

投与部位			注射部位反応（注射部位疼痛、注射部位炎症、注射部位腫脹、注射部位出血、注射部位そう痒感）	
眼			眼内炎、涙器障害、角膜炎、眼瞼炎、視覚障害、眼痛、眼球乾燥、羞明、強膜炎、緑内障、眼圧上昇、眼脂、結膜炎、結膜充血、視野欠損、網膜静脈閉塞	
耳			耳痛、回転性めまい、耳鳴、耳不快感（耳閉感）、耳感染（外耳炎、中耳炎、迷路炎）	
筋・骨格系		関節痛、筋痛	関節腫脹、背部痛、筋骨格硬直、頸部痛、関節炎、骨痛、腱炎、筋力低下、滑液包炎、CPK増加	
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）、クリプトコッカス症、ニューモシスティス症、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）	膣感染、勃起不全、乳房肥大、亀頭包皮炎、不規則月経、陰出血、性器分泌物（白帯下）、無力症、不快感、胸部不快感、嚢胞、食欲不振、食欲亢進、過敏症、体重増加、体重減少、子宮平滑筋腫、リビドー減退	

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。

4. 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。

5. 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。〕

6. 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）。

7. 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徐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。

8. 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おり、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。

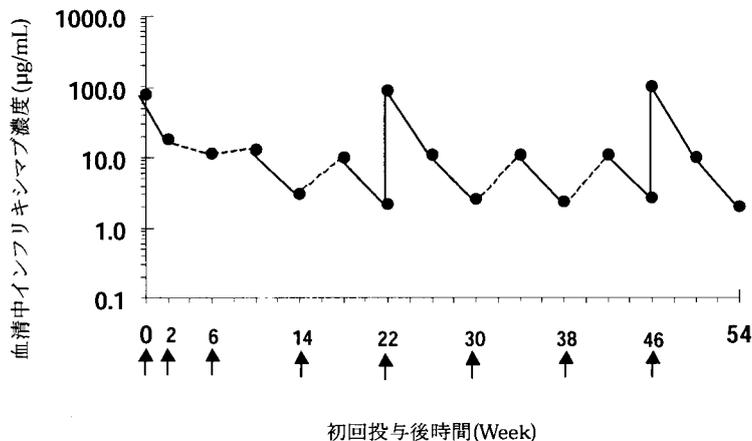
- 2) 150例の中等度から重度のうっ血性心不全の患者(左室駆出率35%以下で、NYHA心機能分類Ⅲ/Ⅳ度)に、プラセボ及び本剤5、10mg/kgを初回、2週後、6週後に3回投与した海外での臨床試験を実施した。その結果、本剤投与群、特に10mg/kg群において心不全症状の悪化及び死亡が高率に認められたとの報告がある。初回投与後28週時点において、10mg/kg群で3例、5mg/kg群で1例の死亡が認められ、プラセボ群では死亡例はなかった。また、症状悪化による入院は、10mg/kg群51例中11例、5mg/kg群50例中3例、プラセボ群49例中5例であった。さらに、1年後の評価における死亡例は、10mg/kg群で8例であったのに対し、5mg/kg群及びプラセボ群ではそれぞれ4例であった。
- 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¹⁾。
- 5) 乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身治療との併用に対する有効性と安全性は確立していない(使用経験がない)。

【薬物動態】

1. 臨床試験成績

1) クロウン病(日本人における成績)

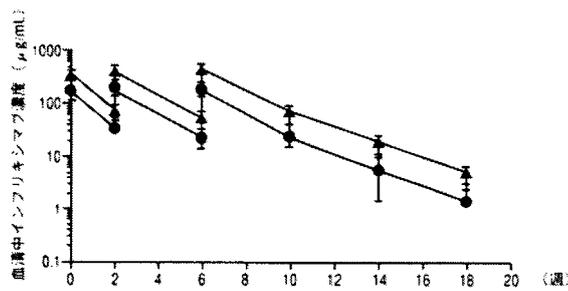
国内クローン病患者にレミケードを5mg/kgの用量で3回(0、2、6週)持続静脈内投与後、10週評価時に効果が認められた患者を対象に14週以降8週間隔で投与し、効果が消失した場合は4週間隔で投与した時の薬物動態を検討した。8週間隔投与例の投与前の血清中インフリキシマブ濃度(メジアン)は維持された。4週間隔投与例の移行前のトラフ値は低値を示したが、移行すると高濃度を維持した。



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

2) クロウン病(外国人における成績)

5mg/kgの単回投与では最高血中濃度(Cmax)の中央値は118µg/mL、分布容積(Vd値)の中央値は3.0L、消失半減期は9.5日であった。臨床試験において、患者の性、年齢、体重、肝及び腎機能等の背景別の薬物動態的な差は認められなかった。副腎皮質ホルモン剤を使用した患者では、使用しない患者に対してVd値の有意な増加(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、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)

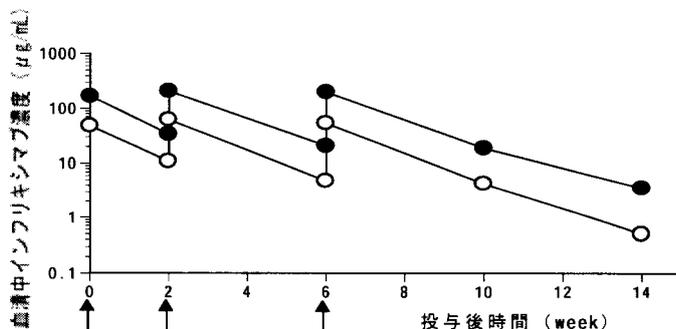
↑: 投与
 ●: 5mg/kg (n=28~30)
 ▲: 10mg/kg (n=29~32)

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 168 四分位間領域 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 359.5 四分位間領域 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)

3) 関節リウマチ(日本人における成績)

メトトレキサート併用下(6mg/週以上)で、本剤 3、10mg/kg を初回、2週後、6週後に反復投与したときの血清中濃度は用量にほぼ比例して増加した(二重盲検比較試験)。また、性、年齢、副腎皮質ホルモン剤あるいは非ステロイド性抗炎症剤併用による背景別の薬物動態の差はみられなかったが、肥満度(BMI)の増加に伴って血清中濃度が増加する傾向がみられた。肝又は腎機能障害を有する患者に薬物動態の差が存在するか否かは不明である。3mg/kgの反復投与を受けた49例では2例、10mg/kgの反復投与を受けた50例では4例に、本剤に対する抗体が検出された。



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

↑: 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 47.9±11.3 メジアン 47.5	11.5±4.1 10.8	5.6±4.1 4.8	0.8±1.1 0.5
	10mg/kg (n=48~51)	平均値±標準偏差 168.4±48.6 メジアン 168.3	35.6±15.2 33.7	22.3±13.7 20.6	5.4±5.8 3.6

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

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(増量試験)。3mg/kg 投与を受けた 99例では 27例、6mg/kg 投与を受けた 104例では 24例、10mg/kg 投与を受けた 104例では 13例に、本剤に対する抗体が検出された。

薬物動態パラメータ		0週 C _{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	57.77±14.23	60.82±13.60	0.85±0.98	0.90±1.13
		メジアン	58.14	60.35	0.50	0.44
	6mg/kg (n=91~104)	平均値±標準偏差	58.86±11.74	110.94±23.83	2.18±2.30	2.88±2.80
		メジアン	58.52	113.41	1.81	2.28
	10mg/kg (n=95~104)	平均値±標準偏差	58.23±11.34	188.70±39.61	4.73±4.78	6.50±6.26
		メジアン	57.16	186.12	3.13	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 3 mg/kg あるいは 6 mg/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、3 mg/kg で 3.35 [0.83~10.46]、6 mg/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。

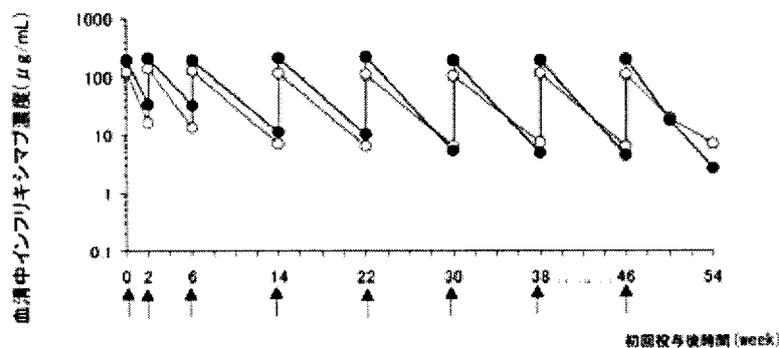
注) 増量試験の患者 (327 例、5104 点) を対象とした母集団薬物動態解析 (NONMEM version VI) に基づく薬物動態パラメータを用いたシミュレーション結果

4) 関節リウマチ(外国人における成績)

欧米第三相試験 (ATTRACT 試験) において、メトトレキサート併用下 (12.5mg/週以上) で、本剤 3、10mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 4 週間隔あるいは 8 週間隔で 102 週間反復投与した維持治療期にも蓄積性はなく、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。3mg/kg の反復投与 (4 週間隔) を受けた 73 例では 10 例、3mg/kg の反復投与 (8 週間隔) を受けた 71 例では 8 例、10mg/kg の反復投与 (4 週間隔) を受けた 74 例では 1 例、10mg/kg の反復投与 (8 週間隔) を受けた 77 例では 6 例に、本剤に対する抗体が検出された。

5) ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎(日本人における成績)

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



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)

↑ : 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	114.9±20.3	15.9±9.9	14.3±7.7	6.7±4.5
		メジアン	119.0	15.7	13.3	6.3
投与量	10mg/kg (n=3~4)	平均値±標準偏差	193.1±17.2	32.5±22.7	26.0±17.6	5.9±6.3
		メジアン	185.9	32.9	32.1	5.2

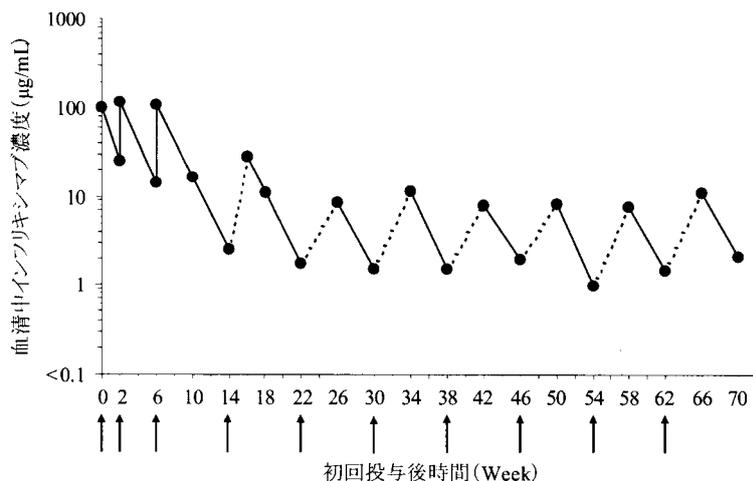
C_{1H} : 投与終了1時間後値, C_{pre} : 投与前値

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

6) 乾癬(日本人における成績)

尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者に本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 62 週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された (検証的試験及び継続投与試験)。5mg/kg の反復投与を受けた 35 例中 8 例に、本剤に対する抗体が検出された。尋常性乾癬患者、関節症性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 46 週後まで投与したとき、14 週後から 54 週後までの投与 8 週後の血清中濃度 (中央値) は 0.39 $\mu\text{g/mL}$ から 2.27 $\mu\text{g/mL}$ の範囲で推移した (長期

投与試験)。5mg/kgの反復投与を受けた64例中19例に、本剤に対する抗体が検出された。



尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者にレミケード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 _{prc}	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_{prc}: 投与前値 (µg/mL)

2. 代謝・排泄 (参考: マウス)

ヒトTNF α トランスジェニックマウスに³⁵S標識体インフリキシマブ10mg/kgを静脈内投与したところ、血清中には主として未変化体が検出され、代謝物は検出されなかった。また、尿及び糞中に存在する放射能は低く(総排泄率は23.7%)、ヒトIgGと同様に細網内皮系細胞等により体内で分解再吸収されるものと推測される。

【臨床成績】

1. クロウン病

1) 国内で実施された臨床試験

単回投与²⁾

活動期クローン病患者25例を対象とし、本剤1、3、5、10mg/kgを単回投与した。本剤5mg/kgを投与した群のうち、IOIBD指標(投与4週後の値が投与前より2点以上減少もしくは1点以下)では5例中4例、CDAI指標(投与4週後の値が投与前より70ポイント以上減少)では4例中3例が有効であった。

維持投与

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し10週までに改善(CDAI値が25%以上かつ70ポイント以上の減少)を認めた中等から重度のクローン病患者57例に6週以降は8週間隔で46週まで投与し、効果が消失した場合はそれ以降4週間隔で50週まで投与した。54週後の改善率は82.5%(47/57例)、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、投与間隔短縮による有効性及び安全性は確立していない。

2) 海外で実施された臨床試験

〈中等度から重度の活動期にある患者〉

単回投与³⁾

既存治療で効果不十分な中等度から重度の活動期にあるクローン病患者に、プラセボ及び本剤5mg/kgを単回投与した。その結果、有効率(投与4週後におけるCDAI値が投与前より70ポイント以上減少)はプラセボ群17%(4/24例)に対して、5mg/kg群では81%(22/27例)であり、有意差が認められた。

維持投与⁴⁾

本剤5mg/kgを単回投与し、2週に改善(CDAI値が25%以上かつ70ポイント以上減少)が認められた活動期クローン病患者に、その後2、6週、以降は8週間隔で46週までプラセボまたは実薬5mg/kg又は10mg/kg(国内未承認用量)を投与

した。その結果、初回投与後に認められた効果が消失するまでの期間は実薬維持群で有意に長く ($p=0.002$)、その期間はプラセボ維持群 19 週に対して、5 mg/kg、10mg/kg 維持群ではそれぞれ 38 週 ($p=0.002$)、54 週以上 ($p<0.001$) であった。なお、本邦における 10mg/kg への増量の有効性及び安全性は確立していない。

〈外瘻を有する患者〉

3 回投与⁵⁾

既存治療で効果不十分な外瘻を有する患者に、プラセボ及び本剤 5 mg/kg を 3 回(初回、2 週後、6 週後)投与した。その結果、有効率(連続した 2 回の観察時に半数以上の瘻孔が閉鎖)はプラセボ群 26% (8/31 例) に対して、5 mg/kg 群では 68% (21/31 例) であり、有意差が認められた。

維持投与⁶⁾

本剤 5 mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、10 週、14 週で改善(半数以上の瘻孔が閉鎖)が認められた外瘻を有するクローン病患者に、その後 8 週間隔で 46 週までプラセボまたは本剤 5 mg/kg を投与した。その結果、14 週以降の効果消失までの期間(中央値)はプラセボ維持群 14 週間に対して、5 mg/kg 維持群は 40 週間を超え、5 mg/kg 維持群ではプラセボ維持群と比較して有意に長く効果を維持できることが示された ($p<0.001$)。

2. 関節リウマチ

1) 国内で実施された臨床試験

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート併用下(6mg/週以上)で、プラセボ及び本剤 3mg/kg を初回、2 週後、6 週後に反復投与した(二重盲検比較試験)。その結果、14 週後の ACR 基準 20%以上改善率は、プラセボ群 23.4%(11/47 例)に対して、本剤投与群 61.2%(30/49 例)であり、有意差が認められた ($p<0.001$)。また、この二重盲検比較試験に参加した患者に対して、二重盲検比較試験の用量に関わらず引き続き 3mg/kg を 8 週間隔で 4 回投与し、初回投与後 54 週まで評価した(長期投与試験)。その結果、最終投与 8 週後の ACR 基準 20%以上改善率は 53.3% (24/45 例) であり、有効性の維持が認められた。

メトトレキサート併用下(6mg/週以上)で本剤 3 mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 3 mg/kg、6 mg/kg あるいは 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、6mg/kg 群(104 例) 53.8±34.4、10mg/kg 群(104 例) 58.3±31.3 であり、10mg/kg 群では 3mg/kg 群に対して有意差が認められた ($p=0.024$)。10 週後に ACR 基準 20%以上改善を満たさなかった患者の 54 週後の ACR 基準 20%以上改善率は 3mg/kg 投与 37.5% (9/24 例)、6mg/kg 投与 61.5% (16/26 例)、10mg/kg 投与 61.5% (16/26 例) であった。

②関節破壊の進展防止：関節破壊進展を手及び足の X 線スコア(Sharp Score)で評価した結果、本剤投与後の 1 年間のスコア変化は 3mg/kg 群 0.00、6mg/kg 群 0.48、10mg/kg 群 0.00 (いずれも中央値) であった。

2) 海外で実施された臨床試験 <欧米第三相試験 (ATTRACT 試験) 2>

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

①症状の軽減：54 週後の ACR 基準 20%以上改善率は、プラセボ投与群 (MTX 単独群) 17.0% (15/88 例) に対し、本剤投与群では 41.9% (36/86 例) であり、有意差が認められた ($p<0.001$)。

②関節破壊の進展防止：投与前から 54 週までの関節破壊進展を手及び足の X 線スコア(Sharp Score)で評価した結果、プラセボ群が 4.00 (中央値) 悪化したのに対して、本剤投与群は 0.50 (中央値) であり、有意に関節破壊の進行が抑制された ($p<0.001$)。

③身体機能障害の改善：投与前から 54 週までの日常生活動作 (ADL) の改善を HAQ スコア (活動制限と介護の必要性等を評価する指標) で評価した結果、プラセボ群 0.1 (中央値) に対して本剤投与群 0.3 (中央値) で有意差が認められた ($p<0.001$)。また、健康関連 QOL (SF-36) の身体的健康サマリースコアの変化は、プラセボ群 0.6 (中央値) に対して本剤投与群 1.2 (中央値) であり、有意差が認められた ($p=0.002$)。

3. ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎

1) 国内で実施された臨床試験

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者を対象とし、本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に反復投与した。その結果、14 週間あたりの眼発作回数(平均値±SD)は、投与前 10.17±10.60 回から投与後 0.66±0.98 回となり、有意に減少した ($p<0.001$)。

また、14 週間あたりの眼発作回数は、投与前後において 12 例中 11 例で減少し、そのうち 7 例で消失した。

4. 乾癬

1) 国内で実施された臨床試験

尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者（局面型皮疹が体表面積の 10%以上、かつ PASI(Psoriasis Area and Severity Index)スコアが 12 以上)を対象とし、プラセボ及び本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与した（検証的試験）。その結果、10 週後の PASI スコア 75%改善率は、プラセボ群 0.0% (0/19 例) に対して、本剤投与群 68.6% (24/35 例) であり、有意差が認められた ($p<0.001$)。

尋常性乾癬患者（局面型皮疹が体表面積の 10%以上、かつ PASI スコアが 12 以上）、関節症性乾癬患者（腫脹関節数及び疼痛関節数が 5 以上、かつ CRP が 1.5mg/dL 以上又は朝のこわばりが 45 分以上）、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とし、本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 46 週後まで投与した（長期投与試験）。その結果、最終評価において、尋常性乾癬患者の PASI スコア 75%改善率は 54.1% (20/37 例)、関節症性乾癬患者の ACR 基準 20%改善率は 83.3% (10/12 例)、膿疱性乾癬患者と乾癬性紅皮症患者の全般改善度が「消失または改善」の割合はそれぞれ 57.1% (4/7 例)、87.5%(7/8 例)であった。

2) 海外で実施された臨床試験<欧米第三相試験 (IMPACT2 試験)⁸⁾⁹⁾>

関節症性乾癬患者（腫脹関節数及び疼痛関節数が 5 以上、かつ CRP が 1.5mg/dL 以上又は朝のこわばりが 45 分以上)を対象とし、プラセボ及び本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 46 週後まで投与した。その結果、14 週後の ACR 基準 20%改善率はプラセボ群 11.0% (11/100 例) に対して、本剤投与群 58.0% (58/100 例) であり、有意差が認められた ($p<0.001$)。関節破壊進展を手及び足の X 線スコア (Modified Sharp Score) で評価した結果、24 週後のスコア変化 (平均値±標準偏差) はプラセボ群 0.82 ± 2.62 に対して、本剤投与群 -0.70 ± 2.53 であり、有意差が認められた ($p<0.001$)。

5. 海外臨床試験後の悪性腫瘍発現頻度

本剤の臨床試験及び臨床試験終了後 3 年間又は 5 年間の追跡調査において、悪性リンパ腫、乳癌、黒色腫、扁平上皮癌、直腸腺癌、基底細胞癌及び皮膚癌等が 169 例に報告されている。本剤投与と悪性腫瘍発現の関連性を検討するため、実際に悪性腫瘍が認められた例数並びに大規模なデータベースから抽出した同一背景を有する一般集団からの予測例数を表 1～3 に示した。この予測例数は、症例毎の性、年齢、追跡期間等より NIH SEER データベース (National Institute of Health (NIH) Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database) から推定した値を用いた。表 1 のクローン病患者での比較では、本剤投与群における悪性腫瘍の予測例数 14.49 例に対し観察例数は 21 例であった。一方、プラセボ群においては予測例数 0.20 例に対し観察例数は 1 例であった。

表 1. クローン病全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

クローン病全試験 ^a	プラセボ投与例			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

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

表 2. 関節リウマチ全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

関節リウマチ全試験 ^a	プラセボ投与例			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

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

表 3. 全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

全試験 ^a	プラセボ投与例			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

【薬効薬理】

- 本剤は *in vitro* 試験において、可溶性及び膜結合型 TNF α に対して選択的に結合し、以下の作用を示す。
 - ①可溶性 TNF α への結合定数は $1.04 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$ であった¹⁰⁾。
 - ②TNF α 刺激による線維芽細胞からの IL-6 産生を抑制した¹¹⁾。
 - ③ヒト IgG1 の Fc 領域を有することから、補体依存性細胞傷害 (CDC) 及び抗体依存性細胞媒介型細胞傷害 (ADCC) により膜結合型 TNF α を発現する TNF α 産生細胞を傷害した¹⁰⁾。
 - ④TNF 受容体に結合した TNF α とも結合し、TNF α を受容体から解離させ、接着分子 (ICAM-1、VCAM-1) の発現を抑制した。
- ヒト TNF α トランスジェニックマウスの死亡率軽減作用が認められた¹¹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：インフリキシマブ（遺伝子組換え）

[infliximab (genetical recombination)]

本 質：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。

分子量：約 149,000

【承認条件】

<関節リウマチ>

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。

<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。

<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。

【包装】

レミケード点滴静注用 100 : 100mg×1バイアル

【主要文献】

- 1) Westhovens R et al : Arthritis Rheum 54 1075 (2006)
- 2) Asakura H et al : J Gastroenterol Hepatol 16 763 (2001)
- 3) Targan SR et al : N Engl J Med 337 1029 (1997)
- 4) Hanauer SB et al : Lancet 359 1541 (2002)
- 5) Present DH et al : N Engl J Med 340 1398 (1999)
- 6) Sands BE et al : N Engl J Med 350 876 (2004)
- 7) Lipsky P et al : N Engl J Med 343 1594 (2000)
- 8) Antoni C et al : Ann Rheum Dis 64 1150 (2005)
- 9) van der heijge D et al : Arthritis Rheum 56 2698 (2007)
- 10) Scallon BJ et al : Cytokine 7 251 (1995)
- 11) Siegel SA et al : Cytokine 7 15 (1995)

【文献請求先】

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪府中央区北浜 2-6-18
電話 0120-753-280

製造販売業者等の氏名又は名称及び住所

製造元

Centocor Ortho Biotech Inc.

製造販売元

田辺三菱製薬株式会社
大阪府中央区北浜 2-6-18