

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成

生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品

抗ヒトTNF α モノクローナル抗体製剤

レミケード®点滴静注用100

REMICADE® for I.V. Infusion100

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品，劇薬，処方せん医薬品（注意-医師等の処方せん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）100mg含有
一般名	和名：インフリキシマブ（遺伝子組換え） 洋名：infliximab（genetical recombination）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2002年1月17日 薬価基準収載年月日：2002年4月26日 発売年月日：2002年5月31日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造元：Janssen Biotech, Inc. 製造販売元：田辺三菱製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土，日，祝日，会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://medical.mt-pharma.co.jp

本IFは2012年2月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者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インタビューフォームが誕生した。

昭和 63 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「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」(以下、「IF 記載要領 2008」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

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、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 8

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 10
2. 一般名…………… 10
3. 構造式又は示性式…………… 10
4. 分子式及び分子量…………… 10
5. 化学名(命名法) …… 10
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 11
7. CAS 登録番号…………… 11

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 12
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 12
3. 有効成分の確認試験法…………… 12
4. 有効成分の定量法…………… 12

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 13
2. 製剤の組成…………… 13
3. 注射剤の調製法…………… 14
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 14
5. 製剤の各種条件下における安定性…………… 15
6. 溶解後の安定性…………… 15
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 15
8. 生物学的試験法…………… 15
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 16
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 16
11. 力価…………… 16
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 16
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報…………… 16
14. その他…………… 16

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 17
2. 用法及び用量…………… 19
3. 臨床成績…………… 22

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…………… 52
2. 薬理作用…………… 52

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 54
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 61
3. 吸収…………… 63
4. 分布…………… 63
5. 代謝…………… 64
6. 排泄…………… 64
7. 透析等による除去率…………… 65

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…………… 66
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 69
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 70
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 70
5. 慎重投与内容とその理由…………… 70
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 71
7. 相互作用…………… 77
8. 副作用…………… 77
9. 高齢者への投与…………… 97
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与…………… 97
11. 小児等への投与…………… 98
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 98
13. 過量投与…………… 98
14. 適用上の注意…………… 98
15. その他の注意…………… 100

16. その他	100
---------	-----

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	101
2. 毒性試験	101

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	104
2. 有効期間又は使用期限	104
3. 貯法・保存条件	104
4. 薬剤取扱い上の注意点	104
5. 承認条件等	104
6. 包装	104
7. 容器の材質	105
8. 同一成分・同効薬	105
9. 国際誕生年月日	105
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	105
11. 薬価基準収載年月日	105
12. 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	105
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	105
14. 再審査期間	106
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	107
16. 各種コード	107
17. 保険給付上の注意	107

X I. 文献

1. 引用文献	108
2. その他の参考文献	111

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	112
2. 海外における臨床支援情報	113

X III. 備考

その他の関連資料	121
----------	-----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

インフリキシマブは、米国セントコア社(現 Janssen Biotech, Inc.)にて遺伝子組換え技術によって開発された抗ヒト TNF (腫瘍壊死因子) α モノクローナル抗体である。

当初、TNF α は腫瘍細胞の壊死を引き起こす可溶性因子であると報告された¹⁾が、その後の研究で、炎症の増悪や組織障害などの生物活性を有するサイトカインであることが明らかとなった。特に炎症に対して、TNF α は NF- κ B 等の転写因子誘導に引き続く、IL (インターロイキン) -1, 6, 8 等の炎症性サイトカインの産生、あるいは IL-1, 6 受容体の発現を誘導する²⁾。そのため、TNF α は炎症性サイトカインネットワークの最も上流を支配する因子である³⁾ことから、それを抑制する製剤の臨床的応用が期待されていた。

インフリキシマブは、マウス型抗ヒト TNF α 抗体の可変領域とヒト IgG₁ の定常領域からなり、ヒト TNF α に対して特異的に結合し、可溶性 TNF α の生理活性を中和するとともに、膜結合型 TNF α 発現細胞を CDC (補体依存性細胞傷害)あるいは ADCC (抗体依存性細胞傷害)により傷害すること、ならびに受容体に結合した TNF α を解離させることにより TNF α の作用を阻害すると考えられている。

- (1) 関節リウマチ患者では関節滑膜より TNF α が大量に産生され、炎症性細胞浸潤、滑膜増殖、破骨細胞の活性化などにより、局所炎症や軟骨・骨破壊に関与していることが示唆されている⁴⁾。1992年より海外において関節リウマチに対する臨床試験が開始され、症状の軽減、関節破壊進展の防止、身体機能障害の改善効果が確認された。本邦においても既存の DMARD やメトトレキサートに対して効果が不十分な関節リウマチ患者等を対象に1996年から治験を行い、有用性が認められたことから、2003年7月に厚生労働省より関節リウマチの効能・効果について承認された。

関節リウマチに対する本邦での上市後、多くの患者が 3mg/kg の8週間隔投与に奏功するものの、一部に効果不十分や効果減弱となる患者が存在することが明らかとなったため、3mg/kg の維持投与時と 10mg/kg までの増量時の有効性及び安全性を比較検討する臨床試験を実施した。その結果、日本人患者における投与量の増量及び投与間隔の短縮の有効性が確認され、また当該増量試験において、「関節の構造的損傷の防止」に関わる効果も確認されたことより、2009年7月に関節リウマチの用法・用量(増量等)及び効能・効果の一部変更が承認された。

発売後、関節リウマチの患者を対象とし、7,889例の使用成績調査、1,557例の特定使用成績調査(長期使用時における感染症等の副作用の発現状況の把握と有効性の検討)を実施し、2011年12月に薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果が得られ、「効

能・効果」並びに「用法・用量」は承認事項のとおり変更はない旨通知された。なお今回の再審査対象は、2009年7月の用法・用量(増量等)及び効能・効果の一部変更承認部分は該当しない。

- (2) ヒトぶどう膜炎のモデルである実験的自己免疫疾患網膜ぶどう膜炎(EAU)では、その重症化にTNF α 産生能の違いが関与していることや⁵⁾、抗TNF α 抗体がEAUの発症を抑制すること⁶⁾が報告されている。また、活動性のぶどう膜炎を有する患者では、非活動性ぶどう膜炎患者に比べ単球のTNF α 産生能が亢進していることが報告されている⁷⁾。

1999年から網膜ぶどう膜炎を伴うベーチェット病患者を対象とした治験を開始し、有用性が認められたことから、2007年1月に既存治療で効果不十分なベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の効能・効果の承認を厚生労働省より受けた。

- (3) 乾癬患者では皮膚の角質層および血清中のTNF α 濃度が上昇していること⁸⁾、さらに血清中濃度上昇と乾癬の疾患活動性との関連性が示されており、治療効果に伴ってTNF α が減少することが報告されている⁹⁾。また、関節症性乾癬患者では滑液、関節組織及び乾癬皮膚病変中のTNF α 濃度が上昇することが報告されている^{10,11)}。海外では尋常性乾癬及び関節症性乾癬に対する臨床試験が実施されその有用性が確認され、既に承認されている。本邦においても、中等症から重症の乾癬患者(尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症)を対象に2006年から治験を行い、有用性が認められたことから、2010年1月に厚生労働省より乾癬の効能・効果について承認された。
- (4) 強直性脊椎炎患者では、血清中のTNF α 濃度が高く¹²⁾、仙腸関節で観察された細胞浸潤における浸潤物中にTNF α が高発現している¹³⁾ことなどが確認されたことから、TNF α は関節リウマチの滑膜炎における役割と同様の役割を強直性脊椎炎の仙腸関節炎でも担っていることが示唆されている。海外では、活動性を有する強直性脊椎炎に対する臨床試験が実施され、その有用性が確認されたことから、強直性脊椎炎の効能が承認されている。本邦においても、活動性を有する強直性脊椎炎を対象に2006年から治験を行い、有用性が確認されたことから、2010年4月に厚生労働省より強直性脊椎炎の効能・効果について承認された。
- (5) クロウン病患者の便中TNF α 量と疾患活動性が相関していることが報告された¹⁹⁾ことなどから、1991年より海外においてクローン病に対する臨床試験が開始されその有用性が確認された。本邦においても25名の中等度から重度の活動性クローン病患者を対象に1996年から治験を行い、その有用性が認められたことから、2002年1月に厚生労働省より輸入承認され、同年5月に発売された。また、2007年11月に維持療法の効能効果が追加され継続投与が認められた。2011年8月には、5mg/kgの8週間隔投与において効果が減弱した場合の、10mg/kgへの増量が認められた。
- (6) 潰瘍性大腸炎患者では血清中TNF α 及びIL-6が上昇しており、病態が改善すると共にそれらが低下することが報告されている^{14~16)}。また、潰瘍性

大腸炎モデル動物(げっ歯類)において、抗 TNF α 抗体が炎症性サイトカインの産生や活性を抑制することにより、腸の炎症を抑えられたことが報告されている^{17,18)}。これらのことから、潰瘍性大腸炎の病態には、クローン病の場合と同様に TNF α が重要な役割を担っていることが示唆されている。海外では、既存治療で効果不十分な潰瘍性大腸炎患者を対象に臨床試験が実施され、その有用性が確認されたことから 2005 年 9 月に承認されている。本邦においても、既存治療で効果不十分な潰瘍性大腸炎を対象に 2006 年から試験を行い、有用性が認められたことから、2010 年 6 月に厚生労働省より潰瘍性大腸炎の効能・効果について承認された。

また、海外では、1998 年に米国、1999 年に英国、フランス、ドイツなどの欧州 15 カ国において承認され、現在では世界 106 カ国で承認されている(2011 年 8 月現在)。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 世界初の抗ヒト TNF α モノクローナル抗体製剤である。
- (2) 関節リウマチ
 - 1) 患者の疾患活動性に応じた投与量、投与間隔の選択が可能である。
 - 2) 既存治療で効果不十分な患者に対して、3mg/kg 投与群の 54 週後の有効性*は 78.8%であった。4 回目投与から 10mg/kg に増量した群では 90.4%と有意に増量効果が認められた。
 - 3) 関節の構造的損傷の防止効果が認められた。
 - 4) 身体機能の改善効果が認められた(海外データ)。
* : EULAR 改善基準(Good + Moderate response)
- (3) 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ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者において、眼発作の減少、視力の維持が認められた。
- (4) 乾癬(尋常性乾癬, 関節症性乾癬, 膿疱性乾癬, 乾癬性紅皮症)
 - 1) 皮膚症状に高い PASI スコア改善率を示し、投与 10 週後までに得られた効果が 66 週*にわたり持続した。
 - 2) 爪乾癬の改善が認められた。
 - 3) 関節症状を改善し、関節破壊の進展を抑制した。
* : 投与開始から 62 週後まで投与した。
- (5) 強直性脊椎炎
既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者において、症状軽減効果, 疾患活動性の抑制効果, 可動域の改善効果, 身体機能の改善効果が認められた。
- (6) クローン病
 - 1) 高い CDAI 改善値を示し、10 週までに得られた効果が 54 週にわたり持続した。
 - 2) 効果減弱症例に対する 10mg/kg 投与 8 週後の改善率(CDAI50 ポイント改善)は 69.7%, 寛解率は 39.4%であった。

- 3) ステロイドの減量／離脱効果が認められた。
 - 4) 投与 10 週後より IBDQ が改善し、54 週にわたり高いスコアを維持した。
 - 5) 腸管粘膜治癒効果が認められた。
 - 6) 外瘻を閉鎖する効果が認められた。
- (7) 潰瘍性大腸炎
- 1) 投与 8 週後における臨床症状改善効果が認められた。
 - 2) 腸管粘膜治癒効果が認められた。
 - 3) IBDQ 改善効果が認められた。
- (8) 国内で実施された関節リウマチ、クローン病、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、乾癬、強直性脊椎炎及び潰瘍性大腸炎を含む承認時までの臨床試験で、本剤が投与された 1,004 例中、副作用が報告されたのは 876 例 (87.3%) であった。
- 関節リウマチを対象とした承認後の使用成績調査において、安全性解析対象 7,522 例中 1,850 例 (24.6%) に副作用が報告された。
- なお、重大な副作用として感染症、結核、重篤な infusion reaction、脱髄疾患、間質性肺炎、肝機能障害、遅発性過敏症、抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群、重篤な血液障害が報告されている。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

レミケード点滴静注用 100

(2) 洋名：

REMICADE for I.V. Infusion100

(3) 名称の由来：

REMI- (remedy : 治療), -CADE (aid : 支援)に由来

2. 一般名

(1) 和名(命名法)：

インフリキシマブ(遺伝子組換え)(JAN)

(2) 洋名(命名法)：

infliximab(genetical recombination) (JAN, INN)

(3) ステム：

モノクローナル抗体(キメラ型)：-mab (-ximab)

3. 構造式又は示性式

ヒト IgG₁ 定常領域及び TNF α 特異的なマウス可変領域を有するモノクローナル抗体で、1,328 個のアミノ酸残基からなる糖蛋白質

4. 分子式及び分子量

分子式：軽鎖(C₁₀₂₈H₁₅₈₇N₂₇₉O₃₃₇S₆)

重鎖(C₂₂₀₃H₃₄₁₁N₅₈₅O₆₈₂S₁₆)

分子量：約 149,000

5. 化学名(命名法)

マウス抗ヒト TNF α モノクローナル抗体の可変領域及びヒト IgG₁ 定常領域からなるヒト/マウスキメラ型抗ヒト TNF α モノクローナル抗体をコードするゲノム DNA の導入により、マウス骨髄腫細胞で産生される 214 個のアミノ酸残基(C₁₀₂₈H₁₅₈₇N₂₇₉O₃₃₇S₆：分子量 23438.67)の軽鎖 2 分子と 450 個のアミノ酸残

基($C_{2203}H_{3411}N_{585}O_{682}S_{16}$: 分子量 49516.25)の重鎖2分子より構成される糖タンパク質(分子量 : 約 149,000)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号 : TA-650

7. CAS 登録番号

170277-31-3

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状：
無色から薄黄色及び乳白色の液
- (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

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

免疫二重拡散法

4. 有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法(280nm における蛋白質濃度を測定)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状 :

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。

規格 : 1 バイアル中にインフリキシマブ(遺伝子組換え) 100mg を含有する。

性状 : 白色の塊(凍結乾燥ケーキ)

(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等 :

溶解時の pH : 6.9 ~ 7.5 (溶媒 : 水)

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 :

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量 :

1 バイアル中インフリキシマブ(遺伝子組換え) 100mg 含有

(2) 添加物 :

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

その他の添加物として pH 調整剤を含有する

本剤は, マウス骨髄腫由来細胞を用いて製造される。マスターセルバンク調製時にウシ胎児血清を, また, 製造工程において, 培地成分としてウシの脾臓及び血液由来成分(蛋白加水分解物)及び血液由来成分(血清アルブミン, 胎児血清, リポプロテイン, アポトランスフェリン)を使用している。

(3) 電解質の濃度 :

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量 :

該当しない

(5) その他 :

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

溶解方法：本剤は用時溶解とすること。(溶解後 3 時間以内に投与開始をすること。)

- ・ ゴム栓をエタノール綿等で清拭した後，21-G あるいはさらに細かい注射針を用いて，1 バイアル当たり 10mL の日局注射用水(日局生理食塩液も使用可)を静かに注入すること。(その際に陰圧状態でないバイアルは使用しないこと。)
- ・ バイアルを回転させながら緩やかに溶解し，溶解後は 5 分間静置すること。(抗体蛋白が凝集するおそれがあるため，決して激しく振らず，長時間振り混ぜないこと。)
- ・ 蛋白製剤なので，溶解後の性状として，無色から薄黄色及び乳白色をしており，僅かながら半透明の微粒子を含むことがあるが，力価等に影響はない。(変色，異物，その他の異常を認めたものは使用しないこと。)
- ・ 溶解後の残液の再使用や保存は行わないこと。

希釈方法：患者の体重当たりで計算した必要量を約 250mL の日局生理食塩液に希釈すること。(ブドウ糖注射液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濃度は，0.4 ～ 4mg/mL とすること。

4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	5℃		無色バイアル (密封)	3年	変化なし
加速試験*1	30℃		無色バイアル (密封)	2年6ヵ月	粒子試験において変化が認められた(規格内), また不溶性微粒子試験(規格にない試験項目)において変化がみられたが, 他の試験項目は変化なし。
苛酷試験	温度*1	45℃	無色バイアル (密封)	1年	粒子試験において顕著な変化が認められた(規格外), また不溶性微粒子試験(規格にない試験項目)において顕著な変化がみられたが, 他の試験項目は変化なし。
	光*2	白色蛍光灯 及び 近紫外蛍光灯	無色バイアル (密封)	120万lx・h 200W・h/m ²	変化なし

無色バイアル(密封)：無色のガラス製バイアルにゴム栓をし, アルミキャップで巻き締めをしたもの。

*1.試験項目：性状, 溶解時間, pH, 生物活性比, 純度試験, 水分, 粒子試験, 不溶性微粒子試験, 含量

*2.試験項目：性状, 溶解時間, 生物活性比, 純度試験, 粒子試験, 不溶性微粒子試験, 含量

6. 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とおりであった。

溶液濃度	保存条件	保存形態	保存期間	結果
4mg/mL	室温	無色ガラス瓶	24時間	変化なし
0.4mg/mL				

試験項目：pH, 生物活性比, 純度試験, 粒子試験, 不溶性微粒子試験, 含量

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

5%ブドウ糖液で溶解し, 24時間保存した溶液について等電点電気泳動を行った結果, 配合変化のものと考えられるバンドが認められた。

亜鉛イオンや鉄イオンの存在下で不溶性の凝集体を形成。

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

免疫二重拡散法

10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法(280nm における蛋白質濃度を測定)

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

半透明の微粒子

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎

尋常性乾癬, 関節症性乾癬, 膿疱性乾癬, 乾癬性紅皮症

強直性脊椎炎

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

中等度から重度の活動期にある患者

外瘻を有する患者

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療(既存治療で効果不十分な場合に限る)

<効能・効果に関連する使用上の注意>

<関節リウマチ>

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。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。

2) 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。[「重要な基本的注意」の項13)参照]

<ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

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>

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>

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>

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。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り、他の治療法を考慮すること。

<潰瘍性大腸炎>

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

[関節リウマチ]

1) 関節リウマチにおいては、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本剤の投与を行うこと。また、「用法・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。

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。

2) プラセボを対照に実施された海外臨床試験において、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群は、効果の増強が示されておらず、TNF 製剤のみ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。

[ベーチェット病]

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]

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]

強直性脊椎炎においては、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]

クローン病においては、過去の治療において、他の薬物療法(5-アミノサリチル酸塩製剤、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。

寛解維持投与を行う場合は、漫然と行わず患者さんの経過を観察しながら行うこと。

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]

潰瘍性大腸炎においては、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。

2. 用法及び用量

<関節リウマチ>

通常、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、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、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。

<強直性脊椎炎>

通常、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、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果が減弱した場合には、体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる。

<潰瘍性大腸炎>

通常、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、本剤投与時には、1.2 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

<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 週およびそれ以降に 8 週間隔で、1 回当たり体重 1kg 当たり 3mg を投与することが原則になっている。これ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 回のた体重 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。

本剤は、必ず 1.2 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して使用すること。なお、投与器具等の注意については、VIII. 安全性(使用上の注意等)の 14. 適用上及び薬剤交付時の注意の項を参照すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1) 溶解及び希釈方法

本剤 1 バイアル当たり 10mL の日局注射用水で溶解する。患者の体重から換算した必要溶解液量を約 250mL の日局生理食塩液に希釈し、他の注射剤、輸液等とは混合しないこと。〔「適用上の注意」の項参照〕

2) 投与方法

本剤は独立した点滴ラインにより、2 時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。〔「適用上の注意」の項参照〕

3) メトトレキサート製剤の併用(関節リウマチ)

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、関節リウマチ患者における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。

4) 関節リウマチにおいて、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「その他の注意」の項 4) 参照]

- 5) クロウン病において、本剤を初回投与後、2 週、6 週と投与した後、臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。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 への増量は、5mg/kg による治療により効果は認められたものの、8 週間隔投与による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 8 週後に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。
- 6) 潰瘍性大腸炎において、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>

1) 溶解及び希釈方法

本剤は、亜鉛イオンや鉄イオンの存在下で不溶性の凝集体を形成し、ブドウ糖液との配合変化も認められていることから、輸液、高カロリー輸液も同様に配合変化する可能性が考えられる。

2) 投与方法

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、2 時間以上かけて緩徐に投与することとしている。

3) メトトレキサート製剤の併用(関節リウマチ)

国内外の関節リウマチにおける臨床試験で併用療法の有効性と安全性が確認されている薬剤がメトトレキサートであること、メトトレキサート併用時に本剤に対する抗体産生が低減されること、メトトレキサート以外の抗リウマチ薬との併用の有用性は確立していないことから、本注意を設定した。

※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。

- 4) 海外で行われた関節リウマチ患者を対象とした市販後臨床試験(START 試験)において、初回から 10mg/kg を投与された患者では、3mg/kg を投与された患者よりも 22 週での重篤な感染症の発現頻度が有意に高かったとの報告がある²⁰⁾。

- 5) クロウン病において、本剤を初回投与後、2 週、6 週と投与した後、臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。また、本剤を初回、2 週、6 週と 3 回投与しても効果が認められない場合には、本剤による治療を継続しても改善効果が得られない可能性があるため、他の治療法への切替えを考慮すること。

また、増量投与の対象は、国内増量試験と同様に 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。

- 6) 国内の潰瘍性大腸炎における臨床試験で、本剤を初回投与後、2週、6週と3回の投与を行った後、8週時点で Mayo スコアを用いて有効性を評価されていたことより、8週時点において、臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、本剤による治療を継続しても改善効果が得られない可能性があるため、他の治療法への切替えを考慮すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ(2009年4月以降承認品目)：

<乾癬>(2010年1月乾癬の効能追加)

Phase	試験デザイン	対象	主要有効性評価項目/評価期間
第II相 SPIRIT 試験	二重盲検比較試験	外国人尋常性乾癬患者(PASIスコア12以上,局面型皮疹の病巣範囲が体表面積(BSA)の10%以上で,過去にPUVA療法又はそれ以外の全身療法の経験を有する患者)	10週のPASIスコア75%改善率/30週
第III相 EXPRESS 試験	二重盲検比較試験	外国人尋常性乾癬患者(PASIスコア12以上,局面型皮疹の病巣範囲がBSAの10%以上の全身療法又は光線療法を必要とする患者)	10週のPASIスコア75%改善率/50週
第III相 EXPRESS II 試験	二重盲検比較試験	外国人尋常性乾癬患者(PASIスコア12以上,局面型皮疹の病巣範囲がBSAの10%以上の全身療法又は光線療法を必要とする患者)	10週のPASIスコア75%改善率/50週
第II相 IMPACT 試験	二重盲検比較試験(1年目),オープンラベル試験(2年目)	外国人関節症性乾癬患者(1剤以上のDMARDsで効果不十分,かつ疼痛関節数5以上,腫脹関節数5以上,CRP値1.5mg/dL以上または朝のこわばり45分以上の基準を満たす患者)	16週のACR基準20%改善率/98週

Phase	試験デザイン	対象	主要有効性評価項目／評価期間
第Ⅲ相 IMPACT2 試験	二重盲検比較試験	外国人関節症性乾癬患者(1 剤以上の DMARDs 又は NSAIDs で効果不十分,かつ疼痛関節数 5 以上,腫脹関節数 5 以上, CRP 値 1.5mg/dL 以上または朝のこわばり 45 分以上の基準を満たす患者)	14 週の ACR 基準 20%改善率/54 週
第Ⅲ相 検証的試験	二重盲検比較試験	日本人尋常性乾癬患者(PASI スコア 12 以上,局面型皮疹の病巣範囲が BSA の 10%以上の全身療法又は光線療法を必要とする患者),及び関節症性乾癬患者(疼痛関節数 5 以上,腫脹関節数 5 以上, CRP 値 1.5mg/dL 以上又は朝のこわばり 45 分以上の基準を満たす患者)	10 週の PASI スコア 75%改善率/14 週
第Ⅲ相 継続投与試験*	オープンラベル 試験	日本人尋常性乾癬患者(PASI スコア 12 以上,局面型皮疹の病巣範囲が BSA の 10%以上の全身療法又は光線療法を必要とする患者)	PASI スコア / 52 週
第Ⅲ相 長期投与試験	オープンラベル 試験	日本人尋常性乾癬患者(PASI スコア 12 以上,局面型皮疹の病巣範囲が BSA の 10%以上の全身療法又は光線療法を必要とする患者)	PASI スコア 75%改善率/50 週
		日本人関節症性乾癬患者(DMARD s 又はステロイドで効果不十分,かつ疼痛関節数 5 以上,腫脹関節数 5 以上, CRP 値 1.5mg/dL 以上又は朝のこわばり 45 分以上の基準を満たす患者)	ACR 基準 20%改善率/50 週
		膿疱性乾癬	全般改善度/50 週
		乾癬性紅皮症	全般改善度/50 週

<強直性脊椎炎> (2010年4月強直性脊椎炎の効能追加)

Phase	試験デザイン	対象	主要有効性評価項目/評価期間
第Ⅲ相 ASSERT 試験	プラセボ対照 二重盲検比較試験	NSAIDs で効果不十分な又は忍容性に問題のある外国人強直性脊椎炎患者	ASAS 基準 20% 以上改善率/24 週
第Ⅲ相 P01522 試験	プラセボ対照 二重盲検比較試験	NSAIDs で効果不十分な外国人強直性脊椎炎患者	BASDAI スコア 50% 以上改善率/12 週
第Ⅲ相 国内臨床試験	非対照非盲検試験	NSAIDs で効果不十分な又は忍容性に問題のある日本人強直性脊椎炎患者	ASAS 基準 20% 以上改善率/24 週

<潰瘍性大腸炎> (2010年6月潰瘍性大腸炎の効能追加)

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

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

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

(2) 臨床効果：

<関節リウマチ>

(国内)

国内における関節リウマチの臨床試験の成績は次の通りであった。

試験相	試験デザイン	対象	投与方法 ^{注)}	有効例数 (有効率)	主な有効性 評価方法
第Ⅱ相	オープンラベル	1 剤以上の DMARD*に効 果不十分の関節 リウマチ患者	1mg/kg×3	9/27(33%)	10 週後の ACR 基準 20%以上 改善率***
			3mg/kg×3	11/27(41%)	
			5mg/kg×3	16/29(55%)	
第Ⅱ /Ⅲ相	プラセボ対照 二重盲検	MTX**に効果 不十分の関節リ ウマチ患者	プラセボ×3 + MTX	11/47(23%)	14 週後の ACR 基準 20%以上 改善率
			3mg/kg×3 + MTX	30/49(61%)	
			10mg/kg×3 + MTX	27/51(53%)	
第Ⅲ相	オープンラベル	第Ⅱ/Ⅲ相試験に おいて、14 週 目の評価が終了 した患者	3mg/kg×4 + MTX	61/127(48%)	36 週後の ACR 基準 20%以上 改善率
	増量試験(非盲検 +二重盲検)	MTX 治療抵抗 性を示す関節リ ウマチ患者	非盲検で 3mg/kg +MTX を 0, 2 及び 6 週に投与し、14 週 以降二重盲検で、 3mg/kg, 6mg/kg 又 は 10mg/kg (いづれ も+MTX) のいずれか の用量を 8 週間隔で 46 週間投与	3mg/kg 群： 75/99(76%) 6mg/kg 群： 82/104(79%) 10mg/kg 群： 86/104(83%)	54 週後の ACR 基準 20%以上 改善率

* : Disease Modifying AntiRheumatic Drug

** : メトトレキサート

*** : ACR 基準 20%以上改善は、関節リウマチにおいて広く認められている客観的臨床評価方法である。

ACR 基準 20%以上改善

腫脹関節数および疼痛関節数が 20%以上改善し、かつ以下の 5 項目中 3 項目で 20%以上の改善が認められた場合を ACR 基準 20%以上改善ありとする。

- ①患者による疼痛評価 ②患者による全般評価
③医師による全般評価 ④患者による日常生活動作の評価 ⑤CRP または ESR

ACR: American College of Rheumatology (米国リウマチ学会)

CRP: C-reactive protein (C 反応性蛋白)

ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate (赤血球沈降速度)

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。

<関節リウマチ>

通常、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。

(海外)

海外における関節リウマチの臨床試験の成績は以下の通りであった。

試験相	試験デザイン	対象	投与方法 ^{注)}	有効例数(有効率)もしくは有効性	主な有効性評価方法	
第Ⅰ相	オープンラベル	1 剤以上の DMARD に効果不十分の関節リウマチ患者	10mg/kg×2 (2 週毎)	疼痛関節数, 腫脹関節数, IDA*及び CRP の改善が認められた	疼痛関節数 腫脹関節数 IDA CRP	
			5mg/kg×4 (4 日毎)			
		効果が認められた後に再燃した患者	10mg/kg×1～7			
			10mg/kg×1～7			
			10mg/kg×1～7			
第Ⅱ相	プラセボ対照二重盲検	1 剤以上の DMARD に効果不十分の関節リウマチ患者	プラセボ×1	6/24(25%)	4 週間までのいずれかの評価日において Paulus 基準**20%以上改善率	
			1mg/kg×1	17/25(68%)		
			10mg/kg×1	22/24(92%)		
	オープンラベル	効果が認められなかった患者, あるいは効果が認められた後に再燃した患者	3mg/kg×1	17/32(53%)		再投与 4 週後の Paulus 基準 20%以上改善率
			10mg/kg×1	10/14(71%)		
20mg/kg×1	11/16(69%)					
第Ⅱ相	プラセボ対照二重盲検	MTX に効果不十分の関節リウマチ患者	プラセボ×5 + MTX	3/14(21%)	26 週間までのいずれかの評価日において Paulus 基準 20%以上改善率	
			1mg/kg×5 + プラセボ	12/15(80%)		
			1mg/kg×5 + MTX	13/14(93%)		
			3mg/kg×5 + プラセボ	11/14(79%)		
			3mg/kg×5 + MTX	12/15(80%)		
			10mg/kg×5 + プラセボ	12/15(80%)		
			10mg/kg×5 + MTX	12/14(86%)		
第Ⅱ相	プラセボ対照二重盲検	MTX に効果不十分の関節リウマチ患者	プラセボ×1 + MTX	1/7	4 週後の ACR 基準 20%以上改善率	
			5mg/kg×1 + MTX	3/7		
			10mg/kg×1 + MTX	5/7		
			20mg/kg×1 + MTX	5/7		
	オープンラベル	初回投与 12 週後から →10mg/kg×3(8 週毎)+ MTX	50～60%が 40 週まで維持			
第Ⅲ相	プラセボ対照二重盲検	MTX に効果不十分の関節リウマチ患者	プラセボ + MTX	15/88(17%)	54 週後の ACR 基準 20%以上改善率	
			3mg/kg8 週間隔 + MTX	36/86(42%)		
			3mg/kg4 週間隔 + MTX	41/86(48%)		
			10mg/kg8 週間隔 + MTX	51/87(59%)		

試験相	試験デザイン	対象	投与方法 ^{注)}	有効例数(有効率)もしくは有効性	主な有効性評価方法
第Ⅲ相	プラセボ対照 二重盲検	MTX に効果不十分の関節リウマチ患者	10mg/kg4 週間隔 + MTX	48/81(59%)	54 週後の ACR 基準 20%以上改善率

* : Index of Disease Activity (疾患活動指数)

** : Paulus 基準は関節リウマチの臨床評価指数である。

Paulus 基準 20%以上改善とは、次の 6 項目中 4 項目以上において、以下の改善が認められることを示す。

①朝のこわばり時間 (min)	②赤沈値 (mm/hr)
③疼痛関節スコア	④腫脹関節スコア
⑤患者による重症度評価	⑥医師による重症度評価

項目①～④については 20%以上の改善とする。

項目⑤,⑥については、以下の 5 段階の判定から 2 段階以上の改善傾向もしくは 2 : 軽症→1 : 無症の場合を改善とする。

1=無症, 2=軽症, 3=中等症, 4=重症, 5=極めて重症

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。

<関節リウマチ>

通常、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>

(国内)

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の臨床試験の成績は以下の通りであった。

投与群 ^{注)}	前期第Ⅱ相臨床試験 (眼発作回数/14 週)			長期投与試験 (眼発作回数/54 週)			第Ⅲ相臨床試験 (眼発作回数/14 週)		
	例数	観察期間	有効性 評価期間	例数	観察期間	有効性 評価期間	例数	観察期間	有効性 評価期間
5mg/kg	7	3.96±2.23	0.98±2.19	4	10.05±2.96	0.50±0.58	12	10.17±10.60	0.66±0.98
10mg/kg	6	3.79±1.94	0.16±0.40	4	15.05±5.68	1.74±1.68	—	—	—
合計	13	3.88±2.01	0.60±1.63	8	12.55±4.97	1.12±1.34	12	10.17±10.60	0.66±0.98

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。

<ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

通常、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>

(国内)

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

「消失または改善」の場合はそれぞれ 57.1% (4/7 例), 87.5% (7/8 例)であった。

<強直性脊椎炎>

(国内)

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。

(海外)

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) 21)。

21) van der Heijde, D. et al. : Arthritis Rheum. 2005 ; 52 (2) : 582-591

<クローン病>

(国内)

国内におけるクローン病の臨床試験の成績は以下の通りであった。

試験相	試験デザイン	対象	投与方法 ^{注)}	有効例数又は CDAI の減少量***	評価方法
第Ⅱ相	オープンラベル	活動期クローン病 (IOIBD*2 点以上の再燃入院患者)	1mg/kg×1	2/3	4 週後の IOIBD 改善 (0 点または 1 点もしくは 2 点以上低下)
			3mg/kg×1	5/7	
			5mg/kg×1	4/5	
			10mg/kg×1	6/7	
第Ⅲ相	オープンラベル	中等度から重度のクローン病患者 (CDAI** 220 ~ 400)	5mg/kg 8 週間隔 (14 週以降は効果消失した場合は 4 週間隔投与)	47/57(82.5%)	54 週後の CDAI 改善率 (25%以上かつ 70 ポイント以上減少)
第Ⅲ相	オープンラベル (10mg/kg 投与試験)	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	10mg/kg 8 週間隔	95.0 及び 103.5±87.2 (増量 8 週), 95.0 及び 109.7±98.8 (増量 40 週)	10mg/kg 投与開始 8 週後の CDAI スコア変化量(中央値)

* : IOIBD (International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease) 国内で一般的に用いられているクローン病の活動性指数である。下記①~⑩項目の有症状項目数(1項目は1点)を加算し, IOIBD (0~10点)を算出。一般に, 0または1点が「緩解」とされる。

①腹痛 ②1日6回以上の下痢または粘血便 ③肛門部病変 ④瘻孔 ⑤その他の合併症
⑥腹部腫瘍 ⑦体重減少 ⑧38℃以上の発熱 ⑨腹部圧痛 ⑩10g/dL以下の血色素

** : CDAI (Crohn's Disease Activity Index)

海外で一般的に用いられているクローン病の活動性指数である。下記①~⑧の項目等をスコア化し, 加算し算出する。一般的に CDAI150未満を「緩解期」, 150以上を「活動期」とされる。

①水様便または軟便の回数 ②腹痛の程度 ③主観的な一般状態 ④腸管外合併症の存在
⑤止瀉薬の使用 ⑥腹部腫瘍 ⑦ヘマトクリット ⑧体重

***：中央値及び平均値±標準偏差

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。

<クローン病>

通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果が減弱した場合には、体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。

(海外)

海外におけるクローン病の臨床試験の成績は以下の通りであった。

試験相	試験デザイン	対象	投与方法 ^{注)}	有効例数 (有効率)	評価方法
第 I 相	オープンラベル	ステロイド抵抗性クローン病	10mg/kg×1	7/7	8 週のいずれかにおいて CDAI 緩解(150 未満)
			20mg/kg×1	1/2	
第 II 相	オープンラベル	活動期クローン病 (CDAI220 ~ 400)	1mg/kg×1	5/5	4 週以内の CDAI 改善(70 ポイント以上減少)
			5mg/kg×1	4/5	
			10mg/kg×1	5/5	
			20mg/kg×1	4/5	
第 II /III 相	プラセボ対照二重盲検	活動期クローン病 (CDAI220 ~ 400)	プラセボ×1	4/24(17%)	4 週後の CDAI 改善(70 ポイント以上減少)
			5mg/kg×1	22/27(81%)	
			10mg/kg×1	14/28(50%)	
			20mg/kg×1	18/28(64%)	
第 III 相	プラセボ対照二重盲検	外瘻を有するクローン病	プラセボ×3	8/31(26%)	外瘻閉鎖 (50%以上)
			5mg/kg×3	21/31(68%)	
			10mg/kg×3	18/32(56%)	
第 III 相	プラセボ対照二重盲検	活動期クローン病 (CDAI220 ~ 400)	5mg/kg×1 以後 プラセボ 8 週間隔	17/110(15%)	2 週後に効果が 見られた患者に おける 54 週後の CDAI 改善率 (25%以上かつ 70 ポイント以上 減少)
			5mg/kg×3 以後 5mg/kg 8 週間隔	43/113(38%)	
			5mg/kg×3 以後 10mg/kg 8 週間隔	53/111(48%)	
第 III 相	プラセボ対照二重盲検	瘻孔を有するクローン病	5mg/kg×3 以後 プラセボ 8 週間隔	19/98(19%)	14 週後に効果が 見られた患者に おける 54 週後の 完全瘻孔閉鎖率
			5mg/kg×3 以後 5mg/kg 8 週間隔	33/91(36%)	

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。

<クローン病>

通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果が減弱した場合には、体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。

<潰瘍性大腸炎>

(国内)

第 III 相試験

既存治療(ステロイド、6MP、アザチオプリン等)で効果不十分な潰瘍性大腸炎患者(Mayo スコア 6 から 12、内視鏡サブスコア 2 以上) 208 例に対し、プラセボ(104 例)及び本剤 5mg/kg (104 例)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)。本試験における副作用発現率は、本剤投与群 73.1% (76/104 例)、プラセボ群 59.6% (62/104 例)であった。主な副作用は、DNA 抗体陽性 51.9% (54/104 例)、抗核抗体陽性 7.7% (8/104 例)であった。

(海外)

第Ⅲ相(ACT1)試験

既存治療(ステロイド, 6MP, 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(121 例)及び本剤 5mg/kg (121 例)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($p < 0.001$)²²⁾。

22) Rutgeerts, P. et al. : N. Engl. J. Med. 2005 ; 353 (23) : 2462-2476

(3) 臨床薬理試験 : 忍容性試験 :

<関節リウマチ>

(海外)

第 I 相試験(MTX 非併用オープンラベル試験)²³⁾

少なくとも 1 剤以上の DMARD に効果不十分の関節リウマチ患者(20 例)に対して, 15 例の患者に本剤 10mg/kg を 2 回(初回, 2 週後), 5 例の患者に本剤 5mg/kg を 4 回(4 日毎)投与した。その結果, 腫脹関節数, 疼痛関節数, IDA (朝のこわばり持続時間, 握力, 疼痛, Ritchie Articular Index, ヘモグロビン)において効果が迅速に見られ, 著明な疾患活動性の抑制も認められた。また, 効果が認められた後に再燃した患者(8 例)に対して, 本剤 10mg/kg を 1 ~ 7 回(2 週間以上あけて投与)投与したところ, 全例において腫脹関節数ならびに CRP の改善が認められた。なお, 再投与を含めた治験期間中に認められた副作用は全体で 13/20 例(65.0%)に 25 件認められたが, 忍容性は良好であった。

23) 田辺三菱製薬(株) : DMARD 効果不十分例を対象とした第 I 相試験に関する資料(社内資料)

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。

<関節リウマチ>

通常, 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。

<クローン病>

(海外)

第 I 相試験²⁴⁾

ステロイド抵抗性の活動期クローン病患者に対して, 本剤 10mg/kg (8 例), 20mg/kg (2 例)を単回投与した。その結果, 評価可能な 9 例中 8 例が 8 週までのいずれかにおいて CDAI が 150 未満の緩解レベルに達した。また, 副作用は認められず, 臨床検査値等, 特に問題となる所見はなかった。

24) 田辺三菱製薬(株)：既存治療で効果不十分な中等度から重度の活動期クローン病患者に対する試験(第Ⅰ相試験)(社内資料)

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。

<クローン病>

通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果が減弱した場合には、体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。

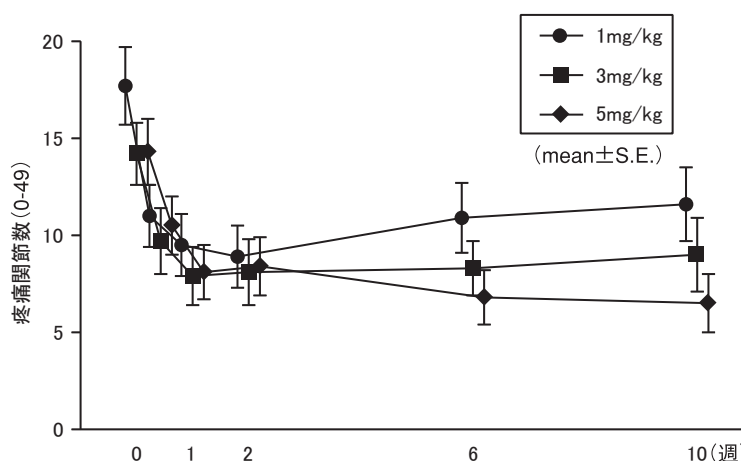
(4) 探索的試験：用量反応探索試験：

<関節リウマチ>

(国内)

第Ⅱ相試験(MTX 非併用オープンラベル試験)²⁵⁾

少なくとも 1 剤以上の DMARD に効果不十分な関節リウマチ患者(91 例)に対して、本剤 1mg/kg (30 例)、3mg/kg (31 例)または 5mg/kg (30 例)を 3 回(初回、2 週後、6 週後)投与した。その結果、初回投与 10 週後または中止時の ACR 基準 20%以上改善率は、1mg/kg 群 33% (9/27 例)、3mg/kg 群 41% (11/27 例)、5mg/kg 群 55% (16/29 例)であり、用量の増加に伴い、改善率は増加したが、各用量間に統計学的な有意差は認められなかった。さらに、各評価時における疼痛関節数の平均値の推移を【図-1】に示した。投与開始後いずれの用量においても疼痛関節数は減少し、投与開始 3 日後までに全ての用量で疼痛関節数の減少が認められた。また、初回投与 10 週後までに発現した副作用発現率はそれぞれ 1mg/kg 群 57% (17/30 例)、3mg/kg 群 65% (20/31 例)、5mg/kg 群 73% (22/30 例)であったが、用量間に有意差は認められなかった。



【図-1】疼痛関節数の推移

25) 田辺三菱製薬(株)：DMARD 効果不十分例を対象とした第Ⅱ相試験(社内資料)

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。

<関節リウマチ>

通常、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。

(海外)

第Ⅱ相試験(MTX 非併用二重盲検試験オープンラベル試験)²⁶⁾

少なくとも1剤以上のDMARDに効果不十分の関節リウマチ患者(73例)に対して、本剤1mg/kg(24例)、10mg/kg(25例)またはプラセボ(24例)を単回投与した。その結果、投与4週間までのいずれかの評価時におけるPaulus基準20%以上改善率は、プラセボ群25%(6/24例)に対して、1mg/kg群は68%(17/25例)、10mg/kg群は92%(22/24例)であり、有意差が認められた。また、10mg/kg群の改善率は1mg/kg群よりも有意に高かった【表-1】。また、二重盲検試験で投与4週目に効果がなかった患者、および効果は認められたが4週から6ヶ月の間に再燃した患者を対象に、オープンラベルで本剤3mg/kg、10mg/kgまたは20mg/kgを単回投与した。その結果、二重盲検試験でプラセボ投与となり、オープン投与で本剤を初めて投与された患者における有効率(投与後4週間以内のいずれかの評価日におけるPaulus基準20%以上改善率)は91%(20/22例)であった。オープンラベル試験における改善率は二重盲検試験で認められた改善率と同様であった。

なお、二重盲検試験の副作用は、プラセボ群では平均観察期間6.5週で8%(2/24例)に認められ、本剤投与群全体では平均観察期間11.5週で22%(11/49例)に認められた。また、オープンラベル試験の副作用は27%(18/66例)に認められ、発現率と用量との相関は認められなかった。

【表-1】 Paulus 基準 20%以上改善率

	プラセボ	レミケード	
		1mg/kg	10mg/kg
投与後4週間以内のいずれか	25%(6/24)	68%(17/25)	92%(22/24)
p値 { 対プラセボ	—	p < 0.001	p < 0.001
10mg/kg 対 1mg/kg	—		p=0.024
投与終了72時間後	8%(2/24)	32%(8/25)	29%(7/24)
投与1週後	8%(2/24)	52%(13/25)	67%(16/24)
投与2週後	13%(3/24)	63%(15/24)	75%(18/24)
投与3週後	17%(4/24)	48%(12/25)	88%(21/24)
投与4週後	8%(2/24)	44%(11/25)	79%(19/24)

26) 田辺三菱製薬(株) : DMARD 効果不十分例を対象とした単回投与二重盲検試験(第Ⅱ相試験)(社内資料)

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。

<関節リウマチ>

通常、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。

第Ⅱ相試験(MTX 併用/非併用二重盲検試験) ²⁷⁾

メトトレキサート(MTX)に効果不十分の関節リウマチ患者(101例)に対して、MTX 併用(7.5mg/週)※及び非併用下で、本剤 1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg またはプラセボを5回(初回、2週後、6週後、10週後、14週後)投与した。その結果、本剤投与群はプラセボ投与群に比べ、有意な改善(Paulus 基準 20%以上)が認められた。また、効果の持続期間は本剤 1mg/kg・MTX 非併用群以外の全ての本剤投与群において、プラセボ(MTX 単独)群より有意に長かった【表-2】。

本剤の複数回投与による効果はMTXの併用により増強され、より長く維持された。また、本剤の免疫寛容は高投与量群で認められ、MTX(7.5mg/週)の併用により増強された。

【表-2】 Paulus 基準 20%以上改善率及び効果の持続時間

		プラセボ	レミケード					
			1mg/kg		3mg/kg		10mg/kg	
			MTX ⁺ (n=14)	MTX ⁺ (n=14)	MTX ⁻ (n=15)	MTX ⁺ (n=15)	MTX ⁻ (n=14)	MTX ⁺ (n=14)
有効性*	改善率 (改善例数)	21% (3/14)	93% (13/14)	80% (12/15)	80% (12/15)	79% (11/14)	86% (12/14)	80% (12/15)
	p 値 (対プラセボ)	—	< 0.001	0.006	0.002	0.002	< 0.001	0.004
持続期間**	中央値	0.0	16.5	2.6	16.5	17.2	> 18.1	10.4
	p 値 (対プラセボ)	—	< 0.001	< 0.126	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

(MTX⁺ : MTX 併用群, MTX⁻ : MTX 非併用群)

*投与後 26 週までのいずれかの評価日において Paulus 基準 20%以上改善

**投与後 26 週までに Paulus 基準 20%以上を満たした期間(週)

※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 8mg/週までである。

また、本剤投与群の副作用発現率は 55% (48/87 例)であり、プラセボ(MTX 単独)群では 29% (4/14 例)であった。本剤の用量ならびに MTX 併用有無との相関は認められなかった【表-3】。

【表-3】副作用発現率

	プラセボ	レミケード						全レミケード 投与
		1mg/kg		3mg/kg		10mg/kg		
		MTX ⁺	MTX ⁻	MTX ⁺	MTX ⁻	MTX ⁺	MTX ⁻	
平均観察期間 (週)	16.4	26.3	20.2	26.4	24.9	25.3	24.0	24.5
副作用発現率 (例数)	29% (4/14)	50% (7/14)	53% (8/15)	73% (11/15)	57% (8/14)	43% (6/14)	53% (8/15)	55% (48/87)

MTX⁺ : MTX 併用群, MTX⁻ : MTX 非併用群

27) 田辺三菱製薬(株) : MTX 効果不十分例を対象とした、MTX 併用あるいは非併用下での複数回投与二重盲検試験(第Ⅱ相試験)(社内資料)

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。

< 関節リウマチ >

通常、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。

第Ⅱ相試験(MTX 併用/二重盲検試験/オープンラベル試験) ²⁸⁾

MTX に効果不十分の関節リウマチ患者(28 例)に対して、MTX 併用(10mg/週) *下で、本剤 5mg/kg、10mg/kg、20mg/kg またはプラセボ(それぞれ 7 例)を単回投与したところ、投与 12 週以内の ACR 基準 20% 以上改善例数は、それぞれ 6/7 例、5/7 例、6/7 例、1/7 例であった。

また、12 週後の評価が終了した患者(19 例)に対して、引き続き 10mg/kg をオープンラベルで 3 回(8 週毎)投与したところ、ACR 基準 20% 以上改善率は 12 週から 40 週まで 50 ~ 60% を維持した。副作用は、プラセボ群で 2/7 例、本剤投与群で 14/21 例に認められたが、大部分の副作用は軽度または中等度であり、本剤投与群間で用量との相関は認められなかった。

28) 田辺三菱製薬(株) : MTX 効果不十分例を対象とした、MTX 併用下での単回投与二重盲検試験および再投与試験(第Ⅱ相試験)(社内資料)

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。

<関節リウマチ>

通常、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>

(国内)

第Ⅱ相試験 ²⁹⁾

既存治療で効果不十分な網膜ぶどう膜炎を有するベーチェット病患者 13 例に対して、本剤 5mg/kg (7 例)及び 10mg/kg (6 例)を 4 回投与したところ、眼発作が消失した例数はそれぞれ 5/7 例、5/6 例であった。

29) Ohno, S. et al. : J. Rheumatol. 2004 ; 31 (7) : 1362-1368

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。

<ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

通常、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>

(海外)

第Ⅱ相(SPIRIT)試験³⁰⁾

尋常性乾癬患者(局面型皮疹が体表面積の10%以上,かつPASIスコアが12以上)患者249例に対して,本剤3mg/kg(99例),5mg/kg(99例),またはプラセボ(51例)を3回(初回,2週後,6週後)投与した。その結果,10週後のPASIスコア75%改善率はプラセボ群の5.9%(3/51例)に対して,3mg/kg,5mg/kg群において,それぞれ71.7%(71/99例),87.9%(87/99例)であり,いずれも有意差が認められた。

30)Gottlieb, A.B. et al. : J. Am. Acad. Dermatol. 2004 ; 51 (4) : 534-542

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。

<乾癬>

通常,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。

第Ⅲ相(EXPRESS*)試験^{31, 32)}

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)患者378例に対して,本剤5mg/kg(301例)またはプラセボ(77例)を3回(初回,2週後,6週後)投与以後,8週間隔で46週まで投与した。またプラセボ群には,24週以降は全例に本剤5mg/kgを投与した。その結果,10週後のPASIスコア75%改善率はプラセボ群の2.6%(2/77例)に対して,5mg/kg群において80.4%(242/301例)であり,5mg/kg群はプラセボ群と比較して有意な改善を示し,その効果は50週まで維持することが示された。また,投与開始前81.8%の患者が爪病変を合併しており,本剤投与開始後24週には爪病変を合併する患者の26.2%,投与50週後には44.7%で完全に爪病変が消失した。

* European Infliximab for Psoriasis (Remicade) Efficacy and Safety Study

31) Reich, K. et al. : Lancet 2005 ; 366 : 1367-1374

32) Rich, P. et al. : J. Am. Acad. Dermatol. 2008 ; 58 : 224-231

第Ⅲ相(EXPRESS II*)試験³³⁾

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)患者835例に対して,本剤3mg/kg(313例),5mg/kg(314例)またはプラセボ(208例)を3回(初回,2週後,6週後)投与以後,14週後に3mg/kg群および5mg/kg群はそれぞれ8週間隔投与群とAs-Needed群(再燃時に投与)の2群に再度無作為に割り付けた。一方,プラセボ群は,16週以降は全例に本剤5mg/kgを16週,18週,22週投与以後,8週間隔で46週まで投与した。その結果,10週後のPASIスコア75%改善率はプラセボ群の1.9%(4/208例)に対して,3mg/kg,5mg/kg群において,それぞれ70.3%(220/313例),75.5%(237/314例)であり,いずれも有意差が認められた。また,14週以降の維持療法の検討の結果,5mg/kgの8週間隔投与群が50週まで最も高い効果を維持した。

* Evaluation of Infliximab for Psoriasis in a Remicade Efficacy and Safety Study

33) Menter, A. et al. : J. Am. Acad. Dermatol. 2007 ; 56 (1) : 31,e1-e15

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。

<乾癬>

通常, 体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後, 2 週, 6 週に投与し, 以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。

<クローン病>

(国内)

第Ⅱ相試験³⁴⁾

活動期クローン病患者 (IOIBD 2 点以上の再燃入院患者) 25 例に対して, 本剤 1mg/kg (3 例), 3mg/kg (7 例), 5mg/kg (7 例) または 10mg/kg (8 例) を単回投与したところ, 有効性が評価された 22 例の IOIBD 改善 (投与 4 週後に 0 点または 1 点, もしくは 2 点以上低下) 例数は, それぞれ 2/3 例, 5/7 例, 4/5 例及び 6/7 例であった。副作用は 37.5% (9/24 例) に認められ, 眠気, 発汗などであったが, 重篤な副作用は認められず, 発現率の用量相関性も認められなかった。

34) Asakura, H. et al. : J. Gastroenterol. and Hepatol. 2001 ; 16 (7) :

763-769 及び田辺三菱製薬(株) : クローン病に対する国内第Ⅱ相試験 (社内資料)

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。

<クローン病>

通常, 体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後, 2 週, 6 週に投与し, 以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお, 6 週の投与以後, 効果が減弱した場合には, 体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。

第Ⅲ相試験 (オープンラベル試験)³⁵⁾

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) を認めた中等度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 (CDAI 175 以上であり, 10 週までに最も低値を示した CDAI と比較して 35% 以上かつ 70 ポイント以上増加) 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), 緩解率 (CDAI 値が 150 未満) は 61.4% であった (国内未承認用量の 4 週間隔投与を行った症例も含む)。なお, 投与期間短縮による有効性及び安全性は確立していない。

35) 田辺三菱製薬(株) : クローン病国内維持療法試験 (社内資料)

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。

<クローン病>

通常, 体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後, 2 週, 6 週に投与し, 以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお, 6 週の投与以後, 効果が減弱した場合には, 体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。

第Ⅲ相試験(国内 10mg/kg 投与試験)

本剤 5mg/kg, 8 週間隔の維持治療を受けているにもかかわらず, 効果不十分*のクローン病患者(39 例)を対象に, 本剤 10mg/kg を 8 週間隔で 5 回(本剤 10mg/kg 投与 32 週まで)投与した。主要有効性評価項目である本剤 10mg/kg 投与開始 8 週後の CDAI スコア変化量(中央値)は 95 ポイントであり, 本試験における達成基準である 50 ポイントを上回ったことが確認された。また, 本剤 10mg/kg 投与開始 8 週後の改善率(CDAI50 ポイント改善)は 69.7% (23/33 例), 寛解率(CDAI スコア 150 未満)は 39.4% (13/33 例)であった。なお, 本試験に登録された全症例(45 例)における副作用発現率は 75.6% (34/45 例)であった。また, 重篤な感染症および投与時反応の副作用発現率は, それぞれ 4.4% (2/45 例), 0% (0/45 例)であった。

※効果不十分の判定基準: 5mg/kg 投与 8 週後の CDAI スコアが 175 ポイント以上かつ, 4 週後の CDAI スコアよりも 50 ポイント以上増加

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。

<クローン病>

通常, 体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後, 2 週, 6 週に投与し, 以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお, 6 週の投与以後, 効果が減弱した場合には, 体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。

(クローン病用法・用量追加申請時資料: 2011 年 8 月)

(海外)

第Ⅱ相試験³⁶⁾

既存治療で効果不十分な中等度～重度の活動期クローン病患者(CDAI220 以上) 20 例に対して, 本剤 1mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg または 20mg/kg (各 5 例)を単回投与したところ, 投与 4 週以内の CDAI 改善(70 ポイント以上減少)例数は, それぞれ 5/5 例, 4/5 例, 5/5 例及び 4/5 例であった。副作用は 38.1% (8/21 例)に認められ, めまい, 疲労感, 視覚異常などであったが, 重篤な副作用は認められず, 発現率の用量相関性も認められなかった。

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。

<クローン病>

通常, 体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後, 2 週, 6 週に投与し, 以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお, 6 週の投与以後, 効果が減弱した場合には, 体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

<関節リウマチ>

(国内)

第Ⅱ/Ⅲ相試験(MTX 併用二重盲検試験)³⁷⁾

MTX に効果不十分の関節リウマチ患者(147 例)に対して、MTX 併用(6mg/週以上)下で、本剤 3mg/kg (49 例)、10mg/kg (51 例)またはプラセボ(47 例)を 3 回(初回、2 週後、6 週後)投与した。その結果、14 週後の ACR 基準 20%以上改善率はプラセボ群の 23% (11/47 例)に対して、3mg/kg 群 61% (30/49 例)および 10mg/kg 群 53% (27/51 例)であり、それぞれの群で有意差が認められた。なお、用量相関性は認められなかった。

また、初回投与 14 週後までに発現した副作用(関連性の否定できない随伴症状)発現率はそれぞれプラセボ群 51% (24/47 例)、3mg/kg 群 49% (24/49 例)、10mg/kg 群 51% (26/51 例)であり、用量間に有意差は認められなかった。

37) 田辺三菱製薬(株)：MTX 効果不十分例を対象とした MTX 併用下での第Ⅱ/Ⅲ相試験(社内資料)

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。

<関節リウマチ>

通常、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。

第Ⅲ相試験(MTX 併用オープンラベル試験)³⁸⁾

プラセボを対照とした二重盲検試験(第Ⅱ/Ⅲ相試験)に引き続き、14 週目の評価が終了した患者(129 例)に対して、MTX 併用(6mg/週以上)下で、本剤 3mg/kg を 4 回(8 週毎)投与した。その結果、投与開始 4 週後には ACR 基準 20%以上改善率が 60%以上になり、その後 36 週まで、ほとんどの評価時期で 50%以上の改善率が維持された。

副作用(関連性の否定できない随伴症状)発現率は、全体で 61% (78/129 例)であった。試験期間中に認められた副作用で発現率の高かったものは、発熱が 21 例(16%)、感冒が 18 例(14%)、咳嗽が 16 例(12%)、痰が 9 例(7%)であった。本試験中に認められた副作用の多くは、概ね二重盲検試験(国内第Ⅱ/Ⅲ相試験)中に認められた事象と同様であった。

38) 田辺三菱製薬(株)：MTX 効果不十分例を対象とした、MTX 併用下での第Ⅲ相試験(社内資料)

第Ⅲ相試験(増量試験, 非盲検+二重盲検)³⁹⁾

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 または 10mg/kg を 8 週間隔で反復投与した(増量試験)。成績は以下のとおりであった。

① 増量による効果

54 週後の ACR - N 改善(平均値 ± SD)は 3mg/kg 群(99 例) 51.3 ± 32.1, 6 mg/kg 群(104 例) 53.8 ± 34.4, 10mg/kg 群(104 例) 58.3 ± 31.3 であり, 10mg/kg 群では 3mg/kg 群に対して有意差が認められた($p = 0.024$)。10 週後に ACR 基準 20%以上改善を満たさなかった患者の 54 週後の ACR 基準 20%以上改善率は 3mg/kg 投与 37.5% (9/24 例), 6mg/kg 投与 61.5% (16/26 例), 10mg/kg 投与 61.5% (16/26 例)であった。

また, 54 週後の EULAR 改善基準は, 3mg/kg 群では 78.8%, 6mg/kg 群では 83.7%, 10mg/kg 群では 90.4%で有効(Good + Moderate response)であった。

② 関節の構造的損傷の防止

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。

③ 安全性

二重盲検期間(14 ~ 54 週)の, 重篤な有害事象の発現率は 3mg/kg 群では 7.1%, 6mg/kg 群では 4.8%, 10mg/kg 群では 8.7%であり, 増量による重篤な有害事象の増加は認められなかった。

39) 田辺三菱製薬(株) : 関節リウマチを対象とした増量試験(社内資料)

(海外)

第Ⅲ相(ATTRACT*)試験(MTX 併用二重盲検試験)^{40, 41)}

MTX に効果不十分の関節リウマチ患者(428 例)に対して, MTX 併用(12.5mg/週以上)※下で, 本剤 3mg/kg, 10mg/kg またはプラセボを 3 回(初回, 2 週後, 6 週後)投与し, 引き続き, プラセボ群は 4 週間隔で, 本剤投与群はそれぞれ 4 週間隔および 8 週間隔(プラセボ間歇投与)で 54 週まで投与した【表-4】。

*Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy

※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 8mg/週までである。

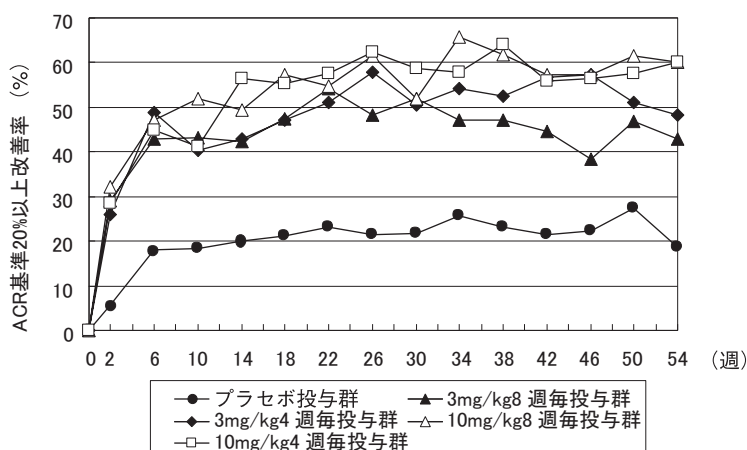
【表-4】投与スケジュール

投与群	例数	0 (週)	2 (週)	6 (週)	10 (週)	14 (週)	18 (週)	22 (週)	26 (週)	30 (週)	34 (週)	38 (週)	42 (週)	46 (週)	50 (週)	54 (週)
プラセボ	88	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
3mg/kg 4週間隔	86	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
3mg/kg 8週間隔	86	3	3	3	P	3	P	3	P	3	P	3	P	3	P	3
10mg/kg 4週間隔	81	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
10mg/kg 8週間隔	87	10	10	10	P	10	P	10	P	10	P	10	P	10	P	10

P: プラセボ, 3: 本剤 3mg/kg, 10: 本剤 10mg/kg

① ACR 基準 20%以上改善率

54 週までの ACR 基準 20%以上改善率の経時推移を【図-2】に示した。本剤投与群において、投与 2 週後に速やかに症状改善が認められ、その改善効果は 54 週まで持続した。また、54 週後の ACR 基準 20%以上改善率はプラセボ群 17% (15/88 例) に対し、3mg/kg8 週間隔、3mg/kg4 週間隔、10mg/kg8 週間隔、10mg/kg4 週間隔群の改善率は、それぞれ 42% (36/86 例)、48% (41/86 例)、59% (51/87 例)、59% (48/81 例) であり、全ての群で有意差が認められた。



【図-2】 54 週までの全ての評価時における ACR 基準 20%以上改善率

② 関節破壊進展防止効果

Van der Heijde 法⁴²⁾を用いて四肢(手及び足)の X 線スコアを測定し、観察期から 54 週までの X 線スコア変化を比較することによって、関節破壊の進展防止効果を検討した。観察期及び 54 週にて X 線評価した患者を対象に四肢の X 線スコアの変化を【表-5】に示した。X 線スコア変化の平均値は、プラセボ群 6.95 に対し、3mg/kg8 週間隔、3mg/kg4 週間隔、10mg/kg8 週間隔、10mg/kg4 週間隔群はそれぞれ 1.29, 1.63, 0.16, -0.71 であり、全ての群で有意差が認められた。

【表-5】試験前から 54 週までの四肢の X 線スコアの変化

薬剤群	プラセボ	レミケード				計
		3mg/kg 8 週間隔	3mg/kg 4 週間隔	10mg/kg 8 週間隔	10mg/kg 4 週間隔	
患者数	88	86	86	87	81	340
評価例数	64	71	71	77	66	285
平均値±SD	6.95±10.30	1.29±6.02	1.63±8.48	0.16±3.16	-0.71±3.83	0.61±5.86
中央値	4.00	0.50	0.09	0.50	-0.50	0.00
p 値 (対プラセボ)	—	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

さらに、ACR 基準 20%以上改善の有無別に 54 週の X 線スコア変化をみたところ、臨床症状の改善のある場合とない場合の両方において、本剤投与群の X 線スコアの変化はプラセボ群と比較して有意に低かった。このことから、臨床症状改善の有無に関わらず本剤の関節破壊の進展防止効果が示された【表-6】。

【表-6】試験前から 54 週までの四肢の X 線スコアの変化(臨床症状改善有無別*)

薬剤群	プラセボ	レミケード				計
		3mg/kg 8 週間隔	3mg/kg 4 週間隔	10mg/kg 8 週間隔	10mg/kg 4 週間隔	
患者数	88	86	86	87	81	340
評価例数	64	71	71	77	66	285
臨床症状改善なし (Noreponders) 例数	50 (78%)	36 (51%)	35 (49%)	29 (38%)	22 (33%)	122 (43%)
平均値±SD	7.20±10.78	1.10±4.70	2.57±10.74	0.24±3.38	0.74±3.19	1.25±6.64
中央値	4.02	0.54	0.50	0.00	0.31	0.50
p 値 (対プラセボ)	—	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.002	< 0.001
臨床症状改善あり (Responders) 例数	14 (22%)	35 (49%)	36 (51%)	48 (62%)	44 (67%)	163 (57%)
平均値±SD	6.04±8.65	1.48±7.20	0.73±5.47	0.11±3.78	-1.44±3.96	0.12±5.18
中央値	1.96	-0.50	-0.05	0.65	-0.96	0.00
p 値 (対プラセボ)	—	0.017	0.009	0.006	< 0.001	0.002

*：①観察期及び 54 週に X 線が評価された症例のみを含む

②臨床症状改善例(Responders)とは 54 週時点で ACR 基準 20%以上改善が認められた症例を示す

③ 安全性

54 週までに認められた副作用発現率は、プラセボ群 44% (38/86 例) に対し、本剤投与群では 64% (219/342 例) であり有意差が認められた。しかし、重篤な副作用の発現率は、プラセボ群 4.7% (4/86 例) に対し、本剤投与群で 3.8% (13/342 例) であり、有意差は認められなかった【表-7】。

【表-7】 54 週までに認められた副作用および重篤な副作用発現率

薬剤群	プラセボ	レミケード				計
		3mg/kg 8 週間隔	3mg/kg 4 週間隔	10mg/kg 8 週間隔	10mg/kg 4 週間隔	
患者数	86	88	86	87	81	342
平均フォローアップ期間 (週)	49.9	51.6	53.7	54.1	54.0	53.3
1 つ以上の副作用が認められた例数 (%)	38(44%)	55(63%)	53(62%)	56(64%)	55(68%)	219(64%)
p 値	0.017					
1 つ以上の重篤な副作用が認められた例数 (%)	4(5%)	1(1%)	6(7%)	1(1%)	5(6%)	13(4%)
p 値	0.145					

40) Maini, R. et al. : Lancet 1999 ; 354 : 1932-1939 (1999)

41) Lipsky, P. E. et al. : N. Engl. J. Med. 2000 ; 343 : 1594-602

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。

< 関節リウマチ >

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

< 乾癬 >

(国内)

第Ⅲ相検証的試験・継続投与試験

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 スコアが 12 以上)を対象とし、プラセボまたは本剤 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)。検証的試験に引き続き本剤投与群は、本剤 5mg/kg を 14 週投与以後、8 週間隔で 62 週まで投与した。またプラセボ群は、16 週以降は全例に本剤 5mg/kg を 62 週まで投与した(継続投与試験)。その結果、66 週後の PASI スコア 75%改善率は、本剤投与群 76.7% (23/30 例)であり、10 週後に得られた臨床効果が持続した。

本剤投与症例全体の有害事象、副作用、重篤な有害事象の発現率は、それぞれ 97.9% (46/47 例)、87.2% (41/47 例)、10.6% (5/47 例)であった。また、感染症、Infusion reaction の発現率は、それぞれ 72.3% (34/47 例)、8.5% (4/47 例)であった。感染症のうち、重篤な感染症の発現率は 2.1% (1/47 例)であった。

(乾癬効能追加申請時資料：2010 年 1 月)

(海外)

第Ⅱ相(IMPACT*)試験^{43, 44)}

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CRP1.5mg/dL以上又は朝のこわばりが45分以上)104例に対して,本剤5mg/kg(52例),またはプラセボ(52例)を3回(初回,2週後,6週後)投与以後,8週間隔で46週まで投与した。またプラセボ群には16週以降は全例に本剤5mg/kgを投与した。さらに50週時に継続投与の同意が得られた患者(78例)に対して,本剤5mg/kgを8週間隔で94週まで投与した。その結果,16週後のACR基準20%改善は,プラセボ群の9.6%(5/52例)に対して,5mg/kg群において65.4%(34/52例)であり,有意差が認められた。さらに98週後のACR基準20%改善は61.5%(48/78例)であり,2年間にわたり効果が維持された。

16週までの副作用(治験薬との因果関係が否定できない有害事象)の発現率は,プラセボ群47.1%(24/51例),本剤5mg/kg群55.8%(29/52例)であった。16週~50週までの副作用の発現率は,プラセボ群68.0%(34/50例),本剤5mg/kg群69.4%(34/49例)であった。54週~98週までの副作用の発現率は66.7%(52/78例)であり,主な副作用の内訳は上気道感染19例,抗核因子検査陽性5例,頭痛4例であった。

* Infiximab Multinational Psoriasis Arthritis Controlled Trial

43) Antoni, C.E. et al. : Arthritis. Rheum. 2005 ; 52 (4) : 1227-1236

44) Antoni, C.E. et al. : J. Rheumatol. 2008 ; 35 (5) : 869-876

第Ⅲ相(IMPACT2*)試験^{45, 46)}

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CRP1.5mg/dL以上又は朝のこわばりが45分以上)を対象とし,プラセボまたは本剤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週まで投与した。その結果,14週後のACR基準20%改善率はプラセボ群11.0%(11/100例)に対して,本剤投与群58.0%(58/100例)であり,有意差が認められた(P<0.001)。関節破壊進展を手及び足のX線スコア(Modified Sharp Score)で評価した結果,24週後のスコア変化(平均値±標準偏差)はプラセボ群0.82±2.62に対して,本剤投与群-0.70±2.53であり,有意差が認められた(p<0.001)。

54週までの本剤5mg/kg群の副作用(治験薬との因果関係が否定できない有害事象)の発現率は48.2%(92/191例)で,最も発現率が高かった副作用は,上気道感染11.0%(21/191例)であった。一方,プラセボ群の副作用の発現率は26.5%(26/98例)であり,上気道感染6.1%(6/98例)であった。

* Infiximab Multinational Psoriasis Arthritis Controlled Trial 2

45) Antoni, C. et al. : Ann. Rheum. Dis. 2005 ; 64 (8) : 1150-1157

46) van der Heijde, D. et al. : Arthritis. Rheum. 2007 ; 56 (8) : 2698-2707

<強直性脊椎炎>

(海外)

第Ⅲ相(ASSERT*)試験

強直性脊椎炎患者(強直性脊椎炎の診断基準(Modified New York Criteria, 1984年)に基づき確実例と診断され、NSAIDsによる治療にも関わらず、疾患活動性として登録時のBASDAIスコアが4以上、かつ脊椎痛が10cmのVisual Analogue Scaleで4以上の患者)279例に対して、本剤5mg/kg(201例)またはプラセボ(78例)を初回、2週後、6週後に投与し、引き続き6週間隔で18週まで投与した。その結果、24週後のASAS基準20%以上改善率はプラセボ群の19.2%(15/78例)に対して、5mg/kg群において61.2%(123/201例)であり、有意差が認められた($p<0.001$)。24週までの5mg/kg群の副作用(治験薬との因果関係が否定できない有害事象)の発現率は64.9%(131/202例)であり、主な副作用は、上気道感染9.9%(20/202例)、咽頭炎8.4%(17/202例)、頭痛7.9%(16/202例)、血清GPT増加7.4%(15/202例)等であった。プラセボ群の副作用の発現率は48.0%(36/75例)であり、主な副作用は上気道感染9.3%(7/75例)であった。

*Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy

(強直性脊椎炎効能追加申請時資料：2010年4月)

<クローン病>

(海外)

第Ⅱ/Ⅲ相試験⁴⁷⁾

既存治療で効果不十分な中等度～重度の活動期クローン病患者(CDAI220以上)108例に対して、本剤5mg/kg(27例)、10mg/kg(28例)、20mg/kg(28例)またはプラセボ(25例)を単回投与した(初回)。また、4週時に改善(CDAI70ポイント以上減少)が認められなかった患者に対して本剤10mg/kgのオープンラベル投与を行った。その結果、4週後のCDAI改善率はプラセボ群の17%(4/24例)に対して、5mg/kg、10mg/kg及び20mg/kg群において、それぞれ81%(22/27例)、50%(14/28例)、64%(18/28例)であり、本剤投与群の合計は65%(54/83例)で、プラセボ群に比べて有意差が認められた。副作用は、プラセボ群では、平均観察期間6.9週間で24%(6/25例)に認められ、本剤投与群では平均観察期間10.1週間で35%(29/83例)に認められた。また、発現率の用量相関性も認められなかった。

初回投与8週時に改善が認められた症例、及び本剤10mg/kgのオープンラベル投与により改善が認められた症例を再割付し、初回投与12週後からプラセボまたは本剤10mg/kgを8週ごとに4回投与した。その結果、48週までの評価(CDAI指標による改善率及び緩解率)では、本剤投与群はプラセボ群と比較して緩解維持効果は高かったが、統計的

に有意ではなかった。副作用は、プラセボ群では、平均観察期間 30.7 週間で 36% (13/36 例)に認められ、本剤投与群では平均観察期間 32.5 週間で 54% (20/37 例)に認められた。

47) Targan, S. R. et al. : N. Engl. J. Med. 1997 ; 337 (15) : 1029-1035 及び田辺三菱製薬(株) : クロウン病に対する二重盲検比較試験(第Ⅱ/Ⅲ相)(社内資料)

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。

<クロウン病>

通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果が減弱した場合には、体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。

第Ⅲ相試験⁴⁸⁾

排膿性の外瘻(肛門周囲瘻孔を含む)を有するクロウン病患者 94 例に対して、本剤 5mg/kg (31 例)、10mg/kg (32 例)またはプラセボ(31 例)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)はプラセボ群の 26% (8/31 例)に対して、5mg/kg、10mg/kg 群において、それぞれ 68% (21/31 例)、56% (18/32 例)であり、いずれも有意差が認められた。副作用は、プラセボ群では、平均観察期間 19.8 週間で 45% (14/31 例)に認められ、本剤投与群では平均観察期間 21.2 週間で 51% (32/63 例)に認められた。また、発現率の用量相関性も認められなかった。

48) Present, D. H. et al. : N. Engl. J. Med. 1999 ; 340 (18) : 1398-1405 及び田辺三菱製薬(株) : 排膿を示す外瘻を有するクロウン病に関する試験(社内資料)

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。

<クロウン病>

通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果が減弱した場合には、体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。

第Ⅲ相(ACCENT I *)試験(二重盲検試験)⁴⁹⁾

既存治療で効果不十分な中等度～重度の活動期クロウン病患者(CDAI220 以上、400 以下) 573 例に対して、本剤 5mg/kg を単回投与し 2 週間後に効果判定を行った。2 週後に改善(CDAI が 25%以上かつ 70 ポイント以上減少)が認められた患者(335 例)においてその後、8 週間隔にプラセボを投与するプラセボ維持投与群(110 例)、以後 8 週間隔に 5mg/kg を投与する 5mg/kg 維持投与群(113 例)、2 週、6 週後に本剤 5mg/kg を投与し 14 週以降は 10mg/kg を 8 週間隔に投与する 10mg/kg 維持投与群(112 例)に無作為割付を行った。各群とも 2 週後に改善(CDAI が 25%以上かつ 70 ポイント以上減少)が認められた患者において、効果が消失するまでの期間(中央値)は、プラセボ維持投与

群 19 週に対し, 5mg/kg 維持投与群, 10mg/kg 維持投与群ではそれぞれ 38 週 ($p=0.002$), 54 週以上 ($p<0.001$) であった。

30 週後の CDAI 緩解率はプラセボ維持投与群 21% (23/110 例) に対し, 5mg/kg 維持投与群, 10mg/kg 維持投与群ではそれぞれ 39% (44/113 例), 45% (55/111 例) であり, プラセボ維持投与群に比べて有意差が認められた。また, 54 週後の CDAI 改善率はプラセボ維持投与群 15% (17/110 例) に対し, 5mg/kg 維持投与群, 10mg/kg 維持投与群ではそれぞれ 38% (43/113 例), 48% (53/111 例) であり, プラセボ維持投与群に比べて有意差が認められた。

なお, 2 週後に改善が認められた症例のうち, 14 週以降に効果消失が認められた場合, プラセボ又は本剤各投与時に本剤 5mg/kg を追加投与 (プラセボ群は本剤 5mg/kg, 5mg/kg 群は本剤 10mg/kg, 10mg/kg 群は本剤 15mg/kg) することとした。54 週評価時点までに再度 CDAI スコアの改善が認められた患者の割合は, プラセボ群 (5mg/kg へ増量) で 88.6% (62/70 例), 5mg/kg 群 (10mg/kg へ増量) で 90.0% (36/40 例), 10mg/kg 群 (15mg/kg へ増量) で 79.3% (23/29 例) であった。また, 5mg/kg 群 (10mg/kg へ増量) での増量投与開始日から増量投与 8 週後の CDAI スコア変化量 (中央値) [95% 信頼区間] が 54.0 [36.0, 108.0] であった。

* A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long Term Treatment Regimen

49) Hanauer, S. B. et al. : Lancet 2002 ; 359 : 1541-1549

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。

<クローン病>

通常, 体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後, 2 週, 6 週に投与し, 以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお, 6 週の投与以後, 効果が減弱した場合には, 体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。

第Ⅲ相 (ACCENT II *) 試験 (二重盲検試験) ⁵⁰⁾

排膿性外瘻を有するクローン病患者 282 例に対し本剤 5mg/kg を 3 回 (初回, 2 週, 6 週) 投与した。10 週および 14 週に改善 (排膿性外瘻の数が 50% 以上減少) が認められた患者 (195 例) においてその後, 8 週間隔にプラセボを投与するプラセボ維持投与群 (99 例), 以後 8 週間隔に 5mg/kg を投与する 5mg/kg 維持投与群 (96 例) に無作為割付を行った。その結果, 14 週以降の効果消失までの期間 (中央値) はプラセボ維持投与群 14 週に対し, 5mg/kg 維持投与群では 40 週以上 ($p < 0.001$) であった。また, 54 週後の完全外瘻閉鎖率はプラセボ維持投与群 19% (19/98 例) に対し, 5mg/kg 維持投与群では 36% (33/91 例) であり, プラセボ維持投与群に比べて有意差が認められた。

なお, 14 週以降に効果消失が認められた場合, プラセボ又は本剤各投与時に本剤 5mg/kg を追加した。追加投与を受けた患者のうち, 追加投与時点で観察期と比較し排膿性瘻孔数が 50% 以上減少していなかった

例(プラセボ群 41 例, 5mg/kg 群 21 例)における,追加投与後に排膿性瘻孔数が改善した患者の割合はプラセボ群(本剤 5mg/kg) 61.0% (25/41 例)及び 5mg/kg 群(本剤 10mg/kg へ増量) 57.1% (12/21例)であった。

* A Fistulizing Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long Term Treatment Regimen

50) Sands, B. E. et al. : N. Engl. J. Med. 2004 ; 350 : 876-885

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。

<クローン病>

通常,体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後, 2 週, 6 週に投与し,以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお, 6 週の投与以後,効果が減弱した場合には,体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。

<潰瘍性大腸炎>

(海外)

第Ⅲ相(ACT1/ACT2*)試験^{22, 51)}

ACT1 試験は,既存治療(ステロイド, 6MP, アザチオプリン等)で効果不十分な潰瘍性大腸炎患者(Mayo スコア 6 から 12, 内視鏡サブスコア 2 以上) 364 例に対し,プラセボ(121 例),本剤 5mg/kg (121 例),または本剤 10mg/kg (122 例)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。ACT2 試験は,既存治療(アミノサリチル酸製剤, ステロイド, 6MP, アザチオプリン等)で効果不十分な潰瘍性大腸炎患者(Mayo スコア 6 から 12, 内視鏡サブスコア 2 以上) 364 例に対し,プラセボ(123 例),本剤 5mg/kg (121 例),または本剤 10mg/kg (120 例)を初回, 2 週後, 6 週後に投与し,引き続き 8 週間隔で 22 週まで投与し, 30 週後までの有効性を評価した。

その結果, ACT1 試験の主要有効性評価項目である 8 週後の Mayo スコア改善率(Mayo スコアが登録時と比較して 30%以上減少かつ, 3 ポイント以上減少, および直腸からの出血のサブスコアが登録時と比較して 1 ポイント以上減少または 1 以下の割合)は,プラセボ群 37.2% (45/121 例)に対し,本剤 5mg/kg, 及び 10mg/kg 投与群はそれぞれ 69.4% (84/121 例), 61.5% (75/122 例)であり,本剤は有意に高い改善率を示した($p<0.001$)。ACT2 試験の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 29.3% (36/123 例)に対し,本剤 5mg/kg, 及び 10mg/kg 投与群はそれぞれ 64.5% (78/121 例), 69.2% (83/122 例)であり,本剤は有意に高い改善率を示した($p<0.001$)。また, ACT1 および ACT2 試験の結果,大腸切除累積発生率は,プラセボ群,本剤投与群,それぞれ 16.5%, 10.1%と本剤投与群で有意な大腸切除発生率の減少が認められた($p=0.015$)。

ACT1 および ACT2 試験における副作用発現率は,本剤投与群 50.3% (248/493 例),プラセボ群 39.9% (99/248 例)であった。主な副

作用は、頭痛 11.4% (56/493 例)、関節痛 5.9% (29/493 例)、上気道感染 5.7% (28/493 例)および発熱 5.5% (27/493 例)であった。

*The Active Ulcerative Colitis Trial

22) Rutgeerts, P. et al. : N. Engl. J. Med. 2005 ; 353 (23) : 2462-2476

51) Sandborn, W.J. et al. : Gastroenterology 2009 ; 137 (4) : 1250-1260

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。

<潰瘍性大腸炎>

通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。

2) 比較試験 :

該当資料なし

3) 安全性試験 :

(参考)

海外で実施された第Ⅲ相試験(ATTRACT 試験 : 102 週)⁵²⁾

MTX に効果不十分の関節リウマチ患者(428 例)に対して、MTX 併用(12.5mg/週以上)※下で、本剤 3mg/kg、10mg/kg またはプラセボを 3 回(初回、2 週後、6 週後)投与し、引き続き、プラセボ群は 4 週間隔で、本剤投与群はそれぞれ 4 週間隔及び 8 週間隔(プラセボ間歇投与)で 102 週まで投与した。その結果、投与開始から 102 週までに認められた副作用の発現率は、プラセボ群 48% (41/86 例)に対し、本剤投与群では 73% (249/342 例)であった。また、重篤な副作用の発現率は、プラセボ群 8.1% (7/86 例)に対し、本剤投与群で 6.4% (22/342 例)であった。

52) 田辺三菱製薬(株) : MTX 効果不十分例を対象とした MTX 併用下での第Ⅲ相試験(ATTRACT) (社内資料)

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。

<関節リウマチ>

通常、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。

※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/kg/週で、増量するときは 8mg/kg/週までである。

4) 患者・病態別試験 :

該当資料なし

(6) 治療的使用 :

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験) :

① 関節リウマチ使用成績調査(全例調査)

関節リウマチ治療に対するレミケード 3mg/kg の使用実態下での安全性、有効性を把握することを目的として、平成 2003 年 7 月から平成 2005 年 8 月までの期間に全例中央登録方式にて実施した。評価期間は 6 ヶ月間とし、評価期間中は投与中止後も観察を継続した。調査期間中、国内 851 施設から調査票 7,889 例を収集した。

安全性については、収集した 7,889 例から、計 367 例(転院症例 261 例、契約違反 92 例等)を除外した 7,522 例を解析対象とした。副作用発現率は 24.6% (1,850/7,522 例)であった。主な副作用は、発熱 3.6% (272/7,522 例)、発疹及び頭痛各 2.5% (187/7,522 例)、ほてり 1.7% (126/7,522 例)、肺炎 1.6% (121/7,522 例)等であった。重篤な副作用の発現率は 5.3% (399/7,522 例)であり、主な重篤な副作用は、肺炎 1.2% (88/7,522 例)、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 0.5% (35/7,522 例)、間質性肺疾患及び発熱各 0.4% (29/7,522 例)、帯状疱疹 0.3% (20/7,522 例)等であった。詳細は、VIII. 安全性に関する項目の 8.副作用の(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧の使用成績調査を参照。

有効性については、安全性解析対象症例から計 751 例(有効性評価が判定不能の症例 746 例等)を除いた 6,771 例を解析対象とした。有効性の評価は、6、14、22 週後及び最終判定時において担当医師が、本調査開始前と比較した症状改善の程度から「著効」、「有効」、「無効」の 3 段階で評価した。有効性解析対象 6,771 例における全般改善度の有効率(著効+有効の割合)は、6 週が 93.9% (6,329/6,739 例)、14 週が 92.3% (5,151/5,578 例)、22 週が 91.9% (4,310/4,692 例)、最終判定時が 90.7% (6,143/6,771 例)であり、いずれの時点においても有効率は 90%以上を示した。

② 関節リウマチ特定使用成績調査(長期使用)

本剤 3mg/kg の長期使用時における感染症等の副作用の発現状況(発現状況、発現時期、種類、程度等)の把握を行うとともに、長期使用時における有効性について検討することを目的として、2005 年 11 月から 2009 年 4 月までの期間に中央登録方式にて実施した。評価期間は 2 年間(評価期間終了後 1 年間は悪性腫瘍に関する追跡調査を実施)とし、評価期間中に投与が中止された場合は中止時点で観察を中止した。調査期間中、国内 240 施設から調査票 1,557 例を収集した。

安全性については、収集した 1,557 例のうち、計 102 例(登録不可 32 例、契約違反 15 例等)を除外した 1,455 例を安全性解析対象とした。なお、本調査においては調査予定症例数を確実に収集するため、レトロスペクティブ又はプロスペクティブに症例を収集する方法を取り、安全性解析対象についてはレトロスペクティブ登録が 956 例、プロスペクティブ登録が 499 例であった。本調査の安全性解析対象の評価期間は、606.4±179 日(平均値±標準偏差)であった。

副作用発現率は 32.4% (471/1,455 例)であり,主な副作用は,発熱 4.1% (59/1,455 例),発疹 3.4% (50/1,455 例),蕁麻疹 3.0% (43/1,455 例),注入に伴う反応 2.2% (32/1,455 例),ほてり 2.0% (29/1,455 例)等であった。重篤な副作用の発現率は 8.7% (126/1,455 例)であり,主な重篤な副作用は,肺炎 1.3% (19/1,455 例),帯状疱疹 0.7% (10/1,455 例),細菌性肺炎 0.4% (6/1,455 例),敗血症 0.3% (5/1,455 例),発熱,注入に伴う反応,腎盂腎炎,ニューモシスティスジロヴェシ肺炎及び間質性肺疾患各 0.3% (4/1,455 例)等であった。

有効性については,安全性解析対象症例から計 11 例(判定不能又は不明・未記載)を除いた 1,444 例(レトロスペクティブ登録: 954 例,プロスペクティブ登録: 490 例)が解析対象とされた。有効性の評価は,6 ヶ月,1 年,1 年半,2 年及び最終判定時において担当医師が,本剤投与前と比較した症状改善の程度から「著効」,「有効」,「無効」の 3 段階で評価した。有効性解析対象 1,444 例における全般改善度の有効率(著効+有効の割合)は,6 ヶ月が 88.0% (1,226/1,394 例),1 年が 87.5% (1,104/1,262 例),1 年半が 90.6% (976/1,077 例),2 年が 93.2% (901/967 例),最終判定時が 84.1% (1,214/1,444 例)であった。また,有効性解析対象症例のうち 640 例については日常診療範囲内で ACR 基準を評価し,ACR 基準 20%以上改善率は 6 ヶ月後で 65.7% (400/609 例),1 年後で 65.8% (343/521 例),1 年半後では 72.1% (303/420 例),2 年後では 71.9% (274/381 例),最終判定時では 65.9% (422/640 例)であり,いずれの時点においても,60%以上であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 :

【承認条件】

① 実施予定の内容

<乾癬>

製造販売後,一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は,全症例を対象に使用成績調査を実施することにより,本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し,本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

<強直性脊椎炎>

国内での治験症例が極めて限られていることから,製造販売後,一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は,全症例を対象に使用成績調査を実施することにより,本剤使用患者の背景情報を把握するとともに,本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し,本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

② 実施した試験

対象	承認条件	実施した試験
関節リウマチ*	市販後の一定期間については、投与症例について全例を登録して、本剤の安全性及び有効性を調査するとともに、集積された結果については、定期的に報告すること。	上記使用成績調査を実施した。
	大規模な市販後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、結核をはじめとする感染症等の発現については、より重点的に検討すること。	上記特定使用成績調査を実施した。
	本剤を増量して投与した場合あるいは投与間隔を短縮した場合の有効性(関節破壊の進展防止に関する評価を含む)及び安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた長期(1年以上)にわたる二重盲検比較臨床試験を実施し、その結果を速やかに報告するとともに、用法・用量の変更について検討すること。	国内第Ⅲ相増量試験を実施した。その結果、有効性及び安全性を示す結果が得られた。詳細はⅤ.治療に関する項目の3.臨床成績の(4)－1)及びⅦ.薬物動態に関する項目の1.血中濃度の推移・測定法の(3)の増量試験を参照。
ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎	国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。	市販後全例調査の結果、重篤な副作用は4.5%であり、本剤における他の効能の安全性プロファイルと相違なく、既存治療にて効果不十分なベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者に対する本剤の安全性が確認された。また、2年間の調査を終了した症例における改善率は83%以上の水準で推移した。

※ 使用成績調査及び特定使用成績調査は、2009年7月の用法・用量(増量等)及び効能・効果の一部変更承認部分は該当しない。

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

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

インフリキシマブはクローン病や関節リウマチの病態形成に密接に関与している TNF α の作用を阻害する。その機序は可溶性 TNF α の生物活性を中和するとともに、膜結合型 TNF α 発現細胞を CDC（補体依存性細胞傷害）あるいは ADCC（抗体依存性細胞傷害）により傷害すること、ならびに受容体に結合した TNF α を解離させることにより TNF α の作用を阻害すると考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) 結合特性 (*in vitro*)

インフリキシマブは $1.04 \times 10^{10} \text{M}^{-1}$ という結合定数をもって可溶性 TNF α と結合し⁵³⁾、膜結合型 TNF α に対しても、これとほぼ同等の親和性を示した⁵⁴⁾。

また、インフリキシマブはヒトとチンパンジーの TNF α に対して高い特異性を有し、イヌ由来 TNF α に対しては弱い交差反応性を示すものの、ラット、マウスなど 10 種の動物種の TNF α に対する交差反応性は認められなかった⁵⁵⁾。

2) 薬理作用 (*in vitro*)

① TNF α 生物活性に対する中和作用 (IL-6 産生抑制作用)⁵⁶⁾

ヒト線維芽細胞に TNF α とインフリキシマブ (4 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を添加し、37 $^{\circ}\text{C}$ で 18 時間培養した後の培養上清中の IL-6 産生量を ELISA 法により測定した。その結果、対照では TNF α の添加量に依存して IL-6 産生量が増加したのに対し、インフリキシマブ添加群では IL-6 産生が抑制された。

② 膜結合型 TNF α 発現細胞に対する傷害作用⁵⁷⁾

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

膜結合型 TNF α 発現細胞にインフリキシマブ (IgG₁) または、IgG₄ タイプのインフリキシマブを添加 (それぞれ 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) し、室温にて 3 時間培養した。補体源としてウサギ血清 (最終濃度 10%) を添加した 20 分後に、培養上清中の LDH 濃度を測定し、細胞傷害性の指標とした。その結果、IgG₄ タイプのインフリキシマブでは膜結合型

TNF α 発現細胞に対し、細胞傷害性を示さなかったが、インフリキシマブ (IgG₁) では細胞傷害性が認められた。

③ 受容体結合 TNF α 解離作用⁵⁸⁾

TNF α 受容体を発現するヒト単球様細胞浮遊液に、¹²⁵I 標識 TNF α を添加 (10ng/mL) し、室温で 1 時間培養した。インフリキシマブを添加 (最終濃度 : 50, 100 及び 200 μ g/mL) 後、室温で培養し、細胞に結合した ¹²⁵I 標識 TNF α 量を測定した。その結果、細胞に結合した ¹²⁵I 標識 TNF α はインフリキシマブの添加濃度依存的に解離した。

3) 薬理作用 (マウス)

TNF α 生物活性に対する中和作用⁵⁶⁾

(ヒト TNF α トランスジェニックマウスの死亡率軽減作用)

3 週齢のヒト TNF α トランスジェニックマウスに、インフリキシマブ 0.5, 2, 8mg/kg を週に 2 回、腹腔内投与し、その生存数を比較した。その結果、対照群では 4 週以降に生存数が漸減したが、インフリキシマブ投与群では有意に高い生存率を示したことから、*in vivo* においてヒト TNF α の生物活性を中和することが示唆された。

(3) 作用発現時間・持続時間 :

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間：

投与終了直後

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

<関節リウマチ>

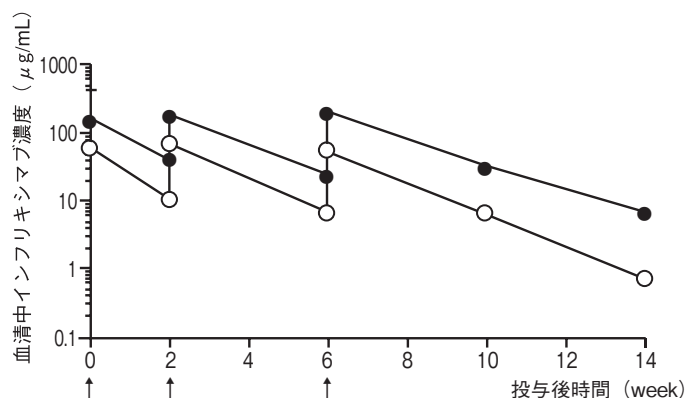
(国内)

第Ⅱ/Ⅲ相試験(MTX 併用二重盲検比較試験)⁵⁹⁾

メトトレキサート(MTX)に効果不十分な関節リウマチ患者に、MTX 併用下(6mg/週以上)で、本剤 3, 10mg/kg を点滴静注により、3回(初回, 2週後, 6週後)投与した時の血清中濃度の推移を示す。血清中濃度は用量にほぼ比例して増加した。

また、性別、年齢、副腎皮質ホルモン剤あるいは非ステロイド性抗炎症剤併用による背景別の薬物動態の差はみられなかったが、肥満度(BMI)の増加に伴って血清中濃度が増加する傾向がみられた。肝または腎機能障害を有する患者に薬物動態の差が存在するか否かは不明である。

3mg/kg の反復投与を受けた 49 例では 2 例、10mg/kg の反復投与を受けた 50 例では 4 例に、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) ↑:レミケード投与, ○:3mg/kg (n=49), ●:10mg/kg (n=48~51)

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

C_{1H}: 投与終了1時間後値, C_{Pre}: 投与前値

(µg/mL)

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。

＜関節リウマチ＞

通常、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。

第Ⅲ相試験(増量試験, 非盲検+二重盲検) ⁶⁰⁾

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ときの血清中濃度は用量にほぼ比例して増加した。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 _{1H}	14 週 C _{1H}	22 週 C _{pre}	54 週
投与量	3mg/kg (n=86 ~ 99)	平均値±標準偏差 メジアン	57.77±14.23 58.14	60.82±13.60 60.35	0.85±0.98 0.50	0.90±1.13 0.44
	6mg/kg (n=91 ~ 104)	平均値±標準偏差 メジアン	58.86±11.74 58.52	110.94±23.83 113.41	2.18±2.30 1.81	2.88±2.80 2.28
	10mg/kg (n=95 ~ 104)	平均値±標準偏差 メジアン	58.23±11.34 57.16	188.70±39.61 186.12	4.73±4.78 3.13	6.50±6.26 5.47

C_{1H} : 投与終了 1 時間後値, C_{pre} : 投与前値

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

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)^{注)}は、3mg/kg で 3.35 [0.83 ~ 10.46], 6mg/kg で 7.19 [1.27 ~ 21.62] $\mu\text{g/mL}$ (中央値[最小値~最大値])であった。

注) 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

(海外)

第Ⅲ相試験(MTX 併用二重盲検試験) ⁶¹⁾

MTX に効果不十分な関節リウマチ患者に、MTX 併用下(12.5mg/週以上) *で、本剤 3, 10mg/kg を点滴静注により、3 回(初回、2 週後、6 週後)投与した後、4 週及び 8 週間隔で 2 年間投与した。その結果、102 週間の投与期間を通じて蓄積性はなく、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。

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。

<関節リウマチ>

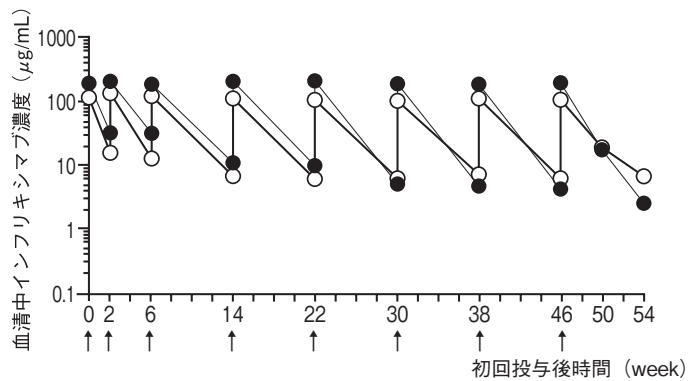
通常、体重 1kg 当たり 3mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1 回の体重 1kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。

※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、増量するときには 16mg/週までである。

<ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

(反復投与：国内)⁶²⁾

網膜ぶどう膜炎を有するベーチェット病患者(シクロスポリンの効果不十分例)にインフリキシマブ 5mg/kg または 10mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 46 週後まで反復投与した時の血清中濃度は投与量の増加に伴って高くなり、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。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) ↑：レミケード投与、○：5mg/kg (n=3~4)、●：10mg/kg (n=3~4)

薬物動態パラメータ		0 週 C _{1H}	2 週 C _{Pre}	6 週 C _{Pre}	30 週 C _{Pre}	54 週	
投与量	5mg/kg (n=3~4)	平均値±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_{1H}：投与終了 1 時間後値, C_{pre}：投与前値 (µg/mL)

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。

<ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

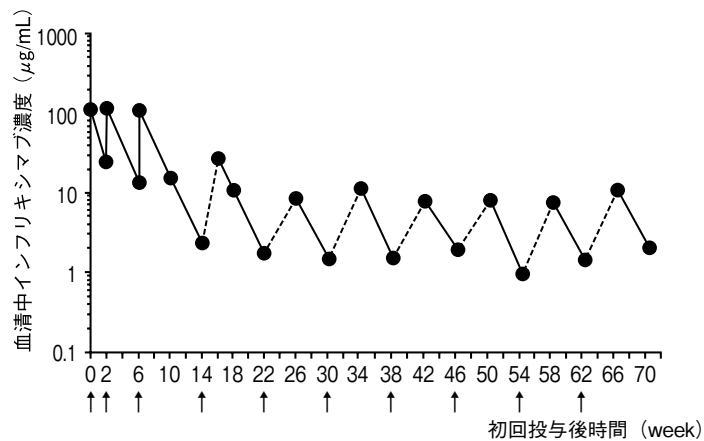
通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。

<乾癬>

(国内)

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 μ g/mL から 2.27 μ 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。

(乾癬効能追加申請時資料：2010 年 1 月)



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

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

C_{1H}: 投与終了 1 時間後値, C_{pre}: 投与前値

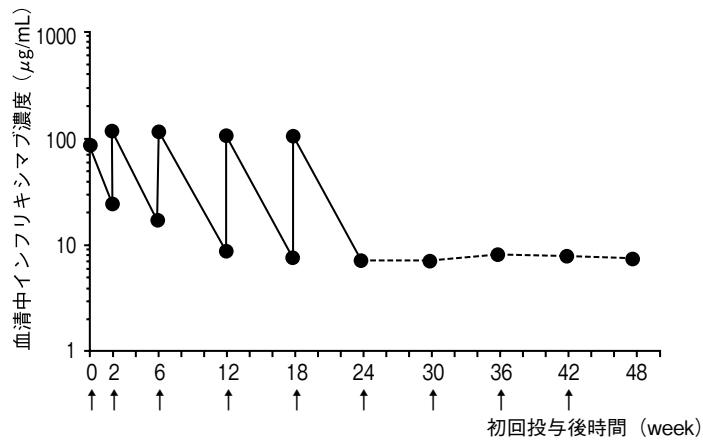
(μ g/mL)

<強直性脊椎炎>

(国内)

既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者にインフリキシマブ 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 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。

(強直性脊椎炎効能追加申請時資料：2010 年 4 月)



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ときの血清中インフリキシマブ濃度推移 (メジアン, n=32 ~ 33) ↑: レミケード投与

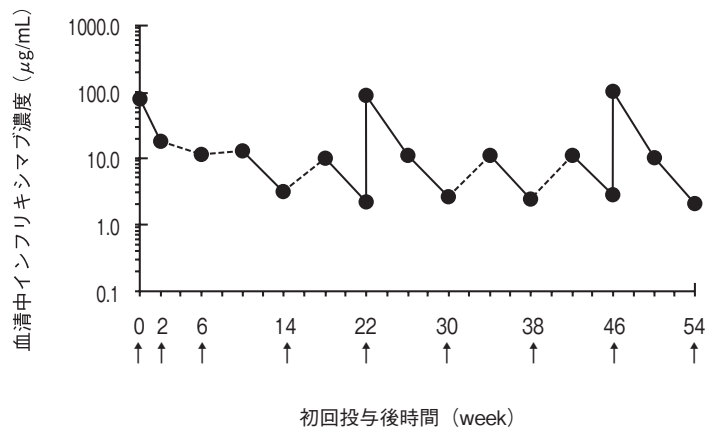
薬物動態パラメータ		0 週 C _{1H}	24 週 C _{Pre}	48 週
投与量	5mg/kg (n=32 ~ 33)	91.76 ± 21.10 86.28	7.40 ± 4.33 7.01	6.96 ± 4.48 7.37

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

<クローン病>

(反復投与: 国内)⁶³⁾

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



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 1 時間後も表示) ↑: レミケード投与

薬物動態パラメータ		0 週 C _{1H}	14 週 C _{Pre}	30 週 C _{Pre}	54 週
投与量	5mg/kg (n=31 ~ 38)	80.4 ± 16.9 78.8	3.1 ± 2.4 3.1	2.6 ± 2.1 2.6	2.0 ± 1.6 2.0

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

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。

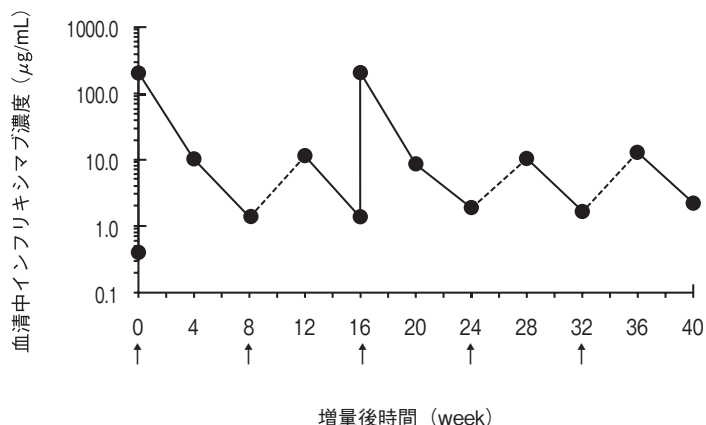
<クローン病>

通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果が減弱した場合には、体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。

* 中等度から重度の活動期にあるクローン病患者が適応となっている。

(反復投与, 増量：国内)

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 μ g/mL であったが、これら患者に 10mg/kg を投与した場合、10mg/kg 投与 8 週後の血清中インフリキシマブ濃度(メジアン)は 1.29 μ 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 ~ 39, 0, 16 週は投与前および投与終了 1 時間後も表示), ↑:レミケード投与

薬物動態パラメータ		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 ~ 39)	1.45 ± 2.67 0.30	199.23 ± 41.71 191.24	3.24 ± 5.10 1.29	3.73 ± 5.85 1.31	4.10 ± 5.58 2.18
	平均値 ± 標準偏差 メジアン					

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

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。

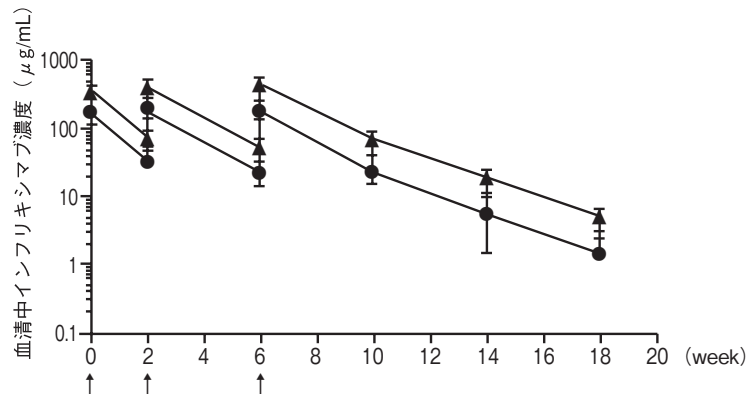
<クローン病>

通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果が減弱した場合には、体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。

(海外)^{64, 65)}

5mg/kg の単回投与では最高血中濃度(C_{max})の中央値は 118 μ g/mL, 分布容積(V_d 値)の中央値は 3.0L, 消失半減期は 9.5 日であった。臨床試験において、患者の性、年齢、体重、肝及び腎機能等の背景別の薬物動態的な差は認められなかった。副腎皮質ホルモン剤を使用した患者では、使用し

ない患者に対して Vd 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 (GOT)、ALT (GPT) 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, ↑: レミケード投与, ●: 5mg/kg (n=28~30), ▲: 10mg/kg (n=29~32))

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 (µg/mL)

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。

<クローン病>

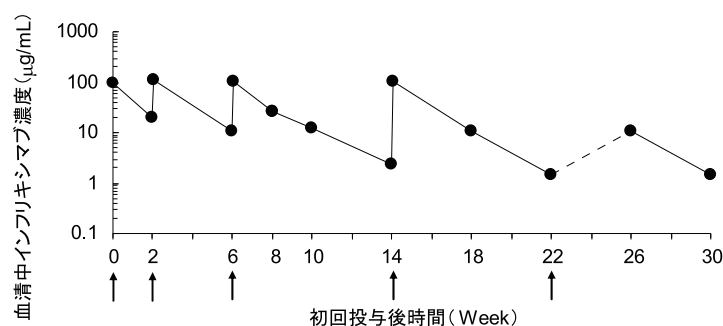
通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果が減弱した場合には、体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。

<潰瘍性大腸炎>

(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に対して、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) ↑: レミケード投与

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

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

(海外)

第Ⅲ相(ACT1)試験

ACT1 試験において既存治療(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に対して, 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, 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。

(4) 中毒域:

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響:

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因:

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

<関節リウマチ>

(国内)

第Ⅱ相試験(MTX 非併用オープンラベル試験)⁶⁶⁾

少なくとも 1 剤以上の DMARD に効果不十分の関節リウマチ患者に対して, 本剤 1mg/kg, 3mg/kg または 5mg/kg を 3 回(初回, 2 週後, 6 週後)投与した時の薬物速度論的パラメータを示す。

薬物速度論的パラメータ	投与量		
	1mg/kg (n=10)	3mg/kg (n=10)	5mg/kg (n=10)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) 初回(0週) 評価患者数 中央値 四分位間領域	10 20.9 19.3-22.8	9 59.5 53.1-62.3	10 91.5 82.1-100.3
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) 2回(2週) 評価患者数 中央値 四分位間領域	10 24.6 19.6-26.3	9 68.5 66.1-71.6	8 114.1 94.4-132.3
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) 3回(6週) 評価患者数 中央値 四分位間領域	7 16.3 9.6-19.5	9 55.1 51.0-63.9	10 93.0 75.5-98.9
C_{pre} ($\mu\text{g/mL}$) 2回(2週) 評価患者数 中央値 四分位間領域	10 3.0 1.8-3.6	10 11.0 8.1-14.3	10 18.2 16.2-20.6
C_{pre} ($\mu\text{g/mL}$) 3回(6週) 評価患者数 中央値 四分位間領域	8 < 0.1 < 0.1-0.3	9 4.8 0.5-9.8	10 2.9 0.3-9.7
C_{10w} ($\mu\text{g/mL}$) 評価患者数 中央値 四分位間領域	7 < 0.1 < 0.1-< 0.1	9 4.9 < 0.1-9.7	10 4.5 < 0.1-12.0
$AUC_{0-14\text{day}}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$) 初回(0週) 評価患者数 中央値 四分位間領域	10 2873 2628-3547	9 8681 8237-9415	10 13628 12950-15610
$t_{1/2}$ (hrs) 初回(0週) 評価患者数 中央値 四分位間領域	10 136.8 100.8-163.2	10 174.0 132.0-208.8	10 171.6 134.4-196.8
$t_{1/2}$ (hrs) 3回(6週) 評価患者数 中央値 四分位間領域	7 26.4 24.0-74.4	9 199.2 45.6-232.8	10 165.6 52.8-259.2

C_{pre} : 投与前の血清中濃度, C_{10w} : 初回投与後 10 週の血清中濃度

<クローン病>

(国内)

活動期のクローン病患者*にインフリキシマブ 5mg/kg を点滴静注により単回投与した時の薬物速度論的パラメータを示す⁶⁷⁾。

薬物速度論的 パラメータ	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	CL (mL/hr)	V_{dss} (mL)	$t_{1/2}$ (hrs)
中央値	95.5	20904	13.1	3875	194
四分位間領域	81.7-108.2	13104-25344	11.2-18.5	2074-4442	139-240

* 中等度から重度の活動期にあるクローン患者が適応となっている。

(n=7)

(1) コンパートメントモデル :

該当資料なし

- (2) 吸収速度定数 :
該当しない
- (3) バイオアベイラビリティ :
該当しない
- (4) 消失速度定数 :
該当資料なし
- (5) クリアランス :
上記表参照 (CL)
- (6) 分布容積 :
上記表参照 (Vdss)
- (7) 血漿蛋白結合率 :
該当資料なし

3. 吸収

該当しない

4. 分布

- (1) 血液—脳関門通過性 :
該当資料なし
一般に抗体は通過しない。
- (2) 血液—胎盤関門通過性 :
該当資料なし
<参考>
抗マウス TNF α モノクローナル抗体を雌マウスに 10mg/kg 及び 40mg/kg の用量で妊娠 6 日目に静脈内投与し, 投与 8 日 (妊娠 14 日) 後に抗マウス TNF α モノクローナル抗体濃度を測定した。その結果, 胎児への移行性は確認されたが, 胎児への毒性は認められなかった⁶⁸⁾。
- (3) 乳汁への移行性 :
該当資料なし
- (4) 髄液への移行性 :
該当資料なし
- (5) その他の組織への移行性 :
該当資料なし

<参考>

ヒト TNF α 遺伝子を導入したトランスジェニックマウス及び同系統野生型マウスに、³⁵S 標識体インフリキシマブを約 10mg/kg (0.8 μ Ci) 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。³⁵S 標識体インフリキシマブの分布はトランスジェニックマウス及び同系統野生型マウスの間で大きな違いは見られなかった⁶⁹⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 :

該当資料なし

<参考>

ヒト TNF α 遺伝子を導入したトランスジェニックマウスに、³⁵S 標識体インフリキシマブを約 10mg/kg (0.8 μ Ci) 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⁷⁰⁾。

インフリキシマブの定常領域はヒト IgG₁ と同一であることから, ヒト IgG₁ と同様の経路で代謝されるものと推測される。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種 :

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比率 :

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ :

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路 :

該当資料なし

<参考>

ヒト TNF α 遺伝子を導入したトランスジェニックマウスに、³⁵S 標識体インフリキシマブを約 10mg/kg (0.8 μ Ci) 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⁷¹⁾。

(2) 排泄率：

該当資料なし(上記の 6. (1)排泄部位を参照)。

(3) 排泄速度：

該当資料なし

7. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

本剤は、マスターセルバンク調製時に米国又はカナダ産を含むウシ胎児血清を、また、製造工程の培養段階で米国産を含むウシの血液由来成分(血清アルブミン、胎児血清、リポプロテイン、アポトランスフェリン)、脾臓及び血液由来成分(蛋白加水分解物)を用いて製造されたものである。ウシ由来成分を製造工程に使用しており、**本剤による伝達性海綿状脳症(TSE)伝播の理論的リスクを完全に否定し得ないので**、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること。〔「重要な基本的注意」の項 14) 参照〕

1. 警告内容とその理由

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。

2) 感染症

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。

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、胸部レントゲン検査及び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。

3) 本剤投与に関連する反応

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様症状(呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等)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。〔「重要な基本的注意」の項 8) 参照〕

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)があわれれることがある。再投与には遅発性過敏症の発現に備え、十分な観察を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項 8) 参照〕

- 4) 脱髄疾患の臨床症状及び／又は画像診断上の悪化が、本剤を含む TNF 抑制作用を有する薬剤であられることがある。脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。
- 5) 関節リウマチ患者では、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。
- 6) ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬(シクロスポリン等)の使用を十分に勘案すること。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。
- 7) 乾癬では、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。
- 8) 強直性脊椎炎では、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。
- 9) クロウン病患者では、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ウン病治療の経験をもつ医師が使用すること。
- 10) 潰瘍性大腸炎患者では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

<解説>

- 1) 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。したがって、治療にあたっては医師及び患者が有用性を考慮されるよう本項目を設定した。

2)

- ① 本剤を含め海外の抗 TNF 作用を有する薬剤の添付文書の警告欄には、致死的なものを含む感染症の発現が盛り込まれている。本剤は、生体内免疫機構において重要な働きをもつ TNF α の作用を抑えることにより治療効果を発揮する薬剤であるため、免疫反応を減弱することが考えられる。また、臨床試験中においても関連性を否定できない重篤な感染症が報告されており、本剤の血中濃度が長期に持続することを考えると十分な期間の観察が必要である。
- ② 結核における肺外病変は、看過すると重大な事態を招く場合もあり、結核は早期に発見し適切な処置を行うことで重篤化を避けられる可能性がある。結核が報告された症例では投与後数ヵ月で発症したものも認められ、なかには死亡例も報告されている。また、陳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、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。また、結核の既感染者には抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。また、ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても投与後活動性結核が認められた報告がある。

3)

- ① 本剤投与中あるいは投与終了後 2 時間以内に発現する副作用を **infusion reaction** という。投与速度の減速あるいは中止し、適切に処置を行うことによりその多くが速やかに回復していた⁷²⁾。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、蕁麻疹等がある。
 - ② 本剤において遅発性過敏症とは、再投与してから 3 日以上経過して発現する過敏症をいう。投与後長期間あけて再投与する場合には、遅発性過敏症の発現に注意する必要がある。
- 4) TNF α 阻害薬と脱髄型疾患との関連性に関しては、抗 TNF α 作用を有する TNF 受容体制剤において実施された多発性硬化症患者に対する臨床試験において、プラセボ群に対して有意に症状が悪化したとの報告がある⁷³⁾。また、脱髄疾患の患者に本剤を投与したところ、症状の悪化がみられたとの報告がある^{74, 75)}。
 - 5) 本剤はメトトレキサート製剤と併用して用いることになっている。そのため、併用薬剤であるメトトレキサート製剤の添付文書の記載などを考慮して本項を設定した。
 - 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既存治療薬(シクロスポリン等)の使用を十分に勘案し、また、感染症など全身的な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のある医師と本剤について十分な知識をもつ内科など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ために本項を設定した。

- 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、乾癬の治療経験を持つ医師と本剤について十分な知識を有する医師が十分な連携をとり使用するために本項を設定した。
- 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)の使用を十分勘案し、強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が治療にあたるように本項を設定した。
- 9) クロウ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、クロウ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。
- 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(原則禁忌を含む)

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 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。〕
- 2) 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 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
- 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。〕
- 5) うっ血性心不全の患者〔症状を悪化させるおそれがある。「その他の注意」の項 2)参照〕

<解説>

- 1) 「警告 2)」の項参照。
- 2) 「警告 2)」の項参照。
- 3) 医療用医薬品の一般的な注意事項として記載した。
本剤は、マウス/ヒト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(可変領域)はマウスモノクローナル抗体由来の蛋白質である。従って、本剤投与によりマウス蛋白に感作され過敏症状が発現する可能性が理論的には否定できない。
- 4) 「警告 4)」の項参照。
- 5) ニューヨーク心臓協会が定めた、心不全の重症度分類(NYHA) III及びIV度のうっ血性心不全患者を対象とした本剤の海外臨床試験において、心不全症状等の悪化による入院や死亡が本剤 10mg/kg 投与群で高いことが認められた。「その他の注意 2)」の項参照。
従って、本剤投与によって心不全症状が悪化する可能性があるため本項を設定した。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

- 1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔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ため、適切な処置と十分な観察が必要である。〕
- 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)〔結核を活動化させるおそれがあるため、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。〕
- 3) 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〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。〕
- 4) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。「重大な副作用」の項参照〕
- 5) 重篤な血液疾患(汎血球減少、再生不良貧血等)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。「重大な副作用」の項参照〕
- 6) 本剤投与経験のある患者〔「警告」の項 3) 参照〕
- 7) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 8) 小児等〔「小児等への投与」の項参照〕

<解説>

- 1) 「警告 2)」の項参照。
- 2) 「警告 2)」の項参照。
- 3) 「警告 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。また、多発性硬化症などでは、家族内発症率が高いとする報告があり、同様に注意する必要がある。

- 4) 本剤投与により間質性肺炎が発現しているため、他の類薬の添付文書も参考にし記載した。
- 5) 本剤投与により重篤な血液疾患(汎血球減少等)が発現しているため、他の類薬の添付文書を参考に記載した。
- 6) 「警告 3)」の項参照。
- 7) 「高齢者への投与」の項参照。
- 8) 「小児等への投与」の項参照。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- 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。
- 2) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診, 胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い, 適宜胸部 CT 検査, インターフェロン γ 応答測定(クオンティフェロン)等を行うことにより, 結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には, 結核の診療経験がある医師に相談すること。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。
 - (1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
 - (2) 結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
 - (3) ツベルクリン反応検査やインターフェロン γ 応答測定(クオンティフェロン)などの検査により, 既感染が強く疑われる患者
 - (4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者また, 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。なお, 結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。
- 3) 本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において, B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は, 肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど, B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。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。
- 4) 間質性肺炎があらわれることがあるので, 本剤を投与した後, 発熱, 咳嗽, 呼吸困難等の症状があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう患者に説明するとともに, このような症状があらわれた場合には胸部レントゲン検査及び胸部 CT 検査等を行い, 副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。主として, メトトレキサート製剤併用時において, 間質性肺炎を発現し致命的な経過をたどった症例が報告されている。
- 5) メトトレキサート製剤と併用する場合, メトトレキサート製剤の添付文書についても熟読し, リスク・ベネフィットを判断した上で本剤を投与すること。
- 6) 本剤治療中は, ワクチン接種を行わないことが望ましい(ワクチン接種に対する応答が不明であり, また, 生ワクチンによる二次感染の可能性が否定できない)。
- 7) 本剤を含む抗 TNF 療法において, 中枢神経系(多発性硬化症, 視神経炎, 横断性脊髄炎等)及び末梢神経系(ギラン・バレー症候群等)の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のあ

る患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、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。

- 8) 本剤投与により **infusion reaction** が発現する可能性があるため、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にしておくこと。また、遅発性過敏症(3日以上経過後)が発現する可能性もあることから、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。
- 9) 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。
- 10) 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〔「薬物動態」の項1参照〕。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者群は、抗体が産生されなかった患者群に比べ、**infusion reaction** の発現が多い傾向にあり、また、本剤の血中濃度の持続が短くなる傾向がみられ、血中濃度が低下した患者では効果の減弱の可能性もある。なお、本剤の臨床試験において、メトトレキサート等の免疫抑制剤の投与を受けていた患者では、本剤に対する抗体の産生率は低かった。
- 11) 本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗dsDNA抗体陽性となった場合は、投与を中止すること(本剤投与により抗dsDNA抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある)。
- 12) 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。
- 13) 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。
- 14) 本剤は、培養工程においてウシ由来成分^(註)を培地に添加している。マスターセルバンクの調製には米国又はカナダ産を含むウシ胎児血清を、製造工程の培養段階における培地成分は、米国農務省の検疫により食用可能とされた健康な米国産を含むウシから採取されたものを用いて製造されたものであり、欧州の公的機関である欧州薬局方委員会(EDQM)の評価に適合することが証明されている。さらに、製造工程での安全対策として、TSE伝播の原因であるプリオン蛋白を除去し得る工程として、脾臓

及び血液由来成分(蛋白加水分解物)に対して限外ろ過処理を培地添加前に実施している。また、培養工程後の精製工程でもアフィニティークロマトグラフィー処理、ウイルス不活化/陽イオン交換カラム処理、ウイルスろ過処理を実施している。なお、これらの各処理で実際にプリオン蛋白を除去し得ることを証明するために、意図的にプリオン蛋白を大量添加し、処理後にプリオン蛋白が除去されていることを、欧州や日本において食品の安全性を判断するために用いられているウエスタンブロット法で測定し、陰性であることを確認している。本剤の投与により TSE がヒトに伝播したとの報告はない。このことから、本剤による TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクは完全に否定し得ないため、その旨を上記の安全性に関する対策とともに患者へ説明することを考慮すること。

注) 血液由来成分(血清アルブミン、胎児血清、リポプロテイン、アポトランスフェリン)、脾臓及び血液由来成分(蛋白加水分解物：分子量 1,000 以下のアミノ酸及びペプチド等に加水分解した成分)

<解説>

- 1) 本剤の血中濃度半減期は、約 8～9.5 日と長く、5mg/kg の場合は少なくとも 8 週から 12 週間血中濃度が持続している。従って、本剤の投与による副作用の発現については、投与直後だけでなく、その後も十分に注意する必要がある。
- 2) 「警告 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、結核について既往歴を含む十分な問診、胸部レントゲン検査やツベルクリン反応検査及び適宜胸部 CT 検査、インターフェロン γ 応答測定(クオンティフェロン)等を行う必要がある。結核の既感染者及び結核感染が疑われる患者には、抗結核薬を投与した上で本剤を投与し、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど結核症の発現には十分注意し、患者には、結核の症状が疑われる場合(持続する咳、発熱等)は速やかに主治医に連絡するように十分な説明を行うこと。
- 3) 本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、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。
- 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(「重大な副作用」の項参照)。なお、主にメトトレキサート製剤併用時に間質性肺炎が発現し致命的な経過をたどった症例が報告されている。
- 5) 併用して用いる場合、メトトレキサート製剤の添付文書についても熟読し、リスク・ベネフィットを判断して投与すること。

- 6) TNF α のワクチン応答に対する機能は十分にわかっておらず、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。
- 7) 抗 TNF 製剤(インフリキシマブ, エタネルセプト, アダリムマブ) 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いることから、脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは投与しない旨注意喚起を行う為本項に記載した。
- 8) 本剤投与による infusion reaction については、過敏反応の治療に用いられる薬物(アドレナリン, 副腎皮質ホルモン剤, 抗ヒスタミン剤またアセトアミノンフェン等)の投与あるいは適切な処置ができるよう気道・静脈の確保, 輸液などの準備を行っておくべきである⁷²⁾。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。
- 9) 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8】～【表10】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8】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。
- 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9】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。
- 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10】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8】クローン病全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

クローン病全試験* ^a	プラセボ投与例			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	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	4094	2	0.65
b.非黒色腫性皮膚癌	96	1	NA	4085	8	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	96	1	0.19	4055	19	13.85
悪性腫瘍計(a + c) * ^b	96	1	0.20	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

【表 9】関節リウマチ全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

関節リウマチ全試験 ^{*a}	プラセボ投与例			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	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	6391	9	1.79
b.非黒色腫性皮膚癌	1611	6	NA	6357	24	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	1604	10	13.16	6343	41	50.80
悪性腫瘍計(a + c) ^{*b}	1604	10	13.61	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

【表 10】全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

全試験 ^{*a}	プラセボ投与例			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	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	17852	14	4.13
b.非黒色腫性皮膚癌	2887	12	NA	17721	67	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	2877	14	18.75	17720	92	101.30
悪性腫瘍計(a + c) ^{*b}	2877	15	19.46	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

一方、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^{76,77)}、罹病期間と悪性リンパ腫発現率が相関している⁷⁸⁾、また、免疫抑制剤の使用症例は悪性腫瘍の発現率が高い^{79~83)}などの報告がある。また、クローン病において、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫の発現率は、非罹患患者と比較しそれぞれ4.69倍、2.22倍の高い発現率であることが報告されている⁸⁴⁾。これらは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。

また、2009年8月4日に米国食品医薬品局(FDA)は、抗TNF製剤による治療を受けた小児及び若年成人におけるリンパ腫等の悪性腫瘍のリスク上昇について注意喚起を求めるように発表した。本剤を含む抗TNF製剤を小児及び若年成人に使用後に悪性腫瘍が発症した48例を解析した結果、約半数がホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫を含むリンパ腫であった。また、他の悪性腫瘍として白血病、黒色腫、固形臓器癌があり、小児において発症がまれである平滑筋肉腫、肝腫瘍や腎細胞癌なども含まれていた。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している⁸⁵⁾。

なお、基礎検討において、本剤はモノクローナル抗体であり、物質そのものとして発癌が懸念されるものではなく、実際Ames試験、小核試験、染色体

異常試験等の変異原性試験で変異原性は認められていない。また、インフリキシマブは実験動物の TNF α と交差反応性がないことから、TNF α の作用を抑制することによる長期的な影響を評価できないため、がん原性試験は実施していない。しかし、極端に TNF α の作用が抑制されているモデルである TNF α 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⁸⁶⁾。

以上、本剤の物性や作用機序及び変異原性試験等の結果から、細胞の腫瘍化へ直接関与する作用はないものと考えられるが、TNF α 作用の抑制が腫瘍免疫等へ及ぼす影響は不明な点もあり、関連性を完全に否定することはできないため、本剤投与に際して十分な注意が払われるべきである。

- 10) 関節リウマチを対象とした海外の臨床試験において、本剤に対する抗体が陽性であった症例及び陽性以外の症例(陰性症例、血中に本剤が残存したため評価が出来なかった症例、及び未測定症例)の Infusion Reaction の発現率はそれぞれ 42.5% (37/87)、18.8% (88/468)と、本剤に対する抗体が認められた患者群で Infusion Reaction の発現が多い傾向にあった。関節リウマチを対象とした海外の臨床試験において、本剤に対する抗体陽性例はメトトレキサート製剤非併用例では、33.3% (12/36 例)、併用例では 12.5% (3/24 例)であり、メトトレキサート製剤併用例の方が低くなる傾向が認められた。
- 11) 海外において本剤を含めた抗 TNF α 療法により、自己免疫抗体が陽性化し、ループス様症候群の発現が報告されている。海外の臨床試験において、クローン病 1,085 例中 3 例(0.3%)、関節リウマチ 2,363 例中 5 例(0.2%)、乾癬 1,564 例中 7 例(0.4%)、強直性脊椎炎 275 例中 4 例(1.5%)、潰瘍性大腸炎 493 例中 2 例(0.4%)にループスエリテマトーデス症候群が認められている。国内の臨床試験において、クローン病 122 例中 1 例(0.8%)にループス様症候群が認められているが、関節リウマチ、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、乾癬、強直性脊椎炎、潰瘍性大腸炎の臨床試験においては、ループス様症候群は認められていない。
- 12) 本剤を含む抗 TNF α 製剤の投与により乾癬以外の患者でも乾癬症状の出現が認められたという症例報告⁸⁷⁾があることから、本剤を投与した患者において、乾癬が悪化又は新規発現する可能性について記載した。重症の場合には適切な治療を行い、本剤投与の中止を考慮すること。
- 13) 「V. 治療に関する項目」の「1. 効能又は効果<効能・効果に関連する使用上の注意>」参照
- 14) 本剤投与により伝達性海綿状脳症(TSE)がヒトに伝播したとの報告はないが、理論的にはプリオン蛋白の存在する可能性を完全に否定することはできないことから、注意喚起するために本項を設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない(現段階では定められていない)

(2) 併用注意とその理由：

該当しない(現段階では定められていない)

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

<承認時までの試験>

国内で実施された関節リウマチ、クローン病、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、乾癬、強直性脊椎炎及び潰瘍性大腸炎を含む臨床試験で、本剤が投与された1,004例中、副作用が報告されたのは876例(87.3%)であり、その主なものは咽喉頭炎(23.4%)、発熱(10.7%)、発疹(9.0%)、頭痛(5.1%)、血圧上昇(5.0%)等であった。また、主な臨床検査値異常変動はALT(GPT)増加(9.6%)、AST(GOT)増加(7.4%)、LDH増加(6.7%)、血尿(尿潜血)(5.7%)、白血球数増加(5.4%)、尿沈渣(5.3%)、 γ -GTP増加(5.2%)等であった。また、海外で実施された関節リウマチ、クローン病、乾癬、強直性脊椎炎及び潰瘍性大腸炎を含む臨床試験で、本剤が投与された5,780例中、副作用が報告されたのは3,128例(54.1%)であり、その主なものは、頭痛(9.2%)、気道感染(9.1%)、発疹(5.6%)、悪心(5.6%)等であった。(クローン病用法・用量追加時)

<承認後の調査>

関節リウマチを対象とした使用成績調査において、7,522例中1,850例(24.6%)に副作用が報告された。主なものは発熱(3.6%)、発疹(2.5%)、頭痛(2.5%)、ほてり(1.7%)、肺炎(1.6%)等であった。(関節リウマチ再審査終了時)

(2) 重大な副作用と初期症状：

- 1) **感染症**(頻度不明^{注1)})：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)、骨髄炎等の感染症(日和見感染症を含む)があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。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。
- 2) **結核**(頻度不明^{注1)})：本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性があるため、結核の既感染者には、本剤投与後、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的(投与開始後2ヵ月間は可能

な限り1ヵ月に1回、以降は適宜必要に応じて)を行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。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。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。

- 3) **重篤な infusion reaction** (頻度不明^{注1)}) : ショック, アナフィラキシー様症状(呼吸困難, 気管支痙攣, 血圧上昇, 血圧低下, 血管浮腫, チアノーゼ, 低酸素症, 発熱, 蕁麻疹等の重篤な副作用)があらわれることがある。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。また, 本剤投与の際には, infusion reaction の発現に備えて適切な薬剤治療(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)や緊急処置が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。
- 4) **脱髄疾患** (頻度不明^{注1)}) : 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) があらわれることがある。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。
- 5) **間質性肺炎** (頻度不明^{注1)}) : 間質性肺炎があらわれることがあるので, 発熱, 咳嗽, 呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し, 異常が認められた場合には, 速やかに胸部レントゲン検査, 胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し, 本剤及びメトトレキサート製剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断(β -D グルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお, 間質性肺炎の既往歴のある患者には, 定期的に関診を行うなど, 注意すること。[「重要な基本的注意」の項 4) 参照]
- 6) **肝機能障害** (頻度不明^{注1)}) : AST(GOT), ALT(GPT), γ -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, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 7) **遅発性過敏症** (頻度不明^{注1)}) : 遅発性過敏症 (3 日以上経過後) が発現する可能性もあることから, 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。
- 8) **抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群** (頻度不明^{注1)}) : 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。
- 9) **重篤な血液障害** (頻度不明^{注1)}) : 汎血球減少, 血小板減少, 白血球減少, 顆粒球減少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し, 適切な処置を行うこと。

注 1) 海外の市販後における自発報告等の頻度の算出できない副作用については, 頻度不明とした。

<解説>

- 1) 本剤は、生体内免疫機構において重要な働きをもつ $\text{TNF}\alpha$ 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、ベーチェット病等の慢性炎症性疾患、クローン病、乾癬、強直性脊椎炎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する可能性が考えられる。本剤との関連性が否定できない感染症として、敗血症、肺炎、真菌感染症、脳炎、髄膜炎、骨髄炎等の症例報告がある。
- 2) 「警告 2)」の項参照。
- 3) 「警告 3)」の項参照。
- 4) 「本剤を含む抗 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、時に頭痛、発熱、感冒様症状、悪心・嘔吐などが約 10%の症例にみられる。初発症状は脱髄病巣の部位により多彩であり、感覚障害(37%)、視神経炎(36%)、脱力(35%)、錯感覚(24%)、複視(15%)、小脳失調症(11%)の他、回転性めまい、突発性発作、膀胱障害等がみられる。四肢のしびれは一側性のことも両側性のこともあるが初期の多発性硬化症の 50%以上にみられる。脊髄が障害されると両下肢の痙性対麻痺や失調性対麻痺をきたす。頸髄が障害された場合には、頸部を他動的に前屈させると肩から背中にかけて脊柱に沿って下方へ放散する電気ショック様の痛みが走るいわゆるレルミット徴候がみられる^{a)}。

② 視神経炎

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

③ 横断性脊髄炎

激しい頸部痛あるいは背部痛で始まる。急性横断性脊髄炎では遅くとも 48 時間以内に病像は完成する。そのため病初期には脊髄ショックとなり、弛緩性対麻痺(胸髄病変)あるいは弛緩性四肢麻痺(頸髄病変)、病変部以下の全知覚消失および深部反射消失、膀胱直腸障

害,他の自律神経障害などを呈する。その後,徐々に痙性麻痺に変化する^り。

④ ギラン・バレー症候群

両下肢の筋力低下で初発し,上行することが多い。遠位筋のみでなく近位筋の筋力低下もみられる。また,上肢が初発の例もある。多くは両側対称性に筋力低下が出現するが,多少の左右差がみられることもある。感覚障害は手袋靴下型を呈するが運動障害に比して軽度のことが多く,ほとんど感覚障害がみられないこともある。腱反射は低下ないし消失するが例外もある。顔面神経麻痺,眼球運動障害,球麻痺などの脳神経症状で発症する例もある。

ごくまれではあるが,インフリキシマブ投与後にギラン・バレー症候群あるいはフィッシャー症候群^{注)}を誘発することが報告されており,報告例での発症年齢は34～84歳と幅広く,インフリキシマブの初回投与から発症までの平均期間は約4ヵ月(1.5ヵ月～2年),投与回数は2～12回の報告がある。症状は,進行性の四肢筋の脱力,呼吸筋麻痺を呈するものから,運動失調などのフィッシャー症候群を呈する患者まで様々である。電気生理学的には,急性脱髄性の末梢神経障害パターンを呈することが多いが,軸索型多発ニューロパチー型を呈するものもある。症例によっては投与再開で症状の再燃をみることもある。治療には多くの症例で,免疫グロブリン静注療法や人工呼吸器管理など,通常のギラン・バレー症候群の治療が施行され,2週～数ヵ月で部分回復した例が多い^り。

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。

- 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,速やかに薬剤を中止し,胸部レントゲン検査,胸部CT検査及び血液ガス検査を行うこと。
- 6) AST(GOT), ALT(GPT), γ -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,観察を十分に行い,異常が認められた場合には投与を中止し,適切な処置を行うこと。
- 7) 「警告3)」の項参照。
- 8) 「重要な基本的注意9)」の項参照。
- 9) 重篤な血液障害として,汎血球減少,血小板減少,白血球減少,顆粒球減少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し,適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用：

副作用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。

種類 \ 頻度	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
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), ニューロパシー ^{注2)}	てんかん発作, 多発性神経障害
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	特発性血小板減少性紫斑病, 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	
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	扁桃炎, 発声障害, 咽喉絞扼感, 鼻出血, 胸膜炎, 胸水, 喘息, 気管支痙攣, 胸部 X 線(CT)異常, PaO ₂ 低下, KL-6 増加	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), 尿沈渣	尿路感染, 尿中ブドウ糖陽性, 尿中蛋白陽性, BUN 増加	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, 尿中ウロビリリン陽性, 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	

種類 \ 頻度	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満	頻度不明 ¹⁾
消化器		口内炎	口腔内潰瘍形成, 歯痛, 口唇炎, 口腔内痛, 齦歯, 唾液腺炎, 口渇, 歯周病, 舌炎	
皮膚	発疹(膿疱性皮膚疹, 斑状皮膚疹, 斑状丘疹状皮膚疹, 小水疱性皮膚疹, そう痒性皮膚疹, 湿疹, 紅斑性皮膚疹, 頭部粗糠疹, 丘疹, 血管炎性皮膚疹)	白癬, 皮膚炎(脂漏性皮膚炎, 水疱性皮膚炎, 乾癬様皮膚炎), 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, 皮膚小結節, 多毛症, アトピー性皮膚炎	
投与部位			注射部位反応(注射部位疼痛, 注射部位炎症, 注射部位腫脹, 注射部位出血, 注射部位そう痒感)	
眼			眼内炎, 涙器障害, 角膜炎, 眼瞼炎, 視覚障害, 眼痛, 眼球乾燥, 羞明, 強膜炎, 緑内障, 眼圧上昇, 眼脂, 結膜炎, 結膜充血, 視野欠損, 網膜静脈閉塞	
耳			耳痛, 回転性めまい, 耳鳴, 耳不快感(耳閉感), 耳感染(外耳炎, 中耳炎, 迷路炎)	
筋・骨格系		関節炎, 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, CPK 増加, 筋骨格痛	
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, 蜂巣炎	免疫グロブリン増加, 爪周囲炎, 化膿, サイトメガロウイルス抗原陽性, 食道カンジダ症, 非結核性マイコバクテリア感染(非結核性抗酸菌症) ^{注2)} , クリプトコッカス症 ^{注2)}	ニューモシステリス症, サルモネラ症
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)	臆感染, 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, 子宮平滑筋種, リビドー減退	

副作用の頻度は承認時までの臨床試験に基づき算出した。

注 1) 海外の市販後における自発報告等の頻度の算出できない副作用については、頻度不明とした。

注 2) 承認時までに認められなかった副作用については、承認後の調査結果に基づき頻度を算出した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

承認時までの国内臨床試験における副作用

副作用		対象	クローン病	関節 リウマチ	ベーチェット病による 難治性網膜ぶどう膜炎	乾癬	強直性 脊椎炎	潰瘍性 大腸炎	全試験
発現率 (発現例数)			82.6% (138/167)	89.1% (500/561)	100% (25/25)	94.7% (108/114)	87.9% (29/33)	73.1% (76/104)	87.3% (876/1,004)
精神・ 神経系	頭痛		15(9.0)	26(4.6)	3(12.0)	3(2.6)	1(3.0)	3(2.9)	51(5.1)
	浮動性めまい		3(1.8)	11(2.0)	2(8.0)	2(1.8)			18(1.8)
	感覚鈍麻		2(1.2)	5(0.9)	1(4.0)	3(2.6)			11(1.1)
	傾眠(眠気)		5(3.0)	2(0.4)					7(0.7)
	異常感覚		1(0.6)	3(0.5)	1(4.0)				5(0.5)
	頭部不快感		1(0.6)	2(0.4)					3(0.3)
	体位性めまい		1(0.6)		1(4.0)	1(0.9)			3(0.3)
	不眠症							2(1.9)	2(0.2)
	振戦					1(0.9)			1(0.1)
	嗅覚錯誤			1(0.2)					1(0.1)
	神経過敏			1(0.2)					1(0.1)
	慢性炎症性脱髄性多 発根ニューロパチー		1(0.6)						1(0.1)
	血液	白血球数増加		7(4.2)	42(7.5)	3(12.0)	1(0.9)	1(3.0)	
リンパ球数減少			2(1.2)	24(4.3)	1(4.0)				27(2.7)
白血球数減少			7(4.2)	16(2.9)	1(4.0)			2(1.9)	26(2.6)
血小板数増加			3(1.8)	16(2.9)	1(4.0)				20(2.0)
カリウム減少			4(2.4)	8(1.4)	2(8.0)				14(1.4)
貧血			8(4.8)	4(0.7)				2(1.9)	14(1.4)
血小板数減少			2(1.2)	8(1.4)	1(4.0)				11(1.1)
好中球数減少				8(1.4)	2(8.0)				10(1.0)
好酸球数増加			2(1.2)	3(0.5)	4(16.0)				9(0.9)
単球数増加			4(2.4)	3(0.5)	2(8.0)				9(0.9)
リンパ球数増加			1(0.6)	6(1.1)	1(4.0)				8(0.8)
好中球数増加			1(0.6)	6(1.1)	1(4.0)				8(0.8)
リンパ球形態異常(異形リンパ球)			1(0.6)	4(0.7)			1(3.0)		6(0.6)
リンパ節症			3(1.8)	2(0.4)		1(0.9)			6(0.6)
カリウム増加			2(1.2)	2(0.4)	1(4.0)				5(0.5)
CRP 増加				4(0.7)	1(4.0)				5(0.5)
後骨髄球数増加			1(0.6)	3(0.5)					4(0.4)
尿酸増加				4(0.7)					4(0.4)
単球数減少				4(0.7)					4(0.4)
好酸球数減少				3(0.5)					3(0.3)
総蛋白減少			1(0.6)	2(0.4)					3(0.3)
総蛋白増加				3(0.5)					3(0.3)
アルブミン減少			1(0.6)	2(0.4)					3(0.3)
骨髄球数増加			1(0.6)	1(0.2)					2(0.2)
アミラーゼ増加			1(0.6)	1(0.2)					2(0.2)
ヘマトクリット減少				1(0.2)				1(1.0)	2(0.2)
クロール減少				1(0.2)	1(4.0)				2(0.2)
ナトリウム減少			1(0.2)	1(4.0)				2(0.2)	
血沈亢進			1(0.2)	1(4.0)				2(0.2)	
リンパ節炎				1(4.0)				1(0.1)	

副作用		対象	クローン病	関節 リウマチ	ベーチェット病による 難治性網膜ぶどう膜炎	乾癬	強直性 脊椎炎	潰瘍性 大腸炎	全試験
血液	脾腫		1(0.6)						1(0.1)
	汎血球減少症		1(0.6)						1(0.1)
循環器	血圧上昇		3(1.8)	37(6.6)	4(16.0)	6(5.3)			50(5.0)
	血圧低下		12(7.2)	14(2.5)	4(16.0)		1(3.0)		31(3.1)
	ほてり		3(1.8)	13(2.3)		2(1.8)		1(1.0)	19(1.9)
	動悸			10(1.8)	1(4.0)	1(0.9)		1(1.0)	13(1.3)
	潮紅			9(1.6)				1(1.0)	10(1.0)
	心拍数増加			4(0.7)					4(0.4)
	徐脈		1(0.6)	1(0.2)				1(1.0)	3(0.3)
	高血圧					2(1.8)		1(1.0)	3(0.3)
	不整脈			1(0.2)		1(0.9)			2(0.2)
	頻脈			1(0.2)				1(1.0)	2(0.2)
呼吸器	咽喉頭炎		45(26.9)	133(23.7)	6(24.0)	36(31.6)	9(27.3)	6(5.8)	235(23.4)
	気道感染		3(1.8)	35(6.2)	2(8.0)	3(2.6)		2(1.9)	45(4.5)
	咳嗽		6(3.6)	31(5.5)	3(12.0)	1(0.9)		3(2.9)	44(4.4)
	鼻炎		6(3.6)	14(2.5)	2(8.0)			1(1.0)	23(2.3)
	気管支炎		1(0.6)	18(3.2)	2(8.0)	1(0.9)			22(2.2)
	肺炎		2(1.2)	15(2.7)		1(0.9)	1(3.0)		19(1.9)
	呼吸困難		3(1.8)	7(1.2)	1(4.0)	1(0.9)			12(1.2)
	副鼻腔炎			8(1.4)	1(4.0)	1(0.9)	1(3.0)		11(1.1)
	胸部 X 線(CT)異常		1(0.6)	7(1.2)		2(1.8)			10(1.0)
	細菌性肺炎			7(1.2)		1(0.9)	1(3.0)		9(0.9)
	KL-6 増加			7(1.2)					7(0.7)
	扁桃炎		2(1.2)	3(0.5)		2(1.8)			7(0.7)
	間質性肺疾患			3(0.5)				1(1.0)	4(0.4)
	胸水			3(0.5)					3(0.3)
	ニューモシスティスジロヴェン肺炎			2(0.4)					2(0.2)
	レジオネラ菌性肺炎			2(0.4)					2(0.2)
	発声障害			2(0.4)					2(0.2)
	PaO ₂ 低下			2(0.4)					2(0.2)
	胸膜炎			1(0.2)				1(1.0)	2(0.2)
	鼻出血		1(0.6)						1(0.1)
喘息					1(0.9)			1(0.1)	
上気道の炎症		1(0.6)						1(0.1)	
肝臓	ALT(GPT)増加		16(9.6)	69(12.3)	4(16.0)	4(3.5)	3(9.1)		96(9.6)
	AST(GOT)増加		13(7.8)	53(9.4)	4(16.0)	4(3.5)			74(7.4)
	LDH 増加		6(3.6)	55(9.8)	5(20.0)			1(1.0)	67(6.7)
	γ-GTP 増加		6(3.6)	37(6.6)	1(4.0)	7(6.1)		1(1.0)	52(5.2)
	ALP 増加		9(5.4)	30(5.3)	3(12.0)	4(3.5)		2(1.9)	48(4.8)
	肝細胞障害(肝機能異常)		2(1.2)	25(4.5)	1(4.0)	10(8.8)	4(12.1)	3(2.9)	45(4.5)
	高ビリルビン血症		1(0.6)	5(0.9)		1(0.9)	1(3.0)		8(0.8)
	脂肪肝		1(0.6)	3(0.5)	1(4.0)	1(0.9)			6(0.6)
	胆嚢炎		1(0.6)						1(0.1)
泌尿器	血尿(尿潜血)		11(6.6)	37(6.6)	3(12.0)	5(4.4)	1(3.0)		57(5.7)
	尿沈渣			50(8.9)	3(12.0)				53(5.5)
	尿中蛋白陽性		10(6.0)	22(3.9)	5(20.0)	1(0.9)	1(3.0)	2(1.9)	41(4.1)

副作用		対象	クローン病	関節 リウマチ	ベーチェット病による 難治性網膜ぶどう膜炎	乾癬	強直性 脊椎炎	潰瘍性 大腸炎	全試験
泌尿器	BUN 増加			23(4.1)	1(4.0)				24(2.4)
	尿中ブドウ糖陽性	2(1.2)		9(1.6)				1(1.0)	12(1.2)
	尿路感染			9(1.6)					9(0.9)
	クレアチニン増加	2(1.2)		6(1.1)	1(4.0)				9(0.9)
	尿中ウロビリリン陽性	1(0.6)		8(1.4)					9(0.9)
	膀胱炎			7(1.2)	1(4.0)			1(1.0)	9(0.9)
	頻尿	1(0.6)		5(0.9)				1(1.0)	7(0.7)
	尿中白血球陽性	1(0.6)		1(0.2)	1(4.0)				3(0.3)
	排尿困難			1(0.2)	1(4.0)				2(0.2)
	腎盂腎炎			1(0.2)					1(0.1)
	腎腫瘍	1(0.6)							1(0.1)
消化器	下痢	4(2.4)		16(2.9)	3(12.0)	2(1.8)			25(2.5)
	悪心	4(2.4)		9(1.6)	2(8.0)		1(3.0)	3(2.9)	19(1.9)
	胃腸炎	1(0.6)		12(2.1)		2(1.8)	2(6.1)	1(1.0)	18(1.8)
	嘔吐	4(2.4)		5(0.9)	2(8.0)	1(0.9)		1(1.0)	13(1.3)
	便秘	1(0.6)		5(0.9)	1(4.0)	3(2.6)	1(3.0)	1(1.0)	12(1.2)
	腹痛	5(3.0)		3(0.5)		1(0.9)			9(0.9)
	胃不快感			6(1.1)	2(8.0)				8(0.8)
	腹部膨満	4(2.4)		1(0.2)				1(1.0)	6(0.6)
	上腹部痛			4(0.7)					4(0.4)
	腸炎			2(0.4)				2(1.9)	4(0.4)
	胃炎			4(0.7)					4(0.4)
	胃潰瘍			2(0.4)		1(0.9)			3(0.3)
	腹部不快感			1(0.2)		1(0.9)			2(0.2)
	逆流性食道炎			2(0.4)					2(0.2)
	胃ポリープ			2(0.4)					2(0.2)
	腹膜炎			2(0.4)					2(0.2)
	腸管狭窄							1(1.0)	1(0.1)
	痔核							1(1.0)	1(0.1)
	嚥下障害					1(0.9)			1(0.1)
	クローン病	1(0.6)							1(0.1)
	口内炎	1(0.6)		15(2.7)				2(1.9)	18(1.8)
	歯周病	3(1.8)		3(0.5)	2(8.0)	1(0.9)			9(0.9)
	齲歯			1(0.2)		1(0.9)	1(3.0)	1(1.0)	4(0.4)
	歯痛	1(0.6)		2(0.4)					3(0.3)
	口渇	1(0.6)		2(0.4)					3(0.3)
	口唇炎			2(0.4)		1(0.9)			3(0.3)
	舌炎					2(1.8)			2(0.2)
	口腔内潰瘍形成			1(0.2)					1(0.1)
	口腔内痛							1(1.0)	1(0.1)
	歯周炎	1(0.6)							1(0.1)
皮膚	発疹	5(3.0)		56(10.0)	10(40.0)	8(7.0)	3(9.1)	8(7.7)	90(9.0)
	そう痒症	4(2.4)		24(4.3)		3(2.6)		3(2.9)	34(3.4)
	蕁麻疹	3(1.8)		19(3.4)	1(4.0)	6(5.3)	1(3.0)	2(1.9)	32(3.2)
	白癬	1(0.6)		17(3.0)		4(3.5)	1(3.0)		23(2.3)
	紅斑(発赤)	4(2.4)		14(2.5)		2(1.8)		1(1.0)	21(2.1)

副作用		対象	クローン病	関節 リウマチ	ベーチェット病による 難治性網膜ぶどう膜炎	乾癬	強直性 脊椎炎	潰瘍性 大腸炎	全試験
皮膚	皮膚炎		3(1.8)	5(0.9)	1(4.0)	2(1.8)	1(3.0)	1(1.0)	13(1.3)
	毛包炎		3(1.8)	6(1.1)		1(0.9)	1(3.0)		11(1.1)
	ざ瘡		3(1.8)	4(0.7)		3(2.6)			10(1.0)
	麦粒腫			2(0.4)		4(3.5)			6(0.6)
	多汗症		2(1.2)	1(0.2)				1(1.0)	4(0.4)
	アトピー性皮膚炎		1(0.6)					2(1.9)	3(0.3)
	脱毛症		1(0.6)	1(0.2)		1(0.9)			3(0.3)
	皮膚嚢腫		1(0.6)	1(0.2)					2(0.2)
	皮膚剥脱		2(1.2)						2(0.2)
	皮膚小結節					1(0.9)		1(1.0)	2(0.2)
	湿疹		2(1.2)						2(0.2)
	皮膚乾燥		1(0.6)						1(0.1)
	乾癬						1(3.0)		1(0.1)
	眼	結膜炎		1(0.6)	6(1.1)		1(0.9)		1(1.0)
眼圧上昇					2(8.0)				2(0.2)
眼脂				2(0.4)					2(0.2)
結膜充血				1(0.2)				1(1.0)	2(0.2)
視野欠損				1(0.2)		1(0.9)			2(0.2)
網膜静脈閉塞				1(0.2)				1(1.0)	2(0.2)
視覚障害				1(0.2)					1(0.1)
角膜炎				1(0.2)					1(0.1)
眼瞼炎					1(4.0)				1(0.1)
耳	回転性めまい			5(0.9)					5(0.5)
	耳感染		1(0.6)	3(0.5)		1(0.9)			5(0.5)
	耳鳴					1(0.9)		1(1.0)	2(0.2)
	耳不快感(耳閉感)			2(0.4)					2(0.2)
筋・ 骨格系	関節痛		5(3.0)	1(0.2)	3(12.0)	4(3.5)		1(1.0)	14(1.4)
	筋痛		4(2.4)	1(0.2)	1(4.0)			1(1.0)	7(0.7)
	CPK 増加		1(0.6)	2(0.4)	2(8.0)				5(0.5)
	筋骨格硬直			1(0.2)	2(8.0)	1(0.9)			4(0.4)
	頸部痛		2(1.2)	1(0.2)					3(0.3)
	背部痛		1(0.6)		1(4.0)	1(0.9)			3(0.3)
	関節炎		1(0.6)			1(0.9)			2(0.2)
	ループス様症候群		1(0.6)						1(0.1)
	筋骨格痛		1(0.6)						1(0.1)
抵抗 機構	自己抗体陽性		82(49.1)	316(56.3)	18(72.0)	96(84.2)	16(48.5)	54(51.9)	582(58.0)
	ウイルス感染		6(3.6)	25(4.5)		11(9.6)	1(3.0)	1(1.0)	44(4.4)
	蜂巣炎		1(0.6)	6(1.1)		3(2.6)	1(3.0)		11(1.1)
	爪周囲炎			5(0.9)					5(0.5)
	口腔カンジダ症			2(0.4)				1(1.0)	3(0.3)
	サイトメガロウイルス抗原陽性		1(0.6)					2(1.9)	3(0.3)
	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌検査陽性		2(1.2)						2(0.2)
	食道カンジダ症					2(1.8)			2(0.2)
	癩風			2(0.4)					2(0.2)
	膿瘍			2(0.4)					2(0.2)
化膿			1(0.2)		1(0.9)			2(0.2)	

副作用		対象	クローン病	関節 リウマチ	ベーチェット病による 難治性網膜ぶどう膜炎	乾癬	強直性 脊椎炎	潰瘍性 大腸炎	全試験
抵抗 機構	免疫グロブリン増加				1(4.0)				1(0.1)
	カンジダ症					1(0.9)			1(0.1)
	外陰部腔カンジダ症	1(0.6)							1(0.1)
	感染			1(0.2)					1(0.1)
	真菌感染			1(0.2)					1(0.1)
	敗血症			1(0.2)					1(0.1)
	インフルエンザ	1(0.6)							1(0.1)
痔瘻感染	1(0.6)							1(0.1)	
代謝	高コレステロール血症			28(5.0)	1(4.0)	3(2.6)	2(6.1)		34(3.4)
	高血糖	1(0.6)		3(0.5)	1(4.0)				5(0.5)
	糖尿病			2(0.4)		3(2.6)			5(0.5)
	トリグリセリド増加	2(1.2)		1(0.2)					3(0.3)
	抗利尿ホルモン不適合分泌			1(0.2)	1(4.0)				2(0.2)
コレステロール減少	1(0.6)		1(0.2)					2(0.2)	
その他	発熱	23(13.8)	60(10.7)		8(32.0)	8(7.0)	3(9.1)	5(4.8)	107(10.7)
	倦怠感	5(3.0)	6(1.1)		4(16.0)	4(3.5)			19(1.9)
	浮腫	2(1.2)	8(1.4)			4(3.5)	1(3.0)	1(1.0)	16(1.6)
	熱感	2(1.2)	9(1.6)			3(2.6)		1(1.0)	15(1.5)
	悪寒	3(1.8)	6(1.1)		2(8.0)	1(0.9)			12(1.2)
	胸痛	1(0.6)	5(0.9)		1(4.0)			1(1.0)	8(0.8)
	皮膚乳頭腫	1(0.6)	1(0.2)		1(4.0)	3(2.6)		1(1.0)	7(0.7)
	胸部不快感	1(0.6)	4(0.7)		1(4.0)				6(0.6)
	過敏症		4(0.7)			2(1.8)			6(0.6)
	アナフィラキシー様反応	1(0.6)	1(0.2)			2(1.8)		2(1.9)	6(0.6)
	不快感		1(0.2)		2(8.0)				3(0.3)
	4型過敏症					1(0.9)		1(1.0)	2(0.2)
	チアノーゼ		2(0.4)						2(0.2)
	食欲不振		2(0.4)						2(0.2)
	子宮平滑筋腫		2(0.4)						2(0.2)
	体重増加		1(0.2)			1(0.9)			2(0.2)
	食欲亢進							1(1.0)	1(0.1)
	疲労	1(0.6)							1(0.1)
	疼痛	1(0.6)							1(0.1)
	勃起不全	1(0.6)							1(0.1)
亀頭包皮炎	1(0.6)							1(0.1)	
血清病		1(0.2)						1(0.1)	
上肢骨折	1(0.6)							1(0.1)	

承認後の関節リウマチを対象とした使用成績調査における副作用

項目	例数* (%)
総症例数	7,522
副作用発現例数	1,850 (24.59)
血液およびリンパ系障害	9 (0.12)
リンパ節症	3 (0.04)
汎血球減少症	3 (0.04)
心臓障害	34 (0.45)
動悸	12 (0.16)
頻脈	9 (0.12)
心室性期外収縮	5 (0.07)
耳および迷路障害	6 (0.08)
眼障害	8 (0.11)
胃腸障害	153 (2.03)
腹痛	8 (0.11)
上腹部痛	4 (0.05)
下痢	21 (0.28)
腸炎	7 (0.09)
悪心	77 (1.02)
口内炎	10 (0.13)
嘔吐	28 (0.37)
全身障害および投与局所様態	383 (5.09)
胸部不快感	13 (0.17)
胸痛	7 (0.09)
悪寒	26 (0.35)
顔面浮腫	11 (0.15)
疲労	16 (0.21)
冷感	3 (0.04)
熱感	12 (0.16)
注射部位疼痛	3 (0.04)
倦怠感	36 (0.48)
浮腫	10 (0.13)
末梢性浮腫	10 (0.13)
発熱	272 (3.62)
口渇	3 (0.04)
注入に伴う反応	15 (0.20)
肝胆道系障害	107 (1.42)
肝機能異常	77 (1.02)
肝障害	29 (0.39)
免疫系障害	12 (0.16)
アナフィラキシー様反応	8 (0.11)
感染症および寄生虫症	550 (7.31)
気管支炎	45 (0.60)
気管支肺炎	6 (0.08)
蜂巣炎	20 (0.27)
慢性副鼻腔炎	4 (0.05)
膀胱炎	8 (0.11)
サイトメガロウイルス感染	4 (0.05)
播種性結核	3 (0.04)
単純ヘルペス	12 (0.16)
ヘルペスウイルス感染	4 (0.05)
帯状疱疹	82 (1.09)
インフルエンザ	6 (0.08)
鼻咽頭炎	32 (0.43)
骨髄炎	4 (0.05)
耳下腺炎	5 (0.07)
咽頭炎	15 (0.20)
肺炎	121 (1.61)

項目	例数* (%)
肺真菌症	4 (0.05)
肺結核	6 (0.08)
腎盂腎炎	8 (0.11)
急性腎盂腎炎	3 (0.04)
敗血症	12 (0.16)
副鼻腔炎	6 (0.08)
皮下組織膿瘍	3 (0.04)
白色癬	3 (0.04)
結核	5 (0.07)
結核性胸膜炎	6 (0.08)
尿路感染	8 (0.11)
細菌性関節炎	3 (0.04)
結核性腹膜炎	4 (0.05)
細菌性肺炎	14 (0.19)
感染性関節炎	5 (0.07)
非定型マイコバクテリア感染	8 (0.11)
化膿	5 (0.07)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	35 (0.47)
口腔ヘルペス	9 (0.12)
クリプトコッカス性肺炎	6 (0.08)
臨床検査	290 (3.86)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	63 (0.84)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	58 (0.77)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (0.05)
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (0.08)
血圧低下	65 (0.86)
血圧上昇	60 (0.80)
C-反応性蛋白増加	7 (0.09)
胸部X線異常	3 (0.04)
血小板数減少	9 (0.12)
白血球数減少	25 (0.33)
白血球数増加	6 (0.08)
血中β-D-グルカン増加	20 (0.27)
肝酵素上昇	5 (0.07)
DNA抗体陽性	12 (0.16)
代謝および栄養障害	14 (0.19)
食欲不振	6 (0.08)
筋骨格系および結合組織障害	44 (0.58)
関節痛	18 (0.24)
関節炎	3 (0.04)
背部痛	6 (0.08)
筋肉痛	10 (0.13)
良性, 悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	11 (0.15)
リンパ腫	4 (0.05)
神経系障害	243 (3.23)
脱髄	3 (0.04)
浮動性めまい	50 (0.66)
頭痛	187 (2.49)
感覚鈍麻	10 (0.13)
傾眠	4 (0.05)
精神障害	3 (0.04)
腎および尿路障害	11 (0.15)
血尿	3 (0.04)
生殖系および乳房障害	3 (0.04)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	185 (2.46)
咳嗽	27 (0.36)
呼吸困難	26 (0.35)

項目	例数※ (%)
喀血	3 (0.04)
低酸素症	3 (0.04)
間質性肺疾患	34 (0.45)
胸水	7 (0.09)
胸膜炎	9 (0.12)
湿性咳嗽	9 (0.12)
鼻漏	4 (0.05)
上気道の炎症	40 (0.53)
口腔咽頭不快感	9 (0.12)
口腔咽頭痛	9 (0.12)
皮膚および皮下組織障害	412 (5.48)
脱毛症	9 (0.12)
湿疹	14 (0.19)
紅斑	36 (0.48)
多汗症	5 (0.07)
そう痒症	77 (1.02)
紫斑	3 (0.04)
発疹	187 (2.49)
全身性皮疹	3 (0.04)
皮膚潰瘍	3 (0.04)
蕁麻疹	106 (1.41)
全身紅斑	3 (0.04)
全身性そう痒症	8 (0.11)
血管障害	157 (2.09)
潮紅	26 (0.35)
高血圧	7 (0.09)
ほてり	126 (1.68)

※3例以上発現した副作用を掲載

海外臨床試験における副作用

副作用		対象					
		クローン病	関節リウマチ	乾癬	強直性脊椎炎	潰瘍性大腸炎	全試験
発現率 (発現例数)		56.0% (608/1,085)	51.0% (1,205/2,363)	53.3% (834/1,564)	84.7% (233/275)	50.3% (248/493)	54.1% (3,128/5,780)
精神・神経系	頭痛	136(12.5)	163(6.9)	132(8.4)	42(15.3)	56(11.4)	529(9.2)
	浮動性めまい	67(6.2)	75(3.2)	34(2.2)	20(7.3)	16(3.2)	212(3.7)
	異常感覚	16(1.5)	12(0.5)	30(1.9)	16(5.8)	7(1.4)	81(1.4)
	不随意性筋収縮	6(0.6)	13(0.6)	13(0.8)	6(2.2)	4(0.8)	42(0.7)
	味覚異常	7(0.6)	10(0.4)	12(0.8)		3(0.6)	32(0.6)
	不眠症	13(1.2)	9(0.4)	4(0.3)	2(0.7)	2(0.4)	30(0.5)
	感覚鈍麻	10(0.9)	5(0.2)	7(0.4)	7(2.5)	1(0.2)	30(0.5)
	傾眠(眠気)	5(0.5)	8(0.3)	6(0.4)	2(0.7)		21(0.4)
	片頭痛	7(0.6)	3(0.1)	3(0.2)	2(0.7)	3(0.6)	18(0.3)
	うつ病	3(0.3)	6(0.3)	5(0.3)	1(0.4)		15(0.3)
	不安	3(0.3)	3(0.1)	5(0.3)	3(1.1)	1(0.2)	15(0.3)
	失神	3(0.3)	4(0.2)	4(0.3)	1(0.4)	1(0.2)	13(0.2)
	振戦	4(0.4)	2(0.1)	3(0.2)		3(0.6)	12(0.2)
	錯乱	2(0.2)	4(0.2)		2(0.7)	4(0.8)	12(0.2)
	感情不安定	5(0.5)	2(0.1)	1(0.1)	3(1.1)		11(0.2)
	神経過敏	1(0.1)	4(0.2)	2(0.1)		2(0.4)	9(0.2)
	運動過多	1(0.1)	3(0.1)	1(0.1)	1(0.4)		6(0.1)
	脳梗塞	2(0.2)	2(0.1)	1(0.1)			5(0.1)
	多幸気分	2(0.2)	2(0.1)		1(0.4)		5(0.1)
	知覚過敏	1(0.1)	2(0.1)		1(0.4)		4(0.1)
	神経痛			3(0.2)		1(0.2)	4(0.1)
協調運動異常		1(0.0)	1(0.1)	1(0.4)	1(0.2)	4(0.1)	
嗅覚錯誤	1(0.1)	1(0.0)				2(0.0)	
ジスキネジー		1(0.0)				1(0.0)	
血液	好中球減少症	3(0.3)	12(0.5)	15(1.0)	6(2.2)		36(0.6)
	白血球減少症	5(0.5)	19(0.8)	8(0.5)	2(0.7)	1(0.2)	35(0.6)
	貧血	10(0.9)	11(0.5)	3(0.2)	3(1.1)	2(0.4)	29(0.5)
	リンパ節症	9(0.8)	5(0.2)	3(0.2)	4(1.5)	2(0.4)	23(0.4)
	単球減少症		3(0.1)	6(0.4)	8(2.9)		17(0.3)
	リンパ球増加症	3(0.3)	8(0.3)	2(0.1)	1(0.4)		14(0.2)
	単球増加症	2(0.2)	3(0.1)	5(0.3)	4(1.5)		14(0.2)
	血小板減少症	4(0.4)	7(0.3)	2(0.1)			13(0.2)
	好酸球増加症		8(0.3)	4(0.3)	1(0.4)		13(0.2)
	低カリウム血症	7(0.6)	5(0.2)				12(0.2)
	リンパ球減少症	3(0.3)	3(0.1)	2(0.1)	1(0.4)		9(0.2)
	好中球増加症	1(0.1)	1(0.0)	1(0.1)	3(1.1)		6(0.1)
	赤血球異常	4(0.4)				1(0.2)	5(0.1)
	アミラーゼ増加			5(0.3)			5(0.1)
	白血球増加症		1(0.0)		3(1.1)	1(0.2)	5(0.1)
	CRP 増加		1(0.0)		2(0.7)		3(0.1)
	リンパ節炎		1(0.0)	1(0.1)			2(0.0)
	脾腫	1(0.1)			1(0.4)		2(0.0)
汎血球減少症		1(0.0)				1(0.0)	

副作用		対象					
		クローン病	関節リウマチ	乾癬	強直性脊椎炎	潰瘍性大腸炎	全試験
循環器	潮紅	23(2.1)	48(2.0)	65(4.2)	10(3.6)	9(1.8)	155(2.7)
	高血圧	7(0.6)	40(1.7)	14(0.9)	17(6.2)	2(0.4)	80(1.4)
	低血圧	18(1.7)	24(1.0)	18(1.2)	9(3.3)	7(1.4)	76(1.3)
	ほてり	9(0.8)	17(0.7)	17(1.1)	6(2.2)	2(0.4)	51(0.9)
	頻脈	2(0.2)	17(0.7)	8(0.5)	4(1.5)	2(0.4)	33(0.6)
	動悸	3(0.3)	11(0.5)	4(0.3)	6(2.2)	1(0.2)	25(0.4)
	血腫		3(0.1)	2(0.1)		2(0.4)	7(0.1)
	蒼白	2(0.2)	1(0.0)	4(0.3)			7(0.1)
	狭心症		2(0.1)	3(0.2)	2(0.7)		7(0.1)
	徐脈		2(0.1)	3(0.2)			5(0.1)
	不整脈	1(0.1)	2(0.1)	1(0.1)	1(0.4)		5(0.1)
	心室性期外収縮		2(0.1)		1(0.4)	1(0.2)	4(0.1)
	心不全		2(0.1)	1(0.1)			3(0.1)
	末梢性虚血	2(0.2)					2(0.0)
	呼吸器	気道感染	55(5.1)	209(8.8)	120(7.7)	112(40.7)	29(5.9)
咽喉頭炎		58(5.3)	76(3.2)	55(3.5)	47(17.1)	17(3.4)	253(4.4)
副鼻腔炎		23(2.1)	82(3.5)	45(2.9)	18(6.5)	11(2.2)	179(3.1)
咳嗽		20(1.8)	65(2.8)	33(2.1)	26(9.5)	11(2.2)	155(2.7)
鼻炎		23(2.1)	60(2.5)	21(1.3)	38(13.8)	9(1.8)	151(2.6)
気管支炎		16(1.5)	84(3.6)	21(1.3)	20(7.3)	7(1.4)	148(2.6)
呼吸困難		31(2.9)	44(1.9)	46(2.9)	11(4.0)	10(2.0)	142(2.5)
肺炎		7(0.6)	52(2.2)	13(0.8)	3(1.1)	7(1.4)	82(1.4)
結核		1(0.1)	13(0.6)	2(0.1)		1(0.2)	17(0.3)
鼻出血		1(0.1)	7(0.3)	5(0.3)	3(1.1)	1(0.2)	17(0.3)
喘息		3(0.3)	2(0.1)	4(0.3)		2(0.4)	11(0.2)
気管支痙攣		3(0.3)	3(0.1)	3(0.2)	2(0.7)		11(0.2)
胸膜炎		1(0.1)	7(0.3)		1(0.4)		9(0.2)
発声障害		2(0.2)	1(0.0)	2(0.1)	3(1.1)	1(0.2)	9(0.2)
咽喉絞扼感		1(0.1)	2(0.1)	3(0.2)		2(0.4)	8(0.1)
胸水	1(0.1)	3(0.1)				4(0.1)	
肝臓	ALT(GPT)増加	24(2.2)	29(1.2)	53(3.4)	27(9.8)	4(0.8)	137(2.4)
	AST(GOT)増加	17(1.6)	19(0.8)	34(2.2)	19(6.9)	3(0.6)	92(1.6)
	肝酵素上昇	4(0.4)	10(0.4)	39(2.5)	6(2.2)	2(0.4)	61(1.1)
	肝細胞障害(肝機能異常)	7(0.6)	10(0.4)	19(1.2)	4(1.5)	2(0.4)	42(0.7)
	ALP 増加	12(1.1)	8(0.3)	3(0.2)	3(1.1)	1(0.2)	27(0.5)
	肝炎	2(0.2)	1(0.0)	6(0.4)	2(0.7)		11(0.2)
	高ビリルビン血症	4(0.4)		6(0.4)			10(0.2)
	γ-GTP 増加			6(0.4)		1(0.2)	7(0.1)
	胆嚢炎	1(0.1)	1(0.0)	1(0.1)			3(0.1)
	肝腫大	1(0.1)	2(0.1)				3(0.1)
脂肪肝	1(0.1)		1(0.1)	1(0.4)		3(0.1)	
泌尿器	尿路感染	7(0.6)	43(1.8)	9(0.6)	5(1.8)	2(0.4)	66(1.1)
	膀胱炎	1(0.1)	7(0.3)	5(0.3)	5(1.8)	4(0.8)	22(0.4)
	腎盂腎炎		8(0.3)	1(0.1)			9(0.2)
	血尿(尿潜血)		5(0.2)		2(0.7)	1(0.2)	8(0.1)
	頻尿	4(0.4)	1(0.0)		2(0.7)	1(0.2)	8(0.1)
	クレアチニン増加	2(0.2)	1(0.0)	3(0.2)			6(0.1)
	尿中蛋白陽性		3(0.1)		1(0.4)		4(0.1)
	排尿困難		2(0.1)		1(0.4)		3(0.1)
	BUN 増加		3(0.1)				3(0.1)

副作用		対象	クローン病	関節リウマチ	乾癬	強直性脊椎炎	潰瘍性大腸炎	全試験
消化器	悪心		92(8.5)	111(4.7)	74(4.7)	20(7.3)	24(4.9)	321(5.6)
	腹痛		48(4.4)	37(1.6)	14(0.9)	19(6.9)	14(2.8)	132(2.3)
	下痢		14(1.3)	53(2.2)	23(1.5)	36(13.1)	5(1.0)	131(2.3)
	嘔吐		29(2.7)	34(1.4)	20(1.3)	6(2.2)	10(2.0)	99(1.7)
	消化不良		15(1.4)	14(0.6)	5(0.3)	5(1.8)	4(0.8)	43(0.7)
	腹部膨満		19(1.8)	5(0.2)	2(0.1)		4(0.8)	30(0.5)
	胃腸炎		2(0.2)	10(0.4)	6(0.4)	6(2.2)	3(0.6)	27(0.5)
	便秘		9(0.8)	6(0.3)	2(0.1)	1(0.4)	1(0.2)	19(0.3)
	腸閉塞		11(1.0)	1(0.0)				12(0.2)
	嚥下障害		2(0.2)	2(0.1)	3(0.2)	4(1.5)		11(0.2)
	血便		4(0.4)	1(0.0)	1(0.1)	1(0.4)		7(0.1)
	胃炎			3(0.1)	1(0.1)	1(0.4)	1(0.2)	6(0.1)
	憩室炎			4(0.2)	1(0.1)	1(0.4)		6(0.1)
	逆流性食道炎		1(0.1)	2(0.1)		2(0.7)		5(0.1)
	痔核		1(0.1)		1(0.1)	2(0.7)	1(0.2)	5(0.1)
	腸管狭窄		4(0.4)					4(0.1)
	腸管穿孔		2(0.2)	1(0.0)		1(0.4)		4(0.1)
	腸炎			1(0.0)	1(0.1)	1(0.4)	1(0.2)	4(0.1)
	肛門周囲痛		2(0.2)		1(0.1)			3(0.1)
	腹膜炎			2(0.1)				2(0.0)
	潰瘍性大腸炎						3(0.6)	3(0.1)
	クローン病		7(0.6)			1(0.4)		8(0.1)
	胃潰瘍			1(0.0)				1(0.0)
	口腔内潰瘍形成		8(0.7)	32(1.4)	5(0.3)	2(0.7)	2(0.4)	49(0.8)
	口渇		3(0.3)	9(0.4)	5(0.3)	4(1.5)	2(0.4)	23(0.4)
	口内炎		5(0.5)	5(0.2)	2(0.1)	2(0.7)	2(0.4)	16(0.3)
	歯周病		1(0.1)	2(0.1)	3(0.2)	5(1.8)		11(0.2)
口腔内痛		3(0.3)	3(0.1)		2(0.7)		8(0.1)	
歯痛		1(0.1)		2(0.1)	1(0.4)	1(0.2)	5(0.1)	
口唇炎			1(0.0)	2(0.1)	1(0.4)		4(0.1)	
齲歯		2(0.2)		1(0.1)			3(0.1)	
唾液腺炎		1(0.1)	1(0.0)	1(0.1)			3(0.1)	
皮膚	発疹		98(9.0)	123(5.2)	27(1.7)	45(16.4)	30(6.1)	323(5.6)
	そう痒症		53(4.9)	87(3.7)	99(6.3)	24(8.7)	22(4.5)	285(4.9)
	蕁麻疹		22(2.0)	59(2.5)	46(2.9)	5(1.8)	7(1.4)	139(2.4)
	多汗症		22(2.0)	28(1.2)	20(1.3)	10(3.6)	7(1.4)	87(1.5)
	皮膚炎		12(1.1)	22(0.9)	11(0.7)	17(6.2)	2(0.4)	64(1.1)
	皮膚真菌感染		9(0.8)	18(0.8)	4(0.3)	13(4.7)	2(0.4)	46(0.8)
	爪真菌症			4(0.2)	2(0.1)	7(2.5)		13(0.2)
	紅斑(発赤)		7(0.6)	25(1.1)	6(0.4)	7(2.5)	5(1.0)	50(0.9)
	脱毛症		10(0.9)	18(0.8)	9(0.6)	1(0.4)	11(2.2)	49(0.8)
	皮膚乾燥		8(0.7)	6(0.3)	4(0.3)	18(6.5)	6(1.2)	42(0.7)
	乾癬		1(0.1)		23(1.5)	8(2.9)		32(0.6)
	毛包炎		4(0.4)	8(0.3)	12(0.8)	4(1.5)	3(0.6)	31(0.5)
	ざ瘡		8(0.7)	3(0.1)	6(0.4)	6(2.2)	4(0.8)	27(0.5)
	せつ		2(0.2)	7(0.3)	4(0.3)	7(2.5)	1(0.2)	21(0.4)
	斑状出血		3(0.3)	7(0.3)	1(0.1)	2(0.7)	3(0.6)	16(0.3)
	脂漏		2(0.2)	2(0.1)	6(0.4)	2(0.7)	1(0.2)	13(0.2)
	白癬			4(0.2)	2(0.1)	6(2.2)	1(0.2)	13(0.2)
光線過敏性反応		1(0.1)	3(0.1)	4(0.3)	3(1.1)		11(0.2)	

副作用		対象	クローン病	関節リウマチ	乾癬	強直性脊椎炎	潰瘍性大腸炎	全試験
皮膚	皮膚変色		1(0.1)	4(0.2)	1(0.1)	1(0.4)	1(0.2)	8(0.1)
	皮膚潰瘍		1(0.1)	6(0.3)				7(0.1)
	過角化			2(0.1)	5(0.3)			7(0.1)
	麦粒腫		3(0.3)	1(0.0)	2(0.1)	1(0.4)		7(0.1)
	皮膚裂傷		2(0.2)	3(0.1)	1(0.1)		1(0.2)	7(0.1)
	皮膚小結節		3(0.3)	2(0.1)	1(0.1)			6(0.1)
	皮膚損傷			2(0.1)	2(0.1)	2(0.7)		6(0.1)
	皮膚病変		2(0.2)	4(0.2)	1(0.1)	1(0.4)	1(0.2)	9(0.2)
	点状出血		1(0.1)	3(0.1)	1(0.1)			5(0.1)
	皮膚囊腫		1(0.1)	1(0.0)	1(0.1)	2(0.7)		5(0.1)
	多毛症				2(0.1)	2(0.7)		4(0.1)
	皮膚剥脱		1(0.1)			1(0.4)	1(0.2)	3(0.1)
注射部位	注射部位反応		12(1.1)	30(1.3)	7(0.4)	2(0.7)	4(0.8)	55(1.0)
眼	結膜炎		4(0.4)	16(0.7)	5(0.3)	8(2.9)	3(0.6)	36(0.6)
	視覚障害		11(1.0)	5(0.2)	3(0.2)	6(2.2)	2(0.4)	27(0.5)
	眼球乾燥			4(0.2)	1(0.1)	6(2.2)	1(0.2)	12(0.2)
	眼痛		1(0.1)	3(0.1)		2(0.7)	1(0.2)	7(0.1)
	羞明		1(0.1)	4(0.2)				5(0.1)
	涙器障害		1(0.1)	3(0.1)				4(0.1)
	強膜炎		1(0.1)		3(0.2)			4(0.1)
	眼瞼炎		1(0.1)	1(0.0)		2(0.7)		4(0.1)
	角膜炎		2(0.2)	1(0.0)				3(0.1)
	緑内障		1(0.1)	1(0.0)			1(0.2)	3(0.1)
	眼内炎			2(0.1)				2(0.0)
耳	耳感染		5(0.5)	27(1.1)	10(0.6)	7(2.5)	1(0.2)	50(0.9)
	回転性めまい		1(0.1)	13(0.6)	8(0.5)	3(1.1)	6(1.2)	31(0.5)
	耳痛		3(0.3)	2(0.1)	2(0.1)	3(1.1)	2(0.4)	12(0.2)
	耳鳴		4(0.4)	1(0.0)	3(0.2)	2(0.7)	1(0.2)	11(0.2)
筋・骨格系	関節痛		48(4.4)	8(0.3)	77(4.9)	9(3.3)	29(5.9)	171(3.0)
	筋痛		30(2.8)	17(0.7)	54(3.5)	4(1.5)	18(3.7)	123(2.1)
	背部痛		13(1.2)	4(0.2)	25(1.6)	7(2.5)	3(0.6)	52(0.9)
	関節炎		10(0.9)	4(0.2)	30(1.9)	6(2.2)		50(0.9)
	関節腫脹		9(0.8)	2(0.1)		3(1.1)		14(0.2)
	骨痛		2(0.2)	1(0.0)	5(0.3)			8(0.1)
	滑液包炎		1(0.1)	3(0.1)	1(0.1)	3(1.1)		8(0.1)
	筋骨格硬直		4(0.4)		1(0.1)	1(0.4)		6(0.1)
	腱炎		1(0.1)		4(0.3)	1(0.4)		6(0.1)
	筋力低下		3(0.3)		1(0.1)	1(0.4)	1(0.2)	6(0.1)
	関節硬直		2(0.2)	1(0.0)	2(0.1)	3(1.1)	3(0.6)	11(0.2)
抵抗機構	ウイルス感染		39(3.6)	96(4.1)	68(4.3)	47(17.1)	25(5.1)	275(4.8)
	膿瘍		22(2.0)	29(1.2)	14(0.9)	13(4.7)	4(0.8)	82(1.4)
	カンジダ症		17(1.6)	25(1.1)	5(0.3)	10(3.6)	5(1.0)	62(1.1)
	蜂巣炎		3(0.3)	27(1.1)	4(0.3)	4(1.5)	1(0.2)	39(0.7)
	感染		2(0.2)	17(0.7)	6(0.4)	6(2.2)	1(0.2)	32(0.6)
	細菌感染		3(0.3)	11(0.5)	8(0.5)	3(1.1)	1(0.2)	26(0.4)
	自己抗体陽性		5(0.5)	5(0.2)	3(0.2)	2(0.7)		15(0.3)
	真菌感染		4(0.4)	3(0.1)	1(0.1)	4(1.5)	2(0.4)	14(0.2)
	敗血症		1(0.1)	9(0.4)	1(0.1)		1(0.2)	12(0.2)
	免疫グロブリン増加			2(0.1)	2(0.1)			4(0.1)

副作用		対象					全試験
		クローン病	関節リウマチ	乾癬	強直性脊椎炎	潰瘍性大腸炎	
代謝	高血糖		1(0.0)	7(0.4)	1(0.4)		9(0.2)
	糖尿病	1(0.1)		2(0.1)			3(0.1)
その他	疲労	71(6.5)	52(2.2)	61(3.9)	23(8.4)	18(3.7)	225(3.9)
	発熱	32(2.9)	60(2.5)	41(2.6)	14(5.1)	27(5.5)	174(3.0)
	胸痛	29(2.7)	41(1.7)	41(2.6)	8(2.9)	8(1.6)	127(2.2)
	疼痛	46(4.2)	17(0.7)	34(2.2)	18(6.5)	9(1.8)	124(2.1)
	注入に伴う反応	15(1.4)	44(1.9)	44(2.8)	9(3.3)	10(2.0)	122(2.1)
	浮腫	33(3.0)	26(1.1)	33(2.1)	8(2.9)	6(1.2)	106(1.8)
	悪寒	11(1.0)	32(1.4)	30(1.9)	8(2.9)	14(2.8)	95(1.6)
	過敏症	10(0.9)	14(0.6)	16(1.0)	3(1.1)	3(0.6)	46(0.8)
	体重増加	2(0.2)	16(0.7)	10(0.6)	7(2.5)		35(0.6)
	無力症	6(0.6)	4(0.2)	12(0.8)	3(1.1)	1(0.2)	26(0.4)
	血清病	8(0.7)	1(0.0)	10(0.6)		3(0.6)	22(0.4)
	全身性エリテマトーデス	3(0.3)	5(0.2)	7(0.4)	4(1.5)	2(0.4)	21(0.4)
	膣感染	2(0.2)	8(0.3)	3(0.2)	1(0.4)	3(0.6)	17(0.3)
	食欲不振	8(0.7)	5(0.2)	2(0.1)	1(0.4)		16(0.3)
	倦怠感	2(0.2)	4(0.2)	4(0.3)	4(1.5)	1(0.2)	15(0.3)
	皮膚乳頭腫	3(0.3)	3(0.1)	3(0.2)	1(0.4)	4(0.8)	14(0.2)
	食欲亢進		6(0.3)	4(0.3)	1(0.4)		11(0.2)
	勃起不全	1(0.1)	2(0.1)	1(0.1)	2(0.7)	1(0.2)	7(0.1)
	リビドー減退		1(0.0)	1(0.1)	5(1.8)		7(0.1)
	基底細胞癌		2(0.1)	5(0.3)			7(0.1)
	扁平上皮癌		2(0.1)	4(0.3)			6(0.1)
	不規則月経	5(0.5)					5(0.1)
	膣出血	1(0.1)	2(0.1)		1(0.4)	1(0.2)	5(0.1)
	体重減少		3(0.1)	1(0.1)		1(0.2)	5(0.1)
	嚢胞	1(0.1)	1(0.0)	1(0.1)		1(0.2)	4(0.1)
	アナフィラキシー様反応		2(0.1)	2(0.1)			4(0.1)
	乳房肥大	2(0.2)	1(0.0)				3(0.1)
	亀頭包皮炎			2(0.1)			2(0.0)
	性器分泌物(白帯下)	1(0.1)	1(0.0)				2(0.0)
	チアノーゼ		1(0.0)	1(0.1)			2(0.0)
子宮平滑筋腫					1(0.2)	1(0.0)	
治癒不良	2(0.2)	3(0.1)	1(0.1)			6(0.1)	

(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度 :

1) 肝障害を有する患者での副作用発現頻度

(関節リウマチの使用成績調査)

	症例数	副作用発現症例数	発現率
肝障害有り	226	73	32.30%
肝障害無し	7,295	1,777	24.36%

2) 腎障害を有する患者での副作用発現頻度

(関節リウマチの使用成績調査)

	症例数	副作用発現症例数	発現率
腎障害有り	98	33	33.67%
腎障害無し	7,423	1,817	24.48%

3) 高齢者での副作用発現頻度(関節リウマチの使用成績調査)

	症例数	副作用発現症例数	発現率
高齢者(65歳以上)	1,869	451	24.13%
非高齢者(65歳未満)	5,652	1,399	24.75%

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 :

警告<抜粋>

3) 本剤投与に関連する反応

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様症状(呼吸困難, 気管支痙攣, 血圧上昇, 血圧低下, 血管浮腫, チアノーゼ, 低酸素症, 発熱, 蕁麻疹等)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。[「重要な基本的注意」の項 8) 参照]

② 遅発性過敏症(再投与の場合)

本剤投与後 3 日以上経過後に重篤なものを含む遅発性過敏症(筋肉痛, 発疹, 発熱, 多関節痛, そう痒, 手・顔面浮腫, 嚥下障害, 蕁麻疹, 咽頭痛, 頭痛等)があらわれることがある。再投与には遅発性過敏症の発現に備え, 十分な観察を行うこと。[「重要な基本的注意」の項 8) 参照]

禁忌(次の患者には投与しないこと)<抜粋>

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

重要な基本的注意<抜粋>

8) 本剤投与により **infusion reaction** が発現する可能性があるため、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にしておくこと。また、遅発性過敏症(3日以上経過後)が発現する可能性もあることから、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。

重要な副作用<抜粋>

3) **重篤な infusion reaction** (頻度不明^{注)}) : ショックアナフィラキシー様症状(呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等の重篤な副作用)があらわれることがある。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。また、本剤投与の際には、**infusion reaction** の発現に備えて適切な薬剤治療(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)や緊急処置が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。

7) **遅発性過敏症**(頻度不明^{注)}) : 遅発性過敏症(3日以上経過後)が発現する可能性もあることから、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。

注) 海外の市販後における自発報告等の頻度の算出できない副作用については、頻度不明とした。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能(免疫機能等)が低下しているため、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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

<参考>

海外の関節リウマチ患者を対象とした第Ⅱ相試験において、最高用量の 20mg/kg においても、他の用量(3, 10mg/kg)と比較して、臨床効果、副作用等に差は認められなかった(V. 治療に関する項目の探索的試験：用量反応探索試験の項参照)。

海外のクローン病を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験において、最高用量の 20mg/kg においても、他の用量(5, 10mg/kg)と比較して、臨床効果、副作用等に差は認められなかった(V. 治療に関する項目の検証的試験 1)無作為化平行用量反応試験の項参照)。

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。

<関節リウマチ>

通常、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。

<クローン病>

通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果が減弱した場合には、体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。

14. 適用上の注意

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。

- 2) **投与経路及び投与速度**：本剤は点滴静注用としてのみ用い、皮下・筋肉内には投与しないこと。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(ブドウ糖注射液等の汎用される注射液でも配合変化が確認されているため)。また、2時間以上をかけて緩急に点滴静注すること。
- 3) **溶解方法**：本剤は用時溶解とすること。(溶解後3時間以内に投与開始をすること。)
- ・ゴム栓をエタノール綿等で清拭した後、21-Gあるいはさらに細かい注射針を用いて、1バイアル当たり10mLの日局注射用水(日局生理食塩液も使用可)を静かに注入すること。(その際に陰圧状態でないバイアルは使用しないこと。)
 - ・バイアルを回転させながら緩やかに溶解し、溶解後は5分間静置すること。(抗体蛋白が凝集するおそれがあるため、決して激しく振らず、長時間振り混ぜないこと。)
 - ・蛋白製剤なので、溶解後の性状として、無色から薄黄色及び乳白色をしており、僅かながら半透明の微粒子を含むことがあるが、力価等に影響はない。(変色、異物、その他の異常を認めたものは使用しないこと。)
 - ・溶解後の残液の再使用や保存は行わないこと。
- 4) **希釈方法**：患者の体重当たりで計算した必要量を約250mLの日局生理食塩液に希釈すること。(ブドウ糖注射液等を含め日局生理食塩液以外の注射液は用いないこと。)日局生理食塩液で希釈する際は、溶解液を緩急に注入し、混和の際も静かに行うこと。希釈後のインフリキシマブ濃度は、0.4～4mg/mLとすること。

<解説>

- 1) 本剤は蛋白製剤であるため、溶解時に半透明の不溶性微粒子が認められることがあり、これらを除去するためにインラインフィルターを通して投与することが必要である。なお、この不溶性微粒子はインラインフィルターにより除去でき、フィルター通過後の本剤の力価は保持されていることが確認されている。
- 2) V. 治療に関する項目「用法・用量に関連する使用上の注意 2) 投与方法」の項参照。
- 3) 一般に、溶解後の蛋白製剤は無菌的に調製しても雑菌などの繁殖が懸念されるため、調製後すみやかに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、24時間室温で評価した結果、力価などの品質に変化は認められていない。
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。
- 4) 蛋白凝集を避けるため、希釈の際も静かに行うことが望ましい。

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

15. その他の注意

- 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。
- 2) 150 例の中等度から重度のうっ血性不全の患者(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。
- 3) 本剤はヒト及びチンパンジーの TNF α のみに結合能を有し、ラットやカンクイザル等の一般的に動物実験に使用される動物種の TNF α と結合しない。このため、がん原性試験は実施されていない。
- 4) 海外で行われた関節リウマチ患者を対象とした市販後臨床試験において、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²⁰⁾。
- 5) 乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身療法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)。

16. その他

該当しない

Ⅹ. 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」参照) :
- (2) 副次的薬理試験 :
該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験 :
通常的一般薬理試験については、インフリキシマブがヒトとチンパンジー(チンパンジーは国際保護動物)の TNF α にしか交差反応性を有さないことから、実施していない。
- (4) その他の薬理試験 :
該当資料なし

2. 毒性試験

インフリキシマブあるいは抗マウス TNF α 抗体を用いた毒性試験を実施した。

- (1) 単回投与毒性試験 :
SD 系雌雄ラットにインフリキシマブ 10, 30 及び 90mg/kg を単回静脈内投与し、投与 2 及び 7 日後に剖検した。その結果、すべての群において死亡例はなく、一般状態、体重、摂餌量、臓器重量、病理肉眼検査所見に異常はなかった。概略の致死量は雌雄とも 90mg/kg 以上と判断した⁸⁸⁾。
- (2) 反復投与毒性試験 :
 - 1) ラット⁸⁹⁾
SD 系雌雄ラットにインフリキシマブ 30 及び 90mg/kg/日を 7 日間連日静脈内投与した。その結果、すべての群において死亡例はなく、一般状態、体重、摂餌量、病理肉眼検査所見に異常はなかった。
 - 2) チンパンジー^{90, 91)}
チンパンジーにインフリキシマブ 15 及び 30mg/kg/日を 3 又は 5 日間連日静脈内投与し、その後 2 週間観察した。また、インフリキシマブ 30mg/kg/日を 3 日間連日静脈内投与し、その後 6 週間観察した。その結果、投与中及び投与終了後の観察期間中、すべての群において死亡例はなく、一般状態、体重、生理学検査、眼科学検査、血液学検査、血液生化学検査及び尿検査に異常はなかった。
 - 3) マウス⁹²⁾
CD-1 系雌雄マウスに抗マウス TNF α 抗体 10 及び 40mg/kg を 1 週間に 1 回 6 ヶ月間(25 週間)静脈内投与した。その結果、一般状態、体重及び摂餌量に異常はなかった。また、眼科学検査、病理肉眼検査、病

理組織学検査, 血液学検査及び血液生化学検査に抗マウス TNF α 抗体投与に関連した異常はなかった。

(3) 生殖発生毒性試験 :

インフリキシマブは, 生殖発生毒性試験に通常用いられるラット及びウサギの TNF α の作用を抑制しないため, 実施しなかった。そこで抗マウス TNF α 抗体を用いて TNF α の作用を抑制することによる生殖発生毒性を検討した。

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験⁹³⁾

CD-1 系雌雄マウスに抗マウス TNF α 抗体 10 及び 40mg/kg/日を週 1 回の割合で静脈内投与(雄: 交配開始前 8 週間, 交配開始日及び交配開始後 3 週間の計 12 回, 雌: 交配開始前, 交配期間中 3 週間, 妊娠 0 日及び 7 日の計 4 ~ 5 回)し, 受胎能及び着床までの初期胚発生への影響を検討した。その結果, 40mg/kg 群の親動物において授受胎率がわずかに低かった。その他の生殖機能及び一般状態に異常はなく, 妊娠 11 日の胚においても胚致死はなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験⁶⁸⁾

CD-1 系雌マウスに抗マウス TNF α 抗体 10 及び 40mg/kg/日を, 妊娠 6 日及び 12 日目に 2 回静脈内投与し, 妊娠 18 日目に母動物を開腹して胎児を摘出した。その結果, 母動物の一般状態, 体重, 黄体数及び着床数に有意な変動はなく, 妊娠末期の剖検においても抗マウス TNF α 抗体投与に基づく異常所見は認められなかった。また, 溶媒対照群に比較し, 胎児数, 吸収胚数, 生存胎児数, 胎児体重及び性比に有意な変動はなく, 胎児の外形, 内臓及び骨格に催奇形性を示す所見もなかった。

(4) その他の特殊毒性 :

1) 依存性

インフリキシマブが免疫グロブリンの一種であることから実施しなかった。

2) 抗原性

インフリキシマブが実験動物にとって異種蛋白であり, ヒトにおける免疫原性を予測できないため実施しなかった。

3) 変異原性^{94 ~ 96)}

インフリキシマブの細菌を用いた復帰突然変異試験, 培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験を実施したところ, いずれの試験においても変異原性は認められなかった。

4) 癌原性

長期間にわたる TNF α の抑制作用による影響を実験動物で評価できないため, 実施しなかった。しかしながら, TNF α ノックアウトマウスのデータを収集したところ, 12 から 18 ヶ月齢(465 例)においても, 野生型マウスに比べて自然発生腫瘍の増加はなかった。また, 既知の発がん物質を TNF α ノックアウトマウスに投与した発がん性試験

においても、野生型マウスと比較して腫瘍発生の増加は認められなかった。⁸⁶⁾

5) 局所刺激性(ウサギ)

① 静脈内投与刺激性⁹⁷⁾

ウサギの耳介静脈にインフリキシマブ 20mg/kg を単回点滴投与し、投与後 24 時間及び 72 時間における点滴部位の血管刺激性を観察したところ、刺激性は認められなかった。

② 皮下投与刺激性⁹⁸⁾

ウサギの肩甲骨間の背部皮下にインフリキシマブを 1mL (5mg/mL) 単回投与したところ、投与後 24 時間に軽度な刺激性を示し、肉眼的に生理食塩液よりわずかに強い刺激性を認めた。

③ 筋肉内投与刺激性⁹⁹⁾

ウサギの仙棘筋肉内にインフリキシマブを 1mL (5mg/mL) 単回投与したところ、投与後 24 時間に軽度な刺激性を示したが、投与後 72 時間に刺激性は認めなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

- (1) 製剤：生物由来製品, 劇薬, 処方せん医薬品^{注)}
注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること
- (2) 有効成分：生物由来製品, 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

3年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

凍結を避け, 2～8℃に保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて：

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)：

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の14)の項参照

5. 承認条件等

<乾癬>

製造販売後, 一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は, 全症例を対象に使用成績調査を実施することにより, 本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し, 本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

<強直性脊椎炎>

国内での治験症例が極めて限られていることから, 製造販売後, 一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は, 全症例を対象に使用成績調査を実施することにより, 本剤使用患者の背景情報を把握するとともに, 本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し, 本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

6. 包装

レミケード点滴静注用 100 : 100mg×1 バイアル

7. 容器の材質

無色ガラスバイアル, ゴム栓(ブチルゴム, テフロンコポリマーフィルム), アルミニウムキャップ+紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬:

なし

同効薬:

アダリムマブ, アバタセプト, エタネルセプト, ゴリムマブ, トシリズマブ

9. 国際誕生年月日

1998年8月24日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日: 2002年1月17日

承認番号: 21400AMY00013000

11. 薬価基準収載年月日

2002年4月26日

12. 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

2003年7月17日 関節リウマチの効能追加
2007年1月26日 ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の効能追加
2007年11月13日 クロウン病維持療法の効能追加
2009年7月7日 関節リウマチの効能・効果に関節の構造的損傷の防止の効果を追加, 用法・用量に増量及び投与間隔短縮を追加
2010年1月20日 乾癬の効能追加
2010年4月16日 強直性脊椎炎の効能追加
2010年6月18日 潰瘍性大腸炎の効能追加
2011年8月17日 クロウン病の用法・用量に10mg/kgを追加

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日: 2011年12月21日

内容: 薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない

〔効能・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患者

〔用法・用量〕

<関節リウマチ>

通常, 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, 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, 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。

<強直性脊椎炎>

通常, 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, 体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後, 2 週, 6 週に投与し, 以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお, 6 週の投与以後, 効果が減弱した場合には, 体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。

<潰瘍性大腸炎>

通常, 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, 本剤投与時には, 1.2 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

下線部：再審査対象

14. 再審査期間

クローン病：10年(2002年1月～2012年1月)

関節リウマチ：5年10ヵ月(2003年7月～2009年5月)(終了)

関節リウマチの投与量増量及び投与間隔の短縮：4年(2009年7月～2013年7月)

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎：10年(2007年1月～2017年1月)

乾癬：4年(2010年1月～2014年1月)

強直性脊椎炎：10年(2010年4月～2020年4月)

潰瘍性大腸炎：1年7ヵ月(2010年6月～2012年1月)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁)番号	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード
レミケード点滴静注用 100	114586101	2399402F1026	640462006

17. 保険給付上の注意

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

1. 引用文献

- 1) Carswell, E. A. et al. : Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1975 ; 72 (9) : 3666-3670
- 2) Schutze, S. et al. : Immunobiology 1995 ; 193 (2-4) : 193-203
- 3) Butler, D. M. et al. : Eur. Cytokine Netw. 1995 ; 6 (4) : 225-230
- 4) Eigler, A. et al. : Immunol. Today 1997 ; 18 (10) : 487-492
- 5) Nakamura, S. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1994 ; 35 (11) : 3884-3889
- 6) 中村 聡 : 日本眼科学会雑誌 1997 ; 101 (12) : 975-986
- 7) 中村 聡 : 日本眼科学会雑誌 1992 ; 96 (10) : 1282-1285
- 8) Bonifati, C. et al. : Clin. Exp. Dermatol. 1994 ; 19 (5) : 383-387
- 9) Mussi, A. et al. : J. Biol. Regul. Homeost. Agents. 1997 ; 11 (3) : 115-118
- 10) Partsch, G. et al. : J. Rheumatol. 1997 ; 24 (3) : 518-523
- 11) Ritchlin, C. et al. : J. Rheumatol. 1998 ; 25 (8) : 1544-1552
- 12) Gratacos, J. et al. : Br. J. Rheumatol. 1994 ; 33 (10) : 927-31
- 13) Braun, J. et al. : Arthritis Rheum. 1995 ; 38 (4) : 499-505
- 14) Murch, S.H. et al. : Gut. 1991 ; 32 (8) : 913-917
- 15) Maeda, M. et al. : Immunopharmacol. Immunotoxicol. 1992 ; 14 (3) : 451-461
- 16) Schürmann, G. et al. : Digestion. 1992 ; 51 (1) : 51-59
- 17) Powrie, F. et al. : Immunity 1994 ; 1 (7) : 553-562
- 18) Neurath, M.F. et al. : Ann. N. Y. Acad. Sci. 1996 ; 795 : 368-370
- 19) Braegger, C. P. et al. : Lancet 1992 ; 339 : 89-91
- 20) Westhovens, R. et al. : Arthritis Rheum. 2006 ; 54 (4) : 1075-1086
- 21) van der Heijde, D. et al. : Arthritis Rheum. 2005 ; 52 (2) : 582-591
- 22) Rutgeerts, P. et al. : N. Engl. J. Med. 2005 ; 353 (23) : 2462-2476
- 23) 田辺三菱製薬(株) : DMARD 効果不十分例を対象とした第 I 相試験に関する資料(社内資料)
- 24) 田辺三菱製薬(株) : 既存治療で効果不十分な中等度から重度の活動期クローン病患者に対する試験(第 I 相試験)(社内資料)
- 25) 田辺三菱製薬(株) : DMARD 効果不十分例を対象とした第 II 相試験(社内資料)
- 26) 田辺三菱製薬(株) : DMARD 効果不十分例を対象とした単回投与二重盲検試験(第 II 相試験)(社内資料)
- 27) 田辺三菱製薬(株) : MTX 効果不十分例を対象とした, MTX 併用あるいは非併用下での複数回投与二重盲検試験(第 II 相試験)(社内資料)
- 28) 田辺三菱製薬(株) : MTX 効果不十分例を対象とした, MTX 併用下での単回投与二重盲検試験および再投与試験(第 II 相試験)(社内資料)

- 29) Ohno, S. et al. : J. Rheumatol. 2004 ; 31 (7) : 1362-1368
- 30) Gottlieb, A.B. et al. : J. Am. Acad. Dermatol. 2004 ; 51 (4) : 534-542
- 31) Reich, K. et al. : Lancet 2005 ; 366 : 1367-1374
- 32) Rich, P. et al. : J. Am. Acad. Dermatol. 2008 ; 58 : 224-231
- 33) Menter, A. et al. : J. Am. Acad. Dermatol. 2007 ; 56 (1) : 31,e1-e15
- 34) Asakura, H. et al. : J. Gastroenterol. and Hepatol. 2001 ; 16 (7) : 763-769 及び田辺三菱製薬(株) : クロウン病に対する国内第Ⅱ相試験(社内資料)
- 35) 田辺三菱製薬(株) : クロウン病国内維持療法試験(社内資料)
- 36) 田辺三菱製薬(株) : 既存治療で効果不十分な中等度～重度の活動期クローン病患者に対する第Ⅱ相試験(社内資料)
- 37) 田辺三菱製薬(株) : MTX 効果不十分例を対象とした MTX 併用下での第Ⅱ/Ⅲ相試験(社内資料)
- 38) 田辺三菱製薬(株) : MTX 効果不十分例を対象とした, MTX 併用下での第Ⅲ相試験(社内資料)
- 39) 田辺三菱製薬(株) : 関節リウマチを対象とした増量試験(社内資料)
- 40) Maini, R. et al. : Lancet 1999 ; 354 : 1932-1939 (1999)
- 41) Lipsky, P. E. et al. : N. Engl. J. Med. 2000 ; 343 : 1594-602
- 42) van der Heijde, D. M. : Baillieres Clin. Rheumatol. 1996 ; 10 (3) : 435-453
- 43) Antoni, C.E. et al. : Arthritis. Rheum. 2005 ; 52 (4) : 1227-1236
- 44) Antoni, C.E. et al. : J. Rheumatol. 2008 ; 35 (5) : 869-876
- 45) Antoni, C. et al. : Ann. Rheum. Dis. 2005 ; 64 (8) : 1150-1157
- 46) van der Heijde, D. et al. : Arthritis. Rheum. 2007 ; 56 (8) : 2698-2707
- 47) Targan, S. R. et al. : N. Engl. J. Med. 1997 ; 337 (15) : 1029-1035 及び田辺三菱製薬(株) : クロウン病に対する二重盲検比較試験(第Ⅱ/Ⅲ相)(社内資料)
- 48) Present, D. H. et al. : N. Engl. J. Med. 1999 ; 340 (18) : 1398-1405 及び田辺三菱製薬(株) : 排膿を示す外瘻を有するクローン病に関する試験(社内資料)
- 49) Hanauer, S. B. et al. : Lancet 2002 ; 359 : 1541-1549
- 50) Sands, B. E. et al. : N. Engl. J. Med. 2004 ; 350 : 876-885
- 51) Sandborn, W.J. et al. : Gastroenterology 2009 ; 137 (4) : 1250-1260
- 52) 田辺三菱製薬(株) : MTX 効果不十分例を対象とした MTX 併用下での第Ⅲ相試験(ATTRACT)(社内資料)
- 53) 田辺三菱製薬(株) : TNF α に対する結合特性に関する資料(社内資料)
- 54) 田辺三菱製薬(株) : 膜結合型 TNF α に対する結合特性に関する資料(社内資料)
- 55) 田辺三菱製薬(株) : 異種動物由来 TNF α に対する交差反応性に関する資料(社内資料)
- 56) Siegel, S. A. et al. : Cytokine 1995 ; 7 (1) : 15-25

- 57) Scallon, B. J. et al. : Cytokine 1995 ; 7 (3) : 251-259
- 58) 田辺三菱製薬(株) : ヒト単球様細胞 U937 に結合した TNF α に対する解離作用に関する資料(社内資料)
- 59) 田辺三菱製薬(株) : MTX 効果不十分例を対象とした MTX 併用下での第 II/III 相試験(薬物動態)(社内資料)
- 60) 田辺三菱製薬(株) : 国内第 III 相増量試験(薬物動態)(社内資料)
- 61) Maini, R. N. et al. : Arthritis Rheum. 2004 ; 50 (4) : 1051-1065
- 62) 田辺三菱製薬(株) : ベーチェット病患者における長期投与試験(薬物動態)(社内資料)
- 63) 田辺三菱製薬(株) : 日本人のクローン病患者における第 III 相臨床試験(長期投与試験)(薬物動態)(社内資料)
- 64) 田辺三菱製薬(株) : クローン病に対する二重盲検比較試験(第 II/III 相, 血清中濃度)(社内資料)
- 65) 田辺三菱製薬(株) : 外瘻を有するクローン病患者における第 III 相二重盲検比較試験(血清中濃度)(社内資料)
- 66) 田辺三菱製薬(株) : 日本人における DMARD 効果不十分例を対象とした第 II 相臨床試験(薬物動態)(社内資料)
- 67) 田辺三菱製薬(株) : 日本人のクローン病患者における単回持続静脈内投与試験(第 II 相試験)(薬物動態)(社内資料)
- 68) 田辺三菱製薬(株) : マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験(社内資料)
- 69) 田辺三菱製薬(株) : マウスにおける臓器・組織への移行性に関する資料(社内資料)
- 70) 田辺三菱製薬(株) : マウスにおけるインフリキシマブの代謝に関する資料(社内資料)
- 71) 田辺三菱製薬(株) : マウスにおけるインフリキシマブの排泄に関する資料(社内資料)
- 72) Sandborn, W. J. et al. : Am. J. Gastroenterol. 2002 ; 97 (12) : 2962-2972
- 73) The lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group : Neurology 1999 ; 53 (3) : 457-465
- 74) van Oosten, B. W. et al. : Neurology 1996 ; 47 (6) : 1531-1534
- 75) Robinson, W. H. et al. : Arthritis Rheum. 2001 ; 44 (9) : 1977-1983
- 76) Isomaki, H. A. et al. : J. Chronic. Dis. 1978 ; 31 (11) : 691-696
- 77) Gridley, G. et al. : J. Natl. Cancer Inst. 1993 ; 85 (4) : 307-311
- 78) Prior, P. : Am. J. Med. 1985 ; 78 (1A) : 15-21
- 79) Penn, I. : Surgery 1978 ; 83 (5) : 492-502
- 80) Penn, I. : Transplant Proc. 1987 ; 19 (1) : 2211-2213
- 81) Kinlen, L. : Cancer Res. 1992 ; 52 (19 Suppl.) : 5474S-5476S
- 82) Jones, M. et al. : Br. J. Rheumatol. 1996 ; 35 (8) : 738-745
- 83) Toma, H. : 腎と透析 1987 ; 23 (6) : 1049-1054

- 84) Andrews, H. A. et al. : QJ Med. 1989 ; 71 (265) : 399-405
- 85) FDA: FDA ALERT[8/4/2009], Information for Healthcare Professionals:
Tumor Necrosis Factor(TNF)Blockers(marketed as Remicade, Enbrel,
Humira, Cimzia, and Simponi)
- 86) Moore, R. J. et al. : Nature Medicine 1999 ; 5 (7) : 828-831
- 87) Wollina, U. et al. : Am. J. Clin. Dermatol. 2008 ; 9 (1) : 1-14
- 88) 田辺三菱製薬(株) : ラット単回投与毒性試験(社内資料)
- 89) 田辺三菱製薬(株) : ラット7日間反復投与毒性試験(社内資料)
- 90) 田辺三菱製薬(株) : チンパンジー5日間反復投与毒性試験(社内資料)
- 91) 田辺三菱製薬(株) : チンパンジー3日間反復投与毒性試験(社内資料)
- 92) 田辺三菱製薬(株) : マウス6か月間反復投与毒性試験(社内資料)
- 93) 田辺三菱製薬(株) : マウスを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験に関する資料(社内資料)
- 94) 田辺三菱製薬(株) : 細菌を用いた復帰突然変異試験(社内資料)
- 95) 田辺三菱製薬(株) : 培養細胞を用いた染色体異常試験(社内資料)
- 96) 田辺三菱製薬(株) : マウスを用いた小核試験(社内資料)
- 97) 田辺三菱製薬(株) : ウサギを用いた静脈内投与刺激性試験(社内資料)
- 98) 田辺三菱製薬(株) : ウサギを用いた皮下投与刺激性試験(社内資料)
- 99) 田辺三菱製薬(株) : ウサギを用いた筋肉内投与刺激性試験(社内資料)

2. その他の参考文献

- a) 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
- b) 杉本恒明他 : 内科学, 朝倉書店 1999 ; 1853 - 1853
- c) 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

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

米国, フランス, ドイツ, 英国等の世界 106 カ国で販売または承認されている (2011 年 8 月現在)。

本邦における効能・効果, 用法・用量は以下の通りであり, 外国での承認状況とは異なる。

【効能・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患者

【用法・用量】

< 関節リウマチ >

通常, 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, 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, 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。

< 強直性脊椎炎 >

通常, 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, 体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後, 2 週, 6 週に投与し, 以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお, 6 週の投与以後, 効果が減弱した場合には, 体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。

< 潰瘍性大腸炎 >

通常, 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, 本剤投与時には, 1.2 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

米国における承認状況

国名	米国
会社名	Janssen Biotech Inc.
販売名	REMICADE
剤形	100mg バイアル
発売年	1998 年
効能・効果	下表参照
用法・用量	下表参照
効能・効果	用法・用量
関節リウマチ	3mg/kg を点滴静注する。初回投与後、2 週後、6 週後に投与し、以後 8 週間隔で投与する。本剤はメトトレキサートと併用する。効果不十分な場合には、10mg/kg までの増量、または 4 週間隔で投与してもよい。
クローン病	(中等度から重度の活動期クローン病成人患者もしくは外瘻を有するクローン病成人患者) 5mg/kg を点滴静注する。初回投与後、2 週後、6 週後に投与し、以後 8 週間隔で投与する。効果が認められ、その後に効果が消失した患者に対しては 10mg/kg まで増量してもよい。 (中等度から重度の活動期クローン病小児患者(6 歳以上)) 5mg/kg を点滴静注する。初回投与後、2 週後、6 週後に投与し、以後 8 週間隔で投与する。
強直性脊椎炎	5mg/kg を点滴静注する。初回投与後、2 週後、6 週後に投与し、以後 6 週間隔で投与する。
乾癬性関節炎	5mg/kg を点滴静注する。初回投与後、2 週後、6 週後に投与し、以後 8 週間隔で投与する。
尋常性乾癬	5mg/kg を点滴静注する。初回投与後、2 週後、6 週後に投与し、以後 8 週間隔で投与する。
潰瘍性大腸炎	(中等度から重度の活動期潰瘍性大腸炎成人患者) 5mg/kg を点滴静注する。初回投与後、2 週後、6 週後に投与し、以後 8 週間隔で投与する。 (中等度から重度の活動期潰瘍性大腸炎小児患者(6 歳以上)) 5mg/kg を点滴静注する。初回投与後、2 週後、6 週後に投与し、以後 8 週間隔で投与する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

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

【使用上の注意の注意】妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が上まわると判断される場合のみ投与すること。〔本剤投与による生殖発生毒性試験は実施されていない(本剤がヒト TNF α 特異的で動物実験が実施できないため)。また、マウス TNF α を中和する抗体投与によりマウスを用いて検討された結果では、催奇形性、母体毒性、胎児毒性は認められていない。〕
- 2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない〕

	分類
FDA: Pregnancy Category	B (2011年10月) *1
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C (2011年12月) *2

*1：米国の添付文書(Janssen Biotech Inc.)，2011年10月改訂]より

*2：Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government)より

参考：分類の概要

FDA：B

NO EVIDENCE OF RISK IN HUMANS. Adequate, well-controlled studies in pregnant women have not shown increased risk of fetal abnormalities despite adverse findings in animals, or, in the absence of adequate human studies, animal studies show no fetal risk. The chance of fetal harm is remote, but remains a possibility.

オーストラリアの分類：C

Drug which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible.

Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等への投与に関する情報

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

【使用上の注意】小児等への投与
小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

出典	記載内容
米国の添付文書*1 (2011年12月)	<p>WARNING (抜粋) MALIGNANCY Lymphoma and other malignancies, some fatal, have been reported in children and adolescent patients treated with TNF blockers, including REMICADE. Postmarketing cases of hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL), a rare type of T-cell lymphoma, have been reported in patients treated with TNF blockers including REMICADE. These cases have had a very aggressive disease course and have been fatal. All reported REMICADE cases have occurred in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis and the majority were in adolescent and young adult males. All of these patients had received treatment with azathioprine or 6-mercaptopurine concomitantly with REMICADE at or prior to diagnosis.</p>

出典	記載内容
米国の添付文書*1 (2011年12月)	<p>5 WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p>5.2 Malignancies (抜粋)</p> <p>Malignancies, some fatal, have been reported among children, adolescents and young adults who received treatment with TNF-blocking agents (initiation of therapy ≤ 18 years of age), including REMICADE. Approximately half of these cases were lymphomas, including Hodgkin's and nonHodgkin's lymphoma. The other cases represented a variety of malignancies, including rare malignancies that are usually associated with immunosuppression and malignancies that are not usually observed in children and adolescents. The malignancies occurred after a median of 30 months (range 1 to 84 months) after the first dose of TNF blocker therapy. Most of the patients were receiving concomitant immunosuppressants. These cases were reported post-marketing and are derived from a variety of sources, including registries and spontaneous postmarketing reports.</p> <p><i>Hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL)</i></p> <p>Postmarketing cases of hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL), a rare type of T-cell lymphoma, have been reported in patients treated with TNF blockers including REMICADE. These cases have had a very aggressive disease course and have been fatal. All reported REMICADE cases have occurred in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis and the majority were in adolescent and young adult males. All of these patients had received treatment with the immunosuppressants azathioprine or 6-mercaptopurine concomitantly with REMICADE at or prior to diagnosis. It is uncertain whether the occurrence of HSTCL is related to REMICADE or REMICADE in combination with these other immunosuppressants. When treating patients with inflammatory bowel disease, particularly in adolescents and young adults, consideration of whether to use REMICADE alone or in combination with other immunosuppressants should take into account a possibility that there is a higher risk of HSTCL with combination therapy versus an observed increased risk of immunogenicity and hypersensitivity reactions with REMICADE monotherapy from the clinical trial data.</p> <p>5.13 Vaccinations (抜粋)</p> <p>It is recommended that all pediatric Crohn's disease patients be brought up to date with all vaccinations prior to initiating REMICADE therapy. The interval between vaccination and initiation of REMICADE therapy should be in accordance with current vaccination guidelines.</p> <p>6 ADVERSE REACTIONS</p> <p>6.1 Clinical Trials Experience (抜粋)</p> <p><u>Adverse Reactions in Pediatric Patients</u></p> <p><i>Pediatric Crohn's Disease</i></p> <p>There were some differences in the adverse reactions observed in the pediatric patients receiving REMICADE compared to those observed in adults with Crohn's disease. These differences are discussed in the following paragraphs.</p> <p>The following adverse events were reported more commonly in 103 randomized pediatric Crohn's disease patients administered 5 mg/kg REMICADE through 54 weeks than in 385 adult Crohn's disease patients receiving a similar treatment regimen: anemia (11%), blood in stool (10%), leukopenia (9%), flushing (9%), viral infection (8%), neutropenia (7%), bone fracture (7%), bacterial infection (6%), and respiratory tract allergic reaction (6%).</p>

出典	記載内容
米国の添付文書*1 (2011年12月)	<p>Infections were reported in 56% of randomized pediatric patients in Study Peds Crohn's and in 50% of adult patients in Study Crohn's I. In Study Peds Crohn's, infections were reported more frequently for patients who received every 8-week as opposed to every 12-week infusions (74% and 38%, respectively), while serious infections were reported for 3 patients in the every 8-week and 4 patients in the every 12-week maintenance treatment group. The most commonly reported infections were upper respiratory tract infection and pharyngitis, and the most commonly reported serious infection was abscess. Pneumonia was reported for 3 patients, (2 in the every 8week and 1 in the every 12-week maintenance treatment groups). Herpes zoster was reported for 2 patients in the every 8-week maintenance treatment group.</p> <p>In Study Peds Crohn's, 18% of randomized patients experienced 1 or more infusion reactions, with no notable difference between treatment groups. Of the 112 patients in Study Peds Crohn's, there were no serious infusion reactions, and 2 patients had non-serious anaphylactoid reactions. 21 of 60 In Study Peds Crohn's, in which all patients received stable doses of 6-MP, AZA, or MTX, excluding inconclusive samples, 3 of 24 patients had antibodies to infliximab. Although 105 patients were tested for antibodies to infliximab, 81 patients were classified as inconclusive because they could not be ruled as negative due to assay interference by the presence of infliximab in the sample.</p> <p>Elevations of ALT up to 3 times the upper limit of normal (ULN) were seen in 18% of pediatric patients in Crohn's disease clinical trials; 4% had ALT elevations ≥ 3 x ULN, and 1% had elevations ≥ 5 x ULN. (Median follow-up was 53 weeks.)</p> <p><i>Pediatric Ulcerative Colitis</i></p> <p>Overall, the adverse reactions reported in the pediatric ulcerative colitis trial and adult ulcerative colitis (Study UC I and Study UC II) studies were generally consistent. In a pediatric UC trial, the most common adverse reactions were upper respiratory tract infection, pharyngitis, abdominal pain, fever, and headache.</p> <p>Infections were reported in 31 (52%) of 60 treated patients in the pediatric UC trial and 22 (37%) required oral or parenteral antimicrobial treatment. The proportion of patients with infections in the pediatric UC trial was similar to that in the pediatric Crohn's disease study (Study Peds Crohn's) but higher than the proportion in the adults' ulcerative colitis studies (Study UC I and Study UC II). The overall incidence of infections in the pediatric UC trial was 13/22 (59%) in the every 8 week maintenance treatment group. Upper respiratory tract infection (7/60 [12%]) and pharyngitis (5/60 [8%]) were the most frequently reported respiratory system infections. Serious infections were reported in 12% (7/60) of all treated patients.</p> <p>In the pediatric UC trial, excluding inconclusive samples, 4 of 19 patients had antibodies to infliximab. Although 52 patients were tested, 33 patients were classified as inconclusive because they could not be ruled as negative due to assay interference by the presence of infliximab in the sample.</p> <p>Elevations of ALT up to 3 times the upper limit of normal (ULN) were seen in 17% (10/60) of pediatric patients in the pediatric UC trial; 7% (4/60) had ALT elevations ≥ 3 x ULN, and 2% (1/60) had elevations ≥ 5 x ULN (median follow-up was 49 weeks).</p> <p>Overall, 8 of 60 (13%) treated patients experienced one or more infusion reactions, including 4 of 22 (18%) patients in the every 8-week treatment maintenance group. No serious infusion reactions were reported.</p>

出典	記載内容
米国の添付文書*1 (2011年12月)	<p>In the pediatric UC trial, 45 patients were in the 12 to 17 year age group and 15 in the 6 to 11 year age group. The numbers of patients in each subgroup are too small to make any definitive conclusions about the effect of age on safety events. There were higher proportions of patients with serious adverse events (40% vs. 18%) and discontinuation due to adverse events (40% vs. 16%) in the younger age group than in the older age group. While the proportion of patients with infections was also higher in the younger age group (60% vs. 49%), for serious infections, the proportions were similar in the two age groups (13% in the 6 to 11 year age group vs. 11% in the 12 to 17 year age group). Overall proportions of adverse reactions, including infusion reactions, were similar between the 6 to 11 and 12 to 17 year age groups (13%).</p> <p>6.2 Post-marketing Experience (抜粋) <i>Adverse Reactions in Pediatric Patients</i> The following serious adverse reactions have been reported in the post-marketing experience in children: infections (some fatal) including opportunistic infections and tuberculosis, infusion reactions, and hypersensitivity reactions.</p> <p>Serious adverse reactions in the post-marketing experience with REMICADE in the pediatric population have also included malignancies, including hepatosplenic T-cell lymphomas, transient hepatic enzyme abnormalities, lupus-like syndromes, and the development of autoantibodies.</p> <p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS (抜粋) 8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of REMICADE 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, REMICADE has not been studied in children with Crohn's disease or ulcerative colitis <6 years of age.</p> <p><i>Pediatric Crohn's Disease</i> REMICADE 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 .</p> <p>REMICADE 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 REMICADE in pediatric Crohn's disease patients have not been established in clinical trials.</p> <p><i>Pediatric Ulcerative Colitis</i> The safety and effectiveness of REMICADE for reducing signs and symptoms and inducing and maintaining clinical remission in pediatric patients aged 6 years and older with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response to conventional therapy are supported by evidence from adequate and well-controlled studies of REMICADE in adults. Additional safety and pharmacokinetic data were collected in 60 pediatric patients ages 6 years and older. The effectiveness of REMICADE 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 REMICADE is used in combination with other immunosuppressants.</p> <p>The longer term (greater than 1 year) safety and effectiveness of REMICADE in pediatric ulcerative colitis patients have not been established in clinical trials.</p>

出典	記載内容
米国の添付文書*1 (2011年12月)	<p>Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) The safety and efficacy of REMICADE 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 (≤ 0.2 mg/kg/day of prednisone or equivalent), NSAIDs, and/or disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) was permitted.</p> <p>Doses of 3 mg/kg REMICADE or placebo were administered intravenously at Weeks 0, 2 and 6. Patients randomized to placebo crossed-over to receive 6 mg/kg REMICADE at Weeks 14, 16, and 20, and then every 8 weeks through Week 44. Patients who completed the study continued to receive open-label treatment with REMICADE for up to 2 years in a companion extension study.</p> <p>The study failed to establish the efficacy of REMICADE in the treatment of JRA. Key observations in the study included a high placebo response rate and a higher rate of immunogenicity than what has been observed in adults. Additionally, a higher rate of clearance of infliximab was observed than had been observed in adults.</p> <p>A total of 60 patients with JRA were treated with doses of 3 mg/kg and 57 patients were treated with doses of 6 mg/kg. The proportion of patients with infusion reactions who received 3 mg/kg REMICADE was 35% (21/60) over 52 weeks compared with 18% (10/57) in patients who received 6 mg/kg over 38 weeks. The most common infusion reactions reported were vomiting, fever, headache, and hypotension. In the 3 mg/kg REMICADE group, 4 patients had a serious infusion reaction and 3 patients reported a possible anaphylactic reaction (2 of which were among the serious infusion reactions). In the 6 mg/kg REMICADE group, 2 patients had a serious infusion reaction, 1 of whom had a possible anaphylactic reaction. Two of the 6 patients who experienced serious infusion reactions received REMICADE by rapid infusion (duration of less than 2 hours). Antibodies to infliximab developed in 38% (20/53) of patients who received 3 mg/kg REMICADE compared with 12% (6/49) of patients who received 6 mg/kg.</p> <p>A total of 68% (41/60) of patients who received 3 mg/kg REMICADE in combination with MTX experienced an infection over 52 weeks compared with 65% (37/57) of patients who received 6 mg/kg REMICADE in combination with MTX over 38 weeks. The most commonly reported infections were upper respiratory tract infection and pharyngitis, and the most commonly reported serious infection was pneumonia. Other notable infections included primary varicella infection in 1 patient and herpes zoster in 1 patient.</p>
英国のSPC (2011年7月)	<p>4. CLINICAL PARTICULARS (抜粋) 4.1 Therapeutic indications <u>Paediatric Crohn's disease:</u> Remicade is indicated for treatment of severe, active Crohn's disease, in paediatric patients aged 6 to 17 years, who have not responded to conventional therapy including a corticosteroid, an immunomodulator and primary nutrition therapy; or who are intolerant to or have contraindications for such therapies. Remicade has been studied only in combination with conventional immunosuppressive therapy.</p>

出典	記載内容
英国の SPC (2011 年 7 月)	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p><u>Crohn's disease (6 to 17 years)</u></p> <p>5 mg/kg given as an intravenous infusion over a 2-hour period followed by additional 5 mg/kg infusion doses at 2 and 6 weeks after the first infusion, then every 8 weeks thereafter. Some patients may require a shorter dosing interval to maintain clinical benefit, while for others a longer dosing interval may be sufficient. Available data do not support further infliximab treatment in paediatric patients not responding within the first 10 weeks of treatment.</p> <p>Remicade has not been studied in patients with Crohn's disease below the age of 6 years.</p> <p><u>Ulcerative Colitis</u></p> <p>The safety and efficacy of Remicade in children and adolescents younger than 18 years in the indication ulcerative colitis have not been established. No data are available.</p> <p><u>Psoriasis</u></p> <p>The safety and efficacy of Remicade in children and adolescents younger than 18 years in the indication psoriasis have not been established. No data are available.</p> <p><u>Juvenile idiopathic arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis</u></p> <p>The safety and efficacy of Remicade in children and adolescents younger than 18 years in the indications juvenile idiopathic arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis have not been established. No data are available.</p> <p><u>Juvenile rheumatoid arthritis</u></p> <p>The safety and efficacy of Remicade in children and adolescents younger than 18 years in the indication juvenile rheumatoid arthritis have not been established. Currently available data are described in section 4.8 but no recommendation on a posology can be made.</p> <p>4.4 Special warnings and precautions for use (抜粋)</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p><u>Vaccinations</u></p> <p>It is recommended that paediatric Crohn's disease patients, if possible, be brought up to date with all vaccinations in agreement with current vaccination guidelines prior to initiating Remicade therapy.</p> <p><u>Malignancies and lymphoproliferative disorders</u></p> <p>Malignancies, some fatal, have been reported among children, adolescents and young adults (up to 22 years of age) treated with TNF-blocking agents (initiation of therapy 18 years of age), including Remicade in the post-marketing setting. Approximately half the cases were lymphomas. The other cases represented a variety of different malignancies and included rare malignancies usually associated with immunosuppression. A risk for the development of malignancies in children and adolescents treated with TNF-blockers cannot be excluded.</p> <p>Rare post-marketing cases of hepatosplenic T-cell lymphoma have been reported in patients treated with TNFblocking agents including infliximab. This rare type of T-cell lymphoma has a very aggressive disease course and is usually fatal. All Remicade cases have occurred in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis and the majority were reported in adolescent or young adult males. All of these patients had received treatment with AZA or 6-MP concomitantly with or immediately prior to Remicade. The potential risk with the combination of AZA or 6-MP and Remicade should be carefully considered. A risk for the development of hepatosplenic T-cell lymphoma in patients treated with Remicade cannot be excluded.</p>

出典	記載内容
英国の SPC (2011 年 7 月)	<p>4.8 Undesireble effects <i>Paediatric population</i> <u>Juvenile rheumatoid arthritis patients:</u> Remicade was studied in a clinical study in 120 patients (age range: 4-17 years old) with active juvenile rheumatoid arthritis despite methotrexate. Patients received 3 or 6 mg/kg infliximab as a 3-dose induction regimen (weeks 0, 2, 6 or weeks 14, 16, 20 respectively) followed by maintenance therapy every 8 weeks, in combination with methotrexate.</p> <p><u>Infusion reactions</u> Infusion reactions occurred in 35 % of patients with juvenile rheumatoid arthritis receiving 3 mg/kg compared with 17.5% of patients receiving 6 mg/kg. In the 3 mg/kg Remicade group, 4 out of 60 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 group, 2 out of 57 patients had a serious infusion reaction, one of whom had a possible anaphylactic reaction.</p> <p><u>Immunogenicity</u> Antibodies to infliximab developed in 38 % of patients receiving 3 mg/kg compared with 12% of patients receiving 6 mg/kg. The antibody titres were notably higher for the 3 mg/kg compared to the 6 mg/kg group.</p> <p><u>Infections</u> Infections occurred in 68% (41/60) of children receiving 3 mg/kg over 52 weeks, 65% (37/57) of children receiving infliximab 6 mg/kg over 38 weeks and 47% (28/60) of children receiving placebo over 14 weeks.</p> <p><u>Paediatric Crohn's disease patients:</u> The following adverse events were reported more commonly in paediatric Crohn's disease patients in the REACH study (see section 5.1) than in adult Crohn's disease patients: anaemia (10.7%), blood in stool (9.7%), leucopenia (8.7%), flushing (8.7%), viral infection (7.8%), neutropenia (6.8%), bone fracture (6.8%), bacterial infection (5.8%), and respiratory tract allergic reaction (5.8%). Other special considerations are discussed below.</p> <p><u>Infusion-related reactions</u> Overall, in REACH, 17.5% of randomized patients experienced 1 or more infusion reactions. There were no serious infusion reactions, and 2 subjects in REACH had non-serious anaphylactic reactions.</p> <p><u>Immunogenicity</u> Antibodies to infliximab were detected in 3 (2.9%) paediatric patients.</p> <p><u>Infections</u> In the REACH study, infections were reported in 56.3% of randomized subjects treated with infliximab. Infections were reported more frequently for subjects who received q8 week as opposed to q12 week infusions (73.6% and 38.0%, respectively), while serious infections were reported for 3 subjects in the q8 week and 4 subjects in the q12 week maintenance treatment group. The most commonly reported infections were upper respiratory tract infection and pharyngitis, and the most commonly reported serious infection was abscess. Three cases of pneumonia (1 serious) and 2 cases of herpes zoster (both non-serious) were reported.</p> <p>Post-marketing spontaneous serious adverse events with infliximab in the paediatric population have included malignancies including hepatosplenic T-cell lymphomas, transient hepatic enzyme abnormalities, lupus-like syndromes, and positive auto-antibodies.</p>

*1. Drugs@FDA [REMICADE (Janssen Biotech Inc.)]

*2. eMC [REMICADE (Merck Sharp & Dohme Limited)]

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし