

医薬品リスク管理計画
(RMP)



抗ヒトTNF α モノクローナル抗体製剤

薬価基準収載

レミケード®点滴静注用100

REMICADE® for I.V. Infusion (インフリキシマブ(遺伝子組換え)製剤)

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)

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、血管性浮腫、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。

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[1.1、1.2.1、9.1.1、11.1.1参照]

2.2 活動性結核の患者[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)に対する過敏性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[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]

目次

開発の経緯	2
レミケードの特徴	3
製品情報	7
臨床成績	16
1.関節リウマチに対する臨床成績	16
2.活動期クローン病に対する臨床成績	26
3.潰瘍性大腸炎に対する臨床成績	38
4.乾癬に対する臨床成績	52
5.ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎に対する臨床成績	75
6.腸管型・神経型・血管型ベーチェット病患者に対する臨床成績	81
7.強直性脊椎炎に対する臨床成績	89
8.川崎病の急性期に対する臨床成績	99
9.海外臨床試験後の悪性腫瘍発現頻度	104
10.安全性(副作用)	104
薬物動態	105
1.吸収	105
2.代謝・排泄(マウス)	110
薬効薬理	111
薬理作用	111
安全性薬理試験及び毒性試験	114
1.安全性薬理試験	114
2.毒性試験	114
有効成分に関する理化学的知見	116
製剤学的事項	116
製剤の安定性	116
取扱い上の注意	117
包装	117
関連情報	118
主要文献	119
製造販売業者の氏名又は名称及び住所	120
レミケード取扱い方法	121
レミケード体重換算表及びレミケード投与方法	123

開発の経緯

レミケード(一般名:インフリキシマブ)は米国セントコア社(現Janssen Biotech, Inc.)において開発された抗ヒトTNF α (Tumor Necrosis Factor α :腫瘍壊死因子)モノクローナル抗体(遺伝子組換え)です。

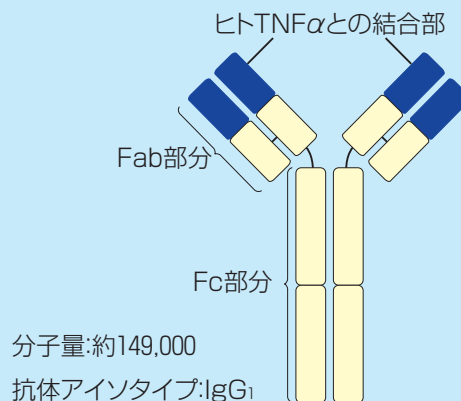
TNF α は、当初、腫瘍の壊死を引き起こす物質として同定されました¹⁾が、現在では炎症性サイトカインとして種々の炎症性疾患に関与していることが知られています。TNF α 、IL-1、IL-6、IL-8等の炎症性サイトカインはネットワークでつながっており、1つのサイトカインを抑えても有効な結果が得られないと考えられていました。ところが近年、TNF α はこれらの炎症性サイトカインを上流で調節しており、TNF α を抑えることで下流のサイトカインを抑制できることが明らかにされました^{2,3)}。

1990年にセントコア社は、ヒトTNF α に対して特異的なマウス型モノクローナル抗体由来の可変領域とヒトIgG1の定常領域を有するモノクローナル抗体(インフリキシマブ)を遺伝子組換え技術により創製しました。インフリキシマブはヒトTNF α と高い親和性を有し、抗原性の大幅な低下が実現したことにより、臨床的応用が期待されました。

1991年より欧米において臨床試験が開始され、1998年にクローン病治療薬として発売されました。以来、すでに米国、欧州など100カ国以上において、クローン病、関節リウマチ、乾癬、強直性脊椎炎及び潰瘍性大腸炎などの治療薬として、2022年8月時点において、世界で約314万人の患者さんに投与されています。

国内においては、2002年1月にクローン病が承認され、その後2003年7月に関節リウマチ、2007年1月にベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、2007年11月にクローン病の維持療法、2009年7月に関節リウマチの効能・効果追加(関節の構造的損傷の防止)、用法・用量変更(増量、投与間隔の短縮)、2010年1月に尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、2010年4月に強直性脊椎炎、2010年6月に潰瘍性大腸炎、2011年8月にクローン病の用法・用量変更(10mg/kg投与)、2015年8月に腸管型、神経型及び血管型ベーチェット病、2015年12月に川崎病の急性期、2016年5月に乾癬の用法・用量変更(増量、投与間隔の短縮)、2017年5月にクローン病の用法・用量変更(投与間隔の短縮)がそれぞれ追加承認されました。

インフリキシマブの構造



※本剤の承認された用法及び用量は、次のとおりです。

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)

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、効果が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、効果が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。

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。

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。

レミケードの特徴

1. 世界初の抗ヒトTNF α モノクローナル抗体製剤です。
2. 本邦ではクローン病(2002年)、関節リウマチ(2003年)、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎(2007年)、乾癬(2010年)、強直性脊椎炎(2010年)、潰瘍性大腸炎(2010年)、腸管型・神経型・血管型ベーチェット病(2015年)、川崎病の急性期(2015年)の治療薬として使用されています。
3. 関節リウマチ
 - 3-1 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す。
 - 3-2 国内第Ⅲ相臨床試験[RISING試験(二重盲検比較試験)] 既存治療で効果不十分な患者に対して、関節リウマチの客観的臨床評価方法である数値化ACR基準(ACR-N)改善は、主要評価項目の解析において、54週後の10mg/kg増量投与群において3mg/kg継続投与群に対する優越性が検証されました($p=0.024$ 、10週のACR-N改善を共変量とした共分散分析)。(P17)
 - 3-3 国内第Ⅲ相臨床試験[RISING試験(二重盲検比較試験)] 既存治療で効果不十分な患者に対して、EULER改善基準(Good+Moderate response)を指標に疾患活動性軽減の有効率を評価したところ、3mg/kg継続投与群の54週後の有効率は78.8%でした。4回目投与から10mg/kgに増量した投与群では90.4%と有意差が認められました($p=0.007$ [名目上のp値]、10週のACR-N改善を共変量としたlogistic回帰分析)。(P17)
 - 3-4 国内第Ⅲ相臨床試験[RISING試験(二重盲検比較試験)] X線スコアの年間変化率を指標に関節破壊の進行を評価したところ、3mg/kg継続投与群の54週後の中央値は投与前に比べ5.5ポイントの低下を示し、4回目投与から6mg/kgおよび10mg/kgに増量した群の54週後の中央値も投与前に比べそれぞれ7.1ポイントおよび6.5ポイントの低下を示しました。54週後の10mg/kg増量群のX線スコアの年間変化率は6mg/kg増量群に対し、有意差が認められました($p=0.022$ [名目上のp値]、Van Elteren's test)。(P18)
 - 3-5 海外第Ⅲ相臨床試験[ATTRACT試験(二重盲検比較試験)] 30週時におけるACR20%以上改善率は、レミケード3mg/kg(8週間隔)+MTX投与群、レミケード3mg/kg(4週間隔)+MTX投与群およびレミケード10mg/kg(8週間隔)+MTX投与群でそれぞれ50.0%、50.0%、51.7%であり、プラセボ+MTX投与群の20.5%比してレミケード+MTX投与全群で改善率が有意に高く、優越性が検証されました($p<0.001$ 、 $p<0.001$ および $p<0.001$ vsプラセボ+MTX投与群、 χ^2 検定)。(P21)
 - 3-6 海外第Ⅲ相臨床試験[ATTRACT試験(二重盲検比較試験)] X線スコア変化の平均値を指標に関節破壊の進行抑制を評価したところ、54週時におけるX線スコアの変化値(平均値)は、プラセボ+MTX投与群6.95に対し、レミケード+MTX投与群では、3mg/kg(8週間隔)で1.29、10mg/kg(8週間隔)で0.16でした。(P22)
 - 3-7 海外第Ⅲ相臨床試験[ATTRACT試験(二重盲検比較試験)] HAQスコアの変化値を指標に身体機能への影響を評価したところ、102週投与時の中央値は、レミケード3mg/kg(8週間隔)+MTX投与群、レミケード3mg/kg(4週間隔)+MTX投与群およびレミケード10mg/kg(8週間隔)+MTX投与群ともにプラセボ+MTX投与群に対し有意に高い値を示し($p=0.006$ 、 $p<0.001$ および $p<0.001$ [全て名目上のp値]、Van der Waerden normal scoreによるANOVA)、身体機能障害の改善が認められました。(P23)
4. クローン病
 - 4-1 国内第Ⅲ相臨床試験[維持療法試験(非盲検試験)] 10週までに改善(CDAI値が25%以上かつ70ポイント以上減少)を得られた患者の54週時点でのCDAI改善率は82.5%、寛解率は61.4%でした。(P27)
 - 4-2 国内第Ⅲ相臨床試験[維持療法試験(非盲検試験)] 効果減弱例に対する5mg/kg・4週間隔投与の54週時CDAI改善率(観察期のCDAIと比較して25%かつ70ポイント以上減少)は83.3%、CDAI寛解率は55.6%でした。(P27)



- 4-3 国内第Ⅲ相臨床試験[10mg/kg投与試験(非盲検非対照試験)] 効果不十分な症例に対する10mg/kg投与8週後のCDAI変化量は-95でした。(P29)
- 4-4 国内第Ⅲ相臨床試験[10mg/kg投与試験(非盲検非対照試験)] 効果不十分な症例に対する10mg/kg投与8週後の改善率(CDAI 50ポイント改善)は69.7%、寛解率は39.4%でした。(P30)
- 4-5 海外第Ⅲ相臨床試験[ACCENT-I試験(二重盲検比較試験)] レミケード5mg/kgを投与し2週後に改善効果が認められた患者における効果消失までの期間(中央値)は、単回投与群で19週、5mg/kg維持投与群で38週であり、単回投与群に比べてレミケード5mg/kg維持投与群で優越性が検証され、維持投与において効果消失までの期間が長いことが認められました($p=0.002$, Log-rank検定)。(P31)
- 4-6 海外第Ⅲ相臨床試験[ACCENT-I試験(二重盲検比較試験)] 5mg/kgを投与し2週後に改善効果(観察期のCDAIと比較して25%かつ70ポイント以上減少)が認められた患者における54週時の完全粘膜治癒率は、単回投与群で7.0%、5mg/kg維持投与群で46.0%と維持投与群において有意に高い治癒率を示しました($p=0.026$ [名目上のp値]、 χ^2 検定)。(P32)
- 4-7 海外第Ⅲ相臨床試験[ACCENT-I試験(二重盲検比較試験)] 30週時の寛解導入した患者の割合は、レミケード5mg/kg維持投与群で39.0%、単回投与群で21.0%でした。以上より、5mg/kg維持投与群の単回投与群に対する優越性が検証されました。($p=0.003$, χ^2 検定)(P32)
- 4-8 海外第Ⅲ相臨床試験(二重盲検比較試験) 50%外瘻閉鎖率は、5mg/kg投与群で67.7%、プラセボ投与群で25.8%でした。以上より、5mg/kg投与群のプラセボ投与群に対する優越性が検証されました。($p=0.002$, Fisherの直接法)。(P34)

5. 潰瘍性大腸炎

- 5-1 国内第Ⅲ相臨床試験[検証的試験(二重盲検比較試験)] 投与8週後のMayoスコア改善率は、5mg/kg投与群で54.8%、プラセボ投与群で35.6%であり、プラセボ投与群に対する優越性が検証され($p=0.005$)、臨床症状改善効果が示されました。(P38)
- 5-2 国内第Ⅲ相臨床試験[検証的試験(二重盲検比較試験)] 投与8週後の粘膜治癒率は、5mg/kg投与群で46.2%、プラセボ投与群で27.9%であり、プラセボ投与群に対して有意差が認められました($p=0.006$ [名目上のp値]、logistic回帰分析)。(P38)

6. 乾癬

- 6-1 尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症の4つの適応症(いずれも既存治療で効果不十分な場合)を有します。
- 6-2 効果不十分な症例に対して、増量や投与間隔の短縮が可能です。
- 6-3 全身療法が必要な乾癬患者において、以下の結果が示されました。
- 【皮膚症状】国内第Ⅲ相臨床試験[検証的試験(二重盲検比較試験)、継続投与試験(非盲検非対照試験)] 5mg/kg投与10週時のPASIスコア75%改善率は68.6%であり、プラセボ投与群に対する優越性が検証されました($p<0.001$)。(P53)
- 【爪症状】海外第Ⅲ相臨床試験[EXPRESS試験(二重盲検比較試験)] 5mg/kg投与10週及び24週時のNAPSIスコアの変化率は、プラセボ投与群に比べて有意に高く(両時点とも $p<0.0001$ [名目上のp値]、Pearsonの χ^2 検定)、爪乾癬の改善が認められました。(P68)
- 【関節症状】国内第Ⅲ相臨床試験[長期投与試験(非盲検非対照試験)] 5mg/kg投与2週時において、58.3%の症例がACR基準20%改善を満たし、関節症状の改善が認められました。その後も6週では83.3%、14週では66.7%、46週では80.0%の症例がACR基準20%改善を満たしました。(P57)
- 海外第Ⅱ相臨床試験[IMPACT試験(二重盲検比較試験・非盲検試験)] 投与16週時のACR基準20%改善率は、5mg/kg投与群で65.4%であり、プラセボ投与群の9.6%に比べ5mg/kg投与群で有意に高く($p<0.01$, χ^2 検定)、関節症状の改善が認められました。(P72)

海外第Ⅲ相試験[IMPACT2試験(二重盲検比較試験)] 投与24週時のmTSS変化量は、5mg/kg投与群で -0.70 ± 2.53 であり、プラセボ群の 0.82 ± 2.62 に対し優越性が検証され、有意な関節破壊の進展抑制が認められました($p < 0.001$, F検定)。投与54週時においても、5mg/kg投与群のmTSS変化量は -0.94 ± 3.40 であり、プラセボ投与群の 0.53 ± 2.60 に対し有意差が認められました($p < 0.001$ [名目上のp値], F検定)。(P74)

7. ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎

前期第Ⅱ相臨床試験及び長期投与試験(非盲検試験) 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、前期第Ⅱ相臨床試験では13例中10例で眼発作が消失し、5mg/kg投与群、10mg/kg投与群(承認外用量群)で投与前に比較して眼発作回数が有意に減少しました。(5mg/kg: $p=0.031$ 、10mg/kg: $p=0.031$ 、合計(5mg/kg+10mg/kg): $p < 0.001$ [全て名目上のp値]、Wilcoxonの符号付順位検定)。前期第Ⅱ相臨床試験終了時から長期投与試験開始までの期間に眼発作回数が増加しましたが、長期投与試験でのレミケード投与により再び有意に減少しました(合計(5mg/kg+10mg/kg): $p=0.008$ [名目上のp値]、Wilcoxonの符号付順位検定)。(P76)

*本試験には承認外高用量群を含む

第Ⅲ相臨床試験(非盲検非対照試験) 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、14週間あたりの平均眼発作回数は、投与前(観察期間)に比較して、5mg/kg投与(有効性評価期間)で有意に減少しました。(p<0.001 [名目上のp値]、Wilcoxonの符号付順位検定)。眼発作回数が減少した症例は12例中11例で、そのうち7例は眼発作が消失しました。(P80)

8. 腸管型・神経型・血管型ベーチェット病

8-1 国内第Ⅲ相臨床試験(非盲検非対照試験) 腸管型ベーチェット病において、レミケード投与症例で、臨床症状の改善及び主病変の潰瘍の治癒または癒痕化が認められ、著効例の割合は54.5%(6/11例)でした。(P83~84)

8-2 国内第Ⅲ相臨床試験(非盲検非対照試験) 神経型ベーチェット病において、レミケード投与症例で、臨床症状の改善、頭部MRI画像検査での高信号域の縮小に加え、髄液検査マーカーの低下が認められ、3例中1例で著効が示されました。(P85~86)

8-3 国内第Ⅲ相臨床試験(非盲検非対照試験) 血管型ベーチェット病において、レミケード投与症例で、臨床症状と画像所見の悪化が認められず、かつ炎症の低下とその維持が認められ、4例中4例で著効が示されました。(P87~88)

9. 強直性脊椎炎

海外第Ⅲ相臨床試験[ASSERT試験(二重盲検比較試験)] 既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者において、24週のASAS基準20%以上改善率(ASAS基準20%以上改善を達成した症例の割合)は5mg/kg投与群で61.2%であり、プラセボ投与群の19.2%と比較し優越性が検証され($p < 0.001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定)、症状軽減が認められました。(P94)

24週のBASDAIスコア20%以上改善率は、5mg/kg投与群で68.2%であり、プラセボ投与群の26.7%と比較して有意に高く($p < 0.001$ [名目上のp値]、 χ^2 検定)、疾患活動性の抑制が認められました。(P95)

投与前と24週のBASMIスコアは、プラセボ投与群では変化が認められなかったが、5mg/kg投与群では1ポイント(中央値)の有意な改善が認められ($p=0.019$ [名目上のp値]、van der Waerden normal scoreによる分散分析)、可動域の改善が認められました。(P96)

投与前と24週のBASFIスコアは、プラセボ投与群では変化が認められなかったが、5mg/kg投与群では1.7ポイント(中央値)の有意な改善が認められ($p < 0.001$ [名目上のp値]、van der Waerden normal scoreによる分散分析)、身体機能の改善が認められました。(P97)

10. 川崎病の急性期

国内第Ⅲ相臨床試験 既存治療で効果不十分な川崎病の急性期において、投与開始48時間以内の解熱率の点推定値は、レミケード投与群で76.7%、IVIg投与群で37.0%であり、レミケード投与群はIVIg投与群より治験薬投与開始48時間以内の解熱率が高かった。(p=0.023[名目上のp値]、尤度比検定)。(P100)

投与開始21日後の冠動脈病変の発現率は、レミケード投与群で6.3%、IVIg投与群で20.0%でした。また、投与開始21日後以降、投与開始56日後までに新たな冠動脈病変の発現は両群共に認められませんでした。(P100)

急性期主要症状に関しては、治療開始前は、両群共に半数以上の患者が6症状すべてを有したが、レミケード投与群では投与開始1日後から2症状以下となった患者は16例中5例でした。投与開始3日後からはすべての症状が消失した患者は13例中4例であり、3症状以上を有する患者は認められませんでした。投与開始14日後には12例すべての症状が消失しました。IVIg投与群では、投与開始1日後から14例すべてで症状数は減少しましたが、2症状以下となった患者は認められませんでした。投与開始3日後からすべての症状が消失した患者は8例中1例であり、3症状以上を有する患者は6例でした。投与開始14日後以降には6例すべての症状が消失しました。(P101)

11. 副作用

重大な副作用

感染症(3.5%)、結核(0.3%)、重篤なinfusion reaction(0.6%)、脱髄疾患(0.1%)、間質性肺炎(0.5%)、肝機能障害(0.1%)、遅発性過敏症(0.6%)、抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群(0.4%)、重篤な血液障害(0.1%)、横紋筋融解症(頻度不明)、自己免疫性肝炎(頻度不明)

主な副作用

頭痛、浮動性めまい、感覚鈍麻、異常感覚、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、ほてり、潮紅、高血圧、低血圧、動悸、血圧低下、血圧上昇、気道感染、咽喉頭炎、呼吸困難、気管支炎、咳嗽、鼻炎、副鼻腔炎、ALP増加、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、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、便秘、胃腸炎、口内炎、歯周病、発疹(膿疱性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、小水疱性皮疹、そう痒性皮疹、湿疹、紅斑性皮疹、頭部皰癬疹、丘疹、血管炎性皮疹)、白癬、皮膚炎(脂漏性皮膚炎、水疱性皮膚炎、乾癬様皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎)、毛包炎、そう痒症、蕁麻疹、紅斑(発赤)、多汗症、関節痛、筋痛、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(带状疱疹、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、高コレステロール血症、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、血管性浮腫、咽頭浮腫、喉頭浮腫)

※詳細は、電子添文の副作用および臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。

※本剤の承認された用法及び用量は、次のとおりです。

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)

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。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。

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、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。

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。

●「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂には十分ご留意ください。

警告・禁忌

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、血管性浮腫、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。



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]

3.組成・性状

3.1 組成

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、マウス骨髓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。

3.2 製剤の性状

性状	白色の塊（凍結乾燥ケーキ）
----	---------------

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）

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。

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。

〈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。

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⁴⁾。

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/kg8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。

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。

9.特定の背景を有する患者に関する注意

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ヵ月間は可能な限り1ヵ月に1回、以降は適宜必要に応じて)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]

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。

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。

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。

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。

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、血管性浮腫、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。

11.1.11 自己免疫性肝炎(頻度不明)

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、嗅覚錯乱、味覚異常、神経痛、不随意性筋収縮、片頭痛、振戦、運動過多、ジスキネジー、脳梗塞、協調運動異常、不眠症、不安、神経過敏、うつ病、感情不安定、多幸気分、錯乱、傾眠(眠気)	多発性神経障害、ニューロパシー、てんかん発作
血液		貧血(鉄欠乏性貧血、溶血性貧血)、カリウム減少、血小板数増加	リンパ節炎、脾腫、単球減少症、リンパ球減少症、リンパ球増加症、単球増加症、白血球増加症、好中球増加症、好酸球増加症、赤血球異常、低カリウム血症、好酸球数減少、骨髄球数増加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、総蛋白増加、アルブミン減少、クロール減少、ナトリウム減少、血沈亢進、リンパ球形態異常(異形リンパ球)、リンパ節症、後骨髄球数増加、尿酸増加、カリウム増加、CRP増加、ヘマトクリット減少	血栓性血小板減少性紫斑病
循環器		ほてり、潮紅、高血圧、低血圧、動悸、血圧低下、血圧上昇	血腫、蒼白、末梢性虚血、徐脈、不整脈、頻脈、心室性期外収縮、狭心症、心不全、心拍数増加	血管炎(IgA血管炎)
呼吸器	気道感染、咽喉頭炎	呼吸困難、気管支炎、咳嗽、鼻炎、副鼻腔炎	発声障害、咽喉絞扼感、鼻出血、胸膜炎、胸水、喘息、気管支痙攣、胸部X線(CT)異常、PaO 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	
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、肛門周囲腫、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(膿疱性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、小水疱性皮疹、そう痒性皮疹、湿疹、紅斑性皮疹、頭部粒糠疹、丘疹、血管炎性皮疹)	白癬、皮膚炎(脂漏性皮膚炎、水疱性皮膚炎、乾癬様皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎)、毛包炎、そう痒症、蕁麻疹、紅斑(発赤)、多汗症	麦粒腫、せつ、皮膚真菌感染、皮膚裂傷、皮膚嚢腫、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、皮膚腫瘍、多毛症、アトピー性皮膚炎	
投与部位			注射部位反応(注射部位疼痛、注射部位炎症、注射部位腫脹、注射部位出血、注射部位そう痒感)	
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、筋肉痛	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、抗カルジオリビン抗体陽性、抗核抗体陽性)、ウイルス感染(帯状疱疹、単純ヘルペス、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ)	膿瘍	免疫グロブリン増加、爪周囲炎、限局性感染、サイトメガロウイルス抗原陽性、食道カンジダ症、蜂巣炎	ニューモシスティス症、サルモネラ症、サルコイドーシス、非結核性マイコバクテリア感染(非結核性抗酸菌症)、クリプトコッカス症

代謝		高コレステロール血症	糖尿病、高血糖、抗利尿ホルモン不適合分泌、コレステロール減少、トリグリセリド増加	
その他	発熱	悪寒、熱感、倦怠感、疲労、胸痛、疼痛、浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、眼窩周囲浮腫、血管性浮腫、咽頭浮腫、喉頭浮腫）	腔感染、勃起不全、乳房肥大、亀頭包皮炎、不規則月経、腔出血、性器分泌物（白帯下）、無力症、不快感、胸部不快感、嚢胞、食欲不振、食欲亢進、過敏症、体重増加、体重減少、子宮平滑筋腫、リビドー減退、末梢腫脹	

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・パイ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]

15.その他の注意

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つ血性心不全の患者（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]

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。

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	0.20
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

■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
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	50.80
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

■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	101.30
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

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。



「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等は7～15頁をご参照ください。

1. 関節リウマチに対する臨床成績

国内第Ⅲ相臨床試験[RISING試験※¹(二重盲検比較試験)]^{5,6)}

※¹ Impact on Radiographic and clinical response of Infliximab therapy concomitant with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis by the trough Serum level in the dose-escalating study

5) Takeuchi, T. et al.: Mod. Rheumatol. 2009;19(5):478-487

(本試験の著者は田辺ファーマ株式会社より資金提供を受けています。)

6) 田辺ファーマ社内資料: 関節リウマチにおける国内第Ⅲ相臨床試験(承認時評価資料)

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した。

試験デザイン: 多施設共同二重盲検並行群間比較試験

施設: 国内88施設

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)

投与方法: レミケード3mg/kgを初回、2週及び6週に投与した。10週時に①3mg/kg継続投与群、②6mg/kg増量投与群、③10mg/kg増量投与群に無作為割付けし、14週以降、8週間隔で5回投与した。各投与群への割付けは10週の症状改善(ACR基準20%非改善、ACR基準20以上改善かつ50%非改善、ACR基準50%以上改善)が各投与群で同様となるように動的割付けを行った。

有効性評価期間: 54週

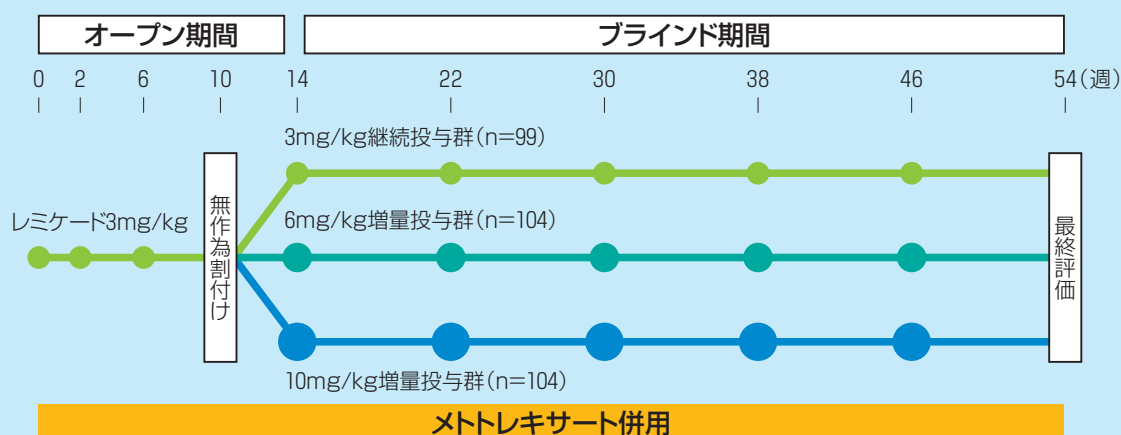
有効性評価項目: [主要評価項目]54週後の数値化ACR基準(ACR-N)改善(検証的解析項目)

[副次的評価項目]0、2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54週後のDisease Activity Scores(DAS)28、

0、30、54週後の関節X線評価(modified Sharpスコア)、0、2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54週のHAQスコア、54週後の有効率(EULAR改善基準 Good+Moderate response)、血清トラフ濃度など

解析計画: 有効性(X線スコア以外)はLast Observation Carried Forward法を用いて、最大の解析対象集団を対象に評価した。主要評価項目である3mg/kg継続投与群及び10mg/kg増量投与群の54週時点でのACR-N改善をはじめとする治療反応性については、群構成を因子として10週時のACR-Nを共変量とする共分散分析により評価した。54週後の有効率は10週のACR-N改善を共変量としたlogistic回帰分析により評価した。投与群間のX線スコア変化の比較はVan Elteren's検定により評価した。

■投与スケジュール



本剤の関節リウマチに対する承認された効能又は効果、用法及び用量は、次のとおりです。

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)

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。

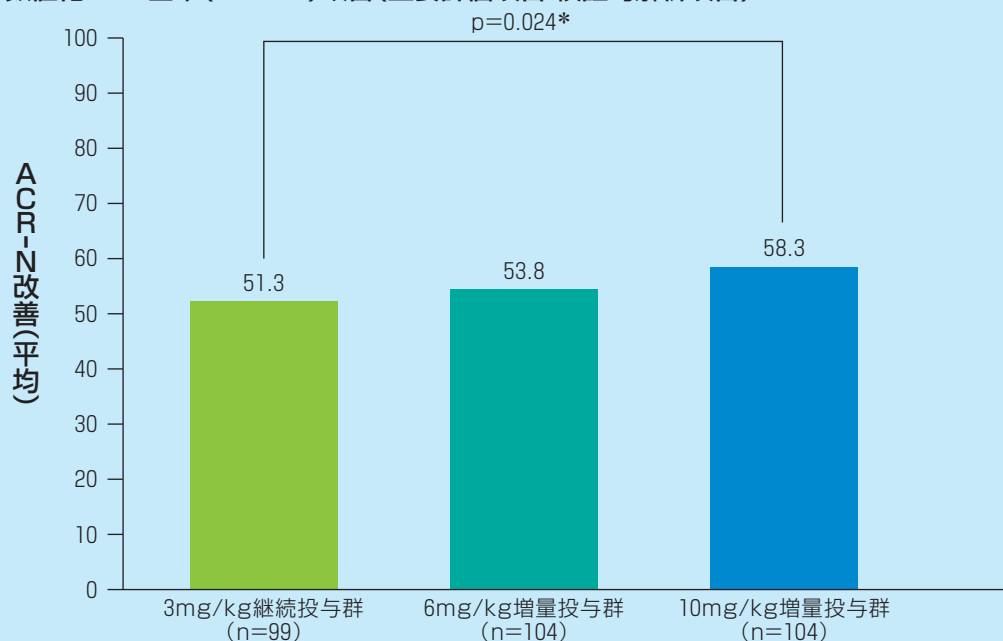
なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。

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。

①ACR基準(ACR-N)改善(検証的解析項目)

ACR-N改善は、主要評価項目の解析において、10mg/kg増量投与群のACR-N改善は3mg/kg継続投与群に対して優越性が検証された($p=0.024$ 、10週のACR-N改善を共変量とした共分散分析)。

■54週後の数値化ACR基準(ACR-N)改善(主要評価項目・検証的解析項目)



ACR-N改善につきましては25頁をご覧ください。

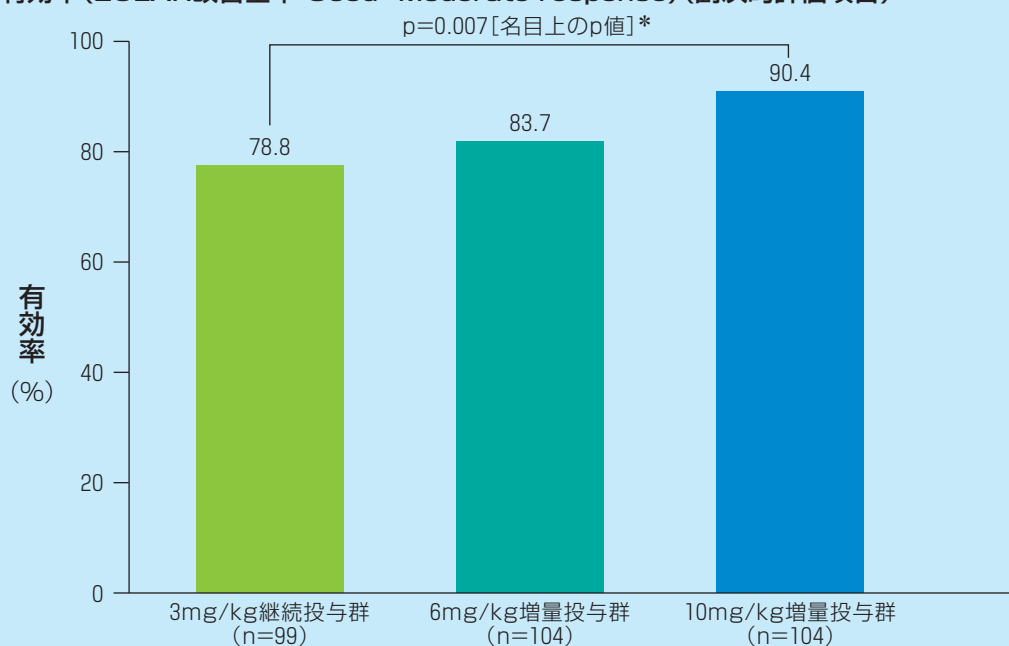
*共分散分析(10週のACR-N改善を共変量とした共分散分析)
LOCF

②疾患活動性の軽減(EULAR改善基準 Good+Moderate response)

3mg/kg継続投与群の54週後の有効率^{*2}は78.8%であった。10mg/kg増量投与群では90.4%と有意差が認められた($p=0.007$ [名目上のp値]、10週のACR-N改善を共変量としたlogistic回帰分析)。

(※2 EULAR改善基準(Good+Moderate response))

■54週後の有効率(EULAR改善基準 Good+Moderate response)(副次的評価項目)



EULAR改善基準につきましては24頁をご覧ください。

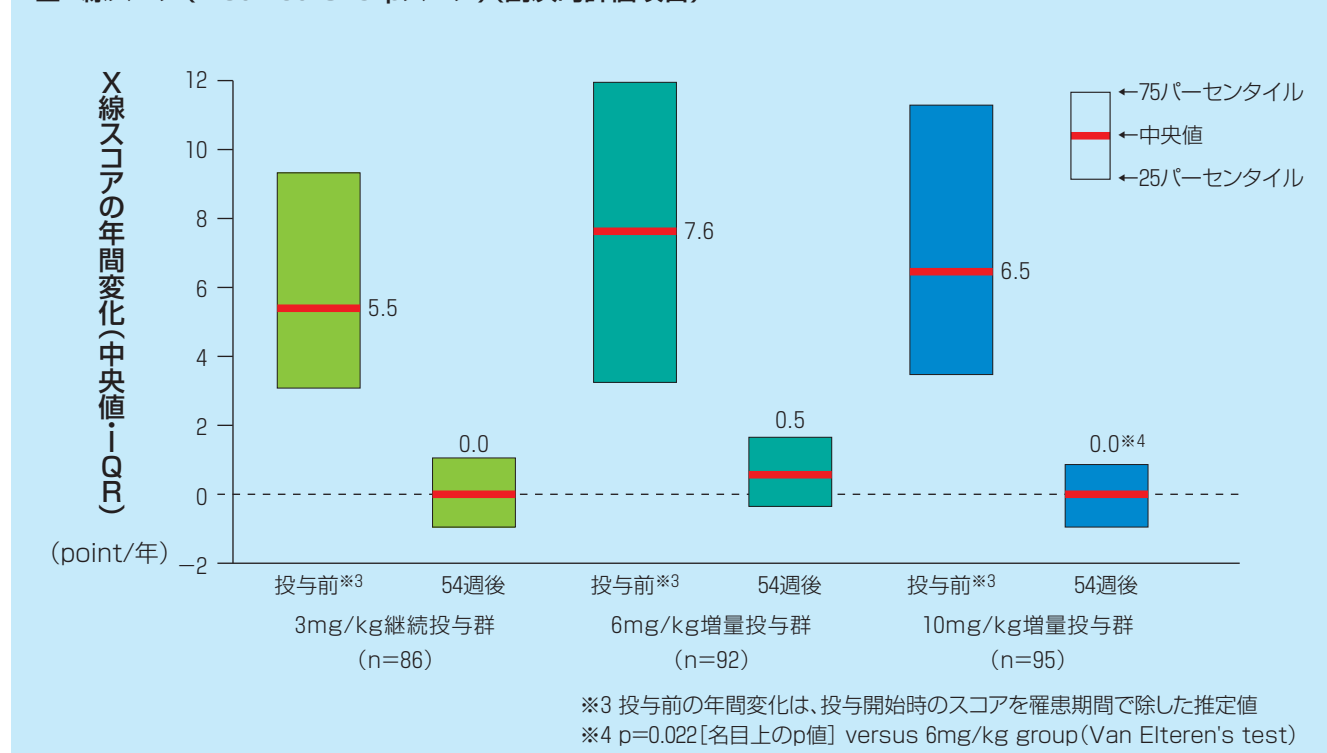
*logistic回帰分析(10週のACR-N改善を共変量としたlogistic回帰分析)
LOCF



③関節破壊の進行抑制効果

X線スコアの年間変化(中央値)は、以下のとおりだった。

■X線スコア(modified Sharpスコア)(副次的評価項目)



本剤については、副次的評価項目として、「0、30、54週後の関節X線評価」を設定していたが、「関節破壊の進展防止に関する評価」の承認条件として、長期(1年以上)にわたる二重盲検比較臨床試験を実施することが求められ、54週後の結果が評価されたため、54週後の結果のみ掲載します。

X線スコアにつきましては25頁をご覧ください。

④安全性

全期間（オープン期間及びブラインド期間）のレミケード投与群（3mg/kg継続群、6mg/kg増量群、10mg/kg増量投与群）の有害事象発現率は、97.6%（319/327例）であった。全期間における主な有害事象は、「DNA抗体陽性」59.0%（193/327例）、「鼻咽頭炎」35.2%（115/327例）、「抗核抗体陽性」18.0%（59/327例）であった。

重篤な有害事象の発現例数は、38/327例であった。

投与中止に至った有害事象の発現率は、11.9%（39/327例）であった。投与中止に至った有害事象は、「ALT増加」、「AST増加」が各3例、「発熱」、「発疹」、「細菌性肺炎」、「肝機能検査異常」、「胸部X線異常」が各2例、「甲状腺癌」、「ニューモシスティスジロヴェシ肺炎」、「マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染」、「蕁麻疹」、「歯痛」、「舌の悪性新生物」、「関節リウマチ」、「レジオネラ菌性肺炎」、「ヘモフィルス菌性肺炎」、「間質性肺疾患」、「過敏症」、「肝機能異常」、「 γ -GTP増加」、「歩行障害」、「薬疹」、「チアノーゼ」、「クリプトコッカス症」、「息詰まり感」、「胸部不快感」、「細気管支炎」、「乳癌」、「血圧上昇」、「血中コレステロール増加」が各1例であった。

安全性評価期間後に、レミケード10mg/kg投与群において、「十二指腸吻合部潰瘍」、「消化管出血」のため死亡した1例が認められた。

■重篤な有害事象発現例数

症状	例数	症状	例数	症状	例数
感染症及び寄生虫症	15	マロリー・ワイス症候群	1	肝胆道系障害	1
細菌性肺炎	4	腹膜炎	1	胆管閉塞	1
胃腸炎	3	良性、悪性及び詳細不明の新生物 （嚢胞及びポリープを含む）	5	筋骨格系及び結合組織障害	2
腎盂腎炎	1	胆管癌	1	骨壊死	1
レジオネラ菌性肺炎	2	乳癌	1	関節リウマチ	1
クリプトコッカス症	1	子宮癌	1	神経系障害	2
扁桃炎	1	舌の悪性新生物、病期不明	1	手根管症候群	1
細気管支炎	1	甲状腺癌	1	意識消失	1
骨髄炎	1	傷害、中毒及び処置合併症	4	眼障害	2
敗血症	1	吻合部潰瘍	1	白内障	1
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1	尺骨骨折	1	網膜静脈閉塞	1
胃腸障害	7	手骨折	1	心臓障害	1
腸炎	2	関節脱臼	1	心嚢液貯留	1
胃腸出血	1	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	3	心膜炎	1
急性膀胱炎	1	間質性肺疾患	2	全身障害及び投与局所様態	1
穿孔性胃潰瘍	1	胸水	1	歩行障害	1
腹水	1			免疫系障害	1
兎径ヘルニア	1			アナフィラキシー様反応	1



一部承認外の用法及び用量を含む成績を使用していますが、承認時評価資料のため掲載しています。

関節リウマチに対する臨床成績(海外データ)

海外第Ⅲ相臨床試験[ATTRACT試験※¹(二重盲検比較試験)]^{7~9)}

※¹ Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy

7) Lipsky, P.E. et al.: N. Engl. J. Med. 2000;343(22):1594-1602

8) Maini, R.N. et al.: Arthritis Rheum. 2004;50(4):1051-1065

(本試験引用論文7)および8)の著者はセントコア社(現:ヤンセンバイオテック社)より資金提供を受けています。また共著者には雇用関係にある者が含まれています。)

9) 田辺ファーマ社内資料: 関節リウマチにおける海外第Ⅲ相臨床試験(承認時評価資料)

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した。

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

施設: 欧米9カ国34施設

対象: 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。)
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18歳以上75歳以下

②メトトレキサート投与(スクリーニング前3ヵ月間は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※²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ヵ所以上

2. 腫脹関節数: 6ヵ所以上

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

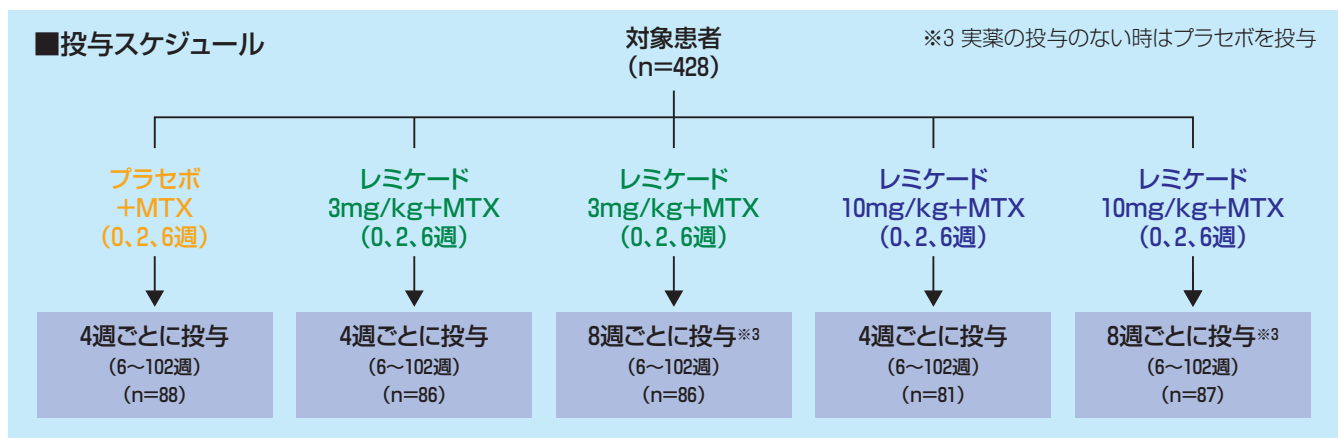
投与方法: レミケード3mg/kg 8週間隔、3mg/kg 4週間隔、10mg/kg 8週間隔、10mg/kg 4週間隔、またはプラセボを点滴静注(2時間以上)により54週まで投与した。その後、新たに同意を取得した患者を対象に102週まで投与を継続した。MTX(試験前より一定期間投与されている剤型)を12.5mg/週※²以上の一定量にて併用した。

※² 本邦でのMTXの最大投与量は16mg/週です。

有効性評価期間: 102週

有効性評価項目: [主要評価項目] 30週後のACR基準20%以上改善率(検証的解析項目)、54週後のX線スコア(vdH modified Sharpスコア)の変化値、102週時におけるHAQスコアの変化値
[副次的評価項目] 54週後のACR基準20%以上・50%以上・70%以上の各改善率、ACR基準の構成項目、30週までのCRPの推移、30週及び102週のX線スコアの変化値

解析計画: 改善率の比較は χ^2 検定により評価し、有意であれば、レミケードの各投与群とプラセボ投与群を比較した。計量値の比較はVan der Waerdenスコアに対して一元配置分散分析により評価し、有意であれば、レミケードの各投与群とプラセボ投与群を比較した。



本剤の関節リウマチに対する承認された効能又は効果、用法及び用量は、次のとおりです。

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)

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。

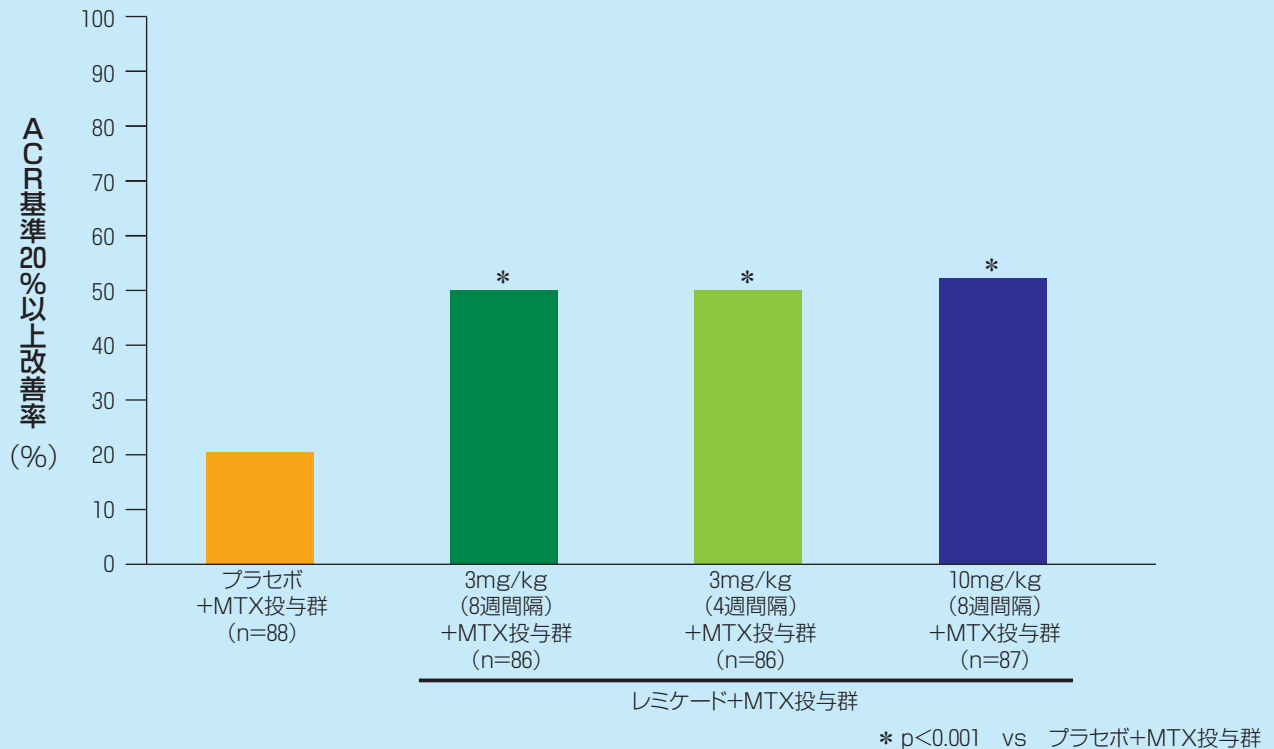
なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。

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。

①30週後のACR基準20%以上改善率(検証的解析項目)

主要評価項目である30週時におけるACR20%以上改善率は、プラセボ+MTX投与群、レミケード3mg/kg(8週間隔)+MTX投与群、レミケード3mg/kg(4週間隔)+MTX投与群、レミケード10mg/kg(8週間隔)+MTX投与群それぞれについて、20.5%、50.0%、50.0%、51.7%であり、プラセボ+MTX投与群に比してレミケード+MTX投与全群の改善率が有意に高く、優越性が検証された。

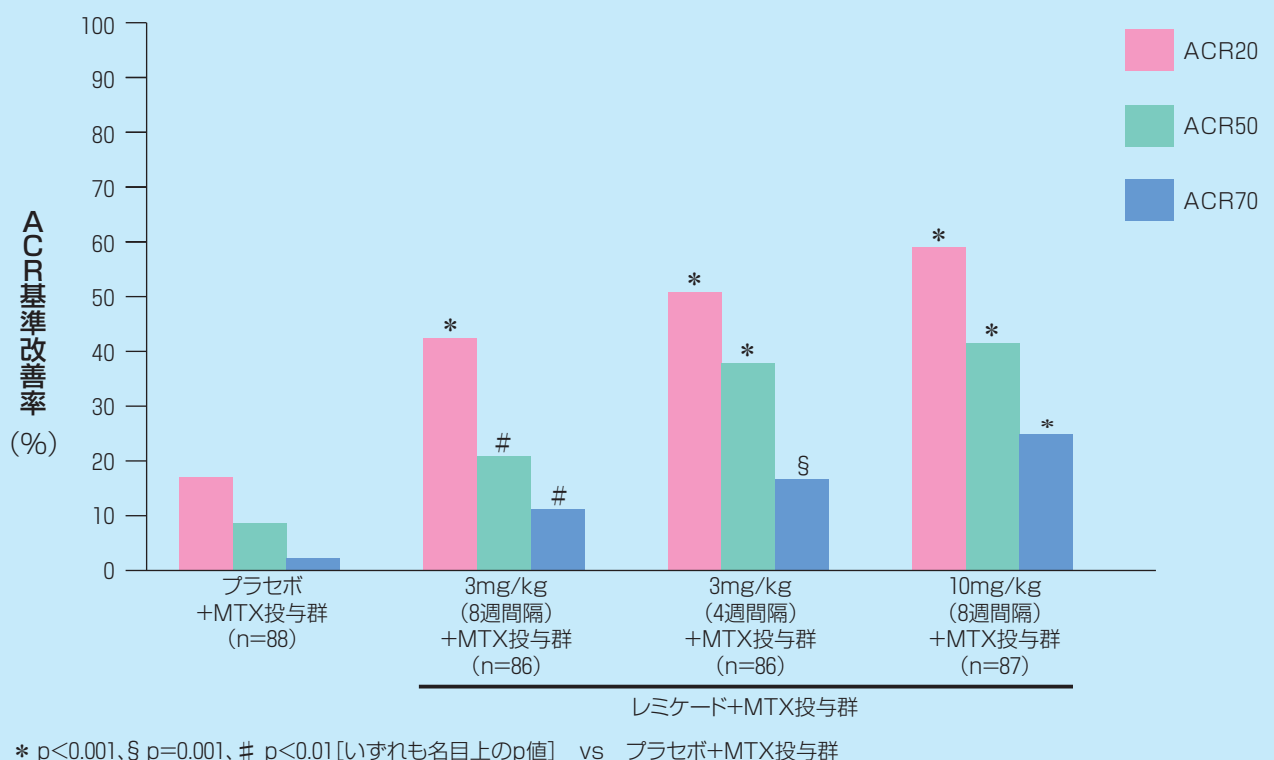
■30週後のACR基準20%以上改善率(主要評価項目・検証的解析項目)

*: χ^2 検定

②54週後のACR基準20%以上、50%以上、70%以上改善率

54週後のACR基準20%以上、50%以上、70%以上改善率は、プラセボ+MTX投与群と比較して、レミケード+MTX投与群で有意に高いことが認められた。

■54週後のACR基準20%以上、50%以上、70%以上改善率(副次的評価項目)

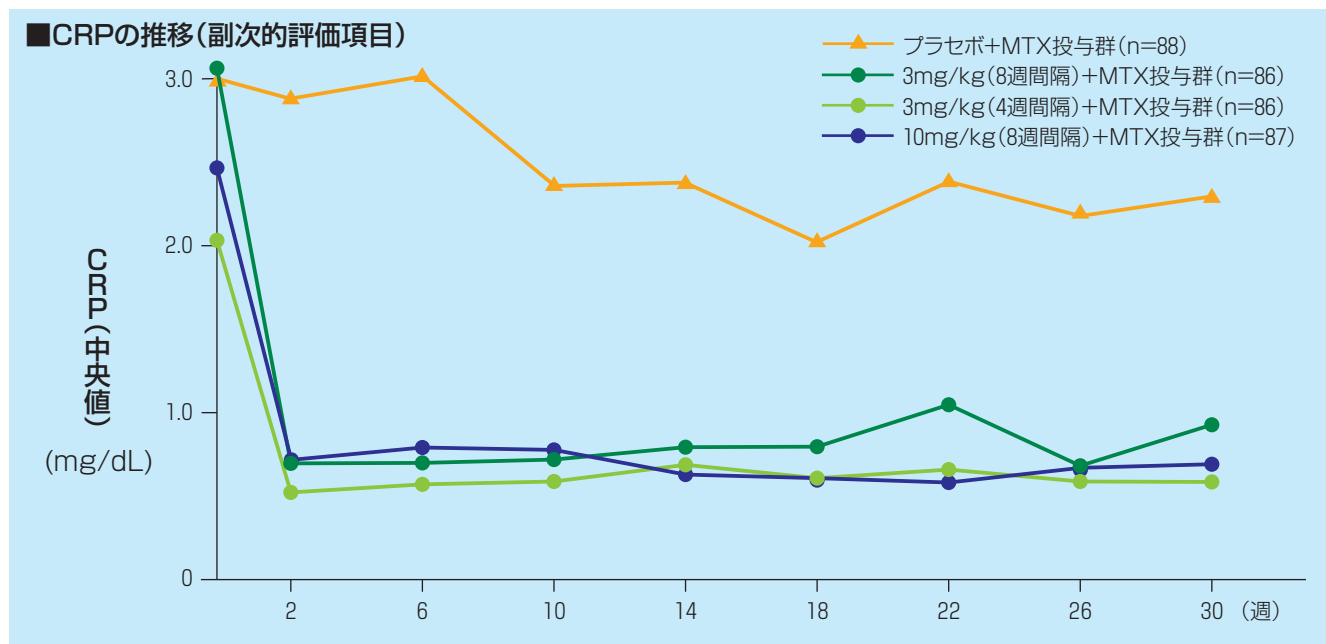


ACR基準20%(50%、70%)以上改善につきましては25頁をご覧ください。

*, §, #: χ^2 検定



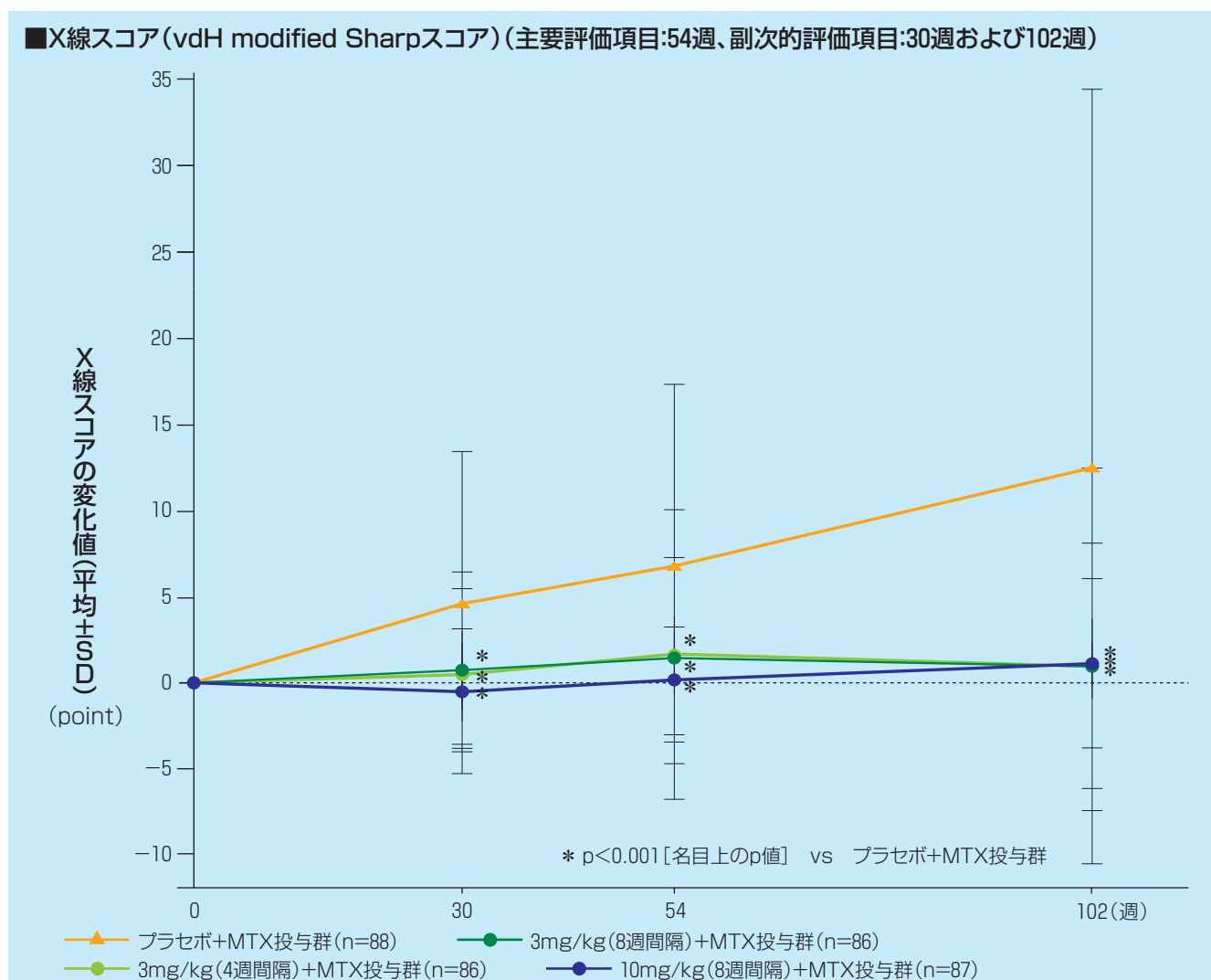
③CRPの推移



臨床成績

④関節破壊の進行抑制効果(X線スコア変化の平均値の推移)

54週時におけるX線スコアの変化値(平均値)は、プラセボ+MTX投与群6.95に対し、レミケード+MTX投与群では、3mg/kg (8週間隔)で1.29、10mg/kg (8週間隔)で0.16であった。

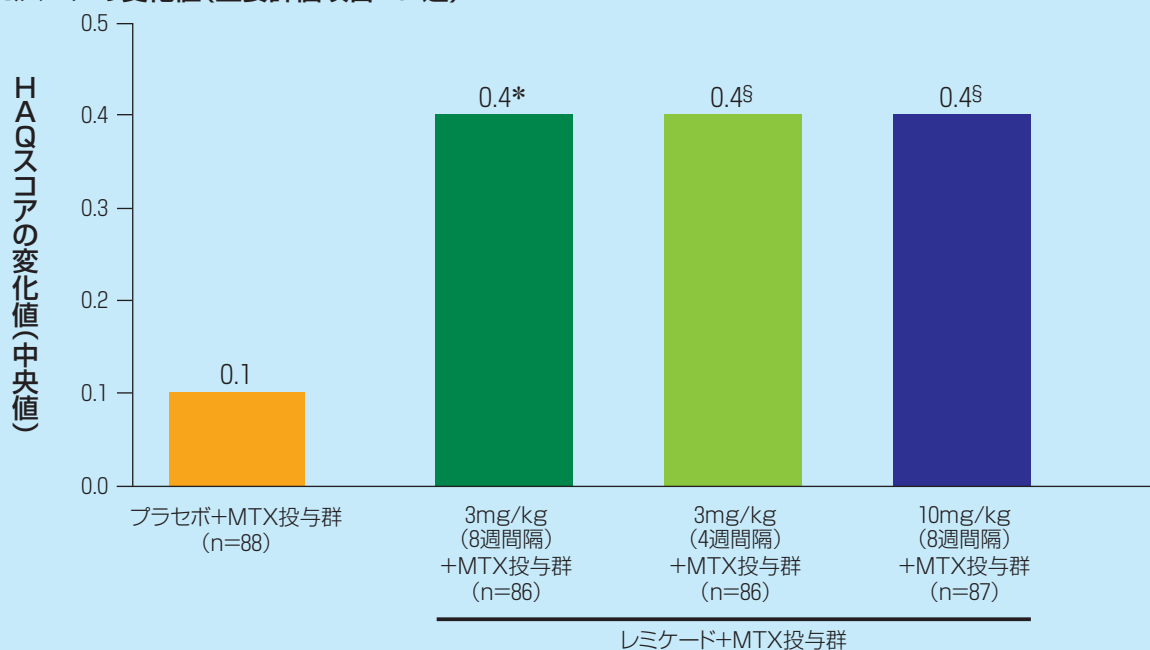


*van der Waerden normal scoreによるANOVA

⑤身体機能への影響

102週時におけるHAQスコアの変化値※4(中央値)は、レミケード+MTX投与群で有意に高く、レミケードによる身体機能障害の改善が認められた。

■HAQスコアの変化値(主要評価項目:102週)



* p=0.006, \$ p<0.001 [いずれも名目上のp値] vs プラセボ+MTX投与群

※4 1分野あたりの変化値に換算した。

*、\$:van der Waerden normal scoreによるANOVA

HAQにつきましては25頁をご覧ください。

⑥安全性

102週までの有害事象発現率は、プラセボ+MTX投与群で94.2%(81/86例)、レミケード+MTX投与群で97.7%(334/342例)であった。

プラセボ+MTX投与群及びレミケード+MTX投与群の主な有害事象は、それぞれ「上気道感染」32.6%(28/86例)、45.3%(155/342例)、「嘔気」24.4%(21/86例)、26.3%(90/342例)、「頭痛」19.8%(17/86例)、31.6%(108/342例)であった。重篤な有害事象の発現例数は、プラセボ+MTX投与群で28/86例、レミケード+MTX投与群で100/342例であった。

54週までに有害事象により投与中止に至った症例は、プラセボ+MTX投与群7例、レミケード+MTX投与群26例であった。

30週までに死亡した症例は5例(プラセボ+MTX投与群3例、レミケード+MTX投与群2例)、このうち有害事象(敗血症)について「関連あるかもしれない」と判定されたレミケード+MTX投与群の1例が認められた。30週後54週までに死亡した症例はレミケード+MTX投与群3例であった。このうち「結核」について「おそらく関連あり」、「細菌感染」、「真菌感染症」について「関連あるかもしれない」と判定されたレミケード+MTX投与群の1例、「貧血」、「錯乱」、「肺浸潤」、「腎不全」、「フレグモネ(蜂巣炎、蜂窩織炎)(注射部)」、「リンパ腫」について「関連あるかもしれない」と判定されたレミケード+MTX投与群の1例が認められた。

■重篤な有害事象発現例数

症状	レミケード+MTX投与群 例数	プラセボ+MTX投与群 例数	症状	レミケード+MTX投与群 例数	プラセボ+MTX投与群 例数	症状	レミケード+MTX投与群 例数	プラセボ+MTX投与群 例数
筋・骨格系障害	33	13	抵抗機構障害	19	5	咳	1	0
関節痛	7	2	フルメタ(骨髄炎、蜂窩織炎)(注射部)	6	1	胸水	1	0
骨折	7	4	敗血症	4	2	大葉性肺炎	1	0
骨関節症	4	0	細菌感染	3	0	肺水腫	1	0
関節炎	3	2	帯状疱疹	2	0	副鼻腔炎	1	0
背(部)痛	2	1	発熱	1	2	上気道感染	1	0
関節変性	2	1	感染	1	1	肺浸潤	1	1
腱損傷	2	1	真菌感染(症)	1	0	気道瘻孔	1	0
椎間板ヘルニア	2	0	膿瘍	1	0	成人呼吸窮迫症候群	1	0
出血性関節症	1	0	結核菌感染	1	0	低酸素症	0	1
骨粗鬆症	1	0	炎症	1	0	咽頭炎	0	1
滑膜炎	1	1	膿胸	1	0	慢性閉塞性肺疾患	0	1
腱障害	1	0	ウイルス血症	1	0	気道感染	0	1
骨髄炎	1	0	呼吸器系障害	18	4	消化管障害	15	5
恥骨結合開離(症)	1	0	肺炎	8	1	嘔吐	4	1
滑液包炎	1	0	呼吸困難	3	0	腹痛	4	2
関節嚢胞	1	1	胸膜炎	2	0	嘔気	3	0
関節脱臼	1	0	気胸	2	0	脾炎	3	0
脊椎すべり症	1	0	呼吸不全	2	1	下痢	1	1
骨痛	0	1	気管支炎	2	0	小腸炎	1	0



症状	レミケード+MTX投与群	プラセボ+MTX投与群
	例数	例数
胃潰瘍	1	1
胃腸出血	1	0
腹膜炎	1	0
憩室炎	1	0
虫垂炎	1	1
食欲不振	0	1
胃腸炎	0	1
腸壊疽	0	1
糜爛性胃炎	0	1
血管(心臓外)障害	12	3
脳梗塞	3	0
下腿深在性血栓性静脈炎	2	1
肺塞栓症	1	0
末梢性虚血	1	0
血栓性静脈炎	1	0
深在性血栓性静脈炎	1	0
間欠性跛行	1	0
動脈狭窄	1	0
脳出血	1	0
腹大動脈穿孔	1	0
末梢性壊疽	0	1
腸(管)虚血	0	1
肝臓虚血	0	1
中枢・末梢神経系障害	9	0
痙攣	2	0
めまい	2	0
脳症	1	0
頭痛	1	0
片側不全麻痺	1	0
上位運動ニューロン障害	1	0
大脳低酸素症	1	0
脊柱管狭窄症	1	0
新生物(腫瘍)	8	1
悪性黒色腫	2	0
基底細胞癌	2	0
直腸癌	1	0
リンパ腫	1	0
乳房悪性腫瘍	1	0

症状	レミケード+MTX投与群	プラセボ+MTX投与群
	例数	例数
一般的全身障害	8	6
胸痛	2	1
評価できない全身反応	2	0
全身浮腫	1	0
無力症	1	0
疼痛	1	3
横隔膜ヘルニア	1	0
疲労	0	1
さむけ	0	1
心拍数・心リズム障害	7	2
頻脈	2	1
徐脈	1	0
心悸亢進	1	0
不整脈	1	1
心停止	1	0
心室細動	1	0
完全房室ブロック	1	0
膠原病	6	3
リウマチ様関節炎	6	3
代謝・栄養障害	6	2
脱水(症)	3	0
体重減少	2	0
糖尿病	1	1
高血糖	1	0
低血糖	1	0
脾機能不全	1	0
体重増加	0	1
皮膚・皮膚付属器障害	5	3
皮膚潰瘍形成	4	2
多汗	1	0
皮膚結節	0	1
心・血管障害(一般)	5	0
失神	2	0
高血圧	1	0
低血圧	1	0
循環不全	1	0

症状	レミケード+MTX投与群	プラセボ+MTX投与群
	例数	例数
白血球・網内系障害	5	0
リンパ節症	2	0
白血球減少(症)	2	0
リンパ管炎	1	0
泌尿器系障害	5	3
腎盂腎炎	2	0
腎不全	2	0
尿路感染	1	2
水腎症	1	0
血中クレアチニン上昇	1	0
塞素血症	1	0
尿閉	0	1
精神障害	4	0
自殺企図	2	0
錯乱	1	0
譫妄	1	0
不安	1	0
思考異常	1	0
肝臓・胆管系障害	3	0
胆道痛	2	0
胆石症	1	0
胆汁うっ滞性肝炎	1	0
心筋・心内膜・心膜弁膜障害	3	4
心筋虚血	1	0
心不全	1	4
僧帽弁不全	1	0
赤血球障害	3	0
貧血	2	0
小球性貧血	1	0
女性生殖器障害	3	0
膣出血	2	0
子宮内膜症	1	0
聴覚・前庭障害	1	0
耳垢症	1	0
血球障害	1	0
汎血球減少症	1	0

■54週までに有害事象により投与中止に至った発現例数

症状	レミケード+MTX投与群	プラセボ+MTX投与群
	例数	例数
筋・骨格系障害	3	1
骨折	1	1
椎間板ヘルニア	1	0
滑液包炎	1	0
抵抗機構障害	3	0
フルメチルプレドニゾン(注1)	1	0
敗血症	2	0
呼吸器系障害	3	0
呼吸困難	3	0
消化管障害	1	0
肺炎	1	0
血管(心臓外)障害	2	1
肺塞栓症	1	0
末梢性壊疽	0	1
潮紅(フラッシング)	1	0

症状	レミケード+MTX投与群	プラセボ+MTX投与群
	例数	例数
新生物(腫瘍)	2	0
悪性黒色腫	1	0
乳房悪性腫瘍	1	0
一般的全身障害	1	0
ほてり	1	0
心拍数・心リズム障害	1	0
心悸亢進	1	0
膠原病	1	0
エリテマトーデス様症候群	1	0
代謝・栄養障害	1	1
高血糖	1	1
皮膚・皮膚付属器障害	4	0
皮膚潰瘍形成	1	0
皮膚のひび割れ	1	0
皮膚炎	1	0
蕁麻疹	1	0

症状	レミケード+MTX投与群	プラセボ+MTX投与群
	例数	例数
心・血管障害(一般)	1	0
低血圧	1	0
泌尿器系障害	2	0
腎盂腎炎	1	0
腎不全	1	0
精神障害	1	0
自殺企図	1	0
肝臓・胆管系障害	1	0
肝機能異常	1	0
心筋・心内膜・心膜弁膜障害	0	2
心不全	0	2
赤血球障害	0	1
鉄欠乏性貧血	0	1
血小板・出血凝血障害	0	1
血小板減少症	0	1

一参考一 〈評価方法の解説〉

●EULAR改善基準¹⁰⁾

DAS28(関節リウマチの疾患活動性のスコア)を用いて判定される、治療効果の評価方法である。

DAS28の計算方法

DAS28(ESR) = 0.56 × √(圧痛関節数) + 0.28 × √(腫脹関節数) + 0.70 × ln(ESR) + 0.014 × 患者による全般評価(VAS)

判定時のDAS28値	判定時のDAS28の改善値		
	>1.2	0.6 < かつ ≤1.2	≤0.6
≤3.2 (疾患活動性:低)	Good	Moderate	No
3.2 < かつ ≤5.1 (疾患活動性:中)			
>5.1 (疾患活動性:高)			

寛解:DAS28(ESR) < 2.6

一参考一 〈評価方法の解説〉

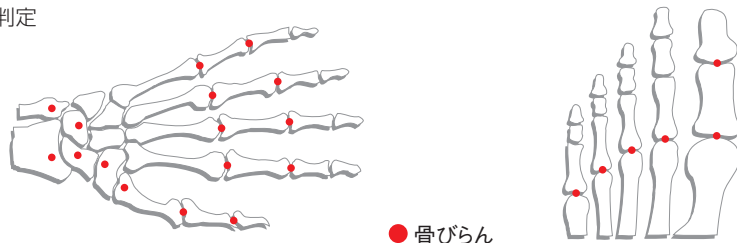
●X線スコア

関節リウマチにおける関節構造(骨びらん、関節腔の消失)を、X線を用いて点数で表し、その合計スコアにより関節破壊の程度を評価する指標である。

例) van der Heijde modification of the Sharp score¹¹⁾

●骨びらん

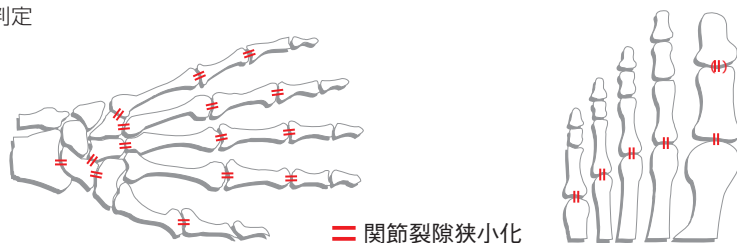
MCP(中手指節関節)、PIP(近位指節間関節)、手根骨、MTP(中足趾節関節)、IP(指節間関節)などを対象に、関節部位の表面積におけるびらんの範囲から、足の関節以外は0~5(0=びらんなし、5=表面積の50%以上)の6段階で、足の関節は0~10(0=びらんなし、10=表面積の50%以上)の11段階で判定



● 骨びらん

●関節腔の消失

MCP(中手指節関節)、PIP(近位指節間関節)、手根骨、MTP(中足趾節関節)、IP(指節間関節)などを対象に、関節腔の消失及び脱臼の程度から0~4(0=消失なし、1=消失の疑い、2=関節腔の50%以内の消失、3=関節腔の50%以上の消失もしくは亜脱臼、4=関節の強直もしくは全脱臼)の5段階で判定



＝ 関節裂隙狭小化

●HAQ (Health Assessment Questionnaire)¹²⁾

患者に対する質問形式の調査票で、各質問の回答を点数(0~3)で表し、その平均スコアから日常生活動作(ADL:Activities of Daily Living)における身体的制限と支援の必要性を評価する方法である。調査票の質問は以下の8分野(合計20項目)から構成され、4段階で判定する。各分野における最も高い点数をその分野の評価点とし、8分野の合計から1分野あたりの平均スコアを算出する。投与前後の平均スコアの差を変化値として評価を行う。

①身じたくする	1) くつひも、ボタン等ひとりで着がえられますか。 2) ひとりで髪を洗うことができますか。
②起きる	1) いすから立ち上がることができますか。 2) ベッドに入る、または起きあがれますか。
③食べる	1) 肉を切ることができますか。 2) コップやグラスを口まで運べますか。 3) 牛乳パックを開けられますか。
④歩く	1) 平らな場所を歩けますか。 2) 階段を5段上がれますか。
⑤入浴・トイレ	1) 体を洗ったり、ふいたりできますか。 2) 浴そうにつかることができますか。 3) トイレを使えますか。
⑥屈伸する	1) 5ポンドの物体(例:砂糖の袋)を頭上から取っておろすことができますか。 2) 床にある衣類をかがんで取ることができますか。
⑦握る	1) 車のドアを開けられますか。 2) 使いかけのビンのフタを開けられますか。 3) 水道の蛇口を回すことができますか。
⑧その他	1) 買い物ができますか。 2) 車の乗り降りはできますか。 3) 庭仕事や掃除等の家事はできますか。

0=何の困難もなし 1=いくらか困難 2=かなり困難 3=できない

●ACR (American College of Rheumatology) 基準20%(50%、70%)以上改善¹³⁾

広く認められている関節リウマチの客観的臨床評価方法である。

腫脹関節数及び疼痛関節数が20%(50%、70%)以上改善し、かつ以下の5項目中3項目で20%(50%、70%)以上の改善が認められた場合をACR基準20%(50%、70%)以上改善ありとする。

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

●ACR-N改善¹⁴⁾

ACR-N改善はACR基準の構成項目を用いた評価指標であり、投与前と比べた「腫脹関節数の改善率」、「疼痛関節数の改善率」、「医師による全般評価、被験者による全般評価、被験者による疼痛評価、HAQ、CRPのうち3番目に高い改善率」の最小値を示す。



2. 活動期クローン病に対する臨床成績

国内第Ⅲ相臨床試験[維持療法試験(非盲検試験)]^{15, 16)}

15) Hibi, T. et al.: Inflamm. Bowel Dis. 2012;18(8):1480-1487

(本試験の著者は田辺ファーマ株式会社よりコンサルト料/講演料等の資金提供を受けています。)

16) 田辺ファーマ社内資料: クローン病における国内第Ⅲ相臨床試験[維持療法試験](承認時評価資料)

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、移行基準を満たした場合は4週間隔投与とする維持療法における有効性の持続、安全性、薬物動態を検討した。

試験デザイン: 多施設共同オープンラベル試験

施設: 国内23施設

対象: 中等度から重度の活動期にあるクローン病患者64例(維持効果評価対象: 57例、安全性評価対象: 64例)
観察期開始日の6ヵ月以上前に、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(平成14年)に準じて診断された患者で次の基準を満たすもの。

①年齢16歳以上

②既存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。

③栄養療法・薬物治療に関して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もの。

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

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

3) ステロイド剤(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

4) 5-アミノサリチル酸(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

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

投与方法: レミケード5mg/kgを0, 2, 6週に投与し、効果が認められた患者に対して14週以降は8週間隔で投与し、移行基準を満たした場合は4週間隔で投与した。投与期間は46週間(ただし、4週間隔投与例は50週間)

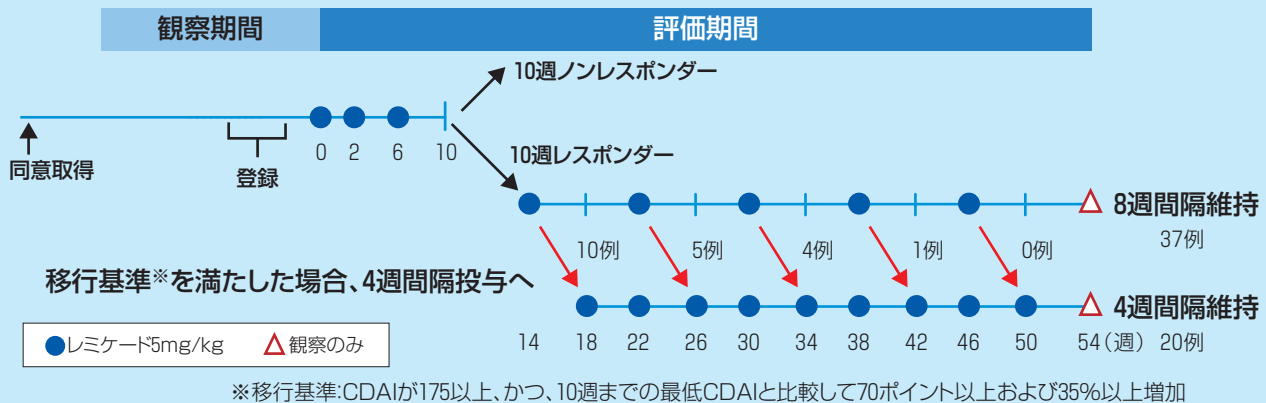
有効性評価期間: 54週

有効性評価項目: [主要評価項目] 54週時点のCDAI^{*1}(改善率、寛解率)

[副次評価項目] 開始前、2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50週のCDAI(改善率、寛解率、平均の推移)、CRPの推移、0, 10, 30, 54週のIBDQ^{*2}など

解析計画: CDAIに関して、維持効果評価対象例における54週までの最終時点の改善率、寛解率、および各95%信頼区間を示した。有効性解析対象集団はFAS(Full Analysis Set)とし、欠測を補完しない集計およびLOCF(Last Observation Carried Forward)による欠測値の補完をした集計を行った。4週間隔移行例、8週間隔例別のCDAI評価、安全性解析も行った(サブグループ解析)。CDAI評価と血清インフリキシマブ濃度トラフ値との関連についても解析した。

■投与スケジュール



※1 CDAI(Crohn's Disease Activity Index): 海外で一般的に用いられているクローン病の活動性指数。下記①～⑧の項目等をスコア化し、加算し算出する。本資料中では、「改善」は投与前CDAIと比較して25%以上かつ70ポイント以上低下した場合、「寛解」はCDAIが150未満となった場合、「中等症から重症」はCDAIが220～400の場合とした。

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

※2 IBDQ(Inflammatory Bowel Disease Questionnaire): IBD患者の疾患特異的QOL尺度。炎症性腸疾患の疾患特異性を反映しており、「腹部症状」「全身症状」「情緒」「社会活動」の4方向の尺度により構成されている。総スコアは32～224の範囲であり、より高いスコアの方がQOLが良いことを示している。スコア合計が170を超える状態は臨床的寛解に相当すると考えられている。

本剤のクローン病に対する承認された効能又は効果、用法及び用量は、次のとおりです。

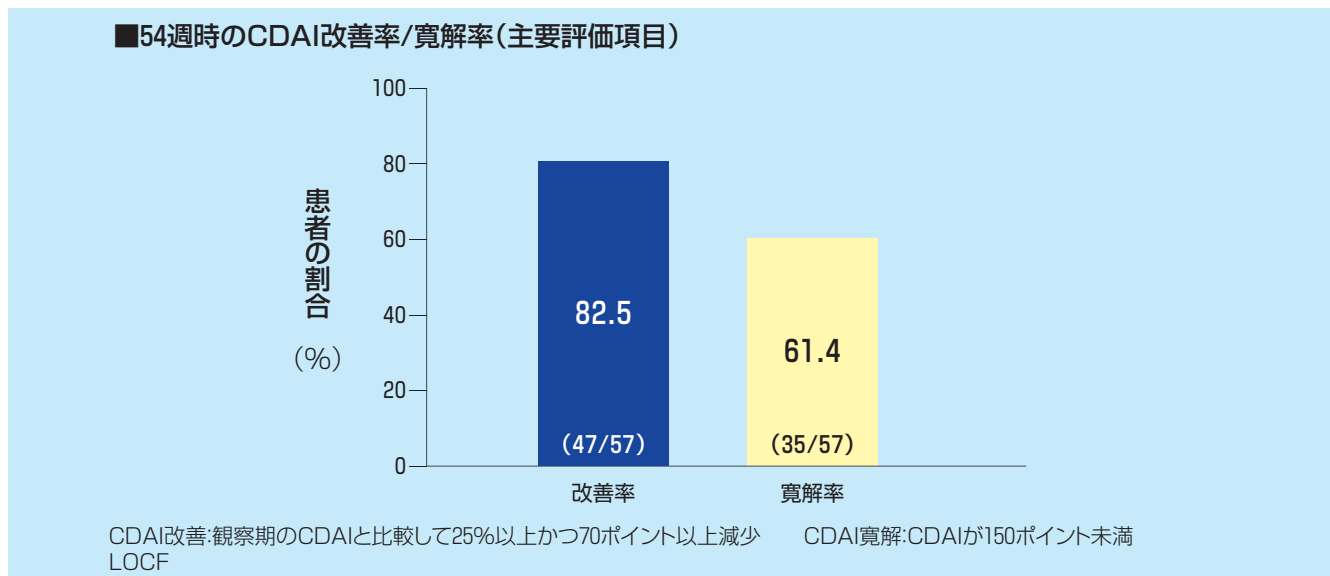
次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)

中等度から重度の活動期にある患者 外瘻を有する患者

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。

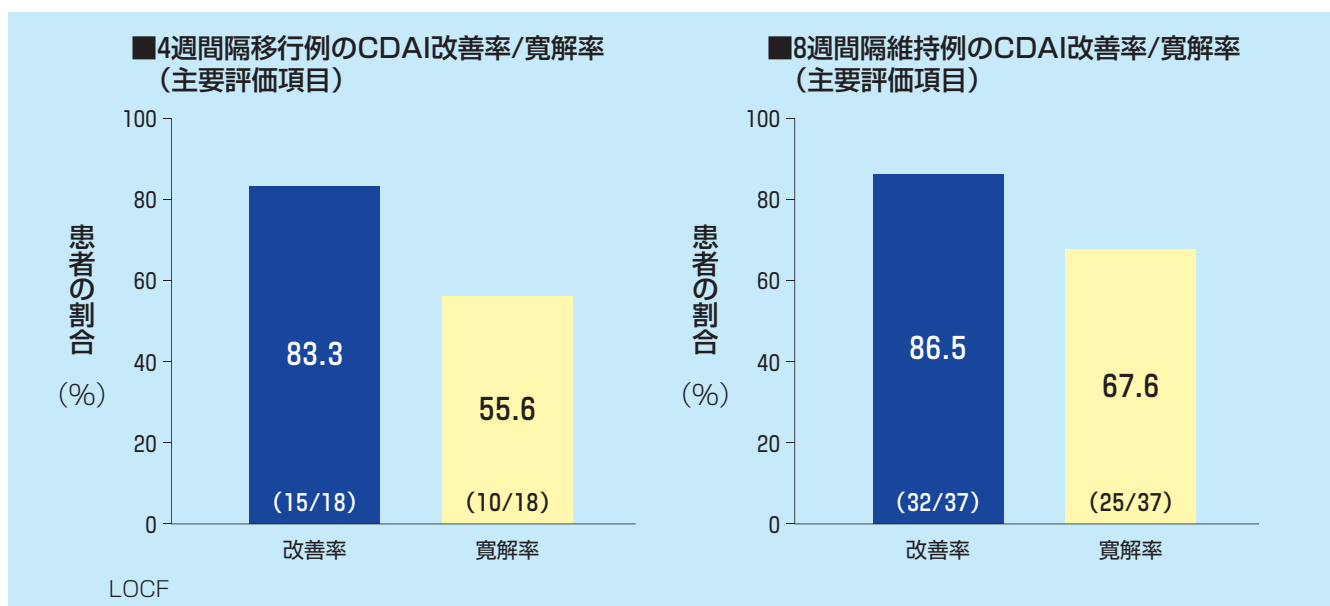
①54週時のCDAI改善率および寛解率

レミケードの維持投与を行うことにより、54週時点でのCDAI改善率は82.5%、CDAI寛解率は61.4%であった。



②54週時のCDAIの改善率および寛解率(4週間隔移行例、8週間隔維持例別)(サブグループ解析)

4週間隔移行例の54週時のCDAI改善率は83.3%、CDAI寛解率は55.6%であり、8週間隔維持例の54週時のCDAI改善率は86.5%、CDAI寛解率は67.6%であった。



—参考— 〈評価方法の解説〉

●CDAI (Crohn's Disease Activity Index)¹⁷⁾

海外で一般的に用いられているクローン病の活動性指数。下記①～⑧の項目等をスコア化し、加算し算出する。本資料中では、「改善」は投与前CDAIと比較して25%以上かつ70ポイント以上低下した場合、「寛解」はCDAIが150未満となった場合、「中等症から重症」はCDAIが220～400の場合とした。

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

●IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire)¹⁸⁾

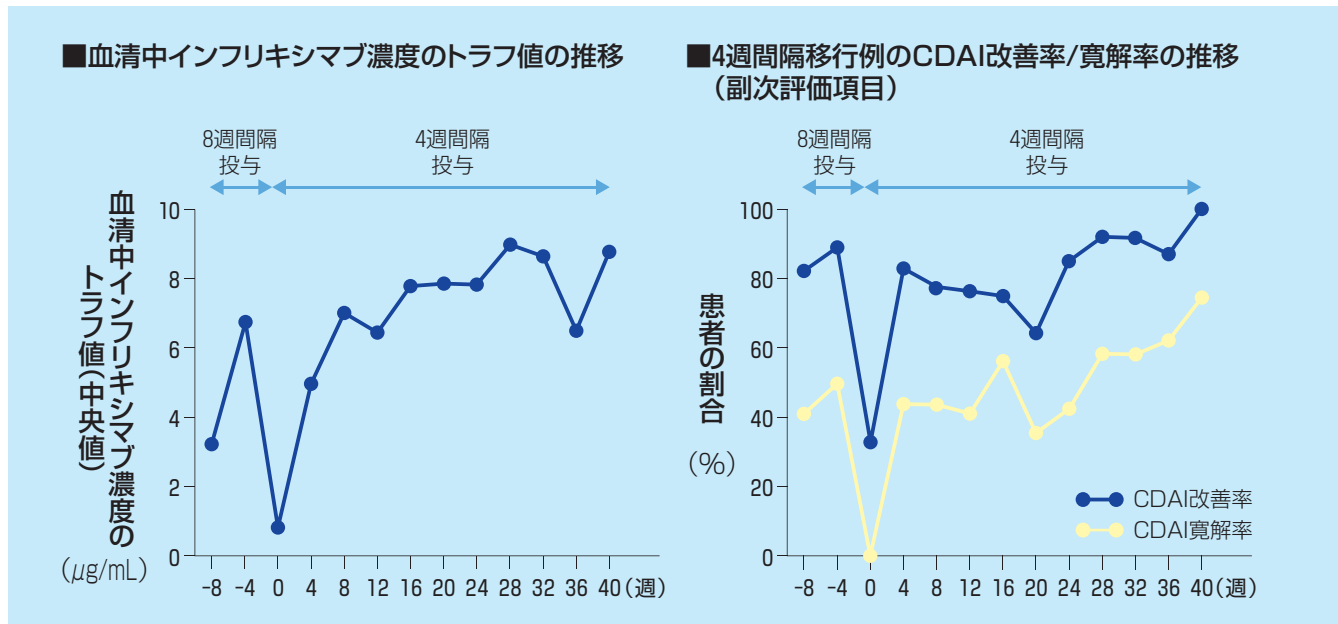
IBD患者の疾患特異的QOL尺度。炎症性腸疾患の疾患特異性を反映しており、「腹部症状」「全身症状」「情緒」「社会活動」の4方向の尺度により構成されている。総スコアは32～224の範囲であり、より高いスコアの方がQOLが良いことを示している。スコア合計が170を超える状態は臨床的寛解に相当すると考えられている。



③4週間隔移行例における血清中インフリキシマブ濃度のトラフ値と効果の推移

4週間隔移行例において、移行時期の血清中インフリキシマブ濃度のトラフ値(中央値)は $0.8\mu\text{g/mL}$ であったが、4週間隔投与により $4.9\sim 8.9\mu\text{g/mL}$ で推移した。

また、移行時期のCDAI改善率(33.3%)および寛解率(0%)は以下の様な推移を示した。



臨床成績

④安全性

副作用発現率は89.1%(57/64例)で、主な副作用はDNA抗体陽性53.1%(34/64例)、鼻咽頭炎35.9%(23/64例)、抗核因子陽性12.5%(8/64例)であった。死亡例は認められず、重篤な副作用発現例数は7/64例で、重篤な副作用は「クローン病増悪」が3例、「嘔気」、「扁桃炎NOS」、「性病性疣贅」、「肺炎NOS」が各1例であった。

投与中止に至った副作用は、「クローン病増悪」が3例(4.7%)、「肺結核」、「性病性疣贅」、「第五病」、「肝機能異常NOS」、「全身性エリテマトーデス」が各1例(1.6%)であった。

投与中止に至った有害事象は「クローン病増悪」が3例(4.7%)、「腹膜炎」、「肺結核」、「性病性疣贅」、「第五病」、「肝機能異常NOS」、「全身性エリテマトーデス」が各1例(1.6%)であった。

	安全性解析対象 (n=64)	維持効果評価対象例		
		全体 (n=57)	8週間隔維持 (n=38)	4週間隔移行 (n=19)
有害事象	63(98.4%)	56(98.2%)	37(97.4%)	19(100.0%)
副作用	57(89.1%)	51(89.5%)	34(89.5%)	17(89.5%)
重篤な有害事象	12	7	4	3
重篤な副作用	7	3	1	2
中止に至った有害事象	12(18.8%)	7(12.3%)	5(13.2%)	2(10.5%)
中止に至った副作用	8(12.5%)	4(7.0%)	3(7.9%)	1(5.3%)

本剤のクローン病に対する承認された効能又は効果、用法及び用量は、次のとおりです。

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

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。

国内第Ⅲ相臨床試験[10mg/kg投与試験(非盲検非対照試験)]^{19,20)}

19) Suzuki, Y. et al.: Inflamm. Bowel Dis. 2015;21(9):2114-2122

(本試験の著者は田辺ファーマ株式会社よりコンサルト料/講演料等の資金提供を受けています。また共著者には雇用関係にある者が含まれています。)

20) 田辺ファーマ社内資料: クロウン病における国内第Ⅲ相臨床試験[10mg/kg投与試験](承認時評価資料)

目的: レミケード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ウン病患者を対象に、レミケード10mg/kgに増量し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した。

試験デザイン: 多施設共同非盲検非対照試験

施設: 国内9施設

対象: レミケード5mg/kg 8週間隔の維持療法を受けているにもかかわらず、効果不十分^{※1}のクロウン病患者39例(有効性評価対象例数及び薬物動態解析対象例数:39例、安全性評価対象例数:45例。)

※1 効果不十分な判定基準

・0週時のCDAIが175ポイント以上

・0週時のCDAIが-4週時よりも50ポイント以上増加

投与方法: レミケード10mg/kgを1回投与量として、8週間隔で32週まで投与した。

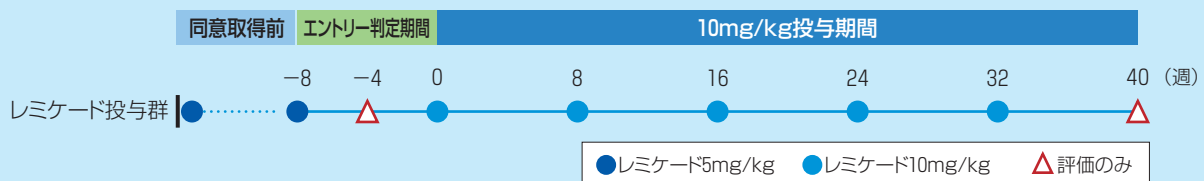
有効性評価期間: 40週

有効性評価項目: [主要評価項目]レミケード10mg/kg投与開始8週後CDAI変化量

[副次的評価項目] 増量期間8、16、24、32、40週および最終のCDAIスコア50/70/100ポイントの改善率並びにCDAI寛解率など

解析計画: 薬物動態解析対象集団を対象として、本剤の薬物動態を検討するために各時点の血清中インフリキシマブ濃度の要約統計量(n、Median、Q1、Q3、Min、Max)、ATIの判定(陰性、陽性、評価不能)について度数分布割合とともに各時点の血清中インフリキシマブ濃度の要約統計量(n、Median、Q1、Q3、Min、Max)をATI判別別、各評価時点のCDAI変化量と血清中インフリキシマブ濃度の関連性を検討する。

■投与スケジュール^{※2}

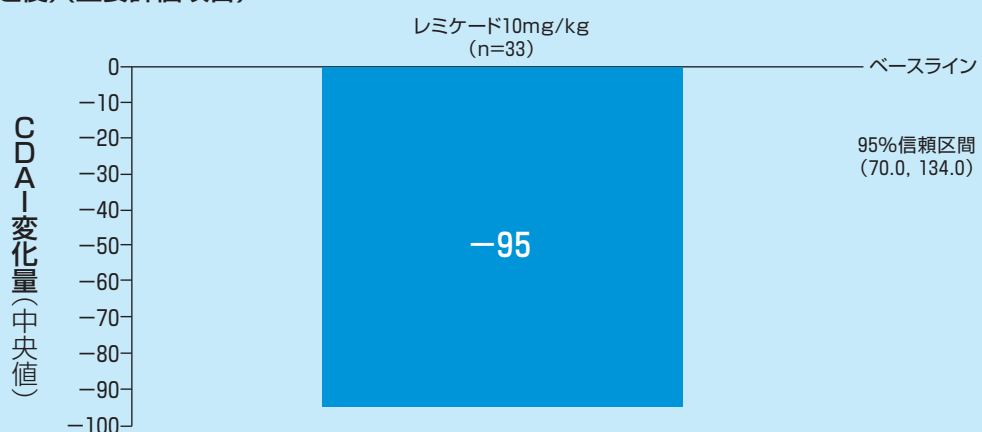


※2 本試験にエントリーし、-8週時にレミケード5mg/kgの投与を受けたクロウン病患者45例のうち、0週時に効果不十分な判定基準を満たした39例がレミケード10mg/kgの投与を受けた。

①CDAI変化量

10mg/kg投与8週後のCDAI変化量は-95であった。

■CDAI変化量(8週後)(主要評価項目)



CDAIにつきましては27頁をご覧ください。

本剤のクロウン病に対する承認された効能又は効果、用法及び用量は、次のとおりです。

次のいずれかの状態を示すクロウ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)

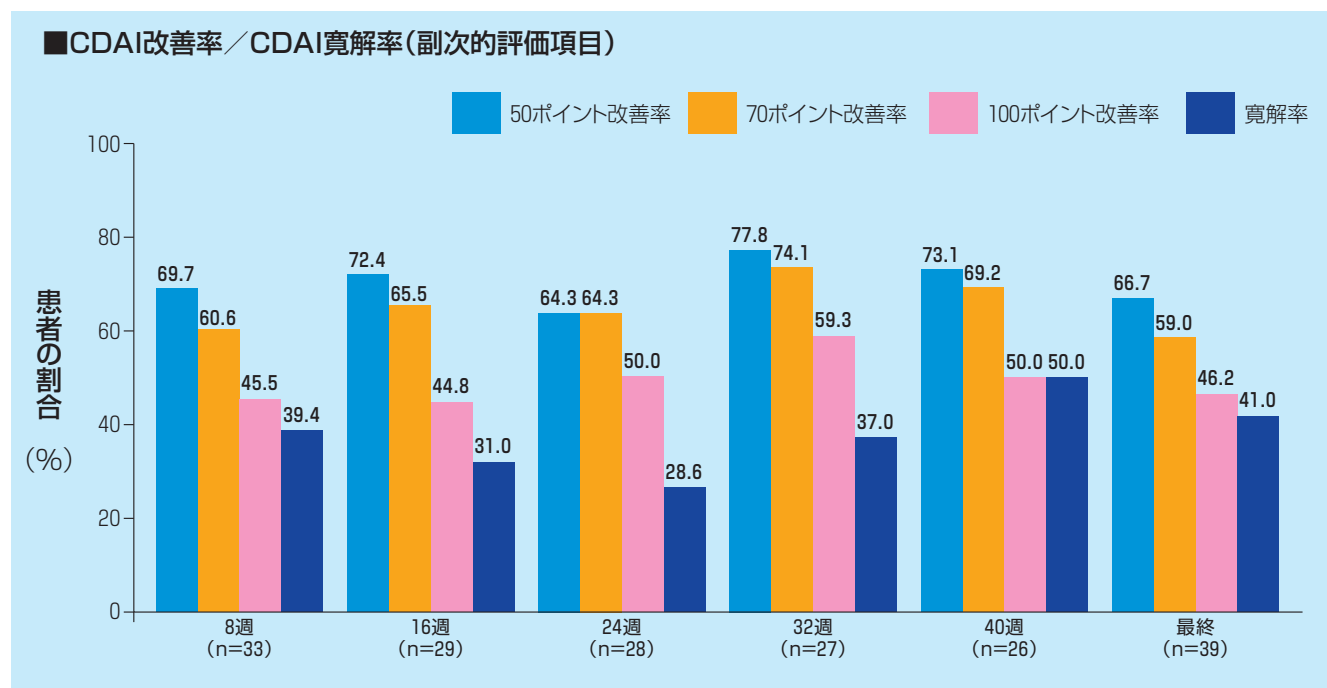
中等度から重度の活動期にある患者 外瘻を有する患者

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。



②CDAI改善率およびCDAI寛解率

各時点でのCDAI50/70/100ポイントの改善率およびCDAI寛解率は以下の通りであった。



改善:0週時のCDAI(ベースライン)から、それぞれ50ポイント減少、70ポイント減少、100ポイント減少した場合、CDAI50ポイント改善、70ポイント改善、100ポイント改善とした。

寛解:CDAI150ポイント未満

臨床成績

③安全性

レミケード10mg/kg投与時の有害事象発現率は79.5%(31/39例)であり、主な有害事象は、「鼻咽頭炎」28.2%(11/39例)、「クローン病」12.8%(5/39例)、「口腔咽頭痛」7.7%(3/39例)であった。重篤な有害事象の発現率は、20.5%(8/39例)であった。投与中止に至った有害事象の発現率は、10.3%(4/39例)であり、「クローン病」、「気管支炎」1例、「メレナ」、「腹膜炎」、「胸部X線異常」各1例であった。

死亡例は認められなかった。

■重篤な有害事象発現例数

症状	例数	(%)	症状	例数	(%)
胃腸障害	7	(17.9)	感染症及び寄生虫症	2	(5.1)
クローン病	5	(12.8)	気管支炎	1	(2.6)
メレナ	1	(2.6)	サイトメガロウイルス感染	1	(2.6)
腹膜炎	1	(2.6)	傷害、中毒及び処置合併症	1	(2.6)
			上肢骨折	1	(2.6)

一部承認外の用法及び用量を含む成績を使用していますが、承認時評価資料のため掲載しています。

クローン病に対する臨床成績(海外データ)

海外第Ⅲ相臨床試験[ACCENT-I試験(二重盲検比較試験※1)]^{21~24)}

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

21) Rutgeerts, P. et al.: Gastrointest. Endosc. 2006;63(3):433-442

22) Rutgeerts, P. et al.: Gastroenterology. 2004;126(2):402-413

23) Hanauer, S.B. et al.: Lancet. 2002;359(9317):1541-1549

(本試験引用論文21)、22)および23)の著者はセントコア社(現:ヤンセンバイオテック社)よりコンサルタント/講演料等の資金提供を受けています。また共著者には雇用関係にある者が含まれています。)

24) 田辺ファーマ社内資料:クローン病における海外第Ⅲ相臨床試験[ACCENT I 試験](承認時評価資料)

目的: 中等度から重度の活動期のクローン病患者(CDAI220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した。

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

施設: 海外55施設

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573例

投与方法: レミケード5mg/kgを0週に投与後、単回投与群は、2週、6週、以後8週毎にプラセボを46週まで投与を行った。レミケード5mg/kg維持投与群は、2週、6週、以後8週毎にレミケード5mg/kgを46週まで投与を行った。レミケード10mg/kg維持投与群は、2週、6週にレミケード5mg/kgを投与し、14週以後は、8週毎にレミケード10mg/kgを46週まで投与を行った。なお、14週以降(レミケード10mg/kg維持投与群は22週以降)効果不十分※2な場合、レミケード5mg/kgの追加投与を行った。
[10週、54週目に大腸内視鏡検査を行い潰瘍の程度と範囲を観察した。]

※2 3週以上空けた2回の評価でCDAIが175以上、2週目のCDAIから35%以上かつ70ポイント以上増加

有効性評価期間: 54週

有効性評価項目: [主要評価項目] 効果消失までの期間(中央値・週)(検証的解析項目)

30週時の寛解導入した患者の割合(対象:2週後に改善効果が認められた患者)

(検証的解析項目)

[副次的評価項目] 54週時の粘膜治癒効果、入院件数・手術率に及ぼす影響など

解析計画: 効果消失までの時間については、各投与群で2週後のレスポンドを対照とし効果が消失するまでの期間を求め、Log-rank検定によって評価した。粘膜治癒効果については、各投与群で2週後のレスポンドを対照とし完全粘膜治癒した患者の割合を求め、 χ^2 検定で評価した。入院件数、手術率については、順位に基づく分散分析で評価した。

国内承認の範囲内のデータのみを紹介します。

①効果消失までの期間(検証的解析項目)

レミケード5mg/kgを投与し2週後に改善効果※3が認められた患者(2週レスポンド:単回投与群110例、レミケード5mg/kg維持投与群113例)における効果消失までの期間(中央値)は、単回投与群19週、5mg/kg維持投与群38週であり、単回投与群に比べてレミケード5mg/kg維持投与群は、優越性が検証され、維持投与において効果消失までの期間が長いことが認められた。

※3 効果消失の定義: ●3週間以上クローン病の徴候・症状が再燃

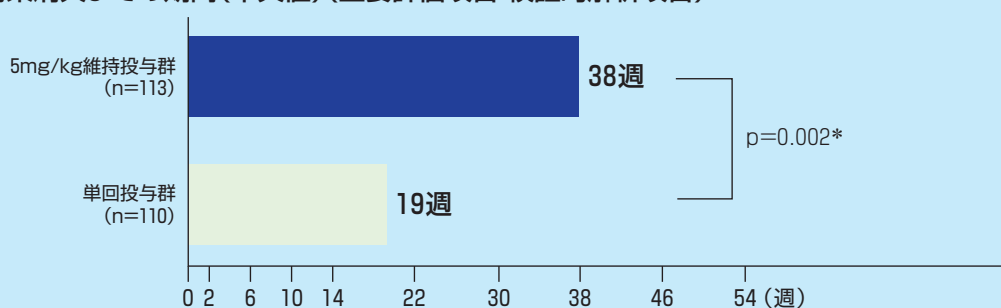
・CDAI $\geq$ 175

・評価後のCDAIより35%以上増加および70ポイント以上増加

●他のクローン病治療薬の開始もしくは併用薬の増量

●クローン病に対する外科手術適応

■効果消失までの期間(中央値)(主要評価項目・検証的解析項目)



*Log-rank検定

本剤のクローン病に対する承認された効能又は効果、用法及び用量は、次のとおりです。

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)

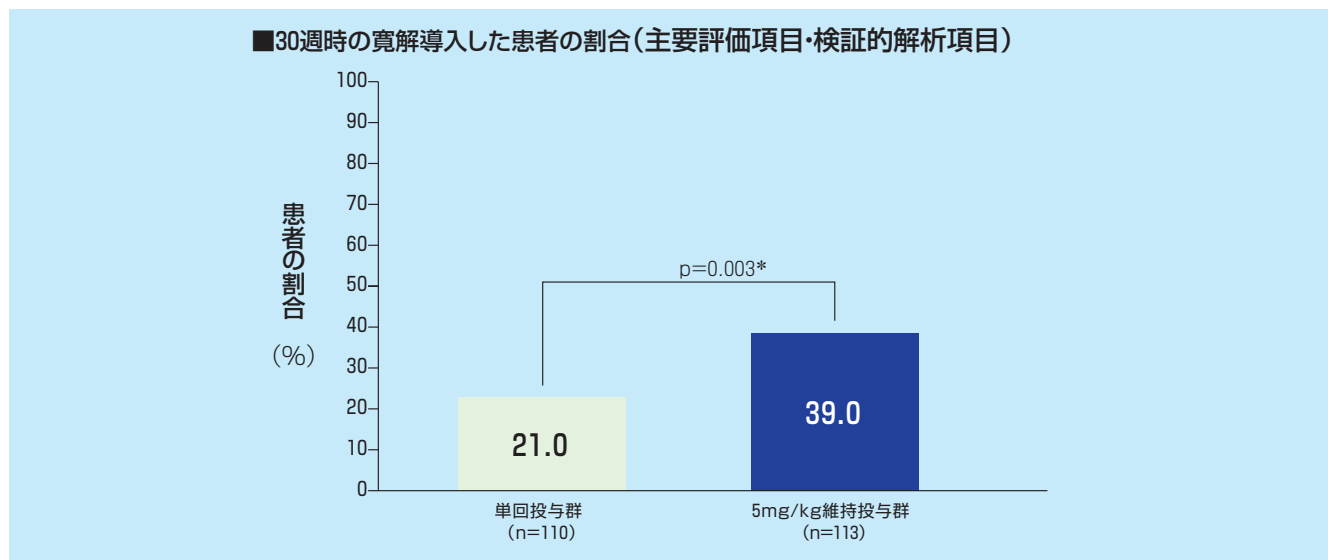
中等度から重度の活動期にある患者 外瘻を有する患者

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。



②30週時の寛解導入した患者の割合(検証的解析項目)

レミケード5mg/kg維持投与群は単回投与群に比べて寛解導入した患者の割合に優越性が検証された。

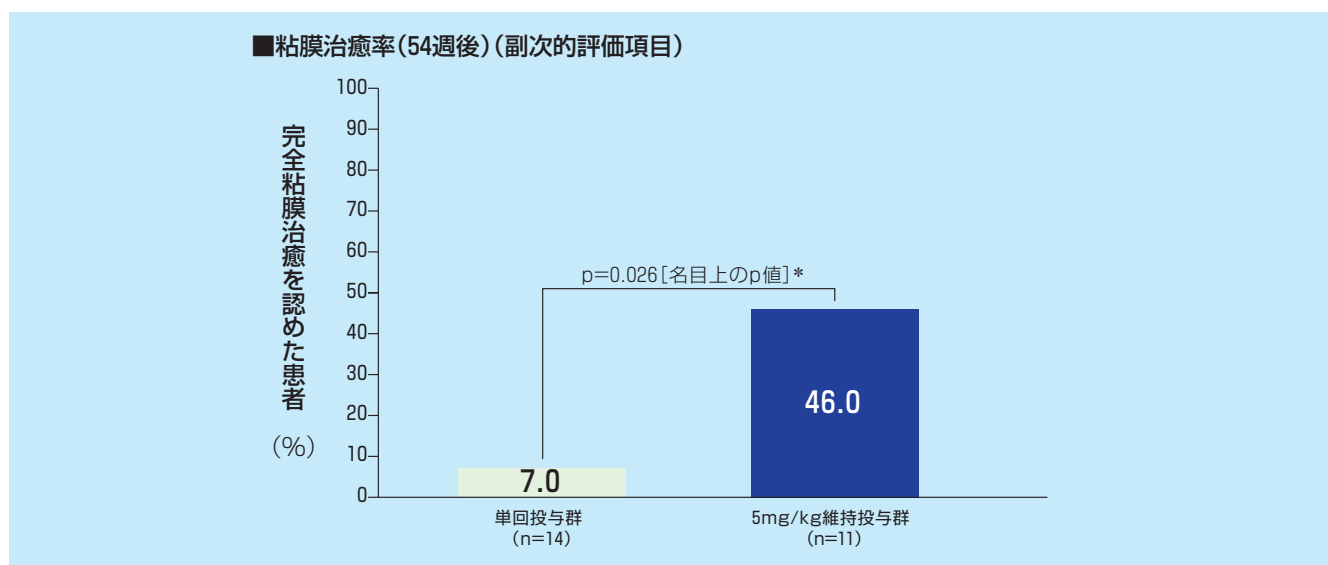


* χ^2 検定

③粘膜治癒効果

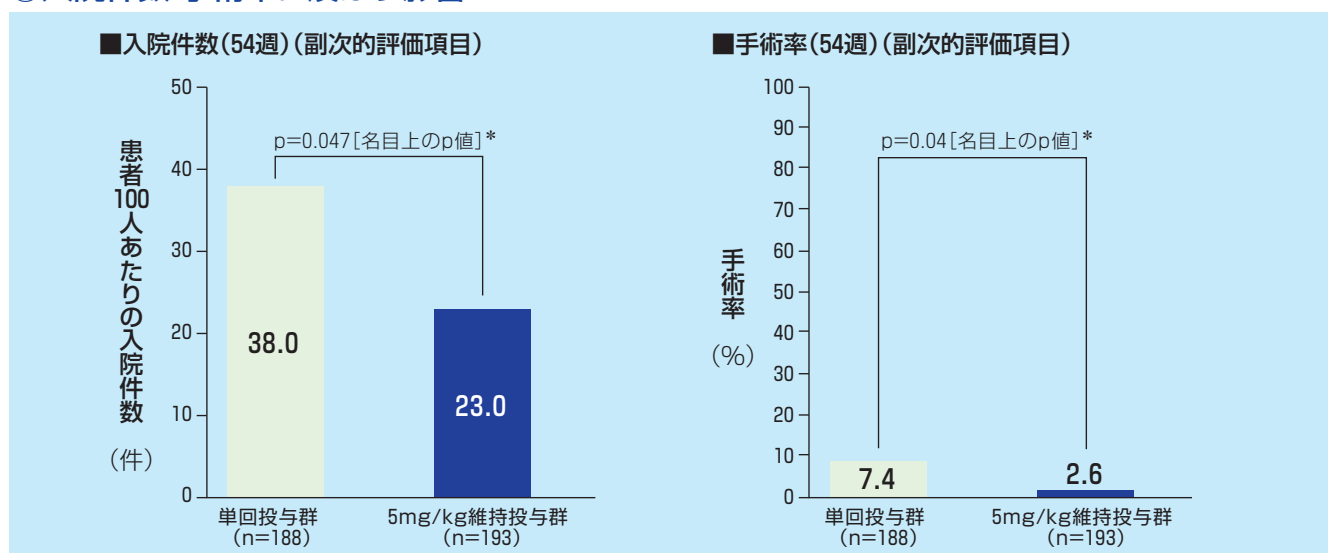
レミケード5mg/kgを投与し2週後に改善効果*⁴が認められた患者における54週時の完全粘膜治癒率は単回投与群7.0%、5mg/kg維持投与群46.0%と維持投与群において有意に高かった。

※4 ベースラインよりCDAI25%以上かつ70ポイント以上減少



* χ^2 検定

④入院件数・手術率に及ぼす影響



* analysis of variance based on ranks

⑤安全性

レミケード単回投与群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例を対象に安全性評価を行った。単回投与群、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。単回投与群、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。

重篤な有害事象の発現率は単回投与群29.3% (55/188例)、レミケード5mg/kg維持投与群28.0% (54/193例)、レミケード10mg/kg維持投与群22.4% (43/192例)であった。主な重篤な有害事象 (頻度2.0%以上)は単回投与群で「クローン病」24例 (12.8%)、「腹痛」10例 (5.3%)、「膿瘍」7例 (3.7%)、「腸管閉塞」、「腸管狭窄」各6例 (3.2%)、「発熱」5例 (2.7%)、「嘔吐」4例 (2.1%)、レミケード5mg/kg維持投与群で「クローン病」14例 (7.3%)、「腹痛」13例 (6.7%)、「腸管閉塞」10例 (5.2%)、「下痢」5例 (2.6%)、「嘔吐」、「発熱」各4例 (2.1%)、レミケード10mg/kg維持投与群で「クローン病」12例 (6.3%)、「腹痛」11例 (5.7%)、「腸管閉塞」7例 (3.6%)、「嘔吐」5例 (2.6%)、「発熱」4例 (2.1%)、「脱水」4例 (2.1%)であった。

投与中止に至った有害事象の発現率は、単回投与群、レミケード5mg/kg維持投与群、レミケード10mg/kg維持投与群それぞれ2.7% (5/188例)、15.0% (29/193例)、8.3% (16/192例)であり、主なものは単回投与群では「血清病」2例、「投与時症候群」1例、「带状疱疹」1例など、レミケード5mg/kg維持投与群では、「投与時症候群」4例、「関節痛」3例、「アレルギー反応」2例など、レミケード10mg/kg維持投与群では、「アレルギー反応」2例、「関節痛」1例、「血清病」1例などであった。

試験期間中に、レミケード5mg/kg維持投与群において、「心筋梗塞」のため死亡した1例、レミケード10mg/kg維持投与群において、「敗血症性ショック」、「敗血症」のため死亡した各1例が認められ、これらの死亡は試験薬との関連性はおそらく関連なしと判定された。54週以降に単回投与群において、「NK細胞リンパ腫」のため死亡した1例が認められた。

■投与中止に至った有害事象発現例数

症状	レミケード5mg/kg投与群		レミケード10mg/kg投与群		単回投与群	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
投与時症候群	4	(2.1%)	0	(0.0%)	1	(0.5%)
アレルギー反応	2	(1.0%)	2	(1.0%)	0	(0.0%)
関節痛	3	(1.6%)	1	(0.5%)	0	(0.0%)
血清病	1	(0.5%)	1	(0.5%)	2	(1.1%)
発疹	2	(1.0%)	1	(0.5%)	0	(0.0%)
クローン病	1	(0.5%)	1	(0.5%)	0	(0.0%)
呼吸困難	2	(1.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
膿瘍	0	(0.0%)	1	(0.5%)	0	(0.0%)
腺癌	1	(0.5%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
腹水	1	(0.5%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
背(部)痛	0	(0.0%)	1	(0.5%)	0	(0.0%)
基底細胞癌	1	(0.5%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
骨折	1	(0.5%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
乳房悪性腫瘍	1	(0.5%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
気管支痙攣	1	(0.5%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
眼窩周囲浮腫	1	(0.5%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
頭痛	1	(0.5%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
肝炎	1	(0.5%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
肝細胞性障害	1	(0.5%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
带状疱疹	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.5%)
腸管閉塞	0	(0.0%)	1	(0.5%)	0	(0.0%)
腸管穿孔	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.5%)
腸管狭窄	0	(0.0%)	1	(0.5%)	0	(0.0%)
関節腫脹	0	(0.0%)	1	(0.5%)	0	(0.0%)
LE症候群	0	(0.0%)	1	(0.5%)	0	(0.0%)
白血球様反応	0	(0.0%)	1	(0.5%)	0	(0.0%)
髄膜炎	1	(0.5%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
筋(肉)痛	0	(0.0%)	1	(0.5%)	0	(0.0%)
胸水	1	(0.5%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
傾眠	0	(0.0%)	1	(0.5%)	0	(0.0%)
尋麻疹	1	(0.5%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
視力異常	1	(0.5%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
体重増加	0	(0.0%)	1	(0.5%)	0	(0.0%)



一部承認外の用法及び用量を含む成績を使用していますが、承認時評価資料のため掲載しています。

外瘻を有するクローン病に対する臨床成績(海外データ)

海外第Ⅲ相臨床試験(二重盲検比較試験)^{25, 26)}

25) Present, D.H. et al.: N. Engl. J. Med. 1999;340(18):1398-1405

(本試験の著者はセントコア社(現:ヤンセンバイオテック社)よりコンサルト料/講演料等の資金提供を受けています。また共著者には雇用関係にある者が含まれています。)

26) 田辺ファーマ社内資料:クローン病における海外第Ⅲ相臨床試験[ACCENT II試験](承認時評価資料)

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した。

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

施設: 欧米4カ国12施設

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

投与方法: 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)投与した。

有効性評価期間: 26週あるいは効果消失までの期間

有効性評価項目: [主要評価項目] 50%外瘻閉鎖率(2回以上の連続した来院時に観察し評価)(検証的解析項目)

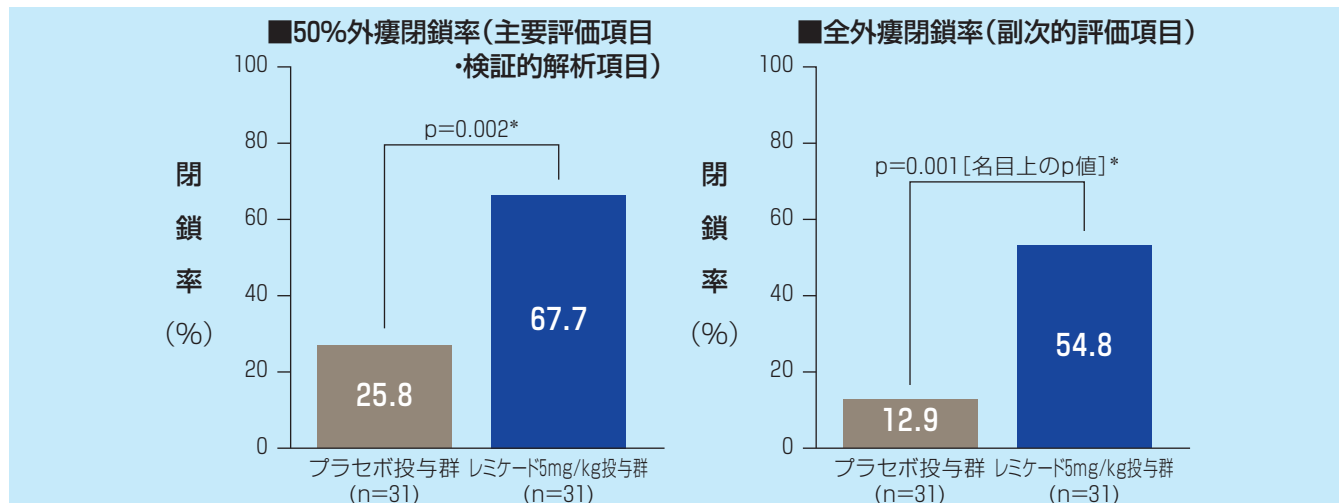
[副次的評価項目] 全外瘻閉鎖率など(2回の連続した来院時に観察し評価)

解析計画: 外瘻閉鎖率の比較に際しては線形線量反応をMantel-Haenszel χ^2 検定を用いて評価し、有意差が認められた場合(有意水準 $\alpha=0.05$)、プラセボ群とインフリキシマブ各群との比較をFisher直接法で評価した。

国内承認の範囲内のデータのみを紹介します。

①外瘻閉鎖率(50%外瘻閉鎖率/検証的解析項目・全外瘻閉鎖率)

50%外瘻閉鎖率^{※1}はレミケード5mg/kg投与群で67.7%(21/31例)、プラセボ投与群で25.8%(8例/31例)でした。以上より、レミケード5mg/kg投与群のプラセボ投与群に対する優越性が検証された。また、すべての外瘻が閉鎖した割合(全外瘻閉鎖率^{※2})においても、レミケード5mg/kg投与群はプラセボ投与群と比較して有意に高いことが確認された。



※1 50%外瘻閉鎖率: 連続した2回以上の評価日で投与前の外瘻数が50%以上閉鎖した割合(排膿の消失も外瘻の閉鎖とみなす)

*Fisherの直接法

※2 全外瘻閉鎖率: 連続した2回以上の評価日で投与前の外瘻数がすべて閉鎖した場合

②安全性

プラセボ投与群31例、レミケード5mg/kg投与群31例、レミケード10mg/kg投与群32例を対象に安全性評価を行った。

有害事象の発現率および例数は、プラセボ投与群64.5%(20/31例)、レミケード5mg/kg投与群64.5%(20/31例)、レミケード10mg/kg投与群84.4%(27/32例)であった。

主な有害事象は、プラセボ投与群、レミケード5mg/kg投与群、レミケード10mg/kg投与群の順に、それぞれ「頭痛」22.6%(7/31例)、16.1%(5/31例)、18.8%(6/32例)、「膿瘍」3.2%(1/31例)、6.5%(2/31例)、15.6%(5/32例)、「倦怠感」6.5%(2/31例)、6.5%(2/31例)、12.5%(4/32例)、「上気道感染」6.5%(2/31例)、3.2%(1/31例)、15.6%(5/32例)であった。

重篤な有害事象は、レミケード5mg/kg投与群で「尿管閉塞」1例、レミケード10mg/kg投与群で「せつ症」、「腸閉塞」、「胸痛及び肺炎」、「肛門膿瘍」が各1例認められた。

投与中止に至った有害事象は、レミケード5mg/kg投与群においては該当事象は認められず、レミケード10mg/kg投与群において、「肺炎」が1例が認められた。

死亡例は認められなかった。

本剤のクローン病に対する承認された効能又は効果、用法及び用量は、次のとおりです。

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

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。

小児のクローン病患者を対象とした臨床試験

(第Ⅲ相多施設共同オープンラベル試験)²⁷⁾

27) 田辺ファーマ社内資料:小児のクローン病における国内第Ⅲ相臨床試験(承認時評価資料)

目的: 中等度から重度の小児クローン病患者を対象に、レミケードを投与したときの有効性、安全性および薬物動態を検討する。

試験デザイン: 多施設共同オープンラベル試験

施設: 国内35施設

対象: 中等度から重度の小児クローン病患者14例(有効性および安全性評価対象:14例)
観察期間開始の3ヵ月以上前に、厚生労働省「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(案)(2011年改訂)に準じて診断されている患者で次の基準を満たすもの。

①年齢6~17歳

②既存治療で効果不十分により、観察期間のPCDAIが30を超える患者。なお、外瘻の有無は不問とした。

③観察期間開始日に使用している栄養療法・薬物治療について以下の基準を満たす患者。

1) 経腸栄養療法(成分栄養剤、消化態栄養剤)(完全経腸栄養療法を含む):観察期間開始日の2週以上前から用量一定

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:観察期間開始日の16週以上前から使用されており8週以上前から用量一定

3) ステロイド剤(経口剤、坐剤、注腸剤):観察期間開始日の8週以上前から使用されており2週以上前から用量一定

4) 5-アミノサリチル酸(メサラジン、サラゾスルファピリジン):観察期間開始日の8週以上前から使用されており4週以上前から用量一定

5) メトニダゾール、シプロフロキサシン:観察期間開始前2週以上前から用量一定

投与方法: レミケード5mg/kgを0、2、6週に投与し、10週までに1回以上PCDAI改善の基準を満たした患者は、以降8週間隔で46週まで投与した。効果が減弱した場合は10mg/kgを投与した。

有効性評価項目と有効性評価時期(評価期間):

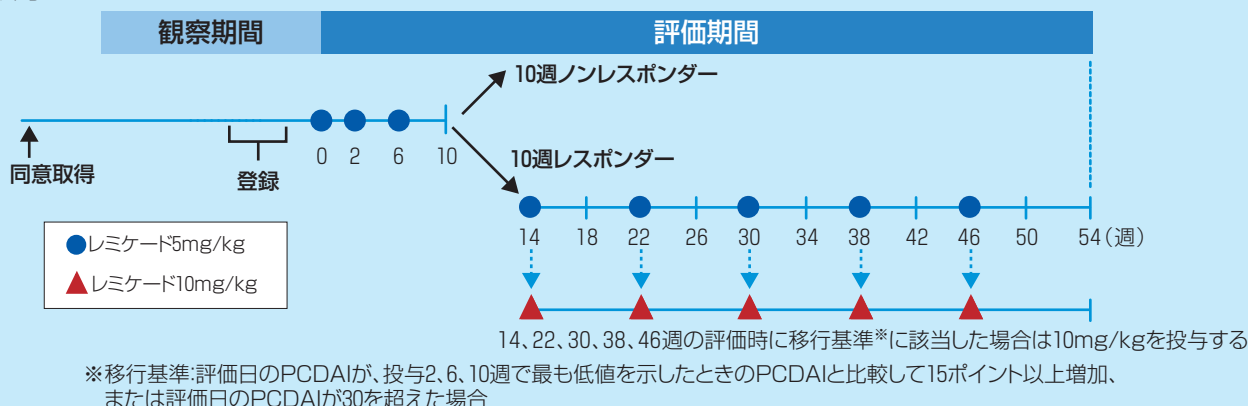
・PCDAIスコア^{※1}、PCDAI変化量、PCDAI改善^{※2}率、PCDAI寛解^{※3}率、ステロイド使用量は、2週、6週、10週、以降4週間隔で54週まで

・CRP、CRP変化量、身長および身長変化量は、0週、2週、6週、10週、以降4週間隔で54週まで

・排膿性瘻孔数は、10週、30週、54週

解析計画: 有効性解析対象集団はFAS(Full Analysis Set)とした。PCDAIの改善率および寛解率、PCDAI、CRPの解析における各評価時点の集計については、欠測値に対する補完をしない場合と補完(LOCF)を適用した場合の両方の結果を示した。また、小児および成人クローン病患者の血清中インフリキシマブ濃度の推移を示した。

■投与スケジュール



※1 PCDAI(Pediatric Crohn's disease activity index):小児のクローン病の活動性指数である。過去1週間の経過(腹痛、便パターン、機能・健康状態)、臨床検査スコア、成長、身体所見、腸管外合併症におけるそれぞれのスコアの合計(0~100)である。

過去1週間の経過

腰痛	スコア
・なし	0
・軽度:短時間で活動を妨害しない	5
・中等度または重度:毎日、長時間持続、活動に影響あり、夜間にあり	10
便(1日あたり)	スコア
・0~1回、液状便、血液なし	0
・少量の血液を含む不十分な形の便が2回まで、または2~5回の液体便	5
・著しい出血、6回以上の液状便、夜間の下痢	10
患者の機能、健康状態	スコア
・活動の制限なし、健康	0
・年齢相応の活動を行うことが困難、いつもより悪い	5
・活動が頻繁に制限される、非常に悪い	10

臨床検査

ヘマトクリット	スコア
10歳未満: >33%	0
>28~32%	2.5
<28%	5
11~14歳(男子): ≥35%	0
>30~34%	2.5
<30%	5
11~19歳(女子): ≥34%	0
>29~33%	2.5
<29%	5
15~19歳(男子): ≥37%	0
>32~36%	2.5
<32%	5
ESR(赤血球沈降速度)	スコア
<20mm/hr未満	0
20~50mm/hr	2.5
>50mm/hrより大きい	5
アルブミン	スコア
≥3.5g/dL	0
3.1~3.4g/dL以上	5
≤3.0g/dL	10

成長

体重	スコア
・体重増加または任意の安定/減少	0
・非自発的体重安定/1%~9%の体重減少	2.5
・10%以上の体重減少	5
身長(成長曲線(診断時))	スコア
・1未満のチャンネルを横切る異常	0
・1以上2未満のチャンネルを横切る異常	2.5
・2以上のチャンネルを横切る異常	5
身長(成長曲線(観察期間))	スコア
・身長速度が-1SD以上	0
・身長速度が-1SD未満、-2SDより大きい	2.5
・身長速度が-2SD以下	5

腹部/直腸周囲/腸管外症状

腹部	スコア
・圧痛なし、腫瘤なし	0
・圧痛ありまたは圧痛なし腫瘤あり	2.5
・圧痛あり、非自発的ガーディング、明確な腫瘤	5
直腸周囲	スコア
・なし、または無症候性皮垂	0
・1~2個の無痛の瘻孔、わずかのドレナージ、圧痛なし	2.5
・活動性瘻孔、ドレナージ、圧痛、または膿瘍	5
腸管外症状	スコア
・なし	0
・出現数1個	5
・出現数2個以上	10

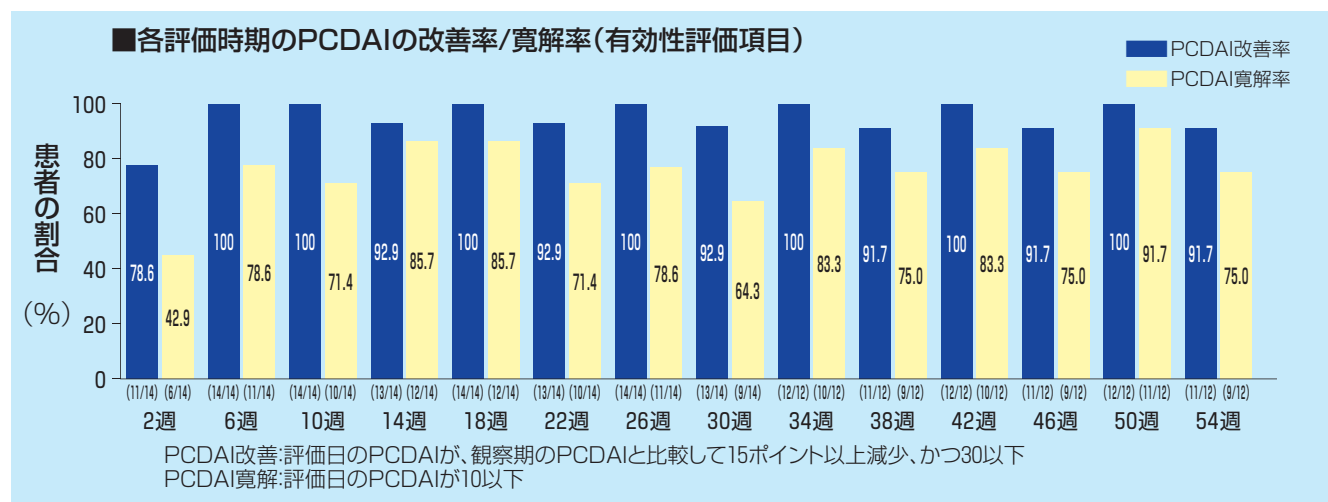
※2 PCDAI改善: 評価日のPCDAIが、観察期のPCDAIと比較して15ポイント以上減少、かつ30以下となった場合

※3 PCDAI寛解: 評価日のPCDAIが10以下となった場合



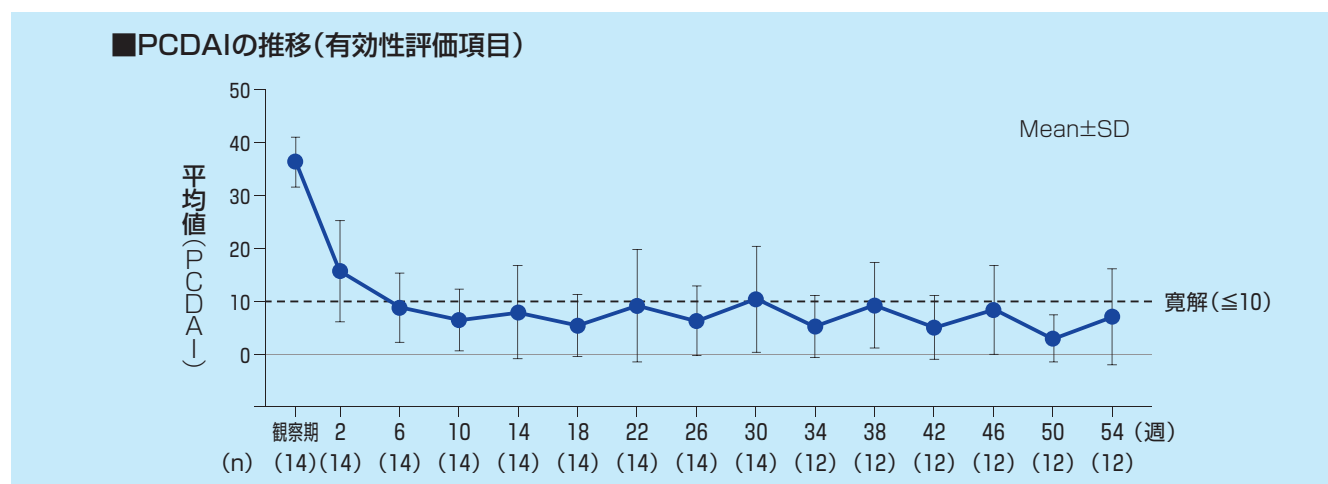
①PCDAIの改善率および寛解率

10週後のPCDAIの改善率は100%、寛解率は71.4%であった。その後、8週間隔のレミケードの維持投与を行うことにより、10mg/kg増量例5例を含めた全14例の54週時点でのPCDAIの改善率は91.7%、寛解率は75.0%であった。



②PCDAIの推移

観察期のPCDAI(平均値)は36.43であったが、レミケード投与10週後には6.43であった。



本剤のクローン病に対する承認された効能又は効果、用法及び用量は、次のとおりです。

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

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。

9.特定の背景を有する患者に関する注意

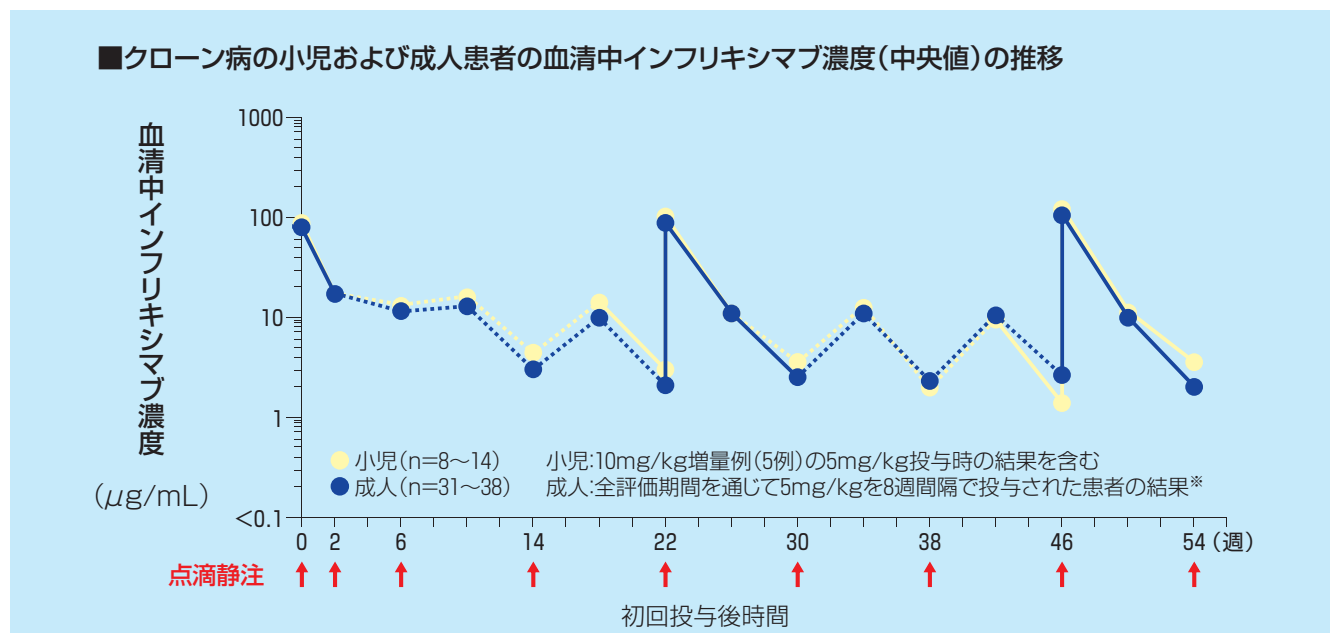
9.7小児等

＜クローン病及び潰瘍性大腸炎＞

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

③小児および成人クローン病患者の血清中インフリキシマブ濃度の比較

小児および成人クローン病患者にレミケード5mg/kgを0、2、6、14、22、30、38、46週に投与したときの血清中濃度推移を比較検討したところ、以下の推移を示した。



※田辺ファーマ社内資料:クローン病における国内第Ⅲ相臨床試験[維持療法試験](承認時評価資料)

④安全性

副作用発現率は64.3%(9/14例)であり、主な副作用は二本鎖DNA抗体陽性50.0%(7/14例)、インフルエンザ、湿疹が各14.3%(2/14例)であった。死亡例は認められず、重篤な有害事象は2例(クローン病悪化1例、小腸閉塞1例)に認められた。有害事象による投与中止は1例(クローン病悪化)であった。

総症例数	14例
発現例数	9例 (64.3%)
発現件数	15件
感染症及び寄生虫症	2 (14.3)
インフルエンザ	2 (14.3)
胃腸炎	1 (7.1)
感染性腸炎	1 (7.1)
胃腸障害	1 (7.1)
悪心	1 (7.1)
皮膚及び皮下組織障害	2 (14.3)
湿疹	2 (14.3)
臨床検査	7 (50.0)
二本鎖DNA 抗体陽性	7 (50.0)
抗核抗体増加	1 (7.1)



3. 潰瘍性大腸炎に対する臨床成績

国内第Ⅲ相臨床試験[検証的試験(二重盲検比較試験)]^{28, 29)}

28) Kobayashi, T. et al.: J. Gastroenterol. 2016;51(3):241-251

(本試験の著者は田辺ファーマ株式会社よりコンサルト料/講演料等の資金提供を受けています。また共著者には雇用関係にある者が含まれています。)

29) 田辺ファーマ社内資料: 潰瘍性大腸炎における国内第Ⅲ相臨床試験[検証的試験](承認時評価資料)

目的: 活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象に、有効性評価指標をMayo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、併せて安全性及び薬物動態を検討した。

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

施設: 国内67施設

対象: 活動期の潰瘍性大腸炎患者210例(割付例数210例、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104例、プラセボ投与群104例。)

以下の選択基準をすべて満たすもの。

- ①登録時のMayoスコアが6から12の活動性の潰瘍性大腸炎患者
- ②登録時のMayoスコアの内視鏡所見サブスコアが2以上の患者
- ③下記の基準のうち、少なくとも1つを満たす患者
 - 1) 現在、ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリンのうち少なくとも1剤を服用
 - 2) 登録前18ヵ月以内に、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
 - 3) 試験開始前5年以内に、アザチオプリンあるいは6-メルカプトプリンの忍容性がない、もしくは効果不十分

投与方法: プラセボ投与群、レミケード5mg/kg投与群のいずれかに割り付け、0、2、6週、以降8週間隔で22週までプラセボまたはレミケード5mg/kgを投与した。

有効性評価期間: 30週

有効性評価項目: [主要評価項目] 投与8週のMayoスコア改善率(検証的解析項目)

[副次的評価項目] 投与8週・30週の粘膜治癒率、投与30週のMayoスコア改善率、
投与0、2、6、8、10、14、18、22、26、30週のCAIスコア変化量の推移など

Mayoスコア改善の定義: 以下の2つの条件を満たした場合

- ①Mayo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
- ②直腸から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

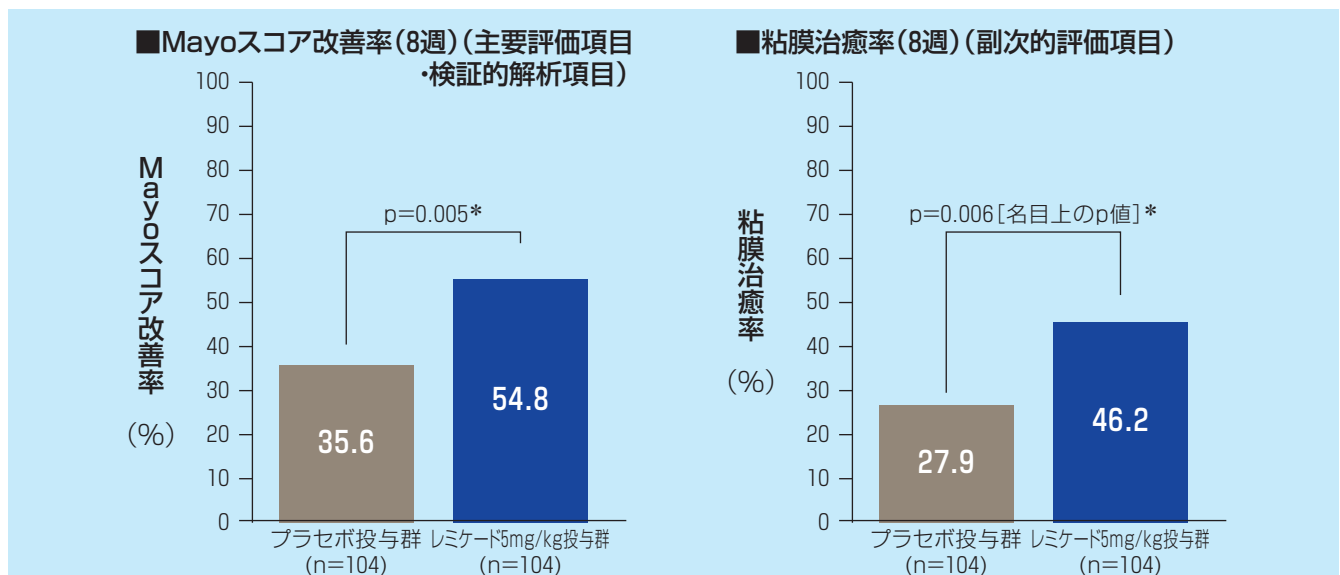
解析計画: 投与群と登録群のステロイド(無、プレドニゾロン換算20mg未満、プレドニゾロン換算20mg以上)をモデルに含めたlogistic回帰により投与群間を比較解析した。

①臨床症状改善・腸管粘膜治癒効果

●Mayoスコア改善率(8週後)(検証的解析項目)／粘膜治癒率(8週後)

8週後のMayoスコア改善率はレミケード5mg/kg投与群54.8%、プラセボ投与群35.6%であり、プラセボ投与群に対しレミケード5mg/kg投与群で優越性が検証された。粘膜治癒率はそれぞれ46.2%、27.9%とレミケード5mg/kg投与群でプラセボ投与群に対し有意差が認められた。

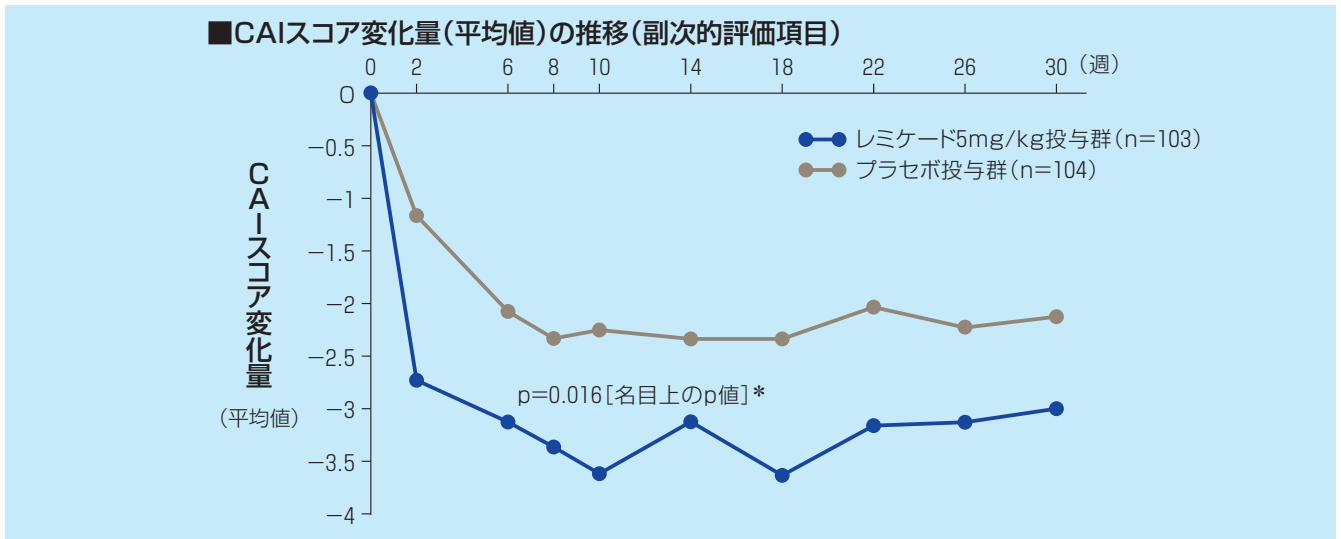
※Mayoスコアの内視鏡所見サブスコアが1以下



*logistic回帰分析
因子: 投与群、登録時のステロイド

●CAIスコア変化量の推移

8週後の平均CAIスコア変化量はレミケード5mg/kg投与群-3.4、プラセボ投与群-2.3であり、プラセボ投与群に比較しレミケード5mg/kg投与群で有意なCAIスコア改善効果を示した。



*共分散分析
共変量:投与群、登録時のCAIの値、登録時のステロイド

ー参考ー 〈評価方法の解説〉

●Mayoスコア³⁰⁾

潰瘍性大腸炎の疾患活動性評価指標の1つ。

排便回数、直腸からの出血、内視鏡所見、医師による全般評価の4つのサブスコアを各4段階(0-3)で評価したスコアの合計(範囲:0-12)

①排便回数	③内視鏡所見
0 UCIになる前の1日排便回数と同程度	0 正常もしくは寛解期粘膜
1 UCIになる前の1日排便回数より1-2回多い	1 軽症(発赤、血管透視の減少、軽度の脆弱性)
2 UCIになる前の1日排便回数より3-4回多い	2 中等症(著明な発赤、血管透視の消失、脆弱性、びらん)
3 UCIになる前の1日排便回数より5回以上多い	3 重症(自然出血、潰瘍)
②直腸からの出血	④医師による全般評価
0 血液なし	0 正常と区別がつかない状態(完全な寛解期)
1 少量の血液、排便回数の半分以下	1 軽度の活動期(軽症)
2 はっきりした血液、ほぼ毎回	2 中等度の活動期(中等症)
3 ほぼ血液ばかり	3 高度の活動期(重症)

参考)疾患活動度 軽度:3-5点未満 中等度:6-10点 重度:11-12点

●CAI (Clinical Activity Index)³¹⁾

内視鏡所見を含まず、主に臨床症状を反映させた潰瘍性大腸炎患者の疾患活動性評価指標の1つ。1週間の排便回数、血便(1週間平均)、医師の症状アセスメント、腹痛の有無、潰瘍性大腸炎による体温上昇、腸管外合併症、臨床検査の7つのサブスコアを2~4段階で評価したスコアの合計(範囲:0~29)

①1週間の排便回数	スコア	③医師の症状アセスメント	スコア	⑤体温	スコア
<18	0	潰瘍性大腸炎による症状がない	0	38℃以下	0
18-35	1	軽度の症状はあるが、勤務、勉学、家事等の日常生活に差し支えない	1	38℃超	3
36-60	2	症状があり、通勤、通学、家事等の生活活動が制限される	2	⑥腸管外合併症	スコア
>60	3	症状があり、入院安静を要する	3	虹彩炎	3
②血便(1週間の平均)	スコア	④腹痛の有無	スコア	結節性紅斑	3
なし	0	なし	0	関節炎	3
少量(明らかな粘血便ではないが、肉眼的に血液の混入が確認できる)	2	時々気になる程度	1	⑦臨床検査	スコア
粘血便がある	4	いつも気になる程度	2	ESR>50mm/h	1
		がまんできない程度	3	ESR>100mm/h	2
				Hb<10g/dL	4

本剤の潰瘍性大腸炎に対する承認された効能又は効果、用法及び用量は、次のとおりです。

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)

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。



②安全性

プラセボ投与群、レミケード5mg/kg投与群の有害事象発現率は、それぞれ90.4% (94/104例)、96.2% (100/104例)であった。

プラセボ投与群の主な有害事象は、「鼻咽頭炎」30.8% (32/104例)、「潰瘍性大腸炎」14.4% (15/104例)、「頭痛」9.6% (10/104例)、レミケード5mg/kg投与群の主な有害事象は、「DNA抗体陽性」51.9% (54/104例)、「鼻咽頭炎」33.7% (35/104例)、「潰瘍性大腸炎」16.3% (17/104例)であった。

重篤な有害事象の発現率は、プラセボ投与群で18.3% (19/104例)、レミケード5mg/kg投与群で17.3% (18/104例)であった。

投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ投与群で7.7% (8/104例)、レミケード5mg/kg投与群で6.7% (7/104例)であった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ投与群で「潰瘍性大腸炎」5.8% (6/104例)であり、レミケード5mg/kg投与群で「潰瘍性大腸炎」2.9% (3/104例)、「蕁麻疹」、「赤芽球瘡」、「肝機能異常」、「細菌性腸炎」、「肝機能検査異常」が各1.0% (1/104例)であった。

死亡例は認められなかった。

■重篤な有害事象発現例数

症状	レミケード5mg/kg投与群		プラセボ投与群	
	例数	(%)	例数	(%)
胃腸障害	16	(15.4)	15	(14.4)
潰瘍性大腸炎	16	(15.4)	15	(14.4)
腸炎			1	(1.0)
胃不快感			1	(1.0)
肝胆道系障害	1	(1.0)	1	(1.0)
肝機能異常	1	(1.0)		
胆管結石			1	(1.0)
心臓障害	1	(1.0)	1	(1.0)
急性心筋梗塞	1	(1.0)		
好酸球性心筋炎			1	(1.0)

症状	レミケード5mg/kg投与群		プラセボ投与群	
	例数	(%)	例数	(%)
感染症および寄生虫症	1	(1.0)		
細菌性腸炎	1	(1.0)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(1.0)		
間質性肺疾患	1	(1.0)		
筋骨格系および結合組織障害			1	(1.0)
関節痛			1	(1.0)
筋力低下			1	(1.0)
筋肉痛			1	(1.0)
内分泌障害			1	(1.0)
ステロイド離脱症候群			1	(1.0)

症状	レミケード5mg/kg投与群		プラセボ投与群	
	例数	(%)	例数	(%)
全身障害および投与局所様態			1	(1.0)
発熱			1	(1.0)
皮膚および皮下組織障害			1	(1.0)
発疹			1	(1.0)
外科および内科処置			1	(1.0)
直腸結腸切除			1	(1.0)
傷害、中毒および処置合併症			1	(1.0)
挫傷			1	(1.0)
神経系障害			1	(1.0)
意識消失			1	(1.0)

潰瘍性大腸炎に対する臨床成績(海外データ)

海外第Ⅲ相臨床試験[ACT1試験※1(二重盲検比較試験)]^{32~34)}

※1 The Active Ulcerative Colitis Trial 1

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

33) Feagan, B.G. et al.: Am. J. Gastroenterol. 2007;102(4):794-802

(本試験引用論文32)および33)の著者はセントコア社(現:ヤンセンバイオテック社)よりコンサルト料/講演料等の資金提供を受けています。また共著者には雇用関係にある者が含まれています。)

34) 田辺ファーマ社内資料:潰瘍性大腸炎における海外第Ⅲ相臨床試験[ACT1試験](承認時評価資料)

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)及び安全性を検討した。

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

施設: 海外62施設

対象: 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。)

以下の選択基準を全て満たすもの。

①登録時のMayoスコアが6から12の活動性の潰瘍性大腸炎患者

②登録時のMayoスコアの内視鏡所見サブスコアが2以上の潰瘍性大腸炎患者

③下記の基準のうち、少なくとも1つを満たす患者

1)ステロイド、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剤を服用

2)試験開始前18ヵ月以内に、ステロイドの離脱困難または忍容性がない、または不応例

3)試験開始前5年以内に、6-MPもしくはAZAの忍容性がない、もしくは効果不十分

投与方法: プラセボ投与群、レミケード5mg/kg投与群、レミケード10mg/kg投与群のいずれかに割り付け、0、2、6週、以降8週間隔で46週までプラセボ、レミケード5mg/kgまたはレミケード10mg/kgを投与した。

有効性評価期間: 54週

有効性評価項目: [主要評価項目] Mayoスコア改善率(投与8週)(検証的解析項目)

[副次的評価項目] 粘膜治癒率(投与8、30、54週)、Mayoスコア改善率(投与30、54週)、ステロイド服用量(投与0、2、6、8、14週、以降8週間隔で54週まで)、QOL(IBDQスコア:投与8、30、54週)、入院(投与54週時までの100人年あたりの潰瘍性大腸炎関連の入院件数)、手術(投与54週時までの100人年あたりの潰瘍性大腸炎関連の手術件数)など

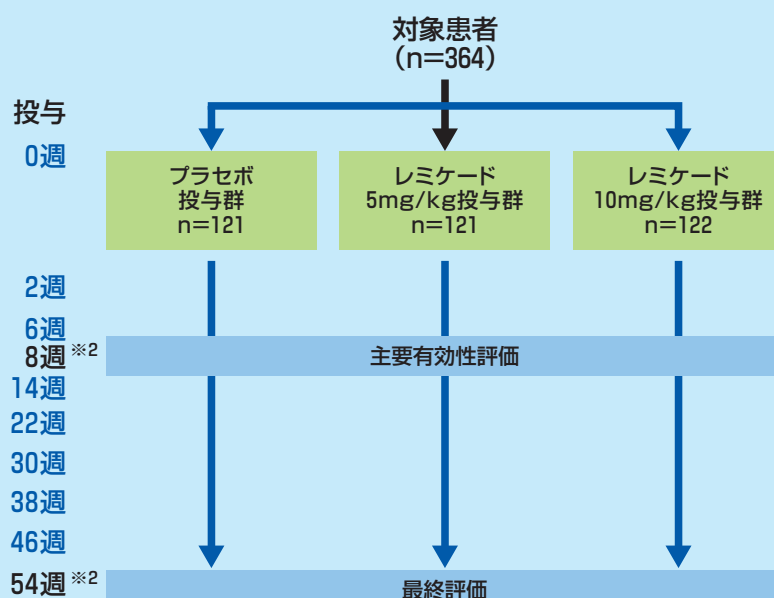
解析計画: 主要評価項目及び主要な副次的項目において、まずレミケード投与群(5mg/kg群+10mg/kg群)とプラセボ投与群の比較をステロイド不応例(重症)と実施地域で調整したCochran-Mantel-Haenszelの χ^2 検定(両側検定、有意水準5%)を用いて行った。有意差が認められた場合、レミケード投与群の各用量群(5mg/kg群、10mg/kg群)とプラセボ投与群の比較を同様に実施した。

Mayoスコア改善の定義: 以下の2つの条件を満たした場合

①Mayo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

②直腸から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

■投与スケジュール



※2 黒字は評価のみ



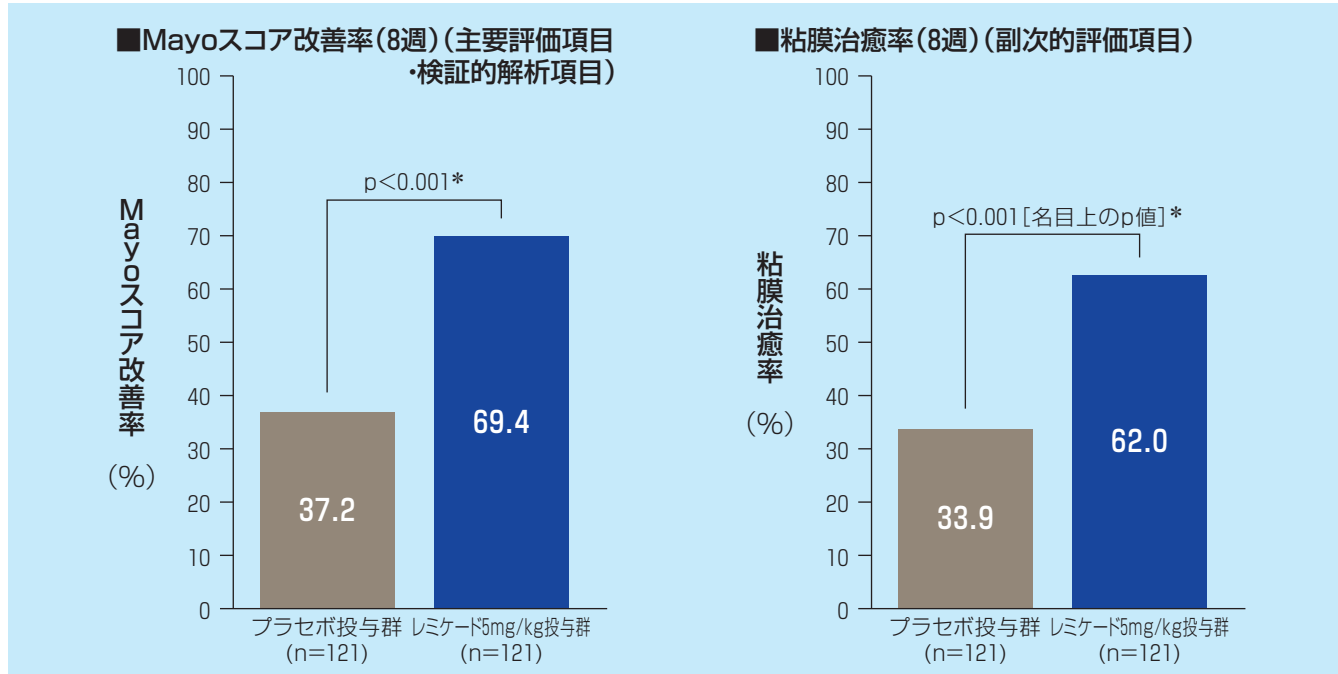
国内承認の範囲内のデータのみを紹介します。

①臨床症状改善・腸管粘膜治癒効果

●Mayoスコア改善率(8週後)(検証的解析項目)／粘膜治癒率(8週後)

8週後のMayoスコア改善率はレミケード5mg/kg投与群69.4%、プラセボ投与群37.2%であり、プラセボ投与群に対しレミケード5mg/kg投与群の優越性が検証された。粘膜治癒^{※3}率はそれぞれ62.0%、33.9%とレミケード5mg/kg投与群で有意な粘膜治癒効果を示した。

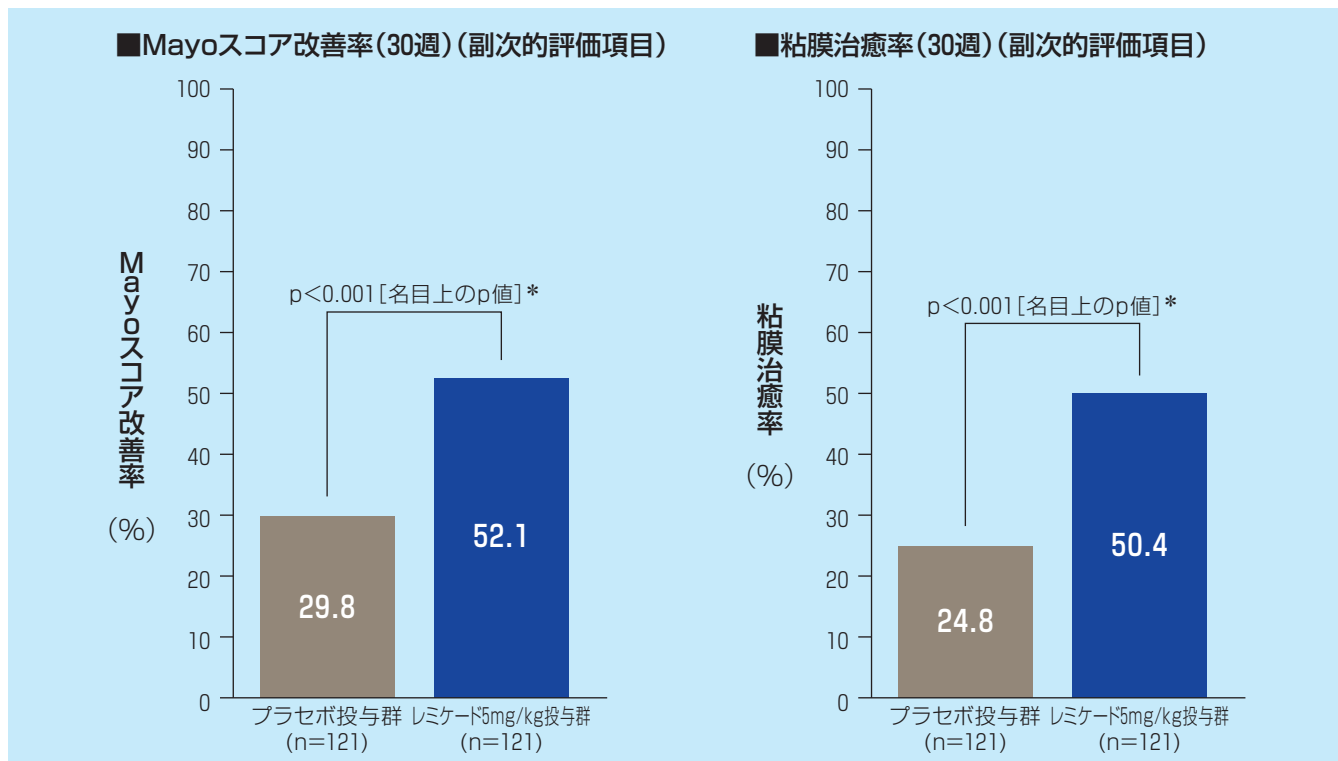
※3 Mayoスコアの内視鏡所見サブスコアが1以下



*Cochran-Mantel-Haenszelの χ^2 検定

●Mayoスコア改善率／粘膜治癒率(30週後)

30週後のMayoスコア改善率はレミケード5mg/kg投与群52.1%、プラセボ投与群29.8%であり、プラセボ投与群に比較しレミケード5mg/kg投与群で有意な改善効果を示した。粘膜治癒率はそれぞれ50.4%、24.8%とレミケード5mg/kg投与群で有意な粘膜治癒効果を示した。



*Cochran-Mantel-Haenszelの χ^2 検定

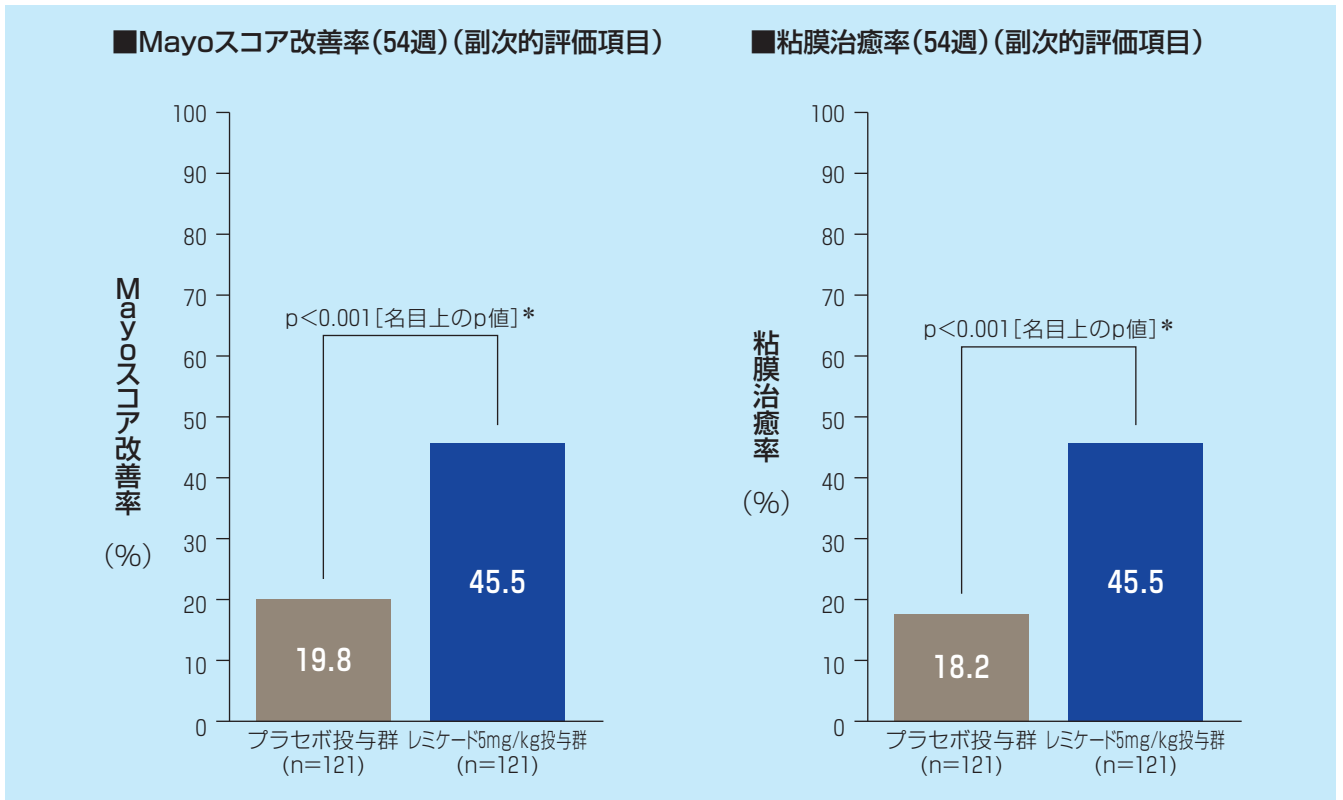
本剤の潰瘍性大腸炎に対する承認された効能又は効果、用法及び用量は、次のとおりです。

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)

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。

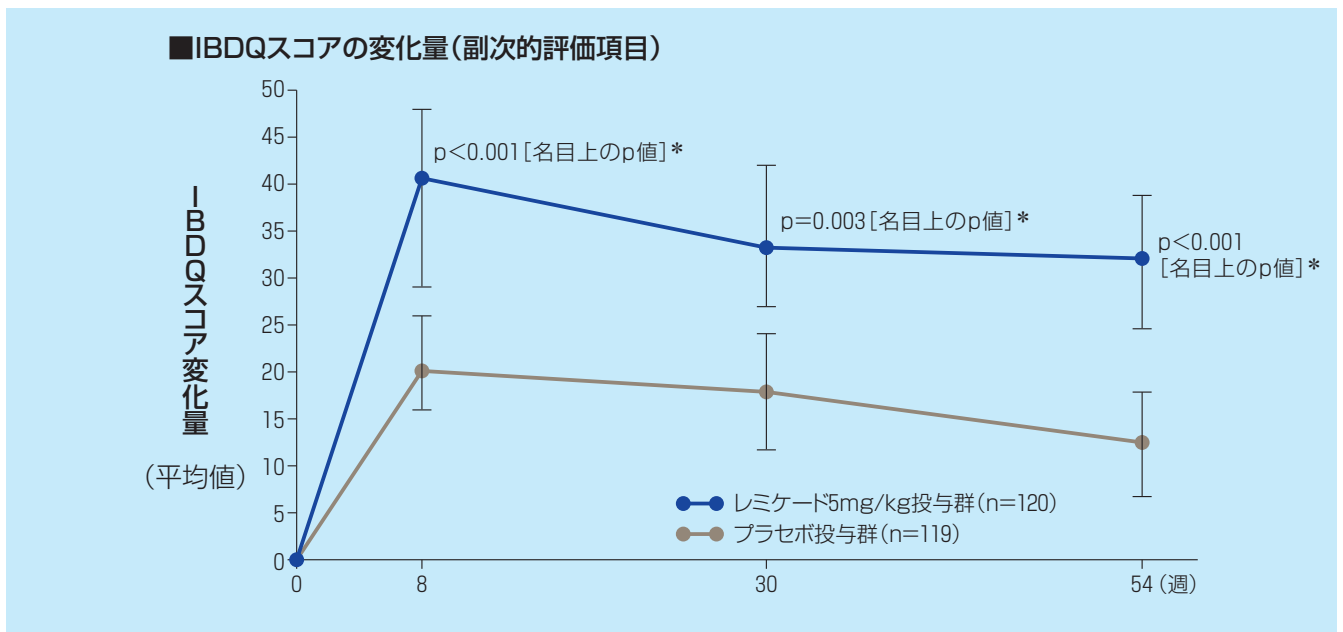
●Mayoスコア改善率／粘膜治癒率(54週後)

54週後のMayoスコア改善率はレミケード5mg/kg投与群45.5%、プラセボ投与群19.8%であり、プラセボ投与群に比較しレミケード5mg/kg投与群で有意な改善効果を示した。粘膜治癒率もそれぞれ45.5%、18.2%とレミケード5mg/kg投与群で有意な粘膜治癒効果を示した。



*Cochran-Mantel-Haenszelの χ^2 検定

②IBDQスコアの変化量に及ぼす影響



*van der Waerden normal scoreによる分散分析

—参考— 〈評価方法の解説〉

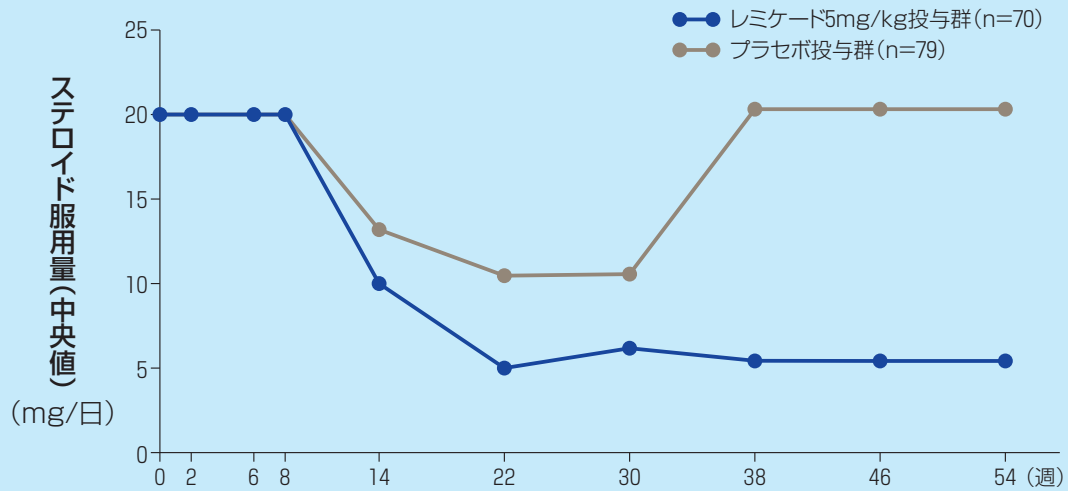
●IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire)¹⁸⁾

IBD患者の疾患特異的QOL尺度。炎症性腸疾患の疾患特異性を反映しており、「腹部症状」、「全身症状」、「情緒」、「社会活動」の4方向の尺度により構成されている。総スコアは32～224の範囲であり、高いスコアほどQOLが良い。



③(参考情報)ステロイド服用量に及ぼす影響

■各評価時点でのステロイド服用量(副次的評価項目)



臨床成績

④安全性

54週までの有害事象発現率は、プラセボ投与群で85.1%(103/121例)、レミケード5mg/kg投与群で87.6%(106/121例)、レミケード10mg/kg投与群91.0%(111/122例)であった。プラセボ投与群の主な有害事象は、「潰瘍性大腸炎」33.1%(40/121例)、「上気道感染」23.1%(28/121例)、「頭痛」22.3%(27/121例)、レミケード5mg/kg投与群の主な有害事象は、「潰瘍性大腸炎」19.0%(23/121例)、「頭痛」18.2%(22/121例)、「関節痛」17.4%(21/121例)、レミケード10mg/kg投与群の主な有害事象は「上気道感染」23.8%(29/122例)、「潰瘍性大腸炎」21.3%(26/122例)、「関節痛」17.2%(21/122例)、「腹痛」17.2%(21/122例)であった。

54週までの重篤な有害事象の発現率は、プラセボ投与群で25.6%(31/121例)、レミケード5mg/kg投与群で21.5%(26/121例)、レミケード10mg/kg投与群で23.8%(29/122例)であった。

プラセボ投与群の主な重篤な有害事象は、「潰瘍性大腸炎」11.6%(14/121例)、「腹痛」2.5%(3/121例)、「膿瘍」1.7%(2/121例)、レミケード5mg/kg投与群の主な重篤な有害事象は、「潰瘍性大腸炎」9.1%(11/121例)、「虫垂炎」2.5%(3/121例)、「関節痛」0.8%(1/121例)、レミケード10mg/kg投与群の主な重篤な有害事象は「潰瘍性大腸炎」8.2%(10/122例)、「大腸炎」2.5%(3/122例)、「肺炎」2.5%(3/122例)であった。

54週までの投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ投与群で9.1%(11/121例)、レミケード5mg/kg投与群で8.3%(10/121例)、レミケード10mg/kg投与群で9.0%(11/122例)であった。プラセボ投与群の投与中止に至った有害事象は、「潰瘍性大腸炎」5.8%(7/121例)、「下痢」、「血清病」、「副鼻腔炎」、「胸痛」、「肺塞栓症」、「咽頭炎」、「上気道感染」がいずれも0.8%(1/121例)、レミケード5mg/kg投与群の投与中止に至った有害事象は、「潰瘍性大腸炎」3.3%(4/121例)、「関節痛」、「腺癌NOS」、「アレルギー反応」、「動脈炎」、「好酸球増加症」、「そう痒症」、「血清病」がいずれも0.8%(1/121例)、レミケード10mg/kg投与群の投与中止に至った有害事象は、「潰瘍性大腸炎」2.5%(3/122例)、「関節痛」、「貧血」、「脳の良性新生物」、「大腸炎」、「下痢」、「結核」、「注入に伴う反応」、「変形性関節症」、「副鼻腔炎」、「失神」がいずれも0.8%(1/122例)であった。

死亡例は認められなかった。

■重篤な有害事象発現例数

症状	レミケード5mg/kg投与群		レミケード10mg/kg投与群		プラセボ投与群	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
消化管障害	17	(14.0)	16	(13.1)	18	(14.9)
潰瘍性大腸炎	11	(9.1)	10	(8.2)	14	(11.6)
虫垂炎	3	(2.5)	1	(0.8)	0	(0.0)
大腸炎	0	(0.0)	3	(2.5)	0	(0.0)
血性下痢	0	(0.0)	2	(1.6)	1	(0.8)
胃腸炎	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)
下痢	0	(0.0)	1	(0.8)	2	(1.7)
胃腸出血	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
肺炎	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.5)
腸管穿孔	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
一般的全身障害	2	(1.7)	5	(4.1)	2	(1.7)
疲労	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)
腹部ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
胸痛	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
嚢胞NOS	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
虚血性壊死	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
評価不能の反応	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
筋・骨格系障害	2	(1.7)	3	(2.5)	1	(0.8)
関節痛	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
骨折	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
筋肉痛	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
骨関節炎	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
滑膜炎	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
関節障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
呼吸器系障害	1	(0.8)	4	(3.3)	2	(1.7)
肺炎	0	(0.0)	3	(2.5)	0	(0.0)
咽頭炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
胸膜炎	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
呼吸停止	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
副鼻腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
上気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
心・血管障害(一般)	1	(0.8)	2	(1.6)	0	(0.0)
動脈硬化症	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
高血圧	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
失神	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
中枢・末梢神経系障害	1	(0.8)	2	(1.6)	1	(0.8)
手根管症候群	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
頭痛	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
視神経炎	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
失語症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
赤血球障害	1	(0.8)	2	(1.6)	2	(1.7)
貧血	1	(0.8)	2	(1.6)	2	(1.7)
抵抗機構障害	0	(0.0)	3	(2.5)	4	(3.3)
膿瘍	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(1.7)
発熱	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
感染	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
結核感染	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
細菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
心筋・心内膜・心臓冠動脈・弁膜障害	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
狭心症	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
心膜炎	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
血管(心臓外)障害	1	(0.8)	1	(0.8)	3	(2.5)
肺塞栓症	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(1.7)
深部血栓性静脈炎	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(1.7)
後腹膜出血	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
肝臓・胆管系障害	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
胆嚢炎	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
代謝・栄養障害	0	(0.0)	1	(0.8)	3	(2.5)
脱水	0	(0.0)	1	(0.8)	2	(1.7)
高カリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
体重減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
新生物(腫瘍)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
腺癌NOS	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚・皮膚付属器障害	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(1.7)
天疱瘡	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
皮膚潰瘍形成	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
泌尿器系障害	1	(0.8)	0	(0.0)	3	(2.5)
尿路障害	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
クレアチニン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
腎結石	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
尿閉	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
白血球・網内系障害	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
好酸球増加症	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
血液障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
汎血球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.7)
不安	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
錯乱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
生殖(器)障害	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.5)
性器浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
子宮内膜症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
予定外妊娠	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)



一部承認外の用法及び用量を含む成績を使用していますが、承認時評価資料のため掲載しています。

海外第Ⅲ相臨床試験[ACT2試験※¹(二重盲検比較試験)]^{32、35、36)}

※¹ The Active Ulcerative Colitis Trial 2

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

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

(本試験の引用論文32)および35)の著者はセントコア社(現:ヤンセンバイオテック社)よりコンサルト料/講演料等の資金提供を受けています。また共著者には雇用関係にある者が含まれています。)

36) 田辺ファーマ社内資料:潰瘍性大腸炎における海外第Ⅲ相臨床試験[ACT2試験](承認時評価資料)

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)及び安全性を検討した。

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

施設: 海外55施設

対象: 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。)

以下の選択基準を全て満たすもの。

①登録時のMayoスコアが6から12の活動性の潰瘍性大腸炎患者

②登録時のMayoスコアの内視鏡所見サブスコアが2以上の潰瘍性大腸炎患者

③下記の基準のうち、少なくとも1つを満たす患者

1) 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

2) 試験開始前18ヵ月以内に、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

3) 試験開始前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

4) 試験開始前18ヵ月以内に、ASA製剤の忍容性がない、もしくは効果不十分

投与方法: プラセボ投与群、レミケード5mg/kg投与群、レミケード10mg/kg投与群のいずれかに割り付け、0、2、6週、以降8週間隔で22週までプラセボ、レミケード5mg/kgまたはレミケード10mg/kgを投与した。

有効性評価期間: 30週※

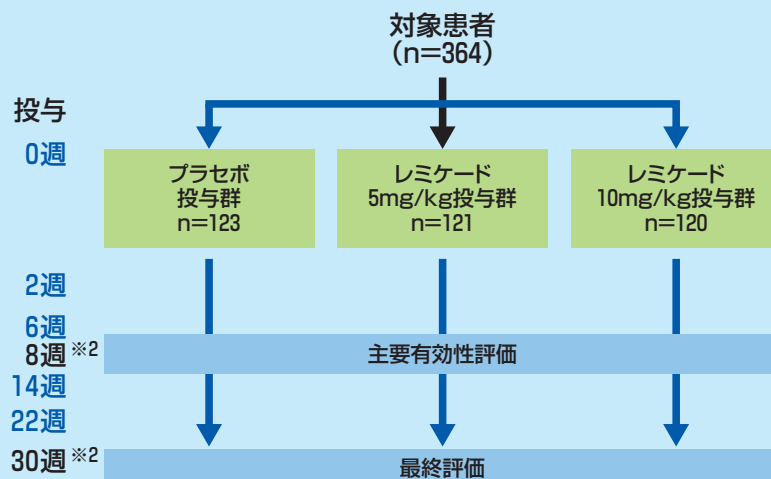
※30週の試験終了後、治験責任医師の意見により、継続治療を行う患者は同じ条件で試験を継続し、54週まで追跡された。

有効性評価項目: [主要評価項目] 投与8週のMayoスコア改善率(検証的解析項目)

[副次的評価項目] 入院(投与54週時までの100人年あたりの潰瘍性大腸炎関連の入院件数)、手術(投与54週時までの100人年あたりの潰瘍性大腸炎関連の手術件数)など

解析計画: 主要評価項目及び主要な副次的項目において、まずレミケード投与群(5mg/kg群+10mg/kg群)とプラセボ投与群の比較を、ステロイド不応例(重症)と実施地域で調整したCochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定(両側)を用いて行った。有意差が認められた場合、レミケード投与群の各用量群(5mg/kg群、10mg/kg群)とプラセボ投与群の比較を同様に実施した。

■投与スケジュール



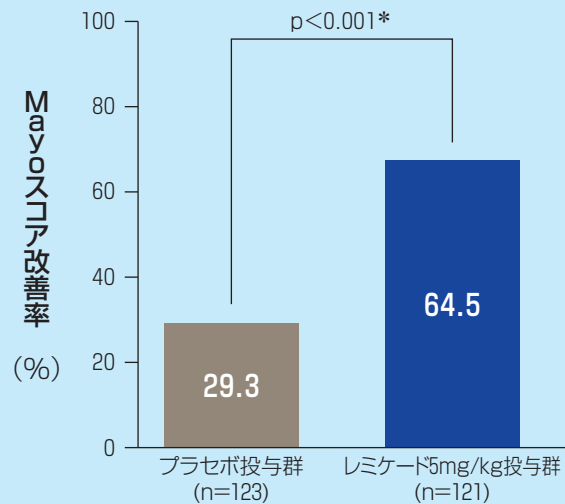
※2 黒字は評価のみ

国内承認の範囲内のデータのみを紹介します。

①投与8週後のMayoスコア改善率(検証的解析項目)

投与8週後のMayoスコア改善率は、レミケード5mg/kg投与群64.5% (78/121例)、プラセボ投与群29.3% (36/123例)であり、プラセボ投与群に比較しレミケード5mg/kg投与群で優越性が検証された($p<0.001$ 、Cochran-Mantel-Haenszelの χ^2 検定)。

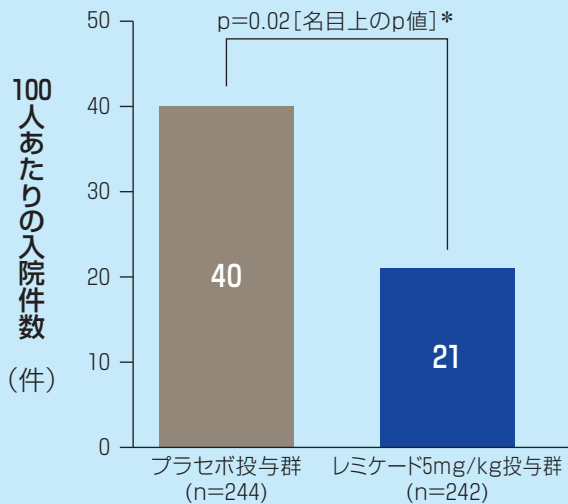
■投与8週後のMayoスコア改善率(主要評価項目:投与8週後・検証的解析項目)



*Cochran-Mantel-Haenszelの χ^2 検定

②入院に及ぼす影響

■54週時までの100人年あたりの入院件数(副次的評価項目)

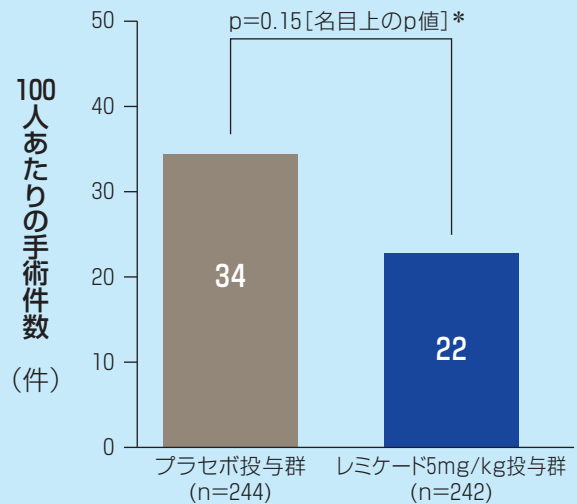


対象:ACT1及びACT2試験に登録された患者

*Wilcoxonの順位和検定

③手術に及ぼす影響

■54週時までの100人年あたりの手術件数(副次的評価項目)



対象:ACT1及びACT2試験に登録された患者

*Wilcoxonの順位和検定



④安全性

30週までの有害事象発現率は、プラセボ投与群で73.2% (90/123例)、レミケード5mg/kg投与群で81.8% (99/121例)、レミケード10mg/kg投与群で80.0% (96/120例)であった。

プラセボ投与群の主な有害事象は、「潰瘍性大腸炎」16.3% (20/123例)、「頭痛」14.6% (18/123例)、「上気道感染」11.4% (14/123例)、レミケード5mg/kg投与群の主な有害事象は、「頭痛」15.7% (19/121例)、「上気道感染」13.2% (16/121例)、「関節痛」13.2% (16/121例)、レミケード10mg/kg投与群の主な有害事象は、「頭痛」21.7% (26/120例)、「上気道感染」11.7% (14/120例)、「疲労」11.7% (14/120例)であった。

30週までの重篤な有害事象は、プラセボ投与群で19.5% (24/123例)、レミケード5mg/kg投与群で10.7% (13/121例)、レミケード10mg/kg投与群で9.2% (11/120例)であった。

プラセボ投与群の主な重篤な有害事象は、「潰瘍性大腸炎」13.0% (16/123例)、「悪心」1.6% (2/123例)、「嘔吐」1.6% (2/123例)、「貧血」1.6% (2/123例)、レミケード5mg/kg投与群の主な重篤な有害事象は、「潰瘍性大腸炎」7.4% (9/121例)、「発熱」1.7% (2/121例)、「腹痛」0.8% (1/121例)、レミケード10mg/kg投与群の主な重篤な有害事象は「潰瘍性大腸炎」5.0% (6/120例)、「腹痛」1.7% (2/120例)、「膿瘍」1.7% (2/120例)であった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ投与群で9.8% (12/123例)、レミケード5mg/kg投与群で1.7% (2/121例)、レミケード10mg/kg投与群で4.2% (5/120例)であった。プラセボ投与群の投与中止に至った有害事象は、「潰瘍性大腸炎」7.3% (9/123例)、「貧血」1.6% (2/123例)、「関節痛」、「大腸炎」、「直腸出血」、「低カルシウム血症」、「低蛋白血症」、「疼痛」がいずれも0.8% (1/123例)、レミケード5mg/kg投与群の投与中止に至った有害事象は、「潰瘍性大腸炎」、「腸管潰瘍形成」がいずれも0.8% (1/121例)、レミケード10mg/kg投与群の投与中止に至った有害事象は「潰瘍性大腸炎」、「脱毛症」、「喘息」、「呼吸困難」、「末梢性浮腫」がいずれも0.8% (1/120例)であった。

レミケード5mg/kg投与群において、試験中に「真菌感染」のため死亡した1例が認められた。

■重篤な有害事象発現例数

症状	レミケード5mg/kg投与群		レミケード10mg/kg投与群		プラセボ投与群	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
消化管障害	11	(9.1)	8	(6.7)	19	(15.4)
潰瘍性大腸炎	9	(7.4)	6	(5.0)	16	(13.0)
腹痛	1	(0.8)	2	(1.7)	0	(0.0)
痔瘻	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
便秘	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸炎	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
直腸出血	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
腸管狭窄	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
腸管潰瘍形成	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
粘膜炎NOS	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲不振	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)
抵抗機構障害	2	(1.7)	5	(4.2)	2	(1.6)
発熱	2	(1.7)	1	(0.8)	1	(0.8)
膿瘍	0	(0.0)	2	(1.7)	1	(0.8)
感染	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
血清病	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
一般的全身障害	3	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹部腫脹	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸痛	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
疼痛	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)

症状	レミケード5mg/kg投与群		レミケード10mg/kg投与群		プラセボ投与群	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
赤血球障害	1	(0.8)	1	1 (0.8)	2	(1.6)
貧血	1	(0.8)	1	1 (0.8)	2	(1.6)
耳・聴覚障害	1	(0.8)	0	0 (0.0)	0	(0.0)
耳痛	1	(0.8)	0	0 (0.0)	0	(0.0)
肝臓・胆管系障害	0	(0.0)	1	1 (0.8)	0	(0.0)
胆嚢炎	0	(0.0)	1	1 (0.8)	0	(0.0)
筋・骨格系障害	1	(0.8)	0	0 (0.0)	0	(0.0)
関節脱臼	1	(0.8)	0	0 (0.0)	0	(0.0)
ミオパチー	1	(0.8)	0	0 (0.0)	0	(0.0)
新生物(腫瘍)	1	(0.8)	0	0 (0.0)	0	(0.0)
直腸癌	1	(0.8)	0	0 (0.0)	0	(0.0)
生殖(器)障害	0	(0.0)	1	1 (0.8)	0	(0.0)
膣炎	0	(0.0)	1	1 (0.8)	0	(0.0)
心筋・心内膜・心臓冠動脈・弁膜障害	0	(0.0)	0	0 (0.0)	1	(0.8)
狭心症	0	(0.0)	0	0 (0.0)	1	(0.8)
精神障害	0	(0.0)	0	0 (0.0)	1	(0.8)
不安	0	(0.0)	0	0 (0.0)	1	(0.8)
泌尿器系障害	0	(0.0)	0	0 (0.0)	1	(0.8)
腎結石	0	(0.0)	0	0 (0.0)	1	(0.8)
血管(心臓外)障害	0	(0.0)	0	0 (0.0)	1	(0.8)
深部血栓性静脈炎	0	(0.0)	0	0 (0.0)	1	(0.8)

本剤の潰瘍性大腸炎に対する承認された効能又は効果、用法及び用量は、次のとおりです。

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)

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。

小児の潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験 (第Ⅲ相多施設共同オープンラベル試験)³⁷⁾

37) 田辺ファーマ社内資料:小児の潰瘍性大腸炎における国内第Ⅲ相臨床試験(承認時評価資料)

目的: 中等度から重度の小児潰瘍性大腸炎病患者を対象に、レミケードを投与したときの有効性、安全性および薬物動態を検討する。

試験デザイン: 多施設共同オープンラベル試験

施設: 国内34施設

対象: 既存治療で効果不十分の中等度から重度の小児潰瘍性大腸炎患者21例(有効性および安全性評価対象: 21例)

厚生労働省「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班の潰瘍性大腸炎診断基準(案)(2010年改訂)で潰瘍性大腸炎と診断され、少なくとも3ヵ月以上罹患している患者で次の基準を満たすもの。

①年齢6~17歳。

②CAISコアが7以上かつCAISコアの血便スコアが2以上の患者。

③以下の治療経験のうち、少なくとも1つを満たす患者。

1) 6-メルカプトプリンまたはアザチオプリン: 観察期間開始日の12週以上前より使用しており4週以上前から用量一定

2) ステロイド(経口剤): 観察期間開始日の2週以上前からプレドニゾロン換算で1mg/kg/日以上または20mg/日以上で用量一定

3) 観察期間開始日前5年以内に、以下のどちらかを満たす患者: 6-メルカプトプリンまたはアザチオプリンを12週間以上使用し効果不十分を経験した、もしくは6-メルカプトプリンまたはアザチオプリンをうい治療継続が困難となる副作用を認めた

4) 観察期間開始日前18ヵ月以内に、以下の少なくとも1つを満たす患者: ステロイドの減量に伴って増悪または再燃が起こり離脱困難を経験した、ステロイドを使用し効果不十分を経験した、もしくはステロイドを使用し治療継続が困難となる副作用を認めた

投与方法: レミケード5mg/kgを0、2、6週に投与し、8週時のCAISコア判定による応答例にレミケード5mg/kgを14週、22週に投与した。不応例には14週以降の投与は行わないこととした。

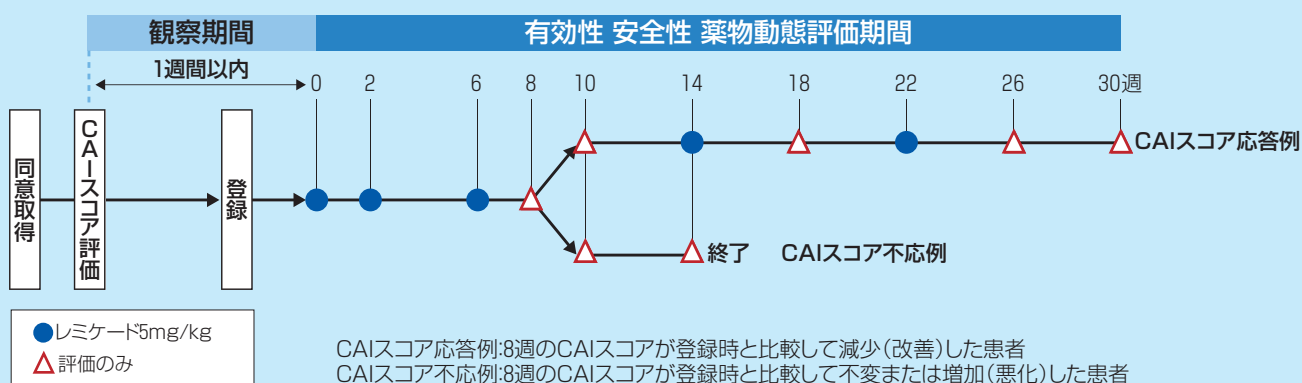
有効性評価項目と有効性評価時期(評価期間):

・CAISコア※1、CAISコア寛解率、パーシャルMayoスコア、PUCAISコア、PUCAISコア寛解率、PUCAISコア変化量20ポイント以上減少、ステロイド使用量、ステロイド離脱は、2週、6週、8週、10週、以降4週間隔で30週まで

・Mayoスコア、Mayoスコア改善率、Mayoスコア寛解率、粘膜治癒は30週(登録時、30週)

解析計画: 有効性解析対象集団はFAS(Full Analysis Set)とした。欠測値に対するlast-observation-carried-forward analysis補完(LOCF解析)をしない場合と補完を適用した場合の両方の結果を示した。また、小児および成人潰瘍性大腸炎患者の血清中インフリキシマブ濃度の推移を示した。

■投与スケジュール



※1 CAI(Clinical activity index): 内視鏡所見を含まず、主に臨床症状を反映させた潰瘍性大腸炎患者の疾患活動性評価指標の1つ。1週間の排便回数、血便(1週間平均)、医師の症状アセスメント、腹痛の有無、潰瘍性大腸炎による体温上昇、腸管外合併症、臨床検査の7つのサブスコアを2~4段階で評価したスコアの合計(範囲: 0~29)

①1週間の排便回数	スコア
<18	0
18-35	1
36-60	2
>60	3
②血便(1週間の平均)	スコア
・なし	0
・少量(明らかな粘血便ではないが、肉眼的に血液の混入が確認できる)	2
・粘血便がある	4

③医師の症状アセスメント	スコア
・潰瘍性大腸炎による症状がない	0
・軽度の症状はあるが、勤務、勉強、家事等の日常生活に差し支えない	1
・症状があり、通勤、通学、家事等の生活活動が制限される	2
・症状があり、入院安静を要する	3
④腹痛の有無	スコア
・なし	0
・時々気になる程度	1
・いつも気になる程度	2
・がまんできない程度	3

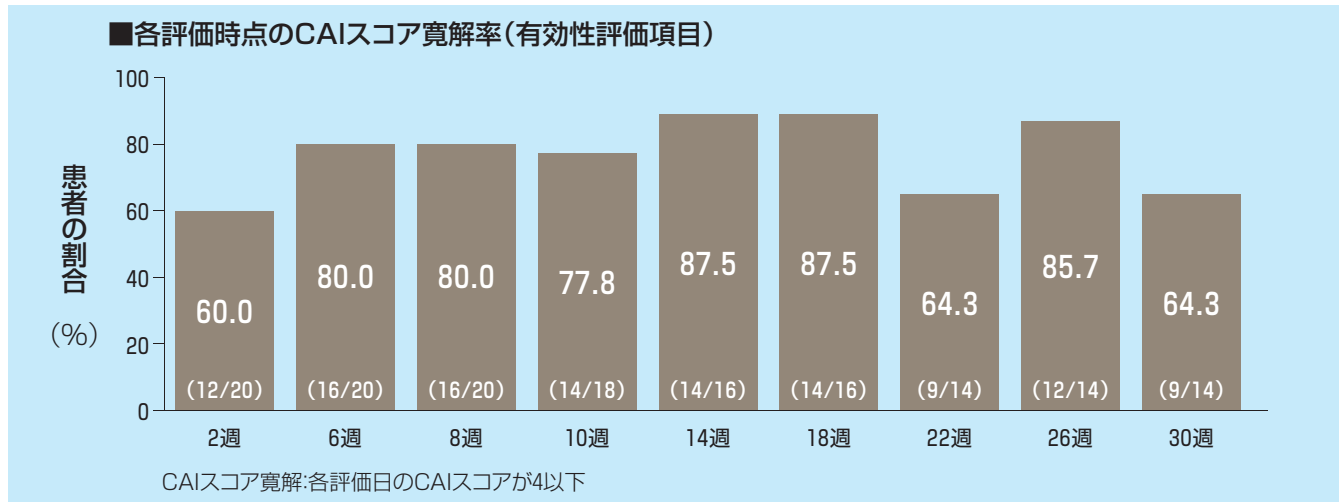
⑤体温	スコア
38℃以下	0
38℃超	3
⑥腸管外合併症	スコア
虹彩炎	3
結節性紅斑	3
関節炎	3
⑦臨床検査	スコア
ESR > 50mm/h	1
ESR > 100mm/h	2
Hb < 10g/dL	4

Rachmilewitz D.: BMJ 1989; 298: 82



①CAIスコア寛解率

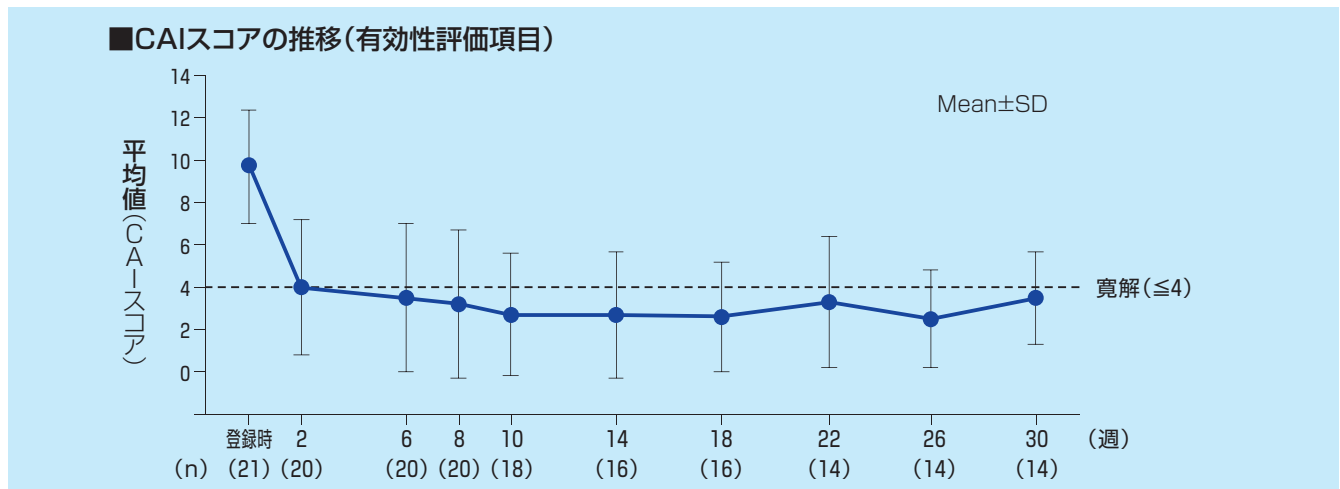
8週後のCAIスコア寛解率は80%であった。投与10～26週までの間でCAIスコア寛解率は64.3～87.5%で推移し、投与30週後のCAIスコア寛解率は64.3%であった。



臨床成績

②CAIスコアの推移

登録時のCAIスコア(平均値)は9.7であったが、レミケード投与2週後には4.0、6週後には3.5、8週後には3.2であった。



本剤の潰瘍性大腸炎に対する承認された効能又は効果、用法及び用量は、次のとおりです。

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)

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。

9.特定の背景を有する患者に関する注意

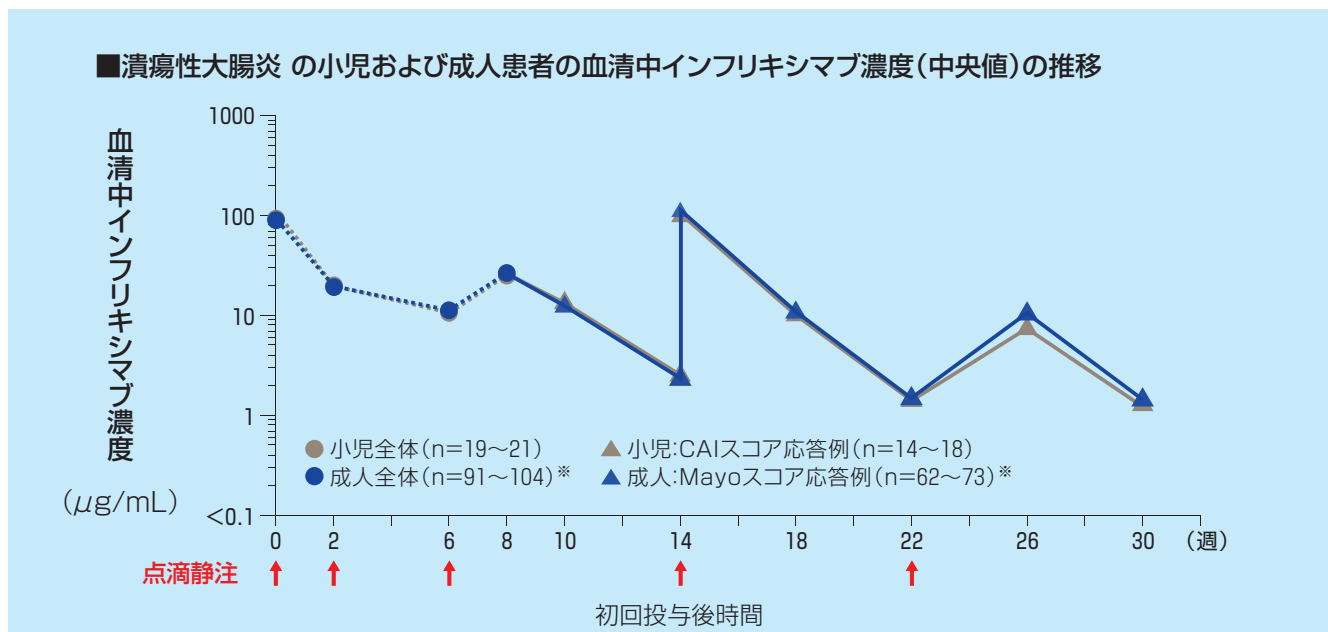
9.7小児等

<クローン病及び潰瘍性大腸炎>

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

③小児および成人潰瘍性大腸炎患者の血清中インフリキシマブ濃度の比較

小児および成人潰瘍性大腸炎患者にレミケード5mg/kgを0、2、6、14、22週に投与したときの血清中濃度推移を比較検討したところ、以下の推移を示した。



※田辺ファーマ社内資料:潰瘍性大腸炎における国内第Ⅲ相臨床試験[検証的試験](承認時評価資料)

④安全性

副作用発現率は21例中15例(71.4%)であり、主な副作用は二本鎖DNA抗体陽性57.1%(12/21例)、鼻咽頭炎9.5%(2/21例)であった。

死亡例は認められず、重篤な有害事象は3例(潰瘍性大腸炎2例、腸炎1例)に認められた。有害事象による投与中止は1例(潰瘍性大腸炎)であった。

総症例数	21例
発現例数	15例 (71.4%)
発現件数	27件
感染症及び寄生虫症	4 (19.0)
鼻咽頭炎	2 (9.5)
気管支炎	1 (4.8)
皮下組織膿瘍	1 (4.8)
感染性腸炎	1 (4.8)
血液及びリンパ系障害	1 (4.8)
鉄欠乏性貧血	1 (4.8)
胃腸障害	3 (14.3)
腸炎	1 (4.8)
悪心	1 (4.8)
自己免疫性膵炎	1 (4.8)
皮膚及び皮下組織障害	1 (4.8)
ざ瘡	1 (4.8)
筋骨格系及び結合組織障害	2 (9.5)
関節痛	1 (4.8)
筋肉痛	1 (4.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態	1 (4.8)
注入部位疼痛	1 (4.8)
臨床検査	12 (57.1)
二本鎖DNA抗体陽性	12 (57.1)
抗核抗体増加	1 (4.8)



4. 乾癬に対する臨床成績

国内第Ⅲ相臨床試験[検証的試験(二重盲検比較試験)、継続投与試験(非盲検非対照試験)]^{38, 39)}

38) 田辺ファーマ社内資料: 乾癬における国内第Ⅲ相臨床試験[検証的試験・継続投与試験] (承認時評価資料)

39) Torii, H. et al.: J. Dermatol. Sci. 2010;59(1):40-49

(本試験は田辺ファーマ株式会社よりサポートを受けています。)

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した。

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

施設: 国内28施設

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)

投与方法: 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。

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、54、62週に点滴静注した。

(16、18週はプラセボを投与)

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、54、62週に点滴静注した。

有効性評価期間: 66週

有効性評価項目: [主要評価項目] 10週のPASIスコア75%改善率^{*1} (検証的解析項目)

[副次評価項目] 0、2、6、10、14、16、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54、58、62、66週におけるPASIスコア50%-75%-90%改善率^{*2}、10週におけるDLQIスコアの変化量^{*3}、NAPSIスコアおよび爪乾癬数^{*4}など

***1 改善率の算出方法**

PASIスコア75%改善率の算出にあたり、原疾患の悪化により試験を中止した症例及び併用禁止薬を用いた症例はtreatment failure (TF) とし、TFとされた時期以降の評価は「改善せず」として取り扱った。TF該当例は、レミケード5mg/kg投与群が2例、プラセボ投与群が1例であった。

***2 改善率の算出方法**

各評価時点の各改善率の算出にあたり、検証的試験投薬症例54例のうち中止症例(5mg/kg投与群で3例、プラセボ投与群で4例)を除いた47例(検証的試験14週評価完了例)を対象に評価した。

***3 DLQIスコアの変化量**

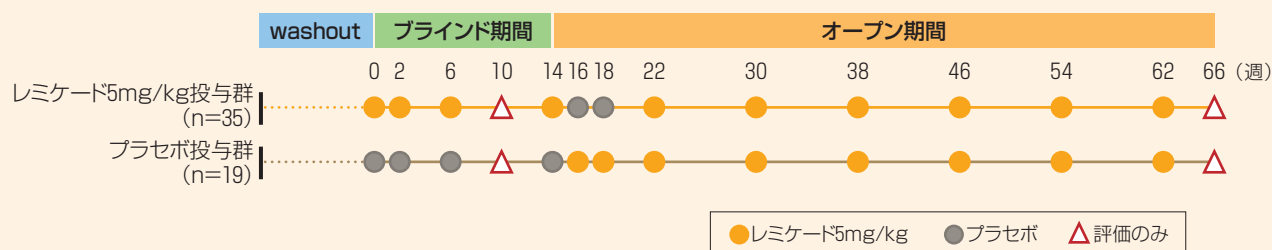
10週時点でDLQIが欠測の症例(5mg/kg投与群で1例、プラセボ投与群で3例)を除いた50例を対象に評価した。

***4 NAPSIスコアおよび爪乾癬数**

検証的試験0週で爪乾癬を有する38例(5mg/kg投与群27例およびプラセボ投与群11例)を対象に評価した。

解析計画: 主要評価項目において、投与群と0週のPASIスコアを説明変数としたlogistic回帰により、投与群間の比較を行った。また、プラセボ群に対するレミケード群のオッズ比とその95%信頼区間を示した。副次評価項目のDLQIスコアの変化量においては、投与群と0週のDLQIの値を説明変数とした共分散分析を用いて、投与群間の比較を行った。

■投与スケジュール



本剤の乾癬に対する承認された効能又は効果、用法及び用量は、次のとおりです。

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

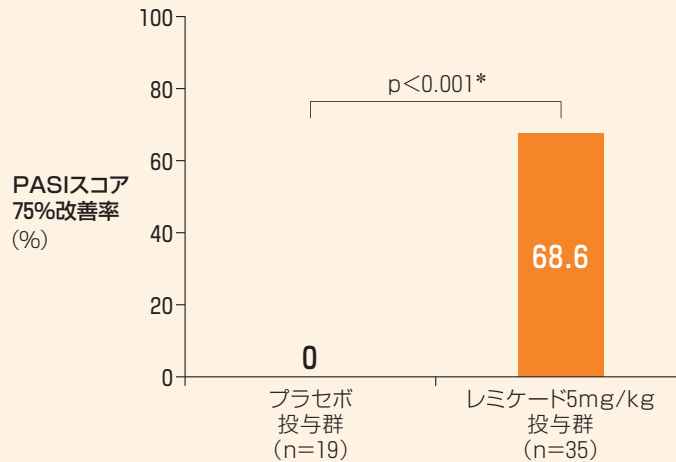
通常、インフリキシマブ(遺伝子組換え)として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は患者の状態に応じて段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。

①皮膚症状の改善

●10週におけるPASIスコア75%改善率(検証的解析項目)

主要評価項目であるレミケード5mg/kg投与群の10週のPASIスコア75%改善率は68.6%(24/35例)であり、プラセボ投与群に対する優越性が検証された。

■10週のPASIスコア75%改善率(主要評価項目・検証的解析項目)

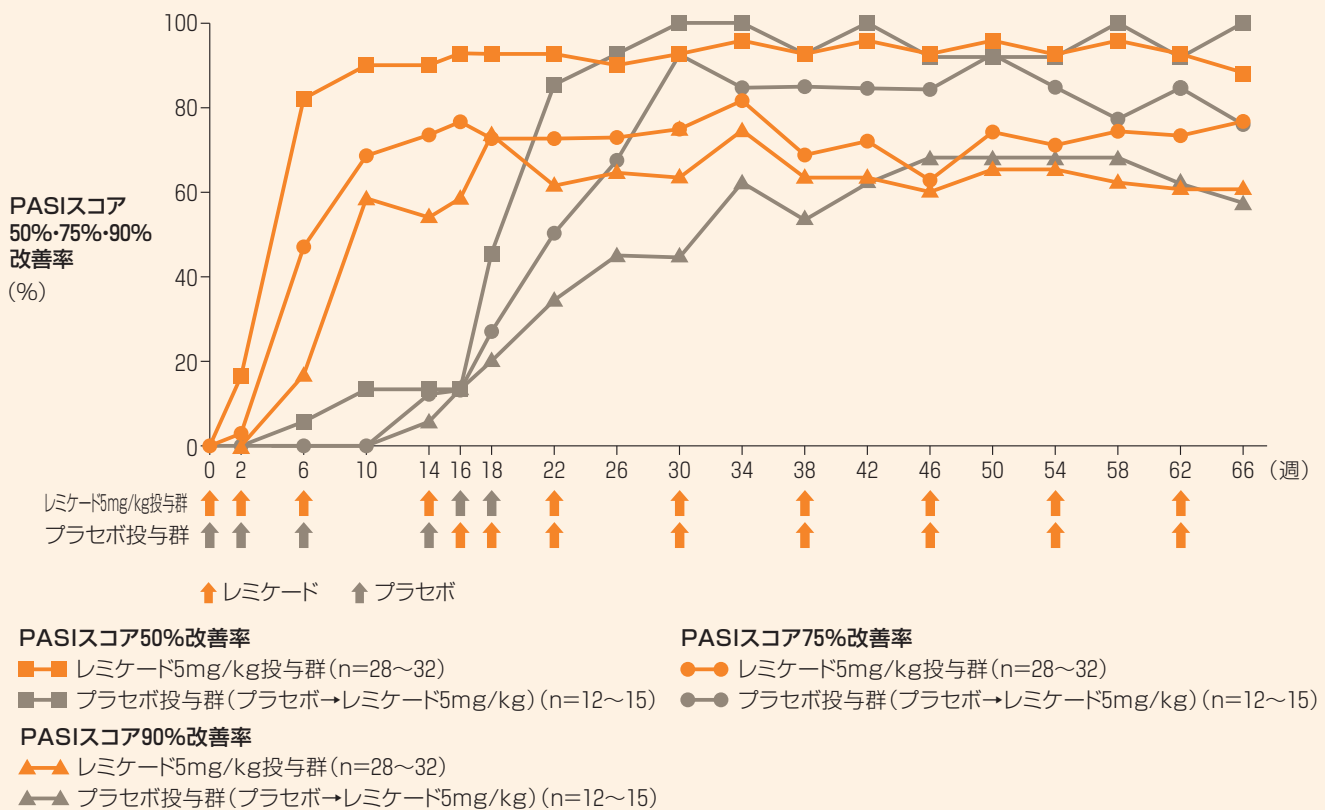


*logistic回帰分析(共変量:ベースラインのPASIスコア)

●PASIスコア50%・75%・90%改善率の推移

PASIスコア50%・75%・90%改善率の推移は以下の通りであった。

■PASIスコア50%・75%・90%改善率(副次評価項目)

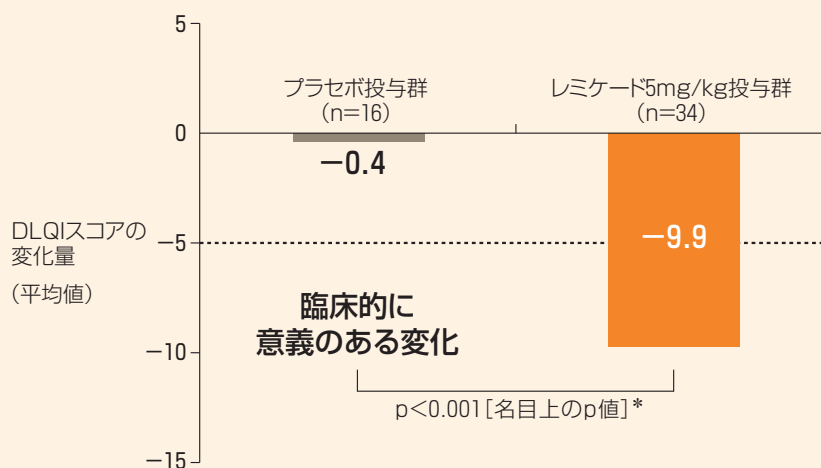




②QOLへの影響

10週のDLQIスコアの変化量(平均値)はプラセボ投与群では-0.4、レミケード5mg/kg投与群では-9.9ポイントと有意差が認められ(臨床的に意義のある変化)、QOLの指標となったDLQIスコアを改善した。

■10週のDLQIスコアの変化量(平均値)(副次評価項目)



*共分散分析
共変量:ベースラインのDLQIスコア

—参考— 〈評価方法の解説〉

●PASIスコア (Psoriasis Area and Severity Index)⁴⁰⁾

乾癬の局面型皮疹の重症度を「皮疹の程度」と「病巣範囲」から総合的に判断する評価法。全身を4つのエリア(頭部、体幹部、上肢、下肢)に分け、エリアごとに紅斑、浸潤、落屑の程度及び病巣範囲を点数化。さらに、これらの点数を計算式にあてはめて重症度を数値化する。PASIスコアの最低値は0、最高値は72。

「PASIスコア75%改善率」は、PASIスコアが治療前より75%以上改善した症例の割合。

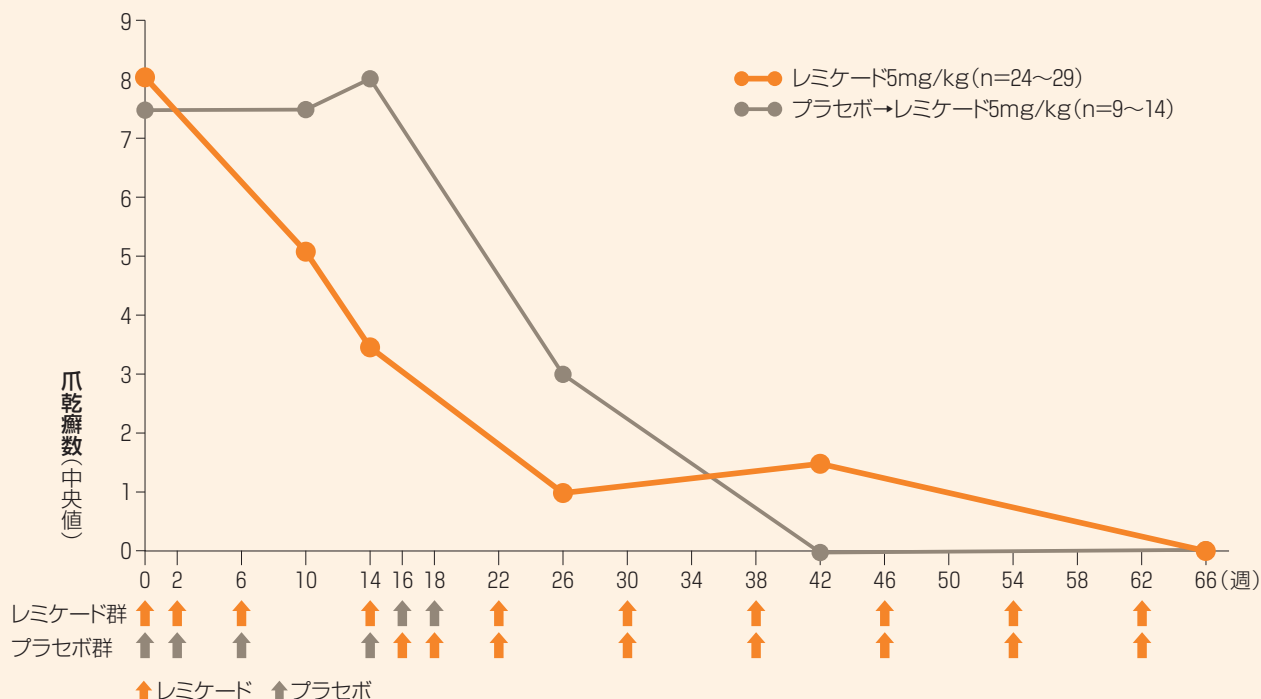
●DLQIスコア (Dermatology Life Quality Index)⁴¹⁾

皮膚疾患患者のQOLを評価するための指標。「症状と感情」、「日常生活機能」、「余暇」、「仕事・就業」、「人間関係」、「治療」の6つの尺度からなる10項目の質問に対し、患者が自己評価を行う。DLQIスコアの最低値は0、最高値は30で、高スコアほどQOLの障害が大きい。治療によって5ポイント以上の減少が認められた場合に、臨床的に意義のある改善とみなされる。

③爪乾癬の推移

レミケード投与群における爪乾癬数(中央値)は投与前には8個であったが、10週後には5個、66週後には0個であった。

■爪乾癬数(中央値)(副次評価項目)



④安全性

14週までの有害事象発現率は、レミケード5mg/kg投与群97.1%(34/35例)、プラセボ投与群57.9%(11/19例)でした。主な有害事象は、レミケード5mg/kg投与群ではDNA抗体陽性24例(68.6%)、鼻咽頭炎10例(28.6%)、肝機能検査異常4例(11.4%)など、プラセボ投与群では肝機能検査異常、下痢、咳嗽および頭痛が各2例(10.5%)などでした。重篤な有害事象として、レミケード5mg/kg投与群でアナフィラキシー様反応1例(2.9%)、プラセボ投与群で感染および乾癬(尋常性乾癬悪化)が各1例(5.3%)に認められました。投与中止に至った有害事象は、レミケード5mg/kg投与群、プラセボ投与群共に各1例に認められ、重篤な有害事象と同じ事象でした。死亡例は認められませんでした。

66週まで(オープン期)の有害事象発現率は93.0%(60/64例)でした。主な有害事象(頻度5.0%以上)は、鼻咽頭炎48.4%(31/64例)、発熱10.9%(7/64例)、齲歯9.4%(6/64例)、関節痛9.4%(6/64例)、蕁麻疹7.8%(5/64例)、単純ヘルペス6.3%(4/64例)、足部白癬6.3%(4/64例)、倦怠感6.3%(4/64例)でした。

臨床検査の主な有害事象(頻度5%以上)はDNA抗体陽性78.1%(50/64例)、抗核抗体陽性37.5%(24/64例)、肝機能検査異常10.9%(7/64例)、γ-GTP増加9.4%(6/64例)、ALP増加7.8%(5/64例)、血圧上昇6.3%(4/64例)、AST(GOT)増加6.3%(4/64例)、尿中血陽性6.3%(4/64例)でした。

重篤な有害事象は、9.4%(6/64例)に認められました。乾癬および膿疱性乾癬が各2例、類天疱瘡、带状疱疹、後腹膜膿瘍、椎間板炎、脊椎炎が各1例でした。

中止に至った有害事象は、全体で15.6%(10/64例)に認められました。尋常性乾癬が8例、膿疱性乾癬が2例でした。死亡例は認められませんでした。



国内第Ⅲ相臨床試験[長期投与試験(非盲検非対照試験)]^{42, 43)}

42) 田辺ファーマ社内資料: 乾癬における国内第Ⅲ相臨床試験[長期投与試験] (承認時評価資料)

43) Torii, H. et al.: J. Dermatol. 2011;38(4):321-334

(本試験は田辺ファーマ株式会社よりサポートを受けています。)

目的: 乾癬患者を対象に、レミケードの長期投与時の有効性、安全性及び薬物動態を検討した。

試験デザイン: 多施設非盲検非対照試験

施設: 国内32施設

対象: 以下の各種乾癬患者(内訳は、尋常性乾癬37例、乾癬性関節炎12例、膿疱性乾癬7例、乾癬性紅皮症8例。)

- 全身療法または光線療法を必要とする尋常性乾癬患者
(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)
- 抗リウマチ薬(DMARDs)またはステロイド薬で効果不十分な乾癬性関節炎患者
(圧痛関節数5以上、腫脹関節数5以上、CRP 1.5mg/dL以上または朝のこわばり45分以上)
- 膿疱性乾癬患者
- 乾癬性紅皮症患者

投与方法: レミケード5mg/kgを0、2、6、14、22、30、38、46週に点滴静注した^{※1}。

※1 主な全身療法は中止、外用薬は併用可能とした。ただし乾癬性関節炎では、ステロイド薬及びメトトレキサートの併用を可能とした。

有効性評価期間: 50週

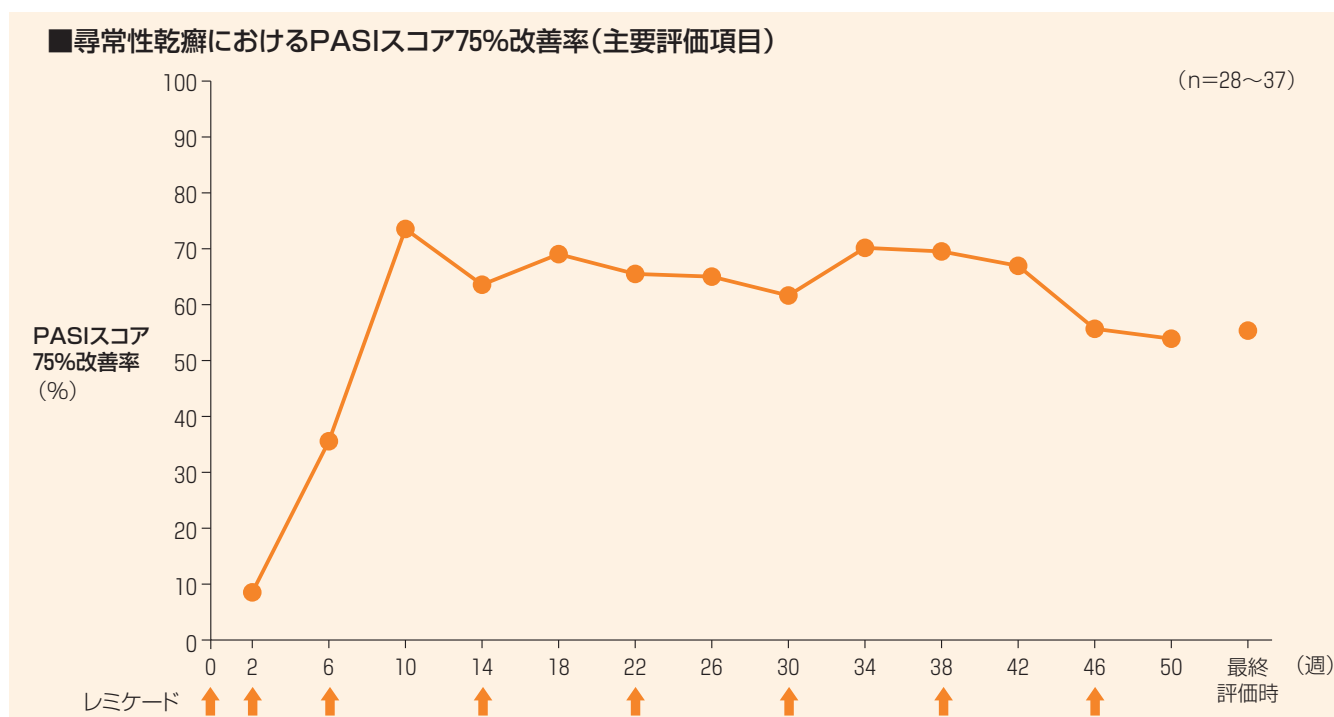
有効性評価項目: [主要評価項目] 0、2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50週および最終時点におけるPASIスコア75%改善率(尋常性乾癬)、全般改善度(膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症)、0、2、6、14、22、30、38、46週におけるACR基準20%を満たした患者の割合/ACR基準20%改善率(乾癬性関節炎)

[副次的評価項目] 0、2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50週におけるPASIスコア改善率、膿疱の程度スコア(膿疱性乾癬)、0、10、26、50週における爪乾癬数、DLQI(皮膚疾患特異的QOL指標)、0、2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50週におけるPASIスコア(膿疱性乾癬・乾癬性紅皮症)など

解析計画: 事前に規定された副次評価項目であるPASIスコア改善率において、病型別にサブグループ解析を行った。

①皮膚症状の改善

PASIスコア75%改善率は10週に72.2%を認め、50週に53.6%であった。



PASIスコアにつきましては54頁をご覧ください。

本剤の乾癬に対する承認された効能又は効果、用法及び用量は、次のとおりです。

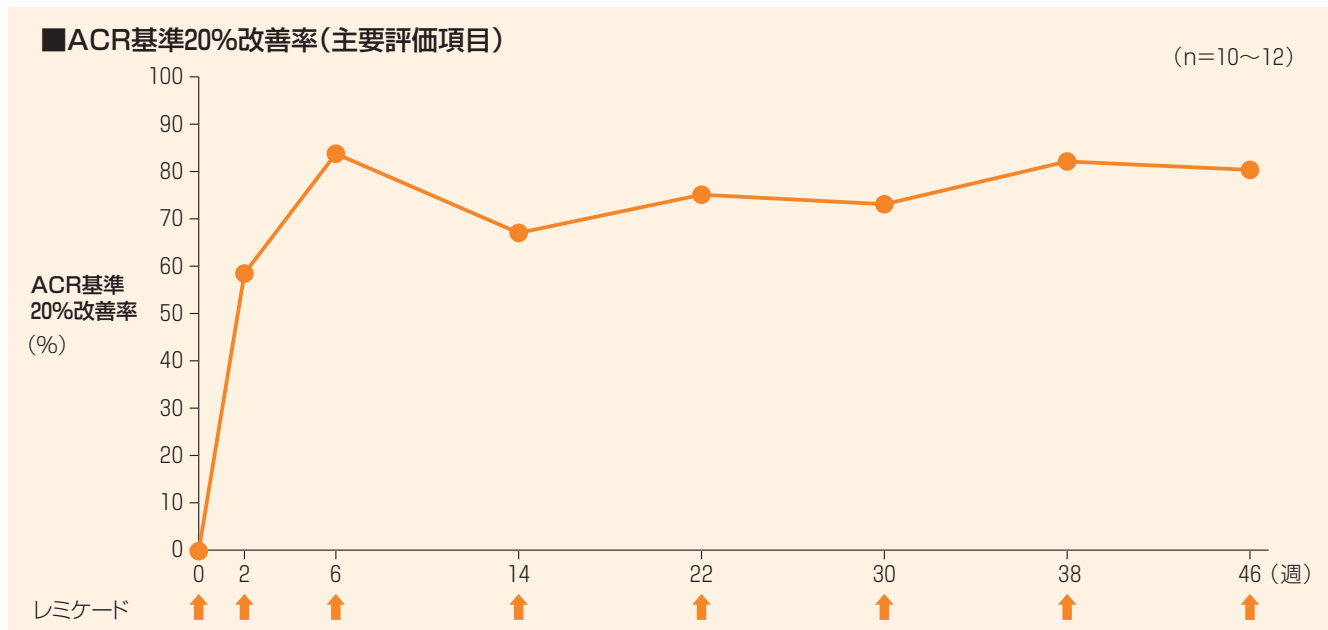
既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

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。

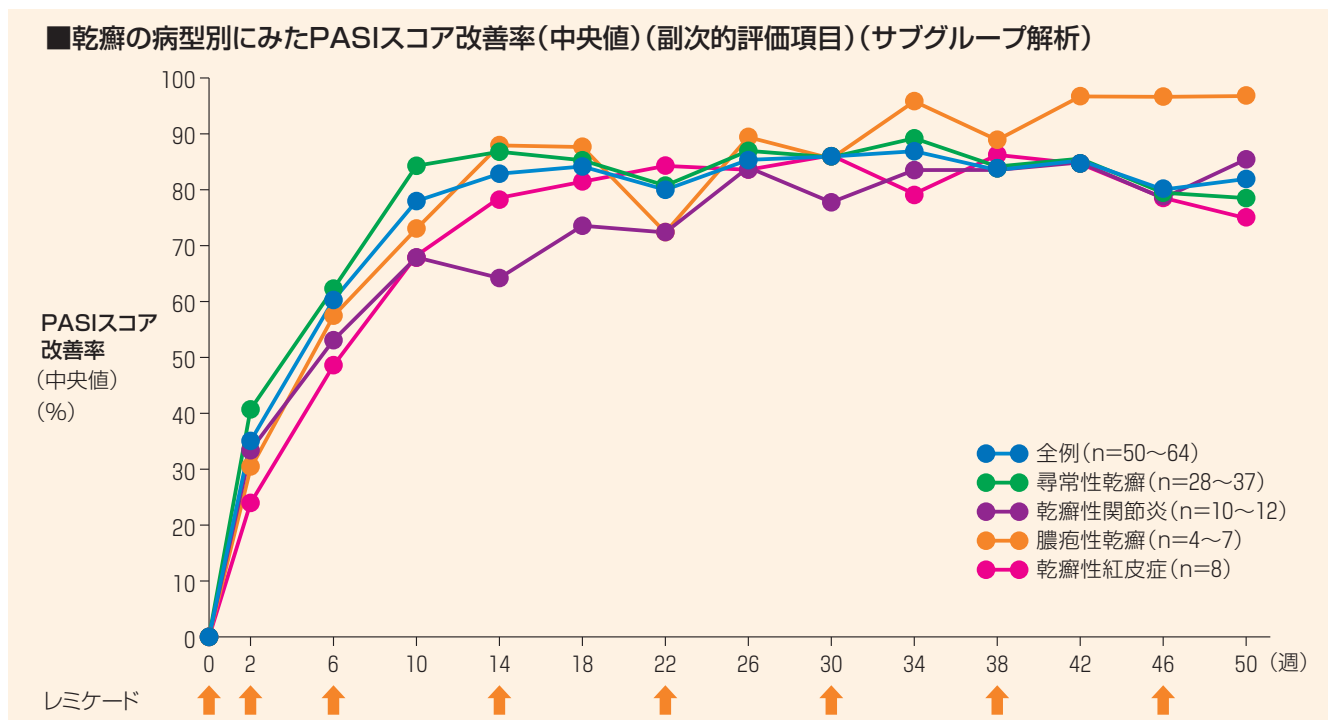
②乾癬性関節炎に対する臨床効果(関節症状の改善)

58.3% (7/12例) の症例が2週においてACR基準20%改善を満たし、その後も6週では83.3% (10/12例)、14週では66.7% (8/12例)、46週では80.0% (8/10例) であった。



③病型別にみた皮膚症状の改善

10週のPASIスコア改善率(中央値)は、尋常性乾癬83.8%、乾癬性関節炎67.0%、膿疱性乾癬72.4%、乾癬性紅皮症67.9%であった。また、50週では各々78.3%、84.9%、96.3%、74.8%であった。



PASIスコアにつきましては54頁をご覧ください。

ー参考ー 〈評価方法の解説〉

●ACR基準20%改善⁴⁴⁾

米国リウマチ学会(ACR)が提唱する治療の有効性を評価するための指標。

以下に示すACRコアセットの7項目のうち、治療前に対して治療後に①②がともに20%以上改善し、かつ、③～⑦の5項目のうち3項目以上が20%以上改善した場合に「ACR基準20%改善」とみなす。

<ACRコアセットとACR基準20%改善>

- ①圧痛関節数:20%以上改善 ②腫脹関節数:20%以上改善
- かつ、以下の5項目のうち3項目以上が20%改善
- ③患者による疼痛の評価(VAS) ④患者による全般的評価(VAS)
- ⑤医師による全般的評価(VAS) ⑥患者による日常生活動作(ADL)の評価(HAQ)
- ⑦CRPまたはESR

VAS: Visual Analogue Scale HAQ: Health Assessment Questionnaire



④膿疱性乾癬に対する臨床効果

全般改善度※2は、6週では7例全例が「改善」を示し、50週においては投与を継続した4例のうち3例が「消失」、1例が「改善」を示した。

膿疱の程度スコア※3は2週に7例中6例で改善を認め、50週では7例中3例が急性期症状の徴候をみることなく経過した。

※2 全般改善度:消失、改善、不変、悪化の4段階評価

※3 難治性皮膚疾患調査研究班の膿疱性乾癬の診断基準に用いられるスコアで、皮膚症状の各程度を評価し合計下スコア(0~8)

■症例一覧

症例	性別／年齢	罹病期間	治療歴／前治療			投与開始時の皮膚症状	
			シクロスポリン	エトレチナート	光線療法	病巣範囲	PASIスコア
1	女／74歳	23年3ヵ月	○／○	○／×	×／×	46%	27.7
2	女／36歳	1年8ヵ月	○／○	×／×	○／×	39%	22.4
3	女／31歳	28年3ヵ月	○／×	○／×	×／×	29%	12.4
4	女／20歳	1年1ヵ月	○／×	○／○	○／×	95%	44.9
5	女／52歳	10年11ヵ月	○／○	○／×	○／×	77%	28.2
6	男／37歳	18年1ヵ月	○／○	○／×	○／×	78%	46.0
7	男／42歳	8年3ヵ月	○／×	×／×	○／×	82%	47.4

■膿疱性乾癬における全般改善度(主要評価項目)

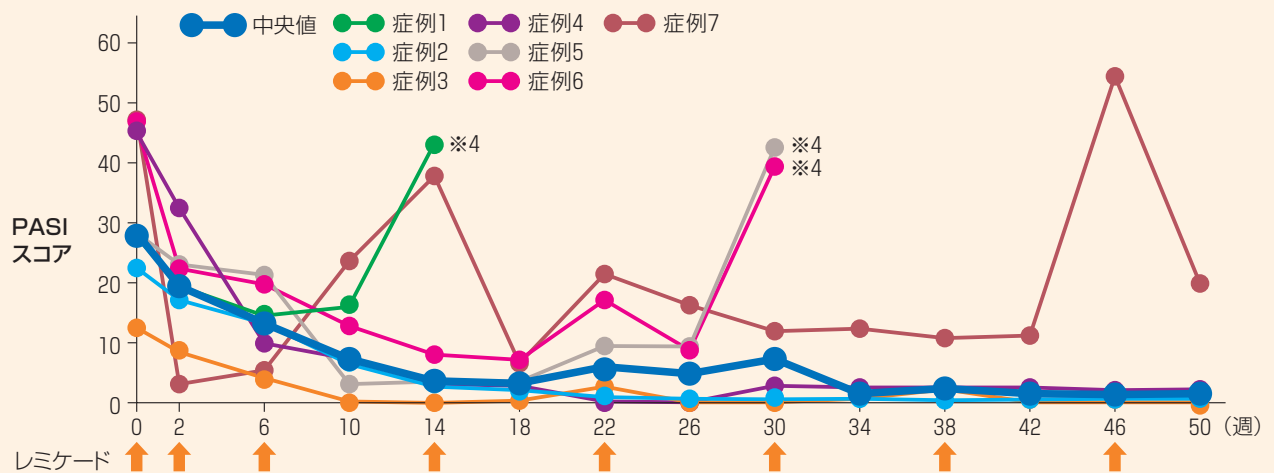
	消失	改善	不変	悪化	改善率
2週	0.0%(0/7)	100.0%(7/7)	0.0%(0/7)	0.0%(0/7)	100.0%
6週	0.0%(0/7)	100.0%(7/7)	0.0%(0/7)	0.0%(0/7)	100.0%
10週	0.0%(0/7)	85.7%(6/7)	14.3%(1/7)	0.0%(0/7)	85.7%
14週	14.3%(1/7)	57.1%(4/7)	14.3%(1/7)	14.3%(1/7)	71.4%
18週	0.0%(0/7)	85.7%(6/7)	0.0%(0/7)	14.3%(1/7)	85.7%
22週	16.7%(1/6)	83.3%(5/6)	0.0%(0/6)	0.0%(0/6)	100.0%
26週	50.0%(3/6)	50.0%(3/6)	0.0%(0/6)	0.0%(0/6)	100.0%
30週	50.0%(3/6)	16.7%(1/6)	16.7%(1/6)	16.7%(1/6)	66.7%
34週	50.0%(2/4)	50.0%(2/4)	0.0%(0/4)	0.0%(0/4)	100.0%
38週	50.0%(2/4)	50.0%(2/4)	0.0%(0/4)	0.0%(0/4)	100.0%
42週	75.0%(3/4)	25.0%(1/4)	0.0%(0/4)	0.0%(0/4)	100.0%
46週	75.0%(3/4)	0.0%(0/4)	0.0%(0/4)	25.0%(1/4)	75.0%
50週	75.0%(3/4)	25.0%(1/4)	0.0%(0/4)	0.0%(0/4)	100.0%
最終	42.9%(3/7)	14.3%(1/7)	14.3%(1/7)	28.6%(2/7)	57.1%

改善率=(消失+改善)/合計×100

■膿疱の程度スコア(副次的評価項目)

症例	0週	2週	6週	10週	14週	18週	22週	26週	30週	34週	38週	42週	46週	50週
1	5	1	2	3	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2	3	3	3	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
3	2	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
4	4	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	3	2	2	0	0	0	0	0	0	—	—	—	—	—
6	4	2	2	1	1	1	1	1	4	—	—	—	—	—
7	3	0	1	2	3	1	3	2	1	1	1	1	5	3

■膿疱性乾癬PASIスコア(副次的評価項目)



※4 中止理由

症例1:有害事象(後腹膜膿瘍、椎間板炎、脊椎炎)

症例5:有害事象(膿疱性乾癬の悪化)

症例6:同意撤回

PASIスコアにつきましては54頁をご覧ください。

⑤乾癬性紅皮症に対する臨床効果

全般改善度^{※5}は、6週に8例全例が「改善」を示し、50週に8例中7例が「消失」または「改善」を示した。

※5 全般改善度:消失、改善、不変、悪化の4段階評価

■症例一覧

症例	性別／年齢	罹病期間	治療歴／前治療			投与開始時の皮膚症状	
			シクロスポリン	エトレチナート	光線療法	病巣範囲	PASIスコア
1	女／47歳	23年3ヵ月	○／×	○／×	○／○	83%	42.4
2	男／29歳	12年3ヵ月	○／×	○／○	○／×	84%	26.5
3	男／66歳	7年4ヵ月	○／×	○／○	○／×	86%	45.6
4	男／31歳	7年5ヵ月	○／×	×	○／×	100%	40.8
5	男／48歳	10年4ヵ月	○／×	○／×	○／×	87%	41.2
6	女／37歳	11年6ヵ月	○／×	×	○／×	80%	28.3
7	男／47歳	11年4ヵ月	○／○	○／×	○／×	100%	40.2
8	男／33歳	5年	○／○	×	○／×	100%	57.0

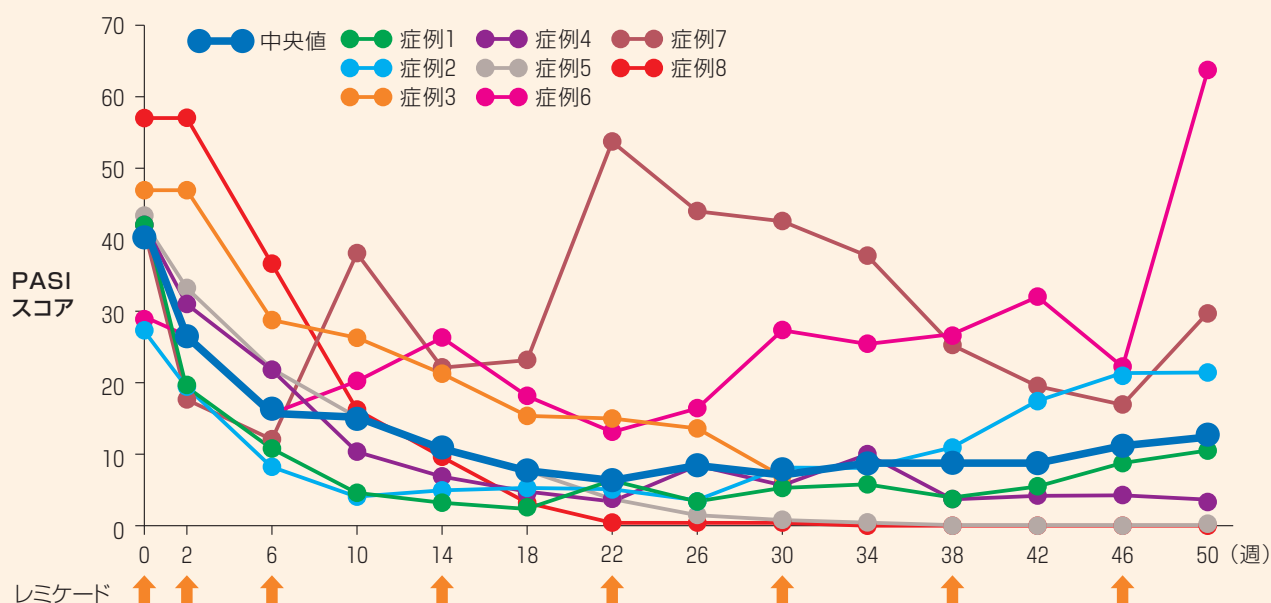
■乾癬性紅皮症における全般改善度(主要評価項目)

	消失	改善	不変	悪化	改善率
2週	0.0% (0/8)	75.0% (6/8)	25.0% (2/8)	0.0% (0/8)	75.0%
6週	0.0% (0/8)	100.0% (8/8)	0.0% (0/8)	0.0% (0/8)	100.0%
10週	0.0% (0/8)	87.5% (7/8)	12.5% (1/8)	0.0% (0/8)	87.5%
14週	0.0% (0/8)	100.0% (8/8)	0.0% (0/8)	0.0% (0/8)	100.0%
18週	0.0% (0/8)	100.0% (8/8)	0.0% (0/8)	0.0% (0/8)	100.0%
22週	12.5% (1/8)	75.0% (6/8)	0.0% (0/8)	12.5% (1/8)	87.5%
26週	25.0% (2/8)	62.5% (5/8)	12.5% (1/8)	0.0% (0/8)	87.5%
30週	25.0% (2/8)	62.5% (5/8)	12.5% (1/8)	0.0% (0/8)	87.5%
34週	25.0% (2/8)	75.0% (6/8)	0.0% (0/8)	0.0% (0/8)	100.0%
38週	25.0% (2/8)	75.0% (6/8)	0.0% (0/8)	0.0% (0/8)	100.0%
42週	25.0% (2/8)	62.5% (5/8)	12.5% (1/8)	0.0% (0/8)	87.5%
46週	25.0% (2/8)	75.0% (6/8)	0.0% (0/8)	0.0% (0/8)	100.0%
50週	25.0% (2/8)	62.5% (5/8)	0.0% (0/8)	12.5% (1/8)	87.5%
最終	25.0% (2/8)	62.5% (5/8)	0.0% (0/8)	12.5% (1/8)	87.5%

改善率=(消失+改善)/合計×100



■乾癬性紅皮症PASIスコア(副次的評価項目)



PASIスコアにつきましては54頁をご覧ください。

⑥安全性

50週までの有害事象の発現率は、93.8% (60/64例) であった。主な有害事象は、「DNA抗体陽性」78.1% (50/64例)、「鼻咽頭炎」48.4% (31/64例)、「抗核抗体陽性」37.5% (24/64例) であった。

重篤な有害事象は、9.4% (6/64例) に認められ、「乾癬」および「膿疱性乾癬」が各2例 (3.1%)、「類天疱瘡」、「带状疱疹」、「後腹膜膿瘍」、「椎間板炎」、「脊椎炎」が各1例 (1.6%) であった。

投与中止に至った有害事象は、「膿疱性乾癬」3.1% (2/64例)、「類天疱瘡」、「そう痒症」、「蕁麻疹」、「関節痛」、「関節炎」、「脊椎炎」、「後腹膜膿瘍」、「椎間板炎」、「過敏症」、「肝機能検査異常」、「妄想性障害」各1.6% (1/64例) であった。

死亡例は認められなかった。

国内第Ⅲ相臨床試験[増量試験(非盲検非対照試験)]⁴⁵⁾

45) 田辺ファーマ社内資料: 乾癬における国内第Ⅲ相臨床試験[増量試験](承認時評価資料)

目的: レミケードの投与を受けている乾癬患者を対象に、レミケード10mg/kg8週間隔で増量投与した際の有効性、安全性及び薬物動態について検討した。

試験デザイン: 非盲検、非対照、多施設共同試験

施設: 国内34施設

対象: レミケードの投与を受けている乾癬患者〔尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬(限局性を除く)、乾癬性紅皮症)のうち、5mg/kg8週間隔投与開始後に効果を認めていたにもかかわらず、効果減弱を認めるようになった患者

投与方法: 下記のエントリー基準を満たした患者を対象に、レミケード10mg/kgを1回の投与量として8週間ごとに32週まで投与した。

有効性評価期間: 40週

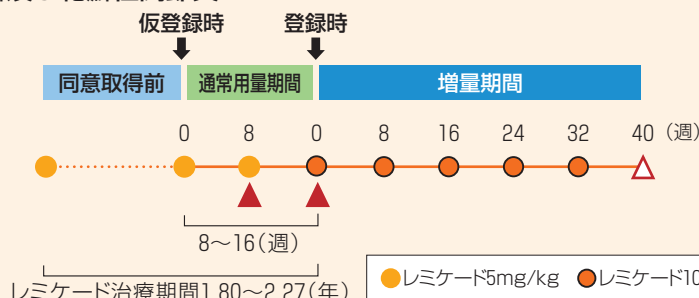
有効性評価項目(全病型共通): [主要評価項目]0、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40週、最終におけるPASIスコア75%改善率

[副次評価項目]0、8、16、24、32、40週における「PASIスコア改善率 $\geq$ 75%」または「50% $\leq$ PASIスコア改善率 $<$ 75%かつDLQI $\leq$ 5」割合、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40週におけるPASIスコア、8、16、24、32、40週、最終におけるDLQIが5以上減少した患者の割合など

解析計画: サブグループ解析として、病型別ならびに増量期間0週投与前の血清中(トラフ値)インフリキシマブ濃度別(定量限界値0.1 μ g/ml以上および未満)のPASIスコア改善率を検討することとした。

■試験スケジュールとエントリー基準

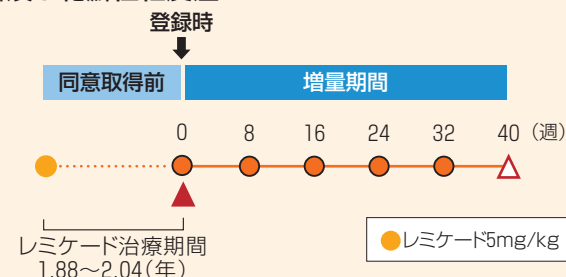
<尋常性乾癬及び乾癬性関節炎>



*1 エントリー基準:

仮登録時にPASIスコア50%改善未満の患者でかつ、通常用量期間8週のPASIスコア改善率が50%未満の患者、もしくは8週でエントリー基準に該当しなかった場合は、16週のPASIスコア改善率が50%未満の患者

<膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症>



*2 エントリー基準:

登録時にPASIスコア50%改善未満の患者(膿疱性乾癬)
上記の基準を満たさない場合であっても、登録時において重症度判定スコアが7ポイント以上の患者

■患者背景

	全体	尋常性乾癬	乾癬性関節炎	膿疱性乾癬	乾癬性紅皮症
被験者数	51	31	8	7	5
性別、人数(男:女)	38:13	25:6	5:3	4:3	4:1
年齢(同意取得時点)、歳 中央値(IQR)	48.0 (38.0-63.0)	53.0 (40.0-64.0)	50.0 (41.5-60.0)	35.0 (27.0-45.0)	60.0 (52.0-63.0)
乾癬の罹病期間、年 中央値(IQR)	17.80 (11.40-24.30)	16.80 (10.60-25.40)	18.95 (12.45-23.15)	20.30 (12.10-39.90)	17.50 (15.40-21.10)
レミケード治療期間、年 中央値(IQR)	1.75 (1.17-2.42)	1.75 (1.17-2.42)	1.79 (0.92-2.75)	1.75 (1.42-2.67)	2.00 (1.33-2.25)
PASIスコア(レミケード治療開始前) 中央値(IQR)	14.70 (10.30-25.00)	13.70 (10.30-19.50)	15.30 (4.95-25.90)	13.00 (9.70-27.60)	26.80 (25.00-32.30)
PASIスコア(レミケード増量開始前) 中央値(IQR)	14.70 (9.40-24.40)	12.80 (9.40-24.40)	13.95 (5.25-21.20)	14.70 (13.60-36.80)	22.20 (14.70-25.30)
血清中インフリキシマブ濃度の定量限界値 未満の割合(レミケード増量開始前)	30 (58.8%)	19 (61.3%)	5 (62.5%)	4 (57.1%)	2 (40.0%)

本剤の乾癬に対する承認された効能又は効果、用法及び用量は、次のとおりです。

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

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。

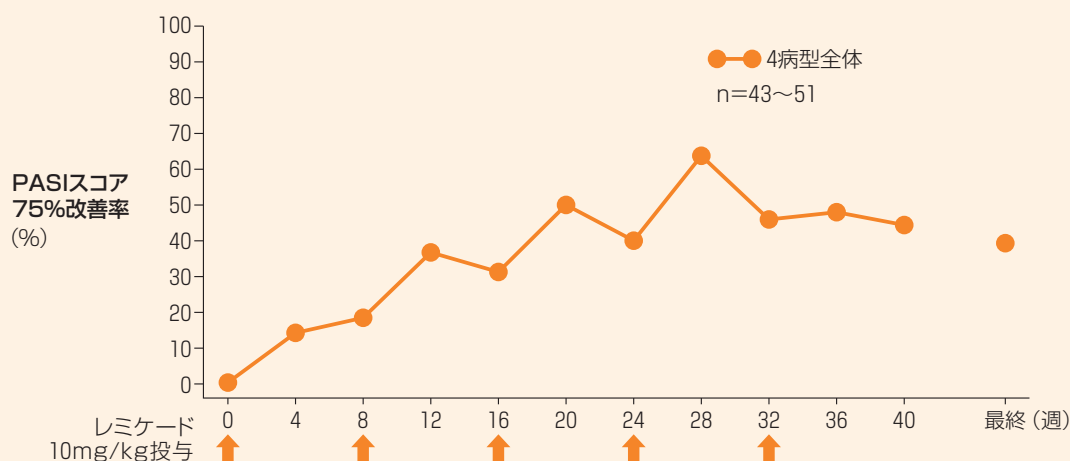


①皮膚症状の改善

全体のPASIスコア75%改善率は、増量期間8週（以下、増量8週）で18.0%（9/50例）、増量16週で31.3%（15/48例）、増量24週で40.0%（18/45例）、増量32週で45.5%（20/44例）、増量40週で44.2%（19/43例）で推移した。なお、最終は39.2%（20/51例）であった。

PASIスコア（中央値）は、増量0週で14.70であったが、投与40週で3.70を示した。また、血清中トラフ濃度（中央値）は、増量0週で定量限界値未満であったが、投与40週で1.10 μ g/mLを示した。

■PASIスコア75%改善率(FAS)（主要評価項目）



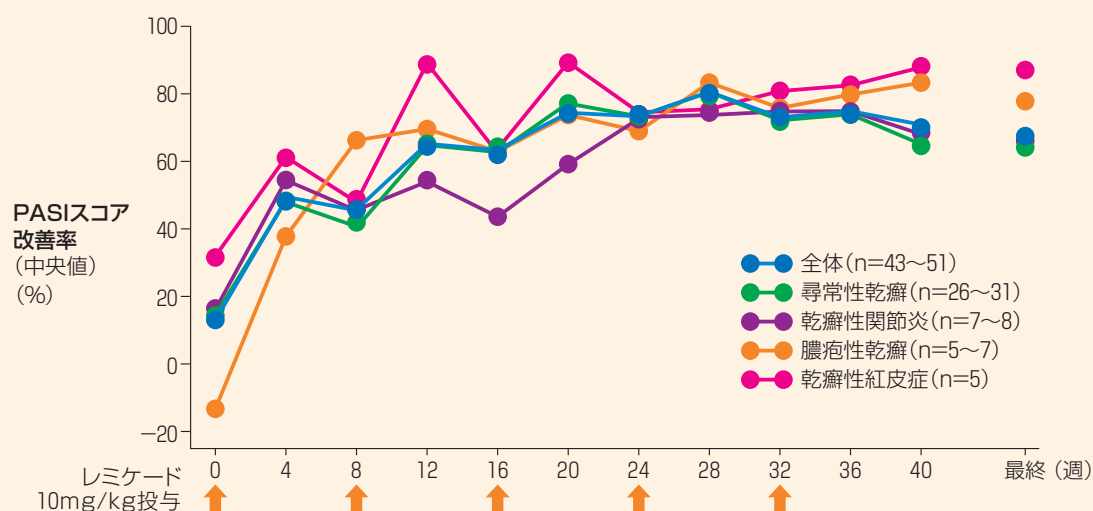
		0週	8週	16週	24週	32週	40週
PASIスコア(副次評価項目)	Median	14.70	7.25	6.80	4.80	4.70	3.70
血清中(トラフ値)	Median	0.00	0.00	0.47	0.90	0.68	1.10
インフリキシマブ濃度(μ g/mL)	IQR(Q1-Q3)	0.00-2.73	0.00-5.12	0.00-6.14	0.00-5.15	0.00-4.96	0.00-7.37

PASIスコアにつきましては54頁をご覧ください。

②病型別にみた皮膚症状の改善

病型別のPASIスコア改善率（中央値）は、増量8週では41.72~66.42%、増量16週は43.72~64.18%、増量24週は68.62~74.60%、増量32週は72.09~80.80%、増量40週は64.82~87.50%の範囲で推移した。なお、各病型の最終は、64.36~87.50%の範囲であった。

■病型別のPASIスコア改善率(FAS)（副次評価項目）（サブグループ解析）



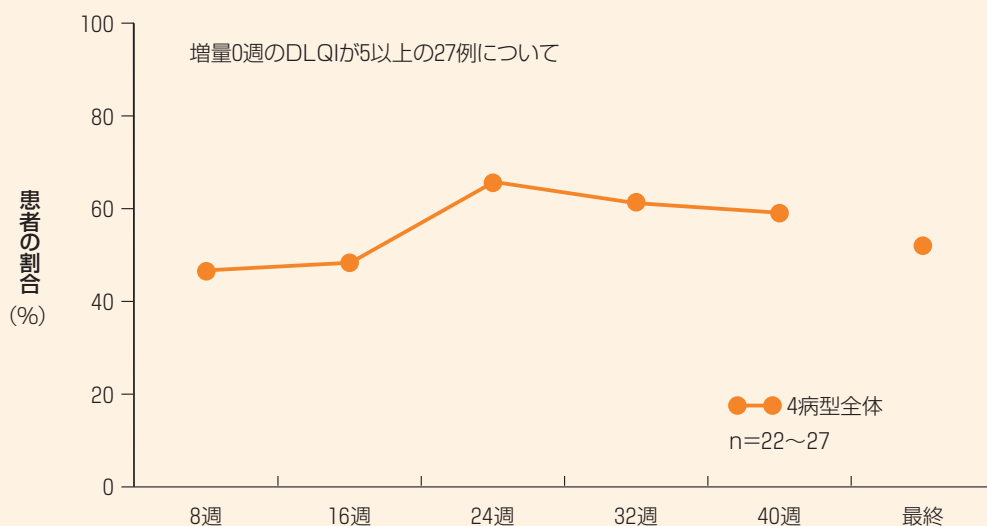
③QOLへの影響

DLQIが5以上減少した患者の割合^{※1}は、増量8週で46.2% (12/26例)、増量16週で48.0% (12/25例)、増量24週で65.2% (15/23例)、増量32週で60.9% (14/23例)、増量40週で59.1% (13/22例)で推移した。なお、最終では51.9% (14/27例)であった。

※1 DLQIはスコア減少量が5以上である場合に臨床的に意味のある変化とされている。

※1 Khilji PA, et al. Br J Dermatol. 2002; 147(Suppl. 62): 50.

■DLQIが5以上減少した患者の割合(FAS) (副次評価項目)



DLQIスコアにつきましては54頁をご覧ください。

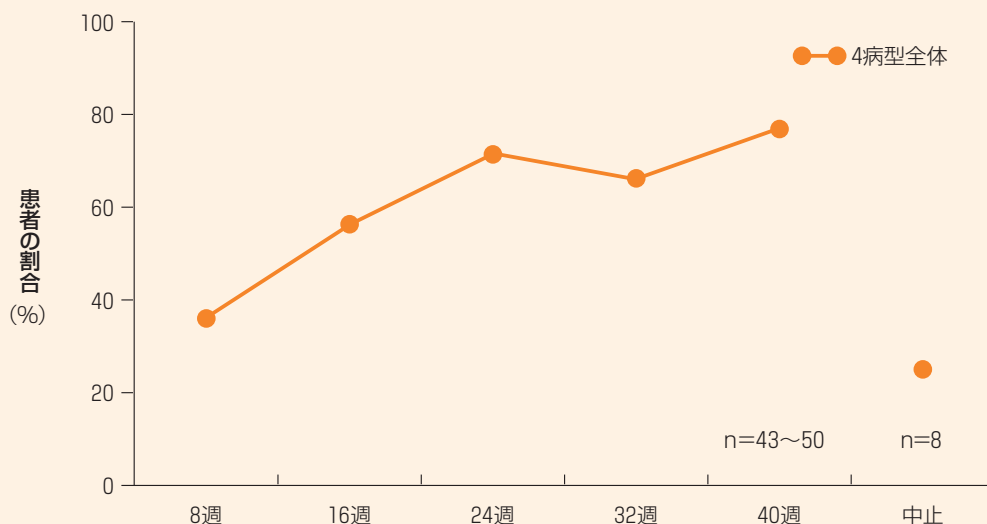
④治療継続基準達成の患者の割合

「PASIスコア改善率 $\geq$ 75%」または「50% $\leq$ PASIスコア改善率 $<$ 75% かつ DLQI $\leq$ 5」^{※2}の基準を達成した割合は、増量8週で36.0% (18/50例)、増量16週で56.3% (27/48例)、増量24週で71.1% (32/45例)と上昇し、増量32週、40週ではそれぞれ65.9% (29/44例)、76.7% (33/43例)で推移した。なお、中止例では25.0% (2/8例)であった。

※2 実臨床では、「PASIスコア改善率が75%以上、またはPASIスコア改善率が50%以上75%未満でDLQIが5以下を達成していること」が治療継続の1つの基準として考えられており、この基準を満たさない場合は用量変更や併用薬の追加、他剤への切り換えなどの治療変更を検討すべきとされている。

※2 Mrowietz U, et al. Arch Dermatol Res. 2011; 303: 1-10.

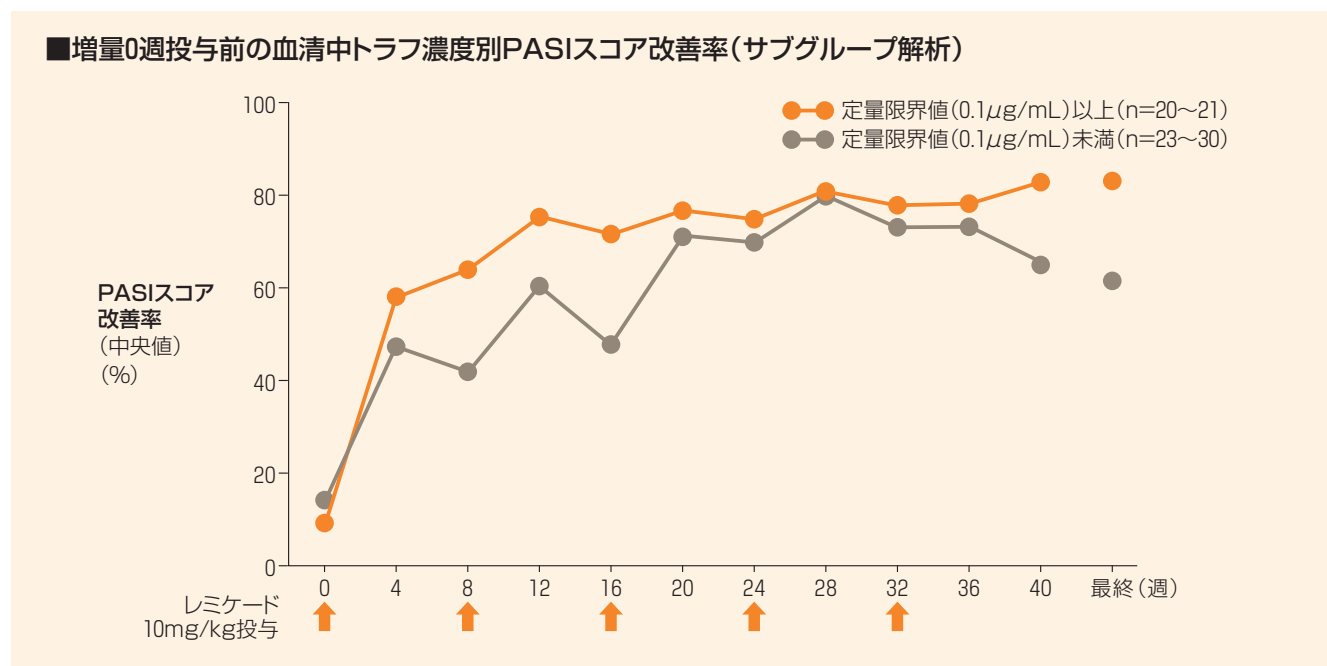
■「PASIスコア改善率 $\geq$ 75%」または「50% $\leq$ PASIスコア改善率 $<$ 75% かつ DLQI $\leq$ 5」の割合(FAS) (副次評価項目)





⑤増量0週投与前の血清中(トラフ値)インフリキシマブ濃度と有効性(サブグループ解析)

増量0週投与前の血清中トラフ濃度別のPASIスコア改善率(中央値)は、下図の通りに推移した。



PASIスコアにつきましては54頁をご覧ください。

⑥安全性

国内乾癬増量試験(乾癬10mg/kg群)の副作用の発現率は74.5%(38/51例)で、主な副作用は、「二本鎖DNA抗体陽性」49.0%(25/51例)、「鼻咽頭炎」9.8%(5/51例)、「蕁麻疹」7.8%(4/51例)等であった。重篤な副作用の発現率は5.9%(3/51例)で、「細菌性肺炎」、「腎盂腎炎」及び「結腸癌」が各1例認められた。投与中止に至った有害事象は、6例に認められた。内訳は「感染性腸炎」、「細菌性肺炎」、「嘔吐」、「倦怠感」、「間質性肺疾患」、「乾癬」が各1例であった。死亡や後遺症に至る重大な事象の発現はなかった。

乾癬に対する臨床成績(海外データ)

尋常性乾癬に対する臨床効果

海外第II相臨床試験[SPIRIT試験※(二重盲検比較試験)]^{46, 47)}

※The Study of Psoriasis with Infliximab (Remicade) Induction Therapy

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

(本試験の著者はセントコア社(現:ヤンセンバイオテック社)よりコンサルト料等の資金提供を受けています。また共著者には雇用関係にある者が含まれています。)

47)田辺ファーマ社内資料:海外第II相臨床試験(SPIRIT試験)(承認時評価資料)

目的：過去にPUVA療法また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した。

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

施設：海外24施設

対象：全身療法または光線療法による治療歴のある尋常性乾癬患者249例(割付例数及び有効性評価対象例数：プラセボ投与群51例、レミケード3mg/kg投与群99例、レミケード5mg/kg投与群99例。安全性評価対象例数及び薬物動態解析対象例数：プラセボ投与群51例、レミケード3mg/kg投与群98例、レミケード5mg/kg投与群99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)

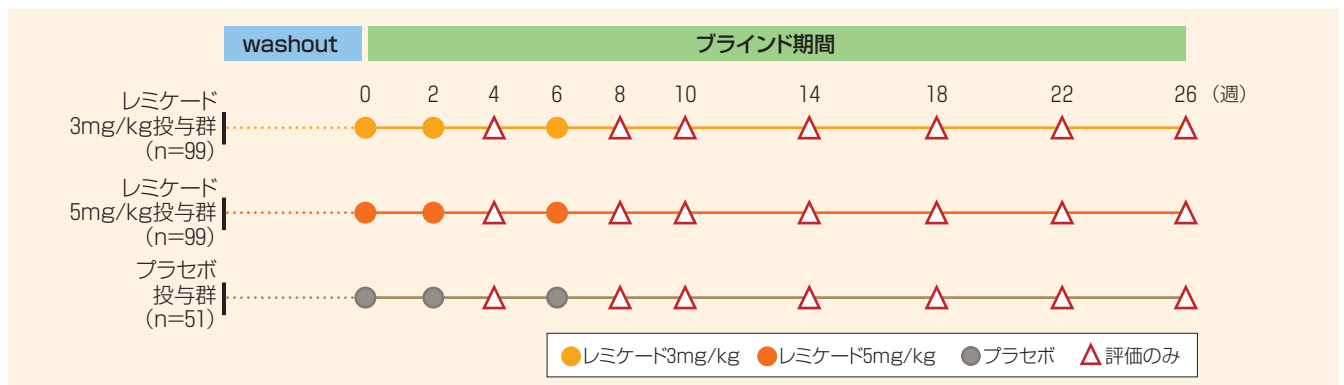
投与方法：全身療法及び光線療法は30日間、外用療法は2週間中止した後(washout)、プラセボ投与群、レミケード3mg/kg投与群、レミケード5mg/kg投与群の3群に患者を無作為に割り付けし、0、2、6週にプラセボまたはレミケードを点滴静注投与した。

有効性評価期間：30週

有効性評価項目：〔主要評価項目〕10週におけるPASIスコア75%改善率

〔副次評価項目〕0、2、4、6、8、10、14、18、22、26週におけるPASIスコア50%・75%(10週を除く)・90%改善率、0、2、4、6、8、10、14、18、22、26、30週におけるPGA(医師による総合評価)など

解析計画：ランダム化された全ての患者が割り付けられた治療群によって10週後に有効性の評価を行った。安全性の評価はプラセボまたはレミケードの少なくとも1回でも投与された患者で評価を行った。



本剤の乾癬に対する承認された効能又は効果、用法及び用量は、次のとおりです。

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

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。

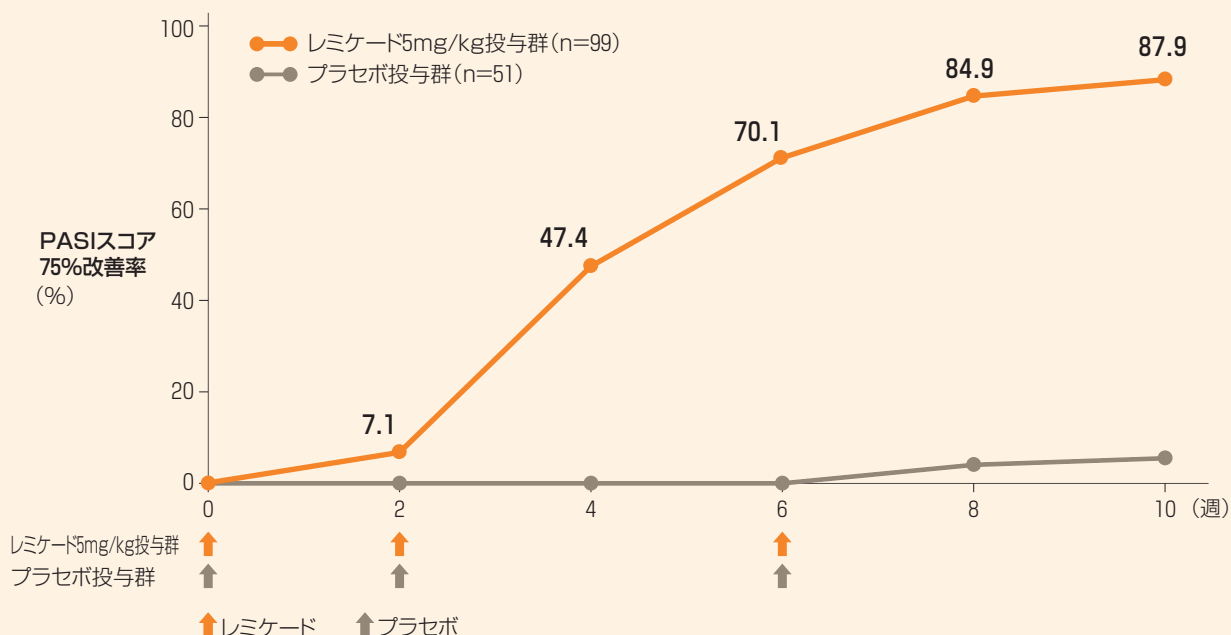


国内承認の範囲内のデータのみを紹介します。

①皮膚症状の改善

レミケード投与群におけるPASIスコア75%改善率は4週(副次評価項目)に47.4%(45/95例)を認め、6週(副次評価項目)には70.1%(68/97例)、10週(主要評価項目)では87.9%(87/99例)に達した。

■PASIスコア75%改善率(主要評価項目:10週、副次評価項目)



PASIスコアにつきましては54頁をご覧ください。

②安全性

30週までの有害事象発現率はレミケード3mg/kg投与群77.6%(76/98例)、レミケード5mg/kg投与群78.8%(78/99例)、プラセボ投与群62.7%(32/51例)であり、主な有害事象はレミケード3mg/kg投与群では「上気道感染」16.3%(16/98例)、「そう痒症」14.3%(14/98例)、「頭痛」13.3%(13/98例)など、レミケード5mg/kg投与群では「副鼻腔炎」18.2%(18/99例)、「頭痛」16.2%(16/99例)、「上気道感染」14.1%(14/99例)など、プラセボ投与群では「上気道感染」13.7%(7/51例)、「副鼻腔炎」7.8%(4/51例)、「関節炎」7.8%(4/51例)、「末梢性浮腫」7.8%(4/51例)、「頭痛」7.8%(4/51例)などであった。

重篤な有害事象発現率はレミケード3mg/kg投与群4.1%(4/98例)、レミケード5mg/kg投与群8.1%(8/99例)、プラセボ投与群0.0%(0/51例)であり、重篤な有害事象はレミケード3mg/kg投与群では「骨折」2例、「扁平上皮癌」、「胆嚢炎」、「胆石症」が各1例、レミケード5mg/kg投与群では「憩室炎」、「胃腸出血」、「基底細胞癌」、「腎盂腎炎」、「腎結石」、「腹部ヘルニア」、「卵巣嚢胞」、「敗血症」および「脳出血」が各1例であった。

投与中止に至った有害事象はレミケード3mg/kg投与群7.1%(7/98例)、レミケード5mg/kg投与群3.0%(3/99例)、プラセボ投与群2.0%(1/51例)であった。レミケード3mg/kg投与群の投与中止に至った有害事象は「扁平上皮癌」が2例、「関節痛」、「発熱」、「関節炎」、「悪寒」、「咳嗽」、「呼吸困難」、「湿疹」、「眼窩周囲浮腫」、「紅斑」、「血清病」が各1例、レミケード5mg/kg投与群の投与中止に至った有害事象は「関節痛」、「発熱」、「末梢性浮腫」、「胃腸出血」、「肝機能異常」が各1例、プラセボ投与群の投与中止に至った有害事象は「関節炎」が1例であった。

死亡例は3群共に認められなかった。

海外第Ⅲ相臨床試験[EXPRESS試験※(二重盲検比較試験)]^{48, 49)}

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

48) Reich, K. et al.: Lancet. 2005;366(9494):1367-1374

(本試験の著者はセントコア社(現:ヤンセンバイオテック社)よりコンサルト料等の資金提供を受けています。また共著者には雇用関係にある者が含まれています。)

49) 田辺ファーマ社内資料: 海外第Ⅲ相臨床試験(EXPRESS試験)(承認時評価資料)

目的: 全身療法または光線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した。

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

施設: 海外32施設

対象: 全身療法または光線療法を必要とする尋常性乾癬患者378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301例、プラセボ投与群77例。安全性評価対象例数:レミケード5mg/kg投与群298例、プラセボ投与群76例、薬物動態解析対象例数169例。)

投与方法: 全身療法または光線療法は30日間、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。

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週に点滴静注した。
(24、26週はプラセボを投与)

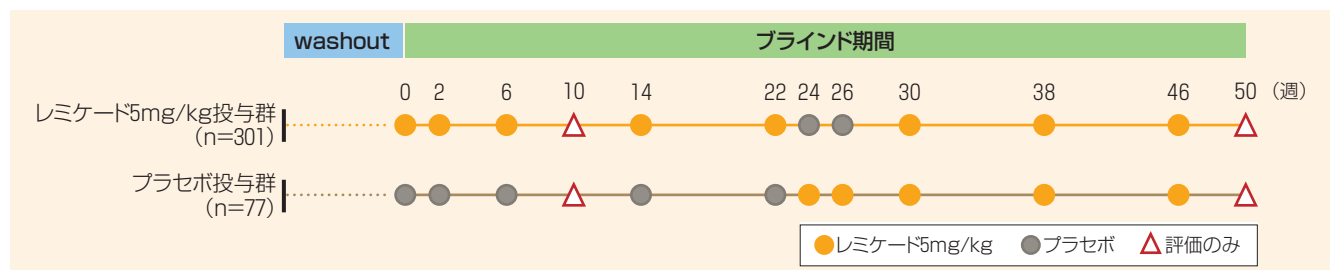
プラセボ投与群:プラセボを0、2、6、14、22週に投与後、レミケード5mg/kgを24、26、30、38、46週に点滴静注した。

有効性評価期間: 50週

有効性評価項目: [主要評価項目] 10週におけるPASIスコア75%改善率(検証的解析項目)

[副次評価項目] 10週、24週におけるPASIスコア90%改善率、24週におけるPASIスコア75%改善率、10週におけるPGA(医師による総合評価)およびDLQI(皮膚疾患特異的QOL指標)、10、24、50週におけるNAPSIスコア変化率など

解析計画: 主要評価項目および副次評価項目の改善率の比較にはPearsonの χ^2 検定を用いた。全解析には両側検定を用い、有意水準 $\alpha=0.05$ とした。

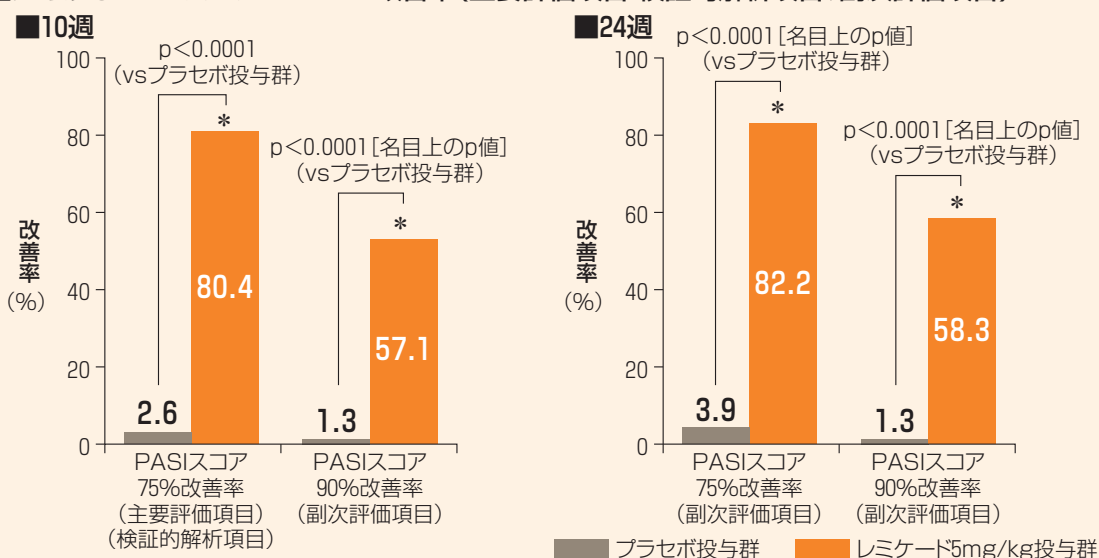


①皮膚症状の改善(10週のPASIスコア75%改善率(検証的解析項目)および90%改善率、24週のPASIスコア75%・90%改善率)

10週のレミケード5mg/kg投与群のPASIスコア75%改善率は80.4%(242/301例)であり、プラセボ投与群に比較し優越性が検証され、同90%改善率は57.1%(172/301例)であり、プラセボ投与群に比較し有意に改善効果が示された。

また24週においても、レミケード5mg/kg投与群ではPASIスコア75%改善率82.2%(227/276例)、同90%改善率58.3%(161/276例)と、プラセボ投与群に比較して高い改善効果が認められた。

■10、24週におけるPASIスコア75%・90%改善率(主要評価項目・検証的解析項目、副次評価項目)



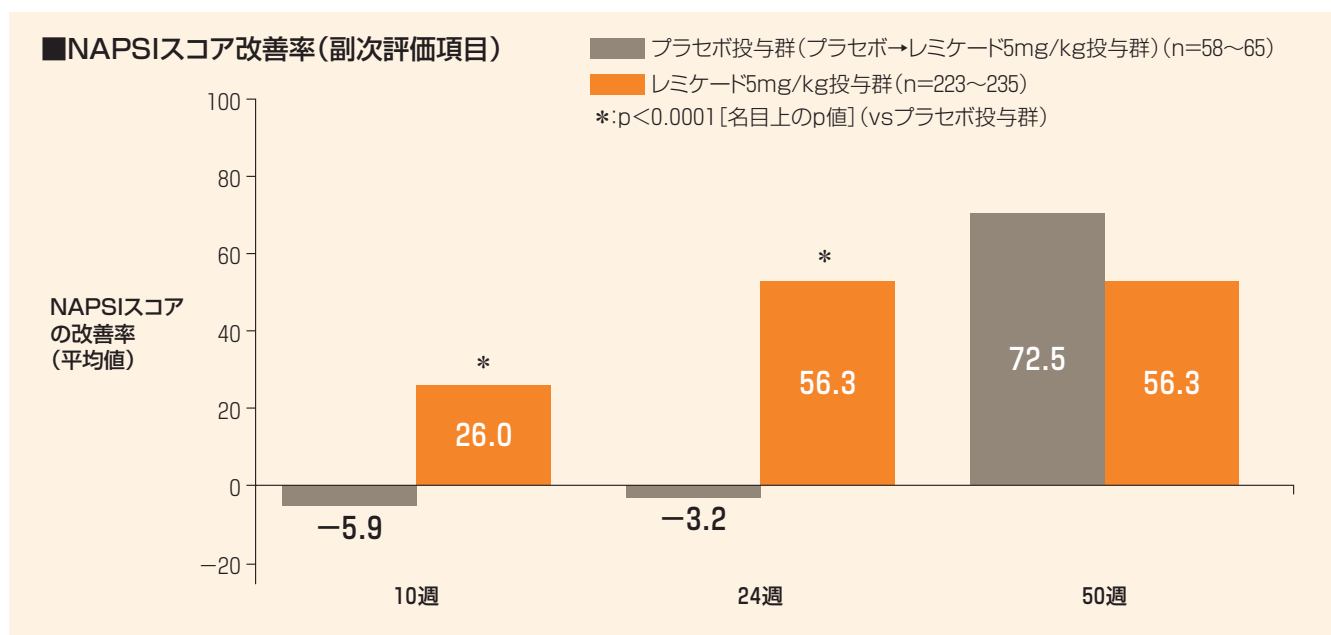
PASIスコアにつきましては54頁をご覧ください。

*Pearsonの χ^2 検定



②爪乾癬の改善

10週及び24週において、NAPSIスコアの変化率はプラセボ投与群に比較して有意に高かった。



—参考— 〈評価方法の解説〉

●NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index)⁵⁰⁾

爪乾癬の重症度を評価する指標。評価爪(両手の最も爪乾癬の状態が悪い爪)を4等分し、それぞれに爪母乾癬および爪床乾癬の有無を評価する。(ある 1点、ない 0点)NAPSIスコアの最低値は0、最高値は8。

③安全性

24週までの有害事象発現率は、レミケード5mg/kg投与群81.9%(244/298例)、プラセボ投与群71.1%(54/76例)で、主なものはレミケード5mg/kg投与群では「上気道感染」15.4%(46/298例)、「頭痛」14.4%(43/298例)、「肝酵素上昇」8.7%(26/298例)、プラセボ投与群では「上気道感染」15.8%(12/76例)、「乾癬」13.2%(10/76例)、「頭痛」11.8%(9/76例)であった。50週までの有害事象発現率は、レミケード5mg/kg投与群(0~50週)93.3%(278/298例)、プラセボ投与群(24~50週)72.1%(49/68例)で、主なものはレミケード5mg/kg投与群では「上気道感染」28.8%(86/298例)、「頭痛」17.4%(52/298例)、「関節痛」11.4%(34/298例)、プラセボ投与群では「上気道感染」13.2%(9/68例)、「咽頭炎」10.3%(7/68例)、「頭痛」7.4%(5/68例)であった。

24週までの重篤な有害事象の発現率は、レミケード5mg/kg投与群で5.7%(17/298例)、プラセボ投与群で2.6%(2/76例)であった。

50週までの重篤な有害事象の発現率は、レミケード5mg/kg投与群(0~50週)12.4%(37/298例)、プラセボ投与群(24~50週)5.9%(4/68例)であった。

24週までに投与中止に至った有害事象の発現率は、レミケード5mg/kg投与群9.1%(27/298例)、プラセボ投与群6.6%(5/76例)であった。

50週までに投与中止に至った有害事象の発現率は、レミケード5mg/kg投与群(0~50週)21.8%(65/298例)、プラセボ投与群(24~50週)7.4%(5/68例)であった。

レミケード5mg/kg投与群の1例は「敗血症」のため死亡した。

本剤の乾癬に対する承認された効能又は効果、用法及び用量は、次のとおりです。

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

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。

■24週までに認められた重篤な有害事象発現例数

症状	ミケード5mg/kg投与群		プラセボ投与群	
	例数	(%)	例数	(%)
抵抗機構障害	4	(1.3)	0	(0.0)
膿瘍	1	(0.3)	0	(0.0)
細菌感染	1	(0.3)	0	(0.0)
敗血症	1	(0.3)	0	(0.0)
血清病	1	(0.3)	0	(0.0)
筋・骨格系障害	3	(1.0)	0	(0.0)
関節痛	1	(0.3)	0	(0.0)
背部痛	1	(0.3)	0	(0.0)
骨折	1	(0.3)	0	(0.0)
皮膚・皮膚付属器障害	3	(1.0)	2	(2.6)
血管浮腫	1	(0.3)	0	(0.0)
筋膜炎	1	(0.3)	0	(0.0)
乾癬	1	(0.3)	2	(2.6)

症状	ミケード5mg/kg投与群		プラセボ投与群	
	例数	(%)	例数	(%)
新生物(腫瘍)	2	(0.7)	0	(0.0)
基底細胞癌	1	(0.3)	0	(0.0)
扁平上皮癌	1	(0.3)	0	(0.0)
一般的全身障害	1	(0.3)	0	(0.0)
注入に伴う症状	1	(0.3)	0	(0.0)
膠原病	1	(0.3)	0	(0.0)
LE症候群	1	(0.3)	0	(0.0)
耳・聴覚障害	1	(0.3)	0	(0.0)
聴力低下	1	(0.3)	0	(0.0)
内分泌障害	1	(0.3)	0	(0.0)
甲状腺腫	1	(0.3)	0	(0.0)
副甲状腺腫	1	(0.3)	0	(0.0)
心拍数・心リズム障害	1	(0.3)	0	(0.0)
心停止	1	(0.3)	0	(0.0)

症状	ミケード5mg/kg投与群		プラセボ投与群	
	例数	(%)	例数	(%)
代謝・栄養障害	1	(0.3)	0	(0.0)
脱水	1	(0.3)	0	(0.0)
心筋・心内臓・心臓動脈弁膜障害	1	(0.3)	0	(0.0)
心筋梗塞	1	(0.3)	0	(0.0)
精神障害	1	(0.3)	0	(0.0)
うつ病	1	(0.3)	0	(0.0)
生殖(器)障害	1	(0.3)	0	(0.0)
卵管炎	1	(0.3)	0	(0.0)
泌尿器系障害	1	(0.3)	0	(0.0)
排尿頻回	1	(0.3)	0	(0.0)
血管(心臓外)障害	1	(0.3)	0	(0.0)
血管障害	1	(0.3)	0	(0.0)

■50週までに認められた重篤な有害事象発現例数

症状	ミケード5mg/kg投与群 (0~50週)		プラセボ投与群 (24~50週)	
	例数	(%)	例数	(%)
抵抗機構障害	8	(2.7)	1	(1.5)
膿瘍	4	(1.3)	0	(0.0)
血清病	1	(0.3)	1	(1.5)
感染	1	(0.3)	0	(0.0)
細菌感染	1	(0.3)	0	(0.0)
敗血症	1	(0.3)	0	(0.0)
筋・骨格系障害	7	(2.3)	0	(0.0)
関節炎	2	(0.7)	0	(0.0)
骨折	2	(0.7)	0	(0.0)
関節痛	1	(0.3)	0	(0.0)
背部痛	1	(0.3)	0	(0.0)
骨発育異常	1	(0.3)	0	(0.0)
骨関節炎	1	(0.3)	0	(0.0)
皮膚・皮膚付属器障害	7	(2.3)	0	(0.0)
乾癬	3	(1.0)	0	(0.0)
血管浮腫	2	(0.7)	0	(0.0)
多形紅斑	1	(0.3)	0	(0.0)
筋膜炎	1	(0.3)	0	(0.0)
新生物(腫瘍)	3	(1.0)	1	(1.5)
基底細胞癌	2	(0.7)	0	(0.0)
扁平上皮癌	1	(0.3)	1	(1.5)
心筋・心内臓・心臓動脈弁膜障害	3	(1.0)	0	(0.0)
心筋梗塞	2	(0.7)	0	(0.0)
心房中隔欠損症	1	(0.3)	0	(0.0)

症状	ミケード5mg/kg投与群 (0~50週)		プラセボ投与群 (24~50週)	
	例数	(%)	例数	(%)
泌尿器系障害	3	(1.0)	0	(0.0)
腎結石症	2	(0.7)	0	(0.0)
頻尿	1	(0.3)	0	(0.0)
一般的全身障害	2	(0.7)	0	(0.0)
過敏症	1	(0.3)	0	(0.0)
注入に伴う反応	1	(0.3)	0	(0.0)
膠原病	2	(0.7)	0	(0.0)
全身性エリテマトーデス	2	(0.7)	0	(0.0)
消化管障害	2	(0.7)	0	(0.0)
虫垂炎	1	(0.3)	0	(0.0)
胃拡張	1	(0.3)	0	(0.0)
呼吸器系障害	2	(0.7)	0	(0.0)
気管支炎	1	(0.3)	0	(0.0)
咽頭炎	1	(0.3)	0	(0.0)
血管(心臓外)障害	2	(0.7)	0	(0.0)
脳梗塞	1	(0.3)	0	(0.0)
血管障害	1	(0.3)	0	(0.0)
中枢・末梢神経系障害	1	(0.3)	0	(0.0)
協調運動異常	1	(0.3)	0	(0.0)
異常感覚	1	(0.3)	0	(0.0)
声帯麻痺	1	(0.3)	0	(0.0)
耳・聴覚障害	1	(0.3)	0	(0.0)
聴力低下	1	(0.3)	0	(0.0)

症状	ミケード5mg/kg投与群 (0~50週)		プラセボ投与群 (24~50週)	
	例数	(%)	例数	(%)
内分泌障害	1	(0.3)	0	(0.0)
甲状腺腫	1	(0.3)	0	(0.0)
良性副甲状腺腫瘍	1	(0.3)	0	(0.0)
眼・視覚障害	0	(0.0)	1	(1.5)
調節障害	0	(0.0)	1	(1.5)
心拍数・心リズム障害	1	(0.3)	0	(0.0)
心停止	1	(0.3)	0	(0.0)
肝臓・胆管系障害	1	(0.3)	0	(0.0)
肝細胞障害	1	(0.3)	0	(0.0)
代謝・栄養障害	1	(0.3)	0	(0.0)
脱水	1	(0.3)	0	(0.0)
新生児・乳児障害	1	(0.3)	0	(0.0)
早産児	1	(0.3)	0	(0.0)
精神障害	1	(0.3)	0	(0.0)
うつ病	1	(0.3)	0	(0.0)
生殖(器)障害	1	(0.3)	0	(0.0)
卵管炎	1	(0.3)	0	(0.0)
白血球・網内系障害	0	(0.0)	1	(1.5)
リンパ節炎	0	(0.0)	1	(1.5)

■24週までに投与中止に至った有害事象発現例数

症状	ミケード5mg/kg投与群		プラセボ投与群	
	例数	(%)	例数	(%)
乾癬	2	(0.7)	4	(5.3)
血管浮腫	1	(0.3)	0	(0.0)
筋膜炎	1	(0.3)	0	(0.0)
多汗	1	(0.3)	0	(0.0)
尋麻疹	1	(0.3)	0	(0.0)
肝酵素上昇	4	(1.3)	0	(0.0)
肝炎	1	(0.3)	0	(0.0)
発熱	1	(0.3)	0	(0.0)
免疫グロブリン増加	1	(0.3)	0	(0.0)
敗血症	1	(0.3)	0	(0.0)
血清病	1	(0.3)	0	(0.0)
胸痛	2	(0.7)	0	(0.0)
注入に伴う反応	1	(0.3)	0	(0.0)

症状	ミケード5mg/kg投与群		プラセボ投与群	
	例数	(%)	例数	(%)
悪心	2	(0.7)	0	(0.0)
嘔吐	2	(0.7)	0	(0.0)
関節痛	2	(0.7)	0	(0.0)
筋肉痛	2	(0.7)	0	(0.0)
関節炎	0	(0.0)	1	(1.3)
健忘	1	(0.3)	0	(0.0)
不安	1	(0.3)	0	(0.0)
うつ病	1	(0.3)	0	(0.0)
LE症候群	2	(0.7)	0	(0.0)
抗核抗体陽性	1	(0.3)	0	(0.0)
基底細胞癌	1	(0.3)	0	(0.0)
扁平上皮癌	1	(0.3)	0	(0.0)
埋込み合併症	1	(0.3)	0	(0.0)

症状	ミケード5mg/kg投与群		プラセボ投与群	
	例数	(%)	例数	(%)
高血圧	1	(0.3)	0	(0.0)
甲状腺腫	1	(0.3)	0	(0.0)
上皮小体腺腫	1	(0.3)	0	(0.0)
結膜炎	1	(0.3)	0	(0.0)
強膜炎	1	(0.3)	0	(0.0)
心停止	1	(0.3)	0	(0.0)
頻脈	0	(0.0)	1	(1.3)
心筋梗塞	1	(0.3)	0	(0.0)
予定外妊娠	1	(0.3)	0	(0.0)
呼吸困難	1	(0.3)	0	(0.0)
潮紅	1	(0.3)	0	(0.0)



■50週までに投与中止に至った有害事象発現例数

症状	シメクト5mg/kg投与群 (0～50週)		プラセボ投与群 (24～50週)	
	例数	(%)	例数	(%)
肝酵素上昇	5	(1.7)	1	(1.5)
肝炎	2	(0.7)	0	(0.0)
肝細胞損傷	2	(0.7)	0	(0.0)
肝機能異常	0	(0.0)	1	(1.5)
感染性肝炎	1	(0.3)	0	(0.0)
乾癬	3	(1.0)	0	(0.0)
血管浮腫	1	(0.3)	0	(0.0)
筋膜炎	1	(0.3)	0	(0.0)
発疹	0	(0.0)	1	(1.5)
紅斑性皮疹	1	(0.3)	0	(0.0)
多汗	1	(0.3)	0	(0.0)
尋麻疹	1	(0.3)	0	(0.0)
関節炎	4	(1.3)	0	(0.0)
筋肉痛	3	(1.0)	0	(0.0)
関節痛	2	(0.7)	0	(0.0)
血清病	1	(0.3)	1	(1.5)

症状	シメクト5mg/kg投与群 (0～50週)		プラセボ投与群 (24～50週)	
	例数	(%)	例数	(%)
発熱	1	(0.3)	0	(0.0)
免疫グロブリン増加	1	(0.3)	0	(0.0)
細菌感染	1	(0.3)	0	(0.0)
敗血症	1	(0.3)	0	(0.0)
胸痛	2	(0.7)	0	(0.0)
注入に伴う反応	1	(0.3)	0	(0.0)
LE症候群	3	(1.0)	0	(0.0)
抗核抗体陽性	1	(0.3)	0	(0.0)
悪心	2	(0.7)	0	(0.0)
嘔吐	2	(0.7)	0	(0.0)
扁平上皮癌	1	(0.3)	1	(1.5)
基底細胞癌	1	(0.3)	0	(0.0)
健忘	1	(0.3)	0	(0.0)
不安	1	(0.3)	0	(0.0)
うつ病	1	(0.3)	0	(0.0)
呼吸困難	3	(1.0)	0	(0.0)

症状	シメクト5mg/kg投与群 (0～50週)		プラセボ投与群 (24～50週)	
	例数	(%)	例数	(%)
喉頭浮腫	1	(0.3)	0	(0.0)
血管迷走神経性反応	2	(0.7)	0	(0.0)
埋込み合併症	1	(0.3)	0	(0.0)
高血圧	1	(0.3)	0	(0.0)
声帯麻痺	1	(0.3)	0	(0.0)
甲状腺腫	1	(0.3)	0	(0.0)
上皮小体腺腫	1	(0.3)	0	(0.0)
結膜炎	1	(0.3)	0	(0.0)
強膜炎	1	(0.3)	0	(0.0)
心停止	1	(0.3)	0	(0.0)
頻脈	0	(0.0)	0	(0.0)
心筋梗塞	1	(0.3)	0	(0.0)
予定外妊娠	1	(0.3)	0	(0.0)
潮紅	1	(0.3)	0	(0.0)

臨床成績

乾癬性関節炎に対する効果(海外データ)

海外第Ⅱ相臨床試験[IMPACT試験※¹(二重盲検比較試験・非盲検試験)]^{51~53)}

※¹ Infliximab Multinational Psoriasis Arthritis Controlled Trial

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

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

53) 田辺ファーマ社内資料: 海外第Ⅱ相臨床試験 (IMPACT試験) (承認時評価資料)

(本試験の引用論文51)および52)の著者はセントコア社(現: ヤンセンバイオテック社)より資金提供を受けています。)

目的: [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した。

[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した。

試験デザイン: [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

[Year 2]多施設共同無作為化非盲検試験

施設: 海外9施設

対象: 1剤以上のDMARDsで効果不十分な乾癬性関節炎患者

[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。)

[Year 2]参加例数(50週時に試験継続の同意を得た症例):78例

投与方法: 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した。

[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)した。

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週に点滴静注した。

[Year 2]レミケード5mg/kgを54、62、70、78、86、94週に点滴静注した。

有効性評価期間: [Year 1]50週間

[Year 2]54~98週間

有効性評価項目: [主要評価項目]16週[Year 1]および98週[Year 2]のACR基準20%改善率(検証的解析項目)

[副次評価項目]0、2、6、10、14、16、18、22、30、38、46、50、54、62、70、78、86、94、98週における

ACR基準20%(16、98週を除く)50%・70%改善率、HAQ※²、PsARC※³、50、98週におけるDAS※⁴28、16、50、98週におけるPASIスコアなど

※² HAQ: Health Assessment Questionnaire(QOLの評価指標)

※³ PsARC: psoriatic arthritis response criteria(乾癬性関節炎における治療反応性の評価法)

※⁴ DAS: Disease Activity Index(疾患活動性の指標)

解析計画: 本試験のサンプルサイズの計算はレミケード治療を受けている症例の50%とプラセボ治療を受けている症例20%がACR基準20%改善率を達成するという仮定に基づいて行った。 α 過誤は両側0.05、検出力80%で必要なサンプルサイズはグループにつき45例であった。あらかじめ定義された主要有効性評価項目はITT解析により、16週のACR20基準20%改善率を達成している患者の割合であった。副次的評価項目等は治療群間で比較を行った。サブグループ解析として付着部炎の患者割合を算出した。

本剤の乾癬に対する承認された効能又は効果、用法及び用量は、次のとおりです。

既存治療で効果不十分な下記疾患

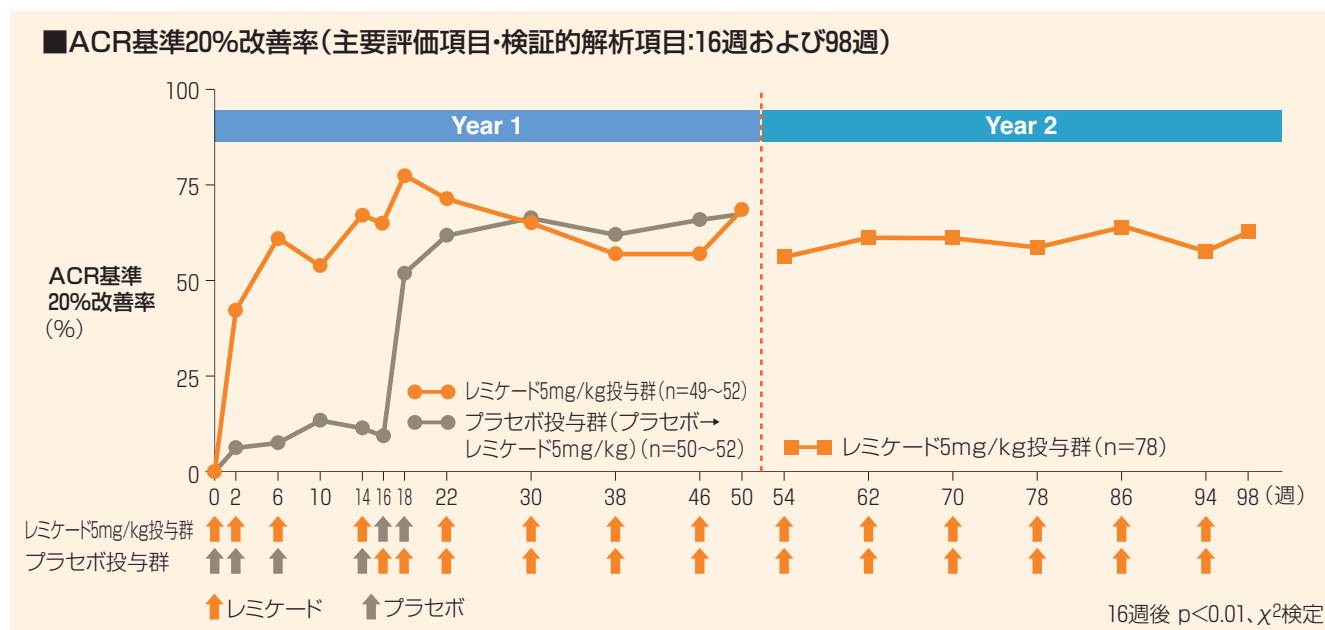
尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

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。



①関節症状の改善

16週のACR基準20%改善率は、レミケード5mg/kg投与群65.4% (34/52例)、プラセボ投与群9.6% (5/52例)とレミケード5mg/kg投与群が有意に高かった ($p < 0.01$, χ^2 検定)。また、16週以降はプラセボ投与群でもレミケードが投与されたが、98週後のACR基準20%改善率は61.5% (48/78例)であった。



ACR基準20%改善につきましては57頁をご覧ください。

②安全性

Year 1 (0~16週)における有害事象発現率は、プラセボ投与群64.7% (33/51例)、レミケード5mg/kg投与群73.1% (38/52例)であり、プラセボ群およびレミケード5mg/kg投与群の主な有害事象(両群合わせて5例以上)は、「上気道感染」13.7% (7/51例)、11.5% (6/52例)、「頭痛」5.9% (3/51例)、11.5% (6/52例)、「鼻炎」5.9% (3/51例)、7.7% (4/52例)、「咳嗽」2.0% (1/51例)、7.7% (4/52例)、「気管支炎」7.8% (4/51例)、5.8% (3/52例)、「発疹」3.9% (2/51例)、5.8% (3/52例)、「インフルエンザ様症候群」7.8% (4/51例)、1.9% (1/52例)であった。重篤な有害事象はプラセボ投与群は2.0% (1/51例)、「直腸出血」、「憩室炎」が各1例、レミケード5mg/kg投与群は1.9% (1/52例)、「感染」、「滑膜炎」が各1例であった。投与中止に至った有害事象は、レミケード5mg/kg投与群で「変形性関節症NOS」、「感染」各1例であった。Year 1 (16~50週)における有害事象発現率は、プラセボ→レミケード5mg/kg投与群88.0% (44/50例)、レミケード5mg/kg投与群83.7% (41/49例)であり、主な有害事象(両群合わせて5例以上)は、「上気道感染」28.1% (14/50例)、28.6% (14/49例)、「乾性咳嗽」6.0% (3/50例)、10.2% (5/49例)、「頭痛」10.0% (5/50例)、4.1% (2/49例)、「インフルエンザ様症候群」8.0% (4/50例)、6.1% (3/49例)、「浮動性めまい」12.0% (6/50例)、0.0% (0/49例)、「高血圧」6.0% (3/50例)、6.1% (3/49例)、「気管支炎」6.0% (3/50例)、6.1% (3/49例)、「治療手技」10.0% (5/50例)、2.0% (1/49例)、「腹痛」8.0% (4/50例)、2.0% (1/49例)、「下痢」2.0% (1/50例)、8.2% (4/49例)、「悪心」8.0% (4/50例)、2.0% (1/49例)、「咽頭炎」4.0% (2/50例)、6.1% (3/49例)、「背部痛」6.0% (3/50例)、4.1% (2/49例)、「咳嗽」4.0% (2/50例)、6.1% (3/49例)であった。重篤な有害事象はプラセボ→レミケード5mg/kg投与群12.0% (6/50例)で、「治療手技」2例、「発熱」、「卵巣嚢胞」、「サルモネラ感染」、「蕁麻疹」、「呼吸困難」、「尿閉」、「尿路閉塞NOS」、「胸痛」が各1例、レミケード5mg/kg投与群16.3% (8/49例)で、「治療手技」、「ヘルニア」、「腱障害」、「腎盂腎炎」、「筋力低下」、「心房細動」、「脳出血」が各1例であった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ→レミケード5mg/kg投与群で、「頭痛」、「口腔内潰瘍形成」、「口内炎」が1例、「乾性咳嗽」、「疲労」、「結核」が1例、「呼吸困難」、「蕁麻疹」が1例であり、レミケード5mg/kg投与群で「髄膜腫」が1例であり、合わせて4例であった。

Year 2における54~98週における有害事象は94.9% (74/78例)であり、主な有害事象は「上気道感染」30例 (38.5%)、「頭痛」、「下痢」、「咽頭炎」、「乾癬性関節炎」が7例 (9.0%)、「疲労」、「腹痛」各6例 (7.7%)、「高血圧」、「ANA因子検査陽性」、「悪心」、「血清GPT増加」各5例 (6.4%)、「アレルギー反応」、「消化不良」、「副鼻腔炎」、「尿路感染」、「血清GOT増加」、「関節痛」、「関節炎増悪」、「筋・骨格痛」、「不安」、「うつ病」、「鼻出血」が各4例 (5.1%)であった。

重篤な有害事象は9.0% (7/78例)、「治療手技」、「尿失禁」、「嚢胞NOS」、「腫瘍切除」、「感染」、「腹痛」、「癌」、「心房細動」、「乾癬の悪化」が各1例であった。

投与中止に至った有害事象は6.4% (5/78例)で全例が「乾癬の悪化」であった。

Year 1, 2を通じて死亡例は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験[IMPACT2試験※(二重盲検比較試験)]^{54~56)}

※Infliximab Multinational Psoriasis Arthritis Controlled Trial 2

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

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

56) 田辺ファーマ社内資料: 海外第Ⅲ相臨床試験(IMPACT2試験)(承認時評価資料)

本試験の引用論文54)および55)の著者はセントコア社(現: ヤンセンバイオテック社)より資金提供を受けています。

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した。

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

施設: 海外36施設

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。)

投与方法: メ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した。

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週に点滴静注した。

(24、26週はプラセボを投与)

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週に点滴静注した。

有効性評価期間: 54週

有効性評価項目: [主要評価項目] 14週のACR基準20%改善率(検証的解析項目)、24週のmTSSの変化量(検証的解析項目)

[副次的評価項目] 0、2、6、14、22、24、30、38、46、54週におけるACR基準20%・50%・70%改善率、

HAQ、CRP、DAS28、0、14、24、54週におけるSF-36、0、2、6、14、22、24、38、54

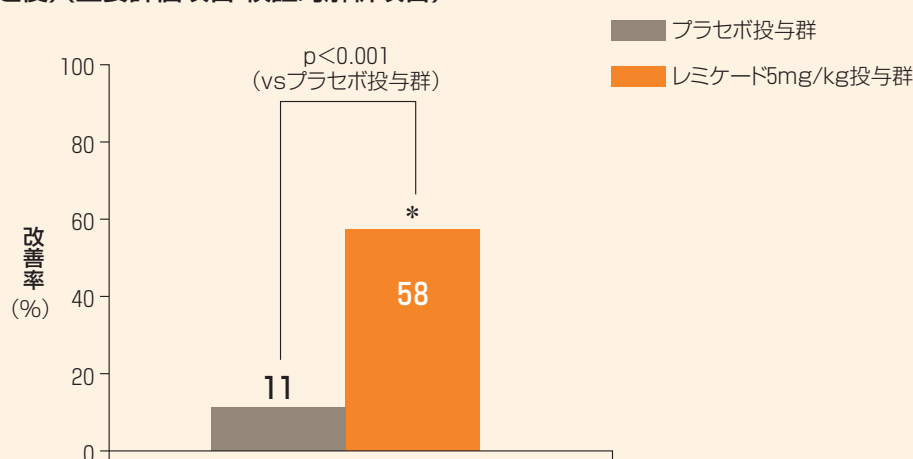
週におけるPASIスコア、54週におけるmTSSの変化量

解析計画: 構造的損傷の評価項目の解析は、ACR20を評価項目とした改善における統計的な達成に付随した共同の主要評価項目として行った。2つのエンドポイントの α 過誤は両側0.05でデザインを行った。両群の100症例を使用して、本試験は関節炎の徴候と症状において治療することによる有意な違いを検出するために少なくとも90%以上の検出力で行った。主要評価項目の結果の一貫性を評価するため、ベースラインでの人口統計学的データ、疾患活動性、特性によるサブグループ解析を行った。

①ACR基準20%改善率(検証的解析項目)

14週におけるACR基準20%改善率は、レミケード5mg/kg投与群で58%、プラセボ投与群で11%であり、レミケード5mg/kg投与群はプラセボ投与群に比較して優越性が検証された。

■ACR基準20%改善率(14週後)(主要評価項目・検証的解析項目)



ACR基準20%改善につきましては57頁をご覧ください。

*Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定

本剤の乾癬に対する承認された効能又は効果、用法及び用量は、次のとおりです。

既存治療で効果不十分な下記疾患

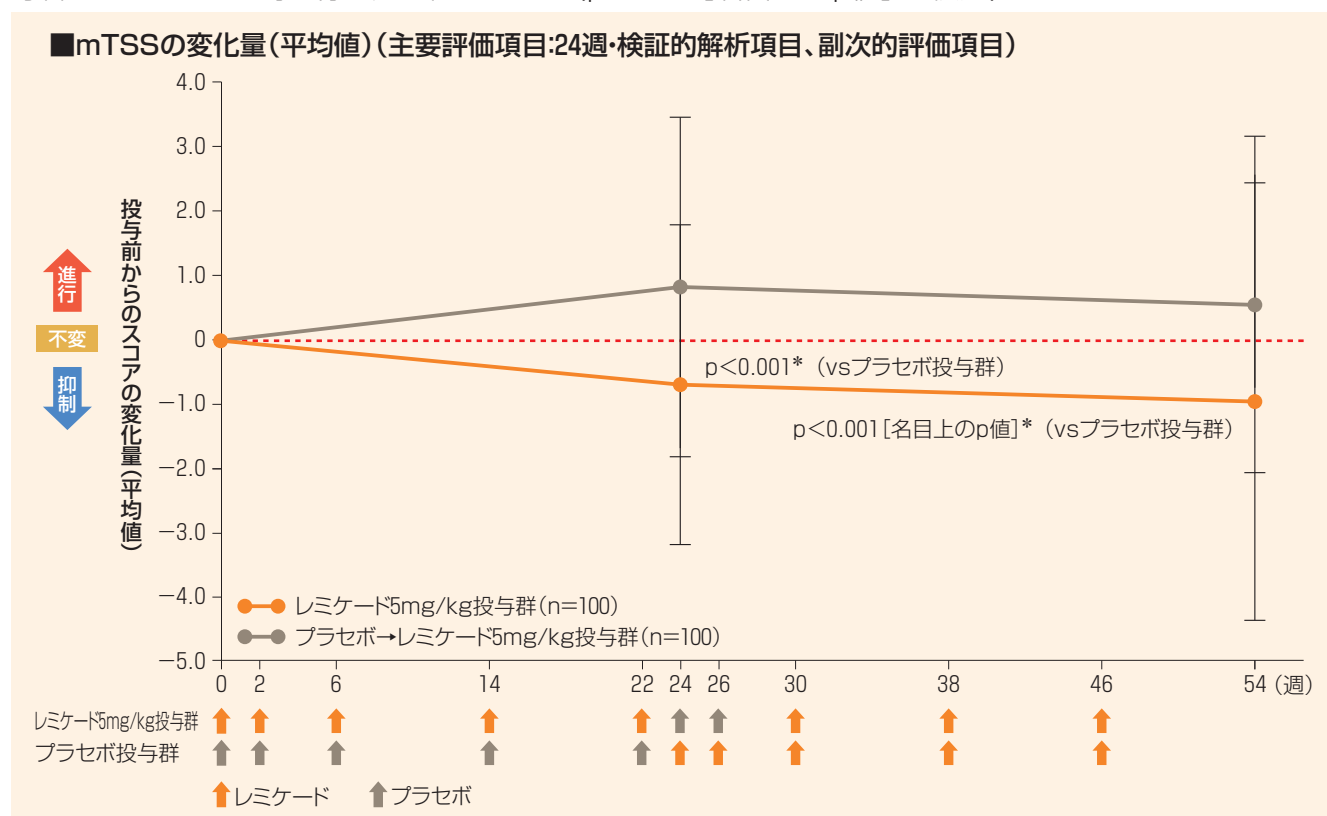
尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

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。



②関節破壊の進展抑制(24週/検証的解析項目・54週)

24週のmTSSの変化量(平均値±SD)は、レミケード5mg/kg投与群が -0.70 ± 2.53 、プラセボ群が 0.82 ± 2.62 であり、レミケード5mg/kg投与群ではプラセボ投与群に対し優越性が検証され、有意な関節破壊の進行抑制が認められた。54週後の変化量はレミケード5mg/kg投与群が -0.94 ± 3.40 であり、プラセボ投与群の 0.53 ± 2.60 に対し有意差が認められた($p < 0.001$ [名目上のp値]、F検定)。



*F検定

③安全性

24週までの有害事象の発現率は、レミケード5mg/kg投与群66.7%(100/150例)、プラセボ投与群67.0%(65/97例)であった。主な有害事象は、レミケード5mg/kg投与群で、「上気道感染」15例(10.0%)、「頭痛」9例(6.0%)、「血清GPT増加」9例(6.0%)、「咽頭炎」8例(5.3%)、プラセボ投与群で、「上気道感染」14例(14.4%)、「悪心」7例(7.2%)、「背部痛」6例(6.2%)などであった。

24週までの重篤な有害事象の発現率は、レミケード5mg/kg投与群8.7%(13/150例)で、「骨折」3例、「関節炎」2例、「腹部ヘルニア」、「胸痛」、「創傷」、「肝機能異常」、「感染性肝炎」、「月経過多」、「蜂巣炎」、「肺炎」、「動脈瘤」が各1例で、プラセボ投与群6.2%(6/97例)で、「創傷」、「蜂巣炎」、「C-反応性蛋白増加」、「血沈亢進」、「気管支炎」、「脳虚血」、「出血」が各1例であった。

24週までの投与中止に至った有害事象は、レミケード5mg/kg投与群3.3%(5/150例)で、「潮紅」、「嚥下障害」、「肺炎」、「血清GOT増加」、「血清GPT増加」、「ALP増加」、「γ-GTP増加」、「眼瞼下垂」、「複視」、「肝機能障害」が各1例であった。プラセボ投与群は、2.1%(2/97例)で、「関節炎」、「脳虚血」が各1例であった。

54週までの有害事象の発現率はレミケード5mg/kg投与群84.8%(162/191例)、プラセボ投与群67.3%(66/98例)であった。主な有害事象は、レミケード5mg/kg投与群で、「上気道感染」45例(23.6%)、「副鼻腔炎」21例(11.0%)、「咽頭炎」および「頭痛」が各20例(10.5%)、プラセボ投与群では「上気道感染」13例(13.3%)、「背部痛」6例(6.1%)、「頭痛」5例(5.1%)などであった。

54週までの重篤な有害事象の発現率はレミケード5mg/kg投与群は11.5%(22/191例)で、主なもの(頻度1.0%以上)は「骨折」、「関節炎」が各3例(1.6%)、「関節痛」が2例(1.0%)、「うつ病」、「自殺企図」、「月経過多」が各2例(1.0%)で、プラセボ投与群は6.1%(6/98例)であった。

54週までの投与中止に至った有害事象は、レミケード5mg/kg投与群は8.4%(16/191例)で、「血清GPT増加」、「血清GOT増加」が各4例、「関節炎」、「肝機能異常」が各2例、「多汗」、「めまい」、「嚥下障害」、「潮紅」、「自殺企図」、「肺炎」、「肝酵素上昇」、「高脂血症」、「高コレステロール血症」、「アルブミン尿」、「ALP増加」、「γ-GTP増加」、「ホルネル症候群」、「低カリウム血症」、「ホジキンリンパ腫」、「蕁麻疹」が各1例で、プラセボ投与群は1.0%(1/98例)で、「脳虚血」1例であった。

24週まで、54週までともに死亡例は認められなかった。

一参考一 〈評価方法の解説〉

●mTSS(van der Heijde modified Sharpスコア)¹¹⁾

手関節及び足関節のX線画像を用い、関節の状態(骨びらん、関節裂隙の狭小化)を点数化して客観的に評価する方法。

もとは関節リウマチを対象とした評価法であるため遠位指節間関節(DIP関節)は評価関節とされていないが、乾癬性関節炎の場合は第2～5DIP関節も含めて評価する。スコアの最低値は0、最高値は528。

5. ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎に対する臨床成績 前期第Ⅱ相臨床試験⁵⁸⁾及び長期投与試験(非盲検試験)^{57、58)}

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

58) 田辺ファーマ社内資料: ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎における国内第Ⅱ相臨床試験(承認時評価資料)

目的: [前期第Ⅱ相臨床試験] 網膜ぶどう膜炎を有するベーチェット病患者を対象に、レミケード5mg/kgあるいは10mg/kgのいずれかを、0、2、6及び10週に同一用量を投与した時の有効性、安全性及び薬物動態を検討した。

[長期投与試験] 前期第Ⅱ相臨床試験で有効性が確認された網膜ぶどう膜炎を有するベーチェット病患者で、他に代替治療法がなくレミケードの使用継続を希望する患者を対象に、レミケードの長期投与時の安全性を検討した。同時に有効性及び薬物動態について検討した。

試験デザイン: 登録法による2用量での多施設共同非盲検試験

施設: [前期第Ⅱ相臨床試験] 国内7施設、[長期投与試験] 国内5施設

対象: [前期第Ⅱ相臨床試験] 網膜ぶどう膜炎を有するベーチェット病患者13例(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7例、レミケード10mg/kg投与群6例。)

厚生省(現、厚生労働省)特定疾患ベーチェット病調査研究班の診断基準(1987年)を満たし、シクロスポリンの使用経験がある患者で以下の基準を満たす症例。

① 遡及期間(試験参加の同意取得前14週間)及び観察期間(同意取得日から登録日までの14週間)に、各々1回以上の眼発作を認める。

② 遡及期間及び観察期間に合計3回以上の眼発作を認める。

[長期投与試験] 前期第Ⅱ相臨床試験で4回のレミケード投与を完了し、有効性評価期間(14週間)中の眼発作が1回以下で、レミケード以外の代替治療法がなく、レミケードの使用継続を希望した患者8例(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4例、レミケード10mg/kg投与群4例。)

投与方法: [前期第Ⅱ相臨床試験] レミケード5mg/kgまたは10mg/kgを0、2、6、10週に点滴静注した。

[長期投与試験] 前期第Ⅱ相臨床試験と同じ用量を0、2、6、14、22、30、38、46週に点滴静注した。

有効性評価期間: [前期第Ⅱ相臨床試験] 14週、[長期投与試験] 54週

有効性評価項目: [主要評価項目] 眼発作^{※1}回数

[副次的評価項目] 視力の変化、眼外症状発現例の推移など

※1 眼発作: 眼科検査により、前眼部の炎症(前房中細胞数の増加、前房中フレア)、硝子体混濁あるいは眼底の炎症(浮腫、滲出斑、出血、血管白鞘化)が認められた場合

解析計画: 投与量群別に投与前眼発作回数及び投与後眼発作の回数の平均値、標準偏差(SD)を算出し、変化量の平均値、SDを算出する。投与前後の眼発作回数の比較をWilcoxonの符号付順位検定を用いて行った。



①症例一覧

投与群	年齢(歳)／性別	病型	副症状の有無	罹病期間	コルヒチンの使用の有無	レミケードの治験の中止の有無	有効性評価期間中の眼発作回数
5mg/kg	33／男	完全型	有	10年	有	無	0
	49／男	完全型	有	1年8ヵ月	有	無	0
	36／男	不全型	無	11ヵ月	有	無	0
	61／女	不全型	有	16年	無	無	0
	18／男	不全型	無	4年7ヵ月	有	無	1
	20／男	不全型	有	2年10ヵ月	有	有	0
	52／男	不全型	無	2年10ヵ月	無	有	6
10mg/kg※2	42／男	完全型	有	6年	有	無	1
	45／女	完全型	無	5年	有	無	0
	42／男	不全型	有	13年5ヵ月	有	無	0
	24／男	不全型	無	4年2ヵ月	有	無	0
	26／男	完全型	有	4ヵ月	無	無	0
	46／男	不全型	有	4年9ヵ月	有	有	0

■長期投与試験参加例 ※2 承認用量外

②眼発作回数

前期第Ⅱ相臨床試験では13例中10例で眼発作が消失し、5mg/kg投与群、10mg/kg※2投与群いずれも投与前に比較して眼発作回数が有意に減少した。

前期第Ⅱ相臨床試験終了時から長期投与試験開始までの期間に眼発作回数が増加したが、長期投与試験でのレミケード投与により再び有意に減少した。

■観察期間及び有効性評価期間における眼発作回数(主要評価項目)

投与群	前期第Ⅱ相臨床試験 (眼発作回数／14週)				長期投与試験 (眼発作回数／54週)			
	例数	観察期間	有効性 評価期間	名目上の p値*	例数	観察期間※3	有効性 評価期間	名目上の p値*
5mg/kg	7	3.96±2.23	0.98±2.19	0.031	4	10.05±2.96	0.50±0.58	—
10mg/kg※2	6	3.79±1.94	0.16±0.40	0.031	4	15.05±5.68	1.74±1.68	—
合計	13	3.88±2.01	0.60±1.63	<0.001	8	12.55±4.97	1.12±1.34	0.008

平均±S.D.

※2 承認用量外

※3 前期第Ⅱ相臨床試験終了時から長期投与試験開始時まで

*Wilcoxonの符号付順位検定

本剤のベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎に対する承認された効能又は効果、用法及び用量は、次のとおりです。

既存治療で効果不十分な下記疾患

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。

③視力の変化

前期第Ⅱ相臨床試験および長期投与試験における視力の変化は以下のとおりだった。

■前期第Ⅱ相臨床試験及び長期投与試験における視力の変化(副次的評価項目)

投与群	症例番号	視力(右眼)				視力(左眼)			
		前期第Ⅱ相臨床試験		長期投与試験		前期第Ⅱ相臨床試験		長期投与試験	
		投与開始時	最終評価時	投与開始時※4	最終評価時	投与開始時	最終評価時	投与開始時※4	最終評価時
5mg/kg	1	*	*	*	*	0.1	0.2	0.15	0.3
	2	0.1	0.1	0.01	0.03	*	*	*	*
	3	0.08	0.2	手動弁	手動弁	手動弁	0.01	光覚弁	光覚弁
	4	手動弁	0.02	0.01	手動弁	0.05	0.05	0.04	0.03
	5	0.03	0.04			*	*		
	8	0.07	0.07			手動弁	0.01		
	13	0.08	0.07			1.2	1.2		
10mg/kg※2	6	0.02	0.01			0.07	0.04		
	7	0.2	0.3	0.3	0.5	0.03	0.08	0.1	0.15
	9	0.2	0.15	0.04	0.15	—	—	光覚弁	手動弁
	10	0.15	0.1	0.1	0.3	0.03	0.1	0.03	0.1
	11	—	—	2.0	2.0	0.03	0.07	0.03	0.01
	12	0.06	0.1			手動弁	手動弁		

*:失明眼 —:評価から除外(非発作眼)

※2 承認用量外

※4 前期第Ⅱ相臨床試験終了時から長期投与試験開始時まで

④(参考情報)眼外症状発現例の推移

■前期第Ⅱ相臨床試験及び長期投与試験における眼外症状発現例の推移(副次的評価項目)

症状	前期第Ⅱ相臨床試験				長期投与試験			
	5mg/kg投与群		10mg/kg投与群※2		5mg/kg投与群		10mg/kg投与群※2	
	投与開始時	最終評価時	投与開始時	最終評価時	投与開始時	最終評価時	投与開始時	最終評価時
口腔内アフタ	2/7例	0/7例	3/6例	1/6例	0/4例	0/4例	2/4例	1/3例
結節性紅斑	1/7例	0/7例	0/6例	0/6例	0/4例	0/4例	0/4例	0/3例
毛嚢炎	4/7例	3/7例	3/6例	2/6例	0/4例	2/4例	2/4例	0/3例

※2 承認用量外



⑤安全性

前期第Ⅱ相臨床試験におけるレミケード5mg/kg投与群及びレミケード10mg/kg投与群の有害事象発現例数は、それぞれ7例中7例、6例中6例であった。主な有害事象は、それぞれ「自他覚所見」(7/7例)、(6/6例)、「臨床検査値異常変動」(7/7例)、(6/6例)であった。

重篤な有害事象発現例数は、レミケード10mg/kg投与群で1例であり、同一症例で「上気道感染」、「粟粒結核」、「結核性髄膜炎」が認められた。

有害事象により3例が投与中止した。投与中止に至った有害事象は「皮疹」、「膨疹(投与時反応)」、「発熱(感染症)」であった。

長期投与試験におけるレミケード5mg/kg投与群及びレミケード10mg/kg投与群の有害事象発現例数は、それぞれ4例中4例、4例中4例であった。最も多く認められた有害事象は、「抗DNA抗体陽性及び抗核抗体陽性」(5mg/kg群で4例、10mg/kg群で2例)であった。

投与時反応は、レミケード5mg/kg投与群で2例(「DBP上昇」1例、「発熱」1例)、レミケード10mg/kg投与群で3例(「DBP低下」2例、「SBP上昇」1例)に認められ、いずれも試験薬との関連性は否定されなかった。

感染症は、レミケード5mg/kg投与群で3例(「感冒」、「リンパ節炎」1例、「感冒」1例、「顔面皮疹」1例)、レミケード10mg/kg投与群で3例(「感冒」、「気管支炎」、「咳嗽」、「鼻閉」1例、「前立腺炎」1例、「扁桃炎」1例)に認められ、「扁桃炎」以外は試験薬との関連性が否定されなかった。

重篤な有害事象は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、レミケード10mg/kg投与群の「腎機能の悪化」1例であった。

死亡例は認められなかった。

第Ⅲ相臨床試験(非盲検非対照試験)⁵⁹⁾

59) 田辺ファーマ社内資料: ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎における国内第Ⅲ相臨床試験(承認時評価資料)

目的: ベーチェット病における網膜ぶどう膜炎を有する患者を対象に、レミケードの有効性、安全性及び薬物動態を検討した。

試験デザイン: 非盲検非対照試験

施設: 国内7施設

対象: 眼底に活動性病変のある網膜ぶどう膜炎を有するベーチェット病患者12例(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:12例)

厚生労働省科学研究費補助金特定疾患対策研究事業ベーチェット病調査研究班の診断基準(2003年改訂版)を満たし、以下の基準を満たす症例。

① 遡及期間(試験参加の同意取得前14週間)及び観察期間(同意取得日から登録日までの最長14週間)に、各々1回以上の眼発作を認め、かつ両期間中に合計3回以上の眼発作を認める。

② 遡及期間にシクロスポリン3～5mg/kg/日を投与。

投与方法: レミケード5mg/kgを0、2、6週に点滴静注した。

有効性評価期間: 14週

有効性評価項目: [主要有効性評価項目] 眼発作*回数

[副次的有効性評価項目] 事前に規定した各評価時点(0、2、6、10、14週)における以下の項目: 視力の変化、眼所見、眼外症状など

* 眼発作: 眼科検査により、前眼部の炎症(前房中細胞数の増加、前房中フレア)、硝子体混濁あるいは眼底の炎症(浮腫、滲出斑、出血、血管白鞘化)が認められた場合

解析計画: 主要有効性評価項目である眼発作回数は投与前(観察期間)、投与後(14週間)における14週間あたりの眼発作回数の平均値、SDを算出し変化量を求める。投与前後の眼発作回数(14週間あたり)の比較についてはWilcoxon符号付順位検定を用い実施する。検定の有意水準は両側5%とする。

① 症例一覧

年齢(歳)/性別	病型	副症状の有無	罹病期間	コルヒチンの使用の有無	レミケードの治験の中止の有無	有効性評価期間中の眼発作回数
57/女	不全型	有	3年4ヵ月	無	無	1
54/女	完全型	有	18年7ヵ月	有	無	0
40/男	不全型	有	13年3ヵ月	有	無	3
31/女	不全型	無	1年3ヵ月	有	無	0
37/男	不全型	無	3年10ヵ月	無	無	2
36/男	不全型	無	5年1ヵ月	無	無	0
33/男	不全型	有	5年4ヵ月	有	無	1
32/男	不全型	無	5年9ヵ月	無	無	0
33/男	不全型	無	6年11ヵ月	有	無	0
39/男	不全型	無	6年	無	無	0
38/男	不全型	無	2年5ヵ月	無	無	1
40/男	不全型	無	19年	有	有	0

本剤のベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎に対する承認された効能又は効果、用法及び用量は、次のとおりです。

既存治療で効果不十分な下記疾患

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎

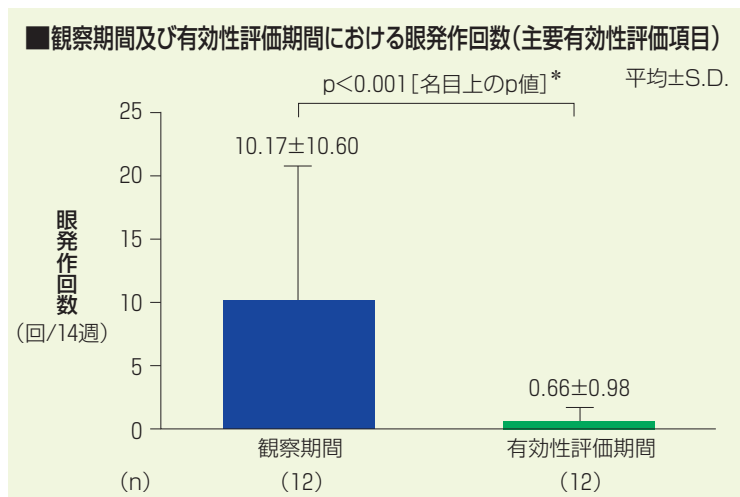
通常、インフリキシマブ(遺伝子組換え)として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。



②眼発作回数

14週間あたりの平均眼発作回数は、観察期間に比較し有効性評価期間で有意に減少した。

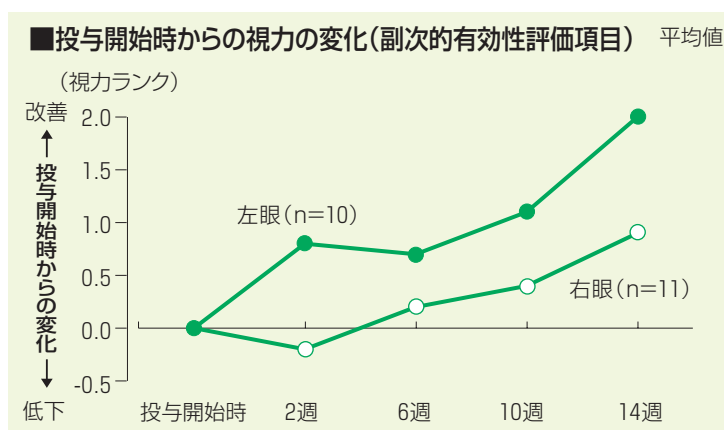
眼発作回数が減少した症例は12例中11例で、そのうち7例は眼発作が消失した。



*Wilcoxon符号付順位検定

③視力の変化

視力ランク(左右眼の視力を各々26段階でランク付け)は、右図のとおりであった。



■視力ランク

視力	光覚弁	手動弁	指数弁	0.01	0.02	0.03	0.04	0.05	0.06	0.07	0.08	0.09	0.1
ランク	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
視力	0.15 or 0.16	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6 or 0.63	0.7	0.8	0.9	1.0	1.2	1.5	2.0
ランク	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26

④(参考情報)眼外症状発現例の推移

■眼外症状発現例の推移(副次的有効性評価項目)

症状(例)	投与開始時	2週	6週	10週	14週
口腔内アフタ	6	2	1	2	2
結節性紅斑	1	2	2	1	1
毛嚢炎様皮疹	6	3	4	2	5

⑤安全性

有害事象発現率は、100.0%(12/12例)であった。主な有害事象の発現率は、「DNA抗体NOS陽性」58.3%(7/12例)、「皮膚炎NOS」41.7%(5/12例)、「好酸球数増加」、「眼圧上昇」、「好中球数減少」、「血中カリウム増加」、「鼻咽頭炎」各16.7%(2/12例)であった。

重篤な有害事象発現例数は、「片側性白内障」、「眼圧上昇」の各1例であった。

投与中止に至った有害事象は、「皮膚炎NOS」の1例であった。

死亡例は認められなかった。

6. 腸管型・神経型・血管型ベーチェット病患者に対する臨床成績⁶⁰⁾

国内第Ⅲ相臨床試験(非盲検非対照試験)

60) 田辺ファーマ社内資料:腸管型・神経型・血管型ベーチェット病における国内第Ⅲ相臨床試験(承認時評価資料)

目的：腸管型、神経型、血管型ベーチェット病に対するレミケードの有効性、安全性ならびに薬物動態を検討した。
試験デザイン：多施設共同非盲検非対照試験
対象：腸管型、神経型、血管型ベーチェット病患者18例(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:18例)
投与方法：レミケード5mg/kgを0、2、6週、その後8週間隔で46週まで点滴静注した。なお、30週後以降の評価時に増量基準^{※1}に該当した場合は、以降10mg/kgを投与した。
有効性評価期間：54週
主要有効性評価項目：30週の著効例の割合
その他の有効性評価項目

腸管型ベーチェット病	0、2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54週、最終 ^{※2} における臨床症状改善率及び消失率、CRP、0、14、30、54週、最終における画像所見(内視鏡検査) ^{※3}
神経型ベーチェット病	急性型: 0、2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54週、最終 ^{※2} における臨床症状、0、14、30、54週、最終における画像所見(頭部MRI検査)、0、2、14、30、54週、最終における髄液検査(細胞数、IL-6濃度)、発作発現頻度 慢性進行型: 0、2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54週、最終 ^{※2} における臨床症状、0、14、30、54週、最終における画像所見(頭部MRI検査)、0、2、14、30、54週、最終における髄液検査(IL-6濃度)
血管型ベーチェット病	0、2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54週、最終 ^{※2} における臨床症状、CRP、ESR、0、14、30、54週、最終における画像所見(CT、PET/CT検査)、0～30週時、30週後～54週における静脈血栓の発現頻度
3病型共通	14、54週における著効例の割合、0、2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、42、46、50、54週、最終 ^{※2} における患者による全般VAS評価、ベーチェット病の主症状、ベーチェット病の全症状(医師評価、患者評価)、0、14、30、54週、最終におけるSF36評価、ステロイド使用量

解析計画：主要有効性評価は、病型別(腸管型、神経型、血管型)および3病型の投与30週後^{※4}の著効例数、その割合を算出した。

※1 増量基準

10mg/kgへ増量するにあたり安全性に懸念のない患者のうち、以下に該当した場合。

30週までに効果が確認できた患者で、その後に効果減弱を認め、医師により増量が必要と判断された患者。

なお、神経型(慢性進行型)、血管型の患者において、臨床症状と形態学的な評価で効果を判定できない場合は、髄液中IL-6濃度や炎症マーカーの測定値も参照し判断した。

※2 5mg/kg継続例の最終時点、10mg/kg増量例の5mg/kg投与の最終時点、中止例の5mg/kg投与の最終時点

※3 主病変の潰瘍の治癒または瘢痕化した患者の割合、主病変潰瘍の長径(mm)

※4 LOCFにて補完(Last observation carried forward)

本剤のベーチェット病に対する承認された効能又は効果、用法及び用量は、次のとおりです。

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。



①患者背景

		腸管型	神経型			血管型	3病型
			全体	急性型	慢性進行型		
n		11	3	2	1	4	18
性別	男	5 (45.5)	2 (66.7)	1 (50.0)	1 (100.0)	3 (75.0)	10 (55.6)
n(%)	女	6 (54.5)	1 (33.3)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	8 (44.4)
年齢(歳)	中央値 [Q1,Q3]	31.0 [26.0,48.0]	38.0 [30.0,47.0]	34.0 [30.0,38.0]	47.0 [47.0,47.0]	43.5 [42.0,46.0]	39.5 [27.0,47.0]
病型分類	完全型	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
n(%)	不全型	10 (90.9)	3 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	4 (100.0)	17 (94.4)
ベーチェット病 の症状 n(%)	口腔粘膜の再発性 アフタ性潰瘍	5 (45.5)	1 (33.3)	1 (50.0)	0 (0.0)	3 (75.0)	9 (50.0)
	皮膚症状	8 (72.7)	3 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	4 (100.0)	15 (83.3)
	眼症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (5.6)
	外陰部潰瘍	4 (36.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	5 (27.8)
	変形や硬直を伴わない 関節炎	3 (27.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	4 (22.2)
	回盲部潰瘍で代表 される消化器病変	11 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (61.1)
	血管病変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	4 (22.2)
ベーチェット病 の特殊病変 n(%)	腸管型	11 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (61.1)
	神経型(急性型)	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)
	神経型(慢性進行型)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
	血管型	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	4 (22.2)
ベーチェット病 の罹病期間(月)	中央値 [Q1,Q3]	54.0 [12.0,102.0]	52.0 [9.0,131.0]	91.5 [52.0,131.0]	9.0 [9.0,9.0]	148.5 [92.0,215.0]	58.5 [25.0,131.0]
合併症	なし	4 (36.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (22.2)
n(%)	あり	7 (63.6)	3 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	4 (100.0)	14 (77.8)
喫煙歴 n(%)	喫煙者	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	3 (16.7)

腸管型	手術歴	あり	0 (0.0)
	病変分類	回腸、盲腸	11 (100.0)
		結腸、直腸	3 (27.3)
		その他	2 (18.2)

n(%)

血管型	病変分類	動脈病変	1 (25.0)
		動脈瘤	0 (0.0)
		動脈閉塞	1 (25.0)
		その他	0 (0.0)
		静脈病変	3 (75.0)
		下肢深部静脈血栓症	1 (25.0)
		その他	2 (50.0)

n(%)

効果不十分と判断した既存治療薬

<腸管型>免疫調節薬1例、ステロイド10例、アミノサリチル酸類8例、コルヒチン2例、その他(内服)1例

<神経型(急性型)>ステロイド2例;<神経型(慢性進行型)>ステロイド1例

<血管型>免疫調節薬1例、ステロイド3例、抗凝固剤1例、抗血小板剤1例

併用薬(ベーチェット病治療薬)

<腸管型>免疫調節薬1例、ステロイド8例、アミノサリチル酸類8例、NSAIDs4例、コルヒチン4例、その他(内服)6例、その他(外用・その他)4例

<神経型(急性型)>ステロイド2例、その他(内服)1例、その他(外用・その他)1例;<神経型(慢性進行型)>ステロイド1例、その他(内服)1例

<血管型>ステロイド3例、プロスタグランジン製剤1例、抗凝固剤2例、抗血小板剤3例、NSAIDs1例、コルヒチン2例、その他(内服)2例、

その他(点眼)1例

②腸管型ベーチェット病

●著効例の割合

腸管型ベーチェット病では、総合的に著しい改善効果と評価できる内容として、臨床症状が消失し、内視鏡検査で潰瘍の治癒または癒着化が確認された場合（完全寛解）を著効例と定義した。30週後の著効例の割合は54.5% (6/11例) であった。

■著効例（主要有効性評価項目（30週後）とその他の有効性評価項目）

	14週後 ^a	30週後 ^b	54週後 ^a
n	11	11	10
著効例数 (%)	6 (54.5)	6 (54.5)	6 (60.0)

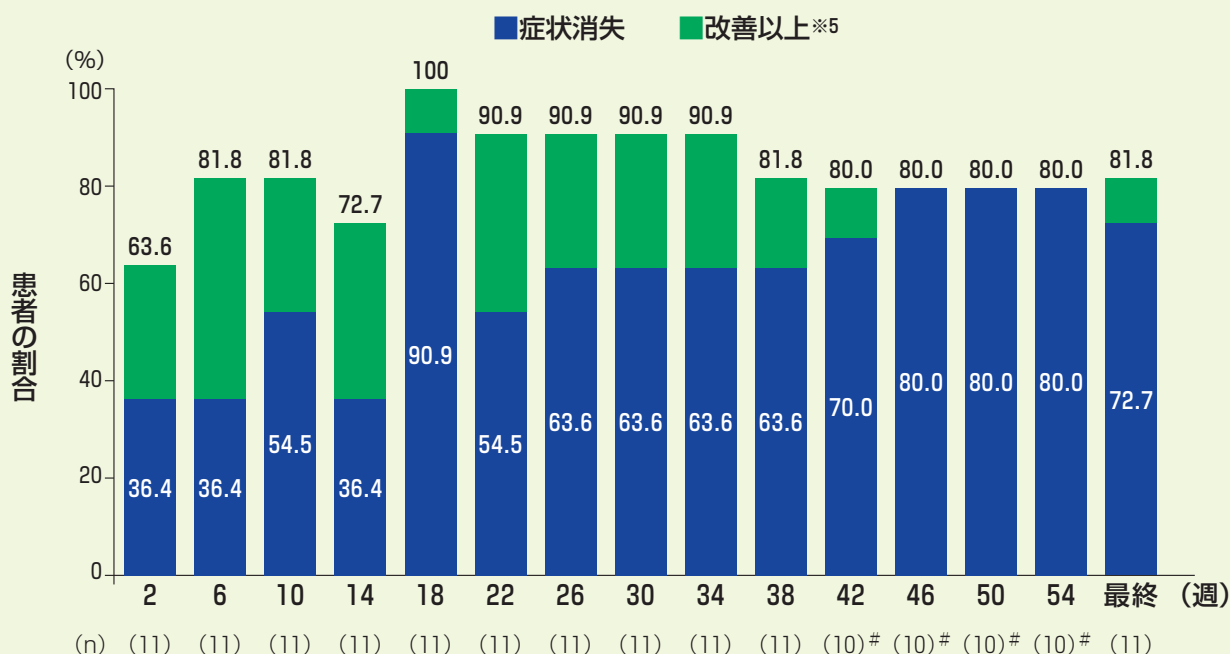
a:OC、b:LOCF

●臨床症状改善率及び消失率

臨床症状が開始日（0週）から改善した患者の割合は、2週後で63.6%（7/11例）であり、14、30、54週後にそれぞれ、72.7%（8/11例）、90.9%（10/11例）、80.0%（8/10例）であり、その他の評価時点の割合は以下の図のとおりであった。

また、臨床症状が消失した患者の割合は、2週後で36.4%（4/11例）であり、14、30、54週後にそれぞれ36.4%（4/11例）、63.6%（7/11例）、80.0%（8/10例）であり、その他の評価時点の割合は以下の図のとおりであった。

■臨床症状改善率及び消失率（その他の有効性評価項目）



1例が原疾患悪化のため投与中止

※5 改善の定義:

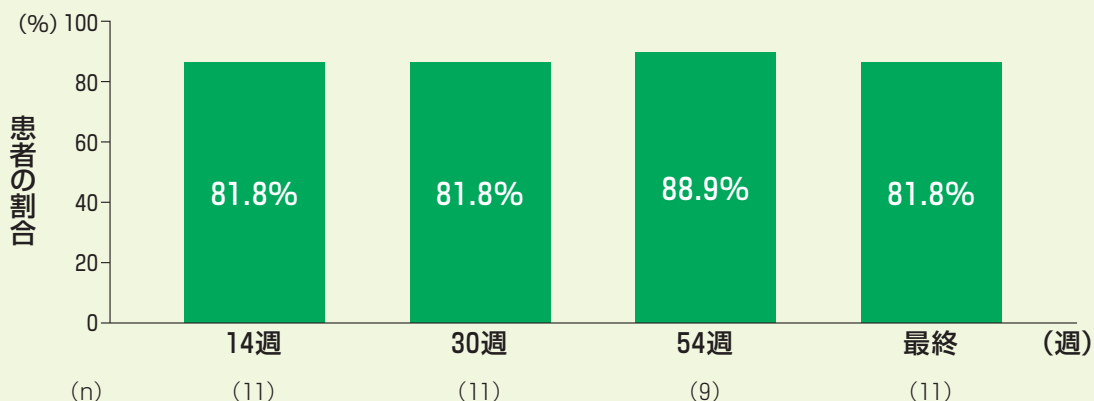
腹痛・下痢・下血等の臨床症状を指標に「症状なし」から「非常に不良」までの5段階にグレード分類し、グレードが1段階以上改善した場合。グラフは投与開始日（0週）から改善した患者の割合を表示。



●画像所見:主病変の潰瘍の治癒・瘢痕化

画像所見(内視鏡検査)では、主病変潰瘍が治癒または瘢痕化した患者の割合は、14週で81.8%(9/11例)であった。30週後は81.8%(9/11例)、54週後は88.9%(8/9例)であった。

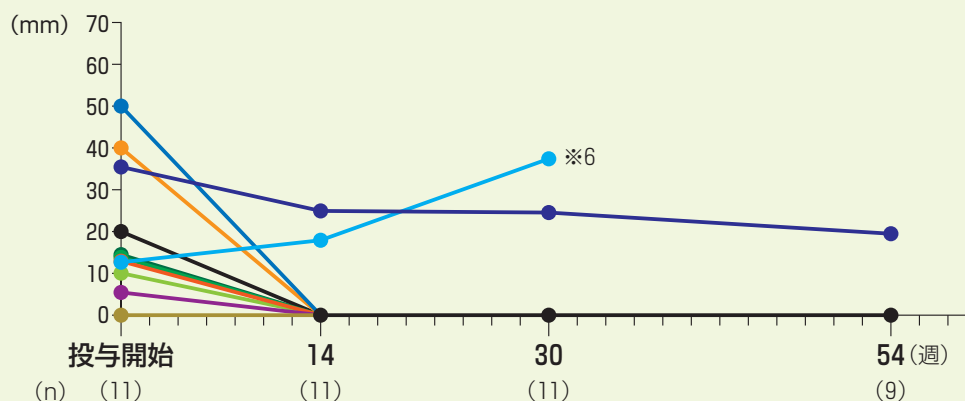
■画像所見:主病変の潰瘍の治癒・瘢痕化(その他の有効性評価項目)



●主病変潰瘍の長径(mm)の推移

画像所見(内視鏡検査)では、主病変潰瘍の長径(中央値)は、開始日(0週)は15.0mmであり、14週には0.0mmであった。

■主病変潰瘍の長径(mm)の推移(その他の有効性評価項目)



●QOL評価(SF-36)

■QOL評価(SF-36)(その他の有効性評価項目)

	開始日(0週)	14週後	30週後	54週後	最終
SF-36(平均値±SD)					
身体的健康度	37.0±16.3	46.6±18.6	42.9±18.1	48.4±12.3	42.6±19.0
精神的健康度	44.4±10.2	47.0±5.1	49.1±8.2	47.8±9.9	50.0±6.6

③神経型ベーチェット病

●著効例の割合

神経型(急性型)ベーチェット病では、臨床症状と頭部MRI画像検査で高信号域の消失に加え、髄液検査マーカー(細胞数及びIL-6濃度)が低下した場合を著効例と定義した。また、神経型(慢性進行型)ベーチェット病では、臨床症状に悪化を認めず、頭部MRI画像検査で脳幹部の更なる萎縮がなく、髄液中のIL-6濃度が低下している場合を著効例と定義した。

■著効例(主要有効性評価項目(30週後)とその他の有効性評価項目)

	14週後 ^a	30週後 ^b	54週後 ^a
n	3	3	2
著効例数	1	1	1

a:OC、b:LOCF

●臨床症状、画像所見、髄液検査、QOL(その他の有効性評価項目)

QOL評価(SF-36)(その他の有効性評価項目)

●患者1〔慢性進行型〕

- ・臨床症状：6週後に臨床症状は消失し、14週後以降は症状なしで推移した。
 - ・髄液中IL-6濃度：14、30、54週後にそれぞれ35.1pg/mL、5.4pg/mL、32.1pg/mLであった。
 - ・頭部MRI検査：54週後まで脳幹面積の縮小を認めなかった。
- これらのことから、患者1は14、30、54週後はいずれも著効例の基準を満たした。

■神経型(慢性進行型)ベーチェット病の臨床試験成績(患者1)

	開始日(0週)	2週後	14週後	30週後	54週後
臨床症状	—	不変	症状なし	症状なし	症状なし
画像所見 (頭部MRI検査)※7	—	—	脳幹面積不変	脳幹面積不変	脳幹面積不変
髄液検査: IL-6濃度[pg/mL]	64.5	430.0	35.1	5.4	32.1
【参考情報】 SF-36					
身体的健康度	49.6	—	35.4	—	50.7
精神的健康度	49.2	—	49.2	—	39.0

※7 中央判定:画像評価委員による評価



●患者2〔急性型〕

- ・臨床症状では、0週にみられた急性症状（発熱、頭痛）が、2週後に消失した。
- ・頭部MRI検査では、2週後に高信号域の縮小が認められた。
- ・髄液検査では、2、14、30、54週後に細胞数はそれぞれ7/ μ L、4/ μ L、1/ μ L、1/ μ L以下、IL-6濃度はそれぞれ、1.8pg/mL、2.2pg/mL、1.4pg/mL、1.5pg/mLであった。

■神経型（急性型）ベーチェット病の臨床試験成績（患者2）

	開始日(0週)	2週後	14週後	30週後	54週後
臨床症状	—	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし
画像所見 (頭部MRI検査)※7	高信号域あり	高信号域縮小	高信号域縮小	高信号域縮小	高信号域縮小
髄液検査:					
細胞数[/ μ L]	37	7	4	1	1以下
IL-6濃度[pg/mL]	145	1.8	2.2	1.4	1.5
発作発現頻度[回]	—	—	—	1(※8)	0(※9)
【参考情報】					
SF-36					
身体的健康度	19.3	—	44.6	57.2	53.8
精神的健康度	30.4	—	51.5	52.7	57.3

(22週後に軽度の急性症状（頭痛）がみられたこと、頭部MRI検査で高信号域が縮小したものの消失には至らなかったことから、本試験の著効例の基準を満たさなかった。)

●患者3〔急性型〕

- ・臨床症状では、急性症状の発現はなく、22週後を除き、評価は症状なしまたは改善であった。
- ・頭部MRI検査では、14週後、中止時に高信号域の縮小が認められた。
- ・22週後の評価後に患者より中止の申し入れがあったため試験中止に至った。

■神経型（急性型）ベーチェット病の臨床試験成績（患者3）

	開始日(0週)	2週後	14週後	30週後	54週後	中止時
臨床症状	—	症状なし	改善	—	—	症状なし
画像所見 (頭部MRI検査)※7	高信号域あり	—	高信号域縮小			高信号域縮小
髄液検査:						
細胞数[/ μ L]	3	—	2			2
IL-6濃度[pg/mL]	2.5	—	23.0			6.5
発作発現頻度[回]	—	—	—			0(※10)
【参考情報】						
SF-36						
身体的健康度	28.1	—	25.0			37.1
精神的健康度	48.5	—	42.1			48.1

(14週後にIL-6濃度が上昇したことから本試験の著効例の基準を満たさなかった。)

※7 中央判定:画像評価委員による評価

※8 開始後(0週)から30週評価時まで ※9 30週評価後から54週評価時まで ※10 開始後(0週)から中止時まで

—:該当なし

④血管型ベーチェット病

●著効例の割合

血管型ベーチェット病では臨床症状と画像所見の悪化を認めず、炎症が低下し、維持できた場合を著効例と定義した。著効例の割合は、14、30、54週後のいずれにおいてもすべての患者が著効例であった。

■著効例(主要有効性評価項目(30週後)とその他の有効性評価項目)

	14週後 ^a	30週後 ^b	54週後 ^a
n	4	4	4
著効例数	4	4	4

a:OC、b:LOCF

●臨床症状・画像所見

臨床症状と画像所見では全4例が投与54週後まで悪化することがなかった。

■臨床症状(その他の有効性評価項目)

	2週後	6週後	10週後	14週後	18週後	22週後	26週後	30週後	34週後	38週後	42週後	46週後	50週後	54週後	最終
症状なし(n)	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
改善(n)	2	2	2	2	4	3	3	4	3	4	4	4	4	4	4
不変(n)	1	1	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
悪化(n)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

■画像所見^{※11}(その他の有効性評価項目)

	14週後	30週後	54週後	最終
改善(n)	3	3	3	3
不変(n)	1	1	1	1
悪化(n)	0	0	0	0

・画像所見では全4例が投与54週後まで悪化は認められなかった。

・深部静脈血栓症の1例においては、投与開始日(0週)に認められた血栓が、投与14週後には縮小、投与30、54週後は消失と判定された^{※11}。

・静脈炎の2例において、1例では投与14週後から炎症程度の減弱が見られ、投与30、54週後には更に弱くなったと判定された。もう1例では、投与14、30、54週後の画像所見に変化は見られなかったが、治験中の悪化は認められなかった^{※11}。

・動脈閉塞の1例においては、投与14週後に動脈内腔の開通がわずかに認められ、投与30、54週後は更に開通していると判定された^{※11}。

※11 中央判定:画像評価委員による評価



●炎症マーカー

炎症マーカーについては、2、14、30、54週後にCRPはそれぞれ0.25mg/dL、0.15mg/dL、0.10mg/dL、0.15mg/dL、ESRはそれぞれ11.0mm/hr、8.5mm/hr、4.5mm/hr、6.5mm/hrであり、その他の投与週では以下の表のとおりであった。

■炎症マーカー(その他の有効性評価項目)

(n=4)

	開始日 (0週)	2週後	6週後	10週後	14週後	18週後	22週後	26週後	30週後	34週後	38週後	42週後	46週後	50週後	54週後	最終※12
CRP (中央値) [mg/dL]	0.90	0.25	0.20	0.10	0.15	0.15	0.10	0.10	0.10	0.10	0.15	0.10	0.15	0.05	0.15	0.15
ESR (中央値) [mm/hr]	31.0	11.0	8.0	7.0	8.5	6.5	5.5	7.5	4.5	6.5	9.0	9.5	8.5	8.0	6.5	6.5

※12 5mg/kg継続例の最終時点、10mg/kg増量例の5mg/kg投与の最終時点、中止例の5mg/kg投与の最終時点

●静脈血栓の発現頻度

4名いずれも試験中に静脈血栓の発現は認められなかった。

■静脈血栓の発現頻度(その他の有効性評価項目)

	発現頻度 (回)
開始後(0週)から30週評価時まで	0
30週評価後から54週評価時まで	0

●QOL評価(SF-36)

■QOL評価(SF-36)(その他の有効性評価項目)

	開始日(0週)	14週後	30週後	54週後	最終
SF-36(平均値±SD)					
身体的健康度	35.3±17.4	47.6±9.2	45.1±11.7	47.0±10.3	47.0±10.3
精神的健康度	51.4±14.5	50.5±8.1	54.4±12.4	53.1±15.8	53.1±15.8

⑤安全性

有害事象発現率は、94.4%(17/18例)であった。主な有害事象は「二本鎖DNA抗体陽性」44.4%(8/18例)、「上気道感染」27.8%(5/18例)、「鼻咽頭炎」22.2%(4/18例)であった。

重篤な有害事象の発現例数は「白内障」、「ベーチェット症候群」の各1/18例であった。

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

死亡例は認められなかった。

7. 強直性脊椎炎に対する臨床成績

国内第Ⅲ相臨床試験(非盲検非対照試験)⁶¹⁾

61) 田辺ファーマ社内資料: 強直性脊椎炎における国内第Ⅲ相臨床試験(承認時評価資料)

目的: 強直性脊椎炎患者を対象に、レミケードの有効性、安全性及び薬物動態を検討した。

試験デザイン: 非盲検非対照試験

施設: 国内10施設

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^{※1}のVAS ≥ 4 cmを示す患者33例(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:33例。)

※1 BASDAIスコアの「頸部、背部から腰部または殿部の疼痛の程度」

投与方法: レミケード5mg/kgを0、2、6週、以降6週間隔で42週まで点滴静注した。

有効性評価期間: 50週

有効性評価項目^{※2}: [主要評価項目] ASAS基準20%以上改善率(24週)

[副次的評価項目] 0、2、6、12、18、24、30、36、42、48、50週におけるASAS基準20%以上改善率(24週以外)、BASDAIスコア20%、50%、70%以上改善率、CRP、BASFIスコア、0、12、24、48週におけるBASMIスコアなど

※2 ASAS基準につきましては90頁、BASDAIスコア、BASFIスコア、BASMIスコアにつきましては98頁をご覧ください。

解析計画: 主要評価項目とAS major clinical response達成率においては、Cochran-Mantel-Haensel χ^2 検定(両側)を行った。副次評価項目においては、絶対変数には χ^2 検定(両側)を用い、連続変数にはvan der Waerden normal scoreによる分散分析(両側)を用いて比較した。いずれの検定も有意水準を0.05とした。

■投与スケジュール



①患者背景

		レミケード5mg/kg投与群
性別(男性/女性)		30例(90.9%) / 3例(9.1%)
年齢(歳)		36.0(17.3-73.0) ^{※3}
罹病期間(年)		10.0(0.4-27.7) ^{※3}
HLA-B27陽性		24例(72.7%)
BASDAIスコア(0-10)		6.7(3.7-9.8) ^{※3}
BASFIスコア(0-10)		4.2(1.0-8.3) ^{※3}
BASMIスコア(0-10)		3.0(0-7.0) ^{※3}
患者による全般評価(VAS)		7.0(4.0-10.0) ^{※3}
CRP(mg/dL)		1.7(0.1-8.8) ^{※3}
SF-36スコア	身体的要素	28.6(4.0-60.6) ^{※3}
	精神的要素	43.9(22.5-58.8) ^{※3}
併用薬	NSAIDs(経口剤、坐剤)	32例(97.0%)
	サラゾスルファピリジン	11例(33.3%)
	メトレキサート	13例(39.4%)

※3 中央値(範囲)

本剤の強直性脊椎炎に対する承認された効能又は効果、用法及び用量は、次のとおりです。

既存治療で効果不十分な下記疾患

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。



②症状軽減効果

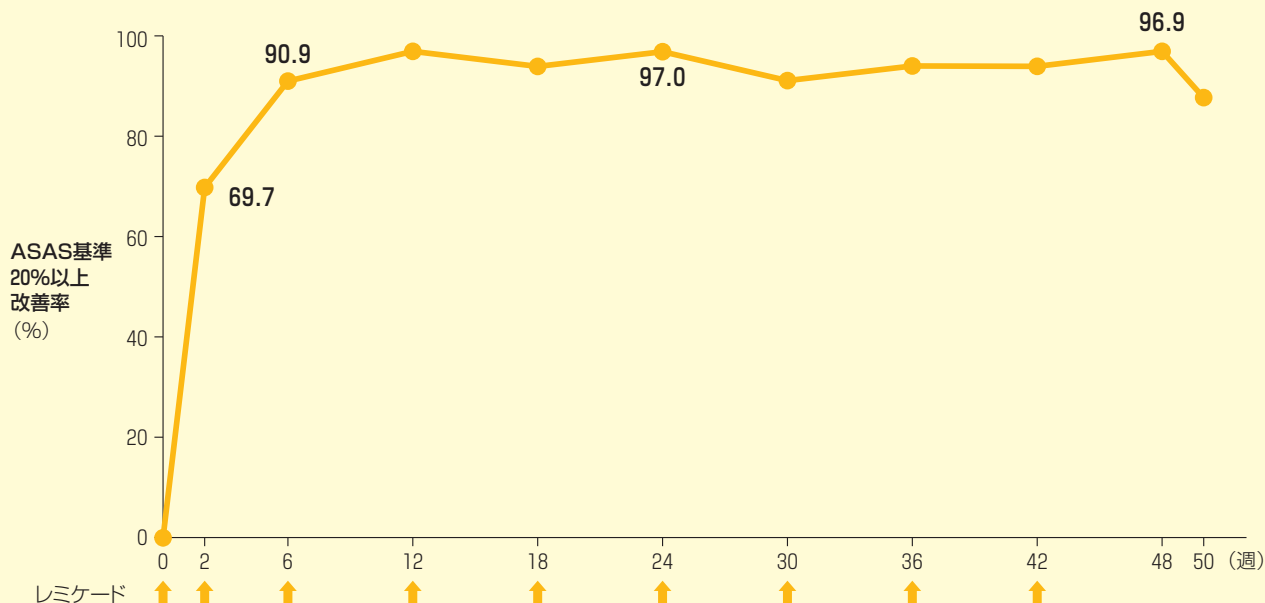
●ASAS基準20%以上改善率

主要評価項目である24週のASAS基準20%以上改善率は97.0%であった。

副次的評価項目である2、6、48週のASAS基準20%以上改善率は、それぞれ69.7%、90.9%、96.9%であった。

■ASAS基準20%以上改善率(主要評価項目:24週、副次的評価項目)

(n=32~33)



臨床成績

—参考— 〈評価方法の解説〉

●ASAS 基準20%以上・40%以上改善⁶²⁾

Assessment of SpondyloArthritis international Society(旧 ASsessment of Ankylosing Spondylitis Working Group)により作成された強直性脊椎炎に対する治療効果の評価法で、下記の4項目から構成される。

構成項目	評価
①患者による全般評価	10cmのVASによる評価
②脊椎痛	BASDAIスコアの「頸部、背部から腰部または殿部の疼痛の程度」を使用
③身体機能	BASFIスコアを使用
④炎症	BASDAIスコアの「朝のこわばりの程度」と「朝のこわばりの持続時間」の平均値

ASAS基準20%以上改善:以下の2つを同時に満たす

- ・4項目中3項目において20%以上かつVASで1cm以上の改善が認められる。
- ・残り1項目でも20%以上かつVASで1cm以上の悪化が認められない。

ASAS基準40%以上改善:以下の2つを同時に満たす

- ・4項目中3項目において40%以上かつVASで2cm以上の改善が認められる。
- ・残り1項目でも悪化が認められない。

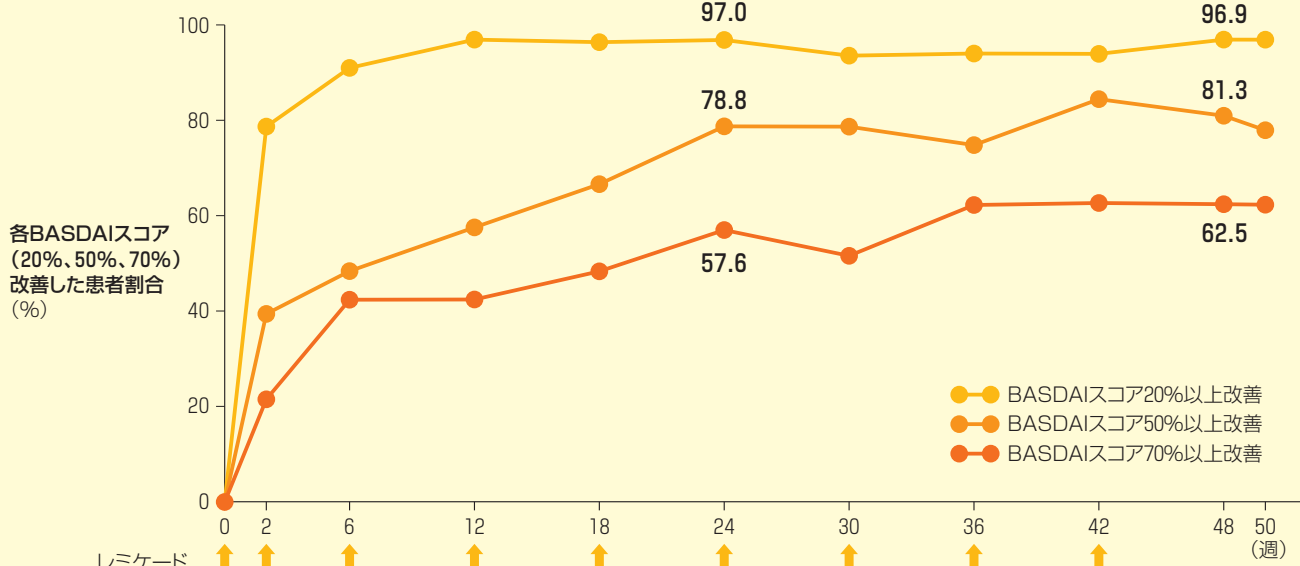
③疾患活動性抑制効果

●BASDAIスコア改善率

24週のBASDAIスコア20%以上、50%以上、70%以上改善率は、それぞれ97.0%、78.8%、57.6%であった。また、48週のBASDAIスコア20%以上、50%以上、70%以上改善率は、それぞれ96.9%、81.3%、62.5%であった。

■BASDAIスコア改善率(副次的評価項目)

(n=32~33)



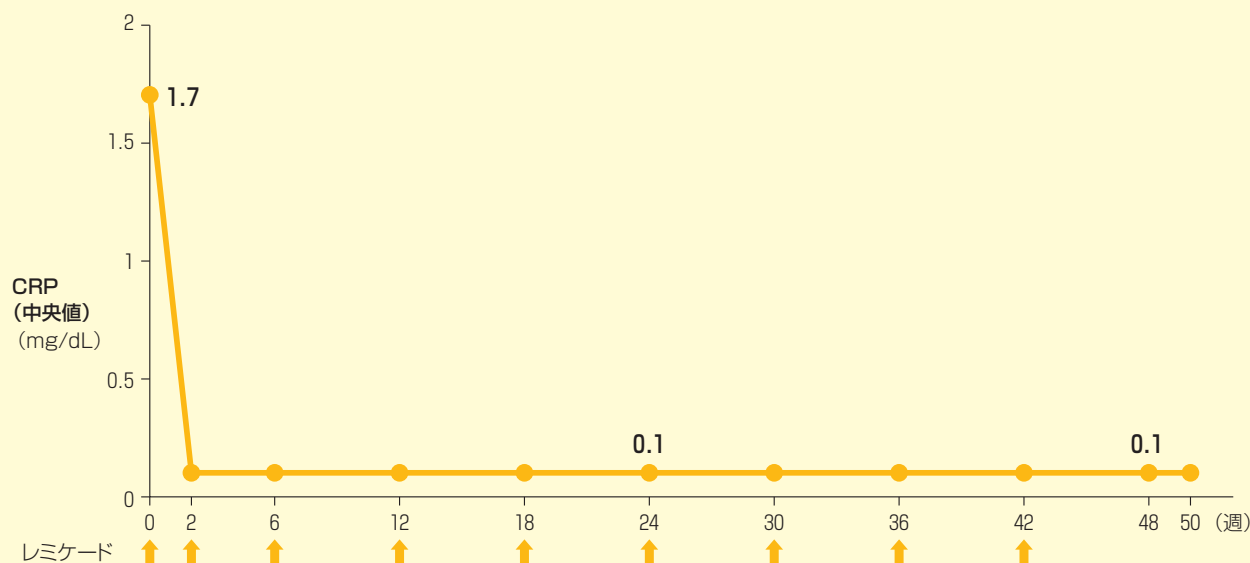
BASDAIスコアにつきましては98頁をご覧ください。

●CRP

CRPは以下のような推移を示した。

■CRP(副次的評価項目)

(n=32~33)



強直性脊椎炎に対する臨床成績(海外データ)

海外第Ⅲ相臨床試験[ASSERT試験※¹(二重盲検比較試験)]^{63~65)}

※¹ Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy

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

64) Braun, J. et al.: Arthritis Rheum. 2006;54(5):1646-1652

(本試験の著者はセントコア社(現:ヤンセンバイオテック社)より資金提供を受けています。)

65) 田辺ファーマ社内資料:強直性脊椎炎における海外第Ⅲ相臨床試験(承認時評価資料)

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した。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、薬物動態を評価した。

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

施設:海外33施設

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※²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。)

※² BASDAIスコアの「頸部、背部から腰部または殿部の疼痛の程度」

投与方法: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。

有効性評価期間:24週間

有効性評価項目※³:〔主要評価項目〕ASAS基準20%以上改善率(24週)(検証的解析項目)

〔副次的評価項目〕0、2、6、12、18週におけるASAS基準20%(24週以外)および40%以上改善率、24週におけるBASDAIスコア20%、50%、70%以上改善率、0、2、6、12、18、24週におけるCRP変化率の推移、0、24週におけるBASMIスコアの変化、胸郭拡張の変化率、0、24週におけるBASFIスコアの変化、スクリーニング前および24週におけるMRI activityスコア変化など

※³ ASAS基準につきましては90頁、BASDAIスコア、BASFIスコア、BASMIスコアにつきましては98頁をご覧ください。

解析計画:主要評価項目においては、Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定(両側)を行った。

副次的評価項目においては、絶対変数には χ^2 検定(両側)を用い、連続変数にはvan der Waerden normal scoreによる分散分析(両側)を用いて比較した。いずれの検定も有意水準を0.05とした。24週におけるBASMIスコア1ポイント以上改善した患者比率およびBASFIスコア2ポイント以上改善した患者比率を比較した。

①患者背景

		プラセボ投与群(n=78)	レミケード5mg/kg投与群(n=201)
性別(男性/女性)		68例(87.2%) / 10例(12.8%)	157例(78.1%) / 44例(21.9%)
年齢(歳)		41.0(34.0-47.0) ※ ⁶	40.0(32.0-47.0) ※ ⁶
罹病期間(年) (範囲) ※ ⁴		13.2(3.7-17.9)	7.7(3.3-14.9)
既往歴	ぶどう膜炎	25例(32.1%)	72例(35.8%)
	乾癬	5例(6.4%)	16例(8.0%)
	炎症性腸疾患	6例(7.7%)	13例(6.5%)
HLA-B27陽性		69例(88.5%)	173例(86.5%) ※ ⁵
BASDAIスコア(0-10)		6.5(5.2-7.1) ※ ⁶	6.6(5.3-7.6) ※ ⁶
BASFIスコア(0-10)		6.0(4.1-7.2) ※ ⁶	5.7(4.5-7.1) ※ ⁶
BASMIスコア(0-10)		4.0(2.0-6.0) ※ ⁶	4.0(2.0-5.0) ※ ⁶
胸郭拡張(cm)		3.0(2.0-4.0) ※ ⁶	3.0(2.0-4.0) ※ ⁶
付着部炎数(0-90)		8.0(2.0-16.0) ※ ⁶	8.0(3.0-15.0) ※ ⁶
腫脹関節数(0-44)		0.0(0.0-1.0) ※ ⁶	0.0(0.0-1.0) ※ ⁶
患者による全般評価(0-10)		6.7(5.8-7.7) ※ ⁶	6.9(5.7-8.0) ※ ⁶
CRP(mg/dL)		1.7(0.7-3.3) ※ ⁶	1.5(0.7-3.2) ※ ⁶
CRPが正常上限値を超えた回数 ≥ 4 回		40例(51.3%)	106例(52.7%)
SF-36スコア	身体的要素	30.1(24.9-36.2) ※ ⁶	28.8(23.8-33.7) ※ ⁶
	精神的要素	45.0(33.7-55.5) ※ ⁶	47.6(37.6-54.9) ※ ⁶

※⁴ 平均値はプラセボ投与群11.9年、レミケード投与群10.1年であった。

※⁵ 評価例数200例

※⁶ 中央値(四分位範囲)

本剤の強直性脊椎炎に対する承認された効能又は効果、用法及び用量は、次のとおりです。

既存治療で効果不十分な下記疾患

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。



②症状軽減効果

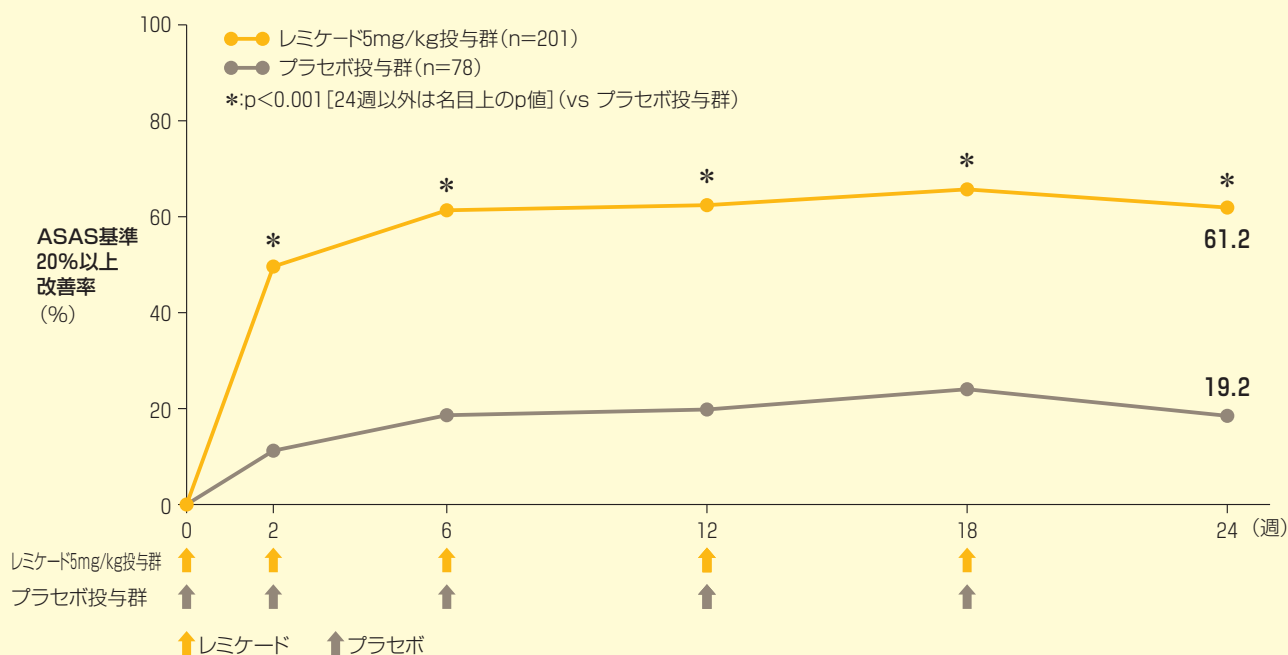
●ASAS基準20%以上改善率(主要評価項目:24週・検証的解析項目、副次的評価項目)・

40%以上改善率(副次的評価項目)

主要評価項目である24週のASAS基準20%以上改善率(ASAS基準20%以上改善を達成した症例の割合)はレミケード5mg/kg投与群61.2%、プラセボ投与群19.2%であり、プラセボ投与群に対し、レミケード5mg/kg投与群の優越性が検証された。

副次的評価項目であるASAS基準40%以上改善率もプラセボ投与群に比較し、レミケード5mg/kg投与群で有意に高かった。

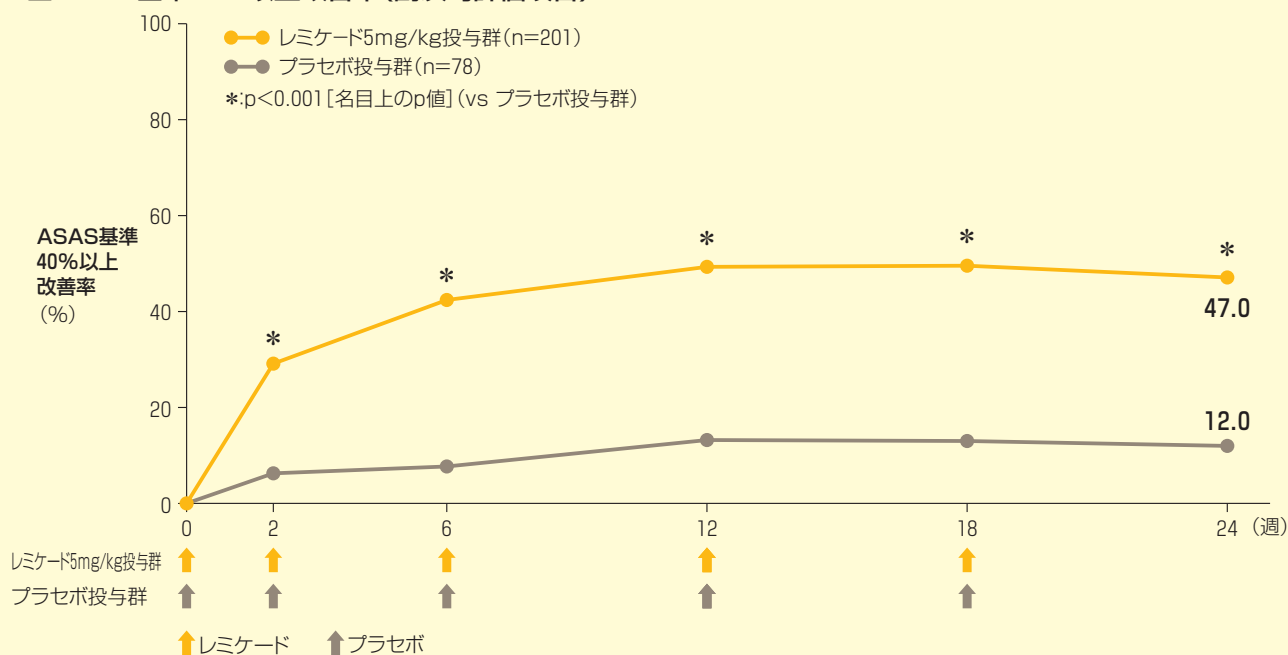
■ASAS基準20%以上改善率(主要評価項目:24週・検証的解析項目、副次的評価項目)



ASAS基準20%以上改善率につきましては90頁をご覧ください。

*Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定

■ASAS基準40%以上改善率(副次的評価項目)



ASAS基準40%以上改善率につきましては90頁をご覧ください。

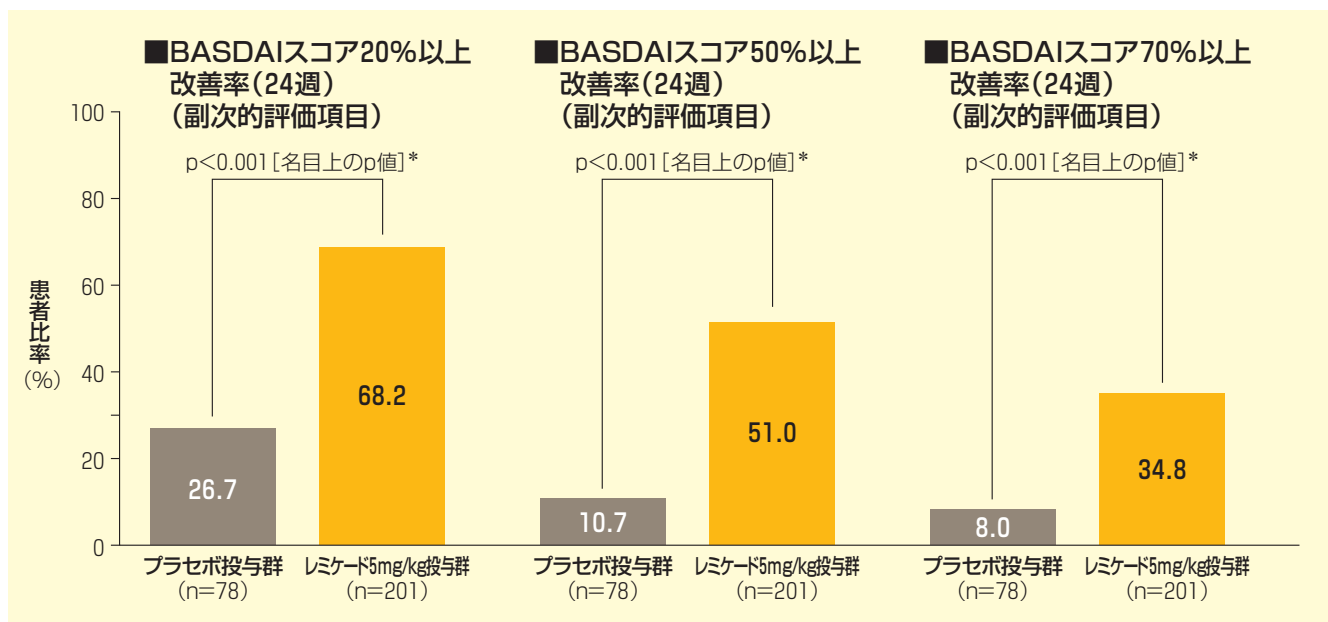
*Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定

③疾患活動性抑制効果

●BASDAIスコア改善率の変化

24週のBASDAIスコア20%以上改善率は、レミケード5mg/kg投与群68.2%、プラセボ投与群26.7%であり、レミケード5mg/kg投与群で有意に高かった。

また、BASDAIスコア50%以上改善率もプラセボ投与群に比較し、レミケード5mg/kg投与群で有意に高かった。

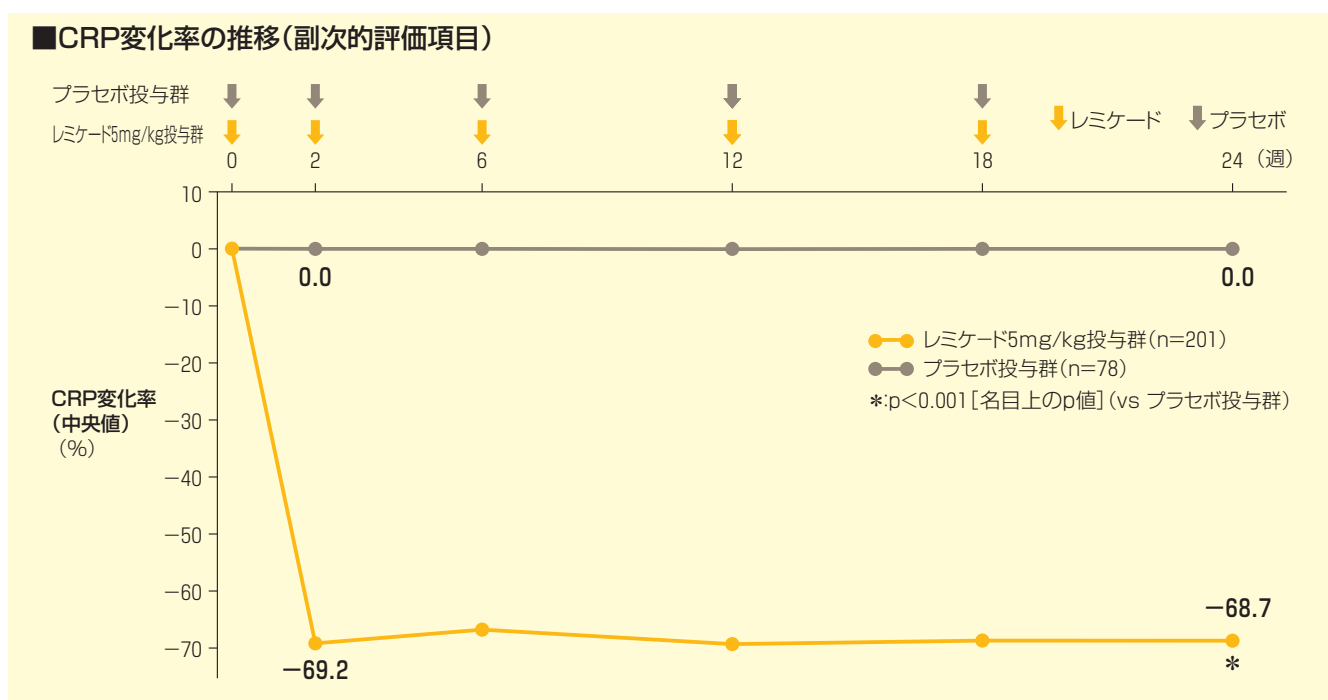


BASDAIスコアにつきましては98頁をご覧ください。

* χ^2 検定

●CRP変化率の推移

プラセボ投与群ではCRPの変化はみられなかったが、レミケード5mg/kg投与群では以下のような推移を示し、24週においてはプラセボ投与群との間に有意差が認められた。



* χ^2 検定



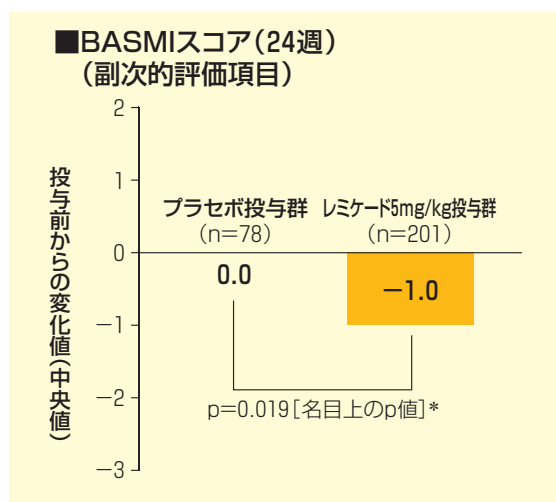
④可動域改善効果

●BASMIスコアの変化

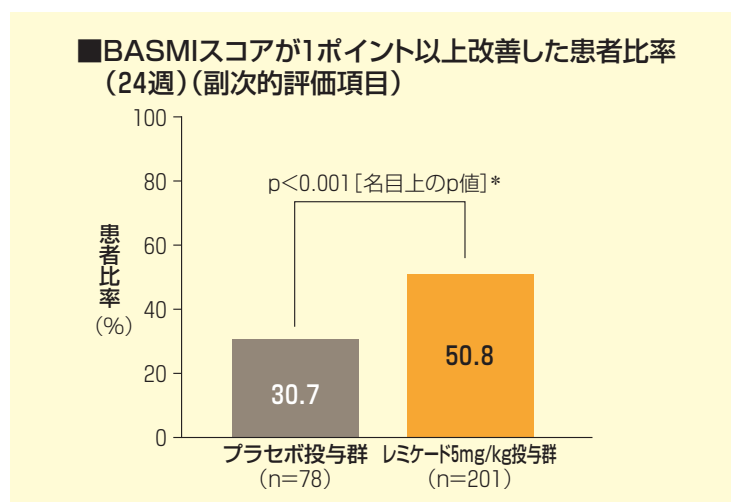
投与前と24週のBASMIスコアは、プラセボ投与群では変化が認められなかったが、レミケード5mg/kg投与群では1ポイント(中央値)の有意な改善が認められた。

また、スコアが1ポイント以上改善した患者比率もプラセボ投与群に比較し、レミケード5mg/kg投与群で有意に高かった。

さらに、BASMIスコアの構成項目ごとにスコアの変化をみたところ、5項目中4項目でプラセボ投与群に比較し、レミケード5mg/kg投与群で有意な改善が認められた。



*van der Waerden normal scoreによる分散分析



* χ^2 検定

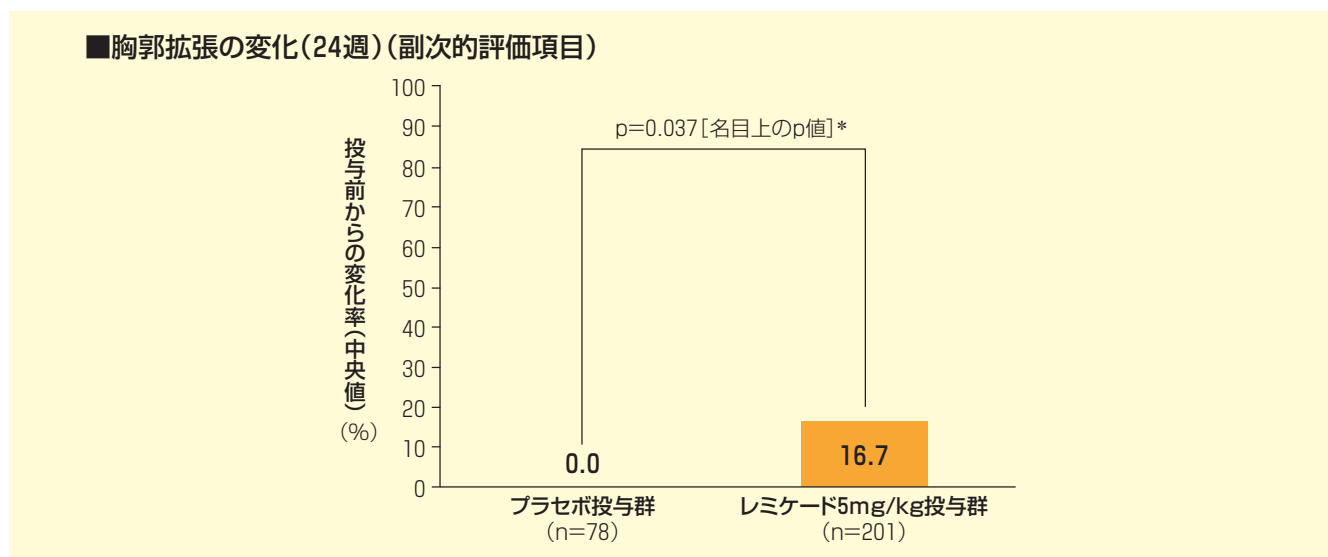
構成項目	投与前からの変化値(中央値)		
	プラセボ投与群(n=78)	レミケード5mg/kg投与群(n=201)	名目上のp値*
壁から耳珠までの距離(cm)	0	-0.5	0.013
前屈方向の腰椎可動域制限(cm)	0.4	0.5	0.749
頸部回旋(度)	0	5.0	<0.001
側屈方向の腰椎可動域制限(cm)	0.3	2.0	0.011
内果間距離(cm)	0	3.5	0.045

BASMIスコアにつきましては98頁をご覧ください。

*van der Waerden normal scoreによる分散分析

●胸郭拡張^{※7}の変化

投与前と24週の胸郭拡張は、プラセボ投与群では変化が認められなかったが、レミケード5mg/kg投与群では16.7%の有意な拡張が認められた。



*van der Waerden normal scoreによる分散分析

※7 胸郭拡張:最大呼気時と最大吸気時の胸囲の差

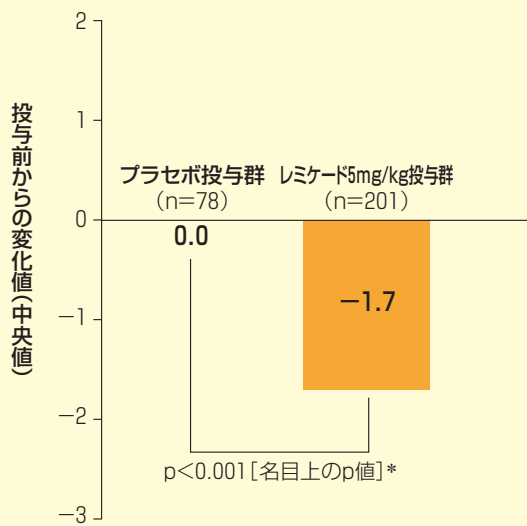
⑤身体機能改善効果

●BASFIスコアの変化

投与前と24週のBASFIスコアは、プラセボ投与群では変化が認められなかったが、レミケード5mg/kg投与群では1.7ポイント(中央値)の有意な改善が認められた。

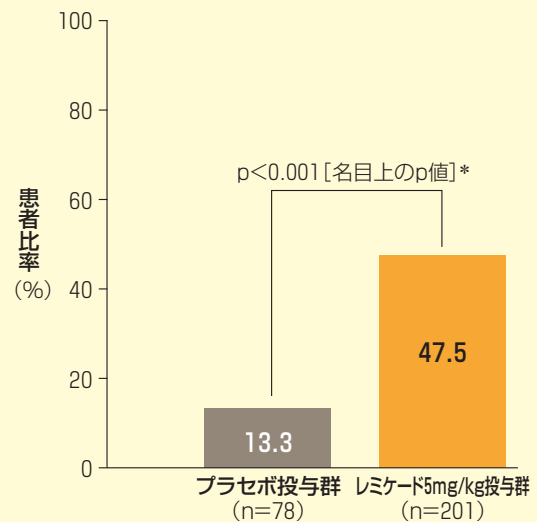
また、臨床的に意味のあるBASFIスコアの低下は0.7~1.5ポイント以上とされているが、2ポイント以上改善した患者はプラセボ投与群13.3%に対し、レミケード5mg/kg投与群は47.5%と有意に高かった。

■BASFIスコア(24週)
(副次的評価項目)



*van der Waerden normal scoreによる分散分析

■BASFIスコアが2ポイント以上改善した患者比率
(24週)(副次的評価項目)



BASFIスコアにつきましては98頁をご覧ください。

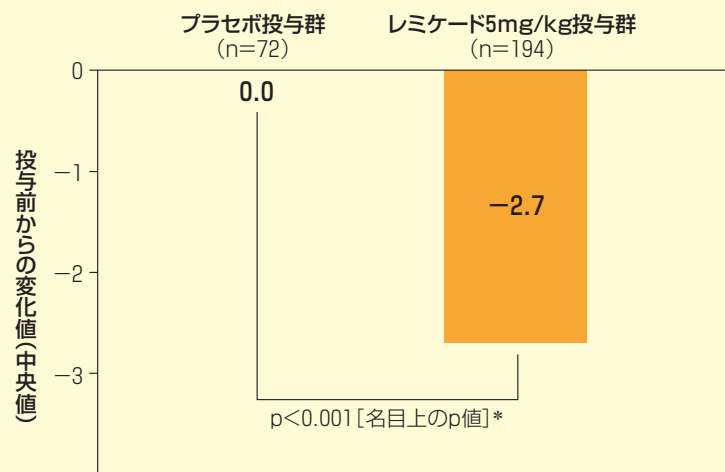
* χ^2 検定

⑥椎体間関節の浮腫、びらの改善効果

●MRI activityスコアの変化

投与前と24週のMRI activityスコアは、プラセボ投与群では変化が認められなかったが、レミケード5mg/kg投与群では2.7ポイント(中央値)の有意な改善が認められた。

■MRI activityスコア(24週)(副次的評価項目)



*van der Waerden normal scoreによる分散分析



⑦安全性

24週までのレミケード5mg/kg投与群及びプラセボ投与群の有害事象発現率は、それぞれ82.2% (166/202例)、72.0% (54/75例)であった。主な有害事象は、レミケード5mg/kg投与群で、「上気道感染」13.9% (28/202例)、「咽頭炎」10.4% (21/202例)、「血清GPT増加」9.4% (19/202例)、プラセボ投与群で、「上気道感染」14.7% (11/75例)、「悪心」10.7% (8/75例)、「頭痛」8.0% (6/75例)であった。

24週までのレミケード5mg/kg投与群及びプラセボ投与群の重篤な有害事象の発現例数は、それぞれ7/202例、2/75例であった。

24週までに投与中止、死亡例は認められなかった。

■重篤な有害事象発現例数

症状	レミケード5mg/kg投与群 例数	プラセボ投与群 例数
中枢・末梢神経系障害	3	1
浮動性めまい	1	0
不全片麻痺	1	0
神経腫	1	0
脊髄炎	0	1
筋・骨格系障害	2	1
関節炎	1	0
背部痛	1	0
関節痛	0	1

症状	レミケード5mg/kg投与群 例数	プラセボ投与群 例数
一般的全身障害	1	1
尿管ヘルニア	1	0
疼痛	0	1
消化管障害	1	0
腹痛	1	0
肝臓・胆管系障害	1	0
胆嚢炎	1	0
抵抗機構障害	1	0
発熱	1	0

症状	レミケード5mg/kg投与群 例数	プラセボ投与群 例数
呼吸器系障害	1	0
肺炎	1	0
白血球・網内系障害	1	0
白血球増加症	1	0

—参考— 〈評価方法の解説〉

●MRI activity スコア⁶⁶⁾

第2頸椎から第1仙骨まで(以下、脊椎ユニット)のMRI画像(Gd増強T1強調画像、STIR画像)から、23カ所の椎体間関節について浮腫、びらの状態を下記の7段階でスコア化し、合計する(0～138ポイント)。

0:浮腫、びらなし	1:脊椎ユニットの25%以下に軽度の浮腫を認める
2:脊椎ユニットの20～50%に中等度の浮腫を認める	3:脊椎ユニットの50%超に高度の浮腫を認める
4:脊椎ユニットの25%以下に浮腫と軽度のびらを認める	5:脊椎ユニットの20～50%に浮腫と中等度のびらを認める
6:脊椎ユニットの50%超に浮腫と高度のびらを認める	

●BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) スコア⁶⁷⁾

疲労感や疼痛、朝のこわばりなど5つの症状(質問項目としては6つ)について、10cmのVASを用いて患者が自己評価を行い、その結果を計算式にあてはめてスコア化する。

①疲労感の程度	②頸部、背部から腰部または殿部の疼痛
③②以外の関節の疼痛、腫脹	④圧痛の程度
⑤朝のこわばりの程度	⑥朝のこわばりの持続時間 ^{※8}

$BASDAI = 0.2 \times [① + ② + ③ + ④ + 0.5(⑤ + ⑥)]$

※8 ⑥のVASは0cmを0分、10cmを2時間以上とする

●BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) スコア⁶⁸⁾

壁から耳珠までの距離、前屈方向の腰椎可動域制限、頸部回旋、側屈方向の腰椎可動域制限、内果間距離の5つを測定、各々を0～2の3段階で評価し、その合計点を算出する。

測定項目	スコア		
	0	1	2
壁から耳珠までの距離	<15cm	15～30cm	>30cm
前屈方向の腰椎可動域制限	>4cm	2～4cm	<2cm
頸部回旋 ^{※9}	>70°	20～70°	<20°
側屈方向の腰椎可動域制限 ^{※9}	>10cm	5～10cm	<5cm
内果間距離	>100cm	70～100cm	<70cm

※9 左右の平均値

●BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) スコア⁶⁹⁾

日常生活での動作、活動(10項目)について、どの程度できるかを患者が10cmのVASを用いて自己評価し、その平均点を算出する。

- ①他人の介助や補助器具なしでソックスやストッキングをはく
- ②何かにつかまったり、補助器具なしで腰をかかめて床から物を拾う
- ③他人の介助や補助器具なしで棚(自分の頭より上の棚)まで手が届く
- ④手で支えたり、他人の介助なしで肘掛けのない椅子から立ち上がる
- ⑤他人の介助なしで床に仰向けの状態から起き上がる
- ⑥つらさや苦痛を感じることをなしに10分間自力で立つ
- ⑦手すりや歩行補助器具を使わないで階段を12～15段、交互の足で1段ずつ上る
- ⑧体をひねらずに首だけを回して肩越しに後ろの方向を見る
- ⑨体を動かす活動(治療を目的とした体操、軽いスポーツ、庭仕事等)をする
- ⑩家または職場で1日を通して通常に活動する

8. 川崎病の急性期に対する臨床成績⁷⁰⁾

国内第Ⅲ相臨床試験

70) 田辺ファーマ社内資料:川崎病の急性期における国内第Ⅲ相臨床試験(承認時評価資料)

目的: 初回静注用免疫グロブリン(IVIG)療法不応の川崎病患者を対象に、レミケードの有効性及び安全性について、IVIGを対照として比較検討した。併せて、レミケードの薬物動態についても検討した。

試験デザイン: 多施設共同無作為化非盲検実薬対照並行群間試験

施設: 国内30施設

対象: 初回IVIG療法不応^{※1)}の川崎病患者31例(有効性評価対象例数及び安全性評価対象例数:レミケード投与群16例、IVIG投与群15例。薬物動態解析例数:16例。)

※1:初回IVIG療法(2g/kg単回投与)の投与終了後24~36時間以内に腋窩温38.0℃以上の発熱が4時間以上持続し、かつ白血球数、好中球数またはCRPのいずれかが投与前よりも投与終了後24~36時間以内に上昇方向に悪化した患者

投与方法: 初回IVIG療法不応例16例にレミケードを、15例にIVIGを投与し、有効性を評価した。

レミケード投与群は5mg/kgを2時間以上かけて緩徐に点滴静注した。投与量は、体重が25kg未満の場合は約50mL、25kg以上の場合は約100mLとした。

IVIG投与群は2g(40mL)/kgを20時間以上かけて緩徐に点滴静注した。

有効性評価期間: 投与開始から56日間

有効性評価項目: [主要評価項目]投与開始48時間以内の解熱^{※2)}率

※2:体温が37.5℃未満の状態が48時間以上持続した場合を解熱と定義し、最初に37.5℃未満に低下した時点を解熱時点とした

[副次的評価項目]有熱期間(投与開始時から90時間後まで)、冠動脈病変の発現率(投与開始21日後)、急性期主要症状^{※3)}の有無(投与開始前、投与開始1日後、3日後、7日後、14日後、21日後)、白血球数・好中球数・血小板数・アルブミン・CRP(投与開始前、投与開始1日後、3日後、7日後、14日後、21日後、28日後、42日後、56日後)など

※3:「腋窩温37.5℃以上の発熱」、「両側眼球結膜の充血」、「口唇又は口腔所見」、「不定形発疹」、「四肢末端の変化」及び「非化膿性頸部リンパ節腫脹」

解析計画: 主要評価項目においては主効果、性別を共変量とした一般化線形モデルを使用したLSmeanに基づく治療薬投与開始48時間以内の解熱率の点推定値を尤度比検定により群間比較した。

①患者背景

		レミケード投与群	IVIG投与群
投与された患者数		16	15
性別	男	10 (62.5)	11 (73.3)
	女	6 (37.5)	4 (26.7)
登録時の年齢(歳)	1歳以上2歳未満	2 (12.5)	2 (13.3)
	2歳以上10歳以下	14 (87.5)	13 (86.7)
	Mean±SD	2.9±1.4	2.5±0.8
	Min~Max	1~6	1~4
身長(cm)	Mean±SD	95.8±12.8	93.0±6.6
	Min~Max	75~124	79~105
体重(kg)	Mean±SD	14.40±3.56	13.23±1.59
	Min~Max	8.7~20.5	10.0~16.0
投与開始時の川崎病の病日(日)	Mean±SD	6.8±0.9	6.9±0.8
	Min~Max	5~8	5~8
投与前(0日)の体温(℃)	Mean±SD	39.13±1.11	39.10±0.89
	Min~Max	37.4~40.5	37.7~40.7

():%

本剤の川崎病の急性期に対する承認された効能又は効果、用法及び用量は、次のとおりです。

既存治療で効果不十分な下記疾患

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。

本剤の川崎病の急性期に対する承認された効能又は効果に関連する注意事項等情報は、次のとおりです。

＜川崎病の急性期＞

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。

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.7小児等

＜川崎病の急性期＞

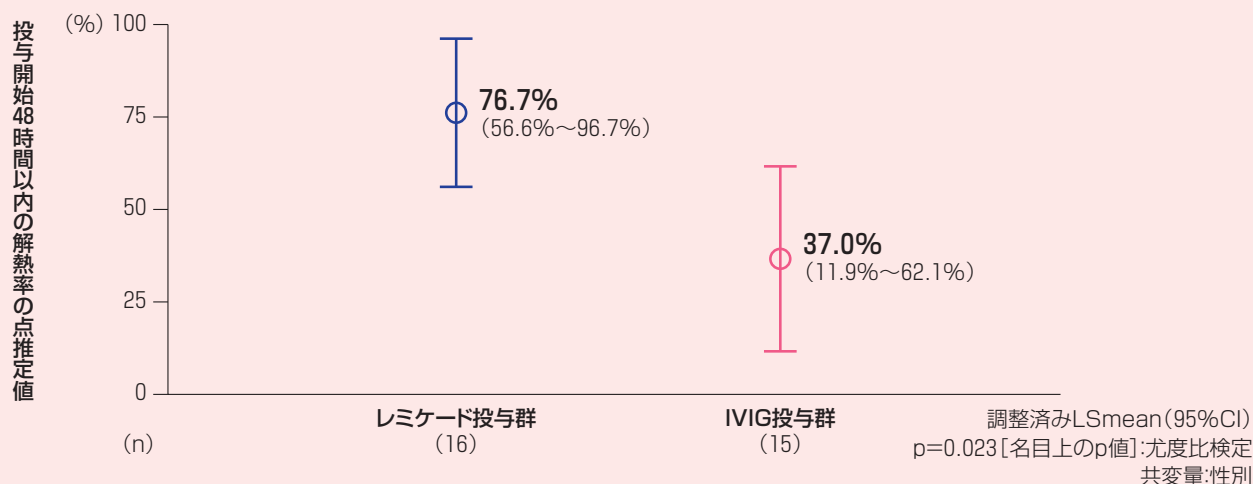
9.7.2 1歳未満の乳児を対象とした国内臨床試験は実施していないため、これらの患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与し、副作用の発現に十分注意すること。



②投与開始48時間以内の解熱率

投与開始48時間以内の解熱率の点推定値は、レミケード投与群76.7%、IVIg投与群37.0%であり、レミケード投与群はIVIg投与群より治験薬投与開始48時間以内の解熱率が高かった。

■投与開始48時間以内の解熱率の点推定値(FAS:Full Analysis Set) (主要評価項目)

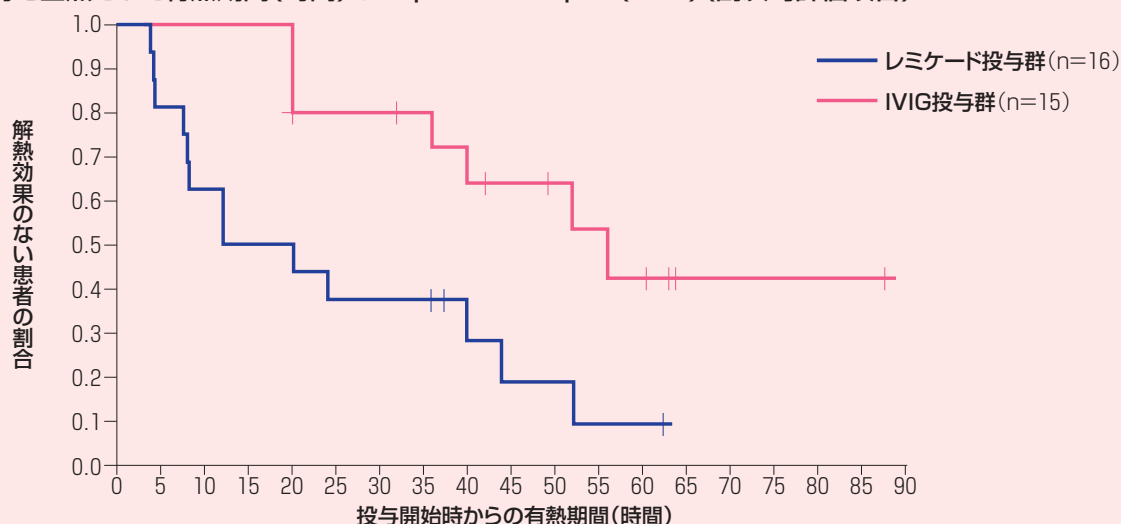


臨床成績

③有熱期間

解熱時点が認められた場合を「解熱あり」とし、両群の投与開始時を基点とした解熱効果のない患者の割合をKaplan-Meier plotにて比較したところ、以下のような推移を示した。

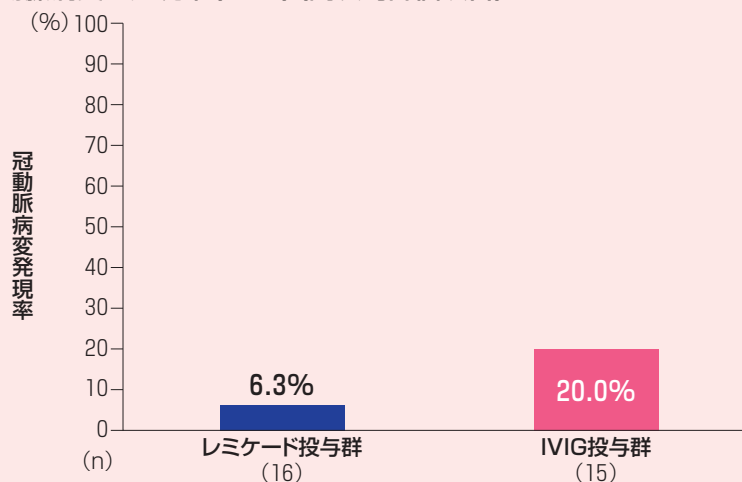
■投与開始時を基点とした有熱期間(時間)のKaplan-Meier plot(FAS) (副次的評価項目)



④投与開始21日後の冠動脈病変の発現率

投与開始21日後の冠動脈病変の発現率は、レミケード投与群6.3%(1/16例)、IVIg投与群20.0%(3/15例)であった。また、投与開始21日後以降、投与開始56日後までに新たな冠動脈病変の発現は両群共に認められなかった。

■投与開始21日後の冠動脈病変の発現率(FAS) (副次的評価項目)



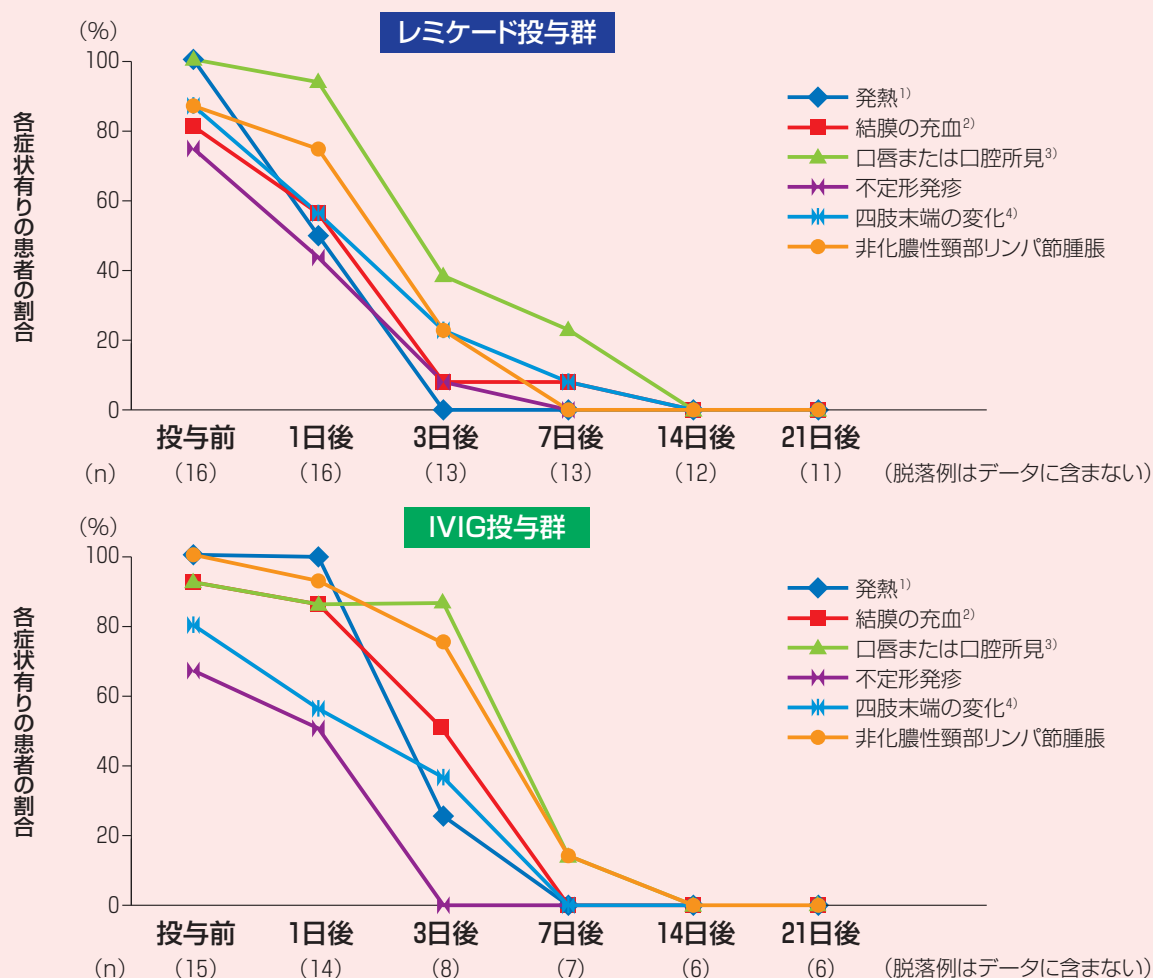
⑤急性期主要症状の有無

治療開始前は、両群共に半数以上の患者が6症状すべてを有したが、レミケード投与群では投与開始1日後から2症状以下となった患者は16例中5例であった。投与開始3日後からはすべての症状が消失した患者は13例中4例であり、3症状以上を有する患者は認められなかった。投与開始14日後には12例すべての症状が消失した。

IVIg投与群では、投与開始1日後から14例すべてで症状数は減少したが、2症状以下となった患者は認められなかった。投与開始3日後からすべての症状が消失した患者は8例中1例であり、3症状以上を有する患者は6例であった。投与開始14日後以降には6例すべての症状が消失した。

中止例はレミケード投与群5例、IVIg投与群9例であり、すべて原疾患の悪化による中止であった。

■急性期主要症状の推移(FAS) (副次的評価項目)



1) 腋窩温37.5℃以上の発熱(評価日の最高体温)

2) 両側眼球結膜の充血

3) 口唇または口腔所見(口唇の紅潮、いちご舌、口腔咽頭粘膜のびまん性発赤)

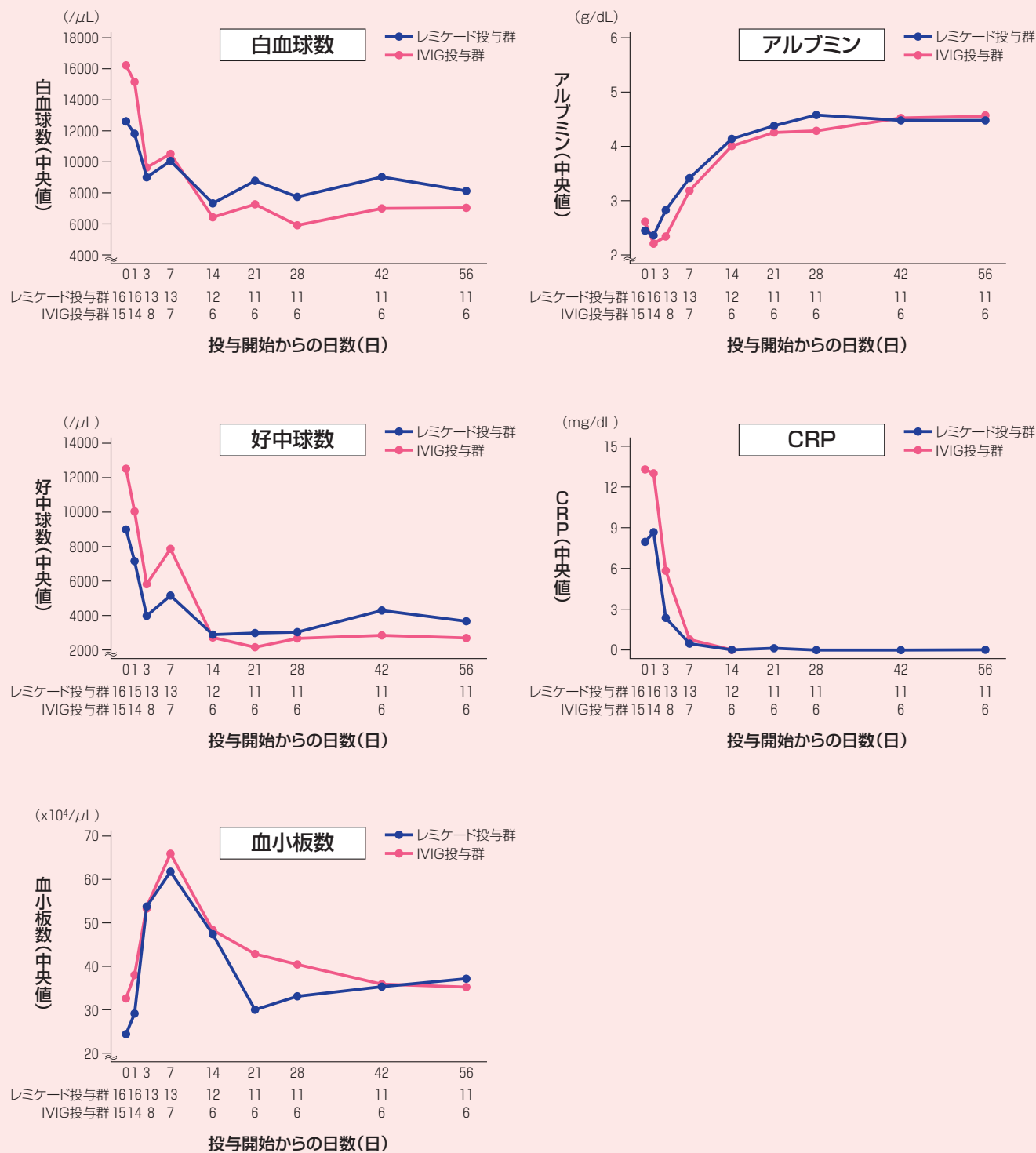
4) 四肢末端の変化(手足の硬性浮腫、掌蹼ないし指趾先端の紅斑)



⑥炎症関連臨床検査値

川崎病の急性期には、炎症反応に関連して白血球数、好中球数及びCRPは高値となり、血小板数やアルブミンは低値になることが知られている。それぞれの投与後の推移(中央値)は以下の通りであった。

■白血球数、好中球数、血小板数、アルブミン、CRP(FAS)(副次的評価項目)



⑦安全性

レミケード投与群及びIVIG投与群の副作用発現率は、それぞれ68.8% (11/16例)、66.7% (10/15例)であった。レミケード投与群における主な副作用は「二本鎖DNA抗体陽性」68.8% (11/16例)、「神経痛」、「発疹」各6.3% (1/16例)、IVIG投与群における主な副作用は「二本鎖DNA抗体陽性」66.7% (10/15例)であった。

重篤な有害事象は、レミケード投与群では認められず、IVIG投与群では「川崎病」(症例報告書に記載された症状名:川崎病の再燃)が1件であった。

投与中止に至った副作用の発現は認められなかった。

死亡例は認められなかった。

9. 海外臨床試験後の悪性腫瘍発現頻度⁷¹⁾

71) 田辺ファーマ社内資料: 海外臨床試験後の悪性腫瘍発現頻度 (承認時評価資料)

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。レミケード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 Institutes of Health(NIH) Surveillance, Epidemiology, and End Results(SEER) database)から推定した値を用いた。

全試験 ^{a)}	プラセボ投与例			レミケード投与例		
	全例追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍 観察例数	悪性腫瘍 予測例数	全例追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍 観察例数	悪性腫瘍 予測例数
a. 悪性リンパ腫	2,906	1	0.72	17,852	14	4.13
b. 非黒色腫性皮膚癌	2,887	12	NA	17,721	67	NA
c. 上記以外の悪性腫瘍	2,877	14	18.75	17,720	92	101.30
悪性腫瘍計(a+c) ^{b)}	2,877	15	19.46	17,707	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

10. 安全性(副作用)

重大な副作用

感染症(3.5%)、結核(0.3%)、重篤なinfusion reaction(0.6%)、脱髄疾患(0.1%)、間質性肺炎(0.5%)、肝機能障害(0.1%)、遅発性過敏症(0.6%)、抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群(0.4%)、重篤な血液障害(0.1%)、横紋筋融解症(頻度不明)、自己免疫性肝炎(頻度不明)

その他の副作用

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、貧血(鉄欠乏性貧血、溶血性貧血)、カリウム減少、血小板数増加、リンパ節炎、脾腫、単球減少症、リンパ球減少症、リンパ球増加症、単球増加症、白血球増加症、好中球増加症、好酸球増加症、赤血球異常、低カリウム血症、好酸球数減少、骨髄球数増加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、総蛋白増加、アルブミン減少、クロール減少、ナトリウム減少、血沈亢進、リンパ球形態異常(異形リンパ球)、リンパ節症、後骨髄球数増加、尿酸増加、カリウム増加、CRP増加、ヘマトクリット減少、血栓性血小板減少性紫斑病、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)、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、PaO₂低下、KL-6増加、扁桃炎、間質性肺線維症、ALP増加、脂肪肝、肝炎、胆嚢炎、肝腫大、高ビリルビン血症、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、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、便秘、胃腸炎、上腹部痛、嚥下障害、逆流性食道炎、腸閉塞、腸管狭窄、消化不良、血便、腸管穿孔、胃炎、痔核、肛門周囲痛、憩室炎、腹部膨満、胃ポリープ、胃潰瘍、腹膜炎、腹部不快感、腸炎、胃不快感、軟便、放屁、口内炎、歯周病、口腔内潰瘍形成、歯痛、口唇炎、口腔内痛、齲蝕、唾液腺炎、口渇、舌炎、発疹(膿疱性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、小水疱性皮疹、そう痒性皮疹、湿疹、紅斑性皮疹、頭部粒糠疹、丘疹、血管炎性皮疹)、白癬、皮膚炎(脂漏性皮膚炎、水疱性皮膚炎、乾癬様皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎)、毛包炎、そう痒症、蕁麻疹、紅斑(発赤)、多汗症、麦粒腫、せつ、皮膚真菌感染、皮膚裂傷、皮膚腫脹、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚変色、皮膚剥脱、脱毛症、乾癬、斑状出血、点状出血、皮膚潰瘍、脂漏、過角化、光線過敏性反応、皮膚腫瘍、多毛症、アトピー性皮膚炎、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)、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、自己抗体陽性(抗DNA抗体陽性、抗カルジオリピン抗体陽性、抗核抗体陽性)、ウイルス感染(帯状疱疹、単純ヘルペス、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ)、膿瘍、免疫グロブリン増加、爪周囲炎、限局性感染、サイトメガロウイルス抗原陽性、食道カンジダ症、蜂巣炎、ニューモシスティス症、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、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、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、血管性浮腫、咽頭浮腫、喉頭浮腫)、腔感染、勃起不全、乳房肥大、亀頭包皮炎、不規則月経、腔出血、性器分泌物(白帯下)、無力症、不快感、胸部不快感、嚢胞、食欲不振、食欲亢進、過敏症、体重増加、体重減少、子宮平滑筋腫、リビドー減退、末梢腫脹

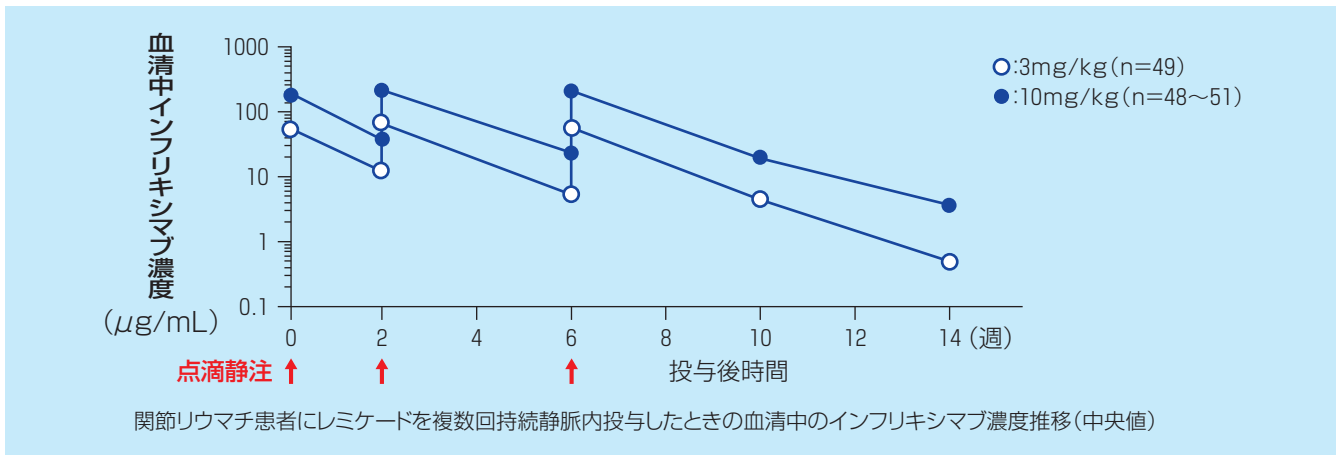
※詳細は、電子添文の副作用および臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。

1. 吸収

<関節リウマチ>

●血清中インフリキシマブ濃度⁶⁾

メトトレキサートで効果不十分な関節リウマチ患者(成人:データには20歳未満も含まれる)を対象に、メトトレキサート併用下(6mg/週以上の一定量にて経口投与)においてレミケード3mg/kgまたは10mg/kgを3回(初回、2週後、6週後)点滴静注(2時間以上)したときの血清中インフリキシマブ濃度は、以下のような推移を示した。



●増量試験⁶⁾

メトトレキサートで効果不十分な関節リウマチ患者対象に、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以下のような値を示した(増量試験)。

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 中央値	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 中央値	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 中央値	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)

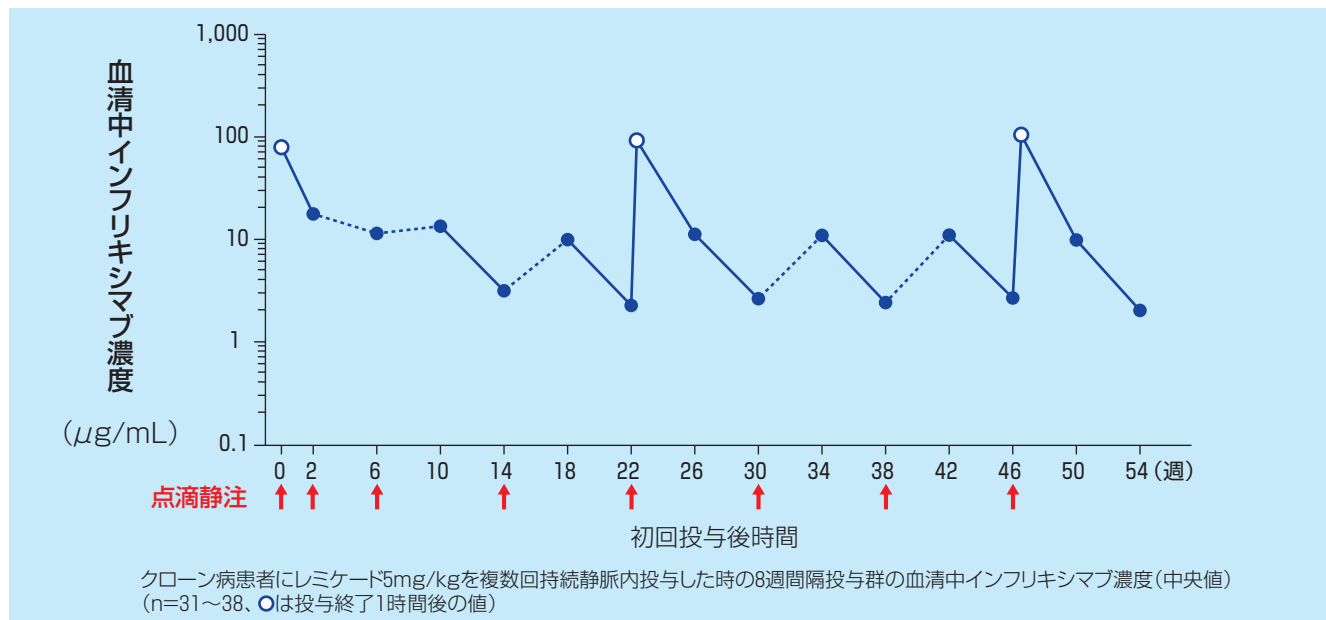
本剤3mg/kgあるいは6mg/kgを8週間隔で反復投与したとき、投与22週時点でACR基準20%改善に達しなかった症例に対して、投与間隔を4週に短縮した場合の推定血清中インフリキシマブ濃度(定常状態の血清中トラフ濃度)^{注)}は、3mg/kgで3.35 [0.83~10.46]、6mg/kgで7.19 [1.27~21.62] μg/mL(中央値[最小値~最大値])であった。

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

<クローン病>

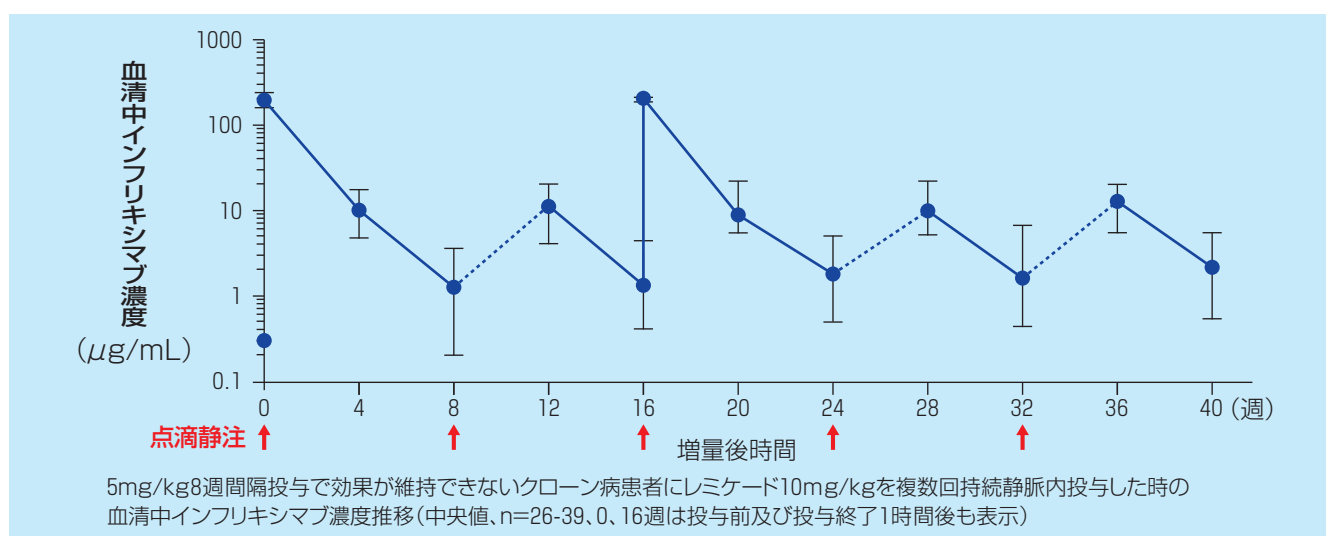
●血清中インフリキシマブ濃度¹⁶⁾

国内クローン病患者(成人:データには20歳未満も含まれる)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、薬物動態を検討した。血清中インフリキシマブ濃度は、以下のような推移を示した。



●増量投与における薬物動態²⁰⁾

5mg/kg8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(中央値)は0.30μg/mLであったが、これらの患者に10mg/kgを投与した場合、10mg/kg投与8週後の血清中インフリキシマブ濃度(中央値)は1.29μg/mLであった。



薬物動態パラメータ			増量0週Cpre	増量0週C _{1H}	増量8週Cpre	増量16週Cpre	増量40週
投与量	10mg/kg (n=26~39)	平均値±標準偏差 中央値	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

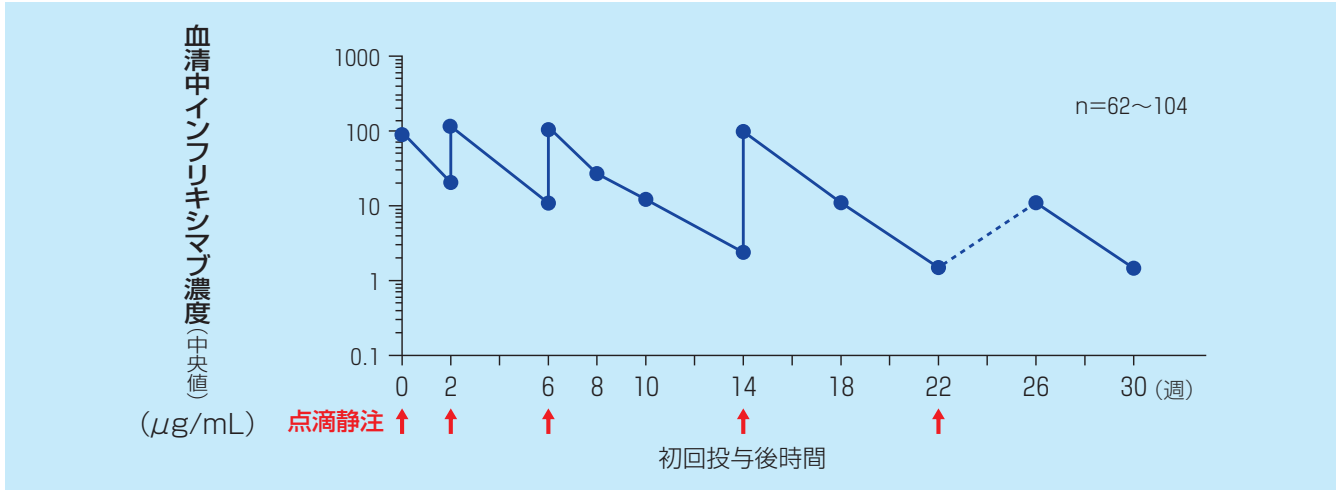
C_{1H}:投与終了1時間後値、Cpre:投与前値

(μg/mL)

<潰瘍性大腸炎>

●血清中インフリキシマブ濃度²⁹⁾

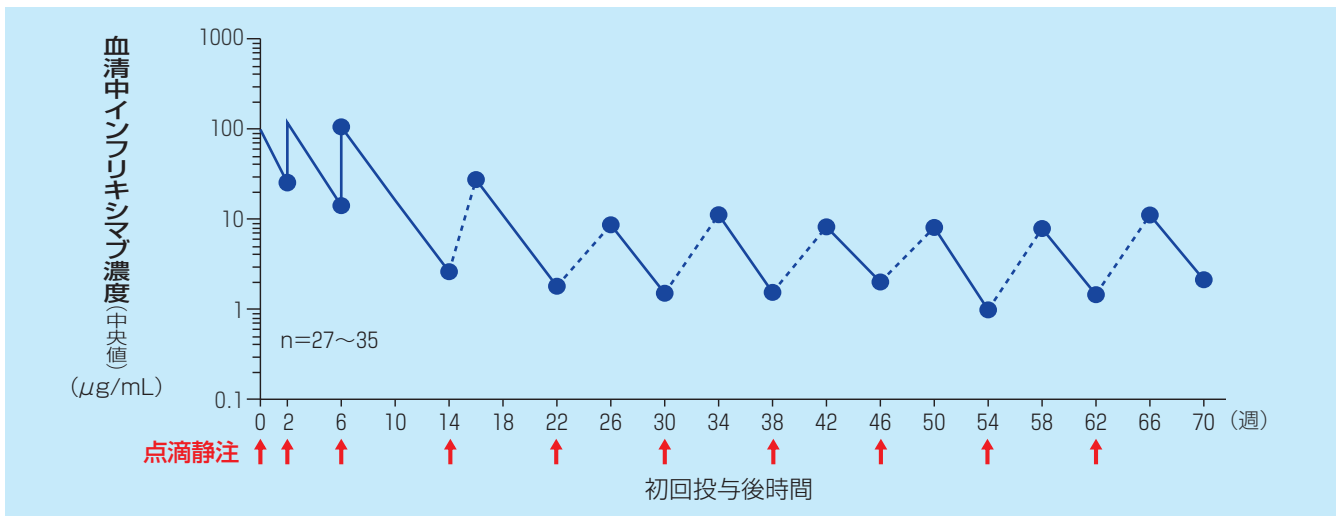
活動期の潰瘍性大腸炎患者(成人:データには20歳未満も含まれる)に、レミケード5mg/kgを0、2、6週に投与し、8週評価時に効果が認められた患者を対象に14週、22週に投与し、薬物動態を検討した結果、血清中インフリキシマブ濃度は、以下のような推移を示した。



<乾癬>

●血清中インフリキシマブ濃度^{38, 39)}

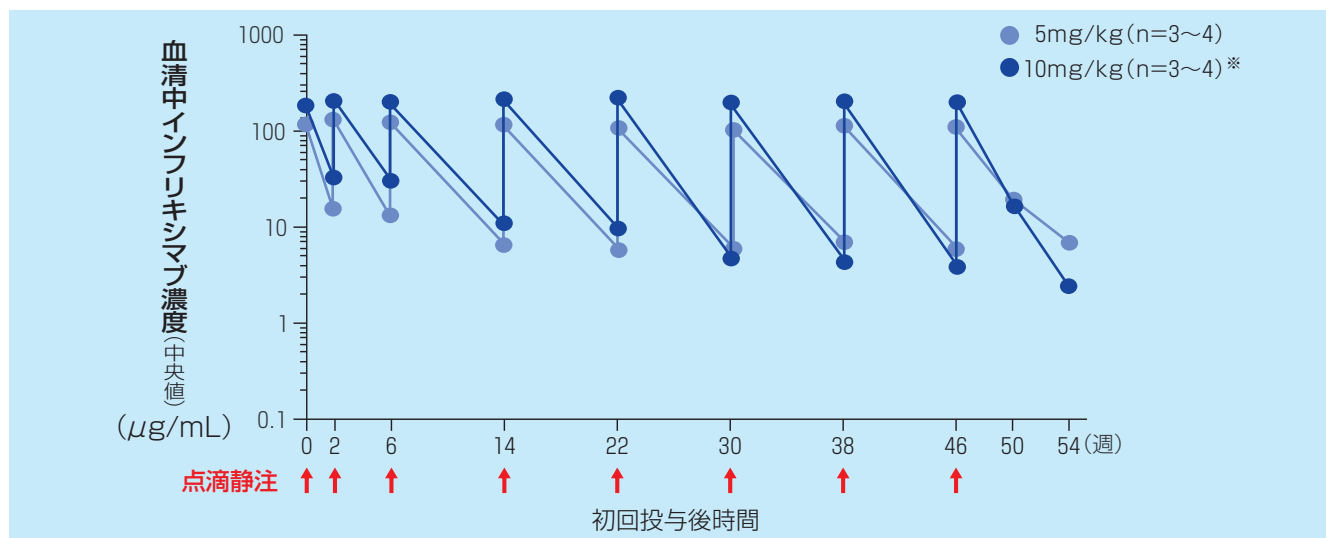
尋常性乾癬及び乾癬性関節炎患者(成人:データには20歳未満も含まれる)にレミケード5mg/kgを初回、2週後、6週後、以降は8週間隔で62週まで投与し、血清中インフリキシマブ濃度を測定したところ、以下のような推移を示した。



<ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

●血清中インフリキシマブ濃度⁵⁹⁾

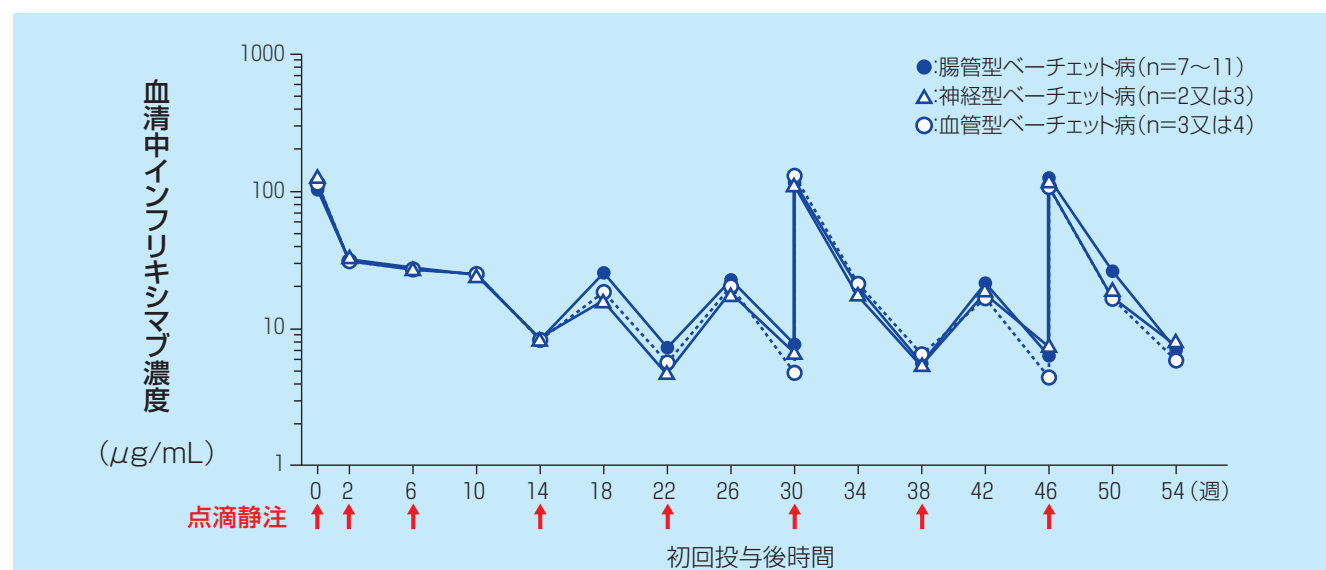
網膜ぶどう膜炎を有するベーチェット病患者(成人:データには20歳未満も含まれる)(シクロスポリンの効果不十分例)にレミケード5mg/kgまたは10mg/kgを0, 2, 6週に投与し、以後は8週間隔で46週まで反復投与した。血清中濃度は以下のような推移を示した。



<腸管・神経・血管病変を伴うベーチェット病>

●血清中インフリキシマブ濃度⁶⁰⁾

腸管型、神経型及び血管型ベーチェット病患者(成人:データには20歳未満も含まれる)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、血清中インフリキシマブ濃度は、以下のような推移を示した。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。

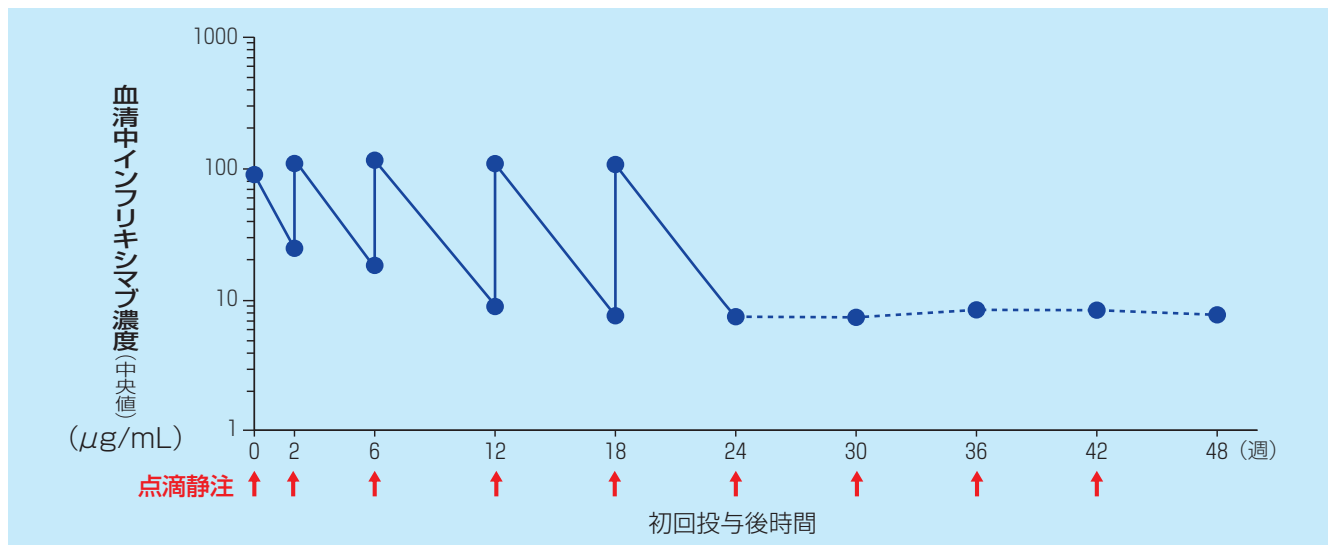


腸管型、血管型及び神経型ベーチェット病患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移(中央値)

<強直性脊椎炎>

●血清中インフリキシマブ濃度⁶¹⁾

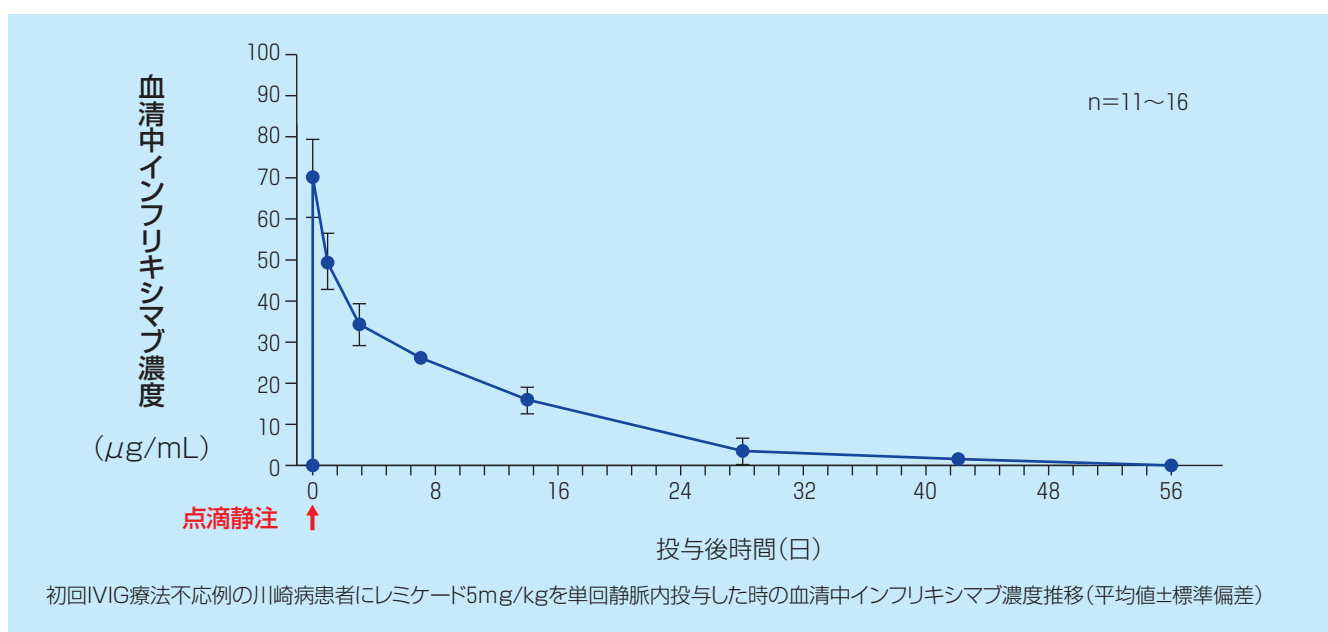
強直性脊椎炎患者(成人:データには20歳未満も含まれる)33例にレミケード5mg/kgを初回、2週後、6週後、以降は6週間隔で42週まで投与し、血清中インフリキシマブ濃度を測定したところ、以下のような推移を示した。



<川崎病の急性期>

●血清中インフリキシマブ濃度(単回投与)⁷⁰⁾

初回IVI療法不応例の川崎病患者(成人:データには20歳未満も含まれる)にレミケード5mg/kgを単回投与したときの最高血中濃度(C_{max})の平均値は $69.80\mu\text{g/mL}$ 、消失半減期の平均値は179.3時間であった。投与56日後には川崎病患者16例中11例の血清中インフリキシマブ濃度が定量下限値($0.1\mu\text{g/mL}$)未満であった。



2. 代謝・排泄* (マウス)⁷²⁾

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10mg/kg (³⁵S標識体インフリキシマブ)を静脈内投与したところ、血清中には主として未変化体が検出され、代謝物は検出されなかった。また、投与14日目までの総排泄率は23.7%であった。

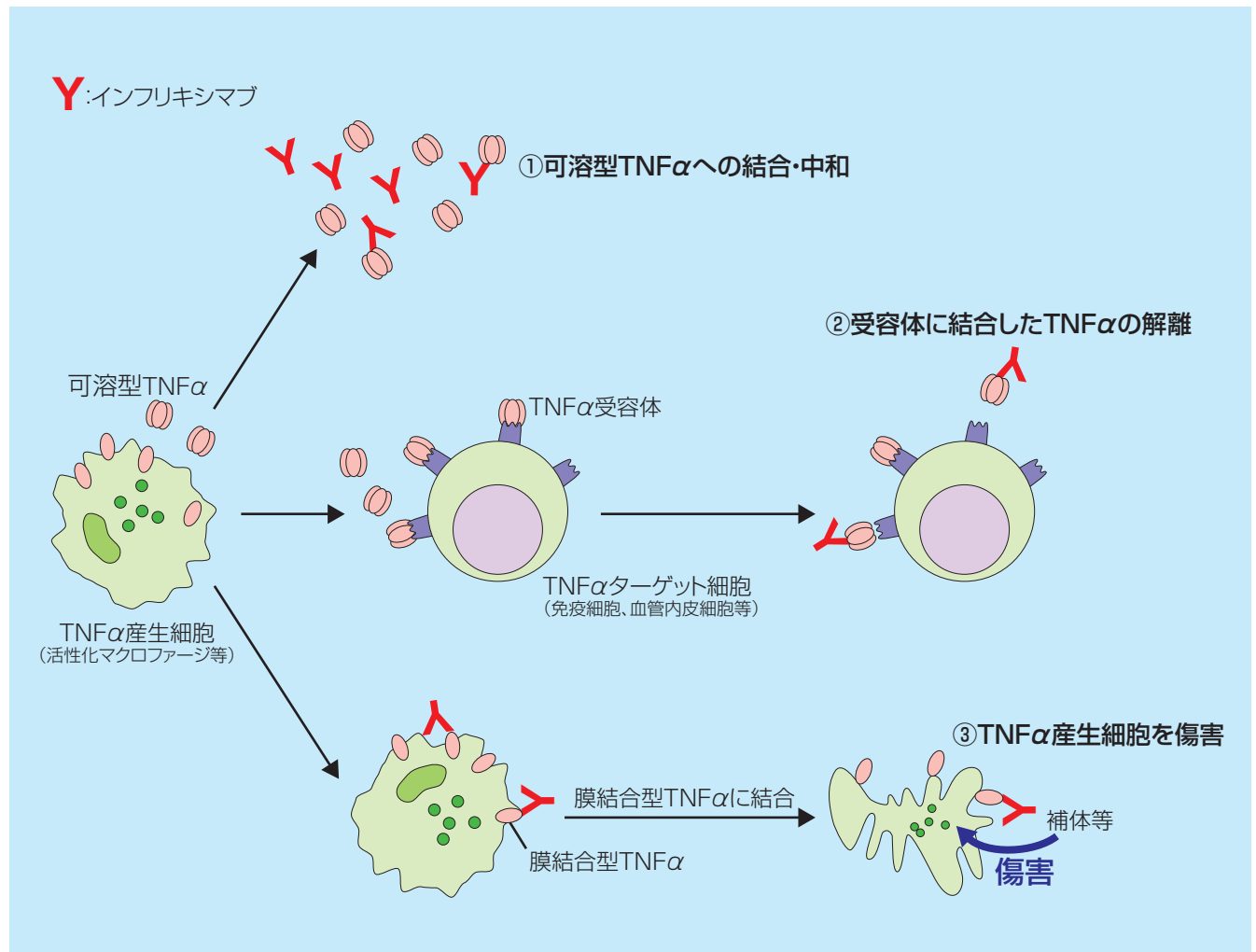
インフリキシマブの定常領域は、ヒトIgG₁と同一であることから、ヒトIgG₁と同様の経路で代謝されるものと推測される。

*抗ヒトTNF α モノクローナル抗体であるレミケードは、ヒト及びチンパンジーのTNF α に対してのみ高い交差反応性を示し、マウスとの交差反応性がないことが確認されている。そのため、一般的なマウスにレミケードを投与しても薬物動態を検討できないため、代謝及び排泄に関する薬物動態の検討は、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おける結果を示した。

薬理作用

●インフリキシマブの作用機序^{73, 74)}

インフリキシマブは、①可溶性TNF α に対する中和作用、②受容体に結合したTNF α の解離作用、③TNF α 産生細胞に対する細胞傷害作用により、効果を発揮する。

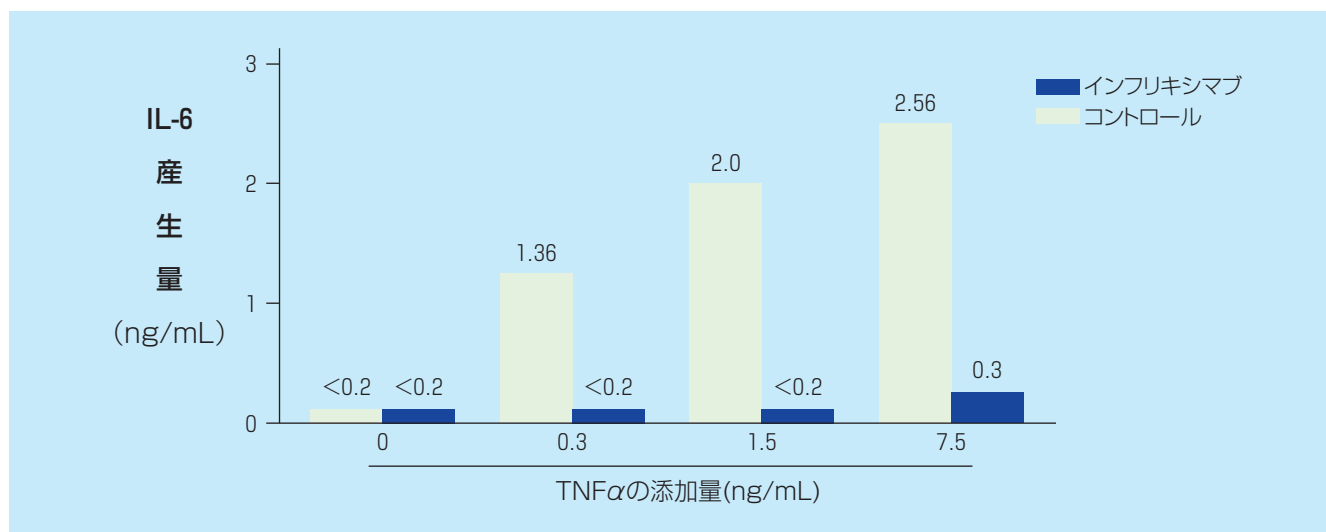


● 効能・効果を裏付ける薬理作用

① TNF α 生物活性に対する中和作用

1) IL-6産生抑制作用(*in vitro*)⁷³⁾

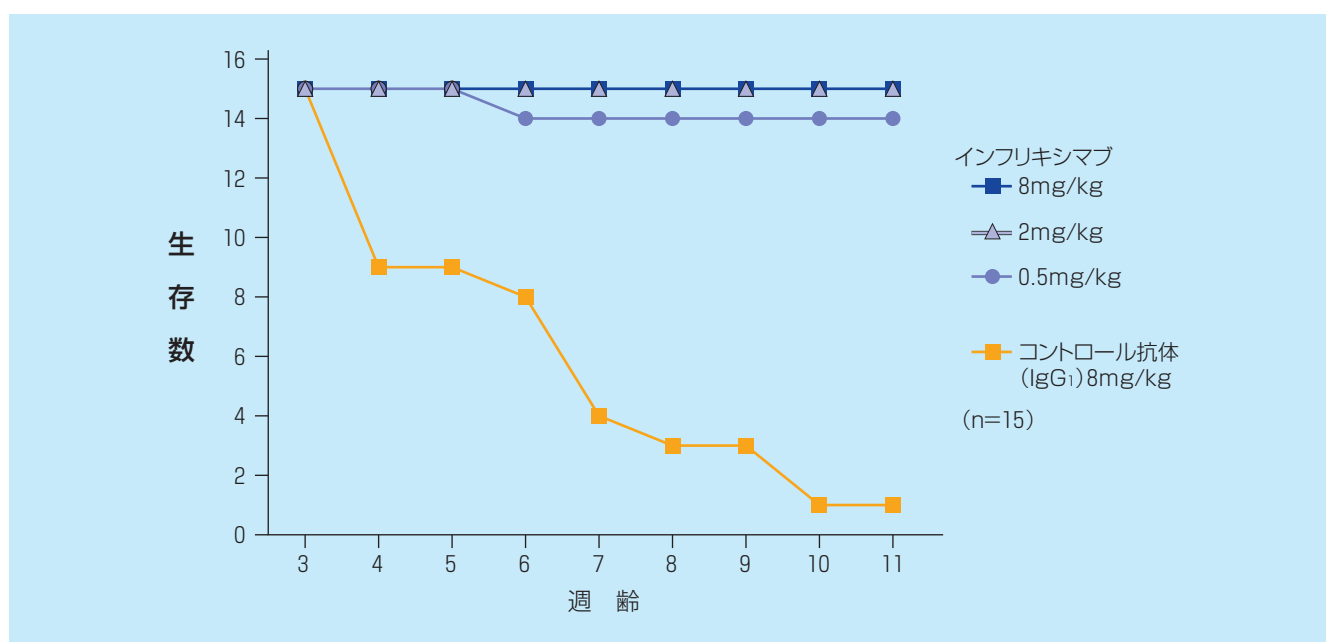
インフリキシマブ添加時のTNF α によるIL-6産生量は下図の値を示した。



方法:ヒト線維芽細胞にTNF α とインフリキシマブ(4 μ g/mL)を添加し、37℃で18時間培養した後、培養上清中のIL-6産生量をELISA法により測定した。

2) ヒトTNF α トランスジェニックマウスの死亡率軽減作用(マウス)⁷³⁾

インフリキシマブおよびコントロール抗体投与後のマウス生存数は以下のような推移を示した。このことからインフリキシマブの*in vivo*におけるヒトTNF α の生物活性に対する中和作用が示された。

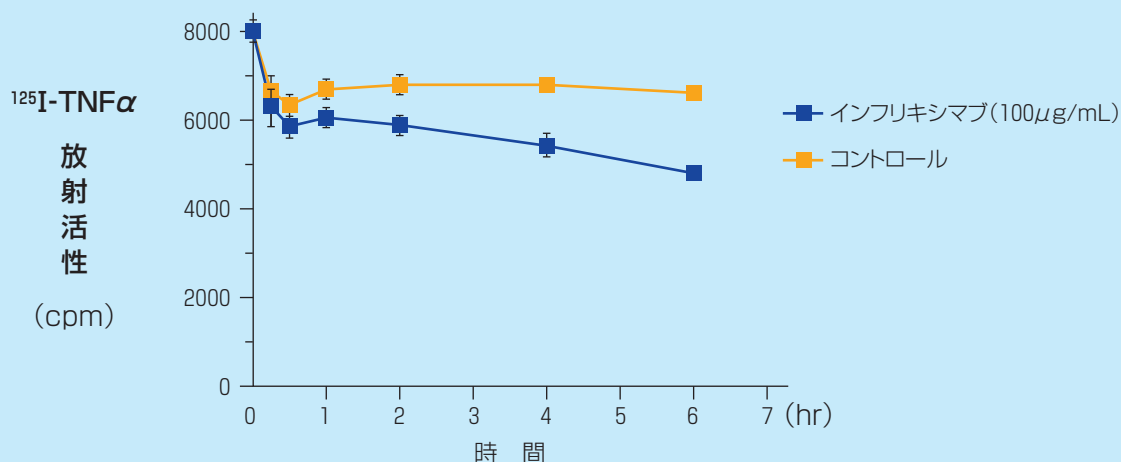


方法:3週齢のヒトTNF α トランスジェニックマウス(Tg211マウス*)にインフリキシマブ0.5、2、8mg/kg及びコントロール抗体(IgG1)8mg/kgを週に2回、腹腔内投与し、その生存数を比較した。

*Tg211マウスはヒトのTNF α を発現し、加齢とともに消耗性疾患(wasting syndrome)に陥り、生後10～18週齢で80～100%の致死率を示す。

②受容体に結合したTNF α の解離作用(*in vitro*)⁷⁴⁾

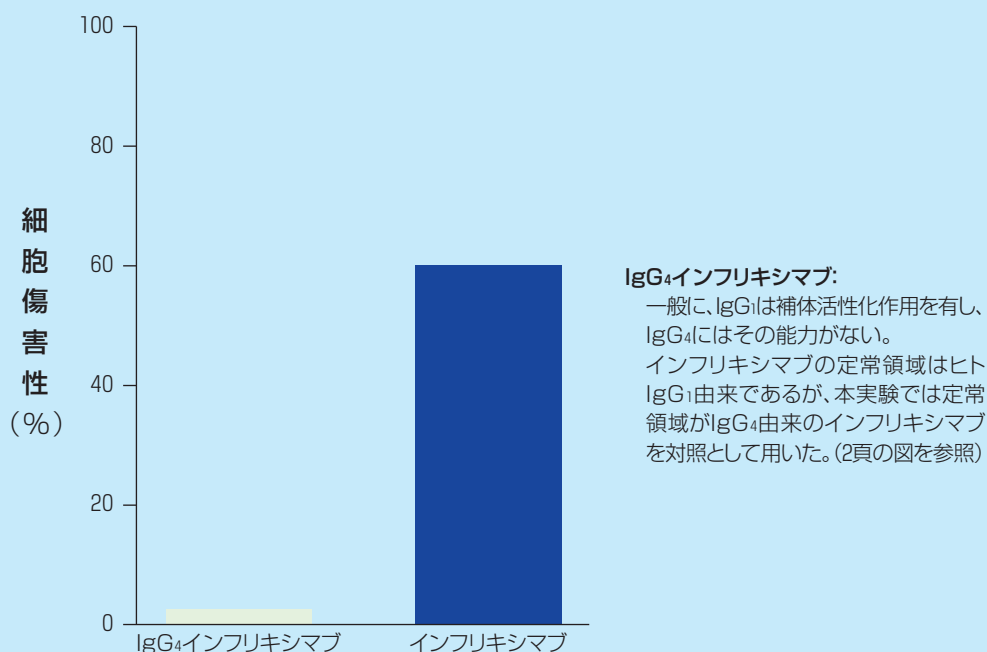
TNF α 受容体を発現した細胞と¹²⁵I標識TNF α の結合率は以下のような推移を示した。このことからインフリキシマブは細胞膜受容体に結合したTNF α を解離させることが示唆された。



方法:TNF α 受容体を発現するヒト単球様細胞に、¹²⁵I標識TNF α を添加し(10ng/mL)、室温にて1時間培養した。遠沈・洗浄した後、インフリキシマブを添加(100μg/mL)した緩衝液に再浮遊させ、室温で培養を開始し、細胞に結合した¹²⁵I標識TNF α 量を測定した。

③TNF α 産生細胞傷害作用/補体依存性細胞傷害(CDC:complement-dependent cytotoxicity)作用(*in vitro*)⁷⁵⁾

インフリキシマブは、膜結合型TNF α 発現細胞に対して細胞傷害性を示し、コントロール抗体(IgG₄インフリキシマブ)には細胞傷害性は認められなかったことから、インフリキシマブは補体依存性細胞傷害(CDC)作用を有することが示唆された。



方法:膜結合型TNF α 発現細胞に、インフリキシマブまたはIgG₄インフリキシマブを添加し(それぞれ5μg/mL)、室温で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、細胞傷害性を測定した。全細胞が壊死したときの細胞傷害性を100%とした。

1. 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。

2. 毒性試験⁷⁶⁾

①単回投与毒性(ラット)

SD系雌雄ラットに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認められなかった。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認められなかった。概略の致死量は雌雄とも90mg/kg以上と判断した。

②反復投与毒性(ラット、チンパンジー)

1) ラット

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認められなかった。一般状態、体重、摂餌量、病理肉眼検査所見に異常は認められなかった。

2) チンパンジー

チンパンジーにインフリキシマブ15及び30mg/kg/日を3または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認められなかった。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、尿検査に異常は認められなかった。

③生殖発生毒性(ラット、ウサギ)

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。そこでマウスTNF α に対する抗体をラットで作製し、その定常領域をマウスIgG2aに変換した抗マウス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

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群の親動物は10mg/kg群の親動物に比べ授受胎率が低かった。その他の生殖機能及び一般状態に異常は認められなかった。妊娠11日の胚においても胚致死は認められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験

CD-1系雌マウスに抗マウスTNF α 抗体10及び40mg/kgを、妊娠6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、黄体数およ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認められなかった。胎児の外形、内臓及び骨格に催奇形性を示す所見も認められなかった。

④変異原性

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。

⑤がん原性

がん原性試験は、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 欠損マウスのデータを収集したところ、12～18ヵ月齢(465例)においても、野生型マウスと比較して自然発生腫瘍の増加は認められなかった。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。

⑥局所刺激性

1) 静脈内投与刺激性

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

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/body)単回投与したところ、投与後24時間に軽度の刺激性を示し、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

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

⑦その他の毒性

1) 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、抗原性試験は実施しなかった。

2) 依存性

依存性試験は、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。



有効成分に関する理化学的知見

一般名:インフリキシマブ(遺伝子組換え)

[infliximab(genetical recombination)]

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

分子量:約149,000

製剤の安定性

レミケードの密封容器[†]保存での安定性は次のとおりである。

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

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

(社内資料)

※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

取扱い上の注意

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)

貯 法:凍結を避け、2～8℃に保存

使用期限:外箱、容器に使用期限を表示

包装

レミケード点滴静注用100:100mg×1バイアル

関連情報

1. 承認番号及び承認年月
承認番号:21400AMY00013
承認年月:2002年1月
2. 薬価基準収載年月
2002年4月
3. 販売開始年月
2002年5月
4. 効能又は効果及び用法及び用量変更承認年月
2003年7月(関節リウマチ)
2007年1月(ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎)
2007年11月(クローン病維持療法)
2009年7月(関節リウマチ 用法・用量変更)
2010年1月(乾癬)
2010年4月(強直性脊椎炎)
2010年6月(潰瘍性大腸炎)
2011年8月(クローン病 用法・用量変更)
2015年8月(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12月(川崎病の急性期)
2016年5月(乾癬 用法・用量変更)
2017年5月(クローン病 用法・用量変更)
5. 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。
6. 再審査期間満了年月
クローン病:2002年1月～ 2012年1月(10年)(終了)
関節リウマチ:2003年7月～ 2009年5月(5年10ヵ月)(終了)
関節リウマチの投与量増量及び投与間隔の短縮:2009年7月～
2013年7月(4年)(終了)
ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎:2007年1月～
2017年1月(10年)(終了)
乾癬:2010年1月～ 2014年1月(4年)(終了)
強直性脊椎炎:2010年4月～ 2020年4月(10年)(終了)
潰瘍性大腸炎:2010年6月～ 2012年1月(1年7ヵ月)(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:2015年8月～
2025年8月(10年)(終了)
川崎病の急性期:2015年12月～2025年12月(10年)(終了)
7. 審査結果公表年月日
クローン病:2015年3月30日
関節リウマチ:2011年12月21日
関節リウマチの投与量増量及び投与間隔の短縮:2017年12月21日
ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎:2018年9月27日
乾癬:2015年6月25日
強直性脊椎炎:2021年6月30日
潰瘍性大腸炎:2015年3月30日

主要文献

- 1) Carswell, E.A. et al.:Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1975; 72(9):3666-3670
- 2) Schütze, S. et al.:Immunobiology. 1995;193(2-4):193-203
- 3) Butler, D.M. et al.:Eur. Cytokine Netw. 1995; 6(4):225-230
- 4) Westhovens, R. et al.:Arthritis Rheum. 2006; 54(4):1075-1086
- 5) Takeuchi, T. et al.:Mod. Rheumatol. 2009;19(5):478-487
- 6) 田辺ファーマ社内資料:関節リウマチにおける国内第Ⅲ相臨床試験(承認時評価資料)
- 7) Lipsky, P.E. et al.:N. Engl. J. Med. 2000;343(22):1594-1602
- 8) Maini, R.N. et al.:Arthritis Rheum. 2004;50(4):1051-1065
- 9) 田辺ファーマ社内資料:関節リウマチにおける海外第Ⅲ相臨床試験(承認時評価資料)
- 10) Fransen, J. et al.:Clin Exp Rheumatol. 2005;23(Suppl. 39):S93-99
- 11) van der Heijde, D.M.:Baillieres Clin. Rheumatol. 1996;10(3):435-453
- 12) Pincus, T. et al.:Arthritis Rheum. 1983;26(11):1346-1353
- 13) Felson, D.T. et al.:Arthritis Rheum. 1993;36(6):729-740
- 14) Jeffrey, N.S. et al.:Arthritis Rheum. 2005;52(6):1637-1641
- 15) Hibi, T. et al.:Inflamm. Bowel Dis. 2012;18(8):1480-1487
- 16) 田辺ファーマ社内資料:クローン病における国内第Ⅲ相臨床試験[維持療法試験](承認時評価資料)
- 17) Best, W.R. et al.:Gastroenterology. 1976;70(3):439-444
- 18) Irvine, E.J. et al.:Gastroenterology. 1994;106(2):287-296
- 19) Suzuki, Y. et al.:Inflamm. Bowel Dis. 2015;21(9):2114-2122
- 20) 田辺ファーマ社内資料:クローン病における国内第Ⅲ相臨床試験[10mg/kg投与試験](承認時評価資料)
- 21) Rutgeerts, P. et al.:Gastrointest. Endosc. 2006;63(3):433-442
- 22) Rutgeerts, P. et al.:Gastroenterology. 2004;126(2):402-413
- 23) Hanauer, S.B. et al.:Lancet. 2002;359(9317):1541-1549
- 24) 田辺ファーマ社内資料:クローン病における海外第Ⅲ相臨床試験[ACCENT I 試験](承認時評価資料)
- 25) Present, D.H. et al.:N. Engl. J. Med. 1999;340(18):1398-1405
- 26) 田辺ファーマ社内資料:クローン病における海外第Ⅲ相臨床試験[ACCENT II試験](承認時評価資料)
- 27) 田辺ファーマ社内資料:小児のクローン病における国内第Ⅲ相臨床試験(承認時評価資料)
- 28) Kobayashi, T. et al.:J. Gastroenterol. 2016;51(3):241-251
- 29) 田辺ファーマ社内資料:潰瘍性大腸炎における国内第Ⅲ相臨床試験[検証的試験](承認時評価資料)
- 30) Schroeder, K.W. et al.:N. Engl. J. Med. 1987;317(26):1625-1629
- 31) Rachmilewitz, D.:B.M.J. 1989;298(6666):82-86
- 32) Rutgeerts, P. et al.:N. Engl. J. Med. 2005;353(23):2462-2476
- 33) Feagan, B.G. et al.:Am. J. Gastroenterol. 2007;102(4):794-802
- 34) 田辺ファーマ社内資料:潰瘍性大腸炎における海外第Ⅲ相臨床試験[ACT1試験](承認時評価資料)
- 35) Sandborn, W.J. et al.:Gastroenterology. 2009;137(4):1250-1260
- 36) 田辺ファーマ社内資料:潰瘍性大腸炎における海外第Ⅲ相臨床試験[ACT2試験](承認時評価資料)
- 37) 田辺ファーマ社内資料:小児の潰瘍性大腸炎における国内第Ⅲ相臨床試験(承認時評価資料)
- 38) 田辺ファーマ社内資料:乾癬における国内第Ⅲ相臨床試験[検証的試験・継続投与試験](承認時評価資料)
- 39) Torii, H. et al.:J. Dermatol. Sci. 2010;59(1):40-49
- 40) van der Kerkhof, P.C. et al.:Br J Dermatol. 1997;137(4):661-662
- 41) Finlay, A.Y. et al.:Clin Exp Dermatol. 1994;19(3):210-216
- 42) 田辺ファーマ社内資料:乾癬における国内第Ⅲ相臨床試験[長期投与試験](承認時評価資料)
- 43) Torii, H. et al.:J. Dermatol. 2011;38(4):321-334
- 44) Felson, D.T. et al.:Arthritis Rheum. 1995;38(6):727-735
- 45) 田辺ファーマ社内資料:乾癬における国内第Ⅲ相臨床試験[増量試験](承認時評価資料)
- 46) Gottlieb, A.B. et al.:J. Am. Acad. Dermatol. 2004;51(4):534-542
- 47) 田辺ファーマ社内資料:海外第Ⅱ相臨床試験(SPIRIT試験)(承認時評価資料)
- 48) Reich, K. et al.:Lancet. 2005;366(9494):1367-1374
- 49) 田辺ファーマ社内資料:海外第Ⅲ相臨床試験(EXPRESS試験)(承認時評価資料)
- 50) Rich, P. et al.:J Am Acad Dermatol. 2003;49(2):206-212
- 51) Antoni, C.E. et al.:Arthritis Rheum. 2005;52(4):1227-1236
- 52) Antoni, C.E. et al.:J. Rheumatol. 2008;35(5):869-876
- 53) 田辺ファーマ社内資料:海外第Ⅱ相臨床試験(IMPACT試験)(承認時評価資料)
- 54) Antoni, C. et al.:Ann Rheum Dis. 2005;64(8):1150-1157
- 55) van der Heijde, D. et al.:Arthritis Rheum. 2007;56(8):2698-2707



- 56) 田辺ファーマ社内資料: 海外第Ⅲ相臨床試験 (IMPACT2試験) (承認時評価資料)
- 57) Ohno, S. et al.: J. Rheumatol. 2004;31(7):1362-1368
- 58) 田辺ファーマ社内資料: ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎における国内第Ⅱ相臨床試験 (承認時評価資料)
- 59) 田辺ファーマ社内資料: ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎における国内第Ⅲ相臨床試験 (承認時評価資料)
- 60) 田辺ファーマ社内資料: 腸管型・神経型・血管型ベーチェット病における国内第Ⅲ相臨床試験 (承認時評価資料)
- 61) 田辺ファーマ社内資料: 強直性脊椎炎における国内第Ⅲ相臨床試験 (承認時評価資料)
- 62) Sieper, J. et al.: Ann Rheum Dis. 2009;68(Suppl. 2):ii1-44
- 63) van der Heijde, D. et al.: Arthritis Rheum. 2005;52(2):582-591
- 64) Braun, J. et al.: Arthritis Rheum. 2006;54(5):1646-1652
- 65) 田辺ファーマ社内資料: 強直性脊椎炎における海外第Ⅲ相臨床試験 (承認時評価資料)
- 66) Braun, J. et al.: Arthritis Rheum. 2003;48(4):1126-1136
- 67) Garrett, S. et al.: J Rheumatol. 1994;21(12):2286-2291
- 68) Jenkinson, T.R. et al.: J Rheumatol. 1994;21(9):1694-1698
- 69) Calin, A. et al.: J Rheumatol. 1994;21(12):2281-2285
- 70) 田辺ファーマ社内資料: 川崎病の急性期における国内第Ⅲ相臨床試験 (承認時評価資料)
- 71) 田辺ファーマ社内資料: 海外臨床試験後の悪性腫瘍発現頻度 (承認時評価資料)
- 72) 田辺ファーマ社内資料: 薬物動態・代謝・排泄 (マウス) (承認時評価資料)
- 73) Siegel, S.A. et al.: Cytokine. 1995;7(1):15-25
- 74) 田辺ファーマ社内資料: 薬物試験・受容体に結合したTNF α の解離作用 (*in vitro*)
- 75) Scallon, B.J. et al.: Cytokine. 1995;7(3):251-259
- 76) 田辺ファーマ社内資料: 毒性試験 (承認時評価資料)

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

田辺ファーマ株式会社

〒541-8505 大阪府中央区道修町3-2-10

文献請求先及び問い合わせ先

製品情報に関するお問い合わせ

TEL:0120-753-280(くすり相談センター)

1

バイアルの準備



体重換算表により必要なバイアル数を確認して、レミケードを準備します。

2

溶解液の注入(1)



1バイアルあたり10mLの日局注射用水(日局生理食塩液も可)を注射筒に採り、バイアルのゴム栓の中心部に注射針を垂直に刺入します。

注:バイアル内は、陰圧になっています。

注:21-Gあるいはさらに細い注射針を用いてください。

3

溶解液の注入(2)



バイアルを傾け、内壁に沿わせるようにして静かに注入します。

4

溶解・静置



バイアルをゆっくり回転させながら(決して振らない)、緩やかに溶解させます。溶解後は5分間静置し、3時間以内に投与を開始してください。溶解後の残液の再使用や保存は行わないでください。

注:抗体蛋白が凝集するおそれがあるため、激しく振ったり、長時間振り混ぜないでください。

注:変色、異物、その他の異常を認めたものは使用しないでください(蛋白製剤なので、溶解後の性状として無色から薄黄色および乳白色をしており、わずかながら半透明の微粒子を含むことがありますが、力価等に影響はありません)。



5 補液への注入



体重換算表により必要なレミケード溶解液量を確認して、補液(日局生理食塩液: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)にゆっくりと注入します。

注:本剤の溶解時安定性は0.4~4mg/mL(100~1000mg/250mL)で確認されていますので、日局生理食塩液に希釈する場合はこの濃度範囲内で使用してください。

7 投与準備



投与にあたっては、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1.2μm以下)を用います。

注:本剤は点滴静注用としてのみ用い、皮下・筋肉内には投与しないでください。

6 混和



補液を静かに混和します。

注:抗体蛋白が凝集するおそれがあるため、激しく振ったり、長時間振り混ぜないでください。

注:変色、異物、その他の異常を認めたものは使用しないでください(蛋白製剤なので、溶解後の性状として無色から薄黄色および乳白色をしており、わずかながら半透明の微粒子を含むことがあります、力価等に影響はありません)。

8 投与



投与は**独立したライン**にて行い、2時間以上をかけ、緩徐に点滴静注してください。

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ます。

注:他の注射剤、輸液等と混合しないでください(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)。

●レミケード体重換算表

関節リウマチ

体重 (kg)	3mg/kg			6mg/kg			10mg/kg			体重 (kg)
	投与量 (mg)	必要 バイアル数	レミケード 溶解液量(mL)	投与量 (mg)	必要 バイアル数	レミケード 溶解液量(mL)	投与量 (mg)	必要 バイアル数	レミケード 溶解液量(mL)	
30	90	1	9.0	180	2	18.0	300	3	30.0	30
32	96		9.6	192		19.2	320		32.0	32
34	102	2	10.2	204	3	20.4	340	4	34.0	34
36	108		10.8	216		21.6	360		36.0	36
38	114		11.4	228		22.8	380		38.0	38
40	120		12.0	240		24.0	400		40.0	40
42	126		12.6	252		25.2	420	5	42.0	42
44	132		13.2	264		26.4	440		44.0	44
46	138		13.8	276		27.6	460		46.0	46
48	144		14.4	288		28.8	480		48.0	48
50	150		15.0	300		30.0	500	6	50.0	50
52	156		15.6	312		31.2	520		52.0	52
54	162	3	16.2	324	4	32.4	540		54.0	54
56	168		16.8	336		33.6	560	7	56.0	56
58	174		17.4	348		34.8	580		58.0	58
60	180		18.0	360		36.0	600		60.0	60
62	186		18.6	372		37.2	620		62.0	62
64	192		19.2	384		38.4	640	8	64.0	64
66	198		19.8	396		39.6	660		66.0	66
68	204		20.4	408		40.8	680		68.0	68
70	210		21.0	420		42.0	700		70.0	70
72	216		21.6	432		43.2	720	8	72.0	72
74	222	3	22.2	444	5	44.4	740		74.0	74
76	228		22.8	456		45.6	760		76.0	76
78	234		23.4	468		46.8	780		78.0	78
80	240		24.0	480		48.0	800		80.0	80

バイアル内全量使用した場合の
体重1kg当たりの投与量(mg/kg)

体重(ás)	バイアル数				
	2	3	4	5	6
30	6.7	10.0			
32	6.3	9.4			
34	5.9	8.8			
36	5.6	8.3			
38	5.3	7.9			
40	5.0	7.5	10.0		
42	4.8	7.1	9.5		
44	4.5	6.8	9.1		
46	4.3	6.5	8.7		
48	4.2	6.3	8.3		
50	4.0	6.0	8.0	10.0	
52	3.8	5.8	7.7	9.6	
54	3.7	5.6	7.4	9.3	
56	3.6	5.4	7.1	8.9	
58	3.4	5.2	6.9	8.6	
60	3.3	5.0	6.7	8.3	10.0
62	3.2	4.8	6.5	8.1	9.7
64	3.1	4.7	6.3	7.8	9.4
66	3.0	4.5	6.1	7.6	9.1
68		4.4	5.9	7.4	8.8
70		4.3	5.7	7.1	8.6
72		4.2	5.6	6.9	8.3
74		4.1	5.4	6.8	8.1
76		3.9	5.3	6.6	7.9
78		3.8	5.1	6.4	7.7
80		3.8	5.0	6.3	7.5

●レミケード投与方法

関節リウマチ

乾癬

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。
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、
4週間隔まで短縮できる。(投与量が6mg/kg以下の場合のみ)

クローン病(成人・小児)

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。
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: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:体重1kg当たり5mgを1回の投
与量とし、最短4週間隔で投与することができる。)

潰瘍性大腸炎(成人・小児)

ベーチェット病(ぶどう膜炎)

ベーチェット病(腸管・神経・血管型)

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。

強直性脊椎炎

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。

川崎病(急性期)

単回点滴静注する。

**クローン病(成人・小児)****乾癬****ベーチェット病(腸管・神経・血管型)****潰瘍性大腸炎(成人・小児)****ベーチェット病(ぶどう膜炎)****強直性脊椎炎**

5mg/kg				10mg/kg			
体重 (kg)	投与量 (mg)	必要 バイアル数	レミケード 溶解液量(mL)	体重 (kg)	必要 バイアル数	レミケード 溶解液量(mL)	体重 (kg)
10	50	1	5.0	100	1	10.0	10
11	55		5.5	110	2	11.0	11
12	60		6.0	120		12.0	12
13	65		6.5	130		13.0	13
14	70		7.0	140		14.0	14
15	75		7.5	150		15.0	15
16	80		8.0	160		16.0	16
17	85		8.5	170		17.0	17
18	90		9.0	180		18.0	18
19	95		9.5	190		19.0	19
20	100		10.0	200		20.0	20
21	105	2	10.5	210	3	21.0	21
22	110		11.0	220		22.0	22
23	115		11.5	230		23.0	23
24	120		12.0	240		24.0	24
25	125		12.5	250		25.0	25
26	130		13.0	260		26.0	26
27	135		13.5	270		27.0	27
28	140		14.0	280		28.0	28
29	145		14.5	290		29.0	29
30	150		15.0	300	4	30.0	30
32	160	3	16.0	320		32.0	32
34	170		17.0	340		34.0	34
36	180		18.0	360		36.0	36
38	190		19.0	380		38.0	38
40	200		20.0	400		40.0	40
42	210		21.0	420	5	42.0	42
44	220		22.0	440		44.0	44
46	230		23.0	460		46.0	46
48	240		24.0	480		48.0	48
50	250		25.0	500		50.0	50
52	260	4	26.0	520		52.0	52
54	270		27.0	540		54.0	54
56	280		28.0	560	6	56.0	56
58	290		29.0	580		58.0	58
60	300		30.0	600		60.0	60
62	310		31.0	620		62.0	62
64	320		32.0	640	7	64.0	64
66	330		33.0	660		66.0	66
68	340		34.0	680		68.0	68
70	350		35.0	700		70.0	70
72	360	5	36.0	720		72.0	72
74	370		37.0	740	8	74.0	74
76	380		38.0	760		76.0	76
78	390		39.0	780		78.0	78
80	400		40.0	800		80.0	80
82	410		41.0	820		82.0	82
84	420		42.0	840	9	84.0	84
86	430		43.0	860		86.0	86
88	440		44.0	880		88.0	88
90	450		45.0	900		90.0	90
92	460		46.0	920	10	92.0	92
94	470		47.0	940		94.0	94
96	480		48.0	960		96.0	96
98	490		49.0	980		98.0	98
100	500		50.0	1000		100.0	100

5mg/kg			
体重 (kg)	投与量 (mg)	必要 バイアル数	レミケード 溶解液量(mL)
10	50	1	5.0
11	55		5.5
12	60		6.0
13	65		6.5
14	70		7.0
15	75		7.5
16	80		8.0
17	85		8.5
18	90		9.0
19	95		9.5
20	100	2	10.0
21	105		10.5
22	110		11.0
23	115		11.5
24	120		12.0
25	125		12.5
26	130		13.0
27	135		13.5
28	140		14.0
29	145		14.5
30	150		15.0
32	160	3	16.0
34	170		17.0
36	180		18.0
38	190		19.0
40	200		20.0
42	210		21.0
44	220		22.0
46	230		23.0
48	240		24.0
50	250		25.0
52	260	4	26.0
54	270		27.0
56	280		28.0
58	290		29.0
60	300		30.0
62	310		31.0
64	320		32.0
66	330		33.0
68	340		34.0
70	350		35.0
72	360	5	36.0
74	370		37.0
76	380		38.0
78	390		39.0
80	400		40.0
82	410		41.0
84	420		42.0
86	430		43.0
88	440		44.0
90	450		45.0
92	460	6	46.0
94	470		47.0
96	480		48.0
98	490		49.0
100	500		50.0

川崎病(急性期)

5mg/kg			
体重 (kg)	投与量 (mg)	必要 バイアル数	レミケード 溶解液量(mL)
4	20	1	2.0
5	25		2.5
6	30		3.0
7	35		3.5
8	40		4.0
9	45		4.5
10	50		5.0
11	55		5.5
12	60		6.0
13	65		6.5
14	70		7.0
15	75		7.5
16	80		8.0
17	85		8.5

5mg/kg			
体重 (kg)	投与量 (mg)	必要 バイアル数	レミケード 溶解液量(mL)
18	90	1	9.0
19	95		9.5
20	100		10.0
21	105		10.5
22	110		11.0
23	115		11.5
24	120		12.0
25	125		12.5
26	130		13.0
27	135		13.5
28	140	2	14.0
29	145		14.5
30	150		15.0

MEMO



MEMO

janssen  製 造 元
Janssen Biotech, Inc.
ペンシルバニア州（アメリカ）

 製造販売元（文献請求先及び問い合わせ先）
田辺ファーマ株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10