

## 適正使用ガイド

インフリキシマブ  
BS点滴静注用 100mg「ファイザー」

Infliximab BS for I.V. Infusion 100mg [Pfizer]

インフリキシマブ(遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続3]製剤

(注) 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- $\gamma$ 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。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[1.1、2.2、8.2、9.1.2、11.1.2参照]

## 1.3 本剤投与に関連する反応

## 1.3.1 Infusion reaction

本剤投与中あるいは投与終了後2時間以内に発現するinfusion reactionのうち、重篤なアナフィラキシー(呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、じん麻疹等)、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、じん麻疹、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。

## 〈クローン病〉

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〉

1.10 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]

# CONTENTS

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| 1.はじめに .....                     | 2  |
| 1.1. 適正使用に関するお願い .....           | 2  |
| 1.2. バイオ後続品（バイオシミラー）に関する情報 ..... | 3  |
| 2.治療の流れ .....                    | 6  |
| 3.投与前の確認事項 .....                 | 7  |
| 3.1. 効能又は効果、効能又は効果に関連する注意 .....  | 7  |
| 3.2. 対象患者の選択 .....               | 8  |
| 3.3. 患者又は家族への事前説明 .....          | 11 |
| 3.4. 投与前の注意事項 .....              | 11 |
| 3.5. 投与前のチェックリスト .....           | 17 |
| 4.投与にあたって .....                  | 19 |
| 4.1. 投与スケジュール .....              | 19 |
| 4.2. 調製・投与方法 .....               | 27 |
| 4.3. 投与期間中の検査（モニタリング） .....      | 34 |
| 5.重大な副作用とその対策 .....              | 35 |
| 6.臨床試験の成績（有効性、安全性） .....         | 41 |
| 7.Q&A .....                      | 55 |
| 8.参考文献 .....                     | 59 |
| Drug Information .....           | 61 |

# 1. はじめに

## 1.1. 適正使用に関するお願い

インフリキシマブBS点滴静注用100mg「ファイザー」（以下、本剤）の使用に際しては、最新の電子化された添付文書、医薬品リスク管理計画書及び本適正使用ガイドを熟読の上、適正な使用をお願いいたします。この適正使用ガイドでは、適正使用の一助となるよう、対象患者の選択、投与時の注意事項、注意が必要な副作用とその対策について紹介します。

本剤は、先行バイオ医薬品であるRemicade〔国内での一般名：インフリキシマブ（遺伝子組換え）、国内での販売名：レミケード<sup>®</sup>点滴静注用100〕のバイオ後続品（バイオシミラー）です。本剤は、ヒト/マウスキメラ型抗TNFモノクローナル抗体であり、2018年7月に製造販売承認を取得しました。

本剤は先行バイオ医薬品との同等性/同質性の検証を目的とした国際共同第3相試験を関節リウマチ患者を対象として実施しました。先行バイオ医薬品であるレミケード<sup>®</sup>の適応症のうち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、クローン病及び潰瘍性大腸炎については外挿可能な疾患に該当すると判断し、当該適応症については臨床試験は実施せず承認申請を行い、承認が得られました。

### 【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

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）

本剤は、先行バイオ医薬品が有する効能又は効果のうち、下記の効能又は効果を有していません。

- 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

# 1. はじめに

## 1.2. バイオ後続品（バイオシミラー）に関する情報

### バイオ医薬品と低分子医薬品の相違点<sup>1)</sup>

バイオ医薬品は、有効成分が成長ホルモン、インスリン、抗体などの蛋白質由来の医薬品であり、低分子医薬品に比べて分子量が大きく、構造が複雑です。低分子医薬品は試験管内で化学的に合成されるのに対し、バイオ医薬品は微生物や細胞の中で、生物が蛋白質を生成する仕組みを使って製造されます。そのため、製造工程でのわずかな変化（ロット差、製造ライン変更など）によって最終製品の品質にバラつきが生じる可能性があります。それが最終製品の安全性や有効性には影響を及ぼさないことを担保するために、国際ガイドラインであるICH\*-Q5Eが策定されています。

\*ICH: 医薬品規制調和国際会議 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)

### バイオ医薬品とバイオシミラー<sup>1)</sup>

バイオ医薬品の後続品はバイオシミラーとも呼ばれ、「国内で既に新有効成分含有医薬品として承認されたバイオテクノロジー応用医薬品（先行バイオ医薬品）と同等/同質の品質、安全性、有効性を有する医薬品として、異なる製造販売業者により開発される医薬品」と定義されます。バイオシミラーも先行バイオ医薬品と同じく生きた細胞により生成されるため、両製剤の品質は全く同じにはなり得ません。バイオシミラーと先行バイオ医薬品との同等性/同質性は、ICH-Q5Eの概念に基づき策定された「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（薬生薬審発 0204 第1号 令和2年2月4日）等の指針・通知に従って検証されます。

#### 日本におけるバイオシミラーの定義

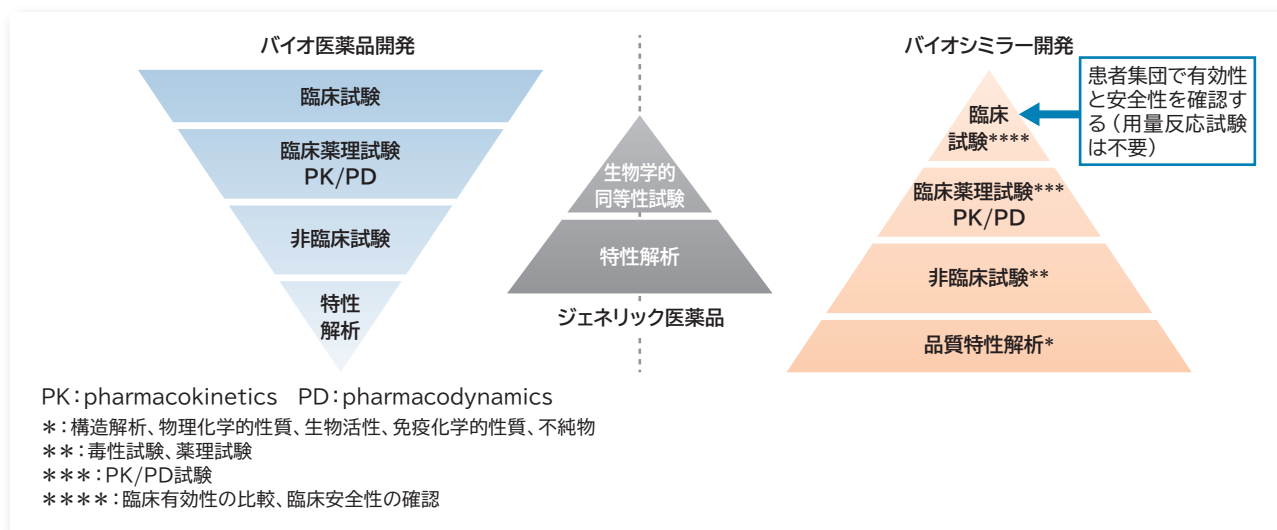
バイオシミラーとは、国内で既に新有効成分含有医薬品として承認されたバイオテクノロジー応用医薬品と同等/同質の品質、安全性、有効性を有する医薬品として、異なる製造販売業者により開発される医薬品である。

#### 「同等性/同質性」の定義

「同等性/同質性」とは、先行バイオ医薬品とバイオ後続品の品質特性の類似性が高く、品質特性に何らかの差異が見出されたとしても、製造販売する製品の臨床の有効性・安全性に影響を及ぼすものではないことが、非臨床試験、臨床試験等の結果に基づいて科学的に判断できることを意味する。

## バイオシミラーの開発プロセス<sup>2)</sup>

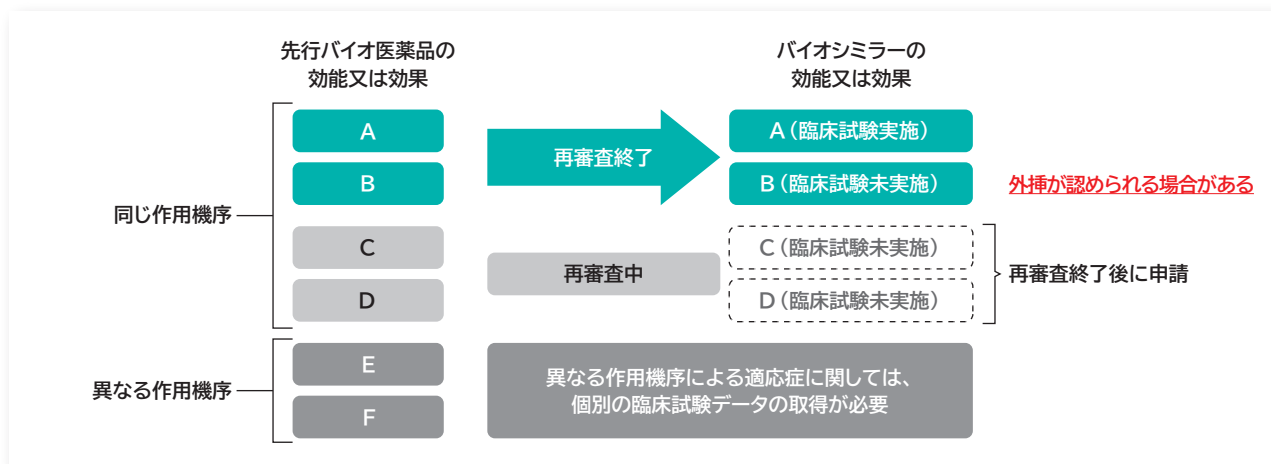
バイオシミラーの開発では、先行バイオ医薬品との同等性/同質性を証明することが目的であるため、先行バイオ医薬品と開発のコンセプトが大きく異なります。バイオシミラーは、品質特性解析に重きが置かれて開発されており、分子の立体構造や生物活性、さらには免疫化学的性質等を含め、医薬品の品質や特性に関する広範な解析を実施します。また、品質特性に何らかの差異があったとしても、最終製品の安全性及び有効性に有害な影響を及ぼさないことが段階的に検証され、最終的には臨床試験で確認されています。



# 1. はじめに

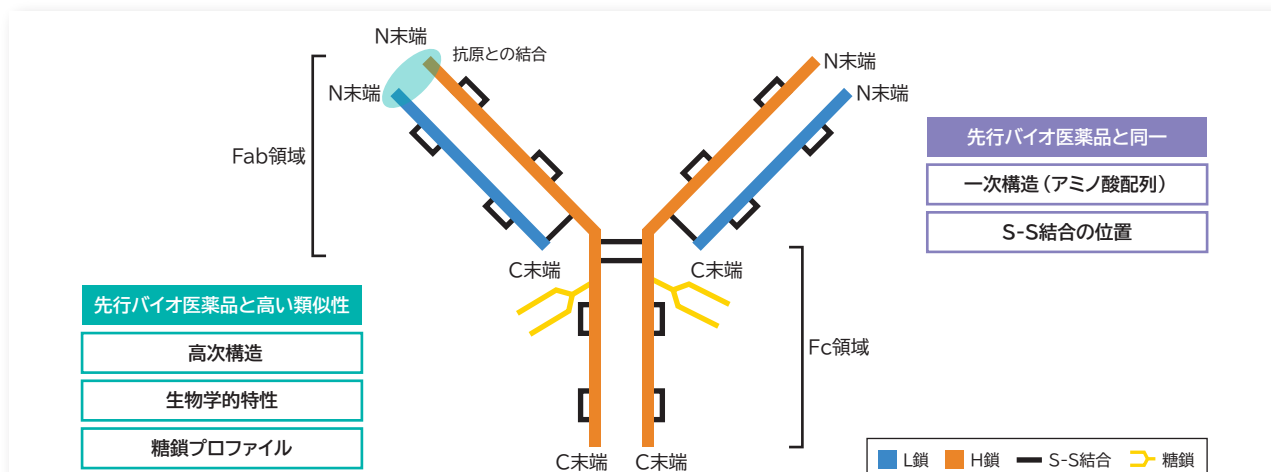
## バイオシミラーの適応症、外挿の概念について<sup>1)</sup>

バイオシミラーの開発においては、先行バイオ医薬品が有するそれぞれの適応症に対し、臨床試験を実施することなく適応症を取得できる外挿という考え方があります。適応症の外挿にあたっては、先行バイオ医薬品との同等性/同質性を証明する試験データに加え、作用機序をはじめとして、適応症の外挿を可能とする科学的根拠を示す必要があります。また、目的とする適応症の再審査期間が終了している必要があります。それぞれの適応症の作用機序が異なる場合や作用機序が明確になっていない場合には、外挿は認められません。



## インフリキシマブBS点滴静注用100mg「ファイザー」<sup>3)</sup>

インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続3]の場合

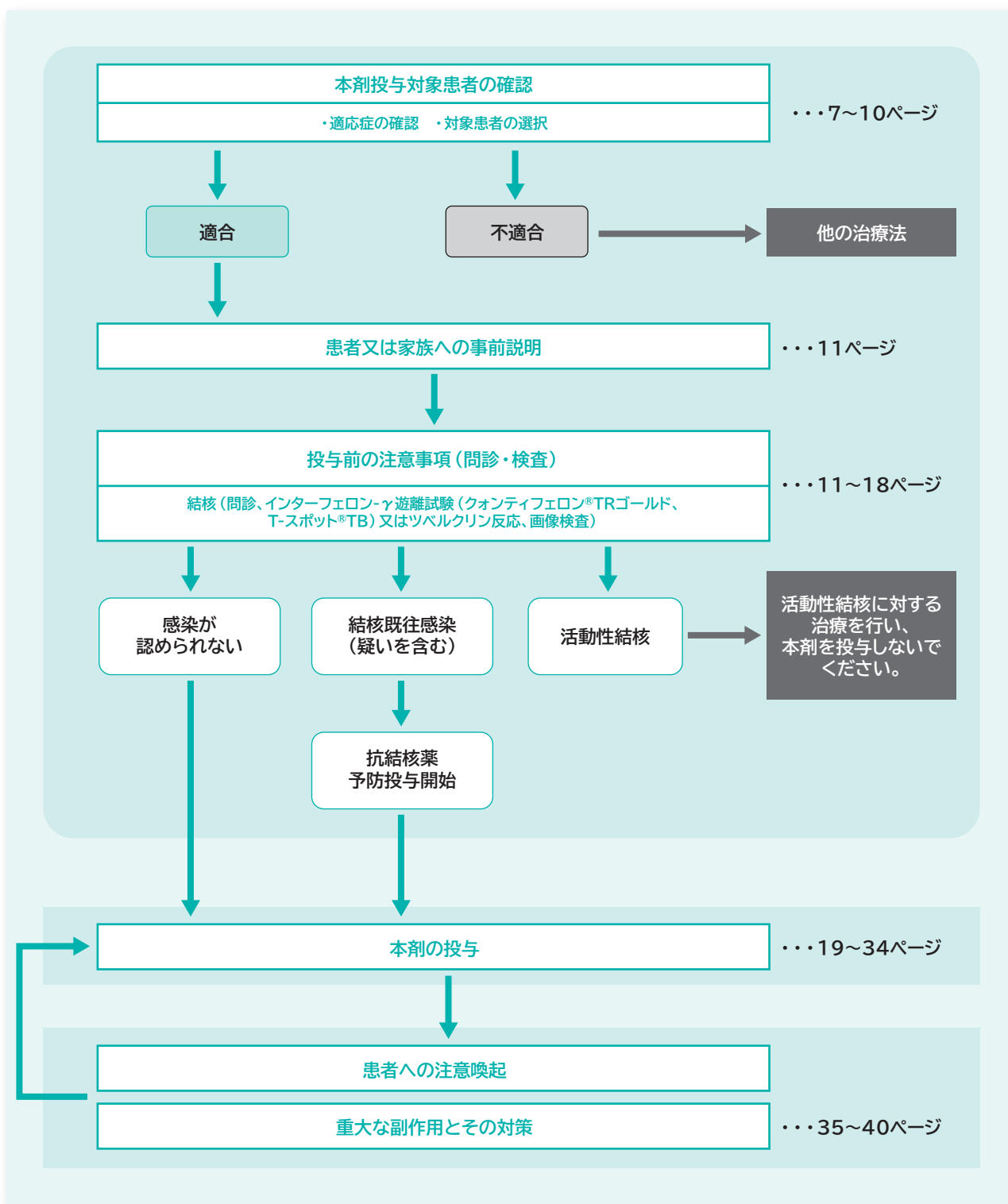


### ●本剤と先行バイオ医薬品の品質特性の比較評価項目

|           |                                                                                                        |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 一次/高次構造   | アミノ酸組成、アミノ酸配列、翻訳後修飾、ジスルフィド結合、遊離スルフィドリル基、二次構造、三次構造                                                      |
| 物理的・化学的性質 | 分子量、電荷不均一性、サイズバリエーション、自己会合                                                                             |
| 糖鎖構造      | N結合型糖鎖プロファイル                                                                                           |
| 生物学的性質    | 可溶性TNF $\alpha$ 及び膜結合型TNF $\alpha$ に対する結合活性                                                            |
|           | Fc $\gamma$ RI、Fc $\gamma$ RIIa、Fc $\gamma$ RIIb、Fc $\gamma$ RIIIa、Fc $\gamma$ RIIIb及びFcRn結合活性、C1q結合活性 |
|           | TNF $\alpha$ 中和活性、TNF $\alpha$ 誘導ELAM-1発現阻害活性、Reverse signalingによるアポトーシス誘導活性                           |
|           | ADCC活性、レポーター遺伝子アッセイ、CDC活性                                                                              |

## 2. 治療の流れ

下記に本剤投与のフローチャートを示します。



# 3. 投与前の確認事項

## 3.1. 効能又は効果、効能又は効果に関連する注意

### 【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

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

- 中等度から重度の活動期にある患者
- 外瘻を有する患者

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

### 【効能又は効果に関連する注意】

#### 〈関節リウマチ〉

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

#### 〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

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

#### 〈乾癬〉

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

#### 〈強直性脊椎炎〉

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

#### 〈クローン病〉

過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。

#### 〈潰瘍性大腸炎〉

過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。寛解維持効果は確認されていないため、寛解導入後には本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替えを考慮すること。

本剤は、先行バイオ医薬品が有する効能又は効果のうち、下記の効能又は効果を有していません。

- ・ 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

## 3.2. 対象患者の選択

### 適応とならない患者(禁忌)

| 禁忌                                                 | 解説                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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ため、本剤を投与しないでください。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 活動性結核の患者                                           | 症状を悪化させるおそれがあるため、本剤を投与しないでください。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 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 | 過敏症の発現を回避するため、本剤を投与しないでください。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者                          | 先行バイオ医薬品を含む抗TNF療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化のおそれがあるため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないでください。                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| うっ血性心不全の患者                                         | 150例の中等度から重度のうっ血性心不全の患者（左室駆出率35%以下で、NYHA心機能分類Ⅲ/Ⅳ度）に、プラセボ及び先行バイオ医薬品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が実施されました。その結果、先行バイオ医薬品投与群、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報告されています。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ありませんでした。また、症状悪化による入院は、10mg/kg群で51例中11例、5mg/kg群で50例中3例、プラセボ群で49例中5例でした。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例でした。症状を悪化させるおそれがあるため、本剤を投与しないでください。 |

### 3. 投与前の確認事項

#### 特定の背景を有する患者に関する注意

| 対象患者                                                     | 解説                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 合併症・既往歴等のある患者                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 感染症（重篤な感染症を除く）の患者<br>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。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 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 | <p>（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。</p> <p>（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。</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者</li> <li>・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</li> <li>・結核患者との濃厚接触歴を有する患者</li> </ul> |
| 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。                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者<br>及び家族歴のある患者                          | <p>（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。</p> <p>（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。</p>                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 間質性肺炎の既往歴のある患者                                           | 定期的な問診を行うなど、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。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

| 対象患者                                   | 解説                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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。                                                                                                                                                                               |
| 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。                                                                                                                                                           |
| 妊婦                                     |                                                                                                                                                                                                |
|                                        | 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 $\alpha$ 特異的で動物実験が実施できないため）。また、マウスTNF $\alpha$ を中和する抗体投与により、マウスを用いて検討された結果では、催奇形性、母体毒性、胎児毒性は認められていない。 |
|                                        | 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。                                                                                                        |
| 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。                                                                                                                                                        |
| 小児等                                    |                                                                                                                                                                                                |
|                                        | <p>〈クローン病及び潰瘍性大腸炎〉</p> <p>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。</p> <p>〈上記以外の効能〉</p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>                              |
| 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。                                                                                                                                              |

## 3. 投与前の確認事項

### 3.3. 患者又は家族への事前説明

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ありませんが、悪性腫瘍の発現も報告されています。本剤が疾病を完治させる薬剤ではないことも含め、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回ると判断される場合にのみ投与してください。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又は家族に注意を喚起してください。

### 3.4. 投与前の注意事項

本剤の投与によって出現する可能性のある副作用や、投与における注意事項です。本剤の投与前に、必ず患者やご家族に説明してください。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してください。また、他の生物製剤との切り替えの際も注意してください。

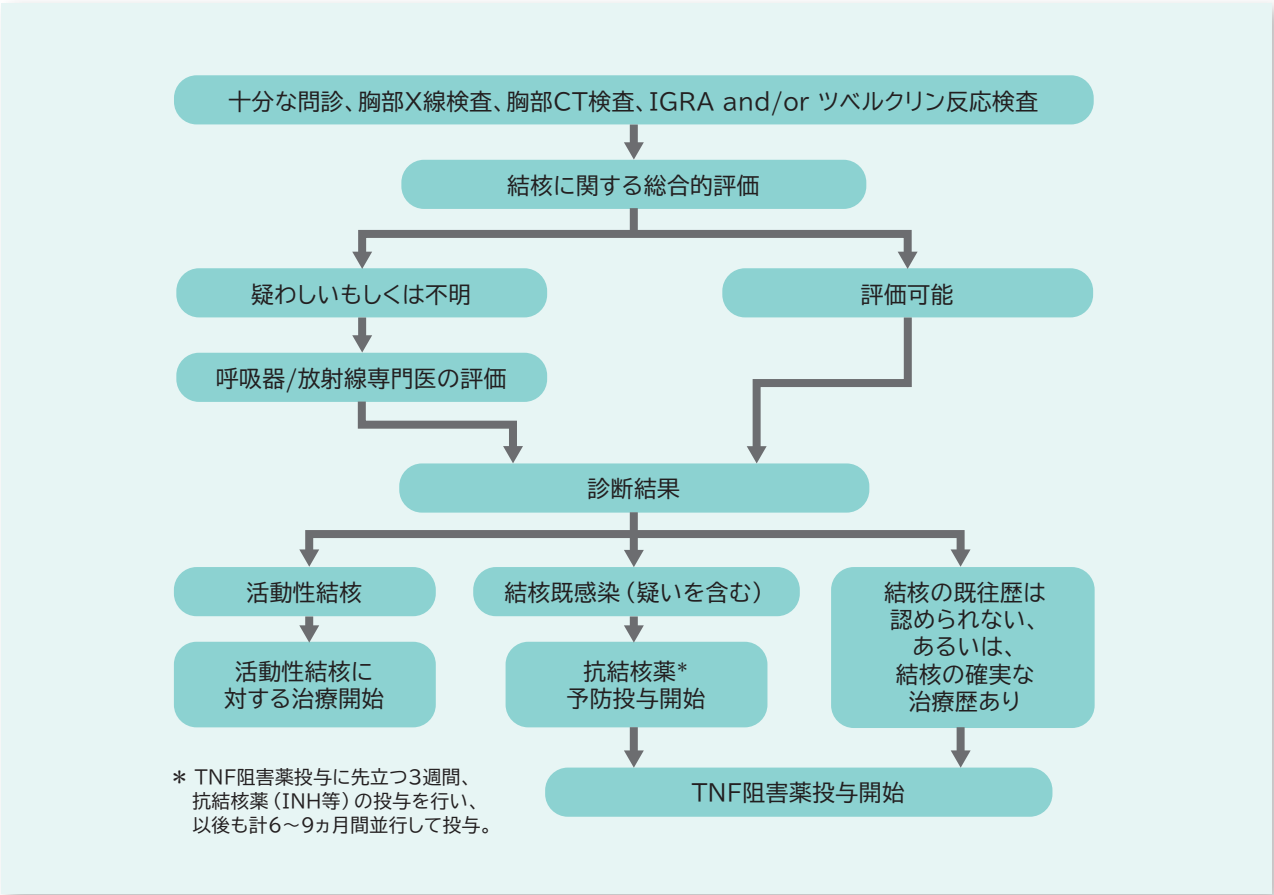
#### ①感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

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りますので、適切な処置と十分な観察が必要です。特に注意が必要な感染症を以下に示します。

#### ■結核の患者又は結核が疑われる患者

本剤は活動性結核を悪化させるおそれがありますので、投与前に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- $\gamma$ 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してください。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談してください。結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与し、胸部レントゲン検査等を定期的に行う等、結核症状の発現に十分に注意してください<sup>4)</sup>。

生物学的製剤投与時の結核予防対策<sup>4)</sup>



LTBI（潜在性結核感染）の治療法<sup>4)</sup>

| 薬剤名     | 標準量<br>mg/kg/日 | 最大量<br>mg/body/日 | 投与期間<br>（月） | 格付け*（エビデンス）** |        |
|---------|----------------|------------------|-------------|---------------|--------|
|         |                |                  |             | HIV（－）        | HIV（＋） |
| イソニアジド  | 5              | 300              | 9           | A（Ⅱ）          | A（Ⅱ）   |
| イソニアジド  | 5              | 300              | 6           | B（Ⅰ）          | C（Ⅰ）   |
| リファンピシン | 10             | 600              | 4           | B（Ⅱ）          | B（Ⅲ）   |

\*：A：推奨、B：代替方法として選択可、C：A及びBを投与できないときに選択。  
\*\*：Ⅰ：無作為割付臨床試験、Ⅱ：無作為割付でない、もしくは、ほかの集団で実施された臨床試験、Ⅲ：専門家の意見。  
注）格付け、エビデンスは、CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. MMWR Recomm Rep 2000；49：1-54 に拠る。

### 3. 投与前の確認事項

#### インターフェロン-γ遊離試験 (IGRA) について

インターフェロン-γ遊離試験 (IGRA) は、ツベルクリン反応とは異なり、過去のBCG接種や非結核性好酸菌等の影響を受けにくいので、BCGを広範に接種している我が国では有用性が高い検査です。現在、クオンティフェロン® TBゴールド (QFT-3G) とT-スポット® TB (T-スポット) が保険収載されています。

#### <参考>QFT-3Gの判定基準

1人の検体について、3個のIFN-γの値が得られる。

①IFN-γ (A) : TB特異抗原 (ESAT-6、CFP10、TB7.7) で刺激

②IFN-γ (N) : 陰性コントロール (生理食塩水添加、無刺激)

③IFN-γ (M) : 陽性コントロール (マイトジェンで刺激: 非特異的刺激に対する個体の最大限の細胞性免疫反応)

これらの測定値を次の式に当てはめ、表の基準にしたがって陽性/陰性などを判定する。

測定値A (IU/mL) = IFN-γ (A) - IFN-γ (N)

測定値M (IU/mL) = IFN-γ (M) - IFN-γ (N)

#### QFT-3Gの判定基準<sup>5)</sup>

| 陽性コントロール<br>測定値M | QFT値<br>測定値A         | 判定         | 解釈                                  |
|------------------|----------------------|------------|-------------------------------------|
| 不問               | 0.35以上               | 陽性         | 結核感染を疑う                             |
| 0.5以上            | 0.1以上0.35未満<br>0.1未満 | 判定保留<br>陰性 | 感染リスクの度合いを考慮し、総合的に判断する<br>結核感染していない |
| 0.5未満            | 0.35未満               | 判定不可       | 免疫不全等が考えられるので、判定を行わない               |

単位はいずれもIU/mL

#### <参考>T-スポットの判定法

全血からPBMC層を分離し、細胞を洗浄後、検査に用いる細胞数が一定となるように調整する。予め抗IFN-γ抗体が固相されたマイクロプレート上のウェルにPBMCを加え、結核菌特異抗原ESAT-6 (パネルA) 又はCFP10 (パネルB) と共に反応させます。ウェルを洗浄後、2次抗体や基質を用いると、陽性の場合は円状の斑点 (スポット) が形成されます。

#### T-スポットの判定基準

1. 以下の計算式を用いて、(1) 及び (2) を算出する。

[ (パネルAウェルのスポット数) - (陰性コントロールウェルのスポット数) ] × ... (1)

[ (パネルBウェルのスポット数) - (陰性コントロールウェルのスポット数) ] × ... (2)

2. 1で算出した (1)、(2) の数値を用いて、以下の判定基準にしたがって結果を判定する。

陽性: (1) 及び (2) の双方、あるいはいずれか一方が6スポット以上の場合

陰性: (1) 及び (2) の双方のスポット数が5スポット以下の場合

判定保留: (1) 及び (2) の双方のスポット数の最大値が5~7になった場合

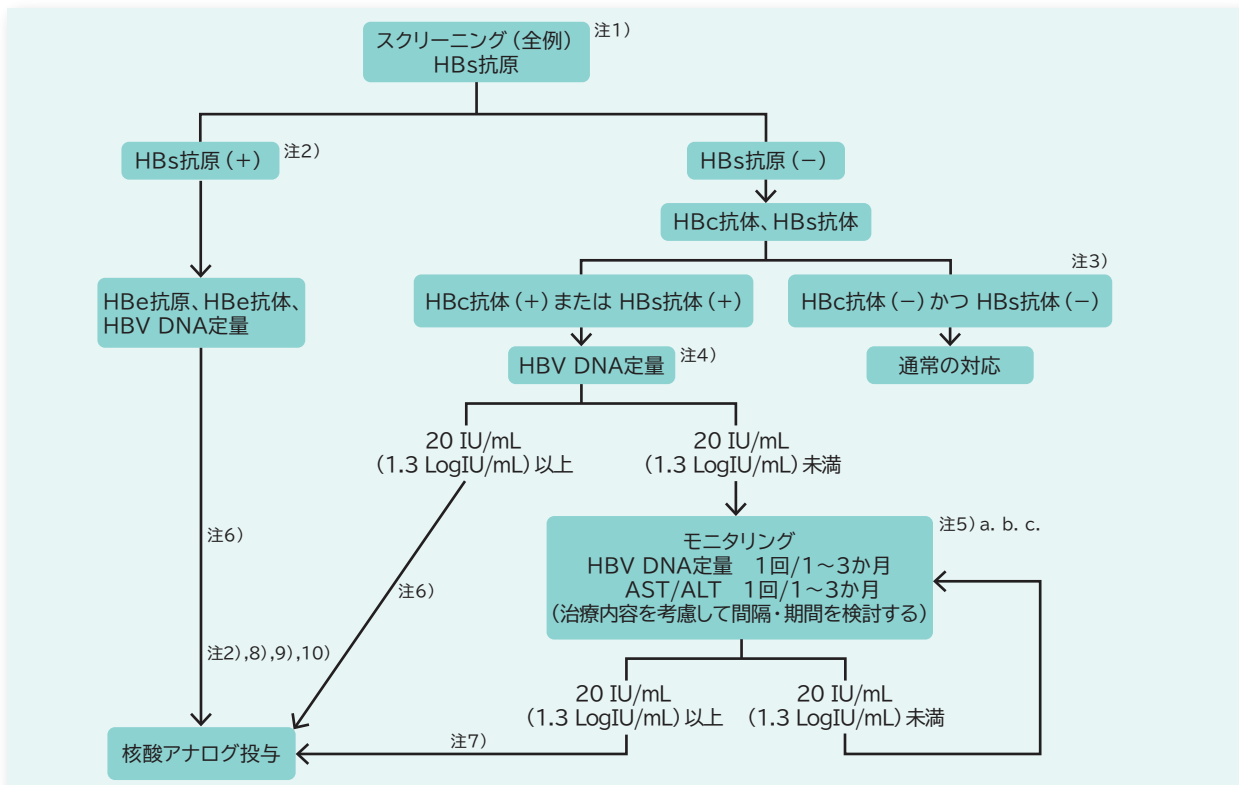
判定不可: 陰性コントロールウェルのスポット数が10を超える場合、又は陽性コントロールウェルのスポット数が20未満となる場合

※: 結果が「判定保留」となった場合、「陽性」又は「陰性」の判定結果自体は有効であるが、数値が8以上又は4以下となった場合と比較して、結果の信頼性がやや低下する可能性がある。そのため、「判定保留」の場合には再検査を行うことが推奨される。

## ■B型肝炎の患者又はB型肝炎が疑われる患者<sup>6)</sup>

B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行う等、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してください。HBs抗原陽性キャリア又はHBV DNA量が20 IU/mL (1.3 LogIU/mL) 以上の場合、本剤治療開始前に核酸アナログ製剤を予防的に投与し、ウイルス量を低下させておくことが望ましいです。その後の経過観察は肝臓専門医と共に行います。

### <参考>免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン



補足：血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部においてHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においてもHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および免疫抑制療法においては、HBV再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注1) 免疫抑制・化学療法前に、HBVキャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。HBs抗原、HBc抗体およびHBs抗体を測定し、HBs抗原が陽性のキャリアか、HBs抗原が陰性でHBs抗体、HBc抗体のいずれか、あるいは両者が陽性の既往感染かを判断する。HBs抗原・HBc抗体およびHBs抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs抗体単独陽性（HBs抗原陰性かつHBc抗体陰性）例においても、HBV再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。

注2) HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。また、すべての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

注3) 初回化学療法開始時にHBc抗体、HBs抗体未測定例および既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA定量検査などによる精査が望ましい。

注4) 既往感染者の場合は、リアルタイムPCR法によりHBV DNAをスクリーニングする。

注5)

a. リツキシマブ・オビマツズマブ（エステロイド）、フルダラビンを用いる化学療法および造血幹細胞移植：既往感染者からのHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。

b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的治療薬を併用する場合：頻度は少ないながら、HBV再活性化のリスクがある。HBV DNA量のモニタリングは1～3か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。

c. 副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法：HBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後（中止を含む）少なくとも6か月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。なお、6か月以降は3か月ごとのHBV DNA量測定を推奨するが、治療内容に応じて迅速診断に対応可能な高感度HBs抗原測定（感度0.005 IU/mL）あるいは高感度HBコア関連抗原測定（感度2.1 log U/mL）で代用することは可能である。

注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始すること。ウイルス量が多いHBs抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。

注7) 免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV DNA量が20 IU/mL (1.3 LogIU/mL) 以上になった時点で直ちに核酸アナログ投与を開始する（20 IU/mL未満陽性の場合は、別のポイントでの再検査を推奨する）。また、高感度HBs抗原モニタリングにおいて1 IU/mL未満陽性（低値陽性）あるいは高感度HBコア関連抗原陽性の場合は、HBV DNAを追加測定して20 IU/mL以上であることを確認した上で核酸アナログ投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止するのではなく、対応を肝臓専門医と相談する。

### 3. 投与前の確認事項

注8) 核酸アナログは薬剤耐性の少ないETV、TDF、TAFの使用を推奨する。

注9) 下記の①か②の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了が可能であるが、その決定については肝臓専門医と相談した上で行う。①スクリーニング時にHBs抗原陽性だった症例では、B型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たしていること。②スクリーニング時にHBc抗体陽性またはHBs抗体陽性だった症例では、(1) 免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12か月間は投与を継続すること。(2) この継続期間中にALT (GPT) が正常化していること(ただしHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く)。(3) この継続期間中にHBV DNAが持続陰性化していること。(4) HBs抗原およびHBコア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。

注10) 核酸アナログ投与終了後少なくとも12か月間は、HBV DNAモニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV DNA量が20 IU/mL (1.3 LogIU/mL) 以上になった時点で直ちに投与を再開する。

#### ■C型肝炎の患者又はC型肝炎が疑われる患者

C型肝炎ウイルス (HCV) 感染者に対しては一定の見解が得られていませんが、TNF阻害療法開始前に感染の有無に関してスクリーニングを行い、陽性者においては慎重な経過観察を行うことが望ましいとされています。

#### ②間質性肺炎の患者又は間質性肺炎が疑われる患者

間質性肺炎の既往歴のある患者において、間質性肺炎が増悪又は再発する可能性があります。また、本剤投与により間質性肺炎があらわれる可能性がありますので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の症状がみられたら速やかに主治医に連絡するよう患者に説明してください。

#### ③ワクチン接種

本剤治療中は、生ワクチン接種を行わないでください。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です。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してください(生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できません)。

加えて、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す。

#### ④脱髄疾患の患者又は脱髄疾患が疑われる患者

先行バイオ医薬品を含む抗TNF療法において、中枢神経系(多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等)及び末梢神経系(ギラン・バレー症候群等)の脱髄疾患の発現や悪化が報告されています。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないでください。脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤の適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行ってください。

#### ⑤infusion reaction

本剤投与によりinfusion reactionが発現する可能性があるため、適切な薬剤治療(アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等)や緊急処置を直ちに実施できるようにしておいてください。また、遅発性過敏症(投与開始から3日以上経過後)が発現する可能性もあることから、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示する等適切な対応をとってください。

#### ⑥悪性リンパ腫の患者

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ます。また、先行バイオ医薬品を含む抗TNF製剤を使用した小児や若年成人だけではなく臨床試験においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されています。本剤に起因するか明らかではありませんが、悪性腫瘍等の発現には注意してください。

.....

⑦ループス様症候群

本剤投与により、抗dsDNA抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現する可能性があります。

⑧乾癬

本剤投与により、乾癬が悪化又は新規発現する可能性があります。

⑨重篤な血液疾患

汎血球減少、再生不良性貧血等の重篤な血液疾患が悪化するおそれがあります。

⑩高齢者

一般に、高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているので、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行ってください。

⑪小児等

（1）クローン病及び潰瘍性大腸炎

先行バイオ医薬品の国内臨床試験において、6歳未満の幼児等に対する使用経験が得られていないため、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してください。

（2）上記（1）以外の効能

小児等に対する使用経験が少なく、安全性が確立していません。

## 3. 投与前の確認事項

### 3.5. 投与前のチェックリスト

本剤の投与前に、適正使用の推進のため下記のチェック項目を確認してください。

|           |                      |                                                                                                                                                                                   |                                                                                         |
|-----------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 診断名       | 関節リウマチ               | <input type="checkbox"/> 既存治療で効果不十分                                                                                                                                               | 既存治療で効果不十分な場合に投与してください。                                                                 |
|           |                      | <input type="checkbox"/> メトトレキサートに本剤を上乗せすることのリスク・ベネフィットを考慮                                                                                                                        | リスク・ベネフィットを考慮した上で使用してください。                                                              |
|           |                      | <input type="checkbox"/> メトトレキサートの投与量 (mg/週)                                                                                                                                      | 承認用量は6～16mg/週です。                                                                        |
|           | ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 | <input type="checkbox"/> 既存治療（シクロスポリン等）で効果不十分                                                                                                                                     | 既存治療で効果不十分な場合に投与してください。                                                                 |
|           | 乾癬                   | <input type="checkbox"/> 既存治療で効果不十分もしくは難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者                                                                                                                      | 左記に該当する場合は投与してください。                                                                     |
|           | 強直性脊椎炎               | <input type="checkbox"/> 既存治療（非ステロイド性抗炎症剤等）で効果不十分                                                                                                                                 | 既存治療で効果不十分な場合に投与してください。                                                                 |
|           | クローン病                | <input type="checkbox"/> 既存治療で効果不十分かつ中等度から重度の活動期にある患者又は外瘻を有する患者                                                                                                                   | 左記に該当する場合は投与してください。                                                                     |
| 本剤投与前の治療歴 | 以前投与を受けたことがある        | <input type="checkbox"/> 既存治療（非ステロイド性抗炎症剤等）で効果不十分かつ中等度から重度の患者                                                                                                                     | 左記に該当する場合は投与してください。                                                                     |
|           |                      | <input type="checkbox"/> 抗リウマチ薬（DMARDs）（関節リウマチの場合）                                                                                                                                | 本剤治療前にDMARDsによる治療を検討してください。                                                             |
|           |                      | <input type="checkbox"/> 既存治療薬（シクロスポリン等）（ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の場合）<br><input type="checkbox"/> 既存の全身療法（紫外線療法を含む）（乾癬の場合）<br><input type="checkbox"/> 既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）（強直性脊椎炎の場合） | 本剤治療前に既存治療薬の使用を検討してください。                                                                |
|           |                      | <input type="checkbox"/> 副腎皮質ステロイド<br><input type="checkbox"/> 他の生物学的製剤<br><input type="checkbox"/> 本剤、先行バイオ医薬品（インフリキシマブ）又は他のインフリキシマブ製剤                                           | 再投与の場合には、遅発性過敏症の発現に備え十分な観察を行ってください。投与間隔が空いてから再投与を行う場合は、infusion reactionの発現に特に注意してください。 |
| 併用薬       | 現在使用中の薬剤がある          | <input type="checkbox"/> メトトレキサート（関節リウマチの場合）                                                                                                                                      | 本剤を投与する際は、メトトレキサート製剤を必ず併用してください。                                                        |
|           |                      | <input type="checkbox"/> その他のDMARDs（関節リウマチの場合）                                                                                                                                    | 副作用発現のリスクが高くなる可能性があります。                                                                 |
|           |                      | <input type="checkbox"/> 免疫抑制薬（メトトレキサート以外）<br><input type="checkbox"/> 副腎皮質ステロイド                                                                                                  | 副作用発現のリスクが高くなる可能性があります。                                                                 |
|           |                      | <input type="checkbox"/> その他                                                                                                                                                      | 他の生物学的製剤との併用は行わないでください。                                                                 |
| 合併症       | 感染症                  | <input type="checkbox"/> 重篤な感染症（敗血症等）がある                                                                                                                                          | 【禁忌】本剤を投与しないでください。                                                                      |
|           |                      | <input type="checkbox"/> 感染症（重篤な感染症を除く）がある、又は感染症が疑われる                                                                                                                             | 慎重に投与してください。                                                                            |
|           | 結核                   | <input type="checkbox"/> 活動性結核                                                                                                                                                    | 【禁忌】本剤を投与しないでください。                                                                      |

|                   |         |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                         |
|-------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 合併症               | 結核      | <input type="checkbox"/> 結核の既往歴がある（肺外結核を含む）<br><input type="checkbox"/> 胸部レントゲン上結核治癒所見がある<br><input type="checkbox"/> 結核患者との濃厚接触歴がある | 抗結核薬を投与した上で、慎重に投与してください。                                                                                                                                                |
|                   |         | <input type="checkbox"/> 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実施<br><input type="checkbox"/> 胸部CT検査を実施                                         | 検査により既往感染が疑われる場合は、抗結核薬を投与した上で、慎重に投与してください。                                                                                                                              |
|                   | B型肝炎    | <input type="checkbox"/> HBc抗体を含むB型肝炎ウイルスマーカー検査を実施している                                                                               | ウイルスキャリア又はHBV DNAが基準値以上の場合はまず核酸アナログ製剤の投与を開始し、既往感染の場合には再活性化の徴候/症状に十分注意してください。                                                                                            |
|                   | C型肝炎    | <input type="checkbox"/> 感染の有無に関してスクリーニングを行っている                                                                                      | 陽性者においては、慎重な経過観察を行ってください。                                                                                                                                               |
|                   | 間質性肺炎   | <input type="checkbox"/> 間質性肺炎の既往歴がある                                                                                                | 慎重に投与してください。                                                                                                                                                            |
|                   | 重篤な血液疾患 | <input type="checkbox"/> 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）がある、又は既往歴がある                                                                         | 異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。                                                                                                                                       |
|                   | 脱髄疾患    | <input type="checkbox"/> 脱髄疾患がある、又はその既往歴がある                                                                                          | 【禁忌】本剤を投与しないでください。                                                                                                                                                      |
|                   |         | <input type="checkbox"/> 脱髄疾患が疑われる                                                                                                   | 慎重に投与してください。                                                                                                                                                            |
|                   | うっ血性心不全 | <input type="checkbox"/> うっ血性心不全の患者                                                                                                  | 【禁忌】本剤を投与しないでください。                                                                                                                                                      |
| Infusion reaction |         | <input type="checkbox"/> 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がある                                                            | 【禁忌】本剤を投与しないでください。                                                                                                                                                      |
|                   |         | <input type="checkbox"/> Infusion reactionが起こる可能性を考慮した準備を行っている                                                                       | 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にしておいてください。                                                                                                |
| 妊産婦               |         | <input type="checkbox"/> 妊娠中、又は妊娠の可能性や予定がある                                                                                          | リスク・ベネフィットを考慮した上で使用してください。                                                                                                                                              |
|                   |         | <input type="checkbox"/> 授乳中                                                                                                         | 授乳を中止してから、投与してください。                                                                                                                                                     |
| 高齢者               |         | <input type="checkbox"/> 高齢である                                                                                                       | 感染症等の副作用の発現に留意し、慎重に投与してください。                                                                                                                                            |
| 小児                |         | <input type="checkbox"/> 小児である                                                                                                       | クローン病及び潰瘍性大腸炎患者については、6歳未満の幼児等に対する使用経験が得られていないため、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してください。クローン病及び潰瘍性大腸炎以外の患者については、小児等に対する使用経験は少なく、安全性は確立していないため、十分な観察を行って投与してください。 |
| ワクチンの接種           |         | <input type="checkbox"/> ワクチン接種の予定がある                                                                                                | 本剤治療中は生ワクチン接種は避けてください。                                                                                                                                                  |

# 4. 投与にあたって

## 4.1. 投与スケジュール

### ●関節リウマチ

#### 【用法及び用量】

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続3]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※。

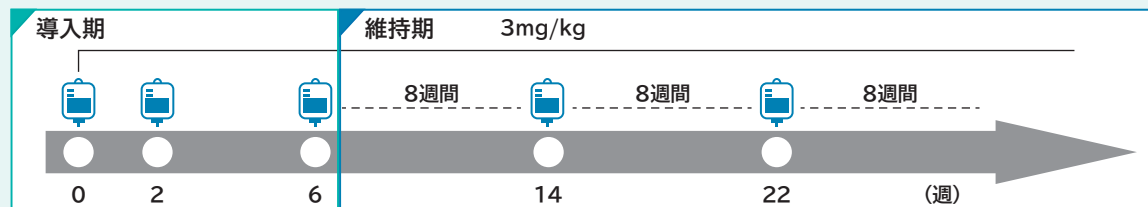
※葉酸製剤の併用投与は、メトトレキサート製剤の開始用量に関わらず全例で強く勧められています。特に、肝機能障害、消化器症状、口内炎の予防に有用であるとされています。詳しくはそれぞれの製剤の電子化された添付文書及び「関節リウマチ治療におけるメトトレキサート（MTX）診療ガイドライン 2023年改訂版【簡易版】<sup>7)</sup>」を参照ください。

#### 【用法及び用量に関連する注意】

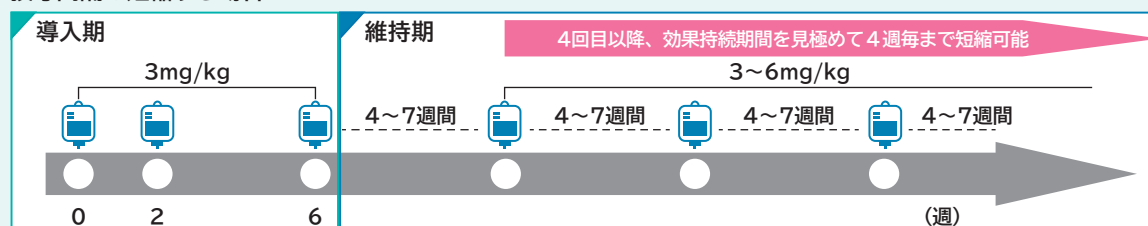
- 1) 国内及び海外の臨床試験により、メトトレキサート製剤併用の有効性及び安全性が確認されている。国内臨床試験におけるメトトレキサート製剤の併用量は、6mg/週以上であり、メトトレキサート併用時の本剤に対する抗体の産生率は、メトトレキサート非併用時よりも低かった。なお、メトトレキサート製剤以外の抗リウマチ薬併用の有用性は確立していない。
- 2) 初回、2週、6週投与までは10mg/kg等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること。10mg/kg等の高用量を初回投与から行うことにより、重篤な感染症の発現頻度が高まったとの報告がある<sup>8)</sup>。
- 3) 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。
- 4) 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。

## インフリキシマブ製剤による治療を初めて開始する場合

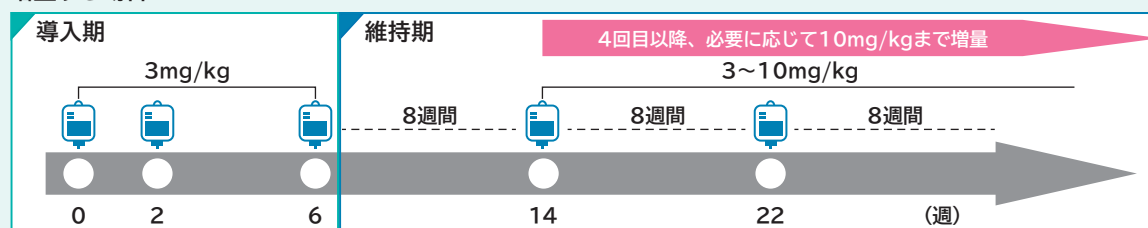
### 通常の場合



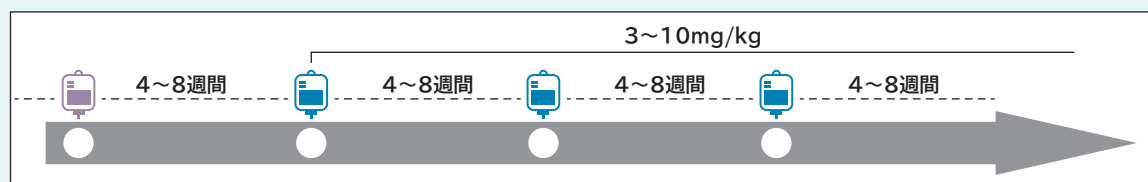
### 投与間隔を短縮する場合



### 増量する場合



### 維持期に他のインフリキシマブ製剤から変更して本剤を投与する場合※



※：「増量」、「投与間隔の短縮」が可能です。

：他のインフリキシマブ製剤 ：本剤

<効能又は効果に関連する注意>は、7ページを参照ください。

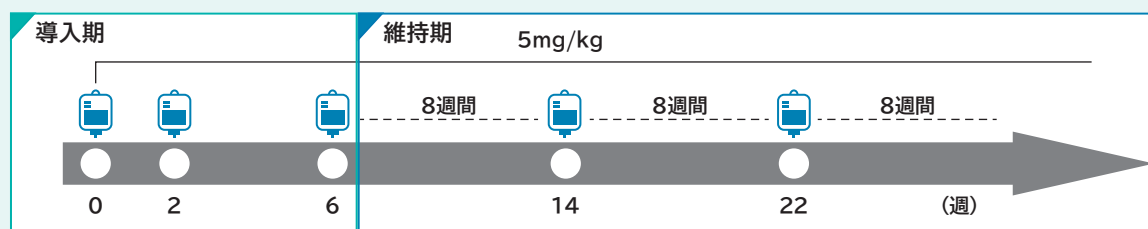
## 4. 投与にあたって

### ●パーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎

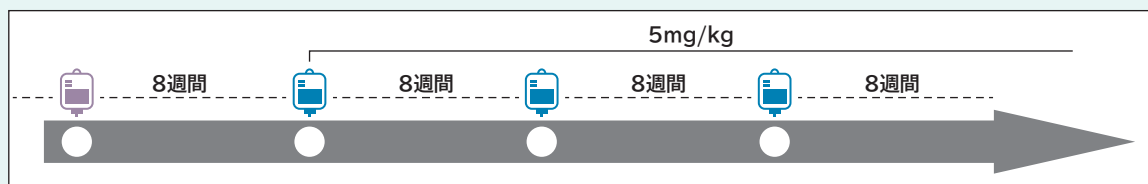
#### 【用法及び用量】

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続3]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。

#### インフリキシマブ製剤による治療を初めて開始する場合



#### 維持期に他のインフリキシマブ製剤から変更して本剤を投与する場合



 : 他のインフリキシマブ製剤     : 本剤

<効能又は効果に関連する注意>は、7ページを参照ください。

## ●乾癬

### 【用法及び用量】

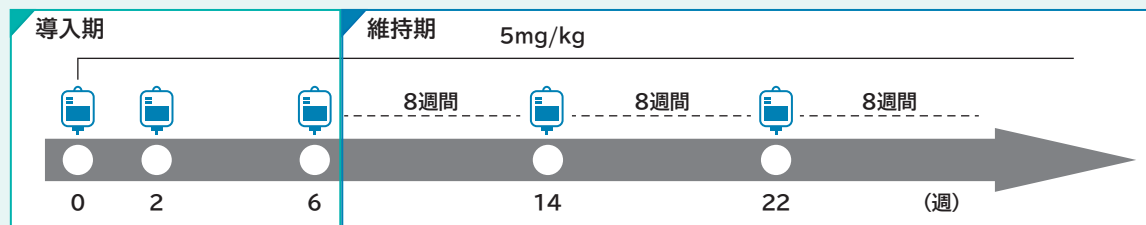
通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続3]として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は患者の状態に応じて段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。

### 【用法及び用量に関連する注意】

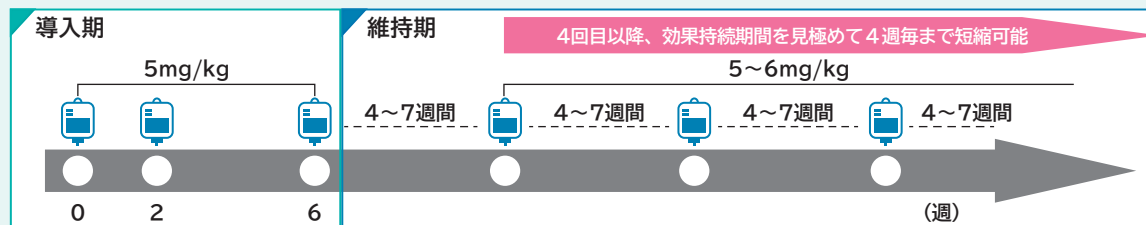
初回、2週、6週投与までは10mg/kg等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること。本剤による効果が全く認められない場合や、増量や投与間隔の短縮を行っても症状の改善が認められない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再検討すること。

### インフリキシマブ製剤による治療を初めて開始する場合

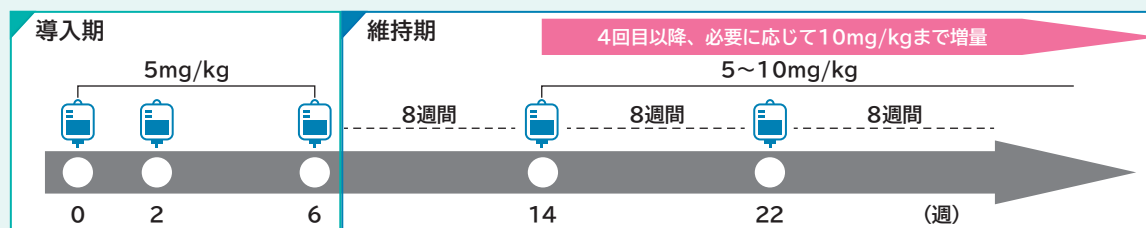
#### 通常の場合



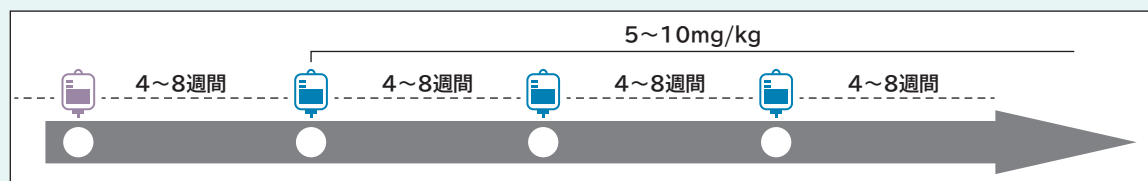
#### 投与間隔を短縮する場合



#### 増量する場合



### 維持期に他のインフリキシマブ製剤から変更して本剤を投与する場合※



※：「増量」、「投与間隔の短縮」が可能です。

：他のインフリキシマブ製剤 ：本剤

<効能又は効果に関連する注意>は、7ページを参照ください。

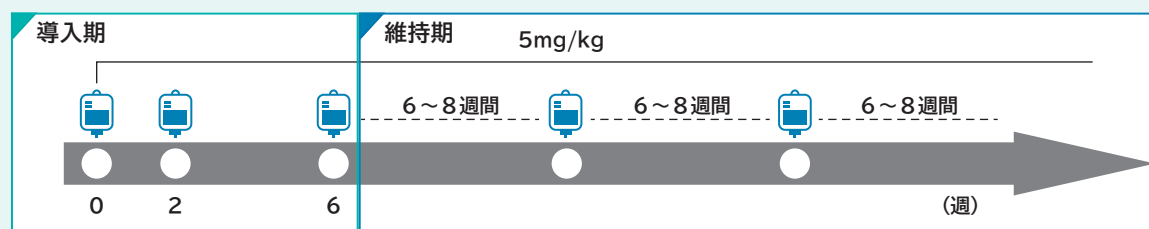
## 4. 投与にあたって

### ●強直性脊椎炎

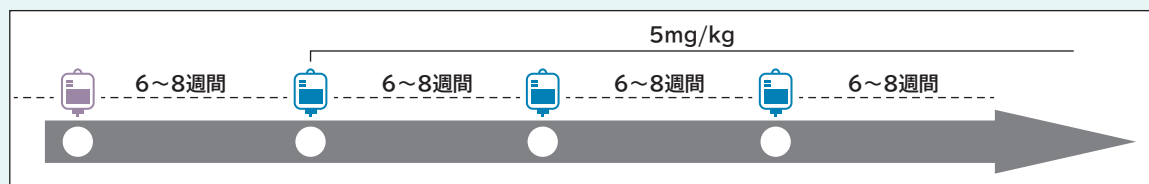
#### 【用法及び用量】

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続3]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。

#### インフリキシマブ製剤による治療を初めて開始する場合



#### 維持期に他のインフリキシマブ製剤から変更して本剤を投与する場合



 : 他のインフリキシマブ製剤     : 本剤

<効能又は効果に関連する注意>は、7ページを参照ください。

## ●クローン病

### 【用法及び用量】

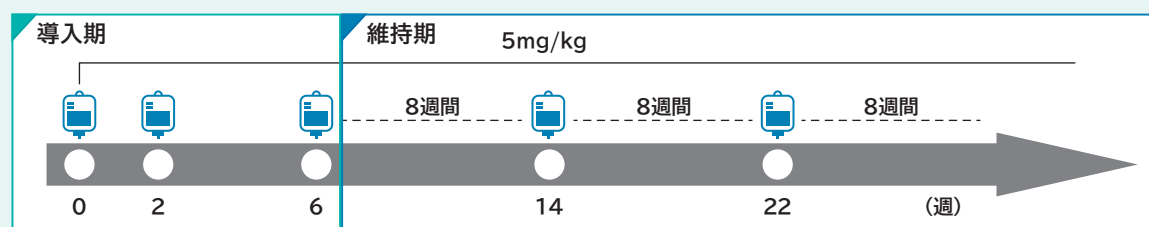
通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続3]として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果が減弱した場合には、投与量の増量又は投与間隔の短縮が可能である。投与量を増量する場合は、体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる。投与間隔を短縮する場合は、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし、最短4週間の間隔で投与することができる。

### 【用法及び用量に関連する注意】

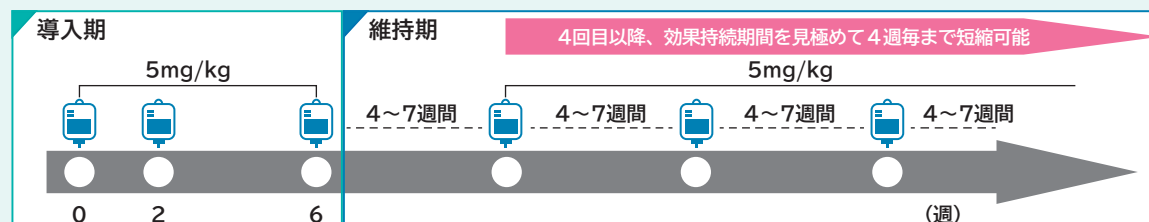
本剤を初回投与後、2週、6週と投与した後、臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。また、10mg/kgへの増量や投与間隔の短縮は、5mg/kg 8週間隔投与による治療により効果は認められたものの、維持療法中に効果が減弱し、症状の再燃が認められた患者に対して行うこと。増量又は投与間隔の短縮を行っても効果が認められない場合には、他の治療法を考慮すること。

### インフリキシマブ製剤による治療を初めて開始する場合

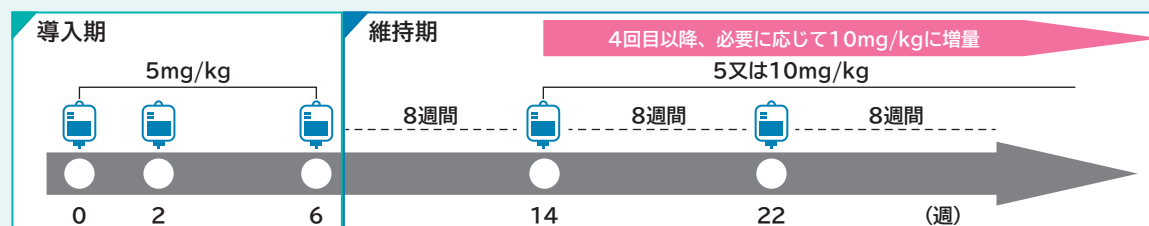
#### 通常の場合



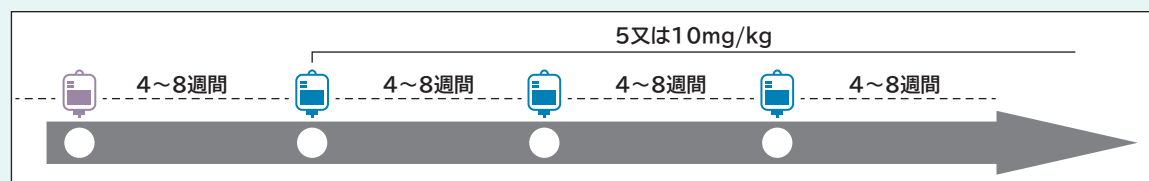
#### 投与間隔を短縮する場合



#### 増量する場合



### 維持期に他のインフリキシマブ製剤から変更して本剤を投与する場合※



※：「増量」、「投与間隔の短縮」が可能です。

：他のインフリキシマブ製剤 ：本剤

<効能又は効果に関連する注意>は、7ページを参照ください。

## 4. 投与にあたって

### ●潰瘍性大腸炎

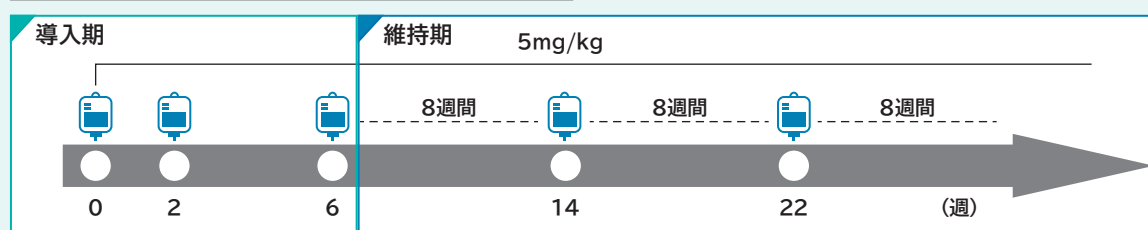
#### 【用法及び用量】

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続3]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。

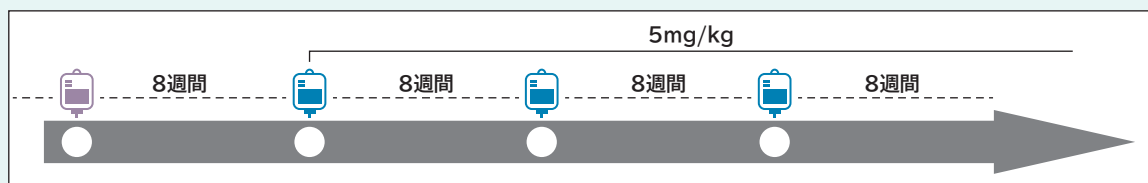
#### 【用法及び用量に関連する注意】

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。

#### インフリキシマブ製剤による治療を初めて開始する場合



#### 維持期に他のインフリキシマブ製剤から変更して本剤を投与する場合



 : 他のインフリキシマブ製剤     : 本剤

<効能又は効果に関連する注意>は、7ページを参照ください。



## 4. 投与にあたって

### 4.2. 調製・投与方法

#### STEP1 溶解方法

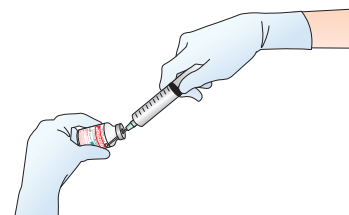
本剤は用時溶解してください。

溶解後3時間以内に投与を開始してください。

- 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）を静かに注入してください。

##### 【注意】

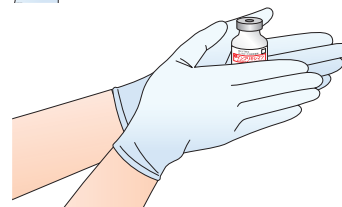
- バイアルゴム栓に、注射針を刺すと、日局注射用水の一部が自然注入されます。  
※ その際、自然注入がされず、陰圧状態でないバイアルは、ゴム栓の密封性が損なわれている可能性があるため使用しないでください。
- 残りの日局注射用水を10mLになるまで、数回に分けてゆっくりと注入してください。



- 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**してください。

##### 【注意】

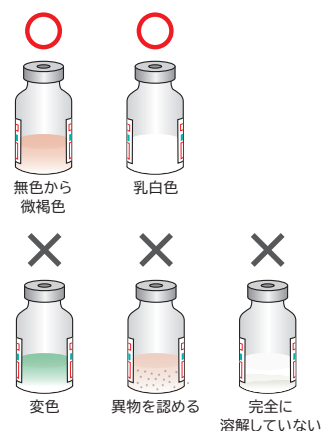
抗体蛋白が凝集するおそれがあるため、決して激しく振らず、長時間振り混ぜないでください。



- ③溶解後の性状は、無色から微褐色及び乳白色をしています。

##### 【注意】

- 完全に溶解していない状態で使用しないでください。
- 変色、異物を認めたものは使用しないでください。



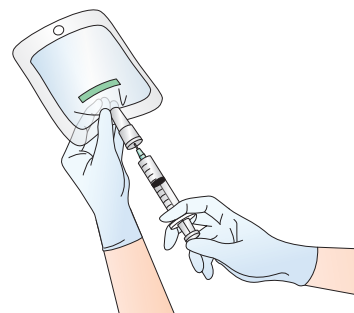
- ④溶解後の残液の再使用や保存は行わないでください。

#### STEP2 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してください。

##### 【注意】

- 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でください。
- 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ってください。
- 希釈後のインフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続3]濃度は、0.4～4mg/mLとしてください。



## STEP3 投与方法

### ■投与経路及び投与器具

本剤は点滴静注用としてのみ用いてください。

また、無菌・ピロジェンフリーのインラインフィルター（ポアサイズ1.2ミクロン以下）を用いて独立したラインにて投与してください。

#### 【注意】

- 皮下・筋肉内には投与しないでください。
- 他の注射剤、輸液等と混合しないでください。

### ■投与速度

**原則、2時間以上をかけて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。

#### 【注意】

- 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でください。**
- 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してください。

## 4. 投与にあたって

【注意】本資料はあくまで目安としてお使いください

### ■投与量換算表

#### 【関節リウマチ】

| 体重<br>(kg) | 3mg/kg      |             |             | 6mg/kg      |             |             | 10mg/kg     |             |             | 体重<br>(kg) |
|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|
|            | 投与量<br>(mg) | 必要<br>バイアル数 | 薬液量<br>(mL) | 投与量<br>(mg) | 必要<br>バイアル数 | 薬液量<br>(mL) | 投与量<br>(mg) | 必要<br>バイアル数 | 薬液量<br>(mL) |            |
| 30         | 90          | 1           | 9.0         | 180         | 2           | 18.0        | 300         | 3           | 30.0        | 30         |
| 32         | 96          |             | 9.6         | 192         |             | 19.2        | 320         | 4           | 32.0        | 32         |
| 34         | 102         | 2           | 10.2        | 204         | 3           | 20.4        | 340         |             | 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         | 4           | 30.0        | 500         | 6           | 50.0        | 50         |
| 52         | 156         |             | 15.6        | 312         |             | 31.2        | 520         |             | 52.0        | 52         |
| 54         | 162         |             | 16.2        | 324         |             | 32.4        | 540         |             | 54.0        | 54         |
| 56         | 168         |             | 16.8        | 336         |             | 33.6        | 560         |             | 56.0        | 56         |
| 58         | 174         |             | 17.4        | 348         |             | 34.8        | 580         | 7           | 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         |             | 64.0        | 64         |
| 66         | 198         | 3           | 19.8        | 396         | 5           | 39.6        | 660         | 8           | 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         |             | 72.0        | 72         |
| 74         | 222         |             | 22.2        | 444         |             | 44.4        | 740         | 8           | 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         |

【パーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎】

| 体重<br>(kg) | 5mg/kg      |             |             |
|------------|-------------|-------------|-------------|
|            | 投与量<br>(mg) | 必要<br>バイアル数 | 薬液量<br>(mL) |
| 30         | 150         | 2           | 15.0        |
| 32         | 160         |             | 16.0        |
| 34         | 170         |             | 17.0        |
| 36         | 180         |             | 18.0        |
| 38         | 190         |             | 19.0        |
| 40         | 200         |             | 20.0        |
| 42         | 210         | 3           | 21.0        |
| 44         | 220         |             | 22.0        |
| 46         | 230         |             | 23.0        |
| 48         | 240         |             | 24.0        |
| 50         | 250         |             | 25.0        |
| 52         | 260         |             | 26.0        |
| 54         | 270         |             | 27.0        |
| 56         | 280         |             | 28.0        |
| 58         | 290         |             | 29.0        |
| 60         | 300         |             | 30.0        |
| 62         | 310         | 4           | 31.0        |
| 64         | 320         |             | 32.0        |
| 66         | 330         |             | 33.0        |
| 68         | 340         |             | 34.0        |
| 70         | 350         |             | 35.0        |
| 72         | 360         |             | 36.0        |
| 74         | 370         |             | 37.0        |
| 76         | 380         |             | 38.0        |
| 78         | 390         |             | 39.0        |
| 80         | 400         |             | 40.0        |

## 4. 投与にあたって

【注意】本資料はあくまで目安としてお使いください

【乾癬】

| 体重<br>(kg) | 5mg/kg      |             |             | 6mg/kg      |             |             | 10mg/kg     |             |             | 体重<br>(kg) |
|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|
|            | 投与量<br>(mg) | 必要<br>バイアル数 | 薬液量<br>(mL) | 投与量<br>(mg) | 必要<br>バイアル数 | 薬液量<br>(mL) | 投与量<br>(mg) | 必要<br>バイアル数 | 薬液量<br>(mL) |            |
| 30         | 150         | 2           | 15.0        | 180         | 2           | 18.0        | 300         | 3           | 30.0        | 30         |
| 32         | 160         |             | 16.0        | 192         |             | 19.2        | 320         | 4           | 32.0        | 32         |
| 34         | 170         |             | 17.0        | 204         | 3           | 20.4        | 340         |             | 34.0        | 34         |
| 36         | 180         |             | 18.0        | 216         |             | 21.6        | 360         |             | 36.0        | 36         |
| 38         | 190         |             | 19.0        | 228         |             | 22.8        | 380         |             | 38.0        | 38         |
| 40         | 200         |             | 20.0        | 240         |             | 24.0        | 400         |             | 40.0        | 40         |
| 42         | 210         | 3           | 21.0        | 252         | 3           | 25.2        | 420         | 5           | 42.0        | 42         |
| 44         | 220         |             | 22.0        | 264         |             | 26.4        | 440         |             | 44.0        | 44         |
| 46         | 230         |             | 23.0        | 276         |             | 27.6        | 460         |             | 46.0        | 46         |
| 48         | 240         |             | 24.0        | 288         |             | 28.8        | 480         |             | 48.0        | 48         |
| 50         | 250         |             | 25.0        | 300         |             | 30.0        | 500         |             | 50.0        | 50         |
| 52         | 260         |             | 26.0        | 312         | 4           | 31.2        | 520         | 6           | 52.0        | 52         |
| 54         | 270         | 3           | 27.0        | 324         |             | 32.4        | 540         |             | 54.0        | 54         |
| 56         | 280         |             | 28.0        | 336         |             | 33.6        | 560         |             | 56.0        | 56         |
| 58         | 290         |             | 29.0        | 348         |             | 34.8        | 580         |             | 58.0        | 58         |
| 60         | 300         |             | 30.0        | 360         |             | 36.0        | 600         |             | 60.0        | 60         |
| 62         | 310         |             | 31.0        | 372         |             | 37.2        | 620         | 7           | 62.0        | 62         |
| 64         | 320         | 4           | 32.0        | 384         | 5           | 38.4        | 640         |             | 64.0        | 64         |
| 66         | 330         |             | 33.0        | 396         |             | 39.6        | 660         |             | 66.0        | 66         |
| 68         | 340         |             | 34.0        | 408         |             | 40.8        | 680         |             | 68.0        | 68         |
| 70         | 350         |             | 35.0        | 420         |             | 42.0        | 700         |             | 70.0        | 70         |
| 72         | 360         |             | 36.0        | 432         |             | 43.2        | 720         | 8           | 72.0        | 72         |
| 74         | 370         | 4           | 37.0        | 444         |             | 44.4        | 740         |             | 74.0        | 74         |
| 76         | 380         |             | 38.0        | 456         |             | 45.6        | 760         |             | 76.0        | 76         |
| 78         | 390         |             | 39.0        | 468         |             | 46.8        | 780         |             | 78.0        | 78         |
| 80         | 400         |             | 40.0        | 480         |             | 48.0        | 800         |             | 80.0        | 80         |

【強直性脊椎炎】

| 体重<br>(kg) | 5mg/kg      |             |             |
|------------|-------------|-------------|-------------|
|            | 投与量<br>(mg) | 必要<br>バイアル数 | 薬液量<br>(mL) |
| 30         | 150         | 2           | 15.0        |
| 32         | 160         |             | 16.0        |
| 34         | 170         |             | 17.0        |
| 36         | 180         |             | 18.0        |
| 38         | 190         |             | 19.0        |
| 40         | 200         |             | 20.0        |
| 42         | 210         | 3           | 21.0        |
| 44         | 220         |             | 22.0        |
| 46         | 230         |             | 23.0        |
| 48         | 240         |             | 24.0        |
| 50         | 250         |             | 25.0        |
| 52         | 260         |             | 26.0        |
| 54         | 270         |             | 27.0        |
| 56         | 280         |             | 28.0        |
| 58         | 290         |             | 29.0        |
| 60         | 300         |             | 30.0        |
| 62         | 310         | 4           | 31.0        |
| 64         | 320         |             | 32.0        |
| 66         | 330         |             | 33.0        |
| 68         | 340         |             | 34.0        |
| 70         | 350         |             | 35.0        |
| 72         | 360         |             | 36.0        |
| 74         | 370         |             | 37.0        |
| 76         | 380         |             | 38.0        |
| 78         | 390         |             | 39.0        |
| 80         | 400         |             | 40.0        |

## 4. 投与にあたって

【注意】本資料はあくまで目安としてお使いください

【クローン病】

| 体重<br>(kg) | 5mg/kg      |             |             | 10mg/kg     |             |             |
|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|            | 投与量<br>(mg) | 必要<br>バイアル数 | 薬液量<br>(mL) | 投与量<br>(mg) | 必要<br>バイアル数 | 薬液量<br>(mL) |
| 30         | 150         | 2           | 15.0        | 300         | 3           | 30.0        |
| 32         | 160         |             | 16.0        | 320         | 4           | 32.0        |
| 34         | 170         |             | 17.0        | 340         |             | 34.0        |
| 36         | 180         |             | 18.0        | 360         |             | 36.0        |
| 38         | 190         |             | 19.0        | 380         |             | 38.0        |
| 40         | 200         |             | 20.0        | 400         |             | 40.0        |
| 42         | 210         | 3           | 21.0        | 420         | 5           | 42.0        |
| 44         | 220         |             | 22.0        | 440         |             | 44.0        |
| 46         | 230         |             | 23.0        | 460         |             | 46.0        |
| 48         | 240         |             | 24.0        | 480         |             | 48.0        |
| 50         | 250         |             | 25.0        | 500         |             | 50.0        |
| 52         | 260         |             | 26.0        | 520         | 6           | 52.0        |
| 54         | 270         |             | 27.0        | 540         |             | 54.0        |
| 56         | 280         |             | 28.0        | 560         |             | 56.0        |
| 58         | 290         |             | 29.0        | 580         |             | 58.0        |
| 60         | 300         |             | 30.0        | 600         |             | 60.0        |
| 62         | 310         | 4           | 31.0        | 620         | 7           | 62.0        |
| 64         | 320         |             | 32.0        | 640         |             | 64.0        |
| 66         | 330         |             | 33.0        | 660         |             | 66.0        |
| 68         | 340         |             | 34.0        | 680         |             | 68.0        |
| 70         | 350         |             | 35.0        | 700         |             | 70.0        |
| 72         | 360         |             | 36.0        | 720         | 8           | 72.0        |
| 74         | 370         |             | 37.0        | 740         |             | 74.0        |
| 76         | 380         |             | 38.0        | 760         |             | 76.0        |
| 78         | 390         |             | 39.0        | 780         |             | 78.0        |
| 80         | 400         |             | 40.0        | 800         |             | 80.0        |

【潰瘍性大腸炎】

| 体重<br>(kg) | 5mg/kg      |             |             |
|------------|-------------|-------------|-------------|
|            | 投与量<br>(mg) | 必要<br>バイアル数 | 薬液量<br>(mL) |
| 30         | 150         | 2           | 15.0        |
| 32         | 160         |             | 16.0        |
| 34         | 170         |             | 17.0        |
| 36         | 180         |             | 18.0        |
| 38         | 190         |             | 19.0        |
| 40         | 200         |             | 20.0        |
| 42         | 210         | 3           | 21.0        |
| 44         | 220         |             | 22.0        |
| 46         | 230         |             | 23.0        |
| 48         | 240         |             | 24.0        |
| 50         | 250         |             | 25.0        |
| 52         | 260         |             | 26.0        |
| 54         | 270         |             | 27.0        |
| 56         | 280         |             | 28.0        |
| 58         | 290         |             | 29.0        |
| 60         | 300         |             | 30.0        |
| 62         | 310         | 4           | 31.0        |
| 64         | 320         |             | 32.0        |
| 66         | 330         |             | 33.0        |
| 68         | 340         |             | 34.0        |
| 70         | 350         |             | 35.0        |
| 72         | 360         |             | 36.0        |
| 74         | 370         |             | 37.0        |
| 76         | 380         |             | 38.0        |
| 78         | 390         |             | 39.0        |
| 80         | 400         |             | 40.0        |

## 4.3. 投与期間中の検査（モニタリング）

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 結核    | スクリーニング時にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者や抗結核薬による予防投与がなされていた患者からも、抗TNF製剤投与後に活動性結核が認められたとの報告があります。抗TNF製剤による治療期間中は結核の発現の可能性を常に念頭において、適宜胸部レントゲン検査等を実施するなど注意深く観察してください。                                                                                                                                                                                                                                                        |
| B型肝炎  | HBs抗原陽性（HBVキャリア）又はHBV DNAが基準値以上の患者の場合、血清HBV DNA定量をはじめとしたウイルスマーカー測定や、ALT等の肝機能検査を継続的に実施してください。HBV DNAの再上昇がみられる場合は核酸アナログ製剤に対する耐性ウイルスの出現が推定されるため、必ず日本肝臓学会の肝臓専門医に相談してください。<br>HBV既往感染でHBV DNAが検出されない患者の場合、治療開始後および治療内容の変更後（中止を含む）少なくとも6ヵ月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましいです。なお、6ヵ月以降は3ヵ月ごとのHBV DNA量測定が推奨されますが、治療内容に応じて迅速診断に対応可能な高感度HBs抗原測定（感度0.005 IU/mL）あるいは高感度HBコア関連抗原測定（感度2.1 log U/mL）で代用することは可能です <sup>6)</sup> 。 |
| 間質性肺炎 | 本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の症状があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう、患者に説明してください。そのような症状があらわれた場合には、胸部レントゲン検査及び胸部CT検査等を行い、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。                                                                                                                                                                                                                                                                             |

上記の他にも重篤な有害事象が発現することがあるため、本剤投与中は患者の症状等に十分に注意してください。また、患者には、毎日の体調管理に気を配り、日頃気になることや次の診察のときに主治医に聞きたいことを書き留めておくよう、指導してください。

# 5. 重大な副作用とその対策

## 重要な特定されたリスク

| 特定されたリスク             | 背景                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 対処法                                                                                                                                                                                     |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 重篤なinfusion reaction | 先行バイオ医薬品において、因果関係が否定できない重篤なinfusion reactionが報告されています。本剤の国際共同第3相試験において、因果関係が否定できない重篤なinfusion reactionが0.3% (1/323例) に認められました <sup>9)</sup> 。                                                                                                                                                                                               | 重篤なinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。また、本剤投与の際には、infusion reactionの発現に備えて適切な薬剤治療（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等）や緊急処置ができるよう十分な体制のもとで、投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行ってください。 |
| 遅発性過敏症               | 先行バイオ医薬品において因果関係が否定できない遅発性過敏症 <sup>注1)</sup> が報告されています。本剤の外国第1相試験及び国際共同第3試験においてMedDRA基本語の「4型過敏症」、「血清病」、「血清病様反応」に該当する有害事象は認められませんでした <sup>9, 10)</sup> 。                                                                                                                                                                                     | 遅発性過敏症（投与開始から3日以上経過後）が発現する可能性もあることから、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとってください。                                                                            |
| 抗体産生                 | 本剤又は先行バイオ医薬品の臨床試験において、本剤又は先行バイオ医薬品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した。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ります。なお、先行バイオ医薬品の臨床試験において、メトトレキサート等の免疫抑制剤の投与を受けていた患者では、先行バイオ医薬品に対する抗体の産生率は低値でした。本剤の国際共同第3相試験において本剤に対する抗体の産生は48.6% (157/323例) に認められ、このうち79.0% (124例) に中和抗体産生が認められました <sup>9)</sup> 。 | 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ります。そのため、infusion reactionの発現頻度や血中濃度を注意深く観察しながら投与してください。                                                                            |

注1：投与1～14日後に発現した発熱及び/又は発疹を伴う関節痛及び/又は筋肉痛、又は、投与1～14日後に関わらず遅発性過敏症（血清病様反応を含む）と報告された事象。

＜参考＞アナフィラキシー様症状

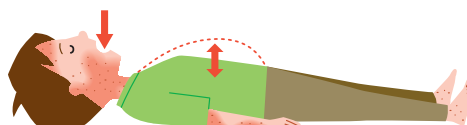
本剤投与において、ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等の重篤な副作用）、痙攣があらわれることがあります。また、infusion reactionに引き続き脳出血、脳梗塞があらわれることがあります。

アナフィラキシーが疑われたら、本剤の投与を早期に中止し、下図に示す初期対応を行ってください<sup>11)</sup>。

初期対応<sup>11)</sup>

## 1 バイタルサインの確認

循環、気道、呼吸、意識状態、皮膚、体重を評価する。



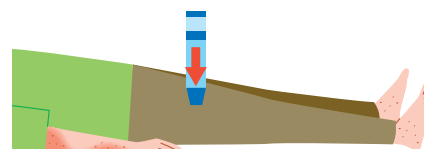
## 2 助けを呼ぶ

可能なら蘇生チーム（院内）または救急隊（地域）。



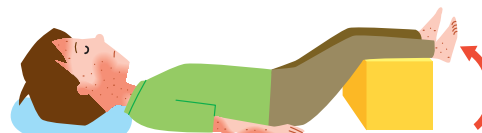
## 3 アドレナリンの筋肉注射

0.01mg/kg（最大量：成人0.5mg、小児0.3mg）、必要に応じて5～15分毎に再投与する。



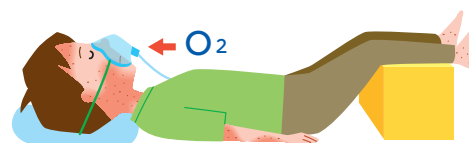
## 4 患者を仰臥位にする

仰向けにして30cm程度足を高くする。  
呼吸が苦しいときは少し上体を起こす。  
嘔吐しているときは顔を横向きにする。  
突然立ち上がったり座ったりした場合、数秒で急変することがある。



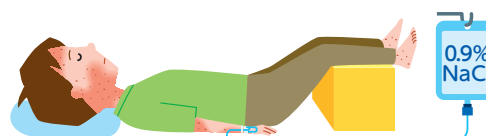
## 5 酸素投与

必要な場合、フェイスマスクか経鼻エアウェイで高流量（6～8L/分）の酸素投与を行う。



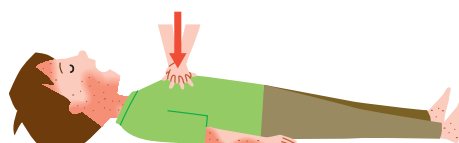
## 6 静脈ルートの確保

必要に応じて0.9%（等張/生理）食塩水を5～10分の間に成人なら5～10mL/kg、小児なら10mL/kg投与する。



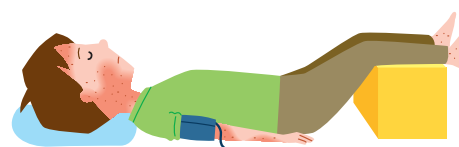
## 7 心肺蘇生

必要に応じて胸部圧迫法で心肺蘇生を行う。



## 8 バイタル測定

頻回かつ定期的に患者の血圧、脈拍、呼吸状態、酸素化を評価する。



## 5. 重大な副作用とその対策

| 特定されたリスク | 背景                                                                                                                                                                                                                                       | 対処法                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 重篤な感染症   | 先行バイオ医薬品において、因果関係が否定できない重篤な感染症が報告されています。本剤の国際共同第3相試験において重篤な感染症（因果関係を問わない）が2.8%（9/323例）に認められました <sup>9)</sup> 。本剤の作用機序（TNF $\alpha$ 抑制作用）より感染症のリスクが予測されます。                                                                                | 本剤投与により、敗血症、肺炎（ニューモシスチス肺炎を含む）、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ります。そのため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行ってください。                                                                                                |
| 結核       | 先行バイオ医薬品において、因果関係が否定できない結核が報告されています。本剤の外国第1相臨床試験の本剤投与群49例及び国際共同第3相試験の本剤投与群323例において結核の発現は認められませんでした。国際共同第3相試験において潜伏結核が0.6%（2例）、結核菌群検査陽性が0.6%（2例）に認められました（いずれも因果関係を問わない） <sup>9, 10)</sup> 。本剤の作用機序（TNF $\alpha$ 抑制作用）より結核の活動化のリスクが予測されます。 | 本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性があるため、結核の既感染者には、本剤投与後、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的（投与開始後2ヵ月間は可能な限り1ヵ月に1回、以降は適宜必要に応じて）に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意してください。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ってください。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください <sup>注2)</sup> 。 |
| 間質性肺炎    | 先行バイオ医薬品において因果関係が否定できない間質性肺炎が報告されています。本剤の国際共同第3相試験において間質性肺炎患者が0.3%（1/323例）に認められました <sup>9)</sup> 。                                                                                                                                       | 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤及びメトトレキサート製剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（ $\beta$ -Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行ってください。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意してください。                          |

注2：結核症の初回治療例の標準的治療<sup>12)</sup>

原則として下記の（A）法を用いる。ピラジナミド使用不可の場合に限り（B）法を用いる。

（A）法：リファンピシン＋イソニアジド＋ピラジナミドにエタンブール（又はストレプトマイシン）の4剤併用で初期強化期2ヵ月間治療後、維持期はリファンピシン＋イソニアジドを4ヵ月継続し、全治療期間6ヵ月（180日）とする。

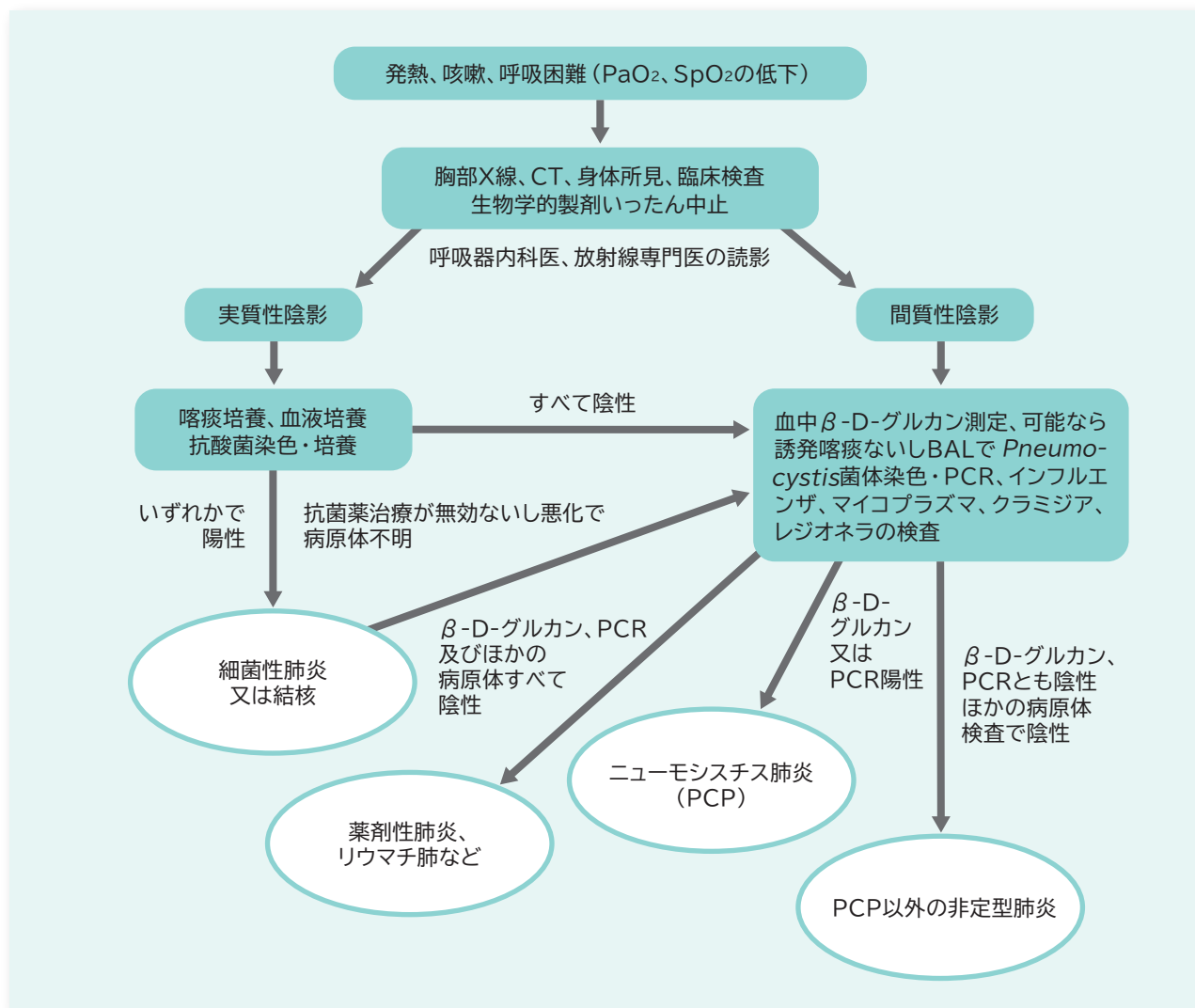
（B）法：リファンピシン＋イソニアジド＋エタンブール（又はストレプトマイシン）の3剤併用で初期強化期2ヵ月間治療後、維持期はリファンピシン＋イソニアジドを7ヵ月継続し、全治療期間9ヵ月（270日）とする。

なお、下記の条件がある場合には維持期を3ヵ月延長し、（A）法では維持期を7ヵ月、全治療期間9ヵ月（270日）、（B）法では維持期を10ヵ月、全治療期間12ヵ月（360日）とすることができる。

（1）結核再治療例、（2）治療開始時結核が重症：有空洞（特に広汎空洞型）例、粟粒結核、結核性髄膜炎、（3）排菌陰性化遅延：初期2ヵ月の治療後も培養陽性、（4）免疫低下を伴う合併症：HIV感染、糖尿病、塵肺、関節リウマチ等の自己免疫疾患など、（5）免疫抑制剤等の使用：副腎皮質ステロイド剤、その他の免疫抑制剤、（6）その他：骨関節結核で病巣の改善が遅延している場合など

生物学的製剤投与中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャート<sup>13)</sup>

(関節リウマチに対するTNF阻害薬・トシリズマブ・アバタセプト使用ガイドラインを一部改定)



## 5. 重大な副作用とその対策

| 特定されたりスク                | 背景                                                                                                                                                                                                                                   | 対処法                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| B型肝炎の再活性化               | 抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）におけるB型肝炎ウイルス再活性化の報告事例があります。本剤の外国第1相試験及び国際共同第3相試験においてB型肝炎の再活性化は認められませんでした <sup>9,10)</sup> 。                                                                              | 本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を必ず確認してください（P14参照）。<br>HBc抗体（+）又はHBs抗体（+）の場合は、本剤投与開始後HBV DNA量を定期的にモニタリングし、HBV DNA量が20IU/mL（1.3LogIU/mL）以上になった時点で直ちに核酸アナログを投与してください。本剤投与開始後及び治療内容の変更後は、月1回のHBV DNA量のモニタリングを少なくとも6ヵ月間行うのが望ましいですが、治療内容を考慮して間隔及び期間を検討してください。本剤投与中に再活性化がみられた場合には、投与を直ちに中止するのではなく、対応を肝臓専門医と相談してください <sup>6)</sup> 。 |
| 肝機能障害                   | 先行バイオ医薬品において、因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が報告されています。本剤の外国第1相臨床試験及び国際共同第3相試験において重篤な肝機能障害の発現は認められませんでした。国際共同第3相試験においてAST（GOT）増加が4.6%（15/323例）、ALT（GPT）増加が5.9%（19/323例）、肝機能検査異常が0.3%（1/323例）に認められました（いずれも因果関係を問わない有害事象） <sup>9,10)</sup> 。        | AST（GOT）、ALT（GPT）、 $\gamma$ -GTP、LDH等の著しい上昇を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。                                                                                                                                                                                                       |
| 重篤な血液障害                 | 先行バイオ医薬品において因果関係が否定できない重篤な血液障害が報告されています。本剤の外国第1相臨床試験において重篤な血液障害の発現は認められませんでした。国際共同第3相試験において重篤な貧血（因果関係を問わない）が0.3%（1/323例）認められました <sup>9,10)</sup> 。                                                                                   | 汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少、血球貪食症候群、血小板減少性紫斑病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。                                                                                                                                                                                                                    |
| 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群 | 先行バイオ医薬品において、因果関係が否定できないループス様症候群が報告されています。本剤の外国第1相臨床試験及び国際共同第3相試験において、ループス様症候群の発現は認められませんでした。国際共同第3相試験の日本人症例23例を対象に抗dsDNA抗体検査を実施したところ、陽性被験者の割合はスクリーニング時で13.0%（3/23例）、第30週で39.1%（9/23例）、早期中止/治療終了時で13.0%（3/23例）でした <sup>9,10)</sup> 。 | 抗dsDNA抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがあります。このような場合には、投与を中止してください。                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 脱髄疾患                    | 先行バイオ医薬品を含むTNF抑制作用を有する薬剤で発現が報告されています。本剤の外国第1相臨床試験及び国際共同第3相試験において脱髄疾患の発現は認められませんでした <sup>9,10)</sup> 。                                                                                                                                | 脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）があらわれることがあります。異常が認められた場合には、投与を中止する等適切な処置を行ってください。                                                                                                                                                                                                                                |
| 横紋筋融解症                  | 先行バイオ医薬品において、因果関係が否定できない横紋筋融解症が報告されています。本剤の外国第1相臨床試験及び国際共同第3相試験において横紋筋融解症は認められませんでした <sup>9,10)</sup> 。                                                                                                                              | 横紋筋融解症があらわれることがあるので、脱力感、筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。                                                                                                                                                                                                                      |

---

## 重要な潜在的リスク

### 腸狭窄症、狭窄、閉塞（クローン病）

腸閉塞等は、腸管の広範な潰瘍が急激に治癒する場合等クローン病の治癒過程で発生することが知られており<sup>14)</sup>、先行バイオ医薬品において重要な潜在的リスクに設定されています。

腸狭窄症、狭窄、閉塞が認められた場合には、適切な処置を行ってください。なお本剤はクローン病を対象とした臨床試験は実施していません。

### 悪性腫瘍

先行バイオ医薬品の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ます。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ます。また、先行バイオ医薬品を含む抗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ます。

本剤に起因するか明らかではありませんが、悪性腫瘍等の発現には注意してください。

### 小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現

海外において、先行バイオ医薬品の子宮内曝露を受けた乳児が、生後3ヵ月時にBCGワクチンの接種を受け、播種性マイコバクテリア感染症により生後4ヵ月半で死亡したとの報告があることから、本剤が投与された小児では、本剤投与とBCGを含む生ワクチン接種との間隔が短い場合には、生ワクチン接種に起因する感染症が発現するリスクが想定されます。先行バイオ医薬品において海外での報告があるものの、本剤及び先行バイオ医薬品の本邦の治験及び市販後においては、生ワクチンに起因する感染症発現は認められていません。

小児における生ワクチン接種に起因する感染症の発現が認められた場合には、適切な処置を行ってください。

## 6. 臨床試験の成績（有効性、安全性）

「警告・禁忌を含む使用上の注意」等はDIページをご参照ください。

メトトレキサートの投与量に一部国内承認用量外を含む

### 関節リウマチ患者を対象とした国際共同第3相試験（国内を含む海外データ）<sup>9)</sup>

#### 試験デザイン

目的：中等度から重度の活動性関節リウマチに対し、メトトレキサート（methotrexate：MTX）の併用下で本剤と先行バイオ医薬品\*の有効性を検証し、安全性を評価します。

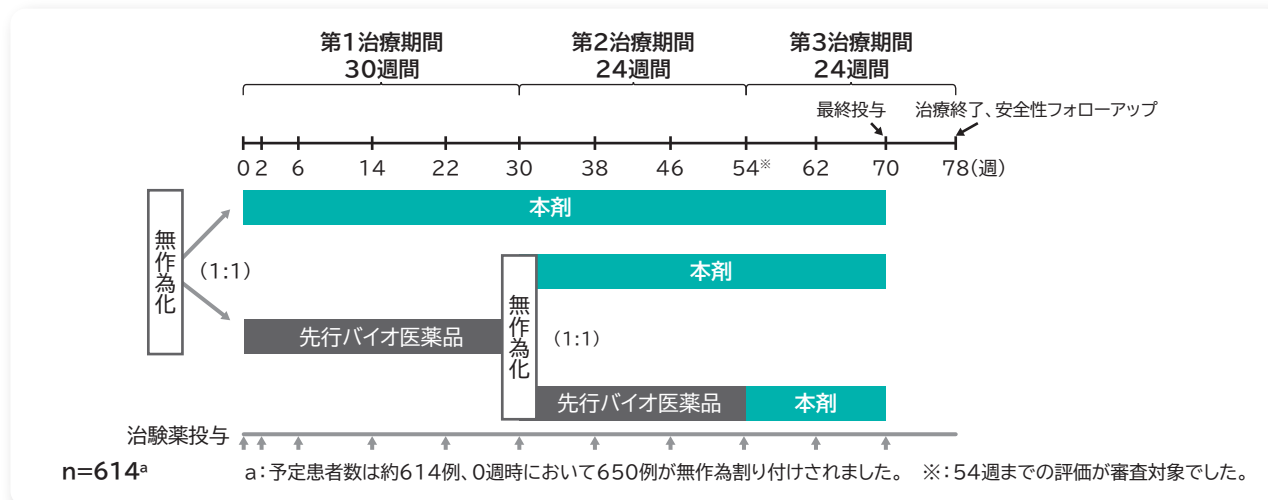
対象：MTXで効果不十分であった中等度から重度の活動性\*\*関節リウマチ患者\*\*\*650例

本試験は3つの治療期間から構成されました。

- 第1治療期間は、第0週（第1日）の治験薬の初回投与から開始し、第30週の治験薬投与前の評価完了時点で終了しました。
- 第2治療期間は、第30週の投与から開始しました。この時点で、本剤群は継続投与とし、先行バイオ医薬品群は先行バイオ医薬品継続投与群と本剤投与切り替え群に1：1で無作為に割り付けました。第1治療期間で本剤が投与された患者は盲検下で本剤の投与を継続しました。第2治療期間は24週間で、第54週の治験薬投与前の評価完了時点で終了しました。
- 第3治療期間は、第54週の投与から開始しました。この時点で、先行バイオ医薬品の投与を継続していたすべての患者を本剤に切り替えました。第3治療期間は24週間で、第70週に治験薬の最終投与を行いました。治療終了時来院は、第78週（第70週の投与後8週目）としました。

なお、第3治療期間の結果は承認審査の対象外であったため、本書では記載しません。

#### 国際共同第3相試験の試験デザイン



投与方法：MTX併用\*\*\*\*下で第0週、2週、6週まで本剤又は先行バイオ医薬品3mg/kgを2時間以上かけて点滴静脈内投与しました。第14週以降を投与維持期とし、第14週から第54週までは8週間に1回本剤又は先行バイオ医薬品を投与し、第54週目以降は8週間に1回本剤を点滴静注しました。第14週で規定の臨床反応#を達成しなかった場合、もしくは第14週時点で規定の臨床反応#を達成したものの、その後臨床反応#が減弱した場合には投与量を5mg/kgに増量しました。

解析対象：有効性の解析対象集団はintention-to-treat (ITT) 集団及びper-protocol (PP) 集団としました。ITT集団は、無作為に割り付けられたすべての患者と定義しました。PP集団は、無作為に割り付けられ、第14週まで計画された治験薬の投与を受け、治験実施計画書からの重大な逸脱がないすべての患者と定義しました<sup>※</sup>。安全性の解析対象集団は安全性解析対象集団とし、無作為に割り付けられ、治験薬投与を1回以上受けたすべての患者と定義しました。

評価項目<sup>注</sup>：有効性の主要評価項目は、第14週のACR20%改善率としました。また副次評価項目は、第2、4、6、12、22、30、38、46、54、62、70及び78週のACR20%改善率、ならびに第2、4、6、12、14、22、30、38、46、54、62、70及び78週のACRコアセット<sup>†</sup>の各パラメータのベースラインからの変化量、ACR50%改善率、ACR70%改善率、Disease Activity Score 28-CRP (DAS28-CRP) を指標とした疾患活動性のベースラインからの変化量、DAS寛解を達成した患者の割合、欧州リウマチ学会 (European League Against Rheumatism: EULAR) 改善基準に該当する患者の割合及びACR/EULAR寛解を達成した患者の割合としました。

薬物動態の評価項目は、第0、2、6、14、22、30、38、54及び62週の血清中薬物濃度とし、薬力学の評価項目は、第0、2、4、6、12、14、22、30、38、46、54、62、70及び78週の血清hs-CRP濃度としました。加えて、免疫原性の評価項目は、本剤又は先行バイオ医薬品に対する第0、2、6、14、38、54週時の血清中抗薬物抗体 (ADA: Anti-drug antibody) 及び中和抗体 (NAb: Neutralising antibody) の発現頻度及び力価としました。

安全性の評価項目は、有害事象の種類、発現頻度、重症度、発現時期、持続期間、重篤性及び治験薬との因果関係、ならびに臨床検査値異常等としました。

#### 解析計画：【主要評価項目】

Farrington-Manningスコア統計量を用いた方法を用いて、2群間の差の点推定値、ならびに両側95%信頼区間を算出しました。両側95%信頼区間が対称な同等性マージン (−13.5%、13.5%) の範囲内にある場合、治療効果が同等であると判断しました。なお、主解析はITT集団で行いました。

#### 【副次評価項目】

第1治療期間においては、ACR20%改善率はリンク関数を恒等式、確率分布を二項分布とする一般化推定方程式モデルを用いて解析、DAS28-CRPを指標とした疾患活動性のベースラインからの平均変化量は制限付き最尤法に基づく反復測定データに対する混合効果モデルを用いて解析、ACR50%改善率、ACR70%改善率、DAS寛解 (2.6未満) を達成した患者の割合、EULAR改善基準 (反応良好、中等度反応、反応なし) に該当する患者の割合及びACR/EULAR寛解を達成した患者の割合を算出しました。第2治療期間においては、有効性の副次評価項目は記述統計量を用いて評価時期別及び投与群別に要約しました。なお、主解析はITT集団で行いました。

#### 【サブグループ解析】

年齢、性別、人種、地域、コルチコステロイドの使用、MTX用量及び前治療のMTX使用期間などのベースラインパラメータによる部分集団解析を実施しました。第14週のACR20%改善率について2群間の差の点推定値及びその両側95%信頼区間を各部分集団で要約しました。さらに、第14週及び第30週のACR20%改善率について、ADA及びNAbの発現状況、ならびにベースライン時のスルファサラジン及び抗マラリア薬の使用による部分集団解析を実施しました。ACR20%改善率について2群間の差の点推定値及びその両側95%信頼区間を各部分集団で要約しました。部分集団における同等性の評価は行いませんでした。

<sup>†</sup>：ACRコアセット：圧痛関節数 (68関節)、腫脹関節数 (66関節)、高感度C-反応性蛋白 (hs-CRP)、患者による関節炎の疼痛評価 (PAAP)、患者による関節炎の全般評価 (PGA)、医師による関節炎の全般評価 (PGAA)、HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index)

\*：先行バイオ医薬品：レミケード<sup>®</sup> [欧州医薬品庁により承認されたインフリキシマブ (遺伝子組換え) 製剤]

\*\*：中等度から重度の活動性関節リウマチ患者は以下を基準に規定します。

a. スクリーニング及びベースラインの両時点で圧痛のある関節が (68関節中) 6関節以上

b. スクリーニング及びベースラインの両時点で腫脹のある関節が (66関節中) 6関節以上

c. スクリーニング時点で中央検査施設で実施した検査において高感度C-反応性蛋白 (hs-CRP) が1.0mg/dL以上。この組み入れ基準を満たさないが、その他すべての組み入れ基準を満たす患者については、14日以内に再度血清中hs-CRP濃度を検査し、再検査で得られたhs-CRP濃度が1.0mg/dL以上の場合は、その他すべての選択基準を満たしていることを条件に治験への組み入れを可能としました。

\*\*\*：インフリキシマブによる治療又はリンパ球枯渇療法 (リツキシマブ、アレムツズマブ等) を受けている、又は過去に受けた患者は除外とし、関節リウマチに対する1種類の生物学的製剤 (インフリキシマブ以外のTNF阻害薬を含む) の2回までの投与であれば、治験薬投与開始前に少なくとも12週間又は半減期の5倍に相当する期間のいずれか長い方の休薬期間が経過した患者については組み入れを可能としました。

\*\*\*\*：経口又は非経口によるMTXを治験薬初回投与前少なくとも12週間服用し、4週間前から一定量 (10~25mg/週) を毎週服用しなければならない。しかし、10~25mg/週のMTXに不耐容である患者に対しては、7.5mg/週又は各国のガイダンスで規定されている場合は6mg/週まで減量することを許容します。

#：規定の臨床反応 [圧痛関節数 (68関節) 及び腫脹関節数 (66関節) の両方において、ベースラインから20%以上の改善] を達成した患者は1回投与の用量3mg/kgを維持しました。規定の臨床反応を達成しなかった、もしくは臨床反応が減弱した患者は用量を5mg/kgに増量し、8週間に1回投与しました。増量後の5mg/kgでの2回の投与後に規定の改善がみられない患者では、治験薬投与の継続について注意深く検討しました。すなわち、効果不十分を理由として治験を中止する時点は、最短で第30週 (第14週の16週間後) としました。

## 6. 臨床試験の成績（有効性、安全性）

※※：ITT集団は、主要な解析対象集団として使用しました。PP集団は、感度分析のみならず主要評価項目及び副次評価項目の副次的な解析対象集団として使用しました。

注：なお、承認申請には54週までのデータを用いたため、結果の記載は54週までとします。

### ●患者背景（開始時）

|               | 本剤群<br>(n=324)    | 先行バイオ医薬品群<br>(n=326) |              | 本剤群<br>(n=324)    | 先行バイオ医薬品群<br>(n=326) |
|---------------|-------------------|----------------------|--------------|-------------------|----------------------|
| 年齢（歳）*        |                   |                      | HAQ-DI       |                   |                      |
| 平均値（標準偏差）     | 52.8 (13.3)       | 52.8 (12.9)          | 平均値（標準偏差）    | 1.6 (0.6)         | 1.6 (0.7)            |
| 中央値（範囲）       | 54.0 (21~86)      | 53.5 (23~81)         | 中央値（範囲）      | 1.6 (0~3.0)       | 1.6 (0~3.0)          |
| 性別*           |                   |                      | PAAP         |                   |                      |
| 女性            | 258 (79.6)        | 264 (81.0)           | 平均値（標準偏差）    | 63.6 (20.6)       | 63.2 (21.6)          |
| 男性            | 66 (20.4)         | 62 (19.0)            | 中央値（範囲）      | 66.0 (4.0~99.0)   | 67.5 (3.0~100.0)     |
| 体重（kg）*       |                   |                      | PGA          |                   |                      |
| 平均値（標準偏差）     | 73.3 (19.8)       | 74.2 (20.0)          | 平均値（標準偏差）    | 65.4 (20.7)       | 63.9 (23.0)          |
| 中央値（範囲）       | 70.3 (32.5~179.4) | 70.8 (36.2~162.7)    | 中央値（範囲）      | 69.0 (5.0~100.0)  | 68.0 (2.0~99.0)      |
| 腫脹関節数         |                   |                      | PGAA         |                   |                      |
| 平均値（標準偏差）     | 16.1 (9.4)        | 16.3 (8.7)           | 平均値（標準偏差）    | 65.4 (16.2)       | 64.2 (16.8)          |
| 中央値（範囲）       | 13.0 (3~62)       | 14.0 (6~53)          | 中央値（範囲）      | 68.0 (19.0~100.0) | 67.0 (1.0~98.0)      |
| 圧痛関節数         |                   |                      | DAS28-CRP    |                   |                      |
| 平均値（標準偏差）     | 24.7 (13.9)       | 25.7 (12.9)          | 平均値（標準偏差）    | 6.0 (1.0)         | 6.0 (0.9)            |
| 中央値（範囲）       | 21.0 (3~68)       | 23.0 (6~67)          | 中央値（範囲）      | 5.9 (3~8)         | 6.0 (3~8)            |
| hs-CRP (mg/L) |                   |                      | RA罹病期間（年）    |                   |                      |
| 平均値（標準偏差）     | 25.8 (24.3)       | 25.3 (28.4)          | 平均値（標準偏差）    | 7.3 (8.6)         | 6.4 (6.7)            |
| 中央値（範囲）       | 17.9 (0.5~135.0)  | 16.5 (0.8~203.0)     | 中央値（範囲）      | 4.0 (0.3~45.0)    | 4.2 (0.3~40.0)       |
|               |                   |                      | MTX用量 (mg/週) |                   |                      |
|               |                   |                      | 平均値（標準偏差）    | 14.2 (4.5)        | 14.4 (4.5)           |
|               |                   |                      | 中央値（範囲）      | 15.0 (8~32)       | 15.0 (6~25)          |

\*：スクリーニング時

hs-CRP：高感度C-反応性蛋白、DAS28-CRP：Disease Activity Score 28-CRP、HAQ-DI：Health Assessment Questionnaire-Disability Index、PAAP：患者による関節炎の疼痛評価、PGA：患者による関節炎の全般評価、PGAA：医師による関節炎の全般評価

### 第14週におけるACR20%改善率【主要評価項目】（国内を含む海外データ）

主要評価項目の解析はITT集団で行いました。第14週のACR20%改善率（ITT集団）は、本剤群で61.1%（198/324例）、先行バイオ医薬品群で63.5%（207/326例）でした。群間差の点推定値（-2.39）の両側95%信頼区間は（-9.92%、5.11%）であり、あらかじめ設定した同等性許容域（-13.5%、13.5%）の範囲内に含まれ、両剤の治療効果の同等性/同質性が検証されました。PP集団における結果もITT集団で得られた結果と同様でした。

### ●第14週におけるACR20%改善率

|                     | 本剤群                 | 先行バイオ医薬品群           | ACR20%改善率の群間差 <sup>a</sup><br>(本剤群-先行バイオ医薬品群) |             |
|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------------------------|-------------|
|                     |                     |                     | 点推定値                                          | 95%信頼区間     |
| ITT 集団 <sup>b</sup> | 61.1%<br>(198/324例) | 63.5%<br>(207/326例) | -2.39                                         | -9.92, 5.11 |
| PP 集団               | 66.7%<br>(186/279例) | 67.2%<br>(195/290例) | -0.58                                         | -8.42, 7.23 |

a：群間差の95%信頼区間は対称な同等性マージン（-13.5%、13.5%）に対して用いました。b：同等性評価の主解析はITT集団の結果を用いました。第14週のACR20%改善率の評価では、第14週以前に治験薬投与または治験を中止した患者、ならびに治験を継続していても第14週のACR20%改善率の評価が欠測であった患者は非改善例として扱いました。

ITT集団：無作為化されたすべての患者650例（本剤群：324例、先行バイオ医薬品群：326例）。

PP集団：無作為化され、第14週まで計画された治験薬の投与を受け、治験実施計画書からの重大な逸脱がないすべての患者569例（本剤群：279例、先行バイオ医薬品群：290例）。

※メトトレキサートの投与量に一部国内承認用量外を含む

リウマトレックスカプセル2mg 電子化された添付文書より抜粋

【効能又は効果、用法及び用量】

効能又は効果：関節リウマチ

用法及び用量：通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして6mgとし、1週間単位の投与量を1回又は2~3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、1週間単位の投与量として16mgを超えないようにする。

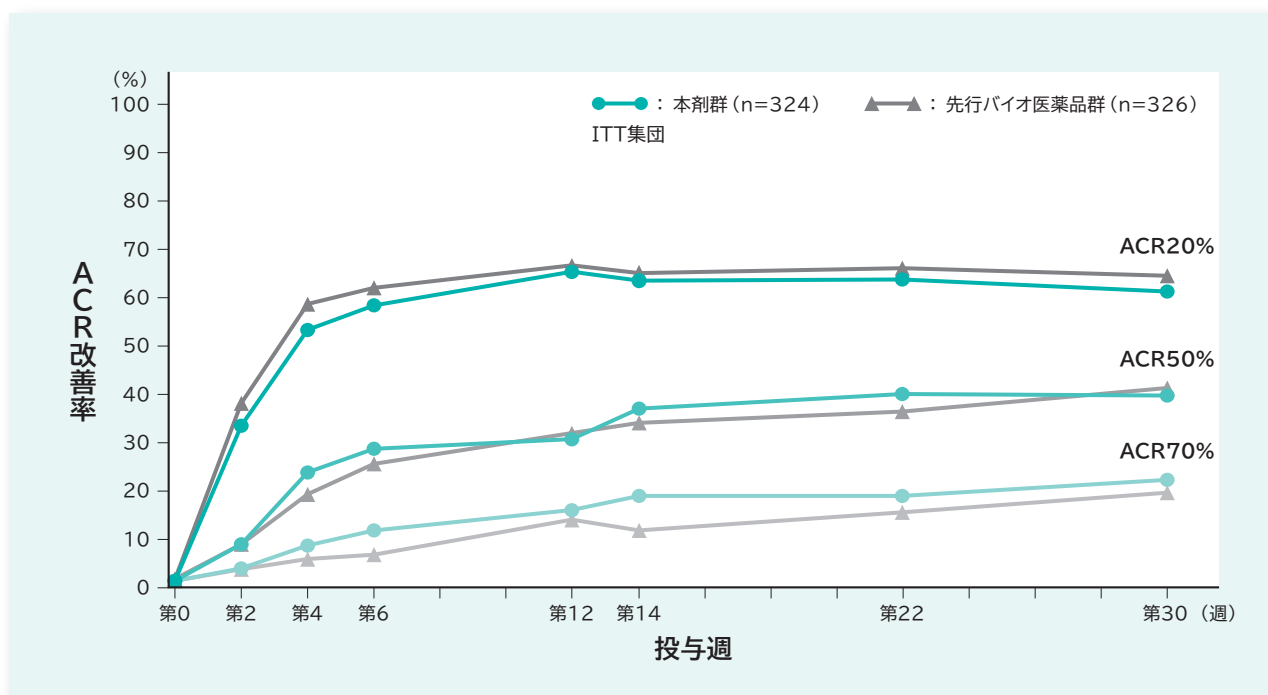
## <第1 治療期間>

### ACR基準による評価【副次評価項目】（国内を含む海外データ）

ACR20%改善率、ACR50%改善率及びACR70%改善率の経時的推移を以下に示します。

ACR20%、ACR50%及びACR70%改善率は、第30週までの各時点での改善率が各群で同様の結果であることが確認されました。

#### ●ACR20%改善率、ACR50%改善率及びACR70%改善率の推移



#### ●ACR20%、ACR50%、ACR70%改善率の推移

| 評価項目   | 評価時期 | 本剤群 (n=324)<br>n (%) | 先行バイオ医薬品群<br>(n=326)<br>n (%) |
|--------|------|----------------------|-------------------------------|
| ACR20% | 第2週  | 105 (32.4)           | 121 (37.1)                    |
|        | 第4週  | 170 (52.5)           | 190 (58.3)                    |
|        | 第6週  | 187 (57.7)           | 201 (61.7)                    |
|        | 第12週 | 210 (64.8)           | 214 (65.6)                    |
|        | 第14週 | 203 (62.7)           | 209 (64.1)                    |
|        | 第22週 | 205 (63.3)           | 213 (65.3)                    |
|        | 第30週 | 197 (60.8)           | 209 (64.1)                    |
| ACR50% | 第2週  | 24 (7.4)             | 24 (7.4)                      |
|        | 第4週  | 72 (22.2)            | 59 (18.1)                     |
|        | 第6週  | 88 (27.2)            | 80 (24.5)                     |
|        | 第12週 | 95 (29.3)            | 101 (31.0)                    |

| 評価項目   | 評価時期 | 本剤群 (n=324)<br>n (%) | 先行バイオ医薬品群<br>(n=326)<br>n (%) |
|--------|------|----------------------|-------------------------------|
| ACR50% | 第14週 | 116 (35.8)           | 108 (33.1)                    |
|        | 第22週 | 126 (38.9)           | 116 (35.6)                    |
|        | 第30週 | 125 (38.6)           | 132 (40.5)                    |
| ACR70% | 第2週  | 6 (1.9)              | 6 (1.8)                       |
|        | 第4週  | 22 (6.8)             | 13 (4.0)                      |
|        | 第6週  | 33 (10.2)            | 16 (4.9)                      |
|        | 第12週 | 46 (14.2)            | 40 (12.3)                     |
|        | 第14週 | 56 (17.3)            | 33 (10.1)                     |
|        | 第22週 | 56 (17.3)            | 45 (13.8)                     |
|        | 第30週 | 67 (20.7)            | 58 (17.8)                     |

※メトトレキサートの投与量に一部国内承認用量外を含む

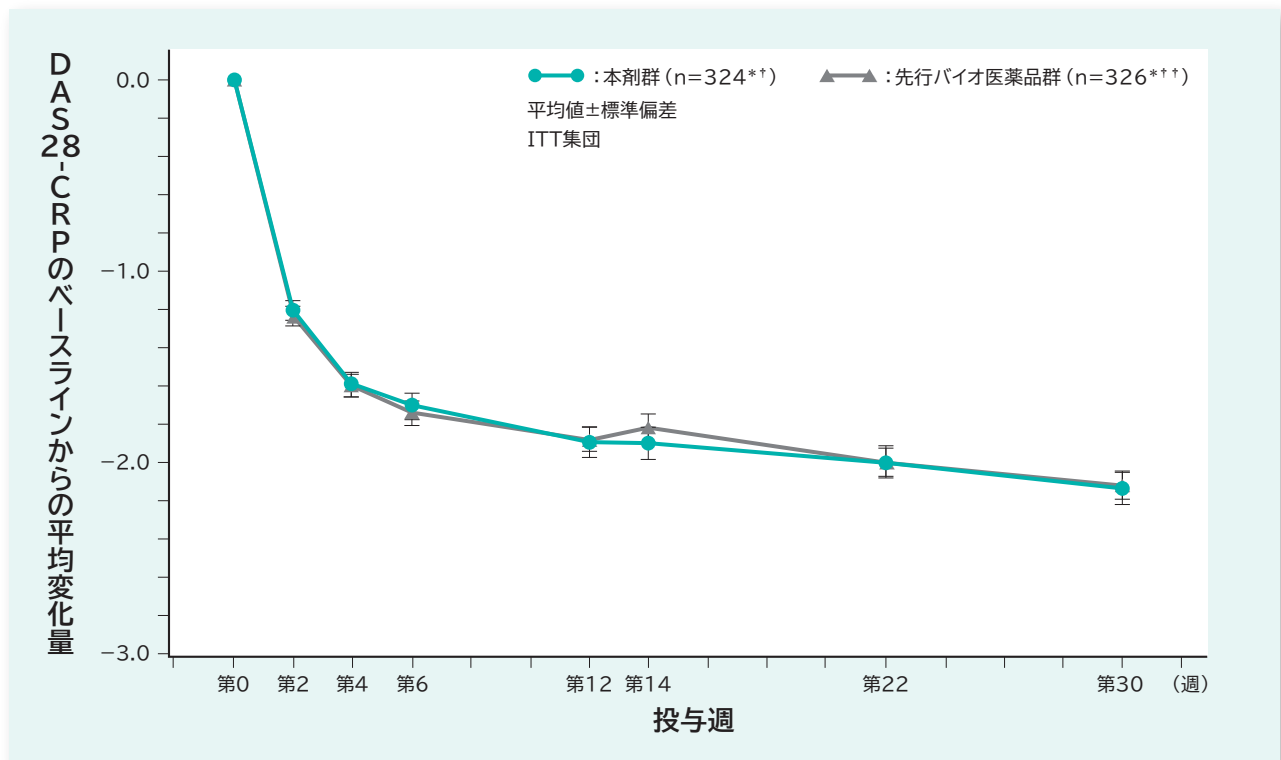
## 6. 臨床試験の成績（有効性、安全性）

### DAS28-CRPによる評価【副次評価項目】（国内を含む海外データ）

DAS28-CRPのベースラインからの平均変化量の推移を以下に示します。

ベースライン時のDAS28-CRPの平均値は、本剤群及び先行バイオ医薬品群のいずれも6.0であり、各投与群において第30週で最小値となりました。ITT集団における第30週のDAS28-CRPのベースラインからの平均変化量は各群で同様の結果が確認されました。

#### ● DAS28-CRPのベースラインからの平均変化量の推移



\*: 0週時 †: 30週時, n=280 ††: 30週時, n=286

※メトトレキサートの投与量に一部国内承認用量外を含む

リウマトレックスカプセル2mg 電子化された添付文書より抜粋

【効能又は効果、用法及び用量】

効能又は効果

関節リウマチ

用法及び用量

通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして6mgとし、1週間単位の投与量を1回又は2～3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休業する。これを1週間ごとに繰り返す。なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、1週間単位の投与量として16mgを超えないようにする。

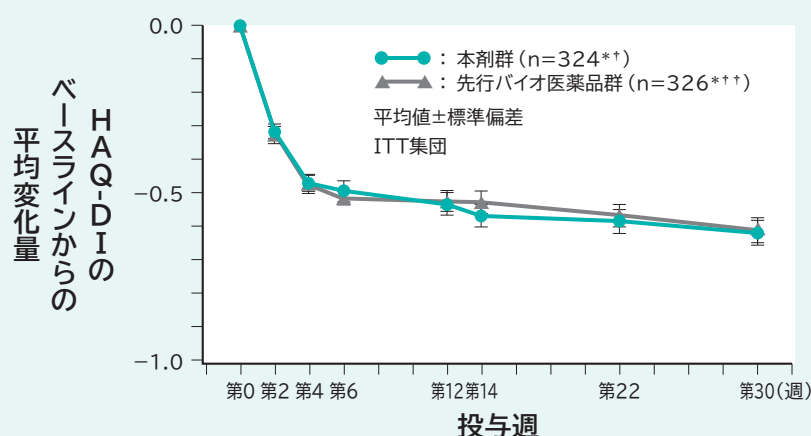
## 【ACRコアセット】

### HAQ-DIのベースラインからの平均変化量【副次評価項目】

(国内を含む海外データ)

本剤群及び先行バイオ医薬品群におけるHAQ-DIのベースラインからの平均変化量は以下の通りでした。

#### ●HAQ-DIのベースラインからの平均変化量の推移



\*: 0週時 †: 30週時, n=280 ††: 30週時, n=286

※メトトレキサートの投与量に一部国内承認用量外を含む

リウマトレックスカプセル2mg 電子化された添付文書より抜粋

【効能又は効果、用法及び用量】

効能又は効果

関節リウマチ

用法及び用量

通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして6mgとし、1週間単位の投与量を1回又は2～3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、1週間単位の投与量として16mgを超えないようにする。

## 6. 臨床試験の成績（有効性、安全性）

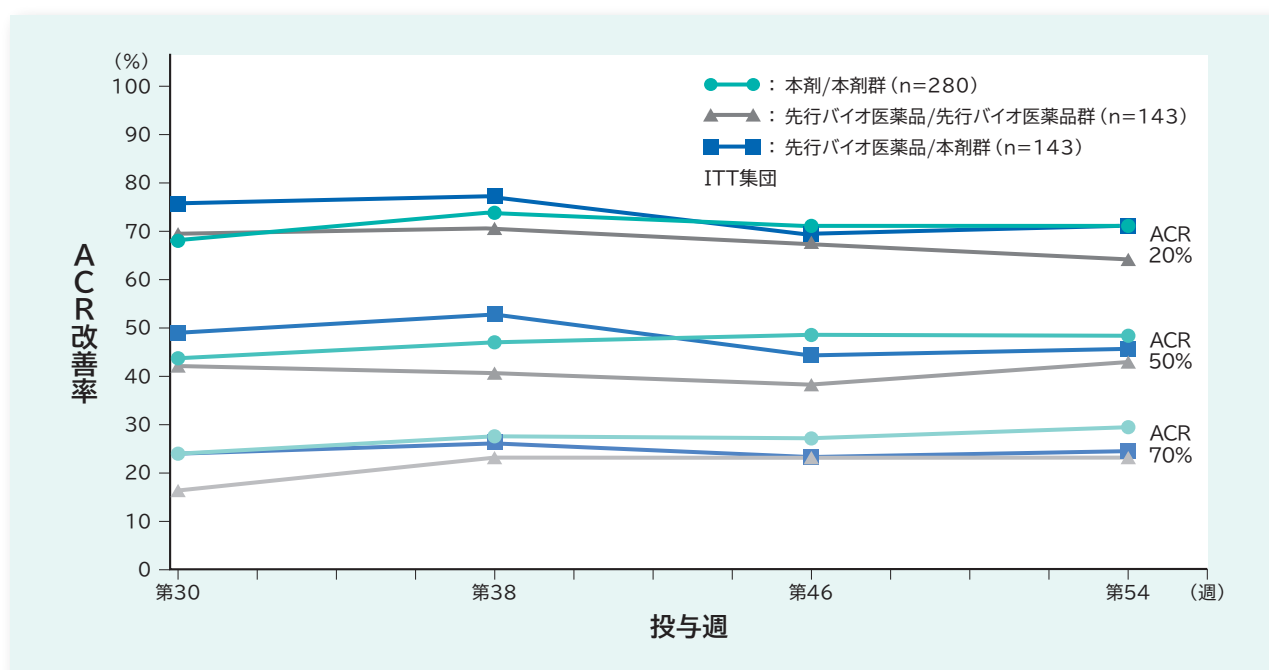
### <第2治療期間>

#### ACR基準による評価【副次評価項目】（国内を含む海外データ）

本剤/本剤群、先行バイオ医薬品/先行バイオ医薬品群及び先行バイオ医薬品/本剤群におけるACR20%、ACR50%及びACR70%改善率は以下の通りです。

第54週までの各時点（第30、38、46、及び54週）での改善率は各群で同様の結果であることが確認されました。また、第30週で先行バイオ医薬品から本剤へ切り替えた群及び先行バイオ医薬品/先行バイオ医薬品群の間でも同様の結果であることが確認されました。

#### ●ACR20%改善率、ACR50%改善率、ACR70%改善率の推移



#### ●ACR20%、ACR50%、ACR70%改善率の推移

| 評価項目   | 評価時期 | 本剤/本剤群<br>(N=280)<br>n (%) | 先行バイオ医薬品/<br>先行バイオ医薬品群<br>(N=143)<br>n (%) | 先行バイオ医薬品/本剤群<br>(N=143)<br>n (%) |
|--------|------|----------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------|
| ACR20% | 第30週 | 191 (68.2)                 | 99 (69.2)                                  | 108 (75.5)                       |
|        | 第38週 | 206 (73.6)                 | 101 (70.6)                                 | 110 (76.9)                       |
|        | 第46週 | 199 (71.1)                 | 98 (68.5)                                  | 99 (69.2)                        |
|        | 第54週 | 199 (71.1)                 | 92 (64.3)                                  | 101 (70.6)                       |
| ACR50% | 第30週 | 122 (43.6)                 | 60 (42.0)                                  | 70 (49.0)                        |
|        | 第38週 | 132 (47.1)                 | 58 (40.6)                                  | 75 (52.5)                        |
|        | 第46週 | 135 (48.2)                 | 55 (38.5)                                  | 63 (44.1)                        |
|        | 第54週 | 135 (48.2)                 | 61 (42.7)                                  | 65 (45.5)                        |
| ACR70% | 第30週 | 66 (23.6)                  | 23 (16.1)                                  | 34 (23.8)                        |
|        | 第38週 | 77 (27.5)                  | 33 (23.1)                                  | 38 (26.6)                        |
|        | 第46週 | 75 (26.8)                  | 33 (23.1)                                  | 33 (23.1)                        |
|        | 第54週 | 82 (29.3)                  | 33 (23.1)                                  | 35 (24.5)                        |

本剤/本剤群：0週から本剤を投与し、30週の無作為化後も本剤の投与を継続した群、先行バイオ医薬品/先行バイオ医薬品群：0週から先行バイオ医薬品を投与し、30週の無作為化後も先行バイオ医薬品の投与を継続した群、先行バイオ医薬品/本剤群：0週から先行バイオ医薬品を投与し、30週の無作為化後に本剤の投与に切り替えた群

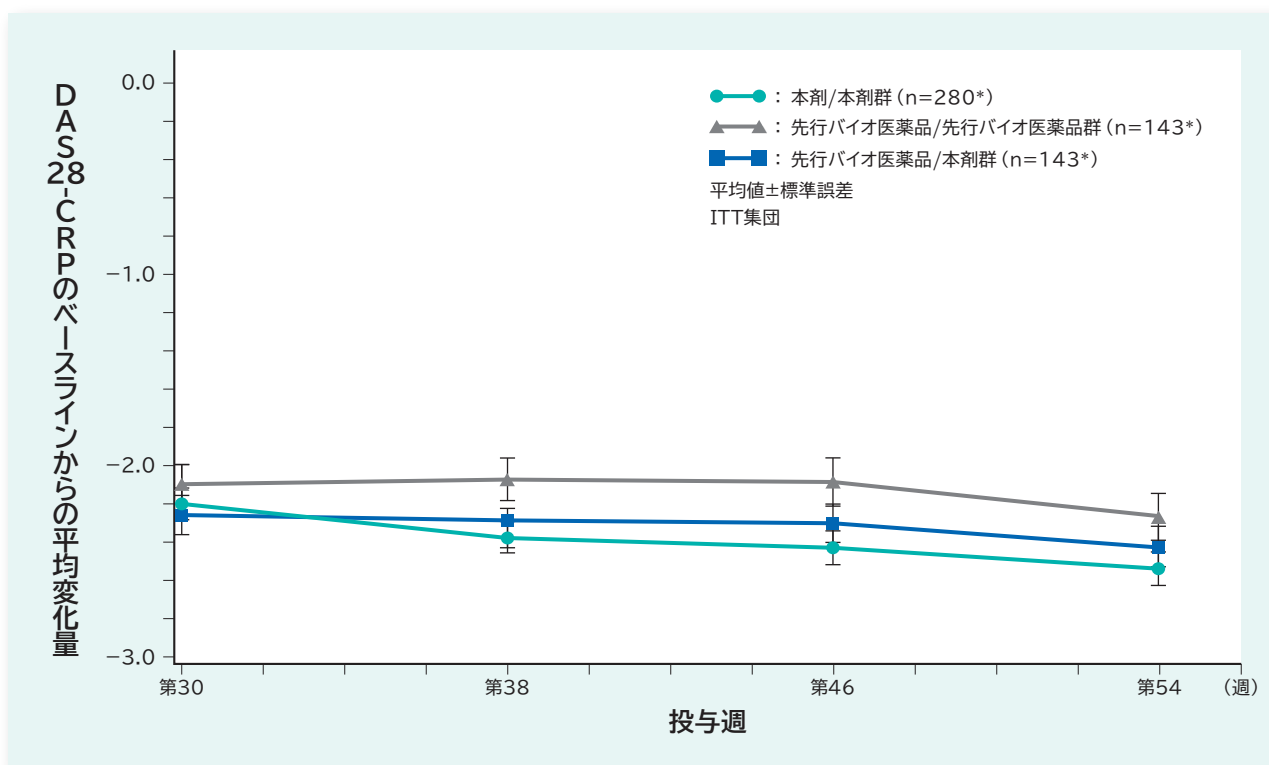
※メトトレキサートの投与量に一部国内承認用量外を含む

## DAS28-CRPによる評価【副次評価項目】（国内を含む海外データ）

本剤/本剤群、先行バイオ医薬品/先行バイオ医薬品群及び先行バイオ医薬品/本剤群におけるDAS28-CRPのベースラインからの平均変化量は以下の通りです。

第54週までの各時点（第30、38、46、及び54週）でのDAS28-CRPのベースラインからの平均変化量は各群において同様の結果であることが確認されました。また、第30週で先行バイオ医薬品から本剤へ切り替えた群及び先行バイオ医薬品/先行バイオ医薬品群の間でも同様の結果であることが確認されました。

### ●DAS28-CRPのベースラインからの平均変化量



\*：第30週時

本剤/本剤群：0週から本剤を投与し、30週の無作為化後も本剤の投与を継続した群、先行バイオ医薬品/先行バイオ医薬品群：0週から先行バイオ医薬品を投与し、30週の無作為化後も先行バイオ医薬品の投与を継続した群、先行バイオ医薬品/本剤群：0週から先行バイオ医薬品を投与し、30週の無作為化後に本剤の投与に切り替えた群

※メトトレキサートの投与量に一部国内承認用量外を含む

リウマトレックスカプセル2mg 電子化された添付文書より抜粋

【効能又は効果、用法及び用量】

効能又は効果

関節リウマチ

用法及び用量

通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして6mgとし、1週間単位の投与量を1回又は2～3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休業する。これを1週間ごとに繰り返す。なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、1週間単位の投与量として16mgを超えないようにする。

## 6. 臨床試験の成績（有効性、安全性）

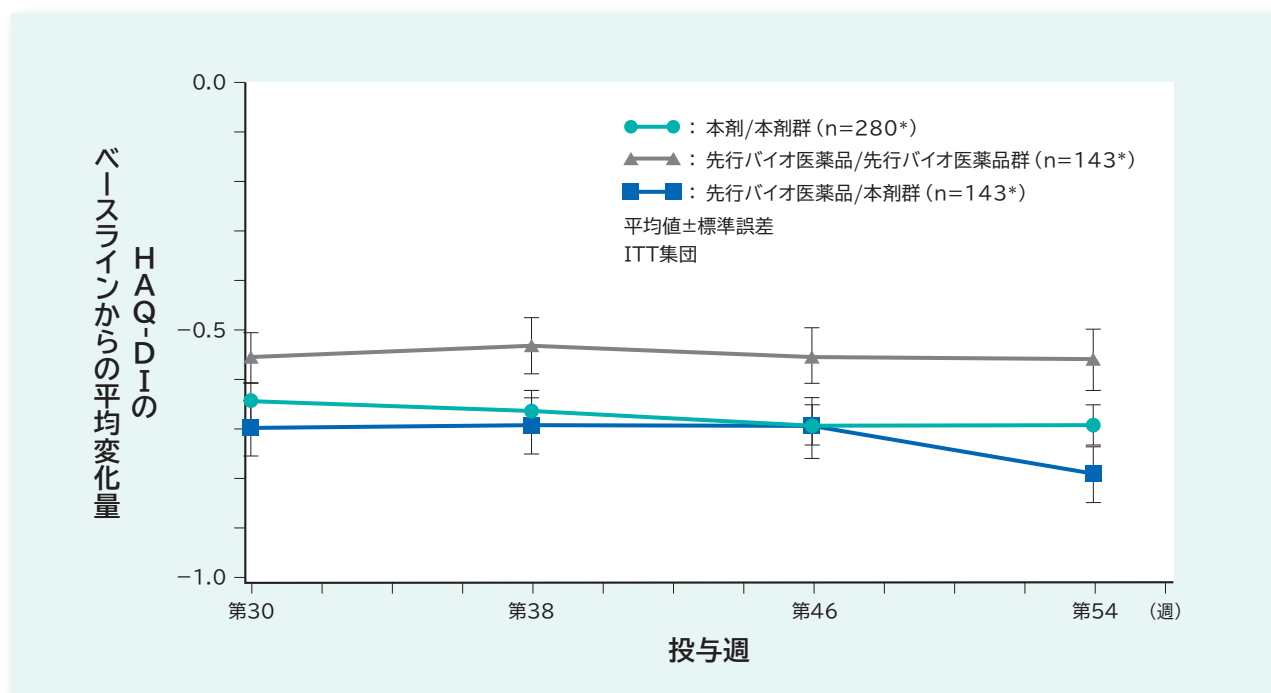
### 【ACRコアセット】

#### HAQ-DIのベースラインからの平均変化量【副次評価項目】

（国内を含む海外データ）

本剤/本剤群、先行バイオ医薬品/先行バイオ医薬品群及び先行バイオ医薬品/本剤群におけるHAQ-DIのベースラインからの平均変化量は以下の通りです。

#### ●HAQ-DIのベースラインからの平均変化量の推移



\*：第30週時

本剤/本剤群：0週から本剤を投与し、30週の無作為化後も本剤の投与を継続した群、先行バイオ医薬品/先行バイオ医薬品群：0週から先行バイオ医薬品を投与し、30週の無作為化後も先行バイオ医薬品の投与を継続した群、先行バイオ医薬品/本剤群：0週から先行バイオ医薬品を投与し、30週の無作為化後に本剤の投与に切り替えた群

※メトトレキサートの投与量に一部国内承認用量外を含む

## 免疫原性の評価：

### 抗インフリキシマブ抗体の陽性率（国内を含む海外データ）

第30週までの抗インフリキシマブ抗体の陽性率は、本剤群及び先行バイオ医薬品群ともに時間の経過に従って上昇しました。評価したすべての時点（第2、6、14及び30週）において、抗インフリキシマブ抗体及び中和抗体の発現頻度は、本剤群及び先行バイオ医薬品群で類似していました。

#### ●免疫原性の比較＜第1治療期間（第30週まで）＞

| 評価時期            |                                 | 本剤群<br>(n=323)<br>n (%)  | 先行バイオ医薬品群<br>(n=326)<br>n (%) |
|-----------------|---------------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| 第0週<br>(ベースライン) | ADA陽性<br>NAb陽性 (ADA陽性者数に占める割合%) | 9 (2.8)<br>1 (11.1)      | 9 (2.8)<br>1 (11.1)           |
| 第2週             | ADA陽性<br>NAb陽性 (ADA陽性者数に占める割合%) | 10 (3.1)<br>3 (30.0)     | 8 (2.5)<br>3 (37.5)           |
| 第6週             | ADA陽性<br>NAb陽性 (ADA陽性者数に占める割合%) | 22 (6.8)<br>13 (59.1)    | 24 (7.4)<br>19 (79.2)         |
| 第14週            | ADA陽性<br>NAb陽性 (ADA陽性者数に占める割合%) | 96 (29.7)<br>73 (76.0)   | 100 (30.7)<br>78 (78.0)       |
| 第30週            | ADA陽性<br>NAb陽性 (ADA陽性者数に占める割合%) | 136 (42.1)<br>105 (77.2) | 144 (44.2)<br>120 (83.3)      |
| 全体              | ADA陽性<br>NAb陽性 (ADA陽性者数に占める割合%) | 157 (48.6)<br>124 (79.0) | 167 (51.2)<br>143 (85.6)      |

解析対象集団：安全性解析集団、ADA：抗インフリキシマブ抗体、NAb：中和抗体

第30週から第54週までの抗インフリキシマブ抗体及び中和抗体の発現頻度は、本剤継続投与群及び先行バイオ医薬品継続投与群で類似していました。また、第30週で先行バイオ医薬品から本剤へ切り替えた群及び先行バイオ医薬品継続群の間でも類似していました。

#### ●免疫原性の比較＜第2治療期間（第30週～第54週）＞

| 評価時期 |                                 | 本剤/本剤群<br>(n=280)<br>n (%) | 先行バイオ医薬品/<br>先行バイオ医薬品群<br>(n=143) n (%) | 先行バイオ医薬品/本剤群<br>(n=143)<br>n (%) |
|------|---------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------|
| 第30週 | ADA陽性<br>NAb陽性 (ADA陽性者数に占める割合%) | 132 (47.1)<br>102 (77.3)   | 77 (53.8)<br>65 (84.4)                  | 65 (45.5)<br>54 (83.1)           |
| 第38週 | ADA陽性<br>NAb陽性 (ADA陽性者数に占める割合%) | 129 (46.1)<br>104 (80.6)   | 77 (53.8)<br>63 (81.8)                  | 68 (47.6)<br>52 (76.5)           |
| 第54週 | ADA陽性<br>NAb陽性 (ADA陽性者数に占める割合%) | 111 (39.6)<br>85 (76.6)    | 60 (42.0)<br>45 (75.0)                  | 67 (46.9)<br>49 (73.1)           |
| 全体   | ADA陽性<br>NAb陽性 (ADA陽性者数に占める割合%) | 146 (52.1)<br>118 (80.8)   | 86 (60.1)<br>73 (84.9)                  | 83 (58.0)<br>65 (78.3)           |

解析対象集団：安全性解析集団、ADA：抗インフリキシマブ抗体、NAb：中和抗体

本剤/本剤群：0週から本剤を投与し、30週の無作為化後も本剤の投与を継続した群、先行バイオ医薬品/先行バイオ医薬品群：0週から先行バイオ医薬品を投与し、30週の無作為化後も先行バイオ医薬品の投与を継続した群、先行バイオ医薬品/本剤群：0週から先行バイオ医薬品を投与し、30週の無作為化後に本剤の投与に切り替えた群

## 6. 臨床試験の成績（有効性、安全性）

### 第54週までに発現した副作用一覧（いずれかの投与群で発現頻度1%以上） （国内を含む海外データ）

本剤及び先行バイオ医薬品群での治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現頻度及び種類に大きな違いは認められませんでした。個々の有害事象の発現頻度は概して低く、多く認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象は、注入に伴う反応〔本剤群：25例（7.7%）、先行バイオ医薬品群：23例（12.6%）〕、鼻咽頭炎〔本剤群：21例（6.5%）、先行バイオ医薬品群：14例（7.7%）〕及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加〔本剤群：19例（5.9%）、先行バイオ医薬品群：8例（4.4%）〕でした。

第1治療期間と第2治療期間を通算した54週間の集計において、いずれかの投与群で発現頻度が1%以上の治験薬との因果関係を問わない有害事象

| MedDRA/J ver 19.1<br>器官別大分類<br>基本語 | 本剤<br>(N=323)<br>n (%) | 先行バイオ医薬品<br>(N=183)<br>n (%) |
|------------------------------------|------------------------|------------------------------|
| 有害事象発現例数                           | 221 (68.4)             | 116 (63.4)                   |
| 血液およびリンパ系障害                        | 23 (7.1)               | 10 (5.5)                     |
| 貧血                                 | 11 (3.4)               | 5 (2.7)                      |
| 白血球減少症                             | 3 (0.9)                | 3 (1.6)                      |
| 好中球減少症                             | 6 (1.9)                | 2 (1.1)                      |
| 心臓障害                               | 11 (3.4)               | 10 (5.5)                     |
| 心房細動                               | 0                      | 2 (1.1)                      |
| 心不全                                | 0                      | 2 (1.1)                      |
| 冠動脈疾患                              | 0                      | 2 (1.1)                      |
| 頻脈                                 | 0                      | 2 (1.1)                      |
| 耳および迷路障害                           | 4 (1.2)                | 3 (1.6)                      |
| 回転性めまい                             | 3 (0.9)                | 3 (1.6)                      |
| 胃腸障害                               | 45 (13.9)              | 28 (15.3)                    |
| 腹部不快感                              | 0                      | 2 (1.1)                      |
| 腹痛                                 | 2 (0.6)                | 2 (1.1)                      |
| 上腹部痛                               | 5 (1.5)                | 4 (2.2)                      |
| 便秘                                 | 1 (0.3)                | 2 (1.1)                      |
| 下痢                                 | 8 (2.5)                | 6 (3.3)                      |
| 消化不良                               | 4 (1.2)                | 3 (1.6)                      |
| 大腸ポリープ                             | 0                      | 2 (1.1)                      |
| 悪心                                 | 8 (2.5)                | 9 (4.9)                      |
| 嘔吐                                 | 4 (1.2)                | 5 (2.7)                      |

| MedDRA/J ver 19.1<br>器官別大分類<br>基本語 | 本剤<br>(N=323)<br>n (%) | 先行バイオ医薬品<br>(N=183)<br>n (%) |
|------------------------------------|------------------------|------------------------------|
| 一般・全身障害および投与部位の状態                  | 29 (9.0)               | 20 (10.9)                    |
| 悪寒                                 | 4 (1.2)                | 2 (1.1)                      |
| 疲労                                 | 5 (1.5)                | 2 (1.1)                      |
| インフルエンザ様疾患                         | 4 (1.2)                | 0                            |
| 浮腫                                 | 0                      | 2 (1.1)                      |
| 末梢性浮腫                              | 2 (0.6)                | 2 (1.1)                      |
| 発熱                                 | 3 (0.9)                | 8 (4.4)                      |
| 肝胆道系障害                             | 1 (0.3)                | 3 (1.6)                      |
| 胆石症                                | 0                      | 3 (1.6)                      |
| 免疫系障害                              | 5 (1.5)                | 2 (1.1)                      |
| 季節性アレルギー                           | 0                      | 2 (1.1)                      |
| 感染症および寄生虫症                         | 114 (35.3)             | 53 (29.0)                    |
| 気管支炎                               | 17 (5.3)               | 7 (3.8)                      |
| 胃腸炎                                | 7 (2.2)                | 2 (1.1)                      |
| インフルエンザ                            | 6 (1.9)                | 3 (1.6)                      |
| 潜伏結核                               | 2 (0.6)                | 2 (1.1)                      |
| 鼻咽頭炎                               | 21 (6.5)               | 14 (7.7)                     |
| 口腔ヘルペス                             | 4 (1.2)                | 2 (1.1)                      |
| 咽頭炎                                | 5 (1.5)                | 2 (1.1)                      |
| 肺炎                                 | 2 (0.6)                | 5 (2.7)                      |
| 鼻炎                                 | 1 (0.3)                | 2 (1.1)                      |
| 副鼻腔炎                               | 4 (1.2)                | 1 (0.5)                      |
| 気管気管支炎                             | 0                      | 2 (1.1)                      |
| 上気道感染                              | 18 (5.6)               | 8 (4.4)                      |
| 尿路感染                               | 9 (2.8)                | 7 (3.8)                      |
| ウイルス感染                             | 6 (1.9)                | 1 (0.5)                      |
| 傷害、中毒および処置合併症                      | 48 (14.9)              | 35 (19.1)                    |
| 挫傷                                 | 2 (0.6)                | 8 (4.4)                      |
| 転倒                                 | 9 (2.8)                | 3 (1.6)                      |
| 注入に伴う反応                            | 25 (7.7)               | 23 (12.6)                    |
| 臨床検査                               | 44 (13.6)              | 17 (9.3)                     |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加                 | 19 (5.9)               | 8 (4.4)                      |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加              | 15 (4.6)               | 5 (2.7)                      |

## 6. 臨床試験の成績（有効性、安全性）

| MedDRA/J ver 19.1<br>器官別大分類<br>基本語 | 本剤<br>(N=323)<br>n (%) | 先行バイオ医薬品<br>(N=183)<br>n (%) |
|------------------------------------|------------------------|------------------------------|
| 代謝および栄養障害                          | 7 (2.2)                | 10 (5.5)                     |
| 高血糖                                | 1 (0.3)                | 3 (1.6)                      |
| 筋骨格系および結合組織障害                      | 50 (15.5)              | 26 (14.2)                    |
| 関節痛                                | 7 (2.2)                | 4 (2.2)                      |
| 背部痛                                | 6 (1.9)                | 3 (1.6)                      |
| 関節腫脹                               | 8 (2.5)                | 1 (0.5)                      |
| 筋肉痛                                | 1 (0.3)                | 2 (1.1)                      |
| 変形性関節症                             | 1 (0.3)                | 2 (1.1)                      |
| 骨粗鬆症                               | 6 (1.9)                | 0                            |
| 関節リウマチ                             | 11 (3.4)               | 11 (6.0)                     |
| 脊椎痛                                | 3 (0.9)                | 3 (1.6)                      |
| 神経系障害                              | 22 (6.8)               | 16 (8.7)                     |
| 浮動性めまい                             | 2 (0.6)                | 3 (1.6)                      |
| 頭痛                                 | 11 (3.4)               | 6 (3.3)                      |
| 坐骨神経痛                              | 4 (1.2)                | 0                            |
| 失神                                 | 0                      | 3 (1.6)                      |
| 精神障害                               | 11 (3.4)               | 3 (1.6)                      |
| 睡眠障害                               | 4 (1.2)                | 1 (0.5)                      |
| 腎および尿路障害                           | 5 (1.5)                | 5 (2.7)                      |
| 腎結石症                               | 1 (0.3)                | 2 (1.1)                      |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害                      | 21 (6.5)               | 27 (14.8)                    |
| 咳嗽                                 | 4 (1.2)                | 4 (2.2)                      |
| 呼吸困難                               | 1 (0.3)                | 7 (3.8)                      |
| 鼻出血                                | 3 (0.9)                | 2 (1.1)                      |
| 口腔咽頭痛                              | 3 (0.9)                | 2 (1.1)                      |
| 胸水                                 | 0                      | 2 (1.1)                      |
| 肺線維症                               | 0                      | 2 (1.1)                      |
| 喘鳴                                 | 0                      | 2 (1.1)                      |
| 皮膚および皮下組織障害                        | 49 (15.2)              | 32 (17.5)                    |
| アレルギー性皮膚炎                          | 4 (1.2)                | 0                            |
| 紅斑                                 | 2 (0.6)                | 5 (2.7)                      |
| 光線過敏性反応                            | 1 (0.3)                | 2 (1.1)                      |
| そう痒症                               | 7 (2.2)                | 5 (2.7)                      |

| MedDRA/J ver 19.1<br>器官別大分類<br>基本語 | 本剤<br>(N=323)<br>n (%) | 先行バイオ医薬品<br>(N=183)<br>n (%) |
|------------------------------------|------------------------|------------------------------|
| 発疹                                 | 11 (3.4)               | 9 (4.9)                      |
| 蕁麻疹                                | 5 (1.5)                | 2 (1.1)                      |
| 血管障害                               | 23 (7.1)               | 17 (9.3)                     |
| 血腫                                 | 1 (0.3)                | 2 (1.1)                      |
| 高血圧                                | 14 (4.3)               | 8 (4.4)                      |
| 低血圧                                | 4 (1.2)                | 2 (1.1)                      |

各患者の初回投与から最終投与8週後までに収集されたすべてのデータを含めた。

54週間の集計における本剤群は、第1治療期間の本剤群の患者全例からなり、先行バイオ医薬品群は、第1治療期間の先行バイオ医薬品群の患者から第2治療期間開始時（第30週）に本剤に再割り付けされた患者を除いた患者からなる。

有害事象はMedDRA 19.1版でコーディングし、日本語訳はMedDRA/J 19.1版を用いた。

MedDRA: ICH 国際医薬用語集、N: 第1治療期間の安全性解析対象患者数、n: 該当する患者数

# 7. Q&A

## <バイオシミラー全般>

### 1. バイオ後続品（バイオシミラー）である本剤は、先行バイオ医薬品と同じですか？

A：本剤と先行バイオ医薬品は同一ではありませんが、先行バイオ医薬品と同等/同質の品質、安全性、有効性を有する医薬品です<sup>1)</sup>。アミノ酸配列は同一ですが、糖鎖や不純物の割合などは同一ではありません。しかし、その差は厳格な品質特性解析、非臨床試験及び臨床試験によって製品の安全性や有効性に影響を及ぼさないことが科学的に示されています。詳細は3ページの「1.2. バイオ後続品（バイオシミラー）に関する情報」を参照してください。

## <患者の選択>

### 2. 先行バイオ医薬品から本剤への切り替えは可能ですか？

A：先行バイオ医薬品から本剤への切り替え（又はその逆）は可能です。  
変更にあたっては、医学・薬学的な妥当性を考慮するとともに、診療報酬上のルール等に沿って行ってください。

### 3. 調剤薬局等で薬剤師の判断で先行バイオ医薬品から本剤への変更は可能ですか？

A：本剤と先行バイオ医薬品の一般的名称が異なります。そのため、調剤薬局等の判断で先行バイオ医薬品から本剤への変更はできません。

### 4. 先行バイオ医薬品で効果不十分な患者に対して、本剤を投与することはできますか？

A：先行バイオ医薬品で治療を開始後、最初から十分な効果が得られない場合（一次無効）、又は効果が持続しない場合（二次無効）があります。先行バイオ医薬品と本剤は基本的に同一の薬剤ですので、これらの状態の患者に投与しても効果を期待することができません。インフリキシマブはマウス蛋白質を含むキメラ抗体製剤であるため、中和抗体ができやすいことが指摘されています。中和抗体を生じると効果が減弱する可能性が示唆されています。本剤も先行バイオ医薬品と同一のマウス由来の蛋白質を有していることから、先行バイオ医薬品投与によって発現した中和抗体は、本剤にも反応する（交差反応）可能性があります。従って、先行バイオ医薬品での効果減弱例（二次無効を含む）に対し、本剤の使用は推奨されません。

### 5. 本剤と先行バイオ医薬品の適応症は同じですか？

A：一部異なります。詳細は7ページの「3.1. 効能又は効果、効能又は効果に関連する注意」を参照してください。

## <投与に関する事項>

### 6. 通常の投与で症状の改善がみられなかった場合、投与量の増量や投与間隔の短縮はできますか？

A：関節リウマチ、乾癬、クローン病において、先行バイオ医薬品と同様に投与量の増量や投与間隔の短縮ができます。  
詳細は19ページの「4.1. 投与スケジュール」を参照してください。なお、これらの適応症における用法及び用量は、先行バイオ医薬品と同じです。

### 7. 関節リウマチとクローン病において、6週（3回目）の投与以前に増量できますか？

A：電子化された添付文書に記載されている通り、6週（3回目）の投与以後、投与量の増量や投与期間の短縮が可能です。それ以前には本剤を増量しないでください。  
海外で行われた関節リウマチ患者を対象とした先行バイオ医薬品の市販後臨床試験（START試験）において、初回から10mg/kgを投与された患者では、3mg/kgを投与された患者よりも22週での重篤な感染症の発現頻度が有意に高かったとの報告があります。

### 8. 結核のスクリーニングは、どのように実施すればよいですか？

A：先行バイオ医薬品と同様に本剤は結核を活動化させるおそれがあります。投与前に十分な問診、インターフェロン-γ遊離試験（クオンティフェロン®TBゴールド、T-スポット®TB）又はツベルクリン反応検査、胸部レントゲン検査を実施し、必要に応じて胸部CT検査等を行う事により、肺結核をはじめとする感染症の有無について、総合的に判断してください。胸部レントゲン撮影が即日可能であり、呼吸器内科専門医や放射線科専門医による読影所見が得られることが望ましいとされています。結核の既往歴を有する場合及び感染が疑われる場合には結核の診療経験がある医師に相談し、必要に応じて抗結核薬を投与した上で本剤を投与してください。

### 9. 結核を発現した場合には、どのように対処すればよいですか？

A：スクリーニング時にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者や抗結核薬による予防投与がなされていた患者からも、抗TNF製剤投与後に活動性結核が認められたとの報告があります。万が一、結核を発症した場合は、抗結核薬の投与等適切な処置を行ってください。保健所への届け出も必要になります。本剤投与の中止に関しては、そのリスク・ベネフィットを十分に勘案してください。  
詳細は、「日本呼吸器学会 生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員会編：生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き<sup>4)</sup>」を参照してください。

## 7. Q&A

### 10. 本剤治療中、ワクチン接種はできますか？

A：本剤治療中は感染症の予防が大切であり、不活性化ワクチンであるインフルエンザワクチンや肺炎球菌ワクチンは可能な限り接種することが推奨されています。しかしながら、生ワクチン（ロタウイルス、BCG、麻しんなど）は接種できません。生ワクチンを接種したときに病原性を発現してしまうことが否定できないためです。

### 11. 抗薬物抗体（中和抗体）が出現した場合、治療効果が低下しますか？

A：本剤の有効成分であるインフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続3]は、マウス由来の蛋白質を含んでいます。マウス由来の蛋白質はヒトにとって異種蛋白質であるため、本剤に対する抗体が産生されることがあります。その場合、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治療効果減弱の可能性ががあります。

### 12. Infusion reactionには、どのように対処すればよいですか？

A：本剤投与によりinfusion reactionが発現する可能性があるため、適切な薬剤治療（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等）や緊急処置を直ちに実施できるような環境で投与を実施してください。また、遅発性過敏症（投与から3日以上経過後）が発現する可能性もあることから、患者に十分説明し、発疹、発熱、掻痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合には主治医に連絡するように指示する等、適切な対応をとってください。ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等）の重篤なinfusion reactionが発現した場合には本剤の使用を中止し、適切な薬剤投与等の緊急処置を行うとともに、その後も十分な観察を行ってください。詳細は35ページの「5. 重大な副作用とその対策」を参照してください。

---

### 13. B型肝炎には、どのように対処すればよいですか？

A：本剤の投与前にはB型肝炎ウイルス感染の有無を確認してください。抗原陽性の場合には、11ページの「3.4. 投与前の注意事項」を参照し、本剤投与前に適切な処置を行ってください。既往感染者に対しては、本剤を投与している期間中は定期的に肝機能検査やHBVウイルスマーカーのモニタリングを行う等、B型肝炎発症の兆候や症状の発現に注意してください。万が一、HBV再活性化又はB型肝炎が発現した場合、直ちに核酸アナログ製剤の投与を開始するとともに、日本肝臓学会が認定した肝臓専門医に相談し経過を観察してください。B型肝炎を発現した際、速やかな対応が出来るように、医療機関内ないしは地域ごとに医療機関間で、処方医と肝臓専門医との連携体制を構築することが重要です。

### <その他>

### 14. 医薬品リスク管理計画（RMP）は策定されていますか？

A：本剤を含むバイオシミラーも新薬と同様、RMPの策定が義務づけられています。本剤においても開発段階で得られた情報などから明らかとなった重要なリスクとして安全性検討事項を特定し、これを踏まえて医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を策定しました。

詳細については、医薬品医療機器総合機構及び弊社のホームページでも公開しておりますので、参照してください。

### 15. 製造販売後調査は行われますか？

A：関節リウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬を対象とした使用成績調査等を実施しています。つきましては、本剤を使用される医師をはじめとした医療関係者の皆様にも御協力をお願いすることがあるかと思います。

監修：医療法人財団順和会 山王メディカルセンター 院長 山中寿

## 8. 参考文献

- 1) 令和2年2月4日付「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」薬生薬審発 0204 第1号
- 2) Ryan, A.M.: Vet Pathol 52 (2):419, 2015 [L20170323019]
- 3) 社内資料:品質特性解析 [L20180427012]
- 4) 日本呼吸器学会 生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員会 編:生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き:49, 2014  
[http://fa.jrs.or.jp/guidelines/guidance\\_respiratory-disease.pdf](http://fa.jrs.or.jp/guidelines/guidance_respiratory-disease.pdf)[L20140812013]  
(2022/8/25参照)
- 5) 日本結核病学会予防委員会:Kekkaku 86 (10):839, 2011 [L20111125009]
- 6) 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編「B型肝炎治療ガイドライン(第4版)」2022年6月, P88-90  
[https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh\\_guidlines/hepatitis\\_b](https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b) (2022/11/15参照)  
注意:上記Webページを印刷して外部提供することは厳禁
- 7) 日本リウマチ学会 MTX診療ガイドライン策定小委員会 編:関節リウマチ治療におけるメトトレキサート (MTX) 診療ガイドライン 2023年改訂版【簡易版】  
[https://www.ryumachi-jp.com/publication/pdf/MTX2023\\_kannibann\\_final.pdf](https://www.ryumachi-jp.com/publication/pdf/MTX2023_kannibann_final.pdf)  
(2024/4/15参照)
- 8) Westhovens R, et al.: Arthritis Rheum. 54 (4): 1075, 2006
- 9) 社内資料:国際共同第3相試験[承認時評価資料] [L20180423001]
- 10) 社内資料:外国第1相試験[承認時評価資料] [L20180423002]
- 11) 厚生労働省:重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー 2008年3月(2019年9月改定)  
<https://www.pmda.go.jp/files/000231682.pdf> (2022/8/25参照)
- 12) 日本結核病学会治療委員会:Kekkaku 89 (7):683, 2014 [L20140911001]
- 13) 日本呼吸器学会 生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員会 編:生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き:38, 2014  
[http://fa.jrs.or.jp/guidelines/guidance\\_respiratory-disease.pdf](http://fa.jrs.or.jp/guidelines/guidance_respiratory-disease.pdf) [L20140812012]  
(2022/8/25参照)
- 14) 松井敏幸:消化器病セミナー 94:107, 2004 [L20180611001]

## This image shows a blank sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There is no text or other markings on the paper.



抗ヒトTNF $\alpha$ モノクローナル抗体製剤

薬価基準収載

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>※</sup>

インフリキシマブ

BS点滴静注用 100mg「ファイザー」

Infliximab BS for I.V. Infusion 100mg [Pfizer]

インフリキシマブ(遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続3] 製剤

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

|            |               |
|------------|---------------|
| 日本標準商品分類番号 | 87239         |
| 承認番号       | 23000AMX00482 |
| 薬価基準収載     | 2018年11月      |
| 販売開始       | 2018年12月      |
| 国際誕生       | 2017年12月      |

貯法：凍結を避け、2～8℃に保存  
有効期間：60箇月

## 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- $\gamma$ 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。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[1.1、2.2、8.2、9.1.2、11.1.2参照]

### 1.3 本剤投与に関連する反応

#### 1.3.1 Infusion reaction

本剤投与中あるいは投与終了後2時間以内に発現するinfusion reactionのうち、重篤なアナフィラキシー(呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、じん麻疹等)、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、じん麻疹、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。

### 〈パ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、パ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。

### 〈クローン病〉

**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〉

**1.10** 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

| 販売名               |      | インフリキシマブBS点滴静注用100mg「ファイザー」                           |         |
|-------------------|------|-------------------------------------------------------|---------|
| 成分・含量<br>(1バイアル中) | 有効成分 | インフリキシマブ(遺伝子組換え)[インフリキシマブ後続3]<br>102.4mg <sup>※</sup> |         |
|                   | 添加剤  | 精製白糖                                                  | :256mg  |
|                   |      | ポリソルベート80                                             | :0.5mg  |
|                   |      | コハク酸                                                  | :0.6mg  |
|                   |      | コハク酸二ナトリウム六水和物                                        | :12.4mg |

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注: 1バイアルから確実に100mgのインフリキシマブ(遺伝子組換え)[インフリキシマブ後続3]を抜き取ることができるように過量充填している。

### 3.2 製剤の性状

| 販売名                  | インフリキシマブBS点滴静注用100mg「ファイザー」 |
|----------------------|-----------------------------|
| 性状                   | 白色の塊(凍結乾燥ケーキ)               |
| pH                   | 5.5～6.5(注射用水10mLで溶解時)       |
| 浸透圧比<br>(生理食塩液に対する比) | 約0.3(注射用水10mLで溶解時)          |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |  |  |                                             |  |  |  |  |                                                                          |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |                                                |  |  |  |  |                                                                                               |  |  |  |  |                                                               |  |  |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|---------------------------------------------|--|--|--|--|--------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|-------------------------|--|--|--|--|------------------------------------------------|--|--|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|---------------------------------------------------------------|--|--|--|--|
| 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HBe抗体またはHBs抗体陽性)<br>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】                                                   |  |  |  |  | 11.2 その他の副作用                                |  |  |  |  |                                                                          |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |                                                |  |  |  |  |                                                                                               |  |  |  |  |                                                               |  |  |  |  |
| 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<br>(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】<br>(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】                                        |  |  |  |  | 5%以上                                        |  |  |  |  | 1%以上～5%未満                                                                |  |  |  |  | 1%未満                    |  |  |  |  | 頻度不明                                           |  |  |  |  |                                                                                               |  |  |  |  |                                                               |  |  |  |  |
| 9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者<br>定期的な問診を行うなど、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】                                                                                                                                                                                                                 |  |  |  |  | 循環器                                         |  |  |  |  | 呼吸器                                                                      |  |  |  |  | 肝臓                      |  |  |  |  | 泌尿器                                            |  |  |  |  | 消化器                                                                                           |  |  |  |  | 皮膚                                                            |  |  |  |  |
| 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<br>血液疾患が悪化するおそれがある。【11.1.9参照】                                                                                                                                                                                                                    |  |  |  |  | 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                                                                |  |  |  |  | ALP増加                   |  |  |  |  | 血尿(尿潜血)                                        |  |  |  |  | 悪心                                                                                            |  |  |  |  | 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) |  |  |  |  |
| 9.1.7 本剤投与経験のある患者<br>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】                                                                                                                                                                                     |  |  |  |  | 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 |  |  |  |  | 発声障害、咽喉絞扼感、鼻出血、胸膜炎、胸水、喘息、気管支痙攣、胸部X線(CT)異常、PaO <sub>2</sub> 低下、KL-6増加、扁桃炎 |  |  |  |  | 脂肪肝、肝炎、胆嚢炎、肝腫大、高ビリルビン血症 |  |  |  |  | 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 |  |  |  |  | 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 |  |  |  |  | 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、じん麻疹、紅斑(発赤)、多汗症  |  |  |  |  |
| 9.5 妊婦<br>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TNFα特異的で動物実験が実施できないため)。また、マウスTNFα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。<br>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。 |  |  |  |  | 血管炎(IgA血管炎)                                 |  |  |  |  |                                                                          |  |  |  |  |                         |  |  |  |  | 口内炎、歯周病                                        |  |  |  |  | 口腔内潰瘍形成、歯痛、口唇炎、口腔内痛、齦歯、唾液腺炎、口渇、舌炎                                                             |  |  |  |  |                                                               |  |  |  |  |
| 9.6 授乳婦<br>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。                                                                                                                                                                                                                                            |  |  |  |  |                                             |  |  |  |  |                                                                          |  |  |  |  |                         |  |  |  |  | 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                                                             |  |  |  |  |                                                               |  |  |  |  |
| 9.7 小児等<br>(クローン病及び潰瘍性大腸炎)<br>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。<br>(上記以外の効能)<br>9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。<br>9.8 高齢者<br>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%)<br>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%)<br>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%)<br>ショック、アナフィラキシー(呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、じん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%)<br>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%)<br>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%)<br>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%)<br>筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚥下障害、じん麻疹、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%)<br>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%)<br>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)<br>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。                                                                                                                                                                                                   |  |  |  |  |                                             |  |  |  |  |                                                                          |  |  |  |  |                         |  |  |  |  |                                                |  |  |  |  |                                                                                               |  |  |  |  |                                                               |  |  |  |  |

|     | 5%以上 | 1%以上～<br>5%未満                                                 | 1%未満                                                                                                 | 頻度不明 |
|-----|------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| その他 | 発熱   | 悪寒、熱感、倦怠感、疲労、胸痛、疼痛、浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、眼窩周囲浮腫、血管浮腫、咽頭浮腫、喉頭浮腫） | 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（日局生理食塩水も使用可）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) 溶解後の性状は、無色から微褐色及び乳白色である。完全に溶解していない状態で使用しないこと。また、変色、異物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の日局生理食塩水に希釈すること。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（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続3]濃度が4mg/mLを超えないよう、日局生理食塩水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水以外の注射液は用いないこと。日局生理食塩水で希釈する際は、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（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続3]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・バ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。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]

表1. クローン病全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

| クローン病全試験 <sup>※a</sup>   | プラセボ投与例                |              |              |
|--------------------------|------------------------|--------------|--------------|
|                          | 全例追跡期間<br>(人・年)        | 悪性腫瘍<br>観察例数 | 悪性腫瘍<br>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) <sup>※b</sup> | 96                     | 1            | 0.20         |
| クローン病全試験 <sup>※a</sup>   | レミケード <sup>®</sup> 投与例 |              |              |
|                          | 全例追跡期間<br>(人・年)        | 悪性腫瘍<br>観察例数 | 悪性腫瘍<br>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) <sup>※b</sup> | 4055                   | 21           | 14.49        |

※a：既に終了したクローン病試験の試験期間中及び3年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計

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

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

表2. 関節リウマチ全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

| 関節リウマチ全試験 <sup>※a</sup>  | プラセボ投与例                |              |              |
|--------------------------|------------------------|--------------|--------------|
|                          | 全例追跡期間<br>(人・年)        | 悪性腫瘍<br>観察例数 | 悪性腫瘍<br>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) <sup>※b</sup> | 1604                   | 10           | 13.61        |
| 関節リウマチ全試験 <sup>※a</sup>  | レミケード <sup>®</sup> 投与例 |              |              |
|                          | 全例追跡期間<br>(人・年)        | 悪性腫瘍<br>観察例数 | 悪性腫瘍<br>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) <sup>※b</sup> | 6331                   | 50           | 52.37        |

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

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

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

表3. 全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

| 全試験 <sup>※a</sup>        | プラセボ投与例                |              |              |
|--------------------------|------------------------|--------------|--------------|
|                          | 全例追跡期間<br>(人・年)        | 悪性腫瘍<br>観察例数 | 悪性腫瘍<br>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) <sup>※b</sup> | 2877                   | 15           | 19.46        |
| 全試験 <sup>※a</sup>        | レミケード <sup>®</sup> 投与例 |              |              |
|                          | 全例追跡期間<br>(人・年)        | 悪性腫瘍<br>観察例数 | 悪性腫瘍<br>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) <sup>※b</sup> | 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 $\alpha$ のみに結合能を有し、ラットやカンクイザル等の一般的に動物実験に使用される動物種のTNF $\alpha$ と結合しない。このため、がん原性試験は実施されていない。

## 21. 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。

## 22. 包装

100mg〔1バイアル(15mL容器)〕

Ⓡ 登録商標

●詳細は最新の電子化された添付文書をご参照ください。  
●警告・禁忌を含む電子化された添付文書の改訂に十分ご注意ください。

\*2024年5月改訂(第5版)

製造販売

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

文献請求先及び製品の問い合わせ先：  
製品情報センター 学術情報ダイヤル

販売情報提供活動に関するご意見：  
0120-664-467 0120-407-947

製造販売

**ファイザー株式会社**

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

文献請求先及び製品の問い合わせ先:

製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467

販売情報提供活動に関するご意見: 0120-407-947

IFX511004J



ミックス  
責任ある木質資源を  
使用した紙  
FSC® C000000



ファイザーは持続可能な開発目標 (SDGs) を支援しています。

2024年5月作成