

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗ヒトTNF α モノクローナル抗体製剤
インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤
レミケード[®]点滴静注用 100
REMICADE[®] for I.V. Infusion

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル中インフリキシマブ（遺伝子組換え）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・ 販売開始年月日	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 販売開始年月日：2002年5月31日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造元：Janssen Biotech, Inc. 製造販売元：田辺ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	田辺ファーマ株式会社 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 https://medical.tanabe-pharma.com/

本IFは2025年12月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。



(01)14987128290274
レミケード点滴静注用

「添文ナビ（アプリ）」を使ってGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子化された添付文書を閲覧いただけます。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

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）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

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

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

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

等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	7	VI. 薬効薬理に関する項目	77
1. 開発の経緯	7	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	77
2. 製品の治療学的特性	10	2. 薬理作用	77
3. 製品の製剤学的特性	11		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	12	VII. 薬物動態に関する項目	79
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	12	1. 血中濃度の推移	79
6. RMPの概要	12	2. 薬物速度論的パラメータ	90
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	91
II. 名称に関する項目	14	4. 吸収	92
1. 販売名	14	5. 分布	92
2. 一般名	14	6. 代謝	92
3. 構造式又は示性式	14	7. 排泄	93
4. 分子式及び分子量	14	8. トランスポーターに関する情報	93
5. 化学名（命名法）又は本質	14	9. 透析等による除去率	93
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	14	10. 特定の背景を有する患者	93
		11. その他	93
III. 有効成分に関する項目	15		
1. 物理化学的性質	15	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	94
2. 有効成分の各種条件下における安定性	15	1. 警告内容とその理由	94
3. 有効成分の確認試験法、定量法	15	2. 禁忌内容とその理由	97
		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	98
IV. 製剤に関する項目	16	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	98
1. 剤形	16	5. 重要な基本的注意とその理由	98
2. 製剤の組成	16	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	100
3. 添付溶解液の組成及び容量	16	7. 相互作用	103
4. 力価	16	8. 副作用	104
5. 混入する可能性のある夾雑物	17	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	142
6. 製剤の各種条件下における安定性	17	10. 過量投与	142
7. 調製法及び溶解後の安定性	17	11. 適用上の注意	143
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	18	12. その他の注意	144
9. 溶出性	18		
10. 容器・包装	18	IX. 非臨床試験に関する項目	147
11. 別途提供される資材類	18	1. 薬理試験	147
12. その他	18	2. 毒性試験	147
V. 治療に関する項目	19	X. 管理的事項に関する項目	149
1. 効能又は効果	19	1. 規制区分	149
2. 効能又は効果に関連する注意	19	2. 有効期間	149
3. 用法及び用量	21		
4. 用法及び用量に関連する注意	24		
5. 臨床成績	26		

3. 包装状態での貯法	149
4. 取扱い上の注意	149
5. 患者向け資材	149
6. 同一成分・同効薬	149
7. 国際誕生年月日	149
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	150
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変 更追加等の年月日及びその内容	150
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	150
11. 再審査期間	152
12. 投薬期間制限に関する情報	152
13. 各種コード	152
14. 保険給付上の注意	152
X I . 文献	153
1. 引用文献	153
2. その他の参考文献	155
X II . 参考資料	157
1. 主な外国での発売状況	157
2. 海外における臨床支援情報	159
X III . 備考	170
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	170
2. その他の関連資料	170

略語表

略語	略語内容
TNF	腫瘍壊死因子
IL	インターロイキン
CDC	補体依存性細胞傷害
ADCC	抗体依存性細胞媒介型細胞傷害
EAU	実験的自己免疫疾患網膜ぶどう膜炎
IVIG	静注用人免疫グロブリン
VGIIH	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
IBDQ	Inflammatory bowel disease questionnaire
RMP	Risk Management Plan (医薬品リスク管理計画)
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)
IDA	Index of Disease Activity (疾患活動指数)
ASAS	Assessment in Ankylosing Spondylitis
IOIBD	International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease
MTX	メトトレキサート
BMI	肥満度
Cmax	最高血中濃度
NIH SEER データベース	National Institute of Health (NIH) Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database
FDA	米国食品医薬品局

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（抗体依存性細胞媒介型細胞傷害）により傷害すること、ならびに受容体に結合したTNF 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。

効能追加後、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。また、829例の特定使用成績調査（増量または投与間隔短縮後におけるレミケードの安全性および有効性の把握）を実施し、2017年12月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第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。

- (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⁾。

I. 概要に関する項目

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。また、656例の使用成績調査（全例調査）を実施し、2018年9月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第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。

- (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、乾癬性関節炎患者では滑液、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乾癬性関節炎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、乾癬性関節炎、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。

国内及び海外臨床試験においては、本剤のトラフの血清中濃度が高いほど、有効性も高くなる傾向を示しており、効果不十分又は効果減弱した乾癬患者（尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）に対しても増量投与や投与間隔短縮により、トラフの血清中濃度が増加し、関節リウマチやクローン病と同様な有効性が得られると考えられた。本剤の効果減弱例を対象とした臨床試験を2012年から行い、有用性が認められたことから、2016年5月に厚生労働省より乾癬の用法・用量（増量等）の一部変更が承認された。効能追加承認後、乾癬の患者を対象とし、768例の特定使用成績調査を実施し、2015年6月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第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。

- (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。

また、255例の特定使用成績調査（全例調査）を実施し、2021年6月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第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。

- (5) クローン病患者の便中TNF α 量と疾患活動性が相関していることが報告された¹⁴⁾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。

国内及び海外臨床試験においては、本剤のトラフ血清中濃度が高いほど、有効性も高くなる傾向を示している。また、国内のクローン病患者における臨床試験データに基づくシュミレーション結果からも、効果減弱したクローン病患者に対しても既に承認されている増量投与と同様に、投与間隔短縮によりトラフの血清中濃度を上昇させることで、関節リウマチ及び乾癬と同様の有効性及び忍容性が得られると考えられた。投与間隔短縮の有用性が認められたことから、2017年5月に厚生労働省よりクローン病の用法・用量（投与間隔短縮）の一部変更が承認された。

発売後、クローン病の患者を対象とし、2,923例の使用成績調査、654例の特定使用成績調査（長期使用時における副作用の発現状況の把握と有効性の検討）、290例の特定使用成績調査（増量に関する調査）を実施し、2015年3月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第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、290例の特定使用成績調査（増量に関する調査）の結果は、2015年5月に最終報告書を独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ提出した。

- (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^{15~17}。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^{18,19}。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年から治験を行い、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。効能追加承認後、潰瘍性大腸炎の患者を対象とし、560例の特定使用成績調査を実施し、2015年5月に最終報告書を独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ提出した。
- (7) ベーチェット病と TNF α に関しては、ベーチェット病患者の末梢血単核球及び結節性紅斑様皮疹の病変部、腸管型ベーチェット病患者の腸管生検組織で TNF α 産生が亢進していることや神経型ベーチェット病患者では髄液中の TNF α 濃度が高値を示すことが報告されており、ベーチェット病の病態に共通して TNF α が関与していることが示唆されている。ベーチェット病の特殊型（腸管型、神経型、血管型）を対象とした臨床試験を2011年から行い、有用性が認められたことから、2015年8月に厚生労働省より腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病の効能・効果について承認された。
- (8) 川崎病患者の血清中 TNF α 濃度は健康な者と比較して有意に高く、血清中 TNF α 濃度は冠動脈病変の合併例では、非合併例に比べて高いとの報告がある。静注用人免疫グロブリン（IVIG）治療にもかかわらず冠動脈病変が合併した患者では、非合併の患者と比較して、治療前の可溶性 TNF 受容体 I 型の血清中濃度は有意に高かったことが報告されており、川崎病において TNF α の関与が示唆されている。初回 IVIG 療法不応の川崎病患者を対象とした臨床試験を2012年から行い、有用性が認められたことから、2015年12月に厚生労働省より川崎病の急性期の効能・効果について承認された。

また、海外では、1998年に米国において承認され、現在では世界108カ国で承認されている（2022年8月現在）。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

(1) 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。（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」参照）
 - 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。（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」参照）
 - 3) 関節の構造的損傷の防止効果が認められた。（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」参照）
 - 4) 身体機能の改善効果が認められた（海外データ）。（「I. 1. 開発の経緯 (1)」参照）
- *：EULAR 改善基準（Good + Moderate response）

(2) 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。（「V. 5. (3) 用量反応探索試験」、「V. 5. (6) 治療的使用」参照）

(3) 乾癬（尋常性乾癬、乾癬性関節炎、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。（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」参照）
- 2) 爪乾癬の改善が認められた。（「V. 5. (3) 用量反応探索試験」参照）
- 3) 関節症状を改善し、関節破壊の進展を抑制した。（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」参照）
- 4) 本剤 5mg/kg 8 週間隔投与で効果減弱した乾癬患者に対し、10mg/kg 8 週間隔の増量投与によりトラフの血清中濃度の増加と共に乾癬症状は改善し、本剤の効果回復が認められた。（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」参照）

*：投与開始から 62 週後まで投与した。

(4) 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。（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」参照）

(5) 腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病

既存治療で効果不十分な腸管型、神経型、血管型のベーチェット病患者において、速やかな臨床症状の改善効果が認められ、ステロイドの減量／離脱効果も認められた。（「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照）

(6) 川崎病の急性期

- 1) ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン（VGIH）群よりも解熱効果は高かった。（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」参照）
- 2) VGIH 群よりも速やかに急性期主要症状数が減少する傾向が認められた。（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」参照）
- 3) VGIH 群よりも冠動脈病変の発現率は低かった。（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」参照）

(7) クロウン病

- 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。（「V. 5. (3) 用量反応探索試験度」参照）
- 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。なお、4 週移行例の最終評価時の改善率は

83.3% (15/18 例)、寛解率は 55.6% (10/18 例) であった。(「V. 5. (3) 用量反応探索試験度」参照)

- 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。(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」参照)

(8) 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。(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」参照)
- 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。

(9) 緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に投与すること。(「VIII. 1. 警告内容とその理由」参照)

(10) 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、潰瘍性大腸炎、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病を含む臨床試験で、本剤が投与された 1,115 例中、副作用が報告されたのは 959 例 (86.0%) であった。

なお、国内で実施された川崎病に対する臨床試験で、本剤が投与された 16 例中、副作用が報告されたのは 11 例 (68.8%) 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症例 7,522 例中 1,850 例 (24.6%) に、特定使用成績調査 (増量・投与間隔短縮) において 819 例中 83 例 (10.1%) に、副作用が報告された。

クローン病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症例 2,828 例中 780 例 (27.6%) に、特定使用成績調査 (長期調査) において 653 例中 93 例 (14.2%) に、特定使用成績調査 (増量) において 281 例中 28 例 (10.0%) に、副作用が報告された。

潰瘍性大腸炎を対象とした承認後の特定使用成績調査において安全性解析対象症例 557 例中 103 例 (18.5%) に、副作用が報告された。

乾癬を対象とした承認後の特定使用成績調査 (全例調査) において安全性解析対象症例 764 例中 172 例 (22.5%) に副作用が報告された。

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎を対象とした承認後の使用成績調査 (全例調査) において安全性解析対象症例 656 例中 212 例 (32.3%) 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、横紋筋融解症が報告されている。(「VIII. 8. (2) その他の副作用」参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 世界初の抗ヒト TNF α モノクローナル抗体製剤である。(「I. 1. 開発の経緯」参照)

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル・参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	医療従事者向け資材(「XIII. 備考」の項参照) 患者向け資材(「XIII. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件：

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
(「I. 6. RMP の概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項：

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
重篤な感染症（肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）	悪性腫瘍	該当なし
結核	腸狭窄症、腸閉塞（クローン病、腸管型パーチエット病）	
遅発性過敏症	小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現	
重篤な血液障害		
抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群		
脱髄疾患		
肝機能障害		
重篤な infusion reaction		
間質性肺炎		
横紋筋融解症		
B 型肝炎の再活性化		
抗体産生		
有効性に関する検討事項		
長期使用時の有効性（腸管型、神経型、血管型パーチエット病）		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査（腸管型、神経型、血管型ペースト病の長期使用に関する調査）
有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査（腸管型、神経型、血管型ペースト病の長期使用に関する調査）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材の作成と提供
患者向け資材の作成と提供
適正使用に関する納入前の確実な情報提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名 :

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 (s t e m) :

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) 又は本質

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 (C₂₂₀₃H₃₄₁₁N₅₈₅O₆₈₂S₁₆ : 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

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、定量法

有効成分の確認試験法：免疫二重拡散法

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：

凍結乾燥品。用時、日局注射用水で溶解し、日局生理食塩液で希釈して用いる注射剤である。

(2) 製剤の外観及び性状：

販売名	レミケード点滴静注用 100
性状	白色の塊（凍結乾燥ケーキ）

(3) 識別コード：

該当しない

(4) 製剤の物性：

該当資料なし

(5) その他：

溶解時の pH：6.9～7.5（溶媒：水）

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤：

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
	添加剤	精製白糖 : 500mg ポリソルベート 80 : 0.5mg リン酸二水素ナトリウム一水和物 : 2.2mg リン酸水素二ナトリウム二水和物 : 6.1mg 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。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）並びに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）を使用している。

(2) 電解質等の濃度：

該当しない

(3) 熱量：

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

半透明の微粒子

6. 製剤の各種条件下における安定性

(以下は製造販売した製品の試験成績を記載)

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	規格内
加速試験*1	30℃		無色バイアル (密封)	2年6ヵ月	規格内(粒子試験及び不溶性微粒子試験(規格値なし)において変化を認めた)
苛酷試験	温度*1	45℃	無色バイアル (密封)	1年	規格外(粒子試験において変化が認められた。また不溶性微粒子試験(規格値なし)において変化がみられた。)
	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	規格内

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

7. 調製法及び溶解後の安定性

注射剤の調製法(「VIII. 11. 適用上の注意」参照)

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。

希釈方法: 患者の体重当たりで計算した必要量を成人は約250mL、体重が25kg未満の小児は約50mL、25kg以上の小児は約100mLの日局生理食塩液に希釈すること。(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。

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。

IV. 製剤に関する項目

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

8. 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。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報：

該当資料なし

(2) 包装：

レミケード点滴静注用 100：100mg [1 バイアル (20mL 容器)]

(3) 予備容量：

該当しない

(4) 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

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

- 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
- ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎
- 尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
- 強直性脊椎炎
- 腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病
- 川崎病の急性期

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

- 中等度から重度の活動期にある患者
- 外瘻を有する患者

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチ〉

- 5.1 過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬（メトトレキサート製剤を含む）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与を行うこと。また、メトトレキサート製剤に本剤を上乗せすることのリスク・ベネフィットを判断した上で使用すること。

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

- 5.2 過去の治療において、他の薬物療法（シクロスポリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

〈乾癬〉

- 5.3 過去の治療において、既存の全身療法（紫外線療法を含む）等の適切な治療を行っても、皮疹が体表面積の10%以上に存在する場合、もしくは難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する場合に本剤の投与を行うこと。

〈強直性脊椎炎〉

- 5.4 過去の治療において、他の薬物療法（非ステロイド性抗炎症剤等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病〉

- 5.5 過去の治療において、他の薬物療法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。

〈川崎病の急性期〉

- 5.6 過去の治療において、免疫グロブリン療法等を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

〈クローン病〉

- 5.7 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

V. 治療に関する項目

場合に本剤の投与を行うこと。なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。

〈潰瘍性大腸炎〉

- 5.8 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〉

- 5.1 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。

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

- 5.2 ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎においては、過去の治療において、他の薬物療法（シクロスポリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

〈乾癬〉

- 5.3 乾癬においては、既存の全身療法（紫外線療法を含む）等の適切な治療を行っても、皮疹が体表面積の10%以上に存在する場合、もしくは難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する場合に本剤の投与を行うこと。

〈強直性脊椎炎〉

- 5.4 強直性脊椎炎においては、過去の治療において、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。

〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病〉

- 5.5 腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病においては、過去の治療において、他の薬物療法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。

〈川崎病の急性期〉

- 5.6 川崎病の急性期においては、過去の治療において、免疫グロブリン療法等を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

〈クローン病〉

- 5.7 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。

〈潰瘍性大腸炎〉

- 5.8 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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説：

〈関節リウマチ〉

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

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

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

〈乾癬〉

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

〈強直性脊椎炎〉

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

〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。

〈川崎病の急性期〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1kg 当たり 5mg を単回点滴静注する。

〈クローン病〉

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

V. 治療に関する項目

ることができる。投与間隔を短縮する場合は、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし、最短 4 週間の間隔で投与することができる。

〈潰瘍性大腸炎〉

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

〈効能共通〉

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠：

〈関節リウマチ〉

国内外試験（国内：試験番号：TA-650-P2-3²⁰⁾、TA-650-P3-01²¹⁾、TA-650-P3-03²²⁾、TA-650-13²³⁾、海外：C0168T09 試験²⁴⁾、C0168T14 試験²⁵⁾、C0168T15/T17 試験²⁶⁾、ATTRACT 試験^{27, 28)}）の結果から、関節リウマチに対しては 3mg/kg 以上の用量では有効性、効果の持続性、安全性に大きな差を認めなかった。またメトトレキサート製剤の併用により、HACA（human anti chimeric antibody）の産生が低下し、効果の持続性が延長しており、メトトレキサート製剤とレミケードの併用は、忍容性に問題はなく、有害事象および副作用に併用との相関は認められなかったことから、MTX 併用下 3mg/kg 以上の用量が本剤の至適用量と設定した。

また、用法については、海外試験（ATTRACT 試験^{27, 28)}）を外挿可能と判断できたため、海外と同様の用法用量として、「体重 1kg 当たり 3mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。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。」および「効果が不十分の場合、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増量は可能であるが、最大投与量は 1 回体重 1kg 当たり 10mg とすること。また、8 週間の間隔での投与の短縮は 4 週間とすること」を盛り込み設定した。

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

ベーチェット病に対するレミケードの投与量および投与間隔に関しては、国内でのベーチェット病患者に対する試験成績（試験番号：TA-650-P2-4²⁹⁾、TA-650-11、TA-650-P2-5⁶²⁾、TA-650-12）に加え、国内外の他疾患に対するレミケードの試験成績に基づき「体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし、初回投与後、2 週、6 週に投与し、以降 8 週間の間隔で投与を行うこと。」が適切であると判断し設定した。

〈乾癬〉

本邦の尋常性乾癬に対するレミケードの用法・用量は、国内外試験（国内：試験番号：TA-650-15、TA-650-16、TA-650-17、海外：SPIRIT 試験³⁰⁾、EXPRESS 試験^{31, 32)}、EXPRESS II 試験³³⁾、IMPACT 試験^{34, 35)}、IMPACT2 試験^{36, 37)}）の結果から、承認されている海外と同様に 5mg/kg を 0、2、6 週投与後、8 週間隔投与することが適切であると考えた。また、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症の用法・用量も、尋常性乾癬と同様とすることが妥当であると判断した。

また、乾癬増量試験（試験番号：TA-650-24）の結果を基に、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合の投与量の増量や投与間隔の短縮は、患者の状態に応じて段階

的に行い、1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとし、最短の投与間隔は4週間とすることと設定した。

〈強直性脊椎炎〉

強直性脊椎炎を対象とした国内外試験（国内：試験番号：TA-650-18、海外：P01522試験、ASSERT試験）の結果から、5mg/kgを0、2、6週、以降6週間隔投与する用法・用量の妥当性が示された。また、欧州の投与間隔の根拠となったCollantesらの医師主導試験の成績等から8週間隔投与で効果が維持される患者がいることも加味し、投与間隔を6～8週と設定した。

〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病〉

国内外の既承認疾患に対する本剤の臨床成績（国内：試験番号：TA-650-23）に基づき検討し、関節リウマチなどの用法を参考に、本剤の用法・用量は「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、効果が不十分又は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。」と設定した。

〈川崎病の急性期〉

本剤の国内使用実態を基に厚生労働省川崎病研究班で作成された川崎病に対する本剤の使用指針案では、難治性川崎病患者に対して本剤5mg/kgを2時間以上かけて単回静注内投与すること、とされていることを参考に投与量を設定した治験成績（国内：試験番号：TA-650-22）を基に、初回IVIG療法不応の川崎病の急性期に対し、体重1kg当たり5mgを単回点滴静注した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価した結果、既存治療で効果不十分な川崎病の急性期に対する本剤の用法・用量は「通常、体重1kg当たり5mgを単回点滴静注する。」が妥当と判断した。

〈クローン病〉

国内外試験（国内：試験番号：TA-650-19³⁸⁾、TA-650-10³⁹⁾、TA-650-P3-02、海外：C0168T11試験⁴⁰⁾、C0168T20試験⁴¹⁾、C0168T16試験⁴²⁾、ACCENT-I試験⁴³⁾、ACCENT-II試験⁴⁴⁾）の結果から、クローン病の治療及び維持療法に対しては5mg/kgを一回投与量とし、初回投与後、2週、6週以後8週間隔の投与が有効と考えられた。国内においては、海外の8週間隔での10mg/kg投与と、曝露量としてほぼ等価と考えられる5mg/kgの4週間隔投与により有効性の回復が認められたことから設定した。

〈潰瘍性大腸炎〉

国内外の既承認疾患に対する本剤の臨床成績および潰瘍性大腸炎を対象とした国内外試験（国内：試験番号：TA-650-14、海外：ACT1/ACT2試験^{45,46)}）結果より、潰瘍性大腸炎の用法・用量としては、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし、初回投与後、2週、6週に投与し以後8週間の間隔での投与が有効と考えられたことから設定した。

〈効能共通〉

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。

本剤は分子量約15万の高分子蛋白であり、凍結乾燥品となっているため再溶解時に激しく振とうしたり、希釈時に急速に点滴バックに注入したりすると抗体蛋白が凝集し、微粒子

V. 治療に関する項目

が生成する可能性がある。これらの凝集物は、投与時反応（infusion reaction）などの副作用や本剤の抗原性を高める原因となりえるため、本剤の臨床試験はインラインフィルターを用いた投与が行われ、有効性および安全性も評価された。従って、本剤投与において、インラインフィルターの使用は必須であると考え、効能共通で電子添文だけでなく、ラベルや外箱等にもインラインフィルターの使用の必要性を記載した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

〈関節リウマチ〉

7.2 国内及び海外の臨床試験により、メトトレキサート製剤併用での有効性及び安全性が確認されている。国内臨床試験におけるメトトレキサート製剤の併用量は、6mg/週以上であり、メトトレキサート併用時の本剤に対する抗体の産生率は、メトトレキサート非併用時よりも低かった。なお、メトトレキサート製剤以外の抗リウマチ薬併用の有用性は確立していない。[8.8、16.1.5-16.1.7 参照]

7.3 初回、2週、6週投与までは10mg/kg等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること。10mg/kg等の高用量を初回投与から行うことにより、重篤な感染症の発現頻度が高まったとの報告がある⁴⁷⁾。

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

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

〈乾癬〉

7.6 初回、2週、6週投与までは10mg/kg等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること。本剤による効果が全く認められない場合や、増量や投与間隔の短縮を行っても症状の改善が認められない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病〉

7.7 初回、2週、6週投与までは10mg/kgへの増量投与は行わないこと。増量を行っても、症状や検査所見の改善が認められない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

〈クローン病〉

7.8 本剤を初回投与後、2週、6週と投与した後、臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。また、10mg/kgへの増量や投与間隔の短縮は、5mg/kg 8週間隔投与による治療により効果は認められたものの、維持療法中に効果

が減弱し、症状の再燃が認められた患者に対して行うこと。増量又は投与間隔の短縮を行っても効果が認められない場合には、他の治療法を考慮すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

- 7.9 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〉

〈関節リウマチ〉

- 7.2 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、増量するときには 16mg/週までである。

- 7.3 海外で行われた関節リウマチ患者を対象とした市販後臨床試験（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⁴⁷⁾。
- 7.4 本剤 3mg/kg を初回投与後、14 週以内に全く効果が認められない場合、また、本剤 3mg/kg で効果不十分又は効果が減弱した症例に対し、増量、投与間隔の短縮を行っても効果の認められなかった場合には、漫然と本剤を投与せず、他の治療法を考慮すること。
- 7.5 プラセボを対照に実施された海外臨床試験において、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。

〈乾癬〉

- 7.6 増量可能時期については、本剤の 10mg/kg までの増量投与が認められている関節リウマチ及びクローン病においては、重篤な感染症の発現頻度が高まるリスクを考慮して、導入期である 0、2、6 週時の増量投与は認められていない。本疾患においても同様のリスクは否定できないため、導入期である 0、2、6 週時では増量投与は行わず、6 週投与以後に増量投与を可能とした。また、本剤による効果が全く認められない場合や、増量や投与間隔の短縮を行っても、症状の改善が認められない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考する必要がある。

〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病〉

- 7.7 国内の腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病における臨床試験で、初回投与後、2週、6週では増量を行わず、6週投与以後に増量を可能とした。また、増量を行っても、症状や検査所見の改善が認められない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考する必要がある。

〈クローン病〉

- 7.8 クローン病において、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、増量投与や投与間隔短縮は、5mg/kg の 8 週間隔投与により効果が認められたものの維持効果が減弱し症状の再燃が認

V. 治療に関する項目

められた患者とすべきであり、増量又は投与間隔の短縮を行っても症状の改善が全く認められない患者に対しては、他の治療法を考慮すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

- 7.9 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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

〈乾癬〉（2010年1月乾癬の効能追加）

評価資料

地域	試験区分	試験番号	試験名	対象
海外	第Ⅱ相	C0168T31	SPIRIT 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）249 例（実薬 198 例、プラセボ 51 例）
	第Ⅲ相	C0168T38	EXPRESS 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）378 例（実薬 301 例、プラセボ 77 例）
	第Ⅲ相	C0168T44	EXPRESS II 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）835 例（実薬 627 例、プラセボ 208 例）
	第Ⅱ相	P02114	IMPACT 試験	外国人乾癬性関節炎患者（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）104 例（実薬 52 例、プラセボ→実薬 52 例）
	第Ⅲ相	C0168T50	IMPACT2 試験	外国人乾癬性関節炎患者（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）200 例（実薬 100 例、プラセボ→実薬 100 例）
国内	第Ⅲ相	TA-650-15	検証的試験	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）、及び乾癬性関節炎患者（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）54 例（実薬 35 例、プラセボ 19 例）
	第Ⅲ相	TA-650-16	継続投与試験	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）、及び乾癬性関節炎患者（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）47 例（実薬 32 例、プラセボ→実薬 15 例）

V. 治療に関する項目

地域	試験区分	試験番号	試験名	対象
国内	第Ⅲ相	TA-650-17	長期投与試験	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）37 例、日本人乾癬性関節炎患者（DMARDs 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）12 例、膿疱性乾癬 7 例、乾癬性紅皮症 8 例

<強直性脊椎炎>（2010 年 4 月強直性脊椎炎の効能追加）

評価資料

地域	試験区分	試験番号	試験名	対象
海外	第Ⅲ相	C0168T51	ASSERT 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 279 例（実薬 201 例、プラセボ 78 例）
国内	第Ⅲ相	TA-650-18	国内臨床試験	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 33 例

参考資料

地域	試験区分	試験番号	試験名	対象
	第Ⅲ相	P01522	P01522 試験	NSAIDs で効果不十分な外国人強直性脊椎炎患者 54 例（実薬 24 例、プラセボ→実薬 30 例）

<潰瘍性大腸炎>（2010 年 6 月潰瘍性大腸炎の効能追加）

評価資料

地域	試験区分	試験番号	試験名	対象
海外	第Ⅲ相	C0168T37	ACT1 試験	既存治療（ステロイド、6-MP、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 364 例（実薬 243 例、プラセボ 121 例）
	第Ⅲ相	C0168T46	ACT2 試験	既存治療（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、6-MP、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 364 例（実薬 241 例、プラセボ 123 例）
国内	第Ⅲ相	TA-650-14	国内臨床試験	既存治療（ステロイド、6-MP、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 208 例（実薬 104 例、プラセボ 104 例）

<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））

評価資料

地域	試験区分	試験番号	試験名	対象
海外	第Ⅲ相	C0168T21	ACCENT I 試験	中等度から重度の活動期外国人クローン病患者 573 例（実薬 385 例、プラセボ 188 例）
	第Ⅲ相	C0168T26	ACCENT II 試験	排膿性瘻孔を有する外国人クローン病患者 282 例（実薬 139 例、プラセボ 143 例）
国内	第Ⅲ相	TA-650-19	国内臨床試験	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 39 例

V. 治療に関する項目

＜腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病＞

(2015年8月の腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病の
 効能追加)

評価資料

地域	試験区分	試験番号	試験名	対象
国内	第Ⅲ相	TA-650-23	国内臨床試験	既存治療で効果不十分な腸管型、神経型、血管型ベーチェット病患者 18 例

＜川崎病の急性期＞ (2015年12月の川崎病の急性期の効能追加)

評価資料

地域	試験区分	試験番号	試験名	対象
国内	第Ⅲ相	TA-650-22	国内臨床試験	初回 IVIG 療法不応の川崎病患者 31 例 (実薬 16 例、VGIH15 例)

＜乾癬＞ (2016年5月の乾癬の用法・用量の変更 (増量および投与間隔短縮))

評価資料

地域	試験区分	試験番号	試験名	対象
国内	第Ⅲ相	TA-650-24	国内臨床試験	市販薬レミケードの投与を受けている尋常性乾癬患者、乾癬性関節炎患者、膿疱性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者のうち、投与開始後に効果を認めていたにもかかわらず、5mg/kg 8 週間隔投与では効果減弱を認めるようになった患者 58 例 (尋常性乾癬 36 例、乾癬性関節炎 10 例、膿疱性乾癬 7 例、乾癬性紅皮症 5 例)

＜クローン病＞ (2017年5月のクローン病の用法・用量の変更 (投与間隔短縮))

評価資料

地域	試験区分	試験番号	試験名	対象
国内	第Ⅲ相	TA-650-10	維持療法試験	既存治療で効果不十分な中等度から重度の活動期のクローン病患者 (64 例)
	第Ⅲ相	TA-650-P3-02	長期投与試験	既存治療で効果不十分な中等度から重度のクローン病患者 (33 例)
	第Ⅲ相	TA-650-19	増量試験	5mg/kg 8 週間隔投与による維持療法を受けているにもかかわらず、投与開始 8 週間後では効果不十分なクローン病患者 (39 例)
	第Ⅲ相	TA-650-20	国内小児 CD 試験	中等症から重症の活動期のクローン病患者 6 歳以上 17 歳以下 (14 例)
	第Ⅲ相	TA-650-21	国内小児 UC 試験	活動期の潰瘍性大腸炎患者 6 歳以上 17 歳以下 (21 例)

(2) 臨床薬理試験：

＜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)⁴⁸⁾

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 (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。

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

<クローン病>

(海外)

第 I 相試験⁴⁹⁾

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。

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

(3) 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）[試験番号：TA-650-P2-3]²⁰⁾

目的	慢性関節リウマチ患者を対象に、TA-650 の 1mg/kg、3mg/kg、5mg/kg あるいは 7mg/kg のいずれかを 0 週、2 週および 6 週に同一用量を投与した時の安全性、有効性（評価項目：ACR 基準 20%以上改善の有無）、および薬物動態を低用量から順に検討する。
試験デザイン	多施設共同オープンラベル試験（中央登録方式）
対象	アメリカリウマチ学会（ACR）における慢性関節リウマチの診断基準（1987 年）を満たす 20 歳以上 75 歳未満の慢性関節リウマチ患者（入院・外来は問わない）。
主な登録基準	アメリカリウマチ学会（ACR）における慢性関節リウマチの診断基準（1987 年）を満たす 20 歳以上 75 歳未満の慢性関節リウマチ患者（入院・外来は問わない）で、登録時に以下の基準を満たすもの。（65 歳以上の患者については、日常診療における臨床検査値等から、腎機能、肝機能等の生理機能の低下がないことを確認するなど患者選択を慎重に行う） <ul style="list-style-type: none"> ・発病後 6 ヶ月以上を経過したもの ・少なくとも 1 剤以上の DMARD あるいは免疫抑制剤（金チオリンゴ酸ナトリウム、オーラノフィン、D-ペニシラミン、ロベンザリッド、ブシラミン、アクタリット、サラゾスルファピリジン、ミゾリピン、メトトレキサート、アザチオプリン）の投与で効果が不十分であったか、あるいは副作用のために継続投与ができなかったもの ・観察項目に示す 49 関節のうち、6 関節以上に疼痛（圧痛または運動痛）を有するもの ・観察項目に示す 46 関節のうち、3 関節以上に炎症性腫脹を有するもの ・CRP が 1.0mg/dl 以上、あるいは ESR（Westergren 法）が 30mm/hr 以上のもの（いずれも登録前 4 週以内に実施された検査値とする）

V. 治療に関する項目

主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> Steinbrocker の機能的活動性が Class IV の患者 DMARD あるいは免疫抑制剤を投与開始前 4 週間以内に増量あるいは新たに開始した患者 プレドニゾン換算 1 日 7.5mg を超える経口副腎皮質ホルモン剤を使用している患者 																								
試験方法	レミケード 1mg/kg を 0 週、2 週および 6 週の投与間隔で 30 例に投与し、安全性と有効性を確認した。この内の初めの 10 例については薬物動態を検討した。1mg/kg 群において 30 例の投与が終了し、安全性が確認された場合は、更に 3mg/kg、5mg/kg の順に 1mg/kg 群と同様の手順で検討した。																								
主要評価項目	10 週時点での ACR 基準 20% 以上改善(ただし、試験期間中に中止した症例の評価時期は中止時点とした)																								
副次評価項目	各観察時期での ACR 基準 20% 以上改善、疼痛関節数、腫脹関節数、CRP および ESR																								
結果	<p><患者背景></p> <p>男女比では男性 21.7%、女性 78.3%と女性の方が多く、年齢構成としては 40 歳以上が 90.4%であり、中年齢層から高齢層が多かった。これは一般的な慢性関節リウマチ患者の分布とほぼ一致する。Steinbrocker の解剖学的活動性では、Stage IV が 48.2%と最も多く、Steinbrocker の機能的活動性では Class II が 59.0%と多かった。薬剤群間で分布の不均衡 (有意水準: $p < 0.15$) が認められた項目には、「年齢」(一元配置分散分析: $p = 0.119$)、「入院外来区分」(χ^2 検定: $p = 0.068$)、「罹病期間」(一元配置分散分析: $p = 0.010$)、「ESR」(一元配置分散分析: $p = 0.086$)、「医師による全般評価」(一元配置分散分析: $p = 0.079$)、「前治療薬 (DMARD 及び免疫抑制剤の種類の数)」(一元配置分散分析: $p = 0.046$) があった。不均衡が認められた項目については共変量による調整を行った。共変量による調整を行った結果、いずれの項目においても調整前の結果と大きくは変わらなかった。その他の背景因子について用量群間に不均衡は認められなかった。</p> <p><有効性></p> <p>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に示した。</p> <p>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。</p> <table border="1"> <caption>疼痛関節数の推移 (平均値 ± S.E.)</caption> <thead> <tr> <th>時間 (週)</th> <th>1mg/kg 群 (平均 ± S.E.)</th> <th>3mg/kg 群 (平均 ± S.E.)</th> <th>5mg/kg 群 (平均 ± S.E.)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>18.0 ± 1.5</td> <td>14.5 ± 1.5</td> <td>14.5 ± 1.5</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>11.0 ± 1.5</td> <td>9.5 ± 1.5</td> <td>10.0 ± 1.5</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>9.0 ± 1.5</td> <td>8.5 ± 1.5</td> <td>8.5 ± 1.5</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>11.0 ± 1.5</td> <td>8.5 ± 1.5</td> <td>7.0 ± 1.5</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>11.5 ± 1.5</td> <td>9.0 ± 1.5</td> <td>6.5 ± 1.5</td> </tr> </tbody> </table> <p><安全性></p> <p>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。</p>	時間 (週)	1mg/kg 群 (平均 ± S.E.)	3mg/kg 群 (平均 ± S.E.)	5mg/kg 群 (平均 ± S.E.)	0	18.0 ± 1.5	14.5 ± 1.5	14.5 ± 1.5	1	11.0 ± 1.5	9.5 ± 1.5	10.0 ± 1.5	2	9.0 ± 1.5	8.5 ± 1.5	8.5 ± 1.5	6	11.0 ± 1.5	8.5 ± 1.5	7.0 ± 1.5	10	11.5 ± 1.5	9.0 ± 1.5	6.5 ± 1.5
時間 (週)	1mg/kg 群 (平均 ± S.E.)	3mg/kg 群 (平均 ± S.E.)	5mg/kg 群 (平均 ± S.E.)																						
0	18.0 ± 1.5	14.5 ± 1.5	14.5 ± 1.5																						
1	11.0 ± 1.5	9.5 ± 1.5	10.0 ± 1.5																						
2	9.0 ± 1.5	8.5 ± 1.5	8.5 ± 1.5																						
6	11.0 ± 1.5	8.5 ± 1.5	7.0 ± 1.5																						
10	11.5 ± 1.5	9.0 ± 1.5	6.5 ± 1.5																						

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

(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) [試験番号 : C0168T09]²⁴⁾

目的	<ul style="list-style-type: none"> 慢性関節リウマチ患者に二重盲検下でプラセボ単回投与と比較しレミケード 1mg/kg および 10mg/kg 単回投与の臨床効果に関するデータを得る。 レミケード/プラセボの初回投与時の効果と比較しレミケード 3、10 または 20mg/kg (単回投与) のオープンラベル再投与の臨床効果に関するデータを得る。 慢性関節リウマチ患者に二重盲検下でレミケードを投与した時の安全性、忍容性、免疫原性および薬物動態を検討する。
試験デザイン	二重盲検比較試験および再投与オープンラベル試験
対象	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
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> アメリカリウマチ学会 (ARA) 改訂診断基準 (1987 年) に従って診断された慢性関節リウマチかつ以下の条件を満たす <ol style="list-style-type: none"> 罹病期間が 6 ヶ月以上 解剖学的および機能的活動ステージが I ~ III 6 ヶ所以上の関節腫脹があることにより活動性が明らかなもの 以下の基準を 3 項目以上満たすもの <ol style="list-style-type: none"> 朝のこわばりの持続時間が 45 分以上 全 60 関節のうち疼痛関節数が 6 ヶ所以上存在するもの ESR が 28mm/h 以上 CRP が 20mg/L 以上 1 剤以上の DMARD に無効で、手または足の X 線検査で侵食性であることが認められるもの 少なくとも治験薬投与の 4 週間前より治験期間中にかけて DMARD の使用を中止しているもの
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 抗 TNF 抗体あるいはマウスもしくはキメラモノクローナル抗体を投与された前歴のあるもの、またマウス蛋白に対してアレルギーであることが判っているもの 投与 3 ヶ月前以内に TNF の抑制を目的とした他の治療薬を投与されたもの 投与開始前 4 週間以内に他の臨床試験で治験薬の投与を受けたもの
試験方法	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。
主要評価項目	Paulus 基準 20%以上改善率 (投与後 1、2、3 および 4 週)
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 初回効果までの期間 : 最初に Paulus 基準 20%以上改善が見られるまでの期間 効果持続期間 : 最初に Paulus 基準 20%以上改善が見られてから最後に改善が見られるまでの期間 など
結果	<p><患者背景></p> <p>73 例のうち女性が 57 例 (78.1%)、年齢は 24 歳から 74 歳 (中央値 54 歳)、71 例が白人でアジア人および黒人がそれぞれ 1 例であった。体重は 46.0kg から 100.2kg (中央値 66.2kg) であった。</p>

V. 治療に関する項目

結果	<p><有効性></p> <p>投与4週後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 (下表)。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ヵ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。</p>																																							
	<p style="text-align: center;">Paulus 基準 20%以上改善率</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">プラセボ</th> <th colspan="2">レミケード</th> </tr> <tr> <th>1mg/kg</th> <th>10mg/kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与後4週間以内のいずれか</td> <td>25%(6/24)</td> <td>68%(17/25)</td> <td>92%(22/24)</td> </tr> <tr> <td>p 値 { 対プラセボ</td> <td>—</td> <td>p < 0.001</td> <td>p < 0.001</td> </tr> <tr> <td>10mg/kg 対 1mg/kg</td> <td>—</td> <td></td> <td>p=0.024</td> </tr> <tr> <td>投与終了 72 時間後</td> <td>8%(2/24)</td> <td>32%(8/25)</td> <td>29%(7/24)</td> </tr> <tr> <td>投与 1 週後</td> <td>8%(2/24)</td> <td>52%(13/25)</td> <td>67%(16/24)</td> </tr> <tr> <td>投与 2 週後</td> <td>13%(3/24)</td> <td>63%(15/24)</td> <td>75%(18/24)</td> </tr> <tr> <td>投与 3 週後</td> <td>17%(4/24)</td> <td>48%(12/25)</td> <td>88%(21/24)</td> </tr> <tr> <td>投与 4 週後</td> <td>8%(2/24)</td> <td>44%(11/25)</td> <td>79%(19/24)</td> </tr> </tbody> </table>				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)
	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)																																					
	<p><安全性></p> <p>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。</p>																																							

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

第 II 相試験 (MTX 併用/非併用二重盲検試験) [試験番号 : C0168T14]²⁵⁾

目的	慢性関節リウマチ患者において、MTX 併用、または単独でレミケードを複数回投与した時の安全性、忍容性、免疫原性を検討し、レミケード単独、プラセボ (MTX 単独)、レミケード+MTX 併用時の有効性を比較する。
試験デザイン	二重盲検比較試験
対象	メトトレキサート (MTX) に効果不十分の関節リウマチ患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢 18 歳から 75 歳以下の男女 ・ 女性の場合は、妊婦または授乳婦でない。治験薬投与前に妊娠試験が陰性である。閉経後や子宮摘出実施の女性は免除される。 ・ 妊娠能力を有する女性は、治験期間中ならびに治験薬最終投与 6 ヶ月間適切な避妊法を実施する。

主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・アメリカリウマチ学会（ACR）改訂診断基準（1987年）に従って慢性関節リウマチと診断された患者。ただし、幼年期に発症した成人患者は含まれない。 ・スクリーニング前に6ヵ月以上MTXによる治療歴があり、この間4週以上の治療中断がなく、スクリーニング前の4週間はMTXの用量が週7.5mgで安定しているもの 																																																																																																
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・Steinbrockerの機能的活動StageがIVのもの ・マウス蛋白にアレノレギーの前歴があるもの ・以前に抗TNF抗体もしくはマウスまたはキメラモノクローナル抗体の投与を受けたもの ・投与3ヵ月前以内にTNFの抑制を目的とした他の治療薬を投与されたもの 																																																																																																
試験方法	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。																																																																																																
主要評価項目	投与後26週間までにPaulus基準20%以上改善を満たした期間																																																																																																
副次評価項目	Paulus基準20%以上改善率（4、8、12、16、26週時点）																																																																																																
結果	<p><患者背景> 101例のうち女性が74例（73.3%）、年齢は19歳から74歳（中央値54歳）、97例が白人でアジア人が3例および黒人1例であった。体重は44.6kgから110.0kg（中央値66.1kg）であった。</p> <p><有効性> 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。</p> <p style="text-align: center;">Paulus基準20%以上改善率及び効果の持続時間</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th rowspan="3">プラセボ</th> <th colspan="6">レミケード</th> </tr> <tr> <th colspan="2">1mg/kg</th> <th colspan="2">3mg/kg</th> <th colspan="2">10mg/kg</th> </tr> <tr> <th>MTX+ (n=14)</th> <th>MTX+ (n=14)</th> <th>MTX- (n=15)</th> <th>MTX+ (n=15)</th> <th>MTX- (n=14)</th> <th>MTX+ (n=14)</th> <th>MTX- (n=15)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有効性*</td> <td>改善率 (改善例数)</td> <td>21% (3/14)</td> <td>93% (13/14)</td> <td>80% (12/15)</td> <td>80% (12/15)</td> <td>79% (11/14)</td> <td>86% (12/14)</td> <td>80% (12/15)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>p値 (対プラセボ)</td> <td>—</td> <td>< 0.001</td> <td>0.006</td> <td>0.002</td> <td>0.002</td> <td>< 0.001</td> <td>0.004</td> </tr> <tr> <td>持続期間**</td> <td>中央値</td> <td>0.0</td> <td>16.5</td> <td>2.6</td> <td>16.5</td> <td>17.2</td> <td>> 18.1</td> <td>10.4</td> </tr> <tr> <td></td> <td>p値 (対プラセボ)</td> <td>—</td> <td>< 0.001</td> <td>< 0.126</td> <td>< 0.001</td> <td>< 0.001</td> <td>< 0.001</td> <td>< 0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>(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。</p> <p><安全性> 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。</p> <p style="text-align: center;">副作用発現率</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th rowspan="3">プラセボ</th> <th colspan="6">レミケード</th> <th rowspan="3">全レミケード投与</th> </tr> <tr> <th colspan="2">1mg/kg</th> <th colspan="2">3mg/kg</th> <th colspan="2">10mg/kg</th> </tr> <tr> <th>MTX+ (n=14)</th> <th>MTX+ (n=14)</th> <th>MTX- (n=15)</th> <th>MTX+ (n=15)</th> <th>MTX- (n=14)</th> <th>MTX+ (n=14)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>平均観察期間(週)</td> <td>16.4</td> <td>26.3</td> <td>20.2</td> <td>26.4</td> <td>24.9</td> <td>25.3</td> <td>24.0</td> <td>24.5</td> </tr> <tr> <td>副作用発現率 (例数)</td> <td>29% (4/14)</td> <td>50% (7/14)</td> <td>53% (8/15)</td> <td>73% (11/15)</td> <td>57% (8/14)</td> <td>43% (6/14)</td> <td>53% (8/15)</td> <td>55% (48/87)</td> </tr> </tbody> </table> <p>MTX+ : MTX併用群、MTX- : MTX非併用群</p>		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)	MTX- (n=15)	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		プラセボ	レミケード						全レミケード投与	1mg/kg		3mg/kg		10mg/kg		MTX+ (n=14)	MTX+ (n=14)	MTX- (n=15)	MTX+ (n=15)	MTX- (n=14)	MTX+ (n=14)	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)
	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)	MTX- (n=15)																																																																																									
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																																																																																									
	プラセボ	レミケード						全レミケード投与																																																																																									
		1mg/kg		3mg/kg		10mg/kg																																																																																											
		MTX+ (n=14)	MTX+ (n=14)	MTX- (n=15)	MTX+ (n=15)	MTX- (n=14)	MTX+ (n=14)																																																																																										
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)																																																																																									

V. 治療に関する項目

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

第Ⅱ相試験（MTX 併用/二重盲検試験/オープンラベル試験） [試験番号：C0168T15/T17]²⁶⁾

目的	<ul style="list-style-type: none"> ・二重盲検試験（C0168T15）：MTX を投与されている活動性慢性関節リウマチ患者にプラセボ、レミケード 5mg/kg、10mg/kg、または 20mg/kg を単回投与した時の安全性、忍容性、臨床効果、免疫原性、および薬物動態を検討する。 ・再投与オープンラベル試験（C0168T17）：MTX を投与されており、二重盲検試験（C0168T15）で治験薬を投与された慢性関節リウマチ患者にレミケード 10mg/kg を繰り返し投与した時の安全性、忍容性、臨床効果および免疫原性を検討する。
試験デザイン	二重盲検比較試験および再投与オープンラベル試験
対象	MTX に効果不十分の関節リウマチ患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・アメリカリウマチ学会（ACR）改訂診断基準（1987 年）に従って診断された慢性関節リウマチ患者（罹病期間 6 ヶ月～15 年） ・年齢 18 歳から 75 歳の男女 ・最後投与 6 ヶ月後まで避妊を行えるもの ・スクリーニング前に 3 ヶ月以上 MTX による治療を受けており、この間 2 週以上の治療中断がなかったもの。さらに、スクリーニング前に少なくとも 4 週間は推奨される一定量の MTX（週 10mg）を受けているもの。 ・スクリーニング前に 4 週間以上、1 日 1mg の安定した用量で葉酸による治療を受けているもの
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠中または授乳中のもの。投与前 1 週間以内の妊娠テストが陽性であるもの。 ・マウス蛋白にアレルギーの前歴があるもの ・過去にマウス、キメラまたはヒト化モノクローナル抗体の投与を受けたもの
試験方法	<p>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。</p> <p>※本邦での MTX の最大投与量は 16mg/週</p>
主要評価項目	ACR 基準 20%以上改善率
結果	<p><患者背景></p> <p>28 例のうち女性が 85.7%（24 例）を占めた。年齢は 18 歳から 62 歳（中央値 48.0 歳）、白人が 22 例、ヒスパニックが 4 例、黒人が 2 例であった。体重は 47.4kg から 143.9kg（中央値 74.9kg）であった。患者の罹患期間が 0.7 年～15.9 年であった（中央 6.1 年）。プラセボ投与群及び 20mg/kg 投与群の患者の罹患期間の平均値は両群とも 4.9 年であり、5mg/kg、10mg/kg 投与群の患者の罹患期間（7.4 年、7.5 年）より短かった。機能的活動性がクラスⅢである患者が 53.6%（15/28 例）、クラスⅡの患者が 46.4%（13/28 例）であった。</p> <p><有効性></p> <p>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。</p> <p><安全性></p> <p>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。</p>

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

<ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

(国内)

第 II 相試験 [試験番号：TA-650-P2-4]²⁹⁾

目的	網膜ぶどう膜炎を有するベーチェット病患者を対象に、TA-650 の 5mg/kg あるいは 10mg/kg のいずれかを 0、2、6 および 10 週に同一用量を投与した時の有効性、安全性および薬物動態を検討する。
試験デザイン	登録法による 2 用量での多施設共同試験（オープンラベル試験）
対象	厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班の診断基準（1987 年）を満たす 18 歳以上 65 歳未満のベーチェット病患者で眼底に活動性病変のある網膜ぶどう膜炎を有するもの。
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班の診断基準（1987 年）を満たす患者。 遡及期間および観察期間にそれぞれ 1 回以上の眼発作があり、かつ両期間中にあわせて 3 回以上の眼発作を認めた患者。 シクロスポリンの使用経験がある患者。 年齢：18 歳以上 65 歳未満（同意取得時点の年齢とする）。 患者自身が説明文書を読むことが可能で、かつ同意能力がある患者。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 遡及期間あるいは観察期間中の発作時視力が、両眼とも全て 0.5 を超える患者。 遡及期間あるいは観察期間中の寛解期良好眼視力が 0.01 未満の患者。 重度の白内障、重度の硝子体混濁、重度の虹彩後癒着などのため、眼底が観察できない患者。
試験方法	網膜ぶどう膜炎を有するベーチェット病患者を対象に、TA-650 の 5mg/kg あるいは 10mg/kg のいずれかを 0、2、6 および 10 週に同一用量を投与した。
主要評価項目	眼発作の頻度
副次評価項目	視力（寛解期）、眼所見、眼外症状
結果	<p><患者背景></p> <p>性別は、5mg/kg 群は男性が 6 例、女性が 1 例、10mg/kg 群は男性が 5 例、女性が 1 例と男性が多く、平均年齢は 5mg/kg 群では 38.4 歳、10mg/kg 群では 37.5 歳であった。ベーチェット病の主症状のうち、4 つの主症状（口腔内粘膜の再発性アフタ性潰瘍、皮膚症状、眼症状、外陰部潰瘍）を有する症例（完全型）が 5mg/kg 群は 2 例、10mg/kg 群は 3 例で、3 つの主症状（口腔内粘膜の再発性アフタ性潰瘍、皮膚症状、眼症状）を有する症例（不全型）が 5mg/kg 群は 5 例、10mg/kg 群は 3 例であった。背景因子の両投与量群間の分布に不均衡は認められなかった。</p> <p><有効性></p> <p>5mg/kg 群においては 7 例中 5 例に、10mg/kg 群においては 6 例中 5 例に投与後の眼発作が消失した。また、投与前後における単位期間（14 週）あたりの眼発作回数の平均は、5mg/kg 群、10mg/kg 群ともに有意に減少した。</p> <p><安全性></p> <p>有害事象（自他覚所見、臨床検査値異常変動、免疫学的検査値異常変動）並びに関連性の否定できない有害事象は 13 例全例に認められた。自他覚所見は、13 例全例に認められ、関連性の否定できない自他覚所見は、5mg/kg 群では 6 例、10mg/kg 群では 5 例に認められた。臨床検査値異常変動は、13 例全例に認められ、関連性の否定できない臨床検査値異常変動は、5mg/kg 群では 6 例、10mg/kg 群では 6 例に認められた。</p>

V. 治療に関する項目

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

＜乾癬＞

（海外）

第Ⅱ相（SPIRIT*）試験 [試験番号：C0168T31]³⁰⁾

目的	<p>＜主要目的＞</p> <p>過去に PUVA 療法又はそれ以外の全身療法を実施した経験を有する尋常性乾癬患者（乾癬性関節炎の合併可）を対象に、レミケードの有効性及び安全性を検討する。</p> <p>＜副次目的＞</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) レミケード投与による免疫応答を評価する。 2) 26 週単回再投与に対する安全性を評価する。 3) 薬物動態プロファイルを明らかにする。 4) 26 週までの有効性の維持を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検 26 週の PGA スコアが 3 以上の患者に対しては、26 週に単回再投与を行う。
対象	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）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢 18 歳以上（組入れ時）。 ・ スクリーニングの 6 ヶ月以上前に尋常性乾癬と診断された患者（乾癬性関節炎の合併可）。 ・ 投与開始時の局面型皮疹の総体表面積が 10%以上の患者。 ・ 投与開始時の PASI スコアが 12 以上の患者。 ・ 乾癬に対して PUVA 療法又はそれ以外の全身療法を実施したことのある患者。 ・ 妊娠可能な場合、最終投与 6 ヶ月後まで適切な避妊法を用いることに同意した患者。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 非ブランク型乾癬（例：紅皮症、滴状、膿疱性）を有する患者。 ・ 薬剤性乾癬（例：β 遮断薬、カルシウム拮抗薬またはリチウムによる乾癬）の既往歴がある患者。 ・ 登録後 12 ヶ月以内に妊娠、授乳中、または妊娠を計画している患者。
試験方法	乾癬に対する主な全身療法及び光線療法は 30 日間、外用療法は 2 週間 Washout した後、初回投与（0）、2、6 週後にレミケード 3mg/kg、5mg/kg もしくはプラセボのいずれかを投与する。また、26 週の PGA スコアが 3 以上の患者には導入療法と同一用量を 26 週に再投与する。
主要評価項目	PASI スコア 75%改善率（10 週）
副次評価項目	PASI スコア 90%,75%,50%改善率、PASI スコア、PGA、再燃、DLQI
結果	<p>＜患者背景＞</p> <p>対象者は男性 174 名、女性 75 名であった。平均年齢は 44.0 歳、平均身長は 174.0cm、平均体重は 91.0kg であった。各投与群の背景因子はほぼ同様であった。</p> <p>＜有効性＞</p> <p>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。</p> <p>＜安全性＞</p> <p>有害事象の発現率はプラセボ群 62.7%（32/51）、3mg/kg 群 77.6%（76/98）、5mg/kg 群 78.8%（78/99）であった。レミケード群で発現率が高かった有害事象（10%以上）は、上気道感染（プラセボ群 13.7%、レミケード群 15.2%）、頭痛（プラセボ群 7.8%、レミケード群 14.7%）、そう痒症（プラセボ群 0.0%、レミケード群 11.7%）、副鼻腔炎（プラセボ群 7.8%、レミケード群 11.2%）であった。また、レミケード群で認められた副作用の発現率は 48.2%（95/197）であった。</p>

* Study of Psoriasis with Infliximab(Remicade) Induction Therapy

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。

<乾癬>

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

第Ⅲ相（EXPRESS*）試験 [試験番号：C0168T38]^{31, 32)}

目的	<p><主要目的></p> <p>光線療法又は全身療法を必要とする尋常性乾癬患者（乾癬性関節炎の合併可）を対象に、レミケード 5mg/kg 導入療法による有効性を、プラセボと比較して検討する。</p> <p><副次目的></p> <p>1) 5mg/kg を 8 週間隔で投与した際のレミケード維持療法の有効性を評価する。</p> <p>2) レミケードの安全性を評価する。</p> <p>3) QOL に及ぼすレミケードの効果を評価する。</p>
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検
対象	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）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢 18 歳以上（組入れ時）。 ・ スクリーニングの 6 ヶ月以上前に尋常性乾癬（乾癬性関節炎の合併可）と診断された患者。 ・ 投与開始時の局面型の皮疹の病巣範囲の体表面積が 10%以上の患者。 ・ 投与開始時の PASI スコアが 12 以上である患者。 ・ 乾癬に対して光線療法又は全身療法が必要な患者（治療経験の有無を問わない）。 ・ 妊娠可能な場合、最終投与 6 ヶ月後まで適切な避妊法を用いることに同意した患者。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 非ブランク型乾癬（例、紅皮症、滴状、膿疱性）を有する患者。 ・ 薬剤性乾癬（例、β 遮断薬、カルシウム拮抗薬またはリチウムによる乾癬の新規発症または増悪）の既往歴がある患者。 ・ 登録後 18 ヶ月以内に妊娠、授乳中、または妊娠を計画している患者（男女共）。
試験方法	乾癬に対する主な全身療法及び光線療法は 30 日間、外用療法は 2 週間 Washout した後、0、2、6、14、22 週にレミケード 5mg/kg 又はプラセボのいずれかを投与し、5mg/kg 群には 30、38、46 週に、プラセボ群（プラセボ→5mg/kg 群）には 24、26、30、38、46 週に、それぞれ 5mg/kg を投与する。
主要評価項目	PASI スコア 75%改善率（10 週）
副次評価項目	PGA、PASI スコア 90%改善率、PASI スコア 75%改善率など
結果	<p><患者背景></p> <p>対象者は男性 268 名、女性 110 名であった。平均年齢は 42.0 歳、平均身長は 173.0cm、平均体重は 86.0kg であった。各投与群の背景因子はほぼ同様であった。</p> <p><有効性></p> <p>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。</p> <p><安全性></p> <p>24 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 44.7%（34/76）、5mg/kg 群 51.3%（153/298）であり、発現率が最も高かった副作用は、頭痛（プラセボ群 5.3%（4/76）、5mg/kg 群 7.4%（22/298））であった。</p>

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

V. 治療に関する項目

第Ⅲ相 (EXPRESS II *) 試験 [試験番号 : C0168T44]³³⁾

目的	<p><主要目的> 光線療法又は全身療法を必要とする尋常性乾癬患者を対象に、レミケード 3mg/kg 及び 5mg/kg の導入療法による有効性をプラセボと比較し検討する。</p> <p><副次目的> 1) レミケード維持療法 (レミケード群は 8 週間隔での継続投与群 (8 週群) と必要時投与群 (PRN 群) の 2 群に再割付けされる) による有効性を評価する。 2) QOL に及ぼすレミケードの効果を評価する。 3) レミケードの安全性を評価する。</p>
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検
対象	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)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢 18 歳以上 (組入れ時)。 ・ スクリーニングの 6 ヶ月以上前に尋常性乾癬と診断された患者 (乾癬性関節炎の合併可)。 ・ 投与開始時の局面型の皮疹の病巣範囲の体表面積が 10%以上の患者。 ・ 投与開始時の PASI スコアが 12 以上である患者。 ・ 乾癬に対して光線療法又は全身療法が必要な患者 (治療経験の有無を問わない)。 ・ 妊娠可能な場合、最終投与後 6 ヶ月間まで適切な避妊法を用いることに同意した患者。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 登録後 18 ヶ月以内に妊娠、授乳中、または妊娠を計画している患者 (男女共)。 ・ 非ブランク型乾癬 (例、紅皮症、滴状、膿疱性) を有する患者。 ・ 薬剤性乾癬を有する患者。
試験方法	乾癬に対する主な全身療法及び光線療法は 4 週間、外用療法は 2 週間の Washout した後、初回投与 (0)、2、6 週にレミケード 3mg/kg、5mg/kg 又はプラセボのいずれかを投与する。その後、レミケード群は 10 週の PASI スコアを用いて 8 週群 (導入療法と同用量のレミケードを 8 週間隔で 46 週まで投与する群) と PRN 群 (4 週間隔で 46 週までに PASI スコア改善率が 75%未満となった場合にレミケード、PASI スコア 75%改善した場合はプラセボを投与する群) の各 2 群に再割付を行う。一方、プラセボ→5mg/kg 群は 16、18、22、30、38、46 週にレミケード 5mg/kg を投与する。投与は 46 週、有効性及び安全性評価は 50 週まで行い、66 週には抗インフリキシマブ抗体の評価を行う。
主要評価項目	PASI スコア 75%改善率 (10 週)
副次評価項目	PASI スコア 90%、75%、50%改善率、PASI スコア、PGA など
結果	<p><患者背景> 対象者は男性 554 名、女性 281 名であった。平均年齢は 44.0 歳、平均身長は 172cm、平均体重は 88.9kg であった。各投与群の背景因子はほぼ同様であった。</p> <p><有効性> 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。</p> <p><安全性> 50 週までに認められた副作用は、3mg/kg 8 週群 55.2% (80/145)、3mg/kg PRN 群 57.8% (85/147)、5mg/kg 8 週群 52.7% (78/148)、5mg/kg PRN 群 57.0% (85/149) であり、レミケード群で最も発現率が高かったのは、頭痛 [3mg/kg 8 週群 11.7% (17/145)、3mg/kg PRN 群 11.6% (17/147)、5mg/kg 8 週群 11.5% (17/148)、5mg/kg PRN 群 10.7% (16/149)] であった。</p>

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

注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。

<乾癬>

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

<クローン病>

(国内)

第 II 相試験³⁸⁾

目的	活動期のクローン病患者に対する TA-650 の有効性及び安全性を検討する。あわせてその薬物動態を検討する。
試験デザイン	多施設オープン試験
対象	活動期クローン病患者（IOIBD 2 点以上の再燃入院患者）
主な登録基準	厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班のクローン病診断基準（改訂案）（平成 5 年度）に準じて診断されたクローン病の活動期にある患者で次の基準を満たすもの (1) 年齢が 18 歳以上 65 歳以下の再燃入院患者 (2) IOIBD が 2 点以上で、赤沈・CRP が異常を示す患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 著明な狭窄、著明な瘻孔あるいは著明な肛門病変を有する患者 ・ 著明な栄養障害を有する患者 ・ 観察期開始前 2 週間以内に副腎皮質ステロイド、サラゾスルファピリジン、5-ASA 製剤を新規に投薬開始した患者
試験方法	レミケードの 1、3、5、10mg/kg のいずれかの用量を単回投与（点滴静注）する。
主要評価項目	IOIBD、CDAI、X 線・内視鏡検査所見改善度（形態学的改善度）
副次評価項目	臨床症状改善度、rapid turnover protein（トランスフェリン、プレアルブミン、レチノール結合蛋白）、赤沈、CRP など
結果	<p><患者背景></p> <p>男女比では男性 77.3%、女性 22.7%と男性の方が多く、年齢構成としては 20～30 歳未満が 72.7%と若年層に多かった。</p> <p>用量群間における患者背景の偏り（$p < 0.15$）は、罹病期間（$p = 0.131$）、併用療法の有無（$p = 0.136$）および併用療法の中の栄養療法（$p = 0.038$）で認められたが、活動性の指標である IOIBD、CDAI ではそれぞれ $p = 0.814$、$p = 0.817$ であり、偏りは認められなかった。</p> <p><有効性></p> <p>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。</p> <p><安全性></p> <p>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。</p>

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

V. 治療に関する項目

第Ⅲ相試験（オープンラベル試験）[試験番号：TA-650-10]³⁹⁾

目的	レミケード 5mg/kg を 3 回（0、2、6 週）投与し、効果が認められた中等度から重度のクローン病患者を対象に、14 週以降は 8 週間隔投与、効果が消失した場合は 4 週間隔投与とする維持療法における有効性の持続について、クローン病活動性指数（CDAI）を指標として検討する。また、併せて安全性、薬物動態について検討する。
試験デザイン	非盲検・非対照試験
対象	既存療法で効果不十分な中等度から重度のクローン病患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 観察期開始日の 6 ヶ月以上前に、難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班の「クローン病診断基準改訂案（下山班：平成 14 年 1 月 25 日、付録 16.1.1a 添付 1）」に準じてクローン病と診断された患者。 ・ 既存治療（栄養療法、他の薬物療法等の適切な治療）で効果不十分により、観察期間の CDAI が 220 以上 400 以下を示す患者。なお、外瘻の有無は不問とする。 ・ 年齢が 16 歳以上（文書同意取得時）。 ・ 栄養療法、薬物療法に関しては、観察期開始前に使用している場合は以下の基準を満たす患者。 <ol style="list-style-type: none"> (1) 経腸栄養療法（成分栄養剤、消化態栄養剤） 観察期開始前 4 週から処方量が一定の患者。 (2) アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート 観察期開始日の 16 週以上前から使用されており、観察期開始前 8 週から処方量が一定の患者。 (3) 副腎皮質ホルモン剤（経口剤、坐剤、注腸剤） 観察期開始日の 8 週以上前から使用されており、観察期開始前 4 週から処方量が一定の患者。 (4) 5-アミノサリチル酸類（メサラジン、サラゾスルファピリジン） 観察期開始日の 8 週以上前から使用されており、観察期開始前 4 週から処方量が一定の患者。 (5) メトロニダゾール、シプロフロキサシン 観察期開始前 2 週から処方量が一定の患者。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腸管の高度な狭窄（軟便又は下痢の回数などに影響を与える程度の狭窄）を有する患者、短腸症候群と診断された患者あるいはストーマ造設患者。 ・ 過去にインフリキシマブ、もしくは抗 TNFα 作用を有する生物由来医薬品を使用したことのある患者。 ・ 観察期開始前 4 週間に中心静脈栄養療法（IVH）を施行した患者、もしくは施行中の患者。
試験方法	レミケード 5mg/kg を 3 回（0、2、6 週）投与し、効果が認められた場合に 14 週以降は 8 週間隔投与、効果が消失した場合は 4 週間隔投与を行い、初回投与から 62 週間の CDAI を評価する。また、併せて安全性、薬物動態について検討する。
主要評価項目	54 週時点の CDAI（改善率、緩解率）
副次評価項目	各評価日の CDAI（改善率、緩解率、平均の推移）、効果消失までの期間、CRP など
結果	<p><患者背景></p> <p>FAS 採用例における男女比は男性 76.6%（49/64）、女性 23.4%（15/64）と男性の割合が高く、平均年齢は 30.9 歳で、20～29 歳が 43.8%（28/64）と最も多かった。平均罹病期間は 7.9 年で、病型は小腸大腸型が 54.7%（35/64）と最も多かった。クローン病の手術歴に関しては、35.9%（23/64）で腸切除を、12.5%（8/64）で狭窄形成術を行っていた。併用薬、併用療法に関しては、5-アミノサリチル酸類の併用率が 96.9%（62/64）と最も高く、次いで経腸栄養療法 62.5%（40/64）、副腎皮質ホルモン剤 32.8%（21/64）であった。</p> <p><有効性></p> <p>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%（35/57 例）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。</p> <p><安全性></p> <p>有害事象の発現率及び治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現率はそれぞれ 98.4%（63/64）、89.1%（57/64）であった。また、8 週間隔投与例及び 4 週間隔投与例における有害事象の発現率はほぼ同程度であった。</p>

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

第Ⅲ相試験（国内 10mg/kg 投与試験）[試験番号：TA-650-19]

目的	レミケードの 5mg/kg 8 週間隔投与による維持療法を受けているにもかかわらず、投与 8 週後では効果不十分*なクローン病患者を対象に、TA-650 10mg/kg へ増量し 8 週間隔で投与した際の有効性、安全性及び薬物動態について検討する。
試験デザイン	非盲検・非対照、多施設共同試験
対象	レミケードの投与を受けているクローン病患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 厚生省特定疾患・難治性炎症性腸管障害調査研究班の診断基準改訂案（2002 年）に準じてクローン病と診断されている患者。 年齢 16 歳以上 75 歳以下（文書同意取得時）の患者。 過去に市販薬レミケードの 5mg/kg 8 週間隔投与による維持療法を受けているにもかかわらず、投与 8 週以内に以下に示すようなクローン病に関連する症状の再燃を伴い治験責任（分担）医師が期待する効果が不十分と判断された患者。 軟便・下痢、腹痛、腹部腫瘤、発熱、閉鎖していた瘻孔からの再排膿あるいは新たな排膿性瘻孔の出現
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 腸管の高度な狭窄（軟便又は下痢の回数などに影響を与える程度の狭窄。あるいは、バリウム X 線検査で結腸の拡大又は近位小腸に確認できる狭窄や内視鏡が通過できない狭窄）を有する患者、短腸症候群と診断された患者あるいはストーマ造設患者。 観察期間の CDAI 評価開始日前 4 週以内に中心静脈栄養療法を施行した患者、もしくは施行中の患者。 観察期間の CDAI 評価開始日前 4 週以内に完全経腸栄養療法を施行した患者、もしくは施行中の患者。
試験方法	<p>1) 通常用量期間</p> <p>初回投与（0 週）、あるいは 8 週（通常用量期間の投与 8 週後に増量の判定基準に該当しなかった場合のみ）に各投与日の被験者の体重 1kg 当たりレミケード 5mg を 1 回の投与量とし、2 時間以上かけて緩徐に点滴静注した。ただし、通常用量期間の 16 週時点で増量の判定基準に該当しない場合はその後の治験薬投与は行わないこととした。</p> <p>2) 増量期間</p> <p>通常用量期間に増量の判定基準に該当した症例（効果不十分例）は、増量期間の初回投与（0 週）以降 8 週間隔で 32 週まで各投与日の被験者の体重 1kg 当たりレミケード 10mg を 1 回の投与量とし、2 時間以上かけて緩徐に点滴静注した。</p>
主要評価項目	増量期間投与開始日から投与 8 週後の CDAI 変化量（中央値）
副次評価項目	CDAI、CDAI 50 ポイント改善率、CDAI 寛解率、CDAI 変化量など
結果	<p><患者背景></p> <p>FAS 39 例における性別は男性 74.4%（29/39）、女性 25.6%（10/39）と男性の割合が高く、年齢（中央値）は 29.0 歳で、20～30 歳未満が 48.7%（19/39）と約半数を占めた。罹病期間（中央値）は 8.17 年であり、病型は小腸大腸型が 79.5%（31/39）と最も多く、クローン病の手術歴のうち腸切除は 38.5%（15/39）、狭窄形成術は 7.7%（3/39）の症例に施行されていた。安全性解析対象例 45 例の患者背景は、いずれの項目においても FAS 採用例とほぼ同様であった。</p> <p><有効性></p> <p>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。</p>

V. 治療に関する項目

結果	<p><安全性> 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。</p>
----	--

※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

（クローン病用法・用量追加申請時資料：2011 年 8 月）

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

（海外）

第Ⅱ相試験 [試験番号：C0168T11]⁴⁰⁾

目的	<p>活動性のクローン病患者にレミケード 1、5、10、20mg/kg を単回投与した時の安全性、忍容性、免疫原性、薬物動態を評価する。 活動性のクローン病患者にレミケード 1、5、10、20mg/kg を単回投与した時の臨床効果および内視鏡における効果に関するデータを得る。</p>
試験デザイン	オープンラベル試験
対象	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）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢 18 歳から 65 歳までの活動性クローン病患者 ・ X 線検査又は内視鏡検査で大腸炎もしくは回結腸炎が確認されたもの ・ 登録 1 年以内に X 線検査又は内視鏡検査で回腸の病変の有無が確認されたもの ・ 妊娠または妊娠の可能性がなく、また生殖能力を有する場合は、試験中ならびに試験終了後 6 ヶ月間、適切な避妊を行うもの ・ 罹病期間が 6 ヶ月以上のもの
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ クローン病変が回腸、胃又は小腸に限定されているもの ・ 症候性の回腸狭窄 ・ 12mm の内視鏡が通過できない狭窄があるもの ・ 回腸直腸吻合を伴う直腸結腸切除又は全結腸切除を受けたもの ・ ストーマを有するもの
試験方法	レミケード 1mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、20mg/kg を 3 時間以上かけて静脈内に単回投与する。
主要評価項目	投与 4 週後までに改善した症例の割合（効果不十分であるためにステロイドを 2.5mg/day 以上増量したり、新たに治療を開始することなく、投与前値より CDAI が 70 ポイント以上減少した場合を改善とする。）
副次評価項目	CDAI、患者による症候の評価（VAS）、IBDQ など
結果	<p><患者背景> 21 例の患者は全例が白人で、男性が 16 例、女性は 5 例であった。クローン病罹病期間は 1.5 年～27.8 年であり、中央値は 9.0 年であった。1mg/kg の投与群では CDAI の中央値が 249 であり、他の投与群に比べ活動指数は若干低かった。</p> <p><有効性> 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。</p> <p><安全性> 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。</p>

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

(4) 検証的試験：

1) 有効性検証試験：

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）²¹⁾

目的	メトトレキサートに対して効果不十分な慢性関節リウマチ患者を対象として、プラセボを対照薬とした二重盲検法を用いて、ACR 基準 20%以上改善を指標として、メトトレキサート併用下における TA-650 のプラセボに対する優越性を検証する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
対象	慢性関節リウマチ患者 アメリカリウマチ学会（ACR）診断基準（1987年改訂）に準じて診断され、6ヵ月以上罹病歴がある患者で、次の基準を満たすもの。 ①年齢 20 歳以上 75 歳未満 ②メトトレキサート投与（登録前 3 ヶ月間は 2 週間以上休薬することなく、かつ登録前 4 週間は 6mg/週以上の一定量にて投与）にもかかわらず、以下の活動性を示すもの。 1. 疼痛（運動痛または圧痛）関節数：6 関節以上 2. 腫脹関節数：6 関節以上 3. 朝のこわばり時間：45 分以上、ESR：28mm/h 以上、CRP：2.0mg/dL 以上のうち 2 項目を満たす
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・対象疾患：慢性関節リウマチ 登録時より 6 ヶ月以上に、アメリカリウマチ学会（ACR）診断基準（1987年改定）に基づき診断された患者。 ・年齢：20 歳以上 75 歳未満（文書同意取得時） ・疾患活動性： メトトレキサート投与（登録前 3 ヶ月間は、2 週間以上休薬することなく、かつ登録前 4 週間は、6mg/週以上の一定量にて投与）にもかかわらず、次の項目を満たし、 <ul style="list-style-type: none"> ・疼痛（運動痛または圧痛）関節数：6 関節以上（68 関節 [疼痛の評価対象関節] のうち） ・腫脹関節数：6 関節以上（66 関節 [腫脹の評価対象関節] のうち） さらに次のうち少なくとも 2 項目以上を満たす患者。 <ul style="list-style-type: none"> ・朝のこわばり時間：45 分以上 ・ESR：28mm/h 以上 ・CRP：2.0mg/dL 以上 <p>ただし、人工関節置換術、関節固定術を行っている場合は、評価対象関節から除く。</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・Steinbrocker 機能障害度分類が ClassⅣの患者。 ・関節症状を有する他の膠原病（全身性エリテマトーデス、進行性全身性硬化症、多発性筋炎・皮膚筋炎、結節性多発性動脈炎、混合性結合組織病、リウマチ熱など）を合併している患者（シェーグレン症候群を合併している場合は選択可能）。

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準</p>	<p>・治療薬剤：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・DMARD あるいは免疫抑制剤（メトトレキサートは可） ・登録前 4 週間以内に、投与を受けている患者。 ・副腎皮質ホルモン剤（注射剤） 登録前 4 週間以内に、関節内、筋肉内、静脈内あるいは硬膜外に注射を受けている患者。 ・副腎皮質ホルモン剤（経口剤・坐剤） 登録前 4 週間以内に、10mg/日（プレドニゾン換算）を超える量の投与を受けている患者、あるいは用法・用量を変更している患者。（10mg/日以下の一定量にて投与を受けている場合は可） ・非ステロイド系消炎鎮痛剤（経口剤・坐剤） 登録前 4 週間以内に、用法・用量を変更している患者。 ・葉酸製剤（フォリアミン、ロイコボリン） 登録前 4 週間以内に、用法・用量を変更している患者。 																																																								
<p>試験方法</p>	<p>患者を無作為に割り付け、二重盲検法により、レミケード 3mg/kg（49 例）または、プラセボ（47 例）を点滴静注（2 時間以上）により 3 回（初回、2 週後、6 週後）投与した。メトトレキサート*を登録時から 14 週目まで 6mg/週以上の一定量にて併用した。 *：増量する場合は、1 週間単位で 8mg までとする。</p>																																																								
<p>主要評価項目</p>	<p>ACR 基準 20%以上改善（14 週時）</p>																																																								
<p>結果</p>	<p><患者背景> 男女比では男性 21.8%、女性 78.2%と女性の方が多く、年齢構成としては 40 歳以上が 93.9%であり、中年齢層から高齢層が多かった。これは一般的な慢性関節リウマチ患者の分布とほぼ一致する。Steinbrocker の解剖学的活動性では、StageⅢが 37.4%と最も多く、機能的活動性では ClassⅡが 67.3%と多かった。ほとんどの項目で薬剤群間で分布の不均衡（有意水準：p<0.15）は認められなかった。なお、不均衡が認められた項目には、「体重」（一元配置分散分析：p=0.003）、「前治療薬（非ステロイド系消炎鎮痛剤）」（X² 検定：p=0.016）があったが、「前治療薬[非ステロイド系消炎鎮痛剤(注射、経口、坐剤のみ)]」（X² 検定：p=0.486）では不均衡は認められなかった。不均衡が認められた項目については共変量による調整を行った。</p> <p><有効性> 14 週後の ACR 基準 20%以上改善率はプラセボ群の 23.4%（11/47 例）に対して、3mg/kg 群 61.2%（30/49 例）および 10mg/kg 群 52.9%（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。</p> <p style="text-align: center;">初回投与 14 週後（最終）の ACR 基準 20%以上改善率</p> <table border="1" data-bbox="620 1339 1305 1570"> <thead> <tr> <th rowspan="2">薬剤群</th> <th colspan="4">ACR 基準 20%以上改善</th> </tr> <tr> <th>改善せず</th> <th>改善</th> <th>合計</th> <th>改善率 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>36</td> <td>11</td> <td>47</td> <td>23.4</td> </tr> <tr> <td>3mg/kg 群</td> <td>19</td> <td>30</td> <td>49</td> <td>61.2</td> </tr> <tr> <td>10mg/kg 群</td> <td>24</td> <td>27</td> <td>51</td> <td>52.9</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">ロジスティック回帰分析</p> <table border="1" data-bbox="582 1592 1343 1794"> <thead> <tr> <th rowspan="2">対比</th> <th rowspan="2">p 値</th> <th colspan="3">オッズ比</th> </tr> <tr> <th>推定値</th> <th>下側</th> <th>上側</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>実薬群－プラセボ群</td> <td>0.000</td> <td>4.362</td> <td>1.992</td> <td>9.550</td> </tr> <tr> <td>10mg/kg 群－3mg/kg 群</td> <td>0.404</td> <td>0.713</td> <td>0.322</td> <td>1.578</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">プラセボに対するオッズ比</p> <table border="1" data-bbox="620 1816 1305 2018"> <thead> <tr> <th rowspan="2">薬剤群</th> <th rowspan="2">推定値</th> <th colspan="2">95%信頼区間</th> </tr> <tr> <th>下側</th> <th>上側</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3mg/kg 群</td> <td>5.167</td> <td>2.129</td> <td>12.541</td> </tr> <tr> <td>10mg/kg 群</td> <td>3.682</td> <td>1.541</td> <td>8.795</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤群	ACR 基準 20%以上改善				改善せず	改善	合計	改善率 (%)	プラセボ群	36	11	47	23.4	3mg/kg 群	19	30	49	61.2	10mg/kg 群	24	27	51	52.9	対比	p 値	オッズ比			推定値	下側	上側	実薬群－プラセボ群	0.000	4.362	1.992	9.550	10mg/kg 群－3mg/kg 群	0.404	0.713	0.322	1.578	薬剤群	推定値	95%信頼区間		下側	上側	3mg/kg 群	5.167	2.129	12.541	10mg/kg 群	3.682	1.541	8.795
薬剤群	ACR 基準 20%以上改善																																																								
	改善せず	改善	合計	改善率 (%)																																																					
プラセボ群	36	11	47	23.4																																																					
3mg/kg 群	19	30	49	61.2																																																					
10mg/kg 群	24	27	51	52.9																																																					
対比	p 値	オッズ比																																																							
		推定値	下側	上側																																																					
実薬群－プラセボ群	0.000	4.362	1.992	9.550																																																					
10mg/kg 群－3mg/kg 群	0.404	0.713	0.322	1.578																																																					
薬剤群	推定値	95%信頼区間																																																							
		下側	上側																																																						
3mg/kg 群	5.167	2.129	12.541																																																						
10mg/kg 群	3.682	1.541	8.795																																																						

結果	<p><安全性> 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 9% (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。</p>
----	---

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、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1kg 当たり 3mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週目の投与以後、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）²²⁾

目的	メトトレキサートに対して効果不十分な慢性関節リウマチ患者を対象として、プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験に引き続きオープンラベルにて投与を行い、メトトレキサート併用下における TA-650 長期投与の有効性および安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、オープンラベル試験
対象	国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（二重盲検比較試験）において、0、2、6 週目に投与を行い、14 週目の評価が終了した慢性関節リウマチ患者
主な登録基準	二重盲検比較試験において、0、2、6 週目に投与を行い、14 週目の評価が終了した患者。 ただし、中止した症例のうち、0、2、6 週目に投与を行ったが、10 週目の評価が終了した時点で明らかな効果不十分例（2、6、10 週における疼痛および腫脹関節数の評価が、投与前より不変あるいは悪化している症例）と考えられた患者も対象可能とする。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 二重盲検比較試験 14 週目あるいは中止時から登録までの間に、下記の薬剤・療法を受けている患者。 <ul style="list-style-type: none"> ・ DMARD あるいは免疫抑制剤（メトトレキサートは可） ・ 副腎皮質ホルモン剤（注射剤） ・ 関節穿刺 ・ 血漿交換療法 ・ 外科的手術 ・ 生ワクチン ・ 二重盲検比較試験 14 週目あるいは中止時から登録までの間に、下記の薬剤の投与量が、二重盲検比較試験登録時の一定量を超えている患者。 <ul style="list-style-type: none"> ・ メトトレキサート ・ 副腎皮質ホルモン剤（経口剤・坐剤） ・ 非ステロイド系消炎鎮痛剤（経口剤・坐剤） ・ 葉酸製剤（フォリアミン、ロイコボリン） ・ 感染症：以下の感染症が確認されている患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 重度の感染症（肝炎、肺炎、腎盂腎炎など） ・ 日和見感染症（帯状疱疹、サイトメガロウイルス感染症、カリニ肺炎、マイコバクテリウム感染症など） ・ 結核 ・ 人工関節に対する感染症 ・ 慢性感染症（慢性尿路感染症、気管支拡張症を伴う慢性呼吸器感染症、慢性副鼻腔炎など） ・ HIV 感染症
試験方法	レミケード 3mg/kg (45 例) を 0 週、8 週、16 週、24 週の 4 回投与した。メトトレキサート*は 36 週目まで二重盲検比較試験登録時の一定量以下にて併用する。なお、国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の最終投与から 14 週以内に初回投与を行った。 *：増量する場合は、1 週間単位で 8mg までとする。

V. 治療に関する項目

主要評価項目	以下の項目について、各々の観察時点（0週、4週、8週、12週、16週、20週、24週、28週、32週、36週）での評価を行う。 (1) ACR 基準 20%以上改善 (2) ACR 基準 50%以上改善 (3) 疼痛関節数 (4) 腫脹関節数 (5) CRP																																																																																																																																																															
結果	<p><患者背景> 男女比では男性 21.3%、女性 78.7%と女性の方が多く、国内で報告されている慢性関節リウマチ患者の男女比（1：4）と同様であった。平均年齢は 55.3 歳であり、40 歳以上が 92.9%であった。平均体重は 52.6kg であり、50kg 以上 60kg 未満が 48.0%と最も多かった。Steinbrocker の解剖学的活動性では、StageⅢが 37.0%と最も多く、機能的活動性では ClassⅡが 65.4%と多かった。</p> <p><有効性> 投与開始 4 週間後には 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。</p> <p style="text-align: center;">ACR 基準 20%以上改善率</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">DBT プラセボ群</th> <th colspan="3">DBT3mg/kg 群</th> <th colspan="3">DBT10mg/kg 群</th> </tr> <tr> <th>例数</th> <th>改善</th> <th>%</th> <th>例数</th> <th>改善</th> <th>%</th> <th>例数</th> <th>改善</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DBT 2 週</td> <td>41</td> <td>5</td> <td>12.2</td> <td>45</td> <td>17</td> <td>37.8</td> <td>41</td> <td>12</td> <td>29.3</td> </tr> <tr> <td>DBT 6 週</td> <td>41</td> <td>9</td> <td>22.0</td> <td>45</td> <td>29</td> <td>64.4</td> <td>41</td> <td>20</td> <td>48.8</td> </tr> <tr> <td>DBT10 週</td> <td>41</td> <td>15</td> <td>36.6</td> <td>45</td> <td>31</td> <td>68.9</td> <td>41</td> <td>22</td> <td>53.7</td> </tr> <tr> <td>DBT14 週</td> <td>41</td> <td>11</td> <td>26.8</td> <td>45</td> <td>27</td> <td>60.0</td> <td>41</td> <td>23</td> <td>56.1</td> </tr> <tr> <td>長期 0 週</td> <td>41</td> <td>8</td> <td>19.5</td> <td>45</td> <td>21</td> <td>46.7</td> <td>41</td> <td>20</td> <td>48.8</td> </tr> <tr> <td>長期 4 週</td> <td>41</td> <td>26</td> <td>63.4</td> <td>45</td> <td>32</td> <td>71.1</td> <td>41</td> <td>25</td> <td>61.0</td> </tr> <tr> <td>長期 8 週</td> <td>41</td> <td>19</td> <td>46.3</td> <td>45</td> <td>28</td> <td>62.2</td> <td>41</td> <td>20</td> <td>48.8</td> </tr> <tr> <td>長期 12 週</td> <td>41</td> <td>25</td> <td>61.0</td> <td>45</td> <td>27</td> <td>60.0</td> <td>41</td> <td>23</td> <td>56.1</td> </tr> <tr> <td>長期 16 週</td> <td>41</td> <td>21</td> <td>51.2</td> <td>45</td> <td>27</td> <td>60.0</td> <td>41</td> <td>21</td> <td>51.2</td> </tr> <tr> <td>長期 20 週</td> <td>41</td> <td>21</td> <td>51.2</td> <td>45</td> <td>28</td> <td>62.2</td> <td>41</td> <td>24</td> <td>58.5</td> </tr> <tr> <td>長期 24 週</td> <td>41</td> <td>25</td> <td>61.0</td> <td>45</td> <td>27</td> <td>60.0</td> <td>41</td> <td>24</td> <td>58.5</td> </tr> <tr> <td>長期 28 週</td> <td>41</td> <td>22</td> <td>53.7</td> <td>45</td> <td>31</td> <td>68.9</td> <td>41</td> <td>25</td> <td>61.0</td> </tr> <tr> <td>長期 32 週</td> <td>41</td> <td>22</td> <td>53.7</td> <td>45</td> <td>24</td> <td>53.3</td> <td>41</td> <td>24</td> <td>58.5</td> </tr> <tr> <td>長期 36 週</td> <td>41</td> <td>19</td> <td>46.3</td> <td>45</td> <td>21</td> <td>46.7</td> <td>41</td> <td>21</td> <td>51.2</td> </tr> </tbody> </table> <p><安全性> 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。</p>		DBT プラセボ群			DBT3mg/kg 群			DBT10mg/kg 群			例数	改善	%	例数	改善	%	例数	改善	%	DBT 2 週	41	5	12.2	45	17	37.8	41	12	29.3	DBT 6 週	41	9	22.0	45	29	64.4	41	20	48.8	DBT10 週	41	15	36.6	45	31	68.9	41	22	53.7	DBT14 週	41	11	26.8	45	27	60.0	41	23	56.1	長期 0 週	41	8	19.5	45	21	46.7	41	20	48.8	長期 4 週	41	26	63.4	45	32	71.1	41	25	61.0	長期 8 週	41	19	46.3	45	28	62.2	41	20	48.8	長期 12 週	41	25	61.0	45	27	60.0	41	23	56.1	長期 16 週	41	21	51.2	45	27	60.0	41	21	51.2	長期 20 週	41	21	51.2	45	28	62.2	41	24	58.5	長期 24 週	41	25	61.0	45	27	60.0	41	24	58.5	長期 28 週	41	22	53.7	45	31	68.9	41	25	61.0	長期 32 週	41	22	53.7	45	24	53.3	41	24	58.5	長期 36 週	41	19	46.3	45	21	46.7	41	21	51.2
	DBT プラセボ群			DBT3mg/kg 群			DBT10mg/kg 群																																																																																																																																																									
	例数	改善	%	例数	改善	%	例数	改善	%																																																																																																																																																							
DBT 2 週	41	5	12.2	45	17	37.8	41	12	29.3																																																																																																																																																							
DBT 6 週	41	9	22.0	45	29	64.4	41	20	48.8																																																																																																																																																							
DBT10 週	41	15	36.6	45	31	68.9	41	22	53.7																																																																																																																																																							
DBT14 週	41	11	26.8	45	27	60.0	41	23	56.1																																																																																																																																																							
長期 0 週	41	8	19.5	45	21	46.7	41	20	48.8																																																																																																																																																							
長期 4 週	41	26	63.4	45	32	71.1	41	25	61.0																																																																																																																																																							
長期 8 週	41	19	46.3	45	28	62.2	41	20	48.8																																																																																																																																																							
長期 12 週	41	25	61.0	45	27	60.0	41	23	56.1																																																																																																																																																							
長期 16 週	41	21	51.2	45	27	60.0	41	21	51.2																																																																																																																																																							
長期 20 週	41	21	51.2	45	28	62.2	41	24	58.5																																																																																																																																																							
長期 24 週	41	25	61.0	45	27	60.0	41	24	58.5																																																																																																																																																							
長期 28 週	41	22	53.7	45	31	68.9	41	25	61.0																																																																																																																																																							
長期 32 週	41	22	53.7	45	24	53.3	41	24	58.5																																																																																																																																																							
長期 36 週	41	19	46.3	45	21	46.7	41	21	51.2																																																																																																																																																							

第Ⅲ相試験（増量試験、非盲検＋二重盲検）²³⁾

目的	メトトレキサート（MTX）で効果不十分な関節リウマチ患者を対象に、レミケードを 0 週、2 週、6 週に 3mg/kg 投与し、14 週からは 3mg/kg、6mg/kg、10mg/kg のいずれかを 8 週間隔で 46 週まで投与した場合のレミケードの有効性、安全性及び薬物動態について比較検討する。
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験
対象	アメリカリウマチ学会（ACR）診断基準（1987 年改訂）に準じて診断され、12 週以上のメトトレキサート投与にもかかわらず効果不十分な関節リウマチ患者 334 例（割付例数：314 例。有効性評価対象例数（FAS）：レミケード 3mg/kg 継続投与群 99 例、レミケード 6mg/kg 増量投与群 104 例、レミケード 10mg/kg 増量投与群 104 例。安全性評価対象例数：327 例、薬物動態解析対象例数：323 例）

主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・対象疾患：関節リウマチ ACR 診断基準（1987年改訂）1に基づき診断されている患者。 ・年齢：20歳以上75歳以下（文書同意取得時） ・疾患活動性： MTX 投与（登録前12週間は2週間以上休薬することなく、かつ登録前4週間は6mg/週以上の一定量にて投与）にも関わらず、次の項目を満たし、 <ul style="list-style-type: none"> ・疼痛（運動痛又は圧痛）関節数：疼痛評価対象68関節中6関節以上^{注1} ・腫脹関節数：腫脹評価対象66関節中6関節以上^{注1} <p style="margin-left: 40px;">注1)人工関節置換術、関節固定術を行っている場合は、評価対象関節から除く。</p> <p>さらに、登録2週間以内の最新の検査で次のいずれかを満たす患者。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ESR：28mm/h以上 ・CRP：2.0mg/dL以上
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・Steinbrocker 機能障害度分類が Class IV の患者。 ・関節症状を有する他の膠原病（全身性エリテマトーデス、進行性全身性硬化症、多発性筋炎・皮膚筋炎、結節性多発性動脈炎、混合性結合組織病、リウマチ熱等）を合併している患者（シェーグレン症候群の合併は除外基準に該当しない）。
試験方法	<p>TA-650 オープンサンプル（3mg/kg）を3回（0、2、6週）投与した後、10週評価終了後に、動的割付により3mg/kg群、6mg/kg群、10mg/kg群のいずれかに割付け、二重盲検下で14週から8週間隔で46週まで投与する。初回投与から54週間の有効性をACR基準改善により評価する。また、併せて安全性、薬物動態について検討する。</p>
主要評価項目	54週後の数値化ACR基準（ACR-N）改善
副次評価項目	Disease Activity Scores（DAS）28、関節X線評価（modified Sharpスコア）、HAQスコアなど
結果	<p><患者背景></p> <p>有効性解析対象例における性別は男性17.6%（54/307）、女性82.4%（253/307）と女性の割合が高く、年齢（平均値±SD）は49.6±12.0歳で、40歳以上が77.2%を占めており中年層から高齢層が多かった。これは一般的な関節リウマチ患者の分布とほぼ一致する。罹病期間（中央値）は5.8年で、Steinbrockerの病期分類では、StageⅡが35.8%（110/307）、機能障害度分類ではClassⅡが73.3%（225/307）と最も多かった。治験薬の投与を受けた全例がMTXを併用し、0週目の投与量（平均値±SD）は7.8±1.8mg/週であった。MTX以外のDMARDs併用率は30.9%（95/307）、ステロイド併用率は68.4%（210/307）、NSAIDs併用率は88.3%（271/307）、葉酸製剤併用率は49.2%（151/307）であった。</p> <p>投与群間の有意な不均衡（有意水準：p<0.15）が認められた項目は「体重」（一元配置分散分析、p=0.055）、「人工関節置換術、関節固定術」（X²検定、p=0.145）、「抗結核薬併用率」（X²検定、p=0.020）であった。それ以外の項目では投与群間の分布に有意な不均衡は認められなかった。</p> <p><有効性></p> <p>・増量による効果</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

V. 治療に関する項目

結果	54 週の ACR-N 改善				
		3mg/kg 群	6mg/kg 群	10mg/kg 群	増量群
	例数	99	104	104	208
	平均値±SD	51.3±32.1	53.8±34.4	58.3±31.3	56.1±32.9
	中央値	56.3	60.4	63.4	62.3
	Q1, Q3	25.6, 75.0	23.2, 84.5	37.5, 85.7	29.0, 85.6
	最小値、最大値	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0
	54 週の ACR-N 改善における 3mg/kg 群と 10mg/kg 群の比較				
		p 値*	LSmean に基づく差の推定		
			点推定値	SE	95%信頼区間
3mg/kg 群に対する 10mg/kg 群	0.024	8.7	3.8	1.1~16.2	

* 投与群を要因、10 週の ACR-N 改善を共変量とした共分散分析

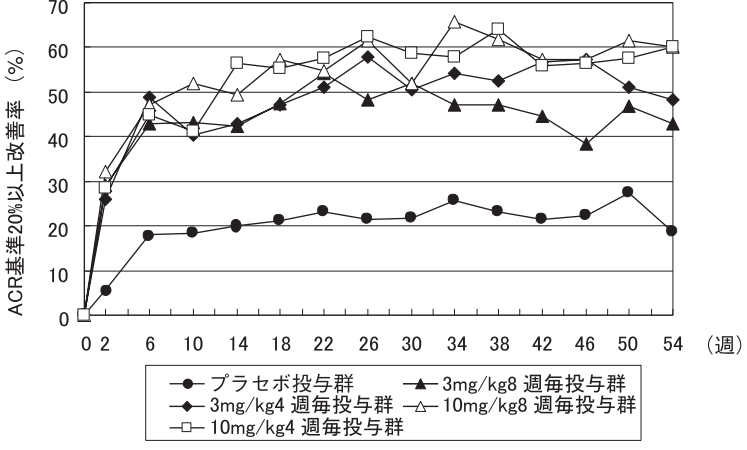
・ 関節の構造的損傷の防止
関節破壊進展を手及び足の X 線スコア (Sharp Score) で評価した結果、本剤投与後の 1 年間のスコア変化は 3mg/kg 群 0.00、6mg/kg 群 0.48、10mg/kg 群 0.00 (いずれも中央値) であった。

<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。

(海外)

第Ⅲ相 (ATTRACT*) 試験 (MTX 併用二重盲検試験) ^{27, 28)}

目的	MTX (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に、MTX の併用下で、レミケードを投与した時の有効性 (30 週時の症状軽減、54 週時の関節破壊の進展防止、102 週時の身体機能障害の改善) 及び安全性を比較検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、比較試験
対象	<p>関節リウマチ患者 428 例 (割付例数、有効性評価対象例数、安全性評価対象例数及び薬物動態解析対象例数: レミケード 3mg/kg 8 週投与群 86 例、レミケード 3mg/kg 4 週投与群 86 例、レミケード 10mg/kg 8 週投与群 87 例、レミケード 10mg/kg 4 週投与群 81 例、プラセボ投与群 88 例。)</p> <p>アメリカリウマチ学会 (ACR) 診断基準 (1987 年改訂) に準じて診断され、6 ヶ月以上罹病歴がある患者で、次の基準を満たすもの。</p> <p>① 年齢 18 歳以上 75 歳以下</p> <p>② メトトレキサート投与 (スクリーニング前 3 ヶ月間は 2 週間以上休薬することなく、かつスクリーニング前 4 週間は 12.5mg/週*以上の一定量にて投与) にもかかわらず、以下の活動性を示すもの。</p> <p>1. 疼痛 (運動痛または圧痛) 関節数: 6 ヶ所以上</p> <p>2. 腫脹関節数: 6 ヶ所以上</p> <p>3. 朝のこわばり時間: 45 分以上、ESR: 28mm/h 以上、CRP: 20mg/dL 以上のうち 2 項目を満たす</p> <p>※本邦での MTX の最大投与量は 16mg/週</p>
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ アメリカリウマチ学会 (ACR) 改訂診断基準 (1987 年) 1) に従って診断された慢性関節リウマチ患者。スクリーニング前に 6 ヶ月以上罹病歴があるもの ・ スクリーニング時及び投与前に、活動性であるもの <ul style="list-style-type: none"> 腫脹関節数: 6 ヶ所以上 圧痛関節数: 6 ヶ所以上 <p>及び次の 3 項目中 2 項目を満たすもの</p> <p>朝のこわばり: 45 分以上</p> <p>ESR: 28mm/h 以上</p> <p>CRP: 20mg/L 以上</p>

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 妊婦、授乳婦、エントリー後1年半以内に妊娠を予定しているもの ・ ほとんど、または終始寝たきり、あるいは車椅子の状態セルフケアができないもの ・ 評価に影響を及ぼす全身性の炎症症状を有するもの（ライム病、もしくは慢性関節リウマチ以外のリウマチ症状のあるもの） 																																																																																																
<p>試験方法</p>	<p>レミケード 3mg/kg 8 週間隔、3mg/kg 4 週間隔、10mg/kg 8 週間隔、10mg/kg 4 週間隔、またはプラセボを点滴静注（2 時間以上）により 54 週まで投与した。その後、新たに同意を取得した患者を対象に 102 週まで投与を継続した。MTX（試験前より一定期間投与されている剤型）を 12.5mg/週[*]以上の一定量にて併用した。 [*]本邦での MTX の最大投与量は 16mg/週</p>																																																																																																
<p>主要評価項目</p>	<p>30 週後の ACR 基準 20%改善率、54 週後の vdH modified Sharp スコア、102 週後の HAQ スコア</p>																																																																																																
<p>副次評価項目</p>	<p>ACR 基準 20%・50%・70%の各改善率、ACR 基準の構成項目など</p>																																																																																																
<p>結果</p>	<p><患者背景> 428 例のうち女性が 332 例（77.6%）、年齢は 19 歳から 80 歳（中央値 53.5 歳）であり、人種は、白人が 389 例（90.9%）、黒人が 22 例（5.1%）、アジア人が 3 例（0.7%）及びその他が 14 例（3.3%）であった。体重は 39.6kg から 158.6kg（中央値 72.0kg）であった。各投与群の間に統計学的な有意差は認められなかった。RA の罹病期間は 0.5～49.9 年（中央値 8.4 年）であった。罹病期間 3 年以内の早期 RA 患者数は約 1/5（82 例）であった。55%以上の症例は高度な関節破壊を示している病期ステージⅢ及びステージⅣの患者であった。約 50%の症例は機能障害度分類 ClassⅢに分類され、普通の仕事と生活が制限される程度であった。80.8%の患者はリウマチ因子陽性であった。約半分の患者（43.5%）は関節外症状を有した。</p> <p>ACR 基準の各項目（疼痛関節数、腫脹関節数、患者による痛みの評価、患者及び医師による全般評価、HAQ、CRP）、ESR、朝のこわばり、SF-36(QOL) において、投与群の間に統計学的な有意差は認められなかった。</p> <p><有効性> ・ 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/kg 8 週間隔、3mg/kg 4 週間隔、10mg/kg 8 週間隔、10mg/kg 4 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。</p>  <table border="1" data-bbox="598 1534 1348 1982"> <caption>ACR 基準 20%以上改善率の経時推移 (推定値)</caption> <thead> <tr> <th>週</th> <th>プラセボ投与群 (%)</th> <th>3mg/kg 8 週毎投与群 (%)</th> <th>3mg/kg 4 週毎投与群 (%)</th> <th>10mg/kg 8 週毎投与群 (%)</th> <th>10mg/kg 4 週毎投与群 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>2</td><td>5</td><td>25</td><td>30</td><td>35</td><td>35</td></tr> <tr><td>6</td><td>18</td><td>45</td><td>48</td><td>50</td><td>50</td></tr> <tr><td>10</td><td>20</td><td>45</td><td>50</td><td>55</td><td>55</td></tr> <tr><td>14</td><td>21</td><td>48</td><td>52</td><td>58</td><td>58</td></tr> <tr><td>18</td><td>22</td><td>48</td><td>53</td><td>58</td><td>58</td></tr> <tr><td>22</td><td>23</td><td>50</td><td>55</td><td>60</td><td>60</td></tr> <tr><td>26</td><td>23</td><td>50</td><td>55</td><td>60</td><td>60</td></tr> <tr><td>30</td><td>23</td><td>50</td><td>55</td><td>60</td><td>60</td></tr> <tr><td>34</td><td>25</td><td>55</td><td>58</td><td>65</td><td>65</td></tr> <tr><td>38</td><td>24</td><td>55</td><td>58</td><td>65</td><td>65</td></tr> <tr><td>42</td><td>23</td><td>48</td><td>55</td><td>60</td><td>60</td></tr> <tr><td>46</td><td>24</td><td>40</td><td>52</td><td>58</td><td>58</td></tr> <tr><td>50</td><td>28</td><td>48</td><td>55</td><td>60</td><td>60</td></tr> <tr><td>54</td><td>20</td><td>45</td><td>50</td><td>60</td><td>60</td></tr> </tbody> </table> <p>54 週までの全ての評価時における ACR 基準 20%以上改善率</p>	週	プラセボ投与群 (%)	3mg/kg 8 週毎投与群 (%)	3mg/kg 4 週毎投与群 (%)	10mg/kg 8 週毎投与群 (%)	10mg/kg 4 週毎投与群 (%)	0	0	0	0	0	0	2	5	25	30	35	35	6	18	45	48	50	50	10	20	45	50	55	55	14	21	48	52	58	58	18	22	48	53	58	58	22	23	50	55	60	60	26	23	50	55	60	60	30	23	50	55	60	60	34	25	55	58	65	65	38	24	55	58	65	65	42	23	48	55	60	60	46	24	40	52	58	58	50	28	48	55	60	60	54	20	45	50	60	60
週	プラセボ投与群 (%)	3mg/kg 8 週毎投与群 (%)	3mg/kg 4 週毎投与群 (%)	10mg/kg 8 週毎投与群 (%)	10mg/kg 4 週毎投与群 (%)																																																																																												
0	0	0	0	0	0																																																																																												
2	5	25	30	35	35																																																																																												
6	18	45	48	50	50																																																																																												
10	20	45	50	55	55																																																																																												
14	21	48	52	58	58																																																																																												
18	22	48	53	58	58																																																																																												
22	23	50	55	60	60																																																																																												
26	23	50	55	60	60																																																																																												
30	23	50	55	60	60																																																																																												
34	25	55	58	65	65																																																																																												
38	24	55	58	65	65																																																																																												
42	23	48	55	60	60																																																																																												
46	24	40	52	58	58																																																																																												
50	28	48	55	60	60																																																																																												
54	20	45	50	60	60																																																																																												

V. 治療に関する項目

結果	<p>・関節破壊進展防止効果</p> <p>Van der Heijde 法⁵⁰⁾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に示した。</p> <p>X 線スコア変化の平均値は、プラセボ群 6.95 に対し、3mg/kg 8 週間隔、3mg/kg 4 週間隔、10mg/kg 8 週間隔、10mg/kg 4 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。</p>																																																																																																																																			
	<p>試験前から 54 週までの四肢の X 線スコアの変化</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">薬剤群</th> <th rowspan="2">プラセボ</th> <th colspan="4">レミケード</th> <th rowspan="2">計</th> </tr> <tr> <th>3mg/kg 8 週間隔</th> <th>3mg/kg 4 週間隔</th> <th>10mg/kg 8 週間隔</th> <th>10mg/kg 4 週間隔</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数</td> <td>88</td> <td>86</td> <td>86</td> <td>87</td> <td>81</td> <td>340</td> </tr> <tr> <td>評価例数</td> <td>64</td> <td>71</td> <td>71</td> <td>77</td> <td>66</td> <td>285</td> </tr> <tr> <td>平均値±SD</td> <td>6.95 ±10.30</td> <td>1.29 ±6.02</td> <td>1.63 ±8.48</td> <td>0.16 ±3.16</td> <td>-0.71 ±3.83</td> <td>0.61 ±5.86</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>4.00</td> <td>0.50</td> <td>0.09</td> <td>0.50</td> <td>-0.50</td> <td>0.00</td> </tr> <tr> <td>p 値 (対プラセボ)</td> <td>—</td> <td>< 0.001</td> <td>< 0.001</td> <td>< 0.001</td> <td>< 0.001</td> <td>< 0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>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*）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">薬剤群</th> <th rowspan="2">プラセボ</th> <th colspan="4">レミケード</th> <th rowspan="2">計</th> </tr> <tr> <th>3mg/kg 8 週間隔</th> <th>3mg/kg 4 週間隔</th> <th>10mg/kg 8 週間隔</th> <th>10mg/kg 4 週間隔</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数</td> <td>88</td> <td>86</td> <td>86</td> <td>87</td> <td>81</td> <td>340</td> </tr> <tr> <td>評価例数</td> <td>64</td> <td>71</td> <td>71</td> <td>77</td> <td>66</td> <td>285</td> </tr> <tr> <td>臨床症状改善なし (Noresponders) 例数</td> <td>50 (78%)</td> <td>36 (51%)</td> <td>35 (49%)</td> <td>29 (38%)</td> <td>22 (33%)</td> <td>122 (43%)</td> </tr> <tr> <td>平均値±SD</td> <td>7.2 ±10.78</td> <td>1.1 ±4.70</td> <td>2.57 ±10.74</td> <td>0.24 ±3.38</td> <td>0.74 ±3.19</td> <td>1.25 ±6.64</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>4.02</td> <td>0.54</td> <td>0.5</td> <td>0</td> <td>0.31</td> <td>0.50</td> </tr> <tr> <td>p 値 (対プラセボ)</td> <td>—</td> <td>< 0.001</td> <td>< 0.001</td> <td>< 0.001</td> <td>0.002</td> <td>< 0.001</td> </tr> <tr> <td>臨床症状改善あり (Responders)例数</td> <td>14 (22%)</td> <td>35 (49%)</td> <td>36 (51%)</td> <td>48 (62%)</td> <td>44 (67%)</td> <td>163 (57%)</td> </tr> <tr> <td>平均値±SD</td> <td>6.04 ±8.65</td> <td>1.48 ±7.20</td> <td>0.73 ±5.47</td> <td>0.11 ±3.78</td> <td>-1.44 ±3.96</td> <td>0.12 ±5.18</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>1.96</td> <td>-0.50</td> <td>-0.05</td> <td>0.65</td> <td>-0.96</td> <td>0.00</td> </tr> <tr> <td>p 値 (対プラセボ)</td> <td>—</td> <td>0.017</td> <td>0.009</td> <td>0.006</td> <td>< 0.001</td> <td>0.002</td> </tr> </tbody> </table> <p>* : 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</p> <p><安全性></p> <p>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。</p>						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	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 (Noresponders) 例数	50 (78%)	36 (51%)	35 (49%)	29 (38%)	22 (33%)	122 (43%)	平均値±SD	7.2 ±10.78	1.1 ±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	0.5	0	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
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																																																																																																																														
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 (Noresponders) 例数	50 (78%)	36 (51%)	35 (49%)	29 (38%)	22 (33%)	122 (43%)																																																																																																																														
平均値±SD	7.2 ±10.78	1.1 ±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	0.5	0	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																																																																																																																														

結果	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						

* 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。

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

< 乾癬 >

(国内)

第Ⅲ相検証的試験・継続投与試験

目的	尋常性乾癬患者及び乾癬性関節炎患者を対象に、有効性評価指標を PASI スコアとしてレミケードのプラセボに対する優越性を検証した。併せて安全性及び薬物動態を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
対象	全身療法または光線療法を必要とする尋常性乾癬及び乾癬性関節炎患者 54 例（割付例数、有効性評価対象例数、安全性評価対象例数及び薬物動態解析対象例数：レミケード 5mg/kg 投与群 35 例、プラセボ投与群 19 例。） (PASI スコアが 12 以上、かつ体表面積に対する局面型皮疹の病巣面積が 10%以上)
主な登録基準	<p>検証的試験</p> <ul style="list-style-type: none"> 同意取得 6 ヶ月以上前から局面型の皮疹を有する乾癬患者（関節症状を有する患者を含む）。 登録時の局面型の皮疹の病巣範囲が BSA の 10%以上である患者。 登録時の PASI スコアが 12 以上である患者。 乾癬に対して全身療法又は光線療法を必要とする患者。 年齢 16 歳以上（同意取得時）。 <p>継続投与試験</p> <p>検証的試験の投与 14 週後評価終了時に以下を満たし、かつ本治療の参加に同意した患者とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> 検証的試験において 3 回の治験薬投与及び 14 週までの評価を完了し、継続投与を希望した患者。 検証的試験の投与 10 週後までの評価が確定した患者。

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準</p>	<p>検証的試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 乾癬性紅皮症、滴状乾癬、膿疱性乾癬の患者。 ・ 薬剤性乾癬患者（βブロッカー、カルシウム拮抗剤又はリチウム製剤等により新規に乾癬を発症した又は乾癬の悪化を認めた患者）。 ・ 乾癬の評価に支障をきたす可能性のある他の活動性の皮膚疾患（蕁麻疹、アトピー性皮膚炎等）又は皮膚感染症（細菌性、真菌性、ウイルス性）を有する患者。ただし、足蹠部等の白癬は不問とする。 <p>継続投与試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験責任（分担）医師が検証的試験における安全性（重篤な有害事象等）から継続投与試験への参加は妥当でないと判断した患者。 ・ 重大な疾患を合併している患者〔医薬品等の副作用の重篤度分類基準におけるグレード3を参考にする〕。 ・ 投与開始から最終投与6ヵ月後まで避妊することに同意が得られない男性患者又は妊娠可能な女性患者。 ・ 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある女性患者。 													
<p>試験方法</p>	<p>全身療法・光線療法は4週間、外用療法は2週間中止（washout）した後、レミケードまたはプラセボを以下の通り投与した。</p> <p>レミケード5mg/kg投与群：</p> <p>レミケード5mg/kgを0、2、6、14、22、30、38、46、54、62週に点滴静注した。（16、18週はプラセボを投与）</p> <p>プラセボ投与群：</p> <p>プラセボを0、2、6、14週に投与後、レミケード5mg/kgを16、18、22、30、38、46、54、62週に点滴静注した。</p>													
<p>主要評価項目</p>	<p>10週後のPASIスコア75%改善率</p>													
<p>副次評価項目</p>	<p>10週後のPASIスコア90%改善率、維持療法期のPASIスコア75%改善率、DLQIスコアの変化量、爪乾癬の改善など</p>													
<p>結果</p>	<p><患者背景></p> <p>全体54例における性別の分布は男性66.7%（36/54）、女性33.3%（18/54）と男性の割合が高く、年齢（平均値±SD）は45.6±12.7歳であった。体重（平均値±SD）は68.9±11.9kg、BMI（平均値±SD）は25.1±4.0kg/m²であった。局面型の皮疹の罹病期間〔中央値、（Q1、Q3）〕は10.4（6.8、20.5）年であった。また、乾癬に対する治療歴に関しては、全身療法の治療経験者は94.4%（51/54）であり、そのうちシクロスポリンの治療経験者は61.1%（33/54）であった。光線療法の治療経験者は66.7%（36/54）で、局所療法の治療経験者は100.0%（54/54）であった。</p> <p><有効性></p> <p>検証的試験</p> <p>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）。</p> <p>10週後のPASIスコア75%改善率（FAS）</p> <table border="1" data-bbox="544 1659 1382 1783"> <thead> <tr> <th rowspan="2">本剤投与群</th> <th rowspan="2">プラセボ群</th> <th>検定</th> <th colspan="2">オッズ比の推定</th> </tr> <tr> <th>p値*</th> <th>点推定値</th> <th>95%信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>68.6%（24/35）</td> <td>0.0%（0/19）</td> <td><0.001</td> <td>113.59</td> <td>14.12～∞</td> </tr> </tbody> </table> <p>継続投与試験</p> <p>本剤投与群のPASIスコア75%改善率は、検証的試験の10週及び14週はそれぞれ75.0%（24/32）及び78.1%（25/32）を示した。本試験の2週（16週後）～48週（62週後）は66.7%（20/30）～86.7%（26/30）で推移し、52週（66週後）も82.1%（23/28）であったことから、PASIスコア75%改善率は検証的試験10週から66週後まで維持した。なお、最終においても75.0%（24/32）とほぼ同様であった。</p>	本剤投与群	プラセボ群	検定	オッズ比の推定		p値*	点推定値	95%信頼区間	68.6%（24/35）	0.0%（0/19）	<0.001	113.59	14.12～∞
本剤投与群	プラセボ群			検定	オッズ比の推定									
		p値*	点推定値	95%信頼区間										
68.6%（24/35）	0.0%（0/19）	<0.001	113.59	14.12～∞										

結果	PASI スコア 75%改善率		
		本剤投与群	プラセボ→本剤投与群
検証的試験	2 週	3.1% (1/32)	0.0% (0/15)
	6 週	50.0% (16/32)	0.0% (0/15)
	10 週	75.0% (24/32)	0.0% (0/15)
	14 週	78.1% (25/32)	13.3% (2/15)
継続投与試験	2 週	81.3% (26/32)	13.3% (2/15)
	4 週	77.4% (24/31)	26.7% (4/15)
	8 週	77.4% (24/31)	50.0% (7/14)
	12 週	77.4% (24/31)	66.7% (10/15)
	16 週	80.0% (24/30)	92.3% (12/13)
	20 週	86.7% (26/30)	84.6% (11/13)
	24 週	73.3% (22/30)	84.6% (11/13)
	28 週	76.7% (23/30)	84.6% (11/13)
	32 週	66.7% (20/30)	84.6% (11/13)
	36 週	79.3% (23/29)	92.3% (12/13)
	40 週	75.9% (22/29)	84.6% (11/13)
	44 週	79.3% (23/29)	76.9% (10/13)
	48 週	78.6% (22/28)	84.6% (11/13)
	52 週	82.1% (23/28)	75.0% (9/12)
最終	75.0% (24/32)	73.3% (11/15)	

<安全性>
 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^{34, 35)}

目的	<p>[Year 1 (50 週まで)] 少なくとも 1 剤以上の抗リウマチ薬 (DMARDs) で効果不十分な活動性の乾癬性関節炎患者を対象に、ACR 基準 20%改善率を用いて 16 週におけるレミケードの有効性をプラセボと比較検討する。</p> <p>[Year 2 (54~98 週)] 長期間 (2 年間) のレミケードの有効性と安全性を検討する。</p>
試験デザイン	<p>[Year 1] 多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験</p> <p>[Year 2] 多施設共同、無作為化、非盲検試験</p>
対象	<p>1 剤以上の DMARDs で効果不十分な乾癬性関節炎患者</p> <p>[Year 1] 104 例 (割付例数及び有効性評価対象例数：レミケード 5mg/kg 投与群 52 例、プラセボ投与群 52 例。 安全性評価対象例数：レミケード 5mg/kg 投与群 52 例、プラセボ投与群 51 例。)</p> <p>[Year 2] 参加例数 (50 週時に試験継続の同意を得た症例)：78 例</p>
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 末梢の多発性関節炎を有する乾癬性関節炎と診断された患者。 ・ 以下の基準のうち、1 つ以上をみたす患者。 <ul style="list-style-type: none"> ・ DIP 関節炎を有する患者。 ・ 多発性関節炎を有しリウマトイド結節のない患者でかつ乾癬病変を有する患者。 ・ 破壊性関節炎を有する患者。 ・ 非対称性の末梢関節炎を有する患者。 ・ リウマトイド因子が陰性の患者。

V. 治療に関する項目

主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 妊婦、授乳期間中の母親、または最後に予定された治療後 6 ヶ月以内に妊娠を計画した被験者 ・ PsA 検査を妨害する可能性がある他の炎症性疾患の被験者 ・ 線維筋肉痛症候群の被験者 																																																											
試験方法	<p>試験開始前に行われていた治療の washout は行わず、レミケードまたはプラセボを以下の通り投与する。</p> <p>[Year 1] レミケード 5mg/kg 投与群：レミケード 5mg/kg を 0、2、6、14、22、30、38、46 週に点滴静注（16、18 週はプラセボを投与）する。</p> <p>プラセボ投与群：プラセボを 0、2、6、14 週に投与後、レミケード 5mg/kg を 16、18、22、30、38、46 週に点滴静注する。</p> <p>[Year 2] レミケード 5mg/kg を 54、62、70、78、86、94 週に点滴静注する。</p>																																																											
主要評価項目	<p>[Year 1] 16 週後の ACR 基準 20%改善率</p> <p>[Year 2] 98 週後の ACR 基準 20%改善率</p>																																																											
副次評価項目	ACR 基準 50%、70%改善率など																																																											
結果	<p><患者背景></p> <p>対象者は男性 60 名、女性 44 名であった。平均年齢は約 45 歳、平均身長は約 170cm、平均体重は約 82kg であった。人口統計学的特性は治療群間で良好に均衡していた。</p> <p>[Year 2] に継続した 78 例中、男性 46 例、女性 32 例であった。平均年齢は約 46 歳、平均身長は約 171cm、平均体重は約 82kg であった。これらの [Year 2] の群特性は [Year 1] の全集団のものと類似していた。</p> <p><有効性></p> <p>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。</p> <p style="text-align: center;">ACR 基準 20%改善率 (Year1)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群</th> <th>5mg/kg 群</th> <th rowspan="2">p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td>52</td> <td>52</td> </tr> <tr> <td>2 週</td> <td>3 (5.8%)</td> <td>22 (42.3%)</td> <td><0.01</td> </tr> <tr> <td>6 週</td> <td>4 (7.7%)</td> <td>32 (61.5%)</td> <td><0.01</td> </tr> <tr> <td>10 週</td> <td>7 (13.5%)</td> <td>28 (53.8%)</td> <td><0.01</td> </tr> <tr> <td>14 週</td> <td>6 (11.5%)</td> <td>35 (67.3%)</td> <td><0.01</td> </tr> <tr> <td>16 週</td> <td>5 (9.6%)</td> <td>34 (65.4%)</td> <td><0.01</td> </tr> <tr> <td></td> <td>プラセボ→ 5mg/kg 群</td> <td>5mg/kg 群</td> <td>合計</td> </tr> <tr> <td>例数</td> <td>50</td> <td>49</td> <td>99</td> </tr> <tr> <td>18 週</td> <td>26 (52.0%)</td> <td>38 (77.6%)</td> <td>64 (64.6%)</td> </tr> <tr> <td>22 週</td> <td>31 (62.0%)</td> <td>35 (71.4%)</td> <td>66 (66.7%)</td> </tr> <tr> <td>30 週</td> <td>33 (66.0%)</td> <td>32 (65.3%)</td> <td>65 (65.7%)</td> </tr> <tr> <td>38 週</td> <td>31 (62.0%)</td> <td>28 (57.1%)</td> <td>59 (59.6%)</td> </tr> <tr> <td>46 週</td> <td>33 (66.0%)</td> <td>28 (57.1%)</td> <td>61 (61.6%)</td> </tr> <tr> <td>50 週</td> <td>34 (68.0%)</td> <td>34 (69.4%)</td> <td>68 (68.7%)</td> </tr> </tbody> </table>		プラセボ群	5mg/kg 群	p 値	例数	52	52	2 週	3 (5.8%)	22 (42.3%)	<0.01	6 週	4 (7.7%)	32 (61.5%)	<0.01	10 週	7 (13.5%)	28 (53.8%)	<0.01	14 週	6 (11.5%)	35 (67.3%)	<0.01	16 週	5 (9.6%)	34 (65.4%)	<0.01		プラセボ→ 5mg/kg 群	5mg/kg 群	合計	例数	50	49	99	18 週	26 (52.0%)	38 (77.6%)	64 (64.6%)	22 週	31 (62.0%)	35 (71.4%)	66 (66.7%)	30 週	33 (66.0%)	32 (65.3%)	65 (65.7%)	38 週	31 (62.0%)	28 (57.1%)	59 (59.6%)	46 週	33 (66.0%)	28 (57.1%)	61 (61.6%)	50 週	34 (68.0%)	34 (69.4%)	68 (68.7%)
	プラセボ群	5mg/kg 群	p 値																																																									
例数	52	52																																																										
2 週	3 (5.8%)	22 (42.3%)	<0.01																																																									
6 週	4 (7.7%)	32 (61.5%)	<0.01																																																									
10 週	7 (13.5%)	28 (53.8%)	<0.01																																																									
14 週	6 (11.5%)	35 (67.3%)	<0.01																																																									
16 週	5 (9.6%)	34 (65.4%)	<0.01																																																									
	プラセボ→ 5mg/kg 群	5mg/kg 群	合計																																																									
例数	50	49	99																																																									
18 週	26 (52.0%)	38 (77.6%)	64 (64.6%)																																																									
22 週	31 (62.0%)	35 (71.4%)	66 (66.7%)																																																									
30 週	33 (66.0%)	32 (65.3%)	65 (65.7%)																																																									
38 週	31 (62.0%)	28 (57.1%)	59 (59.6%)																																																									
46 週	33 (66.0%)	28 (57.1%)	61 (61.6%)																																																									
50 週	34 (68.0%)	34 (69.4%)	68 (68.7%)																																																									

結果	ACR 基準 20%改善率 (Year2)	
		5mg/kg 群
	例数	78
	50 週	57 (73.1%)
	54 週	44 (56.4%)
	62 週	48 (61.5%)
	70 週	48 (61.5%)
	78 週	46 (59.0%)
	86 週	50 (64.1%)
	94 週	45 (57.7%)
98 週	48 (61.5%)	
<p><安全性> 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。</p>		

* Infliximab Multinational Psoriasis Arthritis Controlled Trial

第Ⅲ相 (IMPACT2*) 試験^{36, 37)}

目的	活動性の乾癬性関節炎患者を対象にレミケードの有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験
対象	抗リウマチ薬（DMARDs）または NSAIDs 治療で効果不十分な乾癬性関節炎患者 200 例（割付例数、有効性評価対象例数及び安全性評価対象例数：レミケード 5mg/kg 投与群 100 例、プラセボ投与群 100 例。）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 投与日の 6 ヶ月以上前に乾癬性関節炎と診断された患者。 ・ 直径 2cm 以上の活動性局面型皮疹を有する患者（腋窩部位、乳房下部、鼠径部は除く）で、以下の基準のうち、1 つ以上みたす患者。 <ul style="list-style-type: none"> ・ DIP 関節炎を有する患者。 ・ 多発性関節炎を有しリウマトイド結節のない患者。 ・ 破壊性関節炎を有する患者。 ・ 非対称性の末梢関節炎を有する患者。 ・ リウマトイド因子が陰性の患者。 ・ DMARD 又は NSAID 治療に効果不十分な活動性の関節炎を持つ患者。 <ul style="list-style-type: none"> ・ DMARD 治療の定義は 3 ヶ月以上の使用又は DMARD が副作用により継続不可能。 ・ NSAID 治療の定義は 4 週間以上の使用。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 登録後 18 ヶ月以内に妊娠した、授乳中であった、または（男女共に）妊娠を計画した。 ・ インフリキシマブ治療の有益性評価を混乱させた可能性がある他の炎症性疾患（RA、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス、ライム病など）があった。 ・ 初回注入前 4 週間以内に免疫抑制薬による全身治療を受けた。 ・ 初回注入前 4 週間以内に MTX 以外の DMARD による治療を受けた。
試験方法	<p>メトトレキサート以外の全身療法を 4 週間中止（washout）した後、レミケードまたはプラセボを以下の通り投与する。</p> <p>レミケード 5mg/kg 投与群：レミケード 5mg/kg を 0、2、6、14、22、30、38、46 週に点滴静注する。（24、26 週はプラセボを投与）</p> <p>プラセボ投与群：プラセボを 0、2、6、14、22 週に投与後、レミケード 5mg/kg を 24、26、30、38、46 週に点滴静注する。</p>
主要評価項目	ACR 基準 20%改善率（14 週後）、van der Heijde (vdH) modified Sharp スコア変化量（24 週）
副次評価項目	ACR 基準 20%改善率など

V. 治療に関する項目

結果	<p><患者背景></p> <p>被験者の大半は男性（61.0%）であった。ランダム化された 200 人の被験者のうち、94.5%が白人であった。被験者の年齢中央値は 47.0 歳（範囲：18.0～80.0 歳）であった。被験者の体重の中央値は 84.0kg であった。性別を除いて、すべての人口統計学的特性は治療群間で良好に均衡していた。</p> <p>実薬投与群（71.0%）はプラセボ群（51.0%）よりも多くの男性を登録した。性別不均衡を調整するために追加の有効性解析が実施された。</p> <p><有効性></p> <p>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（$P<0.001$）。</p> <p style="text-align: center;">ACR 基準 20%改善率（14 週）</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群</th> <th>5mg/kg 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>ACR 基準 20%改善率（14 週）</td> <td>11 (11.0%)</td> <td>58 (58.0%)</td> </tr> <tr> <td>p 値</td> <td>-</td> <td>< 0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>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（$p<0.001$）。</p> <p style="text-align: center;">24 週の vdH modified Sharp スコアの変化量</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群</th> <th>5mg/kg 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>平均値±SD</td> <td>0.82 ± 2.62</td> <td>-0.70 ± 2.53</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>p 値</td> <td>-</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p><安全性></p> <p>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。</p>		プラセボ群	5mg/kg 群	例数	100	100	ACR 基準 20%改善率（14 週）	11 (11.0%)	58 (58.0%)	p 値	-	< 0.001		プラセボ群	5mg/kg 群	例数	100	100	平均値±SD	0.82 ± 2.62	-0.70 ± 2.53	中央値	0	0	p 値	-	<0.001
	プラセボ群	5mg/kg 群																										
例数	100	100																										
ACR 基準 20%改善率（14 週）	11 (11.0%)	58 (58.0%)																										
p 値	-	< 0.001																										
	プラセボ群	5mg/kg 群																										
例数	100	100																										
平均値±SD	0.82 ± 2.62	-0.70 ± 2.53																										
中央値	0	0																										
p 値	-	<0.001																										

* Infliximab Multinational Psoriasis Arthritis Controlled Trial 2

<強直性脊椎炎>

（海外）

第Ⅲ相（ASSERT*）試験⁵¹⁾

目的	レミケード投与による 24 週後の症状改善効果を評価する。また、レミケード投与による安全性、身体機能、関節構造障害、QOL に対する効果、薬物動態を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験
対象	改訂ニューヨーク基準（1984 年）により強直性脊椎炎の確実例と診断され、NSAIDs による治療にもかかわらず BASDAI スコア ≥ 4 かつ脊椎痛*の VAS ≥ 4 cm を示す患者 279 例（割付例数及び有効性評価対象例数：レミケード投与群 201 例、プラセボ投与群 78 例。安全性評価対象例数及び薬物動態解析対象例数：レミケード投与群 202 例、プラセボ投与群 75 例。） ※BASDAI スコアの「頸部、背部から腰部または殿部の疼痛の程度」

主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング時に年齢 18 歳以上の男女 ・妊娠可能な場合、最終投与 6 ヶ月後まで適切な避妊法を用いることに同意した患者 ・Modified New York Criteria (1984 年) によりスクリーニングの 3 ヶ月以上前に強直性脊椎炎と診断された患者 ・BASDAI スコア 4 以上、脊椎痛 VAS 評価が 4 以上の疾患活動性を示す患者 												
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・RA、全身性エリテマトーデス (LE)、または他の炎症性リウマチ性疾患があった。 ・線維筋痛の既往があった。 ・完全強直があった (脊髄 X 線写真の側面像で T-6 から S-1 の椎間すべてのレベルに靭帯骨棘が認められると定義する)。 ・スクリーニング前の 2 週間にスルファサラジンまたは MTX を使用した。 ・スクリーニング前 6 ヶ月間に以下の DMARDS を使用した: ヒドロキシクロキシン、クロロキン、金、ペニシラミン、またはレフルノミド。 												
試験方法	レミケード 5mg/kg またはプラセボを 0、2、6、12、18 週に点滴静注した。												
主要評価項目	24 週後の ASAS 基準 20% 以上改善率												
副次評価項目	ASAS 基準 20% 以上・40% 以上改善率、BASDAI スコア、BASFI スコア、BASMI スコア、MRI activity スコア、CRP 変化率の推移、胸郭拡張の変化、等												
結果	<p><患者背景></p> <p>プラセボ群及び 5mg/kg 群の合計の性別は男：女が約 4：1 (225：54) で男性が多く、一般的な強直脊椎炎患者の性別分布と同じ傾向が認められた。人種は、白人が 97.8% (273/279) と最も多く、黒人、アジア人、その他がそれぞれ 0.7% (2/279) であった。年齢 (中央値) は 40.0 歳、体重 (中央値) は 77.0kg、身長 (中央値) は 175.0cm であった。HLA-B27 陽性の患者の割合は 87.1% (242/278)、NSAIDs の併用率は 92.1% (255/277) であった。これらの項目について両群間に差はなかった。罹病期間 (中央値) は全体では 8.8 年であり、プラセボ群 13.2 年、5mg/kg 群 7.7 年とプラセボ群の方が長かった。しかし、罹病期間 (平均値 ±SD) ではプラセボ群 11.9 ± 8.0 年、5mg/kg 群 10.1 ± 8.7 年と同程度であった。</p> <p><有効性></p> <p>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)。</p> <p style="text-align: center;">ASAS 基準 20% 以上改善率 (24 週)</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群</th> <th>5mg/kg 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>割付例数</td> <td>78</td> <td>201</td> </tr> <tr> <td>ASAS 基準 20% 以上改善率</td> <td>19.2% (15/78)</td> <td>61.2% (123/201)</td> </tr> <tr> <td>p 値*</td> <td>-</td> <td>< 0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定</p> <p><安全性></p> <p>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。</p>		プラセボ群	5mg/kg 群	割付例数	78	201	ASAS 基準 20% 以上改善率	19.2% (15/78)	61.2% (123/201)	p 値*	-	< 0.001
	プラセボ群	5mg/kg 群											
割付例数	78	201											
ASAS 基準 20% 以上改善率	19.2% (15/78)	61.2% (123/201)											
p 値*	-	< 0.001											

* 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)

V. 治療に関する項目

<クローン病>

(海外)

第Ⅱ/Ⅲ相試験 [試験番号：C0168T16]⁴²⁾

目的	<ul style="list-style-type: none"> ・無作為化二重盲検試験において、活動期のクローン病患者に対して、プラセボと比較して、5、10、20mg/kg のレミケードを単回投与したときの安全性、忍容性、臨床的および内視鏡的な効果、免疫原性、および薬物動態を検討する。 ・無作為化二重盲検試験において、投与開始期に反応を示した患者に対して、プラセボと比較して、レミケード 10mg/kg を引き続き複数回投与したときの、安全性、忍容性、臨床的効果、および免疫原性を検討する。
試験デザイン	プラセボ対照、二重盲検、群間比較試験（一部オープンラベル試験）
対象	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
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ CDAI が 220 以上 400 以下であるもの ・ 年齢 18 歳から 65 歳まで、性別不問 ・ 生殖能力を有する場合は、試験中ならびに投与終了後 6 ヶ月間、適切な避妊を行うもの ・ X 線検査又は内視鏡検査にて確定診断された大腸炎、回結腸炎、回腸炎を伴うクローン病の罹病期間が 6 ヶ月以上のもの
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 病変が胃又は近位小腸に限定されているクローン患者 ・ 外科的処置を必要とする症候性の回腸狭窄 ・ 回腸直腸吻合を伴う直腸結腸切除又は全結腸切除を受けたもの（部分切除は可） ・ ストーマを有するもの
試験方法	<p>投与開始期</p> <p>初回投与：プラセボ、レミケード 5mg/kg、10mg/kg、20mg/kg のいずれかを無作為割付し、単回投与する。</p> <p>オープンラベル投与：初回投与 4 週後に効果（CDAI 70 低下）が認められなかった症例に対して、10mg/kg を単回投与する。</p> <p>（尚、オープンラベル投与を行った症例は、それ以降の試験スケジュールはオープンラベル投与時を起算日とする。）</p> <p>複数回投与期</p> <p>初回投与あるいはオープンラベル投与 8 週後に効果があった症例に対して無作為割り付けを再度行い、前回投与 12 週後から 8 週毎に 36 週まで 4 回プラセボ又は 10mg/kg を投与する。</p>
主要評価項目	投与開始期の初回投与後 4 週時における改善率（投与前値より CDAI が 70 ポイント以上の減少を改善とする。但し、効果が消失しプロトコルで許可されていない薬剤の投与を受けた患者は変更時点で効果無しとみなす。）
副次評価項目	<p>投与開始期：</p> <p>各評価時の CDAI 改善率、効果消失までの期間、各評価時の緩解率（CDAI が 150 ポイント未満に減少した場合を緩解と定義する）、CDAI、IBDQ、CDEIS、CRP の変動、CDAI の各構成項目の変動、中止・脱落率、中止・脱落症例の 12 週後の IBDQ</p> <p>複数回投与期：</p> <p>各投与時の効果持続期間、複数回投与期全体の効果持続期間、効果の認められた来院回数、各来院時での改善率および緩解率、CDAI、IBDQ、CRP の変動、中止・脱落率、最終評価時の IBDQ</p>
結果	<p><患者背景></p> <p>投与開始期：</p> <p>患者はすべて白人で、男性は 50.9%であった。年齢は 20～65 歳（中央値：37 歳）、体重は 40.0～113.6kg（中央値：67.1kg）であり、投与群の間に統計学的な有意差は認められなかった。クローン病の罹病期間は 0.3～38.3 年（中央値 10.3 年）であった。患者の 53.7%は小腸および大腸の両方に病変があり、49.1%が腸の部分切除を受けていた。観察期における CDAI の中央値は 306 であった。病型が小腸型の患者数についてプラセボ群（32.0%）はレミケード群（7.1%～14.3%）より多く、偏りが見られた（$p=0.016$）。</p>

結果	<p>複数回投与期：</p> <p>性別において、プラセボ群はレミケード群よりも男性比が高い傾向が見られた（男性比：63.9%対40.5%、P=0.053）。</p> <p>また、投与前のCRPにおいて、プラセボ群とレミケード群の間で偏りが認められた（0.5mg/dL対1.8mg/dL、p=0.038）が、登録前のCRPでは両群間で違いは無かった（0.4mg/dL対0.5mg/dL）。</p> <p><有効性></p> <p>投与開始期：</p> <p>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。</p> <p style="text-align: center;">CDAI改善率</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">プラセボ群(25例)</th> <th colspan="4">レミケード群</th> <th rowspan="2">p値*</th> </tr> <tr> <th>5mg/kg(27例)</th> <th>10mg/kg(28例)</th> <th>20mg/kg(28例)</th> <th>計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4週以内の臨床効果 p値(vs placebo)*</td> <td>24.0% (6/25)</td> <td>85.2% (23/27) <0.001</td> <td>57.1% (16/28) 0.04</td> <td>67.9% (19/28) 0.004</td> <td>69.9% (58/83) <0.001</td> <td>p<0.001</td> </tr> <tr> <td>2週後</td> <td>16.7% (4/24)</td> <td>76.9% (20/26)</td> <td>52.2% (12/23)</td> <td>53.6% (15/28)</td> <td>61.0% (47/77)</td> <td>p=0.001</td> </tr> <tr> <td>4週後** p値(vs placebo)*</td> <td>16.7% (4/24)</td> <td>81.5% (22/27) <0.001</td> <td>50.0% (14/28) 0.045</td> <td>64.3% (18/28) 0.002</td> <td>65.1% (54/83) <0.001</td> <td>p<0.001</td> </tr> <tr> <td>8週後</td> <td>16.0% (4/25)</td> <td>59.3% (16/27)</td> <td>39.3% (11/28)</td> <td>57.1% (16/28)</td> <td>51.8% (43/83)</td> <td>p=0.012</td> </tr> <tr> <td>12週後</td> <td>12.0% (3/25)</td> <td>48.1% (13/27)</td> <td>28.6% (8/28)</td> <td>46.4% (13/28)</td> <td>41.0% (34/83)</td> <td>p=0.024</td> </tr> </tbody> </table> <p>*：Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定 **：主要有効性評価項目</p> <p>複数回投与期：</p> <p>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。</p> <p><安全性></p> <p>投与開始期：</p> <p>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。</p> <p>複数回投与期：</p> <p>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。</p>		プラセボ群(25例)	レミケード群				p値*	5mg/kg(27例)	10mg/kg(28例)	20mg/kg(28例)	計	4週以内の臨床効果 p値(vs placebo)*	24.0% (6/25)	85.2% (23/27) <0.001	57.1% (16/28) 0.04	67.9% (19/28) 0.004	69.9% (58/83) <0.001	p<0.001	2週後	16.7% (4/24)	76.9% (20/26)	52.2% (12/23)	53.6% (15/28)	61.0% (47/77)	p=0.001	4週後** p値(vs placebo)*	16.7% (4/24)	81.5% (22/27) <0.001	50.0% (14/28) 0.045	64.3% (18/28) 0.002	65.1% (54/83) <0.001	p<0.001	8週後	16.0% (4/25)	59.3% (16/27)	39.3% (11/28)	57.1% (16/28)	51.8% (43/83)	p=0.012	12週後	12.0% (3/25)	48.1% (13/27)	28.6% (8/28)	46.4% (13/28)	41.0% (34/83)	p=0.024
	プラセボ群(25例)			レミケード群					p値*																																						
		5mg/kg(27例)	10mg/kg(28例)	20mg/kg(28例)	計																																										
4週以内の臨床効果 p値(vs placebo)*	24.0% (6/25)	85.2% (23/27) <0.001	57.1% (16/28) 0.04	67.9% (19/28) 0.004	69.9% (58/83) <0.001	p<0.001																																									
2週後	16.7% (4/24)	76.9% (20/26)	52.2% (12/23)	53.6% (15/28)	61.0% (47/77)	p=0.001																																									
4週後** p値(vs placebo)*	16.7% (4/24)	81.5% (22/27) <0.001	50.0% (14/28) 0.045	64.3% (18/28) 0.002	65.1% (54/83) <0.001	p<0.001																																									
8週後	16.0% (4/25)	59.3% (16/27)	39.3% (11/28)	57.1% (16/28)	51.8% (43/83)	p=0.012																																									
12週後	12.0% (3/25)	48.1% (13/27)	28.6% (8/28)	46.4% (13/28)	41.0% (34/83)	p=0.024																																									

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

V. 治療に関する項目

第Ⅲ相試験 [試験番号 : C0168T20] ⁴¹⁾

目的	排膿を示す外瘻を有するクローン病患者を対象に、外瘻の閉鎖について、プラセボを対照としてレミケードの有効性と安全性を検討する。																		
試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検比較試験																		
対象	1ヵ所以上の外瘻（肛門周囲瘻を含む）を3ヵ月以上罹病しているクローン病患者 94 例（割付例数、有効性評価対象例数及び安全性評価対象例数：レミケード 5mg/kg 投与群 31 例、レミケード 10mg/kg 投与群 32 例、プラセボ投与群 31 例。）																		
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ X 線検査又は内視鏡検査で確認された 3 ヶ月以上の病歴を有するクローン病患者 ・ 1 ヶ所以上の排膿を有する外瘻（肛門周囲瘻を含む）を 3 ヶ月以上罹病しているもの ・ 年齢 18 歳から 65 歳まで ・ 試験中ならびに最終投与終了後 6 ヶ月間、適切な避妊を行うもの 																		
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 局所に狭窄又は膿瘍を有するクローン病 ・ 妊娠テスト陽性、もしくは投薬開始後 7.5 ヶ月以内に妊娠の予定があるもの ・ 登録 4 週間以内にシクロスポリンを投与されたもの ・ 非経口栄養、経管栄養を受けているもの 																		
試験方法	レミケード 5mg/kg、レミケード 10mg/kg またはプラセボを点滴静注により、3 回（初回、2 週後、6 週後）投与する。																		
主要評価項目	50%外瘻閉鎖率																		
副次評価項目	全外瘻閉鎖率など																		
結果	<p><患者背景></p> <p>患者 94 例中、白人が 86 例（91.5%）、黒人が 8 例（8.5%）であり、50 例（53.2%）は女性であった。年齢は 18 歳から 63 歳（中央値 35.0 歳）、体重は 39.3 から 103.5kg（中央値 67.5kg）であった。</p> <p>クローン病の罹病期間は 1.2~37.1 年（中央値 11.5 年）であった。85 例（90.4%）は肛門周囲部に瘻孔を有し、9 例（9.6%）は腹部瘻孔を持っていた。また、52 例（55.3%）は複数の外瘻を有していた。ストーマにより CDAI の評価ができない患者を除いた 79 例（84.0%）の患者で CDAI の調査を行い、投与前の CDAI の中央値は 167（範囲 30~398）であった。患者背景に関して、3 群間で偏りは認められなかった。</p> <p><有効性></p> <p>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 25.8%（8/31 例）に対して、5mg/kg、10mg/kg 群において、それぞれ 67.7%（21/31 例）、56.3%（18/32 例）であり、いずれも有意差が認められた。</p> <p style="text-align: center;">外瘻閉鎖率</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">プラセボ群</th> <th colspan="3">レミケード群</th> </tr> <tr> <th>5mg/kg</th> <th>10mg/kg</th> <th>計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>外瘻閉鎖率 (50%以上) ¹⁾ 検定 (対プラセボ) ²⁾</td> <td>25.8% (8/31)</td> <td>67.7% (21/31) p=0.002</td> <td>56.3% (18/32) p=0.021</td> <td>61.9% (39/63) p=0.002</td> </tr> <tr> <td>全外瘻閉鎖率 検定 (対プラセボ) ²⁾</td> <td>12.9% (4/31)</td> <td>54.8% (17/31) p=0.001</td> <td>37.5% (12/32) p=0.041</td> <td>46.0% (29/63) p=0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>1) : 主要有効性評価項目 2) : Fisher の直接法</p> <p><安全性></p> <p>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。</p>		プラセボ群	レミケード群			5mg/kg	10mg/kg	計	外瘻閉鎖率 (50%以上) ¹⁾ 検定 (対プラセボ) ²⁾	25.8% (8/31)	67.7% (21/31) p=0.002	56.3% (18/32) p=0.021	61.9% (39/63) p=0.002	全外瘻閉鎖率 検定 (対プラセボ) ²⁾	12.9% (4/31)	54.8% (17/31) p=0.001	37.5% (12/32) p=0.041	46.0% (29/63) p=0.001
	プラセボ群			レミケード群															
		5mg/kg	10mg/kg	計															
外瘻閉鎖率 (50%以上) ¹⁾ 検定 (対プラセボ) ²⁾	25.8% (8/31)	67.7% (21/31) p=0.002	56.3% (18/32) p=0.021	61.9% (39/63) p=0.002															
全外瘻閉鎖率 検定 (対プラセボ) ²⁾	12.9% (4/31)	54.8% (17/31) p=0.001	37.5% (12/32) p=0.041	46.0% (29/63) p=0.001															

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

第Ⅲ相（ACCENT I*）試験（二重盲検試験）⁴³⁾

目的	中等度から重度の活動期のクローン病患者（CDAI 220 以上、400 以下）を対象に、クローン病の徴候・症状の軽減について、レミケード単回投与を対照として、レミケード維持療法の有効性及び安全性を検討する。																																								
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験																																								
対象	年齢 18 歳以上、クローン病活動指数（CDAI）のスコアが 220 以上、400 以下の中等度から重度の活動期のクローン病患者 580 例（割付例数、有効性評価対象例数（2 週レスポonder及び 2 週ノンレスポonder）及び安全性評価対象例数：プラセボ投与群 188 例、レミケード 5mg/kg 維持投与群 193 例、レミケード 10mg/kg 維持投与群 192 例）																																								
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢 18 歳以上 ・ CDAI が 220 以上 400 以下 ・ X 線又は内視鏡検査により大腸炎、回腸炎、回腸大腸炎が確認された罹病期間 3 ヶ月以上のクローン病患者。 ・ 妊娠可能な場合、最終投与後 6 ヶ月間まで適切な避妊法を用いることに同意した患者 																																								
試験方法	<p>以下に示す投与スケジュールに従い、レミケード又はレミケードプラセボを 2 時間以上かけて点滴静注する。</p> <p style="text-align: center;">[投与群別の投与スケジュール]</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>0 週</th> <th>2 週</th> <th>6 週</th> <th>14 週</th> <th>22 週</th> <th>30 週</th> <th>38 週</th> <th>46 週</th> <th>episodic 再投与</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ維持群</td> <td>5</td> <td>P</td> <td>P</td> <td>P</td> <td>P</td> <td>P</td> <td>P</td> <td>P</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>5mg/kg 維持群</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>10mg/kg 維持群</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>15</td> </tr> </tbody> </table> <p>P：プラセボ、5：レミケード 5mg/kg、10：レミケード 10mg/kg 15：レミケード 15mg/kg</p> <p>(1) 維持期</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 2 週の投与前に 3 群に割付け、効果消失の基準*に合致しない限り、46 週まで 8 週間隔で投与する。 <p>(2) episodic 再投与期（効果が消失した時点で再投与を行う）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 効果が消失した場合（効果消失の基準*に合致した場合は、14 週以降に episodic 再投与期に移行することができる。 ・ episodic 再投与は二重盲検下でレミケード 5mg/kg を増量し、効果が消失した時点で再投与する。 <p>*効果消失の基準</p> <p>以下の 3 項目のうち 1 項目でも満たした場合</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 3 週間以上空けた 2 回の評価で CDAI が 175 以上であり、初めて CDAI 改善を示した週の CDAI と比較して 35%以上かつ 70 ポイント以上増加 ② クローン病治療薬の開始又は変更 ③ クローン病に対する手術を施行 	投与群	0 週	2 週	6 週	14 週	22 週	30 週	38 週	46 週	episodic 再投与	プラセボ維持群	5	P	P	P	P	P	P	P	5	5mg/kg 維持群	5	5	5	5	5	5	5	5	10	10mg/kg 維持群	5	5	5	10	10	10	10	10	15
投与群	0 週	2 週	6 週	14 週	22 週	30 週	38 週	46 週	episodic 再投与																																
プラセボ維持群	5	P	P	P	P	P	P	P	5																																
5mg/kg 維持群	5	5	5	5	5	5	5	5	10																																
10mg/kg 維持群	5	5	5	10	10	10	10	10	15																																
主要評価項目	効果消失期間（対象：2 週後に改善効果が認められた患者）																																								
副次評価項目	粘膜治癒効果、入院件数・手術率に及ぼす影響など																																								

V. 治療に関する項目

結果	<p><患者背景></p> <p>2週レスポナーでは、性別は女性が205例(61.2%)、人種は白人が315例(94.0%)、年齢の中央値は35歳、体重の中央値は69.0kg、身長は168.9cmであった。性別、人種、年齢および身長にはプラセボ維持群とレミケード維持群との間に有意差はなかったが、体重については有意差が認められた(一元配置分散分析、$p=0.017$)。</p> <p>2週レスポナーのクローン病の罹病期間(中央値)は7.5年、病型は小腸大腸型がもっとも多く(55.3%に約44%の患者に腸の部分切除歴があった。観察期のCDAIの中央値は299、CRPの中央値は1.1mg/dLであった。</p> <p><有効性></p> <p>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。</p> <p style="text-align: center;">2週レスポナーにおける効果消失時期(中央値)</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">プラセボ維持群</th> <th colspan="3">レミケード維持群</th> </tr> <tr> <th>5mg/kg</th> <th>10mg/kg</th> <th>計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td>110</td> <td>113</td> <td>112</td> <td>225</td> </tr> <tr> <td>効果消失時期(週)^{a)}</td> <td>19</td> <td>38</td> <td>>54</td> <td>46</td> </tr> <tr> <td>p値^{b)}</td> <td></td> <td>0.002</td> <td><0.001</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 0週を起点とした効果消失時期(週)の中央値 b) Log-rank検定</p> <p>2週では各群とも同様なCDAI改善率(89.1%~93.8%)を示したが、10週、30週及び54週では、プラセボ維持群に比較してレミケード維持群でCDAI改善率が高く、有意差が認められた(χ^2検定、それぞれ$p=0.008$、$p<0.001$及び$p<0.001$)。また、54週ではプラセボ維持群に比較してレミケード5mg/kg維持群、10mg/kg維持群のいずれもCDAI改善率が高く有意差が認められた(χ^2検定、共に$p<0.001$)。</p> <p style="text-align: center;">2週レスポナーにおける各評価時期のCDAI改善率</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">プラセボ維持群</th> <th colspan="3">レミケード維持群</th> </tr> <tr> <th>5mg/kg</th> <th>10mg/kg</th> <th>計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2週</td> <td>89.1% (98/110)</td> <td>93.8% (106/113)</td> <td>91.8% (101/110)</td> <td>92.8% (207/223)</td> </tr> <tr> <td>6週</td> <td>68.2% (75/110)</td> <td>83.2% (94/113)</td> <td>79.1% (87/110)</td> <td>81.2% (181/223)</td> </tr> <tr> <td>10週</td> <td>65.5% (72/110)</td> <td>79.6% (90/113)</td> <td>78.2% (86/110)</td> <td>78.9% (176/223)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>—</td> <td>$p=0.017$^{a)}</td> <td>$p=0.036$^{a)}</td> <td>$p=0.008$^{a)}</td> </tr> <tr> <td>14週</td> <td>48.2% (53/110)</td> <td>70.8% (80/113)</td> <td>72.7% (80/110)</td> <td>71.7% (160/223)</td> </tr> <tr> <td>22週</td> <td>36.4% (40/110)</td> <td>61.9% (70/113)</td> <td>68.2% (75/110)</td> <td>65.0% (145/223)</td> </tr> <tr> <td>30週</td> <td>27.3% (30/110)</td> <td>51.3% (58/113)</td> <td>59.1% (65/110)</td> <td>55.2% (123/223)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>—</td> <td>$p<0.001$^{a)}</td> <td>$p<0.001$^{a)}</td> <td>$p<0.001$^{a)}</td> </tr> <tr> <td>38週</td> <td>25.5% (28/110)</td> <td>46.9% (53/113)</td> <td>51.8% (57/110)</td> <td>49.3% (110/223)</td> </tr> <tr> <td>46週</td> <td>19.1% (21/110)</td> <td>42.5% (48/113)</td> <td>54.5% (60/110)</td> <td>48.4% (108/223)</td> </tr> <tr> <td>54週</td> <td>15.5% (17/110)</td> <td>38.1% (43/113)</td> <td>47.7% (53/111)</td> <td>42.9% (96/224)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>—</td> <td>$p<0.001$^{a)}</td> <td>$p<0.001$^{a)}</td> <td>$p<0.001$^{a)}</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) χ^2検定</p>		プラセボ維持群	レミケード維持群			5mg/kg	10mg/kg	計	例数	110	113	112	225	効果消失時期(週) ^{a)}	19	38	>54	46	p値 ^{b)}		0.002	<0.001	<0.001		プラセボ維持群	レミケード維持群			5mg/kg	10mg/kg	計	2週	89.1% (98/110)	93.8% (106/113)	91.8% (101/110)	92.8% (207/223)	6週	68.2% (75/110)	83.2% (94/113)	79.1% (87/110)	81.2% (181/223)	10週	65.5% (72/110)	79.6% (90/113)	78.2% (86/110)	78.9% (176/223)		—	$p=0.017$ ^{a)}	$p=0.036$ ^{a)}	$p=0.008$ ^{a)}	14週	48.2% (53/110)	70.8% (80/113)	72.7% (80/110)	71.7% (160/223)	22週	36.4% (40/110)	61.9% (70/113)	68.2% (75/110)	65.0% (145/223)	30週	27.3% (30/110)	51.3% (58/113)	59.1% (65/110)	55.2% (123/223)		—	$p<0.001$ ^{a)}	$p<0.001$ ^{a)}	$p<0.001$ ^{a)}	38週	25.5% (28/110)	46.9% (53/113)	51.8% (57/110)	49.3% (110/223)	46週	19.1% (21/110)	42.5% (48/113)	54.5% (60/110)	48.4% (108/223)	54週	15.5% (17/110)	38.1% (43/113)	47.7% (53/111)	42.9% (96/224)		—	$p<0.001$ ^{a)}	$p<0.001$ ^{a)}	$p<0.001$ ^{a)}
	プラセボ維持群			レミケード維持群																																																																																								
		5mg/kg	10mg/kg	計																																																																																								
例数	110	113	112	225																																																																																								
効果消失時期(週) ^{a)}	19	38	>54	46																																																																																								
p値 ^{b)}		0.002	<0.001	<0.001																																																																																								
	プラセボ維持群	レミケード維持群																																																																																										
		5mg/kg	10mg/kg	計																																																																																								
2週	89.1% (98/110)	93.8% (106/113)	91.8% (101/110)	92.8% (207/223)																																																																																								
6週	68.2% (75/110)	83.2% (94/113)	79.1% (87/110)	81.2% (181/223)																																																																																								
10週	65.5% (72/110)	79.6% (90/113)	78.2% (86/110)	78.9% (176/223)																																																																																								
	—	$p=0.017$ ^{a)}	$p=0.036$ ^{a)}	$p=0.008$ ^{a)}																																																																																								
14週	48.2% (53/110)	70.8% (80/113)	72.7% (80/110)	71.7% (160/223)																																																																																								
22週	36.4% (40/110)	61.9% (70/113)	68.2% (75/110)	65.0% (145/223)																																																																																								
30週	27.3% (30/110)	51.3% (58/113)	59.1% (65/110)	55.2% (123/223)																																																																																								
	—	$p<0.001$ ^{a)}	$p<0.001$ ^{a)}	$p<0.001$ ^{a)}																																																																																								
38週	25.5% (28/110)	46.9% (53/113)	51.8% (57/110)	49.3% (110/223)																																																																																								
46週	19.1% (21/110)	42.5% (48/113)	54.5% (60/110)	48.4% (108/223)																																																																																								
54週	15.5% (17/110)	38.1% (43/113)	47.7% (53/111)	42.9% (96/224)																																																																																								
	—	$p<0.001$ ^{a)}	$p<0.001$ ^{a)}	$p<0.001$ ^{a)}																																																																																								

結果	<p>2週レスポonderにおける episodic 再投与後において、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。</p> <p style="text-align: center;">2週レスポonderにおける episodic 再投与後の CDAI 改善率</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">プラセボ維持群</th> <th colspan="3">レミケード維持群</th> </tr> <tr> <th>5mg/kg</th> <th>10mg/kg</th> <th>計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>episodic 再投与を受けた症例数</td> <td>70</td> <td>40</td> <td>30</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>評価例数</td> <td>70</td> <td>40</td> <td>29</td> <td>69</td> </tr> <tr> <td>CDAI 改善率</td> <td>88.6% (62/70)</td> <td>90.0% (36/40)</td> <td>79.3% (23/29)</td> <td>85.5% (59/69)</td> </tr> </tbody> </table>					プラセボ維持群	レミケード維持群			5mg/kg	10mg/kg	計	episodic 再投与を受けた症例数	70	40	30	70	評価例数	70	40	29	69	CDAI 改善率	88.6% (62/70)	90.0% (36/40)	79.3% (23/29)	85.5% (59/69)
		プラセボ維持群	レミケード維持群																								
5mg/kg			10mg/kg	計																							
episodic 再投与を受けた症例数	70	40	30	70																							
評価例数	70	40	29	69																							
CDAI 改善率	88.6% (62/70)	90.0% (36/40)	79.3% (23/29)	85.5% (59/69)																							
	<p><安全性></p> <p>プラセボ投与群、レミケード 5mg/kg 維持投与群及びレミケード 10mg/kg 維持投与群の有害事象発現率は、それぞれ 92.0%（173/188 例）、95.9%（185/193 例）、94.3%（181/192 例）であった。プラセボ投与群、レミケード 5mg/kg 維持投与群及びレミケード 10mg/kg 維持投与群の主な有害事象は、それぞれ「頭痛」30.3%（57/188 例）、30.1%（58/193 例）、25.5%（49/192 例）、「上気道感染」25.5%（48/188 例）、24.9%（48/193 例）、34.4%（66/192 例）、「腹痛」30.9%（58/188 例）、29.0%（56/193 例）、22.9%（44/192 例）であった。</p> <p>重篤な有害事象の発現率は、プラセボ投与群で 29.3%（55/188 例）、レミケード 5mg/kg 維持投与群で 28.0%（54/193 例）、レミケード 10mg/kg 維持投与群で 22.4%（43/192 例）であった。</p>																										

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

第Ⅲ相（ACCENT II*）試験（二重盲検試験）⁴⁴⁾

目的	排膿性瘻孔数の減少について、レミケード維持療法による有効性をレミケード 3 回投与の導入治療と比較して検討する。
試験デザイン	多施設、無作為、プラセボ対照、二重盲検比較試験
対象	年齢 18 歳以上、1 つ以上の排膿性瘻孔（腸管皮膚瘻、直腸腔瘻含む）を有する罹病期間 3 箇月間以上のクローン病患者 282 例（割付例数、有効性評価対象例数（レスポonder及びノンレスポonder）及び安全性評価対象例数：プラセボ投与群 143 例、レミケード 5mg/kg 維持投与群 139 例）

V. 治療に関する項目

主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢 18 歳以上 ・ プレスクリーニングの 3 箇月以上前から 1 つ以上の排膿性瘻孔（腸管皮膚瘻、直腸瘻含む）を有する患者。それらすべての瘻孔はそれぞれが独立しており、明確に識別できるものとする。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 直腸瘻は、担当医師が排膿していることを記録できるものであり、かつ排膿性腸管皮膚瘻が 1 つ以上ある場合のみとする。 ・ 内瘻を有する患者は、排膿性腸管皮膚瘻が 1 つ以上ある場合のみとする。 ・ X 線又は内視鏡検査により大腸炎、回腸炎、回腸大腸炎が確認された罹病期間 3 箇月間以上のクローン病患者。 ・ 妊娠可能な場合、最終投与後 6 ヶ月間まで適切な避妊法を用いることに同意した患者。 																														
試験方法	<p>以下に示す投与スケジュールに従い、レミケード又はレミケードプラセボを 2 時間以上かけて点滴静注する。</p> <p>[投与群別の投与スケジュール]</p> <table border="1" data-bbox="587 663 1345 779"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>0 週</th> <th>2 週</th> <th>6 週</th> <th>14 週</th> <th>22 週</th> <th>30 週</th> <th>38 週</th> <th>46 週</th> <th>増量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ維持群</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>P</td> <td>P</td> <td>P</td> <td>P</td> <td>P</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>5mg/kg 維持群</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>10</td> </tr> </tbody> </table> <p>P : プラセボ、5 : レミケード 5mg/kg、10 : レミケード 10mg/kg</p> <p>(1) 維持期</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 14 週の投与前に 2 群に割付け、効果消失の基準*に合致しない限り、46 週まで 8 週間隔で投与する。 <p>(2) 増量期（効果が消失した時点で増量投与を行う）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 0、2、6 週投与後に認められた効果が消失した場合、22 週以降はレミケード 5mg/kg を増量して投与する。 <p>* 効果消失の基準</p> <p>以下の 3 項目のうち 1 項目でも満たした場合</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 4 週以上にわたり観察期と比較した排膿性瘻孔数の減少が 50%未満 ② クローン病治療薬の開始又は変更 ③ クローン病に対する手術を施行（膿瘍の排膿、シートン法、狭窄拡張を除く） 	投与群	0 週	2 週	6 週	14 週	22 週	30 週	38 週	46 週	増量	プラセボ維持群	5	5	5	P	P	P	P	P	5	5mg/kg 維持群	5	5	5	5	5	5	5	5	10
投与群	0 週	2 週	6 週	14 週	22 週	30 週	38 週	46 週	増量																						
プラセボ維持群	5	5	5	P	P	P	P	P	5																						
5mg/kg 維持群	5	5	5	5	5	5	5	5	10																						
主要評価項目	効果消失までの期間（対象：レスポンド）																														
副次評価項目	完全閉鎖率、改善率（瘻孔数の 50%以上閉鎖率）、増量投与後の改善率など（対象：レスポンド）																														
結果	<p><患者背景></p> <p>レスポンドでは、性別は男性が 101 例（51.8%）、人種は白人が 186 例（95.4%）、年齢の中央値は 37 歳、体重の中央値は 70.8kg であった。性別、人種、年齢、体重及び身長において、群間に有意な差は認められなかった。クローン病に関しては、罹患期間の中央値は 11.2 年で、約半数の症例（49.7%）の病型が小腸大腸型であった。また、腸切除歴を有する患者が 55.9%と多かった。1 つの排膿性瘻孔を有していた症例は 80 例（41.0%）、2 つ以上の排膿性瘻孔を有していた症例は 115 例（59.0%）であり、排膿性瘻孔数の中央値は 2 であった。クローン病の特性を示すいずれの項目においても、群間に差は認められなかった。</p> <p><有効性></p> <p>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。</p> <p>また、54 週後の完全外瘻閉鎖率はプラセボ維持投与群 19.4%（19/98 例）に対し、5mg/kg 維持投与群では 36.3%（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。</p>																														

レスポナーにおける各評価時期の完全閉鎖率		
	プラセボ維持群	レミケード 5mg/kg 維持群
割付例数	99	96
2 週	28.3% (28/99)	42.7% (41/96)
6 週	53.5% (53/99)	49.0% (47/96)
10 週	71.7% (71/99)	75.0% (72/96)
14 週	65.7% (65/99)	68.8% (66/96)
22 週	40.4% (40/99)	55.2% (53/96)
30 週	26.5% (26/98)	47.9% (46/96) p=0.002 ^{a)}
38 週	22.4% (22/98)	45.7% (42/92)
46 週	20.4% (20/98)	42.9% (39/91)
54 週	19.4% (19/98)	36.3% (33/91) p=0.009 ^{a)}

a) χ^2 検定

増量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。

増量投与後の改善率		
	プラセボ維持群	レミケード 5mg/kg 維持群
割付例数	143	139
維持期改善例数	117	111
増量投与例数	58	33
増量時非改善例数	41	21
増量後改善例数	25 (61.0%)	12 (57.1%)

<安全性>

有害事象の発現率は 90.8%（256/282）であり、投与群別ではプラセボ維持群で 92.4%（133/144）、レミケード 5mg/kg 維持群で 89.1%（123/138）であった。最も多く認められた有害事象は上気道感染 29.4%（83/282）であり、続いて腹痛 25.2%（71/282）、頭痛 23.0%（65/282）、悪心 19.1%（54/282）、膿瘍 19.1%（54/282）、疼痛 18.8%（53/282）、疲労 18.1%（51/282）、関節痛 16.7%（47/282）、咽頭炎 14.5%（41/282）、副鼻腔炎 12.8%（36/282）、発熱 12.4%（35/282）、クローン病 12.1%（34/282）、嘔吐 11.7%（33/282）及び発疹 11.0%（31/282）であった。その他の有害事象はいずれも 10.0%未満の発現率であった。また、副作用の発現率は 53.9%（152/282）であった。

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

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

V. 治療に関する項目

<潰瘍性大腸炎>

(海外)

第Ⅲ相 (ACT1/ACT2*) 試験^{45, 46)}

目的	活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象に、レミケードの有効性（8週時における臨床症状の寛解及び粘膜治癒、30週時における臨床症状の改善及び寛解）及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験
対象	<p>ACT1 試験：</p> <p>活動期の潰瘍性大腸炎患者 364 例（割付例数、有効性評価対象例数、安全性評価対象例数及び薬物動態解析対象例数：レミケード 5mg/kg 投与群 121 例、レミケード 10mg/kg 投与群 122 例、プラセボ投与群 121 例。）</p> <p>ACT2 試験：</p> <p>活動期の潰瘍性大腸炎患者 364 例（割付例数、有効性評価対象例数、安全性評価対象例数及び薬物動態解析対象例数：レミケード 5mg/kg 投与群 121 例、レミケード 10mg/kg 投与群 120 例、プラセボ投与群 123 例。）</p>
主な登録基準	<p>ACT1 試験：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験開始時の Mayo スコアが 6 から 12 の活動性潰瘍性大腸炎患者。 ・ 治験開始時の Mayo スコアの内視鏡所見サブスコアが 2 以上の活動性大腸炎患者。 ・ 以下に示す基準のうち、少なくとも 1 つを満たす患者。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 現在、ステロイド（経口剤）、6-メルカプトプリン（6-MP）、アザチオプリン（AZA）のうち少なくとも 1 つの治療を実施している。 ・ 治験開始前 18 ヶ月以内にステロイド（経口剤）離脱困難、又はステロイドに忍容性がない、又はステロイド不応例であった患者。 ・ 治験開始前 5 年以内に 6-MP もしくは AZA に対して忍容性がない、もしくは効果不十分であった患者。 <p>ACT2 試験：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験開始時の Mayo スコアが 6 から 12 の活動性の潰瘍性大腸炎患者 ・ 治験開始時の内視鏡検査にて活動性の潰瘍性大腸炎と診断され、Mayo スコアの内視鏡所見サブスコアが 2 以上の患者 ・ 下記の基準のうち、少なくとも 1 つを満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 現在、ステロイド、アザチオプリン（AZA）、6-メルカプトプリン（6-MP）、5-アミノサリチル酸（5-ASA）製剤のうち少なくとも 1 剤を併用・治験開始前 18 ヶ月以内に、ステロイドの減量困難あるいは忍容性がない、もしくは効果不十分 ・ 治験開始前 5 年以内に、AZA あるいは 6-MP の忍容性がない、もしくは効果不十分 ・ 治験開始前 18 ヶ月以内に、5-ASA 製剤の忍容性がない、もしくは効果不十分
主な除外基準	<p>ACT1 試験、ACT2 試験：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 以下により証明されるような重度の広範な大腸炎があった： <ul style="list-style-type: none"> ・ 被験者がベースラインから 12 週間以内に結腸切除術を必要とする可能性が高いという治験担当医師の判断。 <p>または</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ スクリーニング受診時またはベースライン受診時の被験者の複合症状（（以下のうち少なくとも 4 つを含む）： <ul style="list-style-type: none"> ・ 便中に肉眼的な血液が認められ、排便回数が 6 回/日以上ある下痢 ・ 限局性で重度または反跳性の腹部圧痛 ・ 持続性の発熱（37.5°C 以上） ・ 頻脈（90 拍/分以上） ・ 貧血（8.5g/dL 未満）

主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 活動性消化管 (GI) 出血、腹膜炎、腸閉塞、または外科的ドレナージまたはインフリキシマブ治療の有益性の評価を交絡させる可能性がある他の条件を必要とする腹腔内膿瘍または膵膿瘍のため、スクリーニング前 2 ヶ月以内に手術が必要であった。 ・ 重度で症候性の大腸狭窄または小腸狭窄があった。 ・ 結腸閉塞の現在のエビデンスまたはベースライン前 6 ヶ月以内の病歴があり、客観的な X 線検査または内視鏡検査で狭窄のエビデンスにより閉塞を確認した (バリウム X 線検査で狭窄部より近位の結腸拡張、または内視鏡検査で狭窄部を越えることができないこと)。 ・ 結腸粘膜異形成の病歴があった。
試験方法	<p>ACT1 試験： プラセボ群、レミケード 5mg/kg 群、10mg/kg 群のいずれかに割付け、0、2、6 週以降 8 週間隔で 46 週までプラセボ、5mg/kg 又は 10mg/kg を投与し、54 週までの有効性、安全性評価及び薬物動態評価を行う。</p> <p>ACT2 試験： プラセボ群、レミケード 5mg/kg 群又は 10mg/kg 群のいずれかに割付け、0、2、6 週、以降 8 週間隔で 22 週までプラセボ、5mg/kg 又は 10mg/kg を投与し、30 週までの有効性及び安全性評価を行う。</p>
主要評価項目	<p>ACT1 試験： 投与 8 週の Mayo スコア改善率</p> <p>ACT2 試験： 投与 8 週の Mayo スコア改善率</p>
副次評価項目	<p>ACT1 試験： 投与 8 週・30 週の粘膜治癒率、投与 30 週の Mayo スコア改善率、ステロイド使用量、QOL (IBDQ スコア)、入院、手術 (腸管切除及び人工肛門造設術) など</p> <p>ACT2 試験： 入院、手術 (腸管切除及び人工肛門造設術) など</p>
結果	<p><患者背景></p> <p>ACT1 試験： 全症例の性別は男性が 61.0% (222/364) を占め、人種は 93.4% (340/364) が白人であった。年齢 (中央値) は 40.0 歳、体重 (中央値) は 76.5kg であった。罹病期間 (中央値) は 4.7 年であり、CRP (中央値) は 0.8mg/dL であった。ステロイド不応例 (重症) は 30.8% (112/364)、全大腸炎型は 45.6% (164/360)、潰瘍性大腸炎に対する腸切除は 0.5% (2/364)、潰瘍性大腸炎に対する処置、手術歴は 1.9% (7/364)、腸管外合併症は 31.3% (114/364) であった。患者背景に不均衡が認められた項目は罹病期間 (中央値) であり、プラセボ群 4.4 年、5mg/kg 群 4.1 年、10mg/kg 群 5.9 年であった (χ^2 検定、$p=0.025$)。その他に不均衡が認められた項目はなかった。</p> <p>ACT2 試験： 全体における性別は男性が 59.1% (215/364) を占め、人種は白人が 94.5% (344/364) と最も多く、黒人が 2.2% (8/364)、アジア人が 1.4% (5/364)、その他が 1.9% (7/364) であった。全体の年齢 (中央値) は 38.0 歳で、罹病期間 (中央値) は 4.9 年であった。全大腸炎型は 39.9% (143/358) で、潰瘍性大腸炎に対する腸切除は 0.8% (3/364)、潰瘍性大腸炎に対する処置、手術歴は 1.9% (7/364)、腸管外合併症は 29.4% (107/364) であった。CRP (中央値) は 0.7mg/dL であった。</p> <p>人種において投与群間に統計的有意差が認められたが (χ^2 検定、$p=0.031$)、アジア人 5 名及びその他の多くがレミケード群に割付けられたことによるものと考えられた。以上、プラセボ群、5mg/kg 群及び 10mg/kg 群の各投与群の患者背景は総じて類似していた。</p>

V. 治療に関する項目

結果	<p><有効性></p> <p>ACT1 試験：</p> <p>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)。</p> <p style="text-align: center;">8 週の Mayo スコア改善率 (ACT1 試験)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群</th> <th>5mg/kg 群</th> <th>10mg/kg 群</th> <th>レミケード群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価例数</td> <td>121</td> <td>121</td> <td>122</td> <td>243</td> </tr> <tr> <td>8 週</td> <td>37.2% (45/121)</td> <td>69.4% (84/121)</td> <td>61.5% (75/122)</td> <td>65.4% (159/243)</td> </tr> <tr> <td>p 値*</td> <td></td> <td>< 0.001</td> <td>< 0.001</td> <td>< 0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>*ステロイド不応例（重症）と実施地域で調整した Cochran-Mantel-Haenszel の χ^2 検定</p> <p>ACT2 試験：</p> <p>8週後の Mayo スコア改善率は、プラセボ群 29.3% (36/123)、レミケード群 66.8% (161/241) であり、レミケード群はプラセボ群と比較して有意に高かった（ステロイド不応例（重症）と実施地域で調整した Cochran-Mantel-Haenszel の χ^2 検定、p<0.001）。また、5mg/kg 群、10mg/kg 群の改善率は同程度であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に高かった（ステロイド不応例（重症）と実施地域で調整した Cochran-Mantel-Haenszel の χ^2 検定、いずれも p<0.001）。</p> <p style="text-align: center;">8 週の Mayo スコア改善率 (ACT2 試験)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群</th> <th>5mg/kg 群</th> <th>10mg/kg 群</th> <th>レミケード群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価例数</td> <td>123</td> <td>121</td> <td>120</td> <td>241</td> </tr> <tr> <td>8 週</td> <td>29.3% (36/123)</td> <td>64.5% (78/121)</td> <td>69.2% (83/120)</td> <td>66.8% (161/241)</td> </tr> <tr> <td>p 値*</td> <td></td> <td>< 0.001</td> <td>< 0.001</td> <td>< 0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>*ステロイド不応例（重症）と実施地域で調整した Cochran-Mantel-Haenszel の χ^2 検定</p> <p>また、ACT1 試験および 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)。</p> <p><安全性></p> <p>ACT1 試験および 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。</p>		プラセボ群	5mg/kg 群	10mg/kg 群	レミケード群	評価例数	121	121	122	243	8 週	37.2% (45/121)	69.4% (84/121)	61.5% (75/122)	65.4% (159/243)	p 値*		< 0.001	< 0.001	< 0.001		プラセボ群	5mg/kg 群	10mg/kg 群	レミケード群	評価例数	123	121	120	241	8 週	29.3% (36/123)	64.5% (78/121)	69.2% (83/120)	66.8% (161/241)	p 値*		< 0.001	< 0.001	< 0.001
	プラセボ群	5mg/kg 群	10mg/kg 群	レミケード群																																					
評価例数	121	121	122	243																																					
8 週	37.2% (45/121)	69.4% (84/121)	61.5% (75/122)	65.4% (159/243)																																					
p 値*		< 0.001	< 0.001	< 0.001																																					
	プラセボ群	5mg/kg 群	10mg/kg 群	レミケード群																																					
評価例数	123	121	120	241																																					
8 週	29.3% (36/123)	64.5% (78/121)	69.2% (83/120)	66.8% (161/241)																																					
p 値*		< 0.001	< 0.001	< 0.001																																					

* The Active Ulcerative Colitis Trial

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

比較試験

<川崎病の急性期>

(国内)

第Ⅲ相試験

初回の免疫グロブリン療法で効果不十分な川崎病患者 31 例に対し、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン (VGIH) 2g/kg 及び本剤 5mg/kg を単回投与し、有効性を評価した。主要有効性評価項目である治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率の点推定値 (95%信頼区間) は、本剤群 76.7% (56.6~96.7%)、VGIH 群 37.0% (11.9~62.1%) であった。また、冠動脈病変発現率は VGIH 群 20.0% (3/15 例) に対し、本剤投与群 6.3% (1/16 例) であった。

本剤投与群の副作用 (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 68.8% (11/16 例) で、神経痛 6.3% (1/16 例)、発疹 6.3% (1/16 例) 等であった。

(川崎病の急性期効能追加申請時資料：2015 年 12 月)

2) 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 に効果不十分な関節リウマチ患者 (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。

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

* 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。

(5) 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 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容：****① 関節リウマチ特定使用成績調査 (増量・投与間隔短縮)**

2009 年 7 月 7 日に関節リウマチの効能・効果及び用法・用量の一部変更が承認されたことから、本剤の増量、投与間隔短縮後における安全性及び有効性の把握を目的として、2009 年 7 月から 2012 年 1 月までの期間に中央登録方式にて実施した。

V. 治療に関する項目

評価期間は、本剤の増量時あるいは投与間隔の短縮時から6ヵ月間とし、評価期間中に投与が終了もしくは中止した場合についても6ヵ月間観察した。調査期間中、調査票829例を収集した。

安全性については、収集した829例のうち、計10例（増量・投与間隔短縮されていない症例）を除外した819例を安全性解析対象とした。副作用発現率は10.1%（83/819例）であった。主な副作用は、注入に伴う反応2.1%（17/819例）、鼻咽頭炎0.9%（7/819例）、上気道の炎症0.7%（6/819例）等であった。重篤な副作用の発現率は2.4%（20/819例）であり、主な重篤な副作用は、注入に伴う反応0.7%（6/819例）、肺炎0.4%（3/819例）、帯状疱疹0.2%（2/819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特定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と同じ819例を解析対象症例とした。有効性評価としては、全般改善度、DAS28、CRP、HAQについて検討した。全般改善度を指標とした最終評価時点の有効率（「有効」＋「やや有効」の割合）は78.3%（622/794例）であった（判定不能の25例を除く）。投与パターン別の有効率（「有効」＋「やや有効」の割合）は、増量症例で78.3%（343/438例）、投与間隔短縮症例で80.9%（93/115例）、増量＋投与間隔短縮症例で76.2%（176/231例）であり、ほぼ同程度であった。全般改善度以外の有効性の評価指標であるDAS28、CRP、HAQの登録時点、最終測定時の推移はそれぞれ最終測定時に低下していた。また、DAS28を用いた疾患活動性の推移について検討した結果、寛解率は登録時点5.8%（39/672例）に対し、最終時点21.9%（144/658例）と増加し、高活動性の割合は32.1%（216/672例）が18.8%（124/658例）と減少した。

② クロウン病使用成績調査（全例調査）*

*：維持療法に対する効能の承認を得る以前の調査

クローン病治療に対するレミケードの5mg/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14年5月から平成19年10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3年間とした（評価期間中本剤投与後6ヵ月間は投与状況、有害事象、有効性に関する調査、6ヵ月以降は悪性腫瘍、死亡の発現に関する調査を実施）。調査期間中、調査票2,923例を収集した。

安全性については、収集した2,923例から、計95例（転院症例64例、全例調査確認書未入手20例等）を除外した2,828例（中等度から重度の活動期にある患者：1,461名、外瘻を有する患者：1,367例）を解析対象とした。安全性解析対象症例の評価期間は、905.8±345.2日（平均±標準偏差）であった。

副作用発現率は27.6%（780/2,828例）であった。主な副作用は、発熱3.5%（99/2,828例）、頭痛2.7%（77/2,828例）、白血球数減少2.2%（63/2,828例）等であった。重篤な副作用の発現率は8.6%（244/2,828例）であり、主な重篤な副作用は、腸閉塞1.3%（36/2,828例）、敗血症0.6%（16/2,828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と同じ2,828例を解析対象とした。有効性解析対象症例のうち、中等度から重度の活動期にある患者1,461例について、担当医師が初回治療（初回投与）後の有効性を「有効」、「やや有効」、「無効」、「判定不能」の4段階で評価した。判定不能38例を除く1,423例において有効率は68.3%（972/1,423例）であった。

また、外瘻を有する患者 1,367 例について、担当医師が初回治療（初回、2 週、6 週の 3 回投与までの最終評価）後の有効性を「有効」、「やや有効」、「無効」の 3 段階で評価した。判定不能 68 例を除く 1,299 例において有効率は 59.1%（768/1,299 例）であった。

③ クロウン病特定使用成績調査（長期調査）

クロウン病治療に対するレミケードの 5mg/kg の使用実態下での長期使用時における安全性、有効性を把握することを目的として、平成 19 年 11 月から平成 23 年 10 月までの期間に中央登録方式にて実施した。評価期間は 1 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、評価期間中は投与中止後も観察を継続した。調査期間中、調査票 654 例を収集した。

安全性については、収集した 654 例から、1 例（重複）を除外した 653 例を解析対象とした。安全性解析対象症例の評価期間は、 331.0 ± 97.4 日（平均±標準偏差）であった。

副作用発現率は 14.2%（93/653 例）であった。主な副作用は、注入に伴う反応 2.5%（16/653 例）、発疹 1.7%（11/653 例）、呼吸困難、頭痛 0.8%（5/653 例）等であった。重篤な副作用の発現率は 4.1%（27/653 例）であり、主な重篤な副作用は、腸閉塞、肺炎、注入に伴う反応 0.5%（3/653 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特定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と同じ 653 例を解析対象とした。有効性の評価は、本剤投与毎に投与後 2～4 週後を目安とし、クロウン病の臨床症状を総合的に考慮し、担当医師が本剤初回投与前と比較して「有効」、「やや有効」、「無効」の 3 段階で評価した。有効性解析対象 653 例のうち全般改善度が評価された 641 例における全般改善度の有効率（有効の割合）は、最終評価時点の有効性評価で 73.0%（468/641 例）であった。投与回数毎の有効率は、73.0～78.3%で推移しており、投与回数が多くなる毎に有効率が低くなる傾向は認められなかった。

④ クロウン病特定使用成績調査（増量）

2011 年 8 月にクロウン病の用法・用量の変更が承認されたことから、クロウン病治療に対するレミケードの増量時における安全性、有効性を把握することを目的として、平成 23 年 9 月から平成 26 年 8 月までの期間に中央登録方式にて実施した。評価期間は 1 年間とし、評価期間中は投与中止後も観察を継続した。調査期間中、調査票 290 例を収集した。

安全性については、収集した 290 例から、計 9 例（増量されていない症例 5 例、登録基準違反 3 例等）を除外した 281 例を解析対象とした。副作用発現率は 10.0%（28/281 例）であった。主な副作用は、注入に伴う反応 2.5%（7/281 例）、そう痒症 0.7%（2/281 例）等であった。重篤な副作用の発現率は 2.5%（7/281 例）であり、重篤な副作用は、腸閉塞、発熱、アナフィラキシーショック、蜂巣炎、腹部感染、医療機器関連感染、注入に伴う反応、筋肉痛、間質性肺疾患が 0.4%（1/281 例）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特定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と同じ 281 例を解析対象とした。有効性の評価は、本剤投与毎に投与後 2～4 週後を目安とし、クロウン病の臨床症状を総合的に考慮し、担当医師が本剤初回投与前と比較して「有効」、「やや有効」、「無効」及び「判定不能」の 4 段階で評価した。有効性解析対象 281 例のうち、全般改善度

V. 治療に関する項目

が評価された 272 例における全般改善度の有効率（有効の割合）は、最終評価時点の有効性評価で 41.5%（113/272 例）であった。

⑤ 潰瘍性大腸炎特定使用成績調査（長期調査）

2010 年 6 月に「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）」の効能・効果が承認されたことから、潰瘍性大腸炎治療に対するレミケードの 5mg/kg の使用実態下での長期使用時における安全性、有効性を把握することを目的として、平成 22 年 7 月から平成 25 年 12 月までの期間に中央登録方式にて実施した。評価期間は 1 年間（54 週）、悪性腫瘍及びループス様症候群、脱髄疾患、外科的治療の追跡調査は本剤投与開始 1 年から 2 年後までとし、評価期間中は投与中止後も観察を継続した。調査期間中、調査票 560 例を収集した。

安全性については、収集した 560 例から、計 3 例（登録基準違反 2 例、契約違反 1 例）を除外した 557 例を解析対象とした。副作用発現率は 18.5%（103/557 例）であった。主な副作用は、注入に伴う反応 6.3%（35/557 例）、発疹 1.1%（6/557 例）等であった。重篤な副作用の発現率は 3.9%（22/557 例）であり、主な重篤な副作用は、肺炎 0.5%（3/557 例）、サイトメガロウイルス感染、ニューモシスチス・イロベチ肺炎、注入に伴う反応、末梢性ニューロパチー及び間質性肺疾患 0.4%（2/557 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特定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 26 例（いずれも有効性評価が判定不能の症例）を除いた 531 例を解析対象とした。有効性の評価は、8、30、54 週間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「有効」、「やや有効」、「無効」、「判定不能」の 4 段階で評価した。本剤投与を中止した場合には、最終投与から 8 週後に評価した。有効性解析対象 531 例における全般改善度の有効率（有効の割合）は、最終評価時点で 60.8%（301/495 例）であった。

⑥ ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎使用成績調査（全例調査）

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎治療に対するレミケードの 5mg/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 19 年 1 月から平成 24 年 1 月までの期間に全例調査方式にて実施した。評価期間は初回投与開始日から 2 年間とした。調査期間中、調査票 663 例を収集した。

安全性については、収集した 663 例のうち、計 7 例（全例登録確認書未入手、転院各 2 例並びに契約違反、承認前投与、適応外使用各 1 例）を除いた 656 例を安全性解析対象症例とした。

安全性解析対象症例の評価期間は、666.9±172.1 日（平均±標準偏差）であった。副作用発現率は 32.32%（212/656 例）であった。主な副作用は、発疹 4.42%（29/656 例）、発熱 3.51%（23/656 例）、気道の炎症 3.20%（21/656 例）であった。

重篤な副作用の発現率は 6.10%（40/656 例）であり、主な重篤な副作用は、肺炎 0.61%（4/656 例）、間質性肺疾患 0.46%（3/656 例）、発熱、蜂巣炎、胃腸炎、敗血症性ショック、副鼻腔炎各 0.30%（2/656 例）の順であった。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 6 例（有効性項目のいずれの項目も評価されていない症例）を除いた 650 例を解析対象とした。有効性解析対象症例のうち、眼症状の全般改善度を評価した 642 例（うち 19 例は判定不能）における最終評価時点の眼症状の全般改善度は、改善 60.7%（378/623 例）、やや改善

20.1% (125/623 例)、不変 16.9% (105/623 例)、悪化 2.4% (15/623 例) であり、改善率 (改善+やや改善の割合) は 80.7% (503/623 例) であった。また、有効性解析対象 650 例のうち本剤の投与前後に眼発作を評価した 620 例における投与前後の 6 ヶ月 (180 日) あたりの眼発作回数の平均は、投与前では 2.5 回、投与後では 0.5 回であった。

注) 承認条件として実施した試験の概要は、「V. 5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要：

【承認条件】

① 実施予定の内容

該当しない

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。	後述の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。	後述の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 6.1% 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。
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。	後述の特定使用成績調査を実施した。

V. 治療に関する項目

対象	承認条件	実施した試験
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。	後述の特定使用成績調査を実施した。

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、2003年7月から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ヵ月間とし、評価期間中は投与中止後も観察を継続した。調査期間中、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、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。

③ 乾癬特定使用成績調査

乾癬治療に対するレミケードの 5mg/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 22 年 1 月から平成 24 年 10 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 (初回投与開始日から 2 年間は悪性腫瘍に関する追跡調査を実施) とし、評価期間中は投与中止後も観察を継続した。調査期間中、調査票 768 例を収集した。

安全性については、収集した 768 例から、4 例 (転院のための重複症例) を除外した 764 例を解析対象とした。副作用発現率は 22.5% (172/764 例) であった。主な副作用は、注入に伴う反応 3.9% (30/764 例)、発熱 2.5% (19/764 例)、関節痛 1.7% (13/764 例) 等であった。重篤な副作用の発現率は 6.9% (53/764 例) であり、主な重篤な副作用は、発熱、注入に伴う反応 0.9% (7/764 例)、肝機能異常、蜂巣炎、細菌性肺炎 0.4% (3/764 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特定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 18 例 (有効性評価が判定不能の症例) を除いた 746 例を解析対象とした。有効性の評価は、本剤投与時 (3 ヶ月時点を目安) 及び最終評価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「消失」「改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の 5 段階で評価した。有効性解析対象 746 例における全般改善度の有効率 (消失+改善の割合) は最終評価時で 88.0% (643/731 例) であった (判定不能の 13 例を除く)。また、使用理由別の有効率は尋常性乾癬が 89.4% (311/348 例)、乾癬性関節炎が 86.4% (146/169 例)、膿疱性乾癬が 87.3% (96/110 例)、乾癬性紅皮症が 81.8% (27/33 例) であり、いずれも 80% 以上の有効率が認められた。

④ 強直性脊椎炎特定使用成績調査

強直性脊椎炎の治療に対し、レミケードが使用される患者の使用実態下における安全性および有効性を確認することを目的として、2010年4月から2014年1月までの期間に全例調査方式にて実施した。評価期間はレミケードの投与開始から6ヵ月とし、評価期間終了後も1年6ヵ月間は悪性腫瘍に関する追跡を行った。調査期間中、調査票255例を収集した。

安全性については、収集した255例から、14例（転院9例、適応外使用3例、全例登録確認書未入手施設の症例2例）を除外した241例を解析対象とした。副作用発現率は25.73%（62/241例）であった。主な副作用は、肝機能異常5.39%（13/241例）、注入に伴う反応3.32%（8/241例）、上咽頭炎、蕁麻疹が各1.66%（4/241例）、悪心、発疹、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各1.24%（3/241例）であった。重篤な副作用の発現率は4.15%（10/241例）であり、主な重篤な副作用は、注入に伴う反応0.83%（2/241例）、播種性結核、帯状疱疹、リンパ節結核、扁桃炎、アナフィラキシーショック、感覚鈍麻、肝機能異常、関節腫脹、発熱が各0.41%（1/241例）であった。

有効性については、安全性解析対象症例から5例（有効性未評価）を除いた236例を解析対象とした。有効性の評価は、最終評価時において、調査担当医師が強直性脊椎炎の症状を総合的に考慮し、レミケード投与開始時と比較して、全般改善度を4段階（改善、不変、悪化、判定不能）で評価した。有効性解析対象236例における最終評価時点の全般改善度は、「改善」が90.1%（209/232例）、「不変」が9.9%（23/232例）であり、「悪化」した症例は認められなかった。また、最終評価時点のBASDAIスコアの20%改善率は77.5%（93/120例）、50%改善率は56.7%（68/120例）、70%改善率は35.0%（42/120例）であった。

(7) その他：

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

エタネルセプト

アダリムマブ

ゴリムマブ

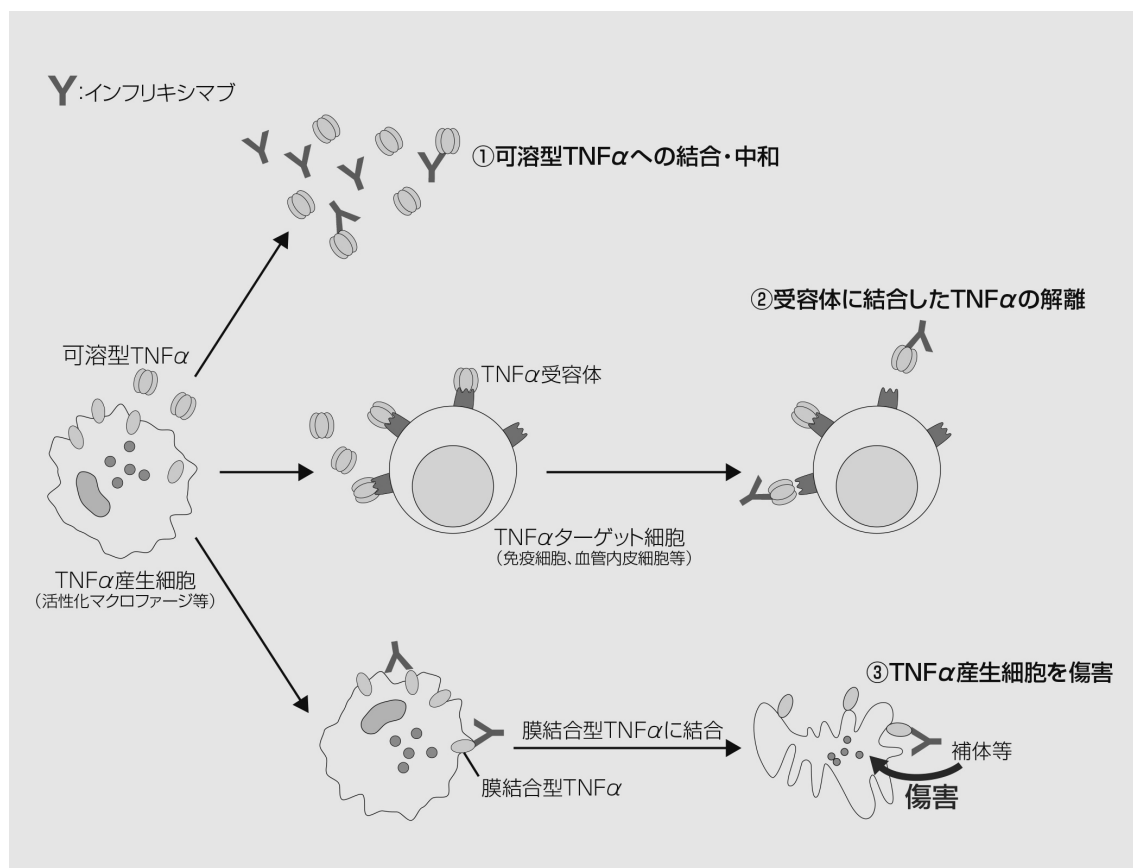
セルトリズマブ ペゴル

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

インフリキシマブ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 $\text{TNF}\alpha$ の作用を阻害する。その機序は可溶性 $\text{TNF}\alpha$ の生物活性を中和するとともに、膜結合型 $\text{TNF}\alpha$ 発現細胞を CDC 補体依存性細胞傷害) あるいは ADCC 抗体依存性細胞媒介型細胞傷害) により傷害すること、ならびに受容体に結合した $\text{TNF}\alpha$ を解離させることにより $\text{TNF}\alpha$ の作用を阻害すると考えられている。



インフリキシマブの作用機序

(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°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 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 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

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度：

＜関節リウマチ＞

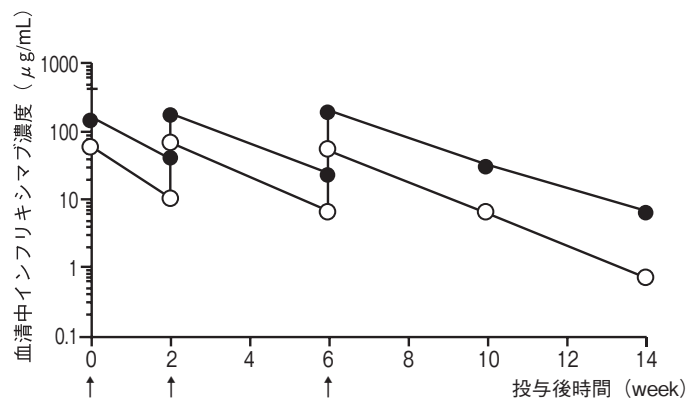
(国内)

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

VII. 薬物動態に関する項目

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

(μg/mL)

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

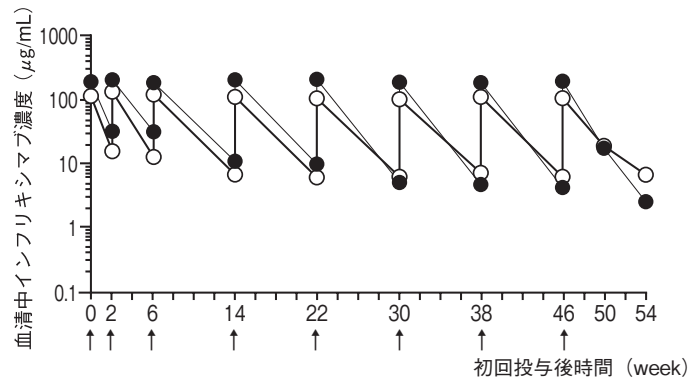
通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1kg 当たり 3mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1 回の体重 1kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。

^{*}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。

<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)

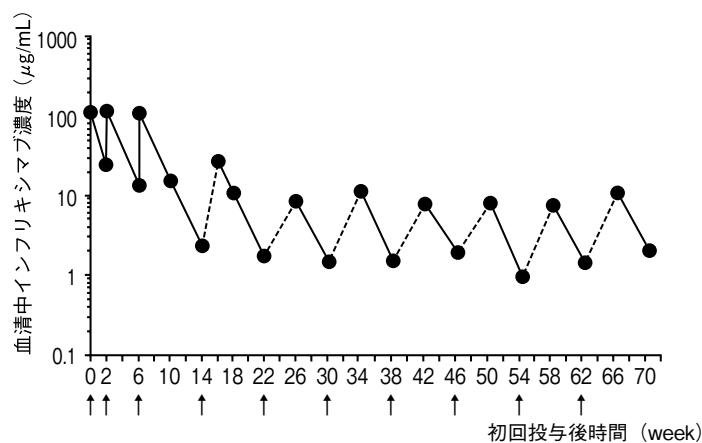
注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。
 <ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>
 通常、インフリキシマブ (遺伝子組換え) として、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。

< 乾癬 >

(国内)

尋常性乾癬患者と乾癬性関節炎患者に本剤 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、乾癬性関節炎患者、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 0.39µg/mL から 2.27µg/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)



尋常性乾癬患者と乾癬性関節炎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

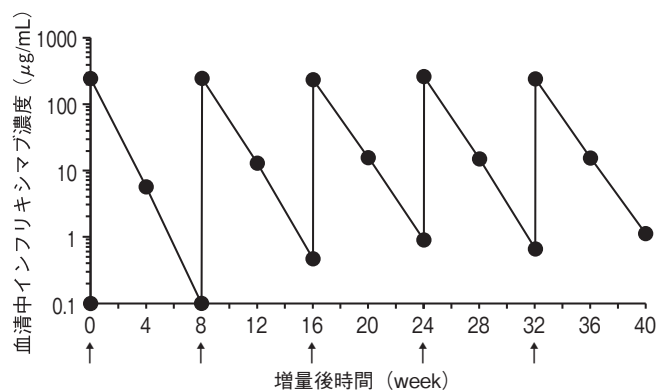
VII. 薬物動態に関する項目

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)	97.18±19.40 98.33	3.34±2.95 2.45	2.16±2.18 1.48	2.22±2.26 2.09

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

増量投与

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



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

薬物動態パラメータ		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=51~44)	1.45±2.23 0.00	230.99±51.77 237.99	2.70±4.05 0.00	3.18±4.30 0.47	3.60±4.56 1.10

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

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

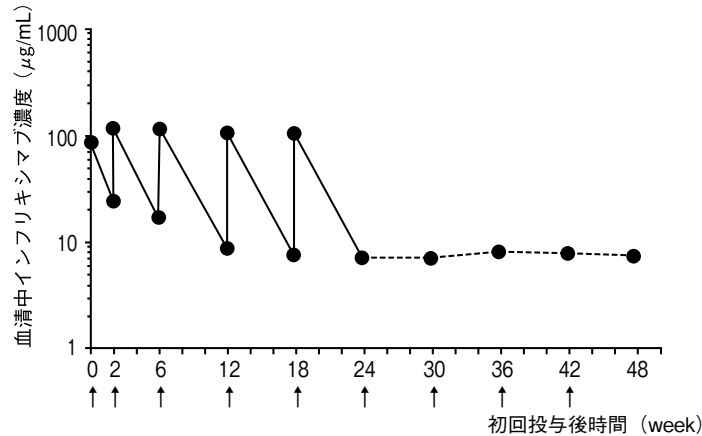
注) 増量試験の患者 (58 例、790 点) を対象とした母集団薬物動態解析 (NONMEM ver.7.2.0) に基づく薬物動態パラメータを用いたシミュレーション結果

< 強直性脊椎炎 >

(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)



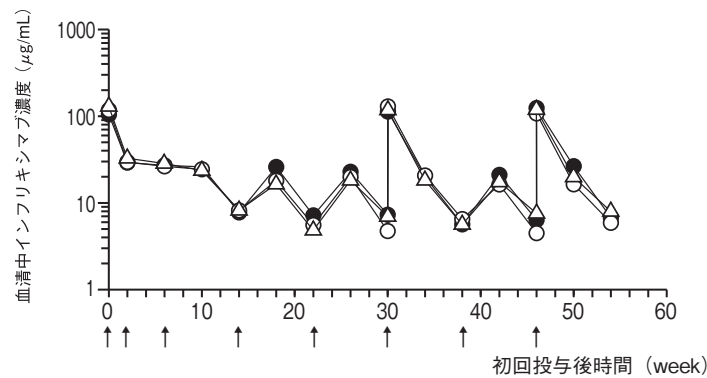
強直性脊椎炎患者にレミケード 5mg/kg を複数回持続静脈内投与したときの血清中インフリキシマブ濃度推移 (メジアン、n=32~33)
 ↑：レミケード投与

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	7.40±4.33	6.96±4.48
	平均値±標準偏差 メジアン	86.28	7.01	7.37

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

<腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病>
 (国内)

腸管型、神経型及び血管型ベーチェット病患者に本剤 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 週後まで反復投与したとき、病型別に差は認められず、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 18 例において本剤に対する抗体は検出されなかった。



腸管型、神経型及び血管型ベーチェット病患者にレミケード 5mg/kg を複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移 (メジアン)

↑：レミケード投与

●：腸管型ベーチェット病 (n=7~11)

△：神経型ベーチェット病 (n=2 又は 3)

○：血管型ベーチェット病 (n=3 又は 4)

腸管型ベーチェット病

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=8~11)	114.36±27.22	8.59±4.53	6.72±3.98	6.51±3.96
	平均値±標準偏差 メジアン	104.55	7.78	7.30	6.77

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

VII. 薬物動態に関する項目

神経型ベーチェット病

薬物動態パラメータ			0 週 C _{1H}	14 週 C _{pre}	30 週 C _{pre} (n=2)	54 週 (n=2)
投与量	5mg/kg (n=2~3)	平均値±標準偏差 メジアン	116.05±29.09 130.00	9.45±4.09 8.40	6.99 6.99	7.95 7.95

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

血管型ベーチェット病

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=4)	平均値±標準偏差 メジアン	127.09±38.00 117.69	8.86±3.27 8.18	4.95±1.43 4.73	5.62±1.38 5.90

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

増量投与における薬物動態

本剤 5mg/kg 8 週間隔投与で効果が維持できない腸管型ベーチェット病患者 3 例に本剤 10mg/kg を投与したときの 8 週後の血清中濃度は、増量前と比較して増加した。

10mg/kg の投与を受けた 3 例において本剤に対する抗体は検出されなかった。

薬物動態パラメータ* _a			0 週 C _{pre}	0 週 C _{1H}	8 週 C _{pre}	8 週 C _{1H} (n=1)	16 週 (n=1)
投与量	10mg/kg (n=1~3)	平均値±標準偏差 メジアン	4.38±3.41 4.39	209.69±51.45 190.57	11.51±6.54 9.77	170.77 —	5.06 —

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

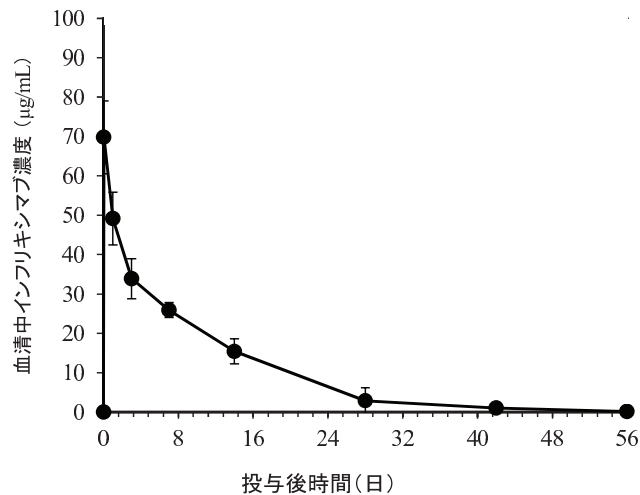
*_a : 10mg/kg 初回投与時を 0 週として集計した。

(腸管型、神経型、血管型ベーチェット病効能追加申請時資料 : 2015 年 8 月)

<川崎病の急性期>

(単回投与 : 国内)

初回静注用免疫グロブリン (IVIG) 療法不応の川崎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動態を検討した。

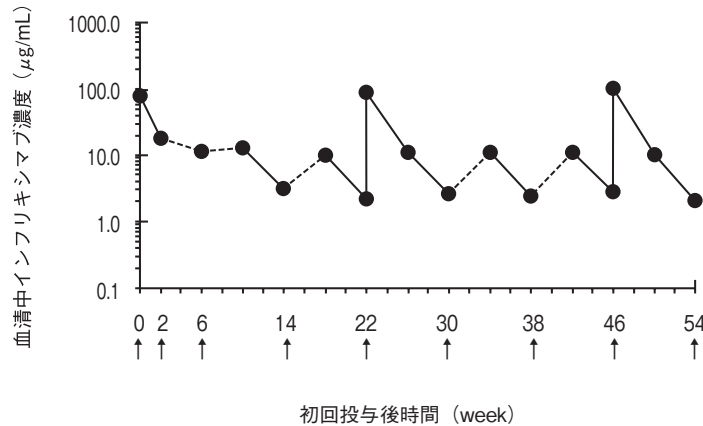


初回 IVIG 療法不応の川崎病患者にインフリキシマブを 5mg/kg にて単回静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移 (平均値±標準偏差、n=11~16)

<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)	平均値±標準偏差	80.4±16.9	3.1±2.4	2.6±2.1	2.0±1.6
		メジアン	78.9	3.1	2.6	2.0

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

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>

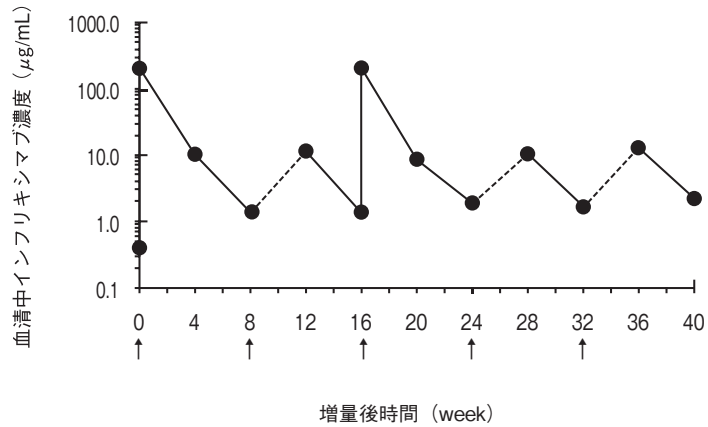
通常、インフリキシマブ(遺伝子組換え)として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果が減弱した場合には、投与量の増量又は投与間隔の短縮が可能である。投与量を増量する場合は、体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる。投与間隔を短縮する場合は、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし、最短4週間の間隔で投与することができる。

*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0.30µg/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1.29µg/mLまで上昇した。

VII. 薬物動態に関する項目



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

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

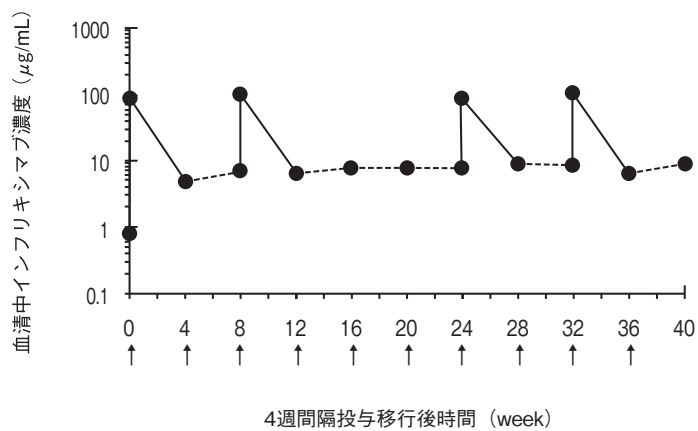
注) 本剤の承認されている用法・用量は次の通り。

<クローン病>

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

投与間隔短縮時における薬物動態

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



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

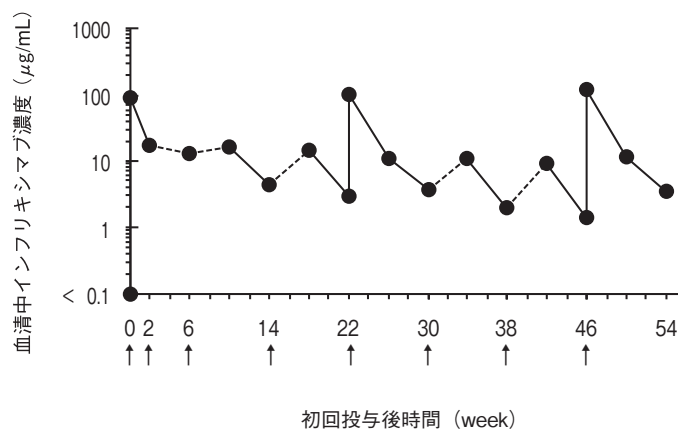
薬物動態パラメータ* ^a			短縮 0 週 C _{pre}	短縮 0 週 C _{1H}	短縮 4 週 C _{pre}	短縮 8 週 C _{pre}	短縮 40 週
投与量	5mg/kg (n=4~19)	平均値±標準偏差 メジアン	1.83±2.74 0.80	85.50±8.65 86.75	6.49±6.15 4.90	8.96±7.25 6.90	14.73±9.20 8.70

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

*^a : 投与間隔短縮移行時を 0 週として集計した。

小児における薬物動態

国内小児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 週間隔で投与した時の薬物動態を検討した。8 週間隔投与例の投与前の血清中インフリキシマブ濃度 (メジアン) は維持された。5mg/kg の反復投与を受けた 14 例において本剤に対する抗体は検出されなかった。



小児クローン病患者にレミケード 5mg/kg を複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移 (メジアン、n=8~14、0、22、46 週は投与前および投与終了 1 時間後も表示 ↑ : 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=8~14)	平均値±標準偏差 メジアン	91.19±10.60 91.48	4.71±3.36 4.54	4.28±3.32 3.75	4.19±3.69 3.62

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

小児での増量投与における薬物動態

本剤 5mg/kg 8 週間隔投与で効果が維持できない小児クローン病患者 5 例に本剤 10mg/kg を投与したときの 8 週後の血清中濃度は、増量前と比較して増加した。

10mg/kg の投与を受けた 5 例において本剤に対する抗体は検出されなかった。

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

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

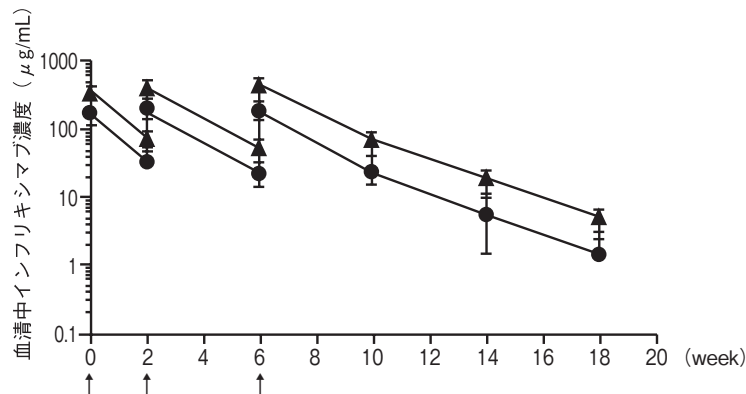
*^a : 10mg/kg 初回投与時を 0 週として集計した。

(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 118μg/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

VII. 薬物動態に関する項目

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＞

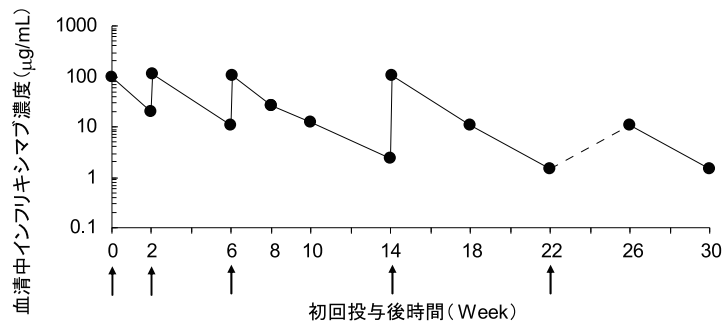
通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果が減弱した場合には、投与量の増量又は投与間隔の短縮が可能である。投与量を増量する場合は、体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。投与間隔を短縮する場合は、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし、最短 4 週間の間隔で投与することができる。

＜潰瘍性大腸炎＞

(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

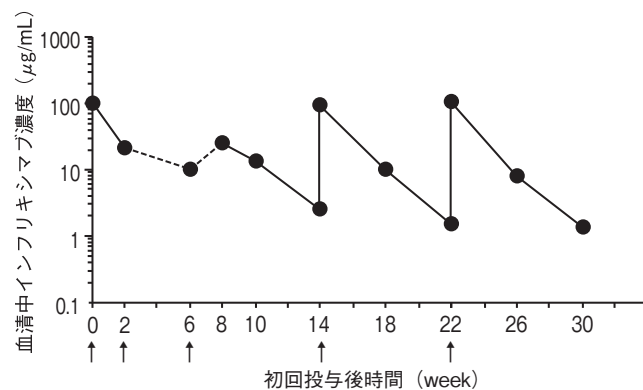
薬物動態パラメータ		0 週 C _{1H}	6 週 C _{pre}	14 週 C _{pre}	22 週 C _{pre}	30 週
投与量	5mg/kg (n=62 ~104)	95.88±21.50 93.72	11.09±7.19 10.88	3.45±3.98 2.31	2.52±2.73 1.46	2.46±2.73 1.46

C_{1H}：投与終了 1 時間後値、C_{pre}：投与前値

(µg/mL)

小児における薬物動態

本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 22 週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kg の反復投与を受けた 21 例では本剤に対する抗体は検出されなかった。



小児の潰瘍性大腸炎の被験者にレミケード 5mg/kg を複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移 (メジアン、n=14~21) ↑：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=14~ 21)	96.18±15.65 97.17	12.34±7.51 10.35	3.30±3.03 2.58	2.68±3.02 1.54	2.74±3.52 1.34

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。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 中毒域：

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響：

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

<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

<川崎病の急性期>

(単回投与：国内)

初回 IVIG 療法不応の川崎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。

薬物速度論的 パラメータ	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{day}/\text{mL}$)	CL ($\text{mL}/\text{hr}/\text{kg}$)	Vdss (mL/kg)	t _{1/2} (hrs)
中央値	69.73	587.4	0.3546	101.71	183.8
四分位間領域	61.84-75.05	491.1-614.0	0.3393-0.3847	92.09-111.27	130.1-230.2

<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	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	CL (mL/hr)	Vdss (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) 解析方法：

該当資料なし

(2) 吸収速度定数：

該当しない

(3) 消失速度定数：

該当資料なし

(4) クリアランス：

上記表参照 (CL)

(5) 分布容積：

上記表参照 (Vdss)

(6) その他：

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法：

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因：

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性：

該当資料なし

一般に抗体は通過しない。

(2) 血液－胎盤関門通過性：

胎児への移行性（マウス）

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：

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⁾。

(6) 血漿蛋白結合率：

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

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（CYP等）の分子種、寄与率：

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率：

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

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) 排泄率及び排泄速度

該当資料なし（上記の 6. (1) 排泄部位を参照）。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

1. 警告内容とその理由

1. 警告

〈効能共通〉

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

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

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

1.2.2 結核

播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（髄膜、胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。川崎病患者において、本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の有無を十分に確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[1.1、2.2、8.2、9.1.2、11.1.2 参照]

1.3 本剤投与に関連する反応

1.3.1 Infusion reaction

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

1.3.2 遅発性過敏症（再投与の場合）

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

1.4 脱髄疾患の臨床症状及び/又は画像診断上の悪化が、本剤を含む TNF 抑制作用を有する薬剤であらわれることがある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、

適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。[1.1、2.4、9.1.4、11.1.4参照]

〈関節リウマチ〉

- 1.5 本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

- 1.6 本剤の治療を行う前に、既存治療薬（シクロスポリン等）の使用を十分勘案すること。また、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の治療経験を持つ眼科医と本剤について十分な知識を有する内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用すること。

〈乾癬〉

- 1.7 本剤の治療を行う前に、既存の全身療法（紫外線療法を含む）の使用を十分勘案すること。また、乾癬の治療経験を持つ医師と本剤について十分な知識を有する医師が連携をとり使用すること。

〈強直性脊椎炎〉

- 1.8 本剤の治療を行う前に、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用すること。

〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病〉

- 1.9 本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病又は血管型ベーチェット病治療の十分な知識・経験をもつ医師が使用すること。

〈川崎病の急性期〉

- 1.10 本剤の治療を行う前に、免疫グロブリン療法等の実施を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と川崎病治療の経験をもつ医師が使用すること。

〈クローン病〉

- 1.11 本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

- 1.12 本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

〈解説〉

〈効能共通〉

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

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

1.2.2 結核

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のも認められ、なかには死亡例も報告されている。また、陈旧性結核から活動性結核へ移行したと推察される症例も認められたことから、投与前に問診、胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を実施して結核の既感染の有無を確認する必要がある。なお、川崎病患者において、本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の有無を十分に確認することが必要である。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。

1.3 本剤投与に関連する反応

1.3.1 Infusion reaction

本剤投与中あるいは投与終了後 2 時間以内に発現する副作用を **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、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）、痙攣がある。

1.3.2 遅発性過敏症（再投与の場合）

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。

1.4 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 受容体製剤において実施された多発性硬化症患者に対する臨床試験において、プラセボ群に対して有意に症状が悪化したとの報告がある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)}。

〈関節リウマチ〉

1.5 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電子添文の記載などを考慮して本項を設定した。

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

1.6 ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の患者に対して、本剤にて治療を開始する前に既存治療薬（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。

〈乾癬〉

1.7 乾癬の患者に対して、本剤にて治療を開始する前に既存の全身療法（紫外線療法を含む）の使用を十分に勘案し、乾癬の治療経験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。

〈強直性脊椎炎〉

- 1.8 強直性脊椎炎の患者に対して、本剤にて治療を開始する前に、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）の使用を十分勘案し、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。

〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病〉

- 1.9 腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病の患者に対して、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、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病又は血管型ベーチェット病治療の十分な知識・経験のある医師が治療にあたるように本項を設定した。

〈川崎病の急性期〉

- 1.10 川崎病患者に対して、本剤にて治療を開始する前に免疫グロブリン療法等の実施を十分勘案し、川崎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。

〈クローン病〉

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

〈潰瘍性大腸炎〉

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

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 重篤な感染症（敗血症等）の患者 [症状を悪化させるおそれがある。] [1.1、1.2.1、9.1.1、11.1.1 参照]
- 2.2 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。] [1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.2 参照]
- 2.3 本剤の成分又はマウス由来の蛋白質（マウス型、キメラ型、ヒト化抗体等）に対する過敏症の既往歴のある患者 [1.3.1、1.3.2、8.6、8.8、9.1.7、11.1.3、11.1.7、14.2.2 参照]
- 2.4 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者 [症状の再燃及び悪化のおそれがある。] [1.1、1.4、9.1.4、11.1.4 参照]
- 2.5 うっ血性心不全の患者 [15.1.2 参照]

〈解説〉

2.1 「1. 警告 1.2」の項参照。

2.2 「1. 警告 1.2」の項参照。

2.3 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質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。

2.4 「1. 警告 1.4」の項参照。

2.5 ニューヨーク心臓協会が定めた、心不全の重症度分類（NYHA）Ⅲ及びⅣ度のう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。「15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.2」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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。川崎病患者において、本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の有無を十分に確認すること。

また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.2 参照]

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

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

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

8.6 本剤投与中はinfusion reactionに対する適切な薬剤治療（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等）や緊急処置を直ちに実施できるよう十分な体制のもとで、投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、遅発性過敏症（3日以上経過後）があらわれることがあるので、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。[1.3.1、1.3.2、2.3、8.8、9.1.7、11.1.3、11.1.7、14.2.2 参照]

8.7 臨床試験における投与後3年間の追跡調査で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。慢性炎症性疾患のある患者に長期の免疫抑制剤を投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、本剤を含む抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。[1.1、15.1.4 参照]

8.8 本剤はマウス蛋白由来部分があるため、ヒトには異種蛋白であり、投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者群は、抗体が産生されなかった患者群に比べ、infusion reactionの発現が多い傾向にあり、また、本剤の血中濃度の持続が短くなる傾向がみられ、血中濃度が低下した患者で

は効果の減弱の可能性がある。[1.3.1、2.3、7.2、8.6、9.1.7、11.1.3、14.2.2、16.1.4-16.1.9、16.1.11-16.1.16、16.6.1 参照]

- 8.9 本剤を投与した患者において、乾癬が悪化又は新規発現したとの報告がある。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。

<解説>

- 8.1 本剤の血中濃度半減期は、約 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。
- 8.2 「1. 警告 1.2」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 遊離試験等を行う必要がある。なお、川崎病患者において、本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の有無を十分に確認する必要がある。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。
- 8.3 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又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体または HBs 抗体陽性）において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているため、本項に記載した。
- 8.4 本剤の投与により間質性肺炎の報告があるため、本項に記載した（11.1.5 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。
- 8.5 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、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。従って、本剤による治療中は、生ワクチンの接種を実施しないことが望ましいと考えられる。やむを得ず生ワクチン接種から本剤の投与まで十分な間隔をあけることができない場合には、リスク・ベネフィットを慎重に判断した上で使用すること。
- 8.6 本剤投与による infusion reaction については、過敏反応の治療に用いられる薬物（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤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。
- 8.7 「15.1.4」参照。
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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

- 8.8 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群の方が低くなる傾向が認められた。

- 8.9 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者：

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

適切な処置と十分な観察が必要である。本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性がある。[1.1、1.2.1、2.1、11.1.1 参照]

9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者

- (1) 結核の既感染者は、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的（投与開始後 2 ヶ月間は可能な限り 1 ヶ月に 1 回、以降は適宜必要に応じて）に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.2.2、2.2、8.2、11.1.2 参照]
- (2) 結核の既往歴を有する場合及び結核が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。
- ・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
 - ・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
 - ・インターフェロン- γ 遊離試験やツベルクリン反応検査などの検査により、既感染が強く疑われる患者
 - ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者 [1.1、1.2.2、2.2、8.2、11.1.2 参照]
- 9.1.3 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体または HBs 抗体陽性）**
肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤を含む抗 TNF 製剤が投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。[8.3 参照]
- 9.1.4 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者**
- (1) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。脱髄疾患発現のおそれがある。[1.1、1.4、2.4、11.1.4 参照]
- (2) 脱髄疾患の家族歴のある患者は、適宜画像診断等の検査を実施し、十分に注意すること。脱髄疾患発現のおそれがある。[1.1、1.4、2.4、11.1.4 参照]
- 9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者**
定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[8.4、11.1.5 参照]
- 9.1.6 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者**
血液疾患が悪化するおそれがある。[11.1.9 参照]
- 9.1.7 本剤投与経験のある患者**
Infusion Reaction、遅発性過敏症が発現する可能性がある。[1.3.1、1.3.2、2.3、8.6、8.8、11.1.3、11.1.7、14.2.2 参照]

<解説>

9.1.1 「1. 警告 1.2」の項参照。

9.1.2 「1. 警告 1.2」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 遊離試験等を行う必要がある。なお、川崎病患者において、本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

有無を十分に確認する必要がある。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。

9.1.3 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又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBe 抗体または HBs 抗体陽性）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。

9.1.4 「1. 警告 1.4」の項参照。

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、ゴリムマブ）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。

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。

9.1.5 本剤投与により間質性肺炎が発現しているため、他の類薬の電子添文も参考にし記載した。

9.1.6 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、他の類薬の電子添文を参考に記載した。

9.1.7 「1. 警告 1.3」の項参照。

(2) 腎機能障害患者：

設定されていない

(3) 肝機能障害患者：

設定されていない

(4) 生殖能を有する者：

設定されていない

(5) 妊婦：

9.5 妊婦

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

9.5.2 本剤は胎盤通過性があるとの報告がある。従って、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチンを接種する際には注意が必要である。

<解説>

9.5.1 承認時までに妊婦又は妊娠している可能性のある女性への使用経験は少なく、妊娠中の投与に対する安全性は確立されていない。

9.5.2 本剤は胎盤通過性があるとの報告があり、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があることから、設定した。

(6) 授乳婦：

9.6 授乳婦

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

<解説>

本剤の乳汁中への移行性に関する検討は行われていないため、授乳中の投与に関する安全性は確立されていない。

(7) 小児等：

9.7 小児等

<クローン病及び潰瘍性大腸炎>

9.7.1 6歳未満の幼児等を対象とした国内臨床試験は実施していないため、これらの患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与し、副作用の発現に十分注意すること。

<川崎病の急性期>

9.7.2 1歳未満の乳児を対象とした国内臨床試験は実施していないため、これらの患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与し、副作用の発現に十分注意すること。

<上記以外の効能>

9.7.3 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

クローン病、潰瘍性大腸炎及び川崎病の急性期では、他の承認とは本剤の小児等への使用経験が異なるため、他の効能・効果と区分して、使用上の注意を設定した。

(8) 高齢者：

9.8 高齢者

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

<解説>

一般に高齢者では加齢に伴い免疫機能が低下していると考えられるため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

設定されていない

(1) 併用禁忌とその理由：

設定されていない

(2) 併用注意とその理由：

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状：

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症（3.5%）

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

11.1.2 結核（0.3%）

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

11.1.3 重篤な infusion reaction（0.6%）

ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等の重篤な副作用）、痙攣があらわれることがある。

また、infusion reaction に引き続き脳出血、脳梗塞があらわれることがある。[1.3.1、2.3、8.6、8.8、9.1.7、14.2.2 参照]

11.1.4 脱髄疾患（0.1%）

多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等があらわれることがある。[1.1、1.4、2.4、9.1.4 参照]

11.1.5 間質性肺炎（0.5%）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤及びメトトレキサート製剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（ β -D グルカンの測定等）を考慮に入れ、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。主としてメトトレキサート製剤併用時において、間質性肺炎を発現し致命的な経過をたどった症例が報告されている。[8.4、9.1.5 参照]

11.1.6 肝機能障害（0.1%）

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

11.1.7 遅発性過敏症（0.6%）

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

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

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

11.1.9 重篤な血液障害（0.1%）

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

11.1.10 横紋筋融解症（頻度不明）

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

<解説>

11.1.1 本剤は、生体内免疫機構において重要な働きをもつ TNF 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。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。

11.1.2 「1. 警告 1.2」の項参照。

11.1.3 「1. 警告 1.3」の項参照。

11.1.4 「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^{b)}。

④ ギラン・バレー症候群

両下肢の筋力低下で初発し、上行する場合が多い。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^{o)}。

注) 急性の眼球運動麻痺・運動失調・腱反射消失を三徴とする。ギラン・バレー症候群と同様の特徴を有し、同症候群の亜型と考えられている。

- 11.1.5 関節リウマチの治療においては、メトトレキサート製剤との併用が必須であり、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、この様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。
- 11.1.6 AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、LDH等の著しい上昇を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、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。
- 11.1.7 「1. 警告 1.3」の項参照。
- 11.1.9 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、血球貪食症候群、血小板減少性紫斑病があらわれることがあるので、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。
- 11.1.10 横紋筋融解症が現れることがあるので、脱力感、筋肉痛、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇に注意し、このような症状が現れた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用：

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満	頻度不明
精神・神経系	頭痛	浮動性めまい、感覚鈍麻、異常感覚	頭部不快感、体位性めまい、知覚過敏、失神、嗅覚錯誤、味覚異常、神経痛、不随意性筋収縮、片頭痛、振戦、運動過多、ジスキネジー、脳梗塞、協調運動異常、不眠症、不安、神経過敏、うつ病、感情不安定、多幸気分、錯乱、傾眠（眠気）	多発性神経障害、ニューロパシー、てんかん発作
血液		貧血（鉄欠乏性貧血、溶血性貧血）、カリウム減少、血小板数増加	リンパ節炎、脾腫、単球減少症、リンパ球減少症、リンパ球増加症、単球増加症、白血球増加症、好中球増加症、好酸球増加症、赤血球異常、低カリウム血症、好酸球数減少、骨髓球数増加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、総蛋白増加、アルブミン減少、クロール減少、ナトリウム減少、血沈亢進、リンパ球形態異常（異形リンパ球）、リンパ節症、後骨髓球数増加、尿酸増加、カリウム増加、CRP 増加、ヘマトクリット減少	血栓性血小板減少性紫斑病
循環器		ほてり、潮紅、高血圧、低血圧、動悸、血圧低下、血圧上昇	血腫、蒼白、末梢性虚血、徐脈、不整脈、頻脈、心室性期外収縮、狭心症、心不全、心拍数増加	血管炎（IgA 血管炎）
呼吸器	気道感染、咽喉頭炎	呼吸困難、気管支炎、咳嗽、鼻炎、副鼻腔炎	発声障害、咽喉絞扼感、鼻出血、胸膜炎、胸水、喘息、気管支痙攣、胸部 X 線（CT）異常、PaO ₂ 低下、KL-6 増加、扁桃炎	間質性肺線維症
肝臓		ALP 増加	脂肪肝、肝炎、胆嚢炎、肝腫大、高ビリルビン血症	
泌尿器	血尿（尿潜血）	尿路感染、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、BUN 増加、尿沈渣	腎盂腎炎、排尿困難、尿中白血球陽性、頻尿、クレアチニン増加、尿中ウロビリノーゲン増加、膀胱炎	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	悪心	嘔吐、下痢、腹痛、便秘、胃腸炎	上腹部痛、嚥下障害、逆流性食道炎、腸閉塞、腸管狭窄、消化不良、血便、腸管穿孔、胃炎、痔核、肛門周囲痛、憩室炎、腹部膨満、胃ポリープ、胃潰瘍、腹膜炎、腹部不快感、腸炎、胃不快感、軟便、放屁	
		口内炎、歯周病	口腔内潰瘍形成、歯痛、口唇炎、口腔内痛、齦歯、唾液腺炎、口渇、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、ざ瘡様皮膚炎）、毛包炎、そう痒症、蕁麻疹、紅斑（発赤）、多汗症	麦粒腫、せつ、皮膚真菌感染、皮膚裂傷、皮膚嚢腫、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚変色、皮膚剥脱、脱毛症、乾癬、斑状出血、点状出血、皮膚潰瘍、脂漏、過角化、光線過敏性反応、皮膚腫瘤、多毛症、アトピー性皮膚炎	
投与部位			注射部位反応（注射部位疼痛、注射部位炎症、注射部位腫脹、注射部位出血、注射部位そう痒感）	
眼			眼内炎、涙器障害、角膜炎、眼瞼炎、視覚障害、眼痛、眼球乾燥、羞明、強膜炎、緑内障、眼圧上昇、眼脂、結膜炎、結膜充血、視野欠損、網膜静脈閉塞	
耳			耳痛、回転性めまい、耳鳴、耳不快感（耳閉感）、耳感染（外耳炎、中耳炎、迷路炎）	
筋・骨格系		関節痛、筋痛	関節腫脹、背部痛、筋骨格硬直、頸部痛、関節炎、骨痛、腱炎、筋力低下、滑液包炎、CK増加、筋骨格痛	皮膚筋炎、多発性筋炎
抵抗機構	自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性、抗カルジオリピン抗体陽性、抗核抗体陽性）、ウイルス感染（帯状疱疹、単純ヘルペス、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ）	膿瘍	免疫グロブリン増加、爪周囲炎、限局性感感染、サイトメガロウイルス抗原陽性、食道カンジダ症、蜂巣炎	ニューモシステイス症、サルモネラ症、サルコイドーシス、非結核性マイコバクテリア感染（非結核性抗酸菌症）、クリプトコッカス症

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満	頻度不明
代謝		高コレステロール血症	糖尿病、高血糖、抗利尿ホルモン不適合分泌、コレステロール減少、トリグリセリド増加	
その他	発熱	悪寒、熱感、倦怠感、疲労、胸痛、疼痛、浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、眼窩周囲浮腫、血管浮腫、咽頭浮腫、喉頭浮腫）	膣感染、勃起不全、乳房肥大、亀頭包皮炎、不規則月経、膣出血、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、リビド一減退、末梢腫脹	

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

	クローン病	関節リウマチ	ベーチェット病（網膜ぶどう膜炎）	乾癬	強直性脊椎炎	潰瘍性大腸炎	ベーチェット病（3病型）	川崎病	全疾患
総症例数	181	561	25	172	33	125	18	16	1131
副作用発現例数	147 (81.2)	500 (89.1)	25 (100)	154 (89.5)	30 (90.9)	91 (72.8)	12 (66.7)	11 (68.8)	970 (85.8)
感染症および寄生虫症	58 (32.0)	227 (40.5)	10 (40.0)	71 (41.3)	17 (51.5)	16 (12.8)	5 (27.8)		404 (35.7)
鼻咽頭炎	34 (18.8)	105 (18.7)	5 (20.0)	39 (22.7)	13 (39.4)	6 (4.8)	2 (11.1)		204 (18.0)
上気道感染	2 (1.1)	19 (3.4)	1 (4.0)	1 (0.6)	2 (6.1)		2 (11.1)		27 (2.4)
気管支炎	1 (0.6)	17 (3.0)	2 (8.0)	2 (1.2)		1 (0.8)	1 (5.6)		24 (2.1)
咽頭炎	2 (1.1)	13 (2.3)	1 (4.0)	3 (1.7)		2 (1.6)	1 (5.6)		22 (1.9)
帯状疱疹	2 (1.1)	12 (2.1)		4 (2.3)	1 (3.0)				19 (1.7)
胃腸炎	2 (1.1)	9 (1.6)		3 (1.7)	3 (9.1)	1 (0.8)			18 (1.6)
肺炎	2 (1.1)	14 (2.5)		1 (0.6)					17 (1.5)
口腔ヘルペス	2 (1.1)	6 (1.1)		4 (2.3)	1 (3.0)				13 (1.1)
インフルエンザ	4 (2.2)	3 (0.5)		4 (2.3)		1 (0.8)	1 (5.6)		13 (1.1)
蜂巣炎	1 (0.6)	6 (1.1)		3 (1.7)	1 (3.0)				11 (1.0)
足部白癬	1 (0.6)	6 (1.1)		3 (1.7)			1 (5.6)		11 (1.0)
副鼻腔炎		8 (1.4)	1 (4.0)	1 (0.6)					10 (0.9)
毛包炎	3 (1.7)	4 (0.7)		2 (1.2)	1 (3.0)				10 (0.9)
尿路感染		9 (1.6)		1 (0.6)					10 (0.9)
細菌性肺炎		7 (1.2)		2 (1.2)	1 (3.0)				10 (0.9)
単純ヘルペス	1 (0.6)	2 (0.4)		5 (2.9)	2 (6.1)				10 (0.9)
膀胱炎		7 (1.2)	1 (4.0)			1 (0.8)			9 (0.8)
扁桃炎	2 (1.1)	3 (0.5)		2 (1.2)	1 (3.0)				8 (0.7)
歯周炎	1 (0.6)	1 (0.2)	2 (8.0)	1 (0.6)	1 (3.0)		1 (5.6)		7 (0.6)
白癬感染		5 (0.9)			2 (6.1)				7 (0.6)
麦粒腫		2 (0.4)		4 (2.3)					6 (0.5)
感染性腸炎	2 (1.1)	1 (0.2)		1 (0.6)		2 (1.6)			6 (0.5)
歯肉炎	2 (1.1)	2 (0.4)		1 (0.6)					5 (0.4)
爪囲炎		5 (0.9)							5 (0.4)
ウイルス性胃腸炎		3 (0.5)		1 (0.6)					4 (0.4)
膿痂疹	1 (0.6)	2 (0.4)		1 (0.6)					4 (0.4)
結膜炎		3 (0.5)		1 (0.6)					4 (0.4)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	クローン病	関節 リウマチ	ベーチェ ット病 (網膜ぶど う膜炎)	乾癬	強直性 脊椎炎	潰瘍性 大腸炎	ベーチェ ット病 (3病型)	川崎病	全疾患
総症例数	181	561	25	172	33	125	18	16	1131
鼻炎		2 (0.4)	1 (4.0)		1 (3.0)				4 (0.4)
外陰部腔カンジダ症	1 (0.6)	1 (0.2)		1 (0.6)					3 (0.3)
感染性皮膚炎		2 (0.4)			1 (3.0)				3 (0.3)
皮下組織膿瘍		2 (0.4)				1 (0.8)			3 (0.3)
外耳炎	1 (0.6)			2 (1.2)					3 (0.3)
口腔カンジダ症		2 (0.4)				1 (0.8)			3 (0.3)
急性扁桃炎		1 (0.2)	1 (4.0)		1 (3.0)				3 (0.3)
体部白癬		1 (0.2)		1 (0.6)	1 (3.0)				3 (0.3)
爪真菌症		3 (0.5)							3 (0.3)
中耳炎		3 (0.5)							3 (0.3)
歯膿瘍	1 (0.6)			1 (0.6)					2 (0.2)
限局性感染		2 (0.4)							2 (0.2)
サイトメガロウイルス 感染	1 (0.6)					1 (0.8)			2 (0.2)
感染		1 (0.2)		1 (0.6)					2 (0.2)
急性副鼻腔炎		1 (0.2)			1 (3.0)				2 (0.2)
伝染性軟属腫		2 (0.4)							2 (0.2)
食道カンジダ症				2 (1.2)					2 (0.2)
レジオネラ菌性肺炎		2 (0.4)							2 (0.2)
腎盂腎炎		1 (0.2)		1 (0.6)					2 (0.2)
膿疱性皮疹		1 (0.2)		1 (0.6)					2 (0.2)
癜風		2 (0.4)							2 (0.2)
ウイルス性腸炎		1 (0.2)			1 (3.0)				2 (0.2)
手白癬		2 (0.4)							2 (0.2)
ニューモシスチス・ イロペチイ肺炎		2 (0.4)							2 (0.2)
気管支肺炎		1 (0.2)							1 (0.1)
マイコプラズマ性肺炎		1 (0.2)							1 (0.1)
皮膚感染				1 (0.6)					1 (0.1)
肛門膿瘍		1 (0.2)							1 (0.1)
細菌性下痢	1 (0.6)								1 (0.1)
肺結核	1 (0.6)								1 (0.1)
バルトリン腺膿瘍						1 (0.8)			1 (0.1)
大腸菌性胃腸炎						1 (0.8)			1 (0.1)
痔瘻感染	1 (0.6)								1 (0.1)
細菌性腸炎						1 (0.8)			1 (0.1)
伝染性紅斑	1 (0.6)								1 (0.1)
伝染性単核症	1 (0.6)								1 (0.1)
敗血症性ショック	1 (0.6)								1 (0.1)
細菌性咽頭炎	1 (0.6)								1 (0.1)
菌血症	1 (0.6)								1 (0.1)
アデノウイルス結膜炎		1 (0.2)							1 (0.1)
細気管支炎		1 (0.2)							1 (0.1)
播種性結核			1 (4.0)						1 (0.1)
精巣上体炎		1 (0.2)							1 (0.1)
真菌感染		1 (0.2)							1 (0.1)
皮膚真菌感染		1 (0.2)							1 (0.1)
せつ				1 (0.6)					1 (0.1)
喉頭炎		1 (0.2)							1 (0.1)
大葉性肺炎		1 (0.2)							1 (0.1)
結核性髄膜炎			1 (4.0)						1 (0.1)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	クローン病	関節 リウマチ	ベーチェ ット病 (網膜ぶど う膜炎)	乾癬	強直性 脊椎炎	潰瘍性 大腸炎	ベーチェ ット病 (3病型)	川崎病	全疾患
総症例数	181	561	25	172	33	125	18	16	1131
鼻前庭炎		1 (0.2)							1 (0.1)
骨髄炎		1 (0.2)							1 (0.1)
腹膜炎		1 (0.2)							1 (0.1)
扁桃周囲膿瘍			1 (4.0)						1 (0.1)
ヘモフィルス性肺炎		1 (0.2)							1 (0.1)
後腹膜膿瘍				1 (0.6)					1 (0.1)
敗血症		1 (0.2)							1 (0.1)
水痘		1 (0.2)							1 (0.1)
トリコモナス性外陰 部膣炎				1 (0.6)					1 (0.1)
ヘリコバクター胃潰瘍					1 (3.0)				1 (0.1)
ブドウ球菌感染				1 (0.6)					1 (0.1)
マイコバクテリウム・ アビウムコンプレッ クス感染		1 (0.2)							1 (0.1)
椎間板炎				1 (0.6)					1 (0.1)
感染性関節炎		1 (0.2)							1 (0.1)
肺感染		1 (0.2)							1 (0.1)
レンサ球菌感染		1 (0.2)							1 (0.1)
細菌性結膜炎			1 (4.0)						1 (0.1)
細菌性膣炎				1 (0.6)					1 (0.1)
処置後感染			1 (4.0)						1 (0.1)
クリプトコッカス性 肺炎		1 (0.2)							1 (0.1)
感染性皮膚嚢腫				1 (0.6)					1 (0.1)
カンジダ感染				1 (0.6)					1 (0.1)
良性、悪性および詳細 不明の新生物（嚢胞お よびポリープを含む）	2 (1.1)	9 (1.6)	1 (4.0)	6 (3.5)		1 (0.8)			19 (1.7)
皮膚乳頭腫	1 (0.6)	1 (0.2)	1 (4.0)	3 (1.7)		1 (0.8)			7 (0.6)
子宮平滑筋腫		2 (0.4)							2 (0.2)
肛門性器疣贅	1 (0.6)								1 (0.1)
胆管癌		1 (0.2)							1 (0.1)
乳癌		1 (0.2)							1 (0.1)
結腸癌				1 (0.6)					1 (0.1)
乳腺線維腺腫				1 (0.6)					1 (0.1)
乳頭様甲状腺癌		1 (0.2)							1 (0.1)
化膿性肉芽腫		1 (0.2)							1 (0.1)
脂漏性角化症		1 (0.2)							1 (0.1)
舌扁平上皮癌		1 (0.2)							1 (0.1)
甲状腺新生物		1 (0.2)							1 (0.1)
子宮癌		1 (0.2)							1 (0.1)
胃腺腫				1 (0.6)					1 (0.1)
唾液腺癌				1 (0.6)					1 (0.1)
血液およびリンパ系 障害	9 (5.0)	5 (0.9)	1 (4.0)	1 (0.6)		3 (2.4)			19 (1.7)
貧血	4 (2.2)	3 (0.5)							7 (0.6)
リンパ節症	3 (1.7)	2 (0.4)		1 (0.6)					6 (0.5)
鉄欠乏性貧血	1 (0.6)					2 (1.6)			3 (0.3)
汎血球減少症	1 (0.6)								1 (0.1)
赤芽球癆						1 (0.8)			1 (0.1)
脾腫	1 (0.6)								1 (0.1)
リンパ節炎			1 (4.0)						1 (0.1)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	クローン病	関節 リウマチ	ベーチェ ット病 (網膜ぶど う膜炎)	乾癬	強直性 脊椎炎	潰瘍性 大腸炎	ベーチェ ット病 (3病型)	川崎病	全疾患
総症例数	181	561	25	172	33	125	18	16	1131
免疫系障害	1 (0.6)	7 (1.2)		4 (2.3)	1 (3.0)	3 (2.4)			16 (1.4)
過敏症		4 (0.7)		2 (1.2)					6 (0.5)
アナフィラキシー様 反応	1 (0.6)	1 (0.2)		2 (1.2)		2 (1.6)			6 (0.5)
4型過敏症				1 (0.6)		1 (0.8)			2 (0.2)
血清病様反応		1 (0.2)							1 (0.1)
アナフィラキシー反応		1 (0.2)							1 (0.1)
季節性アレルギー					1 (3.0)				1 (0.1)
内分泌障害		2 (0.4)	1 (4.0)						3 (0.3)
抗利尿ホルモン不適 合分泌		1 (0.2)	1 (4.0)						2 (0.2)
甲状腺腫		1 (0.2)							1 (0.1)
代謝および栄養障害		10 (1.8)		9 (5.2)		1 (0.8)			20 (1.8)
糖尿病		2 (0.4)		5 (2.9)					7 (0.6)
高脂血症		2 (0.4)		2 (1.2)					4 (0.4)
食欲減退		2 (0.4)		1 (0.6)					3 (0.3)
耐糖能障害		2 (0.4)							2 (0.2)
高コレステロール血症		2 (0.4)							2 (0.2)
食欲亢進						1 (0.8)			1 (0.1)
脱水				1 (0.6)					1 (0.1)
精神障害		2 (0.4)		1 (0.6)		2 (1.6)			5 (0.4)
不眠症				1 (0.6)		2 (1.6)			3 (0.3)
不快気分		1 (0.2)							1 (0.1)
神経過敏		1 (0.2)							1 (0.1)
神経系障害	26 (14.4)	46 (8.2)	6 (24.0)	12 (7.0)	1 (3.0)	3 (2.4)	2 (11.1)	1 (6.3)	97 (8.6)
頭痛	14 (7.7)	26 (4.6)	3 (12.0)	5 (2.9)	1 (3.0)	3 (2.4)	2 (11.1)		54 (4.8)
浮動性めまい	3 (1.7)	11 (2.0)	2 (8.0)	2 (1.2)					18 (1.6)
感覚鈍麻	2 (1.1)	6 (1.1)	1 (4.0)	3 (1.7)					12 (1.1)
傾眠	5 (2.8)	2 (0.4)							7 (0.6)
体位性めまい	1 (0.6)		1 (4.0)	1 (0.6)					3 (0.3)
視野欠損		1 (0.2)		1 (0.6)					2 (0.2)
頭部不快感	1 (0.6)								1 (0.1)
意識消失		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)
灼熱感		1 (0.2)							1 (0.1)
神経痛								1 (6.3)	1 (0.1)
錯感覚			1 (4.0)						1 (0.1)
嗅覚錯誤		1 (0.2)							1 (0.1)
振戦				1 (0.6)					1 (0.1)
眼障害	1 (0.6)	15 (2.7)	1 (4.0)	1 (0.6)	2 (6.1)	4 (3.2)			24 (2.1)
アレルギー性結膜炎	1 (0.6)	2 (0.4)				1 (0.8)			4 (0.4)
眼脂		2 (0.4)							2 (0.2)
角膜炎		1 (0.2)			1 (3.0)				2 (0.2)
網膜静脈閉塞		1 (0.2)				1 (0.8)			2 (0.2)
結膜充血		1 (0.2)				1 (0.8)			2 (0.2)
眼瞼浮腫		1 (0.2)			1 (3.0)				2 (0.2)
視力障害		1 (0.2)							1 (0.1)
眼瞼そう痒症						1 (0.8)			1 (0.1)
眼の異常感		1 (0.2)							1 (0.1)
眼瞼炎			1 (4.0)						1 (0.1)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	クローン病	関節 リウマチ	ベーチェ ット病 (網膜ぶど う膜炎)	乾癬	強直性 脊椎炎	潰瘍性 大腸炎	ベーチェ ット病 (3病型)	川崎病	全疾患
総症例数	181	561	25	172	33	125	18	16	1131
眼瞼湿疹		1 (0.2)							1 (0.1)
虹彩炎				1 (0.6)					1 (0.1)
流涙増加		1 (0.2)							1 (0.1)
網膜出血		1 (0.2)							1 (0.1)
強膜炎		1 (0.2)							1 (0.1)
ぶどう膜炎		1 (0.2)							1 (0.1)
網膜血管瘤		1 (0.2)							1 (0.1)
耳および迷路障害		10 (1.8)		6 (3.5)		1 (0.8)			17 (1.5)
回転性めまい		5 (0.9)		1 (0.6)					6 (0.5)
耳鳴				3 (1.7)		1 (0.8)			4 (0.4)
耳不快感		3 (0.5)							3 (0.3)
頭位性回転性めまい		1 (0.2)							1 (0.1)
片耳難聴				1 (0.6)					1 (0.1)
突発性難聴		1 (0.2)							1 (0.1)
耳管狭窄				1 (0.6)					1 (0.1)
心臓障害	1 (0.6)	17 (3.0)	1 (4.0)	3 (1.7)	1 (3.0)	3 (2.4)			26 (2.3)
動悸		10 (1.8)	1 (4.0)	1 (0.6)		1 (0.8)			13 (1.1)
徐脈	1 (0.6)	1 (0.2)				1 (0.8)			3 (0.3)
頻脈		1 (0.2)		1 (0.6)		1 (0.8)			3 (0.3)
チアノーゼ		2 (0.4)							2 (0.2)
不安定狭心症					1 (3.0)				1 (0.1)
不整脈				1 (0.6)					1 (0.1)
心房細動		1 (0.2)							1 (0.1)
右脚ブロック		1 (0.2)							1 (0.1)
心嚢液貯留		1 (0.2)							1 (0.1)
心膜炎		1 (0.2)							1 (0.1)
上室性期外収縮		1 (0.2)							1 (0.1)
血管障害	3 (1.7)	23 (4.1)		7 (4.1)	1 (3.0)	3 (2.4)			37 (3.3)
ほてり	3 (1.7)	13 (2.3)		2 (1.2)		1 (0.8)			19 (1.7)
潮紅		9 (1.6)		2 (1.2)		1 (0.8)			12 (1.1)
高血圧				3 (1.7)	1 (3.0)	1 (0.8)			5 (0.4)
リンパ浮腫		1 (0.2)							1 (0.1)
深部静脈血栓症		1 (0.2)							1 (0.1)
末梢動脈血栓症		1 (0.2)							1 (0.1)
呼吸器、胸部および縦 隔障害	23 (12.7)	83 (14.8)	4 (16.0)	11 (6.4)	3 (9.1)	9 (7.2)	1 (5.6)		134 (11.8)
咳嗽	5 (2.8)	29 (5.2)	3 (12.0)	2 (1.2)		3 (2.4)			42 (3.7)
口腔咽頭痛	13 (7.2)	17 (3.0)		1 (0.6)		1 (0.8)			32 (2.8)
上気道の炎症	1 (0.6)	16 (2.9)		3 (1.7)		2 (1.6)			22 (1.9)
呼吸困難	3 (1.7)	7 (1.2)	1 (4.0)	4 (2.3)					15 (1.3)
湿性咳嗽	1 (0.6)	13 (2.3)							14 (1.2)
鼻漏	4 (2.2)	10 (1.8)							14 (1.2)
口腔咽頭不快感	1 (0.6)	4 (0.7)			2 (6.1)				7 (0.6)
間質性肺疾患		3 (0.5)		1 (0.6)		1 (0.8)			5 (0.4)
鼻閉		3 (0.5)	2 (8.0)						5 (0.4)
喘息		1 (0.2)		1 (0.6)			1 (5.6)		3 (0.3)
アレルギー性鼻炎	2 (1.1)					1 (0.8)			3 (0.3)
胸水		3 (0.5)							3 (0.3)
発声障害		2 (0.4)							2 (0.2)
胸膜炎		1 (0.2)				1 (0.8)			2 (0.2)
咽頭紅斑		2 (0.4)							2 (0.2)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	クローン病	関節 リウマチ	ベーチェ ット病 (網膜ぶど う膜炎)	乾癬	強直性 脊椎炎	潰瘍性 大腸炎	ベーチェ ット病 (3病型)	川崎病	全疾患
総症例数	181	561	25	172	33	125	18	16	1131
咽喉乾燥	1 (0.6)								1 (0.1)
急性呼吸不全	1 (0.6)								1 (0.1)
鼻出血	1 (0.6)								1 (0.1)
咽頭浮腫	1 (0.6)								1 (0.1)
アレルギー性胞隔炎					1 (3.0)				1 (0.1)
息詰まり感		1 (0.2)							1 (0.1)
鼻乾燥		1 (0.2)							1 (0.1)
喉頭不快感		1 (0.2)							1 (0.1)
肺腫瘍		1 (0.2)							1 (0.1)
痰貯留		1 (0.2)							1 (0.1)
胃腸障害	19 (10.5)	66 (11.8)	5 (20.0)	13 (7.6)	4 (12.1)	17 (13.6)			124 (11.0)
下痢	4 (2.2)	14 (2.5)	3 (12.0)	2 (1.2)					23 (2.0)
悪心	5 (2.8)	9 (1.6)	2 (8.0)	1 (0.6)	1 (3.0)	4 (3.2)			22 (1.9)
口内炎	1 (0.6)	14 (2.5)				2 (1.6)			17 (1.5)
嘔吐	4 (2.2)	5 (0.9)	2 (8.0)	3 (1.7)	1 (3.0)	1 (0.8)			16 (1.4)
便秘	1 (0.6)	5 (0.9)	1 (4.0)	3 (1.7)	1 (3.0)	1 (0.8)			12 (1.1)
腹痛	5 (2.8)	3 (0.5)		1 (0.6)					9 (0.8)
腹部不快感		5 (0.9)	2 (8.0)	1 (0.6)					8 (0.7)
腹部膨満	4 (2.2)	1 (0.2)				1 (0.8)			6 (0.5)
上腹部痛		4 (0.7)		1 (0.6)					5 (0.4)
クローン病	4 (2.2)								4 (0.4)
齲歯		1 (0.2)		1 (0.6)	1 (3.0)	1 (0.8)			4 (0.4)
歯痛	1 (0.6)	2 (0.4)							3 (0.3)
口唇炎		2 (0.4)		1 (0.6)					3 (0.3)
胃潰瘍		2 (0.4)		1 (0.6)					3 (0.3)
潰瘍性大腸炎						2 (1.6)			2 (0.2)
腸炎						2 (1.6)			2 (0.2)
腹水		2 (0.4)							2 (0.2)
慢性胃炎		2 (0.4)							2 (0.2)
胃ポリープ		2 (0.4)							2 (0.2)
びらん性胃炎		2 (0.4)							2 (0.2)
胃食道逆流性疾患		2 (0.4)							2 (0.2)
舌炎				2 (1.2)					2 (0.2)
心窩部不快感		2 (0.4)							2 (0.2)
軟便		2 (0.4)							2 (0.2)
腸管狭窄						1 (0.8)			1 (0.1)
自己免疫性膵炎						1 (0.8)			1 (0.1)
痔核						1 (0.8)			1 (0.1)
口腔内痛						1 (0.8)			1 (0.1)
アフタ性口内炎		1 (0.2)							1 (0.1)
虚血性大腸炎			1 (4.0)						1 (0.1)
口内乾燥		1 (0.2)							1 (0.1)
嚥下障害				1 (0.6)					1 (0.1)
胃炎		1 (0.2)							1 (0.1)
歯肉腫脹		1 (0.2)							1 (0.1)
裂孔ヘルニア		1 (0.2)							1 (0.1)
イレウス		1 (0.2)							1 (0.1)
口腔内潰瘍形成		1 (0.2)							1 (0.1)
口腔内不快感		1 (0.2)							1 (0.1)
急性膵炎		1 (0.2)							1 (0.1)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	クローン病	関節 リウマチ	ベーチェ ット病 (網膜ぶど う膜炎)	乾癬	強直性 脊椎炎	潰瘍性 大腸炎	ベーチェ ット病 (3病型)	川崎病	全疾患
総症例数	181	561	25	172	33	125	18	16	1131
亜イレウス		1 (0.2)							1 (0.1)
大腸ポリープ				1 (0.6)					1 (0.1)
口の感覚鈍麻		1 (0.2)							1 (0.1)
口腔内被膜		1 (0.2)							1 (0.1)
肝胆道系障害	3 (1.7)	19 (3.4)	2 (8.0)	3 (1.7)	1 (3.0)	1 (0.8)			29 (2.6)
肝機能異常	1 (0.6)	15 (2.7)	1 (4.0)	1 (0.6)		1 (0.8)			19 (1.7)
脂肪肝	1 (0.6)	3 (0.5)	1 (4.0)	1 (0.6)	1 (3.0)				7 (0.6)
肝障害		2 (0.4)							2 (0.2)
胆嚢炎	1 (0.6)								1 (0.1)
胆石症		1 (0.2)							1 (0.1)
肝嚢胞		1 (0.2)							1 (0.1)
肝炎				1 (0.6)					1 (0.1)
黄疸		1 (0.2)							1 (0.1)
胆管閉塞		1 (0.2)							1 (0.1)
皮膚および皮下組織 障害	26 (14.4)	100 (17.8)	11 (44.0)	31 (18.0)	5 (15.2)	16 (12.8)	2 (11.1)	1 (6.3)	192 (17.0)
発疹	3 (1.7)	44 (7.8)	9 (36.0)	4 (2.3)	2 (6.1)	4 (3.2)		1 (6.3)	67 (5.9)
蕁麻疹	3 (1.7)	19 (3.4)	1 (4.0)	10 (5.8)	1 (3.0)	2 (1.6)	1 (5.6)		37 (3.3)
そう痒症	3 (1.7)	21 (3.7)		5 (2.9)		3 (2.4)			32 (2.8)
紅斑	4 (2.2)	13 (2.3)		4 (2.3)	1 (3.0)	1 (0.8)			23 (2.0)
湿疹	4 (2.2)	3 (0.5)		2 (1.2)	1 (3.0)	3 (2.4)			13 (1.1)
脂漏性皮膚炎	5 (2.8)		1 (4.0)	2 (1.2)	1 (3.0)	1 (0.8)			10 (0.9)
ざ瘡	2 (1.1)	4 (0.7)		3 (1.7)		1 (0.8)			10 (0.9)
皮脂欠乏性湿疹		1 (0.2)	1 (4.0)		2 (6.1)	1 (0.8)			5 (0.4)
多汗症	2 (1.1)	1 (0.2)				1 (0.8)			4 (0.4)
全身性そう痒症	1 (0.6)	3 (0.5)							4 (0.4)
皮膚炎		3 (0.5)							3 (0.3)
脱毛症	1 (0.6)	1 (0.2)		1 (0.6)					3 (0.3)
アトピー性皮膚炎	1 (0.6)					2 (1.6)			3 (0.3)
そう痒性皮疹		3 (0.5)							3 (0.3)
皮膚剥脱	2 (1.1)								2 (0.2)
皮膚嚢腫	1 (0.6)	1 (0.2)							2 (0.2)
水疱		2 (0.4)							2 (0.2)
乾癬				1 (0.6)	1 (3.0)				2 (0.2)
皮膚腫瘍						1 (0.8)			1 (0.1)
皮膚乾燥	1 (0.6)								1 (0.1)
ざ瘡様皮膚炎							1 (5.6)		1 (0.1)
接触性皮膚炎			1 (4.0)						1 (0.1)
薬疹		1 (0.2)							1 (0.1)
類天疱瘡				1 (0.6)					1 (0.1)
痒疹		1 (0.2)							1 (0.1)
膿疱性乾癬		1 (0.2)							1 (0.1)
全身性皮疹		1 (0.2)							1 (0.1)
斑状皮疹		1 (0.2)							1 (0.1)
全身紅斑		1 (0.2)							1 (0.1)
皮脂欠乏症		1 (0.2)							1 (0.1)
びまん性脱毛症				1 (0.6)					1 (0.1)
筋骨格系および結合組 織障害	16 (8.8)	6 (1.1)	5 (20.0)	12 (7.0)	2 (6.1)	3 (2.4)	1 (5.6)		45 (4.0)
関節痛	4 (2.2)	1 (0.2)	3 (12.0)	4 (2.3)	1 (3.0)	2 (1.6)			15 (1.3)
筋肉痛	4 (2.2)	1 (0.2)	1 (4.0)	1 (0.6)		2 (1.6)			9 (0.8)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	クローン病	関節 リウマチ	ベーチェ ット病 (網膜ぶど う膜炎)	乾癬	強直性 脊椎炎	潰瘍性 大腸炎	ベーチェ ット病 (3病型)	川崎病	全疾患
総症例数	181	561	25	172	33	125	18	16	1131
筋骨格硬直		1 (0.2)	2 (8.0)	1 (0.6)					4 (0.4)
頸部痛	2 (1.1)	1 (0.2)							3 (0.3)
背部痛	1 (0.6)		1 (4.0)	1 (0.6)					3 (0.3)
筋骨格痛	1 (0.6)			1 (0.6)					2 (0.2)
関節炎	1 (0.6)			1 (0.6)					2 (0.2)
四肢痛	1 (0.6)								1 (0.1)
肩径部痛	1 (0.6)								1 (0.1)
腋窩腫瘍	1 (0.6)								1 (0.1)
ループス様症候群	1 (0.6)								1 (0.1)
筋固縮							1 (5.6)		1 (0.1)
多発性関節炎				1 (0.6)					1 (0.1)
強皮症		1 (0.2)							1 (0.1)
シェーグレン症候群				1 (0.6)					1 (0.1)
線維筋痛		1 (0.2)							1 (0.1)
脊椎炎				1 (0.6)					1 (0.1)
骨萎縮					1 (3.0)				1 (0.1)
腎および尿路障害	2 (1.1)	7 (1.2)	2 (8.0)	1 (0.6)		1 (0.8)			13 (1.1)
頻尿	1 (0.6)	5 (0.9)				1 (0.8)			7 (0.6)
排尿困難		1 (0.2)	1 (4.0)						2 (0.2)
腎腫瘍	1 (0.6)								1 (0.1)
腎炎				1 (0.6)					1 (0.1)
尿閉		1 (0.2)							1 (0.1)
尿異常		1 (0.2)							1 (0.1)
腎機能障害			1 (4.0)						1 (0.1)
生殖系および乳房障害	3 (1.7)	4 (0.7)	1 (4.0)	2 (1.2)					10 (0.9)
乳房腫瘍	1 (0.6)								1 (0.1)
勃起不全	1 (0.6)								1 (0.1)
月経過多		1 (0.2)							1 (0.1)
亀頭包皮炎	1 (0.6)								1 (0.1)
無月経				1 (0.6)					1 (0.1)
バルトリン腺炎		1 (0.2)							1 (0.1)
性器発疹		1 (0.2)							1 (0.1)
不正子宮出血		1 (0.2)							1 (0.1)
前立腺炎			1 (4.0)						1 (0.1)
陰嚢腫瘍				1 (0.6)					1 (0.1)
一般・全身障害および 投与部位の状態	34 (18.8)	86 (15.3)	10 (40.0)	18 (10.5)	2 (6.1)	7 (5.6)	2 (11.1)		159 (14.1)
発熱	23 (12.7)	53 (9.4)	5 (20.0)	7 (4.1)	2 (6.1)	3 (2.4)	2 (11.1)		95 (8.4)
倦怠感	5 (2.8)	6 (1.1)	4 (16.0)	6 (3.5)					21 (1.9)
熱感	2 (1.1)	9 (1.6)		5 (2.9)		1 (0.8)			17 (1.5)
悪寒	3 (1.7)	4 (0.7)	1 (4.0)	1 (0.6)					9 (0.8)
胸痛	1 (0.6)	5 (0.9)	1 (4.0)			1 (0.8)			8 (0.7)
異常感	1 (0.6)	5 (0.9)		1 (0.6)					7 (0.6)
浮腫	2 (1.1)	1 (0.2)		2 (1.2)		1 (0.8)			6 (0.5)
胸部不快感	1 (0.6)	4 (0.7)	1 (4.0)						6 (0.5)
末梢性浮腫		4 (0.7)		1 (0.6)					5 (0.4)
インフルエンザ様疾患	3 (1.7)								3 (0.3)
冷感		2 (0.4)	1 (4.0)						3 (0.3)
不快感			2 (8.0)						2 (0.2)
口渇	1 (0.6)	1 (0.2)							2 (0.2)
末梢腫脹		2 (0.4)							2 (0.2)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	クローン病	関節 リウマチ	ベーチェ ット病 (網膜ぶど う膜炎)	乾癬	強直性 脊椎炎	潰瘍性 大腸炎	ベーチェ ット病 (3病型)	川崎病	全疾患
総症例数	181	561	25	172	33	125	18	16	1131
疲労	1 (0.6)								1 (0.1)
注入部位疼痛						1 (0.8)			1 (0.1)
注射部位静脈炎	1 (0.6)								1 (0.1)
疼痛	1 (0.6)								1 (0.1)
顔面浮腫				1 (0.6)					1 (0.1)
肉芽腫		1 (0.2)							1 (0.1)
局所腫脹		1 (0.2)							1 (0.1)
臨床検査	110 (60.8)	421 (75.0)	25 (100)	139 (80.8)	26 (78.8)	70 (56.0)	8 (44.4)	11 (68.8)	810 (71.6)
二本鎖 DNA 抗体陽性	89 (49.2)	310 (55.3)	18 (72.0)	129 (75.0)	18 (54.5)	66 (52.8)	8 (44.4)	11 (68.8)	649 (57.4)
抗核抗体増加	17 (9.4)	82 (14.6)	8 (32.0)	42 (24.4)	7 (21.2)	9 (7.2)	2 (11.1)		167 (14.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (8.8)	69 (12.3)	4 (16.0)	6 (3.5)	3 (9.1)				98 (8.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (7.2)	53 (9.4)	4 (16.0)	4 (2.3)					74 (6.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (3.3)	55 (9.8)	5 (20.0)			1 (0.8)			67 (5.9)
尿中血陽性	11 (6.1)	37 (6.6)	3 (12.0)	5 (2.9)	1 (3.0)				57 (5.0)
白血球数増加	7 (3.9)	42 (7.5)	3 (12.0)	1 (0.6)	1 (3.0)				54 (4.8)
尿沈渣陽性		50 (8.9)	3 (12.0)						53 (4.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (3.3)	37 (6.6)	1 (4.0)	7 (4.1)		1 (0.8)			52 (4.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (5.0)	30 (5.3)	3 (12.0)	4 (2.3)		2 (1.6)			48 (4.2)
尿中蛋白陽性	10 (5.5)	22 (3.9)	5 (20.0)	1 (0.6)	2 (6.1)	2 (1.6)			42 (3.7)
血中コレステロール増加		24 (4.3)	1 (4.0)	1 (0.6)	2 (6.1)				28 (2.5)
白血球数減少	7 (3.9)	16 (2.9)	1 (4.0)			2 (1.6)	1 (5.6)		27 (2.4)
収縮期血圧上昇	1 (0.6)	20 (3.6)	4 (16.0)	1 (0.6)					26 (2.3)
肝機能検査異常	1 (0.6)	8 (1.4)		9 (5.2)	6 (18.2)	2 (1.6)			26 (2.3)
リンパ球数減少	2 (1.1)	22 (3.9)	1 (4.0)						25 (2.2)
血中尿素増加		23 (4.1)	1 (4.0)						24 (2.1)
拡張期血圧低下	12 (6.6)	8 (1.4)	3 (12.0)						23 (2.0)
血圧上昇		14 (2.5)		5 (2.9)	2 (6.1)				21 (1.9)
血小板数増加	3 (1.7)	16 (2.9)	1 (4.0)						20 (1.8)
拡張期血圧上昇	2 (1.1)	12 (2.1)	3 (12.0)	1 (0.6)					18 (1.6)
体温上昇	1 (0.6)	8 (1.4)	3 (12.0)	2 (1.2)	1 (3.0)	2 (1.6)			17 (1.5)
血中カリウム減少	4 (2.2)	8 (1.4)	2 (8.0)						14 (1.2)
尿中ブドウ糖陽性	2 (1.1)	9 (1.6)			1 (3.0)	1 (0.8)			13 (1.1)
血小板数減少	2 (1.1)	8 (1.4)	1 (4.0)						11 (1.0)
好中球数減少		8 (1.4)	2 (8.0)						10 (0.9)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.6)	8 (1.4)							9 (0.8)
血中クレアチニン増加	2 (1.1)	6 (1.1)	1 (4.0)						9 (0.8)
単球数増加	4 (2.2)	3 (0.5)	2 (8.0)						9 (0.8)
好酸球数増加	2 (1.1)	3 (0.5)	4 (16.0)						9 (0.8)
血圧低下		6 (1.1)		1 (0.6)	1 (3.0)				8 (0.7)
血中ビリルビン増加	1 (0.6)	5 (0.9)		1 (0.6)	1 (3.0)				8 (0.7)
好中球数増加	1 (0.6)	6 (1.1)	1 (4.0)						8 (0.7)
リンパ球数増加	1 (0.6)	6 (1.1)	1 (4.0)						8 (0.7)
細胞マーカー増加		7 (1.2)							7 (0.6)
ヘモグロビン減少	3 (1.7)	2 (0.4)				1 (0.8)			6 (0.5)
リンパ球形態異常	1 (0.6)	4 (0.7)			1 (3.0)				6 (0.5)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	クローン病	関節 リウマチ	ベーチェ ット病 (網膜ぶど う膜炎)	乾癬	強直性 脊椎炎	潰瘍性 大腸炎	ベーチェ ット病 (3病型)	川崎病	全疾患
総症例数	181	561	25	172	33	125	18	16	1131
胸部 X 線異常		6 (1.1)							6 (0.5)
収縮期血圧低下	2 (1.1)	2 (0.4)	1 (4.0)						5 (0.4)
血中カリウム増加	2 (1.1)	2 (0.4)	1 (4.0)						5 (0.4)
血中クレアチンホス ホキナーゼ増加	1 (0.6)	2 (0.4)	2 (8.0)						5 (0.4)
C-反応性蛋白増加		4 (0.7)	1 (4.0)						5 (0.4)
心拍数増加		4 (0.7)							4 (0.4)
血中アルブミン減少	1 (0.6)	2 (0.4)	1 (4.0)						4 (0.4)
後骨髄球数増加	1 (0.6)	3 (0.5)							4 (0.4)
胸部コンピュータ 断層撮影異常	1 (0.6)	2 (0.4)		1 (0.6)					4 (0.4)
血中尿酸増加		4 (0.7)							4 (0.4)
単球数減少		4 (0.7)							4 (0.4)
血中トリグリセリド 増加	2 (1.1)	1 (0.2)							3 (0.3)
血中ブドウ糖増加	1 (0.6)	1 (0.2)	1 (4.0)						3 (0.3)
総蛋白減少	1 (0.6)	2 (0.4)							3 (0.3)
尿中白血球陽性	1 (0.6)	1 (0.2)	1 (4.0)						3 (0.3)
好酸球数減少		3 (0.5)							3 (0.3)
総蛋白増加		3 (0.5)							3 (0.3)
ブドウ球菌検査陽性	2 (1.1)								2 (0.2)
リンパ球百分率減少		2 (0.4)							2 (0.2)
骨髄球数増加	1 (0.6)	1 (0.2)							2 (0.2)
血中クロール減少		1 (0.2)	1 (4.0)						2 (0.2)
血中ナトリウム減少		1 (0.2)	1 (4.0)						2 (0.2)
サイトメガロウイル ス検査陽性						2 (1.6)			2 (0.2)
アミラーゼ増加	1 (0.6)	1 (0.2)							2 (0.2)
血中コレステロール 減少	1 (0.6)	1 (0.2)							2 (0.2)
尿中赤血球陽性	1 (0.6)	1 (0.2)							2 (0.2)
ヘマトクリット減少		1 (0.2)				1 (0.8)			2 (0.2)
カルジオリピン抗体 陽性		1 (0.2)		1 (0.6)					2 (0.2)
眼圧上昇			2 (8.0)						2 (0.2)
PO2 低下		2 (0.4)							2 (0.2)
体重増加		1 (0.2)		1 (0.6)					2 (0.2)
血沈亢進		1 (0.2)	1 (4.0)						2 (0.2)
血中尿素減少	1 (0.6)								1 (0.1)
血中フィブリノゲン 増加		1 (0.2)							1 (0.1)
好塩基球数増加		1 (0.2)							1 (0.1)
体温低下					1 (3.0)				1 (0.1)
赤血球数増加		1 (0.2)							1 (0.1)
インターロイキン 2 受容体増加		1 (0.2)							1 (0.1)
血中免疫グロブリン G 増加	1 (0.6)								1 (0.1)
C 型肝炎ウイルス検 査陽性	1 (0.6)								1 (0.1)
活性化部分トロンボ プラスチン時間延長		1 (0.2)							1 (0.1)
アルブミン・グロブ リン比減少			1 (4.0)						1 (0.1)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	クローン病	関節リウマチ	ベーチェット病 (網膜ぶどう膜炎)	乾癬	強直性脊椎炎	潰瘍性大腸炎	ベーチェット病 (3病型)	川崎病	全疾患
総症例数	181	561	25	172	33	125	18	16	1131
α1 グロブリン増加			1 (4.0)						1 (0.1)
α2 グロブリン増加			1 (4.0)						1 (0.1)
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ 増加		1 (0.2)							1 (0.1)
血中カルシウム減少			1 (4.0)						1 (0.1)
血中尿酸減少			1 (4.0)						1 (0.1)
コンピュータ断層撮 影異常				1 (0.6)					1 (0.1)
心電図 ST 部分上昇			1 (4.0)						1 (0.1)
グリコヘモグロビン 増加		1 (0.2)							1 (0.1)
免疫グロブリン増加			1 (4.0)						1 (0.1)
酸素飽和度低下				1 (0.6)					1 (0.1)
赤血球数減少		1 (0.2)							1 (0.1)
硫酸亜鉛混濁反応増加			1 (4.0)						1 (0.1)
血中リン減少			1 (4.0)						1 (0.1)
血中ビリルビン減少		1 (0.2)							1 (0.1)
インターロイキン濃 度増加				1 (0.6)					1 (0.1)
トレポネーマ検査陽性		1 (0.2)							1 (0.1)
傷害、中毒および処置 合併症	2 (1.1)	1 (0.2)	1 (4.0)		1 (3.0)		1 (5.6)		6 (0.5)
創傷	1 (0.6)				1 (3.0)				2 (0.2)
骨折	1 (0.6)								1 (0.1)
凍瘡		1 (0.2)							1 (0.1)
爪裂離					1 (3.0)				1 (0.1)
眼窩周囲挫傷			1 (4.0)						1 (0.1)
投与に伴う反応							1 (5.6)		1 (0.1)

承認後の製造販売後調査における副作用

項目	関節リウマチ		乾癬 特定使用 成績調査	クローン病			潰瘍性 大腸炎 特定使用 成績調査	ベーチェット病 (網膜ぶどう膜炎) 使用成績調査	強直性 脊椎炎 特定使用 成績調査
	使用成績 調査	特定使用 成績調査 (増量・投与 間隔短縮)		使用成績 調査	特定使用 成績調査 (長期)	特定使用 成績調査 (増量)			
安全性解析対象症例	7522	819	764	2828	653	281	557	656	241
副作用発現例数 (%)	1850(24.59)	83(10.13)	172(22.51)	780(27.58)	93(14.24)	28(9.96)	103(18.49)	212(32.32)	62(25.73)
感染症および寄生虫症	552(7.34)	28(3.42)	40(5.24)	175(6.19)	20(3.06)	7(2.49)	35(6.28)	78(11.89)	16(6.64)
腹壁膿瘍				3(0.11)	1(0.15)				
膿瘍	2(0.03)			1(0.04)					
虫垂炎	1(0.01)			3(0.11)			1(0.18)		
菌血症	2(0.03)		1(0.13)	2(0.07)					
細菌性髄膜炎								1(0.15)	
細気管支炎	2(0.03)								
気管支炎	45(0.60)	2(0.24)	2(0.26)	7(0.25)		1(0.36)	4(0.72)	3(0.46)	
よう				2(0.07)				1(0.15)	
蜂巣炎	20(0.27)	1(0.12)	4(0.52)	3(0.11)	1(0.15)	1(0.36)	1(0.18)	5(0.76)	1(0.41)
眼窩蜂巣炎					1(0.15)				
慢性副鼻腔炎	4(0.05)							1(0.15)	
クロストリジウム・ディ フィシレ大腸炎							1(0.18)		
結膜炎	1(0.01)		1(0.13)					1(0.15)	
クリプトコッカス症	1(0.01)								
膀胱炎	8(0.11)	1(0.12)	1(0.13)	1(0.04)				1(0.15)	2(0.83)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目	関節リウマチ		乾癬 特定使用 成績調査	クローン病			潰瘍性 大腸炎 特定使用 成績調査	ペーチェット病 (網膜ぶどう膜炎) 使用成績調査	強直性 脊椎炎 特定使用 成績調査
	使用成績 調査	特定使用 成績調査 (増量・投与 間隔短縮)		使用成績 調査	特定使用 成績調査 (長期)	特定使用 成績調査 (増量)			
安全性解析対象症例	7522	819	764	2828	653	281	557	656	241
副作用発現例数 (%)	1850(24.59)	83(10.13)	172(22.51)	780(27.58)	93(14.24)	28(9.96)	103(18.49)	212(32.32)	62(25.73)
サイトメガロウイルス 感染	4(0.05)		1(0.13)	2(0.07)			3(0.54)	1(0.15)	
感染性皮膚炎	2(0.03)							2(0.30)	
爪の皮膚糸状菌症	1(0.01)								
感染性下痢				1(0.04)					
播種性結核	3(0.04)			2(0.07)	1(0.15)			1(0.15)	1(0.41)
憩室炎	1(0.01)		1(0.13)						
耳感染	1(0.01)								
ヘルペス性状湿疹				1(0.04)					
蓄膿	1(0.01)								
脳炎	1(0.01)								
精巣上体炎	1(0.01)								
喉頭蓋炎				1(0.04)					
エプスタイン・バーウイ ルス感染		1(0.12)		1(0.04)					
眼感染				1(0.04)					
眼瞼感染	1(0.01)								
毛包炎	2(0.03)		1(0.13)	3(0.11)					
真菌血症	2(0.03)			3(0.11)					
真菌感染	1(0.01)			1(0.04)					
せつ	1(0.01)		1(0.13)	1(0.04)					
胃腸炎	2(0.03)	1(0.12)		1(0.04)				7(1.07)	
大腸菌性胃腸炎	1(0.01)								
ウイルス性胃腸炎	1(0.01)					1(0.36)			
陰部ヘルペス	1(0.01)								
歯肉炎	1(0.01)			1(0.04)				2(0.30)	
B型肝炎	1(0.01)								
単純ヘルペス	12(0.16)		1(0.13)	3(0.11)	1(0.15)			1(0.15)	
単純ヘルペス脳炎	1(0.01)								
ヘルペスウイルス感染	4(0.05)			1(0.04)					
帯状疱疹	82(1.09)	3(0.37)	9(1.18)	22(0.78)	3(0.46)		5(0.90)	6(0.91)	1(0.41)
麦粒腫	2(0.03)							1(0.15)	
膿痂疹	1(0.01)		1(0.13)						
感染	1(0.01)			2(0.07)					
インフルエンザ	6(0.08)			7(0.25)			1(0.18)		
喉頭炎	1(0.01)								
肝膿瘍	1(0.01)								
限局性感染	1(0.01)								
リンパ節結核	1(0.01)								1(0.41)
髄膜炎	1(0.01)			1(0.04)					
細菌性髄膜炎	1(0.01)		1(0.13)						
結核性髄膜炎				1(0.04)					
ウイルス性髄膜炎	1(0.01)								
ヘルペス性髄膜炎	1(0.01)								
上咽頭炎	32(0.43)	7(0.85)	2(0.26)	14(0.50)	1(0.15)	1(0.36)	2(0.36)	10(1.52)	4(1.66)
食道カンジダ症	1(0.01)			3(0.11)			1(0.18)		
口腔カンジダ症			1(0.13)		1(0.15)				
骨髄炎	4(0.05)								
中耳炎	2(0.03)		1(0.13)	1(0.04)				1(0.15)	
急性中耳炎	1(0.01)								
慢性中耳炎	1(0.01)								
爪囲炎	2(0.03)							1(0.15)	
耳下腺炎	5(0.07)			3(0.11)				1(0.15)	
歯周炎				1(0.04)				1(0.15)	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目	関節リウマチ		乾癬 特定使用 成績調査	クローン病			潰瘍性 大腸炎 特定使用 成績調査	ペーチェット病 (網膜ぶどう膜炎) 使用成績調査	強直性 脊椎炎 特定使用 成績調査
	使用成績 調査	特定使用 成績調査 (増量・投与 間隔短縮)		使用成績 調査	特定使用 成績調査 (長期)	特定使用 成績調査 (増量)			
安全性解析対象症例	7522	819	764	2828	653	281	557	656	241
副作用発現例数 (%)	1850(24.59)	83(10.13)	172(22.51)	780(27.58)	93(14.24)	28(9.96)	103(18.49)	212(32.32)	62(25.73)
腹膜炎	1(0.01)			6(0.21)	1(0.15)				
咽頭炎	14(0.19)	1(0.12)	1(0.13)	7(0.25)			4(0.72)	5(0.76)	
肺炎	127(1.69)	3(0.37)	4(0.52)	17(0.60)	3(0.46)	1(0.36)	6(1.08)	6(0.91)	1(0.41)
誤嚥性肺炎	1(0.01)								
クラミジア性肺炎	1(0.01)								
レジオネラ菌性肺炎			1(0.13)						
肺炎球菌性肺炎	1(0.01)								
シュードモナス性肺炎				1(0.04)					
ウイルス性肺炎				1(0.04)					
術後創感染	1(0.01)								
偽膜性大腸炎	1(0.01)								
肺結核	6(0.08)	1(0.12)		2(0.07)	1(0.15)				
膿疱			1(0.13)						
腎盂炎	2(0.03)								1(0.41)
腎盂腎炎	6(0.08)			1(0.04)					1(0.41)
急性腎盂腎炎	3(0.04)	1(0.12)						1(0.15)	
膿疱性皮疹	1(0.01)								1(0.41)
後腹膜膿瘍	1(0.01)			1(0.04)					
鼻炎	1(0.01)			1(0.04)	1(0.15)				
猩紅熱				1(0.04)					
敗血症	12(0.16)			16(0.57)			1(0.18)		
敗血症性ショック		1(0.12)		1(0.04)				2(0.30)	
唾液腺炎	1(0.01)								
副鼻腔炎	6(0.08)		1(0.13)	1(0.04)				5(0.76)	
皮膚感染	1(0.01)								
皮下組織膿瘍	2(0.03)			1(0.04)					
白色癬	3(0.04)								
足部白癬			2(0.26)						
扁桃炎	2(0.03)			2(0.07)	2(0.31)			5(0.76)	1(0.41)
結核	5(0.07)			1(0.04)					
胸腔内リンパ節結核								1(0.15)	
結核性胸膜炎	6(0.08)								
尿路感染	8(0.11)	2(0.24)	1(0.13)	3(0.11)				3(0.46)	
水痘	1(0.01)			2(0.07)					
ウイルス感染	1(0.01)			1(0.04)					
ウイルス性発疹								1(0.15)	
外陰部腔カンジダ症	1(0.01)								
外陰炎	1(0.01)								
創傷感染	1(0.01)								
肛門膿瘍				6(0.21)					
直腸膿瘍				1(0.04)					
サイトメガロウイルス性腸炎	1(0.01)						1(0.18)		
四肢膿瘍	3(0.04)	1(0.12)							
ヘルペス性食道炎				2(0.07)					
歯肉膿瘍	1(0.01)								
カンジダ性肺炎				1(0.04)					
カンジダ性敗血症				2(0.07)					
細菌性関節炎	3(0.04)								
結核性腹膜炎	4(0.05)								
皮膚カンジダ	1(0.01)								
クロストリジウム・デ ィンシレ感染							1(0.18)		
腰筋膿瘍				1(0.04)					

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目	関節リウマチ		乾癬 特定使用 成績調査	クローン病			潰瘍性 大腸炎 特定使用 成績調査	ペーチェット病 (網膜ぶどう膜炎) 使用成績調査	強直性 脊椎炎 特定使用 成績調査
	使用成績 調査	特定使用 成績調査 (増量・投与 間隔短縮)		使用成績 調査	特定使用 成績調査 (長期)	特定使用 成績調査 (増量)			
安全性解析対象症例	7522	819	764	2828	653	281	557	656	241
副作用発現例数 (%)	1850(24.59)	83(10.13)	172(22.51)	780(27.58)	93(14.24)	28(9.96)	103(18.49)	212(32.32)	62(25.73)
腹部感染						1(0.36)			
ブドウ球菌感染				1(0.04)					
サイトメガロウイルス感 染再燃							1(0.18)		
マイコバクテリウム・ア ピウムコンプレックス 感染	1(0.01)								
B型肝炎再活性化	1(0.01)								
感染性腸炎	2(0.03)			5(0.18)	1(0.15)		1(0.18)	2(0.30)	
急性B型肝炎				1(0.04)					
白癬感染	2(0.03)								
腹部膿瘍	1(0.01)			4(0.14)	1(0.15)				
細菌感染	1(0.01)			1(0.04)					
細菌性肺炎	14(0.19)	1(0.12)	3(0.39)	2(0.07)				1(0.15)	
感染性関節炎	5(0.07)								
咽喉頭炎	1(0.01)							1(0.15)	
マイコプラズマ感染					1(0.15)				
真菌性肺炎	5(0.07)			1(0.04)					
非定型マイコバクテリア 感染	8(0.11)								
ウイルス性腸炎	1(0.01)								
化膿	5(0.07)						1(0.18)		
気道感染									1(0.41)
医療機器関連感染				2(0.07)		1(0.36)			
細菌性膀胱炎							1(0.18)		
細菌性扁桃炎	1(0.01)			1(0.04)		1(0.36)			
口腔ヘルペス	9(0.12)	1(0.12)	1(0.13)	2(0.07)			2(0.36)	3(0.46)	2(0.83)
処置後感染								1(0.15)	
クリプトコッカス性肺炎	6(0.08)		1(0.13)						
感染性皮膚嚢腫	1(0.01)							1(0.15)	
感染性胸水	1(0.01)								
ニューモシスチス・イロ ペチイ肺炎	35(0.47)		2(0.26)	1(0.04)			2(0.36)	1(0.15)	
ニューモシスチス・イロ ペチイ感染	1(0.01)								
眼部単純ヘルペス				1(0.04)					
カンジダ感染	1(0.01)			2(0.07)					
血管デバイス感染				1(0.04)					
良性、悪性および詳細不明 の新生物（嚢胞およびポリ ーブを含む）	11(0.15)	3(0.37)	6(0.79)	2(0.07)	1(0.15)		1(0.18)	3(0.46)	
膀胱癌			1(0.13)						
乳癌	2(0.03)			1(0.04)					
結腸癌			1(0.13)						
再発結腸癌	1(0.01)								
びまん性大細胞型B細胞 性リンパ腫	1(0.01)								
胃癌		1(0.12)	1(0.13)						
リンパ腫	4(0.05)	1(0.12)							
脾癌			1(0.13)						
甲状腺乳頭癌								1(0.15)	
化膿性肉芽腫			1(0.13)						
直腸癌					1(0.15)				
皮膚乳頭腫			1(0.13)					1(0.15)	
子宮癌							1(0.18)		
卵巣漿液性嚢胞腺癌	1(0.01)								

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目	関節リウマチ		乾癬 特定使用 成績調査	クローン病			潰瘍性 大腸炎 特定使用 成績調査	ペーチェット病 (網膜ぶどう膜炎) 使用成績調査	強直性 脊椎炎 特定使用 成績調査
	使用成績 調査	特定使用 成績調査 (増量・投与 間隔短縮)		使用成績 調査	特定使用 成績調査 (長期)	特定使用 成績調査 (増量)			
安全性解析対象症例	7522	819	764	2828	653	281	557	656	241
副作用発現例数 (%)	1850(24.59)	83(10.13)	172(22.51)	780(27.58)	93(14.24)	28(9.96)	103(18.49)	212(32.32)	62(25.73)
卵巣顆粒卵胞膜細胞腫	1(0.01)								
肺の悪性新生物	1(0.01)	1(0.12)						1(0.15)	
腹膜の悪性新生物	1(0.01)								
肛門癌				1(0.04)					
卵巣新生物	1(0.01)								
血液およびリンパ系障害	9(0.12)		2(0.26)	32(1.13)	2(0.31)		1(0.18)	1(0.15)	
無顆粒球症				1(0.04)					
貧血	1(0.01)		1(0.13)	13(0.46)			1(0.18)		
播種性血管内凝固				1(0.04)					
溶血性貧血	1(0.01)								
鉄欠乏性貧血				2(0.07)	1(0.15)			1(0.15)	
白血球減少症				4(0.14)					
リンパ節炎	1(0.01)		1(0.13)	1(0.04)					
リンパ節症	3(0.04)								
好中球減少症				8(0.28)					
汎血球減少症	3(0.04)			2(0.07)					
血小板減少症				1(0.04)	1(0.15)				
血小板減少性紫斑病				1(0.04)					
免疫系障害	12(0.16)		3(0.39)	25(0.88)	1(0.15)	1(0.36)	2(0.36)	3(0.46)	1(0.41)
アナフィラキシー反応	2(0.03)			1(0.04)				1(0.15)	
アナフィラキシーショック	1(0.01)			1(0.04)		1(0.36)			1(0.41)
アナフィラキシー様反応	8(0.11)		1(0.13)	17(0.60)					
過敏症				1(0.04)					
4型過敏症	1(0.01)		1(0.13)	5(0.18)	1(0.15)		2(0.36)	2(0.30)	
血球貪食性リンパ組織球症			1(0.13)	1(0.04)					
内分泌障害	1(0.01)								
亜急性甲状腺炎	1(0.01)								
代謝および栄養障害	14(0.19)		1(0.13)	7(0.25)	1(0.15)		1(0.18)	2(0.30)	
脱水	1(0.01)			1(0.04)					
高クロール血症	1(0.01)								
高コレステロール血症	2(0.03)				1(0.15)			1(0.15)	
高トリグリセリド血症									
低血糖	1(0.01)								
低カリウム血症				1(0.04)					
低蛋白血症	1(0.01)								
代謝性アシドーシス				1(0.04)					
肥満	1(0.01)								
食欲減退	7(0.09)			4(0.14)				1(0.15)	
高脂血症			1(0.13)				1(0.18)		
精神障害	3(0.04)		1(0.13)	10(0.35)					
不安				2(0.07)					
錯乱状態	1(0.01)								
うつ病				6(0.21)					
不快気分	1(0.01)		1(0.13)	1(0.04)					
気分変化				1(0.04)					
自殺企図				1(0.04)					
抑うつ症状	1(0.01)								
神経系障害	242(3.22)	1(0.12)	14(1.83)	112(3.96)	6(0.92)	2(0.71)	6(1.08)	9(1.37)	4(1.66)
脱髄	3(0.04)							1(0.15)	
意識レベルの低下				1(0.04)					
浮動性めまい	50(0.66)	1(0.12)	3(0.39)	12(0.42)	1(0.15)			1(0.15)	1(0.41)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目	関節リウマチ		乾癬 特定使用 成績調査	クローン病			潰瘍性 大腸炎 特定使用 成績調査	ペーチェット病 (網膜ぶどう膜炎) 使用成績調査	強直性 脊椎炎 特定使用 成績調査
	使用成績 調査	特定使用 成績調査 (増量・投与 間隔短縮)		使用成績 調査	特定使用 成績調査 (長期)	特定使用 成績調査 (増量)			
安全性解析対象症例	7522	819	764	2828	653	281	557	656	241
副作用発現例数 (%)	1850(24.59)	83(10.13)	172(22.51)	780(27.58)	93(14.24)	28(9.96)	103(18.49)	212(32.32)	62(25.73)
体位性めまい	2(0.03)								
構語障害				1(0.04)					
味覚不全	2(0.03)			3(0.11)					
てんかん				1(0.04)					
頭部不快感	2(0.03)								
頭痛	187(2.49)		8(1.05)	77(2.72)	5(0.77)	1(0.36)	2(0.36)	5(0.76)	2(0.83)
感覚鈍麻	10(0.13)		2(0.26)	11(0.39)		1(0.36)			2(0.83)
多発性単ニューロパチー							1(0.18)	1(0.15)	
神経系障害				1(0.04)					
末梢性ニューロパチー	1(0.01)			1(0.04)			2(0.36)		
錯感覚				2(0.07)	1(0.15)				
嗅覚錯誤	1(0.01)								
痙攣発作	1(0.01)								
傾眠	4(0.05)			5(0.18)					
昏迷				1(0.04)					
緊張性頭痛			2(0.26)						
振戦	1(0.01)			1(0.04)					
味覚障害				1(0.04)			1(0.18)	1(0.15)	
眼障害	7(0.09)			11(0.39)			1(0.18)	6(0.91)	
眼の異常感				1(0.04)					
眼瞼炎								1(0.15)	
眼瞼痙攣				1(0.04)					
白内障								1(0.15)	
霰粒腫								1(0.15)	
結膜出血	1(0.01)								
眼痛				2(0.07)				1(0.15)	
眼瞼浮腫	1(0.01)								
緑内障								1(0.15)	
眼充血	2(0.03)			2(0.07)					
眼筋麻痺				1(0.04)					
眼窩周囲浮腫				1(0.04)					
羞明	1(0.01)								
網膜変性							1(0.18)		
強膜炎								1(0.15)	
視力低下	1(0.01)			1(0.04)					
視野欠損				1(0.04)					
視力障害	1(0.01)			2(0.07)					
耳および迷路障害	6(0.08)		1(0.13)	2(0.07)					
難聴	1(0.01)								
感音性難聴	1(0.01)			1(0.04)					
耳鳴	1(0.01)								
耳不快感	1(0.01)			1(0.04)					
耳そう痒症	1(0.01)								
突発性難聴	1(0.01)								
外耳の炎症			1(0.13)						
心臓障害	34(0.45)	2(0.24)	1(0.13)	17(0.60)	1(0.15)			3(0.46)	
狭心症								1(0.15)	
心房細動	2(0.03)								
徐脈	2(0.03)			6(0.21)				1(0.15)	
心不全	1(0.01)				1(0.15)				
心拡大	1(0.01)								
好酸球性心筋炎				1(0.04)					
左室不全				1(0.04)					

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目	関節リウマチ		乾癬 特定使用 成績調査	クローン病			潰瘍性 大腸炎 特定使用 成績調査	ペーチェット病 (網膜ぶどう膜炎) 使用成績調査	強直性 脊椎炎 特定使用 成績調査
	使用成績 調査	特定使用 成績調査 (増量・投与 間隔短縮)		使用成績 調査	特定使用 成績調査 (長期)	特定使用 成績調査 (増量)			
安全性解析対象症例	7522	819	764	2828	653	281	557	656	241
副作用発現例数 (%)	1850(24.59)	83(10.13)	172(22.51)	780(27.58)	93(14.24)	28(9.96)	103(18.49)	212(32.32)	62(25.73)
動悸	12(0.16)	2(0.24)	1(0.13)	7(0.25)				1(0.15)	
心嚢液貯留	2(0.03)								
上室性期外収縮	1(0.01)								
頻脈	9(0.12)			3(0.11)					
心室性期外収縮	5(0.07)								
血管障害	157(2.09)	1(0.12)	2(0.26)	46(1.63)	2(0.31)				1(0.41)
動脈炎	1(0.01)								
潮紅	26(0.35)		1(0.13)	30(1.06)	2(0.31)				
高血圧	7(0.09)	1(0.12)							
低血圧	1(0.01)			3(0.11)					
末梢冷感				2(0.07)					
静脈炎	1(0.01)								
ショック				1(0.04)					
ショック症状				1(0.04)					
血栓性静脈炎	1(0.01)								
血管痛	1(0.01)								1(0.41)
血管炎	2(0.03)								
ほてり	126(1.68)		1(0.13)	13(0.46)					
呼吸器、胸郭および縦隔障害	185(2.46)	9(1.10)	12(1.57)	78(2.76)	8(1.23)	2(0.71)	10(1.80)	29(4.42)	2(0.83)
急性呼吸窮迫症候群				1(0.04)					
喘息	2(0.03)		1(0.13)					1(0.15)	
気管支拡張症	1(0.01)								
息詰まり感				1(0.04)					
咳嗽	27(0.36)	2(0.24)	1(0.13)	9(0.32)	1(0.15)		2(0.36)	3(0.46)	
発声障害	1(0.01)			1(0.04)					
呼吸困難	26(0.35)		2(0.26)	43(1.52)	5(0.77)			3(0.46)	1(0.41)
好酸球性肺炎	1(0.01)								
鼻出血	2(0.03)								
喀血	3(0.04)								
低酸素症	3(0.04)								
間質性肺炎患	34(0.45)	1(0.12)	1(0.13)	3(0.11)		1(0.36)	2(0.36)	3(0.46)	
喉頭浮腫	1(0.01)								
喉頭痛	1(0.01)								
肺障害	1(0.01)								
胸水	7(0.09)		1(0.13)						
胸膜炎	9(0.12)		2(0.26)	1(0.04)					
肺臓炎			1(0.13)						
湿性咳嗽	8(0.11)		1(0.13)	1(0.04)					
肺胞出血				1(0.04)					
肺線維症	2(0.03)								
呼吸異常	1(0.01)								
鼻漏	4(0.05)	1(0.12)		5(0.18)					
喀痰増加	1(0.01)			1(0.04)					
頻呼吸				1(0.04)					
咽喉絞扼感	1(0.01)								
上気道の炎症	40(0.53)	6(0.73)	1(0.13)	6(0.21)	1(0.15)		5(0.90)	21(3.20)	1(0.41)
気管狭窄				1(0.04)					
喉頭不快感	1(0.01)			1(0.04)					
肺硬結	1(0.01)								
痰貯留	2(0.03)								
器質化肺炎	2(0.03)					1(0.36)			
口腔咽喉不快感	8(0.11)			1(0.04)					
口腔咽喉痛	8(0.11)			8(0.28)	1(0.15)		1(0.18)		

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目	関節リウマチ		乾癬 特定使用 成績調査	クローン病			潰瘍性 大腸炎 特定使用 成績調査	ペーチェット病 (網膜ぶどう膜炎) 使用成績調査	強直性 脊椎炎 特定使用 成績調査
	使用成績 調査	特定使用 成績調査 (増量・投与 間隔短縮)		使用成績 調査	特定使用 成績調査 (長期)	特定使用 成績調査 (増量)			
安全性解析対象症例	7522	819	764	2828	653	281	557	656	241
副作用発現例数 (%)	1850(24.59)	83(10.13)	172(22.51)	780(27.58)	93(14.24)	28(9.96)	103(18.49)	212(32.32)	62(25.73)
鼻そう痒症				1(0.04)					
肺陰影			1(0.13)						
過敏性肺臓炎	2(0.03)								
胃腸障害	151(2.01)	1(0.12)	13(1.70)	165(5.83)	16(2.45)	2(0.71)	3(0.54)	12(1.83)	3(1.24)
腹部不快感	3(0.04)								
腹部膨満				4(0.14)	1(0.15)				
腹痛	8(0.11)		1(0.13)	31(1.10)	2(0.31)			4(0.61)	
下腹部痛				1(0.04)					
上腹部痛	4(0.05)								
痔瘻	1(0.01)			1(0.04)					
肛門狭窄				1(0.04)					
肛門潰瘍				1(0.04)					
口角口唇炎	1(0.01)								
腹水	1(0.01)								
口唇炎	1(0.01)								
慢性胃炎								1(0.15)	
大腸炎				1(0.04)					
虚血性大腸炎	1(0.01)								
潰瘍性大腸炎							1(0.18)		
便秘			1(0.13)	1(0.04)	1(0.15)				
齲歯				1(0.04)					
下痢	21(0.28)		4(0.52)	10(0.35)				1(0.15)	
口内乾燥	1(0.01)								
消化不良	2(0.03)								
腸炎	7(0.09)		1(0.13)	1(0.04)				2(0.30)	
鼓腸				1(0.04)					
胃炎	1(0.01)								
消化管穿孔					2(0.31)				
歯肉腫脹	1(0.01)								
舌痛	1(0.01)								
血便排泄				1(0.04)					
回腸穿孔				2(0.07)					
イレウス				13(0.46)	1(0.15)				
腸閉塞				36(1.27)	3(0.46)	1(0.36)			
腸管穿孔				6(0.21)	1(0.15)				
腸管狭窄				10(0.35)					
大腸潰瘍	1(0.01)								
口唇浮腫	1(0.01)								
口唇腫脹	1(0.01)								
メレナ				4(0.14)					
口腔内潰瘍形成				3(0.11)					
悪心	77(1.02)	1(0.12)	4(0.52)	32(1.13)	3(0.46)		2(0.36)	5(0.76)	3(1.24)
胃閉塞				1(0.04)					
嚥下痛				1(0.04)					
食道痛	1(0.01)								
腭炎			1(0.13)		1(0.15)				
急性腭炎			1(0.13)						
直腸狭窄				2(0.07)					
レッチング				2(0.07)					
唾液腺痛	1(0.01)								
口内炎	10(0.13)		1(0.13)	3(0.11)					
嘔吐	28(0.37)			13(0.46)			1(0.18)	1(0.15)	
亜イレウス				6(0.21)	2(0.31)				

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目	関節リウマチ		乾癬 特定使用 成績調査	クローン病			潰瘍性 大腸炎 特定使用 成績調査	ペーチェット病 (網膜ぶどう膜炎) 使用成績調査	強直性 脊椎炎 特定使用 成績調査
	使用成績 調査	特定使用 成績調査 (増量・投与 間隔短縮)		使用成績 調査	特定使用 成績調査 (長期)	特定使用 成績調査 (増量)			
安全性解析対象症例	7522	819	764	2828	653	281	557	656	241
副作用発現例数 (%)	1850(24.59)	83(10.13)	172(22.51)	780(27.58)	93(14.24)	28(9.96)	103(18.49)	212(32.32)	62(25.73)
蕁麻疹	106(1.41)	3(0.37)	7(0.92)	21(0.74)	4(0.61)	1(0.36)	1(0.18)	19(2.90)	4(1.66)
丘疹状蕁麻疹	1(0.01)								
血管炎性皮疹	1(0.01)			1(0.04)					
掌蹼膿疱症			3(0.39)		1(0.15)			2(0.30)	
乾癬様皮膚炎			1(0.13)	2(0.07)		1(0.36)		2(0.30)	
皮膚腫瘍	1(0.01)								
筋骨格系および結合組織 障害	44(0.58)		17(2.23)	56(1.98)	8(1.23)	2(0.71)	7(1.26)	8(1.22)	1(0.41)
関節痛	19(0.25)		13(1.70)	18(0.64)	3(0.46)	1(0.36)	5(0.90)	3(0.46)	
関節炎	3(0.04)		1(0.13)		2(0.31)			1(0.15)	
背部痛	6(0.08)			8(0.28)					
骨痛				3(0.11)					
滑液包炎			1(0.13)						
瘻孔				3(0.11)					
側腹部痛	1(0.01)								
単径部痛	1(0.01)								
関節腫脹	2(0.03)								1(0.41)
筋痙縮				1(0.04)					
筋力低下				2(0.07)					
筋肉痛	10(0.13)		3(0.39)	23(0.81)	1(0.15)	1(0.36)	1(0.18)	3(0.46)	
筋炎				1(0.04)				1(0.15)	
四肢痛	1(0.01)								
多発性関節炎				1(0.04)					
多発性筋炎	1(0.01)								
横紋筋融解症				1(0.04)					
全身性エリテマトーデス	1(0.01)				1(0.15)				
リウマトイド結節	1(0.01)								
ループス様症候群				1(0.04)	1(0.15)		2(0.36)		
筋骨格系胸痛	2(0.03)								
筋骨格硬直	1(0.01)			1(0.04)					
筋骨格不快感				1(0.04)					
脊椎炎				1(0.04)					
腎および尿路障害	11(0.15)			3(0.11)					
排尿困難				1(0.04)					
血尿	3(0.04)			1(0.04)					
ネフローゼ症候群	1(0.01)								
夜間頻尿	1(0.01)								
頻尿	1(0.01)								
蛋白尿	2(0.03)								
尿閉	1(0.01)								
排尿回数減少	1(0.01)								
腎機能障害	1(0.01)								
急性腎障害	1(0.01)								
尿管結石症				1(0.04)					
生殖系および乳房障害	2(0.03)		1(0.13)	2(0.07)					
月経遅延				1(0.04)					
不規則月経			1(0.13)						
陰部そう痒症				1(0.04)					
乳房障害	2(0.03)								
一般・全身障害および投与 部位の状態	372(4.95)	2(0.24)	30(3.93)	166(5.87)	7(1.07)	3(1.07)	5(0.90)	31(4.73)	2(0.83)
適用部位紅斑				1(0.04)					
無力症				4(0.14)			1(0.18)		

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目	関節リウマチ		乾癬 特定使用 成績調査	クローン病			潰瘍性 大腸炎 特定使用 成績調査	ベーチェット病 (網膜ぶどう膜炎) 使用成績調査	強直性 脊椎炎 特定使用 成績調査
	使用成績 調査	特定使用 成績調査 (増量・投与 間隔短縮)		使用成績 調査	特定使用 成績調査 (長期)	特定使用 成績調査 (増量)			
安全性解析対象症例	7522	819	764	2828	653	281	557	656	241
副作用発現例数 (%)	1850(24.59)	83(10.13)	172(22.51)	780(27.58)	93(14.24)	28(9.96)	103(18.49)	212(32.32)	62(25.73)
胸部不快感	13(0.17)		2(0.26)	16(0.57)	1(0.15)				
胸痛	7(0.09)	1(0.12)	1(0.13)	3(0.11)			1(0.18)	2(0.30)	1(0.41)
悪寒	26(0.35)			7(0.25)	2(0.31)				
死亡							1(0.18)		
顔面浮腫	11(0.15)			3(0.11)		1(0.36)		2(0.30)	
疲労	16(0.21)			1(0.04)					
異常感	2(0.03)	1(0.12)		9(0.32)					
冷感	3(0.04)								
熱感	12(0.16)			7(0.25)					
全身性浮腫				2(0.07)				1(0.15)	
肉芽腫				2(0.07)					
高体温症	1(0.01)			1(0.04)					
注射部位紅斑	2(0.03)								
注射部位硬結	1(0.01)								
注射部位疼痛	3(0.04)								
注射部位反応				1(0.04)					
倦怠感	36(0.48)		7(0.92)	29(1.03)	2(0.31)		1(0.18)	1(0.15)	
腫瘍				1(0.04)					
浮腫	10(0.13)		2(0.26)	4(0.14)		1(0.36)		1(0.15)	
末梢性浮腫	8(0.11)			5(0.18)				2(0.30)	
疼痛	1(0.01)								
発熱	272(3.62)		19(2.49)	99(3.50)	4(0.61)	1(0.36)	2(0.36)	23(3.51)	1(0.41)
腫脹	1(0.01)			1(0.04)					
顔面腫脹	1(0.01)		1(0.13)						
口渇	3(0.04)								
注入部位紅斑	1(0.01)								
末梢腫脹	2(0.03)			1(0.04)					
注入部位そう痒感	1(0.01)								
硬結				1(0.04)					
炎症					1(0.15)				
異物感	1(0.01)			1(0.04)					
注射部位知覚低下								1(0.15)	
臨床検査	290(3.86)	7(0.85)	26(3.40)	131(4.63)	9(1.38)	2(0.71)	5(0.90)	30(4.57)	10(4.15)
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	63(0.84)	1(0.12)	2(0.26)	10(0.35)				3(0.46)	3(1.24)
アミラーゼ増加				1(0.04)					
抗核抗体	1(0.01)								
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	58(0.77)	1(0.12)	2(0.26)	7(0.25)				2(0.30)	1(0.41)
血中ビリルビン増加	1(0.01)								1(0.41)
血中コレステロール増加	2(0.03)								
血中クレアチンホスホキ ナーゼ増加	4(0.05)			13(0.46)	1(0.15)				
血中クレアチニン増加	2(0.03)		1(0.13)						
血中ブドウ糖減少				1(0.04)					
血中免疫グロブリンG 減少			1(0.13)						
血中乳酸脱水素酵素増加	6(0.08)			2(0.07)					
血圧低下	65(0.86)		1(0.13)	26(0.92)				5(0.76)	
血圧上昇	60(0.80)	2(0.24)						1(0.15)	
血中ナトリウム増加	1(0.01)								
血中トリグリセリド増加	1(0.01)								
血中尿素増加	2(0.03)								
体温低下	1(0.01)								

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目	関節リウマチ		乾癬 特定使用 成績調査	クローン病			潰瘍性 大腸炎 特定使用 成績調査	ペーチェット病 (網膜ぶどう膜炎) 使用成績調査	強直性 脊椎炎 特定使用 成績調査
	使用成績 調査	特定使用 成績調査 (増量・投与 間隔短縮)		使用成績 調査	特定使用 成績調査 (長期)	特定使用 成績調査 (増量)			
安全性解析対象症例	7522	819	764	2828	653	281	557	656	241
副作用発現例数 (%)	1850(24.59)	83(10.13)	172(22.51)	780(27.58)	93(14.24)	28(9.96)	103(18.49)	212(32.32)	62(25.73)
体温上昇	2(0.03)								
C-反応性蛋白増加	7(0.09)		2(0.26)		1(0.15)			1(0.15)	
心胸郭比増加			1(0.13)						
胸部X線異常	3(0.04)		1(0.13)	1(0.04)				1(0.15)	
コンピュータ断層撮影 異常			1(0.13)						
好酸球数増加	1(0.01)								
γ-グルタミルトランスフ ェラーゼ増加	1(0.01)		1(0.13)	1(0.04)					
尿中ブドウ糖				1(0.04)					
尿中ブドウ糖陽性	2(0.03)								
心拍数増加	1(0.01)			1(0.04)					
眼圧上昇	1(0.01)								
肝機能検査異常	1(0.01)		1(0.13)	1(0.04)					
リンパ球数減少					1(0.15)			2(0.30)	
リンパ球数増加								3(0.46)	1(0.41)
好中球数減少				1(0.04)					
酸素飽和度低下	1(0.01)			1(0.04)					
血小板数減少	9(0.12)		3(0.39)	5(0.18)	1(0.15)			1(0.15)	
尿蛋白				1(0.04)					
体重減少			1(0.13)						
白血球数減少	25(0.33)	3(0.37)	3(0.39)	63(2.23)	2(0.31)		3(0.54)	6(0.91)	2(0.83)
白血球数増加	6(0.08)		1(0.13)	2(0.07)	2(0.31)	1(0.36)		6(0.91)	
硫酸亜鉛混濁反応増加								1(0.15)	
駆出率減少	1(0.01)								
血小板数増加					1(0.15)				
サイトメガロウイルス検 査陽性							1(0.18)		
血中β-D-グルカン増加	20(0.27)		1(0.13)					2(0.30)	
好中球百分率減少				1(0.04)					
リンパ球百分率増加				1(0.04)					
尿潜血陽性	1(0.01)							1(0.15)	
尿中蛋白陽性				2(0.07)					
トランスアミナーゼ上昇	2(0.03)								
胸部コンピュータ断層撮 影異常			2(0.26)						
血中アルカリホスファタ ーゼ増加				1(0.04)					
B型肝炎DNA測定陽性				1(0.04)					
抗核抗体陽性	1(0.01)		1(0.13)	8(0.28)			1(0.18)	1(0.15)	
肝酵素上昇	5(0.07)		2(0.26)						2(0.83)
DNA抗体陽性	12(0.16)			5(0.18)				3(0.46)	1(0.41)
DNA抗体	1(0.01)		1(0.13)	1(0.04)					
リンパ球形態異常				1(0.04)					
肝酵素異常	1(0.01)								1(0.41)
KL-6増加	2(0.03)	1(0.12)	3(0.39)				1(0.18)		
抗核抗体増加	2(0.03)		1(0.13)		1(0.15)	1(0.36)			
ブドウ球菌検査陽性	1(0.01)								
肝機能検査値上昇				1(0.04)					
傷害、中毒および処置合併症 挫傷	15(0.20)	17(2.08)	30(3.93)	24(0.85)	17(2.60)	7(2.49)	35(6.28)	19(2.90)	8(3.32)
注入に伴う反応	15(0.20)	17(2.08)	30(3.93)	24(0.85)	16(2.45)	7(2.49)	35(6.28)	19(2.90)	8(3.32)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

海外臨床試験における副作用

	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	全疾患
総症例数	1224	2363	1564	275	553	5979
副作用発現例数	684 (55.9)	1205 (51.0)	834 (53.3)	233 (84.7)	270 (48.8)	3226 (54.0)
感染症および寄生虫症	239 (19.5)	636 (26.9)	311 (19.9)	181 (65.8)	103 (18.6)	1470 (24.6)
上気道感染	71 (5.8)	194 (8.2)	120 (7.7)	111 (40.4)	30 (5.4)	526 (8.8)
咽頭炎	72 (5.9)	74 (3.1)	53 (3.4)	43 (15.6)	18 (3.3)	260 (4.3)
副鼻腔炎	29 (2.4)	82 (3.5)	45 (2.9)	18 (6.5)	11 (2.0)	185 (3.1)
気管支炎	17 (1.4)	84 (3.6)	21 (1.3)	20 (7.3)	7 (1.3)	149 (2.5)
鼻炎	23 (1.9)	55 (2.3)	21 (1.3)	38 (13.8)	9 (1.6)	146 (2.4)
インフルエンザ	13 (1.1)	31 (1.3)	22 (1.4)	19 (6.9)	10 (1.8)	95 (1.6)
肺炎	11 (0.9)	52 (2.2)	13 (0.8)	3 (1.1)	7 (1.3)	86 (1.4)
膿瘍	25 (2.0)	29 (1.2)	14 (0.9)	13 (4.7)	4 (0.7)	85 (1.4)
単純ヘルペス	7 (0.6)	29 (1.2)	19 (1.2)	22 (8.0)	3 (0.5)	80 (1.3)
尿路感染	9 (0.7)	43 (1.8)	9 (0.6)	5 (1.8)	5 (0.9)	71 (1.2)
カンジダ感染	20 (1.6)	25 (1.1)	5 (0.3)	10 (3.6)	5 (0.9)	65 (1.1)
皮膚真菌感染	11 (0.9)	18 (0.8)	4 (0.3)	13 (4.7)	2 (0.4)	48 (0.8)
結膜炎	12 (1.0)	16 (0.7)	5 (0.3)	8 (2.9)	3 (0.5)	44 (0.7)
帯状疱疹	11 (0.9)	18 (0.8)	7 (0.4)	2 (0.7)	6 (1.1)	44 (0.7)
蜂巣炎	4 (0.3)	27 (1.1)	4 (0.3)	4 (1.5)	3 (0.5)	42 (0.7)
毛包炎	6 (0.5)	8 (0.3)	12 (0.8)	4 (1.5)	3 (0.5)	33 (0.6)
細菌感染	10 (0.8)	11 (0.5)	8 (0.5)	3 (1.1)	1 (0.2)	33 (0.6)
感染	2 (0.2)	17 (0.7)	6 (0.4)	6 (2.2)	2 (0.4)	33 (0.6)
胃腸炎	7 (0.6)	10 (0.4)	6 (0.4)	6 (2.2)	3 (0.5)	32 (0.5)
膀胱炎	1 (0.1)	7 (0.3)	5 (0.3)	5 (1.8)	4 (0.7)	22 (0.4)
せつ	3 (0.2)	7 (0.3)	4 (0.3)	7 (2.5)	1 (0.2)	22 (0.4)
ウイルス感染	9 (0.7)	7 (0.3)	4 (0.3)	1 (0.4)		21 (0.4)
中耳炎	1 (0.1)	12 (0.5)	3 (0.2)	3 (1.1)	1 (0.2)	20 (0.3)
耳感染	7 (0.6)	8 (0.3)	3 (0.2)	2 (0.7)		20 (0.3)
気道感染	4 (0.3)	12 (0.5)		1 (0.4)	1 (0.2)	18 (0.3)
腔感染	3 (0.2)	8 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.4)	3 (0.5)	18 (0.3)
結核	1 (0.1)	13 (0.6)	2 (0.1)		1 (0.2)	17 (0.3)
真菌感染	4 (0.3)	3 (0.1)	1 (0.1)	4 (1.5)	2 (0.4)	14 (0.2)
爪真菌症	1 (0.1)	4 (0.2)	2 (0.1)	6 (2.2)	1 (0.2)	14 (0.2)
喉頭炎	2 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.1)	8 (2.9)		13 (0.2)
敗血症	2 (0.2)	9 (0.4)	1 (0.1)		1 (0.2)	13 (0.2)
歯肉炎	2 (0.2)	2 (0.1)	3 (0.2)	5 (1.8)		12 (0.2)
膿疱性皮疹	5 (0.4)	3 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.4)	1 (0.2)	11 (0.2)
腎盂腎炎		8 (0.3)	1 (0.1)			9 (0.2)
外耳炎		5 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.4)		9 (0.2)
麦粒腫	3 (0.2)	1 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.4)		7 (0.1)
下気道感染		7 (0.3)				7 (0.1)
憩室炎		4 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.4)		6 (0.1)
眼感染	2 (0.2)		1 (0.1)		1 (0.2)	4 (0.1)
迷路炎		2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.4)		4 (0.1)
歯周破壊		2 (0.1)		1 (0.4)		3 (0.1)
唾液腺炎	1 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.1)			3 (0.1)
眼内炎		2 (0.1)				2 (0.0)
伝染性単核症	2 (0.2)					2 (0.0)
大葉性肺炎		2 (0.1)				2 (0.0)
虫垂炎	1 (0.1)		1 (0.1)			2 (0.0)
精巣上体炎		1 (0.0)		1 (0.4)		2 (0.0)
鼻咽頭炎			1 (0.1)		1 (0.2)	2 (0.0)
卵管炎	1 (0.1)	1 (0.0)				2 (0.0)
尿道炎				1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.0)
偽膜性大腸炎	1 (0.1)					1 (0.0)
骨髓炎			1 (0.1)			1 (0.0)
脊髄炎		1 (0.0)				1 (0.0)
細気管支炎					1 (0.2)	1 (0.0)
注射部位感染	1 (0.1)					1 (0.0)
髄膜炎	1 (0.1)					1 (0.0)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	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	全疾患
総症例数	1224	2363	1564	275	553	5979
感染性肝炎			1 (0.1)			1 (0.0)
リンパ管炎				1 (0.4)		1 (0.0)
乳腺炎		1 (0.0)				1 (0.0)
耳管炎				1 (0.4)		1 (0.0)
腹膜炎		1 (0.0)				1 (0.0)
ニューモシスチス・イロベチイ感染		1 (0.0)				1 (0.0)
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 (0.9)	15 (0.6)	13 (0.8)	5 (1.8)	5 (0.9)	49 (0.8)
皮膚乳頭腫	7 (0.6)	3 (0.1)	3 (0.2)	1 (0.4)	4 (0.7)	18 (0.3)
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)
リンパ腫	2 (0.2)	1 (0.0)				3 (0.1)
メラノサイト性母斑	1 (0.1)			1 (0.4)		2 (0.0)
悪性黒色腫		2 (0.1)				2 (0.0)
脂肪腫			1 (0.1)	1 (0.4)		2 (0.0)
膝癌		2 (0.1)				2 (0.0)
肺の悪性新生物		1 (0.0)		1 (0.4)		2 (0.0)
皮膚癌	1 (0.1)					1 (0.0)
子宮平滑筋腫					1 (0.2)	1 (0.0)
乳癌			1 (0.1)			1 (0.0)
結腸癌		1 (0.0)				1 (0.0)
悪性卵巣嚢腫		1 (0.0)				1 (0.0)
甲状腺腺腫				1 (0.4)		1 (0.0)
前立腺癌		1 (0.0)				1 (0.0)
肝癌		1 (0.0)				1 (0.0)
血液およびリンパ系障害	59 (4.8)	68 (2.9)	39 (2.5)	28 (10.2)	10 (1.8)	204 (3.4)
白血球減少症	17 (1.4)	19 (0.8)	8 (0.5)	2 (0.7)	2 (0.4)	48 (0.8)
好中球減少症	11 (0.9)	12 (0.5)	15 (1.0)	6 (2.2)	1 (0.2)	45 (0.8)
貧血	9 (0.7)	11 (0.5)	3 (0.2)	3 (1.1)	4 (0.7)	30 (0.5)
リンパ節症	12 (1.0)	5 (0.2)	3 (0.2)	4 (1.5)	2 (0.4)	26 (0.4)
好酸球増加症	4 (0.3)	8 (0.3)	4 (0.3)	1 (0.4)		17 (0.3)
単球減少症		3 (0.1)	6 (0.4)	8 (2.9)		17 (0.3)
単球増加症	4 (0.3)	3 (0.1)	5 (0.3)	4 (1.5)		16 (0.3)
血小板減少症	6 (0.5)	7 (0.3)	2 (0.1)			15 (0.3)
リンパ球増加症	3 (0.2)	8 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.4)		14 (0.2)
リンパ球減少症	5 (0.4)	3 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.4)		11 (0.2)
好中球増加症	3 (0.2)	1 (0.0)	1 (0.1)	3 (1.1)		8 (0.1)
赤血球異常	5 (0.4)				1 (0.2)	6 (0.1)
白血球増加症		1 (0.0)		3 (1.1)	1 (0.2)	5 (0.1)
血小板増加症	1 (0.1)		1 (0.1)	1 (0.4)	1 (0.2)	4 (0.1)
鉄欠乏性貧血	2 (0.2)	1 (0.0)				3 (0.1)
小球性貧血	1 (0.1)	1 (0.0)				2 (0.0)
白血球障害	2 (0.2)					2 (0.0)
脾腫	1 (0.1)			1 (0.4)		2 (0.0)
リンパ節炎		1 (0.0)	1 (0.1)			2 (0.0)
溶血性貧血	1 (0.1)					1 (0.0)
脾臓梗塞	1 (0.1)					1 (0.0)
汎血球減少症		1 (0.0)				1 (0.0)
免疫系障害	22 (1.8)	17 (0.7)	28 (1.8)	3 (1.1)	6 (1.1)	76 (1.3)
過敏症	13 (1.1)	14 (0.6)	16 (1.0)	3 (1.1)	3 (0.5)	49 (0.8)
血清病	8 (0.7)	1 (0.0)	10 (0.6)		3 (0.5)	22 (0.4)
アナフィラキシー様反応	1 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)			5 (0.1)
サルコイドーシス	1 (0.1)					1 (0.0)
内分泌障害		1 (0.0)			1 (0.2)	2 (0.0)
アンドロゲン欠乏症					1 (0.2)	1 (0.0)
甲状腺機能低下症		1 (0.0)				1 (0.0)
代謝および栄養障害	22 (1.8)	21 (0.9)	17 (1.1)	7 (2.5)	1 (0.2)	68 (1.1)
食欲減退	10 (0.8)	5 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.4)		18 (0.3)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	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	全疾患
総症例数	1224	2363	1564	275	553	5979
低カリウム血症	7 (0.6)	5 (0.2)				12 (0.2)
食欲亢進		6 (0.3)	4 (0.3)	1 (0.4)		11 (0.2)
高血糖		1 (0.0)	6 (0.4)	1 (0.4)		8 (0.1)
低カルシウム血症	1 (0.1)		1 (0.1)	2 (0.7)		4 (0.1)
糖尿病	1 (0.1)		2 (0.1)			3 (0.1)
アルコール不耐性		2 (0.1)				2 (0.0)
高カルシウム血症		1 (0.0)		1 (0.4)		2 (0.0)
低リン酸血症				1 (0.4)		1 (0.0)
痛風	1 (0.1)					1 (0.0)
低血糖症	1 (0.1)					1 (0.0)
低ナトリウム血症	1 (0.1)					1 (0.0)
低蛋白血症					1 (0.2)	1 (0.0)
脱水		1 (0.0)				1 (0.0)
電解質失調		1 (0.0)				1 (0.0)
耐糖能障害			1 (0.1)			1 (0.0)
高リン酸塩血症			1 (0.1)			1 (0.0)
高トリグリセリド血症			1 (0.1)			1 (0.0)
高尿酸血症			1 (0.1)			1 (0.0)
精神障害	30 (2.5)	31 (1.3)	16 (1.0)	18 (6.5)	7 (1.3)	102 (1.7)
不眠症	15 (1.2)	9 (0.4)	4 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.4)	32 (0.5)
不安	4 (0.3)	3 (0.1)	5 (0.3)	3 (1.1)	1 (0.2)	16 (0.3)
うつ病	3 (0.2)	6 (0.3)	5 (0.3)	1 (0.4)		15 (0.3)
感情不安定	5 (0.4)	2 (0.1)	1 (0.1)	3 (1.1)		11 (0.2)
激越	2 (0.2)	1 (0.0)		2 (0.7)	4 (0.7)	9 (0.2)
神経過敏	1 (0.1)	4 (0.2)	2 (0.1)		2 (0.4)	9 (0.2)
リビドー減退		1 (0.0)	1 (0.1)	5 (1.8)		7 (0.1)
多幸気分	2 (0.2)	2 (0.1)		1 (0.4)		5 (0.1)
思考異常	1 (0.1)		1 (0.1)	3 (1.1)		5 (0.1)
易刺激性	3 (0.2)					3 (0.1)
錯乱状態		3 (0.1)				3 (0.1)
攻撃性	1 (0.1)		1 (0.1)			2 (0.0)
悪夢	1 (0.1)					1 (0.0)
幻覚	1 (0.1)					1 (0.0)
離人症	1 (0.1)					1 (0.0)
無感情		1 (0.0)				1 (0.0)
リビドー亢進				1 (0.4)		1 (0.0)
離脱症候群				1 (0.4)		1 (0.0)
神経系障害	225 (18.4)	270 (11.4)	212 (13.6)	76 (27.6)	79 (14.3)	862 (14.4)
頭痛	150 (12.3)	163 (6.9)	132 (8.4)	42 (15.3)	58 (10.5)	545 (9.1)
浮動性めまい	72 (5.9)	75 (3.2)	34 (2.2)	20 (7.3)	17 (3.1)	218 (3.6)
錯感覚	18 (1.5)	12 (0.5)	27 (1.7)	13 (4.7)	7 (1.3)	77 (1.3)
不随意性筋収縮	6 (0.5)	13 (0.6)	13 (0.8)	6 (2.2)	5 (0.9)	43 (0.7)
味覚異常	7 (0.6)	10 (0.4)	12 (0.8)		3 (0.5)	32 (0.5)
感覚鈍麻	10 (0.8)	5 (0.2)	7 (0.4)	7 (2.5)	1 (0.2)	30 (0.5)
傾眠	7 (0.6)	8 (0.3)	6 (0.4)	2 (0.7)		23 (0.4)
片頭痛	7 (0.6)	3 (0.1)	3 (0.2)	2 (0.7)	3 (0.5)	18 (0.3)
振戦	4 (0.3)	2 (0.1)	3 (0.2)		3 (0.5)	12 (0.2)
失神	4 (0.3)	3 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.4)	1 (0.2)	10 (0.2)
運動過多	1 (0.1)	3 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.4)	1 (0.2)	7 (0.1)
異常感覚			3 (0.2)	3 (1.1)		6 (0.1)
脳梗塞	2 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.1)			5 (0.1)
失神寸前の状態		1 (0.0)	3 (0.2)			4 (0.1)
知覚過敏	1 (0.1)	2 (0.1)		1 (0.4)		4 (0.1)
末梢性ニューロパチー			3 (0.2)		1 (0.2)	4 (0.1)
神経痛			3 (0.2)		1 (0.2)	4 (0.1)
健忘		1 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.4)		3 (0.1)
運動失調		1 (0.0)		1 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.1)
痙攣発作		1 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.4)		3 (0.1)
嗅覚錯誤	1 (0.1)	1 (0.0)				2 (0.0)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	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	全疾患
総症例数	1224	2363	1564	275	553	5979
多発ニューロパチー		1 (0.0)			1 (0.2)	2 (0.0)
多発性硬化症	2 (0.2)					2 (0.0)
視野欠損		1 (0.0)			1 (0.2)	2 (0.0)
昏迷		1 (0.0)	1 (0.1)			2 (0.0)
味覚消失		1 (0.0)				1 (0.0)
三叉神経痛		1 (0.0)				1 (0.0)
脳虚血	1 (0.1)					1 (0.0)
麻痺	1 (0.1)					1 (0.0)
手根管症候群			1 (0.1)			1 (0.0)
昏睡				1 (0.4)		1 (0.0)
協調運動異常			1 (0.1)			1 (0.0)
ジスキネジア		1 (0.0)				1 (0.0)
視神経炎				1 (0.4)		1 (0.0)
会話障害			1 (0.1)			1 (0.0)
舌の麻痺			1 (0.1)			1 (0.0)
上位運動ニューロンの病変		1 (0.0)				1 (0.0)
声帯麻痺			1 (0.1)			1 (0.0)
眼障害	25 (2.0)	26 (1.1)	17 (1.1)	21 (7.6)	6 (1.1)	95 (1.6)
視力障害	12 (1.0)	5 (0.2)	3 (0.2)	6 (2.2)	2 (0.4)	28 (0.5)
眼窩周囲浮腫	4 (0.3)	6 (0.3)	8 (0.5)			18 (0.3)
眼球乾燥症		4 (0.2)	1 (0.1)	6 (2.2)	1 (0.2)	12 (0.2)
眼痛	3 (0.2)	3 (0.1)		2 (0.7)	1 (0.2)	9 (0.2)
羞明	1 (0.1)	4 (0.2)				5 (0.1)
涙器障害	1 (0.1)	3 (0.1)				4 (0.1)
緑内障	1 (0.1)	1 (0.0)			2 (0.4)	4 (0.1)
眼瞼炎	1 (0.1)	1 (0.0)		2 (0.7)		4 (0.1)
強膜炎	1 (0.1)		3 (0.2)			4 (0.1)
角膜炎	2 (0.2)	1 (0.0)				3 (0.1)
ぶどう膜炎				2 (0.7)		2 (0.0)
眼の障害	1 (0.1)			1 (0.4)		2 (0.0)
眼球突出症	1 (0.1)					1 (0.0)
網膜出血		1 (0.0)				1 (0.0)
眼瞼痙攣			1 (0.1)			1 (0.0)
虹彩炎				1 (0.4)		1 (0.0)
調節障害			1 (0.1)			1 (0.0)
白内障			1 (0.1)			1 (0.0)
結膜出血		1 (0.0)				1 (0.0)
網膜剥離				1 (0.4)		1 (0.0)
網膜障害			1 (0.1)			1 (0.0)
潰瘍性角膜炎		1 (0.0)				1 (0.0)
耳および迷路障害	8 (0.7)	18 (0.8)	15 (1.0)	8 (2.9)	9 (1.6)	58 (1.0)
回転性めまい	1 (0.1)	13 (0.6)	8 (0.5)	3 (1.1)	6 (1.1)	31 (0.5)
耳痛	3 (0.2)	2 (0.1)	2 (0.1)	3 (1.1)	2 (0.4)	12 (0.2)
耳鳴	4 (0.3)	1 (0.0)	3 (0.2)	2 (0.7)	1 (0.2)	11 (0.2)
耳の障害		1 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.4)		3 (0.1)
聴覚過敏			1 (0.1)			1 (0.0)
耳垢栓塞		1 (0.0)				1 (0.0)
心臓障害	8 (0.7)	40 (1.7)	23 (1.5)	12 (4.4)	6 (1.1)	89 (1.5)
頻脈	3 (0.2)	17 (0.7)	8 (0.5)	4 (1.5)	2 (0.4)	34 (0.6)
動悸	3 (0.2)	11 (0.5)	4 (0.3)	6 (2.2)	2 (0.4)	26 (0.4)
狭心症		2 (0.1)	3 (0.2)	2 (0.7)		7 (0.1)
不整脈	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.4)		5 (0.1)
徐脈		2 (0.1)	3 (0.2)			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)
チアノーゼ		1 (0.0)	1 (0.1)		1 (0.2)	3 (0.1)
心膜炎		1 (0.0)		1 (0.4)		2 (0.0)
心筋梗塞		1 (0.0)	1 (0.1)			2 (0.0)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	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	全疾患
総症例数	1224	2363	1564	275	553	5979
心嚢液貯留	1 (0.1)					1 (0.0)
脚ブロック			1 (0.1)			1 (0.0)
僧帽弁閉鎖不全症				1 (0.4)		1 (0.0)
血管障害	73 (6.0)	129 (5.5)	106 (6.8)	34 (12.4)	26 (4.7)	368 (6.2)
潮紅	34 (2.8)	48 (2.0)	65 (4.2)	10 (3.6)	11 (2.0)	168 (2.8)
低血圧	22 (1.8)	24 (1.0)	18 (1.2)	9 (3.3)	7 (1.3)	80 (1.3)
高血圧	7 (0.6)	40 (1.7)	14 (0.9)	17 (6.2)	2 (0.4)	80 (1.3)
ほてり	10 (0.8)	17 (0.7)	17 (1.1)	6 (2.2)	2 (0.4)	52 (0.9)
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)
表在性血栓性静脈炎		2 (0.1)			1 (0.2)	3 (0.1)
起立性低血圧	2 (0.2)	1 (0.0)				3 (0.1)
循環虚脱	1 (0.1)	2 (0.1)				3 (0.1)
末梢性虚血	2 (0.2)					2 (0.0)
静脈炎					1 (0.2)	1 (0.0)
末梢冷感	1 (0.1)					1 (0.0)
血管痙攣	1 (0.1)					1 (0.0)
血管炎		1 (0.0)				1 (0.0)
深部静脈血栓症		1 (0.0)				1 (0.0)
動脈炎					1 (0.2)	1 (0.0)
クリオグロブリン血症	1 (0.1)					1 (0.0)
静脈閉塞					1 (0.2)	1 (0.0)
血栓性静脈炎		1 (0.0)				1 (0.0)
静脈瘤			1 (0.1)			1 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	66 (5.4)	135 (5.7)	88 (5.6)	43 (15.6)	33 (6.0)	365 (6.1)
咳嗽	23 (1.9)	65 (2.8)	33 (2.1)	26 (9.5)	12 (2.2)	159 (2.7)
呼吸困難	35 (2.9)	44 (1.9)	45 (2.9)	10 (3.6)	12 (2.2)	146 (2.4)
鼻出血	3 (0.2)	7 (0.3)	5 (0.3)	3 (1.1)	1 (0.2)	19 (0.3)
喘息	4 (0.3)	2 (0.1)	4 (0.3)		2 (0.4)	12 (0.2)
気管支痙攣	4 (0.3)	3 (0.1)	3 (0.2)	2 (0.7)		12 (0.2)
発声障害	3 (0.2)	1 (0.0)	2 (0.1)	3 (1.1)	1 (0.2)	10 (0.2)
咽喉絞扼感	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.2)		3 (0.5)	9 (0.2)
胸膜炎	1 (0.1)	7 (0.3)		1 (0.4)		9 (0.2)
呼吸障害	3 (0.2)		1 (0.1)	1 (0.4)	1 (0.2)	6 (0.1)
潰瘍性鼻炎		5 (0.2)				5 (0.1)
胸水	1 (0.1)	3 (0.1)				4 (0.1)
ラ音		2 (0.1)		1 (0.4)	1 (0.2)	4 (0.1)
肺塞栓症	1 (0.1)	1 (0.0)		2 (0.7)		4 (0.1)
肺浸潤		2 (0.1)			2 (0.4)	4 (0.1)
喀痰増加		1 (0.0)		1 (0.4)		2 (0.0)
無呼吸			2 (0.1)			2 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患		2 (0.1)				2 (0.0)
肺水腫		1 (0.0)	1 (0.1)			2 (0.0)
息詰まり	1 (0.1)					1 (0.0)
しゃっくり					1 (0.2)	1 (0.0)
急性呼吸窮迫症候群					1 (0.2)	1 (0.0)
呼吸不全					1 (0.2)	1 (0.0)
気管支拡張症		1 (0.0)				1 (0.0)
喀血			1 (0.1)			1 (0.0)
低換気				1 (0.4)		1 (0.0)
喉頭浮腫			1 (0.1)			1 (0.0)
肺線維症		1 (0.0)				1 (0.0)
肺肉芽腫			1 (0.1)			1 (0.0)
呼吸異常			1 (0.1)			1 (0.0)
頻呼吸		1 (0.0)				1 (0.0)
胃腸障害	222 (18.1)	247 (10.5)	128 (8.2)	78 (28.4)	56 (10.1)	731 (12.2)
悪心	100 (8.2)	111 (4.7)	74 (4.7)	20 (7.3)	25 (4.5)	330 (5.5)
腹痛	55 (4.5)	37 (1.6)	14 (0.9)	19 (6.9)	14 (2.5)	139 (2.3)
下痢	20 (1.6)	53 (2.2)	23 (1.5)	36 (13.1)	5 (0.9)	137 (2.3)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	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	全疾患
総症例数	1224	2363	1564	275	553	5979
嘔吐	38 (3.1)	34 (1.4)	20 (1.3)	6 (2.2)	10 (1.8)	108 (1.8)
口腔内潰瘍形成	10 (0.8)	32 (1.4)	5 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.4)	51 (0.9)
消化不良	15 (1.2)	14 (0.6)	5 (0.3)	5 (1.8)	4 (0.7)	43 (0.7)
放屁	22 (1.8)	5 (0.2)	2 (0.1)		4 (0.7)	33 (0.6)
口内乾燥	3 (0.2)	8 (0.3)	5 (0.3)	4 (1.5)	2 (0.4)	22 (0.4)
便秘	9 (0.7)	6 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.4)	1 (0.2)	19 (0.3)
クローン病	13 (1.1)			1 (0.4)		14 (0.2)
腸閉塞	11 (0.9)	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)
血便排泄	6 (0.5)	1 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.4)		9 (0.2)
アフタ性口内炎	4 (0.3)	1 (0.0)		2 (0.7)	2 (0.4)	9 (0.2)
口腔内痛	3 (0.2)	3 (0.1)		2 (0.7)		8 (0.1)
口内炎	1 (0.1)	4 (0.2)	2 (0.1)			7 (0.1)
胃炎	1 (0.1)	3 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.4)	1 (0.2)	7 (0.1)
潰瘍性大腸炎					7 (1.3)	7 (0.1)
胃食道逆流性疾患	1 (0.1)	2 (0.1)		2 (0.7)		5 (0.1)
腸管穿孔	3 (0.2)	1 (0.0)		1 (0.4)		5 (0.1)
痔核	1 (0.1)		1 (0.1)	2 (0.7)	1 (0.2)	5 (0.1)
歯痛	1 (0.1)		2 (0.1)	1 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.1)
腸管狭窄	4 (0.3)					4 (0.1)
口唇炎		1 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.4)		4 (0.1)
胃腸出血	2 (0.2)			1 (0.4)		3 (0.1)
食道炎	1 (0.1)			2 (0.7)		3 (0.1)
肛門周囲痛	2 (0.2)		1 (0.1)			3 (0.1)
便失禁	1 (0.1)			1 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.1)
小腸炎		1 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.4)		3 (0.1)
齲歯	2 (0.2)		1 (0.1)			3 (0.1)
直腸出血	2 (0.2)					2 (0.0)
腸管ポリープ	1 (0.1)				1 (0.2)	2 (0.0)
腸潰瘍	1 (0.1)			1 (0.4)		2 (0.0)
肛門そう痒症	1 (0.1)			1 (0.4)		2 (0.0)
腸炎	1 (0.1)				1 (0.2)	2 (0.0)
痔瘻				1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.0)
口腔腫脹			2 (0.1)			2 (0.0)
消化管運動過剰	1 (0.1)					1 (0.0)
胃腸異形成					1 (0.2)	1 (0.0)
膵炎	1 (0.1)					1 (0.0)
おくび					1 (0.2)	1 (0.0)
腹部膨満	1 (0.1)					1 (0.0)
憩室		1 (0.0)				1 (0.0)
口腔内出血		1 (0.0)				1 (0.0)
胃潰瘍		1 (0.0)				1 (0.0)
食道痙攣	1 (0.1)					1 (0.0)
腹水		1 (0.0)				1 (0.0)
イレウス		1 (0.0)				1 (0.0)
過敏性腸症候群		1 (0.0)				1 (0.0)
口腔嚢胞			1 (0.1)			1 (0.0)
唾液腺痛		1 (0.0)				1 (0.0)
変色歯				1 (0.4)		1 (0.0)
歯奇形		1 (0.0)				1 (0.0)
肝胆道系障害	20 (1.6)	14 (0.6)	32 (2.0)	6 (2.2)	3 (0.5)	75 (1.3)
肝機能異常	5 (0.4)	10 (0.4)	17 (1.1)	4 (1.5)	3 (0.5)	39 (0.7)
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 (0.3)		6 (0.4)			10 (0.2)
肝細胞損傷	3 (0.2)		2 (0.1)			5 (0.1)
脂肪肝	2 (0.2)		1 (0.1)	1 (0.4)		4 (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)
胆石症		1 (0.0)	1 (0.1)			2 (0.0)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	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	全疾患
総症例数	1224	2363	1564	275	553	5979
胆汁うっ滞	1 (0.1)					1 (0.0)
黄疸	1 (0.1)					1 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	233 (19.0)	321 (13.6)	231 (14.8)	101 (36.7)	83 (15.0)	969 (16.2)
そう痒症	61 (5.0)	87 (3.7)	99 (6.3)	24 (8.7)	23 (4.2)	294 (4.9)
発疹	82 (6.7)	84 (3.6)	13 (0.8)	22 (8.0)	23 (4.2)	224 (3.7)
蕁麻疹	24 (2.0)	59 (2.5)	46 (2.9)	5 (1.8)	8 (1.4)	142 (2.4)
多汗症	24 (2.0)	28 (1.2)	20 (1.3)	10 (3.6)	7 (1.3)	89 (1.5)
脱毛症	13 (1.1)	18 (0.8)	9 (0.6)	1 (0.4)	11 (2.0)	52 (0.9)
紅斑	7 (0.6)	25 (1.1)	6 (0.4)	7 (2.5)	5 (0.9)	50 (0.8)
皮膚炎	9 (0.7)	16 (0.7)	11 (0.7)	12 (4.4)	1 (0.2)	49 (0.8)
皮膚乾燥	9 (0.7)	6 (0.3)	4 (0.3)	18 (6.5)	6 (1.1)	43 (0.7)
紅斑性皮疹	6 (0.5)	16 (0.7)	5 (0.3)	13 (4.7)	3 (0.5)	43 (0.7)
湿疹	13 (1.1)	13 (0.6)	5 (0.3)	6 (2.2)	5 (0.9)	42 (0.7)
乾癬	2 (0.2)		23 (1.5)	8 (2.9)		33 (0.6)
ざ瘡	10 (0.8)	3 (0.1)	6 (0.4)	6 (2.2)	4 (0.7)	29 (0.5)
斑状出血	3 (0.2)	7 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.7)	3 (0.5)	16 (0.3)
丘疹性皮疹	4 (0.3)	6 (0.3)	2 (0.1)	3 (1.1)		15 (0.3)
脂漏	3 (0.2)	2 (0.1)	6 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.2)	14 (0.2)
乾癬様皮膚炎	4 (0.3)	3 (0.1)		4 (1.5)	1 (0.2)	12 (0.2)
光線過敏性反応	1 (0.1)	3 (0.1)	4 (0.3)	3 (1.1)		11 (0.2)
斑状皮疹	2 (0.2)	5 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.7)		10 (0.2)
皮膚病変	3 (0.2)	4 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.4)	1 (0.2)	10 (0.2)
水疱性皮膚炎	5 (0.4)	3 (0.1)		1 (0.4)		9 (0.2)
斑状丘疹状皮疹	2 (0.2)	5 (0.2)			1 (0.2)	8 (0.1)
皮膚潰瘍	2 (0.2)	6 (0.3)				8 (0.1)
皮膚変色	1 (0.1)	4 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.4)	1 (0.2)	8 (0.1)
過角化		2 (0.1)	5 (0.3)			7 (0.1)
皮膚腫瘍	3 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.1)			6 (0.1)
皮膚障害	1 (0.1)	1 (0.0)	3 (0.2)	1 (0.4)		6 (0.1)
点状出血	1 (0.1)	3 (0.1)	1 (0.1)			5 (0.1)
皮膚嚢腫	1 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.7)		5 (0.1)
血管浮腫	2 (0.2)	1 (0.0)	2 (0.1)			5 (0.1)
小水疱性皮疹	3 (0.2)	1 (0.0)				4 (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)
皮膚肥厚	2 (0.2)		1 (0.1)			3 (0.1)
毛質異常	1 (0.1)	1 (0.0)				2 (0.0)
剥脱性皮膚炎	1 (0.1)			1 (0.4)		2 (0.0)
結節性紅斑	1 (0.1)		1 (0.1)			2 (0.0)
皮膚色素脱失	1 (0.1)	1 (0.0)				2 (0.0)
血管炎性皮疹		2 (0.1)				2 (0.0)
酒さ		1 (0.0)		1 (0.4)		2 (0.0)
爪の障害		1 (0.0)				1 (0.0)
壊疽性膿皮症		1 (0.0)				1 (0.0)
苔癬様角化症					1 (0.2)	1 (0.0)
皮膚反応		1 (0.0)				1 (0.0)
色素沈着障害		1 (0.0)				1 (0.0)
痒疹		1 (0.0)				1 (0.0)
毛髪変色	1 (0.1)					1 (0.0)
嵌入爪					1 (0.2)	1 (0.0)
尋常性白斑	1 (0.1)					1 (0.0)
接触性皮膚炎		1 (0.0)				1 (0.0)
多形紅斑				1 (0.4)		1 (0.0)
過敏性血管炎		1 (0.0)				1 (0.0)
毛孔性皮疹			1 (0.1)			1 (0.0)
中毒性表皮壊死融解症		1 (0.0)				1 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	99 (8.1)	51 (2.2)	177 (11.3)	35 (12.7)	50 (9.0)	412 (6.9)
関節痛	53 (4.3)	8 (0.3)	77 (4.9)	9 (3.3)	29 (5.2)	176 (2.9)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	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	全疾患
総症例数	1224	2363	1564	275	553	5979
筋肉痛	31 (2.5)	17 (0.7)	54 (3.5)	4 (1.5)	18 (3.3)	124 (2.1)
背部痛	14 (1.1)	4 (0.2)	25 (1.6)	7 (2.5)	4 (0.7)	54 (0.9)
関節炎	10 (0.8)	4 (0.2)	30 (1.9)	6 (2.2)		50 (0.8)
全身性エリテマトーデス	3 (0.2)	5 (0.2)	7 (0.4)	4 (1.5)	3 (0.5)	22 (0.4)
関節腫脹	10 (0.8)	2 (0.1)		3 (1.1)		15 (0.3)
関節硬直	2 (0.2)	1 (0.0)	2 (0.1)	3 (1.1)	3 (0.5)	11 (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)
腱炎	2 (0.2)		4 (0.3)	1 (0.4)		7 (0.1)
筋力低下	3 (0.2)		1 (0.1)	1 (0.4)	1 (0.2)	6 (0.1)
筋骨格硬直	4 (0.3)		1 (0.1)	1 (0.4)		6 (0.1)
リウマトイド結節		3 (0.1)		1 (0.4)		4 (0.1)
関節リウマチ		4 (0.2)				4 (0.1)
腱鞘炎			1 (0.1)	2 (0.7)		3 (0.1)
軟骨炎	1 (0.1)	1 (0.0)				2 (0.0)
腱障害		1 (0.0)		1 (0.4)		2 (0.0)
筋膜炎			1 (0.1)		1 (0.2)	2 (0.0)
関節障害			2 (0.1)			2 (0.0)
関節滲出液		1 (0.0)	1 (0.1)			2 (0.0)
変形性関節症			1 (0.1)	1 (0.4)		2 (0.0)
関節可動域低下	1 (0.1)					1 (0.0)
シェーグレン症候群		1 (0.0)				1 (0.0)
骨減少症		1 (0.0)				1 (0.0)
脊椎すべり症		1 (0.0)				1 (0.0)
外骨腫			1 (0.1)			1 (0.0)
肩回旋筋腱板症候群			1 (0.1)			1 (0.0)
滑膜炎		1 (0.0)				1 (0.0)
腎および尿路障害	6 (0.5)	11 (0.5)	4 (0.3)	7 (2.5)	4 (0.7)	32 (0.5)
血尿		5 (0.2)		2 (0.7)	1 (0.2)	8 (0.1)
頻尿	4 (0.3)	1 (0.0)		2 (0.7)	1 (0.2)	8 (0.1)
アルブミン尿		3 (0.1)		1 (0.4)		4 (0.1)
排尿困難	1 (0.1)	2 (0.1)		1 (0.4)		4 (0.1)
腎臓痛					2 (0.4)	2 (0.0)
腎不全		1 (0.0)			1 (0.2)	2 (0.0)
多尿			1 (0.1)	1 (0.4)		2 (0.0)
腎結石症				1 (0.4)		1 (0.0)
腎梗塞	1 (0.1)					1 (0.0)
ビリルビン尿			1 (0.1)			1 (0.0)
着色尿			1 (0.1)			1 (0.0)
尿失禁			1 (0.1)			1 (0.0)
尿路障害				1 (0.4)		1 (0.0)
腎機能障害		1 (0.0)				1 (0.0)
生殖系および乳房障害	16 (1.3)	10 (0.4)	6 (0.4)	5 (1.8)	6 (1.1)	43 (0.7)
勃起不全	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.7)	1 (0.2)	7 (0.1)
膣出血	1 (0.1)	2 (0.1)		1 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.1)
不規則月経	5 (0.4)					5 (0.1)
月経困難症		1 (0.0)		2 (0.7)	1 (0.2)	4 (0.1)
乳房腫大	2 (0.2)	1 (0.0)				3 (0.1)
亀頭包皮炎	1 (0.1)		2 (0.1)			3 (0.1)
陰部そう痒症		1 (0.0)		1 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.1)
膣分泌物	1 (0.1)	1 (0.0)				2 (0.0)
乳房痛	1 (0.1)	1 (0.0)				2 (0.0)
無月経					2 (0.4)	2 (0.0)
過少月経	1 (0.1)				1 (0.2)	2 (0.0)
子宮頸部上皮異形成	1 (0.1)	1 (0.0)				2 (0.0)
月経過多	2 (0.2)					2 (0.0)
性器浮腫	1 (0.1)					1 (0.0)
不正子宮出血	1 (0.1)					1 (0.0)
乳房うっ滞			1 (0.1)			1 (0.0)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	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	全疾患
総症例数	1224	2363	1564	275	553	5979
前立腺炎			1 (0.1)			1 (0.0)
精巣痛			1 (0.1)			1 (0.0)
腔潰瘍		1 (0.0)				1 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害				2 (0.7)		2 (0.0)
歯牙形成不全				1 (0.4)		1 (0.0)
先天性筋骨格異常				1 (0.4)		1 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	213 (17.4)	237 (10.0)	216 (13.8)	73 (26.5)	79 (14.3)	818 (13.7)
疲労	75 (6.1)	52 (2.2)	61 (3.9)	23 (8.4)	19 (3.4)	230 (3.8)
発熱	45 (3.7)	60 (2.5)	41 (2.6)	14 (5.1)	29 (5.2)	189 (3.2)
疼痛	51 (4.2)	17 (0.7)	34 (2.2)	18 (6.5)	10 (1.8)	130 (2.2)
胸痛	32 (2.6)	41 (1.7)	41 (2.6)	8 (2.9)	8 (1.4)	130 (2.2)
悪寒	12 (1.0)	32 (1.4)	30 (1.9)	8 (2.9)	14 (2.5)	96 (1.6)
インフルエンザ様疾患	9 (0.7)	17 (0.7)	22 (1.4)	6 (2.2)	8 (1.4)	62 (1.0)
末梢性浮腫	18 (1.5)	11 (0.5)	19 (1.2)	6 (2.2)	6 (1.1)	60 (1.0)
無力症	6 (0.5)	4 (0.2)	12 (0.8)	3 (1.1)	1 (0.2)	26 (0.4)
注射部位漏出	6 (0.5)	13 (0.6)	3 (0.2)		1 (0.2)	23 (0.4)
注射部位疼痛	6 (0.5)	5 (0.2)	4 (0.3)		2 (0.4)	17 (0.3)
顔面浮腫	7 (0.6)	6 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.4)		17 (0.3)
倦怠感	2 (0.2)	4 (0.2)	4 (0.3)	4 (1.5)	1 (0.2)	15 (0.3)
浮腫	6 (0.5)	3 (0.1)	2 (0.1)			11 (0.2)
注射部位炎症		7 (0.3)			1 (0.2)	8 (0.1)
注射部位腫脹		6 (0.3)		1 (0.4)		7 (0.1)
治癒不良	2 (0.2)	3 (0.1)	1 (0.1)			6 (0.1)
嚢胞	3 (0.2)	1 (0.0)	1 (0.1)		1 (0.2)	6 (0.1)
全身性浮腫	1 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.1)
炎症	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.1)			4 (0.1)
注射部位出血		4 (0.2)				4 (0.1)
注射部位そう痒感		3 (0.1)		1 (0.4)		4 (0.1)
評価不能の事象	1 (0.1)	1 (0.0)	1 (0.1)			3 (0.1)
治療効果減弱				2 (0.7)		2 (0.0)
口渇		1 (0.0)				1 (0.0)
局所腫脹		1 (0.0)				1 (0.0)
重力性浮腫			1 (0.1)			1 (0.0)
埋込み部位反応			1 (0.1)			1 (0.0)
予想外の治療反応				1 (0.4)		1 (0.0)
血管穿刺部位血腫		1 (0.0)				1 (0.0)
臨床検査	59 (4.8)	77 (3.3)	115 (7.4)	48 (17.5)	11 (2.0)	310 (5.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	26 (2.1)	29 (1.2)	53 (3.4)	27 (9.8)	4 (0.7)	139 (2.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18 (1.5)	19 (0.8)	34 (2.2)	19 (6.9)	3 (0.5)	93 (1.6)
肝酵素上昇	6 (0.5)	10 (0.4)	39 (2.5)	6 (2.2)	3 (0.5)	64 (1.1)
体重増加	2 (0.2)	16 (0.7)	10 (0.6)	7 (2.5)		35 (0.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	12 (1.0)	8 (0.3)	3 (0.2)	3 (1.1)	1 (0.2)	27 (0.5)
抗核抗体陽性	11 (0.9)	3 (0.1)	3 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.2)	19 (0.3)
DNA 抗体	6 (0.5)	2 (0.1)				8 (0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加			6 (0.4)		1 (0.2)	7 (0.1)
血中クレアチニン増加	2 (0.2)	1 (0.0)	3 (0.2)			6 (0.1)
体重減少		3 (0.1)	1 (0.1)		1 (0.2)	5 (0.1)
アミラーゼ増加			5 (0.3)			5 (0.1)
免疫グロブリン増加		2 (0.1)	2 (0.1)			4 (0.1)
血中尿素増加		3 (0.1)				3 (0.1)
C-反応性蛋白増加		1 (0.0)		2 (0.7)		3 (0.1)
子宮頸部スミア異常					2 (0.4)	2 (0.0)
血中鉄減少	1 (0.1)	1 (0.0)				2 (0.0)
神経学的検査異常	1 (0.1)	1 (0.0)				2 (0.0)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	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	全疾患
総症例数	1224	2363	1564	275	553	5979
プロトロンビン量減少	1 (0.1)		1 (0.1)			2 (0.0)
出血時間延長		1 (0.0)				1 (0.0)
カルジオリピン抗体		1 (0.0)				1 (0.0)
補体因子異常		1 (0.0)				1 (0.0)
体温上昇					1 (0.2)	1 (0.0)
凝固時間延長	1 (0.1)					1 (0.0)
リンパ球形態異常	1 (0.1)					1 (0.0)
プロモスルフォフタレイ ン検査異常			1 (0.1)			1 (0.0)
自己抗体陽性				1 (0.4)		1 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	20 (1.6)	53 (2.2)	51 (3.3)	18 (6.5)	12 (2.2)	154 (2.6)
注入に伴う反応	15 (1.2)	44 (1.9)	44 (2.8)	9 (3.3)	10 (1.8)	122 (2.0)
裂傷	2 (0.2)	3 (0.1)	1 (0.1)		1 (0.2)	7 (0.1)
創傷		1 (0.0)		5 (1.8)		6 (0.1)
皮膚創傷		2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.7)		6 (0.1)
骨折	3 (0.2)		1 (0.1)			4 (0.1)
腱損傷		1 (0.0)			1 (0.2)	2 (0.0)
転倒		2 (0.1)				2 (0.0)
節足動物咬傷				2 (0.7)		2 (0.0)
軟骨損傷			1 (0.1)			1 (0.0)
靭帯捻挫			1 (0.1)			1 (0.0)
肉離れ			1 (0.1)			1 (0.0)
関節損傷				1 (0.4)		1 (0.0)
靭帯損傷			1 (0.1)			1 (0.0)

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

製造販売後調査における患者背景別の副作用発現状況一覧

1) 肝障害を有する患者での副作用発現頻度

		肝障害	症例数	副作用発現 症例数	発現率
関節リウマチ（使用成績調査）		あり	226	73	32.30%
		なし	7,295	1,777	24.36%
関節リウマチ （特定使用成績調査：増量・投与間隔短縮）		あり	26	3	11.54%
		なし	793	80	10.09%
乾癬（特定使用成績調査）		あり	57	12	21.05%
		なし	707	160	22.63%
クローン病 （使用成績調査）*	中等度から重度の 活動期にある患者	あり	30	10	33.33%
		なし	1,431	252	17.61%
	外瘻を有する患者	あり	37	17	45.95%
		なし	1,328	285	21.46%
クローン病（特定使用成績調査：長期）		あり	9	2	22.22%
		なし	644	91	14.13%
クローン病（特定使用成績調査：増量）		あり	4	0	-
		なし	277	28	10.11%
潰瘍性大腸炎（特定使用成績調査）		あり	10	2	20.00%
		なし	547	101	18.46%
ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜 炎（使用成績調査）		あり	35	14	40.00%
		なし	621	198	31.88%
強直性脊椎炎（特定使用成績調査）		あり	14	5	35.71%
		なし	227	57	25.11%

*：レミケード初回投与後6ヵ月間を集計の対象期間とした。

2) 腎障害を有する患者での副作用発現頻度

		腎障害	症例数	副作用発現 症例数	発現率
関節リウマチ（使用成績調査）		あり	98	33	33.67%
		なし	7,423	1,817	24.48%
関節リウマチ （特定使用成績調査：増量・投与間隔短縮）		あり	4	0	-
		なし	815	83	10.18%
乾癬（特定使用成績調査）		あり	47	12	25.53%
		なし	717	160	22.32%
クローン病 （使用成績調査）*	中等度から重度の 活動期にある患者	あり	18	2	11.11%
		なし	1,443	260	18.02%
	外瘻を有する患者	あり	18	5	27.78%
		なし	1,347	297	22.05%
クローン病（特定使用成績調査：長期）		あり	10	4	40.00%
		なし	643	89	13.84%
クローン病（特定使用成績調査：増量）		あり	3	1	33.33%
		なし	278	27	9.71%
潰瘍性大腸炎（特定使用成績調査）		あり	7	0	-
		なし	550	103	18.73%
ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 （使用成績調査）		あり	23	7	30.43%
		なし	633	205	32.39%
強直性脊椎炎（特定使用成績調査）		あり	6	2	33.33%
		なし	235	60	25.53%

*：レミケード初回投与後6ヵ月間を集計の対象期間とした。

3) 高齢者（65歳以上）での副作用発現頻度

		年齢	症例数	副作用発現 症例数	発現率
関節リウマチ（使用成績調査）		65歳以上	1,869	451	24.13%
		65歳未満	5,652	1,399	24.75%
関節リウマチ （特定使用成績調査：増量・投与間隔短縮）		65歳以上	224	25	11.16%
		65歳未満	595	58	9.75%
乾癬（特定使用成績調査）		65歳以上	117	30	25.64%
		65歳未満	647	142	21.95%
クローン病 （使用成績調査）*	中等度から重度の 活動期にある患者	65歳以上	21	6	28.57%
		65歳未満	1,440	256	17.78%
	外瘻を有する患者	65歳以上	16	6	37.50%
		65歳未満	1,351	297	21.98%
クローン病（特定使用成績調査：長期）		65歳以上	6	3	50.00%
		65歳未満	647	90	13.91%
クローン病（特定使用成績調査：増量）		65歳以上	1	1	100.00%
		65歳未満	280	27	9.64%
潰瘍性大腸炎（特定使用成績調査）		65歳以上	28	7	25.00%
		65歳未満	529	96	18.15%
ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 （使用成績調査）		65歳以上	25	14	56.00%
		65歳未満	631	198	31.38%
強直性脊椎炎（特定使用成績調査）		65歳以上	24	5	20.83%
		65歳未満	217	57	26.27%

*：レミケード初回投与後6ヵ月間を集計の対象期間とした。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

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

<ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

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

<乾癬>

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

<強直性脊椎炎>

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

<腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。

<川崎病の急性期>

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1kg 当たり 5mg を単回点滴静注する。

<クローン病>

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

<潰瘍性大腸炎>

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

〈効能共通〉

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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解方法

本剤は用時溶解とすること。（溶解後 3 時間以内に投与開始をすること。）

- (1) ゴム栓をエタノール綿等で清拭した後、21-G あるいはさらに細い注射針を用いて、1 バイアル当たり 10mL の日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）を静かに注入すること。その際に陰圧状態でないバイアルは使用しないこと。
- (2) バイアルを回転させながら緩やかに溶解し、溶解後は 5 分間静置すること。抗体蛋白が凝集するおそれがあるため、決して激しく振らず、長時間振り混ぜないこと。
- (3) 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。
- (4) 溶解後の残液の再使用や保存は行わないこと。

14.1.2 希釈方法

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与器具

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

14.2.2 投与経路及び投与速度

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

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

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

〈解説〉

- 14.1.1 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

14.1.2 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。

14.2.1 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。

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

欧州においては、本剤の点滴時間について、初回投与を含め3回以上投与を行っても **infusion reaction** が認められず、忍容性に問題のない成人患者では、2時間から1時間に短縮することが可能である。国内においては、10mg/kg を2時間で投与した場合でも、通常用量（3又は5mg/kg を2時間で点滴）を投与した場合と同等の忍容性を示すデータが集積されたことより、6週の投与以後、それまでの投与で **infusion reaction** が認められなければ、点滴時間を短縮することができる。

<適正使用のお願い>

- ・本剤は、原則、2時間以上かけて緩徐に点滴静注すること。
- ・点滴時間（以下投与時間）は、初回投与を含め3回以上投与を行っても投与時反応が認められず、忍容性に問題のない成人患者で、4回目投与以降に短縮可能である。但し、平均速度は1時間あたり 5mg/kg の速度を超えないようにすること。
- ・投与時間短縮により投与時反応が発生した場合には、次回から2時間以上かけて投与すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報：

15.1 臨床使用に基づく情報

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

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

- 15.1.3 乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身治療との併用に対する有効性と安全性は確立していない（使用経験がない）。
- 15.1.4 本剤の臨床試験及び臨床試験終了後3年間又は5年間の追跡調査において、悪性リンパ腫、乳癌、黒色腫、扁平上皮癌、直腸腺癌、基底細胞癌及び皮膚癌等が169例に報告されている。本剤投与と悪性腫瘍発現の関連性を検討するため、実際に悪性腫瘍が認められた例数並びに大規模なデータベースから抽出した同一背景を有する一般集団からの予測例数を表1～3に示した。この予測例数は、症例毎の性、年齢、追跡期間等よりNIH SEERデータベース（National Institute of Health（NIH）Surveillance, Epidemiology, and End Results（SEER）database）から推定した値を用いた。表1のクローン病患者での比較では、本剤投与群における悪性腫瘍の予測例数14.49例に対し観察例数は21例であった。一方、プラセボ群においては予測例数0.20例に対し観察例数は1例であった。[1.1、8.7参照]

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		
	全例追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍 観察例数	悪性腫瘍 予測例数
a.悪性リンパ腫	97	0	0.01
b.非黒色腫性皮膚癌	96	1	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	96	1	0.19
悪性腫瘍計 (a + c) ^{※b}	96	1	0.2
クローン病全試験 ^{※a}	レミケード投与例		
	全例追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍 観察例数	悪性腫瘍 予測例数
a.悪性リンパ腫	4094	2	0.65
b.非黒色腫性皮膚癌	4085	8	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	4055	19	13.85
悪性腫瘍計 (a + c) ^{※b}	4055	21	14.49

※a：既に終了したクロ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		
	全例追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍 観察例数	悪性腫瘍 予測例数
a.悪性リンパ腫	1626	0	0.46
b.非黒色腫性皮膚癌	1611	6	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	1604	10	13.16
悪性腫瘍計 (a + c) ^{※b}	1604	10	13.61

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

関節リウマチ全試験 ^{※a}	レミケード投与例		
	全例追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍 観察例数	悪性腫瘍 予測例数
a.悪性リンパ腫	6391	9	1.79
b.非黒色腫性皮膚癌	6357	24	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	6343	41	50.8
悪性腫瘍計 (a + c) ^{※b}	6331	50	52.37

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

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

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

表 3.全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

全試験 ^{※a}	プラセボ投与例		
	全例追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍 観察例数	悪性腫瘍 予測例数
a.悪性リンパ腫	2906	1	0.72
b.非黒色腫性皮膚癌	2887	12	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	2877	14	18.75
悪性腫瘍計 (a + c) ^{※b}	2877	15	19.46
全試験 ^{※a}	レミケード投与例		
	全例追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍 観察例数	悪性腫瘍 予測例数
a.悪性リンパ腫	17852	14	4.13
b.非黒色腫性皮膚癌	17721	67	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	17720	92	101.3
悪性腫瘍計 (a + c) ^{※b}	17707	106	105.18

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

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

(2) 非臨床試験に基づく情報 :

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験：

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験：

通常の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。

(3) 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) 遺伝毒性試験：

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^{93~95)}。

IX. 非臨床試験に関する項目

(4) がん原性試験：

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) 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⁹⁶⁾

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。

(6) 局所刺激性試験：

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。

(7) 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。

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、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋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

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

2～8℃に保存

4. 取扱い上の注意

該当資料なし

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

患者用資料：

- ・レミケードによる治療を受ける患者さんへ クローン病の治療薬「レミケード」について
- ・レミケードによる治療を受ける患者さんへ 関節リウマチの治療薬 レミケード
- ・レミケードによる治療を受ける患者さんへ 潰瘍性大腸炎の治療薬「レミケード」について
- ・レミケードによる治療を受ける患者さんへ 乾癬の治療薬「レミケード」
- ・レミケードを使用される患者さんへ 強直性脊椎炎の治療薬「レミケード」について
- ・レミケードによる治療を受ける患者さんへ ベーチェット病の治療薬 レミケード
- ・川崎病の急性期において「レミケード」を使用される方へ
(RMP のリスク最小化活動のために作成された資料)「I. 概要」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg

同効薬：

エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ ペゴル

7. 国際誕生年月日

1998年8月24日

X. 管理的事項に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2002年1月17日

承認番号：21400AMY00013000

薬価基準収載年月日

2002年4月26日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

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

2015年8月24日 腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病の効能追加

2015年12月21日 川崎病の急性期の効能追加

2016年5月13日 乾癬の用法・用量に増量及び投与間隔短縮を追加

2017年5月18日 クロウン病の用法・用量に投与間隔短縮を追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日

2011年12月21日：関節リウマチ

2015年3月30日：クロウン病、潰瘍性大腸炎

2015年6月25日：乾癬

2017年12月21日：関節リウマチ（効能及び効果に関節の構造的損傷の防止を追加、用法・用量に増量及び投与間隔短縮を追加）

2018年9月27日：ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎

2021年6月30日：強直性脊椎炎

内容：医薬品医療機器法第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、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
- 強直性脊椎炎
- 腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病
- 川崎病の急性期

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）

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

<強直性脊椎炎>

通常、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。

<腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病>

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、効果不十分又は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。

<川崎病の急性期>

通常、体重 1kg 当たり 5mg を単回点滴静注する。

<クローン病>

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

<潰瘍性大腸炎>

通常、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

X. 管理的事項に関する項目

11. 再審査期間

クローン病：10年（2002年1月～2012年1月）（終了）
関節リウマチ：5年10ヵ月（2003年7月～2009年5月）（終了）
関節リウマチの用法・用量の変更：4年（2009年7月～2013年7月）（終了）
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）（終了）
乾癬：4年（2010年1月～2014年1月）（終了）
強直性脊椎炎：10年（2010年4月～2020年4月）（終了）
潰瘍性大腸炎：クローン病の再審査期間の残余期間（～2012年1月迄）（終了）
腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病：10年（2015年8月～
2025年8月）
川崎病の急性期：10年（2015年12月～2025年12月）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

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

14. 保険給付上の注意

膿疱性乾癬、クローン病、ベーチェット病、潰瘍性大腸炎及び強直性脊椎炎は難病法における指定難病とされており、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。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Carswell, E. A. et al. : Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1975 ; 72 (9) : 3666-3670 (PMID: 1103152)
- 2) Schutze, S. et al. : Immunobiology 1995 ; 193 (2-4) : 193-203 (PMID: 8530143)
- 3) Butler, D. M. et al. : Eur. Cytokine Netw. 1995 ; 6 (4) : 225-230 (PMID: 8789287)
- 4) Eigler, A. et al. : Immunol. Today 1997 ; 18 (10) : 487-492 (PMID: 9357141)
- 5) Nakamura, S. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1994 ; 35 (11) : 3884-3889 (PMID: 7928185)
- 6) 中村 聡 : 日本眼科学会雑誌 1997 ; 101 (12) : 975-986 (PMID: 9436359)
- 7) 中村 聡 : 日本眼科学会雑誌 1992 ; 96 (10) : 1282-1285 (PMID: 1442353)
- 8) Bonifati, C. et al. : Clin. Exp. Dermatol. 1994 ; 19 (5) : 383-387 (PMID: 7955493)
- 9) Mussi, A. et al. : J. Biol. Regul. Homeost. Agents. 1997 ; 11 (3) : 115-118 (PMID: 9498161)
- 10) Partsch, G. et al. : J. Rheumatol. 1997 ; 24 (3) : 518-523 (PMID: 9058659)
- 11) Ritchlin, C. et al. : J. Rheumatol. 1998 ; 25 (8) : 1544-1552 (PMID: 9712099)
- 12) Gratacos, J. et al. : Br. J. Rheumatol. 1994 ; 33 (10) : 927-31 (PMID: 7921752)
- 13) Braun, J. et al. : Arthritis Rheum. 1995 ; 38 (4) : 499-505 (PMID: 7718003)
- 14) Braegger, C. P. et al. : Lancet 1992 ; 339 : 89-91 (PMID: 1345871)
- 15) Murch, S.H. et al. : Gut. 1991 ; 32 (8) : 913-917 (PMID: 1885073)
- 16) Maeda, M. et al. : Immunopharmacol. Immunotoxicol. 1992 ; 14 (3) : 451-461 (PMID: 1517530)
- 17) Schürmann, G. et al. : Digestion. 1992 ; 51 (1) : 51-59 (PMID: 1639222)
- 18) Powrie, F. et al. : Immunity 1994 ; 1 (7) : 553-562 (PMID: 7600284)
- 19) Neurath, M.F. et al. : Ann. N. Y. Acad. Sci. 1996 ; 795 : 368-370 (PMID: 8958957)
- 20) 田辺ファーマ (株) : DMARD 効果不十分例を対象とした第Ⅱ相試験 (社内資料)
- 21) 田辺ファーマ (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)
- 22) 田辺ファーマ (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)
- 23) 田辺ファーマ (株) : 関節リウマチを対象とした増量試験 (社内資料)
- 24) 田辺ファーマ (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)
- 25) 田辺ファーマ (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)
- 26) 田辺ファーマ (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)
- 27) Maini, R. et al. : Lancet 1999 ; 354 : 1932-1939 (1999) (PMID: 10622295)
- 28) Lipsky, P. E. et al. : N. Engl. J. Med. 2000 ; 343 : 1594-1602 (PMID: 11096166)
- 29) Ohno, S. et al. : J. Rheumatol. 2004 ; 31 (7) : 1362-1368 (PMID: 15229958)
- 30) Gottlieb, A.B. et al. : J. Am. Acad. Dermatol. 2004 ; 51 (4) : 534-542 (PMID: 15389187)
- 31) Reich, K. et al. : Lancet 2005 ; 366 : 1367-1374 (PMID: 16226614)
- 32) Rich, P. et al. : J. Am. Acad. Dermatol. 2008 ; 58 : 224-231 (PMID: 18083272)
- 33) Menter, A. et al. : J. Am. Acad. Dermatol. 2007 ; 56 (1) : 31,e1-e15 (PMID: 17097378)
- 34) Antoni, C.E. et al. : Arthritis. Rheum. 2005 ; 52 (4) : 1227-1236 (PMID: 15818699)

- 35) Antoni, C.E. et al. : J. Rheumatol. 2008 ; 35 (5) : 869-876 (PMID: 18381786)
- 36) Antoni, C. et al. : Ann. Rheum. Dis. 2005 ; 64 (8) : 1150-1157 (PMID: 15677701)
- 37) van der Heijde, D. et al. : Arthritis. Rheum. 2007 ; 56 (8) : 2698-2707 (PMID: 17665424)
- 38) Asakura, H. et al. : J. Gastroenterol. and Hepatol. 2001 ; 16 (7) : 763-769 (PMID: 11446884) 及び田辺ファーマ (株) : クロウン病に対する国内第Ⅱ相試験 (社内資料)
- 39) 田辺ファーマ (株) : クロウン病国内維持療法試験 (社内資料)
- 40) 田辺ファーマ (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)
- 41) Present, D. H. et al. : N. Engl. J. Med. 1999 ; 340 (18) : 1398-1405 (PMID: 10228190) 及び田辺ファーマ (株) : 排膿を示す外瘦を有するクローン病に関する試験 (社内資料)
- 42) Targan, S. R. et al. : N. Engl. J. Med. 1997 ; 337 (15) : 1029-1035 (PMID: 9321530) 及び田辺ファーマ (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)
- 43) Hanauer, S. B. et al. : Lancet 2002 ; 359 : 1541-1549 (PMID: 12047962)
- 44) Sands, B. E. et al. : N. Engl. J. Med. 2004 ; 350 : 876-885 (PMID: 14985485)
- 45) Rutgeerts, P. et al. : N. Engl. J. Med. 2005 ; 353 (23) : 2462-2476 (PMID: 16339095)
- 46) Sandborn, W.J. et al. : Gastroenterology 2009 ; 137 (4) : 1250-1260 (PMID: 19596014)
- 47) Westhovens, R. et al. : Arthritis Rheum. 2006 ; 54 (4) : 1075-1086 (PMID: 16572442)
- 48) 田辺ファーマ (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)
- 49) 田辺ファーマ (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)
- 50) van der Heijde, D.M.F.M. : Baillieres Clin. Rheumatol. 1996 ; 10 (3) : 435-453 (PMID: 8876953)
- 51) van der Heijde, D. et al. : Arthritis Rheum. 2005 ; 52 (2) : 582-591 (PMID: 15692973)
- 52) 田辺ファーマ (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) 田辺ファーマ (株) : TNF α に対する結合特性に関する資料 (社内資料) (2007年1月26日承認、CTD2.6.2.1)
- 54) 田辺ファーマ (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) 田辺ファーマ (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) (2007年1月26日承認、CTD2.6.2.1)
- 56) Siegel, S. A. et al. : Cytokine 1995 ; 7 (1) : 15-25 (PMID: 7538333)
- 57) Scallon, B. J. et al. : Cytokine 1995 ; 7 (3) : 251-259 (PMID: 7640345)
- 58) 田辺ファーマ (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) 田辺ファーマ (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) 田辺ファーマ (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 (PMID: 15077287)
- 62) 田辺ファーマ (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) 田辺ファーマ (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) 田辺ファーマ (株) : クロウ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) 田辺ファーマ (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) 田辺ファーマ (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) 田辺ファーマ (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) 田辺ファーマ (株) : マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験 (社内資料)
- 69) 田辺ファーマ (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) 田辺ファーマ (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) 田辺ファーマ (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 (PMID: 12492177)
- 73) The lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group : Neurology 1999 ; 53 (3) : 457-465 (PMID: 10449104)
- 74) van Oosten, B. W. et al. : Neurology 1996 ; 47 (6) : 1531-1534 (PMID: 8960740)
- 75) Robinson, W. H. et al. : Arthritis Rheum. 2001 ; 44 (9) : 1977-1983 (PMID: 11592357)
- 76) Isomaki, H. A. et al. : J. Chronic. Dis. 1978 ; 31 (11) : 691-696 (PMID: 730824)
- 77) Gridley, G. et al. : J. Natl. Cancer Inst. 1993 ; 85 (4) : 307-311 (PMID: 8426374)
- 78) Prior, P. : Am. J. Med. 1985 ; 78 (1A) : 15-21 (PMID: 3970036)
- 79) Penn, I. : Surgery 1978 ; 83 (5) : 492-502 (PMID: 347611)
- 80) Penn, I. : Transplant Proc. 1987 ; 19 (1) : 2211-2213 (PMID: 3274495)
- 81) Kinlen, L. : Cancer Res. 1992 ; 52 (19 Supple.) : 5474S-5476S (PMID: 1394156)
- 82) Jones, M. et al. : Br. J. Rheumatol. 1996 ; 35 (8) : 738-745 (PMID: 8761185)
- 83) 東間 紘 : 腎と透析 1987 ; 23 (6) : 1049-1054 (PMID: 10480610)
- 84) Andrews, H. A. et al. : QJ Med. 1989 ; 71 (265) : 399-405 (PMID: 2602539)
- 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 (PMID: 10395330)
- 87) Wollina, U. et al. : Am. J. Clin. Dermatol. 2008 ; 9 (1) : 1-14 (PMID: 18092839)
- 88) 田辺ファーマ (株) : ラット単回投与毒性試験 (社内資料)
- 89) 田辺ファーマ (株) : ラット 7 日間反復投与毒性試験 (社内資料)
- 90) 田辺ファーマ (株) : チンパンジー 5 日間反復投与毒性試験 (社内資料)
- 91) 田辺ファーマ (株) : チンパンジー 3 日間反復投与毒性試験 (社内資料)
- 92) 田辺ファーマ (株) : マウス 6 か月間反復投与毒性試験 (社内資料)
- 93) 田辺ファーマ (株) : 細菌を用いた復帰突然変異試験 (社内資料)
- 94) 田辺ファーマ (株) : 培養細胞を用いた染色体異常試験 (社内資料)
- 95) 田辺ファーマ (株) : マウスを用いた小核試験 (社内資料)
- 96) 田辺ファーマ (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)
- 97) 田辺ファーマ (株) : ウサギを用いた静脈内投与刺激性試験 (社内資料)
- 98) 田辺ファーマ (株) : ウサギを用いた皮下投与刺激性試験 (社内資料)
- 99) 田辺ファーマ (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

X I . 文献

- 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 108 カ国で販売または承認されている（2022 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。

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

- 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
- ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎
- 尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
- 強直性脊椎炎
- 腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病
- 川崎病の急性期
- 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
 - 中等度から重度の活動期にある患者
 - 外瘻を有する患者
- 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

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

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

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

〈乾癬〉

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

〈強直性脊椎炎〉

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

〈腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。

X II. 参考資料

〈川崎病の急性期〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1kg 当たり 5mg を単回点滴静注する。

〈クローン病〉

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

〈潰瘍性大腸炎〉

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

〈効能共通〉

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。

Drugs@FDA [REMICADE (Janssen Biotech, Inc.) ,2018年9月<<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=a0a046c1-056d-45a9-bfd9-13b47c24f257>>2018年12月3日アクセス] より

英国における承認状況

国名	EU
会社名	Merck Sharp & Dohme Limited
販売名	Remicad
剤型	100mg バイアル
発売年月	1999年8月
効能又は効果	下表参照
用法及び用量	下表参照
効能・効果	用法・用量
関節リウマチ	3mg/kg を静脈内投与し、次いで初回投与後 2 週および 6 週で 3mg/kg を追加投与し、以後 8 週間の間隔で投与する。 レミケードはメトトレキサートと併用して投与する。効果不十分な場合には、8 週間の間隔で約 1.5mg/kg ずつ、最大 7.5mg/kg までの増量、または 4 週間間隔での投与を考慮することができる。
クローン病	(中等度から重度の活動性クローン病) 5mg/kg を静脈内投与し、次いで初回投与後 2 週で 5mg/kg を追加投与する。 ・維持：初回投与後 6 週で 5mg/kg を追加投与し、以後 8 週間間隔で投与を行う ・再投与：クローン病の徴候および症状が再発した際に 5mg/kg を投与する (瘻管が生じている活動性クローン病) 5mg/kg を静脈内投与し、次いで初回投与後 2 週および 6 週で 5mg/kg を追加投与する。 ・維持：8 週間間隔で 5mg/kg を追加投与する ・再投与：8 週間間隔で 5mg/kg を投与した後、クローン病の徴候および症状が再発した際に 5mg/kg を投与する
潰瘍性大腸炎	5mg/kg を静脈内投与し、次いで初回投与後 2 週および 6 週で 5mg/kg を追加投与し、以後 8 週間の間隔で投与する。
強直性脊椎炎	5mg/kg を静脈内投与し、次いで初回投与後 2 週および 6 週で 5mg/kg を追加投与し、以後 6～8 週間の間隔で投与する。
乾癬性関節炎	5mg/kg を静脈内投与し、次いで初回投与後 2 週および 6 週で 5mg/kg を追加投与し、以後 8 週間の間隔で投与する。
乾癬	5mg/kg を静脈内投与し、次いで初回投与後 2 週および 6 週で 5mg/kg を追加投与し、以後 8 週間の間隔で投与する。

eMC [Remicade (Merck Sharp & Dohme Limited),2022年2月<<https://www.medicines.org.uk/emc/product/3831/smpc>>2022年4月20日アクセス] より

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。

9.5 妊婦

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

9.5.2 本剤は胎盤通過性があるとの報告がある。従って、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチンを接種する際には注意が必要である。

9.6 授乳婦

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

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C (2022年4月) *

* : Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government) <<https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>> 2022年4月アクセスより

参考：分類の概要

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。

9.7 小児等

〈クローン病及び潰瘍性大腸炎〉

9.7.1 6歳未満の幼児等を対象とした国内臨床試験は実施していないため、これらの患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与し、副作用の発現に十分注意すること。

〈川崎病の急性期〉

9.7.2 1歳未満の乳児を対象とした国内臨床試験は実施していないため、これらの患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与し、副作用の発現に十分注意すること。

〈上記以外の効能〉

9.7.3 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2025年2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 [see Warnings and Precautions (5.2)]. 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. Almost all patients had received treatment with azathioprine or 6-mercaptopurine concomitantly with a TNF blocker at or prior to diagnosis. The majority of reported REMICADE cases have occurred in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis and most were in adolescent and young adult males.</p>

出典	記載内容
米国の添付文書 (2025年2月)	<p>5 WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p>5.2 Malignancies</p> <p>Malignancies, some fatal, have been reported among children, adolescents and young adults who received treatment with TNF blockers (initiation of therapy \leq 18 years of age), including REMICADE. Approximately half of these cases were lymphomas, including Hodgkin's and non-Hodgkin'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>Lymphomas</p> <p>In the controlled portions of clinical trials of all the TNF blockers, more cases of lymphoma have been observed among patients receiving a TNF blocker compared with control patients. In the controlled and open-label portions of REMICADE clinical trials, 5 patients developed lymphomas among 5707 patients treated with REMICADE (median duration of follow-up 1.0 years) vs. 0 lymphomas in 1600 control patients (median duration of follow-up 0.4 years). In RA patients, 2 lymphomas were observed for a rate of 0.08 cases per 100 patient-years of follow-up, which is approximately three-fold higher than expected in the general population. In the combined clinical trial population for RA, CD, PsA, AS, UC, and Ps, 5 lymphomas were observed for a rate of 0.10 cases per 100 patient-years of follow-up, which is approximately four-fold higher than expected in the general population. Patients with CD, RA or Ps, particularly patients with highly active disease and/or chronic exposure to immunosuppressant therapies, may be at a higher risk (up to several fold) than the general population for the development of lymphoma, even in the absence of TNF blockers. Cases of acute and chronic leukemia have been reported with postmarketing TNF-blocker use in RA and other diseases. Even in the absence of TNF blocker therapy, patients with RA may be at a higher risk (approximately 2-fold) than the general population for the development of leukemia.</p> <p>Hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL)</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. Almost all patients had received treatment with the immunosuppressants azathioprine or 6-mercaptopurine concomitantly with a TNF blocker at or prior to diagnosis. The majority of reported REMICADE cases have occurred in patients with CD or UC and most were in adolescent and young adult males. It is uncertain whether the occurrence of HSTCL is related to TNF blockers or TNF blockers in combination with these other immunosuppressants. When treating patients, consideration of whether to use REMICADE alone or in combination with other immunosuppressants such as azathioprine or 6-mercaptopurine 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 [see Warnings and Precautions (5.7) and Adverse Reactions (6.1)].</p> <p>Skin cancer</p> <p>Melanoma and Merkel cell carcinoma have been reported in patients treated with TNF blocker therapy, including REMICADE [see Adverse Reactions (6.3)]. Periodic skin examination is recommended for all patients, particularly those with risk factors for skin cancer.</p>

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2025年2月)</p>	<p>Cervical Cancer</p> <p>A population-based retrospective cohort study using data from Swedish national health registries found a 2 to 3 fold increase in the incidence of invasive cervical cancer in women with RA treated with REMICADE compared to biologics-naïve patients or the general population, particularly those over 60 years of age. A causal relationship between REMICADE and cervical cancer cannot be excluded. Periodic screening should continue in women treated with REMICADE [see Adverse Reactions (6.3)].</p> <p>Other Malignancies</p> <p>In the controlled portions of clinical trials of some TNF blockers including REMICADE, more malignancies (excluding lymphoma and nonmelanoma skin cancer [NMSC]) have been observed in patients receiving those TNF blockers compared with control patients. During the controlled portions of REMICADE trials in patients with moderately to severely active RA, CD, PsA, AS, UC, and Ps, 14 patients were diagnosed with malignancies (excluding lymphoma and NMSC) among 4019 REMICADE-treated patients vs. 1 among 1597 control patients (at a rate of 0.52/100 patient-years among REMICADE-treated patients vs. a rate of 0.11/100 patient-years among control patients), with median duration of follow-up 0.5 years for REMICADE-treated patients and 0.4 years for control patients. Of these, the most common malignancies were breast, colorectal, and melanoma. The rate of malignancies among REMICADE-treated patients was similar to that expected in the general population whereas the rate in control patients was lower than expected.</p> <p>In a clinical trial exploring the use of REMICADE in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD), more malignancies, the majority of lung or head and neck origin, were reported in REMICADE-treated patients compared with control patients. All patients had a history of heavy smoking [see Adverse Reactions (6.1)]. Prescribers should exercise caution when considering the use of REMICADE in patients with moderate to severe COPD.</p> <p>Ps patients should be monitored for nonmelanoma skin cancers (NMSCs), particularly those patients who have had prior prolonged phototherapy treatment. In the maintenance portion of clinical trials for REMICADE, NMSCs were more common in patients with previous phototherapy [see Adverse Reactions (6.1)].</p> <p>The potential role of TNF blockers in the development of malignancies is not known [see Adverse Reactions (6.1)]. Rates in clinical trials for REMICADE cannot be compared to rates in clinical trials of other TNF blockers and may not predict rates observed in a broader patient population. Caution should be exercised in considering REMICADE treatment in patients with a history of malignancy or in continuing treatment in patients who develop malignancy while receiving REMICADE.</p> <p>5.13 Vaccinations and Use of Live Vaccines/Therapeutic Infectious Agents</p> <p>Vaccinations</p> <p>Prior to initiating REMICADE in pediatric and adult patients, update vaccinations in accordance with current vaccination guidelines.</p> <p>Live Vaccines and Therapeutic Infectious Agents</p>

出典	記載内容
米国の添付文書 (2025年2月)	<p>In patients receiving TNF blockers, limited data are available on the response to vaccination with live vaccines or on the secondary transmission of infection by live vaccines. Use of live vaccines could result in clinical infections, including disseminated infections. It is recommended that live vaccines not be given concurrently with REMICADE. Caution is advised in the administration of live vaccines to infants born to female patients treated with REMICADE during pregnancy since REMICADE is known to cross the placenta and has been detected up to 6 months in the serum of infants born to female patients treated with REMICADE during pregnancy.</p> <p>Other uses of therapeutic infectious agents such as live attenuated bacteria (e.g., BCG bladder instillation for the treatment of cancer) could result in clinical infections, including disseminated infections. It is recommended that therapeutic infectious agents not be given concurrently with REMICADE.</p> <p>6 ADVERSE REACTIONS</p> <p>6.1 Clinical Trials Experience (抜粋)</p> <p>Adverse Reactions in Pediatric Patients with Crohn's Disease</p> <p>There were some differences in the adverse reactions observed in the pediatric patients receiving REMICADE compared to those observed in adults with CD. These differences are discussed in the following paragraphs.</p> <p>The following adverse reactions were reported more commonly in 103 randomized pediatric CD patients administered 5 mg/kg REMICADE through 54 weeks than in 385 adult CD patients receiving a similar treatment regimen: anemia (11%), leukopenia (9%), flushing (9%), viral infection (8%), neutropenia (7%), bone fracture (7%), bacterial infection (6%), and respiratory tract allergic reaction (6%).</p> <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 8-week 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.</p> <p>Elevations of ALT up to 3 times the upper limit of normal (ULN) were seen in 18% of pediatric patients in CD clinical trials; 4% had ALT elevations $\geq 3 \times$ ULN, and 1% had elevations $\geq 5 \times$ ULN. (Median follow-up was 53 weeks.)</p> <p>Adverse Reactions in Pediatric Patients with Ulcerative Colitis</p> <p>Overall, the adverse reactions reported in the pediatric UC trial and adult UC (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>

出典	記載内容
米国の添付文書 (2025年2月)	<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 CD study (Study Peds Crohn's) but higher than the proportion in the adults' UC 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. 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 $\geq 3 \times$ ULN, and 2% (1/60) had elevations $\geq 5 \times$ 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> <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>6.3 Post-marketing Experience (抜粋)</p> <p>Postmarketing Serious Adverse Reactions in Pediatric Patients</p> <p>The following serious adverse reactions have been reported in the post-marketing experience in pediatric patients: infections (some fatal) including opportunistic infections and tuberculosis, infusion reactions, hypersensitivity reactions, malignancies, including hepatosplenic T-cell lymphomas [see Boxed WARNINGS and Warnings and Precautions (5.2)], transient hepatic enzyme abnormalities, lupus-like syndromes, and the development of autoantibodies.</p> <p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS (抜粋)</p> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of REMICADE have been established in pediatric patients 6 to 17 years of age for induction and maintenance treatment of CD and UC [see Dosage and Administration (2.2, 2.4) and Adverse Reactions (6.1)]. However, the safety and effectiveness of REMICADE in pediatric patients <6 years of age with CD or UC have not been established. The safety and effectiveness of REMICADE in the treatment of pediatric patients with Ps and juvenile rheumatoid arthritis (JRA) have not been established.</p> <p>Pediatric Crohn's Disease</p> <p>The safety and effectiveness of REMICADE have been established for reducing signs and symptoms and inducing and maintaining clinical remission in pediatric patients 6 years of age and older with moderately to severely active CD who have had an inadequate response to conventional therapy. The use of REMICADE for this indication is supported by evidence from a randomized, open-label pediatric CD study in 112 pediatric patients aged 6 years and older [see Clinical Studies (14.2)].</p>

出典	記載内容
米国の添付文書 (2025年2月)	<p>REMICADE has been studied only in combination with conventional immunosuppressive therapy in pediatric CD. The longer term (greater than 1 year) safety and effectiveness of REMICADE in pediatric CD patients have not been established in clinical trials.</p> <p>Postmarketing cases of HSTCL have been reported in pediatric patients treated with TNF blockers including REMICADE. Due to the risk of HSTCL, a careful risk-benefit assessment should be made when REMICADE is used in combination with other immunosuppressants in pediatric CD patients [see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.2)].</p> <p>Pediatric Ulcerative Colitis</p> <p>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 UC who have had an inadequate response to conventional therapy have been established. The use of REMICADE for this indication supported by evidence from adequate and well-controlled studies of REMICADE in adults with additional safety and pharmacokinetic data from an open-label pediatric UC study in 60 pediatric patients aged 6 years and older [see Dosage and Administration (2.4), Adverse Reactions (6.1), and Clinical Studies (14.4)]. The effectiveness of REMICADE in inducing and maintaining mucosal healing in pediatric UC was not 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. Approximately half of the patients were on concomitant immunomodulators (AZA, 6-MP, MTX) at study start.</p> <p>Due to the risk of HSTCL, a careful risk-benefit assessment should be made when REMICADE is used in combination with other immunosuppressants in pediatric UC patients [see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.2)].</p> <p>The longer term (greater than 1 year) safety and effectiveness of REMICADE in pediatric UC patients have not been established in clinical trials.</p> <p>Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA)</p> <p>The safety and effectiveness of REMICADE in the treatment of pediatric patients with juvenile rheumatoid arthritis (JRA) have not been established. The safety and efficacy of REMICADE in patients with 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 [see Clinical Pharmacology (12.3)]. Population pharmacokinetic analysis showed that in pediatric patients with JRA with a body weight of up to 35 kg receiving 6 mg/kg REMICADE and pediatric patients with JRA with body weight greater than 35 kg up to adult body weight receiving 3 mg/kg REMICADE, the steady state area under the concentration curve (AUCSS) was similar to that observed in adults receiving 3 mg/kg of REMICADE.</p>

X II. 参考資料

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2025年2月)</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>
<p>英国の SPC (2025年5月)</p>	<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 children and adolescents 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> <p><u>Paediatric ulcerative colitis</u> Remicade is indicated for treatment of severely active ulcerative colitis, in children and adolescents aged 6 to 17 years, who have had an inadequate response to conventional therapy including corticosteroids and 6-MP or AZA, or who are intolerant to or have medical contraindications for such therapies.</p> <p>4.2 Posology and method of administration Paediatric population <u>Crohn's disease (6 to 17 years)</u> 5 mg/kg given as an intravenous infusion followed by additional 5 mg/kg infusion doses at 2 and 6 weeks after the first infusion, then every 8 weeks thereafter. Available data do not support further infliximab treatment in children and adolescents not responding within the first 10 weeks of treatment (see section 5.1). Some patients may require a shorter dosing interval to maintain clinical benefit, while for others a longer dosing interval may be sufficient. Patients who have had their dose interval shortened to less than 8 weeks may be at greater risk for adverse reactions. Continued therapy with a shortened interval should be carefully considered in those patients who show no evidence of additional therapeutic benefit after a change in dosing interval. The safety and efficacy of Remicade have not been studied in children with Crohn's disease below the age of 6 years. Currently available pharmacokinetic data are described in section 5.2 but no recommendation on a posology can be made in children younger than 6 years.</p>

出典	記載内容
英国の SPC (2025 年 5 月)	<p><u>Ulcerative colitis (6 to 17 years)</u> 5 mg/kg given as an intravenous infusion followed by additional 5 mg/kg infusion doses at 2 and 6 weeks after the first infusion, then every 8 weeks thereafter. Available data do not support further infliximab treatment in paediatric patients not responding within the first 8 weeks of treatment (see section 5.1). The safety and efficacy of Remicade have not been studied in children with ulcerative colitis below the age of 6 years. Currently available pharmacokinetic data are described in section 5.2 but no recommendation on a posology can be made in children younger than 6 years.</p> <p><u>Psoriasis</u> The safety and efficacy of Remicade in children and adolescents younger than 18 years for the indication psoriasis have not been established. Currently available data are described in section 5.2 but no recommendation on a posology can be made.</p> <p><u>Juvenile idiopathic arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis</u> The safety and efficacy of Remicade in children and adolescents younger than 18 years for the indications juvenile idiopathic arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis have not been established. Currently available data are described in section 5.2 but no recommendation on a posology can be made.</p> <p><u>Juvenile rheumatoid arthritis</u> 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 and 5.2 but no recommendation on a posology can be made.</p> <p>4.4 Special warnings and precautions for use (抜粋) <u>Paediatric population</u> <u>Infections</u> In clinical studies, infections have been reported in a higher proportion of paediatric patients compared to adult patients (see section 4.8).</p> <p><u>Vaccinations</u> It is recommended that paediatric patients, if possible, be brought up to date with all vaccinations in agreement with current vaccination guidelines prior to initiating Remicade therapy. Paediatric patients on infliximab may receive concurrent vaccinations, except for live vaccines (see sections 4.5 and 4.6).</p> <p><u>Malignancies and lymphoproliferative disorders</u> 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. 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. Almost all patients had received treatment with AZA or 6-MP concomitantly with or immediately prior to a TNF-blocker. The vast majority of Remicade cases have occurred in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis and most were reported in adolescent or young adult males. The potential risk with the combination of AZA or 6-MP and Remicade should be carefully considered. A risk for the development for hepatosplenic T-cell lymphoma in patients treated with Remicade cannot be excluded (see section 4.8).</p>

出典	記載内容
英国の SPC (2025 年 5 月)	<p><u>Sodium content</u> Remicade contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, i.e. essentially 'sodium-free'. Remicade is however, diluted in sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for infusion. This should be taken into consideration for patients on a controlled sodium diet (see section 6.6).</p> <p><u>Polysorbate 80 content</u> Remicade contains 0.50 mg of polysorbate 80 (E433) in each dosage unit which is equivalent to 0.05 mg/ml. Polysorbates may cause allergic reactions.</p> <p>4.8 Undesirable effects</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p><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 (see section 4.4).</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 (see section 4.4).</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> In REACH, 17.5% of randomised 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 randomised 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>

出典	記載内容
英国の SPC (2025 年 5 月)	<p><u>Paediatric ulcerative colitis patients</u> Overall, the adverse reactions reported in the paediatric ulcerative colitis trial (C0168T72) and adult ulcerative colitis (ACT 1 and ACT 2) studies were generally consistent. In C0168T72, the most common adverse reactions were upper respiratory tract infection, pharyngitis, abdominal pain, fever, and headache. The most common adverse event was worsening of ulcerative colitis, the incidence of which was higher in patients on the q12 week vs. the q8 week dosing regimen.</p> <p><u>Infusion-related reactions</u> Overall, 8 (13.3%) of 60 treated patients experienced one or more infusion reactions, with 4 of 22 (18.2%) in the q8 week and 3 of 23 (13.0%) in the q12 week treatment maintenance group. No serious infusion reactions were reported. All infusion reactions were mild or moderate in intensity.</p> <p><u>Immunogenicity</u> Antibodies to infliximab were detected in 4 (7.7%) patients through week 54.</p> <p><u>Infections</u> Infections were reported in 31 (51.7%) of 60 treated patients in C0168T72 and 22 (36.7%) required oral or parenteral antimicrobial treatment. The proportion of patients with infections in C0168T72 was similar to that in the paediatric Crohn's disease study (REACH) but higher than the proportion in the adults ulcerative colitis studies (ACT 1 and ACT 2). The overall incidence of infections in C0168T72 was 13/22 (59%) in the every 8 week maintenance treatment group and 14/23 (60.9%) in the every 12 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 this study, there were more patients in the 12 to 17 year age group than in the 6 to 11 year age group (45/60 [75.0%] vs. 15/60 [25.0%]). While 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 and discontinuation due to adverse events 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, for serious infections, the proportions were similar in the two age groups. Overall proportions of adverse events and infusion reactions were similar between the 6 to 11 and 12 to 17 year age groups.</p> <p><u>Post-marketing experience</u> 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 (see sections 4.4 and 4.8).</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎：

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

該当しない

2. その他の関連資料

RMP のリスク最小化活動のために作成された資料

● 医療従事者向け資料：

- ・ 製品情報概要 全疾患版
- ・ レミケードによる治療を受ける患者さんへ ベーチェット病の治療薬 レミケード

● 患者向け資料：

- ・ レミケードによる治療を受ける患者さんへ クロウン病の治療薬「レミケード」について
- ・ レミケードによる治療を受ける患者さんへ 関節リウマチの治療薬 レミケード
- ・ レミケードによる治療を受ける患者さんへ 潰瘍性大腸炎の治療薬「レミケード」について
- ・ レミケードによる治療を受ける患者さんへ 乾癬の治療薬「レミケード」
- ・ レミケードを使用される患者さんへ 強直性脊椎炎の治療薬「レミケード」について
- ・ レミケードによる治療を受ける患者さんへ ベーチェット病の治療薬 レミケード
- ・ 川崎病の急性期において「レミケード」を使用される方へ

田辺ファーマ株式会社 製品情報ホームページ：<https://medical.tanabe-pharma.com/di/product/rec/>