

1	販売名	レミケード点滴静注用 100
2	一般名	インフリキシマブ (遺伝子組換え)
3	申請者名	田辺三菱製薬株式会社
4	成分・分量	1 バイアル (20mL) 中にインフリキシマブとして 100mg を含有する。
5	用法・用量	<p>&lt;関節リウマチ&gt; 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。 <u>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。</u>本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。</p> <p>&lt;クローン病&gt; 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。</p> <p>&lt;ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎&gt; 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。</p> <p>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。 (下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p><u>既存治療で効果不十分な下記疾患</u></p> <p>関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)</p> <p>ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎</p> <p>次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)</p> <p>中等度から重度の活動期にある患者</p> <p>外瘻を有する患者</p> <p>(下線部は今回追加、波線部は今回変更)</p>

7	備 考	<p>取扱区分：1-(4)新効能医薬品、1-(6)新用量医薬品</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・添付文書（案）を別紙として添付。</li></ul> <p>本剤はヒト TNF<math>\alpha</math> (tumor necrosis factor <math>\alpha</math>: 腫瘍壊死因子) に特異的な結合能を有するモノクローナル抗体製剤であり、今回、関節リウマチに関する効果不十分時の用量追加、及び、関節リウマチにおける関節の構造的損傷の防止に関する効能追加について申請したものである。</p> <p>規制区分：生物由来製品、劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品</p> <p>輸入先国名：アメリカ</p> <p>製造業者名：Centocor, Inc.</p>
---	-----	--

別紙 添付文書(案)

# レミケード®点滴静注用100

REMICADE® for I.V. Infusion100

抗ヒト TNF $\alpha$ モノクローナル抗体製剤  
インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤

日本標準商品分類番号

87239

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 11) 参照〕

承認番号	21400AMY00013
薬価収載	2002年4月
販売開始	2002年5月
効能追加	
国際誕生	1998年8月

貯 法：凍結を避け、2～8℃に保存

使用期限：外箱、容器に使用期限を表示

規制区分：生物由来製品、劇薬、指定医薬品、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）

## 【警 告】

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 6) 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、嚙下障害、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 6) 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) クローン病患者では、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ーン病治療の経験をもつ医師が使用すること。

【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]

【組成・性状】

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。

販売名		レミケード点滴静注用100	
成分・含量 (1バイアル中)	有効成分	インフリキシマブ(遺伝子組換え)	100mg
	添加物	精製白糖 ポリソルベート80 リン酸二水素ナトリウム一水和物 リン酸水素二ナトリウム二水和物 その他の添加物としてpH調整剤を含有する	: 500mg : 0.5mg : 2.2mg : 6.1mg
容器		20mLバイアル	
製剤の性状		白色の塊(凍結乾燥ケーキ)	

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。

【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

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

### 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

#### 【関節リウマチ】

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。

#### 【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。

#### 【クローン病】

栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤等）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。

なお、緩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。

### 【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。

#### ＜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、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。

### 〈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〕

### 【使用上の注意】

## 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 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ので、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) 本剤投与経験のある患者〔「警告」の項3）参照〕
- 6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 7) 小児等〔「小児等への投与」の項参照〕

## 2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤は血中濃度が長期にわたり持続するため（5 mg/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) 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。特に結核感染が疑われる患者には、複数の検査により、適切に感染の有無を確認し、結核の診療経験がある医師に相談すること。結核の既感染者及び検査により結核が疑われる患者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。また、本剤投与前に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あらわれることがあるため、本剤投与中は結核の症状の発現に十分注意すること。なお、患者に対し、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説明すること。
- 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) メトトレキサート製剤による治療に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た上で本剤を投与すること。また、投与後は、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。
- 5) 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）。
- 6) 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。
- 7) 臨床試験における投与後3年間の追跡調査で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。慢性炎症性疾患のある患者に長期の免疫抑制剤を投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されており、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。〔「臨床成績」の項4参照〕
- 8) 本剤はマウス蛋白由来部分があるため、ヒトには異種蛋白であり、投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある〔「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。
- 9) 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）。
- 10) クローン病患者において、維持療法として継続投与する場合に、次回投与まで効果が

維持できない場合があるが、このような患者に対する用法・用量は本邦において確立していない。

- 11) 本剤は、培養工程においてウシ由来成分<sup>※</sup>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、ウイルス不活性化/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)

### 3. 副作用

国内で実施された関節リウマチ、クローン病及び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で、本剤が投与された 708 例(関節リウマチ 561 例、クローン病 122 例、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 25 例)中、副作用が報告されたのは 629 例(88.8%)であり、その主なものは鼻咽頭炎(19.6%)、発熱(11.0%)、発疹(8.8%)、頭痛(5.8%)、咳嗽(5.1%)等であった。また、主な臨床検査値異常変動は ALT (GPT) 増加(12.6%)、AST (GOT) 増加(9.9%)、LDH 増加(9.3%)、尿沈渣(7.5%)、白血球数増加(7.3%)、尿潜血(6.9%)、 $\gamma$ -GTP 増加(6.2%)、ALP 増加(5.8%)等であった。また、海外における関節リウマチ、クローン病及びその他の疾患の臨床試験で、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%)、上気道感染(8.7%)、悪心(5.6%)等であった。  
(関節リウマチの用法・用量追加時(増量等))

#### (1) 重大な副作用

- 1) 敗血症、肺炎(ニューモシスティス肺炎を含む)、真菌感染症等の日和見感染症(頻度不明<sup>※</sup>)：このような症状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<sup>※</sup>)：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 ヶ月間は可能な限り 1 ヶ月に 1 回、以降は適宜必要に応じて)に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。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<sup>※</sup>)：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) 間質性肺炎(頻度不明<sup>※</sup>)：メトトレキサート製剤による治療に併用して用いる場合、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( $\beta$ -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、定期的に問診を行うなど、注意すること。
- 5) 肝機能障害(頻度不明<sup>※</sup>)：AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP 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、観察を十分にいき、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。

- 6) 遅発性過敏症 (頻度不明<sup>注)</sup>) : 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。
- 7) 抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群 (頻度不明<sup>注)</sup>) : 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。
- 8) 白血球減少、好中球減少 (頻度不明<sup>注)</sup>) : 白血球減少、好中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。

(2) 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。

	5%以上	1%以上~5%未満	1%未満	頻度不明 注)
精神・神経系	頭痛	浮動性めまい、感覚鈍麻、異常感覚、傾眠 (眼気)	頭部不快感、体位性めまい、知覚過敏、失神、嗅覚錯乱、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	中枢神経系の脱髄疾患 (多発性硬化症、視神経炎)、ギラン・バレー症候群、ニューロパシー、てんかん発作、多発性神経障害、横断性脊髄炎
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、血小板減少症、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	汎血球減少症、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	血圧上昇	ほてり、潮紅、高血圧、低血圧、動悸、血圧低下	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、咳嗽、鼻炎	呼吸困難、気管支炎、KL-6 増加	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 <sub>2</sub> 低下	間質性肺線維症・間質性肺炎
肝臓	ALT(GPT)増加、LDH 増加、AST(GOT)増加、γ-GTP 増加、ALP 増加	肝細胞障害 (肝機能異常)	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、クレアチニン増加、尿中ウロビリリン陽性、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、BUN 増加、膀胱炎	腎盂腎炎、排尿困難、尿中白血球陽性、頻尿	
消化器	悪心	嘔吐、下痢、腹痛、胃不快感、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	
		口内炎、歯周病	口腔内潰瘍形成、歯痛、口唇炎、口腔内痛、齦歯、唾液腺炎、口渇	
皮膚	発疹 (膿疱性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、小水疱性皮疹、そう痒性皮疹、湿疹、紅斑性皮疹、頭部批糠疹、丘疹、血管炎性皮疹)	白癬、皮膚炎 (脂漏性皮膚炎、水疱性皮膚炎、乾癬様皮膚炎)、毛包炎、そう痒症、蕁麻疹、紅斑 (発赤)、多汗症、皮膚真菌感染	麦粒腫、せつ、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	
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		結膜炎	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	
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	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、ニューモシステイス症、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）	膈感染、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、 <u>リビドー減退</u>	

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 $\alpha$  特異的で動物実験が実施できないため）。また、マウス TNF $\alpha$  を中和する抗体投与により、マウスを用いて検討された結果では、催奇形性、母体毒性、胎児毒性は認められていない。〕
- 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、0.4～4 mg/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54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。

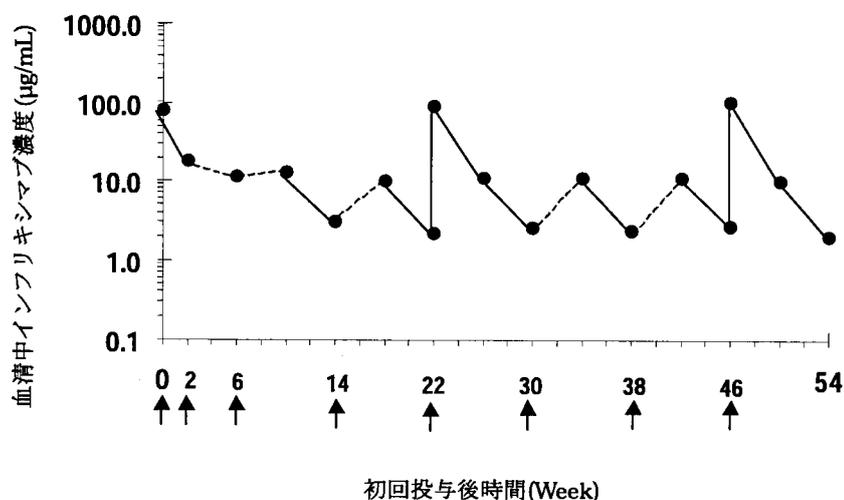
- 3) 本剤はヒト及びチンパンジーの TNF $\alpha$  のみに結合能を有し、ラットやカンクイザル等の一般的に動物実験に使用される動物種の TNF $\alpha$  と結合しない。このため、がん原性試験は実施されていない。
- 4) 海外で行われた関節リウマチ患者を対象とした市販後臨床試験において、初回から 10mg/kg を投与された患者では、3mg/kg を投与された患者よりも重篤な感染症の発現頻度が有意に高かったとの報告がある<sup>1)</sup>。

## 【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）

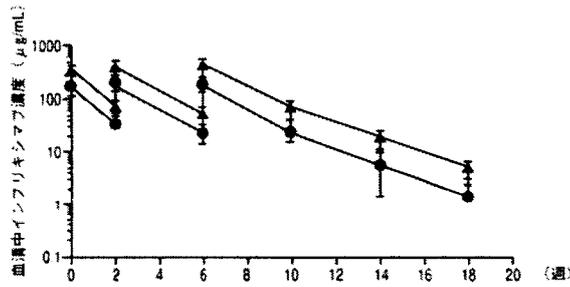
国内クローン病患者にレミケードを 5 mg/kg の用量で 3 回（0、2、6 週）持続静脈内投与後、10 週評価時に効果が認められた患者を対象に 14 週以降 8 週間隔で投与し、効果が消失した場合は 4 週間隔で投与した時の薬物動態を検討した。8 週間隔投与例の投与前の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は維持された。4 週間隔投与例の移行前のトラフ値は低値を示したが、移行すると高濃度を維持した。



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

#### 2) クロウン病（外国人における成績）

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



外覆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)

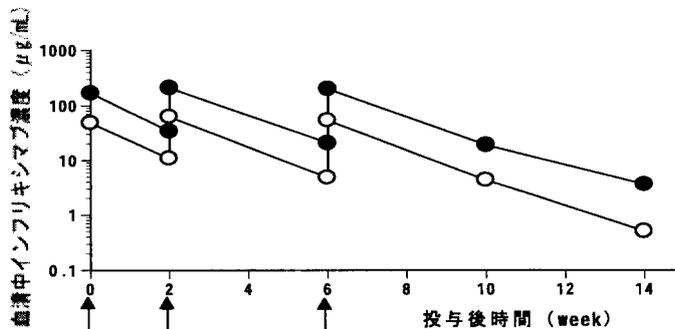
↑: 投与  
 ●: 5mg/kg (n=28~30)  
 ▲: 10mg/kg (n=29~32)

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

C<sub>1H</sub>: 投与終了1時間後値, C<sub>pre</sub>: 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 <sub>1H</sub>	2週 C <sub>pre</sub>	6週 C <sub>pre</sub>	14週
投与量	3mg/kg (n=49)	平均値±標準偏差 47.9±11.3	11.5±4.1	5.6±4.1	0.8±1.1
		メジアン 47.5	10.8	4.8	0.5
	10mg/kg (n=48~51)	平均値±標準偏差 168.4±48.6	35.6±15.2	22.3±13.7	5.4±5.8
		メジアン 168.3	33.7	20.6	3.6

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

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 <sub>1H</sub>	14週 C <sub>1H</sub>	22週 C <sub>pre</sub>	54週	
投与量	3mg/kg (n=86~99)	平均値±標準偏差	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<sub>1H</sub>: 投与終了1時間後値, C<sub>pre</sub>: 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）<sup>注)</sup> 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。

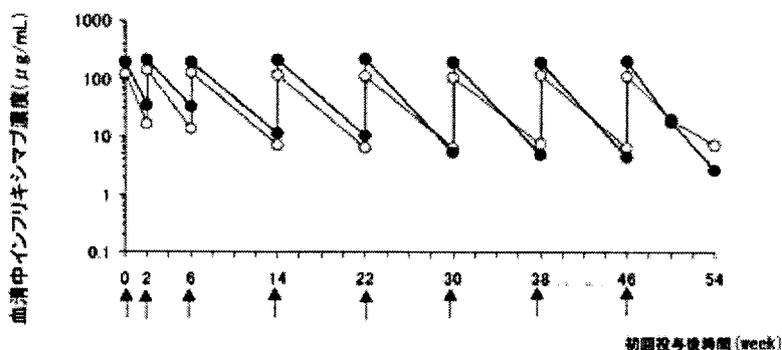
注) 増量試験の患者 (327 例、5104 点) を対象とした母集団薬物動態解析 (NONMEM version VI) に基づく薬物動態パラメータを用いたシミュレーション結果

#### 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 <sub>1H</sub>	2週 C <sub>pre</sub>	6週 C <sub>pre</sub>	30週 C <sub>pre</sub>	54週
投与量	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
	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<sub>1H</sub>: 投与終了1時間後値, C<sub>pre</sub>: 投与前値

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

## 2. 代謝・排泄 (参考: マウス)

ヒト TNF $\alpha$  トランスジェニックマウスに <sup>35</sup>S 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<sup>2)</sup>

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 5 mg/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 5 mg/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 例/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<sup>3)</sup>

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 5 mg/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 例/24 例）に対して、5 mg/kg 群では 81%（22 例/27 例）であり、有意差が認められた。

##### 維持投与<sup>4)</sup>

本剤 5 mg/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 5 mg/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<sup>5)</sup>

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 例/31 例）に対して、5 mg/kg 群では 68%（21 例/31 例）であり、有意差が認められた。

##### 維持投与<sup>6)</sup>

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 例/47 例）に対して、本剤投与群 61.2%（30 例/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 例/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) >

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関節破壊進展の防止：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  $\pm$  SD) は、投与前  $10.17 \pm 10.60$  回から投与後  $0.66 \pm 0.98$  回となり、有意に減少した ( $p < 0.001$ )。また、14 週間あたりの眼発作回数は、投与前後において 12 例中 11 例で減少し、そのうち 7 例で消失した。

## 4. 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 34 件 (33 例) 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 4.88 例に対し観察例数は 10 例であった。一方、プラセボ群においては予測例数 0.19 例に対し観察例数は 2 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 <sup>a</sup>	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	94.8	0	0.01	1646.2	2	0.21
b. 非黒色腫性皮膚癌	94.8	0	NA	1646.2	3	NA
c. 上記以外の悪性腫瘍	94.8	2	0.18	1646.2	8	4.66
悪性腫瘍計 (a+c) <sup>b</sup>	94.8	2	0.19	1646.2	10	4.88

<sup>a</sup>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

<sup>b</sup>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 13.3 例に対し観察例数は 15 例、プラセボ群では、予測例数 2.06 例に対し観察例数は 2 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 <sup>a</sup>	プラセボ投与例			レキケード投与例		
	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	309.9	0	0.07	1755.8	4	0.42
b.非黒色腫性皮膚癌	309.9	1	NA	1755.8	6	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	309.9	2	1.99	1755.8	11	12.87
悪性腫瘍計 (a+c) <sup>b</sup>	309.9	2	2.06	1755.8	15	13.3

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

<sup>b</sup>: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 18.27 例に対し観察例数は 25 例、プラセボ群では予測例数 2.27 例に対して観察例数が 4 例であった。

表 3. 全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

全試験 <sup>a</sup>	プラセボ投与例			レキケード投与例		
	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	411.7	0	0.08	3445.2	6	0.64
b.非黒色腫性皮膚癌	411.7	1	NA	3445.2	9	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	411.7	4	2.20	3445.2	19	17.63
悪性腫瘍計 (a+c) <sup>b</sup>	411.7	4	2.27	3445.2	25	18.27

<sup>a</sup>:既に終了した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

<sup>b</sup>: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 $\alpha$  に対して選択的に結合し、以下の作用を示す。
  - ①可溶性 TNF $\alpha$  への結合定数は  $1.04 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$  であった<sup>8)</sup>。
  - ②TNF $\alpha$  刺激による線維芽細胞からの IL-6 産生を抑制した<sup>9)</sup>。
  - 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 $\alpha$  を発現する TNF $\alpha$  産生細胞を傷害した<sup>8)</sup>。
  - ④TNF 受容体に結合した TNF $\alpha$  とも結合し、TNF $\alpha$  を受容体から解離させ、接着分子 (ICAM-1、VCAM-1) の発現を抑制した。
- ヒト TNF $\alpha$  トランスジェニックマウスの死亡率軽減作用が認められた<sup>9)</sup>。

### 【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 $\alpha$  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。

**【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 1514 (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) Scallon BJ et al : Cytokine 7 251 (1995)
- 9) 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 大阪市中央区道修町3丁目2番10号  
お問い合わせ先 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

ペンシルバニア州 (アメリカ)

製造販売元

田辺三菱製薬株式会社

大阪市中央区道修町3丁目2番10号