性硬化症の他の症状を呈する。なお、視神経炎以外に症状がみられなくても頭部 MRI で無症候性の脱髄病変がみられる場合は、多発性硬化症に発展している可能性が高い<sup>35)</sup>。

#### ③ 横断性脊髄炎

激しい頸部痛あるいは背部痛が始まり、急性横断性脊髄炎では遅くとも 48 時間以内に病像が完成する。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、他の自律神経障害等を呈する。そ

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

の後、徐々に痙性麻痺に変化する<sup>36)</sup>。

### ④ ギラン・バレー症候群

両下肢の筋力低下が初発し上行するケースが多いが、上肢が初発の例もある。遠位筋のみでなく近位筋の筋力低下もみられる。多くは両側対称性に筋力低下がみられるが、多少の左右差があることもある。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、眼球麻痺等の脳神経症状で発症する例もある。

ごくまれではあるが、投与後にギラン・バレー症候群あるいはフィッシャー症候群<sup>注)</sup>を誘発することが報告されている。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、運動失調等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等、通常のギラン・バレー症候群の治療が施行され、2週～数ヵ月で部分回復した例が多い<sup>37)</sup>。

注) 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 関節リウマチの治療においては、メトトレキサート製剤との併用が必須であり、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、このような異常が認められた場合には速やかに両薬剤の投与を中止し、胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査を実施するとともに適切な処置を行うこと。
- 11.1.6 AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、LDH等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、十分に観察を行い、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。
- 11.1.7 「VIII-1. 警告」の1.3.2の項参照。
- 11.1.8 本剤と同様の作用機序を有する抗TNF製剤を投与された患者で、自己抗体が陽性化しループス様症状(関節痛や筋肉痛、紅斑、リンパ節腫脹等)がみられたという報告がある。本剤投与によりループス様症状が発現した場合には、投与を中止すること。
- 11.1.9 海外における本剤の臨床試験において、重篤な好中球減少の発現が報告されている<sup>3)</sup>。
- 11.1.10 脱力感、筋肉痛、CK(CPK)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。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (2) その他の副作用

	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 <sub>2</sub> 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、齲齒、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、蕁麻 疹、紅斑（発 赤）、多汗症	麦粒腫、せつ、皮膚真菌感染、皮膚 裂傷、皮膚囊腫、ざ瘡、皮膚乾燥、 皮膚変色、皮膚剥脱、脱毛症、乾癬、 斑状出血、点状出血、皮膚潰瘍、脂 漏、過角化、光線過敏性反応、皮膚 腫瘍、多毛症、アトピー性皮膚炎	
投与 部位			注射部位反応（注射部位疼痛、注射 部位炎症、注射部位腫脹、注射部位 出血、注射部位そう痒感）	

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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	ニューモシステイス症、サルモネラ症、サルコイドーシス、非結核性マイコバクテリア感染(非結核性抗酸菌症)、クリプトコッカス症
代謝		高コレステロール血症	糖尿病、高血糖、抗利尿ホルモン不適合分泌、コレステロール減少、トリグリセリド増加	
その他	発熱	悪寒、熱感、倦怠感、疲労、胸痛、疼痛、浮腫(末梢性浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、眼窩周囲浮腫、血管浮腫、咽頭浮腫、喉頭浮腫)	膣感染、勃起不全、乳房肥大、亀頭包皮炎、不規則月経、陰出血、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	

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### ◆副作用頻度一覧表等

(国内)

関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅰ／Ⅱ相試験における本剤との因果関係を否定できない有害事象の発現例数と発現率<sup>2)</sup>：承認時

被験者数(合計)：51例

	発現例数	発現率(%)
全有害事象	45	88.2
因果関係を否定できない有害事象	43	84.3
血液およびリンパ系障害		
鉄欠乏性貧血	1	2.0
リンパ節炎	1	2.0
眼障害		
結膜沈着物	1	2.0
結膜炎	2	3.9
眼乾燥	1	2.0
硝子体浮遊物	1	2.0
胃腸障害		
腹部不快感	2	3.9
上腹部痛	1	2.0
齲歯	3	5.9
悪心	1	2.0
口内炎	2	3.9
一般・全身障害および投与部位の状態		
浮腫	1	2.0
感染症および寄生虫症		
気管支炎	3	5.9
胃腸炎	1	2.0
帯状疱疹	3	5.9
鼻咽頭炎	9	17.6
口腔ヘルペス	3	5.9
咽頭炎	4	7.8
鼻炎	1	2.0
上気道感染	1	2.0
尿路感染	1	2.0
急性扁桃炎	1	2.0
膀胱炎	3	5.9
蓄膿	1	2.0
ウイルス性胃腸炎	1	2.0
ヘルペスウイルス感染	1	2.0
インフルエンザ	1	2.0
中耳炎	1	2.0
爪囲炎	1	2.0
クラミジア性肺炎	1	2.0
副鼻腔炎	2	3.9
ニューモシステイス ジロヴェシ肺炎	1	2.0
傷害、中毒および処置合併症		
注入に伴う反応	7	13.7
滑膜断裂	1	2.0
腰椎骨折	1	2.0

	発現例数	発現率(%)
臨床検査		
ALT 増加	3	5.9
AST 増加	3	5.9
GGT 増加	1	2.0
血中ビリルビン増加	1	2.0
血中CPK 増加	1	2.0
血中乳酸脱水素酵素増加	2	3.9
血中尿酸増加	1	2.0
白血球数減少	1	2.0
血中β-D-グルカン増加	3	5.9
細胞マーカー増加	1	2.0
代謝および栄養障害		
高コレステロール血症	1	2.0
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	1	2.0
脊椎すべり症	1	2.0
神経系障害		
頭痛	1	2.0
浮動性めまい	2	3.9
妊娠、産褥および周産期の状態		
流産	1	2.0
生殖系および乳房障害		
不正子宮出血	1	2.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
間質性肺疾患	1	2.0
鼻漏	1	2.0
上気道の炎症	7	13.7
口腔咽頭痛	2	3.9
皮膚および皮下組織障害		
乾癬	1	2.0
発疹	4	7.8
水疱	1	2.0
ざ瘡様皮膚炎	1	2.0
水疱性皮膚炎	1	2.0
薬疹	1	2.0
湿疹	2	3.9
丘疹性皮膚炎	1	2.0
血管障害		
高血圧	1	2.0
深部静脈血栓症	1	2.0

安全性解析対象集団, 事象名: MedDRA ver. 16.0

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(海外)

関節リウマチ患者を対象とした海外第Ⅲ相試験における本剤との因果関係を否定できない有害事象の発現例数と発現率<sup>3)</sup> (1%以上) : 承認時

被験者数 (合計) : 302 例\*

	発現例数	発現率 (%)
全有害事象	213	70.5
因果関係を否定できない有害事象	132	43.7
血液およびリンパ系障害		
貧血	3	1.0
好中球減少症	3	1.0
胃腸障害		
下痢	5	1.7
一般・全身障害および投与部位の状態		
注入に伴う反応	10	3.3
免疫系障害		
アナフィラキシー反応	3	1.0
薬物過敏症	6	2.0
感染症および寄生虫症		
気管支炎	6	2.0
蜂巣炎	3	1.0
潜伏結核	21	7.0
鼻咽頭炎	11	3.6
肺炎	4	1.3
上気道感染	10	3.3
尿路感染	8	2.6
臨床検査		
ALT 増加	10	3.3
AST 増加	5	1.7
GGT 増加	3	1.0
肝酵素上昇	5	1.7
トランスアミナーゼ上昇	3	1.0
筋骨格系および結合組織障害		
骨痛	3	1.0
関節リウマチ	7	2.3
神経系障害		
頭痛	5	1.7
皮膚および皮下組織障害		
乾癬	3	1.0
血管障害		
高血圧	5	1.7

安全性解析対象集団、事象名 : MedDRA ver. 13.1

\* 投与開始症例 (本剤群 300 例及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群 302 例) のうち先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 群の 2 例については、本剤を 1 回以上投与したため本剤群として集計した。

注) EU で承認されたインフリキシマブ製剤

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(海外)

関節リウマチ患者を対象とした海外第 I 相パイロット試験における本剤との因果関係を否定できない有害事象の発現例数と発現率<sup>38)</sup>：承認時

本剤との因果関係を否定できない有害事象の発現例数は 9 例中 3 例 (33.3%)、発現件数は 7 件であった。7 件の有害事象を器官別大分類別にみると、感染症および寄生虫症が 5 件（無症候性細菌尿、播種性結核、咽頭炎、敗血症、上気道感染）、臨床検査（トランスアミナーゼ上昇）及び皮膚および皮下組織障害（皮膚炎）が各 1 件であった（安全性解析対象集団、事象名：MedDRA ver. 14.0）。

<参考> (海外)

強直性脊椎炎の患者を対象とした海外第 I 相試験における、本剤との因果関係を否定できない有害事象の発現例数と発現率<sup>39)</sup>（1%以上）：承認時

被験者数（合計）：128 例

	発現例数	発現率 (%)
全有害事象	95	74.2
因果関係を否定できない有害事象	64	50.0
血液およびリンパ系障害		
好中球減少症	4	3.1
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	3	2.3
肝胆道系障害		
高トランスアミナーゼ血症	2	1.6
免疫系障害		
薬物過敏症	2	1.6
感染症および寄生虫症		
潜伏結核	9	7.0
鼻咽頭炎	4	3.1
咽頭炎	2	1.6
副鼻腔炎	2	1.6
上気道感染	5	3.9
尿路感染	5	3.9
臨床検査		
ALT 増加	12	9.4
AST 増加	11	8.6
血中 CPK 増加	4	3.1
GGT 増加	3	2.3
トランスアミナーゼ上昇	2	1.6
神経系障害		
頭痛	3	2.3
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	2	1.6

安全性解析対象集団、事象名：MedDRA ver. 13.1

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

### 14.1 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) 蛋白製剤なので、溶解後の性状として、無色から淡黄色で、わずかに乳白色から乳白色をしている。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1]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1]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)。



## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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 一般に、溶解後のタンパク質製剤は無菌的に調製しても雑菌等の繁殖が懸念されるため、調製後すみやかに投与することが望ましいと考えられる。なお、溶解・希釈後の品質安定性試験では、30℃で48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<sup>40)</sup>。

本剤は、溶解液の注入が容易になるようバイアル内を陰圧にしているが、陰圧でないものは何らかの品質上の問題がある可能性があるため、使用不可としている。

14.1.2 タンパク質凝集を避けるため、希釈の際も静かに行うことが望ましい。

14.2.1 本剤の臨床試験ではインラインフィルター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、及び、無菌性の保証、異物や気泡の混入の防止の観点から、インラインフィルターを用いて投与すること。

14.2.2 本剤の凝集や配合変化を防ぐため、独立した点滴ラインにて投与する必要がある。また、一般にグロブリン製剤を静脈内投与する場合、急速に投与を行うと副作用が発現することが知られているため、原則として2時間以上かけて緩徐に投与することとしている。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。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)。

## 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]

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

※a: 既に終了したクロ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。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

表 2. 関節リウマチ全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

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

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

※b: NIH SEER database に含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外  
また、全臨床試験における悪性腫瘍の観察例数及び予測例数を表 3 に示した。  
本剤投与群の予測例数 105.18 例に対し観察例数は 106 例、プラセボ群では予測例数 19.46 例に対して観察例数が 15 例であった。

表 3. 全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

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

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

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

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 【解説】

- 15.1.1 国内第Ⅰ／Ⅱ相試験<sup>2)</sup>(約1年間)、及び海外第Ⅲ相試験<sup>3)</sup>とその延長試験(約2年間)のデータから、本剤の継続投与及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>から本剤への切替え時の安全性について、infusion reactionの発現率や重症度等も含め、特段の問題は認められていない。
- 15.1.2 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10mg/kgの本剤を投与した場合、死亡又は入院のリスクがプラセボ投与群に比べて2.84倍(95%信頼区間:1.01~7.97倍、p=0.043)高くなったとの報告がある<sup>4)</sup>。
- 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ついては使用経験がなく、その有効性と安全性は確立していないため、本項を設定した。
- 15.1.4 「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の8.7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 $\alpha$ のみに結合能を有し、ラットやカニクイザル等の一般的に動物実験に使用される動物種のTNF $\alpha$ と結合しない。このため、がん原性試験は実施されていない。

### 【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)」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。

注) EUで承認されたインフリキシマブ製剤

# 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

単独の単回投与毒性試験は実施せず、(2) のラットを用いた 2 週間 (週 1 回) 静脈内反復投与毒性比較試験に含めて評価した。

### (2) 反復投与毒性試験

本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> をラットに 2 週間 (週 1 回) 静脈内投与する反復投与毒性比較試験 2 試験を実施した。インフリキシマブはチンパンジーとヒト以外のいずれの動物種ともほとんど交差反応しないため、この 2 試験は薬理作用以外の影響を比較するために実施したものである。

本剤 10 及び 40mg/kg 投与の結果、血小板数、網状赤血球数及び肝臓のクッパー細胞に影響が認められたが、いずれも軽度な変化であった。これらの影響は先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> にも同様に認められ、両剤間に明確な差はみられなかった。したがって、無毒性量 (No observed adverse effect level: NOAEL) は両剤とも 40mg/kg と判断した<sup>14)</sup>。

また別試験において、本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注)</sup> 10 及び 50mg/kg 投与の結果、薬剤投与に起因すると考えられる行動抑制、摂餌量の低下、血小板数・網状赤血球比率・総タンパクの高値化、クレアチンキナーゼやアルブミン/グロブリン比の低下、肝臓重量 (雌) の高値化が両剤において認められ、同用量間で差はみられなかった。これらは極めて小さい変動あるいは正常範囲内の変動であり毒性とは考え難く、NOAEL は両剤とも 50mg/kg と判断した。

### (3) 遺伝毒性試験

本剤は抗ヒト TNF $\alpha$  モノクローナル抗体であり、DNA や染色体に対して直接作用する可能性はなく、本試験を実施する意義がないことから、試験は実施しなかった。

### (4) がん原性試験

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

注) EU で承認されたインフリキシマブ製剤

- |              |  |
|--------------|--|
| (5) 生殖発生毒性試験 | 本剤による生殖発生毒性試験は、チンパンジー以外に適切な実験動物が不在であること、また、ラット反復投与毒性比較試験の病理組織学的検査で雌雄生殖器に影響が認められず <sup>14)</sup> 、さらに試験を実施することが必要と判断されなかったことから、実施しなかった。   |
| (6) 局所刺激性試験  | 該当資料なし   |
| (7) その他の特殊毒性 | <p>1) 依存性<br/>該当資料なし</p> <p>2) 免疫原性<br/>雌雄のHsd : Sprague Dawley<sup>®</sup> SD<sup>®</sup>ラットを用いた2週間（週1回）静脈内反復投与毒性比較試験（試験番号 8214158）の一環として、本剤の免疫原性を先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>と比較して評価した。しかし、本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>を投与されたラットの投与期間終了後に採取したいずれの試料からも、抗インフリキシマブ抗体は検出されなかったため、その後の中和抗体の評価は実施しなかった<sup>14)</sup>。</p> |

注) EUで承認されたインフリキシマブ製剤

# X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分
- 1) 製剤：インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「CTH」  
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
- 2) 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 1]  
生物由来製品、劇薬
2. 有効期間
- 有効期間：60 箇月（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）
3. 包装状態での貯法
- 貯法：2～8℃に保存
4. 取扱い上の注意
- 設定されていない
5. 患者向け資材
- 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材：患者冊子
6. 同一成分・同効薬
- 同一成分薬：レミケード<sup>®</sup>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、トシリズマブ、アバタセプト、ゴリムマブ、セルトリズマブペゴル
7. 国際誕生年月日
- 2012 年 7 月 20 日（韓国で承認を取得）
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日
- | 製造販売承認年月日      | 承認番号             | 薬価基準収載年月日        | 販売開始年月日          |
|----------------|------------------|------------------|------------------|
| 2014 年 7 月 4 日 | 22600AMI00001000 | 2017 年 11 月 29 日 | 2017 年 12 月 13 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
- 2015 年 7 月 22 日 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症の効能を追加
- 2017 年 3 月 29 日 乾癬の用法・用量に増量及び投与間隔短縮を追加
- 2018 年 3 月 7 日 クロウン病の用法・用量に増量及び投与間隔短縮を追加
- 2020 年 4 月 22 日 ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の効能又は効果を追加
- 2020 年 10 月 14 日 強直性脊椎炎の効能又は効果を追加
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

X. 管理的事項に関する項目

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (13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 「CTH」	2399403F1047	2399403F1047	1257700010101	622577001

14. 保険給付上の注意

膿疱性乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎及び強直性脊椎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。



# XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) Westhovens R, et al.: Arthritis Rheum. 2006; 54(4): 1075-1086.  
(PMID:16572442)
- 2) PK 同等性試験 (2014. 7. 4 承認、審査報告書 II. 4. (ii). (1). 1))
- 3) 海外第 III 相試験 (2014. 7. 4 承認、審査報告書 II. 4. (iii). (1). 1))
- 4) Asakura H, et al.: J Gastroenterol Hepatol. 2001; 16(7): 763-769.  
(PMID:11446884)
- 5) Targan SR, et al.: N Engl J Med. 1997; 337(15): 1029-1035.  
(PMID:9321530)
- 6) Hanauer SB, et al.: Lancet. 2002; 359(9317): 1541-1549.  
(PMID:12047962)
- 7) Present DH, et al.: N Engl J Med. 1999; 340(18): 1398-1405.  
(PMID:10228190)
- 8) Sands BE, et al.: N Engl J Med. 2004; 350(9): 876-885. (PMID:14985485)
- 9) Lipsky PE, et al.: N Engl J Med. 2000; 343(22): 1594-1602.  
(PMID:11096166)
- 10) Antoni C, et al.: Ann Rheum Dis. 2005; 64(8): 1150-1157.  
(PMID:15677701)
- 11) van der Heijde D, et al.: Arthritis Rheum. 2007; 56(8): 2698-2707.  
(PMID:17665424)
- 12) van der Heijde D, et al.: Arthritis Rheum. 2005; 52(2): 582-591.  
(PMID:15692973)
- 13) Rutgeerts P, et al.: N Engl J Med. 2005; 353(23): 2462-2476.  
(PMID:16339095)
- 14) 薬効薬理試験 (2014. 7. 4 承認、審査報告書 II. 3. (i). (1))
- 15) Scallon BJ, et al.: Cytokine. 1995; 7(3): 251-259. (PMID:7640345)
- 16) Siegel SA, et al.: Cytokine. 1995; 7(1): 15-25. (PMID:7538333)
- 17) インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「CTH」添付文書: 2020 年 10 月改訂  
(第 3 版)
- 18) Sandborn WJ, et al.: Am J Gastroenterol. 2002; 97(12): 2962-2972.  
(PMID:12492177)
- 19) The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of  
British Columbia MS/MRI Analysis Group. Neurol. 1999; 53(3): 457-465.  
(PMID:10449104)
- 20) van Oosten BW, et al.: Neurol. 1996; 47(6): 1531-1534. (PMID:8960740)
- 21) Robinson WH, et al.: Arth Rheum. 2001; 44(9): 1977-1983.  
(PMID:11592357)
- 22) Park W, et al.: Ann Rheum Dis. 2013; 72(10): 1605-1612.  
(PMID:23687259)

- 23) Isomäki HA, et al.: J Chronic Dis. 1978; 31(11): 691-696.  
(PMID:730824)
- 24) Gridley G, et al.: J Natl Cancer Inst. 1993; 85(4): 307-311.  
(PMID:8426374)
- 25) Prior P. Am J Med. 1985; 78(1A): 15-21. (PMID:3970036)
- 26) Penn I. Surgery. 1978; 83(5): 492-502. (PMID:347611)
- 27) Penn I. Transplant Proc. 1987; 19(1): 2211-2213.  
(PMID:3274495)
- 28) Kinlen L. Cancer Res. 1992; 52(19 Suppl.): 5474S-5476S.  
(PMID:1394156)
- 29) Jones M, et al.: Br J Rheumatol. 1996; 35(8): 738-745.  
(PMID:8761185)
- 30) 東間 紘. 腎と透析. 1987; 23(6): 1049-1054.
- 31) Andrews HA, et al.: QJ Med. 1989; 71(265): 399-405. (PMID:2602539)
- 32) FDA ALERT [8/4/2009]. Information for Healthcare Professionals:  
Tumor Necrosis Factor (TNF) Blockers (marketed as Remicade, Enbrel,  
Humira, Cimzia, and Simponi).
- 33) Moore RJ, et al.: Nat Med. 1999; 5(7): 828-831. (PMID:10395330)
- 34) Wollina U, et al.: Am J Clin Dermatol. 2008; 9(1): 1-14.  
(PMID:18092839)
- 35) 吉良潤一編: 多発性硬化症の診断と治療. 新興医学出版社. 2008; 33-39.
- 36) 杉本恒明他: 内科学. 朝倉書店. 1999; 1853.
- 37) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル ギラン・バレー症候群.  
2009; 1-31.
- 38) セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社 社内資料: 海外第 I 相パイロット  
試験.
- 39) セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社 社内資料: 海外第 I 相試験.
- 40) セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社 社内資料: 品質試験.
- 41) Chung ES, et al.: Circulation. 2003; 107: 3133-3140. (PMID:12796126)

## 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

Celltrion, Inc. (韓国) は、2010 年より欧州及び韓国を含めたアジア地域において、Remicade<sup>®</sup>が有する効能又は効果に対して、同等な有効性及び安全性、並びにバイオ後続品の導入による医療経済上のメリットを検証するため臨床試験を開始した。海外では、3 つの臨床試験により、薬物動態 (PK) 及び臨床的有効性において Remicade<sup>®</sup>との同等性が検証され、韓国、欧州、カナダ、米国など 48 の国・地域で (製造) 販売承認申請を行った。2012 年 7 月に韓国で承認されたのを皮切りに、2020 年 1 月現在、94 の国と地域で承認されている。

本邦における効能又は効果及び用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で使用すること。

#### 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 1] 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 1] 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 1] 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 1] 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 1] 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 1] 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。

海外での承認状況（2019 年 6 月時点）	
国名	米国
会社名	CELLTRION Inc
販売名	INFLECTRA® (infliximab-dyyb) Lyophilized Concentrate for Injection, for Intravenous Use
剤形・規格	注射剤（静注用）
承認年	2016 年
効能又は効果	<p><b>1 INDICATIONS AND USAGE</b></p> <p><b>1.1 Crohn's Disease</b></p> <p>INFLECTRA 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>INFLECTRA 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>

効能又は効果 (続き)

**1.2 Pediatric Crohn's Disease**

INFLECTRA 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.

**1.3 Ulcerative Colitis**

INFLECTRA 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.

**1.4 Pediatric Ulcerative Colitis**

INFLECTRA 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.

**1.5 Rheumatoid Arthritis**

INFLECTRA, 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.

**1.6 Ankylosing Spondylitis**

INFLECTRA is indicated for reducing signs and symptoms in patients with active ankylosing spondylitis.

**1.7 Psoriatic Arthritis**

INFLECTRA 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.

**1.8 Plaque Psoriasis**

INFLECTRA 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. INFLECTRA should only be administered to patients who will be closely monitored and have regular follow-up visits with a physician [*see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5)*].

用法及び用量	<p><b>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</b></p> <p><b>2.1 Crohn's Disease</b></p> <p>The recommended dose of INFLECTRA 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 INFLECTRA in these patients.</p> <p><b>2.2 Pediatric Crohn's Disease</b></p> <p>The recommended dose of INFLECTRA 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><b>2.3 Ulcerative Colitis</b></p> <p>The recommended dose of INFLECTRA 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><b>2.4 Pediatric Ulcerative Colitis</b></p> <p>The recommended dose of INFLECTRA 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><b>2.5 Rheumatoid Arthritis</b></p> <p>The recommended dose of INFLECTRA 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. INFLECTRA 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 [<i>see Adverse Reactions (6.1)</i>].</p> <p><b>2.6 Ankylosing Spondylitis</b></p> <p>The recommended dose of INFLECTRA 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.</p>
--------	---

## XII. 参考資料

用法及び用量 (続き)	<p><b>2.7 Psoriatic Arthritis</b></p> <p>The recommended dose of INFLECTRA 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. INFLECTRA can be used with or without methotrexate.</p> <p><b>2.8 Plaque Psoriasis</b></p> <p>The recommended dose of INFLECTRA 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.</p>
-------------	--

2. 海外における臨床  
支援情報

## &lt;妊婦等への投与に関する情報&gt;

本邦における使用上の注意「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. 特定の背景を有する患者に関する注意

## 9.5 妊婦

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

9.5.2 本剤は胎盤通過性があるとの報告がある。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 (2019年6月時点)	<p><b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>8.1 Pregnancy</b></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 (<i>see Clinical Considerations</i>). No evidence of maternal toxicity, embryotoxicity or teratogenicity was observed in a developmental toxicity study conducted in mice using an analogous antibody that selectively inhibits the functional activity of mouse TNF<math>\alpha</math> (<i>see Data</i>).</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 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p>



## XII. 参考資料

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年6月時点) (続き)	<p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Fetal/Neonatal Adverse Reactions</i></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 [<i>see Warnings and Precautions (5.15)</i>]. Cases of agranulocytosis in infants exposed in utero have also been reported [<i>see Adverse Reactions (6.2)</i>].</p> <p><b>8.2 Lactation</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Available information is insufficient to assess the amount of infliximab products present in human milk, and the effects on breastfed infants. 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	<p>分類: C (2019年11月)</p> <p>&lt;参考: 分類の概要&gt;</p> <p>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.</p>

### <小児に関する海外情報>

本邦における使用上の注意「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、英国 SPC とは異なる。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 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
米国の添付文書 (2019年6月時点)	<p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p>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 &lt;6 years of age.</p> <p><u>Pediatric Crohn's Disease</u></p> <p>INFLECTRA 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 [<i>see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5), Indications and Usage (1.2), Dosage and Administration (2.2), Clinical Studies (14.2), Adverse Reactions (6.1)</i>].</p> <p>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></p> <p>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 [<i>see Clinical Pharmacology (12.3), Dosage and Administration (2.4), Adverse Reactions (6.1), Clinical Studies (14.4)</i>]. 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.</p> <p>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 INFLECTRA is used in combination with other immunosuppressants.</p> <p>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>

XII. 参考資料

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2019年6月時点) (続き)</p>	<p><u>Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA)</u></p> <p>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, 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 (<math>\leq 0.2</math> mg/kg/day of prednisone or equivalent), NSAIDs, and/or disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) was permitted. Doses of 3 mg/kg of infliximab or placebo were administered intravenously at Weeks 0, 2 and 6. Patients randomized to placebo crossed-over to receive 6 mg/kg of 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. 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 [<i>see Clinical Pharmacology (12.3)</i>].</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 of infliximab in combination with MTX experienced an infection over 52 weeks compared with 65% (37/57) of patients who received 6 mg/kg of 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 | 該当資料なし |
| 2. その他の関連資料                     | 該当資料なし |

[製造販売] [文献請求先及び問い合わせ先]

適任外国製造医薬品等製造販売業者：

**セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社**

東京都中央区新川一丁目16番3号住友不動産茅場町ビル3階

0120-833-889(フリーダイヤル)

受付時間 9:00-17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

外国製造医薬品等特例承認取得者：

**Celltrion Inc. (韓国)**

販売提携：

**東和薬品株式会社**

大阪府門真市新橋町2番11号

2020年10月改訂

IFX-1-0220-1003