

レミケード点滴静注用 100 に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は田辺三菱製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

田辺三菱製薬株式会社

1.4 特許状況

[Redacted text]

[Redacted text]

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 はじめに

インフリキシマブは米国セントコア社が遺伝子組換え技術によって創製した抗ヒト TNF α モノクローナル抗体で、ヒト TNF α に特異的なマウス由来の抗原結合可変領域と、ヒト IgG1, κ アイソタイプ抗体の定常領域を有する。本剤は TNF α が関与する種々の炎症性疾患（関節リウマチ、クローン病、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、乾癬、乾癬性関節炎、潰瘍性大腸炎、強直性脊椎炎）に対し、TNF α の中和及び膜結合型 TNF α の発現細胞の傷害により効果を発揮する。

本剤は 1998 年以降、先に述べた炎症性疾患の治療薬として世界 91 ヶ国で承認され、推定 114 万人に投与されている。国内においては 2002 年 1 月にクローン病、2003 年 7 月に関節リウマチ、2007 年 1 月にベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、2007 年 11 月にクローン病緩解維持の治療薬として承認されている。

関節リウマチでは、初回申請時のチーム審査及び専門協議で検討された結果、第 II/III 相試験（試験番号：TA-650-P3-01、ブリッジング試験）と ATTRACT 試験（試験番号：C0168T22、ブリッジング対象試験）の成績に基づき海外データの外挿は可能であると判断された。用法・用量について、海外データから 3mg/kg 8 週群と比べて 10mg/kg 群や 4 週群でより高い症状軽減効果を得られる症例が多く、増量や投与間隔の短縮の意義が示されたことから、米国では 3mg/kg を 0, 2, 6 週、以降 8 週間隔投与（3mg/kg の 8 週間隔投与）を通常の用法・用量とし、効果不十分な場合には 10mg/kg までの増量や、4 週間隔までの短縮が可能となっている。従って、国内においても米国と同じ用法・用量が支持された。

しかしながら、医薬品第一部会（2003 年 2 月開催）において日本人患者での増量が 10mg/kg まで必要かどうか確認されていないとの意見が出され、3mg/kg の 8 週間隔投与のみ承認された。ただし、国内で増量等を治療オプションに加える意義は認識されたため、市販後に臨床試験を行い、10mg/kg までの増量の必要性を検討するよう承認条件が付された。

国内の臨床現場において、多くの患者が 3mg/kg の 8 週間隔投与に奏効するものの、一部に効果不十分や効果減弱となる患者が存在することが明らかになってきている。海外ではこのような患者に増量や投与間隔の短縮の処置がとられ、効果をあげていることから、国内市販後においても増量等を可能にすることが強く要望されている。

今回、増量等の必要性及び承認条件を考慮し、海外試験の成績を参考に第 III 相増量試験（試験番号：TA-650-13）を実施した。増量試験では 3mg/kg の継続投与に対する 10mg/kg への増量の有効性及び安全性が比較検討された。また、初回申請時の医薬品第一部会での論点であった中間用量について 6mg/kg への増量も検討された。その結果、日本人患者における 10mg/kg までの増量の必要性が確認されたため、用法・用量に米国と同様の「増量」と「投与間隔の短縮」を追加することとした。

また、海外では既に検証され、効能・効果として承認されている「関節破壊の進展防止」について、日本人患者での効果の確認が望まれたこと、関節破壊の進展防止の評価は承認条件で

も求められたことから、増量試験にて評価した。その結果、日本人患者でも効果を得られると判断できたため、効能・効果に「関節の構造的損傷の防止」を明記することとした。

1.5.2 関節リウマチの病態及び治療

1.5.2.1 関節リウマチの病態

関節リウマチは免疫反応亢進を背景とした全身性の炎症性疾患であり、慢性進行性の関節破壊が特徴である。病因について十分には明らかにされていないが、TNF α 等の炎症性サイトカインが中心的な役割を果たすことが知られている [1]。病変の主座は関節滑膜にあり、滑膜の増殖・炎症から次第に周辺の軟骨・骨の侵食、関節の破壊・変形に至る。関節破壊は長年にわたって進行し、重篤な運動機能障害に陥る。関節外の症状としては、皮下結節、皮膚潰瘍、多発性単神経炎等の血管炎による症状や、肺線維症、アミロイドーシス等がみられる。

関節リウマチは世界中で人口の約 1%の罹患と考えられており、国内でも 60～70 万人の患者がいる。男女比は 1：4 で女性に多く、年齢は 40～50 歳代に発症のピークがある。

1.5.2.2 関節リウマチの治療

関節リウマチの治療は患者教育、薬物療法、手術療法、リハビリテーションの 4 本柱を十分にバランスよく行うことが基本であり、国内と欧米で大きな相違はない。関節リウマチの基本病態である免疫反応亢進と、それに伴う腫脹、疼痛を抑える基礎的治療は薬物療法により行われる。

従来の薬物療法は、副作用の少ない治療法、多くは非ステロイド系消炎鎮痛薬（NSAIDs）や、効果は弱いものの副作用も少ない疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）の使用により経過を観察し、効果不十分な場合に副作用は多いものの効果が高い DMARDs を使用し、更に効果が不十分な場合に副腎皮質ホルモン剤（ステロイド）や免疫抑制剤を考慮するというものであった。しかしながら、このような治療法では関節破壊の防止や機能維持に有効でないこと、NSAIDs は予想外に副作用の頻度が高い等の理由で、現在ではなるべく早期から効果が高く、関節破壊の進展抑制作用を有するメトトレキサート（MTX）等の DMARDs を投与する治療法が推奨されている [2] [3]。

近年になって本剤に代表されるサイトカインを標的とした生物学的製剤が登場した。本剤は海外試験において関節リウマチに対する症状軽減、関節破壊の進展防止、身体機能障害の改善の各効果が確認されている [4] [5] [6]。国内でも先に実施した臨床試験で良好な成績が得られ [7]、関節リウマチに対する最初の生物学的製剤として承認された。これらのエビデンスに基づき、本剤は国内治療ガイドラインにおいて推奨度の最も高い「A」に位置付けられている [8]。

1.5.3 関節リウマチにおける開発の経緯

本剤の関節リウマチにおける臨床試験と承認状況を〔図 1.5.3－1〕、本剤の品質、非臨床試験、及び関節リウマチ以外の臨床試験と承認状況を〔図 1.5.3－2〕に示した。

海外	第I相試験 (健康成人)	
	第I相～第II相試験 (患者)	
	第III相試験 (患者)	
国内	前回承認までに実施された臨床試験 (患者)	
	新たに実施された臨床試験 (患者)	
承認状況等		

図 1.5.3-1 本剤の関節リウマチにおける臨床試験と承認状況

物理的・化学的性質及び製造検討	
製剤 凍結乾燥製剤	
毒性	
薬効薬理試験	
薬物動態	
クローン病	海外 国内
ペーチェット病	国内
潰瘍性大腸炎	海外 国内
乾癬	海外 国内
強直性脊椎炎	海外 国内

図 1.5.3-2 本剤の品質，非臨床試験，及び関節リウマチ以外の臨床試験と承認状況

海外では関節リウマチ患者を対象とした 8 つの臨床試験が実施されている。最初に第 I 相オープンラベル試験（試験番号：C0168T07）、小規模の第 II 相二重盲検試験（試験番号：C0168T09）が実施され、本剤の効果が確認された。その後、MTX 併用の有無を検討する第 II 相二重盲検試験（試験番号：C0168T14）や第 II 相二重盲検試験（試験番号：C0168T15/17）が実施された。これらの成績を受け、第 III 相二重盲検試験である ATTRACT 試験（試験番号：C0168T22）では、MTX 不応例を対象とし、MTX 併用における本剤の有効性、安全性等が検討された。30 週時点ではプラセボと比べて本剤（3mg/kg の 8 週及び 4 週群、10mg/kg の 8 週及び 4 週群）の有意な症状軽減効果及び忍容性が確認された。以上の成績から、米国では関節リウマチについて、3mg/kg の 8 週間隔投与の用法・用量と症状軽減の効能・効果で承認された（1999 年）。同試験の 54 週時点に本剤の関節破壊の進展防止が確認され、効能・効果に追加されるとともに、3mg/kg 8 週群よりも 10mg/kg 群や 4 週群の効果が高いことから、効果不十分の場合に 10mg/kg までの増量や、4 週間までの投与間隔の短縮が用法・用量に追加された（2000 年）。更に 102 週時点に本剤の身体機能障害の改善が確認され、効能・効果に追加された（2002 年）。その後、MTX 未治療例を対象とした ASPIRE 試験（試験番号：C0168T29）が実施され、プラセボと比べて本剤の有意な改善、及び忍容性が確認された。この成績を受け、関節リウマチの適応が MTX 未治療例にも拡大された（2004 年）。

欧州では ATTRACT 試験の結果から 3mg/kg の 8 週間隔投与の用法・用量と症状軽減の効能・効果で承認され（2000 年）、続けて関節破壊の進展遅延及び身体機能障害の改善の効能が追加された（2001 年）。また、承認後に実施された START 試験（試験番号：C0168T41）では重篤な感染症等の安全性及び 3mg/kg で効果不十分又は効果減弱となった患者に対する増量効果が検討され、増量の有用性が示された。この成績を受け、増量や投与間隔の短縮が用法・用量に追加された（2007 年）。

国内では関節リウマチ承認時までに関節リウマチ患者を対象とした 4 つの臨床試験が実施された。海外の小規模試験の成績を受け、悪性関節リウマチ患者を対象とした第 II 相試験（試験番号：TA-650-II(MRA)-1）を実施し、日本人患者においても本剤投与後の速やかな効果が確認された。更に海外の臨床試験データの蓄積を受け、DMARDs 不応例を対象とした第 II 相試験（試験番号：TA-650-P2-03）を実施し、MTX 非併用での本剤効果及び忍容性が示された。

その後、海外では MTX 併用の ATTRACT 試験が終了し、検証的試験として承認審査中であつたため、ATTRACT 試験をブリッジング対象とする第 II/III 相試験を計画した。医薬品機構との治験相談の結果、第 II/III 相試験で ATTRACT 試験の成績が再現されれば、海外データを外挿して承認申請を行うことは可能と判断された。第 II/III 相試験では MTX 不応例を対象とし、MTX 併用で本剤の有効性及び安全性等が検討された。その結果、プラセボと比べて本剤（3mg/kg、10mg/kg）の有意な改善効果（症状軽減）、及び忍容性が確認された。本剤（3mg/kg）を継続投与する第 III 相試験（試験番号：TA-650-P3-03）では、第 II/III 相試験と合わせて 1 年間の効果持続が示された。以上の成績から、国内では関節リウマチの効能で承認された（2003 年）。

当時申請した用法・用量（案）は米国と同様に 3mg/kg の 8 週間隔投与を通常の用法・用量とし、効果不十分な場合に 10mg/kg までの増量や、4 週間隔までの短縮を含むものであった。チーム審査及び専門協議においても、第 II/III 相試験の成績に基づき海外データの外挿は可能と判断され、米国と同じ用法・用量が支持された [関節リウマチ審査報告書]。

しかしながら、医薬品第一部会（2003 年 2 月開催）において、以下の理由から日本人患者での増量が 10mg/kg まで必要かどうか確認されていないとの意見が出され、3mg/kg の 8 週間隔投与のみ承認された。

- 3mg/kg と 10mg/kg 群の効果に差異がなかった（第 II/III 相試験は評価期間が 14 週と短かったため、用量間での差異が認められなかった）
- MTX 非併用の第 II 相試験では 5mg/kg の効果が 3mg/kg を上回るデータもある中で 3mg/kg と 10mg/kg の中間用量が検討されていない

ただし、増量の臨床的意義を否定するものではなく、市販後に検討すべき用量・用法に関する課題として以下の承認条件が付された。

本剤を増量して投与した場合あるいは投与間隔を短縮した場合の有効性（関節破壊の進展防止に関する評価を含む）及び安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた長期（1 年以上）にわたる二重盲検比較臨床試験を実施し、その結果を速やかに報告するとともに、用法・用量の変更について検討すること。

国内における増量等の必要性及び承認条件を考慮し、ATTRACT 試験や START 試験の成績を参考に増量試験を計画した。増量試験では 3mg/kg の継続投与に対する 10mg/kg への増量の有効性及び安全性が比較検討された。また、中間用量として 6mg/kg への増量も検討された。有効性について、症状軽減効果（ACR-N 改善や DAS28）では 3mg/kg 群に対する 10mg/kg 群の優越性が示された。6mg/kg 群の効果は 3mg/kg 群と 10mg/kg 群の間に位置し、本剤効果は用量に応じて高くなる傾向が示された。増量効果の寄与は効果不十分例の効果獲得、及び効果減弱例の効果維持であることが示唆された。症状軽減効果はトラフの血清中インフリキシマブ濃度依存的に高くなる傾向であり、効果不十分や効果減弱となる症例には血清中濃度の低い症例が多く、増量により高い血清中濃度を維持させることが効果獲得又は効果維持に重要であることが示唆された。更に関節破壊の進展防止効果もトラフの血清中濃度依存的に高くなる傾向であり、血清中濃度を高く維持させることは関節破壊の進展防止においても意義があるものと考えられる。安全性について、3mg/kg 群と比べて増量群（6mg/kg 群及び 10mg/kg 群を併合）における有害事象や重篤な有害事象等の発現率の上昇は認められなかった。また、増量群で発現率の高かった有害事象は 3mg/kg 群でも同様に認められているものであった。これらのデータから、日本人患者における 10mg/kg までの増量の必要性が確認された。

海外のレジストリー調査等によると 3mg/kg の 8 週間隔投与で効果を示す患者は多いものの、効果不十分や効果減弱となる患者の存在が知られており [9] [10] [11]、このような患者の多くに増量等が行われ、効果獲得や効果維持が報告されている [12] [13] [14] [15]。国内の臨床現場においても一部に既承認の用法・用量では効果不十分な患者の存在が明らかになってきている。しかしながら、増量や投与間隔の短縮が出来ない現状では治療オプションも限られ、症状再燃や関節破壊の進展等の病態悪化を放置せざるを得ないこととなる。

生物学的製剤は他剤による治療が十分検討された後の使用に位置付けられ [3]、国内でも TNF 阻害療法施行ガイドラインに従い既存の DMARDs でコントロール不良の患者に使用される [16]。一方、生物学的製剤で効果不十分や効果減弱する場合の有用な薬物療法は確立していない。また、早期の関節リウマチ患者を対象に本剤投与を行った BeSt 試験では、生物学的製剤の中で唯一、症状改善による治療休止のエビデンスが報告されている [17]。治療休止が可能となった症例には一度は増量を必要とした症例も含まれており、3mg/kg 投与では効果不十分な場合も早い段階で増量等により確実に症状を抑えることで、将来的に寛解に導くことが可能であることを示唆している。

これらのことから、本剤のベネフィットを最大限に引き出す上で、増量や投与間隔の短縮を用法・用量に加えることは不可欠であり、米国と同様、用法・用量に 10mg/kg までの増量や、4 週間までの投与間隔の短縮を追加することとした。

更に ATTRACT 試験等の成績から、本剤が単に症状軽減させるだけでなく、関節破壊の進展防止をもたらす薬剤であることは広く知られている。増量試験では、日本人患者のデータを得る目的で関節破壊の進展防止を評価した。

増量試験に参加した症例は、レミケード投与前の年間推定 modified Sharp スコア変化量（中央値 6.15，平均値 8.75）等を考慮し，関節破壊が進行している患者集団であったと考えられる．このような症例に対してレミケード投与後のスコアはほぼ変化しなかった（中央値 0.00，平均値 0.47）．

従って，ATTRACT 試験から本剤の関節破壊の進展防止が示されており，増量試験においても日本人患者で効果が確認できたと判断し，効能・効果に「関節の構造的損傷の防止」を明記することとした．

本申請で有効性，安全性及び臨床薬理を評価した臨床試験一覧を〔表 1.5.3-1〕に示した．

表 1.5.3-1 本申請で有効性、安全性及び臨床薬理を評価した臨床試験一覧

試験名 (試験番号) 施設数, 患者数 試験デザイン	年齢 性 人種 (海外)	実施期間	投与スケジュール	投与 例数	有効性評価	安全性評価	薬物動態 評価	評価期間
国内試験								
増量試験 (TA-650-13) 71 施設, 327 例 二重盲検	20-74 歳 男 60, 女 267	2005.09.15 ～ 2007.05.01	オープン期間: 3mg/kg を 0, 2, 6 週に投与 ブラインド期間 ・ 3mg/kg 群: 3mg/kg を 14～46 週まで 8 週間隔投与 ・ 6mg/kg 群: 6mg/kg を 14～46 週まで 8 週間隔投与 ・ 10mg/kg 群: 10mg/kg を 14～46 週まで 8 週間隔投与	327 99 104 104	ACR-N 改善, ACR 基準 20%, 50%, 70 % 改善, DAS28, modified Sharp スコア, HAQ など	症状, 臨床検 査, バイタルサ イン, 免疫学的 検査	血清中イン フリキシマ ブ濃度, ATI	54 週
海外試験								
ATTRACT 試験 (C0168T22) 34 施設, 428 例 プラセボ対照二重 盲検	19-80 歳 男 96, 女 332 白人 389 黒人 22 アジア人 3 その他 14	1997.03.31 ～ 2000.03.09	・ プラセボ群: プラセボを 0, 2, 6 週, 14～102 週ま で 8 週間隔投与 ・ 3mg/kg の 8 週群: 3mg/kg を 0, 2, 6 週, 14～102 週 まで 8 週間隔投与 ・ 3mg/kg の 4 週群: 3mg/kg を 0, 2, 6 週, 10～102 週 まで 4 週間隔投与 ・ 10mg/kg の 8 週群: 10mg/kg を 0, 2, 6 週, 14～102 週まで 8 週間隔投与 ・ 10mg/kg の 4 週群: 10mg/kg を 0, 2, 6 週, 10～102 週まで 4 週間隔投与	88 86 86 87 81	ACR 基準 20%, 50%, 70%改善, vdH modified Sharp スコア, HAQ, SF-36 など	症状, 臨床検 査, バイタルサ イン, 免疫学的 検査	血清中イン フリキシマ ブ濃度, ATI	102 週 (安全 性は 122 週) ただし, 本申 請では 54 週 データを主 に使用
ASPIRE 試験 (C0168T29) 122 施設, 1049 例 プラセボ対照二重 盲検	18-76 歳 男 303, 女 746 白人 900 黒人 52 アジア人 16 その他 81	2000.07.10 ～ 2003.04.04	・ プラセボ群: プラセボを 0, 2, 6 週, 14～46 週まで 8 週間隔投与 ・ 3mg/kg 群: 3mg/kg を 0, 2, 6 週, 14～46 週まで 8 週間隔投与 ・ 6mg/kg 群: 6mg/kg を 0, 2, 6 週, 14～46 週まで 8 週間隔投与	294 371 375	ACR-N 改善, ACR 基準 20%, 50%, 70%の各改善率, vdH modified Sharp スコア, HAQ など	症状, 臨床検 査, バイタルサ イン, 免疫学的 検査	血清中イン フリキシマ ブ濃度, ATI	54 週 (安全 性は 58 週)

試験名 (試験番号) 施設数, 患者数 試験デザイン	年齢 性 人種 (海外)	実施期間	投与スケジュール	投与 例数	有効性評価	安全性評価	薬物動態 評価	評価期間
START 試験 (C0168T41) 106 施設, 1084 例 プラセボ対照二重 盲検	18 -89 歳 男 213, 女 871 白人 853 黒人 22 アジア人 7 その他 202	2001.09.26 ～ 2003.11.21	I 群: プラセボを 0, 2, 6, 14 週, 以後 3mg/kg を 22, 26, 30, 38, 46 週に投与 II 群: 3mg/kg を 0, 2, 6 週, 14～46 週まで 8 週間隔. 22 週から 1.5mg/kg ずつ増量. 盲検性を保つため 26 週にプラセボ投与. III 群: 10mg/kg を 0, 2, 6 週, 14～46 週まで 8 週間隔. 盲検性を保つため 26 週にプラセボ投与.	361 360 361	ACR 基準 20%, 50%, 70%改善, HAQ, SF-36, 疼痛, 腫脹関節数など	症状, 臨床検査, 免疫学的検査	血清中インフリキシマブ濃度, ATI	54 週 (安全性は 66 週)

*22 週において疼痛及び腫脹関節数の総和が投与前から 20%以上改善しなかった場合を効果不十分, 22 週に効果があったものの, その後に 22 週で改善した関節数の半分以上が再燃した場合を効果減弱と定義し, II 群のうち効果不十分又は効果減弱となった時期に 1.5mg/kg ずつ増量された. 増量後に効果不十分や効果減弱のいずれかに該当しなくなった場合は, 増量せず前回と同量を投与した.

1.5.4 用法・用量について

関節リウマチの用法・用量（米国，欧州，国内）を〔表 1.5.4－1〕に示した。

表 1.5.4－1 関節リウマチの用法・用量（米国，欧州，国内）

米国	The recommended dose of REMICADE is 3 mg/kg given as an intravenous infusion followed with additional similar doses at 2 and 6 weeks after the first infusion then every 8 weeks thereafter. REMICADE should be given in combination with methotrexate. For patients who have an incomplete response, consideration may be given to adjusting the dose up to 10 mg/kg or treating as often as every 4 weeks bearing in mind that risk of serious infections is increased at higher doses.
欧州	Patients not previously treated with Remicade: 3 mg/kg given as an intravenous infusion over a 2-hour period followed by additional 3 mg/kg infusion doses at 2 and 6 weeks after the first infusion, then every 8 weeks thereafter. In carefully selected patients with rheumatoid arthritis who have tolerated 3 initial 2-hour infusions of Remicade, consideration may be given to administering subsequent infusions over a period of not less than 1 hour. Shortened infusions at doses > 6 mg/kg have not been studied. Remicade must be given concomitantly with methotrexate. Available data suggest that the clinical response is usually achieved within 12 weeks of treatment. If a patient has an inadequate response or loses response after this period, consideration may be given to increase the dose step-wise by approximately 1.5 mg/kg, up to a maximum of 7.5 mg/kg every 8 weeks. Alternatively, administration of 3 mg/kg as often as every 4 weeks may be considered. If adequate response is achieved, patients should be continued on the selected dose or dose frequency. Continued therapy should be carefully reconsidered in patients who show no evidence of therapeutic benefit within the first 12 weeks of treatment or after dose adjustment.
国内 （現行）	通常、体重 1kg 当たり 3mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。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。
国内 （本申請案）	通常、体重 1 kg 当たり 3mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果が不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1 回の体重 1 kg 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。

網掛け部分は増量及び投与間隔の短縮に関する記載

国内（本申請案）の下線が追加部分

1.5.4.1 米国

米国の用法・用量は ATTRACT 試験の成績に基づき検討された。ATTRACT 試験ではプラセボ群、3mg/kg の 8 週群と 4 週群、10mg/kg の 8 週群と 4 週群における有効性及び安全性が検討された。有効性について、プラセボ群と比べて全てのレミケード群で有意に高い効果を示した。レミケードの用量間において、ACR 基準 20%、50%、70%の各改善率は 3mg/kg 8 週群と比べて 10mg/kg 群や 4 週群で高かった。安全性について、全てのレミケード群で忍容性に問題は認められなかった。以上の結果、3mg/kg の 8 週間隔投与を通常の用法・用量とし、効果不十分な場合には 10mg/kg までの増量や、4 週間隔までの短縮が認められた。

1.5.4.2 欧州

欧州の用法・用量は当初、ATTRACT 試験の成績に基づき検討された。米国では同データにより増量及び投与間隔の短縮が承認されたものの、欧州では効果不十分例に対する増量効果を直接検討したデザインでないことを理由に 3mg/kg の 8 週間隔投与のみ承認された。

その後、START 試験において、3mg/kg を 0, 2, 6 週、以降 8 週間隔に投与され、効果不十分（22 週における疼痛及び腫脹関節数の総和が投与前から 20%以上改善しない）や効果減弱（22 週に効果があったものの、その後に 22 週で改善した関節数の半分以上が再燃）となった症例に 1.5mg/kg ずつ増量を行った場合の有効性及び安全性が検討された。有効性について、増量された症例の多くが threshold of response（疼痛及び腫脹関節数の総和が投与前から 20%以上改善）を満たした。安全性について、増量された症例と 3mg/kg の投与継続例の有害事象発現率等に大きな差異はなかった。以上の結果、増量及び投与間隔の短縮が追加承認された。

1.5.4.3 国内

国内の用法・用量については関節リウマチ初回申請において第 II/III 相試験（ブリッジング試験）と ATTRACT 試験（ブリッジング対象試験）の成績に基づき検討された。その結果、国内においても増量等を治療オプションに加える意義は認識されたものの日本人患者での増量が 10mg/kg まで必要かどうか十分確認されていないとの意見から、3mg/kg の 8 週間隔投与のみ承認された。ただし、増量の臨床的意義を否定するものではなく、市販後に臨床試験を実施し、10mg/kg までの必要性を検討するよう承認条件が付され、用法・用量を再検討することとなった。

今回、国内で実施した増量試験の結果から、日本人患者における 10mg/kg までの増量の必要性が確認された。従って、米国と同様、用法・用量に 10mg/kg までの増量や 4 週間隔までの短縮を追加することとした。

なお、増量等の開始時期について、START 試験では 0 週から 22 週までの重篤な感染症発現率が 3mg/kg と比べて 10mg/kg で有意に高かった。一方、3mg/kg 群と 10mg/kg 群の 22 週から 54 週までの発現率に相違はなかった。更に 22 週以降に 3mg/kg から漸増した症例群の発現率は 3mg/kg を継続投与した症例群と同程度であった。このように初回からの密な間隔（0, 2, 6 週）で 10mg/kg 投与することが重篤な感染症発現率を高める可能性は否定できない。以上のことを考慮し、0, 2, 6 週は 3mg/kg とし、増量等は 6 週投与後から行うこととした。

また、3mg/kg 8 週間隔で効果不十分や効果減弱となった場合には、症状を観察しながら段階的に増量等を行うこととした。

1.5.5 効能・効果について

関節リウマチの効能・効果（米国、欧州、国内）を〔表 1.5.5-1〕に示した。

表 1.5.5-1 関節リウマチの効能・効果（米国，欧州，国内）

米国	REMICADE, in combination with methotrexate, is indicated for reducing signs and symptoms, inhibiting the progression of structural damage, and improving physical function in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis.
欧州	Remicade, in combination with methotrexate, is indicated for: the reduction of signs and symptoms as well as the improvement in physical function in: patients with active disease when the response to disease-modifying drugs, including methotrexate, has been inadequate. patients with severe, active and progressive disease not previously treated with methotrexate or other DMARDs. In these patient populations, a reduction in the rate of the progression of joint damage, as measured by x-ray, has been demonstrated.
国内 (現行)	関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る） 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 ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分な場合に限る）
国内 (本申請案)	既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等度から重度の活動期にある患者 外瘻を有する患者
網がけ部分は関節の構造的損傷の防止に関する記載 国内（本申請案）の下線が追加部分	

1.5.5.1 米国及び欧州

欧米では ATTRACT 試験の成績に基づき効能・効果が検討された。ATTRACT 試験は 2 年にわたるプラセボ対照の二重盲検試験であり、30 週に症状軽減に関する ACR 基準 20%改善率、54 週に関節破壊の進展防止に関する van der Heijde (vdH) modified Sharp スコア変化量、102 週に身体機能障害の改善に関する HAQ 変化量が主要評価項目とされた。全ての評価項目においてプラセボ群と比べてレミケード群で有意に優っていた。これらの成績を受け、欧米では症状軽減、関節破壊の進展防止、身体機能障害の改善の効能が承認された。

1.5.5.2 国内

国内の効能・効果については関節リウマチ初回申請において第 II/III 相試験（ブリッジング試験）と ATTRACT 試験（ブリッジング対象試験）の成績に基づき検討された。その結果、審査において海外データの外挿は可能であると判断された [関節リウマチ審査報告書]。しかしながら、専門協議において、関節破壊の進展防止は日本人患者で評価されていないとの意見が出され、「関節破壊の進展防止」を明記しない関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）として承認された。

ただし、関節破壊の進展防止の改善は関節リウマチ治療の重要な目標に位置付けられており、

海外では効果が確認され、効能・効果として認められている。更に国内において関節破壊を防止するような劇的な効果をもたらす治療薬は非常に限られ、日本人患者での効果の確認が望まれ、関節破壊の進展防止に関する評価は承認条件としても求められた。

増量試験で評価した結果、日本人患者でも効果を得られると判断できたため、効能・効果に「関節の構造的損傷の防止」を明記することとした。

1.5.6 参考文献

- [1] Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 1996;14:397-440.
- [2] 厚生労働省研究班 診断のマニュアルと EBM に基づく治療ガイドライン関節リウマチの診療マニュアル (改訂版) 平成 16 年 治療ガイドライン第 1 章, 第 2 章
- [3] Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002;46(2):328-46.
- [4] Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet*. 1999;354(9194):1932-9.
- [5] Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343(22):1594-602.
- [6] Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004;50(4):1051-65.
- [7] Abe T, Takeuchi T, Miyasaka N, et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006 Jan;33(1):37-44.
- [8] 厚生労働省研究班 診断のマニュアルと EBM に基づく治療ガイドライン関節リウマチの診療マニュアル (改訂版) 平成 16 年 治療ガイドライン第 6 章
- [9] Stern R, Wolfe F. Infliximab dose and clinical status: results of 2 studies in 1642 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31(8):1538-45.
- [10] van Vollenhoven RF, Klareskog L. Dosage and frequency of infliximab in clinical practice: data from the STURE registry [abstract]. *EULAR* 2004:FR10015.
- [11] Gilbert TD, Jr., Smith D, Ollendorf DA. Patterns of use, dosing, and economic impact of biologic agent use in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord* 2004;5(1):36.
- [12] Durez P, Van den Bosch F, Corluy L, Veys EM, De Clerck L, Peretz A, et al. A dose adjustment in patients with rheumatoid arthritis not optimally responding to a standard dose of infliximab of 3 mg/kg every 8 weeks can be effective: a Belgian prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(4):465-8.
- [13] Sidiropoulos P, Bertsias G, Kritikos HD, Kouroumalis H, Voudouris K, Boumpas DT. Infliximab treatment for rheumatoid arthritis, with dose titration based on the Disease Activity Score: dose adjustments are common but not always sufficient to assure sustained benefit. *Ann Rheum Dis*

2004;63(2):144-8.

- [14] Edrees AF, Misra SN, Abdou NI. Anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy in rheumatoid arthritis: correlation of TNF-alpha serum level with clinical response and benefit from changing dose or frequency of infliximab infusions. Clin Exp Rheumatol 2005;23(4):469-74.
- [15] Flendrie M, Creemers MC, van Riel PL. Titration of infliximab treatment in rheumatoid arthritis patients based on response patterns. Rheumatology (Oxford) 2007;46(1):146-9.
- [16] 関節リウマチに対する TNF 阻害療法施行ガイドライン 2006 年
- [17] van der Bijl AE, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Ten Wolde S, Han KH, van Krugten MV, et al. Infliximab and methotrexate as induction therapy in patients with early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2007;56(7):2129-2134.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

外国における使用状況（2008 年 8 月現在）を〔表 1.6－1〕に示す。レミケードは、本邦と同一の製剤が海外 90 ヶ国で承認されている。

なお、レミケードの代表的な添付文書として、米国添付文書の〔原文〕と〔和訳〕、欧州の Summary of Product Characteristics の〔原文〕と〔和訳〕、更に〔セントコア社 Company Core Data Sheet〕を添付した。

表 1.6-1 諸外国における承認状況

国名	適応症	承認日	国名	適応症	承認日
米国	クローン病	1998年8月24日	ベルギー(EU)	乾癬	2005年9月29日
	関節リウマチ	1999年11月10日		潰瘍性大腸炎	2006年2月28日
	関節リウマチ(関節破壊)	2000年12月29日	ブルガリア (EU)	乾癬性関節炎(単剤療法)	2006年7月4日
	関節リウマチ(身体機能改善)	2002年2月27日		クローン病(小児)	2007年5月30日
	クローン病(維持療法)	2002年6月28日		クローン病	2001年7月19日
	クローン病(維持療法・外瘻)	2003年4月1日		関節リウマチ	2001年7月19日
	関節リウマチ (MTX 未治療例への拡大)	2004年9月29日		関節リウマチ(関節破壊)	2002年6月3日
	強直性脊椎炎	2004年12月17日		強直性脊椎炎	2003年12月1日
	乾癬性関節炎	2005年5月13日		クローン病(維持療法)	2003年12月1日
	潰瘍性大腸炎	2005年9月15日		早期関節リウマチ	2005年3月2日
	クローン病(小児)	2006年5月19日		乾癬性関節炎	2005年4月7日
	乾癬性関節炎 (関節破壊・身体機能改善)	2006年8月11日		乾癬	2005年10月27日
	乾癬	2006年9月26日		クローン病(小児)	2007年5月30日
	潰瘍性大腸炎 (維持療法・粘膜治癒)	2006年10月13日	キプロス(EU)	クローン病	2004年1月22日
				関節リウマチ	2004年1月22日
カナダ	クローン病	2001年6月6日		関節リウマチ(関節破壊)	2004年1月22日
	関節リウマチ	2001年9月27日		クローン病(維持療法)	2004年1月22日
	クローン病(維持療法)	2004年2月10日		強直性脊椎炎	2003年7月22日
	強直性脊椎炎	2005年6月23日		クローン病(維持療法・外瘻)	2004年1月22日
	関節リウマチ(関節破壊)	2005年10月11日		早期関節リウマチ	2004年6月8日
	クローン病(維持療法・外瘻)	2005年11月14日		乾癬性関節炎	2004年9月23日
	潰瘍性大腸炎	2006年3月10日		乾癬	2005年9月29日
	乾癬性関節炎	2006年6月7日		潰瘍性大腸炎	2006年2月28日
	乾癬	2006年6月7日		乾癬性関節炎(単剤療法)	2006年7月4日
	早期関節リウマチ	2006年2月8日		クローン病(小児)	2007年5月30日
	クローン病(小児)	2006年10月26日	チェコ共和国 (EU)	クローン病	2000年2月16日
	潰瘍性大腸炎 (維持療法・粘膜治癒)	2007年1月10日		関節リウマチ	2000年11月29日
日本	クローン病	2002年1月17日		関節リウマチ(関節破壊)	2001年6月13日
	関節リウマチ	2003年7月17日		強直性脊椎炎	2003年11月19日
	ベーチェット病による 難治性網膜ぶどう膜炎	2007年1月26日		クローン病(維持療法)	2003年11月19日
	クローン病(維持療法)	2007年11月13日		クローン病(維持療法・外瘻)	2004年5月1日
				早期関節リウマチ	2004年6月8日
オーストリア (EU)	クローン病	1999年8月13日		乾癬性関節炎	2004年9月23日
	関節リウマチ	2000年6月27日		乾癬	2005年9月29日
	関節リウマチ(関節破壊)	2001年1月29日		潰瘍性大腸炎	2006年2月28日
	クローン病(維持療法)	2003年5月15日		乾癬性関節炎(単剤療法)	2006年7月4日
	強直性脊椎炎	2003年5月15日		クローン病(小児)	2007年5月30日
	クローン病(維持療法・外瘻)	2003年10月20日	デンマーク (EU)	クローン病	1999年8月13日
	早期関節リウマチ	2004年6月8日		関節リウマチ	2000年6月27日
	乾癬性関節炎	2004年9月23日		関節リウマチ(関節破壊)	2001年1月29日
	乾癬	2005年9月29日		クローン病(維持療法)	2003年5月15日
	潰瘍性大腸炎	2006年2月28日		強直性脊椎炎	2003年5月15日
	乾癬性関節炎(単剤療法)	2006年7月4日		クローン病(維持療法・外瘻)	2003年10月20日
	クローン病(小児)	2007年5月30日		早期関節リウマチ	2004年6月8日
				乾癬性関節炎	2004年9月23日
				乾癬	2005年9月29日
				潰瘍性大腸炎	2006年2月28日
				乾癬性関節炎(単剤療法)	2006年7月4日
ベルギー(EU)	クローン病	1999年8月13日		クローン病(小児)	2007年5月30日
	関節リウマチ	2000年6月27日	エストニア (EU)	クローン病	2000年6月14日
	関節リウマチ(関節破壊)	2001年1月29日		関節リウマチ	2000年12月21日
	クローン病(維持療法)	2003年5月15日		関節リウマチ(関節破壊)	2001年10月19日
	強直性脊椎炎	2003年5月15日		クローン病(維持療法)	2003年8月8日
	クローン病(維持療法・外瘻)	2003年10月20日		強直性脊椎炎	2003年8月8日
	早期関節リウマチ	2004年6月8日		クローン病(維持療法・外瘻)	2004年5月1日
	乾癬性関節炎	2004年9月23日			

表 1.6-1 諸外国における承認状況（続き）

国名	適応症	承認日	国名	適応症	承認日
エストニア (EU)続き	早期関節リウマチ	2004年6月8日	ハンガリー (EU)	クローン病	2000年6月23日
	乾癬性関節炎	2004年9月23日		関節リウマチ	2001年2月19日
	乾癬	2005年9月29日		関節リウマチ(関節破壊)	2001年5月29日
	潰瘍性大腸炎	2006年2月28日		クローン病(維持療法)	2004年1月5日
	乾癬性関節炎(単剤療法)	2006年7月4日		強直性脊椎炎	2004年1月5日
フィンランド (EU)	クローン病(小児)	2007年5月30日		クローン病(維持療法・外瘻)	2004年5月1日
	クローン病	1999年8月13日		早期関節リウマチ	2004年6月8日
	関節リウマチ	2000年6月27日		乾癬性関節炎	2004年9月23日
	関節リウマチ(関節破壊)	2001年1月29日		乾癬	2005年9月29日
	クローン病(維持療法)	2003年5月15日		潰瘍性大腸炎	2006年2月28日
	強直性脊椎炎	2003年5月15日		乾癬性関節炎(単剤療法)	2006年7月4日
	クローン病(維持療法・外瘻)	2003年10月20日		クローン病(小児)	2007年5月30日
	早期関節リウマチ	2004年6月8日	アイルランド (EU)	クローン病	1999年8月13日
	乾癬性関節炎	2004年9月23日		関節リウマチ	2000年6月27日
	乾癬	2005年9月29日		関節リウマチ(関節破壊)	2001年1月29日
	潰瘍性大腸炎	2006年2月28日		クローン病(維持療法)	2003年5月15日
	乾癬性関節炎(単剤療法)	2006年7月4日		強直性脊椎炎	2003年5月15日
	クローン病(小児)	2007年5月30日		クローン病(維持療法・外瘻)	2003年10月20日
フランス(EU)	クローン病	1999年8月13日		早期関節リウマチ	2004年6月8日
	関節リウマチ	2000年6月27日		乾癬性関節炎	2004年9月23日
	関節リウマチ(関節破壊)	2001年1月29日		乾癬	2005年9月29日
	クローン病(維持療法)	2003年5月15日		潰瘍性大腸炎	2006年2月28日
	強直性脊椎炎	2003年5月15日		乾癬性関節炎(単剤療法)	2006年7月4日
	クローン病(維持療法・外瘻)	2003年10月20日		クローン病(小児)	2007年5月30日
	早期関節リウマチ	2004年6月8日	イタリア(EU)	クローン病	1999年8月13日
	乾癬性関節炎	2004年9月23日		関節リウマチ	2000年6月27日
	乾癬	2005年9月29日		関節リウマチ(関節破壊)	2001年1月29日
	潰瘍性大腸炎	2006年2月28日		クローン病(維持療法)	2003年5月15日
	乾癬性関節炎(単剤療法)	2006年7月4日		強直性脊椎炎	2003年5月15日
	クローン病(小児)	2007年5月30日		クローン病(維持療法・外瘻)	2003年10月20日
ドイツ(EU)	クローン病	1999年8月13日		早期関節リウマチ	2004年6月8日
	関節リウマチ	2000年6月27日		乾癬性関節炎	2004年9月23日
	関節リウマチ(関節破壊)	2001年1月29日		乾癬	2005年9月29日
	クローン病(維持療法)	2003年5月15日		潰瘍性大腸炎	2006年2月28日
	強直性脊椎炎	2003年5月15日		乾癬性関節炎(単剤療法)	2006年7月4日
	クローン病(維持療法・外瘻)	2003年10月20日		クローン病(小児)	2007年5月30日
	早期関節リウマチ	2004年6月8日	ラトビア(EU)	クローン病	2000年12月20日
	乾癬性関節炎	2004年9月23日		関節リウマチ	2000年12月20日
	乾癬	2005年9月29日		関節リウマチ(関節破壊)	2001年10月17日
	潰瘍性大腸炎	2006年2月28日		強直性脊椎炎	2003年10月22日
	乾癬性関節炎(単剤療法)	2006年7月4日		クローン病(維持療法)	2003年10月22日
	クローン病(小児)	2007年5月30日		クローン病(維持療法・外瘻)	2004年5月1日
ギリシア(EU)	クローン病	1999年8月13日		早期関節リウマチ	2004年6月8日
	関節リウマチ	2000年6月27日		乾癬性関節炎	2004年9月23日
	関節リウマチ(関節破壊)	2001年1月29日		乾癬	2005年9月29日
	クローン病(維持療法)	2003年5月15日		潰瘍性大腸炎	2006年2月28日
	強直性脊椎炎	2003年5月15日		乾癬性関節炎(単剤療法)	2006年7月4日
	クローン病(維持療法・外瘻)	2003年10月20日		クローン病(小児)	2007年5月30日
	早期関節リウマチ	2004年6月8日	リトアニア (EU)	クローン病	2000年7月4日
	乾癬性関節炎	2004年9月23日		関節リウマチ	2000年11月9日
	乾癬	2005年9月29日		関節リウマチ(関節破壊)	2001年11月7日
	潰瘍性大腸炎	2006年2月28日		クローン病(維持療法)	2003年7月2日
	乾癬性関節炎(単剤療法)	2006年7月4日		強直性脊椎炎	2003年7月2日
	クローン病(小児)	2007年5月30日		クローン病(維持療法・外瘻)	2004年5月1日

表 1.6-1 諸外国における承認状況（続き）

国名	適応症	承認日	国名	適応症	承認日
リトアニア (EU)続き	早期関節リウマチ	2004年6月8日	ポルトガル (EU)	クローン病	1999年8月13日
	乾癬性関節炎	2004年9月23日		関節リウマチ	2000年6月27日
	乾癬	2005年9月29日		関節リウマチ(関節破壊)	2001年1月29日
	潰瘍性大腸炎	2006年2月28日		クローン病(維持療法)	2003年5月15日
	乾癬性関節炎(単剤療法)	2006年7月4日		強直性脊椎炎	2003年5月15日
ルクセンブルク (EU)	クローン病(小児)	2007年5月30日		クローン病(維持療法・外瘻)	2003年10月20日
	クローン病	1999年8月13日		早期関節リウマチ	2004年6月8日
	関節リウマチ	2000年6月27日		乾癬性関節炎	2004年9月23日
	関節リウマチ(関節破壊)	2001年1月29日		乾癬	2005年9月29日
	クローン病(維持療法)	2003年5月15日		潰瘍性大腸炎	2006年2月28日
	強直性脊椎炎	2003年5月15日		乾癬性関節炎(単剤療法)	2006年7月4日
	クローン病(維持療法・外瘻)	2003年10月20日		クローン病(小児)	2007年5月30日
	早期関節リウマチ	2004年6月8日	ルーマニア (EU)	クローン病	2000年5月2日
	乾癬性関節炎	2004年9月23日		関節リウマチ	2000年8月10日
	乾癬	2005年9月29日		関節リウマチ(関節破壊)	2001年1月18日
	潰瘍性大腸炎	2006年2月28日		クローン病(維持療法)	2003年6月3日
	乾癬性関節炎(単剤療法)	2006年7月4日		強直性脊椎炎	2003年6月3日
	クローン病(小児)	2007年5月30日		クローン病(維持療法・外瘻)	2003年11月12日
マルタ(EU)	クローン病	2001年8月30日		早期関節リウマチ	2004年7月5日
	関節リウマチ	2001年8月30日		乾癬性関節炎	2004年11月15日
	関節リウマチ(関節破壊)	2001年8月30日		乾癬	2005年12月12日
	クローン病(維持療法)	2004年5月1日		潰瘍性大腸炎	2006年6月20日
	強直性脊椎炎	2004年5月1日		クローン病(小児)	2007年5月30日
	クローン病(維持療法・外瘻)	2004年5月1日	スロバキア 共和国(EU)	クローン病	2000年6月28日
	早期関節リウマチ	2004年6月8日		関節リウマチ	2001年3月22日
	乾癬性関節炎	2004年9月23日		関節リウマチ(関節破壊)	2001年3月22日
	乾癬	2005年9月29日		クローン病(維持療法)	2003年8月18日
	潰瘍性大腸炎	2006年2月28日		強直性脊椎炎	2003年8月18日
	乾癬性関節炎(単剤療法)	2006年7月4日		クローン病(維持療法・外瘻)	2004年2月16日
	クローン病(小児)	2007年5月30日		早期関節リウマチ	2004年6月8日
オランダ(EU)	クローン病	1999年8月13日		乾癬性関節炎	2004年9月23日
	関節リウマチ	2000年6月27日		乾癬	2005年9月29日
	関節リウマチ(関節破壊)	2001年1月29日		潰瘍性大腸炎	2006年2月28日
	クローン病(維持療法)	2003年5月15日		乾癬性関節炎(単剤療法)	2006年7月4日
	強直性脊椎炎	2003年5月15日		クローン病(小児)	2007年5月30日
	クローン病(維持療法・外瘻)	2003年10月20日	スロベニア (EU)	クローン病	2001年3月30日
	早期関節リウマチ	2004年6月8日		関節リウマチ	2001年3月30日
	乾癬性関節炎	2004年9月23日		関節リウマチ(関節破壊)	2001年3月30日
	乾癬	2005年9月29日		クローン病(維持療法)	2004年5月1日
	潰瘍性大腸炎	2006年2月28日		強直性脊椎炎	2004年5月1日
	乾癬性関節炎(単剤療法)	2006年7月4日		クローン病(維持療法・外瘻)	2004年5月1日
	クローン病(小児)	2007年5月30日		早期関節リウマチ	2004年6月8日
ポーランド (EU)	クローン病	2001年10月5日		乾癬性関節炎	2004年9月23日
	関節リウマチ	2001年10月5日		乾癬	2005年9月29日
	関節リウマチ(関節破壊)	2001年10月5日		潰瘍性大腸炎	2006年2月28日
	クローン病(維持療法)	2004年5月1日		乾癬性関節炎(単剤療法)	2006年7月4日
	強直性脊椎炎	2004年5月1日	スペイン(EU)	クローン病(小児)	2007年5月30日
	クローン病(維持療法・外瘻)	2004年5月1日		クローン病	1999年8月13日
	早期関節リウマチ	2004年6月8日		関節リウマチ	2000年6月27日
	乾癬性関節炎	2004年9月23日		関節リウマチ(関節破壊)	2001年1月29日
	乾癬	2005年9月29日		クローン病(維持療法)	2003年5月15日
	潰瘍性大腸炎	2006年2月28日		強直性脊椎炎	2003年5月15日
	乾癬性関節炎(単剤療法)	2006年7月4日		クローン病(維持療法・外瘻)	2003年10月20日
	クローン病(小児)	2007年5月30日		早期関節リウマチ	2004年6月8日

表 1.6-1 諸外国における承認状況（続き）

国名	適応症	承認日	国名	適応症	承認日
スペイン(EU) 続き	乾癬性関節炎	2004年9月23日	バーレーン 続き	強直性脊椎炎	2003年10月26日
	乾癬	2005年9月29日		クローン病(維持療法・外瘻)	2003年10月26日
	潰瘍性大腸炎	2006年2月28日		クローン病(維持療法)	2003年10月26日
	乾癬性関節炎(単剤療法)	2006年7月4日		潰瘍性大腸炎	2006年9月17日
	クローン病(小児)	2007年5月30日		乾癬	2006年7月9日
スウェーデン (EU)	クローン病	1999年8月13日	ベラルーシ	クローン病(小児)	2007年11月18日
	関節リウマチ	2000年6月27日		クローン病	2001年10月5日
	関節リウマチ(関節破壊)	2001年1月29日		関節リウマチ	2001年10月5日
	クローン病(維持療法)	2003年5月15日	ブラジル	クローン病	2000年12月28日
	強直性脊椎炎	2003年5月15日		関節リウマチ	2000年12月28日
	クローン病(維持療法・外瘻)	2003年10月20日		クローン病(維持療法)	2003年7月1日
	早期関節リウマチ	2004年6月8日		強直性脊椎炎	2003年7月1日
	乾癬性関節炎	2004年9月23日		乾癬性関節炎	2005年5月23日
	乾癬	2005年9月29日		乾癬	2005年5月23日
	潰瘍性大腸炎	2006年2月28日	チリ	クローン病	2000年2月9日
	乾癬性関節炎(単剤療法)	2006年7月4日		関節リウマチ	2001年4月19日
	クローン病(小児)	2007年5月30日		関節リウマチ(関節破壊)	2002年2月12日
英国(EU)	クローン病	1999年8月13日		強直性脊椎炎	2004年3月20日
	関節リウマチ	2000年6月27日		早期関節リウマチ	2005年4月5日
	関節リウマチ(関節破壊)	2001年1月29日		クローン病(維持療法)	2005年4月5日
	クローン病(維持療法)	2003年5月15日		クローン病(維持療法・外瘻)	2005年4月5日
	強直性脊椎炎	2003年5月15日		乾癬性関節炎	2005年4月5日
	クローン病(維持療法・外瘻)	2003年10月20日		乾癬	2006年5月11日
	早期関節リウマチ	2004年6月8日		潰瘍性大腸炎	2006年5月11日
	乾癬性関節炎	2004年9月23日		クローン病(小児)	2006年11月30日
	乾癬	2005年9月29日	コロンビア	クローン病	2000年3月17日
	潰瘍性大腸炎	2006年2月28日		関節リウマチ	2000年10月3日
	乾癬性関節炎(単剤療法)	2006年7月4日		クローン病(維持療法)	2003年3月12日
	クローン病(小児)	2007年5月30日		強直性脊椎炎	2003年3月12日
				乾癬	2005年9月30日
アルゼンチン	クローン病	1999年6月1日		乾癬性関節炎	2004年11月23日
	クローン病(維持療法・外瘻)	1999年6月1日	コスタリカ	クローン病	2000年8月22日
	関節リウマチ	2000年3月31日		関節リウマチ	2000年8月22日
	関節リウマチ(関節破壊)	2000年3月31日		強直性脊椎炎	2004年6月9日
	クローン病(維持療法)	2003年9月19日	クロアチア	クローン病	2000年11月28日
	強直性脊椎炎	2003年9月19日		関節リウマチ	2000年11月28日
	早期関節リウマチ	2004年9月13日		関節リウマチ(関節破壊)	2000年11月28日
	乾癬性関節炎	2005年3月22日		強直性脊椎炎	2005年9月27日
	乾癬	2006年3月29日		乾癬性関節炎	2005年9月27日
	潰瘍性大腸炎	2006年9月11日		潰瘍性大腸炎	2006年11月21日
アルーバ	適応に係わらず	2001年10月17日		乾癬	2006年11月21日
オーストラリア	クローン病	2000年8月2日	ドミニカ 共和国	クローン病	2000年8月21日
	関節リウマチ	2002年1月2日		関節リウマチ	2000年8月21日
	関節リウマチ(関節破壊)	2002年1月2日		クローン病(維持療法)	2003年7月22日
	クローン病(維持療法)	2003年7月21日		強直性脊椎炎	2003年7月22日
	強直性脊椎炎	2003年7月21日			
	クローン病(維持療法・外瘻)	2004年7月23日	エクアドル	適応に係わらず	2000年10月18日
	乾癬性関節炎	2005年12月20日		クローン病	1999年10月31日
	早期関節リウマチ	2005年12月20日	エジプト	関節リウマチ	2001年6月17日
	乾癬	2006年3月21日		関節リウマチ(関節破壊)	2002年8月20日
	潰瘍性大腸炎	2007年1月11日		強直性脊椎炎	2004年12月22日
	クローン病(小児)	2007年3月7日		クローン病(維持療法)	2002年10月31日
	乾癬性関節炎(単剤療法)	2007年10月11日		クローン病(維持療法・外瘻)	2002年10月31日
バーレーン	クローン病	2000年7月23日		早期関節リウマチ	2005年9月11日
	関節リウマチ	2001年3月10日		潰瘍性大腸炎	2006年8月31日
	関節リウマチ(関節破壊)	2002年1月23日			

表 1.6-1 諸外国における承認状況（続き）

国名	適応症	承認日	国名	適応症	承認日
エルサルバドル	クローン病	2001年8月27日	イスラエル	クローン病	2000年3月6日
	関節リウマチ	2001年8月27日		関節リウマチ	2000年9月17日
	強直性脊椎炎	2004年1月5日		関節リウマチ(関節破壊)	2002年7月3日
グルジア	クローン病	2001年12月29日		早期関節リウマチ	2005年1月28日
	関節リウマチ	2001年12月29日		乾癬性関節炎	2005年1月28日
グアテマラ	クローン病	2000年5月5日		強直性脊椎炎	2005年1月31日
	関節リウマチ	2000年5月5日		乾癬	2006年5月11日
	関節リウマチ(関節破壊)	2000年5月5日		潰瘍性大腸炎	2006年11月1日
	強直性脊椎炎	2003年10月29日	ジャマイカ	適応に係わらず	2002年8月15日
ホンジュラス	クローン病	2000年12月11日	ヨルダン	クローン病	2002年7月14日
	関節リウマチ	2000年12月11日		関節リウマチ	2002年7月14日
	関節リウマチ(関節破壊)	2000年12月11日		関節リウマチ(関節破壊)	2002年7月14日
	強直性脊椎炎	2003年7月24日		強直性脊椎炎	2003年12月11日
香港	クローン病	2003年6月6日		クローン病(維持療法・外瘻)	2003年12月1日
	関節リウマチ	2003年6月6日		クローン病(維持療法)	2003年12月1日
	関節リウマチ(関節破壊)	2003年6月6日		早期関節リウマチ	2005年1月28日
	関節リウマチ(身体機能改善)	2003年6月6日		乾癬性関節炎	2005年1月28日
	強直性脊椎炎	2004年3月14日		乾癬	2006年3月22日
	クローン病(維持療法)	2004年9月7日		潰瘍性大腸炎	2006年9月19日
	乾癬性関節炎	2004年12月30日		クローン病(小児)	2008年2月13日
	乾癬	2006年11月11日	カザフスタン	クローン病	2002年5月24日
	潰瘍性大腸炎	2006年11月11日		関節リウマチ	2002年5月24日
アイスランド	クローン病	2000年10月19日	クエート	クローン病	2000年9月16日
	関節リウマチ	2001年7月3日		関節リウマチ	2002年4月10日
	関節リウマチ(関節破壊)	2001年7月3日		関節リウマチ(関節破壊)	2002年4月10日
	クローン病(維持療法)	2003年7月17日		強直性脊椎炎	2004年2月9日
	強直性脊椎炎	2003年7月17日		クローン病(維持療法)	2004年2月9日
	クローン病(維持療法・外瘻)	2004年2月3日		乾癬	2006年6月20日
	早期関節リウマチ	2004年7月16日		潰瘍性大腸炎	2006年10月17日
	乾癬性関節炎	2004年10月14日		早期関節リウマチ	2005年8月30日
	乾癬	2005年11月4日	レバノン	クローン病	2007年8月20日
	潰瘍性大腸炎	2006年2月28日		関節リウマチ	2007年8月20日
インド	乾癬性関節炎(単剤療法)	2006年7月4日	リヒテンシュタイン	クローン病	1999年12月21日
	クローン病(小児)	2007年6月20日		関節リウマチ	2000年12月27日
	クローン病	2000年1月25日		クローン病(維持療法)	2003年4月10日
	クローン病(維持療法)	2004年9月2日		乾癬性関節炎	2005年10月6日
	関節リウマチ	2001年10月4日		強直性脊椎炎	2003年4月10日
	強直性脊椎炎	2003年8月18日		早期関節リウマチ	2005年2月16日
	クローン病(維持療法・外瘻)	2004年9月2日		潰瘍性大腸炎	2006年3月16日
	早期関節リウマチ	2005年3月30日		潰瘍性大腸炎(維持療法)	2007年6月29日
	乾癬性関節炎	2005年9月13日		乾癬	2007年7月25日
	乾癬	2006年3月21日	マレーシア	クローン病(小児)	2007年1月12日
インドネシア	潰瘍性大腸炎	2007年1月12日		クローン病	2004年10月14日
	関節リウマチ(関節破壊)	2002年11月28日		クローン病(維持療法・外瘻)	2004年10月14日
	乾癬性関節炎(単剤療法)	2007年10月8日		クローン病(維持療法)	2004年10月14日
	クローン病	2005年10月12日		関節リウマチ	2004年10月14日
インドネシア	関節リウマチ	2005年10月12日		関節リウマチ(関節破壊)	2004年10月14日
	強直性脊椎炎	2005年10月12日		強直性脊椎炎	2005年6月14日
	早期関節リウマチ	2006年8月3日		乾癬性関節炎	2006年2月23日
	乾癬性関節炎	2006年12月27日		乾癬	2006年7月27日
	潰瘍性大腸炎	2006年12月27日		潰瘍性大腸炎	2007年3月29日
イラク	クローン病	2007年8月2日		クローン病(小児)	2007年12月4日
	関節リウマチ	2007年8月2日	メキシコ	クローン病	2000年3月14日
	潰瘍性大腸炎	2007年8月2日		関節リウマチ	2000年3月14日
	関節リウマチ(関節破壊)	2007年8月2日		関節リウマチ(関節破壊)	2000年3月14日

表 1.6-1 諸外国における承認状況（続き）

国名	適応症	承認日	国名	適応症	承認日
メキシコ続き	クローン病(維持療法)	2002 年 11 月 5 日	パキスタン	潰瘍性大腸炎	2006 年 11 月 6 日
	強直性脊椎炎	2002 年 11 月 5 日	続き	クローン病(小児)	2006 年 11 月 6 日
	早期関節リウマチ	2004 年 2 月 27 日	パナマ	クローン病	2000 年 10 月 3 日
	乾癬性関節炎	2004 年 2 月 27 日		関節リウマチ	2000 年 10 月 3 日
モロッコ	クローン病	2002 年 7 月 2 日		関節リウマチ(関節破壊)	2000 年 10 月 3 日
	関節リウマチ	2002 年 7 月 2 日		クローン病(維持療法)	2003 年 8 月 22 日
	クローン病(維持療法・外瘻)	2002 年 7 月 2 日		強直性脊椎炎	2003 年 8 月 22 日
	早期関節リウマチ	2002 年 7 月 2 日	中国	クローン病	2006 年 5 月 17 日
オランダ領アンティル	適応に係わらず	2001 年 5 月 30 日		クローン病(維持療法)	2006 年 5 月 17 日
				クローン病(外瘻)	2006 年 5 月 17 日
ニュージーランド	クローン病	2000 年 11 月 16 日		クローン病(維持療法・外瘻)	2006 年 5 月 17 日
	関節リウマチ	2000 年 11 月 16 日		関節リウマチ	2006 年 5 月 17 日
	関節リウマチ(関節破壊)	2000 年 11 月 16 日		強直性脊椎炎	2006 年 5 月 17 日
	クローン病(維持療法)	2003 年 7 月 17 日	ペルー	クローン病	2000 年 8 月 31 日
	強直性脊椎炎	2003 年 7 月 17 日		関節リウマチ	2001 年 10 月 20 日
	クローン病(維持療法・外瘻)	2004 年 6 月 17 日		関節リウマチ(関節破壊)	2001 年 10 月 20 日
	早期関節リウマチ	2004 年 11 月 19 日		クローン病(維持療法)	2003 年 11 月 6 日
	乾癬	2005 年 9 月 2 日		強直性脊椎炎	2003 年 11 月 6 日
	乾癬性関節炎	2004 年 11 月 25 日		乾癬性関節炎	2005 年 4 月 11 日
	潰瘍性大腸炎	2006 年 3 月 13 日	フィリピン	クローン病	2000 年 1 月 28 日
	乾癬性関節炎	2006 年 11 月 30 日		関節リウマチ	2000 年 7 月 17 日
	（症状改善と関節破壊）			関節リウマチ(関節破壊)	2002 年 3 月 6 日
	クローン病(小児)	2007 年 2 月 8 日		強直性脊椎炎	2003 年 3 月 6 日
ニカラグア	クローン病	2001 年 5 月 8 日		クローン病(維持療法)	2003 年 3 月 14 日
	関節リウマチ	2001 年 5 月 8 日		クローン病(維持療法・外瘻)	2003 年 9 月 16 日
	関節リウマチ(関節破壊)	2001 年 5 月 8 日		早期関節リウマチ	2004 年 5 月 11 日
	クローン病(維持療法)	2003 年 10 月 17 日		乾癬性関節炎	2004 年 6 月 30 日
	強直性脊椎炎	2003 年 10 月 17 日		乾癬	2005 年 9 月 26 日
ノルウェイ	クローン病	2000 年 3 月 17 日		潰瘍性大腸炎	2005 年 10 月 4 日
	関節リウマチ	2000 年 12 月 5 日		乾癬性関節炎	2006 年 5 月 8 日
	関節リウマチ(関節破壊)	2001 年 6 月 18 日		（症状改善と関節破壊）	
	クローン病(維持療法)	2003 年 8 月 29 日		クローン病(小児)	2006 年 4 月 17 日
	強直性脊椎炎	2003 年 8 月 29 日	カタール	クローン病	2000 年 12 月 1 日
	クローン病(維持療法・外瘻)	2004 年 1 月 6 日		関節リウマチ	2002 年 5 月 5 日
	早期関節リウマチ	2004 年 10 月 11 日		関節リウマチ(関節破壊)	2002 年 5 月 5 日
	乾癬性関節炎	2004 年 10 月 13 日		クローン病(維持療法)	2003 年 10 月 27 日
	乾癬	2005 年 10 月 21 日		強直性脊椎炎	2003 年 10 月 27 日
	潰瘍性大腸炎	2006 年 2 月 28 日		クローン病(維持療法・外瘻)	2003 年 10 月 27 日
オマーン	乾癬性関節炎(単剤療法)	2006 年 9 月 1 日		早期関節リウマチ	2005 年 3 月 15 日
	クローン病(小児)	2007 年 5 月 30 日		乾癬性関節炎	2005 年 3 月 15 日
	クローン病	2003 年 5 月 6 日	ロシア	乾癬	2006 年 3 月 19 日
	関節リウマチ	2004 年 3 月 23 日		潰瘍性大腸炎	2006 年 10 月 31 日
	関節リウマチ(関節破壊)	2004 年 3 月 23 日		クローン病	2001 年 5 月 21 日
	強直性脊椎炎	2004 年 5 月 24 日		関節リウマチ	2001 年 5 月 21 日
	クローン病(維持療法)	2004 年 5 月 24 日		強直性脊椎炎	2004 年 2 月 17 日
	乾癬	2006 年 5 月 8 日		早期関節リウマチ	2005 年 4 月 27 日
	潰瘍性大腸炎	2006 年 8 月 8 日		乾癬性関節炎	2005 年 4 月 27 日
	早期関節リウマチ	2005 年 5 月 11 日		クローン病(維持療法)	2005 年 4 月 27 日
パキスタン	クローン病	2006 年 11 月 6 日	サウジアラビア	潰瘍性大腸炎	2006 年 4 月 21 日
	関節リウマチ	2006 年 11 月 6 日		乾癬	2006 年 4 月 21 日
	関節リウマチ(関節破壊)	2006 年 11 月 6 日		クローン病	2002 年 7 月 3 日
	強直性脊椎炎	2006 年 11 月 6 日		関節リウマチ	2002 年 7 月 3 日
	クローン病(維持療法・外瘻)	2006 年 11 月 6 日		関節リウマチ(関節破壊)	2002 年 7 月 3 日
	乾癬性関節炎	2006 年 11 月 6 日		強直性脊椎炎	2004 年 6 月 22 日
	乾癬	2006 年 11 月 6 日		クローン病(維持療法)	2004 年 6 月 22 日

表 1.6-1 諸外国における承認状況（続き）

国名	適応症	承認日	国名	適応症	承認日
サウジアラビア ア続き	早期関節リウマチ	2005 年 5 月 1 日	タイ続き	クローン病(小児)	2006 年 10 月 26 日
	乾癬性関節炎	2005 年 5 月 1 日	トリニダード・トバゴ共和国	適応に係わらず	2001 年 7 月 26 日
	乾癬	2006 年 5 月 16 日	チュニジア	クローン病	2003 年 8 月 25 日
	潰瘍性大腸炎	2006 年 12 月 11 日		関節リウマチ	2003 年 8 月 25 日
セルビア	クローン病(小児)	2007 年 12 月 11 日		強直性脊椎炎	2005 年 7 月 28 日
	クローン病	2002 年 6 月 27 日		関節リウマチ(関節破壊)	2003 年 8 月 25 日
	関節リウマチ	2002 年 6 月 27 日	トルコ	クローン病	2002 年 5 月 21 日
シンガポール	関節リウマチ(関節破壊)	2002 年 6 月 27 日		関節リウマチ	2002 年 5 月 21 日
	クローン病	2002 年 11 月 11 日		関節リウマチ(関節破壊)	2002 年 5 月 21 日
	関節リウマチ	2002 年 11 月 11 日		強直性脊椎炎	2003 年 12 月 15 日
	関節リウマチ(関節破壊)	2002 年 11 月 11 日		クローン病(維持療法)	2003 年 12 月 15 日
	クローン病(維持療法)	2005 年 6 月 13 日		クローン病(維持療法・外瘻)	2004 年 6 月 22 日
	強直性脊椎炎	2005 年 6 月 13 日		乾癬性関節炎	2005 年 10 月 3 日
	クローン病(維持療法・外瘻)	2007 年 10 月 29 日		乾癬	2006 年 6 月 2 日
	早期関節リウマチ	2007 年 10 月 29 日	ウクライナ	クローン病	2001 年 10 月 1 日
南アフリカ	乾癬性関節炎	2007 年 10 月 29 日		関節リウマチ	2001 年 10 月 1 日
	クローン病	2000 年 10 月 20 日		強直性脊椎炎	2004 年 11 月 11 日
	関節リウマチ	2001 年 9 月 6 日		早期関節リウマチ	2004 年 11 月 11 日
	クローン病(維持療法・外瘻)	2006 年 2 月 17 日		乾癬	2005 年 12 月 15 日
	クローン病(維持療法)	2006 年 2 月 17 日		乾癬性関節炎	2004 年 11 月 11 日
	強直性脊椎炎	2006 年 2 月 17 日		潰瘍性大腸炎	2005 年 12 月 15 日
韓国	関節リウマチ(関節破壊)	2006 年 2 月 17 日		クローン病(小児)	2006 年 8 月 1 日
	クローン病	2000 年 12 月 11 日	アラブ首長国連邦	クローン病	2001 年 3 月 11 日
	クローン病(維持療法・外瘻)	2005 年 8 月 23 日		関節リウマチ	2001 年 3 月 11 日
	強直性脊椎炎	2005 年 11 月 23 日		クローン病(維持療法)	2004 年 12 月 1 日
	クローン病(維持療法)	2005 年 8 月 23 日		強直性脊椎炎	2004 年 12 月 1 日
	関節リウマチ	2007 年 5 月 1 日	ウルグアイ	クローン病	2002 年 5 月 17 日
	潰瘍性大腸炎	2007 年 5 月 1 日		クローン病(維持療法・外瘻)	2002 年 5 月 17 日
スリランカ	乾癬性関節炎	2008 年 2 月 20 日		関節リウマチ	2000 年 3 月 31 日
	乾癬	2008 年 2 月 20 日		関節リウマチ(関節破壊)	2000 年 3 月 31 日
スイス	クローン病	2006 年 6 月 14 日		クローン病(維持療法)	2003 年 9 月 19 日
	クローン病	1999 年 12 月 21 日		強直性脊椎炎	2003 年 9 月 19 日
	関節リウマチ	2000 年 12 月 27 日		早期関節リウマチ	2004 年 9 月 13 日
	クローン病(維持療法)	2003 年 4 月 10 日		乾癬性関節炎	2005 年 3 月 22 日
	強直性脊椎炎	2003 年 4 月 10 日	ベネズエラ	クローン病	2003 年 5 月 20 日
	早期関節リウマチ	2005 年 2 月 16 日		クローン病(維持療法・外瘻)	2003 年 5 月 20 日
	乾癬性関節炎	2005 年 10 月 6 日		関節リウマチ	2003 年 5 月 20 日
	潰瘍性大腸炎	2006 年 3 月 16 日		関節リウマチ(関節破壊)	2003 年 5 月 20 日
	潰瘍性大腸炎(維持療法)	2007 年 6 月 29 日		強直性脊椎炎	2004 年 4 月 7 日
	乾癬	2007 年 7 月 25 日		乾癬性関節炎	2004 年 4 月 7 日
	クローン病(小児)	2008 年 1 月 29 日		乾癬	2006 年 8 月 17 日
シリア	クローン病	2001 年 5 月 10 日		乾癬性関節炎	2006 年 8 月 17 日
	関節リウマチ	2002 年 5 月 13 日		(症状改善と関節破壊)	
	関節リウマチ(関節破壊)	2002 年 5 月 13 日		潰瘍性大腸炎	2006 年 8 月 17 日
	強直性脊椎炎	2003 年 9 月 30 日	アゼルバイジャン	クローン病	2008 年 2 月 1 日
	早期関節リウマチ	2005 年 5 月 19 日		関節リウマチ	2008 年 2 月 1 日
タイ	クローン病	2003 年 12 月 25 日		強直性脊椎炎	2008 年 2 月 1 日
	関節リウマチ	2004 年 7 月 27 日		クローン病(維持療法)	2008 年 2 月 1 日
	関節リウマチ(関節破壊)	2004 年 7 月 27 日		乾癬性関節炎	2008 年 2 月 1 日
	強直性脊椎炎	2004 年 7 月 27 日		潰瘍性大腸炎	2008 年 2 月 1 日
	早期関節リウマチ	2004 年 10 月 14 日		乾癬	2008 年 2 月 1 日
	乾癬	2006 年 2 月 20 日		クローン病(小児)	2008 年 2 月 1 日
	乾癬性関節炎	2004 年 10 月 14 日			
	潰瘍性大腸炎	2006 年 2 月 20 日			

**REMICADE®
(infliximab)
for IV Injection**

WARNINGS

RISK OF SERIOUS INFECTIONS

Patients treated with REMICADE are at increased risk for developing serious infections that may lead to hospitalization or death (see WARNINGS and ADVERSE REACTIONS). Most patients who developed these infections were taking concomitant immunosuppressants such as methotrexate or corticosteroids.

REMICADE should be discontinued if a patient develops a serious infection or sepsis.

Reported infections include:

- Active tuberculosis, including reactivation of latent tuberculosis. Patients with tuberculosis have frequently presented with disseminated or extrapulmonary disease. Patients should be tested for latent tuberculosis before REMICADE use and during therapy.^{1,2} Treatment for latent infection should be initiated prior to REMICADE use.
- Invasive fungal infections, including histoplasmosis, coccidioidomycosis, candidiasis, aspergillosis, blastomycosis, and pneumocystosis. Patients with histoplasmosis or other invasive fungal infections may present with disseminated, rather than localized, disease. Antigen and antibody testing for histoplasmosis may be negative in some patients with active infection. Empiric anti-fungal therapy should be considered in patients at risk for invasive fungal infections who develop severe systemic illness.
- Bacterial, viral and other infections due to opportunistic pathogens.

The risks and benefits of treatment with REMICADE should be carefully considered prior to initiating therapy in patients with chronic or recurrent infection.

Patients should be closely monitored for the development of signs and symptoms of infection during and after treatment with REMICADE, including the possible development of tuberculosis in patients who tested negative for latent tuberculosis infection prior to initiating therapy.

HEPATOSPLENIC T-CELL LYMPHOMAS

Postmarketing cases of hepatosplenic T-cell lymphoma, a rare type of T-cell lymphoma, have been reported in patients treated with TNF blockers including REMICADE. These cases have had a very aggressive disease course and have been fatal. All reported REMICADE cases have occurred in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis and

the majority were in adolescent and young adult males. All of these patients had received treatment with azathioprine or 6-mercaptopurine concomitantly with REMICADE at or prior to diagnosis.

DESCRIPTION

REMICADE is a chimeric IgG1 κ monoclonal antibody with an approximate molecular weight of 149,100 daltons. It is composed of human constant and murine variable regions. Infliximab binds specifically to human tumor necrosis factor alpha (TNF α) with an association constant of 10^{10} M^{-1} . Infliximab is produced by a recombinant cell line cultured by continuous perfusion and is purified by a series of steps that includes measures to inactivate and remove viruses.

REMICADE is supplied as a sterile, white, lyophilized powder for intravenous infusion. Following reconstitution with 10 mL of Sterile Water for Injection, USP, the resulting pH is approximately 7.2. Each single-use vial contains 100 mg infliximab, 500 mg sucrose, 0.5 mg polysorbate 80, 2.2 mg monobasic sodium phosphate, monohydrate, and 6.1 mg dibasic sodium phosphate, dihydrate. No preservatives are present.

CLINICAL PHARMACOLOGY

General

Infliximab neutralizes the biological activity of TNF α by binding with high affinity to the soluble and transmembrane forms of TNF α and inhibits binding of TNF α with its receptors.^{3,4} Infliximab does not neutralize TNF β (lymphotoxin α), a related cytokine that utilizes the same receptors as TNF α . Biological activities attributed to TNF α include: induction of pro-inflammatory cytokines such as interleukins (IL) 1 and 6, enhancement of leukocyte migration by increasing endothelial layer permeability and expression of adhesion molecules by endothelial cells and leukocytes, activation of neutrophil and eosinophil functional activity, induction of acute phase reactants and other liver proteins, as well as tissue degrading enzymes produced by synoviocytes and/or chondrocytes. Cells expressing transmembrane TNF α bound by infliximab can be lysed *in vitro*⁴ or *in vivo*.⁵ Infliximab inhibits the functional activity of TNF α in a wide variety of *in vitro* bioassays utilizing human fibroblasts, endothelial cells, neutrophils, B and T lymphocytes and epithelial cells. The relationship of these biological response markers to the mechanism(s) by which REMICADE exerts its clinical effects is unknown. Anti-TNF α antibodies reduce disease activity in the cotton-top tamarin colitis model, and decrease synovitis and joint erosions in a murine model of collagen-induced arthritis. Infliximab prevents disease in transgenic mice that develop polyarthritis as a result of constitutive expression of human TNF α , and when administered after disease onset, allows eroded joints to heal.

Pharmacodynamics

Elevated concentrations of TNF α have been found in involved tissues and fluids of patients with rheumatoid arthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and plaque psoriasis. In rheumatoid arthritis, treatment with REMICADE reduced infiltration of inflammatory cells into inflamed areas of the joint as well as expression of molecules mediating cellular adhesion [E-selectin, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)], chemoattraction [IL-8 and monocyte chemoattractant protein (MCP-1)] and tissue degradation [matrix metalloproteinase (MMP) 1 and 3]. In Crohn's disease, treatment with REMICADE reduced infiltration of inflammatory cells and TNF α production in inflamed areas of the intestine, and reduced the proportion of mononuclear cells from the lamina propria able to express TNF α and interferon. After treatment with REMICADE, patients with rheumatoid arthritis or Crohn's disease exhibited decreased levels of serum IL-6 and C-reactive protein (CRP) compared to baseline. Peripheral blood lymphocytes from REMICADE-treated patients showed no significant decrease in number or in proliferative responses to *in vitro* mitogenic stimulation when compared to cells from untreated patients. In psoriatic arthritis, treatment with REMICADE resulted in a reduction in the number of T-cells and blood vessels in the synovium and psoriatic skin lesions as well as a reduction of macrophages in the synovium. In plaque psoriasis, REMICADE treatment may reduce the epidermal thickness and infiltration of inflammatory cells. The relationship between these pharmacodynamic activities and the mechanism(s) by which REMICADE exerts its clinical effects is unknown.

Pharmacokinetics

In adults, single intravenous (IV) infusions of 3 mg/kg to 20 mg/kg showed a linear relationship between the dose administered and the maximum serum concentration. The volume of distribution at steady state was independent of dose and indicated that infliximab was distributed primarily within the vascular compartment. Pharmacokinetic results for single doses of 3 mg/kg to 10 mg/kg in rheumatoid arthritis, 5 mg/kg in Crohn's disease, and 3 mg/kg to 5 mg/kg in plaque psoriasis indicate that the median terminal half-life of infliximab is 7.7 to 9.5 days.

Following an initial dose of REMICADE, repeated infusions at 2 and 6 weeks resulted in predictable concentration-time profiles following each treatment. No systemic accumulation of infliximab occurred upon continued repeated treatment with 3 mg/kg or 10 mg/kg at 4- or 8-week intervals. Development of antibodies to infliximab increased infliximab clearance. At 8 weeks after a maintenance dose of 3 to 10 mg/kg of REMICADE, median infliximab serum concentrations ranged from approximately 0.5 to 6 mcg/mL; however, infliximab concentrations were not detectable (<0.1 mcg/mL) in patients who became positive for antibodies to infliximab. No major differences in clearance or volume of distribution were observed in patient subgroups defined by age, weight, or gender. It is not known if there are differences in clearance or volume of distribution in patients with marked impairment of hepatic or renal function.

Infliximab peak and trough concentrations were similar in pediatric (aged 6 to 17 years old) and adult patients with Crohn's disease following the administration of the recommended regimen (see DOSAGE AND ADMINISTRATION, Crohn's Disease or Fistulizing Crohn's Disease).

Population pharmacokinetic analysis showed that in children with juvenile rheumatoid arthritis (JRA) with a body weight of up to 35 kg receiving 6 mg/kg REMICADE and children with JRA with body weight greater than 35 kg up to adult body weight receiving 3mg/kg REMICADE, the steady state area under the concentration curve (AUC_{ss}) was similar to that observed in adults receiving 3 mg/kg of REMICADE.

CLINICAL STUDIES

Rheumatoid Arthritis

The safety and efficacy of REMICADE were assessed in two multicenter, randomized, double-blind, pivotal trials: ATTRACT (Study RA I) and ASPIRE (Study RA II). Concurrent use of stable doses of folic acid, oral corticosteroids (≤ 10 mg/day) and/or non-steroidal anti-inflammatory drugs was permitted.

Study RA I was a placebo-controlled study of 428 patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with MTX. Patients enrolled had a median age of 54 years, median disease duration of 8.4 years, median swollen and tender joint count of 20 and 31 respectively, and were on a median dose of 15 mg/wk of MTX. Patients received either placebo + MTX or one of 4 doses/schedules of REMICADE + MTX: 3 mg/kg or 10 mg/kg of REMICADE by IV infusion at weeks 0, 2 and 6 followed by additional infusions every 4 or 8 weeks in combination with MTX.

Study RA II was a placebo-controlled study of three active treatment arms in 1004 MTX naive patients of 3 or fewer years duration active rheumatoid arthritis. Patients enrolled had a median age of 51 years with a median disease duration of 0.6 years, median swollen and tender joint count of 19 and 31, respectively, and $>80\%$ of patients had baseline joint erosions. At randomization, all patients received MTX (optimized to 20 mg/wk by week 8) and either placebo, 3mg/kg or 6 mg/kg REMICADE at weeks 0, 2, and 6 and every 8 weeks thereafter.

Data on use of REMICADE without concurrent MTX are limited (see ADVERSE REACTIONS, Immunogenicity).^{6,7}

Clinical response

In Study RA I, all doses/schedules of REMICADE + MTX resulted in improvement in signs and symptoms as measured by the American College of Rheumatology response criteria (ACR 20) with a higher percentage of patients achieving an ACR 20, 50 and 70 compared to placebo + MTX (Table 1). This improvement was observed at week 2 and maintained through week 102. Greater effects on each component of the ACR 20 were observed in all patients treated with REMICADE + MTX compared to placebo + MTX (Table 2). More patients treated with REMICADE reached a major clinical response than placebo-treated patients (Table 1).

In Study RA II, after 54 weeks of treatment, both doses of REMICADE + MTX resulted in statistically significantly greater response in signs and symptoms compared to MTX alone as measured by the proportion of patients achieving ACR 20, 50 and 70 responses (Table 1). More patients treated with REMICADE reached a major clinical response than placebo-treated patients (Table 1).

Table 1
ACR RESPONSE (PERCENT OF PATIENTS)

Response	Study RA I					Study RA II		
	REMICADE + MTX					REMICADE + MTX		
	Placebo + MTX (n=88)	3 mg/kg		10 mg/kg		Placebo + MTX (n=274)	3 mg/kg	6 mg/kg
		q 8 wks (n=86)	q 4 wks (n=86)	q 8 wks (n=87)	q 4 wks (n=81)		q 8 wks (n=351)	q 8 wks (n=355)
ACR 20								
Week 30	20%	50% ^a	50% ^a	52% ^a	58% ^a	N/A	N/A	N/A
Week 54	17%	42% ^a	48% ^a	59% ^a	59% ^a	54%	62% ^c	66% ^a
ACR 50								
Week 30	5%	27% ^a	29% ^a	31% ^a	26% ^a	N/A	N/A	N/A
Week 54	9%	21% ^c	34% ^a	40% ^a	38% ^a	32%	46% ^a	50% ^a
ACR 70								
Week 30	0%	8% ^b	11% ^b	18% ^a	11% ^a	N/A	N/A	N/A
Week 54	2%	11% ^c	18% ^a	26% ^a	19% ^a	21%	33% ^b	37% ^a
Major clinical response [#]	0%	7% ^c	8% ^b	15% ^a	6% ^c	8%	12%	17% ^a

[#] A major clinical response was defined as a 70% ACR response for 6 consecutive months (consecutive visits spanning at least 26 weeks) through week 102 for Study RA I and week 54 for Study RA II.

^ap < 0.001

^bp < 0.01

^cp < 0.05

Table 2
COMPONENTS OF ACR 20
AT BASELINE AND 54 WEEKS (Study RA I)

<u>Parameter (medians)</u>	<u>Placebo + MTX</u>		<u>REMICADE + MTX^a</u>	
	<u>(n=88)</u>		<u>(n=340)</u>	
	<u>Baseline</u>	<u>Week 54</u>	<u>Baseline</u>	<u>Week 54</u>
No. of Tender Joints	24	16	32	8
No. of Swollen Joints	19	13	20	7
Pain ^b	6.7	6.1	6.8	3.3
Physician's Global Assessment ^b	6.5	5.2	6.2	2.1
Patient's Global Assessment ^b	6.2	6.2	6.3	3.2
Disability Index (HAQ-DI) ^c	1.8	1.5	1.8	1.3
CRP (mg/dL)	3.0	2.3	2.4	0.6

^aAll doses/schedules of REMICADE + MTX

^bVisual Analog Scale (0=best, 10=worst)

^cHealth Assessment Questionnaire, measurement of 8 categories: dressing and grooming, arising, eating, walking, hygiene, reach, grip, and activities (0=best, 3=worst)

Radiographic response

Structural damage in both hands and feet was assessed radiographically at week 54 by the change from baseline in the van der Heijde-modified Sharp (vdH-S) score, a composite score of structural damage that measures the number and size of joint erosions and the degree of joint space narrowing in hands/wrists and feet.⁸

In Study RA I, approximately 80% of patients had paired x-ray data at 54 weeks and approximately 70% at 102 weeks. The inhibition of progression of structural damage was observed at 54 weeks (Table 3) and maintained through 102 weeks.

In Study RA II, >90% of patients had at least two evaluable x-rays. Inhibition of progression of structural damage was observed at weeks 30 and 54 (Table 3) in the REMICADE + MTX groups compared to MTX alone. Patients treated with REMICADE + MTX demonstrated less progression of structural damage compared to MTX alone, whether baseline acute phase reactants (ESR and CRP) were normal or elevated: patients with elevated baseline acute phase reactants treated with MTX alone demonstrated a mean progression in vdH-S score of 4.2 units compared to patients treated with REMICADE + MTX who demonstrated 0.5 units of progression; patients with normal baseline acute phase reactants treated with MTX alone demonstrated a mean progression in vdH-S score of 1.8 units compared to REMICADE + MTX

who demonstrated 0.2 units of progression. Of patients receiving REMICADE + MTX, 59% had no progression (vdH-S score ≤ 0 unit) of structural damage compared to 45% patients receiving MTX alone. In a subset of patients who began the study without erosions, REMICADE + MTX maintained an erosion free state at 1 year in a greater proportion of patients than MTX alone, 79% (77/98) vs. 58% (23/40), respectively ($p < 0.01$). Fewer patients in the REMICADE + MTX groups (47%) developed erosions in uninvolved joints compared to MTX alone (59%).

Table 3
RADIOGRAPHIC CHANGE FROM BASELINE TO WEEK 54

	Study RA I			Study RA II		
	REMICADE + MTX			REMICADE + MTX		
	Placebo + MTX (n=64)	3 mg/kg q 8 wks (n=71)	10 mg/kg q 8 wks (n=77)	Placebo + MTX (n=282)	3 mg/kg q 8 wks (n=359)	6 mg/kg q 8 wks (n=363)
<i>Total Score</i>						
Baseline						
Mean	79	78	65	11.3	11.6	11.2
Median	55	57	56	5.1	5.2	5.3
Change from baseline						
Mean	6.9	1.3 ^a	0.2 ^a	3.7	0.4 ^a	0.5 ^a
Median	4.0	0.5	0.5	0.4	0.0	0.0
<i>Erosion Score</i>						
Baseline						
Mean	44	44	33	8.3	8.8	8.3
Median	25	29	22	3.0	3.8	3.8
Change from baseline						
Mean	4.1	0.2 ^a	0.2 ^a	3.0	0.3 ^a	0.1 ^a
Median	2.0	0.0	0.5	0.3	0.0	0.0
<i>JSN Score</i>						
Baseline						
Mean	36	34	31	3.0	2.9	2.9
Median	26	29	24	1.0	1.0	1.0
Change from baseline						
Mean	2.9	1.1 ^a	0.0 ^a	0.6	0.1 ^a	0.2
Median	1.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

^a P < 0.001 for each outcome against placebo.

Physical function response

Physical function and disability were assessed using the Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI) and the general health-related quality of life questionnaire SF-36.

In Study RA I, all doses/schedules of REMICADE + MTX showed significantly greater improvement from baseline in HAQ-DI and SF-36 physical component summary score averaged over time through week 54 compared to placebo + MTX, and no worsening in the SF-36 mental component summary score. The median (interquartile range) improvement from baseline to week 54 in HAQ-DI was 0.1 (-0.1, 0.5) for the placebo + MTX group and 0.4 (0.1, 0.9) for REMICADE + MTX ($p < 0.001$). Both HAQ-DI and SF-36 effects were maintained through week 102. Approximately 80% of patients in all doses/schedules of REMICADE + MTX remained in the trial through 102 weeks.

In Study RA II, both REMICADE treatment groups showed greater improvement in HAQ-DI from baseline averaged over time through week 54 compared to MTX alone; 0.7 for REMICADE + MTX vs. 0.6 for MTX alone ($p \leq 0.001$). No worsening in the SF-36 mental component summary score was observed.

Active Crohn's Disease

The safety and efficacy of single and multiple doses of REMICADE were assessed in two randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies in 653 patients with moderate to severely active Crohn's disease [Crohn's Disease Activity Index (CDAI) ≥ 220 and ≤ 400] with an inadequate response to prior conventional therapies. Concomitant stable doses of aminosalicylates, corticosteroids and/or immunomodulatory agents were permitted and 92% of patients continued to receive at least one of these medications.

In the single-dose trial⁹ of 108 patients, 16% (4/25) of placebo patients achieved a clinical response (decrease in CDAI ≥ 70 points) at week 4 vs. 81% (22/27) of patients receiving 5 mg/kg REMICADE ($p < 0.001$, two-sided, Fisher's Exact test). Additionally, 4% (1/25) of placebo patients and 48% (13/27) of patients receiving 5 mg/kg REMICADE achieved clinical remission (CDAI < 150) at week 4.

In a multidose trial (ACCENT I [Study Crohn's I])¹⁰, 545 patients received 5 mg/kg at week 0 and were then randomized to one of three treatment groups; the placebo maintenance group received placebo at weeks 2 and 6, and then every 8 weeks; the 5 mg/kg maintenance group received 5 mg/kg at weeks 2 and 6, and then every 8 weeks; and the 10 mg/kg maintenance group received 5 mg/kg at weeks 2 and 6, and then 10 mg/kg every 8 weeks. Patients in response at week 2 were randomized and analyzed separately from those not in response at week 2. Corticosteroid taper was permitted after week 6.

At week 2, 57% (311/545) of patients were in clinical response. At week 30, a significantly greater proportion of these patients in the 5 mg/kg and 10 mg/kg maintenance groups achieved clinical remission compared to patients in the placebo maintenance group (Table 4).

Additionally, a significantly greater proportion of patients in the 5 mg/kg and 10 mg/kg REMICADE maintenance groups were in clinical remission and were able to discontinue corticosteroid use compared to patients in the placebo maintenance group at week 54 (Table 4).

Table 4
CLINICAL REMISSION AND STEROID WITHDRAWAL

	Single 5 mg/kg Dose ^a	Three Dose Induction ^b <u>REMICADE Maintenance q 8</u>	
	<u>Placebo Maintenance</u>	<u>wks</u>	
		<u>5 mg/kg</u>	<u>10 mg/kg</u>
Week 30	25/102	41/104	48/105
Clinical remission	25%	39%	46%
p-value ^c		0.022	0.001
Week 54			
Patients in remission able to discontinue corticosteroid use ^d	6/54 11%	14/56 25%	18/53 34%
p-value ^c		0.059	0.005

^a REMICADE at week 0

^b REMICADE 5 mg/kg administered at weeks 0, 2 and 6

^c p-values represent pairwise comparisons to placebo

^d Of those receiving corticosteroids at baseline

Patients in the REMICADE maintenance groups (5 mg/kg and 10 mg/kg) had a longer time to loss of response than patients in the placebo maintenance group (Figure 1). At weeks 30 and 54, significant improvement from baseline was seen among the 5 mg/kg and 10 mg/kg REMICADE-treated groups compared to the placebo group in the disease specific inflammatory bowel disease questionnaire (IBDQ), particularly the bowel and systemic components, and in the physical component summary score of the general health-related quality of life questionnaire SF-36.

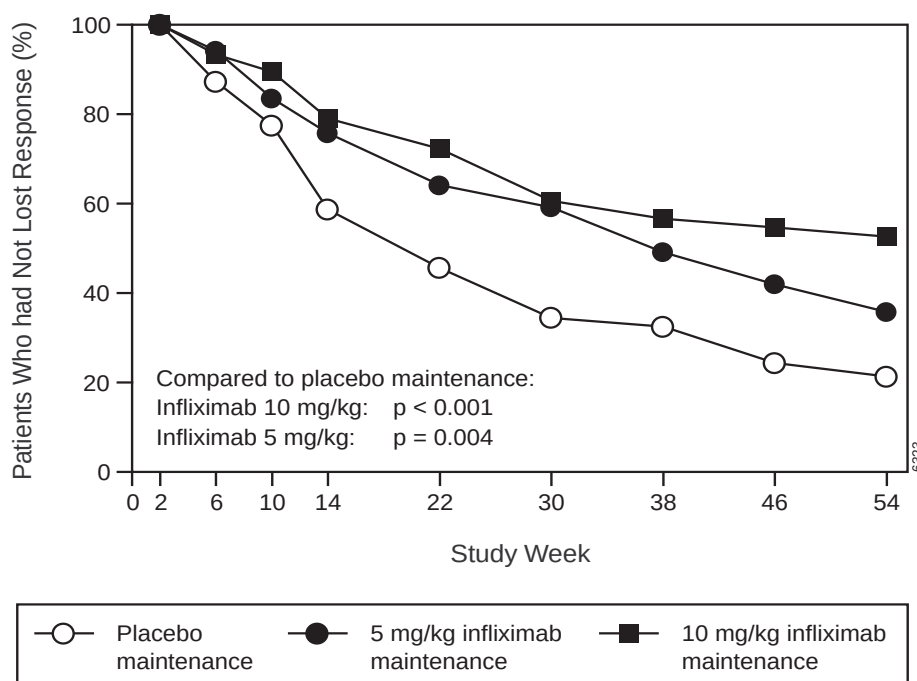


Figure 1
Kaplan-Meier estimate of the proportion of patients
who had not lost response through week 54

In a subset of 78 patients who had mucosal ulceration at baseline and who participated in an endoscopic substudy, 13 of 43 patients in the REMICADE maintenance group had endoscopic evidence of mucosal healing compared to 1 of 28 patients in the placebo group at week 10. Of the REMICADE-treated patients showing mucosal healing at week 10, 9 of 12 patients also showed mucosal healing at week 54.

Patients who achieved a response and subsequently lost response were eligible to receive REMICADE on an episodic basis at a dose that was 5 mg/kg higher than the dose to which they were randomized. The majority of such patients responded to the higher dose. Among patients who were not in response at week 2, 59% (92/157) of REMICADE maintenance patients responded by week 14 compared to 51% (39/77) of placebo maintenance patients. Among patients who did not respond by week 14, additional therapy did not result in significantly more responses (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Fistulizing Crohn's Disease

The safety and efficacy of REMICADE were assessed in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies in patients with fistulizing Crohn's disease with fistula(s) that were of at least 3 months duration. Concurrent use of stable doses of corticosteroids, 5-aminosalicylates, antibiotics, MTX, 6-mercaptopurine (6-MP) and/or azathioprine (AZA) was permitted.

In the first trial,¹¹ 94 patients received three doses of either placebo or REMICADE at weeks 0, 2 and 6. Fistula response ($\geq 50\%$ reduction in number of enterocutaneous fistulas draining upon gentle compression on at least two consecutive visits without an increase in medication or surgery for Crohn's disease) was seen in 68% (21/31) of patients in the 5 mg/kg REMICADE group ($p=0.002$) and 56% (18/32) of patients in the 10 mg/kg REMICADE group ($p=0.021$) vs. 26% (8/31) of patients in the placebo arm. The median time to onset of response and median duration of response in REMICADE-treated patients was 2 and 12 weeks, respectively. Closure of all fistula was achieved in 52% of REMICADE-treated patients compared with 13% of placebo-treated patients ($p<0.001$).

In the second trial (ACCENT II [Study Crohn's II]), patients who were enrolled had to have at least one draining enterocutaneous (perianal, abdominal) fistula. All patients received 5 mg/kg REMICADE at weeks 0, 2 and 6. Patients were randomized to placebo or 5 mg/kg REMICADE maintenance at week 14. Patients received maintenance doses at week 14 and then every eight weeks through week 46. Patients who were in fistula response (fistula response was defined the same as in the first trial) at both weeks 10 and 14 were randomized separately from those not in response. The primary endpoint was time from randomization to loss of response among those patients who were in fistula response.

Among the randomized patients (273 of the 296 initially enrolled), 87% had perianal fistulas and 14% had abdominal fistulas. Eight percent also had rectovaginal fistulas. Greater than 90% of the patients had received previous immunosuppressive and antibiotic therapy.

At week 14, 65% (177/273) of patients were in fistula response. Patients randomized to REMICADE maintenance had a longer time to loss of fistula response compared to the placebo maintenance group (Figure 2). At week 54, 38% (33/87) of REMICADE-treated patients had no draining fistulas compared with 22% (20/90) of placebo-treated patients ($p=0.02$). Compared to placebo maintenance, patients on REMICADE maintenance had a trend toward fewer hospitalizations.

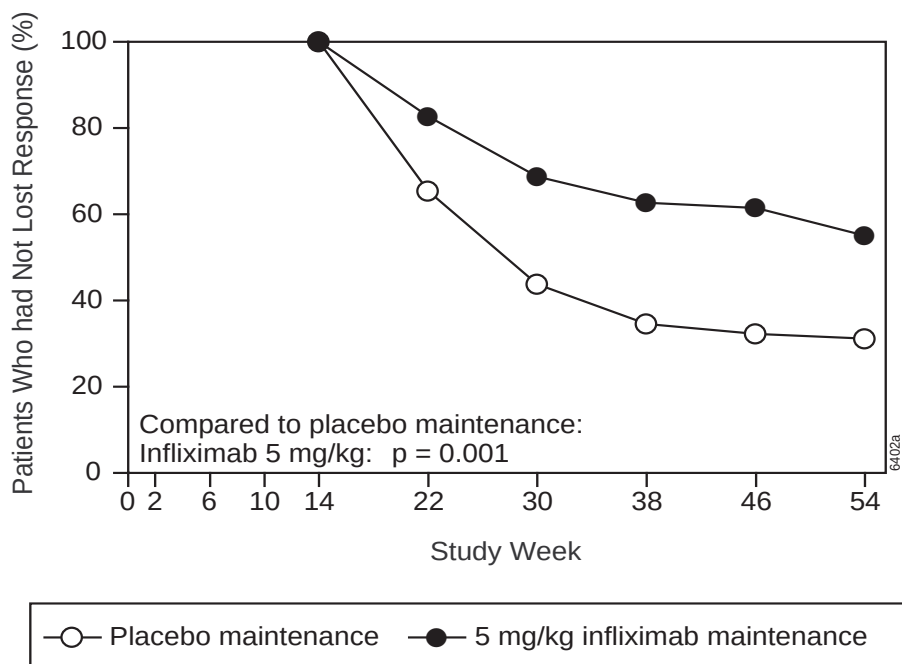


Figure 2
Life table estimates of the proportion of patients
who had not lost fistula response through week 54

Patients who achieved a fistula response and subsequently lost response were eligible to receive REMICADE maintenance therapy at a dose that was 5 mg/kg higher than the dose to which they were randomized. Of the placebo maintenance patients, 66% (25/38) responded to 5 mg/kg REMICADE, and 57% (12/21) of REMICADE maintenance patients responded to 10 mg/kg.

Patients who had not achieved a response by week 14 were unlikely to respond to additional doses of REMICADE.

Similar proportions of patients in either group developed new fistulas (17% overall) and similar numbers developed abscesses (15% overall).

Active Crohn's Disease in Pediatric Patients

The safety and efficacy of REMICADE were assessed in a randomized, open-label study (Study Peds Crohn's) in 112 pediatric patients 6 to 17 years old with moderately to severely active Crohn's disease and an inadequate response to conventional therapies. The median age was 13 years and the median Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) was 40 (on a scale of 0 to 100). All patients were required to be on a stable dose of 6-mercaptopurine, azathioprine, or methotrexate; 35% were also receiving corticosteroids at baseline.

All patients received induction dosing of 5 mg/kg REMICADE at Weeks 0, 2, and 6. At Week 10, 103 patients were randomized to a maintenance regimen of 5 mg/kg REMICADE given either every 8 weeks or every 12 weeks.

At Week 10, 88% of patients were in clinical response (defined as a decrease from baseline in the PCDAI score of ≥ 15 points and total PCDAI score of ≤ 30 points), and 59% were in clinical remission (defined as PCDAI score of ≤ 10 points).

The proportion of pediatric patients achieving clinical response at Week 10 compared favorably with the proportion of adults achieving a clinical response in Study Crohn's I. The study definition of clinical response in Study Peds Crohn's was based on the PCDAI score, whereas the CDAI score was used in the adult Study Crohn's I.

At both Week 30 and Week 54, the proportion of patients in clinical response was greater in the every 8 week treatment group than in the every 12 week treatment group (73% vs. 47% at Week 30, and 64% vs. 33% at Week 54). At both Week 30 and Week 54, the proportion of patients in clinical remission was also greater in the every 8 week treatment group than in the every 12 week treatment group (60% vs. 35% at Week 30, and 56% vs. 24% at Week 54), (Table 5).

For patients in Study Peds Crohn's receiving corticosteroids at baseline, the proportion of patients able to discontinue corticosteroids while in remission at Week 30 was 46% for the every 8 week maintenance group and 33% for the every 12 week maintenance group. At Week 54, the proportion of patients able to discontinue corticosteroids while in remission was 46% for the every 8 week maintenance group and 17% for the every 12 week maintenance group.

Table 5
RESPONSE AND REMISSION IN STUDY PEDS CROHN'S

	5 mg/kg REMICADE	
	Every 8 Week Treatment Group	Every 12 Week Treatment Group
Patients randomized	52	51
Clinical Response ¹		
Week 30	73%**	47%
Week 54	64%**	33%
Clinical Remission ²		
Week 30	60%*	35%
Week 54	56%**	24%

¹Defined as a decrease from baseline in the PCDAI score of ≥ 15 points and total score of ≤ 30 points.

²Defined as a PCDAI score of ≤ 10 points.

* p-value < 0.05

**p-value < 0.01

Ankylosing Spondylitis

The safety and efficacy of REMICADE were assessed in a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in 279 patients with active ankylosing spondylitis. Patients were between 18 and 74 years of age, and had ankylosing spondylitis as defined by the modified New York criteria for Ankylosing Spondylitis.¹² Patients were to have had active disease as evidenced by both a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) score >4 (possible range 0-10) and spinal pain >4 (on a Visual Analog Scale [VAS] of 0-10). Patients with complete ankylosis of the spine were excluded from study participation, and the use of Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs) and systemic corticosteroids were prohibited. Doses of REMICADE 5 mg/kg or placebo were administered intravenously at Weeks 0, 2, 6, 12 and 18.

At 24 weeks, improvement in the signs and symptoms of ankylosing spondylitis, as measured by the proportion of patients achieving a 20% improvement in ASAS response criteria (ASAS 20), was seen in 60% of patients in the REMICADE-treated group vs. 18% of patients in the placebo group ($p < 0.001$). Improvement was observed at week 2 and maintained through week 24 (Figure 3 and Table 6).

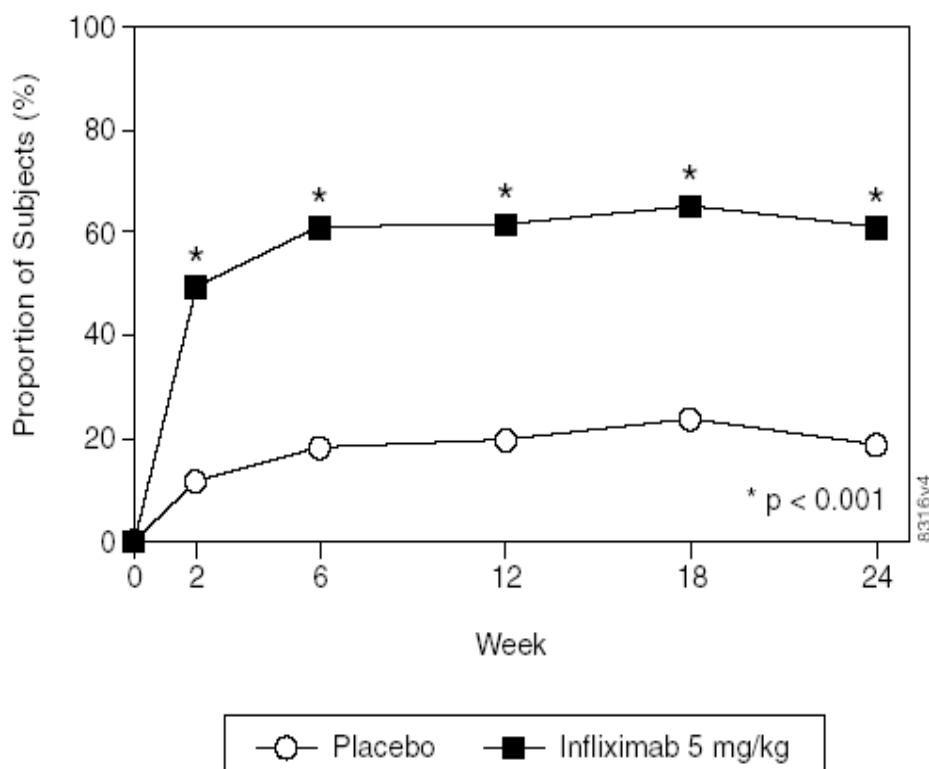


Figure 3
Proportion of patients achieving ASAS 20 response

At 24 weeks, the proportions of patients achieving a 50% and a 70% improvement in the signs and symptoms of ankylosing spondylitis, as measured by ASAS response criteria (ASAS 50 and ASAS 70, respectively), were 44% and 28%, respectively, for patients receiving REMICADE, compared to 9% and 4%, respectively, for patients receiving placebo ($p < 0.001$, REMICADE vs. placebo). A low level of disease activity (defined as a value < 20 [on a scale of 0-100 mm] in each of the four ASAS response parameters) was achieved in 22% of REMICADE-treated patients vs. 1% in placebo-treated patients ($p < 0.001$).

Table 6
Components of Ankylosing Spondylitis Disease Activity

	<u>Placebo</u> (n=78)		<u>REMICADE 5mg/kg</u> (n=201)		<u>p-value</u>
	<u>Baseline</u>	<u>24 Weeks</u>	<u>Baseline</u>	<u>24 Weeks</u>	
ASAS 20 response					
Criteria (Mean)					
Patient global assessment ^a	6.6	6.0	6.8	3.8	< 0.001
Spinal pain ^a	7.3	6.5	7.6	4.0	< 0.001
BASFI ^b	5.8	5.6	5.7	3.6	< 0.001
Inflammation ^c	6.9	5.8	6.9	3.4	< 0.001
Acute Phase Reactants					
Median CRP ^d (mg/dL)	1.7	1.5	1.5	0.4	< 0.001
Spinal Mobility (cm, Mean)					
Modified Schober's test ^e	4.0	5.0	4.3	4.4	0.75
Chest expansion ^e	3.6	3.7	3.3	3.9	0.04
Tragus to wall ^e	17.3	17.4	16.9	15.7	0.02
Lateral spinal flexion ^e	10.6	11.0	11.4	12.9	0.03

^a measured on a VAS with 0="none" and 10="severe"

^b Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), average of 10 questions

^c Inflammation, average of last 2 questions on the 6 question BASDAI

^d CRP normal range 0-1.0 mg/dL

^e Spinal mobility normal values: modified Schober's test: > 4 cm; chest expansion: > 6 cm; tragus to wall: < 15 cm; lateral spinal flexion: > 10 cm

The median improvement from baseline in the general health-related quality of life questionnaire SF-36 physical component summary score at week 24 was 10.2 for the REMICADE group vs. 0.8 for the placebo group ($p < 0.001$). There was no change in the SF-36 mental component summary score in either the REMICADE group or the placebo group.

Results of this study were similar to those seen in a multicenter double-blind, placebo-controlled study of 70 patients with ankylosing spondylitis.

Psoriatic Arthritis

Safety and efficacy of REMICADE were assessed in a multicenter, double-blind, placebo-controlled study in 200 adult patients with active psoriatic arthritis despite DMARD or NSAID therapy (≥ 5 swollen joints and ≥ 5 tender joints) with one or more of the following subtypes: arthritis involving DIP joints (n=49), arthritis mutilans (n=3), asymmetric peripheral arthritis (n=40), polyarticular arthritis (n=100), and spondylitis with peripheral arthritis (n=8). Patients also had plaque psoriasis with a qualifying target lesion ≥ 2 cm in diameter. Forty-six percent of patients continued on stable doses of methotrexate (≤ 25 mg/week). During the 24-week double-blind phase, patients received either 5 mg/kg REMICADE or placebo at weeks 0, 2, 6, 14, and 22 (100 patients in each group). At week 16, placebo patients with $< 10\%$ improvement from baseline in both swollen and tender joint counts were switched to REMICADE induction (early escape). At week 24, all placebo-treated patients crossed over to REMICADE induction. Dosing continued for all patients through week 46.

Clinical response

Treatment with REMICADE resulted in improvement in signs and symptoms, as assessed by the ACR criteria, with 58% of REMICADE-treated patients achieving ACR 20 at week 14, compared with 11% of placebo-treated patients ($p < 0.001$). The response was similar regardless of concomitant use of methotrexate. Improvement was observed as early as week 2. At 6 months, the ACR 20/50/70 responses were achieved by 54%, 41%, and 27%, respectively, of patients receiving REMICADE compared to 16%, 4%, and 2%, respectively, of patients receiving placebo. Similar responses were seen in patients with each of the subtypes of psoriatic arthritis, although few patients were enrolled with the arthritis mutilans and spondylitis with peripheral arthritis subtypes.

Compared to placebo, treatment with REMICADE resulted in improvements in the components of the ACR response criteria, as well as in dactylitis and enthesopathy (Table 7). The clinical response was maintained through week 54. Similar ACR responses were observed in an earlier randomized, placebo-controlled study of 104 psoriatic arthritis patients, and the responses were maintained through 98 weeks in an open label extension phase.

Table 7
COMPONENTS OF ACR 20 AND PERCENTAGE OF PATIENTS WITH 1 OR MORE JOINTS
WITH DACTYLITIS AND PERCENTAGE OF PATIENTS WITH ENTHESOPATHY
AT BASELINE and WEEK 24

<u>Patients Randomized</u>	Placebo (n=100)		REMICADE 5mg/kg ^a (n=100)	
	Baseline	Week 24	Baseline	Week 24
Parameter (medians)				
No of Tender Joints ^b	24	20	20	6
No. of Swollen Joints ^c	12	9	12	3
Pain ^d	6.4	5.6	5.9	2.6
Physician's Global Assessment ^d	6.0	4.5	5.6	1.5
Patient's Global Assessment ^d	6.1	5.0	5.9	2.5
Disability Index (HAQ-DI) ^e	1.1	1.1	1.1	0.5
CRP (mg/dL) ^f	1.2	0.9	1.0	0.4
% Patients with 1 or more digits with dactylitis	41	33	40	15
% Patients with enthesopathy	35	36	42	22

^a p<0.001 for percent change from baseline in all components of ACR 20 at week 24, p<0.05 for % of patients with dactylitis, and p=0.004 for % of patients with enthesopathy at week 24

^bScale 0-68

^cScale 0-66

^dVisual Analog Scale (0=best, 10=worst)

^eHealth Assessment Questionnaire, measurement of 8 categories: dressing and grooming, arising, eating, walking, hygiene, reach, grip, and activities (0=best, 3=worst)

^fNormal range 0-0.6 mg/dL

Improvement in Psoriasis Area and Severity Index (PASI) in psoriatic arthritis patients with baseline body surface area (BSA) $\geq$ 3% (n=87 placebo, n=83 REMICADE) was achieved at week 14, regardless of concomitant methotrexate use, with 64% of REMICADE-treated patients achieving at least 75% improvement from baseline vs. 2% of placebo-treated patients; improvement was observed in some patients as early as week 2. At 6 months, the PASI 75 and PASI 90 responses were achieved by 60% and 39%, respectively, of patients receiving REMICADE compared to 1% and 0%, respectively, of patients receiving placebo. The PASI response was generally maintained through week 54. See also CLINICAL STUDIES: Plaque Psoriasis section below.

Radiographic response

Structural damage in both hands and feet was assessed radiographically by the change from baseline in the van der Heijde-Sharp (vdH-S) score, modified by the addition of hand DIP joints.

The total modified vdH-S score is a composite score of structural damage that measures the number and size of joint erosions and the degree of joint space narrowing (JSN) in the hands and feet. At Week 24, REMICADE-treated patients had less radiographic progression than placebo-treated patients (mean change of -0.70 vs. 0.82, $p < 0.001$). REMICADE-treated patients also had less progression in their erosion scores (-0.56 vs. 0.51) and JSN scores (-0.14 vs. 0.31). The patients in the REMICADE group demonstrated continued inhibition of structural damage at week 54. Most patients showed little or no change in the vdH-S score during this 12-month study (median change of 0 in both patients who initially received REMICADE or placebo). More patients in the placebo group (12%) had readily apparent radiographic progression compared with the REMICADE group (3%).

Physical function

Physical function status was assessed using the HAQ Disability Index (HAQ-DI) and the SF-36 Health Survey. REMICADE-treated patients demonstrated significant improvement in physical function as assessed by HAQ-DI (median percent improvement in HAQ-DI score from baseline to week 14 and 24 of 43% for REMICADE-treated patients vs. 0% for placebo-treated patients).

During the placebo-controlled portion of the trial (24 weeks), 54% of REMICADE-treated patients achieved a clinically meaningful improvement in HAQ-DI (≥ 0.3 unit decrease) compared to 22% of placebo-treated patients. REMICADE-treated patients also demonstrated greater improvement in the SF-36 physical and mental component summary scores than placebo-treated patients. The responses were maintained for up to 2 years in an open label extension study.

Plaque Psoriasis

The safety and efficacy of REMICADE were assessed in three randomized, double-blind, placebo-controlled studies in patients 18 years of age and older with chronic, stable plaque psoriasis involving $\geq 10\%$ BSA, a minimum PASI score of 12, and who were candidates for systemic therapy or phototherapy. Patients with guttate, pustular, or erythrodermic psoriasis were excluded from these studies. No concomitant anti-psoriatic therapies were allowed during the study, with the exception of low-potency topical corticosteroids on the face and groin after week 10 of study initiation.

Study I (EXPRESS) evaluated 378 patients who received placebo or REMICADE at a dose of 5 mg/kg at weeks 0, 2, and 6 (induction therapy), followed by maintenance therapy every 8 weeks. At week 24, the placebo group crossed over to REMICADE induction therapy (5 mg/kg), followed by maintenance therapy every 8 weeks. Patients originally randomized to REMICADE continued to receive REMICADE 5 mg/kg every 8 weeks through week 46. Across all treatment groups, the median baseline PASI score was 21 and the baseline Static Physician Global Assessment (sPGA) score ranged from moderate (52% of patients) to marked (36%) to severe (2%). In addition, 75% of patients had a BSA $>20\%$. Seventy-one percent of patients previously received systemic therapy and 82% received phototherapy.

Study II (EXPRESS II) evaluated 835 patients who received placebo or REMICADE at doses of 3 mg/kg or 5 mg/kg at Weeks 0, 2, and 6 (induction therapy). At week 14, within each REMICADE dose group, patients were randomized to either scheduled (every 8 weeks) or as needed (PRN) maintenance treatment through week 46. At week 16, the placebo group crossed over to REMICADE induction therapy (5 mg/kg), followed by maintenance therapy every 8 weeks. Across all treatment groups, the median baseline PASI score was 18 and 63% of patients had a BSA >20%. Fifty-five percent of patients previously received systemic therapy and 64% received a phototherapy.

Study III (SPIRIT) evaluated 249 patients who had previously received either psoralen plus ultraviolet A treatment (PUVA) or other systemic therapy for their psoriasis. These patients were randomized to receive either placebo or REMICADE at doses of 3 mg/kg or 5 mg/kg at weeks 0, 2, and 6. At week 26, patients with a sPGA score of moderate or worse (greater than or equal to 3 on a scale of 0 to 5) received an additional dose of the randomized treatment. Across all treatment groups, the median baseline PASI score was 19 and the baseline sPGA score ranged from moderate (62% of patients) to marked (22%) to severe (3%). In addition, 75% of patients had a BSA >20%. Of the enrolled patients 114 (46%) received the week 26 additional dose.

In Studies I, II and III, the primary endpoint was the proportion of patients who achieved a reduction in score of at least 75% from baseline at week 10 by the PASI (PASI 75). In Study I and Study III, another evaluated outcome included the proportion of patients who achieved a score of "cleared" or "minimal" by the sPGA. The sPGA is a 6 category scale ranging from "5 = severe" to "0 = cleared" indicating the physician's overall assessment of the psoriasis severity focusing on induration, erythema, and scaling. Treatment success, defined as "cleared" or "minimal", consisted of none or minimal elevation in plaque, up to faint red coloration in erythema, and none or minimal fine scale over < 5% of the plaque.

Study II also evaluated the proportion of patients who achieved a score of "clear" or "excellent" by the relative Physician's Global Assessment (rPGA). The rPGA is a 6 category scale ranging from "6 = worse" to "1 = clear" that was assessed relative to baseline. Overall lesions were graded with consideration to the percent of body involvement as well as overall induration, scaling, and erythema. Treatment success, defined as "clear" or "excellent", consisted of some residual pinkness or pigmentation to marked improvement (nearly normal skin texture; some erythema may be present). The results of these studies are presented in Table 8.

TABLE 8
Psoriasis Studies I, II, and III, Week 10 Percentage of Patients Who Achieved PASI 75 and Percentage Who Achieved Treatment “Success” with Physician’s Global Assessment

	Placebo	REMICADE	
		3 mg/kg	5 mg/kg
Psoriasis Study I - patients randomized ^a	77	---	301
PASI 75	2 (3%)	---	242 (80%)*
sPGA	3 (4%)	---	242 (80%)*
Psoriasis Study II - patients randomized ^a	208	313	314
PASI 75	4 (2%)	220 (70%)*	237 (75%)*
rPGA	2 (1%)	217 (69%)*	234 (75%)*
Psoriasis Study III - patients randomized ^b	51	99	99
PASI 75	3 (6%)	71 (72%)*	87 (88%)*
sPGA	5 (10%)	71 (72%)*	89 (90%)*

* p<0.001 compared with placebo

a Patients with missing data at week 10 were considered as nonresponders.

b Patients with missing data at week 10 were imputed by last observation.

In Study I, in the subgroup of patients with more extensive psoriasis who had previously received phototherapy, 85% of patients on 5 mg/kg REMICADE achieved a PASI 75 at week 10 compared with 4% of patients on placebo.

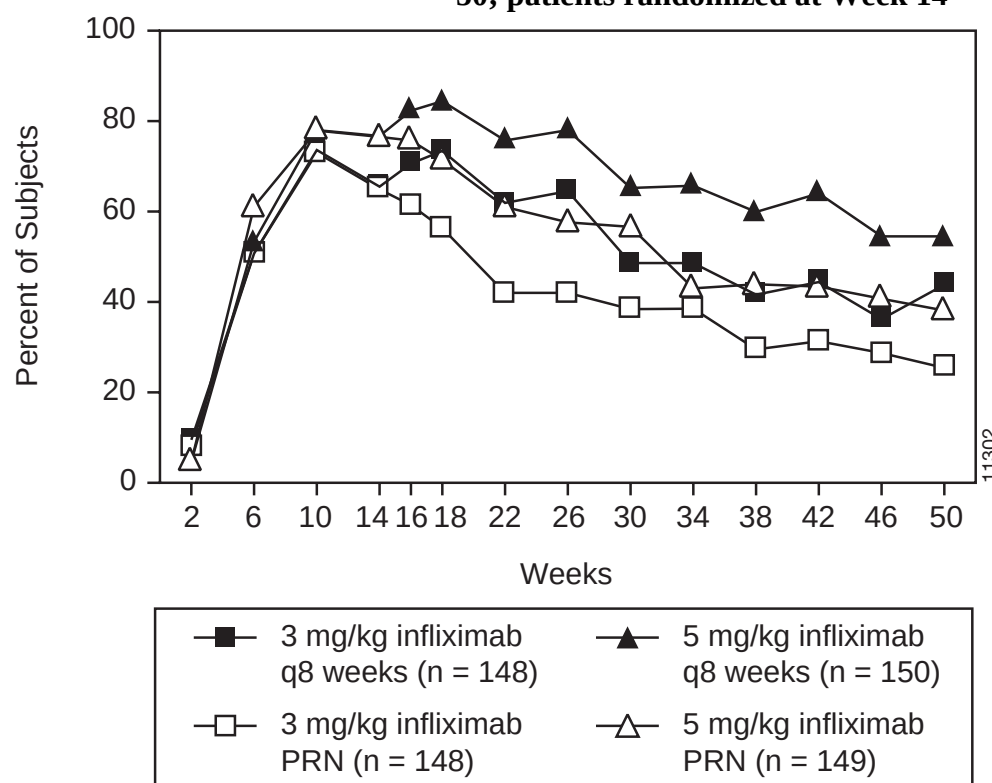
In Study II, in the subgroup of patients with more extensive psoriasis who had previously received phototherapy, 72% and 77% of patients on 3 mg/kg and 5 mg/kg REMICADE achieved a PASI 75 at week 10 respectively compared with 1% on placebo. In Study II, among patients with more extensive psoriasis who had failed or were intolerant to phototherapy, 70% and 78% of patients on 3 mg/kg and 5 mg/kg REMICADE achieved a PASI 75 at week 10 respectively, compared with 2% on placebo.

Maintenance of response was studied in a subset of 292 and 297 REMICADE treated patients in the 3 mg/kg and 5 mg/kg groups; respectively, in Study II. Stratified by PASI response at week 10 and investigational site, patients in the active treatment groups were re-randomized to either a scheduled or as needed maintenance (PRN) therapy, beginning on week 14.

The groups that received a maintenance dose every 8 weeks appear to have a greater percentage of patients maintaining a PASI 75 through week 50 as compared to patients who received the as needed or PRN doses and the best response was maintained with the 5 mg/kg every 8 week dose. These results are shown in Figure 4. At week 46, when REMICADE serum concentrations were at trough level, in the every 8 week dose group, 54% of patients in the 5 mg/kg group compared to 36% in the 3 mg/kg group achieved PASI 75. The lower percentage of PASI 75 responders in

the 3mg/kg every 8 week dose group compared to the 5mg/kg group was associated with a lower percentage of patients with detectable trough serum infliximab levels. This may be related in part to higher antibody rates (see ADVERSE REACTIONS: Immunogenicity). In addition, in a subset of patients who had achieved a response at week 10, maintenance of response appears to be greater in patients who received REMICADE every 8 weeks at the 5 mg/kg dose. Regardless of whether the maintenance doses are PRN or every 8 weeks, there is a decline in response in a subpopulation of patients in each group over time. The results of Study I through Week 50 in the 5mg/kg every 8 weeks maintenance dose group were similar to the results from Study II.

Figure 4
Proportion of patients achieving $\geq 75\%$ improvement in PASI from baseline through Week 50; patients randomized at Week 14



Efficacy and safety of REMICADE treatment beyond 50 weeks have not been evaluated in patients with plaque psoriasis.

Ulcerative Colitis

The safety and efficacy of REMICADE were assessed in two randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies in 728 patients with moderately to severely active ulcerative colitis (UC) (Mayo score¹³ 6 to 12 [of possible range 0-12], Endoscopy subscore ≥ 2) with an inadequate response to conventional oral therapies (Studies UC I and UC II). Concomitant treatment with stable doses of aminosalicylates, corticosteroids and/or immunomodulatory

agents was permitted. Corticosteroid taper was permitted after week 8. Patients were randomized at week 0 to receive either placebo, 5 mg/kg REMICADE or 10 mg/kg REMICADE at weeks 0, 2, 6, and every 8 weeks thereafter through week 46 in Study UC I, and at weeks 0, 2, 6, and every 8 weeks thereafter through week 22 in Study UC II. In Study UC II, patients were allowed to continue blinded therapy to week 46 at the investigator's discretion.

Patients in Study UC I had failed to respond or were intolerant to oral corticosteroids, 6-mercaptopurine (6-MP), or azathioprine (AZA). Patients in Study UC II had failed to respond or were intolerant to the above treatments and/or aminosalicylates. Similar proportions of patients in Studies UC I and UC II were receiving corticosteroids (61% and 51%, respectively), 6-MP/azathioprine (49% and 43%) and aminosalicylates (70% and 75%) at baseline. More patients in Study UC II than UC I were taking solely aminosalicylates for UC (26% vs. 11%, respectively). Clinical response was defined as a decrease from baseline in the Mayo score by $\geq 30\%$ and ≥ 3 points, accompanied by a decrease in the rectal bleeding subscore of ≥ 1 or a rectal bleeding subscore of 0 or 1.

Clinical Response, Clinical Remission, and Mucosal Healing

In both Study UC I and Study UC II, greater percentages of patients in both REMICADE groups achieved clinical response, clinical remission and mucosal healing than in the placebo group. Each of these effects was maintained through the end of each trial (week 54 in Study UC I, and week 30 in Study UC II). In addition, a greater proportion of patients in REMICADE groups demonstrated sustained response and sustained remission than in the placebo groups (Table 9).

Of patients on corticosteroids at baseline, greater proportions of patients in the REMICADE treatment groups were in clinical remission and able to discontinue corticosteroids at week 30 compared with the patients in the placebo treatment groups (22% in REMICADE treatment groups vs. 10% in placebo group in Study UC I; 23% in REMICADE treatment groups vs. 3% in placebo group in Study UC II). In Study UC I, this effect was maintained through week 54 (21% in REMICADE treatment groups vs. 9% in placebo group). The REMICADE-associated response was generally similar in the 5 mg/kg and 10 mg/kg dose groups.

Table 9
Response, Remission and Mucosal Healing in Ulcerative Colitis Studies

	Study UC I			Study UC II		
	<u>Placebo</u>	<u>5 mg/kg</u> REMICADE	<u>10 mg/kg</u> REMICADE	<u>Placebo</u>	<u>5 mg/kg</u> REMICADE	<u>10 mg/kg</u> REMICADE
Patients randomized	121	121	122	123	121	120
Clinical Response ^{1, 4}						
Week 8	37%	69%*	62%*	29%	65%*	69%*
Week 30	30%	52%*	51%**	26%	47%*	60%*
Week 54	20%	45%*	44%*	NA	NA	NA
Sustained Response ⁴ (Clinical response at both Week 8 and 30)	23%	49%*	46%*	15%	41%*	53%*
(Clinical response at Weeks 8, 30, and 54)	14%	39%*	37%*	NA	NA	NA
Clinical Remission ^{2, 4}						
Week 8	15%	39%*	32%**	6%	34%*	28%*
Week 30	16%	34%**	37%*	11%	26%**	36%*
Week 54	17%	35%**	34%**	NA	NA	NA
Sustained Remission ⁴ (Clinical remission at both Week 8 and 30)	8%	23%**	26%*	2%	15%*	23%*

(Clinical remission at Weeks 8, 30 and 54)

	7%	20%**	20%**	NA	NA	NA
Mucosal Healing ^{3, 4}						
Week 8	34%	62%*	59%*	31%	60%*	62%*
Week 30	25%	50%*	49%*	30%	46%**	57%*
Week 54	18%	45%*	47%*	NA	NA	NA

* P < 0.001, ** P < 0.01

¹ Defined as a decrease from baseline in the Mayo score by $\geq 30\%$ and ≥ 3 points, accompanied by a decrease in the rectal bleeding subscore of ≥ 1 or a rectal bleeding subscore of 0 or 1. (The Mayo score consists of the sum of four subscores: stool frequency, rectal bleeding, physician's global assessment and endoscopy findings.)

² Defined as a Mayo score ≤ 2 points, no individual subscore > 1 .

³ Defined as a 0 or 1 on the endoscopy subscore of the Mayo score.

⁴ Patients who had a prohibited change in medication, had an ostomy or colectomy, or discontinued study infusions due to lack of efficacy are considered to not be in clinical response, clinical remission or mucosal healing from the time of the event onward.

The improvement with REMICADE was consistent across all Mayo subscores through week 54 (Study UC I shown in Table 10; Study UC II through week 30 was similar).

Table 10
Proportion of patients in Study UC I with Mayo subscores indicating inactive or mild disease through week 54

	Study UC I		
	REMICADE		
	Placebo (n=121)	5 mg/kg (n=121)	10 mg/kg (n=122)
Stool frequency			
Baseline	17%	17%	10%
Week 8	35%	60%	58%
Week 30	35%	51%	53%
Week 54	31%	52%	51%
Rectal bleeding			
Baseline	54%	40%	48%
Week 8	74%	86%	80%
Week 30	65%	74%	71%
Week 54	62%	69%	67%
Physician's global assessment			
Baseline	4%	6%	3%

Week 8	44%	74%	64%
Week 30	36%	57%	55%
Week 54	26%	53%	53%
Endoscopy findings			
Baseline	0%	0%	0%
Week 8	34%	62%	59%
Week 30	26%	51%	52%
Week 54	21%	50%	51%

INDICATIONS AND USAGE

Rheumatoid Arthritis

REMICADE, in combination with methotrexate, is indicated for reducing signs and symptoms, inhibiting the progression of structural damage, and improving physical function in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis.

Crohn's Disease

REMICADE is indicated for reducing signs and symptoms and inducing and maintaining clinical remission in adult and pediatric patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response to conventional therapy (see Boxed WARNINGS, WARNINGS, and PRECAUTIONS-Pediatric Use).

REMICADE is indicated for reducing the number of draining enterocutaneous and rectovaginal fistulas and maintaining fistula closure in adult patients with fistulizing Crohn's disease.

Ankylosing Spondylitis

REMICADE is indicated for reducing signs and symptoms in patients with active ankylosing spondylitis.

Psoriatic Arthritis

REMICADE is indicated for reducing signs and symptoms of active arthritis, inhibiting the progression of structural damage, and improving physical function in patients with psoriatic arthritis.

Plaque Psoriasis

REMICADE is indicated for the treatment of adult patients with chronic severe (i.e., extensive and /or disabling) plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy and when other systemic therapies are medically less appropriate. REMICADE should only be administered to patients who will be closely monitored and have regular follow-up visits with a physician (see Boxed WARNINGS, WARNINGS, and PRECAUTIONS).

Ulcerative Colitis

REMICADE is indicated for reducing signs and symptoms, inducing and maintaining clinical remission and mucosal healing, and eliminating corticosteroid use in patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response to conventional therapy.

CONTRAINDICATIONS

REMICADE at doses >5 mg/kg should not be administered to patients with moderate to severe heart failure. In a randomized study evaluating REMICADE in patients with moderate to severe heart failure (New York Heart Association [NYHA] Functional Class III/IV), REMICADE treatment at 10 mg/kg was associated with an increased incidence of death and hospitalization due to worsening heart failure (see WARNINGS and ADVERSE REACTIONS, Patients with Heart Failure).

REMICADE should not be re-administered to patients who have experienced a severe hypersensitivity reaction to REMICADE. Additionally, REMICADE should not be administered to patients with known hypersensitivity to inactive components of the product or to any murine proteins.

WARNINGS**RISK OF SERIOUS INFECTIONS**

(See Boxed WARNINGS)

Serious and sometimes fatal infections due to bacterial, mycobacterial, invasive fungal, viral, or other opportunistic pathogens have been reported in patients receiving TNF-blocking agents. Among opportunistic infections, tuberculosis, histoplasmosis, aspergillosis, candidiasis, coccidioidomycosis, listeriosis, and pneumocystosis were the most commonly reported. Patients have frequently presented with disseminated rather than localized disease, and are often taking concomitant immunosuppressants such as methotrexate or corticosteroids with REMICADE.

Treatment with REMICADE should not be initiated in patients with an active infection, including clinically important localized infections. The risks and benefits of treatment should be considered prior to initiating therapy in patients:

- with chronic or recurrent infection;

- who have been exposed to tuberculosis;
- who have resided or traveled in areas of endemic tuberculosis or endemic mycoses, such as histoplasmosis, coccidioidomycosis, or blastomycosis; or
- with underlying conditions that may predispose them to infection.

Cases of reactivation of tuberculosis or new tuberculosis infections have been observed in patients receiving REMICADE, including patients who have previously received treatment for latent or active tuberculosis. Patients should be evaluated for tuberculosis risk factors and tested for latent infection prior to initiating REMICADE and periodically during therapy.

Treatment of latent tuberculosis infection prior to therapy with TNF blocking agents has been shown to reduce the risk of tuberculosis reactivation during therapy. Induration of 5 mm or greater with tuberculin skin testing should be considered a positive test result when assessing if treatment for latent tuberculosis is needed prior to initiating REMICADE, even for patients previously vaccinated with Bacille Calmette-Guerin (BCG).

Anti-tuberculosis therapy should also be considered prior to initiation of REMICADE in patients with a past history of latent or active tuberculosis in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed, and for patients with a negative test for latent tuberculosis but having risk factors for tuberculosis infection.¹⁴ Consultation with a physician with expertise in the treatment of tuberculosis is recommended to aid in the decision whether initiating anti-tuberculosis therapy is appropriate for an individual patient.

Tuberculosis should be strongly considered in patients who develop a new infection during REMICADE treatment, especially in patients who have previously or recently traveled to countries with a high prevalence of tuberculosis, or who have had close contact with a person with active tuberculosis.

Patients should be closely monitored for the development of signs and symptoms of infection during and after treatment with REMICADE, including the development of tuberculosis in patients who tested negative for latent tuberculosis infection prior to initiating therapy. Tests for latent tuberculosis infection may also be falsely negative while on therapy with REMICADE.

REMICADE should be discontinued if a patient develops a serious infection or sepsis. A patient who develops a new infection during treatment with REMICADE should be closely monitored, undergo a prompt and complete diagnostic workup appropriate for an immunocompromised patient, and appropriate antimicrobial therapy should be initiated.

For patients who reside or travel in regions where mycoses are endemic, invasive fungal infection should be suspected if they develop a serious systemic illness. Appropriate empiric antifungal therapy should be considered while a diagnostic workup is being performed. Antigen and antibody testing for histoplasmosis may be negative in some

patients with active infection. When feasible, the decision to administer empiric antifungal therapy in these patients should be made in consultation with a physician with expertise in the diagnosis and treatment of invasive fungal infections and should take into account both the risk for severe fungal infection and the risks of antifungal therapy.

Serious infections were seen in clinical studies with concurrent use of anakinra and another TNF α -blocking agent, etanercept, with no added clinical benefit compared to etanercept alone. Because of the nature of the adverse events seen with combination of etanercept and anakinra therapy, similar toxicities may also result from the combination of anakinra and other TNF α -blocking agents. Therefore, the combination of REMICADE and anakinra is not recommended.

HEPATOSPLENIC T-CELL LYMPHOMAS (See Boxed WARNINGS)

Postmarketing cases of hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL), a rare type of T-cell lymphoma, have been reported in patients treated with TNF blockers including REMICADE. These cases have had a very aggressive disease course and have been fatal.¹⁵ All reported REMICADE cases have occurred in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis and the majority were in adolescent and young adult males. All of these patients had received treatment with the immunosuppressants azathioprine or 6-mercaptopurine concomitantly with REMICADE at or prior to diagnosis. It is uncertain whether the occurrence of HSTCL is related to REMICADE or REMICADE in combination with these other immunosuppressants.

Hepatitis B Virus Reactivation

Use of TNF blockers, including REMICADE has been associated with reactivation of hepatitis B virus (HBV) in patients who are chronic carriers of this virus. In some instances, HBV reactivation occurring in conjunction with TNF blocker therapy has been fatal. The majority of these reports have occurred in patients concomitantly receiving other medications that suppress the immune system, which may also contribute to HBV reactivation. Patients at risk for HBV infection should be evaluated for prior evidence of HBV infection before initiating TNF blocker therapy. Prescribers should exercise caution in prescribing TNF blockers, including REMICADE, for patients identified as carriers of HBV. Adequate data are not available on the safety or efficacy of treating patients who are carriers of HBV with anti-viral therapy in conjunction with TNF blocker therapy to prevent HBV reactivation. Patients who are carriers of HBV and require treatment with TNF blockers should be closely monitored for clinical and laboratory signs of active HBV infection throughout therapy and for several months following termination of therapy. In patients who develop HBV reactivation, TNF blockers should be stopped and antiviral therapy with appropriate supportive treatment should be initiated. The safety of resuming TNF blocker therapy after HBV reactivation is controlled is not known. Therefore, prescribers should exercise caution when considering resumption of TNF blocker therapy in this situation and monitor patients closely.

Hepatotoxicity

Severe hepatic reactions, including acute liver failure, jaundice, hepatitis and cholestasis have been reported rarely in postmarketing data in patients receiving REMICADE. Autoimmune hepatitis has been diagnosed in some of these cases. Severe hepatic reactions occurred between two weeks to more than a year after initiation of REMICADE; elevations in hepatic aminotransferase levels were not noted prior to discovery of the liver injury in many of these cases. Some of these cases were fatal or necessitated liver transplantation. Patients with symptoms or signs of liver dysfunction should be evaluated for evidence of liver injury. If jaundice and/or marked liver enzyme elevations (e.g., ≥ 5 times the upper limit of normal) develops, REMICADE should be discontinued, and a thorough investigation of the abnormality should be undertaken. In clinical trials, mild or moderate elevations of ALT and AST have been observed in patients receiving REMICADE without progression to severe hepatic injury (see ADVERSE REACTIONS, Hepatotoxicity).

Patients with Heart Failure

REMICADE has been associated with adverse outcomes in patients with heart failure, and should be used in patients with heart failure only after consideration of other treatment options. The results of a randomized study evaluating the use of REMICADE in patients with heart failure (NYHA Functional Class III/IV) suggested higher mortality in patients who received 10 mg/kg REMICADE, and higher rates of cardiovascular adverse events at doses of 5 mg/kg and 10 mg/kg. There have been post-marketing reports of worsening heart failure, with and without identifiable precipitating factors, in patients taking REMICADE. There have also been rare post-marketing reports of new onset heart failure, including heart failure in patients without known pre-existing cardiovascular disease. Some of these patients have been under 50 years of age. If a decision is made to administer REMICADE to patients with heart failure, they should be closely monitored during therapy, and REMICADE should be discontinued if new or worsening symptoms of heart failure appear. (see CONTRAINDICATIONS and ADVERSE REACTIONS, Patients with Heart Failure).

Hematologic Events

Cases of leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, and pancytopenia, some with a fatal outcome, have been reported in patients receiving REMICADE. The causal relationship to REMICADE therapy remains unclear. Although no high-risk group(s) has been identified, caution should be exercised in patients being treated with REMICADE who have ongoing or a history of significant hematologic abnormalities. All patients should be advised to seek immediate medical attention if they develop signs and symptoms suggestive of blood dyscrasias or infection (e.g., persistent fever) while on REMICADE. Discontinuation of REMICADE therapy should be considered in patients who develop significant hematologic abnormalities.

Hypersensitivity

REMICADE has been associated with hypersensitivity reactions that vary in their time of onset and required hospitalization in some cases. Most hypersensitivity reactions, which include urticaria, dyspnea, and/or hypotension, have occurred during or within 2 hours of REMICADE infusion.

However, in some cases, serum sickness-like reactions have been observed in patients after initial REMICADE therapy (i.e., as early as after the second dose), and when REMICADE therapy was reinstituted following an extended period without REMICADE treatment. Symptoms associated with these reactions include fever, rash, headache, sore throat, myalgias, polyarthralgias, hand and facial edema and/or dysphagia. These reactions were associated with marked increase in antibodies to infliximab, loss of detectable serum concentrations of infliximab, and possible loss of drug efficacy.

REMICADE should be discontinued for severe hypersensitivity reactions (see also CONTRAINDICATIONS). Medications for the treatment of hypersensitivity reactions (e.g., acetaminophen, antihistamines, corticosteroids and/or epinephrine) should be available for immediate use in the event of a reaction (see ADVERSE REACTIONS: Infusion-related Reactions).

Neurologic Events

REMICADE and other agents that inhibit TNF have been associated in rare cases with optic neuritis, seizure and new onset or exacerbation of clinical symptoms and/or radiographic evidence of central nervous system demyelinating disorders, including multiple sclerosis, and CNS manifestation of systemic vasculitis, and peripheral demyelinating disorders, including Guillain-Barré syndrome. Prescribers should exercise caution in considering the use of REMICADE in patients with pre-existing or recent onset of demyelinating or seizure disorders. Discontinuation of REMICADE should be considered in patients who develop significant central nervous system adverse reactions.

Malignancies

In the controlled portions of clinical trials of some TNF-blocking agents including REMICADE, more malignancies (excluding lymphoma and nonmelanoma skin cancer [NMSC]) have been observed in patients receiving those TNF-blockers compared with control patients. During the controlled portions of REMICADE trials in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis, Crohn's disease, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, ulcerative colitis, and plaque psoriasis, 14 patients were diagnosed with malignancies (excluding lymphoma and NMSC) among 4019 REMICADE-treated patients vs. 1 among 1597 control patients (at a rate of 0.52/100 patient-years among REMICADE-treated patients vs. a rate of 0.11/100 patient-years among control patients), with median duration of follow-up 0.5 years for REMICADE-treated patients and 0.4 years for control patients. Of these, the most common malignancies were breast, colorectal, and melanoma. The rate of malignancies among REMICADE-treated patients was

similar to that expected in the general population whereas the rate in control patients was lower than expected.

In the controlled portions of clinical trials of all the TNF-blocking agents, more cases of lymphoma have been observed among patients receiving a TNF blocker compared with control patients. In the controlled and open-label portions of REMICADE clinical trials, 5 patients developed lymphomas among 5707 patients treated with REMICADE (median duration of follow-up 1.0 years) vs. 0 lymphomas in 1600 control patients (median duration of follow-up 0.4 years). In rheumatoid arthritis patients, 2 lymphomas were observed for a rate of 0.08 cases per 100 patient-years of follow-up, which is approximately 3-fold higher than expected in the general population. In the combined clinical trial population for rheumatoid arthritis, Crohn's disease, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, ulcerative colitis, and plaque psoriasis, 5 lymphomas were observed for a rate of 0.10 cases per 100 patient-years of follow-up, which is approximately 4-fold higher than expected in the general population. Patients with Crohn's disease, rheumatoid arthritis or plaque psoriasis, particularly patients with highly active disease and/or chronic exposure to immunosuppressant therapies, may be at a higher risk (up to several fold) than the general population for the development of lymphoma, even in the absence of TNF-blocking therapy.

In a clinical trial exploring the use of REMICADE in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD), more malignancies, the majority of lung or head and neck origin, were reported in REMICADE-treated patients compared with control patients. All patients had a history of heavy smoking (see ADVERSE REACTIONS, Malignancies). Prescribers should exercise caution when considering the use of REMICADE in patients with moderate to severe COPD.

Psoriasis patients should be monitored for nonmelanoma skin cancers (NMSCs), particularly those patients who have had prior prolonged phototherapy treatment. In the maintenance portion of clinical trials for REMICADE, NMSCs were more common in patients with previous phototherapy (see ADVERSE REACTIONS: Adverse Reactions in Psoriasis Studies).

The potential role of TNF-blocking therapy in the development of malignancies is not known (see ADVERSE REACTIONS, Malignancies). Rates in clinical trials for REMICADE cannot be compared to rates in clinical trials of other TNF-blockers and may not predict rates observed in a broader patient population. Caution should be exercised in considering REMICADE treatment in patients with a history of malignancy or in continuing treatment in patients who develop malignancy while receiving REMICADE.

PRECAUTIONS

Autoimmunity

Treatment with REMICADE may result in the formation of autoantibodies and, rarely, in the development of a lupus-like syndrome. If a patient develops symptoms suggestive of a lupus-

like syndrome following treatment with REMICADE, treatment should be discontinued (see ADVERSE REACTIONS, Autoantibodies/Lupus-like Syndrome).

Vaccinations

No data are available on the response to vaccination with live vaccines or on the secondary transmission of infection by live vaccines in patients receiving anti-TNF therapy. It is recommended that live vaccines not be given concurrently.

It is recommended that all pediatric Crohn's disease patients be brought up to date with all vaccinations prior to initiating REMICADE therapy. The interval between vaccination and initiation of REMICADE therapy should be in accordance with current vaccination guidelines.

Information for Patients

Patients developing signs and symptoms of infection should seek medical evaluation immediately.

Patients or their caregivers should be provided the REMICADE Medication Guide and provided an opportunity to read it and ask questions prior to each treatment infusion session. Because caution should be exercised in administering REMICADE to patients with clinically important active infections, it is important that the patient's overall health be assessed at each treatment visit and any questions resulting from the patient's or caregiver's reading of the Medication Guide be discussed.

Drug Interactions

Concurrent administration of etanercept (another TNF α -blocking agent) and anakinra (an interleukin-1 receptor antagonist) has been associated with an increased risk of serious infections, and increased risk of neutropenia and no additional benefit compared to these medicinal products alone. Other TNF α -blocking agents (including REMICADE) used in combination with anakinra may also result in similar toxicities (see WARNINGS, RISK OF INFECTIONS).

Specific drug interaction studies, including interactions with MTX, have not been conducted. The majority of patients in rheumatoid arthritis or Crohn's disease clinical studies received one or more concomitant medications. In rheumatoid arthritis, concomitant medications besides MTX were nonsteroidal anti-inflammatory agents, folic acid, corticosteroids and/or narcotics. Concomitant Crohn's disease medications were antibiotics, antivirals, corticosteroids, 6-MP/AZA and aminosaliclates. In psoriatic arthritis clinical trials, concomitant medications included MTX in approximately half of the patients as well as nonsteroidal anti-inflammatory agents, folic acid and corticosteroids.

Patients with Crohn's disease who received immunosuppressants tended to experience fewer infusion reactions compared to patients on no immunosuppressants (see ADVERSE REACTIONS, Immunogenicity and Infusion-related Reactions). Serum infliximab concentrations appeared to be unaffected by baseline use of medications for the treatment of Crohn's disease including corticosteroids, antibiotics (metronidazole or ciprofloxacin) and aminosalicylates.

Carcinogenesis, Mutagenesis and Impairment of Fertility

A repeat dose toxicity study was conducted with mice given cV1q anti-mouse TNF α to evaluate tumorigenicity. CV1q is an analogous antibody that inhibits the function of TNF α in mice. Animals were assigned to 1 of 3 dose groups: control, 10 mg/kg or 40 mg/kg cV1q given weekly for 6 months. The weekly doses of 10 mg/kg and 40 mg/kg are 2 and 8 times, respectively, the human dose of 5 mg/kg for Crohn's disease. Results indicated that cV1q did not cause tumorigenicity in mice. No clastogenic or mutagenic effects of infliximab were observed in the *in vivo* mouse micronucleus test or the *Salmonella-Escherichia coli* (Ames) assay, respectively. Chromosomal aberrations were not observed in an assay performed using human lymphocytes. The significance of these findings for human risk is unknown. It is not known whether infliximab can impair fertility in humans. No impairment of fertility was observed in a fertility and general reproduction toxicity study with the analogous mouse antibody used in the 6-month chronic toxicity study.

Pregnancy Category B

Since infliximab does not cross-react with TNF α in species other than humans and chimpanzees, animal reproduction studies have not been conducted with REMICADE. No evidence of maternal toxicity, embryotoxicity or teratogenicity was observed in a developmental toxicity study conducted in mice using an analogous antibody that selectively inhibits the functional activity of mouse TNF α . Doses of 10 to 15 mg/kg in pharmacodynamic animal models with the anti-TNF analogous antibody produced maximal pharmacologic effectiveness. Doses up to 40 mg/kg were shown to produce no adverse effects in animal reproduction studies. It is not known whether REMICADE can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. REMICADE should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

Nursing Mothers

It is not known whether REMICADE is excreted in human milk or absorbed systemically after ingestion. Because many drugs and immunoglobulins are excreted in human milk, and because of the potential for adverse reactions in nursing infants from REMICADE, women should not breast-feed their infants while taking REMICADE. A decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

Pediatric Use

REMICADE is indicated for reducing signs and symptoms and inducing and maintaining clinical remission in pediatric patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response to conventional therapy (see Boxed WARNINGS, WARNINGS, INDICATIONS AND USAGE, PRECAUTIONS-Vaccinations, DOSAGE AND ADMINISTRATION, CLINICAL STUDIES-Active Crohn's Disease in Pediatric Patients and ADVERSE REACTIONS – Adverse Reactions in Pediatric Crohn's Disease).

REMICADE has been studied only in combination with conventional immunosuppressive therapy in children with Crohn's disease. REMICADE has not been studied in children with Crohn's disease < 6 years of age. The longer term (greater than one year) safety and effectiveness of REMICADE in pediatric Crohn's disease patients have not been established in clinical trials.

Safety and effectiveness of REMICADE in pediatric patients with ulcerative colitis and plaque psoriasis have not been established.

The safety and efficacy of REMICADE in patients with juvenile rheumatoid arthritis (JRA) were evaluated in a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study for 14 weeks, followed by a double-blind, all-active treatment extension, for a maximum of 44 weeks. Patients with active JRA between the ages of 4 and 17 years who had been treated with MTX for at least 3 months were enrolled. Concurrent use of folic acid, oral corticosteroids (≤ 0.2 mg/kg/day of prednisone or equivalent), NSAIDs, and/or DMARDS was permitted.

Doses of 3 mg/kg REMICADE or placebo were administered intravenously at weeks 0, 2 and 6. Patients randomized to placebo crossed-over to receive 6 mg/kg REMICADE at weeks 14, 16, and 20, and then every 8 weeks through week 44. Patients who completed the study continued to receive open-label treatment with REMICADE for up to 2 years in a companion extension study.

The study failed to establish the efficacy of REMICADE in the treatment of JRA. Key observations in the study included a high placebo response rate and a higher rate of immunogenicity than what has been observed in adults. Additionally, a higher rate of clearance of infliximab was observed than had been observed in adults (see CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics).

A total of 60 patients with JRA were treated with doses of 3 mg/kg and 57 patients were treated with doses of 6 mg/kg. The proportion of patients with infusion reactions who received 3 mg/kg REMICADE was 35% (21/60) over 52 weeks compared with 18% (10/57) in patients who received 6 mg/kg over 38 weeks. The most common infusion reactions reported were vomiting, fever, headache, and hypotension. In the 3 mg/kg REMICADE group, 4 patients had a serious infusion reaction and 3 patients reported a possible anaphylactic reaction (2 of which were among the serious infusion reactions). In the 6 mg/kg REMICADE group, 2 patients had a serious infusion reaction, one of whom had a possible anaphylactic reaction. Two of the 6 patients who experienced serious infusion reactions received REMICADE by rapid infusion (duration of less

than 2 hours). Antibodies to infliximab developed in 38% (20/53) of patients who received 3 mg/kg REMICADE compared with 12% (6/49) of patients who received 6 mg/kg.

A total of 68% (41/60) of patients who received 3 mg/kg REMICADE in combination with MTX experienced an infection over 52 weeks compared with 65% (37/57) of patients who received 6 mg/kg REMICADE in combination with MTX over 38 weeks. The most commonly reported infections were upper respiratory tract infection and pharyngitis and the most commonly reported serious infection was pneumonia. Other notable infections included primary varicella infection in 1 patient and herpes zoster in 1 patient.

Geriatric Use

In rheumatoid arthritis and plaque psoriasis clinical trials, no overall differences were observed in effectiveness or safety in 181 patients with rheumatoid arthritis and 75 patients with plaque psoriasis, aged 65 or older who received REMICADE, compared to younger patients although the incidence of serious adverse events in patients aged 65 or older was higher in both REMICADE and control groups compared to younger patients. In Crohn's disease, ulcerative colitis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis studies, there were insufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether they respond differently from patients aged 18 to 65. Because there is a higher incidence of infections in the elderly population in general, caution should be used in treating the elderly (see ADVERSE REACTIONS, Infections).

ADVERSE REACTIONS

The data described herein reflect exposure to REMICADE in 4779 adult patients (1304 patients with rheumatoid arthritis, 1106 patients with Crohn's disease, 202 with ankylosing spondylitis, 293 with psoriatic arthritis, 484 with ulcerative colitis, 1373 with plaque psoriasis, and 17 patients with other conditions), including 2625 patients exposed beyond 30 weeks and 374 exposed beyond one year. (For information on adverse reactions in pediatric patients see ADVERSE REACTIONS – Adverse Reactions in Pediatric Crohn's Disease.) One of the most common reasons for discontinuation of treatment was infusion-related reactions (e.g. dyspnea, flushing, headache and rash). Adverse events have been reported in a higher proportion of rheumatoid arthritis patients receiving the 10 mg/kg dose than the 3 mg/kg dose, however, no differences were observed in the frequency of adverse events between the 5 mg/kg dose and 10 mg/kg dose in patients with Crohn's disease.

Infusion-related Reactions

Infusion reactions

An infusion reaction was defined in clinical trials as any adverse event occurring during an infusion or within 1 to 2 hours after an infusion. Approximately 20% of REMICADE-treated patients in all clinical studies experienced an infusion reaction compared to approximately 10% of placebo-treated patients. Among all REMICADE infusions, 3% were accompanied by nonspecific symptoms such as fever or chills, 1% were accompanied by cardiopulmonary

reactions (primarily chest pain, hypotension, hypertension or dyspnea), and <1% were accompanied by pruritus, urticaria, or the combined symptoms of pruritus/urticaria and cardiopulmonary reactions. Serious infusion reactions occurred in <1% of patients and included anaphylaxis, convulsions, erythematous rash and hypotension. Approximately 3% of patients discontinued REMICADE because of infusion reactions, and all patients recovered with treatment and/or discontinuation of the infusion. REMICADE infusions beyond the initial infusion were not associated with a higher incidence of reactions. The infusion reaction rates remained stable in psoriasis through 1 year in psoriasis Study I. In psoriasis Study II, the rates were variable over time and somewhat higher following the final infusion than after the initial infusion. Across the 3 psoriasis studies, the percent of total infusions resulting in infusion reactions (i.e. an adverse event occurring within 1 to 2 hours) was 7% in the 3 mg/kg group, 4% in the 5 mg/kg group, and 1% in the placebo group.

Patients who became positive for antibodies to infliximab were more likely (approximately 2- to 3-fold) to have an infusion reaction than were those who were negative. Use of concomitant immunosuppressant agents appeared to reduce the frequency of both antibodies to infliximab and infusion reactions (see ADVERSE REACTIONS, Immunogenicity and PRECAUTIONS, Drug Interactions).

In post-marketing experience, cases of anaphylactic-like reactions, including laryngeal/pharyngeal edema and severe bronchospasm, and seizure have been associated with REMICADE administration.

Delayed Reactions/Reactions following readministration

Plaque Psoriasis

In psoriasis studies, approximately 1% of REMICADE-treated patients experienced a possible delayed hypersensitivity reaction, generally reported as serum sickness or a combination of arthralgia and/or myalgia with fever and/or rash. These reactions generally occurred within two weeks after repeat infusion.

Crohn's disease

In a study where 37 of 41 patients with Crohn's disease were retreated with infliximab following a 2 to 4 year period without infliximab treatment, 10 patients experienced adverse events manifesting 3 to 12 days following infusion of which 6 were considered serious. Signs and symptoms included myalgia and/or arthralgia with fever and/or rash, with some patients also experiencing pruritus, facial, hand or lip edema, dysphagia, urticaria, sore throat, and headache. Patients experiencing these adverse events had not experienced infusion-related adverse events associated with their initial infliximab therapy. These adverse events occurred in 39% (9/23) of patients who had received liquid formulation which is no longer in use and 7% (1/14) of patients who received lyophilized formulation. The clinical data are not adequate to determine if occurrence of these reactions is due to differences in formulation. Patients' signs and symptoms improved substantially or resolved with treatment in all cases. There are insufficient data on the incidence of these events after drug-free intervals of 1 to 2 years. These events have been observed only infrequently in clinical studies and post-marketing surveillance with retreatment intervals up to 1 year.

Infections

In REMICADE clinical studies, treated infections were reported in 36% of REMICADE-treated patients (average of 51 weeks of follow-up) and in 25% of placebo-treated patients (average of 37 weeks of follow-up). The infections most frequently reported were respiratory tract infections (including sinusitis, pharyngitis, and bronchitis) and urinary tract infections. Among REMICADE-treated patients, serious infections included pneumonia, cellulitis, abscess, skin ulceration, sepsis, and bacterial infection. In clinical trials, 7 opportunistic infections were reported; 2 cases each of coccidioidomycosis (1 case was fatal) and histoplasmosis (1 case was fatal), and 1 case each of pneumocystosis, nocardiosis and cytomegalovirus. Tuberculosis was reported in 14 patients, 4 of whom died due to miliary tuberculosis. Other cases of tuberculosis, including disseminated tuberculosis, also have been reported post-marketing. Most of these cases of tuberculosis occurred within the first 2 months after initiation of therapy with REMICADE and may reflect recrudescence of latent disease (see WARNINGS, RISK OF SERIOUS INFECTIONS). In the 1 year placebo-controlled studies RA I and RA II, 5.3% of patients receiving REMICADE every 8 weeks with MTX developed serious infections as compared to 3.4% of placebo patients receiving MTX. Of 924 patients receiving REMICADE, 1.7% developed pneumonia and 0.4% developed TB, when compared to 0.3% and 0.0% in the placebo arm respectively. In a shorter (22-week) placebo-controlled study of 1082 RA patients randomized to receive placebo, 3 mg/kg or 10 mg/kg REMICADE infusions at 0, 2, and 6 weeks, followed by every 8 weeks with MTX, serious infections were more frequent in the 10 mg/kg REMICADE group (5.3%) than the 3 mg/kg or placebo groups (1.7% in both). During the 54 weeks Crohn's II Study, 15% of patients with fistulizing Crohn's disease developed a new fistula-related abscess.

In REMICADE clinical studies in patients with ulcerative colitis, infections treated with antimicrobials were reported in 27% of REMICADE-treated patients (average of 41 weeks of follow-up) and in 18% of placebo-treated patients (average 32 weeks of follow-up). The types of infections, including serious infections, reported in patients with ulcerative colitis were similar to those reported in other clinical studies.

In post-marketing experience in the various indications, infections have been observed with various pathogens including viral, bacterial, fungal, and protozoal organisms. Infections have been noted in all organ systems and have been reported in patients receiving REMICADE alone or in combination with immunosuppressive agents.

The onset of serious infections may be preceded by constitutional symptoms such as fever, chills, weight loss, and fatigue. The majority of serious infections, however, may also be preceded by signs or symptoms localized to the site of the infection.

Autoantibodies/Lupus-like Syndrome

Approximately half of REMICADE-treated patients in clinical trials who were antinuclear antibody (ANA) negative at baseline developed a positive ANA during the trial compared with

approximately one-fifth of placebo-treated patients. Anti-dsDNA antibodies were newly detected in approximately one-fifth of REMICADE-treated patients compared with 0% of placebo-treated patients. Reports of lupus and lupus-like syndromes, however, remain uncommon.

Malignancies

In controlled trials, more REMICADE-treated patients developed malignancies than placebo-treated patients (see WARNINGS, Malignancies).

In a randomized controlled clinical trial exploring the use of REMICADE in patients with moderate to severe COPD who were either current smokers or ex-smokers, 157 patients were treated with REMICADE at doses similar to those used in rheumatoid arthritis and Crohn's disease. Nine of these REMICADE-treated patients developed a malignancy, including 1 lymphoma, for a rate of 7.67 cases per 100 patient-years of follow-up (median duration of follow-up 0.8 years; 95% CI 3.51 - 14.56). There was one reported malignancy among 77 control patients for a rate of 1.63 cases per 100 patient-years of follow-up (median duration of follow-up 0.8 years; 95% CI 0.04 - 9.10). The majority of the malignancies developed in the lung or head and neck.

Malignancies, including non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease, have also been reported in patients receiving REMICADE during post-approval use.

Patients with Heart Failure

In a randomized study evaluating REMICADE in moderate to severe heart failure (NYHA Class III/IV; left ventricular ejection fraction $\leq 35\%$), 150 patients were randomized to receive treatment with 3 infusions of REMICADE 10 mg/kg, 5 mg/kg, or placebo, at 0, 2, and 6 weeks. Higher incidences of mortality and hospitalization due to worsening heart failure were observed in patients receiving the 10 mg/kg REMICADE dose. At 1 year, 8 patients in the 10 mg/kg REMICADE group had died compared with 4 deaths each in the 5 mg/kg REMICADE and the placebo groups. There were trends towards increased dyspnea, hypotension, angina, and dizziness in both the 10 mg/kg and 5 mg/kg REMICADE treatment groups, versus placebo. REMICADE has not been studied in patients with mild heart failure (NYHA Class I/II) (see CONTRAINDICATIONS and WARNINGS, Patients with Heart Failure).

Immunogenicity

Treatment with REMICADE can be associated with the development of antibodies to infliximab. The incidence of antibodies to infliximab in patients given a 3-dose induction regimen followed by maintenance dosing was approximately 10% as assessed through 1 to 2 years of REMICADE treatment. A higher incidence of antibodies to infliximab was observed in Crohn's disease patients receiving REMICADE after drug free intervals >16 weeks. In a study of psoriatic arthritis, where 191 patients received 5 mg/kg with or without MTX, antibodies to infliximab occurred in 15% of patients. The majority of antibody-positive patients had low titers. Patients who were antibody-positive were more likely to have higher rates of clearance, reduced efficacy

and to experience an infusion reaction (see ADVERSE REACTIONS: Infusion-related Reactions) than were patients who were antibody negative. Antibody development was lower among rheumatoid arthritis and Crohn's disease patients receiving immunosuppressant therapies such as 6-MP/AZA or MTX.

In the psoriasis Study II, which included both the 5 mg/kg and 3 mg/kg doses, antibodies were observed in 36% of patients treated with 5 mg/kg every 8 weeks for 1 year, and in 51% of patients treated with 3 mg/kg every 8 weeks for 1 year. In the psoriasis Study III, which also included both the 5 mg/kg and 3 mg/kg doses, antibodies were observed in 20% of patients treated with 5 mg/kg induction (weeks 0, 2 and 6), and in 27% of patients treated with 3 mg/kg induction. Despite the increase in antibody formation, the infusion reaction rates in Studies I and II in patients treated with 5 mg/kg induction followed by every 8 week maintenance for one year and in Study III in patients treated with 5 mg/kg induction (14.1%-23.0%) and serious infusion reaction rates (<1%) were similar to those observed in other study populations. The clinical significance of apparent increased immunogenicity on efficacy and infusion reactions in psoriasis patients as compared to patients with other diseases treated with REMICADE over the long term is not known.

The data reflect the percentage of patients whose test results were positive for antibodies to infliximab in an ELISA assay, and are highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody positivity in an assay may be influenced by several factors including sample handling, timing of sample collection, concomitant medication, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to infliximab with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

Hepatotoxicity

Severe liver injury, including acute liver failure and autoimmune hepatitis, has been reported rarely in patients receiving REMICADE (see WARNINGS, Hepatotoxicity). Reactivation of hepatitis B virus has occurred in patients receiving TNF-blocking agents, including REMICADE, who are chronic carriers of this virus (see WARNINGS, Hepatitis B Virus Reactivation).

In clinical trials in rheumatoid arthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis, ankylosing spondylitis, plaque psoriasis, and psoriatic arthritis, elevations of aminotransferases were observed (ALT more common than AST) in a greater proportion of patients receiving REMICADE than in controls (Table 11), both when REMICADE was given as monotherapy and when it was used in combination with other immunosuppressive agents. In general, patients who developed ALT and AST elevations were asymptomatic, and the abnormalities decreased or resolved with either continuation or discontinuation of REMICADE, or modification of concomitant medications.

Table 11
Proportion of patients with elevated ALT in Clinical Trials

	<u>Proportion of patients with elevated ALT</u>					
	<u>>1 to <3 x ULN</u>		<u>≥3 x ULN</u>		<u>≥5 x ULN</u>	
	Placebo	REMICADE	Placebo	REMICADE	Placebo	REMICADE
Rheumatoid arthritis ¹	24%	34%	3%	4%	<1%	<1%
Crohn's disease ²	34%	39%	4%	5%	0%	2%
Ulcerative colitis ³	12%	17%	1%	2%	<1%	<1%
Ankylosing spondylitis ⁴	15%	51%	0%	10%	0%	4%
Psoriatic arthritis ⁵	16%	50%	0%	7%	0%	2%
Plaque psoriasis ⁶	24%	49%	<1%	8%	0%	3%

¹Placebo patients received methotrexate while REMICADE patients received both REMICADE and methotrexate. Median follow-up was 58 weeks.

²Placebo patients in the 2 Phase III trials in Crohn's disease received an initial dose of 5 mg/kg REMICADE at study start and were on placebo in the maintenance phase. Patients who were randomized to the placebo maintenance group and then later crossed over to REMICADE are included in the REMICADE group in ALT analysis. Median follow-up was 54 weeks.

³Median follow-up was 30 weeks. Specifically, the median duration of follow-up was 30 weeks for placebo and 31 weeks for REMICADE.

⁴Median follow-up was 24 weeks for placebo group and 102 weeks for REMICADE group.

⁵Median follow-up was 39 weeks for REMICADE group and 18 weeks for placebo group.

⁶ALT values are obtained in 2 Phase 3 psoriasis studies with median follow-up of 50 weeks for REMICADE and 16 weeks for placebo.

Adverse Reactions in Pediatric Crohn's Disease

There were some differences in the adverse reactions observed in the pediatric patients receiving REMICADE compared to those observed in adults with Crohn's disease. These differences are discussed in the following paragraphs.

The following adverse events were reported more commonly in 103 randomized pediatric Crohn's disease patients administered 5 mg/kg REMICADE through 54 weeks than in 385 adult Crohn's disease patients receiving a similar treatment regimen: anemia (11%), blood in stool (10%), leukopenia (9%), flushing (9%), viral infection (8%), neutropenia (7%), bone fracture (7%), bacterial infection (6%), and respiratory tract allergic reaction (6%).

Infections were reported in 56% of randomized pediatric patients in Study Peds Crohn's and in 50% of adult patients in Study Crohn's I. In Study Peds Crohn's, infections were reported more frequently for patients who received every 8 week as opposed to every 12 week infusions (74% and 38%, respectively), while serious infections were reported for 3 patients in the every 8 week and 4 patients in the every 12 week maintenance treatment group. The most commonly reported infections were upper respiratory tract infection and pharyngitis, and the most commonly

reported serious infection was abscess. Pneumonia was reported for 3 patients, (2 in the every 8 week and 1 in the every 12 week maintenance treatment groups). Herpes zoster was reported for 2 patients in the every 8 week maintenance treatment group.

In Study Peds Crohn's, 18% of randomized patients experienced one or more infusion reactions, with no notable difference between treatment groups. Of the 112 patients in Study Peds Crohn's, there were no serious infusion reactions, and 2 patients had non-serious anaphylactoid reactions.

Antibodies to REMICADE developed in 3% of pediatric patients in Study Peds Crohn's.

Elevations of ALT up to 3 times the upper limit of normal (ULN) were seen in 18% of pediatric patients in Crohn's disease clinical trials; 4% had ALT elevations $\geq 3 \times$ ULN, and 1% had elevations $\geq 5 \times$ ULN. (Median follow-up was 53 weeks.)

Adverse Reactions in Psoriasis Studies

During the placebo-controlled portion across the three clinical trials up to week 16, the proportion of patients who experienced at least 1 SAE (defined as resulting in death, life threatening, requires hospitalization, or persistent or significant disability/incapacity) was 1.7% in the 3 mg/kg REMICADE group, 3.2% in the placebo group, and 3.9% in the 5 mg/kg REMICADE group.

Among patients in the 2 Phase 3 studies, 12.4% of patients receiving REMICADE 5 mg/kg every 8 weeks through one year of maintenance treatment experienced at least 1 SAE in Study I. In Study II, 4.1% and 4.7% of patients receiving REMICADE 3 mg/kg and 5 mg/kg every 8 weeks, respectively, through one year of maintenance treatment experienced at least 1 SAE.

One death due to bacterial sepsis occurred 25 days after the second infusion of 5 mg/kg REMICADE. Serious infections included sepsis, and abscesses. In Study I, 2.7% of patients receiving REMICADE 5 mg/kg every 8 weeks through 1 year of maintenance treatment experienced at least 1 serious infection. In Study II, 1.0% and 1.3% of patients receiving REMICADE 3 mg/kg and 5 mg/kg, respectively, through 1 year of treatment experienced at least 1 serious infection. The most common serious infection (requiring hospitalization) were abscesses (skin, throat, and peri-rectal) reported by 5 (0.7%) patients in the 5 mg/kg REMICADE group. Two active cases of tuberculosis were reported: 6 weeks and 34 weeks after starting REMICADE.

In placebo-controlled portion of the psoriasis studies, 7 of 1123 patients who received REMICADE at any dose were diagnosed with at least one NMSC compared to 0 of 334 patients who received placebo.

In the psoriasis studies, 1% (15/1373) of patients experienced serum sickness or a combination of arthralgia and/or myalgia with fever, and/or rash, usually early in the treatment course. Of these patients, 6 required hospitalization due to fever, severe myalgia, arthralgia, swollen joints, and immobility.

Other Adverse Reactions

Safety data are available from 4779 REMICADE-treated adult patients, including 1304 with rheumatoid arthritis, 1106 with Crohn's disease, 484 with ulcerative colitis, 202 with ankylosing spondylitis, 293 with psoriatic arthritis, 1373 with plaque psoriasis and 17 with other conditions. (For information on other adverse reactions in pediatric patients, see ADVERSE REACTIONS – Adverse Reactions in Pediatric Crohn's Disease). Adverse events reported in $\geq 5\%$ of all patients with rheumatoid arthritis receiving 4 or more infusions are in Table 12. The types and frequencies of adverse reactions observed were similar in REMICADE-treated rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, plaque psoriasis and Crohn's disease patients except for abdominal pain, which occurred in 26% of REMICADE-treated patients with Crohn's disease. In the Crohn's disease studies, there were insufficient numbers and duration of follow-up for patients who never received REMICADE to provide meaningful comparisons.

Table 12
ADVERSE EVENTS OCCURRING IN 5% OR MORE OF PATIENTS
RECEIVING 4 OR MORE INFUSIONS FOR RHEUMATOID ARTHRITIS

	Placebo (n=350)	REMICADE (n=1129)
Average weeks of follow-up	59	66
Gastrointestinal		
Nausea	20%	21%
Abdominal Pain	8%	12%
Diarrhea	12%	12%
Dyspepsia	7%	10%
Respiratory		
Upper respiratory tract infection	25%	32%
Sinusitis	8%	14%
Pharyngitis	8%	12%
Coughing	8%	12%
Bronchitis	9%	10%
Rhinitis	5%	8%
Skin and appendages disorders		
Rash	5%	10%
Pruritus	2%	7%
Body as a whole-general disorders		
Fatigue	7%	9%
Pain	7%	8%
Resistance mechanism disorders		
Fever	4%	7%
Moniliasis	3%	5%
Central and peripheral nervous system disorders		
Headache	14%	18%
Musculoskeletal system disorders		
Back pain	5%	8%
Arthralgia	7%	8%
Urinary system disorders		
Urinary tract infection	6%	8%
Cardiovascular disorders, general		
Hypertension	5%	7%

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in clinical trials of another drug and may not predict the rates observed in broader patient populations in clinical practice.

The most common serious adverse events observed in clinical trials were infections (see ADVERSE REACTIONS, Infections). Other serious, medically relevant adverse events $\geq 0.2\%$ or clinically significant adverse events by body system were as follows:

Body as a whole: allergic reaction, diaphragmatic hernia, edema, surgical/procedural sequela
Blood: pancytopenia
Cardiovascular: circulatory failure, hypotension, syncope
Gastrointestinal: constipation, gastrointestinal hemorrhage, ileus, intestinal obstruction, intestinal perforation, intestinal stenosis, pancreatitis, peritonitis, proctalgia
Central & Peripheral Nervous: meningitis, neuritis, peripheral neuropathy, dizziness
Heart Rate and Rhythm: arrhythmia, bradycardia, cardiac arrest, tachycardia
Liver and Biliary: biliary pain, cholecystitis, cholelithiasis, hepatitis
Metabolic and Nutritional: dehydration
Musculoskeletal: intervertebral disk herniation, tendon disorder
Myo-, Endo-, Pericardial and Coronary Valve: myocardial infarction
Platelet, Bleeding and Clotting: thrombocytopenia
Neoplasms: basal cell, breast, lymphoma
Psychiatric: confusion, suicide attempt
Red Blood Cell: anemia, hemolytic anemia
Reproductive: menstrual irregularity
Resistance Mechanism: cellulitis, sepsis, serum sickness
Respiratory: adult respiratory distress syndrome, lower respiratory tract infection (including pneumonia), pleural effusion, pleurisy, pulmonary edema, respiratory insufficiency
Skin and Appendages: increased sweating, ulceration
Urinary: renal calculus, renal failure
Vascular (Extracardiac): brain infarction, pulmonary embolism, thrombophlebitis
White Cell and Reticuloendothelial: leukopenia, lymphadenopathy

Post-marketing Adverse Events

The following adverse events, some with fatal outcome, have been reported during post-approval use of REMICADE: neutropenia (see WARNINGS, Hematologic Events), interstitial lung disease (including pulmonary fibrosis/interstitial pneumonitis and very rare rapidly progressive disease), idiopathic thrombocytopenic purpura, thrombotic thrombocytopenic purpura, pericardial effusion, systemic and cutaneous vasculitis, erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrome, toxic epidermal necrolysis, peripheral demyelinating disorders (such as Guillain-Barré syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, and multifocal motor neuropathy), psoriasis (including new onset and pustular, primarily palmar/plantar), transverse myelitis, and neuropathies (additional neurologic events have also been observed, see WARNINGS, Neurologic Events) and acute liver failure, jaundice, hepatitis, and cholestasis (see WARNINGS, Hepatotoxicity). Because these events are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to REMICADE exposure.

The following serious adverse events have been reported in the post-marketing experience in children: infections (some fatal) including opportunistic infections and tuberculosis, infusion reactions, and hypersensitivity reactions.

Serious adverse events in the post-marketing experience with REMICADE in the pediatric population have also included malignancies, including hepatosplenic T-cell lymphomas (see Boxed WARNINGS and WARNINGS), transient hepatic enzyme abnormalities, lupus-like syndromes, and the development of autoantibodies.

OVERDOSAGE

Single doses up to 20 mg/kg have been administered without any direct toxic effect. In case of overdosage, it is recommended that the patient be monitored for any signs or symptoms of adverse reactions or effects and appropriate symptomatic treatment instituted immediately.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Rheumatoid Arthritis

The recommended dose of REMICADE is 3 mg/kg given as an intravenous infusion followed with additional similar doses at 2 and 6 weeks after the first infusion then every 8 weeks thereafter. REMICADE should be given in combination with methotrexate. For patients who have an incomplete response, consideration may be given to adjusting the dose up to 10 mg/kg or treating as often as every 4 weeks bearing in mind that risk of serious infections is increased at higher doses (see ADVERSE REACTIONS, Infections).

Crohn's Disease or Fistulizing Crohn's Disease

The recommended dose of REMICADE is 5 mg/kg given as an intravenous induction regimen at 0, 2 and 6 weeks followed by a maintenance regimen of 5 mg/kg every 8 weeks thereafter for the treatment of adults with moderately to severely active Crohn's disease or fistulizing Crohn's disease. For adult patients who respond and then lose their response, consideration may be given to treatment with 10 mg/kg. Patients who do not respond by week 14 are unlikely to respond with continued dosing and consideration should be given to discontinue REMICADE in these patients.

The recommended dose of REMICADE for children with moderately to severely active Crohn's disease is 5 mg/kg given as an intravenous induction regimen at 0, 2 and 6 weeks followed by a maintenance regimen of 5 mg/kg every 8 weeks.

Ankylosing Spondylitis

The recommended dose of REMICADE is 5 mg/kg given as an intravenous infusion followed with additional similar doses at 2 and 6 weeks after the first infusion, then every 6 weeks thereafter.

Psoriatic Arthritis

The recommended dose of REMICADE is 5 mg/kg given as an intravenous infusion followed with additional similar doses at 2 and 6 weeks after the first infusion then every 8 weeks thereafter. REMICADE can be used with or without methotrexate.

Plaque Psoriasis

The recommended dose of REMICADE is 5 mg/kg given as an intravenous infusion, followed by additional doses at 2 and 6 weeks after the first infusion, then every 8 weeks thereafter.

Ulcerative Colitis

The recommended dose of REMICADE is 5 mg/kg given as an induction regimen at 0, 2 and 6 weeks followed by a maintenance regimen of 5 mg/kg every 8 weeks thereafter for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis.

Administration Instructions Regarding Infusion Reactions

Adverse effects during administration of REMICADE have included flu-like symptoms, headache, dyspnea, hypotension, transient fever, chills, gastrointestinal symptoms, and skin rashes. Anaphylaxis might occur at any time during REMICADE infusion. Approximately 20% of REMICADE-treated patients in all clinical trials experienced an infusion reaction compared with 10% of placebo-treated patients (see ADVERSE REACTIONS, Infusion-related Reactions). Prior to infusion with REMICADE, premedication may be administered at the physician's discretion. Premedication could include antihistamines (anti-H1 +/- anti-H2), acetaminophen and/or corticosteroids.

During infusion, mild to moderate infusion reactions may improve following slowing or suspension of the infusion, and upon resolution of the reaction, reinitiation at a lower infusion rate and/or therapeutic administration of antihistamines, acetaminophen, and/or corticosteroids. For patients that do not tolerate the infusion following these interventions, REMICADE should be discontinued.

During or following infusion, patients that have severe infusion-related hypersensitivity reactions should be discontinued from further REMICADE treatment. The management of severe infusion reactions should be dictated by the signs and symptoms of the reaction. Appropriate personnel and medication should be available to treat anaphylaxis if it occurs.

Preparation and Administration Instructions**Use aseptic technique.**

REMICADE vials do not contain antibacterial preservatives. Therefore, the vials after reconstitution should be used immediately, not re-entered or stored. The diluent to be used for reconstitution is 10 mL of Sterile Water for Injection, USP. The total dose of the reconstituted product must be further diluted to 250 mL with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP. The infusion concentration should range between 0.4 mg/mL and 4 mg/mL. The REMICADE infusion should begin within 3 hours of preparation.

1. Calculate the dose and the number of REMICADE vials needed. Each REMICADE vial contains 100 mg of infliximab. Calculate the total volume of reconstituted REMICADE solution required.
2. Reconstitute each REMICADE vial with 10 mL of Sterile Water for Injection, USP, using a syringe equipped with a 21-gauge or smaller needle. Remove the flip-top from the vial and wipe the top with an alcohol swab. Insert the syringe needle into the vial through the center of the rubber stopper and direct the stream of Sterile Water for Injection, USP, to the glass wall of the vial. Gently swirl the solution by rotating the vial to dissolve the lyophilized powder. Avoid prolonged or vigorous agitation. DO NOT SHAKE. Foaming of the solution on reconstitution is not unusual. Allow the reconstituted solution to stand for 5 minutes. The solution should be colorless to light yellow and opalescent, and the solution may develop a few translucent particles as infliximab is a protein. Do not use if opaque particles, discoloration, or other foreign particles are present.
3. Dilute the total volume of the reconstituted REMICADE solution dose to 250 mL with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, by withdrawing a volume of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, equal to the volume of reconstituted REMICADE from the 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, 250 mL bottle or bag. Slowly add the total volume of reconstituted REMICADE solution to the 250 mL infusion bottle or bag. Gently mix.
4. The infusion solution must be administered over a period of not less than 2 hours and must use an infusion set with an in-line, sterile, non-pyrogenic, low-protein-binding filter (pore size of 1.2 μm or less). Any unused portion of the infusion solution should not be stored for reuse.
5. No physical biochemical compatibility studies have been conducted to evaluate the co-administration of REMICADE with other agents. REMICADE should not be infused concomitantly in the same intravenous line with other agents.
6. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. If visibly opaque particles, discoloration or other foreign particulates are observed, the solution should not be used.

Storage

Store the lyophilized product under refrigeration at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Do not use beyond the expiration date. This product contains no preservative.

HOW SUPPLIED

REMICADE lyophilized concentrate for IV injection is supplied in individually-boxed single-use vials in the following strength:

NDC 57894-030-01 100 mg infliximab in a 20 mL vial

REFERENCES

1. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-S247.
2. See latest Center for Disease Control guidelines and recommendations for tuberculosis testing in immunocompromised patients.
3. Knight DM, Trinh H, Le J, et al. Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody. *Molec Immunol* 1993;30:1443-1453.
4. Scallon BJ, Moore MA, Trinh H, et al. Chimeric anti-TNF α monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF α and activates immune effector functions. *Cytokine* 1995;7:251-259.
5. ten Hove T, van Montfrans C, Peppelenbosch MP, et al. Infliximab treatment induces apoptosis of lamina propria T lymphocytes in Crohn's disease. *Gut* 2002;50:206-211.
6. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41(9):1552-1563.
7. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) vs. placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344(8930):1105-1110.
8. Van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective follow-up of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35(1):26-34.

9. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJH, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor α for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997;337(15):1029-1035.
10. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002; 359:1541-1549.
11. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-1405.
12. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361-368.
13. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med.* 1987;317(26):1625-1629.
14. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumor necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003;3:148-155.
15. Belhadj K, Reyes F, Farcet JP, et al. Hepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphoma is a rare clinicopathologic entity with poor outcome: report on a series of 21 patients. *Blood* 2003;102(13):4261-4269.

©Centocor, Inc. 2009
Malvern, PA 19355, USA
1-800-457-6399

License #1242
April 2009

Rx Only

MEDICATION GUIDE
REMICADE® (Rem-eh-kaid)
(infliximab)

Read the Medication Guide that comes with REMICADE before you receive the first treatment, and before each time you get a treatment of REMICADE. This Medication Guide does not take the place of talking with your doctor about your medical condition or treatment.

What is the most important information I should know about REMICADE?

REMICADE is a medicine that affects your immune system. REMICADE can lower the ability of your immune system to fight infections. Serious infections have happened in patients receiving REMICADE. These infections include tuberculosis (TB) and infections caused by viruses, fungi or bacteria that have spread throughout the body. Some patients have died from these infections.

- Your doctor should test you for TB before starting REMICADE.
- Your doctor should monitor you closely for signs and symptoms of TB during treatment with REMICADE.

Before starting REMICADE, tell your doctor if you:

- think you have an infection. You should not start taking REMICADE if you have any kind of infection.
- are being treated for an infection
- have signs of an infection, such as a fever, cough, flu-like symptoms
- have any open cuts or sores on your body
- get a lot of infections or have infections that keep coming back
- have diabetes or an immune system problem. People with these conditions have a higher chance for infections.
- Have TB, or have been in close contact with someone with TB
- live or have lived in certain parts of the country (such as the Ohio and Mississippi River valleys) where there is an increased risk for getting certain kinds of fungal infections (histoplasmosis, coccidioidomycosis, or blastomycosis). These infections may develop or become more severe if you take REMICADE. If you do not know if you have lived in an area where histoplasmosis, coccidioidomycosis, or blastomycosis is common, ask your doctor.
- have or have had hepatitis B
- use the medicine Kineret (anakinra)

After starting REMICADE, if you have an infection, any sign of an infection including a fever, cough, flu-like symptoms, or have open cuts or sores on your body, call your doctor right away. REMICADE can make you more likely to get infections or make any infection that you have worse.

Cancer

- Some patients with Crohn's disease or ulcerative colitis who have received REMICADE have developed a rare type of cancer called Hepatosplenic T-cell Lymphoma. Most of these patients were teenage or young adult males. This type of cancer results in death. All of these patients had also received drugs known as azathioprine or 6-mercaptopurine together with REMICADE.
- Tell your doctor if you have ever had any type of cancer. Discuss with your doctor any need to adjust medications you may be taking.

See also, “**What are the possible side effects of REMICADE?**” below.

What is REMICADE?

REMICADE is a prescription medicine that is approved for patients with:

- Rheumatoid Arthritis - adults with moderately to severely active rheumatoid arthritis, along with the medicine methotrexate
- Crohn's Disease - children over the age of 6 and adults with Crohn's disease who have not responded well enough to other medicines
- Ankylosing Spondylitis
- Psoriatic Arthritis
- Plaque Psoriasis - adult patients with plaque psoriasis that is chronic (doesn't go away) severe, extensive, and/or disabling.
- Ulcerative Colitis - adults with moderately to severely active ulcerative colitis who have not responded well enough to other medicines.

REMICADE blocks the action of a protein in your body called tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha). TNF-alpha is made by your body's immune system. People with certain diseases have too much TNF-alpha that can cause the immune system to attack normal healthy parts of the body. REMICADE can block the damage caused by too much TNF-alpha.

Who should not receive REMICADE?

You should not receive REMICADE if you have:

- heart failure, unless your doctor has examined you and decided that you are able to take REMICADE. Talk to your doctor about your heart failure.
- had an allergic reaction to REMICADE, or any of the other ingredients in REMICADE. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in REMICADE.

What should I tell my doctor before starting treatment with REMICADE?

Your doctor will assess your health before each treatment.

Tell your doctor about all of your medical conditions, including if you:

- have an infection (see “What is the most important information I should know about REMICADE)
- have other liver problems including liver failure.
- have heart failure or other heart conditions. If you have heart failure, it may get worse while you take REMICADE.
- have or have had any type of cancer.
- have had phototherapy (treatment with ultraviolet light or sunlight along with a medicine to make your skin sensitive to light) for psoriasis. You may have a higher chance of getting skin cancer while receiving REMICADE.
- have COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease), a specific type of lung disease. Patients with COPD may have an increased risk of getting cancer while taking REMICADE.
- have or have had a condition that affects your nervous system such as
 - multiple sclerosis, or Guillain-Barré syndrome, or
 - if you experience any numbness or tingling, or
 - if you have had a seizure.
- have recently received or are scheduled to receive a vaccine. **Adults and children should not receive a live vaccine while taking REMICADE.** Children with Crohn's disease should have all of their vaccines brought up to date before starting treatment with REMICADE.
- are pregnant or planning to become pregnant. It is not known if REMICADE harms your unborn baby. REMICADE should be given to a pregnant woman only if clearly needed. Talk to your doctor about stopping REMICADE if you are pregnant or planning to become pregnant.
- are breast-feeding or planning to breast-feed. It is not known whether REMICADE passes into your breast milk. Talk to your doctor about the best way to feed your baby while taking REMICADE. You should not breast-feed while taking REMICADE.

How should I receive REMICADE?

- You will be given REMICADE through a needle placed in a vein (IV or intravenous infusion) in your arm.
- Your doctor may decide to give you medicine before starting the REMICADE infusion to prevent or lessen side effects.
- Only a healthcare professional should prepare the medicine and administer it to you.
- REMICADE will be given to you over a period of about 2 hours.
- If you have side effects from REMICADE, the infusion may need to be adjusted or stopped. In addition, your healthcare professional may decide to treat your symptoms.
- A healthcare professional will monitor you during the REMICADE infusion and for a period of time afterward for side effects. Your doctor may do certain tests while you are taking REMICADE to monitor you for side effects and to see how well you respond to the treatment.

- Your doctor will determine the right dose of REMICADE for you and how often you should receive it. Make sure to discuss with your doctor when you will receive infusions and to come in for all your infusions and follow-up appointments.

What should I avoid while receiving REMICADE?

Do not take REMICADE and the medication KINERET (Anakinra) together.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and non-prescription medicines, vitamins, and herbal supplements.

Know the medicines you take. Keep a list of your medicines and show them to your doctor and pharmacist when you get a new medicine.

What are the possible side effects of REMICADE?

Serious and sometimes fatal side effects have been reported in patients taking REMICADE (see also “**What is the most important information I should know about REMICADE?**”). These include:

Serious Infections

- Some patients have had serious infections while receiving REMICADE. These serious infections include TB and infections caused by viruses, fungi, or bacteria that have spread throughout the body. Some patients die from these infections. If you get an infection while receiving treatment with REMICADE your doctor will treat your infection and may need to stop your REMICADE treatment.
- Tell your doctor right away if you have any of the following signs of an infection while taking or after taking REMICADE:
 - a fever
 - feel very tired
 - have a cough
 - have flu-like symptoms
 - warm, red, or painful skin
- Your doctor will examine you for TB and perform a test to see if you have TB. If your doctor feels that you are at risk for TB, you may be treated with medicine for TB before you begin treatment with REMICADE and during treatment with REMICADE.
- Even if your TB test is negative your doctor should carefully monitor you for TB infections while you are taking REMICADE. Patients who had a **negative** TB skin test before receiving REMICADE have developed active TB.
- If you are a chronic carrier of the hepatitis B virus, the virus can become active while you are being treated with REMICADE. In some cases patients have died as a result of hepatitis B virus being reactivated. Your doctor may do a blood test before you start treatment with REMICADE and occasionally while you are being treated. Tell your doctor if you have any of the following symptoms:
 - feel unwell

- poor appetite
- tiredness (fatigue)
- fever, skin rash and/or joint pain

Cancer

- In clinical studies, more cancers were seen in patients who took REMICADE and other medicines that block TNF than patients who did not receive these treatments.
- Some patients with Crohn's disease or ulcerative colitis who have received REMICADE have developed a rare type of cancer called Hepatosplenic T-cell Lymphoma. Most of these patients were teenage or young adult males. This type of cancer results in death. All of these patients had also received drugs known as azathioprine or 6-mercaptopurine together with REMICADE.
- People who have been treated for rheumatoid arthritis, Crohn's disease, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and plaque psoriasis for a long time may be more likely to develop lymphoma. This is especially true for people with very active disease.
- Patients with COPD (a specific type of lung disease) may have an increased risk for getting cancer while being treated with REMICADE.
- If you take REMICADE, your chances of getting lymphoma or other cancers may increase.

Heart Failure

If you have a heart problem called congestive heart failure, your doctor should check you closely while you are taking REMICADE. Your congestive heart failure may get worse while you are taking REMICADE. Be sure to tell your doctor of any new or worse symptoms including:

- Shortness of breath
- Swelling of ankles or feet
- Sudden weight gain

Treatment with REMICADE may need to be stopped if you get new or worse congestive heart failure.

Liver Injury

In rare cases, some patients taking REMICADE have developed serious liver problems. Tell your doctor if you have

- Jaundice (skin and eyes turning yellow)
- Dark brown-colored urine
- Pain on the right side of your stomach area (right-sided abdominal pain)
- Fever
- Extreme tiredness (severe fatigue)

Blood Problems

In some patients taking REMICADE, the body may not make enough of the blood cells that help fight infections or help stop bleeding. Tell your doctor if you

- Have a fever that does not go away
- Bruise or bleed very easily

- Look very pale

Nervous System Disorders

In rare cases, patients taking REMICADE have developed problems with their nervous system. Tell your doctor if you have

- Changes in your vision
- Weakness in your arms and/or legs
- Numbness or tingling in any part of your body
- Seizures

Allergic Reactions

Some patients have had allergic reactions to REMICADE. Some of these reactions were severe. These reactions can happen while you are getting your REMICADE treatment or shortly afterwards. Your doctor may need to stop or pause your treatment with REMICADE and may give you medicines to treat the allergic reaction. Signs of an allergic reaction can include:

- Hives (red, raised, itchy patches of skin)
- Difficulty breathing
- Chest pain
- High or low blood pressure
- Fever
- Chills

Some patients treated with REMICADE have had delayed allergic reactions. The delayed reactions occurred 3 to 12 days after receiving treatment with REMICADE. Tell your doctor right away if you have any of these signs of delayed allergic reaction to REMICADE:

- Fever
- Rash
- Headache
- Sore throat
- Muscle or joint pain
- Swelling of the face and hands
- Difficulty swallowing

Lupus-like Syndrome

Some patients have developed symptoms that are like the symptoms of Lupus. If you develop any of the following symptoms your doctor may decide to stop your treatment with REMICADE.

- Chest discomfort or pain that does not go away
- Shortness of breath
- Joint pain
- Rash on the cheeks or arms that gets worse in sun

The most common side effects of REMICADE are

- Respiratory infections, such as sinus infections and sore throat)
- Headache

- Rash
- Coughing
- Stomach pain

Children who took REMICADE in studies for Crohn's disease, showed some differences in side effects compared with adults who took REMICADE for Crohn's disease. The side effects that happened more in children were: anemia (low red blood cells), blood in stool, leukopenia (low white blood cells), flushing (redness or blushing), viral infections, neutropenia (low neutrophils, the white blood cells that fight infection), bone fracture, bacterial infection and allergic reactions of the breathing tract.

Tell your doctor about any side effect that bothers you or does not go away.

These are not all of the side effects with REMICADE. Ask your doctor or pharmacist for more information.

General information about REMICADE

Medicines are sometimes prescribed for purposes that are not mentioned in Medication Guides or patient information sheets. Do not use REMICADE for a condition for which it was not prescribed.

This information sheet summarizes the most important information about REMICADE. You can ask your doctor or pharmacist for information about REMICADE that is written for health professionals.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

For more information go to www.remicade.com or call 1-800-457-6399.

What are the ingredients in REMICADE?

The active ingredient is Infliximab.

The inactive ingredients in REMICADE include: sucrose, polysorbate 80, monobasic sodium phosphate monohydrate, and dibasic sodium phosphate dihydrate. No Preservatives are present.

Product developed and manufactured by:
Centocor, Inc.
200 Great Valley Parkway
Malvern, PA 19355

Revised April 2009

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

REMICADE®
(Infliximab)
静脈注射用

警告

感染症のリスク

REMICADE 投与患者では、入院や死亡に至る重篤な感染症への進行を含め、感染症のリスクが高い（警告および有害反応の項を参照）。これらの感染症を発症した多くの患者はメトトレキサートなどの免疫抑制薬や副腎皮質ホルモンを併用していた。

重篤な感染症や敗血症を発症した患者は REMICADE 投与を中止すること。

報告された感染症には以下のものが含まれる。

- ・再発性や陳旧性を含めた活動性結核。結核発症患者には播種性や肺外性の症状が頻繁にみられる。REMICADE 治療を開始する前ならびに治療中は陳旧性結核の有無を検査すること^{1, 2}。REMICADE 治療を開始する前に陳旧性結核に対する治療を開始すること。
- ・ヒストプラズマ症、コクシジオイデス症、カンジダ症、アスペルギルス症、プラストミセス症、ニューモシスティス症を含めた侵襲性真菌感染症。ヒストプラズマ症や他の侵襲性真菌感染症を発症した患者は局所的よりもむしろ播種性の症状がみられる。ヒストプラズマ症に感染している患者にはヒストプラズマ症に対する抗原抗体テストが陰性である場合がある。重症の全身性の疾患を発症している侵襲性真菌感染症のリスクが高い患者には経験的抗真菌薬治療を行うこと。
- ・細菌性、ウイルス性及び他の日和見感染性の病原体による感染症

慢性あるいは再発性の感染症に罹患している患者では、REMICADE 治療を開始する前に本剤治療のリスクベネフィットを十分考慮すること。

REMICADE 投与中ならびに投与後は、本剤治療開始前に陳旧性結核に対する検査が陰性であった患者における結核発症のリスクを含め、感染症の徴候や症状が発現していないか患者を綿密に観察すること。

肝脾 T 細胞リンパ腫

市販後症例として、稀な T 細胞リンパ腫である肝脾 T 細胞リンパ腫が REMICADE を投与した患者に報告されている。これらの症例では極めて侵襲的な経過をたどり、致死性であった。REMICADE 投与例として報告されている全ての患者はクローン病か潰瘍性大腸炎の患者であり、大半は思春期および若年成人の男性患者である。これらの患者の全例が肝脾 T 細胞リンパ腫の診断時かそれ以前に REMICADE と共にアザチオプリンまたは 6-メルカプトプリンを併用していた。

性状

REMICADE は分子量約 149,100 ダルトンのキメラ型 IgG1κ モノクローナル抗体である。このモノクローナル抗体はヒト抗体の定常領域とマウス抗体の可変領域からなる。Infliximab はヒト腫瘍壊死因子 α (TNFα) に特異的に結合し、その結合定数は $10^{10}/M^{-1}$ である。Infliximab は連続灌流により培養された組み替え細胞株を用いて製造され、ウイルスを不活性化し除去するための処置を含む一連の工程により精製されている。

REMICADE は静脈注射用であり、無菌状態の白色凍結乾燥粉末として提供される。USP 規格の注射用滅菌水 10mL に再溶解すると、pH は約 7.2 となる。一回投与用の各バイアルは Infliximab 100mg, ショ糖 500mg, ポリソルベート 80 0.5mg, リン酸二水素ナトリウム一水和物 2.2mg およびリン酸水素二ナトリウム二水和物 6.1mg を含む。保存剤は含まない。

臨床薬理

一般項目

Infliximab は可溶性および膜貫通型 TNFα に高い親和性をもって結合して TNFα の生物活性を中和するとともに、TNFα がその受容体に結合するのを阻害する^{3, 4}。Infliximab は TNFα と同一の受容体を介する関連サイトカイン、TNFβ (リネオキシン α) を中和しない。TNFα の生物活性とは、すなわち、IL-1 および IL-6 のような炎症惹起性サイトカインの誘導、内皮層の膜透過性亢進や内皮細胞および白血球による細胞接着因子の発現の亢進による白血球遊走亢進、好中球な

らびに好酸球の機能の活性化，急性期反応物および他の肝蛋白の誘導，ならびに滑膜細胞および/または軟骨細胞により産生される組織分解酵素の誘導などである．細胞上に発現している膜貫通型 TNF α に Infliximab が結合すると，その細胞が溶解されることが *in vitro*⁴ または *in vivo*⁵ において確認されている．Infliximab はヒト線維芽細胞，内皮細胞，好中球，B および T 細胞，および表皮細胞を用いた広範囲の *in vitro* 生物試験において，TNF α の機能活性を阻害する．REMICADE が臨床効果を発揮するメカニズムとこれらの生物学的反応マーカーとの関係は明らかではない．抗 TNF α 抗体は cotton-top tamarin 大腸炎モデルにおける病状活性を低下し，コラーゲン誘発関節炎のマウスモデルの滑膜炎および関節びらんを減少する．Infliximab は，ヒト TNF α の構成的発現の結果として多発性関節炎を発症するトランスジェニックマウスに対し，疾病を防御し，疾病発症後の投与により侵食関節を治癒する．

薬力（薬理）学

TNF α 量の増加は，関節リウマチ患者，クローン病患者，潰瘍性大腸炎患者，強直性脊椎炎患者，乾癬性関節炎患者および尋常性乾癬患者における患部の組織ならびに体液中に検出されている．関節リウマチ患者において，REMICADE の投与は，細胞接着 [E-セレクトイン，細胞間接着因子-1(ICAM-1)および脈管細胞接着因子-1(VCAM-1)]，化学誘因 [インターロイキン 8(IL-8)および単球性走化性蛋白(MCP-1)] および組織分解 [マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)1 および 3] を仲介する分子の発現と共に炎症細胞の関節炎症部位への浸潤を抑制した．クローン病患者において，REMICADE の投与は，小腸の炎症部位における炎症細胞の浸潤と TNF α の産生を低下させ，TNF α およびインターフェロンを発現し得る粘膜固有層中の単核球の割合を低下させた．REMICADE 投与後，関節リウマチおよびクローン病患者におけるインターロイキン 6(IL-6)および C-反応性蛋白 (CRP) の血清レベルは投薬前値と比較して減少した．REMICADE の投与を受けた患者の末梢血リンパ球は，未投与患者の細胞に比べ，*in vitro* においてマイトジェン刺激による細胞数あるいは増殖性反応において有意な低下を示さなかった．乾癬性関節炎患者では，REMICADE の投与は，滑膜および乾癬皮膚における T 細胞数および血管数を減少させるとともに，滑膜におけるマクロファージを減少させた．尋常性乾癬患者において，REMICADE の投与は，表皮厚および炎症細胞の浸潤を軽減する可能性がある．こうした薬理活性と REMICADE が臨床効果を発揮するメカニズムの関係は不明である．

薬物動態

成人では，3～20mg/kg の静脈内単回投与の結果から，投与量と最高血清中濃度 (C_{max}) の間で正の線形相関を示した．定常状態での分布容積 (V_d) は投与量に非依存的で，Infliximab は，主に血管コンパートメントに分布することを示唆した．関節リウマチ患者に 3～10mg/kg，クローン病患者に 5mg/kg，尋常性乾癬患者に 3～5mg/kg を単回投与した場合の薬物動態結果から，消失半減期の中央値は 7.7～9.5 日であることを示した．

REMICADE 初回投与に引き続き，2，6 週に繰り返し投与し，予測した濃度－時間曲線を示した．3mg/kg もしくは 10mg/kg を 4 週間隔もしくは 8 週間隔で反復投与し，全身的な蓄積はなかった．Infliximab に対する抗体の産生により，Infliximab のクリアランスが上昇した．REMICADE の維持量 (3～10mg/kg) 投与後 8 週目時点における Infliximab の血清濃度の中央値は約 0.5～6mcg/mL であったが，Infliximab 抗体が陽性化した患者では Infliximab 濃度は検出不能 (<0.1mcg/mL) であった．年齢，体重ならびに性別で分けた患者サブグループにおいて，クリアランスあるいは分布容積に大きな差は観察されなかった．肝または腎機能障害を有する患者においてクリアランスあるいは分布容積に差が存在するか否かは不明である．

クローン病の小児患者 (6～17 歳) および成人患者における推奨レジメンで投与後の Infliximab のピーク濃度およびトラフ濃度は同様であった (用法・用量，クローン病の項を参照)．

臨床試験

関節リウマチ

REMICADE の安全性と有効性は，2 件の主要な多施設無作為化二重盲検試験，ATTRACT (RA I) 試験および ASPIRE (RA II) 試験により評価された．葉酸，経口副腎皮質ホルモン剤 (≤ 10 mg/日) および/または非ステロイド性抗炎症薬の一定用量の併用が許可された．

RA I 試験は，メトトレキサート (MTX) 治療にもかかわらず活動性を有する関節リウマチ患者 428 例を対象としたプラセボ対照試験であった．登録患者の年齢の中央値は 54 歳，罹病期間の中央値は 8.4 年，腫脹関節数および疼痛関節数の中央値は，それぞれ 20 および 31，MTX 投与量の中央値は 15mg/週であった．患者は，プラセボ+MTX，もしくは 4 種類の用量／間隔の REMICADE のうち 1 種類+MTX: すなわち 3mg/kg または 10mg/kg のいずれかを 0，2 および 6 週目に受け，以後追加で 4 あるいは 8 週間毎に静脈内投与された．

RA II 試験は，MTX 未投与で罹病期間 3 年以下の活動性関節リウマチ患者 1,004 例を対象とした，3 群の実薬投与群に関するプラセボ対照試験であった．登録患者の年齢の中央値は 51 歳，罹病期間の中央値は 0.6 年，腫脹関節数および疼痛関節数の中央値は，それぞれ 19 および 31 であり，80%を上回る患者で投与開始前に関節びらんを認めた．患者は，MTX (8

週目までに 20mg/週に最適化）とプラセボもしくは REMICADE 3mg/kg または 6mg/kg のいずれかを 0, 2 および 6 週目, 以後 8 週間毎に投与する群に無作為割付けされた。

MTX 非併用下における REMICADE の使用データは十分検討されていない（有害事象，免疫原性を参照）^{6, 7}。

臨床効果

RA I 試験では，全ての用量／間隔の REMICADE+MTX 投与群で，アメリカリウマチ学会の改善基準（ACR 20%）により測定した症状および徴候の改善の結果が得られ，プラセボ+MTX 投与群と比べてより高い ACR 20, ACR 50, ACR 70 の達成率を示した（表 1）。この改善は投与 2 週時より認められ，102 週時まで持続した。ACR 20 を構成する各項目において，全ての REMICADE+MTX 投与群でプラセボ+MTX 投与群より高い効果が認められた（表 2）。Major clinical response を達成した患者は，プラセボ投与患者に比べて，REMICADE 投与患者の方が多かった（表 1）。

RA II 試験では，54 週間投与後時点の，ACR 20, ACR 50, ACR 70 改善を達成した患者の割合により測定した症状および徴候における効果は，いずれの用量の REMICADE+MTX 群とも，MTX 単独群に比して，統計的に有意に優れていた（表 1）。Major clinical response を達成した患者は，プラセボ投与患者に比べて，REMICADE 投与患者の方が多かった（表 1）。

表 1 ACR 改善（達成した患者の割合）

Response	Study RA1					Study RA2		
	Placebo+ MTX (n=88)	REMICADE+MTX				Placebo+ MTX (n=274)	REMICADE+MTX	
		3mg/kg		10mg/kg			3mg/kg	6mg/kg
		q8 wks (n=86)	q4 wks (n=86)	q8 wks (n=87)	q4 wks (n=81)		q8 wks (n=351)	q8 wks (n=355)
ACR 20								
Week 30	20%	50% ^a	50% ^a	52% ^a	58% ^a	N/A	N/A	N/A
Week 54	17%	42% ^a	48% ^a	59% ^a	59% ^a	54%	62% ^c	66% ^a
ACR 50								
Week 30	5%	27% ^a	29% ^a	31% ^a	26% ^a	N/A	N/A	N/A
Week 54	9%	21% ^c	34% ^a	40% ^a	38% ^a	32%	46% ^a	50% ^a
ACR 70								
Week 30	0%	8% ^b	11% ^b	18% ^a	11% ^a	N/A	N/A	N/A
Week 54	2%	11% ^c	18% ^a	26% ^a	19% ^a	21%	33% ^b	37% ^a
Major clinical response #	0%	7% ^c	8% ^b	15% ^a	6% ^c	8%	12%	17% ^a

[#] A major clinical response was defined as a 70% ACR response for 6 consecutive months (consecutive visits spanning at least 26 weeks) through Week 102 for Study RA I and Week 54 for Study RA II.

^a P<0.001

^b P<0.01

^c P<0.05

表 2 投与開始前と 54 週時の ACR を構成する各項目 (RAI)

Parameter (medians)	Placebo + MTX (n=88)		REMICADE + MTX ^a (n=340)	
	Baseline	Week 54	Baseline	Week 54
No. of Tender Joints	24	16	32	8
No. of Swollen Joints	19	13	20	7
Pain ^b	6.7	6.1	6.8	3.3
Physician's Global Assessment ^b	6.5	5.2	6.2	2.1
Patient's Global Assessment ^b	6.2	6.2	6.3	3.2
Disability Index (HAQ-DI) ^c	1.8	1.5	1.8	1.3
CRP (mg/dL)	3.0	2.3	2.4	0.6

^aAll doses/schedules of REMICADE + MTX

^bVisual Analog Scale (0=best, 10=worst)

^cHealth Assessment Questionnaire, measurement of 8 categories: dressing and grooming, arising, eating, walking, hygiene, reach, grip, and activities (0=best, 3=worst)

X 線による効果

手足の関節破壊は van der Heijde-modified Sharp (vdH-S) スコア (手/手首と足における関節びらんの数と大きさ, 及び関節腔狭小化の程度を測定した関節破壊の複合スコア) の試験開始前から 54 週時の変化により X 線を用いて評価された⁸。

RAI 試験では, 54 週時では約 80%, 102 週時では約 70% の患者で X 線データが得られた。関節破壊の進展遅延効果は 54 週時には認められ (表 3), 102 週時まで持続した。

RA II 試験では, 90% を超える患者で少なくとも 2 時点の評価可能な X 線データが得られた。MTX 単独群に比して REMICADE+MTX 群では, 30 週時および 54 週時 (表 3) に関節破壊の進展遅延効果が認められた投与開始前の急性期反応物質 (ESR および CRP) が正常であるか高値であるかにかかわらず, REMICADE+MTX 投与群は MTX 単独群に比して, 関節破壊の進展が遅いことが示された。投与開始前の急性期反応物質が高値であった患者の vdH-S スコアにおける平均変化 (関節破壊の進展度) は MTX 単独群が 4.2 ポイントであったのに対し, REMICADE+MTX 群は 0.5 ポイントであった。一方, 投与開始前の急性期反応物質が正常値であった患者では, vdH-S スコアにおける平均変化は MTX 単独群が 1.8 ポイントであったのに対し, REMICADE+MTX 群は 0.2 ポイントであった。関節破壊の進展が認められなかった患者 (vdH-S スコア ≤ 0 ポイント) の割合は, REMICADE+MTX 群では 59% であったのに対し, MTX 単独群では 45% であった。試験開始時にびらんが認められなかった患者の集団において, 1 年時点でびらんのない状態が維持されていた患者の割合は, REMICADE+MTX 群が 79% (77/98), MTX 単独群が 58% (23/40) と, REMICADE+MTX 群の方が MTX 単独群よりも多かった ($p < 0.01$)。病変のなかった関節にびらんが生じた患者は, REMICADE+MTX 群 (47%) の方が MTX 単独群 (59%) よりも少なかった。

表 3 投与開始前から 54 週時の X 線による van der Heijde-modified Sharp スコア変化

	Study RA I			Study RA II		
	REMICADE + MTX			REMICADE + MTX		
	Placebo + MTX (n=64)	3 mg/kg q 8 wks (n=71)	10 mg/kg q 8 wks (n=77)	Placebo + MTX (n=282)	3 mg/kg q 8 wks (n=359)	6 mg/kg q 8 wks (n=363)
<i>Total Score</i>						
Baseline						
Mean	79	78	65	11.3	11.6	11.2
Median	55	57	56	5.1	5.2	5.3
Change from baseline						
Mean	6.9	1.3 ^a	0.2 ^a	3.7	0.4 ^a	0.5 ^a
Median	4.0	0.5	0.5	0.4	0.0	0.0
<i>Erosion Score</i>						
Baseline						
Mean	44	44	33	8.3	8.8	8.3
Median	25	29	22	3.0	3.8	3.8
Change from baseline						
Mean	4.1	0.2 ^a	0.2 ^a	3.0	0.3 ^a	0.1 ^a
Median	2.0	0.0	0.5	0.3	0.0	0.0
<i>JSN Score</i>						
Baseline						
Mean	36	34	31	3.0	2.9	2.9
Median	26	29	24	1.0	1.0	1.0
Change from baseline						
Mean	2.9	1.1 ^a	0.0 ^a	0.6	0.1 ^a	0.2
Median	1.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

^a P < 0.001 for each outcome against placebo.

身体機能改善

身体機能および機能障害は、HAQ-DI (Disability Index of Health Assessment Questionnaire) と SF-36 (包括的な健康関連 QOL 評価指標) を用いて評価された。

RA I 試験では、投与開始前から 54 週時までの HAQ-DI と SF-36 身体的健康のトータルスコアの加重平均変化において、全ての用量/間隔の REMICADE+MTX 投与群でプラセボ+MTX 投与群と比べて有意に効果がみられた。全ての用量/間隔の REMICADE+MTX 投与群で SF-36 精神的健康のトータルスコアの悪化がみられなかった。投与開始前から 54 週時までの HAQ-DI における改善の中央値 (IQ 範囲) はプラセボ+MTX 投与群の 0.1 (−0.1, 0.5) に比べて REMICADE+MTX 投与群では 0.4 (0.1, 0.9) であった (p<0.001)。HAQ-DI と SF-36 の効果は 102 週まで持続した。102 週まで試験に参加した患者の割合は REMICADE+MTX 投与群では約 80%であった。

RA II 試験では、いずれの用量の REMICADE+MTX 投与群とも、MTX 単独投与群と比べて、投与開始前から 54 週時までの HAQ-DI の加重平均変化に優れた改善がみられた (REMICADE+MTX 投与群 0.7, MTX 単独投与群 0.6) (p≤0.001)。SF-36 精神的健康のトータルスコアの悪化はみられなかった。

活動期クローン病

単回、および複数回投与の REMICADE の安全性と有効性は、653 名の中等度から重度であり、既存の治療に効果不十分な活動期クローン病患者 [Crohn's Disease Activity Index (CDAI) が 220~400] におけるプラセボ対照無作為二重盲検試験 (2 試験) により評価された。ASA, 副腎皮質ホルモン剤、および/または免疫抑制剤の一定投与量療法の併用は可能であり、患者の 92%はこれらの薬物の少なくとも一剤以上の継続投与を受けた。

単回投与試験⁹では 108 例が参加し、プラセボ投与患者の 16% (4/25) が 4 週時に臨床効果あり (CDAI が 70 ポイント以上減少) であったのに対し、REMICADE 5mg/kg 投与患者では 81% (22/27) であった (p<0.001, two-sided Fisher's Exact test)。加えて、4 週後に臨床的緩解 (CDAI<150) を満たした患者の割合は、プラセボ投与患者が 4% (1/25) であったの

に対し、REMICADE 5mg/kg 投与患者では 48% (13/27) であった。

複数回投与試験 (ACCENT I [クローン病第 I 試験])¹⁰では、初回投与時に 5mg/kg の投与を受けた 545 例がその後に 3 群へ割り付けられた。3 群とは、プラセボ維持群；2, 6 週, その後は 8 週間隔にプラセボを投与, 5mg/kg 維持群；2, 6 週, その後は 8 週間隔に 5mg/kg を投与, 10mg/kg 維持群；2, 6 週に 5mg/kg を投与, その後は 8 週間隔に 10mg/kg を投与であった。2 週時に効果の認められた患者を無作為に割り付け, 2 週時に効果の認められなかった患者とは区別して解析した。副腎皮質ホルモン剤の漸減は初回投与 6 週後から行った。

2 週時に, 57% (311/545) の患者が臨床効果を示した。30 週時に臨床的緩解を満たした患者の割合は, プラセボ群に比べて, 5mg/kg 維持群と 10mg/kg 維持群で有意に高かった (表 4)。

さらに, 54 週時に臨床的緩解を満たした患者の割合, および副腎皮質ホルモン剤の投与を止めることが可能となった患者の割合は, プラセボ群に比べて, 5mg/kg 維持群と 10mg/kg 維持群で有意に高かった (表 4)。

表 4 臨床的緩解, 副腎皮質ホルモン剤の中止となった患者の割合

	Single 5 mg/kg Dose ^a Placebo Maintenance	Three Dose Induction ^b REMICADE Maintenance q 8 wks	
		5 mg/kg	10 mg/kg
Week 30			
Clinical remission	25/102 25%	41/104 39%	48/105 46%
p-value ^c		0.022	0.001
Week 54			
Patients in remission able to discontinue corticosteroid use ^d	6/54 11%	14/56 25%	18/53 34%
p-value ^c		0.059	0.005
^a REMICADE at Week 0			
^b REMICADE 5 mg/kg administered at Weeks 0, 2 and 6			
^c p-values represent pairwise comparisons to placebo			
^d Of those receiving corticosteroids at baseline			

5mg/kg 維持群と 10mg/kg 維持群では, プラセボ群に比べて, 効果が消失するまでの時間が長かった (図 1)。5mg/kg 維持群と 10mg/kg 維持群では, プラセボ群に比べて, 炎症性腸疾患質問票 (IBDQ), その中でも特に腸と全身において, また SF-36 身体的健康のトータルスコアにおいて, 投与開始前から 30 週時, 54 週時までの改善が有意に優れていた。

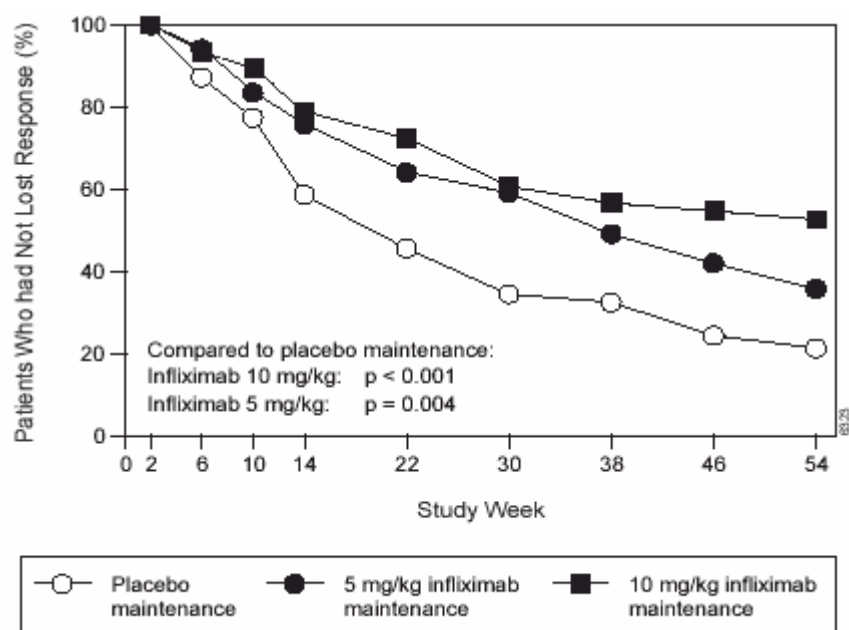


図 1 54 週時までに効果消失のなかった患者の割合 (Kaplan-Meier estimate)

投与開始前に粘膜潰瘍の認められた 78 例の患者を対象に内視鏡検査を実施し、10 週時に粘膜治癒が認められた患者の割合は、REMICADE 群では 43 例中 13 例、プラセボ群では 28 例中 1 例であった。REMICADE 群で粘膜治癒が認められた 12 例中 9 例では、54 週時にも粘膜治癒が認められた。

投与開始後に効果がみられたがその後に効果消失した患者では、割り付けられた投与量に加えて REMICADE 5mg/kg 分を増量して投与することを可能とした。これらの大半の患者において増加後の投与で効果が認められた。2 週時に臨床効果の認められなかった患者のうち、14 週までに効果の認められた患者の割合は、REMICADE 群では 59% (92/157)、プラセボ群では 51% (39/77) であった。14 週までに効果の認められなかった患者においては、REMICADE 増量投与による有意な効果は認められなかった (用法・用量を参照)。

外瘻を有するクローン病

REMICADE の安全性と有効性は、少なくとも 3 ヶ月間持続して外瘻を合併したクローン病患者を対象としたプラセボ対照無作為二重盲検試験 (2 試験) により評価された。一定用量の副腎皮質ホルモン剤、5-ASA、抗生物質、MTX、6-メルカプトプリン (6-MP) および／またはアザチオプリン (AZA) の併用は容認した。

最初の試験では¹¹、94 例の患者がプラセボもしくは REMICADE を 0、2 および 6 週目に 3 回受けた。瘻孔効果 (クローン病に対する薬物治療の増量あるいはクローン病に対する手術がなく、少なくとも来診 2 回連続して、軽く圧迫した時に排膿を有する瘻孔の数が投与前の数と比較し 50%以上減少) は、プラセボ群では 26% (8/31) に臨床効果が認められたのに対し、REMICADE 5mg/kg 投与群では 68% (21/31) に認められ ($p=0.002$)、10mg/kg 投与群では 56% (18/32) に臨床効果がみられた ($p=0.021$)。REMICADE 群の効果発現までに要した時間 (中央値) は 2 週間であり、その持続時間 (中央値) は 12 週間であった。全瘻孔閉鎖が達成された患者の割合は、プラセボ群の 13%に対し、REMICADE 群では 52%であった ($p<0.001$)。

次の試験 (ACCENT II [クローン病第 II 試験]) では、少なくとも 1 以上の排膿を有する腸管皮膚瘻 (肛門周囲部瘻孔、腹部瘻孔) を有する患者が登録された。全患者が 0、2 および 6 週に REMICADE 5mg/kg が投与された。14 週において、プラセボ群もしくは REMICADE 5mg/kg 維持投与群に無作為に割付けられた。14 週に維持用量が投与された後に、46 週まで 8 週間隔で投与された。10 週かつ 14 週に瘻孔効果 (定義は既に記載したものと同一) が認められた患者は効果が認められなかった患者とは別に無作為化された。瘻孔効果が認められた患者における主要評価項目は、無作為割付けから瘻孔効果消失までの期間とした。

無作為化された患者 (初回登録 296 例中 273 例) のうち、87%は肛門周囲部に瘻孔を有し、14%は腹部瘻孔を有していた。また 8%は直腸瘻孔を有していた。90%以上の患者は投与前に免疫抑制剤ならびに抗生剤が投与されていた。

14 週時点において、65% (177/273) に外瘻に対する効果がみられた。REMICADE の維持療法が割付けられた患者は、プラセボ維持群に比べて、瘻孔効果消失までの期間が長かった (図 2)。54 週時点において、排膿を有する瘻孔が消失した患

者の割合が、プラセボ群では 22% (20/90) に対して、REMICADE 治療群では 38% (33/87) であった ($p=0.02$)。プラセボ維持群に比べて、REMICADE 維持群の患者は入院する割合が低かった。

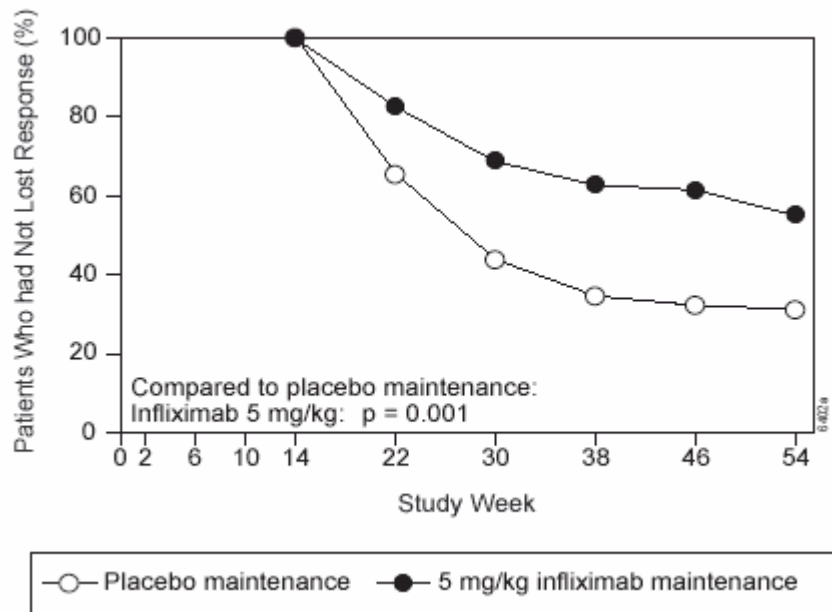


図2 54週までの瘻孔効果を消失しない症例の割合

外瘻に対する効果が認められた後、効果が消失した患者では、割り付けられた投与量に REMICADE の 5mg/kg 分を増加して投与することを可能とした。プラセボ群に割り付けられ、その後に 5mg/kg 分を増量された患者の 66% (25/38) が効果を示した。また、5mg/kg 群に割り付けられ、その後に 5mg/kg 分を増加された患者の 57% (12/21) が効果を示した。

14 週までに効果の認められなかった患者においては、REMICADE 増量による効果はみられなかった。

新規に瘻孔が形成された患者 (全体で 17%) と膿瘍が形成された患者 (全体で 15%) の割合は、プラセボ群と REMICADE 群で同程度であった。

小児患者における活動期クローン病

既存治療で効果不十分な中等度から重度の活動期クローン病を有する 6~17 歳の小児患者 112 例を対象とした無作為化オープンラベル試験 (小児クローン病試験 [Study Peds Crohn's]) で、REMICADE の安全性と有効性を評価した。被験者の年齢の中央値は 13 歳、小児クローン病活動指数 (Pediatric Crohn's Disease Activity Index: PCDAI) の中央値は 40 (0~100 のスケール) であった。患者はすべて、一定量の 6-メルカプトプリン、アザチオプリンまたはメトトレキサートによる治療を受けていることが義務づけられていた。35% は投与開始前に副腎皮質ホルモン剤の投与も受けていた。

全患者に対して、導入療法として REMICADE 5mg/kg を 0, 2 および 6 週目に投与した。10 週目時点で、103 例を維持療法として REMICADE 5mg/kg を 8 週間隔または 12 週間隔で投与する群に無作為に割付けた。

10 週時に、臨床効果 (定義: PCDAI が投与開始前より 15 ポイント以上減少かつ PCDAI スコア ≤ 30 ポイント) が認められた患者は 88%、臨床的緩解 (定義: PCDAI スコア ≤ 10 ポイント) を達成した患者は 59% であった。

10 週時に臨床効果が認められた小児患者の割合は、クローン病第 I 試験 (Study Crohn's I) で臨床効果を達成した成人患者の割合と比較して遜色なかった。小児クローン病試験における臨床効果の定義は PCDAI スコアに基づくものであったが、成人を対象としたクローン病第 I 試験では CDAI スコアが用いられた。

30 週時および 54 週時とも、臨床効果を達成した患者の割合は 8 週間隔で投与した群の方が 12 週間隔で投与した群よりも高かった (30 週時: 73% vs. 47%; 54 週時: 64% vs. 33%)。また、臨床的緩解を達成した患者の割合も、30 週時および 54 週時とも、8 週間隔投与群の方が 12 週間隔投与群よりも高かった (30 週時: 60% vs. 35%; 54 週時: 56% vs. 24%) (表 5)。

小児クローン病試験で投与開始前に副腎皮質ホルモン剤の投与を受けていた患者のうち、30 週時に臨床的緩解を達成して副腎皮質ホルモン剤の投与を止めることが可能であった患者の割合は、8 週間隔維持投与群は 46%、12 週間隔維持投与群は 33% であった。54 週時に、臨床的緩解を達成して副腎皮質ホルモン剤の投与を止めることが可能であった患者の割合は、8 週間隔維持投与群は 46%、12 週間隔維持投与群は 17% であった。

表 5 小児クローン病試験における臨床効果および臨床的緩解

	5 mg/kg REMICADE	
	Every 8 Week Treatment Group	Every 12 Week Treatment Group
Patients randomized	52	51
Clinical Response ¹		
Week 30	73%**	47%
Week 54	64%**	33%
Clinical Remission ²		
Week 30	60%*	35%
Week 54	56%**	24%

¹Defined as a decrease from baseline in the PCDAI score of ≥ 15 points and total score of ≤ 30 points.

²Defined as a PCDAI score of ≤ 10 points.

* p-value < 0.05

**p-value < 0.01

強直性脊椎炎

活動性強直性脊椎炎患者 279 例を対象とした無作為化多施設二重盲検プラセボ対照試験で、REMICADE の安全性と有効性を評価した。患者は年齢 18 歳～74 歳で、modified New York criteria for Ankylosing Spondylitis（強直性脊椎炎の修正版ニューヨーク基準）の定義による強直性脊椎炎を有していた¹²。患者は、BASDAI（Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index：強直性脊椎炎疾患活動性指標）スコアが >4 （スコアの範囲：0～10）および脊椎痛 >4 （0～10 の視覚的アナログ尺度[Visual Analog Scale, VAS]）の両方で証明される活動性疾患を有していなければならなかった。脊椎の完全な強直が見られる患者は試験の参加から除外し、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）および副腎皮質ホルモン剤の全身投与は禁止した。REMICADE 5mg/kg またはプラセボを、0、2、6、12 および 18 週目に静脈内投与した。

24 週目時点で、ASAS 改善基準における 20%の改善（ASAS 20）を達成した患者の割合により測定した、強直性脊椎炎の徴候及び症状における改善が認められた患者は、REMICADE 投与群では 60%であったが、プラセボ群では 18%であった（ $p < 0.001$ ）。改善は 2 週目に認められ、24 週目まで持続した（図 3 および表 6）。

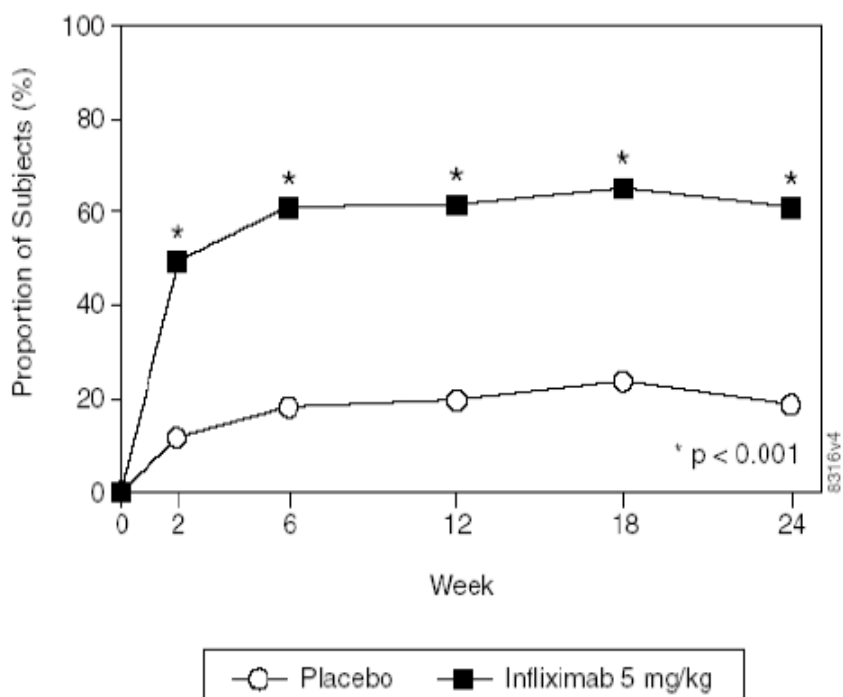


図3 ASAS 20 を達成した患者の割合

24 週目時点で、ASAS 効果基準で測定した強直性脊椎炎の徴候及び症状における 50%および 70%の改善（それぞれ ASAS 50 および ASAS 70）を達成した患者の割合は、REMICADE 投与群ではそれぞれ 44%および 28%であったのに対し、プラセボ群ではそれぞれ 9%および 4%であった（REMICADE とプラセボの比較について、 $p < 0.001$ ）。低レベルの疾患活動性（定義：4 項目からなる ASAS 改善指標の各々の値が 20 未満[0~100mm の尺度]）を達成した患者の割合は、REMICADE 投与群では 22%であったが、プラセボ投与群では 1%であった（ $p < 0.001$ ）。

表 6 強直性脊椎炎疾患活動性の各評価項目

	<u>Placebo</u> (n=78)		<u>REMICADE 5mg/kg</u> (n=201)		
	<u>Baseline</u>	<u>24 Weeks</u>	<u>Baseline</u>	<u>24 Weeks</u>	<u>p-value</u>
ASAS 20 response					
Criteria (Mean)					
Patient global assessment ^a	6.6	6.0	6.8	3.8	<0.001
Spinal pain ^a	7.3	6.5	7.6	4.0	<0.001
BASFI ^b	5.8	5.6	5.7	3.6	<0.001
Inflammation ^c	6.9	5.8	6.9	3.4	<0.001
Acute Phase Reactants					
Median CRP ^d (mg/dL)	1.7	1.5	1.5	0.4	<0.001
Spinal Mobility (cm, Mean)					
Modified Schober's test ^e	4.0	5.0	4.3	4.4	0.75
Chest expansion ^e	3.6	3.7	3.3	3.9	0.04
Tragus to wall ^e	17.3	17.4	16.9	15.7	0.02
Lateral spinal flexion ^e	10.6	11.0	11.4	12.9	0.03

^a Measured on a VAS with 0="none" and 10="severe"

^b Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), average of 10 questions

^c Inflammation, average of last 2 questions on the 6 question BASDAI

^d CRP normal range 0-1.0 mg/dL

^e Spinal mobility normal values: modified Schober's test: >4 cm; chest expansion:>6 cm; tragus to wall: <15 cm; lateral spinal flexion: >10 cm

包括的な健康関連 QOL 評価指標である SF-36 身体的健康のトータルスコアにおける投与開始前から 24 週時点までの改善の中央値は、REMICADE 群では 10.2、プラセボ群では 0.8 であった ($p < 0.001$)。SF-36 精神的健康のトータルスコアについては、REMICADE 群およびプラセボ群とも変化がみられなかった。

本試験の結果は、強直性脊椎炎患者 70 例を対象とした多施設二重盲検プラセボ対照試験でみられた結果と同様であった。

乾癬性関節炎

DMARD または NSAID 治療にもかかわらず、以下の 1 つ以上のサブタイプを認める活動性乾癬性関節炎（5 ヶ所以上の関節腫脹および 5 ヶ所以上の関節痛）を有する成人患者 200 例を対象とした無作為化多施設二重盲検プラセボ対照試験で、REMICADE の安全性と有効性を評価した：遠位指節間関節炎（DIP 関節炎）（ $n=49$ ）、破壊性関節炎（ $n=3$ ）、非対称性の末梢関節炎（ $n=40$ ）、多関節炎（ $n=100$ ）、および末梢関節炎を伴う脊椎炎（ $n=8$ ）。患者は尋常性乾癬（参加基準となる対象病変の直径 2 cm 以上）も有していた。患者の 46%は、一定用量でのメトトレキサート治療（ $\leq 25\text{mg/週}$ ）を継続した。24 週間の二重盲検試験の段階では、患者に REMICADE 5mg/kg またはプラセボを、0、2、6、14 および 22 週目に投与した（各群 100 例ずつ）。16 週目時点で、腫脹関節数および疼痛関節数における投与開始前からの改善が、ともに 10%未満であるプラセボ群の患者は、REMICADE 導入療法に切り替えた（早期離脱）。24 週目時点で、プラセボ群の全患者が REMICADE 導入療法にクロスオーバーした。全患者とも 46 週目まで投与を継続した。

臨床効果

REMICADE 治療により、ACR 基準で測定した症状および徴候における改善が認められた。14 週目時点で ACR 20 を達成した患者の割合は、REMICADE 投与群では 58%であったが、プラセボ投与群では 11%であった ($P < 0.001$)。この効果は、メトトレキサートの併用の有無にかかわらず同様であった。改善は 2 週目という早い時点で認められた。6 ヶ月時点で ACR 20/50/70 を達成した患者の割合は、REMICADE 投与群ではそれぞれ 54%、41%、27%であったが、プラセボ投与群ではそれぞれ 16%、4%、2%であった。破壊性関節炎や末梢関節炎を伴う脊椎炎を有する患者の登録数は少なかったものの、乾癬性関節炎の各サブタイプを有する患者で同様の効果が認められた。

プラセボと比較して、REMICADE 治療により、ACR 改善基準の各項目ならびに指炎および腱付着部症における改善が認められた（表 7）。臨床効果は 54 週目まで維持された。同様の ACR 改善効果が、本試験よりも前に実施した乾癬性関節炎患者 104 例を対象とする無作為化プラセボ対照試験でも認められており、この効果は引き続き行ったオープンラベル延長試験で 98 週目まで維持された。

表 7 ACR 20 の各評価項目、1ヶ所以上の関節に指炎を認める患者の割合および
腱付着部症を有する患者の割合
(投与開始前および 24 週目)

Patients Randomized	Placebo (n=100)		REMICADE 5mg/kg (n=100) ^a	
	Baseline	Week 24	Baseline	Week 24
Parameter (medians)				
No. of Tender Joints ^b	24	20	20	6
No. of Swollen Joints ^c	12	9	12	3
Pain ^d	6.4	5.6	5.9	2.6
Physician's Global Assessment ^d	6.0	4.5	5.6	1.5
Patient's Global Assessment ^d	6.1	5.0	5.9	2.5
Disability Index (HAQ-DI) ^e	1.1	1.1	1.1	0.5
CRP (mg/dL) ^f	1.2	0.9	1.0	0.4
% Patients with 1 or more digits with dactylitis	41	33	40	15
% Patients with enthesopathy	35	36	42	22

^a p<0.001 for percent change from baseline in all components of ACR 20 at Week 24, p<0.05 for % of patients with dactylitis, and p=0.004 for % of patients with enthesopathy at Week 24

^bScale 0-68

^cScale 0-66

^dVisual Analog Scale (0=best, 10=worst)

^eHealth Assessment Questionnaire, measurement of 8 categories: dressing and grooming, arising, eating, walking, hygiene, reach, grip, and activities (0=best, 3=worst)

^fNormal range 0-0.6 mg/dL

投与開始前に乾癬皮疹面積が体表面積（BSA）の 3%以上であった乾癬性関節炎患者（プラセボ群 n=87, REMICADE 群 n=83）では、メトトレキサート併用の有無にかかわらず、14 週時点で、PASI（Psoriasis Area and Severity Index：乾癬の皮疹面積と重症度の指標）における改善が認められ、投与開始前と比較して少なくとも 75%の改善を達成した患者は REMICADE 投与群は 64%、プラセボ投与群は 2%であった。一部の患者では 2 週目という早い時点で改善が認められた。6 ヶ月時点で PASI 75 および PASI 90 を達成した患者の割合は、REMICADE 投与群ではそれぞれ 60%および 39%であったが、プラセボ投与群ではそれぞれ 1%および 0%であった。PASI 改善効果は通常、54 週目まで維持された（以下の臨床試験、尋常性乾癬の項も参照）。

X 線による効果

手足の関節破壊は、X 線像を用いて、修正版 van der Heijde- Sharp (vdH-S) スコア（修正点：手の DIP 関節を加えた）における投与開始前からの変化により評価した。修正版 vdH-S のトータルスコアは、手足の関節びらんの数と大きさ、および関節腔狭小化（JSN）の程度を測定した関節破壊の複合スコアである。24 週目時点の X 線による進展度は、REMICADE 群の方がプラセボ群よりも小さかった（平均変化：-0.70 vs. 0.82, p<0.001）。びらんスコアおよび JSN スコアにおける進展度も REMICADE 群の方が小さかった（びらんスコア：-0.56 vs. 0.51；JSN スコア：-0.14 vs. 0.31）。REMICADE 群の患者では、54 週目の時点でも関節破壊抑制効果の持続が認められた。この 12 ヶ月間の試験中、vdH-S スコアの変化は大半の患者でほとんど、あるいは全く認められなかった（変化の中央値：最初の投与薬が REMICADE であった患者もプラセボであった患者も 0）。X 線による進展がはっきりと認められた患者の割合は、REMICADE 群（3%）に比してプラセボ群（12%）の方が多かった。

身体機能改善

身体機能は、HAQ-DI（HAQ の機能障害指数）と SF-36 健康調査を用いて評価した。REMICADE 群の患者では身体機能（HAQ-DI で評価）における有意な改善が認められた（投与開始前と比較した 14 週時および 24 週時の HAQ-DI スコアの改善率の中央値：REMICADE 群 43% vs. プラセボ群 0%）。

本試験のプラセボ対照試験の期間（24 週間）に臨床的に意味のある HAQ-DI の改善（0.3 単位以上の減少）を達成した患者の割合は、REMICADE 群は 54%であったのに対し、プラセボ群は 22%であった。REMICADE 群の患者では、SF-36 身

体的および精神的健康のトータルスコアについても、プラセボ群の患者に比べて有意に高い改善が認められた。こうした効果はオープンラベル延長試験で最長2年間維持された。

尋常性乾癬

皮疹面積が体表面積の10%以上（BSA 10%以上）で PASI スコア 12 以上の安定した慢性尋常性乾癬を有し、全身療法または光線療法の候補となる18歳以上の患者を対象とした3件の無作為化二重盲検プラセボ対照試験において、REMICADEの安全性と有効性を評価した。これらの試験では、滴状乾癬、膿胞性乾癬および乾癬性紅皮症の患者は除外した。試験期間中は、乾癬に対する他の治療の併用は一切禁じた。ただし、試験開始10週以降は低力価の副腎皮質ホルモン剤の顔および鼠径部への局所使用は認めた。

試験 I（EXPRESS）で評価した患者は378例で、REMICADE 5mg/kg またはプラセボのいずれかを、0、2 および 6 週目（導入療法）に投与し、その後8週毎に投与（維持療法）した。24 週目時点で、プラセボ群の患者は REMICADE 導入療法（5mg/kg）+8 週毎の維持療法にクロスオーバーした。元々 REMICADE 群であった患者は8 週毎に REMICADE 5mg/kg 投与を46 週目まで続けた。全治療群を併合した投与前の PASI スコア中央値は21で、投与前の sPGA（static Physician Global Assessment：一時点に関する医師の包括的評価）スコアは中等度（患者の52%）～著明（36%）～重度（2%）であった。さらに、患者の75%がBSA 20%以上であった。患者の71%が以前に全身療法を受けており、82%が光線療法を受けていた。

試験 II（EXPRESS II）で評価した患者は835例で、REMICADE 3mg/kg、5mg/kg またはプラセボのいずれかを、0、2、および6 週目（導入療法）に投与した。14 週目時点で、各 REMICADE 用量群内で被験者を、維持療法として46 週目までスケジュールに従って（8 週間隔）投与する群または必要に応じて投与する群のいずれかに無作為に割付けた。16 週目時点で、プラセボ群の患者は REMICADE 導入療法（5mg/kg）+8 週毎の維持療法にクロスオーバーした。全治療群を併合した投与前の PASI スコア中央値は18で、患者の63%がBSA 20%以上であった。患者の55%が以前に全身療法を受けており、64%が光線療法を受けていた。

試験 III（SPIRIT）では、乾癬に対してソラレン+紫外線 A による治療（PUVA）またはその他の全身療法を受けたことがある患者249例を評価した。これらの患者を、REMICADE 3mg/kg、5mg/kg またはプラセボのいずれかを、0、2、および6 週目（導入療法）に投与する群に無作為に割付けた。26 週目時点で、sPGA スコアが中等度以上（0～5のスケールで3以上）であった患者に対して各自が割付けられた治療の投与をもう1回行った。全治療群を併合した投与前の PASI スコア中央値は19で、投与前の sPGA スコアは中等度（患者の62%）～著明（22%）～重度（3%）であった。さらに、患者の75%がBSA 20%以上であった。登録患者のうち114例（46%）が26 週時に追加投与を受けた。

試験 I、II および III の主要評価項目は、投与前から10 週目までに PASI スコアにおける少なくとも75%の低下（PASI 75）を達成した患者の割合であった。試験 I および III で検討したもう一つの評価項目は、sPGA で「消失」または「ごく軽度」のスコアを達成した患者の割合であった。sPGA は、医師による硬化、紅斑および鱗屑に焦点をあてた乾癬重症度の全般的評価を示す5＝重度から0＝消失までの6段階のスケールである。治療の成功は「消失」または「ごく軽度」と定義し、乾癬病変部の盛り上がりは全くないかごく軽度、紅斑の色はかすかに赤みが掛っている程度まで、細かい鱗屑は全くないか乾癬病変部の5%未満とした。

試験 II では、rPGA（relative Physician's Global Assessment：前時点との比較による医師の包括的評価）において「消失」または「優れた改善」のスコアを達成した患者の割合も評価した。rPGA は、投与前と比較した評価を示す6＝悪化から1＝消失までの6 段階のスケールである。病変全体を乾癬部の体表面に占める割合（%）ならびに全体的な硬化、鱗屑および紅斑の程度を考慮して評価した。治療の成功は「消失」または「優れた改善」と定義し、多少ピンク色が残っているもしくは色素沈着が見られる程度～著明な改善が認められるもの（ほぼ正常な皮膚の状態；多少赤みが認められてもよい）とした。これらの結果を表8に示す。

表 8 乾癬試験 I, II および III で 10 週時に PASI 75 を達成した患者の割合および PGA (医師による包括的評価) で治療の「成功」を達成した患者の割合

	Placebo	REMICADE	
		3 mg/kg	5 mg/kg
Psoriasis Study I - number randomized ^a	77	---	301
PASI 75	2 (3%)	---	242 (80%)*
sPGA	3 (4%)	---	242 (80%)*
Psoriasis Study II - number randomized ^a	208	313	314
PASI 75	4 (2%)	220 (70%)*	237 (75%)*
rPGA	2 (1%)	217 (69%)*	234 (75%)*
Psoriasis Study III - number randomized ^b	51	99	99
PASI 75	3 (6%)	71 (72%)*	87 (88%)*
sPGA	5 (10%)	71 (72%)*	89 (90%)*

* p<0.001 compared with placebo
^a Patients with missing data at Week 10 were considered as nonresponders.
^b Patients with missing data at Week 10 were imputed by last observation.

試験 I において、光線治療の既往がある広範囲の乾癬を有する患者のサブグループで 10 週時に PASI 75 を達成した患者の割合は、プラセボ群では 4%であったのに対し、REMICADE 5mg/kg では 85%であった。

試験 II において、光線治療の既往がある広範囲の乾癬を有する患者のサブグループで 10 週時に PASI 75 を達成した患者の割合は、プラセボ群では 1%であったのに対し、REMICADE 3mg/kg は 72%, REMICADE 5mg/kg は 77%であった。試験 II において、光線治療で失敗したまたは忍容性がなかった広範囲の乾癬を有する患者のうち 10 週時に PASI 75 を達成した患者の割合は、プラセボ群では 2%であったのに対し、REMICADE 3mg/kg は 70%, REMICADE 5mg/kg は 78%であった。

試験 II において、REMICADE 3mg/kg 群の患者 292 例および REMICADE 5mg/kg 群の患者 297 例を対象として治療効果の維持について検討した。実薬投与群の患者を、10 週時の PASI における治療効果および治験実施施設で層別して、14 週目からの維持療法としてスケジュールに従って投与する群または必要に応じて投与する (PRN) 群のいずれかに再度無作為に割付けた。

50 週時まで PASI 75 を維持した患者の割合は、必要に応じてすなわち PRN ベースで投与した患者に比して、8 週毎に維持用量を投与した群の方が高いようであり、最良の効果は 5mg/kg を 8 週毎に投与した群で維持された。これらの結果を図 4 に示す。8 週毎投与群の REMICADE 血清濃度がトラフレベルとなった 46 週時点で PASI 75 が維持されていた患者の割合は、5mg/kg で 54%, 3mg/kg で 36%であった。8 週毎に 3mg/kg を投与した群で PASI 75 達成者の割合が 5mg/kg 投与群に比して低かったことと、インフリキシマブの血清トラフレベルが検出可能であった患者の割合が低かったことの間に関連性が認められた。これは一つには高い抗体率と関連している可能性がある (有害反応, 免疫原性の項を参照)。さらに、10 週時に治療効果が認められた患者の集団においても、治療効果が維持される割合は REMICADE 5mg/kg を 8 週毎に投与した群で大きいようである。維持投与が PRN であるか 8 週間毎であるかにかかわらず、各群の下位集団において時間の経過に伴い治療効果の減少が認められた。試験 I における 5mg/kg 8 週毎維持投与群の 50 週目までの成績は試験 II における成績と同様であった。

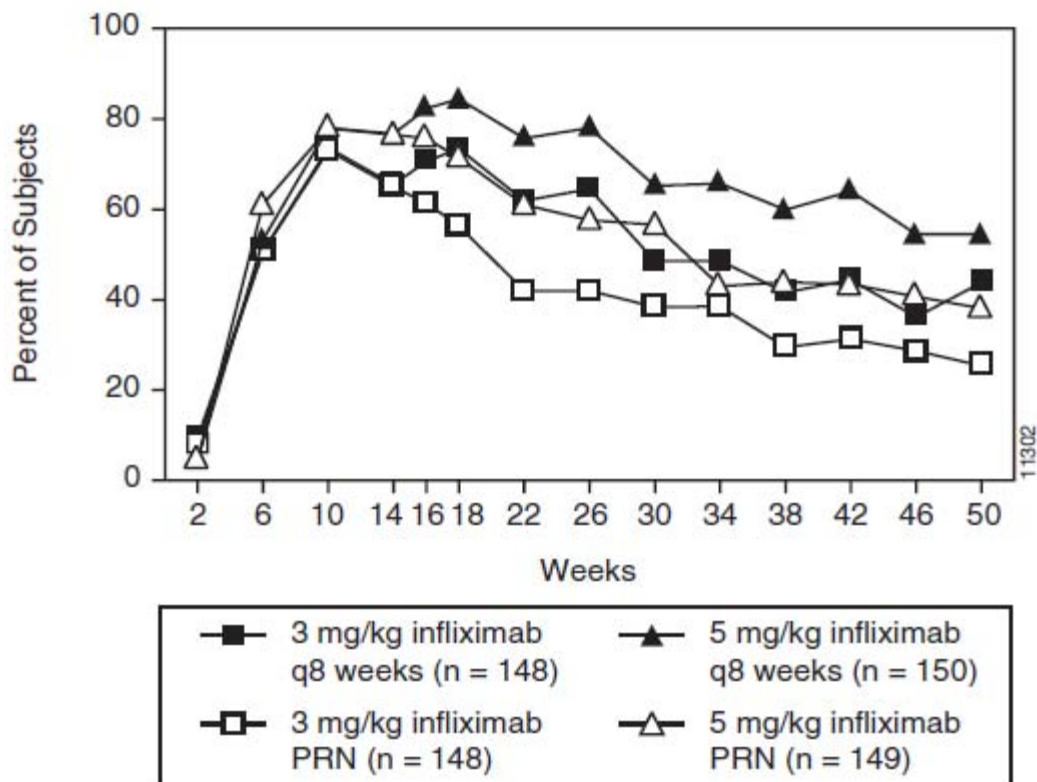


図4 投与前から50週時までにPASIにおける75%以上の改善を達成した患者の割合
(14週時に無作為割付けした患者)

尋常性乾癬患者における50週目以降のREMICADE治療の有効性および安全性は検討していない。

潰瘍性大腸炎

中等度から重度の活動性潰瘍性大腸炎(UC)(Mayoスコア¹³6~12[スコアの範囲:0~12],内視鏡検査サブスコア ≥ 2)を有し、従来の経口療法に対して効果不十分の患者728例を対象とした2件の無作為化二重盲検プラセボ対照臨床試験で、REMICADEの安全性と有効性を評価した(UC I試験およびUC II試験)。一定用量での5-アミノサリチル酸(5-ASA)、副腎皮質ホルモン剤および/または免疫抑制剤の併用投与は認めた。副腎皮質ホルモン剤の漸減は8週目以降より可能とした。患者は0週時点において、プラセボ、REMICADE 5mg/kgまたはREMICADE 10mg/kgのいずれかを0, 2, 6週、その後は8週間隔にて、UC I試験では46週目まで、UC II試験では22週目まで投与する治療群に無作為に割付けられた。UC II試験では、医師の判断のもと、盲検下にて46週目までの継続治療が認められた。

UC I試験の患者は、経口副腎皮質ホルモン剤、6-メルカプトプリン(6-MP)、またはアザチオプリン(AZA)に対して無効もしくは忍容性のない患者であった。UC II試験の患者は、上記治療および/または5-ASAに対して無効もしくは忍容性のない患者であった。UC I試験およびUC II試験で同様の割合の患者が、投与開始前に、副腎皮質ホルモン剤(それぞれ61%および51%)、6-MP/アザチオプリン(49%および43%)および5-ASA(それぞれ70%および75%)の投与を受けていた。UCに対して5-ASAのみを服用していた患者は、UC II試験の方がUC I試験よりも多かった(それぞれ26%および11%)。臨床効果の定義は、Mayoスコアにおける投与開始前からの30%以上かつ3ポイント以上の低下が認められるとともに、直腸出血スコアにおける1ポイント以上の減少が認められること、もしくは直腸出血スコアが0または1であることとした。

臨床効果、臨床的緩解、粘膜治療

UC I試験及びUC II試験の両方において、臨床効果、臨床的緩解、粘膜治療を達成した患者の割合は、プラセボ群よりも両REMICADE群の方が高かった。これらの効果はいずれも試験終了時まで持続した(UC I試験では54週目時点、UC II試験では30週目時点)。さらに、臨床効果持続、臨床的緩解持続を示した患者の割合は、プラセボ群よりもREMICADE群の方が高かった(表9)。

投与開始前に副腎皮質ホルモン剤治療を受けていた患者のうち、30週目時点で臨床的緩解を達成して副腎皮質ホルモン

剤の投与を中止できた患者の割合は、プラセボ投与群に比して REMICADE 投与群の方が高かった（UC I 試験：REMICADE 投与群 22% vs. プラセボ投与群 10%；UC II 試験：REMICADE 投与群 23% vs. プラセボ投与群 3%）。UC I 試験において、この効果は 54 週目時点まで持続した（REMICADE 投与群 21% vs. プラセボ投与群 9%）。REMICADE による効果は、5mg/kg 投与群と 10mg/kg 投与群で全般的に同様であった。

表 9 潰瘍性大腸炎試験における治療効果、緩解および粘膜治癒

	Study UC I			Study UC II		
	Placebo	5 mg/kg REMICADE	10 mg/kg REMICADE	Placebo	5 mg/kg REMICADE	10 mg/kg REMICADE
Patients randomized	121	121	122	123	121	120
Clinical Response ^{1,4}						
Week 8	37%	69%*	62%*	29%	65%*	69%*
Week 30	30%	52%*	51%**	26%	47%*	60%*
Week 54	20%	45%*	44%*	NA	NA	NA
Sustained Response ⁴						
(Clinical response at both Week 8 and 30)	23%	49%*	46%*	15%	41%*	53%*
(Clinical response at Weeks 8, 30, and 54)	14%	39%*	37%*	NA	NA	NA
Clinical Remission ^{2,4}						
Week 8	15%	39%*	32%**	6%	34%*	28%*
Week 30	16%	34%**	37%*	11%	26%**	36%*
Week 54	17%	35%**	34%**	NA	NA	NA
Sustained Remission ⁴						
(Clinical remission at both Week 8 and 30)	8%	23%**	26%*	2%	15%*	23%*
(Clinical remission at Weeks 8, 30, and 54)	7%	20%**	20%**	NA	NA	NA
Mucosal Healing ^{3,4}						
Week 8	34%	62%*	59%*	31%	60%*	62%*
Week 30	25%	50%*	49%*	30%	46%**	57%*
Week 54	18%	45%*	47%*	NA	NA	NA

* $P < 0.001$, ** $P < 0.01$

¹ Defined as a decrease from baseline in the Mayo score by $\geq 30\%$ and ≥ 3 points, accompanied by a decrease in the rectal bleeding subscore of ≥ 1 or a rectal bleeding subscore of 0 or 1. (The Mayo score consists of the sum of four subscores: stool frequency, rectal bleeding, physician's global assessment and endoscopy findings.)

² Defined as a Mayo score ≤ 2 points, no individual subscore > 1 .

³ Defined as a 0 or 1 on the endoscopy subscore of the Mayo score.

⁴ Patients who had a prohibited change in medication, had an ostomy or colectomy, or discontinued study infusions due to lack of efficacy are considered to not be in clinical response, clinical remission or mucosal healing from the time of the event onward.

REMICADE による改善は、54 週目時点まですべての Mayo サブスコアにわたって一貫していた（UC I 試験については表 10 に示す；UC II 試験については 30 週時点まで同様であった）。

表 10 UC I 試験で 54 週目までの Mayo サブスコアが非活動性または軽度の疾患を示す値であった患者の割合

	Study UC I		
	Placebo (n=121)	5 mg/kg (n=121)	REMICADE 10 mg/kg (n=122)
Stool frequency			
Baseline	17%	17%	10%
Week 8	35%	60%	58%
Week 30	35%	51%	53%
Week 54	31%	52%	51%
Rectal bleeding			
Baseline	54%	40%	48%
Week 8	74%	86%	80%
Week 30	65%	74%	71%
Week 54	62%	69%	67%
Physician's global assessment			
Baseline	4%	6%	3%
Week 8	44%	74%	64%
Week 30	36%	57%	55%
Week 54	26%	53%	53%
Endoscopy findings			
Baseline	0%	0%	0%
Week 8	34%	62%	59%
Week 30	26%	51%	52%
Week 54	21%	50%	51%

適応および使用法

関節リウマチ

REMICADE は、メトトレキサートと併用され、中等度から重度の関節リウマチ患者の症状軽減、関節破壊の進展防止、身体機能の改善が適応となる。

クローン病

REMICADE は、既存治療で効果不十分な中等度から重度の活動期クローン病を有する成人患者ならびに小児患者の症状軽減、臨床的緩解導入、および緩解維持が適応となる（**枠組み警告、警告および使用上の注意の小児への投与の項を参照**）。

REMICADE は、外瘻を有するクローン病成人患者における、排膿を示す腸管皮膚瘻と直腸腔瘻の数の減少および外瘻閉鎖の維持が適応となる。

強直性脊椎炎

REMICADE は、活動期強直性脊椎炎患者の症状軽減が適応となる。

乾癬性関節炎

REMICADE は、活動期乾癬性関節炎患者の症状軽減、関節破壊の進展防止および身体機能の改善が適応となる。

尋常性乾癬

REMICADE は、慢性で重度の（すなわち広範囲および/または日常生活に支障をきたす）尋常性乾癬を有する成人患者で、全身療法の対象となるが他の全身療法の医学的妥当性が低い患者の治療を適応とする。REMICADE は、綿密な観察と医師による定期的なフォローアップ検査が可能な患者にのみ投与すること（**枠組み警告、警告および使用上の注意を参照**）。

潰瘍性大腸炎

REMICADE は、既存治療で効果不十分な中等度から重度の活動期潰瘍性大腸炎患者の症状軽減、臨床的緩解導入と緩解維持、および粘膜治癒の達成ならびに副腎皮質ホルモン剤の離脱が適応となる。

禁忌

中等度から重度の心不全の患者に対して、REMICADE を 5mg/kg を超える用量で投与してはならない。中等度から重度の心不全患者（ニューヨーク心臓協会[NYHA]心機能分類Ⅲ～Ⅳ度）を対象とした REMICADE の無作為化試験において、REMICADE 10mg/kg 投与群では心不全の悪化による死亡および入院の発生率が高かった（警告および有害反応、心不全患者の項を参照）。

REMICADE に対して重度の過敏反応を起こしたことのある患者に対して本剤を再投与してはならない。REMICADE は、本剤の不活性成分やマウス由来の蛋白質に過敏性を有することがわかっている患者に用いてはならない。

警告

感染症のリスク

（枠組み警告を参照）

細菌、マイコバクテリア、侵襲性真菌、ウイルス、日和見感染性の病原体による重篤や時に致死的な感染症が TNF 阻害薬の投与を受けている患者で報告されている。日和見感染症として、結核、ヒストプラズマ症、アスペルギルス症、コクシジオイドス症、リステリア症、ニューモシスティス症が通常報告されている。これらの感染症を発症した患者では局所的よりもむしろ播種性であることが多く、しばしばメトトレキサートなどの免疫抑制薬や副腎皮質ホルモンを併用している。

臨床的に重要な局所的感染症を含め、活動性感染症を罹患している患者に REMICADE 治療を開始してはならない。以下の患者では、治療を開始する前に本剤治療のリスクベネフィットを考慮すること。

- ・慢性あるいは再発性の感染症に罹患している患者
- ・結核と接触のあった患者
- ・結核が風土病となっている地域や、ヒストプラズマ症、コクシジオイドミセス症、プラストミセス症などの真菌症が風土病となっている地域に住んでいた患者や旅行した患者
- ・感染症に罹患しやすい潜在的な条件にある患者

以前に陳旧性や活動性の結核に対する治療を行っている患者を含め、REMICADE 治療を受けた患者で再発性又は新規の結核感染が観察されている。REMICADE 治療前及び治療中は定期的リスク因子を評価し、潜在的な感染を検査すること。

TNF 阻害薬による治療を受ける前に陳旧性結核感染に対する治療を行うことで治療中の結核再発のリスクが低下することが示されている。REMICADE 治療前に陳旧性結核の治療の必要性を評価するためにツベルクリン反応検査を実施する場合は、硬結径 5mm 以上の患者を BCG（Bacillus Calmette-Guerin）既接種者であっても陽性とみなすべきである。

陳旧性結核または活動性結核の既往があり十分な治療が行われたことが確認できない患者では、REMICADE 投与開始前に抗結核治療について考慮すべきである。また、陳旧性結核の検査結果は陰性でも結核感染のリスク因子が幾つかある患者や結核感染の極めて重要なリスク因子がある患者においても、REMICADE 投与開始前に抗結核治療について考慮すべきである¹⁴。個々の患者にとって抗結核薬の開始が適切であることを判断するために、結核治療の専門家の助言を得ることが推奨される。

REMICADE 治療中に新規に感染症を発症した患者、特に結核罹患率の高い地域から移住してきた患者や帰ってきた患者、活動性結核患者と密接な接触を持った患者では結核が強く疑われるべきである。

陳旧性結核の検査が陰性である患者での結核感染も含めて、REMICADE 投与期間中もしくは投与後は感染症の症状、症候は綿密にモニターすべきである。REMICADE 治療中は陳旧性結核の検査が偽陰性になることもある。

重篤な感染症や敗血症を発症した患者は REMICADE 投与を中止すること。REMICADE 治療中に新規に感染症を発症した患者は綿密にモニターし、免疫不全患者に適した早急で完全な診断検査や、適切な抗菌治療を開始すべきである。

真菌症が風土病となっている地域に住んでいた患者や旅行した患者に対して、重篤で全身性の疾患に罹患した場合は侵襲性真菌感染症を疑うべきである。診断検査を行いながら、適切な経験的抗真菌薬治療を考慮すべきである。ヒストプラズマ症に感染している患者にはヒストプラズマ症に対する抗原抗体テストが陰性である場合がある。可能な場合、侵襲性真菌感染症の診断や治療を専門とした内科医と相談しながら、これらの患者に対して経験的抗真菌薬治療を行うことの決定すべきであり、重症真菌感染のリスクと抗真菌薬治療のリスクを考慮すべきである。

ANAKINRA ともう 1 つ別の TNF α 阻害薬である ETANERCEPT の併用投与に関する臨床試験で、重篤な感染症が観察されている。また、ETANERCEPT 単独投与と比較してこの 2 剤の併用投与による追加の臨床ベネフィットは認められなかった。ANAKINRA と ETANERCEPT の併用療法で認められた有害事象の性質より、ANAKINRA と他の TNF α 阻害薬との併用によって同様の毒性が生じる可能性がある。したがって、REMICADE と ANAKINRA の併用は推奨しない。

肝脾 T 細胞リンパ腫

(枠組み警告を参照)

市販後症例として、稀な T 細胞リンパ腫である肝脾 T 細胞リンパ腫が REMICADE を含む TNF 阻害薬を投与した患者に報告されている。これらの症例では極めて侵襲的な経過をたどり、致死的であった¹⁵。REMICADE 投与例として報告されている全ての患者はクローン病か潰瘍性大腸炎の患者であり、大半は思春期および若年成人の男性患者である。これらの患者の全例が肝脾 T 細胞リンパ腫の診断時かそれ以前に REMICADE と共にアザチオプリンまたは 6-メルカプトプリンを併用していた。肝脾 T 細胞リンパ腫と REMICADE 治療や REMICADE と他の免疫抑制剤の併用治療との因果関係は明らかではない。

B 型肝炎ウイルスの再活性化

B 型肝炎ウイルス (HBV) の慢性キャリアの患者では、REMICADE を含む TNF 阻害薬の投与に伴って B 型肝炎の再活性化が認められている。中には、TNF 阻害薬に伴って発生した HBV 再活性化により死亡した例もある。こうした報告の大多数は、免疫系を抑制する他の薬物療法を併用している患者で起こったものである (これらの免疫抑制療法も HBV 再活性化に寄与している可能性がある)。HBV 感染のリスクが高い患者は、TNF 阻害薬による治療を始める前に、過去の HBV 感染の有無を評価すべきである。HBV キャリアと確認された患者については、REMICADE を含む TNF 阻害薬を処方する際には注意が必要である。HBV キャリアの患者に対して、HBV 再活性化を防ぐために、TNF 阻害薬とともに抗ウイルス療法を行った場合の安全性や有効性に関する十分なデータはない。TNF 阻害薬による治療を必要とする HBV キャリアの患者については、治療中および治療終了後数ヶ月間は、活動性 HBV 感染症の臨床ならびに臨床検査上の徴候がみられないか綿密に観察すべきである。HBV 再活性化を生じた患者では、TNF 阻害薬の投与を中止し、抗ウイルス療法と適切な支持療法を開始すべきである。HBV 再活性化がコントロールされた後に TNF 阻害薬治療を再開することの安全性については不明である。したがって、こうした状況で TNF 阻害薬療法の再開を考慮する際は注意が必要であり、患者を綿密に観察する必要がある。

肝毒性

REMICADE の投与を受けている患者の市販後データで、急性肝不全、黄疸、肝炎および胆汁うっ滞を含む重大な肝反応がまれであるが報告されている。これらの症例の一部では自己免疫性肝炎が診断されている。重大な肝反応は、REMICADE の投与開始後 2 週間から 1 年以上後に発生している。これらの症例の多くでは、肝障害が発見される前に肝アミノトランスフェラーゼ値の上昇は認められなかった。致死的な症例や肝移植が必要となった症例も認められた。肝機能障害の症状または徴候が認められる患者は、肝障害のエビデンスがないか評価すべきである。黄疸および/または著しい肝酵素上昇 (例: 正常値上限の 5 倍以上など) が発生した場合は、REMICADE の投与を中止すべきであり、当該異常に関する綿密な調査を実施すべきである。臨床試験では、REMICADE 投与群の患者で軽度または中等度の ALT 上昇および AST 上昇が観察されているが、重大な肝障害への進行は認められなかった (有害反応、肝毒性の項を参照)。

心不全患者

REMICADE は、心不全患者における有害な転帰との関連性が認められているため、心不全患者では他の治療法について検討した上でのみ使用すべきである。心不全患者 (ニューヨーク心臓協会 [NYHA] 心機能分類Ⅲ～Ⅳ度) を対象とした REMICADE の無作為化試験の結果より、REMICADE 10mg/kg 投与群の死亡率が高いこと、5mg/kg 投与群および 10mg/kg 投与群で心血管系有害事象の発生率が高いことが示唆された。市販後報告で、REMICADE 投与患者における心不全の悪化が報告されており、これらには、特定可能な誘因が認められる症例もあれば認められない症例もあった。また、まれではあるが、確認されている既存の心血管疾患がない患者における心不全など、心不全の新規発症の市販後報告もある。これらの中には 50 歳未満の患者もいた。心不全患者に REMICADE を投与することが決定された場合は、治療中綿密な観察を行うべきであり、心不全の症状が新規に発現した場合や悪化した場合は投与を中止すべきである (禁忌および有害反応、心不全患者の項を参照)。

血液学的事象

白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症および汎血球減少症の症例が、REMICADE を服用している患者で報告されており、致死的な転帰をとった場合もあった。REMICADE 治療との因果関係は不明である。高リスク群は特定されていないが、REMICADE を投与している患者で重大な血液学的異常を認める患者や既往のある患者には注意すべきである。REMICADE による治療中に血液疾患や感染 (例: 持続性発熱) を示唆する徴候および症状が現れた場合には、直ちに医師の診察を受けるようすべての患者に忠告すべきである。重大な血液学的異常が発現した患者では REMICADE 治療の中止を考慮すべきである。

過敏症

REMICADE の投与は、様々な発現時期の過敏反応との関連が認められており、入院を要した場合もあった。蕁麻疹、呼

吸困難、および／または低血圧を含むほとんどの過敏反応は Infliximab 投与中、または投与後 2 時間以内に発現している。

しかしながら、一部の症例では、初回の REMICADE 治療後（2 回目投与後という早い時期）や、長期間の間隔をあけて REMICADE を再投与した際に、血清病様の反応が観察されている。これらの反応に関連した症状として発熱、発疹、頭痛、咽頭痛、筋肉痛、多関節痛、手・顔面浮腫、および／または嚥下障害が含まれる。これらの反応は、Infliximab に対する抗体の顕著な増加、REMICADE の検出可能血中濃度以下への低下、薬効消失の可能性に関連する。

REMICADE は、重篤な反応が生じた場合には、中止すべきである（禁忌の項も参照）。過敏反応の治療に用いられる薬物（即ちアセトアミノフェン、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤および/またはエピネフリン）は、過敏反応が発現した場合、ただちに使用できるように用意しておく必要がある（有害反応、投与時反応の項を参照）。

神経症状

TNF の抑制作用を持つ REMICADE およびその他の薬剤は、稀に視神経炎、発作、および多発性硬化症を含む中枢性脱髄疾患の臨床症状および／または X 線診断により判明する新規発症や悪化、および全身性血管炎の中枢神経系症状、ギランバレー症候群を含む末梢神経の脱髄疾患との関連が認められている。脱髄疾患や発作障害に既往歴のある患者もしくは最近に発症した患者に REMICADE の使用を考慮する際には注意をすべきである。重大な中枢神経系有害反応が発現した患者では REMICADE の投与中止を考慮すべきである。

悪性腫瘍

REMICADE を含む一部の TNF 阻害薬に関する臨床試験のうちの比較対照試験では、対照患者に比して、TNF 阻害薬の投与を受けた患者に、より多くの悪性腫瘍（リンパ腫および非黒色腫皮膚癌[NMSC]を除く）が観察されている。中等度から重度の活動性関節リウマチ、クローン病、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、潰瘍性大腸炎および尋常性乾癬の患者を対象とした REMICADE 試験のうちの比較対照試験で、悪性腫瘍（リンパ腫および NMSC を除く）と診断された患者は、REMICADE 投与患者は 4,019 例中 14 例、対照患者は 1,597 例中 1 例（発現率：REMICADE 投与群 100 患者年あたり 0.52 例、対照群 100 患者年あたり 0.11 例）であった（追跡期間の中央値：REMICADE 投与群 0.5 年、対照群 0.4 年）。これらのうち最も多く見られた悪性腫瘍は、乳癌、結腸直腸癌および黒色腫であった。REMICADE 投与群における悪性腫瘍の発現率は一般集団に予測される発現率と同様であったが、対照群の発現率は予測されたものよりも低率であった。

すべての TNF 阻害薬に関する臨床試験のうちの比較対照試験では、対照患者に比して、TNF 阻害薬投与患者において、より多くのリンパ腫症例が観察されている。REMICADE 試験のうちの比較対照ならびにオープンラベル試験で、リンパ腫を発現した患者は、REMICADE 投与患者は 5,707 例中 5 例（追跡期間の中央値 1 年）、対照患者は 1,600 例中 0 例（追跡期間の中央値 0.4 年）であった。関節リウマチ患者では、2 例のリンパ腫が観察され、発現率は 100 患者年あたり 0.08 例で、これは一般集団に予測される発現率よりも約 3 倍高率である。関節リウマチ、クローン病、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、潰瘍性大腸炎および尋常性乾癬に関する臨床試験全体の集団では、5 例のリンパ腫が観察され、発現率は 100 患者年あたり 0.10 例で、これは一般集団に予測される発現率よりも約 4 倍の高率である。クローン病、関節リウマチまたは尋常性乾癬の患者、特に活動性の高い疾患を有するおよび/または長期間免疫抑制療法を行っている患者は、TNF 阻害薬による治療を受けていない場合でも、リンパ腫発現のリスクが一般集団よりも高い（最高数倍）可能性がある。

中等度から重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する患者を対象として REMICADE の使用について検討した臨床試験では、対照患者に比して、REMICADE 投与患者でより多くの悪性腫瘍（大半は肺または頭頸部が原発部位）が報告された。全患者に多量の喫煙の既往歴があった（*有害反応、悪性腫瘍の項を参照*）。中等度から重度の COPD を有する患者に REMICADE の使用を考慮する際は注意が必要である。

乾癬患者、特に長期間にわたる光線療法の既往がある乾癬患者は、非黒色腫皮膚癌（NMSC）の発症について綿密に観察すべきである。REMICADE 臨床試験における維持療法の期間中、NMSC は光線療法の既往がある患者で多くみられた（*有害反応、乾癬試験における有害反応の項を参照*）。

悪性腫瘍の発症において TNF 阻害薬が果たしている可能性のある役割については不明である（*有害反応、悪性腫瘍の項を参照*）。REMICADE の臨床試験における発現率を他の TNF 阻害薬の臨床試験における発現率と比較することはできない。また、REMICADE の臨床試験における発現率から、さらに広い患者集団で観察される発現率を予測することもできない。悪性腫瘍の既往歴を有する患者に REMICADE の使用を考慮する際や、REMICADE 投与中に悪性腫瘍が発生した患者に投与を継続する際は注意が必要である。

使用上の注意

自己免疫

REMICADE 投与により自己免疫抗体が生成され、まれにループス様症候群が発症する可能性がある。患者が REMICADE 投与後ループス様症候群と疑わせる徴候を発症した場合には、投与は中止すべきである（*有害反応、自己抗体／ループス様症候群の項を参照*）。

ワクチン接種

抗TNF療法を受けている患者での生ワクチンの接種に対する応答あるいは生ワクチンによる二次感染に関するデータはない。生ワクチンの併用は推奨できない。

小児クローン病患者は、REMICADE 治療を始める前に接種すべきワクチンの接種をすべて済ませておくことが望ましい。ワクチン接種と REMICADE 治療開始の間隔は現行の予防接種ガイドラインに従うべきである。

患者への情報

感染症の徴候および症状が発現した患者は直ちに医学的評価を求めるべきである。

患者または患者の保護者/介護者に、REMICADE の薬物治療ガイドを手渡し、毎回の投与前に読んで疑問点について質問する機会を与えるべきである。臨床的に注意を要する活動性の感染症を有する患者に対して REMICADE を投与する場合は注意を要することから、毎回の投与時に患者の全般的な健康状態を評価し、患者または患者の保護者/介護者が REMICADE の薬物治療ガイドを読んで疑問に持つことを話し合うことが重要である。

薬物相互作用

Etanercept (別の TNF α 阻害薬) と anakinra (インターロイキン-1 受容体拮抗薬) の併用投与に伴って、重篤な感染症のリスク増加ならびに好中球減少症のリスク増加が認められ、これらの薬剤の単独投与と比較して追加ベネフィットは認められないことが報告されている。他の TNF α 阻害薬 (REMICADE を含む) と anakinra の併用によっても同様の毒性が生じる可能性がある (警告、感染症のリスクの項を参照)。

MTX との相互作用を含む特別な薬物相互作用に関する研究は実施されていない。関節リウマチあるいはクローン病の臨床試験では、大多数の患者が 1 種以上の薬剤の併用投与を受けていた。関節リウマチでは、MTX 以外の併用薬剤は非ステロイド性抗炎症剤、葉酸、副腎皮質ホルモン剤および/または麻薬であった。クローン病で併用された医薬品は、抗生物質、抗ウイルス薬、副腎皮質ホルモン剤、6-MP/AZA、5-ASA がある。乾癬性関節炎の臨床試験で併用された薬剤は、約半数の患者で使用された MTX ならびに非ステロイド性抗炎症剤、葉酸および副腎皮質ホルモン剤などであった。

免疫抑制剤の投与を受けているクローン病患者は、無投与患者に比し投与時反応を起こしにくい傾向にあった (有害反応、免疫原性および投与時反応の項を参照)。副腎皮質ホルモン剤、抗生物質 (メトロニダゾール、シプロフロキサシン)、5-ASA を含む REMICADE 投与前のクローン病治療による、Infliximab の血中濃度へ与える影響はないようであった。

発癌性、変異原性、生殖能障害

発癌性を検討するため、抗マウス TNF α 抗体 (cV1q) をマウスに投与する複数回投与毒性試験を行った。cV1q はマウスの生体内で TNF α の機能を阻害するアナログ抗体である。マウスは 3 群に割り付けられた。3 群とはコントロール群、cV1q の 10mg/kg/週を 6 ヶ月投与する群、40mg/kg/週を 6 ヶ月投与する群であった。マウスに cV1q の 10mg/kg と 40mg/kg を投与した場合、1 週間当たりの投与量はヒトのクローン病患者に 5mg/kg を投与する場合のそれぞれ 2 倍、8 倍に相当する。本試験の結果、cV1q 投与によるマウスの発癌性は認められなかった。Infliximab の発癌性又は変異原性効果は、*in vivo* のマウス小核試験、サルモネラ-大腸菌 (Ames) 試験により、認められなかった。ヒトのリンパ球を用いた試験で、染色体異常は認められなかった。これらの結果がヒトにおけるリスクに与える意味は不明である。Infliximab がヒトの生殖能を障害するか否か不明である。アナログマウス抗体を用いた 6 ヶ月の複数回投与毒性試験で生殖能障害は観察されなかった。

妊娠カテゴリー B

Infliximab はヒトおよびチンパンジー以外の種の TNF α と交差反応を示さないもので、REMICADE について動物による生殖試験は行っていない。マウス TNF α の活性を選択的に阻害する類似抗体を用いた発育毒性試験では、母体毒性、胎児毒性、催奇形性は認められなかった。抗 TNF 類似抗体を用いた薬力学的動物モデルでは、10~15mg/kg の用量で薬力学的効果が最大であった。40mg/kg まで投与した動物生殖試験で有害事象の発現は認められなかった。妊婦に REMICADE を投与した時、胎児に害を及ぼすかどうか、あるいは繁殖能に影響を及ぼすかどうかは不明である。妊婦に対しては、REMICADE は明らかに必要な場合にのみ投与すべきである。

授乳婦への投与

REMICADE がヒト乳中に移行するのか、あるいは母乳摂取後に全身的に吸収されるのかは不明である。多くの薬剤や免疫グロブリンがヒト乳中に移行し、また、REMICADE は哺乳乳児に対して有害反応を及ぼす可能性があるため、授乳婦の治療については、薬剤の必要性を考慮しながら、授乳を中断するか、投与を中止するか決定すべきである。

小児への投与

REMICADE は、既存治療で効果不十分な中等度から重度の活動期クローン病小児患者の症状軽減、臨床的緩解導入、お

よび緩解維持が適応となる（*枠組み警告*，*警告*，*適応および使用法*，*使用上の注意のワクチン接種*，*用法・用量*，*臨床試験の小児患者における活動期クローン病および有害反応の小児クローン病における有害反応の項を参照*）。

REMICADE は 6 歳未満のクローン病を有する小児においては検討していない。小児クローン病患者における REMICADE の長期間（1 年以上）の安全性と有効性は臨床試験で確立されていない。

若年性関節リウマチ患者ならびに潰瘍性大腸炎および尋常性乾癬を有する小児患者では、REMICADE の安全性と有効性は確立されていない。

高齢者への投与

関節リウマチおよび尋常性乾癬に関する臨床試験において、REMICADE を投与した 65 歳以上の関節リウマチ患者 181 例および尋常性乾癬患者 75 例の有効性あるいは安全性は、若年患者のそれに比べ、全体的に差はなかった。ただし、REMICADE 群および対照群ともに重篤な有害事象の発現率は、若年患者に比して 65 歳以上の患者の方が高かった。クローン病、潰瘍性大腸炎、強直性脊椎炎および乾癬性関節炎に関する試験では、65 歳以上の患者数は不十分で、それらの患者が年齢 18～65 歳の患者と異なった反応を示すかどうかは不明である。一般的に高齢者では感染症の発現率が高いので、高齢者への投与には注意が必要である（*有害反応*，*感染症の項参照*）。

有害反応

合計 4,779 例の成人患者（関節リウマチ患者 1,304 例、クローン病患者 1,106 例、強直性脊椎炎 202 例、乾癬性関節炎 293 例、潰瘍性大腸炎 484 例、尋常性乾癬 1,373 例およびその他の疾患を有する患者 17 例）が REMICADE の投与を受け、そのうち、30 週を超えて投与を受けた患者は 2,625 例、1 年を超えて投与を受けた患者は 374 例であった（小児患者の有害反応に関する情報については、*有害反応の小児クローン病における有害反応の項を参照*）。投与中止の最も多かった原因の一つは投与時反応（呼吸困難、潮紅、頭痛、および発疹）であった。関節リウマチ患者において、10mg/kg の投与を受けた患者は 3mg/kg の投与を受けた患者より有害事象発現率が高かったが、クローン病患者では、10mg/kg の投与を受けた患者と 5mg/kg の投与を受けた患者の有害事象発現率に違いはなかった。

投与時あるいは投与直後にみられた有害反応（投与時反応）

投与時反応

臨床試験では、投与時反応を投与中または投与終了後 1～2 時間以内に起こる全ての有害事象と定義した。すべての臨床試験において、プラセボ投与患者では投与時反応が約 10%発現したのに対し、REMICADE 投与患者には約 20%発現した。全ての REMICADE 投与回数のうち、3%に発熱または悪寒のような非特異的症状、1%に心肺反応（主として胸痛、低血圧、高血圧または呼吸困難）、1%未満にそう痒感または蕁麻疹、もしくはそう痒/蕁麻疹と心肺反応の合併症状が発現した。重篤な投与時反応のみられた割合は 1%未満であり、内容はアナフィラキシー、痙攣、紅斑性発疹、および低血圧であった。投与時反応により約 3%の患者が REMICADE 投与を中止し、それらの患者全員が投与時反応に対する治療および／または投与中止により回復した。初回投与以降の REMICADE 投与の回数と投与時反応発現率の増加は関連しなかった。乾癬試験 I では、乾癬患者における投与時反応の発現率は 1 年間を通して安定していた。乾癬試験 II では、投与時反応の発現率は時間の経過とともに変化し、初回投与後よりも最終投与後の方がやや高かった。3 件の乾癬試験を併合した投与時反応（1～2 時間以内に発現した有害事象）の総発現率（%）は、3mg/kg で 7%、5mg/kg で 4%、プラセボ群で 1%であった。

Infliximab に対する抗体が陽性になったクローン病患者は、陰性の患者に比べ、投与時反応をより発現し易かった（約 2～3 倍）。免疫抑制剤の併用は Infliximab に対する抗体および投与時反応の発現率をともに減少させると思われた（*有害反応の免疫原性および使用上の注意の薬剤相互作用の項を参照*）。

市販後において、REMICADE 投与による咽喉浮腫／咽頭浮腫、重度の気管支痙攣、痙攣を含むアナフィラキシー様反応が報告されている。

遅発性反応/再投与後の反応

尋常性感染

乾癬試験では、REMICADE 投与群の患者の約 1%に遅発性過敏症と思われる事象が発現した（多くは、血清病または発熱および/または発疹を伴う関節痛および/または筋肉痛として報告された）。これらの反応は通常、反復投与後 2 週間以内に発現した。

クローン病

クローン病患者 41 例のうち 37 例が 2 年～4 年間の投与間隔をあけて REMICADE の再投与を受けた試験において、投与 3～12 日後、10 例に有害事象が発現し、6 例が重篤であった。徴候および症候は、発熱および/または発疹を伴う筋肉痛および/または関節痛で、数名の患者はそう痒症、顔・手・唇の浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽頭痛および頭痛も経験した。これらの有害事象が発現した患者は、最初の Infliximab による治療で投与時反応に関連する有害事象を経験しなかった。既

に使用されていない液剤の投与を受けた 23 例において、これらの有害事象が 9 例（39%）に発現し、凍結乾燥品の投与を受けた 14 例においては 1 例（7%）に発現した。試験データはこれらの反応が剤形の違いによるものかどうかを判定するには不十分である。患者の徴候および症候は全ての例で、十分に改善し、あるいは加療により治癒した。1～2 年の休薬期間後における、これら事象の発現に関するデータは不十分である。しかしながら、1 年以内の間隔を置いた再投与に関する臨床試験および市販後調査は、これらの事象は数少なかった。

感染症

REMICADE 臨床試験において感染症に対する治療が報告された患者は、REMICADE 投与患者は 36%（平均追跡期間 51 週間）、プラセボ投与患者は 25%（平均追跡期間 37 週間）であった。最も多く報告された感染症は、気道感染（副鼻腔炎、咽頭炎および気管支炎を含む）と尿路感染であった。REMICADE 投与患者の重篤な感染症として、肺炎、蜂巣炎、膿瘍、皮膚潰瘍形成、敗血症および細菌感染があった。臨床試験において、7 例の日和見感染症が報告されており、コクシジオイドミセス症 2 例（1 例は死亡）、ヒストプラズマ症 2 例（1 例は死亡）、ニューモシスティス症 1 例、ノカルジア症 1 例およびサイトメガロウイルス感染 1 例であった。14 例に結核が報告され、うち 4 例が粟粒結核により死亡した。播種性結核症を含む他の結核も市販後調査で報告されている。これらの結核の大半は REMICADE 治療開始後 2 ヶ月以内に発現しており、陈旧性結核の再発の可能性がある（警告、感染症リスクの項参照）。1 年間のプラセボ対照試験（RA I 試験および RA II 試験）では、重篤な感染症が発現した患者は、REMICADE 毎 8 週間+MTX 投与群では 5.3%であったのに対し、プラセボ+MTX 投与群では 3.4%であった。REMICADE 投与群 924 例中、肺炎が発現した患者は 1.7%、TB が発現した患者は 0.4%であったが、プラセボ群ではそれぞれ 0.3%および 0.0%であった。もっと短期（22 週間）のプラセボ対照試験（1,082 例の RA 患者をプラセボ、REMICADE 3mg/kg または 10mg/kg のいずれか[0, 2 および 6 週目、その後 8 週ごとに静脈内投与]と MTX を併用する治療群に無作為に割付けた）では、重篤な感染症は REMICADE 3mg/kg 投与群またはプラセボ投与群に比して、10mg/kg 投与群で高頻度に発現した。54 週間のクローン病第 II 試験では、瘻孔を有するクローン病患者の 15% に瘻孔に関連した膿瘍が発現した。

潰瘍性大腸炎患者を対象とした REMICADE 試験では、抗菌薬による感染症の治療が報告された患者は、REMICADE 投与患者は 27%（平均追跡期間 41 週間）、プラセボ投与患者は 18%（平均追跡期間 32 週間）であった。重篤な感染症を含め、潰瘍性大腸炎に報告された感染症の種類は、他の臨床試験で報告されたものと同様であった。

様々な適応症における市販後使用情報から、ウイルス、細菌、真菌および原虫を含む様々な病原体による感染症が観察された。感染症は全ての器官で認められ、REMICADE 単独投与時あるいは免疫抑制剤との併用投与時に報告されている。

重篤な感染症が発症する前に、発熱、悪寒、体重減少および疲労などの全身症状が認められる可能性がある。しかし、重篤な感染症の大部分は、発現前に感染症部位に限局した徴候または症状も認められる可能性がある。

自己抗体 / ループス様症候群

臨床試験において、投与開始前に抗核抗体（ANA）陰性であった患者のうち試験期間中に ANA 陽性となった患者の割合は、プラセボ投与患者では約 5 分の 1 であったのに対し、REMICADE 投与患者では約半数であった。抗 dsDNA 抗体が新たに検出された患者の割合は、プラセボ投与患者では 0%であったが、REMICADE 投与患者では約 5 分の 1 であった。しかし、ループスおよびループス様症候群は稀であった。

悪性腫瘍

比較対照試験において悪性腫瘍が発現した患者は、プラセボ投与群に比して REMICADE 投与群の方が多かった（警告、悪性腫瘍の項を参照）。

現在または過去に喫煙歴のある中等度から重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する患者を対象として REMICADE の使用について検討した無作為化比較対照試験において、157 例の患者に対して、関節リウマチやクローン病で用いられるのと同様の用量で REMICADE を投与した。これらの REMICADE 投与患者のうち悪性腫瘍が発現したのは 9 例（リンパ腫 1 例を含む）で、発現率は 100 患者年あたり 7.67 例（追跡期間の中央値 0.8 年；95% CI：3.51～14.56）であった。対照患者では悪性腫瘍が報告されたのは 77 例中 1 例で、発現率は 100 患者年あたり 1.63 例（追跡期間の中央値 0.8 年；95% CI：0.04～9.10）であった。発現した悪性腫瘍の大半は肺癌または頭頸部癌であった。

承認後の使用においても、REMICADE 投与患者で非ホジキンリンパ腫およびホジキン病を含む悪性腫瘍が報告されている。

心不全患者

中等度から重度の心不全患者（NYHA 心機能分類 III～IV 度；左室駆出率≤35%）を対象として REMICADE について評価した無作為化試験で、150 例の患者を REMICADE 10mg/kg、5mg/kg、もしくはプラセボのいずれかを 3 回（0, 2 および 6 週目）静脈内投与する治療群に無作為に割付けた。REMICADE 10mg/kg 投与群において、心不全の悪化による死亡および入院が高率に認められた。1 年時点における死亡例は、REMICADE 5mg/kg 投与群およびプラセボ投与群ではいずれも 4 例

であったのに対し、REMICADE 10mg/kg 投与群は 8 例であった。REMICADE 10mg/kg 投与群および 5mg/kg 投与群とも、プラセボ群に比して、呼吸困難、低血圧、狭心症およびめまいが多い傾向が認められた。REMICADE は軽度の心不全（NYHA 心機能分 I～II 度）の患者では検討していない（禁忌および警告の心不全患者の項を参照）。

免疫原性

REMICADE 投与は Infliximab に対する抗体の産生に関連する可能性がある。緩解導入（3 回投与）および緩解維持の 1～2 年に渡る REMICADE の投与を受けたクローン病患者の約 10%が抗体陽性であった。16 週間以上の間隔をあけて REMICADE 投与を受けたクローン病患者で Infliximab に対する抗体の産生率は高かった。191 例の患者に対して 5mg/kg を MTX と併用または単独で投与した乾癬性関節炎の試験では、患者の 15%で Infliximab に対する抗体産生が認められた。大多数は低力価であった。抗体陽性患者は、抗体陰性の患者に比して、クリアランス速度が増大して有効性が低下し、投与時反応を発現しやすかった（有害反応、投与時反応の項参照）。6-MP、AZA あるいは MTX などの免疫抑制剤の投与を受けていた関節リウマチおよびクローン病患者では抗体産生は少なかった。

乾癬試験 II(5mg/kg および 3mg/kg の両用量を用いた)では、5mg/kg を 8 週間毎に 1 年間投与した群の抗体産生率は 36%、3mg/kg を 8 週間毎に 1 年間投与した群は 51%であった。乾癬試験 III（本試験でも 5mg/kg および 3mg/kg の両用量を用いた）では、5mg/kg 導入療法（0、2 および 6 週目）群の抗体産生率は 20%、3mg/kg 導入投与群は 27%であった。乾癬試験 I および II で 5mg/kg の導入療法+8 週間毎の維持療法を 1 年間行った群および試験 III で 5mg/kg 導入療法を行った群では、抗体産生率の増加にもかかわらず、投与時反応の発現率（14.1%～23.0%）および重篤な投与時反応の発現率（＜1%）は他の試験集団で観察されたものと同様であった。乾癬患者では REMICADE を長期投与した場合の免疫原性が他の適応症に比して高いように思われるが、有効性および投与時反応に対する臨床的意義は不明である。

Infliximab に対する抗体の産生率は ELISA アッセイにより測定したデータであり、アッセイの感受性や特異性に大きく依存する。さらに、発現率はサンプルの取り扱い、サンプルの入手時期、併用薬や基本疾患によっても影響される可能性がある。このため、Infliximab に対する抗体の産生率を他の抗体製剤に対する抗体産生率と比較することは適切ではない。

肝毒性

急性肝不全および自己免疫性肝炎を含む重大な肝障害が、REMICADE 投与患者でまれに報告されている（警告、肝毒性の項を参照）。B 型肝炎の再活性化が、REMICADE を含む TNF 阻害薬を投与した B 型肝炎ウイルスの慢性キャリア患者で認められている（警告、B 型肝炎の再活性化の項を参照）。

関節リウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎、強直性脊椎炎、尋常性乾癬および乾癬性関節炎における臨床試験では、アミノトランスフェラーゼ値の上昇が観察された患者の割合は（AST よりも ALT の方が多かった）、REMICADE を単独投与した場合および他の免疫抑制薬と併用投与した場合のいずれにおいても、対照群に比して REMICADE 投与群の方が高かった（表 11）。通常、ALT や AST の上昇が認められた患者は無症状であり、REMICADE 投与の継続または中止、もしくは併用薬の変更に伴ってこうした異常は軽減または解消した。

表 11 臨床試験で ALT 上昇が認められた患者の割合

	Proportion of patients with elevated ALT					
	<u>≥1 to <3 x ULN</u>		<u>≥3 x ULN</u>		<u>≥5 x ULN</u>	
	Placebo	REMICADE	Placebo	REMICADE	Placebo	REMICADE
Rheumatoid arthritis ¹	24%	34%	3%	4%	<1%	<1%
Crohn's disease ²	34%	39%	4%	5%	0%	2%
Ulcerative colitis ³	12%	17%	1%	2%	<1%	<1%
Ankylosing spondylitis ⁴	13%	40%	0%	6%	0%	2%
Psoriatic arthritis ⁵	16%	42%	0%	5%	0%	2%
Plaque psoriasis ⁶	24%	49%	<1%	8%	0%	3%

¹Placebo patients received methotrexate while REMICADE patients received both REMICADE and methotrexate. Median follow-up was 58 weeks.

²Placebo patients in the 2 Phase III trials in Crohn's disease received an initial dose of 5 mg/kg REMICADE at study start and were on placebo in the maintenance phase. Patients who were randomized to the placebo maintenance group and then later crossed over to REMICADE are included in the REMICADE group in ALT analysis. Median follow-up was 54 weeks.

³Median follow-up was 30 weeks. Specifically, the median duration of follow-up was 30 weeks for placebo and 31 weeks for REMICADE.

⁴Median follow-up was 24 weeks.

⁵Median follow-up was 24 weeks for REMICADE group and 18 weeks for placebo group.

⁶ALT values are obtained in 2 Phase 3 psoriasis studies with median follow-up of 50 weeks for REMICADE and 16 weeks for placebo.

小児クローン病における有害反応

REMICADE を投与した小児クローン病患者で観察された有害反応と成人のクローン病患者で観察された有害反応には、多少の相違がみられた。こうした相違点について以下のパラグラフで述べる。

以下の有害事象は、REMICADE 5mg/kg を 54 週目まで投与する治療に割付けられた小児クローン病患者 103 例において、同様のレジメンの REMICADE 治療を受けた成人クローン病患者 385 例よりも高頻度に報告された：貧血(11%)、血便(10%)、白血球減少症(9%)、潮紅(9%)、ウイルス感染(8%)、好中球減少症(7%)、骨折(7%)、細菌感染(6%)および気道アレルギー反応(6%)。

感染症は、小児クローン病試験(Study Peds Crohn's)で無作為割付けした小児の 56%、クローン病第 I 試験(Study Crohn's I)における成人患者の 50%で報告された。小児クローン病試験における感染症の報告率は維持療法として 8 週毎に投与した患者の方が 12 週毎に投与した患者よりも高かったが(それぞれ 74%および 38%)、重篤な感染症は 8 週毎維持投与群では 3 例、12 週毎維持投与群では 4 例で報告された。最も高頻度に報告された感染症は上気道感染および咽頭炎であり、最も高頻度に報告された重篤な感染症は膿瘍であった。肺炎は 3 例で報告された(8 週毎維持投与群 2 例、12 週毎維持投与群 1 例)。带状疱疹は 8 週毎維持投与群で 2 例報告された。

小児クローン病試験では、無作為割付けした患者のうち投与時反応が 1 回以上認められた患者は 18%で、両治療群間で著明な差は認められなかった。小児クローン病試験の患者 112 例中、重篤な投与時反応が発現した患者は認められず、重篤でないアナフィラキシー様反応は 2 例で発現した。

小児クローン病試験で REMICADE に対する抗体が産生された小児患者は 3%であった。

クローン病臨床試験の小児患者において、正常上限値(ULN)の 3 倍未満の ALT 上昇が認められた患者は 18%で、ULN の 3 倍以上の ALT 上昇が認められた患者は 4%、ULN の 5 倍以上の ALT 上昇が認められた患者は 1%であった(追跡期間の中央値：53 週間)。

小児における市販後の使用で最も高頻度に報告された重篤な有害事象は、日和見感染症および結核を含む感染症(致死的なものもある)、投与時反応および過敏症反応であった。

小児集団における REMICADE の市販後使用で報告された重篤な有害事象としては、肝脾 T 細胞リンパ腫(枠組み警告および警告を参照)を含む悪性腫瘍、一過性の肝酵素異常、ループス様症候群および自己抗体の産生などもあった。

乾癬試験における有害反応

3 件の臨床試験におけるプラセボ対照試験の期間(16 週目まで)に、少なくとも 1 件の重篤な有害事象(SAE：死亡に至るもの、生命を脅かすもの、入院を要するもの、永続的または重大な障害/機能不全と定義する)が発現した患者の割合は、REMICADE 3mg/kg 群は 1.7%、プラセボ群は 3.2%、REMICADE 5mg/kg 群は 3.9%であった。

2 件の第 III 相試験の患者のうち、少なくとも 1 件の SAE が発現した患者の割合は、試験 I で REMICADE 5mg/kg 8 週毎の維持療法を 1 年目まで受けた群では 12.4%であった。試験 II で、REMICADE 3mg/kg または 5mg/kg 8 週毎の維持療法を 1 年目まで受けた群では、それぞれ 4.1%および 4.7%であった。

細菌性敗血症による死亡が REMICADE 5mg/kg の 2 回目投与 25 日後に発現した。重篤な感染症としては敗血症および膿瘍などが認められた。少なくとも 1 件の重篤な感染症が発現した患者の割合は、試験 I の REMICADE 5mg/kg 8 週毎の維持療法を 1 年目まで受けた群では 2.7%であった。試験 II で、REMICADE 3mg/kg または 5mg/kg を 1 年目まで受けた群では、それぞれ 1.0%および 1.3%であった。最も高頻度に認められた重篤な感染症(入院を要するもの)は膿瘍(皮膚、咽喉および直腸周囲)で、REMICADE 5mg/kg 群の 5 例(0.7%)に報告された。活動性結核が 2 例報告された(REMICADE 開始 6 週間後および 34 週間後)。

乾癬試験におけるプラセボ比較対照試験の期間に、少なくとも 1 回 NMSC の診断を受けた患者は用量にかかわらず REMICADE を投与した患者では 1,123 例中 7 例であったのに対し、プラセボ投与患者では 334 例中 0 例であった。

乾癬試験では、患者の 1%(1,373 例中 15 例)に血清病または発熱および/または発疹を伴う関節痛および/または筋肉痛が発現した(通常、治療期間の初期に発現した)。これらの患者のうち 6 例は、発熱、重度の筋肉痛、関節痛、関節腫脹および不動のため入院が必要であった。

その他の有害反応

REMICADE 投与を受けた成人患者 4,779 例(関節リウマチ患者 1,304 例、クローン病患者 1,106 例、潰瘍性大腸炎患者 484 例、強直性脊椎炎患者 202 例、乾癬性関節炎 293 例、尋常性乾癬 1,373 例およびその他の疾患 17 例)の安全性データをまとめた(小児患者のその他の有害反応に関する情報については、有害反応の小児クローン病における有害反応の項を参照)。4 回以上投与を受けた全関節リウマチ患者の 5%以上で報告された有害事象を表 12 に示した。REMICADE 投与患者で観察された有害反応の種類および頻度は、クローン病の REMICADE 投与患者の 26%で発現した腹痛を除き、関節リウマチ患者、強直性脊椎炎患者、乾癬性関節炎患者、尋常性乾癬患者およびクローン病患者で同様であった。クローン病の臨床試験では、REMICADE 投与を受けていない患者の数が少なく、観察期間も短いため、REMICADE 群とプラセボ群の意味のある比較には不十分である。

表 12 関節リウマチにおいて 4 回以上投与を受けた患者における発現率 5%以上の有害事象

	プラセボ (n=350)	REMICADE (n=1129)
平均追跡期間 (週)	59	66
消化管障害		
嘔気	20%	21%
腹痛	8%	12%
下痢	12%	12%
消化不良	7%	10%
呼吸器障害		
上気道感染	25%	32%
副鼻腔炎	8%	14%
咽頭炎	8%	12%
咳	8%	12%
気管支炎	9%	10%
鼻炎	5%	8%
皮膚・皮膚付属器障害		
発疹	5%	10%
そう痒感	2%	7%
一般的全身障害		
疲労感	7%	9%
疼痛	7%	8%
抵抗機構障害		
発熱	4%	7%
モニリア症	3%	5%
中枢・末梢神経系障害		
頭痛	14%	18%
筋・骨格系障害		
背部痛	5%	8%
関節痛	7%	8%
泌尿器系障害		
尿路感染	6%	8%
心・血管障害		
高血圧	5%	7%

臨床試験は様々な条件下で行なわれており、臨床試験で得られた有害事象発現率を異なる薬剤間で直接比較することはできず、また、実際診療で用いられる幅広い患者での頻度を予測することは困難である。

臨床試験で認められた最も頻度の高い重篤な有害事象は感染症であった（有害事象、感染症の項を参照）。その他の重篤な有害事象のうち、0.2%以上で認められた事象、または臨床的に重要な事象は以下のとおりである。

全身性のもの	：アレルギー反応，横隔膜ヘルニア，浮腫，術後後遺症
血液	：汎血球減少症
心・血管障害	：循環不全，低血圧，失神
消化管障害	：便秘，胃腸出血，イレウス，腸閉塞，腸管穿孔，腸管狭窄，膵炎，腹膜炎，直腸痛
中枢・末梢神経系障害	：髄膜炎，神経炎，末梢神経障害，眩暈
心拍数・心リズム障害	：不整脈，徐脈，心停止，頻脈
肝臓・胆管系障害	：胆嚢炎，胆嚢炎，胆石症，肝炎
代謝および栄養障害	：脱水
筋・骨格系障害	：椎間板ヘルニア，腱障害
心筋・心内膜・心膜・冠・弁	：心筋梗塞
血小板・出血・凝固障害	：血小板減少症
新生物	：基底細胞癌，乳癌，リンパ腫
精神障害	：錯乱，自殺企図
赤血球障害	：貧血，溶血性貧血
生殖器障害	：月経不順
抵抗機構障害	：蜂巣織炎，敗血症，血清病

呼吸器系障害	：成人型呼吸窮迫症候群，下気道感染（肺炎を含む），胸水，胸膜炎，肺水腫，呼吸不全
皮膚・皮膚付属器障害	：発汗増加，潰瘍
泌尿器系障害	：腎結石，腎不全
血管(心臓外) 障害	：脳梗塞，肺塞栓，血栓性静脈炎
白血球・網内系障害	：白血球減少症，リンパ節症

市販後有害事象

以下の有害事象が市販後情報として報告されている。好中球減少症（警告，血液学的事象の項を参照），間質性肺炎／間質性線維症，特発性血小板減少性紫斑病，血栓性血小板減少性紫斑病，心内膜液滲出，全身性血管炎/皮膚血管炎，多形紅斑，スティーブンス・ジョンソン症候群，中毒性表皮壊死融解症，末梢神経の脱髄疾患（ギランバレー症候群，慢性炎症性の脱髄多発性ニューロパチー，多巣性運動ニューロパチーなど），横断性脊髄炎及び神経障害（新たな神経学的事象も観察されている。警告，神経症状の項を参照），急性肝不全，黄疸，肝炎および胆汁うっ滞（警告，肝毒性の項を参照）。これらの事象はサイズの不明な母集団から自発的に報告されたものであり，必ずしも信頼性のある発現頻度の評価や REMICADE との関連性を確立することは可能ではない。

過量投与

20mg/kg までの単回投与では直接の毒性作用はみられなかった。過量投与の場合，有害反応や効果の自覚症状に注意し，適切な対症療法を直ちに行うことが望ましい。

用法・用量

関節リウマチ

点滴静注として REMICADE の推奨用量である 3mg/kg を一回投与し，その初回投与から 2，6 週目に，およびその後 8 週毎に 3mg/kg を追加投与する。REMICADE はメトトレキサートと併用で投与すべきである。効果不十分な患者に対しては，高用量では重篤な感染症のリスクが増加することを留意した上で（有害反応，感染症の項を参照），用量を 10mg/kg まで増量する，もしくは 4 週毎に投与することを考慮する。

クローン病

中等度から重度の活動期クローン病成人患者もしくは外瘻を有するクローン病成人患者の治療に，REMICADE の推奨用量である 5mg/kg を 0，2，6 週に点滴静注し，その後は維持療法として 8 週毎に投与する。効果が認められ，その後に効果消失した成人患者は，10mg/kg までの増量を考慮する。14 週までに効果の認められない場合は，継続投与を行っても効果がない可能性があり，REMICADE 投与の中止を考慮する必要がある。

中等度から重度の活動期クローン病小児患者には，REMICADE の推奨用量である 5mg/kg を 0，2，6 週に点滴静注し，その後は維持療法として 8 週毎に投与する。

強直性脊椎炎

点滴静注として REMICADE の推奨用量である 5mg/kg を一回投与し，その初回投与から 2，6 週目に，およびその後 6 週毎に 5mg/kg を追加投与する。

乾癬性関節炎

点滴静注として REMICADE の推奨用量である 5mg/kg を一回投与し，その初回投与から 2，6 週目に，およびその後 8 週毎に 5mg/kg を追加投与する。REMICADE はメトトレキサートとの併用の有無を問わず投与可能である。

尋常性乾癬

点滴静注として REMICADE の推奨用量である 5mg/kg を一回投与し，その初回投与から 2，6 週目，およびその後 8 週毎に 5mg/kg を追加投与する。

潰瘍性大腸炎

中等度から重度の活動性の潰瘍性大腸炎を有する患者の治療には，REMICADE の推奨用量である 5mg/kg を 0，2，6 週に投与し，その後は維持療法として 8 週毎に投与する。

投与時反応に関する投与上の注意

REMICADE 投与中の有害な影響として，インフルエンザ様症状，頭痛，呼吸困難，低血圧，一過性の発熱，悪寒，胃腸

症状および皮疹などが認められている。REMICADE 投与中にアナフィラキシーが起こる可能性がある。全臨床試験を併合して投与時反応が生じた患者は、プラセボ投与群では 10%であるのに対し、REMICADE 投与群では約 20%であった（有害反応、投与時反応の項を参照）。REMICADE の投与に先立ち、医師の判断により投与時反応に対する前投薬を行ってもよい。前投薬に用いる薬剤としては、抗ヒスタミン薬（抗 H1+/-抗 H2）、アセトアミノフェンおよび/または副腎皮質ホルモン剤などが考えられる。

投与中に軽度から中等度の投与時反応が現れた場合は、投与速度を下げるか一旦投与を中止する（投与時反応が消失すれば前回よりも遅い速度で投与を再開する）および/または抗ヒスタミン薬、アセトアミノフェンおよび/または副腎皮質ホルモン剤の治療的投与を行うことにより改善することがある。こうしたインターベンションを行っても投与に耐えられない患者については、REMICADE の投与を中止すること。

REMICADE 投与中または投与後に、投与による重度の過敏症が発現した患者は、以後 REMICADE の投与を行わないこと。重度の投与時反応の管理は、発現した反応の徴候および症状に従って行うこと。アナフィラキシーの発現に備えて、適切な人員や薬剤を準備しておくこと。

調製および投与法に関する指示 無菌操作法

REMICADE バイアルには抗菌性防腐剤は含まれていない。従って、溶解後のバイアルは直ちに使用し、再使用や保存をするべきでない。使用の際には、10mL の USP 規格の注射用滅菌水で溶解し、必要量を USP 規格の 0.9%塩化ナトリウム注射用液で 250mL に希釈する。投与用濃度は 0.4mg/mL から 4mg/mL の範囲でなければならない。調製後 3 時間以内に REMICADE の投与を開始すること。

1. 投与量および必要な REMICADE のバイアル数を算出する。各 REMICADE バイアルの Infliximab 含量は 100mg である。必要な溶解 REMICADE 溶液の総量を算出する。
2. 21-G かそれより細い注射針つきの注射筒を用い、10mL の USP 規格の注射用滅菌水で各バイアル中の REMICADE を溶解させる。まず、バイアルのフリップトップを取り、アルコール綿でゴム栓を拭く。ゴム栓の中央部からバイアル中へ注射針を差し込み、バイアルのガラス壁に当て USP 規格の無菌注射用水を流し込む。凍結乾燥粉末を溶解させるため、バイアルを回転させながらゆるやかに液を混ぜる。長い間あるいは強烈に攪拌しないこと。**振とうしてはならない**。溶解時の泡立ちは異常ではない。溶解後、溶液を 5 分間静置させる。溶液は無色から薄黄色および乳白色をしており、Infliximab はタンパク質であるので若干半透明な粒子が存在することもある。不透明な粒子や、変色あるいは異物があるときは使用してはならない。
3. 必要な REMICADE 溶解液を USP 規格の 0.9%塩化ナトリウム注射用液で 250mL に希釈すること。やり方は、USP 規格の 0.9%塩化ナトリウム注射用液 250mL（投与ビンあるいはバッグ入り）から、加える REMICADE 溶解液と同量を取り除き、必要な REMICADE 溶解液をゆるやかに 250mL 投与ビンあるいはバッグに移し、静かに混和する。
4. 投与溶液は 2 時間以上かけて投与し、インラインの、無菌で、パイロジェンフリーの、タンパク結合能の低いフィルター（ポアサイズ 1.2 μm 以下）を備えた投与セットを用いること。投与溶液の残りは再使用のために保存してはならない。
5. REMICADE と他剤との同時投与を評価するための物理的、生化学的配合変化試験は行われていない。REMICADE と同じ静脈点滴用チューブを通じて、他剤を同時に投与してはならない。
6. 注射剤（非経口投与の薬剤）は、その溶液や容器において可能ならば、必ず投与前に目視により粒子の状態および変色状態をみておくこと。目視により不透明な粒子や、変色あるいは他の異物が見られた場合には、その液は使用してはならない。

保存

凍結乾燥製品は 2°C～8°C（36°F～46°F）で冷蔵保管すること。使用期限の過ぎたものは使用しないこと。本品は防腐剤を含んでいない。

提供について

REMICADE（Infliximab）の静脈内注射用凍結乾燥品は、下記の一投与用バイアルを個別に箱詰めしたものとして提供される。

NDC57894-030-01

20mL バイアル中に, infliximab 100mg

引用文献：英文参照

Centocor, Inc. 2006
Malvern, PA 19355, USA
1-800-457-6399

License#1242
2009 年 4 月

薬物治療ガイド

REMICADE®（レミケード）（一般名：インフリキシマブ）治療を受ける患者のみなさんへ

初めて REMICADE の投与を受ける前、また毎回 REMICADE の投与を受ける前に、REMICADE に添付されているこの薬物治療ガイドをお読みください。この薬物治療ガイドは、あなたの病状や治療についてあなたの担当医師と話し合うことの代わりにはなりません。

REMICADEについて知っておかなければならない最も重要なことは？

REMICADE はあなたの免疫システムに影響を及ぼす薬です。REMICADE は感染に対するあなたの免疫システム能力を低下させることがあります。REMICADE 治療による重篤な感染症が起こっています。こうした重篤な感染症には、TB（結核）や身体中に広がったウイルス、真菌、細菌による感染症などがあります。こうした感染症が原因で死亡する場合もあります。

- ・医師は REMICADE を開始する前にあなたに TB のテストをすべきです。
- ・医師は REMICADE 治療中に TB の症状や兆候を綿密にモニターすべきです。

以下の場合には REMICADE を開始する前に医師に伝えてください。

- ・感染症に罹患していると思う。どのような種類の感染症であっても REMICADE を投与されるべきではありません。
- ・感染症に対して治療中である。
- ・発熱、咳、インフルエンザ様症状などの感染症の兆候がある
- ・あなたの身体に切り傷や痛みがある
- ・多くの感染症や再発性の感染症に罹患している
- ・糖尿病や免疫システムに問題がある。これらの人は感染症のリスクが高い。
- ・TBに罹患している、TB患者と近い接触がある
- ・特定の真菌感染症（ヒストプラズマ症、コクシジオイデス症、ブラストミセス症など）の罹患リスクが高まる特定地域（オハイオ、ミシシッピー川渓谷など）に住んでいるか、住んでいた。REMICADE治療によってこれらの感染症が発症するか、重症化するかもしれない。ヒストプラズマ症、コクシジオイデス症、ブラストミセス症が一般的な地域に住んでいたかどうか不明な場合は医師に尋ねること。
- ・B型肝炎に罹患しているか既往がある
- ・キレネット（アナキンラ）を使用している

REMICADE治療の後、発熱、咳、インフルエンザ様症状などの感染症の兆候があり、感染症が発症した場合、あなたの身体に切り傷や痛みがある場合、すぐに医師に連絡してください。REMICADEによりあなたが感染症に罹患しやすくなったり、感染症を悪化させるかもしれません。

癌

- ・REMICADEを投与したクローン病患者さんや潰瘍性大腸炎患者さんで、肝脾T細胞リンパ腫というめずらしい癌が発症しています。これらの患者さんの多くは思春期および若年成人の男性患者さんです。このタイプの癌では死に至ることがあります。これらの患者さんの全例が肝脾T細胞リンパ腫の診断時かそれ以前にREMICADEと共にアザチオプリンまたは6-メルカプトプリンを併用していました。
- ・何らかの癌にかかったことがある場合は担当の医師に知らせてください。あなたが使用している薬剤を調整する必要があるについて医師を協議してください。
- ・

下記の「**REMICADEによって起こる可能性のある副作用は？**」の項もお読みください。

REMICADEとは？

REMICADEは、次のような疾患がある患者さんに対して承認されている処方薬です：

- ・関節リウマチ—中等度から重度の活動性関節リウマチがある成人の患者さん（メトトレキサートと併用で）。
- ・クローン病—他の薬剤で十分な効果が得られなかった6歳以上の小児や成人のクローン病患者さん。
- ・強直性脊椎炎
- ・乾癬性関節炎

- ・ 尋常性乾癬—慢性（治らない）で重度の広範囲に及ぶおよび/または日常生活機能に支障を来す尋常性乾癬のある成人の患者さん。
- ・ 潰瘍性大腸炎—他の薬剤で十分な効果が得られなかった中等度から重度の活動性潰瘍性大腸炎の成人患者さん。

REMICADEは、あなたの身体の腫瘍壊死因子アルファ（TNF α ）というタンパク質の作用を阻害します。TNF α は身体の免疫システムによって作られます。ある種の病気を持つ人々では、TNF α が過剰に産生され、免疫システムによって身体の正常で健康な部分が攻撃されることがあります。REMICADEは過剰なTNF α によって生じる損傷を阻止します。

REMICADEの投与を受けてはいけない人は？

次のような人はREMICADEを投与することができません：

- ・ 心不全（ただし、担当の医師が診察してREMICADEの投与が可能であると判断した場合を除きます）。心不全のある人は担当の医師に伝えてください。
- ・ REMICADEまたはREMICADEに含まれる他のいずれかの成分に対してアレルギー反応を起こしたことがある人。REMICADEの成分一覧については、この薬物療法ガイドの巻末をご覧ください。

REMICADEの投与を始める前に担当の医師に伝えておくべきことは？

毎回、投与を行う前に担当の医師があなたの健康状態を検査します。

次のような場合を含め、健康上の問題がある場合はすべて担当の医師に伝えてください：

- ・ 感染症に罹患している場合（REMICADEについて知っておかなければならない最も重要なことを見てください）
- ・ 肝不全など他の肝障害がある場合。
- ・ 心不全や他の心臓疾患がある場合。心不全があると、REMICADE投与中に悪化することがあります。
- ・ 何らかの癌に罹っている場合、または罹ったことがある場合。
- ・ 乾癬に対して光線療法（紫外線または太陽光線と光に対する皮膚の感受性を高める薬を組み合わせた治療）を受けたことがある場合。REMICADE投与中に皮膚癌を発症するリスクが高くなる可能性があります。
- ・ COPD（慢性閉塞性肺疾患）というある特定種類の肺疾患がある場合。COPDがあると、REMICADE投与中に癌を発症するリスクが高くなる可能性があります。
- ・ 次のような神経系に関係する疾患や異常がある場合または過去にあった場合：
 - － 多発性硬化症またはギランバレー症候群、または
 - － しびれやうずきなどがある、または
 - － 痙攣を起こしたことがある。
- ・ 最近ワクチンを接種した場合や、ワクチンを接種する予定がある場合。**REMICADEを投与中は成人・小児にかかわらず生ワクチンを接種してはいけません。** クロウン病の小児患者さんはREMICADEの投与を始める前に接種すべきワクチンの接種をすべて済ませておいてください。
- ・ 妊娠している場合や妊娠を考えている場合。胎児に対してREMICADEが有害であるかどうかはわかりません。妊婦さんへのREMICADEの投与は、必要性が明確な場合のみに限定すべきです。あなたが妊娠している場合、または妊娠を予定している場合はREMICADEの中止について担当の医師に相談してください。
- ・ 母乳を授乳中の場合または母乳授乳の予定がある場合。REMICADEが母乳中に移行するかどうかはわかりません。REMICADE投与中の最も良い授乳方法については担当の医師に相談してください。REMICADE投与中は母乳授乳を行ってはいけません。

REMICADEの投与方法は？

- ・ 腕の静脈に挿入した針を通して（IVまたは静脈内注入により）REMICADEを投与します。
- ・ 担当の医師の判断で、REMICADEの投与を始める前に、副作用を予防または軽減するための薬剤を投与することがあります。
- ・ 医療従事者以外の人が本剤の調製・投与を行うことはできません。
- ・ REMICADEは約2時間かけて投与します。
- ・ REMICADEによる副作用が起こった場合は、投与の調整または中止が必要となることがあります。また、担当の医療従事者の判断によって、副作用に対する治療が行われることもあります。
- ・ REMICADEを投与中および投与後しばらくは、副作用の出現に備えて医療従事者があなたを綿密に観察します。
- ・ REMICADEを投与中に、副作用が現れていないか確認するためと治療効果を調べるために、担当の医師が検査を行うことがあります。

- 担当の医師がREMICADEの適正な投与量とどのくらいの間隔でREMICADEを投与すべきかを判断します。担当の医師とREMICADEの投与日程について相談し、必ず、定められたすべての投与と診察を受けてください。

REMICADEの投与中、避けなければならないことは？

REMICADEとKINERET（アナキンラ）という薬剤を併用してはいけません。

あなたが使用しているすべての薬剤を担当の医師に報告してください（処方箋薬、市販薬、ビタミン剤および薬草サプリメントを含む）。

自分が使用している薬剤を把握しましょう。あなたが使用している薬剤のリストを作り、新しい薬剤をもらうときはそれを医師や薬剤師に見せてください。

REMICADEによって起こる可能性のある副作用は？

重篤な副作用や時には致死的な副作用がREMICADEを投与している患者さんに報告されています（「**REMICADEについて知っておかなければならない最も重要なことは？**」の項もお読みください）。このような副作用としては次のようなものがあります：

重篤な感染症

- REMICADEで治療している一部の患者さんで重篤な感染症が起こっています。これらの重篤な感染症としては、結核（TB）や身体中に広がったウイルス、真菌または細菌による感染症などがあります。こうした感染症が原因で死亡する場合があります。REMICADEで治療中に感染症が起こった場合は、担当の医師が治療を行い、場合によってはREMICADEの治療を中止することもあります。
- REMICADEを投与中または投与後に次のような徴候があらわれたら、すぐに担当の医師に知らせてください：
 - － 発熱
 - － 強い疲労感
 - － 咳がでる
 - － インフルエンザのような症状がある
 - － 皮膚がほてる、赤い、痛い
- 担当の医師が、あなたがTBに罹っていないか診察し、TBの有無を判定するための検査を行います。その結果、担当の医師がTBのリスクが高いと判断した患者さんには、REMICADEの治療を始める前と治療中に、TBに対する治療薬の投与を受けていただくことがあります。
- TB検査の結果が陰性であった場合でも、REMICADEで治療中は、担当の医師によるTB感染に対する綿密な監視を受ける必要があります。REMICADE 投与前にTB皮膚反応検査の結果が**陰性**であった患者さんで、活動性TBが発症しています。
- B型肝炎ウイルスの慢性キャリアの患者さんでは、REMICADEを投与中にウイルスが活性化する可能性があります。REMICADEによる治療を始める前や治療中にときおり、担当の医師が血液検査を行うことがあります。次のような症状があらわれたら、担当の医師に知らせてください：
 - － 気分が優れない
 - － 食欲がない
 - － 疲れた（疲労）
 - － 発熱、皮疹および/または関節痛

癌

- 臨床試験では、REMICADEや他のTNFを阻害する薬剤を投与した患者さんにおいて、こうした薬剤の投与を受けなかった患者さんよりも癌が多くみられました。
- REMICADEを投与した一部の小児や若い成人のクローン病の患者さんや潰瘍性大腸炎患者さんにおいて、肝脾T細胞リンパ腫というめずらしい癌が発症しました。大半は思春期および若年成人の男性患者さんです。このタイプの癌では死に至ることがあります。これらの患者さんの全例が肝脾T細胞リンパ腫の診断時かそれ以前にREMICADEと共にアザチオプリンまたは6-メルカプトプリンを併用していました。
- 関節リウマチ、クローン病、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎および尋常性乾癬に対して長期間投与を受けている患者さんは、リンパ腫を発症しやすい可能性があります。このことは、疾患の活動性が非常に高い患者さんに特に言えます。

- COPD（ある特定種類の肺疾患）がある患者さんは、REMICADE投与中に癌を発症するリスクが高くなる可能性があります。
- REMICADEの投与により、リンパ腫や他の癌に罹るリスクが高くなる可能性があります。

心不全

うっ血性心不全という心臓の病気がある場合、REMICADE治療中は担当の医師による綿密なチェックを受ける必要があります。REMICADEで治療中に、うっ血性心不全が悪化することがあります。次のような症状をはじめ、新しい症状や症状の悪化に気づいた場合は、担当の医師に知らせてください：

- 息切れ
- 足首や足の腫れ
- 突然の体重増加

うっ血性心不全が発症した場合や悪化した場合は、REMICADEの投与を中止しなければならない場合があります。

肝臓障害

まれに、REMICADEで治療中の患者さんに重篤な肝臓の問題が生じています。次のような症状が現れた場合は、担当の医師に知らせてください：

- 黄疸（皮膚や目が黄色くなる）
- 濃い茶色の尿がでる
- 胃の右側あたりに痛みがある（右腹部痛）
- 発熱
- 極度の疲れ（重度の疲労）

血液障害

REMICADEで治療している一部の患者さんでは、感染症と闘う働きをする血液細胞や、出血を止める働きをする血液細胞が体内で十分に作られなくなることがあります。次のような症状が現れた場合は、担当の医師に知らせてください：

- 熱がなかなか下がらない
- あざができやすい、出血しやすい
- 顔色が非常に悪い

神経系障害

まれに、REMICADEで治療している患者さんに神経系の問題が生じています。次のような症状が現れた場合は、担当の医師に知らせてください：

- 視力の変化
- 手および/または足の脱力感
- 身体の一部にしびれやうずきを感じる
- 痙攣

アレルギー反応

一部の患者さんでREMICADEに対するアレルギー反応が生じています。こうした反応の中には重度のものもありました。このような反応は、REMICADEを投与しているときや投与直後に起こります。担当の医師の判断により、REMICADEの投与を中止したり一時中断したりすることがあります。またアレルギー反応を治療するための薬剤が投与されることもあります。アレルギー反応の症状としては次のようなものが考えられます：

- じんま疹（皮膚の一部が赤く盛り上がり、痒みがある）
- 呼吸困難
- 胸痛
- 血圧が高いまたは低い
- 発熱
- 悪寒

REMICADEを投与した一部の患者さんで遅延型アレルギー反応が生じています。遅延型アレルギー反応はREMICADEを投与して3～12日後に起きています。次のようなREMICADEに対する遅延型アレルギー反応の徴候が現れた場合は、すぐに担当の医師に知らせてください：

- 発熱

- 発疹
- 頭痛
- のどの痛み
- 筋肉や関節の痛み
- 顔や手のむくみ
- ものが飲み込みにくい

ループス様症候群

一部の患者さんでループス（狼瘡）によく似た症状が発症しています。次のような症状が現れた場合は、担当の医師の判断によりREMICADEの投与が中止されることがあります：

- なかなか治まらない胸の不快感や痛み
- 呼吸困難
- 関節痛
- 頬や腕に発疹ができ、太陽に当たると悪化する

REMICADEで最も多くみられる副作用：

- 気道感染（鼻炎、のどの痛みなど）
- 頭痛
- 発疹
- 咳
- 腹痛

クローン病の臨床試験でREMICADEを投与した小児の患者さんと、クローン病に対してREMICADEを投与した成人の患者さんでは、副作用における多少の相違が見られました。小児患者さんでより多く見られた副作用としては、貧血（赤血球細胞が少ない）、血便、白血球減少症（白血球細胞が少ない）、潮紅（皮膚の赤らみまたは赤面）、ウイルス性感染、好中球減少症（感染症と闘う白血球細胞である好中球が少ない）、骨折、細菌性感染および気道のアレルギー反応があります。

困っている副作用やなかなか治らない副作用がある場合は、担当の医師に相談してください。

以上がREMICADEの副作用のすべてではありません。さらに詳しい情報は担当の医師や薬剤師にお尋ねください。

REMICADEに関する一般的情報

薬は薬物治療ガイド（患者さん用情報シート）に記載されていない目的のために処方されることがあります。処方された以外の病状に対してREMICADEを使用しないでください。

この情報シートは、REMICADEに関する最も重要な情報をまとめたものです。医療従事者向けに書かれたREMICADEに関する情報については、担当の医師か薬剤師にお尋ねください。

副作用に対する医学的な助言は医師に尋ねてください。あなたが副作用についてFDAに報告する場合は1-800-FDA-1088です。

詳しい情報をお知りになりたい方は、REMICADEのホームページ（www.remicade.com）をご覧になるか、1-800-457-6399までお電話ください。

REMICADEに含まれている成分は？

有効成分はインフリキシマブ（Infliximab）です。

REMICADEの不活性成分としては、ショ糖、ポリソルベート80、リン酸二水素ナトリウム一水和物、リン酸水素二ナトリウム二水和物などが含まれています。保存剤は含まれていません。

本剤の開発および製造元：

Centocor, Inc.

200 Great Valley Parkway

Malvern, PA 19355

処方箋医薬品 2009年2月改訂

この薬物治療ガイドは米国食品医薬品局（FDA）の承認を得ています。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Remicade 100 mg powder for concentrate for solution for infusion.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 100 mg of infliximab. Infliximab is a chimeric human-murine IgG1 monoclonal antibody produced by recombinant DNA technology. After reconstitution each ml contains 10 mg of infliximab.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for concentrate for solution for infusion.

The powder is a freeze-dried white pellet.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Rheumatoid arthritis:

Remicade, in combination with methotrexate, is indicated for:

the reduction of signs and symptoms as well as the improvement in physical function in:

- patients with active disease when the response to disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), including methotrexate, has been inadequate.
- patients with severe, active and progressive disease not previously treated with methotrexate or other DMARDs.

In these patient populations, a reduction in the rate of the progression of joint damage, as measured by X-ray, has been demonstrated (see section 5.1).

Adult Crohn's disease:

Remicade is indicated for:

- treatment of severe, active Crohn's disease, in patients who have not responded despite a full and adequate course of therapy with a corticosteroid and/or an immunosuppressant; or who are intolerant to or have medical contraindications for such therapies.
- treatment of fistulising, active Crohn's disease, in patients who have not responded despite a full and adequate course of therapy with conventional treatment (including antibiotics, drainage and immunosuppressive therapy).

Paediatric Crohn's disease:

Remicade is indicated for:

Treatment of severe, active Crohn's disease, in paediatric patients aged 6 to 17 years, who have not responded to conventional therapy including a corticosteroid, an immunomodulator and primary nutrition therapy; or who are intolerant to or have contraindications for such therapies. Remicade has been studied only in combination with conventional immunosuppressive therapy.

Ulcerative colitis:

Remicade is indicated for:

Treatment of moderately to severely active ulcerative colitis in patients who have had an inadequate response to conventional therapy including corticosteroids and 6-MP or AZA, or who are intolerant to or have medical contraindications for such therapies.

Ankylosing spondylitis:

Remicade is indicated for:

Treatment of severe, active ankylosing spondylitis, in adult patients who have responded inadequately to conventional therapy.

Psoriatic arthritis:

Remicade is indicated for:

Treatment of active and progressive psoriatic arthritis in adults when the response to previous DMARD therapy has been inadequate.

Remicade should be administered

- in combination with methotrexate
- or alone in patients who show intolerance to methotrexate or for whom methotrexate is contraindicated

Remicade has been shown to improve physical function in patients with psoriatic arthritis, and to reduce the rate of progression of peripheral joint damage as measured by X-ray in patients with polyarticular symmetrical subtypes of the disease (see Section 5.1).

Psoriasis:

Remicade is indicated for:

Treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who failed to respond to, or who have a contraindication to, or are intolerant to other systemic therapy including cyclosporine, methotrexate or PUVA (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Remicade treatment is to be initiated and supervised by qualified physicians experienced in the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis, inflammatory bowel diseases, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis or psoriasis. Remicade infusions should be administered by qualified healthcare professionals trained to detect any infusion related issues. Patients treated with Remicade should be given the package leaflet and the special Alert card.

Remicade is indicated for intravenous use in adults (≥ 18 years) across all approved indications and in paediatric patients, aged 6 to 17 years, with Crohn's disease (see section 5.1).

Due to insufficient data on safety and efficacy, Remicade is not recommended for use in any other paediatric indication (for juvenile rheumatoid arthritis, see section 4.8).

The recommended infusion duration for patients with each indication is described below under the respective indication. All patients administered Remicade are to be observed for at least 1-2 hours post infusion for acute infusion-related reactions. Emergency equipment, such as adrenaline, antihistamines, corticosteroids and an artificial airway must be available. Patients may be pre-treated with e.g., an antihistamine, hydrocortisone and/or paracetamol and infusion rate may be slowed in order to decrease the risk of infusion related reactions especially if infusion-related reactions have occurred previously (see section 4.4).

During Remicade treatment, other concomitant therapies, e.g., corticosteroids and immunosuppressants should be optimised.

For preparation and administration instructions, see section 6.6.

Adults (≥ 18 years)

Rheumatoid arthritis

Patients not previously treated with Remicade: 3 mg/kg given as an intravenous infusion over a 2-hour period followed by additional 3 mg/kg infusion doses at 2 and 6 weeks after the first infusion, then every 8 weeks thereafter.

In carefully selected patients with rheumatoid arthritis who have tolerated 3 initial 2-hour infusions of Remicade, consideration may be given to administering subsequent infusions over a period of not less than 1 hour. Shortened infusions at doses > 6 mg/kg have not been studied.

Remicade must be given concomitantly with methotrexate.

Available data suggest that the clinical response is usually achieved within 12 weeks of treatment. If a patient has an inadequate response or loses response after this period, consideration may be given to increase the dose step-wise by approximately 1.5 mg/kg, up to a maximum of 7.5 mg/kg every 8 weeks. Alternatively, administration of 3 mg/kg as often as every 4 weeks may be considered. If adequate response is achieved, patients should be continued on the selected dose or dose frequency. Continued therapy should be carefully reconsidered in patients who show no evidence of therapeutic benefit within the first 12 weeks of treatment or after dose adjustment.

Severe, active Crohn's disease

5 mg/kg given as an intravenous infusion over a 2-hour period followed by an additional 5 mg/kg infusion 2 weeks after the first infusion. If a patient does not respond after 2 doses, no additional treatment with infliximab should be given. Available data do not support further infliximab treatment, in patients not responding within 6 weeks of the initial infusion.

In responding patients, the alternative strategies for continued treatment are:

- Maintenance: Additional infusion of 5 mg/kg at 6 weeks after the initial dose, followed by infusions every 8 weeks or
- Re-administration: Infusion of 5 mg/kg if signs and symptoms of the disease recur (see 'Re-administration' below and section 4.4).

Although comparative data are lacking, limited data in patients who initially responded to 5 mg/kg but who lost response indicate that some patients may regain response with dose escalation (see section 5.1). Continued therapy should be carefully reconsidered in patients who show no evidence of therapeutic benefit after dose adjustment.-

Fistulising, active Crohn's disease

5 mg/kg given as an intravenous infusion over a 2-hour period followed by additional 5 mg/kg infusions at 2 and 6 weeks after the first infusion. If a patient does not respond after 3 doses, no additional treatment with infliximab should be given.

In responding patients, the alternative strategies for continued treatment are:

- Maintenance: Additional infusions of 5 mg/kg every 8 weeks or
- Re-administration: Infusion of 5 mg/kg if signs and symptoms of the disease recur followed by infusions of 5 mg/kg every 8 weeks (see 'Re-administration' below and section 4.4).

Although comparative data are lacking, limited data in patients who initially responded to 5 mg/kg but who lost response indicate that some patients may regain response with dose escalation (see section 5.1). Continued therapy should be carefully reconsidered in patients who show no evidence of therapeutic benefit after dose adjustment.-

In Crohn's disease, experience with re-administration if signs and symptoms of disease recur is limited and comparative data on the benefit/risk of the alternative strategies for continued treatment are lacking.

Ulcerative colitis

5 mg/kg given as an intravenous infusion over a 2 hour period followed by additional 5 mg/kg infusion doses at 2 and 6 weeks after the first infusion, then every 8 weeks thereafter.

Available data suggest that the clinical response is usually achieved within 14 weeks of treatment, i.e. three doses. Continued therapy should be carefully reconsidered in patients who show no evidence of therapeutic benefit within this time period.

Ankylosing spondylitis

5 mg/kg given as an intravenous infusion over a 2-hour period followed by additional 5 mg/kg infusion doses at 2 and 6 weeks after the first infusion, then every 6 to 8 weeks. If a patient does not respond by 6 weeks (i.e. after 2 doses), no additional treatment with infliximab should be given.

Psoriatic arthritis

5 mg/kg given as an intravenous infusion over a 2-hour period followed by additional 5 mg/kg infusion doses at 2 and 6 weeks after the first infusion, then every 8 weeks thereafter.

Psoriasis

5 mg/kg given as an intravenous infusion over a 2-hour period followed by additional 5 mg/kg infusion doses at 2 and 6 weeks after the first infusion, then every 8 weeks thereafter. If a patient shows no response after 14 weeks (i.e. after 4 doses), no additional treatment with infliximab should be given.

Re-administration for Crohn's disease and rheumatoid arthritis

If the signs and symptoms of disease recur, Remicade can be re-administered within 16 weeks following the last infusion. In clinical studies, delayed hypersensitivity reactions have been uncommon and have occurred after Remicade-free intervals of less than 1 year (see section 4.4 and 4.8: delayed hypersensitivity). The safety and efficacy of re-administration after a Remicade-free interval of more than 16 weeks has not been established. This applies to both Crohn's disease patients and rheumatoid arthritis patients.

Re-administration for ulcerative colitis

The safety and efficacy of re-administration, other than every 8 weeks, has not been established.

Re-administration for ankylosing spondylitis

The safety and efficacy of re-administration, other than every 6 to 8 weeks, has not been established.

Re-administration for psoriatic arthritis

The safety and efficacy of re-administration, other than every 8 weeks, has not been established.

Re-administration for psoriasis

Limited experience from re-treatment with one single Remicade dose in psoriasis after an interval of 20 weeks suggests reduced efficacy and a higher incidence of mild to moderate infusion reactions when compared to the initial induction regimen (see section 5.1).

Paediatric population

Crohn's disease (6 to 17 years)

5 mg/kg given as an intravenous infusion over a 2-hour period followed by additional 5 mg/kg infusion doses at 2 and 6 weeks after the first infusion, then every 8 weeks thereafter. Some patients may require a shorter dosing interval to maintain clinical benefit, while for others a longer dosing interval may be sufficient. Available data do not support further infliximab treatment in paediatric patients not responding within the first 10 weeks of treatment.

4.3 Contraindications

Patients with tuberculosis or other severe infections such as sepsis, abscesses, and opportunistic infections (see section 4.4).

Patients with moderate or severe heart failure (NYHA class III/IV) (see sections 4.4 and 4.8).

Patients with a history of hypersensitivity to infliximab (see section 4.8), to other murine proteins, or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and precautions for use

Infusion reactions and hypersensitivity

Infliximab has been associated with acute infusion-related reactions, including anaphylactic shock, and delayed hypersensitivity reactions (see section 4.8).

Acute infusion reactions including anaphylactic reactions may develop during (within seconds) or within a few hours following infusion. If acute infusion reactions occur, the infusion must be interrupted immediately. Emergency equipment, such as adrenaline, antihistamines, corticosteroids and an artificial airway must be available. Patients may be pre-treated with e.g., an antihistamine, hydrocortisone and/or paracetamol to prevent mild and transient effects.

Antibodies to infliximab may develop and have been associated with an increased frequency of infusion reactions. A low proportion of the infusion reactions was serious allergic reactions. An association between development of antibodies to infliximab and reduced duration of response has also been observed. Concomitant administration of immunomodulators has been associated with lower incidence of antibodies to infliximab and a reduction in the frequency of infusion reactions. The effect of concomitant immunomodulator therapy was more profound in episodically treated patients than in patients given maintenance therapy. Patients who discontinue immunosuppressants prior to or during Remicade treatment are at greater risk of developing these antibodies. Antibodies to infliximab cannot always be detected in serum samples. If serious reactions occur, symptomatic treatment must be given and further Remicade infusions must not be administered (see section 4.8: "Immunogenicity").

In clinical studies, delayed hypersensitivity reactions have been reported. Available data suggest an increased risk for delayed hypersensitivity with increasing Remicade-free interval. Advise patients to seek immediate medical advice if they experience any delayed adverse event (see section 4.8: "Delayed hypersensitivity"). If patients are re-treated after a prolonged period, they must be closely monitored for signs and symptoms of delayed hypersensitivity.

Infections

Patients must be monitored closely for infections including tuberculosis before, during and after treatment with Remicade. Because the elimination of infliximab may take up to six months, monitoring should be continued throughout this period. Further treatment with Remicade must not be given if a patient develops a serious infection or sepsis.

Caution should be exercised when considering the use of Remicade in patients with chronic infection or a history of recurrent infections, including concomitant immunosuppressive therapy. Patients should be advised of and avoid exposure to potential risk factors for infection as appropriate.

Tumour necrosis factor alpha (TNF $_{\alpha}$) mediates inflammation and modulates cellular immune responses. Experimental data show that TNF $_{\alpha}$ is essential for the clearing of intracellular infections. Clinical experience shows that host defence against infection is compromised in some patients treated with infliximab.

It should be noted that suppression of TNF $_{\alpha}$ may mask symptoms of infection such as fever. Early recognition of atypical clinical presentations of serious infections is critical in order to minimize delays in diagnosis and treatment.

Patients taking TNF-blockers are more susceptible to serious infections.

Tuberculosis, bacterial infections, including sepsis and pneumonia, invasive fungal infections, and other opportunistic infections have been observed in patients treated with infliximab. Some of these infections have been fatal.

Patients who develop a new infection while undergoing treatment with Remicade, should be monitored closely and undergo a complete diagnostic evaluation. Administration of Remicade should be discontinued if a patient develops a new serious infection or sepsis, and appropriate antimicrobial or antifungal therapy should be initiated until the infection is controlled.

For patients who have resided in or traveled to regions where invasive fungal infections such as histoplasmosis, coccidioidomycosis, or blastomycosis are endemic, the benefits and risks of Remicade treatment should be carefully considered before initiation of Remicade therapy.

There have been reports of active tuberculosis in patients receiving Remicade. It should be noted that in the majority of these reports tuberculosis was extrapulmonary, presenting as either local or disseminated disease.

Opportunistic infections reported in patients on Remicade have included, but are not limited to pneumocystosis, histoplasmosis, cytomegalovirus infection, atypical mycobacterial infections, listeriosis and aspergillosis.

In clinical studies, infections have been reported more frequently in paediatric patient populations than in adult patient populations (see section 4.8).

Before starting treatment with Remicade, all patients must be evaluated for both active and inactive ('latent') tuberculosis. This evaluation should include a detailed medical history with personal history of tuberculosis or possible previous contact with tuberculosis and previous and/or current immunosuppressive therapy. Appropriate screening tests, i.e. tuberculin skin test and chest X-ray, should be performed in all patients (local recommendations may apply). It is recommended that the conduct of these tests should be recorded in the patient's alert card. Prescribers are reminded of the risk of false negative tuberculin skin test results, especially in patients who are severely ill or immunocompromised.

If active tuberculosis is diagnosed, Remicade therapy must not be initiated (see section 4.3).

If latent tuberculosis is suspected, a physician with expertise in the treatment of tuberculosis should be consulted. In all situations described below, the benefit/risk balance of Remicade therapy should be very carefully considered.

If inactive ('latent') tuberculosis is diagnosed, treatment for latent tuberculosis must be started with anti-tuberculosis therapy before the initiation of Remicade, and in accordance with local recommendations.

In patients who have several or significant risk factors for tuberculosis and have a negative test for latent tuberculosis, anti-tuberculosis therapy should be considered before the initiation of Remicade.

Use of anti-tuberculosis therapy should also be considered before the initiation of Remicade in patients with a past history of latent or active tuberculosis in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed.

All patients should be informed to seek medical advice if signs/symptoms suggestive of tuberculosis (e.g. persistent cough, wasting/weight loss, low-grade fever) appear during or after Remicade treatment.

Patients with fistulising Crohn's disease with acute suppurative fistulas must not initiate Remicade therapy until a source for possible infection, specifically abscess, has been excluded (see section 4.3).

Hepatitis B Reactivation

Reactivation of hepatitis B has occurred in patients receiving a TNF-antagonist including Remicade, who are chronic carriers of this virus. Some cases have had fatal outcome. Patients at risk for HBV infection should be evaluated for prior evidence of HBV infection before initiating Remicade therapy. Carriers of HBV who require treatment with Remicade should be closely monitored for signs and symptoms of active HBV infection throughout therapy and for several months following termination of therapy. Adequate data of treating patients who are carriers of HBV with anti-viral therapy in conjunction with TNF-antagonist therapy to prevent HBV reactivation are not available. In patients who develop HBV reactivation, Remicade should be stopped and effective anti-viral therapy with appropriate supportive treatment should be initiated.

Hepatobiliary events

Very rare cases of jaundice and non-infectious hepatitis, some with features of autoimmune hepatitis, have been observed in the post-marketing experience of Remicade. Isolated cases of liver failure resulting in liver transplantation or death have occurred. Patients with symptoms or signs of liver dysfunction should be evaluated for evidence of liver injury. If jaundice and/or ALT elevations ≥ 5 times the upper limit of normal develop(s), Remicade should be discontinued, and a thorough investigation of the abnormality should be undertaken.

Concurrent administration of TNF-alpha inhibitor and anakinra

Serious infections were seen in clinical studies with concurrent use of anakinra and another TNF $_{\alpha}$ -blocking agent, etanercept, with no added clinical benefit compared to etanercept alone. Because of the nature of the adverse events seen with combination of etanercept and anakinra therapy, similar toxicities may also result from the combination of anakinra and other TNF $_{\alpha}$ -blocking agents. Therefore, the combination of Remicade and anakinra is not recommended.

Vaccinations

No data are available on the response to vaccination with live vaccines or on the secondary transmission of infection by live vaccines in patients receiving anti-TNF therapy. It is recommended that live vaccines not be given concurrently.

It is recommended that paediatric Crohn's disease patients, if possible, be brought up to date with all vaccinations in agreement with current vaccination guidelines prior to initiating Remicade therapy.

Autoimmune processes

The relative deficiency of TNF $_{\alpha}$ caused by anti-TNF therapy may result in the initiation of an autoimmune process. If a patient develops symptoms suggestive of a lupus-like syndrome following treatment with Remicade and is positive for antibodies against double-stranded DNA, further treatment with Remicade must not be given (see section 4.8: "Anti-nuclear antibodies (ANA)/Double-stranded DNA (dsDNA) antibodies").

Neurological events

Infliximab and other agents that inhibit TNF $_{\alpha}$ have been associated in rare cases with optic neuritis, seizure and new onset or exacerbation of clinical symptoms and/or radiographic evidence of central nervous system demyelinating disorders, including multiple sclerosis, and peripheral demyelinating disorders, including Guillain-Barré syndrome. In patients with pre-existing or recent onset of demyelinating disorders, the benefits and risks of Remicade treatment should be carefully considered before initiation of Remicade therapy.

Malignancies and lymphoproliferative disorders

In the controlled portions of clinical studies of TNF-blocking agents, more cases of malignancies including lymphoma have been observed among patients receiving a TNF blocker compared with control patients. During clinical studies of Remicade across all approved indications the incidence of lymphoma in Remicade-treated patients was higher than expected in the general population, but the occurrence of lymphoma was rare. Furthermore, there is an increased background lymphoma risk in rheumatoid arthritis patients with longstanding, highly active, inflammatory disease, which complicates the risk estimation.

In an exploratory clinical study evaluating the use of Remicade in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD), more malignancies were reported in Remicade-treated patients compared with control patients. All patients had a history of heavy smoking. Caution should be exercised in considering treatment of patients with increased risk for malignancy due to heavy smoking.

With the current knowledge, a risk for the development of lymphomas or other malignancies in patients treated with a TNF-blocking agent cannot be excluded (see Section 4.8). Caution should be exercised when considering TNF-blocking therapy for patients with a history of malignancy or when considering continuing treatment in patients who develop a malignancy.

Caution should also be exercised in patients with psoriasis and a medical history of extensive immunosuppressant therapy or prolonged PUVA treatment.

Rare postmarketing cases of hepatosplenic T-cell lymphoma have been reported in patients treated with TNF-blocking agents including Remicade. This rare type of T-cell lymphoma has a very aggressive disease course and is usually fatal. All Remicade cases have occurred in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis and the majority were reported in adolescent or young adult males. All of these patients had received treatment with azathioprine or 6-mercaptopurine concomitantly with or immediately prior to Remicade. The potential risk with the combination of AZA or 6-MP and Remicade should be carefully considered. A risk for the development for hepatosplenic T-cell lymphoma in patients treated with Remicade cannot be excluded (see sections 4.2 and 4.8).

All patients with ulcerative colitis who are at increased risk for dysplasia or colon carcinoma (for example, patients with long-standing ulcerative colitis or primary sclerosing cholangitis), or who had a prior history of dysplasia or colon carcinoma should be screened for dysplasia at regular intervals before therapy and throughout their disease course. This evaluation should include colonoscopy and biopsies per local recommendations. With current data it is not known if infliximab treatment influences the risk for developing dysplasia or colon cancer (see section 4.8).

Since the possibility of increased risk of cancer development in patients with newly diagnosed dysplasia treated with Remicade is not established, the risk and benefits to the individual patients must be carefully reviewed and consideration should be given to discontinuation of therapy.

Heart failure

Remicade should be used with caution in patients with mild heart failure (NYHA class I/II). Patients should be closely monitored and Remicade must not be continued in patients who develop new or worsening symptoms of heart failure (see sections 4.3 and 4.8).

Paediatrics

Due to insufficient data on safety and efficacy, Remicade is not recommended for use in children ≤ 17 years, except in Crohn's disease. Remicade has not been studied in patients with Crohn's disease below the age of 6 years.

Others

The pharmacokinetics of infliximab in elderly patients has not been studied. Studies have not been performed in patients with liver or renal disease (see section 5.2).

There are insufficient preclinical data to draw conclusions on the effects of infliximab on fertility and general reproductive function (see section 5.3).

There is limited safety experience of surgical procedures in Remicade treated patients. The long half-life of infliximab should be taken into consideration if a surgical procedure is planned. A patient who requires surgery while on Remicade should be closely monitored for infections, and appropriate actions should be taken.

There is limited safety experience of Remicade treatment in patients who have undergone arthroplasty.

Failure to respond to treatment for Crohn's disease may indicate the presence of a fixed fibrotic stricture that may require surgical treatment. Available data suggest that infliximab does not worsen or cause strictures.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

In rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and Crohn's disease patients, there are indications that concomitant use of methotrexate and other immunomodulators reduces the formation of antibodies against infliximab and increases the plasma concentrations of infliximab. However, the results are uncertain due to limitations in the methods used for serum analyses of infliximab and antibodies against infliximab.

Corticosteroids do not appear to affect the pharmacokinetics of infliximab to a clinically relevant extent.

The combination of Remicade and anakinra is not recommended (see section 4.4 - "Concurrent administration of TNF-alpha inhibitor and anakinra").

Nothing is known regarding possible interactions between infliximab and other active substances.

It is recommended that live vaccines not be given concurrently with Remicade (see section 4.4 - "Vaccinations").

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

Post-marketing reports from approximately 300 pregnancies exposed to infliximab, do not indicate unexpected effects on pregnancy outcome. Due to its inhibition of TNF α , infliximab administered during pregnancy could affect normal immune responses in the newborn. In a developmental toxicity study conducted in mice using an analogous antibody that selectively inhibits the functional activity of mouse TNF α , there was no indication of maternal toxicity, embryotoxicity or teratogenicity (see section 5.3).

The available clinical experience is too limited to exclude a risk, and administration of infliximab is therefore not recommended during pregnancy.

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential must use adequate contraception to prevent pregnancy and continue its use for at least 6 months after the last Remicade treatment.

Lactation

It is not known whether infliximab is excreted in human milk or absorbed systemically after ingestion. Because human immunoglobulins are excreted in milk, women must not breast feed for at least 6 months after Remicade treatment.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

In clinical studies with infliximab, adverse reactions were observed in approximately 60% of infliximab-treated patients and 40% of placebo-treated patients. Infusion-related reactions were the most common adverse reactions reported. Infusion-related reactions (dyspnoea, urticaria and headache) were the most common cause for discontinuation.

Table 1 lists the adverse reactions based on experience from clinical studies as well as adverse reactions, some with fatal outcome, reported from post-marketing experience. Within the organ system classes, adverse reactions are listed under headings of frequency using the following categories: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$). Because post-marketing events are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to estimate their frequency. Therefore, the frequency of these adverse reactions is categorised as unknown. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1
Undesirable Effects in Clinical Studies and from Post-Marketing Experience

Infections and infestations Common: Viral infection (e.g. influenza, herpes virus infection) Uncommon: Sepsis, tuberculosis, abscess, bacterial infection, fungal infection, cellulitis, candidiasis Unknown: Opportunistic infections (such as atypical mycobacterial infection, pneumocystosis, histoplasmosis, coccidioidomycosis, cryptococcosis, aspergillosis and listeriosis), hepatitis B reactivation, salmonellosis	
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps) Unknown: Hepatosplenic T-cell lymphoma (primarily in adolescents and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis), lymphoma (including non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease)	
Blood and lymphatic system disorders Uncommon: Neutropenia, leukopenia, thrombocytopenia, anaemia, lymphopenia, lymphadenopathy, lymphocytosis Unknown: Agranulocytosis, thrombotic thrombocytopenic purpura, pancytopenia, haemolytic anaemia, idiopathic thrombocytopenic purpura	
Immune system disorders Common: Serum sickness-like reaction Uncommon: Anaphylactic reaction, lupus-like syndrome, allergic respiratory symptom Unknown: Anaphylactic shock, serum sickness, vasculitis	
Psychiatric disorders Uncommon: Depression, amnesia, agitation, confusion, insomnia, somnolence, nervousness, apathy	
Nervous system disorders Common: Headache, vertigo, dizziness Uncommon: Central nervous system demyelinating disorders (multiple sclerosis-like disease) Rare: Meningitis Unknown: Peripheral demyelinating disorders (such as Guillain-Barré syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and multifocal motor neuropathy), central nervous system demyelinating disorders (such as optic neuritis), transverse myelitis, seizure, neuropathy, hypoaesthesia, paraesthesia	
Eye disorders Uncommon: Endophthalmitis, keratitis, conjunctivitis, periorbital oedema, hordeolum	
Cardiac disorders	

	Uncommon: Cardiac failure aggravated, arrhythmia, syncope, bradycardia, cyanosis, palpitation Rare: Tachycardia Unknown: Cardiac failure, pericardial effusion
Vascular disorders	Common: Flushing Uncommon: Hypotension, peripheral ischaemia, hypertension, thrombophlebitis, haematoma, ecchymosis, petechia, vasospasm, hot flush Rare: Circulatory failure
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common: Lower respiratory tract infection (e.g. bronchitis, pneumonia), upper respiratory tract infection, sinusitis, dyspnoea Uncommon: Pulmonary oedema, bronchospasm, pleurisy, epistaxis Rare: Pleural effusion Unknown: Interstitial lung disease (including rapidly progressive disease, lung fibrosis and pneumonitis)
Gastrointestinal disorders	Common: Abdominal pain, diarrhoea, nausea, dyspepsia Uncommon: Diverticulitis, gastroesophageal reflux, constipation, cheilitis Rare: Intestinal perforation, gastrointestinal haemorrhage, intestinal stenosis Unknown: Pancreatitis
Hepatobiliary disorders	Common: Transaminases increased Uncommon: Cholecystitis, hepatic function abnormal Rare: Hepatitis Unknown: Liver failure, autoimmune hepatitis, hepatocellular damage, jaundice
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common: Urticaria, rash, pruritus, hyperhidrosis, dry skin Uncommon: Bullous eruption, furunculosis, fungal dermatitis, onychomycosis, eczema, seborrhoea, rosacea, skin papilloma, hyperkeratosis, alopecia, abnormal skin pigmentation Unknown: Toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson-Syndrome, psoriasis, including new onset and pustular (primarily palm & soles), erythema multiforme
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Uncommon: Arthralgia, myalgia, back pain
Renal and urinary disorders	Uncommon: Pyelonephritis, urinary tract infection
Reproductive system and breast disorders	Uncommon: Vaginitis
General disorders and administration site conditions	Common: Infusion-related reaction, chest pain, fatigue, fever Uncommon: Impaired healing, injection site reaction, chills, oedema, pain Rare: Granulomatous lesion
Investigations	Uncommon: Autoantibody positive, complement factor abnormal

Infusion-related reactions: An infusion-related reaction was defined in clinical studies as any adverse event occurring during an infusion or within 1 to 2 hours after an infusion. In clinical studies, approximately 20% of infliximab-treated patients compared with approximately 10% of placebo-treated patients experienced an infusion-related effect. Approximately 3% of patients discontinued treatment due to infusions reactions and all patients recovered with or without medical therapy. In a clinical study of patients with rheumatoid arthritis (ASPIRE), sixty six percent of the patients (686 out of 1040) received at least one shortened infusion of 90 minutes or less and 44% of the patients (454 out of 1040) received at least one shortened infusion of 60 minutes or less. Of the infliximab-treated patients who received at least one shortened infusion, infusion-related reactions occurred in 15% of patients and serious infusion reactions occurred in 0.4% of patients.

In post-marketing experience, cases of anaphylactic-like reactions, including laryngeal/pharyngeal oedema and severe bronchospasm, and seizure have been associated with Remicade administration.

Delayed hypersensitivity: In clinical studies delayed hypersensitivity reactions have been uncommon and have occurred after Remicade-free intervals of less than 1 year. In the psoriasis studies, delayed hypersensitivity reactions occurred early in the treatment course. Signs and symptoms included myalgia and/or arthralgia with fever and/or rash, with some patients experiencing pruritus, facial, hand or lip edema, dysphagia, urticaria, sore throat and headache.

There are insufficient data on the incidence of delayed hypersensitivity reactions after Remicade-free intervals of more than 1 year but limited data from clinical studies suggest an increased risk for delayed hypersensitivity with increasing Remicade-free interval.

In a 1-year clinical study with repeated infusions in patients with Crohn's disease (ACCENT I study), the incidence of serum sickness-like reactions was 2.4%.

Immunogenicity: Patients who developed antibodies to infliximab were more likely (approximately 2-3 fold) to develop infusion-related reactions. Use of concomitant immunosuppressant agents appeared to reduce the frequency of infusion-related reactions.

In clinical studies using single and multiple infliximab doses ranging from 1 to 20 mg/kg, antibodies to infliximab were detected in 14% of patients with any immunosuppressant therapy, and in 24% of patients without immunosuppressant therapy. In rheumatoid arthritis patients who received the recommended repeated treatment dose regimens with methotrexate, 8% of patients developed antibodies to infliximab. In psoriatic arthritis patients who received 5 mg/kg with and without methotrexate, antibodies occurred overall in 15% of patients (antibodies occurred in 4% of patients receiving methotrexate and in 26% of patients not receiving methotrexate at baseline). Of Crohn's disease patients who received maintenance treatment, approximately 6-13% developed antibodies to infliximab. The antibody incidence was 2-3 fold higher for patients treated episodically. Due to methodological limitations, a negative assay did not exclude the presence of antibodies to infliximab. Some patients who developed high titres of antibodies to infliximab had evidence of reduced efficacy (see section 4.4: "Infusion reactions and hypersensitivity"). In psoriasis patients treated with infliximab as a maintenance regimen in the absence of concomitant immunomodulators, approximately 28% developed antibodies to infliximab.

Infections: Tuberculosis, bacterial infections, including sepsis and pneumonia, invasive fungal infections, and other opportunistic infections have been observed in patients receiving Remicade. Some of these infections have been fatal. Opportunistic infections reported in patients on Remicade have included, but are not limited to pneumocystosis, histoplasmosis, cytomegalovirus infection, atypical mycobacterial infections, listeriosis and aspergillosis (see section 4.4).

In clinical studies 36% of infliximab-treated patients were treated for infections compared with 25% of placebo-treated patients.

In RA clinical studies, the incidence of serious infections including pneumonia was higher in infliximab plus methotrexate treated patients compared with methotrexate alone especially at doses of 6 mg/kg or greater (see section 4.4).

In postmarketing spontaneous reporting, infections are the most common serious adverse event. Some of the cases have resulted in a fatal outcome. Nearly 50% of reported deaths have been associated with infection. Cases of tuberculosis, sometimes fatal, including miliary tuberculosis and tuberculosis with extrapulmonary location have been reported (see section 4.4).

Malignancies and lymphoproliferative disorders: In clinical studies with infliximab in which 5780 patients were treated, representing 5494 patient years, 5 cases of lymphomas and 26 non-lymphoma malignancies were detected as compared with no lymphomas and 1 non-lymphoma malignancy in 1600 placebo-treated patients representing 941 patient years.

In long-term safety follow-up of clinical studies with infliximab of up to 5 years, representing 6234 patients-years (3210 patients), 5 cases of lymphoma and 38 cases of non-lymphoma malignancies were reported.

From August 1998 to August 2005, 1909 cases of suspected malignancies have been reported from post-marketing, clinical studies and registries (321 in Crohn's disease patients, 1302 in rheumatoid arthritis patients and 286 in patients with other or unknown indications). Among those there were 347 lymphoma cases. During this period, the estimated exposure is 1,909,941 patient years since first exposure (see section 4.4: Special Warnings and Special Precautions for Use - "Malignancies").

In an exploratory clinical study involving patients with moderate to severe COPD who were either current smokers or ex-smokers, 157 patients were treated with Remicade at doses similar to those used in RA and Crohn's disease. Nine of these patients developed malignancies, including 1 lymphoma. The median duration of follow-up was 0.8 years (incidence 5.7% [95% CI 2.65% - 10.6%]). There was one reported malignancy amongst 77 control patients (median duration of follow-up 0.8 years; incidence 1.3% [95% CI 0.03% - 7.0%]). The majority of the malignancies developed in the lung or head and neck.

Rare post-marketing cases of hepatosplenic T-cell lymphoma have been reported in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis treated with Remicade, the majority of whom were adolescent or young adult males (see section 4.4).

Heart failure: In a phase II study aimed at evaluating Remicade in congestive heart failure (CHF), higher incidence of mortality due to worsening of heart failure were seen in patients treated with Remicade, especially those treated with the higher dose of 10 mg/kg (i.e. twice the maximum approved dose). In this study 150 patients with NYHA Class III-IV CHF (left ventricular ejection fraction $\leq 35\%$) were treated with 3 infusions of Remicade 5 mg/kg, 10 mg/kg, or placebo over 6 weeks. At 38 weeks, 9 of 101 patients treated with Remicade (2 at 5 mg/kg and 7 at 10 mg/kg) died compared to one death among the 49 patients on placebo.

There have been post-marketing reports of worsening heart failure, with and without identifiable precipitating factors, in patients taking Remicade. There have also been rare post-marketing reports of new onset heart failure, including heart failure in patients without known pre-existing cardiovascular disease. Some of these patients have been under 50 years of age.

Hepatobiliary events: In clinical studies, mild or moderate elevations of ALT and AST have been observed in patients receiving Remicade without progression to severe hepatic injury. Elevations of ALT $\geq 5 \times$ ULN have been observed (see Table 2). Elevations of aminotransferases were observed (ALT more common than AST) in a greater proportion of patients receiving Remicade than in controls, both when Remicade was given as monotherapy and when it was used in combination with other immunosuppressive agents. Most aminotransferase abnormalities were transient; however, a small number of patients experienced more prolonged elevations. In general, patients who developed ALT and AST elevations were asymptomatic, and the abnormalities decreased or resolved with either continuation or discontinuation of Remicade, or modification of concomitant therapy. In post-marketing surveillance, very rare cases of jaundice and hepatitis, some with features of autoimmune hepatitis, have been reported in patients receiving Remicade (see section 4.4)

Table 2: Proportion of patients with increased ALT activity in Clinical Studies

Indication	Number of patients ³		Median follow-up (wks) ⁴		≥3 x ULN		≥5 x ULN	
	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab
Rheumatoid arthritis ¹	375	1087	58.1	58.3	3.2%	3.9%	0.8%	0.9%
Crohn's disease ²	173	703	54.1	54.1	3.5%	5.1%	0.0%	1.7%
Pediatric Crohn's disease	N/A	139	N/A	53.0	N/A	4.4%	N/A	1.5%
Ulcerative colitis	242	482	30.1	30.8	1.2%	2.5%	0.4%	0.6%
Ankylosing spondylitis	76	275	24.1	101.9	0.0%	9.5%	0.0%	3.6%
Psoriatic arthritis	98	191	18.1	39.1	0.0%	6.8%	0.0%	2.1%
Plaque psoriasis	281	1175	16.1	50.1	0.4%	7.7%	0.0%	3.4%

¹ Placebo patients received methotrexate while infliximab patients received both infliximab and methotrexate.

² Placebo patients in the 2 Phase III studies in Crohn's disease, ACCENT I and ACCENT II, received an initial dose of 5 mg/kg infliximab at study start and were on placebo in the maintenance phase. Patients who were randomized to the placebo maintenance group and then later crossed over to infliximab are included in the infliximab group in the ALT analysis.

³ Number of patients evaluated for ALT.

⁴ Median follow-up is based on patients treated.

Antinuclear antibodies (ANA)/Anti-double-stranded DNA (dsDNA) antibodies: Approximately half of infliximab-treated patients in clinical studies who were ANA negative at baseline developed a positive ANA during the study compared with approximately one-fifth of placebo-treated patients. Anti-dsDNA antibodies were newly detected in approximately 17% of infliximab-treated patients compared with 0% of placebo-treated patients. At the last evaluation, 57% of infliximab-treated patients remained anti-dsDNA positive. Reports of lupus and lupus-like syndromes, however, remain uncommon.

Additional information on special populations

Paediatric population

Juvenile Rheumatoid Arthritis patients:

Remicade was studied in a clinical study in 120 patients (age range: 4-17 years old) with active JRA despite methotrexate. Patients received 3 or 6 mg/kg infliximab as a 3-dose induction regimen (weeks 0, 2, 6 or weeks 14, 16, 20 respectively) followed by maintenance therapy every 8 weeks, in combination with methotrexate.

Infusion reactions

Infusion reactions occurred in 35 % of patients with JRA receiving 3 mg/kg compared with 17.5% of patients receiving 6 mg/kg. In the 3 mg/kg Remicade group, 4 out of 60 patients had a serious infusion reaction and 3 patients reported a possible anaphylactic reaction (2 of which were among the serious infusion reactions). In the 6 mg/kg group, 2 out of 57 patients had a serious infusion reaction, one of whom had a possible anaphylactic reaction.

Immunogenicity

Antibodies to infliximab developed in 38 % of patients receiving 3 mg/kg compared with 12% of patients receiving 6 mg/kg. The antibody titers were notably higher for the 3 mg/kg compared to the 6 mg/kg group.

Infections

Infections occurred in 68% (41/60) of children receiving 3 mg/kg over 52 weeks, 65% (37/57) of children receiving infliximab 6 mg/kg over 38 weeks and 47% (28/60) of children receiving placebo over 14 weeks.

Paediatric Crohn's disease patients:

The following adverse events were reported more commonly in paediatric Crohn's disease patients in the REACH study (see section 5.1) than in adult Crohn's disease patients: anaemia (10.7%), blood in stool (9.7%), leukopenia (8.7%), flushing (8.7%), viral infection (7.8%), neutropenia (6.8%), bone fracture (6.8%), bacterial infection (5.8%), and respiratory tract allergic reaction (5.8%). Other special considerations are discussed below.

Infusion-related reactions

Overall, in REACH, 17.5% of randomized patients experienced 1 or more infusion reactions. There were no serious infusion reactions, and 2 subjects in REACH had non-serious anaphylactic reactions.

Immunogenicity

Antibodies to infliximab were detected in 3 (2.9%) paediatric patients.

Infections

In the REACH study, infections were reported in 56.3% of randomized subjects treated with infliximab. Infections were reported more frequently for subjects who received q8 week as opposed to q12 week infusions (73.6% and 38.0%, respectively), while serious infections were reported for 3 subjects in the q8 week and 4 subjects in the q12 week maintenance treatment group. The most commonly reported infections were upper respiratory tract infection and pharyngitis, and the most commonly reported serious infection was abscess. Three cases of pneumonia (1 serious) and 2 cases of herpes zoster (both non-serious) were reported.

Post-marketing spontaneous serious adverse events with infliximab in the paediatric population have included malignancies including hepatosplenic T-cell lymphomas, transient hepatic enzyme abnormalities, lupus-like syndromes, and positive autoantibodies (see sections 4.4 and 4.8: 'Malignancies and lymphoproliferative disorders').

4.9 Overdose

No case of overdose has been reported. Single doses up to 20 mg/kg have been administered without toxic effects.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Selective immunosuppressive agents, ATC code: L04AB02.

Pharmacodynamic properties: Infliximab is a chimeric human-murine monoclonal antibody that binds with high affinity to both soluble and transmembrane forms of TNF_α but not to lymphotoxin α (TNF_β). Infliximab inhibits the functional activity of TNF_α in a wide variety of *in vitro* bioassays. Infliximab prevented disease in transgenic mice that develop polyarthritis as a result of constitutive expression of human TNF_α and when administered after disease onset, it allowed eroded joints to heal. *In vivo*, infliximab rapidly forms stable complexes with human TNF_α , a process that parallels the loss of TNF_α bioactivity.

Elevated concentrations of TNF_α have been found in the joints of rheumatoid arthritis patients and correlate with elevated disease activity. In rheumatoid arthritis, treatment with infliximab reduced

infiltration of inflammatory cells into inflamed areas of the joint as well as expression of molecules mediating cellular adhesion, chemoattraction and tissue degradation. After infliximab treatment, patients exhibited decreased levels of serum interleukin 6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP), and increased haemoglobin levels in rheumatoid arthritis patients with reduced haemoglobin levels, compared with baseline. Peripheral blood lymphocytes further showed no significant decrease in number or in proliferative responses to *in vitro* mitogenic stimulation when compared with untreated patients' cells. In psoriasis patients, treatment with infliximab resulted in decreases in epidermal inflammation and normalization of keratinocyte differentiation in psoriatic plaques. In psoriatic arthritis, short term treatment with Remicade reduced the number of T-cells and blood vessels in the synovium and psoriatic skin.

Histological evaluation of colonic biopsies, obtained before and 4 weeks after administration of infliximab, revealed a substantial reduction in detectable TNF α . Infliximab treatment of Crohn's disease patients was also associated with a substantial reduction of the commonly elevated serum inflammatory marker, CRP. Total peripheral white blood cell counts were minimally affected in infliximab-treated patients, although changes in lymphocytes, monocytes and neutrophils reflected shifts towards normal ranges. Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from infliximab-treated patients showed undiminished proliferative responsiveness to stimuli compared with untreated patients, and no substantial changes in cytokine production by stimulated PBMC were observed following treatment with infliximab. Analysis of lamina propria mononuclear cells obtained by biopsy of the intestinal mucosa showed that infliximab treatment caused a reduction in the number of cells capable of expressing TNF α and interferon γ . Additional histological studies provided evidence that treatment with infliximab reduces the infiltration of inflammatory cells into affected areas of the intestine and the presence of inflammation markers at these sites. Endoscopic studies of intestinal mucosa have shown evidence of mucosal healing in infliximab treated patients.

Clinical Efficacy

Rheumatoid arthritis

The efficacy of infliximab was assessed in two multicentre, randomised, double-blind, pivotal clinical studies: ATTRACT and ASPIRE. In both studies concurrent use of stable doses of folic acid, oral corticosteroids (≤ 10 mg/day) and/or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) was permitted.

The primary endpoints were the reduction of signs and symptoms as assessed by the American College of Rheumatology criteria (ACR20 for ATTRACT, landmark ACR-N for ASPIRE), the prevention of structural joint damage, and the improvement in physical function. A reduction in signs and symptoms was defined to be at least a 20% improvement (ACR20) in both tender and swollen joint counts, and in 3 of the following 5 criteria: (1) evaluator's global assessment, (2) patient's global assessment, (3) functional/disability measure, (4) visual analogue pain scale and (5) erythrocyte sedimentation rate or C-reactive protein. ACR-N uses the same criteria as the ACR20, calculated by taking the lowest percent improvement in swollen joint count, tender joint count, and the median of the remaining 5 components of the ACR response. Structural joint damage (erosions and joint space narrowing) in both hands and feet was measured by the change from baseline in the total van der Heijde-modified Sharp score (0-440). The Health Assessment Questionnaire (HAQ; scale 0-3) was used to measure patients' average change from baseline scores over time, in physical function.

The ATTRACT study evaluated responses at 30, 54 and 102 weeks in a placebo-controlled study of 428 patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate. Approximately 50% of patients were in functional Class III. Patients received placebo, 3 mg/kg or 10 mg/kg infliximab at weeks 0, 2 and 6, and then every 4 or 8 weeks thereafter. All patients were on stable methotrexate doses (median 15 mg/wk) for 6 months prior to enrolment and were to remain on stable doses throughout the study.

Results from week 54 (ACR20, total van der Heijde-modified Sharp score and HAQ) are shown in Table 3. Higher degrees of clinical response (ACR50 and ACR70) were observed in all infliximab groups at 30 and 54 weeks compared with methotrexate alone.

A reduction in the rate of the progression of structural joint damage (erosions and joint space narrowing) was observed in all infliximab groups at 54 weeks (Table 3).

The effects observed at 54 weeks were maintained through 102 weeks. Due to a number of treatment withdrawals, the magnitude of the effect difference between infliximab and the methotrexate alone group cannot be defined.

Table 3

Effects on ACR20, Structural Joint Damage and Physical Function at week 54, ATTRACT

	Control ^a	infliximab ^b				All infliximab ^b
		3 mg/kg q 8 wks	3 mg/kg q 4 wks	10 mg/kg q 8 wks	10 mg/kg q 4 wks	
Patients with ACR20 response/ Patients evaluated (%) ^c	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Total score ^d (van der Heijde-modified Sharp score)						
Change from baseline (Mean ± SD ^c)	7.0 ± 10.3	1.3 ± 6.0	1.6 ± 8.5	0.2 ± 3.6	-0.7 ± 3.8	0.6 ± 5.9
Median ^c (Interquartile range)	4.0 (0.5,9.7)	0.5 (-1.5,3.0)	0.1 (-2.5,3.0)	0.5 (-1.5,2.0)	-0.5 (-3.0,1.5)	0.0 (-1.8,2.0)
Patients with no deterioration/patients evaluated (%) ^c	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
HAQ change from baseline over time ^e (patients evaluated)	87	86	85	87	81	339
Mean ± SD ^c	0.2 ± 0.3	0.4 ± 0.3	0.5 ± 0.4	0.5 ± 0.5	0.4 ± 0.4	0.4 ± 0.4

a: control = All patients had active RA despite treatment with stable methotrexate doses for 6 months prior to enrolment and were to remain on stable doses throughout the study. Concurrent use of stable doses of oral corticosteroids (≤ 10 mg/day) and/or NSAIDs was permitted, and folate supplementation was given.

b: all infliximab doses given in combination with methotrexate and folate with some on corticosteroids and/or NSAIDs

c: $p < 0.001$, for each infliximab treatment group vs. control

d: greater values indicate more joint damage.

e: HAQ = Health Assessment Questionnaire; greater values indicate less disability.

The ASPIRE study evaluated responses at 54 weeks in 1004 methotrexate naive patients with early (≤ 3 years disease duration, median 0.6 years) active rheumatoid arthritis (median swollen and tender joint count of 19 and 31, respectively). All patients received methotrexate (optimised to 20 mg/wk by week 8) and either placebo, 3 mg/kg or 6 mg/kg infliximab at weeks 0, 2, and 6 and every 8 weeks thereafter. Results from week 54 are shown in Table 4.

After 54 weeks of treatment, both doses of infliximab + methotrexate resulted in statistically significantly greater improvement in signs and symptoms compared to methotrexate alone as measured by the proportion of patients achieving ACR20, 50 and 70 responses.

In ASPIRE, more than 90% of patients had at least two evaluable X-rays. Reduction in the rate of progression of structural damage was observed at weeks 30 and 54 in the infliximab + methotrexate groups compared to methotrexate alone.

Table 4

Effects on ACRn, Structural Joint Damage and Physical Function at week 54, ASPIRE

	Placebo + MTX	Infliximab + MTX		Combined
		3 mg/kg	6 mg/kg	
Subjects randomised	282	359	363	722
Percentage ACR improvement				
Mean $\pm$ SD ^a	24.8 $\pm$ 59.7	37.3 $\pm$ 52.8	42.0 $\pm$ 47.3	39.6 $\pm$ 50.1
Change from baseline in total van der Heijde modified Sharp score ^b				
Mean $\pm$ SD ^a	3.70 $\pm$ 9.61	0.42 $\pm$ 5.82	0.51 $\pm$ 5.55	0.46 $\pm$ 5.68
Median	0.43	0.00	0.00	0.00
Improvement from baseline in HAQ averaged over time from week 30 to week 54 ^c				
Mean $\pm$ SD ^d	0.68 $\pm$ 0.63	0.80 $\pm$ 0.65	0.88 $\pm$ 0.65	0.84 $\pm$ 0.65

a: $p < 0.001$, for each infliximab treatment group vs. control

b: greater values indicate more joint damage.

c: HAQ = Health Assessment Questionnaire; greater values indicate less disability.

d: $p = 0.030$ and < 0.001 for the 3mg/kg and 6mg/kg treatment groups respectively vs. placebo + MTX.

Data to support dose titration in rheumatoid arthritis come from ATTRACT, ASPIRE and the START study. START was a randomised, multicenter, double-blind, 3-arm, parallel-group safety study. In one of the study arms (group 2, $n=329$), patients with an inadequate response were allowed to dose titrate with 1.5 mg/kg increments from 3 up to 9 mg/kg. The majority (67%) of these patients did not require any dose titration. Of the patients who required a dose titration, 80% achieved clinical response and the majority (64%) of these required only one adjustment of 1.5 mg/kg.

Adult Crohn's disease

Induction treatment in severe active Crohn's disease

The efficacy of a single dose treatment with infliximab was assessed in 108 patients with active Crohn's disease (Crohn's Disease Activity Index (CDAI) $\geq 220 \leq 400$) in a randomised, double-blinded, placebo-controlled, dose-response study. Of these 108 patients, 27 were treated with the recommended dosage of infliximab 5 mg/kg. All patients had experienced an inadequate response to prior conventional therapies. Concurrent use of stable doses of conventional therapies was permitted, and 92% of patients continued to receive these therapies.

The primary endpoint was the proportion of patients who experienced a clinical response, defined as a decrease in CDAI by ≥ 70 points from baseline at the 4-week evaluation and without an increase in the use of medicinal products or surgery for Crohn's disease. Patients who responded at week 4 were followed to week 12. Secondary endpoints included the proportion of patients in clinical remission at week 4 (CDAI < 150) and clinical response over time.

At week 4, following administration of a single dose, 22/27 (81%) of infliximab-treated patients receiving a 5 mg/kg dose achieved a clinical response vs. 4/25 (16%) of the placebo-treated patients ($p < 0.001$). Also at week 4, 13/27 (48%) of infliximab-treated patients achieved a clinical remission (CDAI < 150) vs. 1/25 (4%) of placebo-treated patients. A response was observed within 2 weeks, with a maximum response at 4 weeks. At the last observation at 12 weeks, 13/27 (48%) of infliximab-treated patients were still responding.

Maintenance treatment in severe active Crohn's disease

The efficacy of repeated infusions with infliximab was studied in a 1-year clinical study (ACCENT I). A total of 573 patients with moderately to severely active Crohn's disease (CDAI $\geq 220 \leq 400$) received a single infusion of 5 mg/kg at week 0. 178 of the 580 enrolled patients (30.7%) were defined as having severe disease (CDAI score > 300 and concomitant corticosteroid and/or

immunosuppressants) corresponding to the population defined in the indication (see section 4.1). At week 2, all patients were assessed for clinical response and randomised to one of 3 treatment groups; a placebo maintenance group, 5 mg/kg maintenance group and 10 mg/kg maintenance group. All 3 groups received repeated infusions at week 2, 6 and every 8 weeks thereafter.

Of the 573 patients randomised, 335 (58%) achieved clinical response by week 2. These patients were classified as Week-2 responders and were included in the primary analysis (see Table 5). Among patients classified as non-responders at week 2, 32% (26/81) in the placebo maintenance group and 42% (68/163) in the infliximab group achieved clinical response by week 6. There was no difference between groups in the number of late responders thereafter.

The co-primary endpoints were the proportion of patients in clinical remission (CDAI<150) at week 30 and time to loss of response through week 54. Corticosteroid tapering was permitted after week 6.

Table 5: Effects on response and remission rate, data from ACCENT I (Week-2 responders)

	ACCENT I (Week-2 responders)		
	Placebo Maintenance (n=110)	% of Patients Infliximab Maintenance 5 mg/kg (n=113) (p value)	Infliximab Maintenance 10 mg/kg (n=112) (p value)
Median time to loss of response through week 54	19 weeks	38 weeks (0.002)	>54 weeks (<0.001)
Week 30			
Clinical Response ^a	27.3	51.3 (<0.001)	59.1 (<0.001)
Clinical Remission	20.9	38.9 (0.003)	45.5 (<0.001)
Steroid-Free Remission	10.7 (6/56)	31.0 (18/58) (0.008)	36.8 (21/57) (0.001)
Week 54			
Clinical Response ^a	15.5	38.1 (<0.001)	47.7 (<0.001)
Clinical Remission	13.6	28.3 (0.007)	38.4 (<0.001)
Sustained Steroid-Free Remission ^b	5.7 (3/53)	17.9 (10/56) (0.075)	28.6 (16/56) (0.002)

a: Reduction in CDAI $\geq 25\%$ and ≥ 70 points.

b: CDAI<150 at both Week 30 and 54 and not receiving corticosteroids in the 3 months prior to Week 54 among patients who were receiving corticosteroids at baseline.

Beginning at week 14, patients who had responded to treatment, but subsequently lost their clinical benefit, were allowed to cross over to a dose of infliximab 5 mg/kg higher than the dose to which they were originally randomised. Eighty-nine percent (50/56) of patients who lost clinical response on infliximab 5 mg/kg maintenance therapy after week 14 responded to treatment with infliximab 10 mg/kg.

Improvements in quality of life measures, a reduction in disease-related hospitalizations and corticosteroid use were seen in the infliximab maintenance groups compared with the placebo maintenance group at weeks 30 and 54.

Induction treatment in fistulising active Crohn's disease

The efficacy was assessed in a randomised, double-blinded, placebo-controlled study in 94 patients with fistulising Crohn's disease who had fistulae that were of at least 3 months' duration. Thirty-one of these patients were treated with infliximab 5 mg/kg. Approximately 93% of the patients had previously received antibiotic or immunosuppressive therapy.

Concurrent use of stable doses of conventional therapies was permitted, and 83% of patients continued to receive at least one of these therapies. Patients received three doses of either placebo or infliximab at weeks 0, 2 and 6. Patients were followed up to 26 weeks. The primary endpoint was the proportion of patients who experienced a clinical response, defined as $\geq 50\%$ reduction from baseline in the number of fistulae draining upon gentle compression on at least two consecutive visits (4 weeks apart), without an increase in the use of medicinal products or surgery for Crohn's disease.

Sixty-eight percent (21/31) of infliximab-treated patients receiving a 5 mg/kg dose regimen achieved a clinical response vs. 26% (8/31) placebo-treated patients ($p = 0.002$). The median time to onset of response in the infliximab-treated group was 2 weeks. The median duration of response was 12 weeks. Additionally, closure of all fistulae was achieved in 55% of infliximab-treated patients compared with 13% of placebo-treated patients ($p = 0.001$).

Maintenance treatment in fistulising active Crohn's disease

The efficacy of repeated infusions with infliximab in patients with fistulising Crohn's disease was studied in a 1-year clinical study (ACCENT II). A total of 306 patients received 3 doses of infliximab 5 mg/kg at week 0, 2 and 6. At baseline, 87% of the patients had perianal fistulae, 14% had abdominal fistulae, 9% had rectovaginal fistulae. The median CDAI score was 180. At week 14, 282 patients were assessed for clinical response and randomised to receive either placebo or 5 mg/kg infliximab every 8 weeks through week 46.

Week-14 responders (195/282) were analyzed for the primary endpoint, which was time from randomisation to loss of response (see Table 6). Corticosteroid tapering was permitted after week 6.

Table 6: Effects on response rate, data from ACCENT II (Week-14 responders)

	ACCENT II (Week-14 responders)		
	Placebo Maintenance (n=99)	Infliximab Maintenance (5 mg/kg) (n=96)	p-value
Median time to loss of response through week 54	14 weeks	>40 weeks	< 0.001
Week 54			
Fistula Response (%) ^a	23.5	46.2	0.001
Complete fistula response (%) ^b	19.4	36.3	0.009

a: $\geq 50\%$ reduction from baseline in the number of draining fistulas over a period of ≥ 4 weeks

b: Absence of any draining fistulas

Beginning at week 22, patients who initially responded to treatment and subsequently lost their response were eligible to cross over to active re-treatment every 8 weeks at a dose of infliximab 5 mg/kg higher than the dose to which they were originally randomised. Among patients in the infliximab 5 mg/kg group who crossed over because of loss of fistula response after week 22, 57% (12/21) responded to re-treatment with infliximab 10 mg/kg every 8 weeks.

There was no significant difference between placebo and infliximab for the proportion of patients with sustained closure of all fistulas through week 54, for symptoms such as proctalgia, abscesses and urinary tract infection or for number of newly developed fistulas during treatment.

Maintenance therapy with infliximab every 8 weeks significantly reduced disease-related hospitalisations and surgeries compared with placebo. Furthermore, a reduction in corticosteroid use and improvements in quality of life were observed.

Paediatric Crohn's disease (6 to 17 years)

In the REACH study, 112 patients (6 to 17 years, median age 13.0 years) with moderate to severe, active Crohn's disease (median PCDAI of 40) and an inadequate response to conventional therapies were to receive 5 mg/kg infliximab at weeks 0, 2, and 6. All patients were required to be on a stable dose of 6-MP, AZA or MTX (35% were also receiving corticosteroids at baseline). Patients assessed by the investigator to be in clinical response at week 10 were randomized and received 5 mg/kg infliximab at either q8 weeks or q12 weeks as a maintenance treatment regimen. If response was lost during maintenance treatment, crossing over to a higher dose (10 mg/kg) and/or shorter dosing interval (q8 weeks) was allowed. Thirty-two (32) evaluable paediatric patients crossed over (9 subjects in the q8 weeks and 23 subjects in the q12 weeks maintenance groups). Twenty-four of these patients (75.0%) regained clinical response after crossing over.

The proportion of subjects in clinical response at week 10 was 88.4% (99/112). The proportion of subjects achieving clinical remission at week 10 was 58.9% (66/112).

At week 30, the proportion of subjects in clinical remission was higher in the q8 week (59.6%, 31/52) than the q12 week maintenance treatment group (35.3%, 18/51; $p=0.013$). At week 54, the figures were 55.8% (29/52) and 23.5% (12/51) in the q8 weeks and q12 weeks maintenance groups, respectively ($p<0.001$).

Data about fistulas were derived from PCDAI scores. Of the 22 subjects that had fistulas at baseline, 63.6% (14/22), 59.1% (13/22) and 68.2% (15/22) were in complete fistula response at week 10, 30 and 54, respectively, in the combined q8 weeks and q12 weeks maintenance groups.

In addition, statistically and clinically significant improvements in quality of life and height, as well as a significant reduction in corticosteroid use, were observed versus baseline.

Ulcerative Colitis

The safety and efficacy of Remicade were assessed in two (ACT 1 and ACT 2) randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies in adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis (Mayo score 6 to 12; Endoscopy subscore ≥ 2) with an inadequate response to conventional therapies [oral corticosteroids, aminosalicylates and/or immunomodulators (6-MP, AZA)].

Concomitant stable doses of oral aminosalicylates, corticosteroids, and/or immunomodulatory agents were permitted. In both studies, patients were randomized to receive either placebo, 5 mg/kg Remicade, or 10 mg/kg Remicade at weeks 0, 2, 6, 14 and 22, and in ACT 1 at weeks 30, 38 and 46. Corticosteroid taper was permitted after week 8.

Table 7

Effects on clinical response, clinical remission and mucosal healing at Weeks 8 and 30.
Combined data from ACT 1 & 2.

	Infliximab			
	Placebo	5 mg/kg	10 mg/kg	Combined
Subjects randomized	244	242	242	484
Percentage of subjects in clinical response and in sustained clinical response				
Clinical response at Week 8 ^a	33.2%	66.9%	65.3%	66.1%
Clinical response at Week 30 ^a	27.9%	49.6%	55.4%	52.5%
Sustained response (clinical response at both Week 8 and Week 30) ^a	19.3%	45.0%	49.6%	47.3%
Percentage of subjects in clinical remission and sustained remission				
Clinical remission at Week 8 ^a	10.2%	36.4%	29.8%	33.1%
Clinical remission at Week 30 ^a	13.1%	29.8%	36.4%	33.1%
Sustained remission (in remission at both Week 8 and Week 30) ^a	5.3%	19.0%	24.4%	21.7%
Percentage of subjects with mucosal healing				
Mucosal healing at Week 8 ^a	32.4%	61.2%	60.3%	60.7%
Mucosal healing at Week 30 ^a	27.5%	48.3%	52.9%	50.6%

a: $p < 0.001$, for each infliximab treatment group vs. placebo

The efficacy of Remicade through week 54 was assessed in the ACT 1 study.

At 54 weeks, 44.9% of patients in the combined infliximab treatment group were in clinical response compared to 19.8% in the placebo treatment group ($p < 0.001$). Clinical remission and mucosal healing occurred in a greater proportion of patients in the combined infliximab treatment group compared to the placebo treatment group at week 54 (34.6% vs. 16.5%, $p < 0.001$ and 46.1% vs. 18.2%, $p < 0.001$, respectively). The proportions of patients in sustained response and sustained remission at week 54 were greater in the combined infliximab treatment group than in the placebo treatment group (37.9% vs. 14.0%, $p < 0.001$; and 20.2% vs. 6.6%, $p < 0.001$, respectively).

A greater proportion of patients in the combined infliximab treatment group were able to discontinue corticosteroids while remaining in clinical remission compared to the placebo treatment group at both week 30 (22.3% vs. 7.2%, $p < 0.001$, pooled ACT 1 & ACT 2 data) and week 54 (21.0% vs. 8.9%, $p = 0.022$, ACT1 data).

The pooled data analysis from the ACT 1 and ACT 2 studies and their extensions, analysed from baseline through 54 weeks, demonstrated a reduction of ulcerative colitis related hospitalisations and surgical procedures with infliximab treatment. The number of UC-related hospitalisations was significantly lower in the 5 and 10 mg/kg infliximab treatment groups than in the placebo group (mean number of hospitalisations per 100 subject-years: 21 and 19 vs 40 in the placebo group; $p = 0.019$ and $p = 0.007$, respectively). The number of UC-related surgical procedures was also lower in the 5 and 10 mg/kg infliximab treatment groups than in the placebo group (mean number of surgical procedures per 100 subject-years: 22 and 19 vs 34; $p = 0.145$ and $p = 0.022$, respectively).

The proportion of subjects who underwent colectomy at any time within 54 weeks following the first infusion of study agent were collected and pooled from the ACT 1 and ACT 2 studies and their extensions. Fewer subjects underwent colectomy in the 5 mg/kg infliximab group (28/242 or 11.6% [N.S.]) and the 10 mg/kg infliximab group (18/242 or 7.4% [$p = 0.011$]) than in the placebo group (36/244; 14.8%).

The reduction in incidence of colectomy was also examined in another randomised, double-blind study (C0168Y06) in hospitalised patients ($n = 45$) with moderately to severely active ulcerative colitis who

failed to respond to IV corticosteroids and who were therefore at higher risk for colectomy. Significantly fewer colectomies occurred within 3 months of study infusion in patients who received a single dose of 5 mg/kg infliximab compared to patients who received placebo (29.2% vs 66.7% respectively, $p=0.017$).

In ACT 1 and ACT 2, infliximab improved quality of life, confirmed by statistically significant improvement in both a disease specific measure, IBDQ, and by improvement in the generic 36-item short form survey SF-36.

Ankylosing spondylitis

Efficacy and safety of infliximab were assessed in two multicenter, double-blind, placebo-controlled studies in patients with active ankylosing spondylitis (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI] score ≥ 4 and spinal pain ≥ 4 on a scale of 1-10).

In the first study (P01522), which had a 3 month double-blind phase, 70 patients received either 5 mg/kg infliximab or placebo at weeks 0, 2, 6 (35 patients in each group). At week 12, placebo patients were switched to infliximab 5 mg/kg every 6 weeks up to week 54. After the first year of the study, 53 patients continued into an open-label extension to week 102.

In the second clinical study (ASSERT), 279 patients were randomized to receive either placebo (Group 1, $n=78$) or 5 mg/kg infliximab (Group 2, $n=201$) at 0, 2 and 6 weeks and every 6 weeks to week 24. Thereafter, all subjects continued on infliximab every 6 weeks to week 96. Group 1 received 5 mg/kg infliximab. In group 2, starting with the week-36 infusion, patients who had a BASDAI ≥ 3 at 2 consecutive visits, received 7.5 mg/kg infliximab every 6 weeks thereafter through week 96.

In ASSERT, improvement in signs and symptoms was observed as early as week 2. At week 24, the number of ASAS 20 responders was 15/78 (19%) in the placebo group, and 123/201 (61%) in the 5 mg/kg infliximab group ($p<0.001$). There were 95 subjects from group 2 who continued on 5 mg/kg every 6 weeks. At 102 weeks there were 80 subjects still on infliximab treatment and among those, 71 (89%) were ASAS 20 responders.

In P01522, improvement in signs and symptoms was also observed as early as week 2. At week 12, the number of BASDAI 50 responders were 3/35 (9%) in the placebo group, and 20/35 (57%) in the 5 mg/kg group ($p<0.01$). There were 53 subjects who continued on 5 mg/kg every 6 weeks. At 102 weeks there were 49 subjects still on infliximab treatment and among those, 30 (61%) were BASDAI 50 responders.

In both studies, physical function and quality of life as measured by the BASFI and the physical component score of the SF-36 were also improved significantly.

Psoriatic Arthritis

Efficacy and safety were assessed in two multicenter, double-blind, placebo-controlled studies in patients with active psoriatic arthritis.

In the first clinical study (IMPACT), efficacy and safety of infliximab were studied in 104 patients with active polyarticular psoriatic arthritis. During the 16-week double-blind phase, patients received either 5 mg/kg infliximab or placebo at weeks 0, 2, 6, and 14 (52 patients in each group). Starting at week 16, placebo patients were switched to infliximab and all patients subsequently received 5 mg/kg infliximab every 8 weeks up to week 46. After the first year of the study, 78 patients continued into an open-label extension to week 98.

In the second clinical study (IMPACT 2), efficacy and safety of infliximab were studied in 200 patients with active psoriatic arthritis (≥ 5 swollen joints and ≥ 5 tender joints). Forty-six percent of patients continued on stable doses of methotrexate (≤ 25 mg/week). During the 24-week double-blind phase, patients received either 5 mg/kg infliximab or placebo at weeks 0, 2, 6, 14, and 22 (100 patients

in each group). At week 16, 47 placebo patients with < 10% improvement from baseline in both swollen and tender joint counts were switched to infliximab induction (early escape). At week 24, all placebo-treated patients crossed over to infliximab induction. Dosing continued for all patients through week 46.

Key efficacy results for IMPACT and IMPACT 2 are shown in Table 8 below:

Table 8: Effects on ACR and PASI in IMPACT and IMPACT 2

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (Week 16)	Infliximab (Week 16)	Infliximab (Week 98)	Placebo (Week 24)	Infliximab (Week 24)	Infliximab (Week 54)
Patients randomized	52	52	N/A ^a	100	100	100
ACR response (% of patients)						
N	52	52	78	100	100	100
ACR 20 response*	5(10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
ACR 50 response*	0(0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41(41%)	33 (33%)
ACR 70 response*	0(0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
PASI response (% of patients) ^b						
N				87	83	82
PASI 75 response**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48.8%)

* ITT-analysis where subjects with missing data were included as non-responders

a Week 98 data for IMPACT includes combined placebo crossover and infliximab patients who entered the open-label extension

b Based on patients with PASI ≥ 2.5 at baseline for IMPACT, and patients with $\geq 3\%$ BSA psoriasis skin involvement at baseline in IMPACT 2

** PASI 75 response for IMPACT not included due to low N; $p < 0.001$ for infliximab vs. placebo at week 24 for IMPACT 2

In IMPACT and IMPACT 2, clinical responses were observed as early as week 2 and were maintained through week 98 and week 54 respectively. Efficacy has been demonstrated with or without concomitant use of methotrexate. Decreases in parameters of peripheral activity characteristic of psoriatic arthritis (such as number of swollen joints, number of painful/tender joints, dactylitis and presence of enthesopathy) were seen in the infliximab-treated patients.

Radiographic changes were assessed in IMPACT 2. Radiographs of hands and feet were collected at baseline, weeks 24 and 54. Infliximab treatment reduced the rate of progression of peripheral joint damage compared with placebo treatment at the week 24 primary endpoint as measured by change from baseline in total modified vdH-S score (mean $\pm$ SD score was 0.82 ± 2.62 in the placebo group compared with -0.70 ± 2.53 in the infliximab group; $p < 0.001$). In the infliximab group, the mean change in total modified vdH-S score remained below 0 at the week 54 timepoint.

Infliximab-treated patients demonstrated significant improvement in physical function as assessed by HAQ. Significant improvements in health-related quality of life were also demonstrated as measured by the physical and mental component summary scores of the SF-36 in IMPACT 2.

Psoriasis

The efficacy of infliximab was assessed in two multicenter, randomised, double blind studies: SPIRIT and EXPRESS. Patients in both studies had plaque psoriasis (Body Surface Area [BSA] $\geq 10\%$ and Psoriasis Area and Severity Index [PASI] score ≥ 12). The primary endpoint in both studies was the percent of patients who achieved $\geq 75\%$ improvement in PASI from baseline at week 10.

SPIRIT evaluated the efficacy of infliximab induction therapy in 249 patients with plaque psoriasis that had previously received PUVA or systemic therapy. Patients received either 3 or 5 mg/kg infliximab or placebo infusions at weeks 0, 2 and 6. Patients with a PGA score ≥ 3 were eligible to receive an additional infusion of the same treatment at week 26.

In SPIRIT, the proportion of patients achieving PASI 75 at week 10 was 71.7% in the 3 mg/kg infliximab group, 87.9% in the 5 mg/kg infliximab group, and 5.9% in the placebo group ($p < 0.001$). By week 26, twenty weeks after the last induction dose, 30% of patients in the 5mg/kg group and 13.8% of patients in the 3mg/kg group were PASI 75 responders. Between weeks 6 and 26, symptoms of psoriasis gradually returned with a median time to disease relapse of > 20 weeks. No rebound was observed.

EXPRESS evaluated the efficacy of infliximab induction and maintenance therapy in 378 patients with plaque psoriasis. Patients received 5 mg/kg infliximab or placebo infusions at weeks 0, 2 and 6 followed by maintenance therapy every 8 weeks through week 22 in the placebo group and through week 46 in the infliximab group. At week 24, the placebo group crossed over to infliximab induction therapy (5 mg/kg) followed by infliximab maintenance therapy (5 mg/kg). Nail psoriasis was assessed using the Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI). Prior therapy with PUVA, methotrexate, cyclosporin, or acitretin had been received by 71.4% of patients, although they were not necessarily therapy resistant. Key results are presented in Table 9. In infliximab treated subjects, significant PASI 50 responses were apparent at the first visit (week 2) and PASI 75 responses by the second visit (week 6). Efficacy was similar in the subgroup of patients that were exposed to previous systemic therapies compared to the overall study population.

Table 9

Summary of PASI response, PGA response and percent of patients with all nails cleared at Weeks 10, 24 and 50. EXPRESS.

	Placebo → Infliximab 5 mg/kg (at week 24)	Infliximab 5 mg/kg
Week 10		
N	77	301
$\geq 90\%$ improvement	1 (1.3%)	172 (57.1%) ^a
$\geq 75\%$ improvement	2 (2.6%)	242 (80.4%) ^a
$\geq 50\%$ improvement	6 (7.8%)	274 (91.0%)
PGA of cleared (0) or minimal (1)	3 (3.9%)	242 (82.9%) ^{ab}
PGA of cleared (0), minimal (1), or mild (2)	14 (18.2%)	275 (94.2%) ^{ab}
Week 24		
N	77	276
$\geq 90\%$ improvement	1 (1.3%)	161 (58.3%) ^a
$\geq 75\%$ improvement	3 (3.9%)	227 (82.2%) ^a
$\geq 50\%$ improvement	5 (6.5%)	248 (89.9%)
PGA of cleared (0) or minimal (1)	2 (2.6%)	203 (73.6%) ^a
PGA of cleared (0), minimal (1), or mild (2)	15 (19.5%)	246 (89.1%) ^a
Week 50		
N	68	281
$\geq 90\%$ improvement	34 (50.0%)	127 (45.2%)
$\geq 75\%$ improvement	52 (76.5%)	170 (60.5%)
$\geq 50\%$ improvement	61 (89.7%)	193 (68.7%)
PGA of cleared (0) or minimal (1)	46 (67.6%)	149 (53.0%)
PGA of cleared (0), minimal (1), or mild (2)	59 (86.8%)	189 (67.3%)
All nails cleared ^c		

Week 10	1/65 (1.5%)	16/235 (6.8%)
Week 24	3/65 (4.6%)	58/223 (26.0%) ^a
Week 50	27/64 (42.2%)	92/226 (40.7%)

a: $p < 0.001$, for each infliximab treatment group vs. control

b: $n = 292$

c: Analysis was based on subjects with nail psoriasis at baseline (81.8% of subjects). Mean baseline NAPSI scores were 4.6 and 4.3 in infliximab and placebo group.

Significant improvements from baseline were demonstrated in DLQI ($p < 0.001$) and the physical and mental component scores of the SF 36 ($p < 0.001$ for each component comparison).

5.2 Pharmacokinetic properties

Single intravenous infusions of 1, 3, 5, 10 or 20 mg/kg of infliximab yielded dose proportional increases in the maximum serum concentration (C_{max}) and area under the concentration-time curve (AUC). The volume of distribution at steady state (median V_d of 3.0 to 4.1 litres) was not dependent on the administered dose and indicated that infliximab is predominantly distributed within the vascular compartment. No time-dependency of the Pharmacokinetics was observed. The elimination pathways for infliximab have not been characterised. Unchanged infliximab was not detected in urine. No major age- or weight-related differences in clearance or volume of distribution were observed in rheumatoid arthritis patients. The pharmacokinetics of infliximab in elderly patients has not been studied. Studies have not been performed in patients with liver or renal disease.

At single doses of 3, 5, or 10 mg/kg, the median C_{max} values were 77, 118 and 277 micrograms/ml, respectively. The median terminal half-life at these doses ranged from 8 to 9.5 days. In most patients, infliximab could be detected in the serum for at least 8 weeks after the recommended single dose of 5 mg/kg for Crohn's disease and the rheumatoid arthritis maintenance dose of 3 mg/kg every 8 weeks.

Repeated administration of infliximab (5 mg/kg at 0, 2 and 6 weeks in fistulising Crohn's disease, 3 or 10 mg/kg every 4 or 8 weeks in rheumatoid arthritis) resulted in a slight accumulation of infliximab in serum after the second dose. No further clinically relevant accumulation was observed. In most fistulising Crohn's disease patients, infliximab was detected in serum for 12 weeks (range 4-28 weeks) after administration of the regimen.

Overall, serum levels in paediatric patients with Crohn's disease (53 patients aged 6 to 17 years old; 8 patients aged 6 to 10 years old) were similar to those in adult Crohn's disease patients. The median terminal half-life for the 5 mg/kg dose in paediatric patients with Crohn's disease is 10.9 days.

5.3 Preclinical safety data

Infliximab does not cross react with TNF_{α} from species other than human and chimpanzees. Therefore, conventional preclinical safety data with infliximab are limited. In a developmental toxicity study conducted in mice using an analogous antibody that selectively inhibits the functional activity of mouse TNF_{α} , there was no indication of maternal toxicity, embryotoxicity or teratogenicity. In a fertility and general reproductive function study, the number of pregnant mice was reduced following administration of the same analogous antibody. It is not known whether this finding was due to effects on the males and/or the females. In a 6-month repeated dose toxicity study in mice, using the same analogous antibody against mouse TNF_{α} , crystalline deposits were observed on the lens capsule of some of the treated male mice. No specific ophthalmologic examinations have been performed in patients to investigate the relevance of this finding for humans.

Long-term studies have not been performed to evaluate the carcinogenic potential of infliximab.

Studies in mice deficient in TNF_{α} demonstrated no increase in tumours when challenged with known tumour initiators and/or promoters.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sucrose
Polysorbate 80
Monobasic sodium phosphate
Dibasic sodium phosphate

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

3 years.

Chemical and physical in use stability of the reconstituted solution has been demonstrated for 24 hours at 25°C. From a microbiological point of view, the product should be used as soon as possible but within 3 hours of reconstitution and dilution. If not used immediately, in use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and should not be longer than 24 hours at 2 to 8°C.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).

For storage conditions of the reconstituted medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Remicade is supplied as a lyophilised powder in single-use glass (Type 1) vials with rubber stoppers and aluminium crimps protected by plastic caps. Remicade is available in packs of 1, 2, 3, 4 or 5 vials. Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

1. Calculate the dose and the number of Remicade vials needed. Each Remicade vial contains 100 mg infliximab. Calculate the total volume of reconstituted Remicade solution required.
2. Under aseptic conditions, reconstitute each Remicade vial with 10 ml of water for injections, using a syringe equipped with a 21-gauge (0.8 mm) or smaller needle. Remove flip-top from the vial and wipe the top with a 70% alcohol swab. Insert the syringe needle into the vial through the centre of the rubber stopper and direct the stream of water for injections to the glass wall of the vial. Do not use the vial if the vacuum is not present. Gently swirl the solution by rotating the vial to dissolve the lyophilised powder. Avoid prolonged or vigorous agitation. **DO NOT SHAKE**. Foaming of the solution on reconstitution is not unusual. Allow the reconstituted solution to stand for 5 minutes. Check that the solution is colourless to light yellow and opalescent. The solution may develop a few fine translucent particles, as infliximab is a protein. Do not use if opaque particles, discolouration, or other foreign particles are present.
3. Dilute the total volume of the reconstituted Remicade solution dose to 250 ml with sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for infusion. This can be accomplished by withdrawing a volume of the sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for infusion from the 250-ml glass bottle or infusion bag equal to the volume of reconstituted Remicade. Slowly add the total volume of reconstituted Remicade solution to the 250-ml infusion bottle or bag. Gently mix.

4. Administer the infusion solution over a period of not less than the infusion time recommended for the specific indication. Use only an infusion set with an in-line, sterile, non-pyrogenic, low protein-binding filter (pore size 1.2 micrometer or less). Since no preservative is present, it is recommended that the administration of the solution for infusion is to be started as soon as possible and within 3 hours of reconstitution and dilution. When reconstitution and dilution are performed under aseptic conditions, Remicade infusion solution can be used within 24 hours if stored at 2°C to 8°C. Do not store any unused portion of the infusion solution for reuse.
5. No physical biochemical compatibility studies have been conducted to evaluate the co-administration of Remicade with other agents. Do not infuse Remicade concomitantly in the same intravenous line with other agents.
6. Visually inspect parenteral medicinal products for particulate matter or discolouration prior to administration. Do not use if visibly opaque particles, discolouration or foreign particles are observed.
7. Any unused product or waste material; should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Centocor B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
The Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/99/116/001
EU/1/99/116/002
EU/1/99/116/003
EU/1/99/116/004
EU/1/99/116/005

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 13 August 1999.
Date of latest renewal: 13 August 2004.

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

1.

レミケード 100 mg 注射液用濃縮物粉末

2.

1 バイアル中にインフリキシマブ 100 mg を含有する。インフリキシマブは、DNA 組み換え技術により創製されたキメラ型ヒト・マウス IgG1 モノクローナル抗体である。再溶解後、1 ml 中にインフリキシマブ 10 mg を含有する。

添加物の詳細なリストについては 6.1 項を参照のこと。

3.

注射液用濃縮物粉末

粉末は凍結乾燥された白色のペレットである。

4.

関節リウマチ：

メトトレキサートと併用したレミケードは、以下のために適応される：

以下の患者における徴候および症状の軽減ならびに身体機能の改善：

- メトトレキサートなど疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）による効果が不十分な活動性を有する患者。
- 過去にメトトレキサートやその他の DMARDs により治療されていない、重度で、活動性、進行性である患者。

これらの患者集団では、X-線検査で測定されたように、関節損傷の進行速度の低下が明らかにされている（5.1 項参照）。

成人クローン病：

レミケードは以下に適応される：

- コルチコステロイドおよび（または）免疫抑制剤による十分かつ適切な治療に対する効果が不十分であった患者、あるいはそのような治療法に不耐容であるまたは医学的禁忌である患者における、重度の活動性クローン病の治療。
- 従来の治療法（抗生物質、ドレナージおよび免疫抑制療法など）による十分かつ適切な治療に対する効果が不十分な患者における、瘻管が生じている活動性クローン病の治療。

小児クローン病患者：

レミケードは以下に適応される：

コルチコステロイド、免疫調節薬および一次栄養療法など従来の治療法による効果がみられなかった、あるいはそのような治療法に不耐容であるまたは禁忌である、6～17 歳の小児患者における重度の活動性クローン病の治療。レミケードは従来の免疫抑制療法との併用においてのみ検討されている。

潰瘍性大腸炎：

レミケードは以下に適応される：

コルチコステロイドや 6-MP または AZA など従来の治療法による効果が不十分であった、あるいはそのような治療法に不耐容であるまたは医学的禁忌である患者における、中等度～重度に活動性の潰瘍性大腸炎の治療。

強直性脊椎炎：

レミケードは以下に適応される：

従来の治療法による効果が不十分であった成人患者における、重度の活動性強直性脊椎炎の治療。

乾癬性関節炎：

レミケードは以下に適応される：

過去の DMARD 療法の効果が不十分であった成人患者における、活動性で進行性の乾癬性関節炎の治療。

レミケードは、

ーメトトレキセートと併用して、あるいは

ーメトトレキセートに不耐容であるかメトトレキセートが禁忌である患者では単独で投与すること。

レミケードは、乾癬性関節炎患者における身体機能を改善し、また、この疾患の多関節対称性サブタイプを有する患者の X-線検査で測定されたように、末梢関節損傷の進行速度を低下させることが明らかにされている（5.1 項参照）。

乾癬：

レミケードは以下に適応される：

シクロスポリン、メトトレキセートまたは PUVA などその他の全身療法で効果がみられない、あるいはこれらの療法が禁忌であるまたはこれらの療法に不耐容である成人患者における、中等度～重度の尋常性（局面型）乾癬の治療（5.1 項参照）。

4.2

レミケード治療は、関節リウマチ、炎症性腸疾患、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎または乾癬の診断および治療経験が豊富である適切な資格を有する医師によって開始され、管理されるべきである。レミケードの投与は、投与に伴う問題を見いだすよう訓練を受けた、適切な資格を有する医療専門家によって行われなければならない。レミケードにより治療される患者には、添付文書および特別な警告カードを提供すること。

レミケードは、すべての承認されている適応症で成人（18 歳以上）に、また、クローン病を有する 6～17 歳の小児患者に静脈内投与として適応される（5.1 項参照）。

安全性および有効性に関するデータは不十分であるため、レミケードはその他すべての小児適応症（若年性関節リウマチ、4.8 項参照）への使用は避けるべきである。

各適応症を有する患者で推奨される投与（点滴）時間を、それぞれの適応症ごとに以下に記述する。レミケードを投与されたすべての患者は、投与に伴う急性反応について、投与後少なく

とも 1～2 時間観察されるべきである。アドレナリン、抗ヒスタミン薬、コルチコステロイドおよび人工気道などの救急資器材が利用可能でなければならない。患者は、投与に伴う反応のリスクを減らす目的で、特に、過去に投与に伴う反応が発現した場合には、抗ヒスタミン薬、ヒドロコルチゾンおよび（または）パラセタモールで前処理され、投与（点滴）速度を遅くされることがある（4.4 項参照）。

レミケード投与期間中は、コルチコステロイドや免疫抑制剤などその他の併用療法を最適化すること。

調製および投与指示については 6.6 項参照。

成人（18 歳以上）

関節リウマチ

レミケードによる治療歴のない患者：3 mg/kg を 2 時間で静脈内投与し、次いで初回投与後 2 週および 6 週で 3 mg/kg を追加投与し、以後 8 週間の間隔で投与する。

レミケードの最初の 3 回の 2 時間の投与に耐受性を示した、慎重に選択された関節リウマチ患者では、以後の投与を少なくとも 1 時間で行うことを考慮することができる。6 mg/kg を超える用量での短縮した投与については検討されていない。

レミケードはメトトレキサートと併用して投与すること。

得られたデータでは、臨床反応（効果）は通常 12 週間以内の治療で得られることが示唆されている。この治療期間を過ぎても、患者の反応が不十分であるまたは反応がみられない場合には、8 週間の間隔で約 1.5 mg/kg ずつ、最大 7.5 mg/kg まで段階的に増量することを考慮することができる。もう 1 つの方法として、3 mg/kg の 4 週間間隔での投与を考慮することができる。十分な効果が得られる場合には、患者への投与は選択された用量または投与頻度で継続すること。最初の 12 週間の治療期間内または用量調節後治療上の有益性がみられない患者では、継続治療を慎重に見直すこと。

重度の、活動性クローン病

5 mg/kg を 2 時間で静脈内投与し、次いで初回投与後 2 週で 5 mg/kg を追加投与する。患者が 2 回の投与で反応しない場合は、インフリキシマブによる追加治療は行わないこと。得られたデータでは、初回投与後 6 週間以内に反応しない患者におけるインフリキシマブの追加治療の有効性は支持されていない。

反応している患者における、継続治療に代わる治療法は以下のものである：

- 維持：初回投与後 6 週で 5 mg/kg を追加投与し、以後 8 週間間隔で投与を行う、あるいは
- 再投与：クローン病の徴候および症状が再発した際に 5 mg/kg を投与する [以下の（再投与）および 4.4 項参照]。

比較データはないが、最初に 5 mg/kg に反応したが反応しなくなった患者における限られたデータは、一部の患者は用量漸増により再度反応する可能性があることを示している（5.1 項参照）。用量調節後に治療上の有益性がみられない患者では、継続治療を慎重に見直すこと。

瘻管が生じている活動性クローン病

5 mg/kg を 2 時間で静脈内投与し、次いで初回投与後 2 週および 6 週で 5 mg/kg を追加投与する。患者が 3 回の投与で反応しない場合は、インフリキシマブによる追加治療は行わないこと。反応している患者における、継続治療に代わる治療法は以下のものである：

- 維持：8 週間間隔で 5 mg/kg を追加投与する、あるいは
- 再投与：8 週間間隔で 5 mg/kg を投与した後、クローン病の徴候および症状が再発した際に 5 mg/kg を投与する [以下の（再投与）および 4.4 項参照]。

比較データはないが、最初に 5 mg/kg に反応したが反応しなくなった患者における限られたデータは、一部の患者は用量漸増により再度反応する可能性があることを示している（5.1 項参照）。用量調節後に治療上の有益性がみられない患者では、継続治療を慎重に見直すこと。

クローン病では、クローン病の徴候および症状が再発した際の再投与による経験は限られており、継続療法に代わる治療法のベネフィット/リスクに関する比較データは欠けている。

潰瘍性大腸炎

5 mg/kg を 2 時間で静脈内投与し、次いで初回投与後 2 週および 6 週で 5 mg/kg を追加投与し、以後 8 週間の間隔で投与する。

得られたデータでは、臨床反応（効果）は通常 14 週間以内の治療、すなわち 3 回の投与で得られることが示唆されている。この治療期間内で治療上の有益性がみられない患者では、継続治療を慎重に見直すこと。

強直性脊椎炎

5 mg/kg を 2 時間で静脈内投与し、次いで初回投与後 2 週および 6 週で 5 mg/kg を追加投与し、以後 6～8 週間の間隔で投与する。患者が 6 週までに（すなわち、2 回の投与後）反応しない場合は、インフリキシマブによる追加治療は行わないこと。

乾癬性関節炎

5 mg/kg を 2 時間で静脈内投与し、次いで初回投与後 2 週および 6 週で 5 mg/kg を追加投与し、以後 8 週間の間隔で投与する。

乾癬

5 mg/kg を 2 時間で静脈内投与し、次いで初回投与後 2 週および 6 週で 5 mg/kg を追加投与し、以後 8 週間の間隔で投与する。患者が 14 週後（すなわち、4 回の投与後）に反応しない場合は、インフリキシマブによる追加治療は行わないこと。

クローン病および関節リウマチ治療のための再投与

疾患の徴候および症状が再発したならば、最終投与後 16 週間以内にレミケードを再投与することができる。臨床試験では、遅発性過敏症はまれであり、1 年以上のレミケード無治療期間後に発現していた（4.4 項および 4.8 項：遅発性過敏症参照）。16 週を超えるレミケード無治療期間後の、再投与の安全性および有効性は確立されていない。これはクローン病患者と関節リウマチ患者の双方に適用される。

潰瘍性大腸炎治療のための再投与

8 週間間隔以外での再投与の安全性および有効性は確立されていない。

強直性脊椎炎治療のための再投与

6～8 週間間隔以外での再投与の安全性および有効性は確立されていない。

乾癬性関節炎治療のための再投与

8 週間間隔以外での再投与の安全性および有効性は確立されていない。

乾癬治療のための再投与

20 週の間隔をあけた後の、乾癬におけるレミケード単回投与による再治療での限られた経験では、最初の導入療法と比較して、有効性が低下し、軽度～中等度の投与時反応の発現頻度が高まることが示唆されている（5.1 項参照）。

小児患者集団クローン病（6～17 歳）

5 mg/kg を 2 時間で静脈内投与し、次いで初回投与後 2 週および 6 週で 5 mg/kg を追加投与し、以後 8 週間間隔で投与する。一部の患者では臨床上的有益性を維持するため投与間隔を短くする可能性があるが、その他の患者では長い投与間隔で十分である。得られたデータでは、治療初期の 10 週以内に反応しない小児患者におけるインフリキシマブの追加治療の有効性は支持されていない。

4.3

結核または敗血症、膿瘍および日和見感染症などその他の重篤な感染症を有する患者（4.4 項参照）。

中等度または重度の心不全（NYHA クラス III/IV）を有する患者（4.4 および 4.8 項参照）。

インフリキシマブ（4.8 項参照）、その他のマウス由来の蛋白質あるいは添加物のいずれかに対する過敏症の既往歴のある患者。

4.4

投与時反応および過敏症

インフリキシマブは、アナフィラキシーショックや遅発性過敏症など、投与に伴う急性反応と関連していた（4.8 項参照）。

アナフィラキシー反応などの急性投与時反応は、投与中（数秒以内）あるいは投与終了後数時間以内に発現する可能性がある。急性投与時反応が発現した場合は、直ちに投与を中止すること。アドレナリン、抗ヒスタミン薬、コルチコステロイドおよび人工気道などの救急資器材が利用可能でなければならない。軽度で一過性の作用を予防するため、患者を、抗ヒスタミン薬、ヒドロコルチゾンおよび（または）パラセタモールなどで前処理することができる。

インフリキシマブに対する抗体が出現することがあり、投与時反応の発現頻度の増加と関連していた。投与時反応のごく一部は重篤なアレルギー反応であった。インフリキシマブに対する抗体の出現と反応持続時間の減少との関連性も認められている。免疫調節薬の併用によりイン

フリキシマブに対する抗体の出現率は低下し、投与時反応の発現頻度は低下した。併用免疫調節薬の影響は、維持療法を受けている患者よりも間欠的に治療された患者においてより大きかった。レミケード治療の前あるいは治療中に免疫抑制剤を中止した患者では、これらの抗体が出現するリスクが大きい。インフリキシマブに対する抗体は、血清検体中で常に検出できるわけではない。重篤な反応が発現した場合には、対症療法を行い、レミケードの投与を行ってはいならない（4.8 項：「免疫原性」参照）。

臨床試験において、遅発性過敏症が報告されている。得られたデータでは、レミケード無治療期間の増加に伴って遅発性過敏症のリスクが高まることが示唆されている。患者が遅発性の有害事象を発現した場合には、直ちに医師の診察を受けるよう患者にアドバイスすること（4.8 項：「遅発性過敏症」参照）。患者が長時間の後再治療される場合には、遅発性過敏症の徴候および症状について患者を厳密にモニターすること。

感染症

レミケードによる治療前、治療中および治療後は、結核を含む感染症について患者を厳密にモニターすること。インフリキシマブが消失するまでには6ヵ月かかることがあるため、モニタリングはこの期間を通して継続すること。患者が重篤な感染症または敗血症を発現した場合には、それ以上のレミケードによる治療を行わないこと。

慢性感染症あるいは併用免疫抑制療法など慢性感染症の既往歴を有する患者においてレミケードの使用を検討する場合には、注意が必要である。患者には、必要に応じて、潜在的リスク因子への曝露を避けるようアドバイスすること。

腫瘍壊死因子 α （TNF α ）は、炎症を媒介し、細胞性免疫応答を調節する。実験データは、細胞内感染を取り払うためにTNF α が必須であることを示している。臨床経験は、インフリキシマブにより治療された一部の患者では、感染症に対する宿主防御が損なわれることを示している。TNF α の抑制により発熱などの感染症の症状が隠されることがあることに留意すること。診断および治療の遅れを最小限に抑えるためには、重篤な感染症の非特異的な臨床症状に早期に気付くことが非常に重要である。

TNF α 阻害剤の治療を受けた患者では重篤な感染症により罹りやすくなる。

インフリキシマブによる治療を受けた患者で、結核、敗血症および肺炎を含む細菌感染、侵襲性の真菌感染症およびその他の日和見感染症が観察されている。これらの感染症の一部は致死的であった。

REMICADE 治療中に新規の感染症が発症した患者では、綿密にモニターし、完全な診断評価をすべきである。新規の重篤な感染症や敗血症を発症した患者では REMICADE 治療を中止し、感染症が治まるまで適切な抗細菌治療または抗真菌治療を開始すべきである。

ヒストプラズマ症、コクシジオイドミセス症、プラストミセス症などの真菌症が風土病となっている地域に住んでいた患者や旅行した患者では、REMICADE 治療を開始する前に、REMICADE のベネフィットリスクを慎重に考慮すべきである。

レミケードで治療された患者において、活動性の結核が報告されている。これらの報告の多くは、局在性または播種性による肺外結核であることに注意すべきである。

レミケードで治療中の患者で報告された日和見感染症は、ニューモシスティス症、ヒストプラズマ症、サイトメガロウイルス感染、非定型マイコバクテリア感染、リステリア症およびアスペルギルス症などであった。

臨床試験では、感染症は成人患者よりも小児患者においてより高い頻度で報告された（4.8 項参照）。

レミケードによる治療を開始する前に、活動性および非活動性（「陳旧性」）結核についてすべての患者を評価すること。この評価には、結核の経歴あるいは結核との接触経験の可能性ならびに過去および（または）現在の免疫抑制療法を含む詳細な既往歴を含めること。すべての患者において、ツベルクリン反応検査および胸部レントゲン検査などの適切なスクリーニング検査を実施すること（各地域の勧告を適用できる）。これらの検査の実施は患者の警告カードに記録することが推奨される。処方者は、特に、重症または免疫不全の患者において、偽陰性のツベルクリン反応検査結果のリスクに注意すること。

活動性結核が診断された場合には、レミケード治療を開始すべきではない（4.3 項参照）。

陳旧性結核が疑われる場合には、結核治療の専門知識を有する医師に助言を求めること。下記のすべての状況において、レミケード療法の利益とリスクのバランスを周密に考慮すること。非活動性（「陳旧性」）結核が診断された場合には、レミケード治療を開始する前に、また、各地域の勧告に従って、抗結核薬治療による陳旧性結核の治療を開始すべきである。

いくつかのあるいは重大な結核のリスク因子を有しており、陳旧性結核の検査結果が陰性である患者では、レミケード治療を開始する前に抗結核薬治療を考慮すること。

十分な治療過程が確認できない、陳旧性または活動性結核の既往がある患者においても、レミケード治療を開始する前に抗結核薬治療を考慮すること。

レミケード治療中または治療後に、結核を疑わせる徴候/症状（持続性の咳嗽、やせ/体重減少、微熱など）が発現する場合には、すべての患者に医師の診察を受けるよう知らせること。

急性化膿性瘻孔を伴う瘻管が生じている活動性クローン病を有する患者は、考えられる感染、特に膿瘍の原因が除かれるまでレミケード治療を開始してはならない（4.3 項参照）。

B 型肝炎再燃

B 型肝炎ウイルスの慢性キャリアであり、レミケードを含む TNF-拮抗薬を受けている患者において B 型肝炎が再燃した。致死的な転帰をたどった症例があった。HBV 感染のリスクがある患者は、レミケード治療を開始する前に、HBV 感染の過去のエビデンスについて評価されなければならない。レミケードによる治療が必要な HBV のキャリアは、治療中および治療終了後数ヵ月間にわたって、活動性 HBV 感染の徴候および症状について厳密にモニターされなければならない。HBV の再燃を防止するために TNF-拮抗薬療法と併せて抗ウイルス療法を受けている HBV のキャリアである治療患者の十分なデータは得られない。HBV が再燃した患者

では、レミケードを中止し、適切な支持療法とともに有効な抗ウイルス療法を開始すること。

肝胆道系の事象

レミケードの市販後の使用経験において、黄疸および一部は自己免疫性肝炎の特徴を示す非感染性肝炎の非常にまれな症例が認められている。肝移植または死亡をもたらした肝不全の個別の症例が生じた。肝機能障害の症状または徴候が認められる患者は、肝損傷のエビデンスについて評価されるべきである。黄疸および（または）基準値上限の 5 倍以上の ALT の上昇が発現する場合には、レミケードを中止し、異常を徹底的に検討すること。

TNF- α 阻害剤および anakinra の併用

Anakinra および別の TNF- α 遮断薬であるエタネルセプトを併用した臨床試験において重篤な感染症が認められ、また、エタネルセプト単独と比較して付加的な臨床上の有益性は認められなかった。エタネルセプトと anakinra の併用療法でみられた有害事象の性質のため、anakinra および別の TNF- α 遮断薬の併用によっても同様の毒性が生じる可能性がある。そのため、レミケードと anakinra の併用は避けること。

ワクチン接種

抗-TNF 療法を受けている患者において、生ワクチンによるワクチン接種に対する応答あるいは生ワクチンによる感染の二次伝播に関するデータは得られていない。生ワクチンの同時投与は避けること。

小児クローン病患者は、可能であれば、レミケード治療を開始する前に現行のワクチン接種ガイドラインに従ってすべてのワクチン接種について最新なものになることが推奨される。

自己免疫プロセス

抗-TNF 療法によって引き起こされる TNF- α の相対的欠如によって、自己免疫プロセスが開始される可能性がある。レミケードによる治療後に患者がループス様症候群を疑わせる症状を発現し、二本鎖 DNA に対する抗体が陽性である場合には、レミケードによるさらなる治療は行わないべきではない（4.8 項：「抗核抗体（ANA）/二本鎖 DNA（dsDNA）」参照）。

神経学的事象

TNF- α を阻害するインフリキシマブおよびその他の薬剤は、視神経炎、発作ならびに多発性硬化症を含む脱髄疾患の臨床症状および（または）X 線像の新たな発現または悪化と関連していた。中枢神経系の脱髄疾患が前から存在するあるいは最近発現した患者では、レミケード療法の開始前に、レミケード治療のベネフィットとリスクを慎重に考慮すること。

悪性腫瘍およびリンパ増殖性障害

TNF-遮断薬の臨床試験の比較対照期間において、リンパ腫を含む悪性腫瘍の症例数は、対照群の患者よりも TNF 遮断薬投与群の患者のほうが多かった。すべての承認されている適応症におけるレミケードの臨床試験中、レミケード治療群におけるリンパ腫の発現率は一般の集団で予想される発現率よりも高かったが、リンパ腫の発現はまれであった。さらに、長期間の、高度に活動性の炎症性疾患を有する関節リウマチ患者では、背景となるリンパ腫のリスクが増大

しているため、リスクの推定を困難にしている。

中等度～重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する患者を対象としてレミケードの使用を評価している探索的臨床試験では、対照群の患者と比較し、レミケード治療群患者において悪性腫瘍がより多く報告されている。すべての患者は多量の喫煙歴を有していた。多量の喫煙により悪性腫瘍のリスクが増大した患者の治療を考慮する際には注意が必要である。

現在の知識では、TNF-遮断薬による治療を受けている患者において、リンパ腫またはその他の悪性腫瘍を発現するリスクを排除することはできない（4.8 項参照）。悪性腫瘍の既往がある患者の TNF-遮断療法を考慮する際、あるいは悪性腫瘍を発現している患者において継続治療を考慮する際には注意が必要である。

乾癬を有する患者、ならびに広範な免疫抑制療法または長期の PUVA 治療の医療歴を有する患者においても注意が必要である。

レミケードを含む TNF 阻害剤治療を受けた患者で肝脾 T-細胞リンパ腫というまれな市販後の症例が報告されている。このまれな種類の T-細胞性リンパ腫は、非常に侵襲性の経過をたどる疾患であり、通常致死的である。これらの患者は全例がクローン病か潰瘍性大腸炎の患者であり、大半が思春期および若年性の男性患者である。全ての患者は、アザチオプリンまたは 6-メルカプトプリンをレミケードと併用またはレミケード治療の直前に使用していた。アザチオプリンまたは 6-メルカプトプリンとレミケードの併用治療による潜在的リスクを慎重に注意すべきである。レミケードにより治療されている患者において、肝脾 T-細胞リンパ腫を発現するリスクを排除することはできない（4.2 および 4.8 項参照）。

異形成症または結腸癌のリスクが増大している（例えば、長期間持続する潰瘍性大腸炎または原発性硬化性胆管炎を有する患者）、あるいは異形成症または結腸癌の既往歴があった潰瘍性大腸炎を有するすべての患者では、治療前および疾患経過を通して異形成症について検査すること。この検査には、各地域の勧告に従って結腸鏡検査および生検を含めること。現在のデータでは、インフリキシマブ治療が異形成症または結腸癌発現のリスクに影響を及ぼすかどうかは不明である（4.8 項参照）。

レミケードにより治療されており異形成症と新たに診断された患者において、癌が発現するリスクが増大する可能性は確立されていないため、個々の患者にとってのリスクとベネフィットを慎重に検討し、治療の中止を考慮すること。

心不全

軽度の心不全（NYHA クラス I/II）を有する患者では、レミケードは慎重に使用すること。心不全の症状を新たに発現したまたは症状が悪化した患者では、患者を厳密にモニターし、レミケードを継続しないこと（4.3 および 4.8 項参照）。

小児患者

クローン病の場合を除き、安全性および有効性に関するデータが不十分であるため、17 歳以下の小児ではレミケードの使用を避けること。レミケードは 6 歳未満のクローン病患者では検討

されていない。

その他

高齢患者におけるインフリキシマブの薬物動態は検討されていない。肝疾患または腎疾患を有する患者を対象とした試験は実施されていない（5.2 項参照）。

前臨床データは不十分であり、受胎能および一般生殖機能に及ぼすインフリキシマブの影響に関して結論は出せない（5.3 項参照）。

レミケードで治療された患者における外科的処置の安全性経験は限られている。外科的処置が計画されている場合には、インフリキシマブの長い半減期を考慮すること。レミケード治療中に手術が必要となった患者では、感染について厳密にモニターし、適切な措置を講じること。関節形成術を受けた患者では、レミケード治療の安全性経験は限られている。

クローン病の治療効果がないことは、外科治療が必要な固定線維性狭窄の存在を示していることがある。得られたデータは、インフリキシマブは狭窄を悪化させないまたは引き起こさないことを示唆している。

4.5

関節リウマチ、乾癬性関節炎およびクローン病患者では、メトトレキサートおよびその他の免疫調節薬の併用が、インフリキシマブに対する抗体の産生を減少させ、インフリキシマブの血漿中濃度を増加させるという兆候がある。しかしながら、インフリキシマブおよびインフリキシマブに対する抗体の血清分析に用いた方法の限界のため結果は不明確である。

コルチコステロイドは、臨床的に意味のある程度にはインフリキシマブの薬物動態に影響を及ぼさないとと思われる。

レミケードと anakinra の併用は避けること（4.4 項－「TNF- α 阻害剤と anakinra の併用」参照）。インフリキシマブとその他の有効成分との間に起こり得る相互作用に関しては何も分かっていない。

レミケードと同時に生ワクチン接種を行わないことが望ましい（4.4 項－「ワクチン接種」参照）。

4.6

妊娠

インフリキシマブに曝露された約 300 例の妊娠からの市販後報告では、妊娠結果への予測できない影響は示されていない。TNF- α を阻害するため、妊娠中に投与されたインフリキシマブは、新生児の正常な免疫応答に影響を及ぼす可能性があった。マウス TNF- α の機能活性を選択的に阻害する類似抗体を用いるマウスでの発生毒性試験において、母体毒性、胎児毒性または催奇形性の兆候は認められなかった（5.3 項参照）。

利用可能な臨床経験はリスクを排除するにはあまりにも乏しく、そのため妊娠中のインフリキシマブの投与は避けること。

妊娠の可能性のある女性

妊娠の可能性がある女性は、妊娠を防止するため適切な避妊法を用い、また、最終レミケード治療後少なくとも6ヵ月間はその避妊法を継続すること。

授乳

インフリキシマブが母乳中に排泄されるかどうか、あるいは経口摂取後全身に吸収されるかどうかは不明である。ヒト免疫グロブリンは乳汁中に排泄されるため、レミケード治療後少なくとも6ヵ月間は授乳を中止すること。

4.7

運転および機械操作能力に及ぼす影響に関する試験は実施されていない。

4.8

インフリキシマブを用いた臨床試験では、インフリキシマブ投与患者の約60%、プラセボ投与患者の約40%で副作用が認められた。最も多く報告された副作用は投与に伴う反応であった。投与に伴う反応（呼吸困難、蕁麻疹および頭痛）が最も一般的な中止原因であった。

臨床試験からの経験に基づく副作用、ならびに市販後の使用経験から報告された致死性の転帰を示したものを含む副作用を、表1に記載する。器官分類内で、副作用を以下のカテゴリーを用いる頻度の項目の下に記載する：極めてありふれた（1/10以上）；よくみられる（1/100以上～1/10未満）；時々（1/1,000以上～1/100未満）；まれ（1/10,000以上～1/1,000未満）；極めてまれ（1/10,000未満）。市販後の事象は不確かなサイズの集団から自発的に報告されるため、それら事象の発現頻度を推定することはできない。そのため、これらの副作用の発現頻度は不明として分類する。各発現頻度別のグループ内で、副作用は重篤度の減少する順に示す。

表1 Undesirable Effects in Clinical Studies and from Post-Marketing Experience

Infections and infestations	
Common:	Viral infection (e.g. influenza, herpes virus infection)
Uncommon:	Sepsis, tuberculosis, abscess, bacterial infection, fungal infection, cellulitis, candidiasis
Unknown:	Opportunistic infections (such as atypical mycobacterial infection, pneumocystosis, histoplasmosis, coccidioidomycosis, cryptococcosis, aspergillosis and listeriosis), hepatitis B reactivation, salmonellosis
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	
Unknown:	Hepatosplenic T-cell lymphoma (primary in adolescents and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis), lymphoma (including non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease)
Blood and lymphatic system disorders	
Uncommon:	Neutropenia, leukopenia, thrombocytopenia, anaemia, lymphopenia, lymphadenopathy, lymphocytosis
Unknown:	Agranulocytosis, thrombotic thrombocytopenic purpura, pancytopenia, haemolytic anaemia, idiopathic thrombocytopenic purpura
Immune system disorders	
Common:	Serum sickness-like reaction
Uncommon:	Anaphylactic reaction, lupus-like syndrome, allergic respiratory symptom
Unknown:	Anaphylactic shock, serum sickness, vasculitis
Psychiatric disorders	
Uncommon:	Depression, amnesia, agitation, confusion, insomnia, somnolence, nervousness, apathy
Nervous system disorders	
Common:	Headache, vertigo, dizziness
Uncommon:	Central nervous system demyelinating disorders (multiple sclerosis-like disease)
Rare:	Meningitis
Unknown:	Peripheral demyelinating disorders (such as Guillain-Barré syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and multifocal motor neuropathy), central nervous system demyelinating disorders (such as optic neuritis), transverse myelitis, seizure, neuropathy, hypoaesthesia, paraesthesia
Eye disorders	

Uncommon:	Endophthalmitis, keratitis, conjunctivitis, periorbital oedema, hordeolum
Cardiac disorders	
Uncommon:	Cardiac failure aggravated, arrhythmia, syncope, bradycardia, cyanosis, palpitation
Rare:	Tachycardia
Unknown:	Cardiac failure, pericardial effusion
Vascular disorders	
Common:	Flushing
Uncommon:	Hypotension, peripheral ischaemia, hypertension, thrombophlebitis, haematoma, ecchymosis, petechia, vasospasm, hot flush
Rare:	Circulatory failure
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Common:	Lower respiratory tract infection (e.g. bronchitis, pneumonia), upper respiratory tract infection, sinusitis, dyspnoea
Uncommon:	Pulmonary oedema, bronchospasm, pleurisy, epistaxis
Rare:	Pleural effusion
Unknown:	Interstitial lung disease (including rapidly progressive disease, lung fibrosis and pneumonitis)
Gastrointestinal disorders	
Common:	Abdominal pain, diarrhoea, nausea, dyspepsia
Uncommon:	Diverticulitis, gastroesophageal reflux, constipation, cheilitis
Rare:	Intestinal perforation, gastrointestinal haemorrhage, intestinal stenosis
Unknown:	Pancreatitis
Hepatobiliary disorders	
Common:	Transaminases increased
Uncommon:	Cholecystitis, hepatic function abnormal
Rare:	Hepatitis
Unknown:	Liver failure, autoimmune hepatitis, hepatocellular damage, jaundice
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Common:	Urticaria, rash, pruritus, hyperhidrosis, dry skin
Uncommon:	Bullous eruption, furunculosis, fungal dermatitis, onychomycosis, eczema, seborrhoea, rosacea, skin papilloma, hyperkeratosis, alopecia, abnormal skin pigmentation
Unknown:	Toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson-Syndrome, psoriasis, including new onset and pustular (primarily palm & soles), erythema multiforme
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Uncommon:	Arthralgia, myalgia, back pain
Renal and urinary disorders	
Uncommon:	Pyelonephritis, urinary tract infection
Reproductive system and breast disorders	
Uncommon:	Vaginitis
General disorders and administration site conditions	
Common:	Infusion-related reaction, chest pain, fatigue, fever
Uncommon:	Impaired healing, injection site reaction, chills, oedema, pain
Rare:	Granulomatous lesion
Investigations	
Uncommon:	Autoantibody positive, complement factor abnormal

投与に伴う反応：臨床試験において、投与に伴う反応は、投与中または投与後 1～2 時間以内に発現している有害事象と定義された。臨床試験において、投与に伴う反応を発現した患者は、プラセボ投与群の約 10%に対し、インフリキシマブ投与群では約 20%であった。約 3%の患者は投与時反応のため治療を中止し、すべての患者は薬物療法の有無を問わず回復した。関節リウマチ患者を対象とした臨床試験（ASPIRE）において、患者の 66%（1040 例中 686 例）は 90 分以下に短縮した投与を少なくとも 1 回受け、また、患者の 44%（1040 例中 454 例）は 60 分以下に短縮した投与を少なくとも 1 回受けた。短縮した投与を少なくとも 1 回受けたインフリキシマブ投与患者のうち、15%の患者が投与に伴う反応を発現し、0.4%の患者が重篤な投与時反応を発現した。

市販後の使用経験において、喉頭/咽頭浮腫および重度の気管支痙攣を含むアナフィラキシー様反応ならびに発作の症例は、レミケード投与と関連していた。

遅発性過敏症：臨床試験において、遅発性過敏症はまれであり、1 年未満のレミケード無治療期間後に発現した。乾癬の試験では、遅発性過敏症は治療コースの初期に発現した。徴候および症状は、発熱および（または）発疹を伴う筋痛および（または）関節痛であり、一部の患者はそう痒症、顔面、手または口唇浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽喉痛および頭痛を発現した。

1 年以上のレミケード無治療期間後の遅発性過敏症の発現率に関するデータは不十分であるが、臨床試験からの限られたデータは、遅発性過敏症を発現するリスクはレミケード無治療期間の増加とともに増大することを示唆している。

クローン病患者を対象とした反復投与による 1 年の臨床試験（ACCENT I 試験）では、血清病様反応の発現率は 2.4%であった。

免疫原性：インフリキシマブに対する抗体が出現した患者は、投与に伴う反応を発現する可能性が高かった（約 2～3 倍）。免疫抑制剤の併用は、投与に伴う反応の発現頻度を低下させると思われた。

インフリキシマブ 1～20 mg/kg の単回および反復投与を用いる臨床試験において、免疫抑制療法を併用した患者の 14%、免疫抑制療法を併用しなかった患者の 24%でインフリキシマブに対する抗体が検出された。メトトレキセート併用のもと、推奨用量の反復投与を受けた関節リウマチ患者では、患者の 8%でインフリキシマブに対する抗体が出現した。メトトレキセートと併用して、あるいはインフリキシマブ単独で 5 mg/kg の投与を受けた乾癬性関節炎患者では、全体で患者の 15%において抗体が生じた（ベースライン時でメトトレキセート投与を受けている患者の 4%、メトトレキセート投与を受けていない患者の 26%で抗体が出現した）。維持治療を受けていたクローン病患者のうち、約 6～13%の患者でインフリキシマブに対する抗体が出現した。抗体の出現率は一時的に治療された患者で 2～3 倍高かった。方法論的に限界があったため、陰性の分析結果はインフリキシマブに対する抗体の存在を排除しなかった。インフリキシマブに対する抗体が高抗体価で出現した患者では、有効性の低下を示すエビデンスが得られた（4.4 項：「投与時反応および過敏症」参照）。免疫調節薬を併用せずに維持療法としてインフリキシマブによる治療を受けた乾癬患者では、約 28%でインフリキシマブに対する抗体が出現した。

感染症：レミケードによる治療を受けている患者では、結核、敗血症および肺炎を含む細菌感染、侵襲性の真菌感染症およびその他の日和見感染症が観察されている。これらの感染症のいくつかは致死性であった。レミケードで治療中の患者で報告された日和見感染症は、ニューモシスティス症、ヒストプラズマ症、サイトメガロウイルス感染、非定型マイコバクテリア感染、リステリア症およびアスペルギルス症などであった（4.4 項参照）。

臨床試験では、感染症の治療を受けた患者は、プラセボ治療群の 25%に対しインフリキシマブ治療群では 36%であった。

RA 臨床試験では、肺炎を含む重篤な感染症の発現率は、メトトレキセート単独治療群と比較しインフリキシマブ+メトトレキセート治療群でより高く、特に 6 mg/kg 以上の用量のインフ

リキシマブで高かった（4.4 項参照）。

市販後の自発報告では、感染症が最も多くみられた重篤な有害事象であった。一部の症例は致死的な転帰をたどった。報告された死亡のほぼ 50%は感染症と関連していた。粟粒結核や肺外結核を含む、時に致死的な結核症例が報告されている（4.4 項参照）。

悪性腫瘍およびリンパ増殖性障害：5494 患者年を示す、5780 例の患者が治療されたインフリキシマブを用いた臨床試験において、941 患者年を示す 1600 例のプラセボ治療群患者ではリンパ腫は認められず、非リンパ腫性悪性腫瘍が 1 例認められたのに対し、インフリキシマブ治療群ではリンパ腫が 5 症例および非リンパ腫性悪性腫瘍が 26 例認められた。

6234 患者年（3210 例の患者）を示す、インフリキシマブを用いた臨床試験の長期（5 年間）安全性追跡調査では、5 例のリンパ腫および 38 例の非リンパ腫性悪性腫瘍が報告された。

1998 年 8 月から 2005 年 8 月までに、市販後報告、臨床試験および登録試験から、悪性腫瘍が疑われる症例が 1909 例報告されている（クローン病患者で 321 例、関節リウマチ患者で 1302 例ならびにその他のまたは不明な適応症を有する患者で 286 例）。これらの中で、リンパ腫の症例が 347 例認められた。この期間中に、推定曝露は最初の曝露以後 1,909,941 患者年である（4.4 項：警告および使用上の注意－「悪性腫瘍」参照）。

現在の喫煙者または元喫煙者であった中等度～重度の COPD を有する患者を含む探索的臨床試験において、157 例の患者が、RA およびクローン病で用いられたと同様の用量でレミケードによる治療を受けた。これらの患者のうち 9 例は 1 例のリンパ腫を含む悪性腫瘍を発現した。追跡調査期間の中央値は 0.8 年であった [発現率 5.7% (95% CI, 2.65%～10.6%)]。77 例の対照患者で報告された悪性腫瘍は 1 例であった [追跡調査期間の中央値は 0.8 年；発現率 1.3% (95% CI, 0.03%～7.0%)]。悪性腫瘍の大部分は肺あるいは頭頸部に発現した。

市販後、レミケードにより治療された、クローン病や潰瘍性大腸炎を有する患者においてまれに報告されており、多くは思春期および若年性の男性患者だった（4.4 項参照）。

心不全：うっ血性心不全(CHF)におけるレミケードの評価を目的とした第 II 相試験において、レミケードにより治療された患者、特に 10 mg/kg という高用量（最大推奨用量の 2 倍量）で治療された患者では、心不全の悪化による死亡の発現率が高いことが認められた。この試験において、NYHA クラス III-IV の CHF（左室駆出率が 35%以下）を有する 150 例の患者は、6 週間にわたってレミケード 5 mg/kg、10 mg/kg またはプラセボの 3 回の投与による治療を受けた。38 週で、レミケードにより治療された 101 例の患者のうち 9 例(5 mg/kg で 2 例および 10 mg/kg で 7 例) が死亡し、一方、プラセボ治療群では 49 例中 1 例が死亡した。

レミケードを投与されている患者において、特定可能な増悪因子のあるおよびない心不全の悪化が市販後に報告されている。既知の以前から存在する心血管疾患のない患者における心不全など、心不全の新たな発現も市販後にまれに報告されている。これらの患者のいく人かは 50 歳未満であった。

肝胆道系の事象：臨床試験において、レミケードによる治療を受けている患者で、重度の肝損

傷へ進行することのない、ALT および AST の軽度または中程度の上昇が認められている。基準値上限 (ULN) の 5 倍以上の ALT の上昇が認められている (表 2 参照)。レミケードを単独で、また、他の免疫抑制剤と併用して投与した際、アミノトランスフェラーゼの上昇 (AST よりも ALT でよくみられる) が観察された患者の割合は、対照群よりもレミケード投与群の患者のほうが高かった。大部分のアミノトランスフェラーゼの異常は一時的であったが、少数の患者ではより長期間の上昇が認められた。一般に、ALT および AST の上昇を発現した患者は無症候性であり、レミケードの継続または中止によって、あるいは併用療法の変更によって、異常値は低下または消失した。市販後調査では、レミケード治療を受けている患者において、黄疸および肝炎 (自己免疫性肝炎の特徴を有するものもある) の非常にまれな症例が報告されている (4.4 項参照)。

表 2 Proportion of patients with increased ALT activity in Clinical Studies

Indication	Number of patients ³		Median follow-up (wks) ⁴		≥3 x ULN		≥5 x ULN	
	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab
Rheumatoid arthritis ¹	375	1087	58.1	58.3	3.2%	3.9%	0.8%	0.9%
Crohn's disease ²	173	703	54.1	54.1	3.5%	5.1%	0.0%	1.7%
Pediatric Crohn's disease	N/A	139	N/A	53.0	N/A	4.4%	N/A	1.5%
Ulcerative colitis	242	482	30.1	30.8	1.2%	2.5%	0.4%	0.6%
Ankylosing spondylitis	76	275	24.1	101.9	0.0%	9.5%	0.0%	3.6%
Psoriatic arthritis	98	191	18.1	39.1	0.0%	6.8%	0.0%	2.1%
Plaque psoriasis	281	1175	16.1	50.1	0.4%	7.7%	0.0%	3.4%

1 Placebo patients received methotrexate while infliximab patients received both infliximab and methotrexate. 2 Placebo patients in the 2 Phase III studies in Crohn's disease, ACCENT I and ACCENT II, received an initial dose of 5 mg/kg infliximab at study start and were on placebo in the maintenance phase. Patients who were randomized to the placebo maintenance group and then later crossed over to infliximab are included in the infliximab group in the ALT analysis. 3 Number of patients evaluated for ALT. 4 Median follow-up is based on patients treated.

抗核抗体 (ANA) /抗二本鎖 DNA (dsDNA) 抗体：ベースライン時に ANA 陰性であり、臨床試験中に ANA 陽性となった患者数は、プラセボ治療群の約 1/5 に対し、インフリキシマブ治療群では約半数であった。抗-dsDNA 抗体が新たに検出された患者数は、プラセボ治療群の 0% に対し、インフリキシマブ治療群では約 17%であった。最終評価時点で、インフリキシマブ治療群の患者の 57%は依然として抗-dsDNA 抗体陽性であった。しかしながら、ループス症候群およびループス様症候群の報告はまれである。

特別な集団に関する追加情報

小児患者集団

若年性関節リウマチ (JRA) 患者：

メトトレキセートによる治療にもかかわらず、活動性 JRA を有する 120 例の患者 (年齢範囲：4～17 歳) を対象とした臨床試験においてレミケードが試験された。患者は、メトトレキセート併用下に、3 回投与の導入療法として 3 mg/kg または 6 mg/kg のインフリキシマブ投与を受

け（それぞれ 0, 2, 6 週または 14, 16, 20 週）、その後 8 週間の間隔で維持療法を受けた。

投与時反応

投与時反応を発現した JRA 患者は、6 mg/kg 投与群の 17.5%に対し、3 mg/kg 投与群では 35%であった。レミケード 3 mg/kg 投与群では、60 例中 4 例の患者が重篤な投与時反応を発現し、3 例がアナフィラキシー反応と考えられる反応を発現した（このうち 2 例は重篤な投与時反応を発現した患者であった）。レミケード 6 mg/kg 投与群では、57 例中 2 例の患者が重篤な投与時反応を発現し、このうち 1 例はアナフィラキシー反応と考えられる反応を発現していた。

免疫原性

インフリキシマブに対する抗体が出現した患者は、6 mg/kg 投与群の 12%に対し、3 mg/kg 投与群では 38%であった。抗体価は 6 mg/kg 投与群よりも 3 mg/kg 投与群のほうが著しく高かった。

感染症

感染症は、52 週にわたって 3 mg/kg の投与を受けた小児の 68%（60 例中 41 例）、38 週にわたって 6 mg/kg の投与を受けた小児の 65%（57 例中 37 例）および 14 週にわたってプラセボ投与を受けた小児の 47%（60 例中 28 例）で発現した。

小児クローン病患者：

以下の有害事象は、成人クローン病患者よりも REACH 試験の小児クローン病患者（5.1 項参照）においてより多く報告された：貧血（10.7%）、血便（9.7%）、白血球減少症（8.7%）、潮紅（8.7%）、ウイルス感染（7.8%）、好中球減少症（6.8%）、骨折（6.8%）、細菌感染（5.8%）および気道アレルギー反応（5.8%）。その他の特殊な病態を以下に論じる。

投与に伴う反応

REACH では、全体として、無作為割り付けされた患者の 17.5%が 1 件以上の投与時反応を発現した。重篤な投与時反応は認められず、REACH 試験の 2 例の患者は非重篤なアナフィラキシー反応を発現した。

免疫原性

インフリキシマブに対する抗体が 3 例（2.9%）の小児患者で検出された。

感染症

REACH 試験において、無作為割り付けされ、インフリキシマブにより治療された患者の 56.3%で感染症が報告された。感染症は、12 週間隔の投与よりも 8 週間隔の投与を受けた被験者のほうが高い頻度で報告されたが（それぞれ 38.0%および 73.6%）、重篤な感染症は 8 週間隔および 12 週間隔の維持療法群の、それぞれ 3 例および 4 例の被験者で報告された。最も多く報告された感染症は上気道感染および咽頭炎であり、最も多く報告された重篤な感染症は膿瘍であった。3 例の肺炎（1 例は重篤）および 2 例の帯状疱疹（いずれも非重篤）が報告された。

小児患者集団における市販後の自発報告にみられたインフリキシマブによる重篤な有害事象は、肝脾 T 細胞リンパ腫を含む悪性腫瘍、一過性の肝酵素の異常、ループス様症候群および自己抗体陽性であった（4.4 および 4.8 項：「悪性腫瘍およびリンパ増殖性障害」参照）。

4.9

過量投与の症例は広告されていない。最大 20 mg/kg までの単回投与で毒性は認められていない。

5

5.1

薬物療法的分類（薬効分類）：選択的免疫抑制剤，ATC コード：L04AB02

薬力学（薬理学）的特性：インフリキシマブは、可溶性および膜結合型 TNF- α に高い親和性で結合するが、リンホトキシン α (TNF- β) には結合しないキメラ型ヒト・マウスモノクローナル抗体である。インフリキシマブは、さまざまな *in vitro* バイオアッセイで TNF- α の機能活性を阻害する。インフリキシマブは、ヒト TNF- α の構成的（恒常的）発現の結果として多発性関節炎を発現するトランスジェニックマウスにおいて疾患を防止し、また、疾患発現後に投与すると、インフリキシマブは破壊された関節を修復する。*In vivo* で、インフリキシマブは速やかにヒト TNF- α と安定な複合体を形成し、これにより TNF- α の生物活性は失われる。

関節リウマチ患者の関節では TNF- α 濃度の上昇が認められており、この上昇は疾患活動性の上昇と相関している。関節リウマチでは、インフリキシマブによる治療は、関節の炎症部位への炎症細胞の浸潤を減らし、細胞接着、化学遊走および組織分解を媒介している分子の発現を低下させる。インフリキシマブによる治療後、ベースライン値と比較して、患者の血清中インターロイキン 6 (IL-6) および C-反応性蛋白質 (CRP) 濃度は低下し、ヘモグロビン濃度が低下した関節リウマチ患者のヘモグロビン濃度は増加した。未治療患者の細胞と比較すると、末梢血リンパ球数または *in vitro* 細胞分裂刺激に対する末梢血リンパ球の増殖反応は有意に低下しなかった。乾癬患者では、インフリキシマブによる治療により、表皮の炎症が抑制され、乾癬性局面内のケラチノサイトの分化が正常化された。乾癬性関節炎では、レミケードの短期間の治療により、滑膜および乾癬皮膚の T-細胞および血管の数が減少した。

インフリキシマブ投与前および投与後 4 週で得られた結腸生検の組織学的評価では、検出可能な TNF- α の大幅な低下が認められた。クローン病患者をインフリキシマブで治療すると、一般に上昇している血清炎症マーカー、CRP も大幅に低下した。インフリキシマブ治療患者では、リンパ球、単球および好中球の変化は基準範囲へのシフトを示したが、末梢血総白血球数はほとんど影響を受けなかった。インフリキシマブ治療患者からの末梢血単核細胞 (PBMC) は、未治療患者と比較して、刺激に対する増殖反応性は低下しておらず、また、インフリキシマブによる治療後、刺激 PBMC によるサイトカイン産生に大きな変化は認められなかった。腸粘膜の生検で得られた固有層単核細胞の分析では、インフリキシマブ治療によって、TNF α およびインターフェロン γ を発現できる細胞数が減少することが明らかにされた。追加の組織学的試験は、インフリキシマブによる治療により、腸病変部への炎症細胞の浸潤およびそれら病変部での炎症マーカーの存在が低下することを明らかにした。腸粘膜の内視鏡検査では、インフリキシマブで治療された患者の粘膜が治癒していることが明らかにされた。

臨床的有效性

関節リウマチ

2つの多施設共同、無作為化、二重盲検主要臨床試験、ATTRACT および ASPIRE においてインフリキシマブの有効性が検討された。両試験では、安定用量の葉酸、経口コルチコステロイド（10 mg/kg 以下）および（または）非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の併用は認められた。

主要評価項目は、米国リウマチ学会基準（ATTRACT では ACR20、ASPIRE では ACR-N）によって評価された徴候および症状の軽減、構造的関節損傷の阻止ならびに身体機能の改善であった。徴候および症状の軽減は、圧痛関節数および腫脹関節数双方の 20%以上の改善、ならびに（1）評価者（医師）による総合評価、（2）患者による総合評価、（3）機能/身体障害尺度、（4）視覚的アナログ疼痛スケールおよび（5）赤血球沈降速度または C-反応性蛋白質の 5 項目のうちいずれか 3 項目における 20%以上の改善（ACR20）と定義された。ACR-N は ACR20 と同一の基準を用い、腫脹関節数、圧痛関節数の最も低い改善率ならびに ACR 応答の残りの 5 成分の中央値を考慮して算出された。総 van der Heijde-modified Sharp スコア（0～440）のベースラインからの変化によって、両手および両足の構造的関節損傷（びらんおよび関節腔狭窄）が測定された。健康度評価アンケート（HAQ：スケール 0～3）を用いて、身体機能における患者のベースラインスコアからの平均変化が測定された。

ATTRACT 試験では、メトトレキセートによる治療にもかかわらず活動性関節リウマチを有する 428 例の患者を対象としたプラセボ対照試験において 30、54 および 102 週での反応が評価された。約 50%の患者は機能クラス III であった。患者には、0、2 および 6 週で、その後は 4 週間または 8 週間の間隔でプラセボ、3 mg/kg または 10 mg/kg のインフリキシマブが投与された。すべての患者は、登録前 6 ヶ月間一定用量（中央値 15 mg/週）のメトトレキセート投与を受けており、試験期間を通して一定用量が維持された。

54 週で得られた結果（ACR20、総 van der Heijde-modified Sharp スコアおよび HAQ）を表 3 に示す。30 および 54 週で、メトトレキセート単独投与群と比較し、すべてのインフリキシマブ群でより高度の臨床効果（ACR50 および ACR70）が観察された。

54 週で、すべてのインフリキシマブ群において構造的関節損傷（びらんおよび関節腔狭窄）の進行速度の低下が観察された（表 3）。

54 週で認められた効果は 102 週まで維持された。多くの治験中止例のため、インフリキシマブとメトトレキセート単独群との間の効果の差の大きさは明らかにできない。

表 3 Effects on ACR20, Structural Joint Damage and Physical Function at week 54, ATTRACT

	Control ^a	infliximab ^b				All infliximab ^b
		3 mg/kg q 8 wks	3 mg/kg q 4 wks	10 mg/kg q 8 wks	10 mg/kg q 4 wks	
Patients with ACR20 response/ Patients evaluated (%) ^c	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Total score ^d (van der Heijde-modified Sharp score)						
Change from baseline (Mean $\pm$ SD ^e)	7.0 $\pm$ 10.3	1.3 $\pm$ 6.0	1.6 $\pm$ 8.5	0.2 $\pm$ 3.6	-0.7 $\pm$ 3.8	0.6 $\pm$ 5.9
Median ^c (Interquartile range)	4.0 (0.5,9.7)	0.5 (-1.5,3.0)	0.1 (-2.5,3.0)	0.5 (-1.5,2.0)	-0.5 (-3.0,1.5)	0.0 (-1.8,2.0)
Patients with no deterioration/patients evaluated (%) ^c	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
HAQ change from baseline over time ^e (patients evaluated)						
Mean $\pm$ SD ^e	87 0.2 $\pm$ 0.3	86 0.4 $\pm$ 0.3	85 0.5 $\pm$ 0.4	87 0.5 $\pm$ 0.5	81 0.4 $\pm$ 0.4	339 0.4 $\pm$ 0.4

a: control = All patients had active RA despite treatment with stable methotrexate doses for 6 months prior to enrolment and were to remain on stable doses throughout the study. Concurrent use of stable doses of oral corticosteroids ($\leq$ 10 mg/day) and/or NSAIDs was permitted, and folate supplementation was given.

b: all infliximab doses given in combination with methotrexate and folate with some on corticosteroids and/or NSAIDs

c: $p < 0.001$, for each infliximab treatment group vs. control

d: greater values indicate more joint damage.

e: HAQ = Health Assessment Questionnaire; greater values indicate less disability.

ASPIRE 試験では、メトトレキセートによる治療を受けたことがない早期の（罹患期間が 3 年以下、中央値 0.6 年）活動性関節リウマチ（腫脹関節数および圧痛関節数の中央値が、それぞれ 19 および 31）を有する 1004 例において 54 週での反応が評価された。すべての患者はメトトレキセート投与を受け（8 週までに 20 mg/週に最適化された）、また、0、2 および 6 週で、その後は 8 週間の間隔でプラセボ、3 mg/kg または 6 mg/kg のインフリキシマブのいずれかの投与を受けた。54 週で得られた結果を表 4 に示す。

54 週の治療後、ACR20、50 および 70 の反応を達成している患者の割合で評価すると、両用量のインフリキシマブ+メトトレキセート投与は、メトトレキセート単独投与と比較し、統計的に有意に大きい徴候および症状の改善をもたらした。

ASPIRE では、90%を越える患者で 2 つ以上の評価可能な X 線画像が入手された。メトトレキセート単独投与群と比較し、インフリキシマブ+メトトレキセート投与群では 30 および 54 週で構造的損傷の進行速度の低下が認められた。

表 4 Effects on ACRn, Structural Joint Damage and Physical Function at week 54, ASPIRE

	Placebo + MTX	Infliximab + MTX		Combined
		3 mg/kg	6 mg/kg	
Subjects randomised	282	359	363	722
Percentage ACR improvement				
Mean $\pm$ SD ^a	24.8 $\pm$ 59.7	37.3 $\pm$ 52.8	42.0 $\pm$ 47.3	39.6 $\pm$ 50.1
Change from baseline in total van der Heijde modified Sharp score ^b				
Mean $\pm$ SD ^a	3.70 $\pm$ 9.61	0.42 $\pm$ 5.82	0.51 $\pm$ 5.55	0.46 $\pm$ 5.68
Median	0.43	0.00	0.00	0.00
Improvement from baseline in HAQ averaged over time from week 30 to week 54 ^c				
Mean $\pm$ SD ^d	0.68 $\pm$ 0.63	0.80 $\pm$ 0.65	0.88 $\pm$ 0.65	0.84 $\pm$ 0.65

a: $p < 0.001$, for each infliximab treatment group vs. control

b: greater values indicate more joint damage.

c: HAQ = Health Assessment Questionnaire; greater values indicate less disability.

d: $p = 0.030$ and < 0.001 for the 3mg/kg and 6mg/kg treatment groups respectively vs. placebo + MTX.

ATTRACT, ASPIRE および START 試験から、関節リウマチにおける用量漸増を裏付けるデータが得られている。START は、無作為化、多施設共同、二重盲検、3 治療群、並行群間比較安全性試験であった。試験群の 1 つ (2 群, $n = 329$) では、効果が不十分であった患者は、3 mg/kg から最大 9 mg/kg まで 1.5 mg/kg ずつ漸増することが認められた。これらの患者の大多数 (67%) は用量漸増を必要としなかった。用量漸増を必要とした患者のうち、80% は臨床効果を達成し、大多数 (64%) は 1.5 mg/kg の 1 回のみの増量が必要であった。

成人クローン病

重度の活動性クローン病における導入療法

活動性クローン病 [クローン病活動性指数 (CDAI) が 220 以上 400 以下] を有する 108 例の患者を対象とした、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量反応試験において、インフリキシマブを用いた単回投与による治療の有効性が評価された。これら 108 例の患者のうち、27 例はインフリキシマブの推奨用量 (5 mg/kg) で治療された。すべての患者は以前の通常の療法による効果が不十分であった。一定用量での従来の療法の併用は認められ、92% の患者はこれらの療法を継続した。

主要評価項目は、4 週の評価時点で CDAI がベースラインから 70 ポイント以上低下し、クローン病治療のための医薬品や手術利用の増加がないことと定義される、臨床効果がみられた患者の割合であった。4 週で効果がみられた患者は 12 週まで追跡された。副次評価項目は、4 週で臨床的寛解にある患者の割合 (CDAI が 150 未満) および経時的臨床効果であった。

単回投与後 4 週で臨床効果がみられた患者は、プラセボ治療群の 25 例中 4 例 (16%) に対し、インフリキシマブ 5 mg/kg 治療群では 27 例中 22 例 (81%) であった。また、4 週で臨床的寛解 (CDAI が 150 未満) を達成した患者は、プラセボ治療群の 25 例中 1 例 (4%) に対し、インフリキシマブ 5 mg/kg 治療群では 27 例中 13 例 (48%) であった。効果は 2 週間以内に認め

られ、最大効果は4週で認められた。12週の最終評価時点で、インフリキシマブ治療群の患者の27例中13例（48%）では依然として効果が認められた。

重症の活動性クローン病における維持療法

1年の臨床試験（ACCENT I）において、インフリキシマブ反復投与の有効性が検討された。中等度～重度に活動性のクローン病（CDAIが220以上400以下）を有する合計で573例の患者が、0週で5 mg/kgの単回投与を受けた。登録された580例の患者のうち178例（30.7%）は、適応症で定義された集団に相当する重度のクローン病（CDAIスコアが300を超え、コルチコステロイドおよび（または）免疫抑制剤を併用）を有していた（4.1項参照）。2週で、すべての患者は臨床効果を評価され、3つの治療群、すなわちプラセボ維持群、5 mg/kg 維持群および10 mg/kg 維持群のうちの1群に無作為割り付けされた。これら3群には、2および6週で、その後は8週間の間隔で反復投与された。

無作為割り付けされた573例の患者のうち、335例（58%）では2週までに臨床効果が認められた。これらの患者は第2週レスポnderと分類され、主要解析に組入れられた（表5参照）。2週でノンレスポnderと分類された患者の中で、プラセボ維持群の32%（81例中26例）およびインフリキシマブ群の42%（163例中68例）では6週までに臨床効果が認められた。その後の後期レスポnder数には群間で差は認められなかった。

共通する主要評価項目は、30週で臨床的寛解（CDAIが150未満）にある患者の割合ならびに54週を通じて効果消失までの時間であった。6週以後のコルチコステロイドの漸減は認められた。

表 5 Effects on response and remission rate, data from ACCENT I (Week-2 responders)

	ACCENT I (Week-2 responders)		
	Placebo Maintenance (n=110)	% of Patients Infliximab Maintenance 5 mg/kg (n=113) (p value)	Infliximab Maintenance 10 mg/kg (n=112) (p value)
Median time to loss of response through week 54	19 weeks	38 weeks (0.002)	>54 weeks (<0.001)
Week 30			
Clinical Response ^a	27.3	51.3 (<0.001)	59.1 (<0.001)
Clinical Remission	20.9	38.9 (0.003)	45.5 (<0.001)
Steroid-Free Remission	10.7 (6/56)	31.0 (18/58) (0.008)	36.8 (21/57) (0.001)
Week 54			
Clinical Response ^a	15.5	38.1 (<0.001)	47.7 (<0.001)
Clinical Remission	13.6	28.3 (0.007)	38.4 (<0.001)
Sustained Steroid-Free Remission ^b	5.7 (3/53)	17.9 (10/56) (0.075)	28.6 (16/56) (0.002)

a: Reduction in CDAI $\geq 25\%$ and ≥ 70 points.b: CDAI ≤ 150 at both Week 30 and 54 and not receiving corticosteroids in the 3 months prior to Week 54 among patients who were receiving corticosteroids at baseline.

治療効果が認められていたが、14 週以後臨床的有益性を失った患者は、最初は無作為割り付けされた用量よりも 5 mg/kg 高いインフリキシマブ用量に変更することが認められた。14 週後に、インフリキシマブ 5 mg/kg の維持療法で臨床効果がなくなった患者の 89% (56 例中 50 例) は、インフリキシマブ 10 mg/kg による治療で効果が認められた。

インフリキシマブ維持群では、プラセボ維持群と比較し、30 および 54 週で QOL の改善、疾患関連の入院およびコルチコステロイド使用の減少が認められた。

瘻管が生じている活動性クローン病における導入療法

少なくとも 3 ヶ月の期間の瘻孔を伴う瘻管が生じているクローン病を有する患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験において有効性が評価された。これらの患者のうち 31 例がインフリキシマブ 5 mg/kg による治療を受けた。約 93% の患者は、以前に抗生物質または免疫抑制療法を受けていた。

一定用量の従来の治療は認められ、83% の患者はこれらの療法のうち少なくとも 1 つの療法を継続した。患者は、0、2 および 6 週にプラセボまたはインフリキシマブいずれかの投与を 3 回受けた。患者は 26 週間まで追跡調査された。主要評価項目は、クローン病の治療のための医薬品の使用または手術を増加することなく、少なくとも連続する 2 回の来院日 (4 週間の間

隔をあけて)に、穏やかな圧迫で排液している瘻孔数のベースラインからの50%以上の減少と定義される、臨床効果がみられた患者の割合であった。

臨床効果がみられた患者の割合は、プラセボ治療群の26% (31例中8例) に対し、インフリキシマブ 5 mg/kg 治療群では68% (31例中21例) であった ($p = 0.002$)。インフリキシマブ治療群における効果発現までの時間の中央値は2週間であり、効果持続時間の中央値は12週間であった。さらに、すべての瘻孔の閉鎖を達成した患者の割合は、プラセボ治療群の13%に対しインフリキシマブ治療群では55%であった ($p = 0.001$)。

瘻管が生じている活動性クローン病における維持療法

1年の臨床試験 (ACCENT II) において、瘻管が生じている活動性クローン病を有する患者におけるインフリキシマブ反復投与の有効性が検討された。合計で306例の患者が、0, 2および6週でインフリキシマブ 5 mg/kg の3回の投与を受けた。ベースライン時では、患者の87%, 14%および9%に、それぞれ肛門周囲瘻孔、腹部瘻孔および直腸腔瘻が認められた。CDAIスコアの中央値は180であった。14週で、282例の患者で臨床効果が評価され、46週まで8週間間隔でプラセボあるいは5 mg/kg のインフリキシマブ投与を受ける群に無作為に割り付けられた。第14週レスポナー (282例中195例) は主要評価項目 (無作為割り付け時点から効果消失までの時間) について解析された (表6参照)。6週以後のコルチコステロイドの漸減は認められた。

表6 Effects on response rate, data from ACCENT II (Week-14 responders)

	ACCENT II (Week-14 responders)		p-value
	Placebo Maintenance (n=99)	Infliximab Maintenance (5 mg/kg) (n=96)	
Median time to loss of response through week 54	14 weeks	>40 weeks	< 0.001
Week 54			
Fistula Response (%) ^a	23.5	46.2	0.001
Complete fistula response (%) ^b	19.4	36.3	0.009

a: A $\geq 50\%$ reduction from baseline in the number of draining fistulas over a period of ≥ 4 weeks

b: Absence of any draining fistulas

当初治療効果が認められていたが、22週以後効果が消失した患者は、最初は無作為割り付けされた用量よりも5 mg/kg 高いインフリキシマブ用量で、8週ごとに再治療することが認められた。22週以後、瘻孔への効果がみられなくなったため増量された、インフリキシマブ 5 mg/kg 群の患者の中で、57% (21例中12例) は、8週ごとのインフリキシマブ 10 mg/kg 投与による再治療で効果がみられた。

54週まですべての瘻孔の閉鎖が持続していた患者の割合に関して、肛門周囲痛などの症状、膿

瘍および尿路感染に関して、あるいは治療中の新たに発現した瘻孔数に関して、プラセボとインフリキシマブ間で有意な差は認められなかった。

8 週ごとのインフリキシマブ投与による維持療法は、プラセボと比較し、疾患関連の入院および手術を有意に減少させた。さらに、コルチコステロイド使用の減少および生活の質の改善が認められた。

小児クローン病 (6～17 歳)

REACH 試験において、中等度～重度の活動性クローン病 (PCDAI の中央値は 40) を有し、従来の療法の効果が不十分であった 112 例の患者 (6～17 歳、年齢の中央値は 13.0 歳) は、0、2 および 6 週でインフリキシマブ 5 mg/kg の投与を受けた。すべての患者は、一定用量の 6-MP、AZA または MTX による治療が必要であった (35% の患者はベースライン時でコルチコステロイドの投与も受けていた)。治験責任医師により、10 週で効果が認められると評価された患者は、維持療法として 8 週間隔あるいは 12 週間隔の投与間隔でインフリキシマブ 5 mg/kg の投与を受ける群に無作為に割り付けられた。維持療法期間中に効果が失われた場合には、より高用量 (10 mg/kg) および (または) より短い投与間隔 (8 週間隔) への変更が認められた。評価可能な小児患者 32 例が上記の変更を行った (8 週間隔および 12 週間隔維持療法群の、それぞれ 9 例および 23 例)。これらの患者のうち 24 例 (75.0%) は、変更後効果が回復した。

10 週で臨床効果がみられた被験者の割合は 88.4% (112 例中 99 例) であった。10 週で臨床的寛解を達成した被験者の割合は 58.9% (112 例中 66 例) であった。

30 週で、臨床的寛解にある患者の割合は、12 週間隔維持療法群 (35.3%, 51 例中 18 例) よりも 8 週間隔維持療法群 (59.6%, 52 例中 31 例) のほうが高かった ($p = 0.013$)。54 週では、これらの数値は、8 週間隔および 12 週間隔維持療法群で、それぞれ 55.8% (52 例中 29 例) および 23.5% (51 例中 12 例) であった。

瘻孔に関するデータは PCDAI スコアから導かれた。8 週間隔と 12 週間隔維持療法群を併せた群において、ベースラインで瘻孔があった 22 例の被験者のうち、63.6% (22 例中 14 例)、59.1% (22 例中 13 例) および 68.2% (22 例中 15 例) は、それぞれ 10、30 および 54 週で完全な瘻孔への効果が認められた。

さらに、ベースライン値と比較して、QOL および身長統計的および臨床的に有意な改善、ならびにコルチコステロイド使用の有意な減少が観察された。

潰瘍性大腸炎

従来の療法 [経口コルチコステロイド、アミノサリチル酸塩および (または) 免疫調節薬 (6-MP, AZA)] による効果が不十分な、中等度～重度に活動性の潰瘍性大腸炎 (Mayo スコアが 6～12、内視鏡サブスコアが 2 以上) を有する成人患者を対象とした 2 つの無作為化、二重盲検、プラセボ対照臨床試験 (ACT 1 および ACT 2) において、レミケードの安全性および有効性が評価された。

一定用量の経口アミノサリチル酸塩、コルチコステロイドおよび (または) 免疫調節薬の併用

は認められた。両試験において、患者は、0, 2, 6, 14 および 22 週で、また、ACT 1 ではさらに 30, 38 および 46 週で、プラセボ、5 mg/kg レミケードまたは 10 mg/kg レミケードの投与を受けるよう無作為割り付けされた。8 週以後のコルチコステロイドの漸減は認められた。

表 7 Effects on clinical response, clinical remission and mucosal healing at Weeks 8 and 30.

Combined data from ACT 1 & 2.				
	Placebo	5 mg/kg	Infliximab 10 mg/kg	Combined
Subjects randomized	244	242	242	484
Percentage of subjects in clinical response and in sustained clinical response				
Clinical response at Week 8 ^a	33.2%	66.9%	65.3%	66.1%
Clinical response at Week 30 ^a	27.9%	49.6%	55.4%	52.5%
Sustained response (clinical response at both Week 8 and Week 30) ^a	19.3%	45.0%	49.6%	47.3%
Percentage of subjects in clinical remission and sustained remission				
Clinical remission at Week 8 ^a	10.2%	36.4%	29.8%	33.1%
Clinical remission at Week 30 ^a	13.1%	29.8%	36.4%	33.1%
Sustained remission (in remission at both Week 8 and Week 30) ^a	5.3%	19.0%	24.4%	21.7%
Percentage of subjects with mucosal healing				
Mucosal healing at Week 8 ^a	32.4%	61.2%	60.3%	60.7%
Mucosal healing at Week 30 ^a	27.5%	48.3%	52.9%	50.6%

a: $p < 0.001$, for each infliximab treatment group vs. placebo

ACT 1 試験において 54 週までのレミケードの有効性が評価された。

54 週で、臨床効果がみられた患者の割合は、プラセボ投与群の 19.8%に対し、統合インフリキシマブ投与群では 44.9%であった ($p < 0.001$)。54 週で臨床的寛解および粘膜治癒がみられた患者の割合は、プラセボ投与群よりも統合インフリキシマブ投与群のほうが大きかった [それぞれ、34.6%対 16.5% ($p < 0.001$) および 46.1%対 18.2% ($p < 0.001$)]。54 週で持続的効果および持続的寛解がみられた患者の割合は、プラセボ投与群よりも統合インフリキシマブ投与群のほうが大きかった [それぞれ、37.9%対 14.0% ($p < 0.001$) および 20.2%対 6.6% ($p < 0.001$)]。

臨床的寛解が続いている間にコルチコステロイドを中止できた患者の割合は、30 週 [22.3%対 7.2% ($p < 0.001$)、ACT 1 および ACT 2 の統合データ] および 54 週 [21.0%対 8.9% ($p = 0.022$)、ACT 1 のデータ] の両時点で、プラセボ投与群よりも統合インフリキシマブ投与群のほうが大きかった。

ベースラインから 54 週までを解析した、ACT 1 および ACT 2 試験ならびにそれらの継続投与試験の統合データの解析で、インフリキシマブ治療によって潰瘍性大腸炎関連の入院および外科的処置が減少することが明らかにされた。潰瘍性大腸炎関連の入院数は、プラセボ群よりもインフリキシマブ 5 mg/kg および 10 mg/kg 治療群のほうが少なかった [100 患者年あたりの平

均入院数：プラセボ群の 40 回に対し 5 mg/kg および 10 mg/kg 治療群で、それぞれ 21 回 ($p = 0.019$) および 19 回 ($p = 0.007$)。潰瘍性大腸炎関連の外科的処置数も、プラセボ群よりもインフリキシマブ 5 mg/kg および 10 mg/kg 治療群のほうが少なかった [100 患者年あたりの平均外科的処置数：プラセボ群の 34 回に対し 5 mg/kg および 10 mg/kg 治療群で、それぞれ 22 回 ($p = 0.145$) および 19 回 ($p = 0.022$)]。

ACT 1 および ACT 2 試験ならびにそれらの継続投与試験から、治験薬初回投与後 54 週の間に結腸切除術を受けた被験者の割合を収集し、統合した。結腸切除術を受けた被験者は、プラセボ群 (244 例中 36 例, 14.8%) よりもインフリキシマブ 5 mg/kg 群 [242 例中 28 例, 11.6% (有意差なし)] および 10 mg/kg 群 [242 例中 18 例, 7.4% ($p = 0.011$)] のほうが少なかった。

静注コルチコステロイドで効果が得られず、そのため結腸切除術を受ける可能性が高い、中等度～重度に活動性の潰瘍性大腸炎を有する入院患者 ($n = 45$) を対象とした、別の無作為化、二重盲検試験 (C0168Y06) において、結腸切除術の発生率の低下が検討された。治験薬投与後 3 ヶ月以内に発生した結腸切除術の数は、プラセボ群 (66.7%) よりもインフリキシマブ 5 mg/kg 単回投与群 (29.2%) のほうが少なかった ($p = 0.017$)。

ACT 1 および ACT 2 試験において、疾患特異的である炎症性腸疾患質問票 (IBDQ) における統計的に有意な改善ならびに包括的な 36 項目の簡略式調査である SF-36 における改善によって確認されたように、インフリキシマブは QOL を改善した。

強直性脊椎炎

活動性強直性脊椎炎 [BASDAI スコアが 4 以上および 1～10 のスケール上で 4 以上の脊椎痛] を有する患者を対象とした 2 つの多施設共同、二重盲検、プラセボ対照試験において、インフリキシマブの有効性および安全性が評価された。

二重盲検期が 3 ヶ月間であった最初の試験 (P01522) では、70 例の患者は 0, 2, 6 週でインフリキシマブ 5 mg/kg あるいはプラセボの投与を受けた (各群 35 例)。プラセボ群の患者は、12 週以降 54 週まで、6 週間の間隔でインフリキシマブ 5 mg/kg の投与を受けた。試験最初の 1 年が過ぎた後、53 例の患者は 102 週まで非盲検継続試験を継続した。

2 番目の臨床試験 (ASSERT) では、279 例の患者は、0, 2 および 6 週その後は 6 週間間隔で 24 週まで、プラセボ (第 1 群, $n = 78$) あるいはインフリキシマブ 5 mg/kg (第 2 群, $n = 201$) 投与を受けるよう無作為に割り付けられた。24 週以後 96 週まで、すべての患者はインフリキシマブの投与を継続した。第 1 群の患者はインフリキシマブ 5 mg/kg の投与を受けた。第 2 群では、36 週以降の連続する 2 回の来院日で BASDAI が 3 以上であった患者は、その後 96 週まで 6 週間の間隔でインフリキシマブ 7.5 mg/kg の投与を受けた。

ASSERT では、徴候および症状の改善は早くも 2 週で認められた。24 週で、ASAS 20 レスポンダーの数は、プラセボ群およびインフリキシマブ 5 mg/kg 群で、それぞれ 78 例中 15 例 (19%) および 201 例中 123 例 (61%) であった ($p < 0.001$)。第 2 群の 95 例の被験者は 6 週間間隔でインフリキシマブ 5 mg/kg の投与を継続した。102 週で、80 例の被験者はインフリキシマブ治療

を継続しており、また、これらの患者のうち 71 例 (89%) は ASAS 20 レスポンダーであった。P01522 においても、徴候および症状の改善は早くも 2 週で認められた。12 週で、BASDAI 50 レスポンダーの数は、プラセボ群およびインフリキシマブ 5 mg/kg 群で、それぞれ 35 例中 3 例 (9%) および 35 例中 20 例 (57%) であった ($p<0.01$)。53 例の被験者は 6 週間間隔でインフリキシマブ 5 mg/kg の投与を継続した。102 週で、49 例の被験者はインフリキシマブによる治療を継続しており、このうち 30 例 (61%) は BASDAI 50 レスポンダーであった。両試験において、BASFI および SF-36 の身体的コンポーネントにより判断された身体機能および QOL も有意に改善された。

乾癬性関節炎

活動性乾癬性関節炎を有する患者を対象とした 2 つの多施設共同、二重盲検、プラセボ対照試験において、インフリキシマブの有効性および安全性が評価された。

最初の臨床試験 (IMPACT) では、活動性乾癬性関節炎を有する 104 例の患者においてインフリキシマブの有効性および安全性が検討された。16 週の二重盲検期間中、患者は 0, 2, 6 および 14 週でインフリキシマブ 5 mg/kg あるいはプラセボの投与を受けた (各群 52 例)。16 週でプラセボ群の患者はインフリキシマブに切り替えられ、その後すべての患者は 46 週まで 8 週間間隔でインフリキシマブ 5 mg/kg の投与を受けた。試験最初の 1 年が過ぎた後、78 例の患者は 98 週まで非盲検継続試験を継続した。

2 番目の臨床試験 (IMPACT 2) では、活動性乾癬性関節炎 (腫脹関節および圧痛関節数がいずれも 5 つ以上) を有する 200 例の患者においてインフリキシマブの有効性および安全性が検討された。46% の患者は一定用量のメトトレキセート (25 mg/週以下) による治療を継続していた。24 週の二重盲検期間中、患者は 0, 2, 6, 14 および 22 週でインフリキシマブ 5 mg/kg あるいはプラセボの投与を受けた (各群 100 例)。16 週で、腫脹関節および圧痛関節数のベースラインからの改善が 10% 未満であった 47 例のプラセボ群の患者は、インフリキシマブによる導入療法に切り替えられた (早期離脱)。24 週で、すべてのプラセボ治療患者はインフリキシマブによる導入療法に切り替えられた。すべての患者では 46 週まで投与が継続された。

IMPACT および IMPACT 2 試験で得られた主な有効性の結果を以下の表 8 に示す。

表 8 Effects on ACR and PASI in IMPACT and IMPACT 2

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (Week 16)	Infliximab (Week 16)	Infliximab (Week 98)	Placebo (Week 24)	Infliximab (Week 24)	Infliximab (Week 54)
Patients randomized	52	52	N/A ^a	100	100	100
ACR response (% of patients)						
N	52	52	78	100	100	100
ACR 20 response*	5(10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
ACR 50 response*	0(0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41(41%)	33 (33%)
ACR 70 response*	0(0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
PASI response (% of patients) ^b						
N				87	83	82
PASI 75 response**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48.8%)
* ITT-analysis where subjects with missing data were included as non-responders						
^a Week 98 data for IMPACT includes combined placebo crossover and infliximab patients who entered the open-label extension						
^b Based on patients with PASI ≥ 2.5 at baseline for IMPACT, and patients with $\geq 3\%$ BSA psoriasis skin involvement at baseline in IMPACT 2						
** PASI 75 response for IMPACT not included due to low N; $p < 0.001$ for infliximab vs. placebo at week 24 for IMPACT 2						

IMPACT および IMPACT 2 において、臨床効果は、早ければ 2 週には認められ、それぞれ 98 週および 54 週まで持続した。メトトレキサートの併用の有無にかかわらず有効性が示されている。インフリキシマブ治療群の患者において、乾癬性関節炎の末梢活動性特性パラメータ（腫脹関節数、有痛/圧痛関節数、指炎および腱付着部症など）の減少が認められた。

IMPACT 2 ではレントゲン写真の変化が評価された。ベースライン時、24 および 54 週に、手および足のレントゲン写真が撮られた。インフリキシマブ治療は、プラセボ治療と比較し、24 週で総 modified vdH-S スコアベースラインからの変化（平均 $\pm$ SD スコアはインフリキシマブ群の -0.70 ± 2.53 に対しプラセボ群では 0.82 ± 2.62 であった、 $p < 0.001$ ）によって測定された主要評価項目である末梢関節損傷の進行速度を低下させた。インフリキシマブ群では、54 週の時点でも総 modified vdH-S スコアの平均変化は 0 未満のままであった。

インフリキシマブ治療患者では、HAQ により評価された身体機能が有意に改善した。IMPACT 2 において SF-36 の身体的および精神的コンポーネント要約スコアによって測定されたように、QOL の有意な改善も明らかにされた。

乾癬

SPIRIT および EXPRESS という 2 つの多施設共同、無作為化、二重盲検試験において、インフリキシマブの有効性が評価された。両試験の患者は尋常性（局面型）乾癬を有していた [体表面積（BSA）の 10% 以上および乾癬の面積と重症度の指数（PASI）スコアが 12 以上]。両試験の主要評価項目は、10 週でベースラインから 75% 以上の PASI の改善（PASI 75）を達成した患者の割合であった。

SPIRIT では、過去に PUVA または全身療法を受けていた 249 例の尋常性（局面型）乾癬患者

を対象として、インフリキシマブ導入療法の有効性が評価された。患者は、0, 2 および 6 週で、インフリキシマブ 3 mg/kg または 5 mg/kg あるいはプラセボのいずれかの投与を受けた。PGA スコアが 3 以上の患者のみが、さらに 26 週で 0, 2 および 6 週で受けたと同一の投与を受けた。SPIRIT では、10 週で PASI 75 を達成した患者の割合は、インフリキシマブ 3 mg/kg, 5 mg/kg およびプラセボ群で、それぞれ 71.7%, 87.9% および 5.9% であった ($p < 0.001$)。導入療法の最終投与後 20 週である 26 週までに、5 mg/kg 群の患者の 30% および 3 mg/kg 群の患者の 13.8% は PASI 75 レスポンダーであった。6 週から 26 週までの間に、乾癬の症状は徐々に戻り、再発までの時間の中央値は 20 週超であった。リバウンドは認められなかった。

EXPRESS では、尋常性（局面型）乾癬を有する 378 例の患者を対象として、インフリキシマブの導入および維持療法の有効性が評価された。患者は、0, 2 および 6 週で、インフリキシマブ 5 mg/kg あるいはプラセボの投与を受け、その後プラセボ群では 22 週まで、インフリキシマブ群では 46 週まで、8 週間間隔で維持療法を受けた。24 週で、プラセボ群はインフリキシマブの導入療法（5 mg/kg）に切り替えられ、その後インフリキシマブの維持療法（5 mg/kg）を受けた。爪乾癬重症度指数（NAPSI）を用いて爪乾癬が評価された。必ずしも難治性患者ではなかったが、患者の 71.4% は PUVA, メトトレキセート, シクロスポリンまたはアシトレチンによる前治療を受けていた。主要な結果を表 9 に示す。インフリキシマブ群の患者では、初回来院日（2 週）で顕著な PASI 50 反応が、2 回目の来院日（6 週）までに PASI 75 反応が認められた。治験対象集団全体と過去に全身療法を受けていた患者サブグループにおいて、有効性に差は認められなかった。

表9 Summary of PASI response, PGA response and percent of patients with all nails cleared at Weeks 10, 24 and 50. EXPRESS.

	Placebo → Infliximab 5 mg/kg (at week 24)	Infliximab 5 mg/kg
Week 10		
N	77	301
≥ 90% improvement	1 (1.3%)	172 (57.1%) ^a
≥ 75% improvement	2 (2.6%)	242 (80.4%) ^a
≥ 50% improvement	6 (7.8%)	274 (91.0%)
PGA of cleared (0) or minimal (1)	3 (3.9%)	242 (82.9%) ^{ab}
PGA of cleared (0), minimal (1), or mild (2)	14 (18.2%)	275 (94.2%) ^{ab}
Week 24		
N	77	276
≥ 90% improvement	1 (1.3%)	161 (58.3%) ^a
≥ 75% improvement	3 (3.9%)	227 (82.2%) ^a
≥ 50% improvement	5 (6.5%)	248 (89.9%)
PGA of cleared (0) or minimal (1)	2 (2.6%)	203 (73.6%) ^a
PGA of cleared (0), minimal (1), or mild (2)	15 (19.5%)	246 (89.1%) ^a
Week 50		
N	68	281
≥ 90% improvement	34 (50.0%)	127 (45.2%)
≥ 75% improvement	52 (76.5%)	170 (60.5%)
≥ 50% improvement	61 (89.7%)	193 (68.7%)
PGA of cleared (0) or minimal (1)	46 (67.6%)	149 (53.0%)
PGA of cleared (0), minimal (1), or mild (2)	59 (86.8%)	189 (67.3%)
All nails cleared ^c		
Week 10	1/65 (1.5%)	16/235 (6.8%)
Week 24	3/65 (4.6%)	58/223 (26.0%) ^a
Week 50	27/64 (42.2%)	92/226 (40.7%)

a: $p < 0.001$, for each infliximab treatment group vs. controlb: $n = 292$

c: Analysis was based on subjects with nail psoriasis at baseline (81.8% of subjects). Mean baseline NAPSI scores were 4.6 and 4.3 in infliximab and placebo group.

DLQI ($p < 0.001$) および SF-36 の身体的および精神的コンポーネントスコア（各コンポーネントの比較について $p < 0.001$ ）に、ベースラインからの有意な改善が認められた。

5.2

インフリキシマブ 1, 3, 5, 10 または 20 mg/kg の単回静脈内投与後、最高血清中濃度 (C_{max}) および血清中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は用量に比例して増加した。定常状態における分布容積 (V_d の中央値は 3.0~4.1 L) は投与量に依存せず、インフリキシマブは主に血管コンパートメント内に分布することを示している。薬物動態の時間依存性は認められなかった。イン

インフリキシマブの消失経路は明らかにされていない。尿中に未変化インフリキシマブは検出されなかった。関節リウマチ患者において、クリアランスまたは分布容積に年齢または体重に関連した差は認められなかった。高齢患者におけるインフリキシマブの薬物動態は検討されていない。肝または腎疾患を有する患者での試験は実施されていない。

3, 5 または 10 mg/kg 単回投与後の C_{max} の中央値は、それぞれ 77, 118 および 277 µg/mL であった。これらの用量での終末相半減期の中央値は 8~9.5 日であった。ほとんどの患者では、クローン病に対する推奨用量である 5 mg/kg の単回投与後、また、関節リウマチに対する 8 週間ごとの 3 mg/kg という維持用量で、血清中インフリキシマブは 8 週間以上検出できた。

インフリキシマブの反復投与（瘻管が生じているクローン病では 0, 2 および 6 週で 5 mg/kg, 関節リウマチでは 4 または 8 週間間隔で 3 または 10 mg/kg）により、2 回目の投与以後、血清中にインフリキシマブがわずかに蓄積した。臨床的に意味のある蓄積は認められなかった。ほとんどの瘻管が生じているクローン病患者では、インフリキシマブは、これらの療法実施後 12 週間（範囲 4~28 週間）血清中に検出された。

全体として、クローン病を有する小児患者（6~17 歳の 53 例の患者、6~10 歳の 8 例の患者）における血清中濃度は、成人クローン病患者における血清中濃度と同様であった。クローン病を有する小児患者における 5 mg/kg 投与時の終末相半減期の中央値は 10.9 日であった。

5.3

インフリキシマブはヒトおよびチンパンジー以外の動物種の TNF-α とは交差反応しない。そのため、インフリキシマブを用いた従来の前臨床安全性データは限られている。マウス TNF-α の機能活性を選択的に阻害する類似抗体を用いてマウスで実施された発生毒性試験において、母体毒性、胎児毒性または催奇形性の兆候は認められなかった。受胎能および一般生殖機能試験では、同一の類似抗体投与後、妊娠マウスの数は減少した。この所見が雄および（または）雌への作用に起因するのかどうかは不明である。マウス TNF-α に対する同一の類似抗体を用いるマウスでの 6 ヶ月の反復投与試験において、一部の投与雄マウスの水晶体嚢に結晶性の沈着物が認められた。この所見のヒトへの関連性を検討するため、患者において特異的な眼科検査は実施されていない。

インフリキシマブの発癌の可能性を評価するための長期試験は実施されていない。TNF-α 欠乏マウスにおける試験では、既知の発癌イニシエーターおよび（または）発癌プロモーターとともに投与した際、腫瘍の増加は認められていない。

6.1

ショ糖

ポリソルベート 80

リン酸二水素ナトリウム

リン酸水素二ナトリウム

6.2

配合適性試験は行われていないため、本剤を他の医薬品と混合しないこと。

6.3

3 年

再溶解溶液の使用時の化学的および物理的安定性は 25℃で 24 時間であることが判明している。微生物学的観点から、本剤は再溶解および希釈後 3 時間以内にできるだけ早く使用すること。直ちに使用されない場合には、使用前の使用時の保存時間および条件は、使用者の責任であり、2～8℃で 24 時間を越えないこと。

6.4

冷蔵庫内（2℃～8℃）で保管すること

凍結してはならない

再溶解された医薬品の保存条件については 6.3 項を参照のこと。

6.5

レミケードは、プラスチック製キャップで保護されたゴム栓およびアルミ製クリンプ付きの単回使用用ガラス（タイプ 1）バイアルに入った凍結乾燥粉末として供給される。レミケードは、1, 2 または 3 バイアルの包装で利用できる。すべての包装単位が市販されるわけではない。

6.6

1. 必要なレミケードバイアルの用量および数を算出する。各レミケードバイアルは 100 mg のインフリキシマブを含有する。必要な再溶解レミケード溶液の総容量を算出する。
2. 無菌条件下で、21 ゲージ（0.8 mm）より小さい注射針を付けたシリンジを用い、各レミケードバイアルを 10 ml の注射用水で再溶解する。バイアルから引き上げ式のふたを取り外し、上端を 70%アルコール綿で拭う。ゴム栓の中央部を通して注射針をバイアルに挿入し、バイアルのガラス壁に沿って注射用水を入れる。真空がない場合にはバイアルを使用しないこと。バイアルを回転させて溶液を緩やかにかき混ぜ、凍結乾燥粉末を溶解させる。長時間のまたは激しい攪拌は避けること。振盪してはならない。再溶解時の溶液の発泡は珍しいことではない。再溶解した溶液を 5 分間静置させる。溶液が無色～淡黄色で、乳白色であることを確認する。インフリキシマブは蛋白質であるため、溶液には少量の半透明の微粒子を生じることがある。不透明粒子、変色あるいはその他の異物が存在する場合には使用してはならない。
3. 再溶解レミケード溶液用量の全量を、注射用 9 mg/mL（0.9%）塩化ナトリウム溶液で 250 mL に希釈する。この希釈は、250-mL ガラス瓶または輸液バッグから、再溶解レミケードの容量に等しい量の注射用 9 mg/mL（0.9%）塩化ナトリウム溶液を引き抜くことによって達成される。再溶解レミケード溶液の全量を 250-mL の輸液瓶またはバッグにゆっくりと加える。穏やかに混合する。
4. 個々の適応症に推奨されている投与時間以上の時間をかけて投与する。インラインの、滅菌した、パイロジェン不含、蛋白低結合性フィルター（細孔径 1.2 ミクロン未満）を含む投与セットのみを使用すること。保存剤は含まれていないため、注射用溶液の投与は、できる限り

速やかに、再溶解および希釈後 3 時間以内に開始することが望ましい。再溶解および希釈が無菌条件下で実施される際、2℃～8℃で保存されるならばレミケード投与溶液 24 時間以内に使用することができる。再使用の目的で投与溶液の未使用部分を保存してはならない。

5. レミケードと別の薬剤の同時投与を評価するための、物理生化学的配合適正試験は実施されていない。同一の注入ラインで別の薬剤と同時にレミケードを投与してはならない。

6. 投与前に不溶性微粒子または変色について注射用医薬品を視覚的に検査する。不透明粒子、変色または異物が明らかに認められる場合には使用しないこと。

7. 未使用製品または廃棄物：各地域の規制要件に従って処分すること。

2009 年 3 月改訂

20

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.7 同種同効薬一覧表

同種同効薬として、可溶性 TNF α /LT α レセプター製剤であり、関節リウマチの効能・効果を有するエタネルセプト（遺伝子組換え）を[表 1.7-1]に、トシリズマブ（遺伝子組換え）及びアダリムマブ（遺伝子組換え）を[表 1.7-2]に示した。

表 1.7-1 同種同効薬一覧表

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	エタネルセプト（遺伝子組換え）
販売名	レミケード点滴静注用 100	
製造販売元	田辺三菱製薬株式会社	
参照した添付文書の作成日	2009 年 6 月	
薬価基準収載年月	2002 年 4 月	
規制区分	生物由来製品、劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品（注意-医師等の処方せんにより使用すること）	
化学構造式		
剤形・含量	1 バイアル中 インフリキシマブ 100mg	
効能・効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等度から重度の活動期にある患者 外瘻を有する患者 効能又は効果に関連する使用上の注意 ＜関節リウマチ＞ 過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬（メトトレキサート製剤を含む）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与を行うこと。また、メトトレキサート製剤に本剤を上乗せすることのリスク・ベネフィットを判断した上で使用すること。本剤による効果は、通常投与開始から 14 週以内に得られることが確認されている。14 週以内に全く効果が得られない場合や、増量や投与間隔の短縮を行っても効果が得られない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。 ＜ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎＞ 過去の治療において、他の薬物療法（シクロスポリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。 ＜クローン病の治療＞ 栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。なお、緩解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。また本剤を初回投与後、2 週、6 週と投与しても効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果がない可能性があり、他の治療法を考慮すること。	
用法・用量	＜関節リウマチ＞ 通常、体重 1 kg 当たり 3 mg 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 1 kg 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。	

表 1.7-1 同種同効薬一覧表（続き）

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	エタネルセプト（遺伝子組換え）
販売名	レミケード点滴静注用 100	
製造販売元	田辺三菱製薬株式会社	
用法・用量 （続き）	<パーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎> 通常、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。 <クローン病の治療> 通常、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。 なお、本剤投与時には、1.2 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。 用法・用量に関連する使用上の注意 1. メトトレキサート製剤の併用（関節リウマチ）： 国内及び海外の臨床試験により、メトトレキサート製剤併用での有効性及び安全性が確認されている。国内臨床試験におけるメトトレキサート製剤の併用量は、6 mg/週以上であり、メトトレキサート併用時の本剤に対する抗体の産生率は、メトトレキサート非併用時よりも低かった。なお、関節リウマチ患者におけるメトトレキサート製剤以外の抗リウマチ薬併用の有用性は確立していない。 2. 溶解及び希釈方法：本剤 1 バイアル当たり 10 mL の日局注射用水で溶解する。患者の体重から換算した必要溶解液量を約 250 mL の日局生理食塩液に希釈し、他の注射剤、輸液等とは混合しないこと。〔「適用上の注意」の項参照〕 3. 投与方法：本剤は独立した点滴ラインにより、2 時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。〔「適用上の注意」の項参照〕 4. 関節リウマチにおいて、初回、2 週、6 週投与までは 10mg/kg 等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること。〔10mg/kg 等の高用量を初回投与から行うことにより、重篤な感染症の発現頻度が高まったとの報告がある「その他の注意」の項 4）参照〕	
警告	1. 本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。 2. 感染症 (1) 重篤な感染症 敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症があらわれることがあるため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意す	

表 1.7-1 同種同効薬一覧表 (続き)

一般的名称	インフリキシマブ (遺伝子組換え)	エタネルセプト (遺伝子組換え)
販売名	レミケード点滴静注用 100	
製造販売元	田辺三菱製薬株式会社	
警告 (続き)	ること。 (2) 結核 播種性結核 (粟粒結核) 及び肺外結核 (髄膜、胸膜、リンパ節等) を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。また、本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は結核の症状の発現に十分注意すること。なお、患者に対し、結核の症状が疑われる場合 (持続する咳、発熱等) は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。 3. 本剤投与に関連する反応 (1) Infusion reaction 本剤投与中あるいは投与終了後 2 時間以内に発現する infusion reaction のうち、重篤なアナフィラキシー様症状 (呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等) があらわれることがある。本剤は緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤な infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項 6 参照〕 (2) 遅発性過敏症 本剤投与後 3 日以上経過後に重篤なものを含む遅発性過敏症 (筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛等) の発現が報告されている。再投与時には遅発性過敏症の発現に備え、十分な観察を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項 6 参照〕 4. 脱髄疾患の臨床症状及び／又は画像診断上の悪化が、本剤を含む TNF 抑制作用を有する薬剤であらわれることがある。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。 5. 関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。 6. パーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬 (シクロスポリン等) の使用を十分勘案すること。また、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。	

表 1.7-1 同種同効薬一覧表 (続き)

一般的名称	インフリキシマブ (遺伝子組換え)	エタネルセプト (遺伝子組換え)
販売名	レミケード点滴静注用 100	
製造販売元	田辺三菱製薬株式会社	
警告(続き)	7. クローン病患者では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用すること。	
禁忌(次の患者には投与しないこと)	1. 重篤な感染症(敗血症等)の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 2. 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 3. 本剤の成分又はマウス由来の蛋白質(マウス型、キメラ型、ヒト化抗体等)に対する過敏症の既往歴のある患者 4. 脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者〔症状の再燃及び悪化のおそれがある。〕 5. うっ血性心不全の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕「その他の注意」の項2) 参照	
使用上の注意	慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) 1. 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である。〕 2. 結核の既感染者(特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者)〔結核を活動化させるおそれがあるため、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。〕 3. 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。〕 4. 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。〕「重大な副作用」の項参照 5. 本剤投与経験のある患者〔「警告」の項3) 参照〕 6. 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 7. 小児等〔「小児等への投与」の項参照〕	

表 1.7-1 同種同効薬一覧表（続き）

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	エタネルセプト（遺伝子組換え）
販売名	レミケード点滴静注用 100	
製造販売元	田辺三菱製薬株式会社	
使用上の注意（続き）	重要な基本的注意 1. 本剤は血中濃度が長期にわたり持続するため（5 mg/kg 投与時は少なくとも8～12 週間）、この間には副作用の発現に注意すること。 2. 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。特に結核感染が疑われる患者には、複数の検査により、適切に感染の有無を確認し、結核の診療経験がある医師に相談すること。結核の既感染者及び検査により結核が疑われる患者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。なお、患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。 3. 本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。 4. メトトレキサート製剤による治療に併用して用いる場合、メトトレキサート製剤の添付文書についても熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で本剤を投与すること。また、投与後は、間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の症状があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう患者に説明するとともに、このような症状があらわれた場合には胸部レントゲン検査及び胸部 CT 検査等を行い、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 5. 本剤治療中は、ワクチン接種を行わないことが望ましい（ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染の可能性が否定できない）。 6. 本剤投与により infusion reaction が発現する可能性があるため、適切な薬剤治療（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、遅発性過敏症（3 日以上経過後）が発現する可能性もあることから、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。 7. 臨床試験における投与後 3 年間の追跡調査で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。慢性炎症性疾患のある患者に長期の免疫抑制剤を投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されて	

表 1.7-1 同種同効薬一覧表 (続き)

一般的名称	インフリキシマブ (遺伝子組換え)	エタネルセプト (遺伝子組換え)
販売名	レミケード点滴静注用 100	
製造販売元	田辺三菱製薬株式会社	
使用上の注意 (続き)	おり、本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。 8. 本剤はマウス蛋白由来部分があるため、ヒトには異種蛋白であり、投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者群は、抗体が産生されなかった患者群に比べ、infusion reaction の発現が多い傾向にあり、また、本剤の血中濃度の持続が短くなる傾向がみられ、血中濃度が低下した患者では効果の減弱の可能性がある。なお、本剤の臨床試験において、メトトレキサート等の免疫抑制剤の投与を受けていた患者では、本剤に対する抗体の産生率は低かった。 9. 本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗 dsDNA 抗体陽性となった場合は、投与を中止すること (本剤投与により抗 dsDNA 抗体陽性となった場合は、投与を中止すること (本剤投与により抗 dsDNA 抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある)。 10. クローン病患者において、維持療法として継続投与する場合に、次回投与まで効果が維持できない場合があるが、このような患者に対する用法・用量は本邦において確立していない。 11. 本剤は、培養工程においてウシ由来物質*を培地に添加している。マスターセルバンクの調製には米国又はカナダ産を含むウシ胎児血清を、製造工程の培養段階における培地成分は、米国農務省の検疫により食用可能とされた健康な米国産を含むウシから採取されたものを用いて製造されたものであり、欧州の公的機関である欧州薬局方委員会(EDQM)の評価に適合することが証明されている。さらに、製造工程での安全対策として、TSE 伝播の原因であるプリオン蛋白を除去し得る工程として、脾臓及び血液由来成分 (蛋白加水分解物) に対して限外ろ過処理を培地添加前に実施している。また、培養工程後の精製工程でもアフィニティークロマトグラフィー処理、ウイルス不活性化/陽イオン交換カラム処理、ウイルスろ過処理を実施している。なお、これらの各処理で実際にプリオン蛋白を除去し得ることを証明するために、意図的にプリオン蛋白を大量添加し、処理後にプリオン蛋白が除去されていることを、欧州や日本において食品の安全性を判断するために用いられているウエスタンブロット法で測定し、陰性であることを確認している。本剤の投与により TSE がヒトに伝播したとの報告はない。このことから、本剤による TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクは完全に否定し得ないため、その旨を上記の安全性に関する対策とともに患者へ説明することを考慮すること。 *: 血液由来成分 (血清アルブミン、胎児血清、リボプロテイン、アボトランスフェリン)、脾臓及び血液由来成分 (蛋白加水分解物: 分子量 1,000 以下のアミノ酸及びペプチド等に加水分解した成分)	

表 1.7-1 同種同効薬一覧表 (続き)

一般的名称	インフリキシマブ (遺伝子組換え)	エタネルセプト (遺伝子組換え)
販売名	レミケード点滴静注用 100	
製造販売元	田辺三菱製薬株式会社	
使用上の注意 (続き)	副作用 国内で実施された関節リウマチ、クローン病及びベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の臨床試験で、本剤が投与された 708 例 (関節リウマチ 561 例、クローン病 122 例、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 25 例) 中、副作用が報告されたのは 629 例 (88.8%) であり、その主なものは鼻咽頭炎 (19.6%)、発熱 (11.0%)、発疹 (8.8%)、頭痛 (5.8%)、咳嗽 (5.1%) 等であった。また、主な臨床検査値異常変動は ALT (GPT) 増加 (12.6%)、AST (GOT) 増加 (9.9%)、LDH 増加 (9.3%)、尿沈査 (7.5%)、白血球数増加 (7.3%)、尿潜血 (6.9%)、γ-GTP 増加 (6.2%)、ALP 増加 (5.8%) 等であった。また、海外における関節リウマチ、クローン病及びその他の疾患の臨床試験で、本剤が投与された 5,780 例中、副作用が報告されたのは 3,128 例 (54.1%) であり、その主なものは頭痛 (9.2%)、上気道感染 (8.7%)、悪心 (5.6%) 等であった。(関節リウマチの用法・用量追加時 (増量等)) 重大な副作用 1. 敗血症、肺炎 (ニューモシスティス肺炎を含む)、真菌感染症等の日和見感染症 (頻度不明*) : このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、死亡に至った症例の多くは、感染症によるものであった。 2. 結核 (頻度不明*) : 本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性があるため、結核の既感染者には、本剤投与後、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的 (投与開始後 2 ヶ月間は可能な限り 1 ヶ月に 1 回、以降は適宜必要に応じて) に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核 (髄膜、胸膜、リンパ節等) もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3. 重篤な infusion reaction (頻度不明*) : ショック、アナフィラキシー様症状 (呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等の重篤な副作用) があらわれることがある。重篤な infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤投与の際には、infusion reaction の発現に備えて適切な薬剤治療 (エピネフリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等) や緊急処置ができるよう十分な体制のもとで、投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。	

表 1.7-1 同種同効薬一覧表 (続き)

一般的名称	インフリキシマブ (遺伝子組換え)	エタネルセプト (遺伝子組換え)
販売名	レミケード点滴静注用 100	
製造販売元	田辺三菱製薬株式会社	
使用上の注意 (続き)	4. 間質性肺炎 (頻度不明*) : メトトレキサート製剤による治療に併用して用いる場合、間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤及びメトトレキサート製剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断 (β-D グルカンの測定等) を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。 5. 肝機能障害 (頻度不明*) : AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP 等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6. 遅発性過敏症 (頻度不明*) : 遅発性過敏症 (3 日以上経過後) が発現する可能性もあることから、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。 7. 抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群 (頻度不明*) : 抗 dsDNA 抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。 8. 白血球減少、好中球減少 (頻度不明*) : 白血球減少、好中球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	

表 1.7-1 同種同効薬一覧表 (続き)

一般的名称	インフリキシマブ (遺伝子組換え)				エタネルセプト (遺伝子組換え)
販売名	レミケード点滴静注用 100				
製造販売元	田辺三菱製薬株式会社				
使用上の注意 (続き)	その他の副作用 副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。				
		5 % 以上	1 % 以上～ 5 % 未満	1 % 未満	頻度不明 注)
精神・ 神経系	頭痛	浮動性めまい、感覚鈍麻、異常感覚、傾眠(眠気)	頭部不快感、体位性めまい、知覚過敏、失神、嗅覚錯乱、味覚異常、神経痛、不随意性筋収縮、片頭痛、振戦、運動過多、ジスキネジー、脳梗塞、協調運動異常、不眠症、不安、神経過敏、うつ病、感情不安定、多幸気分、錯乱	中枢神経系の脱髄疾患(多発性硬化症、視神経炎)、ギラン・バレー症候群、ニューロパシー、てんかん発作、多発性神経障害、横断性脊髄炎	
血液		貧血(鉄欠乏性貧血、溶血性貧血)、カリウム減少、血小板数増加	リンパ節炎、脾腫、単球減少症、リンパ球減少症、リンパ球増加症、単球増加症、白血球増加症、好中球増加症、血小板減少症、好酸球増加症、赤血球異常、低カリウム血症、好酸球数減少、骨髓球数増加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、総蛋白増加、アルブミン減少、クロール減少、ナトリウム減少、血沈亢進、リンパ球形態異常(異形リンパ球)、リンパ節症、後骨髄球数増加、尿酸増加、カリウム増加、CRP 増加	汎血球減少症、特発性血小板減少性紫斑病、血栓性血小板減少性紫斑病	
循環器	血圧上昇	ほてり、潮紅、高血圧、低血圧、動悸、血圧低下	血腫、蒼白、末梢性虚血、徐脈、不整脈、頻脈、心室性期外収縮、狭心症、心不全、心拍数増加		
呼吸器	気道感染、咽喉頭炎、咳嗽、鼻炎	呼吸困難、気管支炎、KL-6 増加	扁桃炎、発声障害、咽喉絞扼感、鼻出血、胸膜炎、胸水、喘息、気管支痙攣、胸部 X 線(CT)異常、PaO ₂ 低下	間質性肺線維症・間質性肺炎	
肝臓	ALT(GPT) 増加、LDH 増加、AST(GOT) 増加、γ-GTP 増加、ALP 増加	肝細胞障害(肝機能異常)	脂肪肝、肝炎、胆管炎、肝腫大、高ビリルビン血症		
泌尿器	血尿(尿潜血)、尿沈渣	尿路感染、クレアチニン増加、尿中ウロビリノ陽性、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、BUN 増加、膀胱炎	腎盂腎炎、排尿困難、尿中白血球陽性、頻尿		

表 1.7-1 同種同効薬一覧表 (続き)

一般的名称	インフリキシマブ（遺伝子組換え）				エタネルセプト（遺伝子組換え）	
販売名	レミケード点滴静注用 100					
製造販売元	田辺三菱製薬株式会社					
使用上の注意（続き）		5 % 以上	1 % 以上～ 5 % 未満	1 % 未満		頻度 不明 注)
	消 化 器	悪心	嘔吐、下痢、 腹痛、胃不快 感、便秘、胃 腸炎	上腹部痛、嚥下障 害、逆流性食道 炎、 腸閉塞、腸管狭 窄、消化不良、血 便、腸管穿孔、胃 炎、痔核、肛門周 囲痛、憩室炎、腹 部膨満、胃ポリー プ、胃潰瘍、腹膜炎		
			口内炎、歯周 病	口腔内潰瘍形成、 歯痛、口唇炎、口 腔内痛、歯肉、唾 液腺炎、口渇		
	皮膚	発疹（膿 疱 性 皮 疹、斑状 皮疹、斑 状丘疹状 皮疹、小 水疱性皮 疹、そう 痒 性 皮 疹、湿疹、 紅斑性皮 疹、頭部 批癬疹、 丘疹、血 管炎性皮 疹）	白癬、皮膚炎 （脂漏性皮膚 炎、水疱性皮 膚炎、乾癬様 皮膚炎）、毛包 炎、そう痒症、 尋麻疹、紅斑 （発赤）、多汗 症、皮膚真菌 感染	麦粒腫、せつ、皮 膚裂傷、皮膚潰 瘍、さび、皮膚乾 燥、皮膚変色、皮 膚剥脱、脱毛症、 乾癬、斑状出血、 点状出血、皮膚潰 瘍、脂漏、過角化、 光線過敏性反応、 皮膚小結節、多毛 症		
	投 与 部位		注射部位反応 （注射部位疼 痛、注射部位 炎症、注射部 位腫脹、注射 部位出血、注 射部位そう痒 感）			
	眼		結膜炎	眼内炎、涙器障 害、角膜炎、眼瞼 炎、視覚障害、眼 痛、眼瞼乾燥、羞 明、強膜炎、緑内 障、眼圧上昇、眼 脂		
	耳			耳痛、回転性めま い、耳鳴、耳不快 感（耳閉感）、耳 感染（外耳炎、中 耳炎、迷路炎）		
	筋・骨 格系		関節痛、筋痛	関節腫脹、背部 痛、筋骨格硬直、 頸部痛、関節炎、 骨痛、腱炎、筋力 低下、滑液包炎、 CPK 増加		

表 1.7-1 同種同効薬一覧表 (続き)

一般的名称	インフリキシマブ (遺伝子組換え)					エタネルセプト (遺伝子組換え)
販売名	レミケード点滴静注用 100					
製造販売元	田辺三菱製薬株式会社					
		5%以上	1%以上～5%未満	1%未満	頻度不明 (注)	
	低抗機構	自己抗体陽性 (抗DNA抗体陽性、抗カルジオリビン抗体陽性、抗核抗体陽性)	ウイルス感染 (帯状疱疹、単純ヘルペス、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ)、膿瘍、蜂巣炎	免疫グロブリン増加、爪周囲炎	非結核性マイコバクテリア感染 (非結核性抗酸菌症)、クリプトコッカス症、ニューモシスティス症、サルモネラ症	
	代謝		高コレステロール血症	糖尿病、高血糖、抗利尿ホルモン不適合分泌、コレステロール減少、トリグリセリド増加		
	その他	発熱	悪寒、熱感、倦怠感、疲労、胸痛、疼痛、浮腫 (末梢性浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、眼窩周囲浮腫、血管浮腫)	脳感染、勃起不全、乳房肥大、龟头包皮炎、不規則月経、陰出血、性器分泌物 (白帯下)、無力症、不快感、胸部不快感、貧血、食欲不振、食欲亢進、過敏症、体重増加、体重減少、子宮平滑筋腫、リビドー減退		
注) 海外の市販後における自発報告等の頻度の算出できない副作用については、頻度不明とした。						
高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能 (免疫機能等) が低下しているため、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔本剤投与による生殖発生毒性試験は実施されていない (本剤がヒト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、胎仔毒性は認められていない。〕 2. 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕						

表 1.7-1 同種同効薬一覧表 (続き)

一般的名称	インフリキシマブ (遺伝子組換え)	エタネルセプト (遺伝子組換え)
販売名	レミケード点滴静注用 100	
製造販売元	田辺三菱製薬株式会社	
	小児等への投与 小児等に対する十分な安全性が確立していないことから、観察を十分に行い慎重に投与すること。なお、海外における小児クローン病の臨床試験では、本剤が投与された 133 例中、副作用が報告されたのは 65 例 (48.9%) であり、その主なものは、上気道感染 (9.8%)、白血球減少症 (7.5%)、頭痛 (7.5%) 等であった。 適用上の注意 1. 投与器具：本剤は無菌・パiroジェンフリーのインラインフィルター（ポアサイズ 1.2 ミクロン以下）を用いて投与すること。 2. 投与経路及び投与速度：本剤は点滴静注用としてのみ用い、皮下・筋肉内には投与しないこと。本剤は独立したラインにて投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと（ブドウ糖注射液等の汎用される注射液でも配合変化が確認されているため）。また、2 時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。 3. 溶解方法：本剤は用時溶解とすること。（溶解後 3 時間以内に投与開始をすること。） ゴム栓をエタノール綿等で清拭した後、21-G あるいはさらに細い注射針を用いて、1 バイアル当たり 10mL の日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）を静かに注入すること。（その際に陰圧状態でないバイアルは使用しないこと。） ・ バイアルを回転させながら緩やかに溶解し、溶解後は 5 分間静置すること。（抗体蛋白が凝集するおそれがあるため、決して激しく振らず、長時間振り混ぜないこと。） ・ 蛋白製剤なので、溶解後の性状として、無色から薄黄色及び乳白色をしており、僅かながら半透明の微粒子を含むことがあるが、力価等に影響はない。（変色、異物、その他の異常を認めたものは使用しないこと。） ・ 溶解後の残液の再使用や保存は行わないこと。 4. 希釈方法：患者の体重当たりで計算した必要量を約 250mL の日局生理食塩液に希釈すること。（ブドウ糖注射液等を含め日局生理食塩液以外の注射液は用いないこと。）日局生理食塩液で希釈する際は、溶解液を緩徐に注入し、混和の際も静かに行うこと。希釈後のインフリキシマブ濃度は、0.4～4 mg/mL とすること。 その他の注意 1. 本剤の臨床試験は、国内では 54 週間（1 年）まで、海外では 102 週間（2 年）までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。 2. 150 例の中等度から重度のうつ血性心不全の	

表 1.7-1 同種同効薬一覧表 (続き)

一般的名称	インフリキシマブ (遺伝子組換え)	エタネルセプト (遺伝子組換え)
販売名	レミケード点滴静注用 100	
製造販売元	田辺三菱製薬株式会社	
使用上の注意 (続き)	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、5 mg/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、5 mg/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、5 mg/kg 群及びプラセボ群ではそれぞれ 4 例であった。 3. 本剤はヒト及びチンパンジーの TNFα のみに結合能を有し、ラットやカニクイザル等の一般的に動物実験に使用される動物種の TNFα と結合しない。このため、がん原性試験は実施されていない。 4. 海外で行われた関節リウマチ患者を対象とした市販後臨床試験において、初回から 10mg/kg を投与された患者では、3mg/kg を投与された患者よりも重篤な感染症の発現頻度が有意に高かったとの報告がある。	

本申請に関する変更点を_____で示した。

表 1.7-2 同種同効薬一覧表

一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名		
製造販売元		
参照した添付文書の作成日		
薬価基準収載年月		
規制区分		
化学構造式		
剤形・含量		
効能・効果		
用法・用量		

表 1.7-2 同種同効薬一覧表 (続き)

一般的名称	トシリズマブ (遺伝子組換え)	アダリムマブ (遺伝子組換え)
販売名		
製造販売元		
用法・用量		
(続き)		

表 1.7-2 同種同効薬一覧表（続き）

一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名		
製造販売元		
警告		

表 1.7-2 同種同効薬一覧表（続き）

一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名		
製造販売元		
禁忌（次の患者には投与しないこと）		
使用上の注意		

表 1.7-2 同種同効薬一覧表（続き）

一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名		
製造販売元		
使用上の注意（続き）		

表 1.7-2 同種同効薬一覧表（続き）

一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名		
製造販売元		
使用上の注意（続き）		

表 1.7-2 同種同効薬一覧表（続き）

一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名		
製造販売元		
使用上の注意（続き）		

表 1.7-2 同種同効薬一覧表（続き）

一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名		
製造販売元		
使用上の注意（続き）		

表 1.7-2 同種同効薬一覧表（続き）

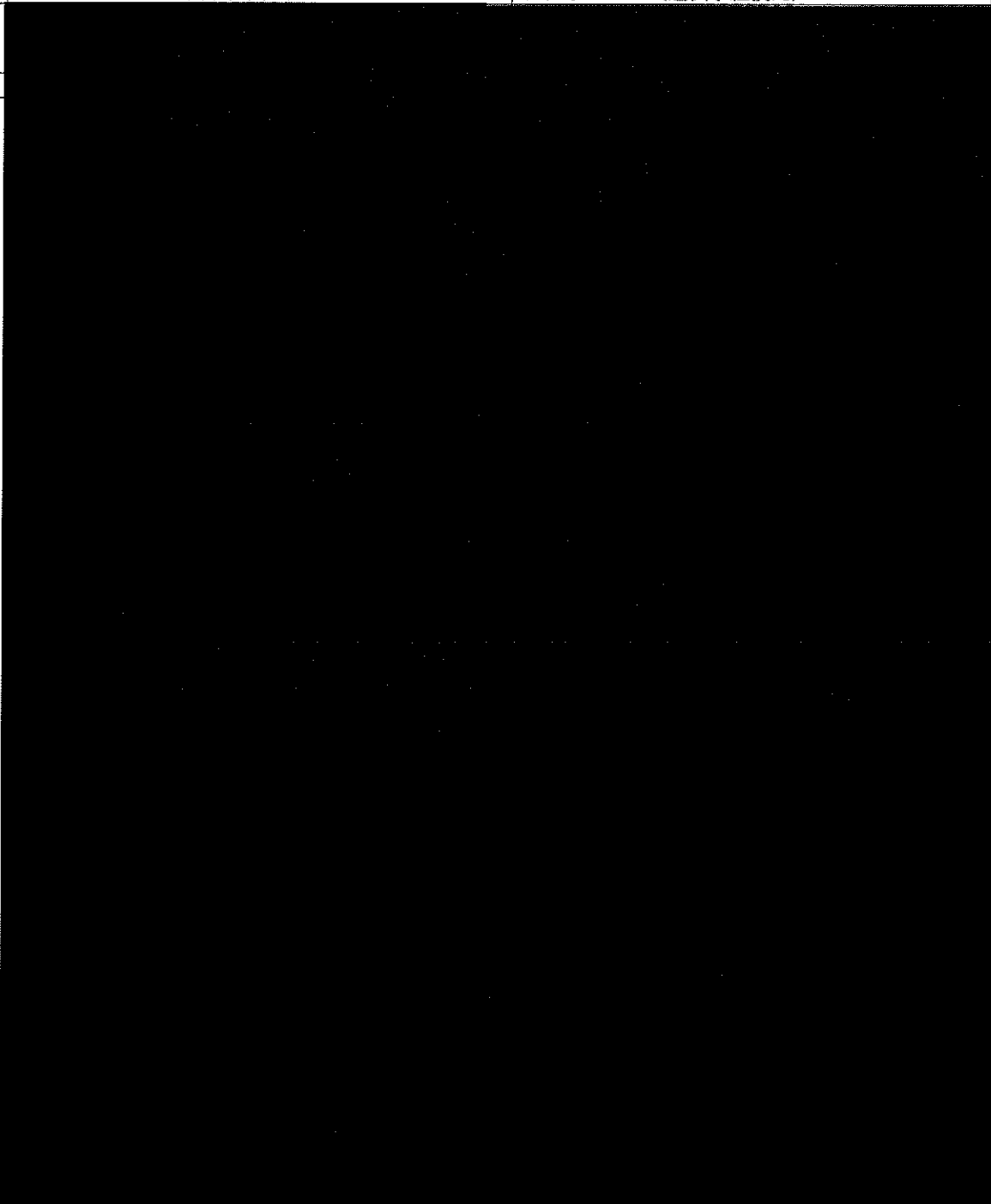
一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名		
製造販売元		
使用上の注意（続き）		

表 1.7-2 同種同効薬一覧表（続き）

一般的名称 販売名	トシリズマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
製造販売元 使用上の注意（続き）		

表 1.7-2 同種同効薬一覧表（続き）

一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名		
製造販売元		
使用上の注意（続き）		

表 1.7-2 同種同効薬一覧表（続き）

一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名		
製造販売元 使用上の注意（続き）		

表 1.7-2 同種同効薬一覧表（続き）

一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名		
製造販売元		
使用上の注意（続き）		

表 1.7-2 同種同効薬一覧表（続き）

一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名		
製造販売元 使用上の注意（続き）		

表 1.7-2 同種同効薬一覧表 (続き)

一般的名称	トシリズマブ (遺伝子組換え)	アダリムマブ (遺伝子組換え)
販売名		
製造販売元		
使用上の注意 (続き)		

表 1.7-2 同種同効薬一覧表（続き）

一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名		
製造販売元		
使用上の注意（続き）		

表 1.7-2 同種同効薬一覧表（続き）

一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名		
製造販売元		
使用上の注意（続き）		

表 1.7-2 同種同効薬一覧表（続き）

一般的名称	トシリズマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名		
製造販売元		
使用上の注意（続き）		

1.8 添付文書（案）

以下に添付文書（案），用法・用量及びその設定根拠（[1.8.1]），効能・効果及びその設定根拠（[1.8.2]），使用上の注意（案）及びその設定根拠（[1.8.3]）を示した．次頁から添付文書（案）を示した．

レミケード®点滴静注用100

REMICADE® for I.V. Infusion100

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

日本標準商品分類番号

87239

本剤は、マスターセルバンク調製時に米国又はカナダ産を含むウシ胎児血清を、また、製造工程の培養段階で米国産を含むウシの血液由来成分（血清アルブミン、胎児血清、リボプロテイン、アポトランスフェリン）、脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物）を用いて製造されたものである。ウシ由来成分を製造工程に使用しており、**本剤による伝達性海綿状脳症 (TSE) 伝播の理論的リスクを完全に否定し得ない**ので、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること。〔「重要な基本的注意」の項 11) 参照〕

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

貯 法：凍結を避け、2～8℃に保存

使用期限：外箱、容器に使用期限を表示

規制区分：生物由来製品、劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

【警 告】

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

2) 感染症

①重篤な感染症

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

②結核

播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（髄膜、胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。

3) 本剤投与に関連する反応

①Infusion reaction

本剤投与中あるいは投与終了後 2 時間以内に発現する infusion reaction のうち、重篤なアナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等）があらわれることがある。本剤は緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重

篤な infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項 6) 参照〕

②遅発性過敏症(再投与の場合)

本剤投与後3日以上経過後に重篤なものを含む遅発性過敏症(筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛等)があらわれることがある。再投与には遅発性過敏症の発現に備え、十分な観察を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項 6) 参照〕

4) 脱髄疾患の臨床症状及び／又は画像診断上の悪化が、本剤を含む TNF 抑制作用を有する薬剤であられることがある。脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。

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

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

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

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 重篤な感染症(敗血症等)の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 2) 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 3) 本剤の成分又はマウス由来の蛋白質(マウス型、キメラ型、ヒト化抗体等)に対する過敏症の既往歴のある患者
- 4) 脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者〔症状の再燃及び悪化のおそれがある。〕
- 5) うっ血性心不全の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕〔「その他の注意」の項 2) 参照〕

【組成・性状】

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

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

本剤は、マウス骨髄腫由来細胞を用いて製造される。マスターセルバンク調製時にウシ胎児血清を、また、製造工程において、培地成分としてウシの脾臓及び血液由来成分(蛋白加水分解物)及び血液由来成分(血清アルブミン、胎児血清、リポプロテイン、アポトランスフェリン)を使用している。

【効能・効果】

既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎

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

中等度から重度の活動期にある患者

外瘻を有する患者

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

【関節リウマチ】

過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬（メトトレキサート製剤を含む）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与を行うこと。また、メトトレキサート製剤に本剤を上乗せすることのリスク・ベネフィットを判断した上で使用すること。本剤による効果は、通常投与開始から14週以内に得られることが確認されている。14週以内に全く効果が得られない場合や、増量や投与間隔の短縮を行っても効果が得られない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

【ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎】

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

【クローン病】

栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

なお、緩解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。また本剤を初回投与後、2週、6週と投与しても効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果がない可能性があり、他の治療法を考慮すること。

【用法・用量】

＜関節リウマチ＞

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

＜ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎＞

通常、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。

＜クローン病＞

通常、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。

なお、本剤投与時には、1.2ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1) 溶解及び希釈方法

本剤1バイアル当たり10mLの日局注射用水で溶解する。患者の体重から換算した必要溶解液量を約250mLの日局生理食塩液に希釈し、他の注射剤、輸液等とは混合しないこと。〔「適用上の注意」の項参照〕

2) 投与方法

本剤は独立した点滴ラインにより、2時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。〔「適用上の注意」の項参照〕

3) メトトレキサート製剤の併用（関節リウマチ）

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

4) 関節リウマチにおいて、初回、2週、6週投与までは10mg/kg等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること。〔10mg/kg等の高用量を初回投与から行うことにより、重篤な感染症の発現頻度が高まったとの報告がある「その他の注意」の項4)参照〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である。〕
- 2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。〕
- 3) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。〕
- 4) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。「重大な副作用」の項参照〕
- 5) 本剤投与経験のある患者〔「警告」の項3）参照〕
- 6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 7) 小児等〔「小児等への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤は血中濃度が長期にわたり持続するため（5 mg/kg 投与時は少なくとも8～12週間）、この間には副作用の発現に注意すること。
- 2) 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。特に結核感染が疑われる患者には、複数の検査により、適切に感染の有無を確認し、結核の診療経験がある医師に相談すること。結核の既感染者及び検査により結核が疑われる患者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。また、本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は結核の症状の発現に十分注意すること。なお、患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。
- 3) 本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。B型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。
- 4) メトトレキサート製剤による治療に併用して用いる場合、メトトレキサート製剤の添付文書についても熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で本剤を投与すること。また、投与後は、間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の症状があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう患者に説明するとともに、このような症状があらわれた場合には胸部レントゲン検査及び胸部CT検査等を行い、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 5) 本剤治療中は、ワクチン接種を行わないことが望ましい（ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染の可能性が否定できない）。
- 6) 本剤投与によりinfusion reactionが発現する可能性があるため、適切な薬剤治療（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、遅発性過敏症（3日以上経過後）が発現する可能性もあることから、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。
- 7) 臨床試験における投与後3年間の追跡調査で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。慢性炎症性疾患のある患者に長期の免疫抑制剤を投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されており、本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。〔「臨床成績」の項4参照〕
- 8) 本剤はマウス蛋白由来部分があるため、ヒトには異種蛋白であり、投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある〔「薬物動態」の項1参照〕。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者群は、抗体が産生されなかった患者群に比べ、infusion reactionの発現が多い傾向にあり、また、本剤の血中濃度の持続が短くなる傾向がみられ、血中濃度が低下した患者では効果の減弱の可能性もある。なお、本剤の臨床試験において、メトトレキサート等の免疫抑制剤の投与を受けていた患者では、本剤に対する抗体の産生率は低かった。
- 9) 本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗dsDNA抗体陽性となった場合は、投与を中止すること（本剤投与により抗dsDNA抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある）。
- 10) クローン病患者において、維持療法として継続投与する場合に、次回投与まで効果が

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

- 11) 本剤は、培養工程においてウシ由来成分[※]を培地に添加している。マスターセルバンクの調製には米国又はカナダ産を含むウシ胎児血清を、製造工程の培養段階における培地成分は、米国農務省の検疫により食用可能とされた健康な米国産を含むウシから採取されたものを用いて製造されたものであり、欧州の公的機関である欧州薬局方委員会(EDQM)の評価に適合することが証明されている。さらに、製造工程での安全対策として、TSE 伝播の原因であるプリオン蛋白を除去し得る工程として、脾臓及び血液由来成分(蛋白加水分解物)に対して限外ろ過処理を培地添加前に実施している。また、培養工程後の精製工程でもアフィニティークロマトグラフィー処理、ウイルス不活性化/陽イオン交換カラム処理、ウイルスろ過処理を実施している。なお、これらの各処理で実際にプリオン蛋白を除去し得ることを証明するために、意図的にプリオン蛋白を大量添加し、処理後にプリオン蛋白が除去されていることを、欧州や日本において食品の安全性を判断するために用いられているウエスタンブロット法で測定し、陰性であることを確認している。本剤の投与により TSE がヒトに伝播したとの報告はない。このことから、本剤による TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクは完全に否定し得ないため、その旨を上記の安全性に関する対策とともに患者へ説明することを考慮すること。

注)：血液由来成分(血清アルブミン、胎児血清、リボプロテイン、アポトランスフェリン)、脾臓及び血液由来成分(蛋白加水分解物：分子量 1,000 以下のアミノ酸及びペプチド等)に加水分解した成分)

3. 副作用

国内で実施された関節リウマチ、クローン病及びベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の臨床試験で、本剤が投与された 708 例(関節リウマチ 561 例、クローン病 122 例、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 25 例)中、副作用が報告されたのは 629 例(88.8%)であり、その主なものは鼻咽頭炎(19.6%)、発熱(11.0%)、発疹(8.8%)、頭痛(5.8%)、咳嗽(5.1%)等であった。また、主な臨床検査値異常変動は ALT (GPT) 増加(12.6%)、AST (GOT) 増加(9.9%)、LDH 増加(9.3%)、尿沈渣(7.5%)、白血球数増加(7.3%)、尿潜血(6.9%)、 γ -GTP 増加(6.2%)、ALP 増加(5.8%)等であった。また、海外における関節リウマチ、クローン病及びその他の疾患の臨床試験で、本剤が投与された 5,780 例中、副作用が報告されたのは 3,128 例(54.1%)であり、その主なものは頭痛(9.2%)、上気道感染(8.7%)、悪心(5.6%)等であった。
(関節リウマチの用法・用量追加時(増量等))

(1) 重大な副作用

- 1) 敗血症、肺炎(ニューモシスティス肺炎を含む)、真菌感染症等の日和見感染症(頻度不明[※])：このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、死亡に至った症例の多くは、感染症によるものであった。
- 2) 結核(頻度不明[※])：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すること。また、肺外結核(髄膜、胸膜、リンパ節等)もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 重篤な infusion reaction (頻度不明[※])：ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等の重篤な副作用)があらわれることがある。重篤な infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤投与の際には、infusion reaction の発現に備えて適切な薬剤治療(アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等)や緊急処置ができるよう十分な体制のもとで、投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。
- 4) 間質性肺炎(頻度不明[※])：メトトレキサート製剤による治療に併用して用いる場合、間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤及びメトトレキサート製剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断(β -D グルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。
- 5) 肝機能障害(頻度不明[※])：AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP 等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認めら

れた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 遅発性過敏症（頻度不明^{注)}）：遅発性過敏症（3日以上経過後）が発現する可能性もあることから、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。

7) 抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群（頻度不明^{注)}）：抗 dsDNA 抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。

8) 白血球減少、好中球減少（頻度不明^{注)}）：白血球減少、好中球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	5 %以上	1 %以上～5 %未満	1 %未満	頻度不明 注)
精神・神経系	頭痛	浮動性めまい、感覚鈍麻、異常感覚、傾眠（眠気）	頭部不快感、体位性めまい、知覚過敏、失神、嗅覚錯乱、味覚異常、神経痛、不随意性筋収縮、片頭痛、振戦、運動過多、ジスキネジー、脳梗塞、協調運動異常、不眠症、不安、神経過敏、うつ病、感情不安定、多幸気分、錯乱	中枢神経系の脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎）、ギラン・バレー症候群、ニューロパシー、てんかん発作、多発性神経障害、横断性脊髄炎
血液		貧血（鉄欠乏性貧血、溶血性貧血）、カリウム減少、血小板数増加	リンパ節炎、脾腫、単球減少症、リンパ球減少症、リンパ球増加症、単球増加症、白血球増加症、好中球増加症、血小板減少症、好酸球増加症、赤血球異常、低カリウム血症、好酸球数減少、骨髄球数増加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、総蛋白増加、アルブミン減少、クロール減少、ナトリウム減少、血沈亢進、リンパ球形態異常（異形リンパ球）、リンパ節症、後骨髄球数増加、尿酸増加、カリウム増加、CRP 増加	汎血球減少症、特発性血小板減少性紫斑病、血栓性血小板減少性紫斑病
循環器	血圧上昇	ほてり、潮紅、高血圧、低血圧、動悸、血圧低下	血腫、蒼白、末梢性虚血、徐脈、不整脈、頻脈、心室性期外収縮、狭心症、心不全、心拍数増加	
呼吸器	気道感染、咽喉頭炎、咳嗽、鼻炎	呼吸困難、気管支炎、KL-6 増加	扁桃炎、発声障害、咽喉絞扼感、鼻出血、胸膜炎、胸水、喘息、気管支痙攣、胸部 X 線(CT)異常、PaO ₂ 低下	間質性肺線維症・間質性肺炎
肝臓	ALT(GPT)増加、LDH 増加、AST(GOT)増加、γ-GTP 増加、ALP 増加	肝細胞障害（肝機能異常）	脂肪肝、肝炎、胆嚢炎、肝腫大、高ビリルビン血症	
泌尿器	血尿（尿潜血）、尿沈渣	尿路感染、クレアチニン増加、尿中ウロビリリン陽性、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、BUN 増加、膀胱炎	腎盂腎炎、排尿困難、尿中白血球陽性、頻尿	
消化器	悪心	嘔吐、下痢、腹痛、胃不快感、便秘、胃腸炎	上腹部痛、嚥下障害、逆流性食道炎、腸閉塞、腸管狭窄、消化不良、血便、腸管穿孔、胃炎、痔核、肛門周囲痛、憩室炎、腹部膨満、胃ポリープ、胃潰瘍、腹膜炎	
		口内炎、歯周病	口腔内潰瘍形成、歯痛、口唇炎、口腔内痛、齦炎、唾液腺炎、口渇	
皮膚	発疹（膿疱性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、小水疱性皮疹、そう痒性皮疹、湿疹、紅斑性皮疹、頭部批癬疹、丘疹、血管炎性皮疹）	白癬、皮膚炎（脂漏性皮膚炎、水疱性皮膚炎、乾癬様皮膚炎）、毛包炎、そう痒症、蕁麻疹、紅斑（発赤）、多汗症、皮膚真菌感染	麦粒腫、せつ、皮膚裂傷、皮膚嚢腫、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚変色、皮膚剥脱、脱毛症、乾癬、斑状出血、点状出血、皮膚潰瘍、脂漏、過角化、光線過敏性反応、皮膚小結節、多毛症	
投与部位		注射部位反応（注射部位疼痛、注射部位炎症、注射部位腫脹、注射部位出血、注射部位そう痒感）		
眼		結膜炎	眼内炎、涙器障害、角膜炎、眼瞼炎、視覚障害、眼痛、眼球乾燥、羞明、強膜炎、緑内障、眼圧上昇、眼脂	
耳			耳痛、回転性めまい、耳鳴、耳不快感（耳閉感）、耳感染（外耳炎、中耳炎、迷路炎）	
筋・骨格系		関節痛、筋痛	関節腫脹、背骨痛、筋骨格硬直、頸部痛、関節炎、骨痛、腱炎、筋力低下、滑液包炎、CPK 増加	

抵抗機構	自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性、抗カルジオリピン抗体陽性、抗核抗体陽性）	ウイルス感染（帯状疱疹、単純ヘルペス、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ）、膿瘍、蜂巣炎	免疫グロブリン増加、爪周囲炎	非結核性マイコバクテリア感染（非結核性抗酸菌症）、クリプトコッカス症、ニューモシスチス症、サルモネラ症
代謝		高コレステロール血症	糖尿病、高血糖、抗利尿ホルモン不適合分泌、コレステロール減少、トリグリセリド増加	
その他	発熱	悪寒、熱感、倦怠感、疲労、胸痛、疼痛、浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、眼窩周囲浮腫、血管浮腫）	膣感染、勃起不全、乳房肥大、龟头包皮炎、不規則月経、膣出血、性器分泌物（白帯下）、無力症、不快感、胸部不快感、嚢胞、食欲不振、食欲亢進、過敏症、体重増加、体重減少、子宮平滑筋腫、 <u>リビドー減退</u>	

注) 海外の市販後における自発報告等の頻度の算出できない副作用については、頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

7. 適用上の注意

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

2) **投与経路及び投与速度**：本剤は点滴静注用としてのみ用い、皮下・筋肉内には投与しないこと。本剤は独立したラインにて投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと（ブドウ糖注射液等の汎用される注射液でも配合変化が確認されているため）。また、2時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。

3) **溶解方法**：本剤は用時溶解とすること。（溶解後3時間以内に投与開始をすること。）

・ゴム栓をエタノール綿等で清拭した後、21-Gあるいはさらに細い注射針を用いて、1バイアル当たり10mLの日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）を静かに注入すること。（その際に陰圧状態でないバイアルは使用しないこと。）

・バイアルを回転させながら緩やかに溶解し、溶解後は5分間静置すること。（抗体蛋白が凝集するおそれがあるため、決して激しく振らず、長時間振り混ぜないこと。）

・蛋白製剤なので、溶解後の性状として、無色から薄黄色及び乳白色をしており、僅かながら半透明の微粒子を含むことがあるが、力価等に影響はない。（変色、異物、その他の異常を認めたものは使用しないこと。）

・溶解後の残液の再使用や保存は行わないこと。

4) **希釈方法**：患者の体重当たりで計算した必要量を約250mLの日局生理食塩液に希釈すること。（ブドウ糖注射液等を含め日局生理食塩液以外の注射液は用いないこと。）

日局生理食塩液で希釈する際は、溶解液を緩徐に注入し、混和の際も静かに行うこと。希釈後のインフリキシマブ濃度は、0.4～4mg/mLとすること。

8. その他の注意

1) 本剤の臨床試験は、国内では54週間（1年）まで、海外では102週間（2年）までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

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

価における死亡例は、10mg/kg 群で8例であったのに対し、5mg/kg 群及びプラセボ群ではそれぞれ4例であった。

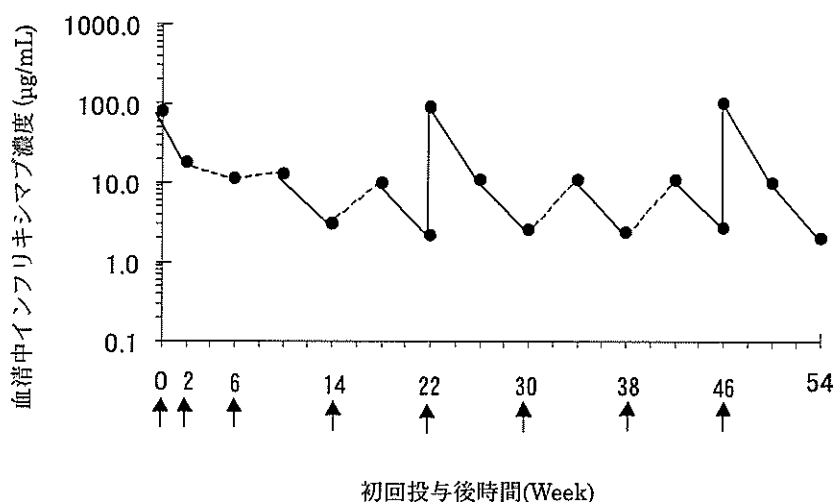
- 3) 本剤はヒト及びチンパンジーの $\text{TNF}\alpha$ のみに結合能を有し、ラットやカンクイザル等の一般的に動物実験に使用される動物種の $\text{TNF}\alpha$ と結合しない。このため、がん原性試験は実施されていない。
- 4) 海外で行われた関節リウマチ患者を対象とした市販後臨床試験において、初回から 10mg/kg を投与された患者では、3mg/kg を投与された患者よりも重篤な感染症の発現頻度が有意に高かったとの報告がある¹⁾。

【薬物動態】

1. 臨床試験成績

1) クローン病（日本人における成績）

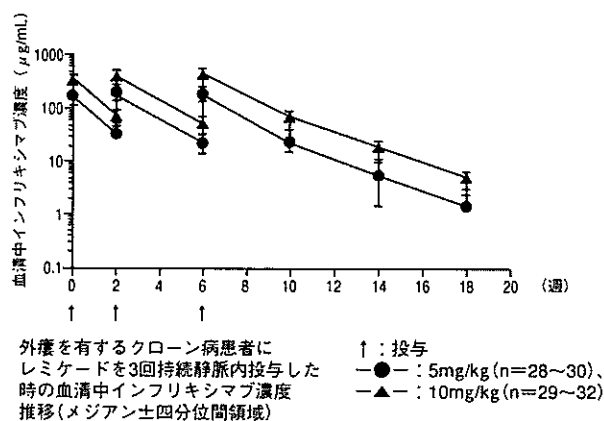
国内クローン病患者にレミケードを 5 mg/kg の用量で 3 回（0、2、6 週）持続静脈内投与後、10 週評価時に効果が認められた患者を対象に 14 週以降 8 週間隔で投与し、効果が消失した場合は 4 週間隔で投与した時の薬物動態を検討した。8 週間隔投与例の投与前の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は維持された。4 週間隔投与例の移行前のトラフ値は低値を示したが、移行すると高濃度を維持した。



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

2) クローン病（外国人における成績）

5 mg/kg の単回投与では最高血中濃度 ($C_{\max}$) の中央値は $118 \mu\text{g/mL}$ 、分布容積 (V_d 値) の中央値は 3.0L、消失半減期は 9.5 日であった。臨床試験において、患者の性、年齢、体重、肝及び腎機能等の背景別の薬物動態的な差は認められなかった。副腎皮質ホルモン剤を使用した患者では、使用しない患者に対して V_d 値の有意な増加 (17%) が認められたが、副腎皮質ホルモン剤が電解質バランスに影響するために、体液貯留へ作用した結果と考えられた。5 mg/kg の単回投与を受けた 20 例では 2 例に本剤に対する抗体が検出された。瘻孔を形成している疾患の患者に本剤 5 mg/kg を初回、2 週後、6 週後に反復投与した後の蓄積性はなかった。本剤のクリアランスは、患者のクレアチニン値あるいは AST (GOT)、ALT (GPT) と相関は認められず、腎機能・肝機能障害者における動態の差は認められなかった。5 mg/kg の反復投与を受けた 31 例では 1 例に本剤に対する抗体が検出された。

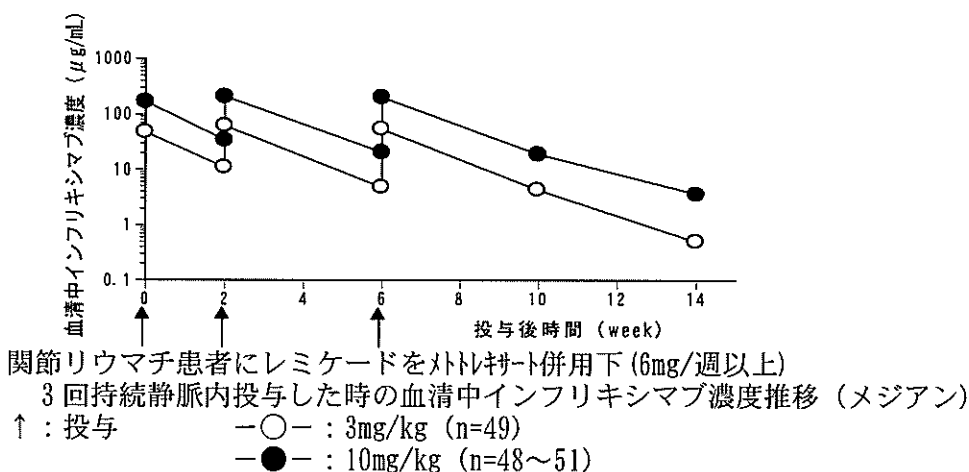


薬物動態パラメータ			0 週 C _{1H}	2 週 C _{pre}	6 週 C _{pre}	14 週
投 与 量	5mg/kg (n=28~30)	メジアン	168	33.7	21.8	5.4
		四分位間領域	113-206	26.7-46.4	13.8-33.3	1.4-10.6
	10mg/kg (n=29~32)	メジアン	359.5	75.1	50.6	17.6
		四分位間領域	274-419	54.1-93.7	31.7-69.1	9.3-23.6

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

3) 関節リウマチ(日本人における成績)

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



薬物動態パラメータ			0 週 C _{1H}	2 週 C _{pre}	6 週 C _{pre}	14 週
投 与 量	3mg/kg (n=49)	平均値±標準偏差	47.9±11.3	11.5±4.1	5.6±4.1	0.8±1.1
		メジアン	47.5	10.8	4.8	0.5
	10mg/kg (n=48~51)	平均値±標準偏差	168.4±48.6	35.6±15.2	22.3±13.7	5.4±5.8
		メジアン	168.3	33.7	20.6	3.6

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

メトトレキサート併用下(6 mg/週以上)で、本剤 3 mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 3 mg/kg、6 mg/kg あるいは 10mg/kg を 8 週間隔で反復投与したときの血清中濃度は用量にほぼ比例して増加した(増量試験)。3 mg/kg 投与を受けた 99 例では 27 例、6 mg/kg 投与を受けた 104 例では 24 例、10mg/kg 投与を受けた 104 例では 13 例に、本剤に対する抗体が検出された。

薬物動態パラメータ			0 週 C _{1H}	14 週 C _{1H}	22 週 C _{pre}	54 週
投与量	3mg/kg (n=86~99)	平均値±標準偏差	57.77±14.23	60.82±13.60	0.85±0.98	0.90±1.13
		メジアン	58.14	60.35	0.50	0.44
	6mg/kg (n=91~104)	平均値±標準偏差	58.86±11.74	110.94±23.83	2.18±2.30	2.88±2.80
		メジアン	58.52	113.41	1.81	2.28
	10mg/kg (n=95~104)	平均値±標準偏差	58.23±11.34	188.70±39.61	4.73±4.78	6.50±6.26
		メジアン	57.16	186.12	3.13	5.47

C_{1H}: 投与終了 1 時間後値, C_{pre}: 投与前値

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

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

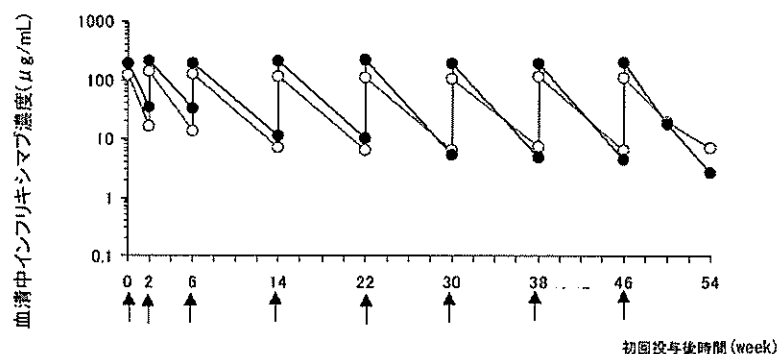
注) 増量試験の患者（327 例、5104 点）を対象とした母集団薬物動態解析（NONMEM version VI）に基づく薬物動態パラメータを用いたシミュレーション結果

4) 関節リウマチ (外国人における成績)

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

5) ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 (日本人における成績)

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



ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者にレミケードを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン)

↑: 投与、○: 5mg/kg(n=3~4)、●: 10mg/kg(n=3~4)

薬物動態パラメータ			0 週 C _{1H}	2 週 C _{pre}	6 週 C _{pre}	30 週 C _{pre}	54 週
投与量	5mg/kg (n=3~4)	平均値±標準偏差	114.9±20.3	15.9±9.9	14.3±7.7	6.7±4.5	6.8±4.7
		メジアン	119.0	15.7	13.3	6.3	7.0
	10mg/kg (n=3~4)	平均値±標準偏差	193.1±17.2	32.5±22.7	26.0±17.6	5.9±6.3	4.8±6.1
		メジアン	185.9	32.9	32.1	5.2	2.6

C_{1H}: 投与終了 1 時間後値, C_{pre}: 投与前値

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

2. 代謝・排泄 (参考: マウス)

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

【臨床成績】

1. クロウン病

1) 国内で実施された臨床試験

単回投与²⁾

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

維持投与

本剤 5 mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し 10 週までに改善（CDAI 値が 25% 以上かつ 70 ポイント以上の減少）を認めた中等から重度のクローン病患者 57 例に 6 週以降は 8 週間隔で 46 週まで投与し、効果が消失した場合はそれ以降 4 週間隔で 50 週まで投与した。54 週後の改善率は 82.5%（47/57 例）、緩解率（CDAI 値が 150 未満）は 61.4%であった（国内未承認用量の 4 週間隔投与を行った症例も含む）。なお、投与間隔短縮による有効性及び安全性は確立していない。

2) 海外で実施された臨床試験

〈中等度から重度の活動期にある患者〉

単回投与³⁾

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

維持投与⁴⁾

本剤 5 mg/kg を単回投与し、2 週に改善（CDAI 値が 25% 以上かつ 70 ポイント以上減少）が認められた活動期クローン病患者に、その後 2、6 週、以降は 8 週間隔で 46 週までプラセボまたは実薬 5 mg/kg 又は 10mg/kg（国内未承認用量）を投与した。その結果、初回投与後に認められた効果が消失するまでの期間は実薬維持群で有意に長く（ $p=0.002$ ）、その期間はプラセボ維持群 19 週に対して、5 mg/kg、10mg/kg 維持群ではそれぞれ 38 週（ $p=0.002$ ）、54 週以上（ $p<0.001$ ）であった。なお、本邦における 10mg/kg への増量の有効性及び安全性は確立していない。

〈外瘻を有する患者〉

3 回投与⁵⁾

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

維持投与⁶⁾

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

2. 関節リウマチ

1) 国内で実施された臨床試験

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

メトトレキサート併用下（6mg/週以上）で本剤 3mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 3 mg/kg、6 mg/kg あるいは 10mg/kg を 8 週間隔で反復投与した（増量試験）。成績は以下のとおりであった。

①増量による効果：54 週後の ACR-N 改善（平均値±SD）は 3mg/kg 群（99 例） 51.3 ± 32.1 、6mg/kg 群（104 例） 53.8 ± 34.4 、10mg/kg 群（104 例） 58.3 ± 31.3 であり、10mg/kg 群では 3mg/kg 群に対して有意差が認められた（ $p=0.024$ ）。10 週後に ACR 基準 20% 以

上改善を満たさなかった患者の54週後のACR基準20%以上改善率は3mg/kg投与37.5% (9/24例)、6mg/kg投与61.5% (16/26例)、10mg/kg投与61.5% (16/26例)であった。

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

2) 海外で実施された臨床試験 <欧米第三相試験 (ATTRACT 試験) ²¹⁾>

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

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

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

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

3. ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎

1) 国内で実施された臨床試験

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者を対象とし、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に反復投与した。その結果、14週間あたりの眼発作回数(平均値±SD)は、投与前 10.17 ± 10.60 回から投与後 0.66 ± 0.98 回となり、有意に減少した($p<0.001$)。また、14週間あたりの眼発作回数は、投与前後において12例中11例で減少し、そのうち7例で消失した。

4. 海外臨床試験後の悪性腫瘍発現頻度

本剤の臨床試験及び臨床試験終了後3年間の追跡調査において、悪性リンパ腫、乳癌、黒色腫、扁平上皮癌、直腸腺癌、基底細胞癌及び皮膚癌等が34件(33例)報告されている。本剤投与と悪性腫瘍発現の関連性を検討するため、実際に悪性腫瘍が認められた例数並びに大規模なデータベースから抽出した同一背景を有する一般集団からの予測例数を表1～3に示した。この予測例数は、症例毎の性、年齢、追跡期間等よりNIH SEER データベース(National Institute of Health (NIH) Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database)から推定した値を用いた。表1のクローン病患者での比較では、本剤投与群における悪性腫瘍の予測例数4.88例に対し観察例数は10例であった。一方、プラセボ群においては予測例数0.19例に対し観察例数は2例であった。

表1. クローン病全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

クローン病全試験 ^{a)}	プラセボ投与例			レミケード投与例		
	全例追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍 観察例数	悪性腫瘍 予測例数	全例追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍 観察例数	悪性腫瘍 予測例数
a. 悪性リンパ腫	94.8	0	0.01	1646.2	2	0.21
b. 非黒色腫性 皮膚癌	94.8	0	NA	1646.2	3	NA
c. 上記以外の 悪性腫瘍	94.8	2	0.18	1646.2	8	4.66
悪性腫瘍計 (a+c) ^{b)}	94.8	2	0.19	1646.2	10	4.88

^{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13.3例に対し観察例数は15例、プラセボ群では、予測例数2.06例に対し観察例数は2例であった。

表2. 関節リウマチ全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

関節リウマチ 全試験 ^a	プラセボ投与例			レミケード投与例		
	全例追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍 観察例数	悪性腫瘍 予測例数	全例追跡期 間(人・年)	悪性腫瘍 観察例数	悪性腫瘍 予測例数
a.悪性リンパ腫	309.9	0	0.07	1755.8	4	0.42
b.非黒色腫性 皮膚癌	309.9	1	NA	1755.8	6	NA
c.上記以外の 悪性腫瘍	309.9	2	1.99	1755.8	11	12.87
悪性腫瘍計 (a+c) ^b	309.9	2	2.06	1755.8	15	13.3

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

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

また、全臨床試験における悪性腫瘍の観察例数及び予測例数を表3に示した。本剤投与群の予測例数 18.27 例に対し観察例数は 25 例、プラセボ群では予測例数 2.27 例に対して観察例数が 4 例であった。

表3. 全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

全試験 ^a	プラセボ投与例			レミケード投与例		
	全例追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍 観察例数	悪性腫瘍 予測例数	全例追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍 観察例数	悪性腫瘍 予測例数
a.悪性リンパ腫	411.7	0	0.08	3445.2	6	0.64
b.非黒色腫性 皮膚癌	411.7	1	NA	3445.2	9	NA
c.上記以外の 悪性腫瘍	411.7	4	2.20	3445.2	19	17.63
悪性腫瘍計 (a+c) ^b	411.7	4	2.27	3445.2	25	18.27

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

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

【薬効薬理】

1. 本剤は *in vitro* 試験において、可溶型及び膜結合型 TNF α に対して選択的に結合し、以下の作用を示す。
 - ①可溶型 TNF α への結合定数は $1.04 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$ であった⁸⁾。
 - ②TNF α 刺激による線維芽細胞からの IL-6 産生を抑制した⁹⁾。
 - ③ヒト IgG1 の Fc 領域を有することから、補体依存性細胞傷害 (CDC) 及び抗体依存性細胞媒介型細胞傷害 (ADCC) により膜結合型 TNF α を発現する TNF α 産生細胞を傷害した⁸⁾。
 - ④TNF 受容体に結合した TNF α とも結合し、TNF α を受容体から解離させ、接着分子 (ICAM-1、VCAM-1) の発現を抑制した。
2. ヒト TNF α トランスジェニックマウスの死亡率軽減作用が認められた⁹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：インフリキシマブ（遺伝子組換え）

[infliximab (genetical recombination)]

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

分子量：約 149,000

【承認条件】

<関節リウマチ>

大規模な市販後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、結核をはじめとする感染症等の発現については、より重点的に検討すること。

<ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関

するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

レミケード点滴静注用 100 : 100mg×1バイアル

【主要文献】

- 1) Westhovens R et al : *Arthritis Rheum* 54 1075 (2006)
- 2) Asakura H et al : *J Gastroenterol Hepatol* 16 763 (2001)
- 3) Targan SR et al : *N Engl J Med* 337 1029 (1997)
- 4) Hanauer SB et al : *Lancet* 359 1541 (2002)
- 5) Present DH et al : *N Engl J Med* 340 1398 (1999)
- 6) Sands BE et al : *N Engl J Med* 350 876 (2004)
- 7) Lipsky P et al : *N Engl J Med* 343 1594 (2000)
- 8) Scallon BJ et al : *Cytokine* 7 251 (1995)
- 9) Siegel SA et al : *Cytokine* 7 15 (1995)

【文献請求先】

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3丁目2番10号
お問い合わせ先 0120-753-280

製造販売業者等の氏名又は名称及び住所

製造元

Centocor

ペンシルバニア州（アメリカ）

製造販売元

田辺三菱製薬株式会社

大阪市中央区道修町3丁目2番10号

1.8.1 用法・用量及びその設定根拠

1.8.1.1 用法・用量

＜関節リウマチ＞
通常、体重 1kg 当たり 3mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1 回の体重 1 kg 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。

〔網がけ部分を追加〕

1.8.1.2 設定根拠

本申請は関節リウマチの用法・用量に「増量」や「投与間隔の短縮」を追加するものである。欧米では既にこれらの用法・用量が海外試験の成績に基づき評価され、承認されている（[表 1.8.1.2-1]）。ここでは先ず、米国で承認された際に重要な根拠データとなった ATTRACT 試験（試験番号：C0168T22）、及び欧州で承認された際に重要な根拠データとなった START 試験（試験番号：C0168T41）について記載した。次に、国内の関節リウマチ初回申請で中心的に評価された第 II/III 相試験（試験番号：TA-650-P3-01）について記載した。

表 1.8.1.2-1 関節リウマチの用法・用量（米国，欧州，国内）

米国	The recommended dose of REMICADE is 3 mg/kg given as an intravenous infusion followed with additional similar doses at 2 and 6 weeks after the first infusion then every 8 weeks thereafter. REMICADE should be given in combination with methotrexate. For patients who have an incomplete response, consideration may be given to adjusting the dose up to 10 mg/kg or treating as often as every 4 weeks bearing in mind that risk of serious infections is increased at higher doses.
欧州	Patients not previously treated with Remicade: 3 mg/kg given as an intravenous infusion over a 2-hour period followed by additional 3 mg/kg infusion doses at 2 and 6 weeks after the first infusion, then every 8 weeks thereafter. In carefully selected patients with rheumatoid arthritis who have tolerated 3 initial 2-hour infusions of Remicade, consideration may be given to administering subsequent infusions over a period of not less than 1 hour. Shortened infusions at doses > 6 mg/kg have not been studied. Remicade must be given concomitantly with methotrexate. Available data suggest that the clinical response is usually achieved within 12 weeks of treatment. If a patient has an inadequate response or loses response after this period, consideration may be given to increase the dose step-wise by approximately 1.5 mg/kg, up to a maximum of 7.5 mg/kg every 8 weeks. Alternatively, administration of 3 mg/kg as often as every 4 weeks may be considered. If adequate response is achieved, patients should be continued on the selected dose or dose frequency. Continued therapy should be carefully reconsidered in patients who show no evidence of therapeutic benefit within the first 12 weeks of treatment or after dose adjustment.
国内	通常、体重 1kg 当たり 3mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。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。

網がけ部分は増量及び投与間隔の短縮に関する記載

米国の用法・用量及び ATTRACT 試験

ATTRACT 試験ではプラセボ群, 3mg/kg 8 週群, 3mg/kg 4 週群, 10mg/kg 8 週群, 10mg/kg 4 週群における有効性及び安全性が検討された。まず, 30 週の ACR 基準 20%改善率がプラセボ群と比べて全てのレミケード群で有意に高かったことから, 3mg/kg の 8 週間隔投与が承認された。

更に実薬間において 54 週の ACR 基準 20%改善率は 3mg/kg 8 週群と比べて 3mg/kg 4 週群, 10mg/kg 8 週群及び 10mg/kg 4 週群で高かった。より高い症状軽減効果を示す ACR 基準 50%改善率や ACR 基準 70%改善率においても同様であった（[表 1.8.1.2-2]）。

表 1.8.1.2-2 54 週の ACR 基準 20%, 50%, 70%の各改善率（ATTRACT 試験）

	プラセボ群	レミケード群			
		3mg/kg 8 週群	3mg/kg 4 週群	10mg/kg 8 週群	10mg/kg 4 週群
割付例数	88	86	86	87	81
評価例数*	81	84	85	85	80
ACR20%改善率	18.5%(15/81)	42.9%(36/84)	48.2%(41/85)	60.0%(51/85)	60.0%(48/80)
ACR50%改善率	8.6%(7/81)	21.4%(18/84)	34.1%(29/85)	40.0%(34/85)	37.5%(30/80)
ACR70%改善率	2.5%(2/81)	10.7%(9/84)	17.6%(15/85)	25.9%(22/85)	18.8%(15/80)

* 効果不十分のため有効性評価を中止した症例は非改善例とした。有害事象や同意撤回等のため中止し、有効性評価のない症例、及び 54 週のデータが不完全な症例は集計から除外した。

症状軽減効果と各投与 8 週後の血清中インフリキシマブ濃度（トラフの血清中濃度）の関係において、効果はトラフの血清中濃度依存的に高い傾向であり、血清中濃度が低く効果不十分や効果減弱となる場合、増量や投与間隔の短縮により高い血清中濃度を維持させることが重要であることが示唆された。安全性については、全てのレミケード群で忍容性に問題は認められなかった。

以上の結果、米国においては、3mg/kg の 8 週間隔投与を通常の用法・用量とし、効果不十分な場合に 10mg/kg までの増量や、4 週間隔までの短縮を行う意義があると判断され、これらの用法・用量が承認された。

欧州の用法・用量及び START 試験

欧州でも ATTRACT 試験の成績に基づき用法・用量が検討されたが、効果不十分例に対する増量効果を直接検討したデザインでないことを理由に 3mg/kg の 8 週間隔投与のみ承認された。

その後に実施された START 試験ではプラセボ, 3mg/kg, 10mg/kg を 0, 2, 6, 14 週に投与し, 3mg/kg 投与例について、効果不十分（22 週における疼痛及び腫脹関節数の総和が投与前から 20%以上改善しない）や効果減弱（22 週に効果があったものの、その後に 22 週で改善した関節数の半分以上が再燃）となった症例に 1.5mg/kg ずつ増量を行った場合の有効性及び安全性が検討された。

有効性について、3mg/kg から増量された 100 例中 80 例（80.0%）が threshold of response（疼痛及び腫脹関節数の総和が投与前から 20%以上改善）を満たした。安全性については、22 週

までの重篤な感染症発現率は 3mg/kg（1.7%）と比べて 10mg/kg（5.3%）で高かった。一方、3mg/kg 群と 10mg/kg 群の 22 週から 54 週までの発現率に相違はなく、22 週以降に 3mg/kg から増量した症例群の発現率についても 3mg/kg を継続投与した症例群と同程度であった。

以上の結果、欧州においても 3mg/kg の 8 週間隔投与を通常の用法・用量とし、効果不十分な場合に 1.5mg/kg ずつの増量や、4 週間隔までの短縮を行う意義があると判断され、これらの用法・用量が承認された。

国内の用法・用量及び第 II/III 相試験

国内の用法・用量は第 II/III 相試験（ブリッジング試験）と ATTRACT 試験（ブリッジング対象試験）の成績に基づき検討された。

第 II/III 相試験では 14 週の ACR 基準 20%改善率がプラセボ群と比べて 3mg/kg 群及び 10mg/kg 群で有意に高かった（[表 1.8.1.2-3]）。より高い症状軽減効果を示す ACR 基準 50%、70%の各改善率は 3mg/kg 群と比べて 10mg/kg 群で高かった。安全性については、プラセボ群と比べてレミケード群で忍容性に問題は認められなかった。

表 1.8.1.2-3 14 週の ACR 基準 20%、50%、70%の各改善率（第 II/III 相試験）

	プラセボ群	3mg/kg 群	10mg/kg 群	p 値*
ACR20%改善率	23.4%(11/47)	61.2%(30/49)	52.9%(27/51)	<0.001
ACR50%改善率	8.5%(4/47)	30.6%(15/49)	35.3%(18/51)	0.003
ACR70%改善率	0.0%(0/47)	10.2%(5/49)	15.7%(8/51)	0.001

* プラセボ群対 3mg/kg 群と 10mg/kg 群の合算

以上の結果から初回申請時のチーム審査及び専門協議において海外データの外挿は可能と判断され、国内でも米国と同様に 3mg/kg の 8 週間隔投与を通常の用法・用量とし、効果不十分な場合は 10mg/kg までの増量や、4 週間隔までの短縮を含めることが支持された [関節リウマチ審査報告書]。しかしながら、医薬品第一部会（2003 年 2 月開催）において日本人患者での増量が 10mg/kg まで必要かどうか確認されていないとの意見が出され、3mg/kg の 8 週間隔投与のみ承認された。ただし、国内で増量等を治療オプションに加える意義は認識されたため、市販後に臨床試験を行い、10mg/kg までの増量の必要性を検討するよう承認条件が付された。

今回、国内における増量等の必要性及び承認条件を考慮し、増量試験（試験番号：TA-650-13）を実施した。増量試験では 3mg/kg の継続投与に対する 10mg/kg への増量の有効性及び安全性が比較検討された。また、中間用量として 6mg/kg への増量も検討された。その結果、日本人患者における 10mg/kg までの増量の必要性が確認された。

次項では臨床試験データを提示しながら、本申請における用法・用量（案）の妥当性を考察した。

1.8.1.2.1 0, 2, 6 週の投与は 3mg/kg とすること

START 試験において、初回からの密な間隔（0, 2, 6 週）で 10mg/kg 投与することが重篤な感染症発現率を高める可能性は否定できず、8 週間隔での 10mg/kg 投与は発現率を大きく上昇させないことが示されている。以上のことから、0, 2, 6 週の投与は 3mg/kg とすることが適切と考えられる。

1.8.1.2.2 増量や投与間隔の短縮を可能とすること

効果不十分や効果減弱となる患者に増量や投与間隔の短縮を行う意義については、先述の ATTARCT 試験から示されており、更に START 試験でも確認されている。本項では主に増量試験の成績を用いて、日本人患者における 10mg/kg までの増量の必要性等を評価した。また、投与間隔の短縮について、4 週間隔投与を検討した ATTRACT 試験の成績から評価した。

増量について

(1) 有効性

1) 症状軽減効果における 3mg/kg に対する 10mg/kg の優越性及び用量依存性

増量試験における 54 週の ACR-N 改善を [表 1.8.1.2-4]、主要評価項目の主要な解析である 3mg/kg 群と 10mg/kg 群の比較を [表 1.8.1.2-5] に示した。

54 週の ACR-N 改善（平均値±SD）は 3mg/kg 群 51.3±32.1, 6mg/kg 群 53.8±34.4, 10mg/kg 群 58.3±31.3 であり、用量に応じて上昇した。

主要評価項目の主要な解析において、10mg/kg 群の ACR-N 改善は 3mg/kg 群と比べて有意に高かった（投与群を要因、10 週の ACR-N 改善を共変量とした共分散分析、 $p=0.024$ ）。なお、3mg/kg 群と 6mg/kg 群の ACR-N 改善に有意差はなかった（ $p=0.456$ ）。

表 1.8.1.2-4 54 週の ACR-N 改善（増量試験）

	3mg/kg 群	6mg/kg 群	10mg/kg 群	増量群
評価例数	99	104	104	208
平均値 ± SD	51.3±32.1	53.8±34.4	58.3±31.3	56.1±32.9
中央値	56.3	60.4	63.4	62.3
四分位範囲	(25.6, 75.0)	(23.2, 84.5)	(37.5, 85.7)	(29.0, 85.6)
範囲	(0.0, 100.0)	(0.0, 100.0)	(0.0, 100.0)	(0.0, 100.0)

表 1.8.1.2-5 54 週の ACR-N 改善における 3mg/kg 群と 10mg/kg 群の比較（増量試験）

	p 値*	LSmean に基づく差の推定		
		点推定値	SE	95%信頼区間
3mg/kg 群に対する 10mg/kg 群	0.024	8.7	3.8	1.1~16.2

*投与群を要因、10 週の ACR-N 改善を共変量とした共分散分析

54 週の DAS28 変化量（平均値±SD）は 3mg/kg 群-2.30±1.56, 6mg/kg 群-2.57±1.69, 10mg/kg 群-2.80±1.58 であり、用量に応じて高い改善を示した。DAS28 変化量は 3mg/kg 群と比べて

10mg/kg 群で有意に高かった(投与群を要因, 10 週の ACR-N 改善を共変量とした共分散分析, $p=0.007$). DAS28 の good response rate は 3mg/kg 群 37.4%, 6mg/kg 群 50.0%, 10mg/kg 群 50.0% であり, 高用量の投与により高い効果を示し, 3mg/kg 群と比べて 6mg/kg 群, 10mg/kg 群で有意に高かった(投与群を要因, 10 週の ACR-N 改善を共変量とした logistic 回帰, それぞれ $p=0.048$, $p=0.027$). good or moderate response rate は 3mg/kg 群 78.8%, 6mg/kg 群 83.7%, 10mg/kg 群 90.4% であり, 用量に応じて高い効果を示し, 3mg/kg 群と比べて 10mg/kg 群で有意に高かった ($p=0.007$).

以上, 症状軽減効果 (ACR-N 改善や DAS28) において 3mg/kg 群に対する 10mg/kg 群の優越性が示された. また, ACR-N 改善において 3mg/kg 群に対する 6mg/kg 群の有意差はなかったが, 6mg/kg 群の効果は 3mg/kg 群と 10mg/kg 群の間に位置した. これらのことから, 10mg/kg までの増量の必要性, 及び本剤効果は用量に応じて高くなる傾向が示された.

2) 効果不十分例の効果獲得, 及び効果減弱例の効果維持

増量試験における 10 週の ACR 基準 20%改善別の ACR 基準 20%改善率を [図 1.8.1.2-1] に示した. 10 週の ACR 基準 20%非改善例において, 増量後 (18 週) の ACR 基準 20%改善率は 3mg/kg 群 25.0%, 6mg/kg 群 53.8%, 10mg/kg 群 46.2% であり, 6mg/kg 群及び 10mg/kg 群で高かったことから, 増量後は速やかに効果が獲得されることが示された. その後は 30 週を除く全ての時点において 6mg/kg 群及び 10mg/kg 群の改善率が 3mg/kg 群を上回り, 54 週で 3mg/kg 群 37.5%, 6mg/kg 群 61.5%, 10mg/kg 群 61.5% であった. なお, 10 週の ACR 基準 20%改善例における ACR 基準 20%改善率はいずれの投与群も高値で推移した.

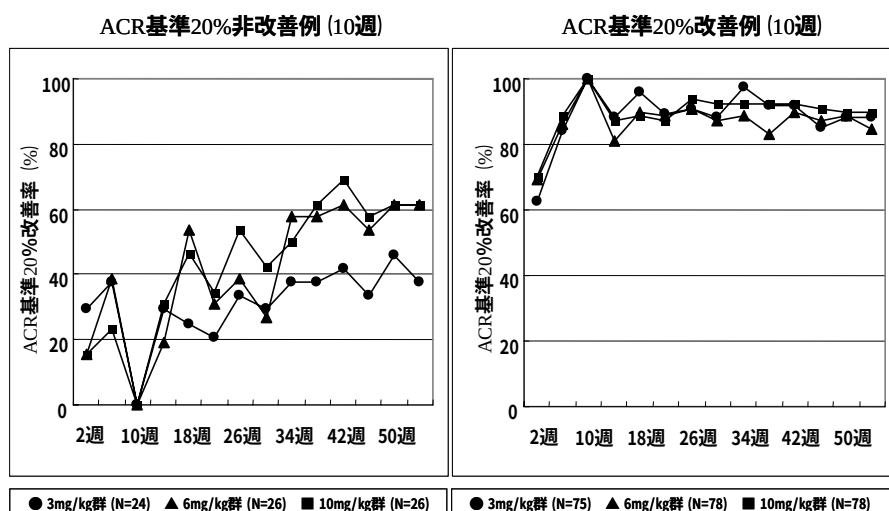


図 1.8.1.2-1 10 週の ACR 基準 20%改善別の ACR 基準 20%改善率 (増量試験)

10 週の ACR 基準 70%改善別の ACR 基準 70%改善率を [図 1.8.1.2-2] に示した. 10 週の ACR 基準 70%改善例において, 3mg/kg 群の ACR 基準 70%改善率は各投与 4 週後に上昇, 8

週後に低下を繰り返しながら全体的には徐々に低下したのに対して、6mg/kg 群及び 10mg/kg 群では改善率の増減も小さく、高い値で推移した。54 週の ACR 基準 70%改善率は 3mg/kg 群 57.9%，6mg/kg 群 81.5%，10mg/kg 群 84.2%であった。なお、10 週の ACR 基準 70%非改善例における ACR 基準 70%改善率はいずれの投与群も同様に推移した。

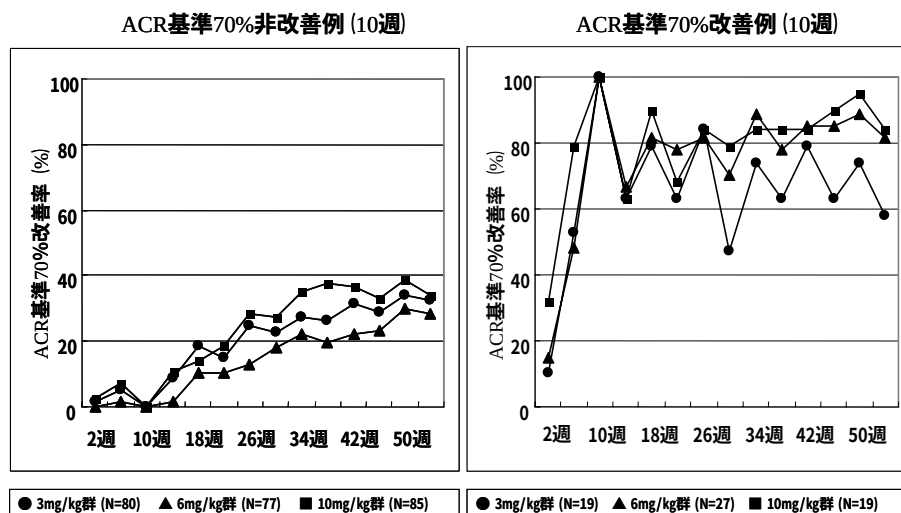


図 1.8.1.2-2 10 週の ACR 基準 70%改善別の ACR 基準 70%改善率（増量試験）

以上、10 週に ACR 基準 20%改善を満たさないような効果不十分例において、増量後は速やかに、より多くの症例で効果が獲得されることが示された。また、ACR 基準 70%改善を満たした症例でも 3mg/kg 投与では効果減弱する症例があるが、増量により高い効果が維持されることが示唆された。なお、START 試験においても、3mg/kg 投与では効果不十分や効果減弱となる症例の 8 割に増量効果が得られている。

3) 症状軽減効果とトラフの血清中濃度の関係

増量試験の 54 週におけるトラフ血清中濃度別の ACR 基準 20%，50%，70%の各改善率を〔図 1.8.1.2-3〕に示した。トラフの血清中濃度依存的に症状軽減効果が高くなる傾向であった。

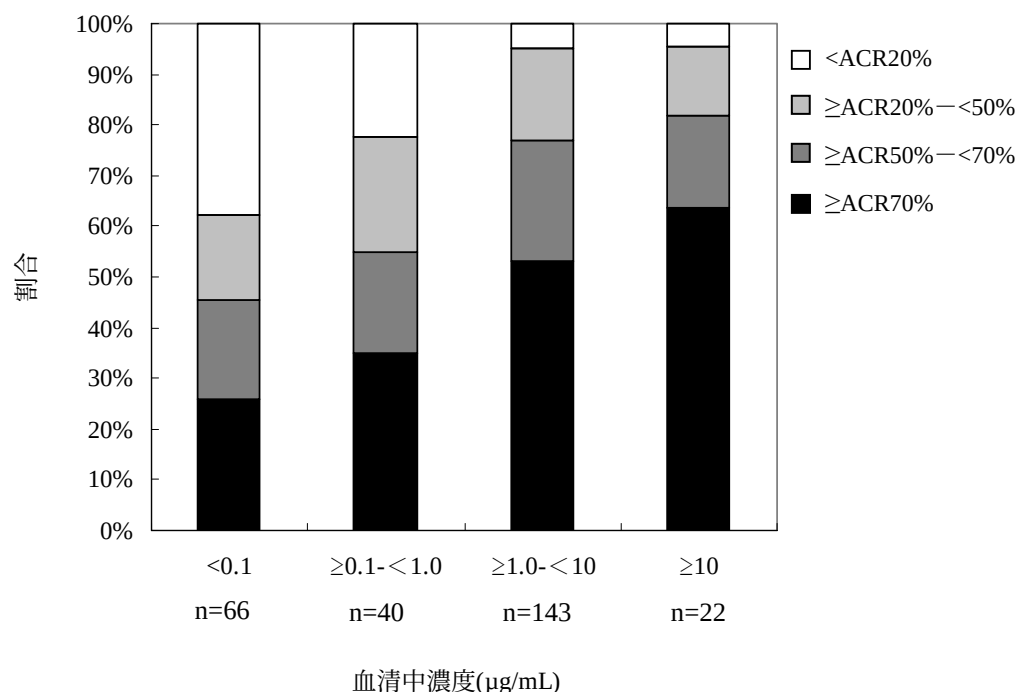


図 1.8.1.2-3 54 週におけるトラフ血清中濃度別の ACR 基準改善の分布（増量試験）

以上、本剤の症状軽減効果はトラフの血清中濃度依存的に高くなる傾向であり、このことは ATTRACT 試験においても同様であった。また、言い換えると、効果不十分や効果減弱となる症例には血清中濃度の低い症例が多く、増量により高い血清中濃度を維持させることが効果獲得又は効果維持に重要であることが示唆された。

4) 関節破壊の進展防止効果とトラフの血清中濃度の関係

増量試験の 54 週におけるトラフ血清中濃度別の modified Sharp スコア変化量の Cumulative Probability plot を [図 1.8.1.2-4] に示した。Cumulative Probability plot は全体をスコア変化量の小さい症例から順番に並べ、変化量を plot したものである [1]。なお、スコア変化量が小さい程、関節破壊の進展が抑制されたことを示す。トラフの血清中濃度依存的にスコアが悪化する症例の割合が減少し、スコア変化量も小さくなる傾向を示した。

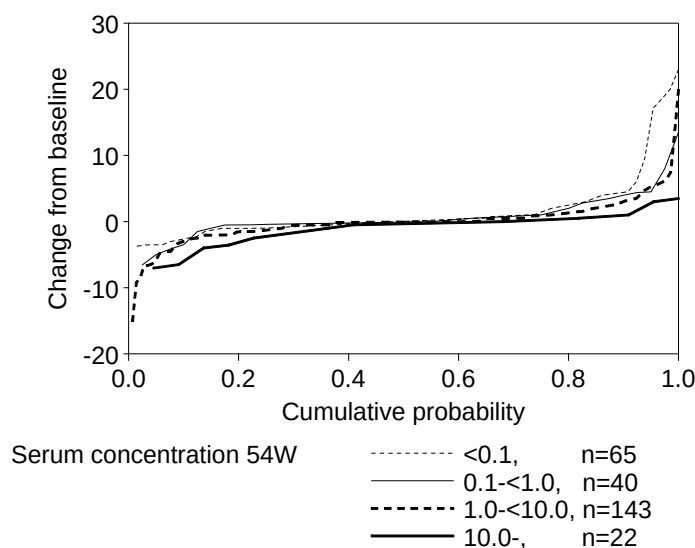


図 1.8.1.2-4 54 週におけるトラフ血清中濃度別の modified Sharp スコア変化量の Cumulative Probability plot（増量試験）

関節破壊は罹病期間の短い患者で進行が早いという報告 [2] があることから，罹病期間 3 年未満の症例の 54 週における Cumulative Probability plot を [図 1.8.1.2-5] に示した．罹病期間 3 年未満の症例では同様のことがより顕著に認められた．

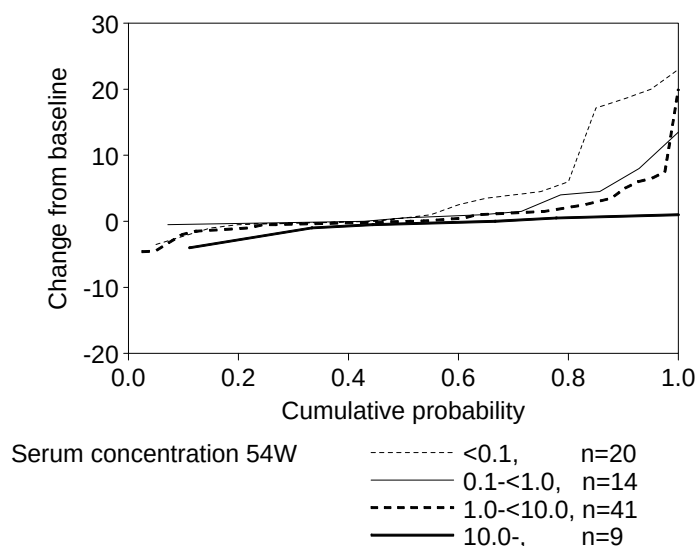


図 1.8.1.2-5 罹病期間 3 年未満の症例の 54 週におけるトラフ血清中濃度別の modified Sharp スコア変化量の Cumulative Probability plot（増量試験）

また，スコア変化量が評価者間のスコアの Smallest Detectable Difference（SDD）を超えて増加した場合を関節破壊が進行したと定義した．54 週におけるトラフ血清中濃度別の関節破壊

進行率は0.1µg/mL未満, 0.1～1µg/mL未満, 1～10µg/mL未満, 10µg/mL以上でそれぞれ13.8%, 10.0%, 7.0%, 0.0%であり, トラフの血清中濃度依存的に関節破壊進行率は減少した。

以上, 本剤による関節破壊の進展防止効果はトラフの血清中濃度依存的に高くなる傾向であり, 血清中濃度を高く維持させることは関節破壊の進展防止においても意義があると考えられた。

(2) 安全性

増量試験のブラインド期間における各有害事象発現率を〔表 1.8.1.2-6〕, 海外試験の14～54週における各有害事象発現率を〔表 1.8.1.2-7〕に示した。

表 1.8.1.2-6 ブラインド期間（14～54週）における各有害事象発現率（増量試験）

	3mg/kg 群	6mg/kg 群	10mg/kg 群	増量群
評価例数	99	104	104	208
平均観察期間（日）	265.3	265.1	271.5	268.3
有害事象	97 (98.0%)	97 (93.3%)	101 (97.1%)	198 (95.2%)
副作用	88 (88.9%)	86 (82.7%)	93 (89.4%)	179 (86.1%)
重篤な有害事象	7 (7.1%)	5 (4.8%)	9 (8.7%)	14 (6.7%)
投与中止に至った有害事象	7 (7.1%)	9 (8.7%)	5 (4.8%)	14 (6.7%)
感染症	56 (56.6%)	57 (54.8%)	67 (64.4%)	124 (59.6%)
重篤な感染症	3 (3.0%)	2 (1.9%)	5 (4.8%)	7 (3.4%)
投与中止に至った感染症	3 (3.0%)	3 (2.9%)	0 (0.0%)	3 (1.4%)
Infusion reaction	17 (17.2%)	25 (24.0%)	23 (22.1%)	48 (23.1%)
重篤な Infusion reaction	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
投与中止に至った Infusion reaction	2 (2.0%)	3 (2.9%)	3 (2.9%)	6 (2.9%)
悪性腫瘍	1 (1.0%)	1 (1.0%)	2 (1.9%)	3 (1.4%)

増量群は6mg/kg群と10mg/kg群の合算

表 1.8.1.2-7 14～54週における各有害事象発現率（海外試験）

	プラセボ群	3 mg/kg 群	増量群
評価例数	330	666	883
平均観察期間（週）	40.8	40.4	40.4
有害事象	260 (78.8%)	542 (81.4%)	715 (81.0%)
副作用	77 (23.3%)	238 (35.7%)	319 (36.1%)
投与中止に至った有害事象	7 (2.1%)	36 (5.4%)	52 (5.9%)
重篤な有害事象	40 (12.1%)	75 (11.3%)	102 (11.6%)
感染症	140 (42.4%)	290 (43.5%)	421 (47.7%)
重篤な感染症	12 (3.6%)	25 (3.8%)	36 (4.1%)
Infusion reaction	11 (3.3%)	79 (11.9%)	87 (9.9%)
重篤な Infusion reaction	0 (0.0%)	5 (0.8%)	2 (0.2%)
悪性腫瘍	2 (0.5%)	8 (1.1%)	16 (1.7%)

増量群は6mg/kg群, 10mg/kg群, 3mg/kg→4.5～9mg/kg（漸増群）の合算

3mg/kg群と比べて増量群の有害事象や重篤な有害事象等の発現率の上昇は認められなかった。また, 増量群で発現率の高かった有害事象は3mg/kg群でも同様に認められるものであり,

増量群で発現する特徴的な有害事象もなかった。

本剤投与における有害事象のうち、重篤な感染症は最も留意すべき事象の 1 つである。3mg/kg 投与に忍容性がある患者であっても増量時には引き続き十分な観察や慎重投与を行い、感染症が発症した場合にも適切な処置を早期に行うこと等が重要である。

増量による投与中止や重篤に至った Infusion reaction 発現率の上昇は認められなかった。また、ATI 陽性例では Infusion reaction 発現率の上昇が知られているが、増量により ATI 陽性率は低下した（増量試験では 3mg/kg 群 27.3%，6mg/kg 群 23.1%，10mg/kg 群 12.5%）。

悪性腫瘍について、増量試験では 3mg/kg 群 1 例（1.0%）、増量群 3 例（1.4%）、海外試験では 3mg/kg 群 8 例（1.1%）、増量群 16 例（1.7%）に認められた。海外レジストリー等の膨大なデータで検討された結果、本剤が悪性腫瘍の発症に関与するという結論は出ていない。

その他、本剤で留意すべき有害事象として知られるループス様症状、遅発性過敏症、脱髄症状、うっ血性心不全等、更に関節リウマチでは MTX 併用による間質性肺炎について、増量によるリスク上昇は認められなかった。ただし、いずれも本剤投与において留意すべき事象であり、従来通り注意喚起や情報提供を行い、適正使用の促進を継続する必要がある。

投与間隔の短縮について

(1) 有効性

ATTRACT 試験の 54 週における ACR 基準 20%，50%，70%の各改善率を [表 1.8.1.2-8] に示した。各改善率は 3mg/kg 8 週群と比べて 3mg/kg や 10mg/kg の 4 週群で高かった。これは本剤の症状軽減効果がトラフの血清中濃度依存的に高くなる傾向であり、3mg/kg 8 週群と比べて 4 週群で高い血清中濃度が維持されたことによるものと考えられる。

表 1.8.1.2-8 54 週の ACR 基準 20%，50%，70%の各改善率（ATTRACT 試験）

	プラセボ群	レミケード群			
		3mg/kg 8 週群	3mg/kg 4 週群	10mg/kg 8 週群	10mg/kg 4 週群
割付例数	88	86	86	87	81
評価例数*	81	84	85	85	80
ACR20%改善率	18.5%(15/81)	42.9%(36/84)	48.2%(41/85)	60.0%(51/85)	60.0%(48/80)
p 値（対プラセボ）†	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ACR50%改善率	8.6%(7/81)	21.4%(18/84)	34.1%(29/85)	40.0%(34/85)	37.5%(30/80)
p 値（対プラセボ）†	—	0.022	<0.001	<0.001	<0.001
ACR70%改善率	2.5%(2/81)	10.7%(9/84)	17.6%(15/85)	25.9%(22/85)	18.8%(15/80)
p 値（対プラセボ）†	—	0.034	0.001	<0.001	<0.001

* 効果不十分のため有効性評価を中止した症例は非改善例とした。有害事象や同意撤回等のため中止し、有効性評価のない症例、及び 54 週のデータが不完全な症例は集計から除外した。

† χ^2 検定

(2) 安全性

投与間隔の短縮（4 週間隔投与）における安全性は ATTRACT 試験により評価した。54 週の投与群別の有害事象発現率を [表 1.8.1.2-9] に示した。

表 1.8.1.2-9 54 週の投与群別の有害事象発現率（ATTRACT 試験）

	プラセボ群 (n=86)	3mg/kg 8 週群 (n=88)	3mg/kg 4 週群 (n=86)	10mg/kg 8 週群 (n=87)	10mg/kg 4 週群 (n=81)
平均観察期間（週）	49.9	51.6	53.7	54.1	54.0
有害事象	81 (94.2%)	81 (92.0%)	79 (91.9%)	85 (97.7%)	79 (97.5%)
副作用	38 (44.2%)	55 (62.5%)	53 (61.6%)	56 (64.4%)	55 (67.9%)
重篤な有害事象	18 (20.9%)	10 (11.4%)	14 (16.3%)	17 (19.5%)	16 (19.8%)
投与中止に至った有害事象	7 (8.1%)	5 (5.7%)	9 (10.5%)	4 (4.6%)	8 (9.9%)
感染症	52 (60.5%)	60 (68.2%)	58 (67.4%)	66 (75.9%)	64 (79.0%)
重篤な感染症	7 (8.1%)	2 (2.3%)	6 (7.0%)	7 (8.0%)	6 (7.4%)
Infusion reaction	10 (11.6%)	16 (18.2%)	22 (25.6%)	19 (21.8%)	17 (21.0%)
重篤な Infusion reaction	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
悪性腫瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	3 (3.7%)

3mg/kg 8 週群と比べて 3mg/kg 4 週群で発現率の高かった有害事象、または 10mg/kg 8 週群と比べて 10mg/kg 4 週群で発現率が高かった有害事象に着目した。

重篤な有害事象及び重篤な感染症について、3mg/kg 4 週群の発現率は 3mg/kg 8 週群よりも高かったが、プラセボ群の発現率を上回るものではなかった。10mg/kg 8 週群と 10mg/kg 4 週群の発現率は同程度であった。投与中止に至った有害事象について、3mg/kg、10mg/kg とともに 8 週群と比べて 4 週群の発現率が高かったが、4 週群の発現率はプラセボ群と同程度であった。Infusion reaction について、3mg/kg 4 週群の発現率は 3mg/kg 8 週群よりも高かったが、10mg/kg 4 週群は 3mg/kg 8 週群や 10mg/kg 8 週群の発現率とほぼ同程度であり、重篤な Infusion reaction はいずれの投与群にも発現していないことから、増量に伴う Infusion reaction に関するリスクの増加はないと考えられる。悪性腫瘍について、10mg/kg 4 週群で発現率が高かったが、海外で実施された全ての臨床試験データからは悪性腫瘍及び悪性リンパ腫の発症と本剤投与との関連性は明らかにされていない。

以上の結果、8 週群と比べて 4 週群の発現リスクが上昇する有害事象は示されておらず、3～10mg/kg の範囲で 4 週間隔まで短縮した場合に安全性上の問題となる点は認められなかった。

(3) 血清中濃度

増量試験で得られた血清中濃度データをもとに 4 週間隔投与した時の血清中濃度のシミュレーションを行った。シミュレーションは、実際に増量や投与間隔短縮が行われる効果の低い症例を対象に行った。効果の低い症例として 18 週や 22 週に ACR20%非改善の症例を選択した。

18 週時点の非改善例における 3mg/kg の 4 週間隔投与の定常状態のトラフ濃度（中央値 [最小値～最大値]、以下も同様）は 4.15µg/mL [0.83µg/mL～13.32µg/mL]、6mg/kg の 4 週間隔投与の定常状態のトラフ濃度は 5.08µg/mL [1.27µg/mL～31.26µg/mL] と推定された。22 週時点の非改善例における 3mg/kg の 4 週間隔投与の定常状態のトラフ濃度は 3.35µg/mL [0.83µg/mL～10.46µg/mL]、6mg/kg の 4 週間隔投与の定常状態のトラフ濃度は 7.19µg/mL [1.27µg/mL～

21.62 μ g/mL]と推定された。増量試験の6mg/kg群や10mg/kg群における54週の血清中濃度（中央値[最小値～最大値]、以下も同様）がそれぞれ2.28 μ g/mL [0.00 μ g/mL～12.69 μ g/mL]、5.47 μ g/mL [0.00 μ g/mL～31.79 μ g/mL]であることから、投与間隔の短縮によって増量と同様に血清中濃度が高く維持されと考えられる。

なお、18週時点や22週時点の非改善例における10mg/kgの4週間隔投与のトラフ濃度は増量試験の6mg/kg群や10mg/kg群における54週の血清中濃度を上回るものと推定された。

1.8.1.2.3 ベネフィット/リスク

国内市販後や海外レジストリー調査等から、3mg/kgの8週間隔投与で効果を示す患者は多いものの、効果不十分や効果減弱となる患者の存在が知られている[3][4][5]。海外ではこのような患者の多くに増量や投与間隔の短縮が行われ、効果獲得や効果維持が多数報告されている[6][7][8][9]。一方、国内の増量や投与間隔の短縮が出来ない現状では、3mg/kgの8週間隔投与で効果不十分な場合の治療オプションは限られ、症状再燃や関節破壊の進展等の病態悪化を放置せざるを得ないことによる。従って、増量や投与間隔の短縮を用法・用量に追加することが急務と考えられた。

今回、増量等の必要性及び承認条件を考慮して増量試験を実施し、日本人患者における10mg/kgまでの増量の必要性が確認された。増量効果は10週にACR基準20%改善を満たさないような効果不十分例、ACR基準70%改善を満たすが、3mg/kg投与では効果減弱する症例に寄与することが示唆された。これらの症例において増量後に速やかな効果が得られ、その後も維持された。効果不十分や効果減弱となる症例には血清中濃度の低い症例が多く、増量や投与間隔の短縮により高い血清中濃度を維持させることが効果獲得又は効果維持に重要であることが示唆された。更に、関節破壊の進展防止効果はトラフの血清中濃度依存的に高くなる傾向であり、血清中濃度を高く維持させることは関節破壊の進展防止においても意義があると考えられた。以上の通り、効果不十分や症状減弱する患者に増量や投与間隔の短縮を行うことのベネフィットは大きいと判断した。

安全性について、3mg/kg群と比べて増量群の有害事象や重篤な有害事象等の発現率の上昇は認められなかった。また、増量群で発現率の高かった有害事象は3mg/kg群でも同様に認められるものであった。国内データから増量による安全性プロファイルの特筆すべき変化は認められず、このことは、症例規模も大きく欧米で増量が承認された根拠となった海外データから導き出される結果と同様であった。

これらのことから、増量や投与間隔の短縮を行う際に、重篤な感染症、Infusion reaction、悪性腫瘍、その他の本剤投与で留意すべき事象については従来通り注意喚起や情報提供を行い、適正使用の促進を継続することで、リスクをコントロールしながら、本剤の有する最大限のベネフィットを提供することが可能と考えられた。

1.8.1.2.4 用法・用量の設定

ATTRACT 試験や START 試験において増量の臨床的意義が既に示されていること、国内で承認条件とされた日本人患者における 10mg/kg までの増量の必要性が増量試験から確認されたこと等を考慮し、国内においても米国と同様に 3mg/kg の 8 週間隔投与を通常の用法・用量とし、効果不十分な場合には 10mg/kg までの増量や、4 週間隔までの短縮を追加することとした。

増量開始時期について、START 試験から 0, 2, 6 週に 10mg/kg 投与することで重篤な感染症発現率を高める可能性があることから、増量等は 6 週投与後に開始することとした。

投与間隔短縮時の投与量の上限について、非改善例において 6mg/kg の 4 週間隔投与時の血清中濃度をシミュレーションした結果は増量試験で安全性が確認された 10mg/kg 群の血清中濃度と同程度であった。一方、10mg/kg の 4 週間隔投与時の血清中濃度をシミュレーションした結果は 10mg/kg 群の血清中濃度を上回ると想定された。従って、投与間隔短縮時の投与量は 6mg/kg を上限とすることが適切と考えた。

なお、3mg/kg 投与で効果不十分や効果減弱となった場合に 10mg/kg まで一気に増量するのではなく、症状を観察しながら段階的に増量等を行うこととした。

以上のことから、申請する用法・用量を「通常、体重 1kg 当たり 3mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1 回の体重 1 kg 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。」と設定した。

1.8.2 効能・効果及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

〔網がけ部分を追加〕

1.8.2.2 設定根拠

本申請では、日本人患者において「関節破壊の進展防止」の効果が示されたことから、現在の「関節リウマチ」から、この効果を明確に示すよう変更したいと考えている。

なお、関節リウマチ初回申請において、国内第 II/III 相試験（ブリッジング試験）と海外 ATTRACT 試験（ブリッジング対象試験）の成績に基づき、海外データの外挿は可能であると判断し、申請時の効能・効果（案）は海外と同様に関節破壊の進展防止を含む記載であった。チーム審査及び専門協議にて検討された結果、申請通り海外データの外挿は可能と判断されている。

しかしながら、専門協議において、関節破壊の進展防止は日本人患者で評価されておらず、効能・効果に含めるべきではないとの意見も出され、関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限り）として承認された。ただし、国内においてこのような劇的な効果をもたらす治療薬はなく、日本人患者での効果の確認が望まれ、関節破壊の進展防止に関する評価は承認条件にも含められた。

関節破壊の進展防止について、海外の承認根拠データであり、プラセボ群を対照に比較検討が行われた ATTRACT 試験の成績により評価した。また、日本人患者での効果の確認を行った増量試験の成績も用いて評価した。

1.8.2.3 関節破壊の進展防止

1.8.2.3.1 ATTRACT 試験

54 週の vdH modified Sharp スコア変化量を〔表 1.8.2.3-1〕に示した。スコア変化量が小さい程、関節破壊の進展が抑制されたことを示す。スコア変化量（中央値）はプラセボ群 4.00, 3mg/kg 8 週群 0.50, 3mg/kg 4 週群 0.09, 10mg/kg 8 週群 0.50, 10mg/kg 4 週群-0.50 であり、プラセボ群と比べて全てのレミケード群で有意に小さかった（van der Waerden normal score による ANOVA, いずれも $p < 0.001$ ）。レミケード群全体のスコア変化量（中央値）は 0.00 であった。

表 1.8.2.3-1 54 週の vdH modified Sharp スコア変化量（ATTRACT 試験）

投与群	プラセボ群	レミケード群				計
		3mg/kg 8 週群	3mg/kg 4 週群	10mg/kg 8 週群	10mg/kg 4 週群	
症例数	88	86	86	87	81	340
評価例数	64	71	71	77	66	285
平均±SD	6.95±10.30	1.29±6.02	1.63±8.48	0.16±3.16	-0.71±3.83	0.61±5.86
中央値	4.00	0.50	0.09	0.50	-0.50	0.00
四分位範囲	(0.50, 9.68)	(-1.50, 2.97)	(-2.50, 3.00)	(-1.50, 2.00)	(-3.00, 1.52)	(-1.82, 2.04)
範囲	(-4.50, 61.03)	(-9.78, 37.00)	(-23.50, 32.42)	(-11.50, 12.00)	(-13.43, 8.49)	(-23.50, 37.00)
p 値* (対プラセボ)		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

* van der Waerden normal score による ANOVA

スコア変化量が評価者間のスコアの Smallest Detectable Difference (SDD) を超えて増加した場合を関節破壊が進行したと定義した。SDD は約 8.6 であった。54 週に関節破壊が進行した症例はプラセボ群 31.3%, 3mg/kg 8 週群 8.5%, 3mg/kg 4 週群 12.7%, 10mg/kg 8 週群 1.3%, 10mg/kg 4 週群 0.0%であり、プラセボ群と比べて全てのレミケード群で有意に低かった (χ^2 検定, それぞれ $p<0.001$, $p=0.009$, $p<0.001$, $p<0.001$)。

54 週に新たな骨びらんが形成された関節数（平均値±SD）はプラセボ群 2.0±2.1, 3mg/kg 8 週群 1.0±1.0, 3mg/kg 4 週群 1.2±1.3, 10mg/kg 8 週群 0.9±1.0, 10mg/kg 4 週群 0.9±0.9 であり、プラセボ群と比べて全てのレミケード群で有意に少なかった (Cochran-Mantel-Haenszel 検定, それぞれ $p<0.001$, $p=0.007$, $p<0.001$, $p<0.001$)。

54 週のスコア変化量を症状軽減効果 (ACR 基準 20%改善) の有無別に評価した。ACR 基準 20%非改善例におけるスコア変化量（中央値）はプラセボ群 4.02, 3mg/kg 8 週群 0.54, 3mg/kg 4 週群 0.50, 10mg/kg 8 週群 0.00, 10mg/kg 4 週群 0.31 であり、プラセボ群と比べて全てのレミケード群で有意に小さかった (van der Waerden normal score による ANOVA, それぞれ $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.002$)。ACR 基準 20%改善例におけるスコア変化量（中央値）はプラセボ群 1.96, 3mg/kg 8 週群 -0.50, 3mg/kg 4 週群 -0.05, 10mg/kg 8 週群 0.65, 10mg/kg 4 週群 -0.96 であり、プラセボ群と比べて全てのレミケード群で有意に小さかった (それぞれ $p=0.017$, $p=0.009$, $p=0.006$, $p<0.001$)。レミケード群全体のスコア変化量（中央値）は ACR 基準 20%非改善例 0.50, ACR 基準 20%改善例 0.00 であり、いずれの集団においても本剤投与後の変化量は小さかった。

1.8.2.3.2 増量試験

54 週の modified Sharp スコア変化量を [表 1.8.2.3-2] に示した。スコア変化量が小さい程、関節破壊の進展が抑制されたことを意味する。スコア変化量（中央値）は 3mg/kg 群 0.00, 6mg/kg 群 0.48, 10mg/kg 群 0.00 であった。レミケード群全体のスコア変化量（中央値）は 0.00 であった。

表 1.8.2.3-2 54 週の modified Sharp スコア変化量（増量試験）

	3mg/kg 群	6mg/kg 群	10mg/kg 群	増量群	全体
評価例数	86	92	95	187	273
平均±SD	0.29±4.03	1.02±4.32	0.10±3.45	0.55±3.92	0.47±3.95
中央値	0.00	0.48	0.00	0.00	0.00
四分位範囲	(-1.00, 1.00)	(-0.50, 1.64)	(-1.00, 0.81)	(-1.00, 1.25)	(-1.00, 1.00)
範囲	(-8.50, 23.00)	(-15.10, 20.00)	(-7.03, 18.50)	(-15.10, 20.00)	(-15.10, 23.00)

スコア変化量が評価者間のスコアの SDD を超えて増加した場合を関節破壊が進行したと定義した。SDD は 4.108 であった。54 週に関節破壊が進行した症例は 3mg/kg 群 7.0%, 6mg/kg 群 13.0%, 10mg/kg 群 5.3% であった。

54 週に新たな骨びらんが形成された関節数（平均値±SD）は 3mg/kg 群 0.36±0.83, 6mg/kg 群 0.44±0.90, 10mg/kg 群 0.31±0.66 であった。

54 週のスコア変化量を症状軽減（ACR 基準 20%改善）の有無別に評価した。ACR 基準 20%非改善例におけるスコア変化量（中央値）は 3mg/kg 群 0.00, 6mg/kg 群 1.00, 10mg/kg 群 -0.50 であった。ACR 基準 20%改善例におけるスコア変化量（中央値）は 3mg/kg 群 0.00, 6mg/kg 群 0.02, 10mg/kg 群 0.00 であった。レミケード群全体のスコア変化量（中央値）は ACR 基準 20%非改善例 0.25, ACR 基準 20%改善例 0.00 であり、いずれの集団においても本剤投与後の変化量は小さかった。

ATTRACT 試験において本剤による関節破壊の進展防止効果が示された。また、増量試験においてもレミケード投与 54 週後のスコア変化量（中央値）は 0.00 であり、日本人患者に対する関節破壊の進展防止効果を示唆する結果であった。関節破壊が進行した症例の割合、新たな骨びらんが形成された関節数も ATTRACT 試験のレミケード群とほぼ同様であった。

増量試験では患者への倫理的な配慮によりプラセボ群を設定していないため、本剤投与を受けなかった場合に関節破壊が進行する患者集団であることが重要となる。MTX を中心とした DMARDs 治療は限定的に関節破壊を抑えるという報告はあるものの、一般的には DMARDs 治療を行っても関節破壊は継続的に進行するとされている [10] [11]。また、Strand らは生物学的製剤使用前の関節 X 線スコアを罹病期間で割ることで年間推定スコア変化量を算出し、関節破壊の進行を推測する手法を報告している [12]。本文献では、関節リウマチ試験のプラセボ群における年間推定スコア変化量が年間実測スコア変化量と大きくかけ離れておらず、統計的な評価には使用すべきではないが、試験間や治療群間を比較する基準（benchmark）として有用であると報告している。増量試験に参加した症例のレミケード投与前の年間推定 modified Sharp スコア変化量から（中央値 6.15, 平均値 8.75）、関節破壊が進行する患者集団であったと判断できる。このような症例に対してレミケード投与後の年間スコア変化量はほとんど変化しておらず、本剤による関節破壊の進展防止効果が示されたものと考えられる（[図 1.8.2.3-1]）。

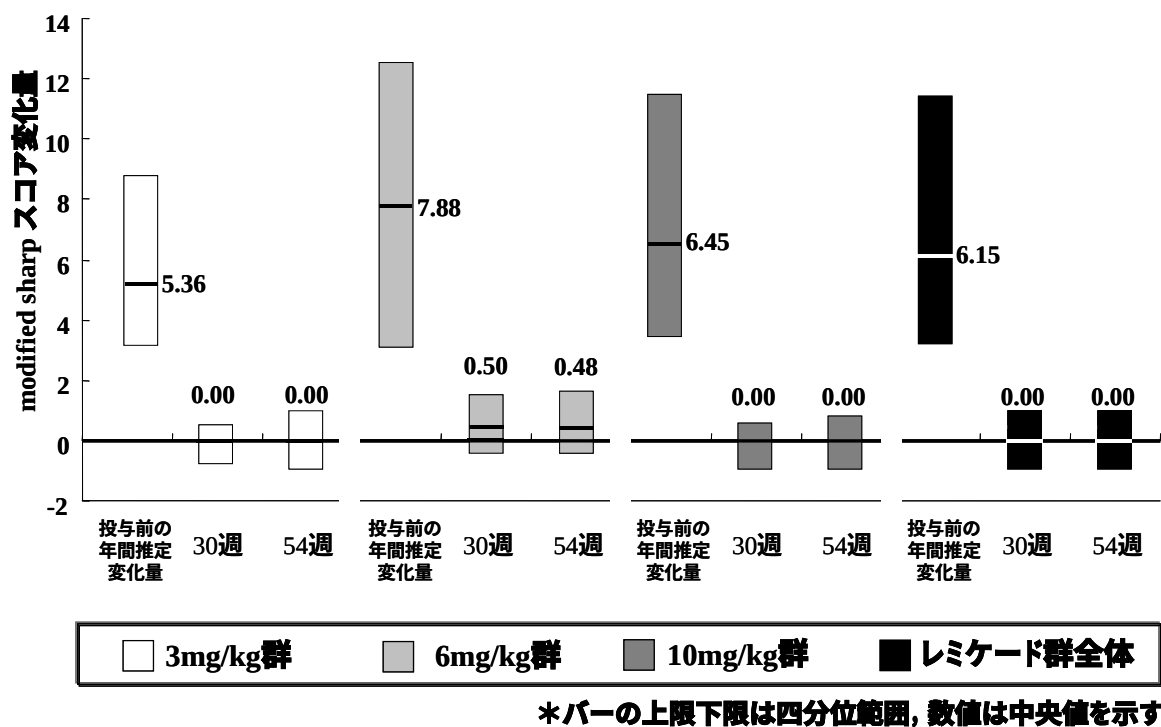


図 1.8.2.3-1 レミケード投与前の年間推定 modified Sharp スコア変化量及び投与後の modified Sharp スコア変化量（増量試験）

1.8.2.4 まとめ

ATTRACT 試験から本剤の関節破壊の進展防止の効果が確認されており、増量試験においても日本人患者でこれらの効果が示された。海外では、本剤が単に症状軽減させるだけでなく、関節破壊の進展防止効果をもたらす薬剤であることが認知され、関節リウマチ治療の標準的な薬剤として広く使用されている。国内においても海外と同様、本効果を明記することは適切であると判断した。効能・効果には類薬を参考に「関節の構造的損傷の防止を含む」を追記することとした。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定の根拠

○ 用法・用量に関連する使用上の注意

海外試験データに基づき、以下の下線部を追記した。

4) 関節リウマチにおいて、初回、2 週、6 週投与までは 10mg/kg 等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること。〔10mg/kg 等の高用量を初回投与から行うことにより、重篤な感染症の発現頻度が高まったとの報告がある「その他の注意」の項 4) 参照〕

○ 効能・効果に関連する使用上の注意

類薬を参考に、以下の下線部を追記した。

＜関節リウマチ＞

過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬（メトトレキサート製剤を含む）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与を行うこと。また、メトトレキサート製剤に本剤を上乗せすることのリスク・ベネフィットを判断した上で使用すること。本剤による効果は、通常投与開始から 14 週以内に得られることが確認されている。14 週以内に全く効果が得られない場合や、増量や投与間隔の短縮を行っても効果が得られない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

[特記事項]

本申請を行った 2007 年 9 月以降、添付文書において以下の点が改訂された。

- ・ クローン病の維持療法を効能・効果に追加（2007 年 11 月改訂）
- ・ 製造工程で使用していたウシの膵臓由来成分（インスリン）を削除（2009 年 1 月改訂）
- ・ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全部と協議の上、類薬と同様に結核に関する記載（ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において活動性結核が認められた例も報告されている）を追加（2009 年 1 月改訂）。

なお、添付文書（案）には上記内容を反映させた上で、本申請に伴う変更内容を_____で示した。

1.8.4 参考文献

- [1] Landewe R, van der Heijde D. Radiographic progression depicted by probability plots: presenting data with optimal use of individual values. *Arthritis Rheum* 2004;50(3):699-706.
- [2] Lindqvist E, Jonsson K, Saxne T, Eberhardt K. Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(7):611-6.
- [3] Stern R, Wolfe F. Infliximab dose and clinical status: results of 2 studies in 1642 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31(8):1538-45.
- [4] van Vollenhoven RF, Klareskog L. Dosage and frequency of infliximab in clinical practice: data from the STURE registry [abstract]. *EULAR* 2004:FR10015.
- [5] Gilbert TD, Jr., Smith D, Ollendorf DA. Patterns of use, dosing, and economic impact of biologic agent use in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord* 2004;5(1):36.
- [6] Durez P, Van den Bosch F, Corluy L, Veys EM, De Clerck L, Peretz A, et al. A dose adjustment in patients with rheumatoid arthritis not optimally responding to a standard dose of infliximab of 3 mg/kg every 8 weeks can be effective: a Belgian prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(4):465-8.
- [7] Sidiropoulos P, Bertsias G, Kritikos HD, Kouroumali H, Voudouris K, Boumpas DT. Infliximab treatment for rheumatoid arthritis, with dose titration based on the Disease Activity Score: dose adjustments are common but not always sufficient to assure sustained benefit. *Ann Rheum Dis* 2004;63(2):144-8.
- [8] Edrees AF, Misra SN, Abdou NI. Anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy in rheumatoid arthritis: correlation of TNF-alpha serum level with clinical response and benefit from changing dose or frequency of infliximab infusions. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(4):469-74.
- [9] Flendrie M, Creemers MC, van Riel PL. Titration of infliximab treatment in rheumatoid arthritis patients based on response patterns. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(1):146-9.
- [10] Wolfe F, Sharp JT. Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression. *Arthritis Rheum* 1998;41(9):1571-82.
- [11] Gordon P, West J, Jones H, Gibson T. A 10 year prospective followup of patients with rheumatoid arthritis 1986-96. *J Rheumatol* 2001;28(11):2409-15.
- [12] Strand V, Sharp JT. Radiographic data from recent randomized controlled trials in rheumatoid arthritis: what have we learned? *Arthritis Rheum* 2003;48(1):21-34.

1.9 一般的名称に係る文書

一般的名称（JAN）は平成 12 年 11 月 14 日付の医薬審第 1228 号により以下のように通知されている。また、国際一般名も（INN）以下のように決定されている（r-INN List 39, WHO Drug Information Vol.12 No.1 1998）。

(1) JAN

日本名 : インフリキシマブ（遺伝子組換え）

英名 : infliximab (genetical recombination)

(2) INN

infliximab

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

【現行】

化学名・別名	ヒト／マウス由来の抗ヒト TNF α キメラ型モノクローナル抗体に相当するゲノム DNA を導入したマウスミエローマ細胞をクローン化して樹立した細胞株から産生される 1328 個のアミノ酸残基からなる糖たん白質（分子量：約 149,000）					
構造式						
効能・効果	関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る） 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 ペーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分な場合に限る）					
用法・用量	＜関節リウマチ＞ 通常、体重 1kg 当たり 3mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。 ＜クローン病＞ 通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。 ＜ペーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎＞ 通常、体重 1kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。 なお、本剤投与時には、1.2 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。					
劇薬等の指定	処方せん医薬品、指定医薬品、生物由来製品					
市販名及び有効成分・分量	製剤：レミケード点滴静注用 100（1 バイアル中インフリキシマブ 100mg 含有）					
毒性	急性	LD50(mg/kg) ラット♂ ♀		静脈内 >90 >90		
	亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
		ラット	1 週間	静脈内	0, 30, 90	<30
		チンパンジー	3 日間 5 日間	静脈内	0, 30 0, 15	>30
副作用 (海外)	海外副作用発現率 2992／5706＝52.4% 副作用の種類 件数 頭痛 502 上気道感染 401 悪心 299 そう痒症 262 咽頭炎 212 等 国内副作用発現率 334／381＝87.7% 副作用の種類 件数 鼻咽頭炎 60 発熱 56 頭痛 34 発疹 31 咳嗽 29 等					
				臨床検査異常発現件数		
				臨床検査異常の種類	件数	
				DNA 抗体陽性	197	
				ALT(GPT)増加	66	
				LDH 増加	65	
				AST(GOT)増加	57	
				尿沈渣陽性	53 等	
会社	田辺製薬株式会社 製剤：輸入					

【追加・変更】

化学名・別名																																																											
構造式																																																											
効能・効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等度から重度の活動期にある患者 外瘻を有する患者																																																										
用法・用量	＜関節リウマチ＞ 通常、体重 1kg 当たり 3mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1 回の体重 1kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。 ＜クローン病＞ 通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。 ＜ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎＞ 通常、体重 1kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。 なお、本剤投与時には、1.2 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。																																																										
劇薬等の指定																																																											
市販名及び有効成分・分量																																																											
毒性																																																											
副作用	<table> <tr> <td>海外副作用発現率</td><td>3128／5780＝54.1％</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>副作用の種類</td><td>件数</td><td>臨床検査異常発現件数</td><td></td></tr> <tr> <td>頭痛</td><td>529</td><td>臨床検査異常の種類</td><td>件数</td></tr> <tr> <td>上気道感染</td><td>505</td><td>DNA 抗体陽性</td><td>390</td></tr> <tr> <td>悪心</td><td>321</td><td>ALT(GPT)増加</td><td>89</td></tr> <tr> <td>そう痒症</td><td>285</td><td>AST(GOT)増加</td><td>70</td></tr> <tr> <td>咽頭炎</td><td>245 等</td><td>LDH 増加</td><td>66</td></tr> <tr> <td>国内副作用発現率</td><td>629／708＝88.8％</td><td>抗核抗体陽性</td><td>59 等</td></tr> <tr> <td>副作用の種類</td><td>件数</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>鼻咽頭炎</td><td>139</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>発熱</td><td>78</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>発疹</td><td>62</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>頭痛</td><td>41</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>咳嗽</td><td>36 等</td><td></td><td></td></tr> </table>			海外副作用発現率	3128／5780＝54.1％			副作用の種類	件数	臨床検査異常発現件数		頭痛	529	臨床検査異常の種類	件数	上気道感染	505	DNA 抗体陽性	390	悪心	321	ALT(GPT)増加	89	そう痒症	285	AST(GOT)増加	70	咽頭炎	245 等	LDH 増加	66	国内副作用発現率	629／708＝88.8％	抗核抗体陽性	59 等	副作用の種類	件数			鼻咽頭炎	139			発熱	78			発疹	62			頭痛	41			咳嗽	36 等		
海外副作用発現率	3128／5780＝54.1％																																																										
副作用の種類	件数	臨床検査異常発現件数																																																									
頭痛	529	臨床検査異常の種類	件数																																																								
上気道感染	505	DNA 抗体陽性	390																																																								
悪心	321	ALT(GPT)増加	89																																																								
そう痒症	285	AST(GOT)増加	70																																																								
咽頭炎	245 等	LDH 増加	66																																																								
国内副作用発現率	629／708＝88.8％	抗核抗体陽性	59 等																																																								
副作用の種類	件数																																																										
鼻咽頭炎	139																																																										
発熱	78																																																										
発疹	62																																																										
頭痛	41																																																										
咳嗽	36 等																																																										
会社	田辺三菱製薬株式会社 製剤：輸入																																																										

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）品質に関する文書

該当資料なし

第4部（モジュール4）非臨床試験報告書

該当資料なし

第5部（モジュール5）臨床試験報告書

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

該当資料なし

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

資料番号	表題・著者・その他
5.3.3.2.1 評価資料	治験総括報告書 TA-650 の関節リウマチを対象とした増量試験（増量試験，試験番号：TA-650-13） 田辺製薬株式会社，社内資料（2005 年 9 月 15 日～2007 年 5 月 1 日）
5.3.3.2.2 評価資料	治験総括報告書 A Randomized, Double-blind, Trial of Anti-TNF α Chimeric Monoclonal Antibody (Infliximab) in Combination with Methotrexate Compared with Methotrexate Alone for the Treatment of Patients with Early Rheumatoid Arthritis （ATTRACT，試験番号：C0168T22）54 週，102 週 セントコア社，社内資料 1997 年 3 月 31 日～1999 年 2 月 11 日（54 週まで） ～2000 年 3 月 9 日（102 週まで） （関節リウマチ初回申請時に既提出）
5.3.3.2.3 評価資料	治験総括報告書 A Randomized, Double-blind Trial of the Safety of Anti-TNF α Chimeric Monoclonal Antibody (Infliximab) in Combination with Methotrexate Compared to Methotrexate Alone in Subjects with Rheumatoid Arthritis on Standard Disease-modifying Antirheumatic Drug Background Therapy（START，試験番号：C0168T41） セントコア社，社内資料 2001 年 9 月 26 日～2003 年 11 月 21 日

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

該当資料なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

資料番号	表題・著者・その他
5.3.5.1.1 評価資料 (5.3.3.2.1 と 同じ)	治験総括報告書 TA-650 の関節リウマチを対象とした増量試験（増量試験，試験番号：TA-650-13） 田辺製薬株式会社，社内資料（2005 年 9 月 15 日～2007 年 5 月 1 日）
5.3.5.1.2 評価資料 (5.3.3.2.2 と 同じ)	治験総括報告書 A Randomized, Double-blind, Trial of Anti-TNF α Chimeric Monoclonal Antibody (Infliximab) in Combination with Methotrexate Compared with Methotrexate Alone for the Treatment of Patients with Early Rheumatoid Arthritis（ATTRACT，試験番号：C0168T22）54 週，102 週 セントコア社，社内資料 1997 年 3 月 31 日～1999 年 2 月 11 日（54 週まで） ～2000 年 3 月 9 日（102 週まで） （関節リウマチ初回申請時に既提出）
5.3.5.1.3 評価資料 (5.3.3.2.3 と 同じ)	治験総括報告書 A Randomized, Double-blind Trial of the Safety of Anti-TNF α Chimeric Monoclonal Antibody (Infliximab) in Combination with Methotrexate Compared to Methotrexate Alone in Subjects with Rheumatoid Arthritis on Standard Disease-modifying Antirheumatic Drug Background Therapy（START，試験番号：C0168T41） セントコア社，社内資料 2001 年 9 月 26 日～2003 年 11 月 21 日
5.3.5.1.4 評価資料	治験総括報告書 A Randomized, Double-blind, Trial of Anti-TNF α Chimeric Monoclonal Antibody (Infliximab) in Combination with Methotrexate Compared with Methotrexate Alone for the Treatment of Patients with Early Rheumatoid Arthritis（ASPIRE，試験番号：C0168T29） セントコア社，社内資料 2000 年 7 月 10 日～2003 年 4 月 4 日
5.3.5.3.1 参考資料	TA-650 の関節リウマチを対象とした統合解析 田辺製薬株式会社，社内資料

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	表題・著者・その他
5.3.6.1 参考資料	レミケード®点滴静注用 100 第 9 回安全性定期報告書（平成 19 年 5 月 23 日） 田辺製薬株式会社，社内資料（2006 年 2 月 24 日～2007 年 2 月 23 日） レミケード®点滴静注用 100 第 10 回安全性定期報告書（平成 19 年 11 月 19 日） 田辺三菱製薬株式会社，社内資料（2007 年 2 月 24 日～2007 年 8 月 23 日） レミケード®点滴静注用 100 第 11 回安全性定期報告書（平成 20 年 5 月 21 日） 田辺三菱製薬株式会社，社内資料（2007 年 8 月 24 日～2008 年 2 月 23 日） レミケード®点滴静注用 100 第 12 回安全性定期報告書（平成 20 年 11 月 18 日） 田辺三菱製薬株式会社，社内資料（2008 年 2 月 24 日～2008 年 8 月 23 日）
5.3.6.2 参考資料	Period Safety Update Report（PSUR15） セントコア社，社内資料（2006 年 8 月 24 日～2007 年 2 月 23 日） Period Safety Update Report（PSUR16） セントコア社，社内資料（2007 年 2 月 24 日～2007 年 8 月 23 日） Period Safety Update Report（PSUR17） セントコア社，社内資料（2007 年 8 月 24 日～2008 年 2 月 23 日） Period Safety Update Report（PSUR18） セントコア社，社内資料（2008 年 2 月 24 日～2008 年 8 月 23 日）

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	表題・著者・その他
5.3.7.1 評価資料	症例一覧 TA-650 の関節リウマチを対象とした増量試験（増量試験，試験番号：TA-650-13） 田辺製薬株式会社，社内資料（2005 年 9 月 15 日～2007 年 5 月 1 日）
5.3.7.2 評価資料	有害事象症例一覧 TA-650 の関節リウマチを対象とした増量試験（増量試験，試験番号：TA-650-13） 田辺製薬株式会社，社内資料（2005 年 9 月 15 日～2007 年 5 月 1 日）

5.4 参考文献

モジュール	文献 番号	参考文献	添付 番号
1.5	[1]	Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. <i>Annu Rev Immunol</i> 1996;14:397-440.	1
	[2]	厚生労働省研究班 診断のマニュアルと EBM に基づく治療ガイドライン関節リウマチの診療マニュアル(改訂版)平成 16 年 治療ガイドライン第 1 章, 第 2 章	2
	[3]	Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. <i>Arthritis Rheum</i> 2002;46(2):328-46.	3
	[4]	Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. <i>Lancet</i> . 1999;354(9194):1932-9.	4
	[5]	Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. <i>N Engl J Med</i> . 2000;343(22):1594-602.	5
	[6]	Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. <i>Arthritis Rheum</i> . 2004;50(4):1051-65.	6
	[7]	Abe T, Takeuchi T, Miyasaka N, et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis. <i>J Rheumatol</i> . 2006 Jan;33(1):37-44.	7
	[8]	厚生労働省研究班 診断のマニュアルと EBM に基づく治療ガイドライン関節リウマチの診療マニュアル(改訂版)平成 16 年 治療ガイドライン第 6 章	8
	[9]	Stern R, Wolfe F. Infliximab dose and clinical status: results of 2 studies in 1642 patients with rheumatoid arthritis. <i>J Rheumatol</i> 2004;31(8):1538-45.	9
	[10]	van Vollenhoven RF, Klareskog L. Dosage and frequency of infliximab in clinical practice: data from the STURE registry [abstract]. <i>EULAR</i> 2004:FR10015.	10
	[11]	Gilbert TD, Jr., Smith D, Ollendorf DA. Patterns of use, dosing, and economic impact of biologic agent use in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. <i>BMC Musculoskelet Disord</i> 2004;5(1):36.	11
	[12]	Durez P, Van den Bosch F, Corluy L, Veys EM, De Clerck L, Peretz A, et al. A dose adjustment in patients with rheumatoid arthritis not optimally responding to a standard dose of infliximab of 3 mg/kg every 8 weeks can be effective: a Belgian prospective study. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 2005;44(4):465-8.	12
	[13]	Sidiropoulos P, Bertsias G, Kritikos HD, Kouroumali H, Voudouris K, Boumpas DT. Infliximab treatment for rheumatoid arthritis, with dose titration based on the Disease Activity Score: dose adjustments are common but not always sufficient to assure sustained benefit. <i>Ann Rheum Dis</i> 2004;63(2):144-8.	13

モジュール	文献 番号	参考文献	添付 番号
1.5	[14]	Edrees AF, Misra SN, Abdou NI. Anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy in rheumatoid arthritis: correlation of TNF-alpha serum level with clinical response and benefit from changing dose or frequency of infliximab infusions. Clin Exp Rheumatol 2005;23(4):469-74.	14
	[15]	Flendrie M, Creemers MC, van Riel PL. Titration of infliximab treatment in rheumatoid arthritis patients based on response patterns. Rheumatology (Oxford) 2007;46(1):146-9.	15
	[16]	関節リウマチに対する TNF 阻害療法施行ガイドライン 2006 年	16
	[17]	van der Bijl AE, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Ten Wolde S, Han KH, van Krugten MV, et al. Infliximab and methotrexate as induction therapy in patients with early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2007;56(7):2129-2134.	17
1.8	[1]	Landewe R, van der Heijde D. Radiographic progression depicted by probability plots: presenting data with optimal use of individual values. Arthritis Rheum 2004;50(3):699-706.	18
	[2]	Lindqvist E, Jonsson K, Saxne T, Eberhardt K. Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003;62(7):611-6.	19
	[3]	Stern R, Wolfe F. Infliximab dose and clinical status: results of 2 studies in 1642 patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2004;31(8):1538-45.	9
	[4]	van Vollenhoven RF, Klareskog L. Dosage and frequency of infliximab in clinical practice: data from the STURE registry [abstract]. EULAR 2004:FR10015.	10
	[5]	Gilbert TD, Jr., Smith D, Ollendorf DA. Patterns of use, dosing, and economic impact of biologic agent use in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. BMC Musculoskelet Disord 2004;5(1):36.	11
	[6]	Durez P, Van den Bosch F, Corluy L, Veys EM, De Clerck L, Peretz A, et al. A dose adjustment in patients with rheumatoid arthritis not optimally responding to a standard dose of infliximab of 3 mg/kg every 8 weeks can be effective: a Belgian prospective study. Rheumatology (Oxford) 2005;44(4):465-8.	12
	[7]	Sidiropoulos P, Bertsias G, Kritikos HD, Kouroumalis H, Voudouris K, Boumpas DT. Infliximab treatment for rheumatoid arthritis, with dose titration based on the Disease Activity Score: dose adjustments are common but not always sufficient to assure sustained benefit. Ann Rheum Dis 2004;63(2):144-8.	13
	[8]	Edrees AF, Misra SN, Abdou NI. Anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy in rheumatoid arthritis: correlation of TNF-alpha serum level with clinical response and benefit from changing dose or frequency of infliximab infusions. Clin Exp Rheumatol 2005;23(4):469-74.	14
	[9]	Flendrie M, Creemers MC, van Riel PL. Titration of infliximab treatment in rheumatoid arthritis patients based on response patterns. Rheumatology (Oxford) 2007;46(1):146-9.	15
	[10]	Wolfe F, Sharp JT. Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression. Arthritis Rheum 1998;41(9):1571-82.	20

モジュール	文献 番号	参考文献	添付 番号
1.8	[11]	Gordon P, West J, Jones H, Gibson T. A 10 year prospective followup of patients with rheumatoid arthritis 1986-96. J Rheumatol 2001;28(11):2409-15.	21
	[12]	Strand V, Sharp JT. Radiographic data from recent randomized controlled trials in rheumatoid arthritis: what have we learned? Arthritis Rheum 2003;48(1):21-34.	22
	[13]	Wells GA, Tugwell P, Kraag GR, Baker PR, Groh J, Redelmeier DA. Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective. J Rheumatol 1993;20(3):557-60.	23
	[14]	Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S, Osterhaus JT, Ware JE, Jr. Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2000;43(7):1478-87.	24
2.5	[1]	Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. Annu Rev Immunol 1996;14:397-440.	1
	[2]	厚生労働省研究班 診断のマニュアルと EBM に基づく治療ガイドライン関節リウマチの診療マニュアル(改訂版)平成 16 年 治療ガイドライン第 1 章, 第 2 章	2
	[3]	Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. Arthritis Rheum 2002;46(2):328-46.	3
	[4]	Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. Lancet. 1999;354(9194):1932-9.	4
	[5]	Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. N Engl J Med. 2000;343(22):1594-602.	5
	[6]	Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. Arthritis Rheum. 2004;50(4):1051-65.	6
	[7]	Abe T, Takeuchi T, Miyasaka N, et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2006 Jan;33(1):37-44.	7
	[8]	厚生労働省研究班 診断のマニュアルと EBM に基づく治療ガイドライン関節リウマチの診療マニュアル(改訂版)平成 16 年 治療ガイドライン第 6 章	8
	[9]	Stern R, Wolfe F. Infliximab dose and clinical status: results of 2 studies in 1642 patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2004;31(8):1538-45.	9
	[10]	van Vollenhoven RF, Klareskog L. Dosage and frequency of infliximab in clinical practice: data from the STURE registry [abstract]. EULAR 2004:FR10015.	10

モジュール	文献 番号	参考文献	添付 番号
2.5	[11]	Gilbert TD, Jr., Smith D, Ollendorf DA. Patterns of use, dosing, and economic impact of biologic agent use in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. <i>BMC Musculoskelet Disord</i> 2004;5(1):36.	11
	[12]	Durez P, Van den Bosch F, Corluy L, Veys EM, De Clerck L, Peretz A, et al. A dose adjustment in patients with rheumatoid arthritis not optimally responding to a standard dose of infliximab of 3 mg/kg every 8 weeks can be effective: a Belgian prospective study. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 2005;44(4):465-8.	12
	[13]	Sidiropoulos P, Bertsias G, Kritikos HD, Kouroumali H, Voudouris K, Boumpas DT. Infliximab treatment for rheumatoid arthritis, with dose titration based on the Disease Activity Score: dose adjustments are common but not always sufficient to assure sustained benefit. <i>Ann Rheum Dis</i> 2004;63(2):144-8.	13
	[14]	Edrees AF, Misra SN, Abdou NI. Anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy in rheumatoid arthritis: correlation of TNF-alpha serum level with clinical response and benefit from changing dose or frequency of infliximab infusions. <i>Clin Exp Rheumatol</i> 2005;23(4):469-74.	14
	[15]	Flendrie M, Creemers MC, van Riel PL. Titration of infliximab treatment in rheumatoid arthritis patients based on response patterns. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 2007;46(1):146-9.	15
	[16]	関節リウマチに対する TNF 阻害療法施行ガイドライン 2006 年	16
	[17]	van der Bijl AE, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Ten Wolde S, Han KH, van Krugten MV, et al. Infliximab and methotrexate as induction therapy in patients with early rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> 2007;56(7):2129-2134.	17
	[18]	Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> 1988;31(3):315-24.	25
	[19]	Siegel JN, Zhen BG. Use of the American College of Rheumatology N (ACR-N) index of improvement in rheumatoid arthritis: argument in favor. <i>Arthritis Rheum</i> 2005;52(6):1637-41.	26
	[20]	St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. <i>Arthritis Rheum</i> 2004;50(11):3432-43.	27
	[21]	Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2004;363(9410):675-81.	28
	[22]	Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. <i>N Engl J Med</i> 2000;343(22):1586-93.	29

モジュール	文献 番号	参考文献	添付 番号
2.5	[23]	Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. <i>Arthritis Rheum</i> 2006;54(1):26-37.	30
	[24]	van der Heijde D, Landewe R, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Settas L, Pedersen R, et al. Presentation and analysis of data on radiographic outcome in clinical trials: experience from the TEMPO study. <i>Arthritis Rheum</i> 2005;52(1):49-60.	31
	[25]	Rahman MU, Strusberg I, Geusens P, Berman A, Yocum D, Baker D, et al. Double-blinded infliximab dose escalation in patients with rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> 2007.	32
	[26]	Landewe R, van der Heijde D. Radiographic progression depicted by probability plots: presenting data with optimal use of individual values. <i>Arthritis Rheum</i> 2004;50(3):699-706.	18
	[27]	Lindqvist E, Jonsson K, Saxne T, Eberhardt K. Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> 2003;62(7):611-6.	19
	[28]	Wolfe F, Sharp JT. Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression. <i>Arthritis Rheum</i> 1998;41(9):1571-82.	20
	[29]	Gordon P, West J, Jones H, Gibson T. A 10 year prospective followup of patients with rheumatoid arthritis 1986-96. <i>J Rheumatol</i> 2001;28(11):2409-15.	21
	[30]	Strand V, Sharp JT. Radiographic data from recent randomized controlled trials in rheumatoid arthritis: what have we learned? <i>Arthritis Rheum</i> 2003;48(1):21-34.	22
	[31]	Wells GA, Tugwell P, Kraag GR, Baker PR, Groh J, Redelmeier DA. Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective. <i>J Rheumatol</i> 1993;20(3):557-60.	23
	[32]	Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S, Osterhaus JT, Ware JE, Jr. Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> 2000;43(7):1478-87.	24
	[33]	Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Incidence of lymphoma in a large primary care derived cohort of cases of inflammatory polyarthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> 2006;65(5):617-22.	33
	[34]	Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekblom A, Backlin C, Granath F, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> 2006;54(3):692-701.	34
	[35]	Taillan B, Garnier G, Castanet J, Ferrari E, Pesce A, Dujardin P. Lymphoma developing in a patient with rheumatoid arthritis taking methotrexate. <i>Clin Rheumatol</i> 1993;12(1):93-4.	35

モジュール	文献 番号	参考文献	添付 番号
2.5	[36]	Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawski J, Liote F, Balandraud N, Sibilia J. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. <i>Blood</i> 2002;99(11):3909-3915.	36
	[37]	Jones M, Symmons D, Finn J, Wolfe F. Does exposure to immunosuppressive therapy increase the 10 year malignancy and mortality risks in rheumatoid arthritis? A matched cohort study. <i>Br J Rheumatol</i> 1996;35(8):738-45.	37
	[38]	Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T, et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. <i>Ann Rheum Dis</i> 2005;64(5):699-703.	38
	[39]	Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. <i>Arthritis Rheum</i> 2007;56(5):1433-9.	39
	[40]	Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Glynn RJ, et al. Tumor necrosis factor alpha antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> 2006;54(9):2757-64.	40
	[41]	Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. <i>Jama</i> 2006;295(19):2275-85.	41
	[42]	Okada SK, Siegel JN. Risk of serious infections and malignancies with anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis. <i>Jama</i> 2006;296(18):2201-2; author reply 2203-4.	42
	[43]	Costenbader KH, Glass R, Cui J, Shadick N. Risk of serious infections and malignancies with anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis. <i>Jama</i> 2006;296(18):2201; author reply 2203-4.	43
2.7	[1]	Siegel JN, Zhen BG. Use of the American College of Rheumatology N (ACR-N) index of improvement in rheumatoid arthritis: argument in favor. <i>Arthritis Rheum</i> 2005;52(6):1637-41.	26
	[2]	St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. <i>Arthritis Rheum</i> 2004;50(11):3432-43.	27
	[3]	Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2004;363(9410):675-81.	28
	[4]	Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. <i>N Engl J Med</i> 2000;343(22):1586-93.	29

モジュール	文献 番号	参考文献	添付 番号
2.7	[5]	Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. <i>Arthritis Rheum</i> 2006;54(1):26-37.	30
	[6]	Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. <i>N Engl J Med</i> . 2000;343(22):1594-602.	5
	[7]	van der Heijde D, Landewe R, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Settas L, Pedersen R, et al. Presentation and analysis of data on radiographic outcome in clinical trials: experience from the TEMPO study. <i>Arthritis Rheum</i> 2005;52(1):49-60.	31
	[8]	Rahman MU, Strusberg I, Geusens P, Berman A, Yocum D, Baker D, et al. Double-blinded infliximab dose escalation in patients with rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> 2007.	32
	[9]	Landewe R, van der Heijde D. Radiographic progression depicted by probability plots: presenting data with optimal use of individual values. <i>Arthritis Rheum</i> 2004;50(3):699-706.	18
	[10]	Lindqvist E, Jonsson K, Saxne T, Eberhardt K. Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> 2003;62(7):611-6.	19
	[11]	Wolfe F, Sharp JT. Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression. <i>Arthritis Rheum</i> 1998;41(9):1571-82.	20
	[12]	Gordon P, West J, Jones H, Gibson T. A 10 year prospective followup of patients with rheumatoid arthritis 1986-96. <i>J Rheumatol</i> 2001;28(11):2409-15.	21
	[13]	Strand V, Sharp JT. Radiographic data from recent randomized controlled trials in rheumatoid arthritis: what have we learned? <i>Arthritis Rheum</i> 2003;48(1):21-34.	22
	[14]	Wells GA, Tugwell P, Kraag GR, Baker PR, Groh J, Redelmeier DA. Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective. <i>J Rheumatol</i> 1993;20(3):557-60.	23
	[15]	Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S, Osterhaus JT, Ware JE, Jr. Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> 2000;43(7):1478-87.	24
	[16]	日本呼吸器学会市中肺炎診療ガイドライン作成委員会. 肺炎の重症度分類と入院, 外来治療の目安. 日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人市中肺炎治療の基本的考え方. 東京: 日本呼吸器学会; 2002.p.20-1.	44