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

レミケード®点滴静注用 100
製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料
第 1 部（モジュール 1）

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 4
1.5.1　起原又は発見の経緯 4
1.5.1.1　川崎病の病態とその治療 5
1.5.1.1.1　病態 5
1.5.1.1.2　治療 6
1.5.2　開発の経緯 7
1.5.2.1　治験相談の経緯 10
1.5.2.1.1　[redacted]相談 10
1.5.2.1.2　[redacted]相談 [redacted] 11
1.5.2.2　臨床試験 11
1.5.2.2.1　TA-650 の難治性川崎病患者を対象とした臨床試験（試験番号：TA-650-22）［2.7.6.1］ 11
1.5.3　申請効能・効果及び用法・用量 13
1.5.4　参考文献 14

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ATI	Antibodies to infliximab	抗インフリキシマブ抗体
AUC	Area under the serum concentration-time curve	血清中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{0-48}	Area under the serum concentration-time curve from zero to 48 hr	時間 0 から投与開始 48 時間後までの血清中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{0-72}	Area under the serum concentration-time curve from zero to 72 hr	時間 0 から投与開始 72 時間後までの血清中薬物濃度時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the serum concentration-time curve from zero to infinity	時間 0 から無限大時間まで外挿した血清中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{ex}	Area extrapolated from last measurable time to infinity	$AUC_{0-\infty}$に対する外挿部分の比率
CL	Clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
CRP	C-Reactive Protein	C－反応性蛋白
CTD	Common Technical Document	コモンテクニカルドキュメント
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IVIG	Intravenous Immunoglobulin	静注用人免疫グロブリン
Kel	Apparent terminal elimination rate constant	末端消失相の消失速度定数
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
PSL	Prednisolone	プレドニゾロン
QOL	Quality of life	生活の質
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	末端消失相の半減期
t_{max}	Time to maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
t_{last}	The time of the last measurable plasma concentration	薬物濃度が定量可能な最終時点
TNFα	Tumor necrosis factor-alpha	腫瘍壊死因子 α
V_{ss}	Apparent distribution volume at steady state	定常状態における見かけの分布容積
Vz	Apparent distribution volume at elimination phase	末端消失相から求めた見かけの分布容積

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

インフリキシマブ（以下，本剤）は米国セントコア社（現 Janssen Biotech, Inc.）により遺伝子組換え技術を用いて創製された抗ヒト腫瘍壊死因子（以下，TNF）α モノクローナル抗体であり，ヒト TNFα 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 TNFα が関与する種々の炎症性疾患に対して，TNFα の中和及び膜結合型 TNFα 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，クローン病，関節リウマチ，強直性脊椎炎，尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症，潰瘍性大腸炎及びベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の治療薬として，2015 年 8 月時点で本邦を含め世界 106 ヶ国で承認され，約 244 万人に投与されている．国内では 2002 年 1 月にクローン病寛解導入について承認されて以降，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 月にクローン病維持療法，2009 年 7 月に関節リウマチにおける関節の構造的損傷の防止，2010 年 1 月に乾癬，2010 年 4 月に強直性脊椎炎，2010 年 6 月に潰瘍性大腸炎，2015 年 8 月に腸管型ベーチェット病，神経型ベーチェット病，血管型ベーチェット病（全病型において 10 mg/kg への増量を含む）の治療薬として承認されている．更に，関節リウマチについては 2009 年 7 月に 10 mg/kg までの増量及び 4 週間隔までの投与間隔の短縮，クローン病については 2011 年 8 月に 10 mg/kg への増量が承認されており，[redacted]

近年，欧米では既に使用が認められているが，国内では承認されていない医薬品や適応（以下「未承認薬・適応外薬」）について，いわゆるドラッグラグの解消が望まれていた．

このドラッグラグ解消の一つの施策として，これら未承認薬・適応外薬に対して要望の公募が行われ，これらの医療上の必要性を評価するとともに，企業に対して現時点でのエビデンスによる公知申請の該当性や承認申請のために追加で実施が必要な試験計画を提出させ，その妥当性を確認する「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下，検討会議）が発足し，製薬企業による未承認薬・適応外薬の開発促進が図られることになった．

川崎病の急性期の治療については，現在の標準療法である静注用人免疫グロブリン（以下，IVIG）療法の普及により，多くの患者で速やかな解熱と炎症反応の改善が得られ，冠動脈病変の合併率が低下した［1］．しかしながら，冠動脈病変の発症リスクが高い初回 IVIG 療法不応の川崎病患者に対する治療として，有効性・安全性が確立した治療法は存在しておらず，治療法の確立が急務となっている．

以上のように，初回 IVIG 療法不応の川崎病患者に対する治療環境は十分ではなく，本剤に対し日本小児リウマチ学会より「大量ガンマグロブリン治療に抵抗を示す重症川崎病」という効能で要望がなされた．

本要望に対して，「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する作業班では，対象疾病

の重篤性及び医療上の有用性についての該当性について，大量ガンマグロブリン治療に抵抗を示す重症川崎病は生命に重大な影響のある疾患（致死的な疾患）であり，既存の療法が国内にないと評価された．

この専門作業班の評価を基に，第 6 回検討会議で医療上の必要性が高いと評価され，医療現場で早期に使用することができるように開発要請（「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（平成 22 年 12 月 13 日付医政研発 1213 第 1 号，薬食審査発 1213 第 1 号））を受けたことから，初回 IVIG 療法不応の川崎病患者を対象とした臨床試験を計画した．

1.5.1.1　川崎病の病態とその治療

1.5.1.1.1　病態

1.5.1.1.1.1　概念

川崎病は，主として 4 歳以下の乳幼児に好発する原因不明の疾患である．第 22 回川崎病全国調査成績［2］で報告された 2011 年及び 2012 年の患者数はそれぞれ 12,774 人，13,917 人であった．

病態基盤は全身の血管炎であり，主に中小動脈に強い炎症を引き起こす．

合併症として，冠動脈の炎症による拡張や動脈瘤の形成などの冠動脈病変が引き起こされる．冠動脈病変を合併した場合には，生涯にわたって定期的な経過観察や検査，治療が必要となる場合がある．特に，巨大冠動脈瘤合併例においては，永続的に抗血栓療法や運動制限が必要となり，患者の QOL が著しく低下するケースもある［3］．また，破裂等により致命的な転帰に至るケースも少数ではあるが存在している［4］．

冠動脈病変は，初回 IVIG 療法で奏功せずに追加治療が必要と判断された患者（以下，初回 IVIG 療法不応例）の約 25%に合併するとの報告があり，初回 IVIG 療法不応例に多く合併すると考えられており，初回 IVIG 療法不応の川崎病の治療方法の確立が急務とされている［5］．

1.5.1.1.2　病因

非臨床試験である *Lactobacillus casei* 誘発川崎病モデルマウスを用いた検討では, TNF 受容体 I 型のノックアウトにより冠動脈の炎症が抑制されることが報告されている［6］．

また，川崎病患者の血清中 TNFα 濃度は健常人と比較して有意に高く，血清中 TNFα 濃度は冠動脈病変の合併例では，非合併例に比べて高いとの報告がある［7］［8］［9］．IVIG 治療にもかかわらず冠動脈病変が合併した患者では，非合併の患者と比較して，治療前の可溶性 TNF 受容体 I 型の血清中濃度は有意に高かったことが報告されており［10］，川崎病において TNFα の関与が示唆されている．

1.5.1.1.1.3　症状･診断

川崎病の症候は主要症状と参考条項とに分けられ，診断は，厚生労働省川崎病研究班による診断の手引きによって診断される［11］．以下に示した 6 つの主要症状のうち 5 つ以上の症状を伴うものを本症とする．ただし，6 主要症状のうち，4 つの症状しか認められなくても，経過中に断層心エコー法若しくは，心血管造影法で，冠動脈瘤（いわゆる拡大を含む）が確認され，他の疾患が除外されれば川崎病とする．

川崎病の主要症状

1. 5 日以上続く発熱（ただし，治療により 5 日未満で解熱した場合も含む）
2. 両側眼球結膜の充血
3. 口唇，口腔所見：口唇の紅潮，いちご舌，口腔咽頭粘膜のびまん性発赤
4. 不定形発疹
5. 四肢末端の変化：（急性期）手足の硬性浮腫，掌蹠ないしは指趾先端の紅斑
   （回復期）指先からの膜様落屑
6. 急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹

1.5.1.1.2　治療

川崎病の急性期の治療ゴールは「冠動脈病変の発症頻度を最小限にするために，“急性期の強い炎症反応を可能な限り早期に終息させる”こと」であり，有熱期間の短縮や炎症マーカーの早期低下が目標とされている［1］．現在，IVIG 及びステロイドが「川崎病の急性期（重症であり，冠動脈障害の発生の危険がある場合)」の適応を有しており，また，血漿交換療法については，「免疫グロブリン療法，ステロイドパルス療法又は好中球エラスターゼ阻害薬投与療法が無効な場合又は適応とならない場合に限り」，川崎病への使用が保険適応とされている．

近年，初回治療として IVIG 療法が確立され，多くの患者は初回 IVIG 療法で速やかな解熱と炎症反応の改善が得られ，冠動脈病変の発生頻度は低下した．しかしながら，第 22 回川崎病全国調査（2013 年 9 月）において，2011 年～2012 年の 2 年間で初回 IVIG 療法不応例は 17.0%（4,150/24,346 名）に存在し，また，急性期に冠動脈病変を含む心障害は 9.3%に発現し，心後遺症が残存した割合は 2.8%であることが報告されている［2］．冠動脈病変は，初回 IVIG 療法不応例の約 25%に合併するとの報告があり，初回 IVIG 療法不応例に多く発現すると考えられている［5］．そのため，初回 IVIG 療法不応例に対する追加治療の選択は非常に重要である．現状の治療では，追加 IVIG 療法，ステロイド（経口，静注），インフリキシマブ，ウリナスタチン，シクロスポリンや血漿交換療法が試みられている［1］［表 1.5－1］．これらの中で最も多く使用されている治療法は追加 IVIG 療法であるが，追加 IVIG 療法においても約半数は症状改善効果がみられないことが知られており［1］，また，IVIG の添付文書の重要な基本的注意には「追加投与の有効性及び安全性は確立していない」との記載がある．ステロイドについても，初回 IVIG 療法不応の川崎病患者に対するステロイドは有用との報告

がある一方, IVIG 療法不応の川崎病患者に対し病日が進んだ段階でステロイドを投与することは冠動脈病変形成を促進する可能性があるといった報告もある［12］［13］. 血漿交換については,「免疫グロブリン療法, ステロイドパルス療法又は好中球エラスターゼ阻害薬投与療法が無効な場合又は適応とならない場合」に限り, 川崎病への使用が認められているが, すべての医療機関で実施できる治療法ではなく, また, 体外循環の影響による乳幼児への負担は少なくない［1］.

以上のように, 初回 IVIG 療法不応の川崎病患者に対して, 有効性・安全性が確立した治療法は存在しておらず, 治療法の確立が急務である.

表 1.5－1　IVIG 療法不応の川崎病の治療及び承認状況

	用量	川崎病に関する承認状況
IVIG 再投与	①2 g/kg/日（単回投与） ②1 g/kg/日を 1 日又は 2 日連続（単回投与変法） ③200～400 mg/kg/日を 3～5 日間（分割投与）	川崎病の急性期（重症であり, 冠動脈障害の発生の危険がある場合） ただし, 添付文書の重要な基本的注意に「本剤追加投与に有効性及び安全性は確立していない」と記載
プレドニゾロン	2 mg/kg/日 （CRP 陰性化後漸減中止）	川崎病の急性期（重症であり, 冠動脈障害の発生の危険がある場合）
静注用メチルプレドニゾロンパルス	15～30 mg/kg×1～3 回 （±PSL 後療法）	-
ウリナスタチン	5000 U/kg/回 1 日 3～6 回 （数日～1 週間）	-
インフリキシマブ	5 mg/kg（投与は 1 回のみ）	-
シクロスポリン A	4 mg/kg/日 経口若しくは静注（10～14 日間）	-
血漿交換	3～5 日（循環血液量の 1～1.5 倍）	川崎病（免疫グロブリン療法, ステロイドパルス療法又は好中球エラスターゼ阻害薬投与療法が無効な場合又は適応とならない場合に限り, 一連につき 6 回を限度として算定する）

1.5.2　開発の経緯

本剤の品質・非臨床試験及び臨床試験と承認状況を図 1.5－1 に, 本申請に関する川崎病臨床試験の概要を表 1.5－2 に示す.

本申請に際し, 品質に関する試験, 非臨床試験は新たに実施していない.

なお本剤は, 2012 年 9 月 13 日に難治性川崎病を「予定される効能又は効果」として希少疾病用医薬品に指定されている.

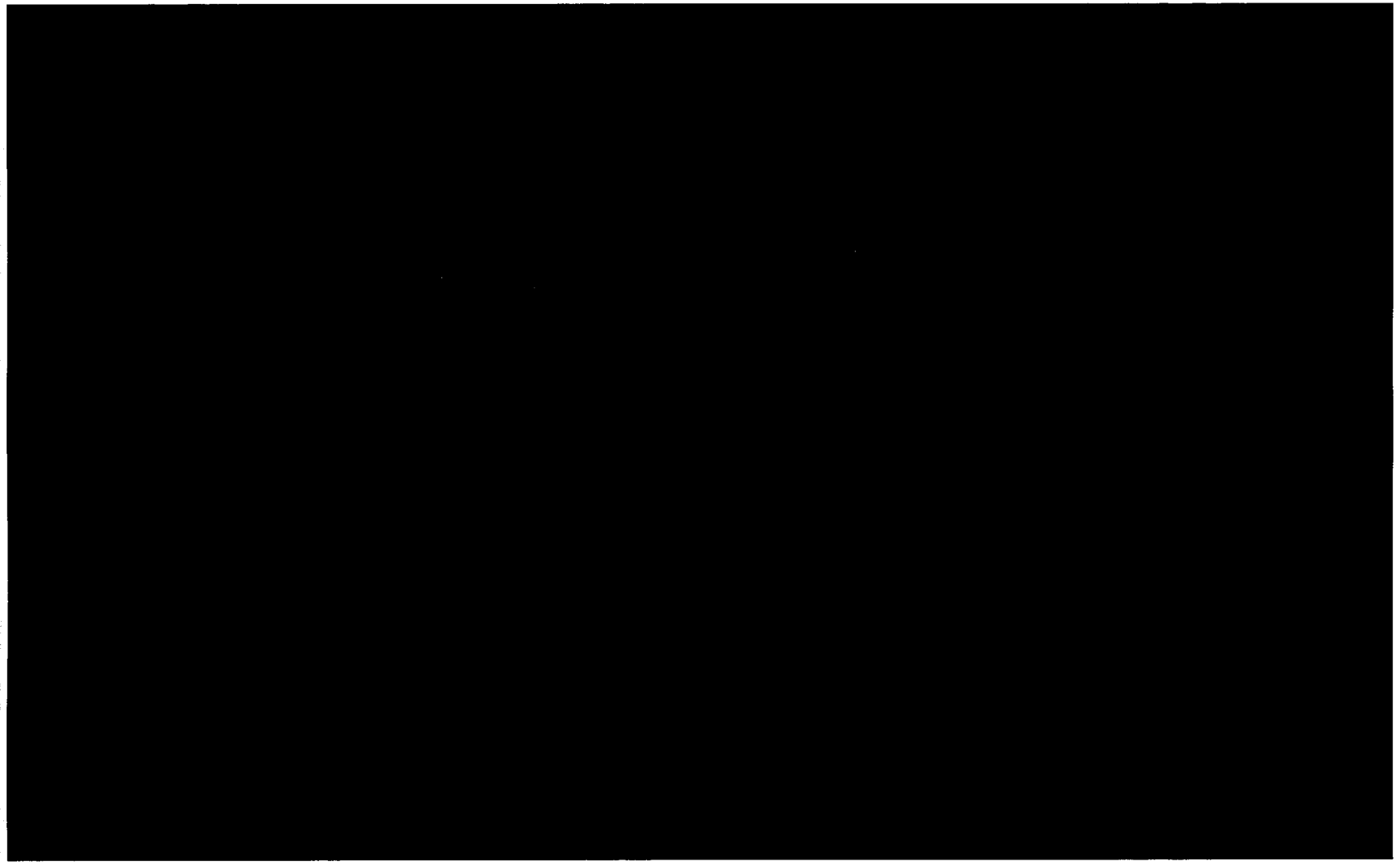


図 1.5－1　品質・非臨床試験及び臨床試験と承認状況

表 1.5－2　本申請に関する川崎病臨床試験の概要

試験（試験番号） 施設数，被験者数 試験デザイン	年齢 性	実施期間	投与スケジュール	投与被験者数	有効性評価	安全性 評価	薬物動態評価	評価 期間
国内								
TA-650 の難治性川崎病患者を対象とした臨床試験（TA-650-22） 30 施設，31 名 ランダム化 非盲検 実薬対照 並行群間 多施設共同	1-6 歳 男性 21 名， 女性 10 名	2012.5.9 ～ 2014.9.26	TA-650 5 mg/kg を単回点滴静注 VGIH 2 g/kg を単回点滴静注	31 名 （TA-650 群 : 16 名 VGIH 群 : 15 名）	主要評価項目：治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率 副次評価項目：解熱率，有熱期間，冠動脈病変の発現率，急性期治療有効率，急性期主要症状の有無，白血球数、好中球数，血小板数，アルブミン，CRP	有害事象及び 副作用	血清中インフリキシマブ濃度，抗インフリキシマブ抗体（ATI），薬物動態パラメータ（C_{max}，t_{max}，t_{last}，$AUC_{0\text{-}48}$，$AUC_{0\text{-}72}$，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，AUC_{ex}, Kel, $t_{1/2}$, MRT, CL，Vz，V_{ss}）	56 日

1.5.2.1 治験相談の経緯

開発に当たっては独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下，機構）との[redacted]相談を20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに書面により実施した．

[redacted]相談の結果を踏まえ，本剤の適応外使用の早期是正のため，2年以内の症例登録完了を目標とし，治験実施期間を20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月，目標被験者数を100名として臨床試験を計画し，実施した．しかしながら，想定よりも治験対象となる患者が極めて少数であることが判明し，1名目の登録から2年が経過した20[redacted]年[redacted]月時点でも登録[redacted]名と，当初計画から大幅に遅延した．目標被験者数の到達の見込みとしては更に3～4年費やす必要があり，開発計画の見直しが必要となった．一方，本治験で集積されたデータでの本剤の有効性は対照群を一貫して上回っていること，安全性でも大きな懸念事項がないことが確認できた．更に，本剤の川崎病への使用経験を踏まえて，本治験実施以降の2012年度に改訂されたガイドライン［1］において，本剤はIVIG療法不応例に対する治療選択肢の一つとして推奨されていた．以上を踏まえ，[redacted]について，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に機構との事前面談を実施した．

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の事前面談にて[redacted]との機構意見を聴取した．

その後，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]について事前面談を実施し，[redacted]で合意した．

これらの経緯を踏まえ[redacted]について，機構と[redacted]相談[redacted]を20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]実施した．

1.5.2.1.1 [redacted]相談

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに[redacted]相談を行った．その結果，[redacted]と判断された．

対面助言での議論を踏まえ，「TA-650の難治性川崎病患者を対象とした臨床試験（試験番

号：TA-650-22)」（以下，本治験）を実施した．

1.5.2.1.2 [redacted]相談 [redacted]

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]相談 [redacted] を行った．その結果，[redacted]との意見を確認した．

[redacted]相談 [redacted] での議論を踏まえ，機構の意見について検討し，本治験で得られた臨床試験データに基づき，承認申請を行うこととした．

1.5.2.2　臨床試験

今回，初回 IVIG 療法不応の川崎病患者に対して，本治験（試験番号：TA-650-22）が実施され，本剤の有効性，安全性及び薬物動態が検討されている．以下にその概略を記す．

1.5.2.2.1　TA-650 の難治性川崎病患者を対象とした臨床試験（試験番号：TA-650-22）[2.7.6.1]

本治験は，初回 IVIG 療法不応の川崎病患者に対する本剤の有効性，安全性及び薬物動態を検討する目的で VGIH を対照として，国内 30 施設で実施されたランダム化，非盲検，実薬対照，並行群間，多施設共同試験である．

初回 IVIG 療法不応の川崎病患者を対象に，本剤 5 mg/kg 又は VGIH 2 g/kg を単回点滴静注し有効性，安全性について検討した．併せて，本剤の薬物動態についても検討した．主要評価項目は治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率とした．

本治験の成績より，初回 IVIG 療法不応の川崎病患者に対する本剤の有効性，安全性及び薬物動態は次項以降のとおり示された．

なお，本治験では目標被験者数を治験薬投与例数として 1 群 50 名（合計 100 名）としていたが，本治験開始後，想定よりも治験対象となる患者が極めて少数であることが明らかとなった．予定した症例数の集積が困難となった理由として，初回 IVIG 療法に明らかな不応を示す患者を対象とした本治験の選択基準に合致する患者が少なかったことが挙げられる．その他の理由としては，急性疾患である川崎病では適切な治療を速やかに行う必要があるが，休日・夜間に治験の同意や登録検査が必要となるケースが想定よりも多く，治験スタッフが十分に確保できないため，治験への組み入れが見送られたケースが多く発生したことがある．また，治験実施施設以外から初回 IVIG 療法不応例と判断された被験者が治験実施施設に紹介されるケースにおいて，選択基準の「第 8 病日までに治験薬を投与できる患者」に合致しないケースも多くみられた．なお，開発要請から治験開始までの期間が短かったため，治験開始前の実施可能性調査にて，これらの影響を把握することには限界があった．

以上のような状況のもと，本治験の中間データ及び本剤の使用実態も踏まえ，機構と事前

面談を実施し，治験薬投与例数として TA-650 群 16 名，VGIH 群 15 名の合計 31 名にて本治験を終了した.

1.5.2.2.1.1　有効性

本治験において,主要有効性評価項目である治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率の点推定値（95%信頼区間）は，本剤群 76.7%（56.6～96.7%），VGIH 群 37.0%（11.9～62.1%）であり，本剤の解熱率は VGIH 群よりも高く（尤度比検定，p=0.023），また，有熱期間でも，本剤群は VGIH 群よりも速やかに解熱しており，VGIH 群よりも解熱効果は高かった．また，登録被験者数の累積率が 25，50，75 及び 100%における治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率についても,いずれの累積率でも本剤群の治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率は VGIH 群よりも高く推移し，本剤群の改善効果が，追加 IVIG 療法を大きく下回る可能性は低いと考えられた.

冠動脈病変の発現率は本剤群では 6.3%（1/16 名）であり，VGIH 群の 20.0%（3/15 名）より低かった．また，投与開始 56 日後における冠動脈病変の残存した被験者は，本剤群では認められなかったが，VGIH 群では中止例 1 名に冠動脈病変の残存が認められた.

急性期主要症状数の推移においても，本剤群は VGIH 群よりも速やかに症状数が減少する傾向が認められた．また，参考値であるが臨床検査値（白血球数，好中球数，血小板数，アルブミン，CRP）はいずれも改善し，群間で大きく異なる傾向は認められなかった.

1.5.2.2.1.2　安全性

本治験において，川崎病に特有の有害事象は認められず，本剤が川崎病の特徴に起因するリスクを高める可能性は示唆されなかった．また，VGIH 群と比較し，本剤群のリスクが高まる傾向は認められなかった.

本治験の成績より，川崎病患者に本剤を投与した場合の忍容性は総じて良好であり，添付文書上に明記された既知のリスクに引き続き留意することで，川崎病患者にも本剤を安全に投与することは可能であると考えられた.

1.5.2.2.1.3　薬物動態

本治験における血清中インフリキシマブ濃度推移のデータ（被験者年齢 ; 1 歳から 6 歳，解析対象被験者数=16）を，日本人のクローン病の単回投与時のデータ（第 II 相臨床試験．試験番号 ; TA-650-II-(CD)-8，本剤投与量 5 mg/kg（単回投与），被験者年齢 ; 21 歳から 42 歳，解析対象被験者数=7）と比較した．川崎病患者の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はいずれもクローン病患者と比較して若干低かった．一方，$t_{1/2}$ に顕著な違いは認められなかった.

また，治験薬投与開始 56 日後において，16 名中 11 名の血清中インフリキシマブ濃度が定量下限値（0.1 μg/mL）未満であった.

ATI については，陰性の被験者の割合は 25.0%（4/16 名）で，陽性は 43.8%（7/16 名），評価不能は 31.3%（5/16 名）であった．評価不能となった被験者はすべて投与開始 56 日後まで血清中にインフリキシマブが検出された．

以上のことから，本剤 5 mg/kg を川崎病患者に投与した場合に，薬物動態による大きな問題はないと考えられた．

1.5.3　申請効能・効果及び用法・用量

以上のように，既存治療で効果不十分な川崎病患者に対し，本剤治療による有効性が示され，安全性や薬物動態の点からも既承認疾患と同程度の忍容性が示された．また，症例報告及び公表文献において，本剤の有効性及び安全性に関する情報が報告されており，以下の効能･効果，用法･用量で本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした．

効能・効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 　川崎病の急性期
用法・用量	＜川崎病の急性期＞ 　通常、体重 1kg 当たり 5mg を単回点滴静注する。

1.5.4　参考文献

［1］　佐地勉，鮎澤衛，三浦大，小林徹，鈴木啓之，森雅亮，他．日本小児循環器学会研究委員会研究課題「川崎病急性期治療のガイドライン」（平成 24 年改訂版）．日本小児循環器学会雑誌. 2012;28(Suppl 3):s1-s28.［資料番号：5.4.10］

［2］　特定非営利活動法人 日本川崎病研究センター 川崎病全国調査担当グループ．第 22 回川崎病全国調査成績. 2013.［資料番号：5.4.2］

［3］　日本川崎病研究会運営委員会，編集．川崎病の管理基準（2002 年改訂）．日本小児科学会雑誌 2003;107:166-7.［資料番号：5.4.11］

［4］　池田健太郎，小林富男，石井陽一郎，小林徹，高橋啓，宮本隆司．冠動脈形成術と ECMO で救命を試みた冠動脈瘤破裂の一例（第 29 回日本川崎病学会 学術集会抄録，2009 年 10 月 p.57）．［資料番号：5.4.41］

［5］　加藤達夫．難治性川崎病の治療ガイドライン作成に関する研究．厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服事業）総括研究報告書.2010: p. 1-17.　［資料番号：5.4.12］

［6］　Hui-Yuen JS, Duong TT, Yeung RS. TNF-α is necessary for induction of coronary artery inflammation and aneurysm formation in an animal model of Kawasaki disease. J Immunol. 2006;176(10):6294-301.　［資料番号：5.4.17］

［7］　Matsubara T, Furukawa S, Yabuta K. Serum levels of tumor necrosis factor, interleukin 2 receptor, and interferon-γ in Kawasaki disease involved coronary-artery lesions. Clin Immunol Immunopathol. 1990;56(1): 29-36.［資料番号：5.4.13］

［8］　Maury CP, Salo E, Pelkonen P. Elevated circulating tumor necrosis factor-α in patients with Kawasaki disease. J Lab Clin Med. 1989;113(5): 651-4.［資料番号：5.4.14］

［9］　Furukawa S, Matsubara T, Jujoh K, Yone K, Sugawara T, Sasai K, et al. Peripheral blood monocyte/macrophages and serum tumor necrosis factor in Kawasaki disease. Clin Immunol Immunopathol. 1988;48(2):247-51.［資料番号：5.4.15］

［10］　Furukawa S, Matsubara T, Umezawa Y, Okumura K, Yabuta K. Serum levels of p60 soluble tumor necrosis factor receptor during acute Kawasaki disease. J Pediatr. 1994;124(5 Pt 1): 721-5.［資料番号：5.4.16］

［11］　厚生労働省川崎病研究班．川崎病（MCLS，小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群）診断の手引き（厚生労働省川崎病研究班作成改訂 5 版）．日本小児科学会雑誌 2002;106:117.［資料番号：5.4.1］

［12］　日比野健一，芦田実華，岩島覚，上野山裕巳，大河原一郎，上牧務，他．川崎病治療に関する多施設共同研究．日小児会誌 2008;112: 1227-32.［資料番号：5.4.42］

［13］　Millar K, Manlhiot C, Yeung RSM, Somji Z, McCrindle BW. Corticosteroid administration for patients with coronary artery aneurysms after Kawasaki disease may be associated with impaired regression. Int J Cardiol. 2012;154:9-13.［資料番号：5.4.43］

レミケード®点滴静注用 100
製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料
第 1 部（モジュール 1）

1.6　外国における使用状況等に関する資料

田辺三菱製薬株式会社

1

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料 3
1.6.1　外国における使用状況 3
1.6.2　米国添付文書 4
1.6.2.1　米国添付文書　原文 5
1.6.2.2　米国添付文書　和訳概要 21
1.6.3　EU 添付文書 54
1.6.3.1　EU 添付文書　原文 55
1.6.3.2　EU 添付文書　和訳概要 91
1.6.4　Company Core Data Sheet 135

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における使用状況

本剤は，2015 年 8 月現在，本邦を含む 106 ヶ国において承認を取得している．

これらの国のうち，米国の添付文書の原文と和訳概要を 1.6.2.1 及び 1.6.2.2 に，また EU の添付文書の原文と和訳概要を 1.6.3.1 及び 1.6.3.2 に示す．

また，Janssen Biotech, Inc.による本剤の Company Core Date Sheet を 1.6.4 に示す．

1.6.2　米国添付文書

米国添付文書の原文と和訳の概要を添付する.

1.6.2.1　米国添付文書　原文

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use REMICADE® safely and effectively. See full prescribing information for REMICADE.

REMICADE (infliximab)
Lyophilized Concentrate for Injection, for Intravenous Use
Initial U.S. Approval: 1998

WARNING: SERIOUS INFECTIONS and MALIGNANCY

See full prescribing information for complete boxed warning

SERIOUS INFECTIONS

- **Increased risk of serious infections leading to hospitalization or death, including tuberculosis (TB), bacterial sepsis, invasive fungal infections (such as histoplasmosis) and infections due to other opportunistic pathogens.**
- **Discontinue REMICADE if a patient develops a serious infection.**
- **Perform test for latent TB; if positive, start treatment for TB prior to starting REMICADE. Monitor all patients for active TB during treatment, even if initial latent TB test is negative. (5.1)**

MALIGNANCY

- **Lymphoma and other malignancies, some fatal, have been reported in children and adolescent patients treated with tumor necrosis factor (TNF) blockers, including REMICADE.**
- **Postmarketing cases of fatal hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL) have been reported in patients treated with TNF blockers including REMICADE. Almost all had received azathioprine or 6-mercaptopurine concomitantly with a TNF-blocker at or prior to diagnosis. The majority of REMICADE cases were reported in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis, most of whom were adolescent or young adult males. (5.2)**

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

WARNING: SERIOUS INFECTIONS and MALIGNANCY	01/2015
Warnings and Precautions: Serious Infections (5.1)	01/2015
Warnings and Precautions: Malignancies (5.2)	01/2015

----------INDICATIONS AND USAGE----------

REMICADE is a tumor necrosis factor (TNF) blocker indicated for:

Crohn's Disease (1.1):

- reducing signs and symptoms and inducing and maintaining clinical remission in adult patients with moderately to severely active disease who have had an inadequate response to conventional therapy.
- reducing the number of draining enterocutaneous and rectovaginal fistulas and maintaining fistula closure in adult patients with fistulizing disease.

Pediatric Crohn's Disease (1.2):

- reducing signs and symptoms and inducing and maintaining clinical remission in pediatric patients with moderately to severely active disease who have had an inadequate response to conventional therapy.

Ulcerative Colitis (1.3):

- reducing signs and symptoms, inducing and maintaining clinical remission and mucosal healing, and eliminating corticosteroid use in adult patients with moderately to severely active disease who have had an inadequate response to conventional therapy.

Pediatric Ulcerative Colitis (1.4):

- reducing signs and symptoms and inducing and maintaining clinical remission in pediatric patients with moderately to severely active disease who have had an inadequate response to conventional therapy.

Rheumatoid Arthritis (1.5) in combination with methotrexate:

- reducing signs and symptoms, inhibiting the progression of structural damage, and improving physical function in patients with moderately to severely active disease.

Ankylosing Spondylitis (1.6):

- reducing signs and symptoms in patients with active disease.

Psoriatic Arthritis (1.7):

- reducing signs and symptoms of active arthritis, inhibiting the progression of structural damage, and improving physical function.

Plaque Psoriasis (1.8):

- 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.

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

REMICADE is administered by intravenous infusion over a period of not less than 2 hours.

Crohn's Disease (2.1)

- 5 mg/kg at 0, 2 and 6 weeks, then every 8 weeks. Some adult patients who initially respond to treatment may benefit from increasing the dose to 10 mg/kg if they later lose their response.

Pediatric Crohn's Disease (2.2)

- 5 mg/kg at 0, 2 and 6 weeks, then every 8 weeks.

Ulcerative Colitis (2.3)

- 5 mg/kg at 0, 2 and 6 weeks, then every 8 weeks.

Pediatric Ulcerative Colitis (2.4)

- 5 mg/kg at 0, 2 and 6 weeks, then every 8 weeks.

Rheumatoid Arthritis (2.5)

- In conjunction with methotrexate, 3 mg/kg at 0, 2 and 6 weeks, then every 8 weeks. Some patients may benefit from increasing the dose up to 10 mg/kg or treating as often as every 4 weeks.

Ankylosing Spondylitis (2.6)

- 5 mg/kg at 0, 2 and 6 weeks, then every 6 weeks.

Psoriatic Arthritis (2.7) and Plaque Psoriasis (2.8)

- 5 mg/kg at 0, 2 and 6 weeks, then every 8 weeks.

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

100 mg of lyophilized infliximab in a 20 mL vial for intravenous infusion. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

- REMICADE doses >5 mg/kg in moderate to severe heart failure. (4)
- Previous severe hypersensitivity reaction to REMICADE or known hypersensitivity to inactive components of REMICADE or to any murine proteins. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Serious infections – do not give REMICADE during an active infection. If an infection develops, monitor carefully and stop REMICADE if infection becomes serious. (5.1)
- Invasive fungal infections – for patients who develop a systemic illness on REMICADE, consider empiric antifungal therapy for those who reside or travel to regions where mycoses are endemic (5.1)
- Malignancies – the incidence of malignancies including lymphoma was greater in REMICADE treated patients than in controls. Due to the risk of HSTCL carefully assess the risk/benefit especially if the patient has Crohn's disease or ulcerative colitis, is male, and is receiving azathioprine or 6-mercaptopurine treatment. (5.2)
- Hepatitis B virus reactivation – test for HBV infection before starting REMICADE. Monitor HBV carriers during and several months after therapy. If reactivation occurs, stop REMICADE and begin anti-viral therapy. (5.3)
- Hepatotoxicity – rare severe hepatic reactions, some fatal or necessitating liver transplantation. Stop REMICADE in cases of jaundice and/or marked liver enzyme elevations. (5.4)
- Heart failure – new onset or worsening symptoms may occur. (4, 5.5)
- Cytopenias – advise patients to seek immediate medical attention if signs and symptoms develop, and consider stopping REMICADE. (5.6)
- Hypersensitivity – serious infusion reactions including anaphylaxis or serum sickness-like reactions may occur. (5.7)
- Demyelinating disease – exacerbation or new onset may occur. (5.8)
- Lupus-like syndrome – stop REMICADE if syndrome develops. (5.13)
- Live vaccines or therapeutic infectious agents – should not be given with REMICADE. Bring pediatric patients up to date with all vaccinations prior to initiating REMICADE. (5.14)

----------ADVERSE REACTIONS----------

Most common adverse reactions (>10%) – infections (e.g. upper respiratory, sinusitis, and pharyngitis), infusion-related reactions, headache, and abdominal pain. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Janssen Biotech, Inc. at 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

----------DRUG INTERACTIONS----------

- Use with anakinra or abatacept– increased risk of serious infections (7.1)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- Pediatric Use – REMICADE has not been studied in children with Crohn's disease or ulcerative colitis <6 years of age. (8.4)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and MEDICATION GUIDE.

Revised: January 2015

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: SERIOUS INFECTIONS AND MALIGNANCY
1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Crohn's Disease
1.2 Pediatric Crohn's Disease
1.3 Ulcerative Colitis
1.4 Pediatric Ulcerative Colitis
1.5 Rheumatoid Arthritis
1.6 Ankylosing Spondylitis
1.7 Psoriatic Arthritis
1.8 Plaque Psoriasis
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Crohn's Disease
2.2 Pediatric Crohn's Disease
2.3 Ulcerative Colitis
2.4 Pediatric Ulcerative Colitis
2.5 Rheumatoid Arthritis
2.6 Ankylosing Spondylitis
2.7 Psoriatic Arthritis
2.8 Plaque Psoriasis
2.9 Monitoring to Assess Safety
2.10 Administration Instructions Regarding Infusion Reactions
2.11 General Considerations and Instructions for Preparation and Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS (see Boxed WARNINGS)
5.1 Serious Infections
5.2 Malignancies
5.3 Hepatitis B Virus Reactivation
5.4 Hepatotoxicity
5.5 Patients with Heart Failure
5.6 Hematologic Reactions
5.7 Hypersensitivity
5.8 Neurologic Reactions
5.9 Use with Anakinra
5.10 Use with Abatacept
5.11 Concurrent Administration with other Biological Therapeutics
5.12 Switching Between Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs)
5.13 Autoimmunity
5.14 Live Vaccines/Therapeutic Infectious Agents
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Post-marketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Use with Anakinra or Abatacept
7.2 Use with Tocilizumab
7.3 Use with Other Biological Therapeutics
7.4 Methotrexate (MTX) and Other Concomitant Medications
7.5 Immunosuppressants
7.6 Cytochrome P450 Substrates
7.7 Live Vaccines/Therapeutic Infectious Agents
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.3 Nursing Mothers
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Crohn's Disease
14.2 Pediatric Crohn's Disease
14.3 Ulcerative Colitis
14.4 Pediatric Ulcerative Colitis
14.5 Rheumatoid Arthritis
14.6 Ankylosing Spondylitis
14.7 Psoriatic Arthritis
14.8 Plaque Psoriasis
15 REFERENCES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION
17.1 Patient Counseling

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

REMICADE® (infliximab)

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: SERIOUS INFECTIONS and MALIGNANCY

SERIOUS INFECTIONS

Patients treated with REMICADE® are at increased risk for developing serious infections that may lead to hospitalization or death *[see Warnings and Precautions (5.1) and Adverse Reactions (6.1)]*. 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, including Legionella and Listeria.**

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.

MALIGNANCY

Lymphoma and other malignancies, some fatal, have been reported in children and adolescent patients treated with TNF blockers, including REMICADE *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Postmarketing cases of hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL), a rare type of T-cell lymphoma, have been reported in patients treated with TNF blockers including REMICADE. These cases have had a very aggressive disease course and have been fatal. Almost all patients had received treatment with azathioprine or 6-mercaptopurine concomitantly with a TNF-blocker at or prior to diagnosis. The majority of reported REMICADE cases have occurred in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis and most were in adolescent and young adult males.

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Crohn's Disease

REMICADE is indicated for reducing signs and symptoms and inducing and maintaining clinical remission in adult patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response to conventional therapy.

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.

1.2 Pediatric Crohn's Disease

REMICADE is indicated for reducing signs and symptoms and inducing and maintaining clinical remission in pediatric patients 6 years of age and older with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response to conventional therapy.

1.3 Ulcerative Colitis

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

1.4 Pediatric Ulcerative Colitis

REMICADE is indicated for reducing signs and symptoms and inducing and maintaining clinical remission in pediatric patients 6 years of age and older with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response to conventional therapy.

1.5 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.

1.6 Ankylosing Spondylitis

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

1.7 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.

1.8 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 (5)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 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.

2.2 Pediatric Crohn's Disease

The recommended dose of REMICADE for pediatric patients 6 years and older 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.

2.3 Ulcerative Colitis

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 adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis.

2.4 Pediatric Ulcerative Colitis

The recommended dose of REMICADE for pediatric patients 6 years and older with moderately to severely active ulcerative colitis 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.

2.5 Rheumatoid Arthritis

The recommended dose of REMICADE is 3 mg/kg given as an intravenous induction regimen at 0, 2 and 6 weeks followed by a maintenance regimen of 3 mg/kg every 8 weeks thereafter for the treatment of moderately to severely active rheumatoid arthritis. 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 (6.1)]*.

2.6 Ankylosing Spondylitis

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 6 weeks thereafter for the treatment of active ankylosing spondylitis.

2.7 Psoriatic Arthritis

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 psoriatic arthritis. REMICADE can be used with or without methotrexate.

2.8 Plaque Psoriasis

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 chronic severe (i.e., extensive and/or disabling) plaque psoriasis.

2.9 Monitoring to Assess Safety

Prior to initiating REMICADE and periodically during therapy, patients should be evaluated for active tuberculosis and tested for latent infection *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

2.10 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 (6.1)]*. 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 who 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.

REMICADE® (infliximab)

2.11 General Considerations and Instructions for Preparation and Administration

REMICADE is intended for use under the guidance and supervision of a physician. The reconstituted infusion solution should be prepared by a trained medical professional using aseptic technique by the following procedure:

1. Calculate the dose, total volume of reconstituted REMICADE solution required and the number of REMICADE vials needed. Each REMICADE vial contains 100 mg of the infliximab antibody.
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 as follows: 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 the lyophilized cake has not fully dissolved or 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 sterile 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, by withdrawing a volume 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. The resulting infusion concentration should range between 0.4 mg/mL and 4 mg/mL.
4. The REMICADE infusion should begin within 3 hours of reconstitution and dilution. The infusion 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). The vials do not contain antibacterial preservatives. Therefore, 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 before and after reconstitution 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.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

100 mg vial: 100 mg lyophilized infliximab in a 20 mL vial for injection, for intravenous use.

4 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 Precautions (5.5) and Adverse Reactions (6.1)]*.

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.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Serious Infections

Patients treated with REMICADE are at increased risk for developing serious infections involving various organ systems and sites that may lead to hospitalization or death.

Opportunistic infections due to bacterial, mycobacterial, invasive fungal, viral, or parasitic organisms including aspergillosis, blastomycosis, candidiasis, coccidioidomycosis, histoplasmosis, legionellosis, listeriosis, pneumocystosis and tuberculosis have been reported with TNF-blockers. Patients have frequently presented with disseminated rather than localized disease.

Treatment with REMICADE should not be initiated in patients with an active infection, including clinically important localized infections. Patients greater than 65 years of age, patients with co-morbid conditions and/or patients taking concomitant immunosuppressants such as corticosteroids or methotrexate may be at greater risk of infection. 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;
- with a history of an opportunistic infection;
- 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.

Tuberculosis

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. Cases of active tuberculosis have also occurred in patients being treated with REMICADE during treatment for latent 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. 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.

Monitoring

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.

Invasive Fungal Infections

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.

5.2 Malignancies

Malignancies, some fatal, have been reported among children, adolescents and young adults who received treatment with TNF-blocking agents (initiation of therapy ≤ 18 years of age), including REMICADE. Approximately half of these cases were lymphomas, including Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. The other cases represented a variety of malignancies, including rare malignancies that are usually associated with immunosuppression and malignancies that are not usually observed in children and adolescents. The malignancies occurred after a median of 30 months (range 1 to 84 months) after the first dose of TNF blocker therapy. Most of the patients were receiving concomitant immunosuppressants. These cases were reported post-marketing and are derived from a variety of sources, including registries and spontaneous postmarketing reports.

Lymphomas

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 three-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 four-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. Cases of acute and chronic leukemia have been reported with postmarketing TNF-blocker use in rheumatoid arthritis and other indications. Even in the absence of TNF blocker therapy, patients with rheumatoid arthritis may be at a higher risk (approximately 2-fold) than the general population for the development of leukemia.

Hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL)

Postmarketing cases of hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL), a rare type of T-cell lymphoma, have been reported in patients treated with TNF blockers including REMICADE. These cases have had a very aggressive disease course and have been fatal. Almost all patients had received treatment with the immunosuppressants azathioprine or 6-mercaptopurine concomitantly with a TNF-blocker at or prior to diagnosis. The majority of reported REMICADE cases have occurred in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis and most were in adolescent and young adult males. It is uncertain whether the occurrence of HSTCL is related to TNF-blockers or TNF-blockers in combination with these other immunosuppressants. When treating patients, consideration of whether to use REMICADE alone or in combination with other immunosuppressants such as azathioprine or 6-mercaptopurine should take into account a possibility that there is a higher risk of HSTCL with combination therapy versus an observed increased risk of immunogenicity and hypersensitivity reactions with REMICADE monotherapy from the clinical trial data *[see Warnings and Precautions (5.7) and Adverse Reactions (6.1)]*.

Skin cancer

Melanoma and Merkel cell carcinoma have been reported in patients treated with TNF blocker therapy, including REMICADE *[see Adverse Reactions (6.2)]*. Periodic skin examination is recommended for all patients, particularly those with risk factors for skin cancer.

Other 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 a clinical trial exploring the use of REMICADE in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD), more malignancies, the majority of lung or head and neck origin, were reported in REMICADE-treated patients compared with control patients. All patients had a history of heavy smoking *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Prescribers should exercise caution when considering the use of REMICADE in patients with moderate to severe COPD.

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 (6.1)]*.

The potential role of TNF-blocking therapy in the development of malignancies is not known *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Rates in clinical trials for REMICADE cannot be compared to rates in clinical trials of other TNF-blockers and may not predict rates observed in a broader patient population. Caution should be exercised in considering REMICADE treatment in patients with a history of malignancy or in continuing treatment in patients who develop malignancy while receiving REMICADE.

5.3 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 should be tested for HBV infection before initiating TNF blocker therapy, including REMICADE. For patients who test positive for hepatitis B surface antigen, consultation with a physician with expertise in the treatment of hepatitis B is recommended. 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.

5.4 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 2 weeks to more than 1 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) develop, 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 (6.1)]*.

5.5 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 (4) and Adverse Reactions (6.1)]*.

5.6 Hematologic Reactions

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.

5.7 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 a 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. 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 (6.1)]*.

In rheumatoid arthritis, Crohn's disease and psoriasis clinical trials, re-administration of REMICADE after a period of no treatment resulted in a higher incidence of infusion reactions relative to regular maintenance treatment *[see Adverse Reactions (6.1)]*. In general, the benefit-risk of re-administration of REMICADE after a period of no-treatment, especially as a re-induction regimen given at weeks 0, 2 and 6, should be carefully considered. In the case where REMICADE maintenance therapy for psoriasis is interrupted, REMICADE should be reinitiated as a single dose followed by maintenance therapy.

5.8 Neurologic Reactions

REMICADE and other agents that inhibit TNF have been associated in rare cases with CNS manifestation of systemic vasculitis, seizure and new onset or exacerbation of clinical symptoms and/or radiographic evidence of central nervous system demyelinating disorders, including multiple sclerosis and optic neuritis, and peripheral demyelinating disorders, including Guillain-Barré syndrome. Prescribers should exercise caution in considering the use of REMICADE in patients with these neurologic disorders and should consider discontinuation of REMICADE if these disorders develop.

5.9 Use with Anakinra

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

5.10 Use with Abatacept

In clinical studies, concurrent administration of TNF-blocking agents and abatacept have been associated with an increased risk of infections including serious infections compared with TNF-blocking agents alone, without increased clinical benefit. Therefore, the combination of REMICADE and abatacept is not recommended *[see Drug Interactions (7.1)]*.

5.11 Concurrent Administration with other Biological Therapeutics

There is insufficient information regarding the concomitant use of REMICADE with other biological therapeutics used to treat the same conditions as REMICADE. The concomitant use of REMICADE with these biologics is not recommended because of the possibility of an increased risk of infection *[see Drug Interactions (7.3)]*.

REMICADE® (infliximab)

5.12 Switching between Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs)

Care should be taken when switching from one biologic to another, since overlapping biological activity may further increase the risk of infection.

5.13 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 (6.1)]*.

5.14 Live Vaccines/Therapeutic Infectious Agents

In patients receiving anti-TNF therapy, limited data are available on the response to vaccination with live vaccines or on the secondary transmission of infection by live vaccines. Use of live vaccines could result in clinical infections, including disseminated infections. It is recommended that live vaccines not be given concurrently with REMICADE. Caution is advised in the administration of live vaccines to infants born to female patients treated with REMICADE during pregnancy since REMICADE is known to cross the placenta and has been detected up to 6 months in the serum of infants born to female patients treated with REMICADE during pregnancy.

Other uses of therapeutic infectious agents such as live attenuated bacteria (e.g., BCG bladder instillation for the treatment of cancer) could result in clinical infections, including disseminated infections. It is recommended that therapeutic infectious agents not be given concurrently with REMICADE.

It is recommended that all pediatric 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.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

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.

Adverse Reactions in Adults

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 1 year. *[For information on adverse reactions in pediatric patients see Adverse Reactions (6.1).]* One of the most-common reasons for discontinuation of treatment was infusion-related reactions (e.g., dyspnea, flushing, headache and rash).

Infusion-related Reactions

An infusion reaction was defined in clinical trials as any adverse event occurring during an infusion or within 1 hour after an infusion. In phase 3 clinical studies, 18% of REMICADE-treated patients experienced an infusion reaction compared to 5% of placebo-treated patients. Of infliximab-treated patients who had an infusion reaction during the induction period, 27% experienced an infusion reaction during the maintenance period. Of patients who did not have an infusion reaction during the induction period, 9% experienced an infusion reaction during the maintenance period.

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 hour) 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 two- to three-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 (6.1) and Drug Interactions (7.4)]*.

Infusion reactions following re-administration

In a clinical trial of patients with moderate to severe psoriasis designed to assess the efficacy of long-term maintenance therapy versus re-treatment with an induction regimen of REMICADE following disease flare, 4% (8/219) of patients in the re-treatment therapy arm experienced serious infusion reactions versus < 1% (1/222) in the maintenance therapy arm. Patients enrolled in this trial did not receive

any concomitant immunosuppressant therapy. In this study, the majority of serious infusion reactions occurred during the second infusion at Week 2. Symptoms included, but were not limited to, dyspnea, urticaria, facial edema, and hypotension. In all cases, REMICADE treatment was discontinued and/or other treatment instituted with complete resolution of signs and symptoms.

Delayed Reactions/Reactions Following Re-administration

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 2 weeks after repeat infusion.

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 and Precautions (5.1)]*. 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-week 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.

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 and Precautions (5.2)]*.

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. Of these REMICADE-treated patients, 9 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 1 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.

Patients with Heart Failure

In a randomized study evaluating REMICADE in moderate to severe heart failure (NYHA Class III/IV; left ventricular ejection fraction ≤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 toward 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 (4) and Warnings and Precautions (5.5)]*.

Immunogenicity

Treatment with REMICADE can be associated with the development of antibodies to infliximab. The assay used to measure anti-infliximab antibodies in patient samples is subject to interference by serum infliximab, possibly resulting in an

REMICADE® (infliximab)

underestimation of the rate of patient antibody formation. 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 in which 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 (6.1)]* 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 1 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 they 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 and Precautions (5.4)]*. Reactivation of hepatitis B virus has occurred in patients receiving TNF-blocking agents, including REMICADE, who are chronic carriers of this virus *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

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 1), 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 1 Proportion of patients with elevated ALT in clinical trials

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

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

[b] Placebo patients in the 2 Phase 3 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.

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

[d] Median follow-up was 24 weeks for the placebo group and 102 weeks for the REMICADE group.

[e] Median follow-up was 39 weeks for the REMICADE group and 18 weeks for the placebo group.

[f] ALT 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 Psoriasis Studies

During the placebo-controlled portion across the 3 clinical trials up to week 16, the proportion of patients who experienced at least 1 serious adverse reaction (SAE; defined as resulting in death, life threatening, requires hospitalization, or persistent or significant disability/incapacity) was 0.5% in the 3 mg/kg REMICADE group, 1.9% in the placebo group, and 1.6% 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 1 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 1 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) was abscess (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 the 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 (6.1)].* Adverse reactions reported in ≥5% of all patients with rheumatoid arthritis receiving 4 or more infusions are in Table 2. 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 2 Adverse reactions occurring in 5% or more of patients receiving 4 or more infusions for rheumatoid arthritis

	Placebo	REMICADE
	(n=350)	(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%
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		
Arthralgia	7%	8%
Urinary system disorders		
Urinary tract infection	6%	8%
Cardiovascular disorders, general		
Hypertension	5%	7%

The most common serious adverse reactions observed in clinical trials were infections *[see Adverse Reactions (6.1)].* Other serious, medically relevant adverse reactions ≥0.2% or clinically significant adverse reactions by body system were as follows:

Body as a whole: allergic reaction, edema
Blood: pancytopenia
Cardiovascular: hypotension
Gastrointestinal: constipation, intestinal obstruction

REMICADE® (infliximab)

Central and Peripheral Nervous: dizziness
Heart Rate and Rhythm: bradycardia
Liver and Biliary: hepatitis
Metabolic and Nutritional: dehydration
Platelet, Bleeding and Clotting: thrombocytopenia
Neoplasms: lymphoma
Red Blood Cell: anemia, hemolytic anemia
Resistance Mechanism: cellulitis, sepsis, serum sickness, sarcoidosis
Respiratory: lower respiratory tract infection (including pneumonia), pleurisy, pulmonary edema
Skin and Appendages: increased sweating
Vascular (Extracardiac): thrombophlebitis
White Cell and Reticuloendothelial: leukopenia, lymphadenopathy

Adverse Reactions in Pediatric Patients

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 reactions 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%), 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 1 or more infusion reactions, with no notable difference between treatment groups. Of the 112 patients in Study Peds Crohn's, there were no serious infusion reactions, and 2 patients had non-serious anaphylactoid reactions.

In Study Peds Crohn's, in which all patients received stable doses of 6-MP, AZA, or MTX, excluding inconclusive samples, 3 of 24 patients had antibodies to infliximab. Although 105 patients were tested for antibodies to infliximab, 81 patients were classified as inconclusive because they could not be ruled as negative due to assay interference by the presence of infliximab in the sample.

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 ≥3 x ULN, and 1% had elevations ≥5 x ULN. (Median follow-up was 53 weeks.)

Pediatric Ulcerative Colitis

Overall, the adverse reactions reported in the pediatric ulcerative colitis trial and adult ulcerative colitis (Study UC I and Study UC II) studies were generally consistent. In a pediatric UC trial, the most common adverse reactions were upper respiratory tract infection, pharyngitis, abdominal pain, fever, and headache.

Infections were reported in 31 (52%) of 60 treated patients in the pediatric UC trial and 22 (37%) required oral or parenteral antimicrobial treatment. The proportion of patients with infections in the pediatric UC trial was similar to that in the pediatric Crohn's disease study (Study Peds Crohn's) but higher than the proportion in the adults' ulcerative colitis studies (Study UC I and Study UC II). The overall incidence of infections in the pediatric UC trial was 13/22 (59%) in the every 8 week maintenance treatment group. Upper respiratory tract infection (7/60 [12%]) and pharyngitis (5/60 [8%]) were the most frequently reported respiratory system infections. Serious infections were reported in 12% (7/60) of all treated patients.

In the pediatric UC trial, excluding inconclusive samples, 4 of 19 patients had antibodies to infliximab. Although 52 patients were tested, 33 patients were classified as inconclusive because they could not be ruled as negative due to assay interference by the presence of infliximab in the sample.

Elevations of ALT up to 3 times the upper limit of normal (ULN) were seen in 17% (10/60) of pediatric patients in the pediatric UC trial; 7% (4/60) had ALT elevations ≥3 x ULN, and 2% (1/60) had elevations ≥5 x ULN (median follow-up was 49 weeks).

Overall, 8 of 60 (13%) treated patients experienced one or more infusion reactions, including 4 of 22 (18%) patients in the every 8-week treatment maintenance group. No serious infusion reactions were reported.

In the pediatric UC trial, 45 patients were in the 12 to 17 year age group and 15 in the 6 to 11 year age group. The numbers of patients in each subgroup are too small to make any definitive conclusions about the effect of age on safety events. There were higher proportions of patients with serious adverse events (40% vs. 18%) and discontinuation due to adverse events (40% vs. 16%) in the younger age group than in the older age group. While the proportion of patients with infections was also

higher in the younger age group (60% vs. 49%), for serious infections, the proportions were similar in the two age groups (13% in the 6 to 11 year age group vs. 11% in the 12 to 17 year age group). Overall proportions of adverse reactions, including infusion reactions, were similar between the 6 to 11 and 12 to 17 year age groups (13%).

6.2 Post-marketing Experience

Adverse reactions have been reported during post approval use of REMICADE in adult and pediatric patients. 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 adverse reactions, some with fatal outcome, have been reported during post-approval use of REMICADE: neutropenia *[see Warnings and Precautions (5.6)]*, 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), new onset and worsening psoriasis (all subtypes including pustular, primarily palmoplantar), transverse myelitis, and neuropathies (additional neurologic reactions have also been observed) *[see Warnings and Precautions (5.8)]*, acute liver failure, jaundice, hepatitis, and cholestasis *[see Warnings and Precautions (5.4)]*, serious infections *[see Warnings and Precautions (5.1)]* and malignancies, including melanoma and Merkel cell carcinoma *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Infusion-related Reactions

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

Cases of myocardial ischemia/infarction and transient visual loss have also been rarely reported in association with REMICADE during or within 2 hours of infusion.

Adverse Reactions in Pediatric Patients

The following serious adverse reactions 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 reactions 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 and Precautions (5.2)]*, transient hepatic enzyme abnormalities, lupus-like syndromes, and the development of autoantibodies.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Use with Anakinra or Abatacept

An increased risk of serious infections was seen in clinical studies of other TNFα-blocking agents used in combination with anakinra or abatacept, with no added clinical benefit. Because of the nature of the adverse reactions seen with these combinations with TNF-blocker therapy, similar toxicities may also result from the combination of anakinra or abatacept with other TNFα-blocking agents. Therefore, the combination of REMICADE and anakinra or abatacept is not recommended *[see Warnings and Precautions (5.9 and 5.10)]*.

7.2 Use with Tocilizumab

The use of tocilizumab in combination with biological DMARDs such as TNF antagonists, including REMICADE, should be avoided because of the possibility of increased immunosuppression and increased risk of infection.

7.3 Use with Other Biological Therapeutics

The combination of REMICADE with other biological therapeutics used to treat the same conditions as REMICADE is not recommended *[see Warnings and Precautions (5.11)]*.

7.4 Methotrexate (MTX) and Other Concomitant Medications

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 (NSAIDs), folic acid, corticosteroids and/or narcotics. Concomitant Crohn's disease medications were antibiotics, antivirals, corticosteroids, 6-MP/AZA and aminosalicylates. In psoriatic arthritis clinical trials, concomitant medications included MTX in approximately half of the patients as well as NSAIDs, folic acid and corticosteroids. Concomitant MTX use may decrease the incidence of anti-infliximab antibody production and increase infliximab concentrations.

7.5 Immunosuppressants

Patients with Crohn's disease who received immunosuppressants tended to experience fewer infusion reactions compared to patients on no immunosuppressants *[see Adverse Reactions (6.1)]*. 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.

7.6 Cytochrome P450 Substrates

The formation of CYP450 enzymes may be suppressed by increased levels of cytokines (e.g., TNFα, IL-1, IL-6, IL-10, IFN) during chronic inflammation. Therefore, it is expected that for a molecule that antagonizes cytokine activity, such as infliximab, the formation of CYP450 enzymes could be normalized. Upon initiation or discontinuation of REMICADE in patients being treated with CYP450 substrates with a narrow therapeutic index, monitoring of the effect (e.g., warfarin) or drug concentration (e.g., cyclosporine or theophylline) is recommended and the individual dose of the drug product may be adjusted as needed.

7.7 Live Vaccines/Therapeutic Infectious Agents

It is recommended that live vaccines not be given concurrently with REMICADE *[see Warnings and Precautions (5.14)]*.

It is recommended that therapeutic infectious agents not be given concurrently with REMICADE *[see Warnings and Precautions (5.14)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category B. 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. Because infliximab does not cross-react with TNFα 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 TNFα. 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.

As with other IgG antibodies, REMICADE crosses the placenta and has been detected up to 6 months in the serum of infants born to female patients treated with REMICADE during pregnancy. Consequently, these infants may be at increased risk of infection, and caution is advised in the administration of live vaccines to these infants *[see Warnings and Precautions (5.14)]*.

8.3 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.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of REMICADE have been established in pediatric patients 6 to 17 years of age for induction and maintenance treatment of Crohn's disease or ulcerative colitis. However, REMICADE has not been studied in children with Crohn's disease or ulcerative colitis <6 years of age.

Pediatric Crohn's Disease

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 and Precautions (5), Indications and Usage (1.2), Dosage and Administration (2.2), Clinical Studies (14.2) and Adverse Reactions (6.1)]*.

REMICADE has been studied only in combination with conventional immunosuppressive therapy in pediatric Crohn's disease. The longer term (greater than 1 year) safety and effectiveness of REMICADE in pediatric Crohn's disease patients have not been established in clinical trials.

Pediatric Ulcerative Colitis

The safety and effectiveness of REMICADE for reducing signs and symptoms and inducing and maintaining clinical remission in pediatric patients aged 6 years and older with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response to conventional therapy are supported by evidence from adequate and well-controlled studies of REMICADE in adults. Additional safety and pharmacokinetic data were collected in 60 pediatric patients aged 6 years and older *[see Clinical Pharmacology (12.3), Dosage and Administration (2.4), Adverse Reactions (6.1), and Clinical Studies (14.4)]*. The effectiveness of REMICADE in inducing and maintaining mucosal healing could not be established. Although 41 patients had a Mayo endoscopy subscore of 0 or 1 at the Week 8 endoscopy, the induction phase was open-label and lacked a control group. Only 9 patients had an optional endoscopy at Week 54.

In the pediatric UC trial, approximately half of the patients were on concomitant immunomodulators (AZA, 6-MP, MTX) at study start. Due to the risk of HSTCL, a careful risk-benefit assessment should be made when REMICADE is used in combination with other immunosuppressants.

The longer term (greater than 1 year) safety and effectiveness of REMICADE in pediatric ulcerative colitis patients have not been established in clinical trials.

Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA)

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 disease modifying antirheumatic drugs (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 (12.3)]*.

A total of 60 patients with JRA were treated with doses of 3 mg/kg and 57 patients were treated with doses of 6 mg/kg. The proportion of patients with infusion reactions who received 3 mg/kg REMICADE was 35% (21/60) over 52 weeks compared with 18% (10/57) in patients who received 6 mg/kg over 38 weeks. The most common infusion reactions reported were vomiting, fever, headache, and hypotension. In the 3 mg/kg REMICADE group, 4 patients had a serious infusion reaction and 3 patients reported a possible anaphylactic reaction (2 of which were among the serious infusion reactions). In the 6 mg/kg REMICADE group, 2 patients had a serious infusion reaction, 1 of whom had a possible anaphylactic reaction. Two of the 6 patients who experienced serious infusion reactions received REMICADE by rapid infusion (duration of less than 2 hours). Antibodies to infliximab developed in 38% (20/53) of patients who received 3 mg/kg REMICADE compared with 12% (6/49) of patients who received 6 mg/kg.

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.

8.5 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 reactions 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. There is a greater incidence of infections in the elderly population in general. The incidence of serious infections in REMICADE-treated patients 65 years and older was greater than in those under 65 years of age; therefore caution should be used in treating the elderly *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

10 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.

11 DESCRIPTION

Infliximab, the active ingredient in REMICADE, is a chimeric IgG1κ monoclonal antibody (composed of human constant and murine variable regions) specific for human tumor necrosis factor-alpha (TNFα). It has a molecular weight of approximately 149.1 kilodaltons. 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.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Infliximab neutralizes the biological activity of TNFα by binding with high affinity to the soluble and transmembrane forms of TNFα and inhibits binding of TNFα with its receptors. Infliximab does not neutralize TNFβ (lymphotoxin-α), a related cytokine that utilizes the same receptors as TNFα. Biological activities attributed to TNFα 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 TNFα bound by infliximab can be lysed *in vitro* or *in vivo*. Infliximab inhibits the functional activity of TNFα 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-TNFα 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 TNFα, and when administered after disease onset, allows eroded joints to heal.

12.2 Pharmacodynamics

Elevated concentrations of TNFα 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 chemotactic 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 TNFα production in inflamed areas of the intestine, and reduced the proportion of mononuclear cells from the lamina propria able to express TNFα 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.

12.3 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 pharmacokinetic characteristics (including peak and trough concentrations and terminal half-life) were similar in pediatric (aged 6 to 17 years) and adult patients with Crohn's disease or ulcerative colitis following the administration of 5 mg/kg infliximab.

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 3 mg/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.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

The significance of the results of nonclinical studies for human risk is unknown. A repeat dose toxicity study was conducted with mice given cV1q anti-mouse TNFα to evaluate tumorigenicity. CV1q is an analogous antibody that inhibits the function of TNFα 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. 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.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Crohn's Disease

Active Crohn's Disease

The safety and efficacy of single and multiple doses of REMICADE were assessed in 2 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 trial 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]), 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 3).

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 3).

Table 3 Clinical remission and steroid withdrawal

	Single 5-mg/kg Dose[a]	Three-Dose Induction[b]	
	Placebo Maintenance	REMICADE Maintenance q 8 wks	
		5 mg/kg	10 mg/kg
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.

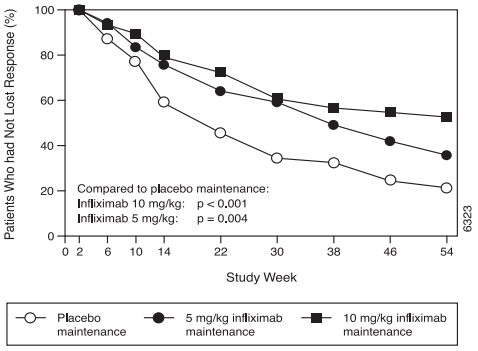


Figure 1 Kaplan-Meier estimate of the proportion of patients who had not lost response through Week 54

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%

REMICADE® (infliximab)

(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 (2)]*.

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, 94 patients received 3 doses of either placebo or REMICADE at Weeks 0, 2 and 6. Fistula response (≥50% reduction in number of enterocutaneous fistulas draining upon gentle compression on at least 2 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 fistulas 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 1 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 8 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.

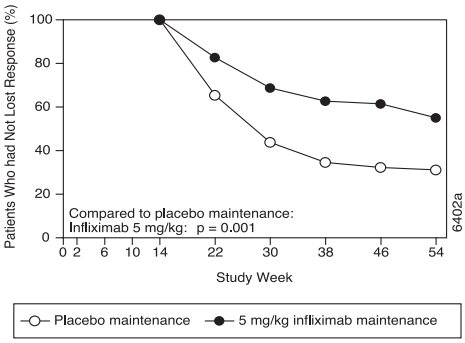


Figure 2 Life table estimates of the proportion of patients who had not lost fistula response through Week 54

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).

14.2 Pediatric Crohn's Disease

The safety and efficacy of REMICADE were assessed in a randomized, open-label study (Study Peds Crohn's) in 112 pediatric patients aged 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-MP, AZA, or MTX; 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 4).

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 4 Response and remission in study peds Crohn's

	5 mg/kg REMICADE	
	Every 8 Week	Every 12 Week
	Treatment Group	Treatment Group
Patients randomized	52	51
Clinical Response[a]		
Week 30	73%[d]	47%
Week 54	64%[d]	33%
Clinical Remission[b]		
Week 30	60%[c]	35%
Week 54	56%[d]	24%

[a] Defined as a decrease from baseline in the PCDAI score of ≥15 points and total score of ≤ 30 points.
[b] Defined as a PCDAI score of ≤ 10 points.
[c] *P*-value <0.05
[d] *P*-value <0.01

14.3 Ulcerative Colitis

The safety and efficacy of REMICADE were assessed in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies in 728 patients with moderately to severely active ulcerative colitis (UC) (Mayo score[5] 6 to 12 [of possible range 0 to 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-MP, or 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/AZA (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 ≥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 5).

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.

REMICADE® (infliximab)

Table 5 Response, remission and mucosal healing in ulcerative colitis studies

	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[a, d]						
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[d] (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[b, d]						
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[d] (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[c, d]						
Week 8	34%	62%*	59%*	31%	60%*	62%*
Week 30	25%	50%*	49%*	30%	46%**	57%*
Week 54	18%	45%*	47%*	NA	NA	NA

* $P < 0.001$, ** $P < 0.01$
[a] Defined as a decrease from baseline in the Mayo score by ≥ 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.)
[b] Defined as a Mayo score ≤ 2 points, no individual subscore >1.
[c] Defined as a 0 or 1 on the endoscopy subscore of the Mayo score.
[d] 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 6; Study UC II through Week 30 was similar).

Table 6 Proportion of patients in Study UC I with Mayo subscores indicating inactive or mild disease through Week 54

	Study UC I		
		REMICADE	
	Placebo	**5 mg/kg**	**10 mg/kg**
	(n=121)	(n=121)	(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%

14.4 Pediatric Ulcerative Colitis

The safety and effectiveness of REMICADE for reducing signs and symptoms and inducing and maintaining clinical remission in pediatric patients aged 6 years and older with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response to conventional therapy are supported by evidence from adequate and well-controlled studies of REMICADE in adults. Additional safety and pharmacokinetic data were collected in an open-label pediatric UC trial in 60 pediatric patients aged 6 through 17 years (median age 14.5 years) with moderately to severely active ulcerative colitis (Mayo score of 6 to 12; Endoscopic subscore ≥ 2) and an inadequate response to conventional therapies. At baseline, the median Mayo score was 8, 53% of patients were receiving immunomodulator therapy (6-MP/AZA/MTX), and 62% of patients were receiving corticosteroids (median dose 0.5 mg/kg/day in prednisone equivalents). Discontinuation of immunomodulators and corticosteroid taper were permitted after Week 0.

All patients received induction dosing of 5 mg/kg REMICADE at Weeks 0, 2, and 6. Patients who did not respond to REMICADE at Week 8 received no further REMICADE and returned for safety follow-up. At Week 8, 45 patients were randomized to a maintenance regimen of 5 mg/kg REMICADE given either every 8 weeks through Week 46 or every 12 weeks through Week 42. Patients were allowed to change to a higher dose and/or more frequent administration schedule if they experienced loss of response.

Clinical response at Week 8 was defined as a decrease from baseline in the Mayo score by ≥ 30% and ≥ 3 points, including a decrease in the rectal bleeding subscore by ≥ 1 points or achievement of a rectal bleeding subscore of 0 or 1.

Clinical remission at Week 8 was measured by the Mayo score, defined as a Mayo score of ≤ 2 points with no individual subscore >1. Clinical remission was also assessed at Week 8 and Week 54 using the Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI)[6] score and was defined by a PUCAI score of <10 points.

Endoscopies were performed at baseline and at Week 8. A Mayo endoscopy subscore of 0 indicated normal or inactive disease and a subscore of 1 indicated mild disease (erythema, decreased vascular pattern, or mild friability).

Of the 60 patients treated, 44 were in clinical response at Week 8. Of 32 patients taking concomitant immunomodulators at baseline, 23 achieved clinical response at Week 8, compared to 21 of 28 of those not taking concomitant immunomodulators at baseline. At Week 8, 24 of 60 patients were in clinical remission as measured by the Mayo score and 17 of 51 patients were in remission as measured by the PUCAI score.

At Week 54, 8 of 21 patients in the every 8-week maintenance group and 4 of 22 patients in the every 12-week maintenance group achieved remission as measured by the PUCAI score.

During maintenance phase, 23 of 45 randomized patients (9 in the every 8-week group and 14 in the every 12-week group) required an increase in their dose and/or increase in frequency of REMICADE administration due to loss of response. Nine of the 23 patients who required a change in dose had achieved remission at Week 54. Seven of those patients received the 10 mg/kg every 8-week dosing.

14.5 Rheumatoid Arthritis

The safety and efficacy of REMICADE were assessed in 2 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 (NSAIDs) 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 3 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, 3 mg/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 (6.1)]*.

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 7). 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 8). More patients treated with REMICADE reached a major clinical response than placebo-treated patients (Table 7).

REMICADE® (infliximab)

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 7). More patients treated with REMICADE reached a major clinical response than placebo-treated patients (Table 7).

Table 7 ACR response (percent of patients)

		Study RA I					Study RA II	
		REMICADE + MTX					REMICADE + MTX	
		3 mg/kg		10 mg/kg			3 mg/kg	6 mg/kg
Response	Placebo + MTX (n=88)	q 8 wks (n=86)	q 4 wks (n=86)	q 8 wks (n=87)	q 4 wks (n=81)	Placebo + MTX (n=274)	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.

[a] $P \leq 0.001$

[b] $P < 0.01$

[c] $P < 0.05$

Table 8 Components of ACR 20 at baseline and 54 weeks (Study RA I)

	Placebo + MTX (n=88)		REMICADE + MTX[a] (n=340)	
Parameter (medians)	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

[a] All doses/schedules of REMICADE + MTX

[b] Visual Analog Scale (0=best, 10=worst)

[c] Health 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.[3]

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 9) and maintained through 102 weeks.

In Study RA II, >90% of patients had at least 2 evaluable X-rays. Inhibition of progression of structural damage was observed at Weeks 30 and 54 (Table 9) 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% of 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 9 Radiographic change from baseline to Week 54

	Study RA I			Study RA II		
		REMICADE + MTX			REMICADE + MTX	
		3 mg/kg	10 mg/kg		3 mg/kg	6 mg/kg
	Placebo + MTX (n=64)	q 8 wks (n=71)	q 8 wks (n=77)	Placebo + MTX (n=282)	q 8 wks (n=359)	q 8 wks (n=363)
Total Score						
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
Erosion Score						
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
JSN Score						
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.

14.6 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.[4] 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 10).

REMICADE® (infliximab)

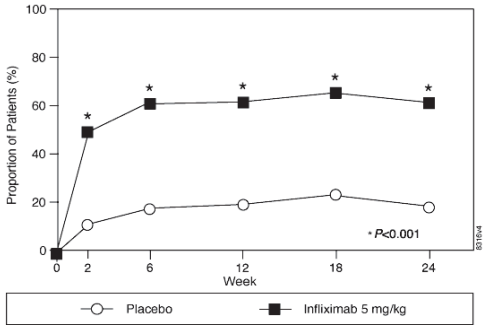


Figure 3 Proportion of patients achieving ASAS 20 response

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 4 ASAS response parameters) was achieved in 22% of REMICADE-treated patients vs. 1% in placebo-treated patients (P<0.001).

Table 10 Components of ankylosing spondylitis disease activity

	Placebo (n=78)		REMICADE 5 mg/kg (n=201)		
	Baseline	24 Weeks	Baseline	24 Weeks	P-value
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.

14.7 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 1 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 11). 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 11 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

	Placebo		REMICADE 5 mg/kg[a]	
Patients Randomized	(n=100)		(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

[b] Scale 0-68

[c] Scale 0-66

[d] Visual Analog Scale (0=best, 10=worst)

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

[f] Normal range 0-0.6 mg/dL

Improvement in Psoriasis Area and Severity Index (PASI) in psoriatic arthritis patients with baseline body surface area (BSA) ≥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 (14.8)].*

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.

REMICADE® (infliximab)

14.8 Plaque Psoriasis

The safety and efficacy of REMICADE were assessed in 3 randomized, double-blind, placebo-controlled studies in patients 18 years of age and older with chronic, stable plaque psoriasis involving ≥ 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 12.

Table 12 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 3 mg/kg every 8-week dose group compared to the 5 mg/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 (6.1)]*. 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 5 mg/kg every 8 weeks maintenance dose group were similar to the results from Study II.

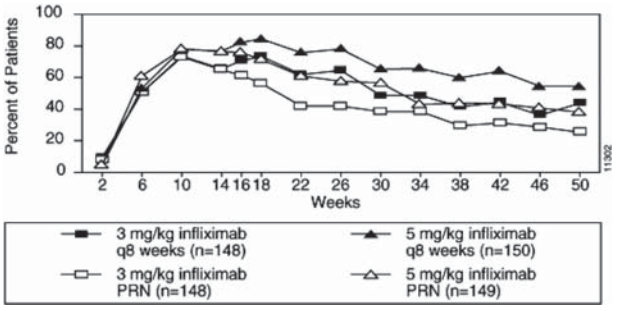


Figure 4 Proportion of patients achieving ≥75% improvement in PASI from baseline through Week 50; patients randomized at Week 14

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

15 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 Centers for Disease Control guidelines and recommendations for tuberculosis testing in immunocompromised patients.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: A prospective multicenter study. *Gastroenterology.* 2007;133:423–432.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Each REMICADE 20 mL vial is individually packaged in a carton. REMICADE is supplied in an accumulator carton containing 10 vials.

NDC 57894-030-01 100 mg vial

Each single dose vial contains 100 mg of infliximab for final reconstitution volume of 10 mL.

Storage and Stability

REMICADE must be refrigerated at 2ºC to 8ºC (36ºF to 46ºF). Do not use REMICADE beyond the expiration date (Exp) located on the carton and the vial. This product contains no preservative.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-Approved Patient Labeling (Medication Guide)

17.1 Patient Counseling

Patients or their caregivers should be advised of the potential benefits and risks of REMICADE. Physicians should instruct their patients to read the Medication Guide before starting REMICADE therapy and to reread it each time they receive an infusion. It is important that the patient's overall health be assessed at each treatment visit and that any questions resulting from the patient's or their caregiver's reading of the Medication Guide be discussed.

- Immunosuppression
  Inform patients that REMICADE may lower the ability of their immune system to fight infections. Instruct patients of the importance of contacting their doctors if they develop any symptoms of an infection, including tuberculosis and reactivation of hepatitis B virus infections. Patients should be counseled about the risk of lymphoma and other malignancies while receiving REMICADE.
- Other Medical Conditions
  Advise patients to report any signs of new or worsening medical conditions such as heart disease, neurological disease, or autoimmune disorders. Advise patients to report any symptoms of a cytopenia such as bruising, bleeding or persistent fever.

Manufactured by:
Janssen Biotech, Inc.
Horsham, PA 19044

U.S. License No. 1864

©Janssen Biotech, Inc. 2013

025946-141204

1.6.2.2　米国添付文書　和訳概要

警告

重篤な感染症

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（警告および有害事象の項を参照）．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．
・ヒストプラスマ症，コクシジオイデス症，カンジダ症，アスペルギルス症，ブラストミセス症，ニューモシスティス症を含めた侵襲性真菌感染症．ヒストプラス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．ヒストプラスマ症に感染している患者にはヒストプラス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．
・レジオネラ及びリステリアを含む，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．

悪性腫瘍

致死的な数例を含むリンパ腫およびその他の悪性腫瘍が，Remicade を含む TNF 阻害剤投与を受けた小児および青少年患者において報告されている（*警告および使用上の注意の項（5.2）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 阻害剤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攻的な経過をたどり，致死的であった．これらの患者のほとんど全例が肝脾 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．
REMICADE 投与例として報告されている大半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．

1　適応および使用法

1.1　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．

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膣瘻の数の減少および外瘻閉鎖の維持が適応となる．

1.2　小児クローン病

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 6 才以上の小児患者で症状軽減，臨床的緩解導入，および緩解維持が適応となる．

1.3　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成人潰瘍性大腸炎患者の症状軽減，臨床的緩解，および粘膜治癒の導入と緩解維持，ならびに副腎皮質ホルモン剤の離脱が適応となる．

1.4　小児潰瘍性大腸炎

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を有する 6 才以上の小児患者の症状軽減，

臨床的緩解導入と緩解維持が適応となる．

1.5 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．

1.6 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．

1.7 乾癬性関節炎
REMICADE は，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．

1.8 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）．

2 用法・用量
2.1 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．

2.2 小児クローン病
6 歳以上の中等度から重度の活動期小児クローン病患者の治療に，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．

2.3 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成人患者の治療には，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．

2.4 小児潰瘍性大腸炎
6 歳以上の中等度から重度の活動期小児クローン病患者の治療に，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．

2.5 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（有害事象，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．

2.6 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．

2.7 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．

2.8 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．

2.9　安全性評価のためのモニタリング

REMICADE 投与を開始する前および治療期間中は定期的に活動性結核の評価および潜伏感染の検査を行うべきである（*警告および使用上の注意の項（5.1）参照*）

2.10　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（有害事象，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．

2.11　調製および投与法に関する指示

REMICADE は Guidance に従って医師の管理下で使用すること．以下の手順に従って教育を受けた医療専門家が無菌方で輸液の調整を行うこと．

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. REMICADE は，調整後 3 時間以内に投与すること．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．

3　剤型および濃度

100mg バイアル：20mL バイアル中に，静脈注射用 infliximab 100mg 含有

4　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（*警告および使用上の注意（5.5），有害事象（6.1）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．

5　警告および使用上の注意

5.1　重篤な感染症

REMICADE により治療中の患者では，多臓器を侵襲あるいは入院または死亡の恐れのある感染症のリスクが高まる．

アスペルギルス症，ブラストミセス症，カンジダ症，コクシジオイデス症，ヒストプラズマ症，レジオネラ症，リステリア症，ニューモシスティス症及び結核を含む細菌，マイコバクテリア，侵襲性真菌，ウイルスまたは寄生生物による日和見感染が TNF 阻害薬で報告されている．患者はしばしば限局性ではなく播種性の疾患を有していた．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．65 歳以上の患者，合併症を有する患者及び/又はコルチコステロイドやメトトレキサートなどの免疫抑制剤を併用している患者では感染のリスクが増大する恐れがある．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
・日和見感染の既往のある患者
・結核が風土病となっている地域や，ヒストプラスマ症，コクシジオイドミセス症，ブ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

結核

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．陳旧性結核を治療中に REMICADE 治療を受けた患者で活動性の結核が報告されている。REMICADE 治療前及び治療中は定期的に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を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．

モニタリング

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．

侵襲性真菌感染症

侵襲性真菌感染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．ヒストプラスマ症に感染している患者にはヒストプラス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感染治療のリスクを考慮すべきである．

5.2　悪性腫瘍

致死的な数例を含むリンパ腫およびその他の悪性腫瘍が，Remicade を含む TNF 阻害剤投与を受けた小児および青少年患者（Remicade 投与開始が 18 歳以下）において報告されている．これらの半分はホジキン病と非ホジキンリンパ腫を含むリンパ腫であった．他にもさまざまな種類の悪性腫瘍が報告され，通常免疫抑制剤と関連する希少な悪性腫瘍や，通常小児や青少年では認められないものも含まれていた．悪性腫瘍は，TNF 阻害剤投与開始から 30 ヵ月（中央値）後に発現していた．ほとんどの患者は免疫抑制剤を併用していた．これらは市販後及び，registry や自発報告など様々な情報源から報告された．

リンパ腫

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，対照群の患者に比して，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 の臨床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 投与患者で 5,707 例中 5 例（追跡期間の中央値 1 年），対照患者で 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（最高で数倍）可能性がある．急性および慢性の白血病が，市販後の関節リウマチその他の適応で報告されている．TNF 阻害剤投与がなくても，関節リウマチ患者は一般集団よりも白血病発現のリスクが高い（約 2 倍）可能性がある．

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攻的な経過をたどり，致死的であった．ほとんど全例の患者が肝脾 T 細胞リンパ腫の診断時かそれ以前に REMICADE と共に免疫抑制剤の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．

REMICADE 投与例として報告されている大半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．肝脾 T 細胞リンパ腫と TNF 阻害薬や TNF 阻害薬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．患者を治療する場合，REMICADE 単独か，もしくはアザチオプリンまたは 6-メルカプトプリンのような他の免疫抑制剤と併用するか検討するにあたり，併用すると肝脾 T 細胞リンパ腫のリスクが高まる可能性があることと，臨床試験データから REMICADE 単独投与では免疫原性と過敏性反応のリスクが高まる結果であったことを考慮に入れるべきである．（*警告および使用上の注意（5.7），有害事象（6），免疫原性（6.1）参照*）

皮膚がん

皮膚癌黒色腫とメルケル細胞がんは，TNF 阻害薬（REMICADE［有害事象(6.2)の項を参照］を含む）で治療される患者で報告された．定期的な皮膚検査をすべての患者（特に皮膚癌の危険因子を有する患者）に行うことが望ましい．

その他の悪性腫瘍

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 投与患者では 4,019 例中 14 例，対照患者では 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．

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（大半は肺または頭頚部が原発部位）が報告された．全患者に多量の喫煙の既往歴があった（*有害事象の項（6.1）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（*有害事象の項（6.1）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（*有害事象の項（6.1）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．

5.3 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 を含め 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り，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．REMICADE を含む TNF 阻害薬による治療を開始する前に，HBV 乾癬の検査を実施すること．B 型肝炎表面抗原陽性の患者では，B 型肝炎の治療経験の豊富な医師に相談すること．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 感染症の臨床上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．

5.4 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，重大の肝障害への進行は認められなかった（有害事象，肝毒性の項を参照）．

5.5 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（禁忌および有害事象，心不全患者の項を参照）．

5.6 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．

5.7 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（有害事象，投与時反応の項を参照）．

関節リウマチ，クローン病及び乾癬での臨床試験では，無治療期間の後の REMICADE の再投与は，定期的な維持療法［有害事象の項(6.1)を参照］と比較して，投与時反応の発現が高かった．一般に，無治療期間後の REMICADE の再投与のベネフィット-リスクは，特に週 0，2 と 6 にされる再導入療法を実施する場合には，慎重に考慮されなければならない．乾癬での REMICADE 維持療法が中断される場合には，単回投与で REMICADE を再開始した後、維持療法を実施しなければならない．

5.8　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事象が発現した患者では REMICADE の投与中止を考慮すべきである．

5.9　Anakinra との併用

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と好中球減少症が認められ，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．

5.10　Abatacept との併用

TNF 阻害剤と abatacept の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず，重篤な感染症を含む感染症の発現率が本剤を含む TNF 阻害剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった．したがって，本剤と abatacept の併用については推奨されない［薬物相互作用の項(7.1)参照］．

5.11　その他の生物学的製剤療法との併用

REMICADE と同じ症状に用いられる他の生物学的製剤による治療との併用の情報は十分ではない．このような生物製剤と REMICADE の併用使用は，感染症のリスク増大の可能性があるため，推奨されない［薬物相互作用の項(7.3)参照］．

5.12　生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬との切り替え

重複した生物学的活性により感染症のリスクが増加する可能性があるため，生物学的製剤から別の生物学的製剤への切り替え時には，注意が必要である．.

5.13　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（*有害事象，自己抗体／ループス様症候群の項を参照*）．

5.14　生ワクチン接種/治療用感染性製剤

抗 TNF 療法を受けている患者では，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限られている．生ワクチンの使用は播種性感染を含む感染症に至る可能性がある．このため生ワクチンの併用は推奨できない．REMICADE は胎盤通過性があることが知られており，生後 6 ヶ月の乳児でも REMICADE が検出されているため，妊娠中に REMICADE の投与を受けた患者においては，乳児への生ワクチン投与についても注意する必要がある．

そのほか，生きた弱毒化細菌など（がん治療目的の膀胱への BCG 投与など），感染因子の治療的使用の際にも，播種性乾癬を含む感染に至る可能性がある．REMICADE とこれらの薬剤の同時使用は避けることが推奨される．

小児患者は，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．

6. 有害事象

6.1 臨床試験経験

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（小児患者の有害事象に関する情報については，*有害事象の小児クローン病における有害事象の項を参照*）．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．

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 時間以内に起こる全ての有害事象と定義した．第三相試験では，REMICADE 治療患者で 18%，プラセボ投与患者で 5%の投与時反応が認められた．導入期に投与時反応を発現した患者の 27%は維持期にも経験している．導入期に投与時反応を発現しなかった患者の 9%は維持期に投与時反応を発現した．

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／または投薬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相関しなかった．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 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（*有害事象（6.1）および薬剤相互作用（7.4）の項を参照*）．

再投与時の投与時反応

中等度から重度の乾癬における長期に維持治療を継続する患者と導入治療後の再燃時に再治療を繰り返す患者の有効性を比較した臨床試験において，維持療法が 1%未満（1／222）に対して，再治療群では 4%(8/219)の重篤な投与時反応が認められた．この試験の患者は免疫抑制の併用治療は行われていなかった．この試験では重篤な投与時反応は 2 週目の投与で発現しており，症状としては，呼吸困難，じんま疹，顔面浮腫，血圧低下などであった．すべての徴候及び症状は REMICADE の投与中止及び/又は他の治療開始により完全に解消した．

遅発性反応/再投与後の反応

乾癬の試験では，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．

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），ヒストプラスマ症 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，陳旧性結核の再発の可能性がある（警告，重篤な感染症の項参照）．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．

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．

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．患者サンプルにおける抗インフリキシマブ抗体の検出法は血清中のインフリキシマブの存在により干渉を受ける恐れがあり，患者における抗体形成を過小評価している可能性がある．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（有害事象，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（*警告および使用上の注意（5.4）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（*警告および使用上の注意（5.3）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 1　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					
	>1 to <3 x ULN		≥3 x ULN		≥5 x ULN	
	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%

[1]Placebo patients received methotrexate while REMICADE patients received both REMICADE and methotrexate. Median follow-up was 58 weeks.
[2]Placebo 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.
[3]Median follow-up was 30 weeks. Specifically, the median duration of follow-up was 30 weeks for placebo and 31 weeks for REMICADE.
[4]Median follow-up was 24 weeks.
[5]Median follow-up was 24 weeks for REMICADE group and 18 weeks for placebo group.
[6]ALT values are obtained in 2 Phase 3 psoriasis studies with median follow-up of 50 weeks for REMICADE and 16 weeks for placebo.

乾癬試験における有害事象

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．

その他の有害事象

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事象に関する情報については，有害事象の小児クローン病における有害事象の項を

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事象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 2　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（6.1）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，自殺企画

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

小児における有害事象

小児クローン病

REMICADE を投与した小児クローン病患者で観察された有害事象と成人のクローン病患者で観察された有害事象には，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%），白血球減少症（9%），顔面潮紅（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）．帯状疱疹は 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，両治療群間で目立った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は，一定用量の 6-MP，AZA 又は MTX の投与を受けた患者では，判定不能のサンプルを除いて，24 例中 3 例に抗インフリキシマブ抗体が存在していた．105 例の患者で抗インフリキシマブ抗体が測定されたが，81 例ではサンプル中のインフリキシマブの存在による測定への干渉により陰性となっている可能性を否定できず，判定不能であった．

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）．

小児潰瘍性大腸炎

小児と成人の潰瘍性大腸炎で報告された副作用は，おおむね類似していた（UC1 試験，UC2 試験）．小児において最も多かった副作用は，上気道感染症，咽頭炎，腹痛，発熱，頭痛であった．

感染症は小児 UC 試験で治療をうけている 60 人の患者のうちの 31 人（52%）で報告され，22 人（37%）は経口あるいは腸管外抗菌治療を必要とした．一部の小児 UC 試験の感染症患者の割合は，小児クローン病試験（小児 CD 試験）と類似していたが，大人の潰瘍性大腸炎の試験 UC I 試験，UC II 試験）での割合より高かった．小児 UC 試験の感染症の発現率は，8 週間毎投与の維持療法群において 13/22（59%）であった．上気道感染症（7/60［12%］）と咽頭炎（5/60［8%］）が最も頻繁に報告された呼吸器系感染症であった．重度の感染症は，すべての治療をうけている患者の 12% (7/60)で報告された．

小児 UC 試験では，判定不能を除き，19 例中 4 例の患者は，インフリキシマブに対する抗体を持っていた．52 例の患者が検査を受けたが，33 人の患者はサンプル中のインフリキシマブの残存による分析干渉のために，陰性と判定することができず，判定不能と分類された．

正常（ULN）の上限 3 倍までの ALT 上昇は，小児 UC 試験で小児患者の 17% (10/60)で見られた;3 倍以上は 7% (4/60)で，5 倍以上は 2% (1/60)であった（追跡期間中央値は 49 週であった）．

全体として，治療をうけている患者の 60 例のうちの 8 例（13%）は，1 回以上の投与時反応（8 週間毎の維持治療群 22 例中 4 例（18%）を含む）を経験した．重篤な投与時反応は報告されなかった．

小児 UC 試験では，45 例の患者が 12～17 歳の年齢層，15 例が 6～11 歳であった．各々のサブグループの患者例数が少なく，有害事象への年齢の影響は検討できなかった．年齢が高い集団は年齢が低い集団より重篤の有害事象（40%対 18%）及び中止例の割合が高かった（40%対 16%）．感染症患者の割合は，年齢が低い集団（60%対 49%）でより高く，重篤な感染症は両年齢層で同程度だった（6～11 歳の年齢層の 13%対 12～17 歳の年齢層の 11%）．有害事象（投与時反応を含む）の全体の割合は，6～11 歳の年齢層と 12～17 歳の年齢層の間で同程度（13%）だった．

6.2　市販後有害事象

REMICADE 承認後，小児と成人での副作用が報告されている．これらの事象は規模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 への暴露との関連性を確立できるとは限らない．

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（*警告および使用上の注意の項（5.6）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），乾癬の新たな発現及び悪化（全てのサブタイプ，ただし膿胞性乾癬としては掌蹠膿疱症），横断性脊髄円及び神経障害（新たな神経学的事象も観察されている）．*警告および使用上の注意の項（5.8）を参照*)），急性肝不全，黄疸，肝炎および胆汁うっ滞（*警告および使用上の注意の項（5.4）を参照*）,重篤な感染症（*警告および使用上の注意の項（5.1）を参照*），黒色腫とメルケル細胞がんを含む悪性腫瘍（*警告および使用上の注意の項（5.2）を参照*）.

投与時反応

市販後の経験では，咽頭浮腫や重篤な気管支痙攣を含むアナフィラキシー様反応及び発作が REMICADE 投与と関連していた．

心筋虚血/心筋梗塞および一過性の視力障害が，REMICADE 投与中又は点滴静注の 2 時間以内にまれに報告された．

小児における有害事象

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および使用上の注意（5.2）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．

7.　薬物相互作用

7.1　Anakinra あるいは abatacept との併用

Anakinra や abatacept と併用投与した別の TNFα 阻害薬の臨床試験おいて，重篤な感染症のリスク増加が認められ，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．TNFα 阻害療法とこれらの薬剤の併用療法でみられる有害事象の性質のため，他の TNFα 阻害薬と anakinra や abatacept の併用によっても同様の毒性が生じる可能性がある．従って，REMICADE と anakinra や abatacept との併用は避けること（*警告および使用上の注意の項（5.9 及び 5.10）を参照*）.

7.2 Tocilizumab との併用

Tocilizumab と， TNF 阻害薬（REMICADE を含む）のような他の生物学的製剤 DMARD s の併用は過度の免疫抑制と感染症リスク増大の可能性があるがあるため，の避けられるべきである．

7.3 他の生物学的治療薬との併用

REMICADE と同じ症状に対するその他の生物学的製剤の併用使用は避けられるべきである（*警告および使用上の注意の項（5.10）を参照*）.

7.4　Methotrexate(MTX)および他の併用薬

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．MTXの併用は抗インフリキシマブ抗体の産生を抑え，血中インフリキシマブ濃度の上昇をもたらすかもしれない．

7.5 免疫抑制剤

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（*有害事象，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．

7.6 チトクローム P450 基質

慢性炎症によるサイトカイン（TNFα, IL-1, IL-6, IL-10, IFN）の上昇は，P450 代謝酵素形成を抑制している恐れがある．このため，Infliximabなどの使用によるサイトカイン抑制がP450代謝酵素形成を正常化していることが予測される．このため治療域の狭いP450 の基質となる薬剤を使用している患者におけるREMICADEの使用開始や中止に際しては，十分な効果（例えばワーファリン）や血中濃度のモニタリング（例えばシクロスポリンやテオフィリンなど）を行い，個々の薬剤の投与量を調節することが望ましい．

7.7 生ワクチン/感染性治療薬

REMICADEと生ワクチンの併用使用は避けることが望ましい（*警告および使用上の注意の項（5.14）を参照*）．

REMICADEと感染性治療薬の併用使用は避けることが望ましい（*警告および使用上の注意の項（5.14）を参照*）．

8. 特殊集団への投与

8.1 妊娠

妊娠カテゴリーB. 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．Infliximabはヒトおよびチンパンジー以外の種のTNFα と交差反応を示さないので，REMICADEについて動物による生殖試験は行っていない．マウスTNFα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．

他のIgG製剤と同様にREMICADEは胎盤通過性があり，妊娠中にREMICADEを投与された女性患者から生まれた生後最大6ヶ月の乳児でもREMICADEが検出されている．結果として，これらの乳児は感染のリスクが増大している可能性があり，生ワクチンの投与に際しては注意が必要である．（*警告および使用上の注意の項（5.14）を参照*）．

8.3 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事象を及ぼす可能性があるので，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．

8.4 小児への投与

REMICADEの有効性と安全性は，6－17歳のクローン病及び潰瘍性大腸炎の導入及び維持療法において確立している．しかしながら，6歳未満のクローン病，潰瘍性大腸炎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

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，警告および使用上の注意（5），効能及び効果（1.2），用法・用量（2.2），臨床試験（14.2），有害事象（6.1）の項を参照*）．

REMICADEは小児クローン病患者において既存の免疫抑制剤との併用試験のみ実施している．小児クローン病患者におけるREMICADEの長期（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．

小児潰瘍性大腸炎患者

REMICADEの既存治療に効果不十分な中等度から重度の6歳以上の小児潰瘍性大腸炎患者における症状軽減と緩解維持にの安全性と有効性は，成人の適切な対照を置き，よく管理された試験のエビデンスにより支持されている．追加の小児における安全性と薬物動態のデータは60例で実施された6歳以上の小児臨床試験により確認されている（臨床薬理（12.3），

用法・用量（2.4），有害事象（6.1），臨床試験（14.4）の項を参照）．粘膜治癒達成効果，維持効果については確立していない．41 例の患者では Mayo 内視鏡サブスコア 0－1 に至ることが 8 週時の内視鏡により認められているが，導入期は対照群のないオープンラベルであり，対照群を置いていなかった．. 54 週時の任意の内視鏡検査は 9 例のみしか実施していない．

小児潰瘍性大腸炎の試験では，およそ半数の患者で免疫調節薬（AZA，6－MP，MTX）が試験開始時に使用されていた．なお，肝脾 T 細胞リンパ腫のリスクがあるため REMICADE と他の免疫抑制剤との併用には慎重なリスクベネフィット評価が必要である．

小児潰瘍性大腸炎患者における 1 年を超える REMICADE の有効性と安全性は臨床試験では確立していない．

若年性関節リウマチ

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．

若年性関節リウマチ患者に対する REMICADE の安全性と有効性は，14 週間の多施設無作為化プラセボ対照二重盲検試験，およびそれに引き続く最大 44 週間の二重盲検実薬継続投与試験により評価された．4 歳から 17 歳までの，MTX を少なくとも 3 ヶ月間投与された活動期の若年性関節リウマチ患者が参加した．葉酸，経口副腎皮質ホルモン剤（≦プレドニゾン換算で 0.2mg/kg/日相当）非ステロイド性抗炎症薬，および/または DMARD の一定用量の併用が許可された．

患者は， REMICADE 3mg/kg またはプラセボを 0，2 および 6 週目に投与された．プラセボに割り付けられた患者は，14，16，20 週目，以後 8 週間毎に 44 週まで REMICADE 6mg/kg の投与をうけた．試験を完了した患者は，最大 2 年間の，オープンラベルでの REMICADE 継続投与試験に進んだ．

本試験では，若年性関節リウマチに対する REMICADE の有効性を確立することができなかった．本試験はプラセボ反応率が高く，また，成人と比べて免疫原性が高かった．加えて，成人と比べてインフリキシマブのクリアランス率が高かった．*（臨床薬理の項（12.3）参照）*

60 名の若年性関節リウマチ患者が 3mg/kg，57 名が 6mg/kg の REMICADE 投与を受けた．投与時反応を発現した JRA 患者は，3 mg/kg 投与群では 52 週間で 35%（21/60）であり，6 mg/kg 投与群では 38 週間で 17.5%（10/57）であった．最も頻度の高い投与時反応は，嘔吐，発熱，頭痛，低血圧であった．REMICADE 3 mg/kg 投与群では，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）．REMICADE 6 mg/kg 投与群では，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．重篤な投与時反応を発現した 6 例のうち 2 例は REMICADE の投与時間が短かった（投与時間 2 時間未満）．インフリキシマブに対する抗体が出現した患者は，3 mg/kg 投与群で 38%（20/53），6 mg/kg 投与群で 12%（6/49）であった．

感染症は，52 週にわたって 3 mg/kg と MTX の併用投与を受けた小児の 68%（41/60），38 週にわたって 6 mg/kg と MTX の併用投与を受けた小児の 65%（37/57）で発現した．最も頻度の高い感染症は,上気道感染,咽頭炎であり，最も頻度の高い重篤な感染症は，肺炎であった．他の注目すべき感染症としては，原発性水痘感染および帯状疱疹がそれぞれ 1 例で発現した．

8.5 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．レミケードの治療を受けた 65 歳以上の高齢者での重篤な感染症の発現率はは 65 歳未満の患者での発現率よりも高い；したがって，高齢者へ使用する場合は注意が必要である（*有害事象の項（6.1）参照*）．

10 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，有害事象や効果の自他覚症状に注意し，適切な対症療法を直ちに行うことが望ましい．

11 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．

12　臨床薬理

12.1　作用機序

Infliximab は可溶型および膜貫通型 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（リンフォトキシン 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 TNFα 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，TNFα 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 TNFα 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 TNFα 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．

12.2　薬力（薬理）学

TNFα 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-セレクチン，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 TNFα の産生を低下させ，TNFα 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．

12.3　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（Cmax）の間で正の線形相関を示した．定常状態での分布容積（Vd）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．

クローン病あるいは潰瘍性大腸炎の小児患者（6～17 歳）および成人患者における 5mg/㎏投与後の Infliximab のピーク濃度トラフ濃度，消失半減期は同様であった．

体重 35 kg までで 6 mg/kg の REMICADE 投与を受けた若年性関節リウマチ小児患者と，体重 35 kg 以上成人の体重までで 63 mg/kg の REMICADE 投与を受けた若年性関節リウマチ小児患者の母集団薬物動態解析では，定常状態における血中濃度時間曲線下面積（AUCss）は 3 mg/kg の REMICADE 投与を受けた成人と類似していた．

13　非臨床毒性

13.1　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 TNFα 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 TNFα 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．

14　臨床試験

14.1　クローン病

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 3）．

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 3）．

表 3　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．

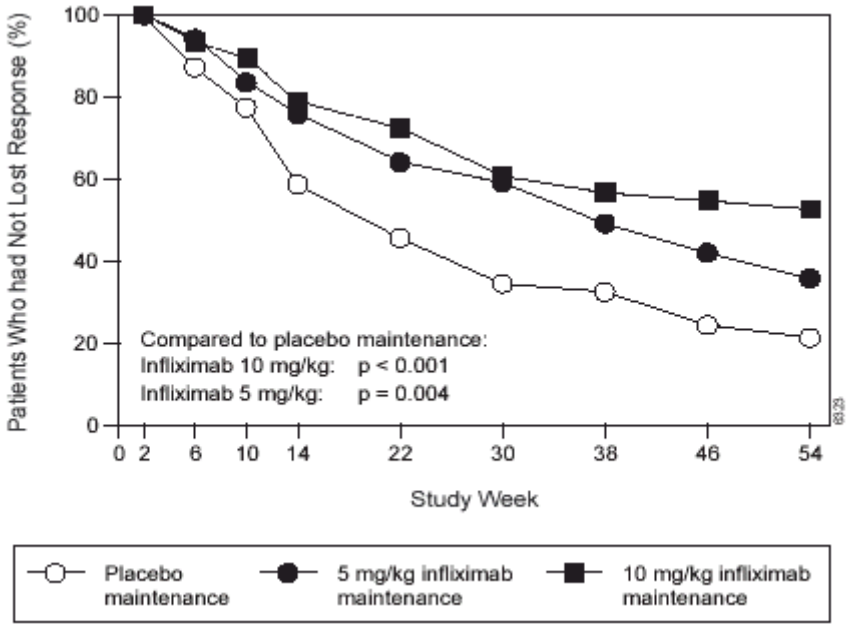


図 1　54 週時までに効果消失のなかった患者の割合（Kaplan-Meier estimate）

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（ACCENTⅡ[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%は直腸膣瘻を有していた．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．

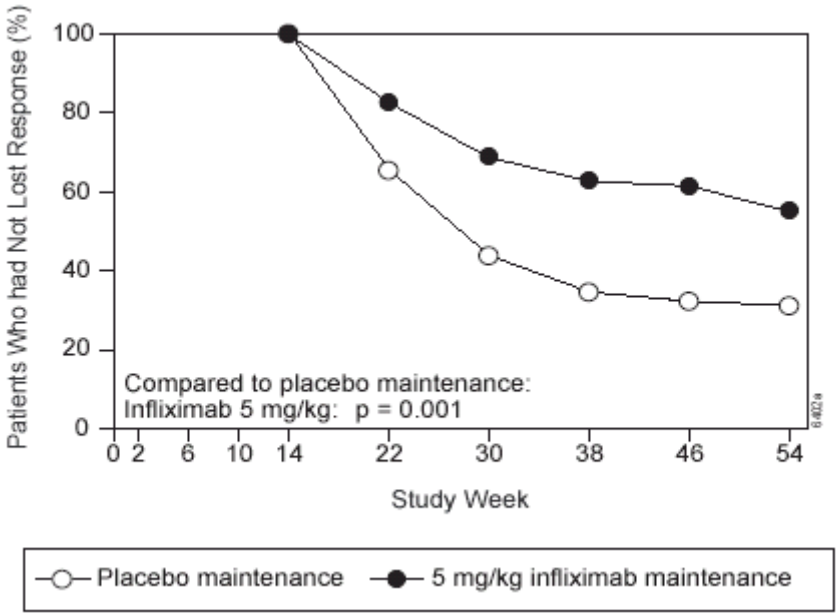


図 2　54 週までの瘻孔効果を消失しない症例の割合

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．

14.2 小児クローン病

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，一定用量の 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 4）．

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 4　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%

[1]Defined as a decrease from baseline in the PCDAI score of ≥ 15 points and total score of ≤ 30 points.
[2]Defined as a PCDAI score of ≤ 10 points.
* p-value < 0.05
**p-value < 0.01

14.3　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 [13] 6～12[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，粘膜治癒

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，粘膜治癒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 5）．

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 5　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 ≥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 6 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 6　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		
		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%

14.4　小児潰瘍性大腸炎

REMICADE の既存治療に効果不十分な中等度から重度の 6 歳以上の小児潰瘍性大腸炎患者における症状軽減と緩解維持の安全性と有効性は，成人の適切な対照を置き，よく管理された試験のエビデンスにより支持されている．追加の小児における安全性と薬物動態のデータは，60 例で実施された 6-17 歳（中央値 14.5 歳）の中等度から重度（Mayo スコア 6-12，内視鏡スコア 2 以上）既存治療で効果不十分な小児 UC 患者によるオープンラベル試験により集積されている,ベースラインにおいて，Mayo スコアの中央値は 8，53%の患者は免疫調節薬（6-MP，AZA，MTX）を使用し，62%の患者ではコルチコステロイド（中央値: プレドニン換算で 0.5mg/kg/Day）が使用されていた．0 週以降は，副腎皮質ステロイドの中止や減量が可能であった．
すべての患者は，0，2，6 週に 5mg/kg の導入投与を行った．8 週時に効果が認められなかった患者では，さらなる REMICAD の投与は行わず，安全性の追跡調査のみが行われた．8 週時 45 例の患者が 8 週間隔 46 週又は 12 週間隔 42 週の投与に無作為化されたた．効果が減弱した患者に対しては増量及び/又は投与間隔の短縮が行われた．

8 週時の臨床的反応は，Mayo スコアのベースラインからの 30%以上の減少かつ 3 ポイント以上の減少と定義し，1 ポイント以上の直腸出血スコアの減少，あるいは直腸出血サブスコアが 0 あるいは 1 点になることも含まれた．
8 週時の臨床的緩解は，Mayo スコアが 2 点以下で個々のサブスコアがすべて 1 点以下と定義した．さらに，臨床的緩解は PUCAI スコアを用いて評価され，PUCAI スコア 10 点未満を臨床的緩解と定義し，8 週及び 54 週時に評価された．

内視鏡は 8 週時に評価した．Mayo 内視鏡サブスコア 0 を正常あるいは非活動性，1 を Mild（発赤，血管パターンの低下や脆弱化）とした．

60 例治療患者のうち，44 例が 8 週時に臨床的反応が認められた．そのうちベースラインで免疫調節薬の併用を行っていた 32 例中 23 例が臨床的反応を達成したのに対し，免疫抑制剤非投与では 28 例中 21 例が臨床的反応を示した．8 週時に 60 例中 24 例が Mayo スコア上の緩解を達成し，51 例中 17 例が PUCAI スコアにおける緩解を達成した．

54 週時点の PUCAI 緩解達成例は，8 週間隔投与患者 21 例中 8 例，12 週間隔投与患者 22 例中 4 例であった．

45 例の無作為化された患者の 23 例（9 例が 8 週間隔，14 例が 12 週間隔）が維持治療中において効果減弱による増量及び/又は投与間隔短縮が必要であった．増量した 23 例中 9 例が 54 週時点で緩解を達成していた．また，そのうち 7 例が 10mg/kg 8 週間隔投与であった．

14.5 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（≦10mg/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 8）．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 7）．

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 7）．

表 7　ACR 改善（達成した患者の割合）

	Study RA1					Study RA2		
		REMICADE+MTX					REMICADE+MTX	
	Placebo+	3mg/kg		10mg/kg		Placebo+	3mg/kg	6mg/kg
	MTX	q8 wks	q4 wks	q8 wks	q4 wks	MTX	q8 wks	q8 wks
Response	(n=88)	(n=86)	(n=86)	(n=87)	(n=81)	(n=274)	(n=351)	(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 8　投与開始前と 54 週時の ACR を構成する各項目（RA I）

	Placebo + MTX (n=88)		REMICADE + MTX[a] (n=340)	
Parameter (medians)	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

[a]All doses/schedules of REMICADE + MTX
[b]Visual Analog Scale (0=best, 10=worst)
[c]Health 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]．

RA I 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 9），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 9）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 9　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	
		3 mg/kg	10 mg/kg		3 mg/kg	6 mg/kg
	Placebo + MTX (n=64)	q 8 wks (n=71)	q 8 wks (n=77)	Placebo + MTX (n=282)	q 8 wks (n=359)	q 8 wks (n=363)
Total Score						
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
Erosion Score						
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
JSN Score						
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．

14.6　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 10）．

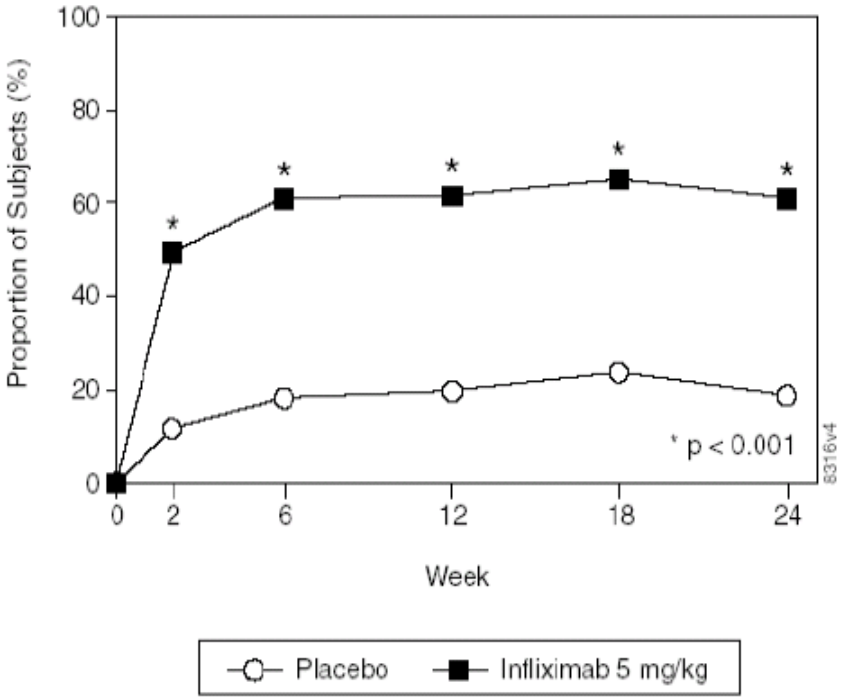


図 3　ASAS 20 を達成した患者の割合

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 10　強直性脊椎炎疾患活動性の各評価項目

	Placebo (n=78)		REMICADE 5mg/kg (n=201)		
	Baseline	24 Weeks	Baseline	24 Weeks	p-value
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．

14.7　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（≦25mg/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 11）．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 11　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
[b]Scale 0-68
[c]Scale 0-66
[d]Visual Analog Scale (0=best, 10=worst)
[e]Health Assessment Questionnaire, measurement of 8 categories: dressing and grooming, arising, eating, walking, hygiene, reach, grip, and activities (0=best, 3=worst)
[f]Normal 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．

14.8 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かっている程度まで，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 12 に示す．

表 12　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（有害事象，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．

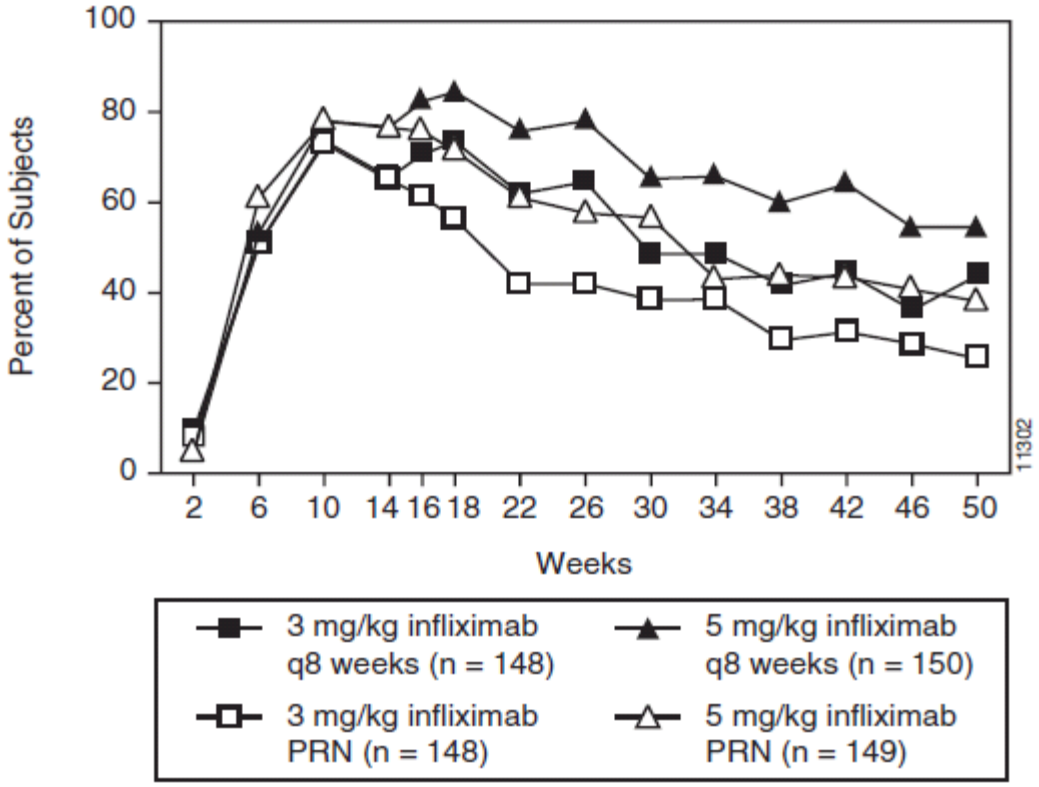


図 4　投与前から 50 週時までに PASI における 75%以上の改善を達成した患者の割合（14 週時に無作為割付けした患者）

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.

15. 引用文献：英文参照

16　提供/保存及び取り扱い

REMICADE20ml バイアルは個々に箱詰めされている．REMICADE は，10 バイアル入りカートンで提供される.
NDC57894-030-01　100mg バイアル
おのおのの投与バイアルは，100mg のインフリキシマブを含み，溶解されて 10mL になる.

保存

凍結乾燥製品は 2℃～8℃（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.

17　患者への情報

17.1　患者への助言

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 のベネフィットとリスクについて説明すべきである．医師は，患者に対し，REMICADE 治療開始前及び投与毎に Medication Guide を読むように指導すべきである．来院のつど患者の健康全般を評価し，患者や介護者が Medication Guide を読んで疑問を持った場合はよく話しあうことが重要である.

- 免疫抑制
  REMICADE が，感染防御に対する免疫機構の働きを弱めるかもしれないことを患者に伝えること．結核及び B 型肝炎ウィルスの再活性化を含む感染症の状がでた場合には，医師に連絡することが重要であると患者に説明すること．患者に REMICADE 投与中のリンパ腫や他の悪性腫瘍のリスクについて助言すること.
- 他の病状
  心疾患，神経疾患，または自己免疫疾患のような病状の発現又は悪化の兆候が認められた場合には報告するよう患者に指

導すること．あざ，出血又は持続する発熱のような血球減少症の症状が認められた場合には報告するよう患者に指導すること．

Manufactured by:
Janssen Biotech, Inc.
Horsham, PA 19044
U.S. License　No.1864

Janssen Biotech, Inc.2013

1.6.3　EU 添付文書

EU 添付文書の原文と和訳を添付する.

1.6.3.1　EU 添付文書　原文

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 in murine hybridoma cells by recombinant DNA technology. After reconstitution each ml contains 10 mg of infliximab.

For the 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:

- adult patients with active disease when the response to disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), including methotrexate, has been inadequate.
- adult 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 moderately to severely active Crohn's disease, in adult 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 adult 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 children and adolescents aged 6 to 17 years, who have not responded to conventional therapy including a corticosteroid, an immunomodulator and primary nutrition therapy; or who are intolerant to or have contraindications for such therapies. Remicade has been studied only in combination with conventional immunosuppressive therapy.

Ulcerative colitis
Remicade is indicated for treatment of moderately to severely active ulcerative colitis in adult patients who have had an inadequate response to conventional therapy including corticosteroids and

6-mercaptopurine (6-MP) or azathioprine (AZA), or who are intolerant to or have medical contraindications for such therapies.

Paediatric ulcerative colitis
Remicade is indicated for treatment of severely active ulcerative colitis, in children and adolescents aged 6 to 17 years, who have had an inadequate response to conventional therapy including corticosteroids and 6-MP or AZA, or who are intolerant to or have medical contraindications for such therapies.

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 adult patients 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 adult patients 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 should be administered intravenously. 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.

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

Posology
Adults (≥ 18 years)
Rheumatoid arthritis
3 mg/kg given as an intravenous infusion followed by additional 3 mg/kg infusion doses at 2 and 6 weeks after the first infusion, then every 8 weeks thereafter.

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.

Moderately to severely active Crohn's disease
5 mg/kg given as an intravenous infusion 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 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 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 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 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 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 sections 4.4 and 4.8). 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 (see sections 4.4 and 4.8).

Re-administration for ankylosing spondylitis
The safety and efficacy of re-administration, other than every 6 to 8 weeks, has not been established (see sections 4.4 and 4.8).

Re-administration for psoriatic arthritis
The safety and efficacy of re-administration, other than every 8 weeks, has not been established (see sections 4.4 and 4.8).

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).

Limited experience from re-treatment following disease flare by a re-induction regimen suggests a higher incidence of infusion reactions, including serious ones, when compared to 8-weekly maintenance treatment (see section 4.8).

Re-administration across indications
In case maintenance therapy is interrupted, and there is a need to restart treatment, use of a re-induction regimen is not recommended (see section 4.8). In this situation, Remicade should be re-initiated as a single dose followed by the maintenance dose recommendations described above.

Elderly patients (≥ 65 years)
Specific studies of Remicade in elderly patients have not been conducted. No major age-related differences in clearance or volume of distribution were observed in clinical studies. No dose adjustment is required (see section 5.2). For more information about the safety of Remicade in elderly patients see sections 4.4 and 4.8.

Impaired renal and/or hepatic function
Remicade has not been studied in these patient populations. No dose recommendations can be made (see section 5.2).

Paediatric population

Crohn's disease (6 to 17 years)
5 mg/kg given as an intravenous infusion followed by additional 5 mg/kg infusion doses at 2 and 6 weeks after the first infusion, then every 8 weeks thereafter. Available data do not support further infliximab treatment in children and adolescents not responding within the first 10 weeks of treatment (see section 5.1).

Some patients may require a shorter dosing interval to maintain clinical benefit, while for others a longer dosing interval may be sufficient. Patients who have had their dose interval shortened to less than 8 weeks may be at greater risk for adverse reactions. Continued therapy with a shortened interval should be carefully considered in those patients who show no evidence of additional therapeutic benefit after a change in dosing interval.

The safety and efficacy of Remicade have not been studied in children with Crohn's disease below the age of 6 years. Currently available pharmacokinetic data are described in section 5.2 but no recommendation on a posology can be made in children younger than 6 years.

Ulcerative colitis (6 to 17 years)
5 mg/kg given as an intravenous infusion followed by additional 5 mg/kg infusion doses at 2 and 6 weeks after the first infusion, then every 8 weeks thereafter. Available data do not support further infliximab treatment in paediatric patients not responding within the first 8 weeks of treatment (see section 5.1).

The safety and efficacy of Remicade have not been studied in children with ulcerative colitis below the age of 6 years. Currently available pharmacokinetic data are described in section 5.2 but no recommendation on a posology can be made in children younger than 6 years.

Psoriasis
The safety and efficacy of Remicade in children and adolescents younger than 18 years in the indication psoriasis have not been established. Currently available data are described in section 5.2 but no recommendation on a posology can be made.

Juvenile idiopathic arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis
The safety and efficacy of Remicade in children and adolescents younger than 18 years in the indications juvenile idiopathic arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis have not been established. Currently available data are described in section 5.2 but no recommendation on a posology can be made.

Juvenile rheumatoid arthritis
The safety and efficacy of Remicade in children and adolescents younger than 18 years in the indication juvenile rheumatoid arthritis have not been established. Currently available data are described in sections 4.8 and 5.2 but no recommendation on a posology can be made.

Impaired renal and/or hepatic function
Remicade has not been studied in these patient populations. No dose recommendations can be made (see section 5.2).

Method of administration
Remicade should be administered intravenously over a 2 hour period. 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).

Shortened infusions across adult indications
In carefully selected adult patients who have tolerated at least 3 initial 2-hour infusions of Remicade (induction phase) and are receiving maintenance therapy, consideration may be given to administering subsequent infusions over a period of not less than 1 hour. If an infusion reaction occurs in association with a shortened infusion, a slower infusion rate may be considered for future infusions if treatment is to be continued. Shortened infusions at doses > 6 mg/kg have not been studied (see section 4.8).

For preparation and administration instructions, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Patients with a history of hypersensitivity to infliximab (see section 4.8), to other murine proteins, or to any of the excipients listed in section 6.1.

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).

4.4 Special warnings and precautions for use

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the trademark and the batch number of the administered product should be clearly recorded (or stated) in the patient file.

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).

In clinical studies, delayed hypersensitivity reactions have been reported. Available data suggest an increased risk for delayed hypersensitivity with increasing Remicade-free interval. Patients should be advised to seek immediate medical advice if they experience any delayed adverse event (see section 4.8). 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_α) mediates inflammation and modulates cellular immune responses. Experimental data show that TNF_α 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_{α} may mask symptoms of infection such as fever. Early recognition of atypical clinical presentations of serious infections and of typical clinical presentation of rare and unusual infections is critical in order to minimise delays in diagnosis and treatment.

Patients taking TNF-blockers are more susceptible to serious infections.
Tuberculosis, bacterial infections, including sepsis and pneumonia, invasive fungal, viral, and other opportunistic infections have been observed in patients treated with infliximab. Some of these infections have been fatal; the most frequently reported opportunistic infections with a mortality rate of > 5% include pneumocystosis, candidiasis, listeriosis and aspergillosis.
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.

Tuberculosis
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.

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 antituberculosis 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, antituberculosis therapy should be considered before the initiation of Remicade.

Use of antituberculosis 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.
Some cases of active tuberculosis have been reported in patients treated with Remicade during and after treatment for latent tuberculosis.
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.

Invasive fungal infections
In patients treated with Remicade, an invasive fungal infection such as aspergillosis, candidiasis, pneumocystosis, histoplasmosis, coccidioidomycosis or blastomycosis should be suspected if they

develop a serious systemic illness, and a physician with expertise in the diagnosis and treatment of invasive fungal infections should be consulted at an early stage when investigating these patients. Invasive fungal infections may present as disseminated rather than localised disease, and antigen and antibody testing may be negative in some patients with active infection. Appropriate empiric antifungal therapy should be considered while a diagnostic workup is being performed taking into account both the risk for severe fungal infection and the risks of antifungal therapy.

For patients who have resided in or travelled 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.

Fistulising Crohn's disease
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 (HBV) reactivation
Reactivation of hepatitis B has occurred in patients receiving a TNF-antagonist including infliximab, who are chronic carriers of this virus. Some cases have had fatal outcome.

Patients should be tested for HBV infection before initiating treatment with Remicade. For patients who test positive for HBV infection, consultation with a physician with expertise in the treatment of hepatitis B is recommended. 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 antiviral 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 antiviral 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 $\geq$ 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 and neutropenia 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.

Concurrent administration of TNF-alpha inhibitor and abatacept
In clinical studies concurrent administration of TNF-antagonists and abatacept has been associated with an increased risk of infections including serious infections compared to TNF-antagonists alone, without increased clinical benefit. The combination of Remicade and abatacept is not recommended.

Concurrent administration with other biological therapeutics
There is insufficient information regarding the concomitant use of infliximab with other biological therapeutics used to treat the same conditions as infliximab. The concomitant use of infliximab with these biologics is not recommended because of the possibility of an increased risk of infection, and other potential pharmacological interactions.

Switching between biological DMARDS
Care should be taken and patients should continue to be monitored when switching from one biologic to another, since overlapping biological activity may further increase the risk for adverse events, including infection.

Live vaccines/therapeutic infectious agents
In patients receiving anti-TNF therapy, limited data are available on the response to vaccination with live vaccines or on the secondary transmission of infection by live vaccines. Use of live vaccines could result in clinical infections, including disseminated infections. It is recommended that live vaccines not be given concurrently with Remicade.

Other uses of therapeutic infectious agents such as live attenuated bacteria (e.g., BCG bladder instillation for the treatment of cancer) could result in clinical infections, including disseminated infections. It is recommended that therapeutic infectious agents not be given concurrently with Remicade.

Autoimmune processes
The relative deficiency of TNF_{α} 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).

Neurological events
Use of TNF-blocking agents, including infliximab, has been associated with cases of 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 anti-TNF treatment should be carefully considered before initiation of Remicade therapy. Discontinuation of Remicade should be considered if these disorders develop.

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. In the post-marketing setting, cases of leukaemia have been reported in patients treated with a TNF-antagonist. There is an increased background risk for lymphoma and leukaemia in rheumatoid arthritis patients with long-standing, highly active, inflammatory disease, which complicates 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.

Malignancies, some fatal, have been reported among children, adolescents and young adults (up to 22 years of age) treated with TNF-blocking agents (initiation of therapy ≤ 18 years of age), including

Remicade in the post-marketing setting. Approximately half the cases were lymphomas. The other cases represented a variety of different malignancies and included rare malignancies usually associated with immunosuppression. A risk for the development of malignancies in patients treated with TNF-blockers cannot be excluded.

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

Melanoma and Merkel cell carcinoma have been reported in patients treated with TNF blocker therapy, including Remicade (see section 4.8). Periodic skin examination is recommended, particularly for patients with risk factors for skin cancer.

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).

Haematologic reactions
There have been reports of pancytopenia, leucopenia, neutropenia, and thrombocytopenia in patients receiving TNF-blockers, including Remicade. All patients should be advised to seek immediate medical attention if they develop signs and symptoms suggestive of blood dyscrasias (e.g. persistent fever, bruising, bleeding, pallor). Discontinuation of Remicade therapy should be considered in patients with confirmed significant haematologic abnormalities.

Others
There is limited safety experience of Remicade treatment in patients who have undergone surgical procedures, including arthroplasty. 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.

Failure to respond to treatment for Crohn's disease may indicate the presence of a fixed fibrotic stricture that may require surgical treatment. There is no evidence to suggest that infliximab worsens or causes fibrotic strictures.

Special populations
Elderly patients (≥ 65 years)
The incidence of serious infections in Remicade-treated patients 65 years and older was greater than in those under 65 years of age. Some of those had a fatal outcome. Particular attention regarding the risk for infection should be paid when treating the elderly (see section 4.8).

Paediatric population

Infections

In clinical studies, infections have been reported in a higher proportion of paediatric patients compared to adult patients (see section 4.8).

Vaccinations

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

Malignancies and lymphoproliferative disorders

Malignancies, some fatal, have been reported among children, adolescents and young adults (up to 22 years of age) treated with TNF-blocking agents (initiation of therapy ≤ 18 years of age), including Remicade in the post-marketing setting. Approximately half the cases were lymphomas. The other cases represented a variety of different malignancies and included rare malignancies usually associated with immunosuppression. A risk for the development of malignancies in children and adolescents treated with TNF-blockers cannot be excluded.

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

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

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 with other biological therapeutics used to treat the same conditions as Remicade, including anakinra and abatacept, is not recommended (see section 4.4).

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

It is recommended that therapeutic infectious agents not be given concurrently with Remicade (see section 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

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.

Pregnancy
The moderate number (approximately 450) of prospectively collected pregnancies exposed to infliximab with known outcomes, including a limited number (approximately 230) exposed during the first trimester, does not indicate unexpected effects on pregnancy outcome. Due to its inhibition of TNFα, 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 TNFα, 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.

Infliximab crosses the placenta and has been detected up to 6 months in the serum of infants born to women treated with infliximab during pregnancy. Consequently, these infants may be at increased risk for infection. Administration of live vaccines to infants exposed to infliximab in utero is not recommended for 6 months following the mother's last infliximab infusion during pregnancy (see sections 4.4 and 4.5).

Breast-feeding
It is unknown 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.

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

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Remicade may have a minor influence on the ability to drive and use machines. Dizziness may occur following administration of Remicade (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
Upper respiratory tract infection was the most common adverse drug reaction (ADR) reported in clinical trials, occurring in 25.3% of infliximab-treated patients compared with 16.5% of control patients. The most serious ADRs associated with the use of TNF blockers that have been reported for Remicade include HBV reactivation, CHF, serious infections (including sepsis, opportunistic infections and TB), serum sickness (delayed hypersensitivity reactions), haematologic reactions, systemic lupus erythematosus/lupus-like syndrome, demyelinating disorders, hepatobiliary events, lymphoma, HSTCL, leukaemia, Merkel cell carcinoma, melanoma, paediatric malignancy, sarcoidosis/sarcoid-like reaction, intestinal or perianal abscess (in Crohn's disease), and serious infusion reactions (see section 4.4).

Tabulated list of adverse reactions
Table 1 lists ADRs 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 (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data). 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
Very Common: Viral infection (e.g. influenza, herpes virus infection).

Common:	Bacterial infections (e.g. sepsis, cellulitis, abscess).
Uncommon:	Tuberculosis, fungal infections (e.g. candidiasis).
Rare:	Meningitis, opportunistic infections (such as invasive fungal infections [pneumocystosis, histoplasmosis, aspergillosis, coccidioidomycosis, cryptococcosis, blastomycosis], bacterial infections [atypical mycobacterial, listeriosis, salmonellosis], and viral infections [cytomegalovirus]), parasitic infections, hepatitis B reactivation.
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	
Rare:	Lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, leukaemia, melanoma.
Not known:	Hepatosplenic T-cell lymphoma (primarily in adolescents and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis), Merkel cell carcinoma.
Blood and lymphatic system disorders	
Common:	Neutropenia, leucopenia, anaemia, lymphadenopathy.
Uncommon:	Thrombocytopenia, lymphopenia, lymphocytosis.
Rare:	Agranulocytosis, thrombotic thrombocytopenic purpura, pancytopenia, haemolytic anaemia, idiopathic thrombocytopenic purpura.
Immune system disorders	
Common:	Allergic respiratory symptom.
Uncommon:	Anaphylactic reaction, lupus-like syndrome, serum sickness or serum sickness-like reaction.
Rare:	Anaphylactic shock, vasculitis, sarcoid-like reaction.
Psychiatric disorders	
Common:	Depression, insomnia.
Uncommon:	Amnesia, agitation, confusion, somnolence, nervousness.
Rare:	Apathy.
Nervous system disorders	
Very common:	Headache.
Common:	Vertigo, dizziness, hypoaesthesia, paraesthesia.
Uncommon:	Seizure, neuropathy.
Rare:	Transverse myelitis, central nervous system demyelinating disorders (multiple sclerosis-like disease and optic neuritis), peripheral demyelinating disorders (such as Guillain-Barré syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and multifocal motor neuropathy).
Eye disorders	
Common:	Conjunctivitis.
Uncommon:	Keratitis, periorbital oedema, hordeolum.
Rare:	Endophthalmitis.
Not known:	Transient visual loss occurring during or within two hours of infusion.
Cardiac disorders	
Common:	Tachycardia, palpitation.
Uncommon:	Cardiac failure (new onset or worsening), arrhythmia, syncope, bradycardia.
Rare:	Cyanosis, pericardial effusion.
Not known:	Myocardial ischaemia/myocardial infarction occurring during or within two hours of infusion.

Vascular disorders	
Common:	Hypotension, hypertension, ecchymosis, hot flush, flushing.
Uncommon:	Peripheral ischaemia, thrombophlebitis, haematoma.
Rare:	Circulatory failure, petechia, vasospasm.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Very common:	Upper respiratory tract infection, sinusitis.
Common:	Lower respiratory tract infection (e.g. bronchitis, pneumonia), dyspnoea, epistaxis.
Uncommon:	Pulmonary oedema, bronchospasm, pleurisy, pleural effusion.
Rare:	Interstitial lung disease (including rapidly progressive disease, lung fibrosis and pneumonitis).
Gastrointestinal disorders	
Very common:	Abdominal pain, nausea.
Common:	Gastrointestinal haemorrhage, diarrhoea, dyspepsia, gastroesophageal reflux, constipation.
Uncommon:	Intestinal perforation, intestinal stenosis, diverticulitis, pancreatitis, cheilitis.
Hepatobiliary disorders	
Common:	Hepatic function abnormal, transaminases increased.
Uncommon:	Hepatitis, hepatocellular damage, cholecystitis.
Rare:	Autoimmune hepatitis, jaundice.
Not known:	Liver failure.
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Common:	New onset or worsening psoriasis including pustular psoriasis (primarily palm & soles), urticaria, rash, pruritus, hyperhidrosis, dry skin, fungal dermatitis, eczema, alopecia.
Uncommon:	Bullous eruption, onychomycosis, seborrhoea, rosacea, skin papilloma, hyperkeratosis, abnormal skin pigmentation.
Rare:	Toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson Syndrome, erythema multiforme, furunculosis.
Not known:	Worsening of symptoms of dermatomyositis
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Common:	Arthralgia, myalgia, back pain.
Renal and urinary disorders	
Common:	Urinary tract infection.
Uncommon:	Pyelonephritis.
Reproductive system and breast disorders	
Uncommon:	Vaginitis.
General disorders and administration site conditions	
Very common:	Infusion-related reaction, pain.
Common:	Chest pain, fatigue, fever, injection site reaction, chills, oedema.
Uncommon:	Impaired healing.
Rare:	Granulomatous lesion.
Investigations	
Uncommon:	Autoantibody positive.
Rare:	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 hour after an infusion. In Phase III clinical studies, 18% of infliximab-treated patients compared with 5% of placebo-treated patients experienced an infusion-related reaction. Overall, a higher proportion of patients receiving infliximab monotherapy experienced an infusion-related reaction compared to patients receiving infliximab with concomitant immunomodulators. Approximately 3% of patients discontinued treatment due to infusion-related reactions and all patients recovered with or without medical therapy. Of infliximab-treated patients who had an infusion reaction during the induction period, through week 6, 27% experienced an infusion reaction during the maintenance period, week 7 through week 54. Of patients who did not have an infusion reaction during the induction period, 9% experienced an infusion reaction during the maintenance period.

In a clinical study of patients with rheumatoid arthritis (ASPIRE), infusions were to be administered over 2 hours for the first 3 infusions. The duration of subsequent infusions could be shortened to not less than 40 minutes in patients who did not experience serious infusion reactions. In this trial, sixty six percent of the patients (686 out of 1,040) received at least one shortened infusion of 90 minutes or less and 44% of the patients (454 out of 1,040) 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 a clinical study of patients with Crohn's disease (SONIC), infusion-related reactions occurred in 16.6% (27/163) of patients receiving infliximab monotherapy, 5% (9/179) of patients receiving infliximab in combination with AZA, and 5.6% (9/161) of patients receiving AZA monotherapy. One serious infusion reaction (< 1%) occurred in a patient on infliximab monotherapy.

In post-marketing experience, cases of anaphylactic-like reactions, including laryngeal/pharyngeal oedema and severe bronchospasm, and seizure have been associated with Remicade administration. Exceedingly rare cases of transient visual loss and myocardial ischaemia/infarction occurring during or within 2 hours of Remicade infusion have also been reported (see section 4.4).

Infusion reactions following re-administration of Remicade

A clinical study in patients with moderate to severe psoriasis was designed to assess the efficacy and safety of long-term maintenance therapy versus re-treatment with an induction regimen of Remicade (maximum of four infusions at 0, 2, 6 and 14 weeks) following disease flare. Patients did not receive any concomitant immunosuppressant therapy. In the re-treatment arm, 4% (8/219) of patients experienced a serious infusion reaction versus < 1% (1/222) on maintenance therapy. The majority of serious infusion reactions occurred during the second infusion at week 2. The interval between the last maintenance dose and the first re-induction dose ranged from 35-231 days. Symptoms included, but were not limited to, dyspnea, urticaria, facial oedema, and hypotension. In all cases, Remicade treatment was discontinued and/or other treatment instituted with complete resolution of signs and symptoms.

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 oedema, 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 (see section 4.4).

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). In Crohn's disease patients who received maintenance treatment, antibodies to infliximab occurred overall in 3.3% of patients receiving immunosuppressants and in 13.3% of patients not receiving immunosuppressants. 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. In psoriasis patients treated with infliximab as a maintenance regimen in the absence of concomitant immunomodulators, approximately 28% developed antibodies to infliximab (see section 4.4: “Infusion reactions and hypersensitivity”).

Infections
Tuberculosis, bacterial infections, including sepsis and pneumonia, invasive fungal, viral, and other opportunistic infections have been observed in patients receiving Remicade. Some of these infections have been fatal; the most frequently reported opportunistic infections with a mortality rate of > 5% include pneumocystosis, candidiasis, 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 rheumatoid arthritis 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 post-marketing 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 extra-pulmonary location have been reported (see section 4.4).

Malignancies and lymphoproliferative disorders
In clinical studies with infliximab in which 5,780 patients were treated, representing 5,494 patient years, 5 cases of lymphomas and 26 non-lymphoma malignancies were detected as compared with no lymphomas and 1 non-lymphoma malignancy in 1,600 placebo-treated patients representing 941 patient years.

In long-term safety follow-up of clinical studies with infliximab of up to 5 years, representing 6,234 patients-years (3,210 patients), 5 cases of lymphoma and 38 cases of non-lymphoma malignancies were reported.

Cases of malignancies, including lymphoma, have also been reported in the post-marketing setting (see section 4.4).

In an exploratory clinical study involving patients with moderate to severe COPD who were either current smokers or ex-smokers, 157 adult patients were treated with Remicade at doses similar to

those used in rheumatoid arthritis 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.

In addition, rare post-marketing cases of hepatosplenic T-cell lymphoma have been reported in patients treated with Remicade with the vast majority of cases occurring in Crohn's disease and ulcerative colitis, and most 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 ≤ 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 ≥ 5 x Upper Limit of Normal (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	1,087	58.1	58.3	3.2%	3.9%	0.8%	0.9%
Crohn's disease[2]	324	1034	53.7	54.0	2.2%	4.9%	0.0%	1.5%
Paediatric 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%
Paediatric Ulcerative colitis	N/A	60	N/A	49.4	N/A	6.7%	N/A	1.7%
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	1,175	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 randomised to the placebo maintenance group and then later crossed over to infliximab are included in the infliximab group in the ALT analysis. In the Phase IIIb trial in Crohn's disease, SONIC, placebo patients received AZA 2.5 mg/kg/day as active control in addition to placebo infliximab infusions.

[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 (see section 4.4).

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

Infusion reactions
Infusion reactions occurred in 35% of patients with juvenile rheumatoid arthritis receiving 3 mg/kg compared with 17.5% of patients receiving 6 mg/kg. In the 3 mg/kg Remicade group, 4 out of 60 patients had a serious infusion reaction and 3 patients reported a possible anaphylactic reaction (2 of which were among the serious infusion reactions). In the 6 mg/kg group, 2 out of 57 patients had a serious infusion reaction, one of whom had a possible anaphylactic reaction (see section 4.4).

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

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 (see section 4.4).

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%), leucopenia (8.7%), flushing (8.7%), viral infection (7.8%), neutropenia (6.8%), bone fracture (6.8%), bacterial infection (5.8%), and respiratory tract allergic reaction (5.8%). Other special considerations are discussed below.

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

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

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

Paediatric ulcerative colitis patients
Overall, the adverse reactions reported in the paediatric ulcerative colitis trial (C0168T72) and adult ulcerative colitis (ACT 1 and ACT 2) studies were generally consistent. In C0168T72, the most common adverse reactions were upper respiratory tract infection, pharyngitis, abdominal pain, fever, and headache. The most common adverse event was worsening of ulcerative colitis, the incidence of which was higher in patients on the q12 week vs. the q8 week dosing regimen.

Infusion-related reactions
Overall, 8 (13.3%) of 60 treated patients experienced one or more infusion reactions, with 4 of 22 (18.2%) in the q8 week and 3 of 23 (13.0%) in the q12 week treatment maintenance group. No serious infusion reactions were reported. All infusion reactions were mild or moderate in intensity.

Immunogenicity
Antibodies to infliximab were detected in 4 (7.7%) patients through week 54.

Infections
Infections were reported in 31 (51.7%) of 60 treated patients in C0168T72 and 22 (36.7%) required oral or parenteral antimicrobial treatment. The proportion of patients with infections in C0168T72 was similar to that in the paediatric Crohn's disease study (REACH) but higher than the proportion in the adults ulcerative colitis studies (ACT 1 and ACT 2). The overall incidence of infections in C0168T72 was 13/22 (59%) in the every 8 week maintenance treatment group and 14/23 (60.9%) in the every 12 week maintenance treatment group. Upper respiratory tract infection (7/60 [12%]) and pharyngitis (5/60 [8%]) were the most frequently reported respiratory system infections. Serious infections were reported in 12% (7/60) of all treated patients.

In this study, there were more patients in the 12 to 17 year age group than in the 6 to 11 year age group (45/60 [75.0%]) vs.15/60 [25.0%]). While the numbers of patients in each subgroup are too small to make any definitive conclusions about the effect of age on safety events, there were higher proportions of patients with serious adverse events and discontinuation due to adverse events in the younger age group than in the older age group. While the proportion of patients with infections was also higher in the younger age group, for serious infections, the proportions were similar in the two age groups. Overall proportions of adverse events and infusion reactions were similar between the 6 to 11 and 12 to 17 year age groups.

Post-marketing experience
Post-marketing spontaneous serious adverse events with infliximab in the paediatric population have included malignancies including hepatosplenic T-cell lymphomas, transient hepatic enzyme abnormalities, lupus-like syndromes, and positive auto-antibodies (see sections 4.4 and 4.8).

Additional information on special populations
Elderly patients (≥ 65 years)
In rheumatoid arthritis clinical studies, the incidence of serious infections was greater in infliximab plus methotrexate-treated patients 65 years and older (11.3%) than in those under 65 years of age (4.6%). In patients treated with methotrexate alone, the incidence of serious infections was 5.2% in patients 65 years and older compared to 2.7% in patients under 65 (see section 4.4).

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

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: tumour necrosis factor alpha (TNF_α) inhibitors, ATC code: L04AB02.

Mechanism of action
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 ($TNF_ß$).

Pharmacodynamic effects
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 interferonγ. 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 and safety

Adult 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 antiinflammatory 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

		infliximab[b]				
	Control[a]	3 mg/kg q 8 wks	3 mg/kg q 4 wks	10 mg/kg q 8 wks	10 mg/kg q 4 wks	All infliximab[b]
Patients with ACR20 response/ Patients evaluated (%)	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 (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 1,004 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

		Infliximab + MTX		
	Placebo + MTX	3 mg/kg	6 mg/kg	Combined
Subjects randomised	282	359	363	722
Percentage ACR improvement				
Mean ± SD[a]	24.8 ± 59.7	37.3 ± 52.8	42.0 ± 47.3	39.6 ± 50.1
Change from baseline in total van der Heijde-modified Sharp score[b]				
Mean ± SD[a]	3.70 ± 9.61	0.42 ± 5.82	0.51 ± 5.55	0.46 ± 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				
Mean ± SD[d]	0.68 ± 0.63	0.80 ± 0.65	0.88 ± 0.65	0.84 ± 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 3 mg/kg and 6 mg/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 moderately to severely 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) ≥ 220 ≤ 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 moderately to severely active Crohn's disease in adults

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 ≥ 220 ≤ 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) % of Patients		
	Placebo Maintenance (n=110)	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 ≥ 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.

Infliximab with or without AZA was assessed in a randomised, double-blind, active comparator study (SONIC) of 508 adult patients with moderate to severe Crohn's disease (CDAI ≥ 220 ≤ 450) who were naive to biologics and immunosuppressants and had a median disease duration of 2.3 years. At baseline 27.4% of patients were receiving systemic corticosteroids, 14.2% of patients were receiving budesonide, and 54.3% of patients were receiving 5-ASA compounds. Patients were randomised to receive AZA monotherapy, infliximab monotherapy, or infliximab plus AZA combination therapy. Infliximab was administered at a dose of 5 mg/kg at weeks 0, 2, 6, and then every 8 weeks. AZA was given at a dose of 2.5 mg/kg daily.

The primary endpoint of the study was corticosteroid-free clinical remission at week 26, defined as patients in clinical remission (CDAI of < 150) who, for at least 3 weeks, had not taken oral systemic corticosteroids (prednisone or equivalent) or budesonide at a dose > 6 mg/day. For results see Table 6. The proportions of patients with mucosal healing at week 26 were significantly greater in the infliximab plus AZA combination (43.9%, p < 0.001) and infliximab monotherapy groups (30.1%, p=0.023) compared to the AZA monotherapy group (16.5%).

Table 6
Percent of patients achieving corticosteroid-free clinical remission at week 26, SONIC

	AZA Monotherapy	Infliximab Monotherapy	Infliximab + AZA Combination Therapy
Week 26			
All randomised patients	30.0% (51/170)	44.4% (75/169) (p=0.006)*	56.8% (96/169) (p < 0.001)*

* P-values represent each infliximab treatment group vs. AZA monotherapy

Similar trends in the achievement of corticosteroid-free clinical remission were observed at week 50. Furthermore, improved quality of life as measured by IBDQ was observed with infliximab.

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 ≥ 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 7). Corticosteroid tapering was permitted after week 6.

Table 7
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] A ≥ 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.

Adult ulcerative colitis

The safety and efficacy of Remicade were assessed in two (ACT 1 and ACT 2) randomised, 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 randomised 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 8
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 randomised	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 ulcerative colitis-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 ulcerative colitis-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.

Adult 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 randomised 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.

Adult 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 9 below:

Table 9
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 randomised	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 ≥ 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 ± 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.

Adult 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] ≥10% and Psoriasis Area and Severity Index [PASI] score ≥ 12). The primary endpoint in both studies was the percent of patients who achieved ≥ 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 5 mg/kg group and 13.8% of patients in the 3 mg/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 10. 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 10
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. 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).

Paediatric population

Paediatric Crohn's disease (6 to17 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 paediatric CDAI 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 randomised 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.

Paediatric ulcerative colitis (6 to 17 years)

The safety and efficacy of infliximab were assessed in a multicenter, randomised, open-label, parallel-group clinical study (C0168T72) in 60 paediatric patients aged 6 through 17 years (median age 14.5 years) with moderately to severely active ulcerative colitis (Mayo score of 6 to 12; endoscopic subscore ≥ 2) with an inadequate response to conventional therapies. At baseline 53% of patients were receiving immunomodulator therapy (6-MP, AZA and/or MTX) and 62% of patients

were receiving corticosteroids. Discontinuation of immunomodulators and corticosteroid taper were permitted after week 0.

All patients received an induction regimen of 5 mg/kg infliximab at weeks 0, 2, and 6. Patients who did not respond to infliximab at week 8 (n=15) received no further drug and returned for safety follow-up. At week 8, 45 patients were randomised and received 5 mg/kg infliximab at either q8 weeks or q12 weeks as a maintenance treatment regimen.

The proportion of patients in clinical response at week 8 was 73.3% (44/60). Clinical response at week 8 was similar between those with or without concomitant immunomodulator use at baseline. Clinical remission at week 8 was 33.3% (17/51) as measured by the Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) score.

At week 54, the proportion of patients in clinical remission as measured by the PUCAI score was 38% (8/21) in the q8 week maintenance group and 18% (4/22) in the q12 week maintenance treatment group. For patients receiving corticosteroids at baseline, the proportion of patients in remission and not receiving corticosteroids at week 54 was 38.5% (5/13) for the q8 week and 0% (0/13) for the q12 week maintenance treatment group.

In this study, there were more patients in the 12 to 17 year age group than in the 6 to 11 year age group (45/60 vs.15/60). While the numbers of patients in each subgroup are too small to draw definitive conclusions about the effect of age, there was a higher number of patients in the younger age group who stepped up in dose or discontinued treatment due to inadequate efficacy.

Other paediatric indications
The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Remicade in all subsets of the paediatric population in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriasis and Crohn's disease (see section 4.2 for information on paediatric use).

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.

Paediatric population
Population pharmacokinetic analysis based on data obtained from patients with ulcerative colitis (N=60), Crohn’s disease (N=112), juvenile rheumatoid arthritis (N=117) and Kawasaki disease

(N=16) with an overall age range from 2 months to 17 years indicated that exposure to infliximab was dependent on body weight in a non-linear way. Following administration of 5 mg/kg Remicade every 8 weeks, the predicted median steady-state infliximab exposure (area under concentration-time curve at steady state, AUC_{ss}) in paediatric patients aged 6 years to 17 years was approximately 20% lower than the predicted median steady-state drug exposure in adults. The median AUC_{ss} in paediatric patients aged 2 years to less than 6 years was predicted to be approximately 40% lower than that in adults, although the number of patients supporting this estimate is limited.

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 after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Type 1 glass vial with rubber stopper and aluminium crimp protected by a plastic cap, containing 100 mg of infliximab.

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. 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 (see section 4.2). 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 Remicade for particulate matter or discolouration prior to administration. Do not use if visibly opaque particles, discolouration or foreign particles are observed.

7. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen Biologics 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: 2 July 2009.

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu

1.6.3.2　EU 添付文書　和訳概要

1．製品名

レミケード 100 mg 注射液用濃縮物粉末

2．組成

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マウスハイブリドーマ細胞で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．性状

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．臨床に関する項目

4.1　効能・効果

関節リウマチ：

メトトレキセ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：

- メトトレキセ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成人患者．
- 過去にメトトレキセートやその他の DMARDs により治療されていない，重度で，活動性，進行性である成人患者．

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成人患者，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成人患者における，中等度から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成人患者における，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，青年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中等度から重度に活動性の潰瘍性大腸炎の治療．

小児潰瘍性大腸炎
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 6～17 歳の小児，青年における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，
－メトトレキセートと併用して，あるいは
－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 用法・用量

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．レミケードは点滴静注で用いなければならない．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．

用法

成人（18 歳以上）

関節リウマチ

3 mg/kg を静脈内投与し，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．

レミケードはメトトレキセ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．

中等度から重度の，活動性クローン病

5 mg/kg を静脈内投与し，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（4.4 項と 4.8 項参照）．

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(4.4 項と 4.8 項参照)．

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（4.4 項と 4.8 項参照）．

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）．

症状悪化後に導入投与レジメンによる再投与を行った限られた経験から，8 週間隔の継続投与と比べて，重篤を含む infusion reaction の発現頻度が高いことが示唆されている（4.8 項参照）．

適応症に共通した再投与

継続投与を中断した場合，かつ再投与が必要な場合，導入投与レジメンによる再投与は推奨しない（4.8 項参照）．この場合，レミケードは単回の再投与を行い，引き続いて上記にある継続投与を行いことが推奨される．

高齢患者（65 歳以上）

レミケードの高齢患者を対象とした特定の試験は行われていない．臨床試験においてクリアランスや分布容積の年齢に関連した大きな相違は認められてない．用量調整は必要ではない（5.2 項参照）．

高齢患者におけるレミケードの詳細な安全性に関する情報は 4.4 項，4.8 項参照．

腎障害や肝機能障害

これらの患者集団を対象としたレミケードの試験は行われていない．推奨される用量は設定されていない（5.2 項参照）．

小児患者集団

クローン病（6～17 歳）

5 mg/kg を静脈内投与し，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．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，青年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（5.1 項参照）．

一部の患者では臨床上の有益性を維持するため投与間隔を短縮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だろう．投与間隔を 8 週より短縮した患者では有害事象のリスクが増大する可能性がある．

投与間隔を変更した後の追加の治療的なベネフィットのエビデンスが示されていないこれらの患者において，投与間隔を短縮した治療の継続は慎重に検討されなければならない．

6 歳未満のクローン病の小児を対象としたレミケードの安全性と有効性の臨床試験は行われていない．現在，得られている薬物動態データは 5.2 項に示したが，6 歳未満の小児に推奨される用法・用量は設定されていない．

潰瘍性大腸炎（6～17 歳）

5 mg/kg を静脈内投与し，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．8 週までの治療で反応しない小児患者に対するインフリキシマブによる追加治療を支持するデータはない（5.1 項参照）．

6 歳未満の潰瘍性大腸炎の小児を対象としたレミケードの安全性と有効性の臨床試験は行われていない．現在，得られている薬物動態データは 5.2 項に示したが，6 歳未満の小児に推奨される用法・用量は設定されていない．

乾癬

18 歳未満の小児と青年での乾癬を適応症とするレミケードの安全性と有効性は確立していない．現在，得られているデータは 5.2 項に示したが，推奨される用法・用量は設定されていない．

若年性突発性関節炎，関節症性乾癬，強直性脊椎炎

18 歳未満の小児と青年での若年性突発性関節炎，関節症性乾癬，強直性脊椎炎を適応症とするレミケードの安全性と有効性は確立していない．現在，得られているデータは 5.2 項に示したが，推奨される用法・用量は設定されていない．

若年性関節リウマチ

18 歳未満の小児と青年での乾癬を適応症とするレミケードの安全性と有効性は確立していない．現在，得られているデータは 4.8 項及び 5.2 項に示したが，推奨される用量は設定されていない．

腎障害や肝機能障害

これらの患者集団を対象としたレミケードの試験は行われていない．推奨される用量は設定されていない（5.2 項参照）．

投与方法

レミケードは 2 時間かけて点滴静注しなければならない．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置し，投与（点滴）速度を遅くしてもよい（4.4 項参照）．

成人の適応症に共通した短縮した投与

レミケードの最初の 3 回の 2 時間の投与（導入期）に忍容性を示し，維持療法を受けている，慎重に選択された成人患者では，以後の投与を最短 1 時間で行うことを検討することができる．

投与時間」短縮に関連して投与時反応が起こった場合は，治療を継続するのであれば，以降の投与では，より遅い速度を検討してもよい．6 mg/kg を超えた用量での短縮した投与については検討されていない（4.8 項参照）．

調整及び投与指示については 6.6 項参照

4.3 禁忌

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 6.1 項に記載された添加物のいずれかに対する過敏症の既往歴のある患者．

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）．

4.4 重要な警告と使用上の注意

生物学的製剤のトレーサビリティーを改善するため，投与した製品の商標とバッチ番号は患者のカルテに明確に記録しなければならない．

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ならない（4.8 項参照）．

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（TNFα）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TNFα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．TNFα 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，及びまれで普通でない感染の典型的な臨床症状に早期に気付くことが非常に重要である．

TNFα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．報告頻度の高い致死率 5%を超える日和見感染症には，ニューモシスティス症，カンジダ症，リステリア症およびアスペルギルス症が含まれる．

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 REMICCADE 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．

結核

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．陳旧性結核の治療中や治療後にレミケードで治療した患者において，活動性結核となるケースが報告されている．
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．

侵襲性真菌感染症
レミケードで治療を受けた患者において，重篤な全身性疾患に発展した場合はアスペルギルス症，カンジダ症，ニューモシスティス症，ヒストプラズマ症，コクシジオイドミセス症やブラストミセス症のような侵襲性真菌感染症が疑われ，，侵襲性真菌感染症の診断と治療の専門知識を有する医師に，これらの患者を調査する初期段階で助言を求めるべきである．侵襲性真菌感染症は限局性疾患より播種性の疾患として現れ，活動性患者において抗原や抗体検査が陰性となることがある．重篤な真菌感染症のリスクと抗真菌療法のリスクを考慮し，診断的な精密検査を実施すると同時に，適切な経験的抗真菌療法を考慮すべきである．

ヒストプラスマ症，コクシジオイドミセス症，ブラストミセス症などの侵襲性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，レミケード治療を開始する前に，レミケードのベネフィットリスクを慎重に考慮すべきである．

瘻管が生じているクローン病
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.

患者はレミケード治療を開始する前に，HBV 感染の検査をしなければならない．HBV 感染の検査が陽性の患者については，B 型肝炎の治療の専門知識を有する医師に助言を求めることが推奨される．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.

TNF-α 阻害剤および abatacept の併用

Abatacept および TNF-α 遮断薬を併用した臨床試験において，TNF-α 遮断薬の単独治療と比べると，重篤を含む感染症の発現リスクが増加し，また，付加的な臨床上の有益性は認められなかった．レミケードと abatacept の併用は避けること.

他の生物学的製剤の併用

インフリキシマブと同様の疾患の治療に用いられる他の生物学的製剤とインフリキシマブの

併用についての情報は不十分である．感染症リスクの増大や，他の潜在的な薬理学的な相互作用の可能性があるため，インフリキシマブとこれらの生物学的製剤との併用は避けること．

他の生物学的製剤への切り替え

重複する生物学的活性は感染症を含む有害事象のリスクを増加させる可能性があるため，他の生物学的製剤へ切り替える場合には，注意を払う必要があり，引き続き患者をモニターすること．

生ワクチン/感染性因子

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限定されている．生ワクチンの使用が播種性の感染症を含む臨床感染を起こす可能性もあり得る．レミケードと生ワクチンの同時投与は避けること．

他の弱毒生ワクチンのような治療的感染因子（悪性腫瘍治療の BCG 膀胱内注入）の使用が播種性の感染症を含む臨床感染を起こす可能性もあり得る．レミケードと治療的感染因子の同時投与は避けること．

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うべきではない（4.8 項参照）．

神経学的事象

インフリキシマブを含む TNFα 阻害薬の使用は，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 線像の新たは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，抗 TNF 治療のベネフィットとリスクを慎重に考慮すること．これらの疾患が悪化すればレミケードの中止を考慮しなければならない．

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．市販後に TNF 遮断薬を使用した患者で白血病の発現が報告されている．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及び白血病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小児，青年，若年成人（22 歳以下）患者で，致死的なものも含む悪性腫瘍の市販後症例が報告されている（投与開始は 18 歳以下）．約半数はリンパ腫であった．他は様々であり，通常は免疫抑制剤と関連しているまれな悪性腫瘍も含まれていた．TNF 阻害剤を投与した患者における悪性腫瘍発生のリスクは否定できない．
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（HSTCL）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，非常に悪性の経過をたどる疾患であり，通常致死的である．ほとんど全ての患者は，アザチオプリンまたは 6-メルカプトプリンを TNF 阻害薬と併用または TNF 阻害薬の直前に使用していた．これらの患者は大部分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．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（4.8 項参照）．

レミケードを含む TNF 阻害薬の治療を受けた患者において悪性黒色腫やメルケル細胞がんが報告されている（4.8 項参照）．特に皮膚がんのリスク因子を持つ患者において小児皮膚試験が推奨される．

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）．

血液学的反応

レミケードを含む TNF 阻害剤治療を受けた患者において，汎血球減少症，白血球減少症，好中球減少症，血小板減少症の報告がある．血液疾患の兆候や症状（例えば，発熱の継続，あざ，出血，蒼白）が発現したすべての患者に，すぐに診察を受けるよう指導すべきである．明らかな血液学的異常であることが確認された患者では，レミケードの投与中止も検討すべきである．

その他

レミケードで治療された患者における関節形成術を含む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．
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．

特殊な集団

高齢患者（65 歳以上）
65 歳以上のレミケード治療を受けた患者における重篤な感染症の発現率は 65 歳以下と比較して高かった．致死的な転機となった患者もいた．高齢患者を治療する際は感染症のリスクについて特に注意を払うべきである．（4.8 項参照）

小児集団

感染症

臨床試験において，感染症は小児患者では成人患者と比較し高い発現率が報告されている（4.8 項参照）.

ワクチン接種

可能であれば，レミケードによる治療を開始する前に最新のワクチン接種のガイドラインに従ったすべてのワクチン接種が最新の状態になることが推奨される.

悪性腫瘍およびリンパ増殖性障害

レミケードを含む TNF 阻害薬による治療（初回治療が 18 歳以下）を受けた小児，青年，若年成人（22 歳以下）で，致死的なものも含む悪性腫瘍の市販後症例が報告されている．約半数のはリンパ腫であった．他は様々であり，通常は免疫抑制剤に関連しているまれな悪性腫瘍も含まれていた．TNF 阻害剤を投与した小児及び青年での悪性腫瘍発生のリスクは否定できない.

インフリキシマブを含む 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，非常に悪性の経過をたどる疾患であり，通常致死的である．ほとんど全ての患者は，アザチオプリンまたは 6-メルカプトプリンを TNF 阻害薬と併用または TNF 阻害薬の直前に使用していた．これらの患者は大部分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．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（4.8 項参照）.

4.5　他の医薬品との相互作用とその他の相互作用

相互作用の試験は実施していない.

関節リウマチ，乾癬性関節炎およびクローン病患者では，メトトレキセ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思われる.

レミケードとanakinraやabataceptを含むインフリキシマブと同様の疾患の治療に用いられる他の生物学的製剤の併用は避けること（4.4 項参照）.

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 項参照）.
レミケードと同時に治療的感染因子の投与を行わないことが望ましい（4.4 項参照）.

4.6　生殖能力，妊娠，授乳
妊娠の可能性がある女性
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.

妊娠
前向きに集められた，転帰が既知のインフリキシマブに曝露された妊娠の適当な例数（約 450）（妊娠第一期の間に曝露した限られた例数（約 230）を含む）では妊娠結果への予期せぬ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.
インフリキシマブは胎盤を通過し，妊娠中にインフリキシマブの治療を受けた女性が出産した乳児の血清において 6 ヶ月までインフリキシマブが検出された．その結果として，これらの幼児感染症のリスクが増加する可能性がある．子宮内でインフリキシマブを曝露した乳児への生ワクチンの投与は母親が妊娠中に最後にインフリキシマブの投与の後 6 ヶ月間推奨されない（4.4 項，4.5 項参照）．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.

受胎能
インフリキシマブが受胎能や生殖機能に影響を与えるかどうかを結論付けるために十分な前臨床データはない（5.3 項参照）.
4.7　運転および機械操作能力に及ぼす影響

レミケードは運転および機械操作能力に少し影響を与えるかもしれない．レミケード投与後にめまいを生じることがある（4.8 項参照）．

4.8　副作用

安全性プロファイルの概要

臨床試験で最も多く報告された副作用は上気道感染であり，インフリキシマブ投与患者の約 25.3%，コントロール患者の約 16.5%で認められた．レミケードで既に報告されている TNF 阻害薬の使用に関連した最も重篤な副作用は，B 型肝炎再燃，うっ血性心不全，重篤な感染症（敗血症，日和見感染症，結核を含む），血清病（遅発生過敏症），血液学的反応，全身性エリテマトーデス/ループス様症候群，脱髄疾患，肝胆道系の事象，リンパ腫，HSTCL，腸管や肛門周囲膿瘍（クローン病において），重篤な投与時反応であった（4.4 項参照）．

副作用の一覧表

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的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）；not known（データから算出できない）．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	
Very Common	Viral infection (e.g. influenza, herpes virus infection).
Common:	Bacterial infections (e.g. sepsis, cellulitis, abscess).
Uncommon:	Tuberculosis, fungal infections (e.g. candidiasis).
Rare	Meningitis, opportunistic infections (such as invasive fungal infections [pneumocystosis, histoplasmosis, aspergillosis, coccidioidomycosis, cryptococcosis, blastomycosis], bacterial infections [atypical mycobacterial, listeriosis, salmonellosis], and viral infections [cytomegalovirus]), parasitic infections, hepatitis B reactivation.
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	
Rare	Lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, leukaemia, melanoma.
Not known:	Hepatosplenic T-cell lymphoma (primarily in adolescents and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis), Merkel cell carcinoma.
Blood and lymphatic system disorders	
Common:	Neutropenia, leucopenia, anaemia, lymphadenopathy.
Uncommon:	Thrombocytopenia, lymphopenia, lymphocytosis.
Rare:	Agranulocytosis, thrombotic thrombocytopenic purpura, pancytopenia, haemolytic anaemia, idiopathic thrombocytopenic purpura.
Immune system disorders	
Common:	Allergic respiratory symptom.
Uncommon:	Anaphylactic reaction, lupus-like syndrome, serum sickness or serum sickness-like reaction.
Rare:	Anaphylactic shock, vasculitis, sarcoid-like reaction.
Psychiatric disorders	
Common:	Depression, insomnia.
Uncommon:	Amnesia, agitation, confusion, somnolence, nervousness.
Rare:	Apathy.
Nervous system disorders	
Very Common	Headache.
Common:	Vertigo, dizziness, hypoaesthesia, paraesthesia.
Uncommon:	Seizure, neuropathy.

Rare:	ransverse myelitis, central nervous system demyelinating disorders (multiple sclerosis-like disease and optic neuritis), peripheral demyelinating disorders (such as Guillain-Barré syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and multifocal motor neuropathy).
Eye disorders	
Common:	Conjunctivitis.
Uncommon:	Keratitis, periorbital oedema, hordeolum.
Rare:	Endophthalmitis.
Not known:	Transient visual loss occurring during or within two hours of infusion.
Cardiac disorders	
Common:	Tachycardia, palpitation.
Uncommon:	Cardiac failure (new onset or worsening), arrhythmia, syncope, bradycardia.
Rare:	Cyanosis, pericardial effusion.
Not known:	Myocardial ischaemia/myocardial infarction occurring during or within two hours of infusion.
Vascular disorders	
Common:	Hypotension, hypertension, ecchymosis, hot flush, flushing.
Uncommon:	Peripheral ischaemia, thrombophlebitis, haematoma.
Rare:	Circulatory failure, petechia, vasospasm.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Very Common:	Upper respiratory tract infection, sinusitis.
Common:	Lower respiratory tract infection (e.g. bronchitis, pneumonia), dyspnoea, epistaxis.
Uncommon:	Pulmonary oedema, bronchospasm, pleurisy, pleural effusion.
Rare:	I Interstitial lung disease (including rapidly progressive disease, lung fibrosis and pneumonitis).
Gastrointestinal disorders	
Very Common:	Abdominal pain, nausea.
Common:	Gastrointestinal haemorrhage, diarrhoea, dyspepsia, gastroesophageal reflux, constipation.
Uncommon:	Intestinal perforation, intestinal stenosis, diverticulitis, pancreatitis, cheilitis.
Hepatobiliary disorders	
Common:	Hepatic function abnormal, transaminases increased.
Uncommon:	Hepatitis, hepatocellular damage, cholecystitis.
Rare:	Autoimmune hepatitis, jaundice.
Not known:	Liver failure.
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Common:	New onset or worsening psoriasis including pustular psoriasis (primarily palm & soles), urticaria, rash, pruritus, hyperhidrosis, dry skin, fungal dermatitis, eczema, alopecia.
Uncommon:	Bullous eruption, onychomycosis, seborrhoea, rosacea, skin papilloma, hyperkeratosis, abnormal skin pigmentation.
Rare:	Toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson Syndrome, erythema multiforme, furunculosis.
Not known:	Worsening of symptoms of dermatomyositis
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Common:	Arthralgia, myalgia, back pain.
Renal and urinary disorders	
Common:	Urinary tract infection.
Uncommon:	Pyelonephritis.
Reproductive system and breast disorders	
Uncommon:	Vaginitis
General disorders and administration site conditions	
Very Common:	Infusion-related reaction, pain.
Common:	Chest pain, fatigue, fever, injection site reaction, chills, oedema.
Uncommon:	Impaired healing.
Rare:	Granulomatous lesion.
Investigations	
Uncommon:	Autoantibody positive.
Rare:	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 時間以内に発現している有害事象と定義された．第Ⅲ相臨床試験において，投与に伴う反応を発現した患者は，プラセボ投与群の 5%に対し，インフリキシマブ投与群では 18%であった．全体として，インフリキシマブの単独療法を受けた患者は，免疫抑制剤を併用しインフリキシマブの治療を受けた患者と比較し，投与時反応の割合が高かった．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．6 週までの導入期に投与時反応が現れたインフリキシマブの治療を受けた患者では，27%が 7 週から 54 週の維持期に投与時反応が現れた．導入期に投与時反応が現れなかった患者では，9%が維持期に投与時反応が現れた．

関節リウマチ患者を対象とした臨床試験（ASPIRE）では，初回から 3 回は 2 時間かけて投与された．その後の投与期間は重篤な投与時反応を発現しなかった患者では 40 分を下回らない範囲で短縮が可能であった．この試験において，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．
クローン病患者を対象とした臨床試験（SONIC）において，インフリキシマブの単独療法を受けた患者の 16.6%（163 例中 27 例），アザチオプリンを併用しインフリキシマブ治療を受けた患者の 5%（179 例中 9 例），アザチオプリン単独療法を受けた患者の 5.6%（161 例中 9 例）が投与を伴う反応を発現した．インフリキシマブの単独療法を受けた患者で 1 例の重篤な投与時反応（＜1%）が発現した．
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．非常に稀な頻度で，レミケード投与中又は投与終了 2 時間以内に一過性の視力消失や心筋虚血／心筋梗塞も報告されている（4.4 項参照）．

レミケード再投与後の infusion reaction：中等度から重度の乾癬患者を対象に，レミケードの長期継続投与と，それに対して症状悪化後に導入投与レジメンによる再投与（最大で 0，2，6 及び 14 週の 4 回投与）における有効性と安全性を検討する臨床試験が立案された．患者は免疫抑制薬を併用しなかった．重篤な infusion reaction の発現率は再投与群 4%（8/219），継続投与群 1%未満（1/222）であった．大半の重篤な infusion reaction は 2 週における 2 回目投与で発現した．以前行われた継続投与から再投与の初回投与までの投与間隔は 35～231 日であった．徴候および症状は，呼吸困難，蕁麻疹，顔面浮腫，低血圧などであった．全ての症例でレミケード投与が中止され，及び／又は他の治療が開始され，徴候および症状は消失した．

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（4.4 項参照）.
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では，全体として免疫抑制剤を使用していた患者の 3.3%，免疫抑制剤を使用していない患者の 13.3%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．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（4.4 項：「投与時反応および過敏症」参照）.

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，ウイルス性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的であった．報告頻度の高い致死率 5%を超える日和見感染症には，ニューモシスティス症，カンジダ症，リステリア症およびアスペルギルス症が含まれる（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．
市販後調査において，リンパ腫を含む悪性腫瘍の症例が報告されている（4.4 項参照）．

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 例の成人患者が，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．
加えて，市販後，レミケードにより治療された，患者において肝脾 T 細胞リンパ腫がまれに報告されており，これらのケースの大多数はクローン病や潰瘍性大腸炎を有する患者であり，大半が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]	324	1034	53.7	54.0	2.2%	4.9%	0.0%	1.5%
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%
Pediatric Ulcerative colitis	N/A	60	N/A	49.4	N/A	6.7%	N/A%	1.7%
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. In the Phase IIIb trial in Crohn's disease, SONIC, placebo patients received AZA 2.5 mg/kg/day as active control in addition to placebo infliximab infusions.
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（4.4 項参照）．

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（4.4 項参照）．

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（4.4 項参照）．

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，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．

小児潰瘍性大腸炎患者：

全体的に，小児潰瘍性大腸炎試験（C0168T72）で報告された副作用と成人の潰瘍性大腸炎試験（ACT1 及び ACT2）と概ね同様であった．C0168T72 において，最も高頻度で発現した副作用は，上気道感染，咽頭炎，腹痛，発熱，及び頭痛であった．最も高頻度で発現した有害事象は潰瘍性大腸炎の悪化であり，用法が 8 週間隔投与と比較し，12 週間隔投与の患者の方か割合が高かった．

投与に伴う反応

全体的に，1 回以上投与を受け治療を行った患者では 60 例中 8 例（13.3%），維持期を 8 週間隔とした患者では 22 例中 4 例（18.2%），12 週間隔とした患者では 23 例中 3 例（13.0%）であった．重篤な投与時反応は報告されなかった．すべての投与時反応は軽度もしくは中程度であった．

免疫原性

インフリキシマブに対する抗体が 54 週で 4 例（7.7%）の小児患者において検出された．

感染症

C0168T72 において，感染症は 60 例中 31 例（51.7%）の患者で報告され，22 名（36.7%）は経口もしくは非経口の抗生物質治療を必要とした．C0168T72 での感染症患者の割合は小児クローン病試験（REACH）と同程度であったが，成人の潰瘍性大腸炎試験（ACT1 及び ACT2）と比較して高かった．C0168T72 での感染症の全体の発現率は維持期を 8 週間隔投与とした患者では 22 例中 13 例（59%），12 週間隔投与とした患者では 23 例中 14 例（60.9%）であった．上気道感染が（60 名中 7 名（12%）と咽頭炎（60 名中 5 名（8%））が最も多く報告された呼吸器系感染症であった．重篤な感染症はすべての患者の 12%（60 名中 7 名）で報告された．

この試験では，6～11 歳の集団（60 例中 15 例（25.0%））と比較して，12 歳～17 歳の集団（60 例中 45 例（75.0%））の方が多かった．それぞれのサブグループでの患者数は世代での安全性事象への影響について明確な結論を導くには少なすぎるが，重篤な有害事象を発現した患者や有害事象のために中止した患者の割合は，年齢が高い集団より年齢が低い集団の方が，高かっ

た．感染症を発現した患者の割合も年齢が低い集団の方が高い一方で，重篤な感染症は 2 つの年齢集団で同程度であった．全体での有害事象及び投与時反応の発現率は 6～11 と 12～17 歳の年齢集団で同程度であった．

市販後の経験

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 項参照）．

特別な集団に関する追加情報

高齢患者（65 歳以上）

関節リウマチ患者を対象とした臨床試験において，インフリキシマブとメトトレキサートで治療した 65 歳以上の患者における重篤な感染症の発現率（11.3%）は，65 歳未満の発現率（4.6%）より高かった．メトトレキサート単独で治療した場合，65 歳未満の 2.7%と比較し，65 歳以上の患者の重篤な感染症の発現率は 5.2%であった（4.4 項参照）．

4.9　過量投与

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　薬理学的特性

5.1　薬力学的特性

薬物療法的分類（薬効分類）：選択的免疫抑制剤，ATC コード：L04AB02

作用機序

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．

薬力学的効果

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，TNFα 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．

臨床的有効性及び安全性

成人関節リウマチ

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 ヵ月間一定用量（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

		infliximab[b]				
	Control[a]	3 mg/kg q 8 wks	3 mg/kg q 4 wks	10 mg/kg q 8 wks	10 mg/kg q 4 wks	All infliximab[b]
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.

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

		Infliximab + MTX		
	Placebo + MTX	3 mg/kg	6 mg/kg	Combined
Subjects randomised	282	359	363	722
Percentage ACR improvement				
Mean ± SD[a]	24.8 ± 59.7	37.3 ± 52.8	42.0 ± 47.3	39.6 ± 50.1
Change from baseline in total van der Heijde modified Sharp score[b]				
Mean ± SD[a]	3.70 ± 9.61	0.42 ± 5.82	0.51 ± 5.55	0.46 ± 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 ± SD[d]	0.68 ± 0.63	0.80 ± 0.65	0.88 ± 0.65	0.84 ± 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 週レスポンダーと分類され，主要解析に組入れられた（表 5 参照）．

2 週でノンレスポンダー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ンダー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）にある患者の割合並びに 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) % of Patients		
	Placebo Maintenance (n=110)	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 ≥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，最初に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.

生物学的製剤及び免疫抑制剤を使用したことがなく，罹病期間の中央値は 2.3 年の，中等度から重度（CDAI≧220≦450）の症状を有する 508 名の成人クローン病患者のランダム化，二重盲検，実薬対象試験（SONIC）でアザチオプリン併用もしくは非併用下でのインフリキシマブについて評価した. ベースライン時, 患者の 27.4%は全身性コルチコステロイドによる治療を，14.2%はブデソニドによる治療を，54.3%は 5-ASA 製剤による治療を受けていた．患者はアザチオプリン単独治療，インフリキシマブ単独治療もしくはインフリキシマブとアザチオプリンの併用療法にランダム化された．インフリキシマブは体重 1 kg 当たり 5 mg の投与量を 0，2，

6 週，その後 8 週間隔で投与された．アザチオプリンは毎日体重 1 kg 当たり 2.5 mg の投与された．

この試験の主要評価項目は 26 週時のコルチコステロイドフリーの臨床的寛解とし、臨床的寛解（CDAI＜150）を，少なくとも 3 週間経口の全身性コルチコステロイド（プレドニゾンもしくは同等のもの）もしくは 1 日当たり 6 mg を超える投与量のブデゾニドを摂取していない患者とした．結果を表 6 に示す．26 週時に粘膜治癒となった患者の割合は，アザチオプリン単独治療（16.5%）と比較して，インフリキシマブとアザチオプリンの併用療法（43.9%，p＜0.001）及びインフリキシマブ単独治療（30.1%，p=0.023）において有意に高かった．

表 6

Percent of patients achieving corticosteroid-free clinical remission at week 26, SONIC

	AZA Monotherapy	Infliximab Monotherapy	Infliximab + AZA Combination Therapy
Week 26			
All randomised patients	30.0% (51/170)	44.4% (75/169) (p=0.006)*	56.8% (96/169) (p < 0.001)*

* P-values represent each infliximab treatment group vs. AZA monotherapy

50 週時にはコルチコステロイドフリーの臨床的寛解の達成において同様の傾向が認められた．さらに，IBDQ で評価した QOL の改善がインフリキシマブで認められた．

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 ヵ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腟瘻が認められた．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 週レスポンダー（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 7　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: A ≥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，最初に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．

成人潰瘍性大腸炎

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 8　Effects on clinical response, clinical remission and mucosal healing at Weeks 8 and 30.

Combined data from ACT 1 & 2.

	Placebo	Infliximab 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 ヵ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.

<u>成人強直性脊椎炎</u>
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 ヵ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．

成人乾癬性関節炎

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 9 に示す．

表 9　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 ≥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．メトトレキセ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±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．

成人乾癬

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 10 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 10　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. 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.

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.

小児集団

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 週で臨床的改善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 週で臨床的改善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 および身長の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．

小児潰瘍性大腸炎（6～17 歳）

既存治療で効果不十分な中等度から重度の活動期の潰瘍性大腸炎（Mayo スコアが 6～12 ; 内視鏡スコア≧2）を有する 6 歳～17 歳の 60 名の小児患者（中央値：14.5 歳）において，多施設，ランダム化，非盲検，並行群間試験（C0168T72）にて，インフリキシマブの有効性と安全性を評価した．ベースライン時，患者の 53%が免疫調節薬治療（6-MP，AZA 及び/又は MTX）の治療を受け，62%がコルチコステロイド治療を受けていた．免疫調節薬の中止及びコルチコステロイドの減量は 0 週以降許容された

すべての患者は 0，2，6 週に体重 1 kg 当たり 5 mg の導入レジメンを受けた．8 週までにインフリキシマブに反応を示さなかった患者（15 例）はその後の薬剤を投与せず，安全性の追跡期間に移行した．8 週時, 45 例の患者は維持期の治療計画として 8 週間隔投与もしくは 12 週間隔投与にランダム化され，5 mg/kg のインフリキシマブを投与された．

8 週時に臨床的な反応が認められた患者の割合は 73.3%（60 名中 44 名）であった．8 週時の臨床的改善は，ベースライン時の免疫調節薬併用の有無によらず，同程度あった．33.3%（51 例中 17 名）で小児潰瘍性大腸炎活動性指標（PUCAI）スコアによる，8 週時の臨床的寛解が認められた．

54 週時，PUCAI スコアによって評価され臨床的寛解を示した患者の割合は，維持期を 8 週間隔投与としたグループで 38%（21 例中 8 例），維持期を 12 週間隔投与としたグループで 18%（22 例中 4 例）であった．ベースライン時にコルチコステロイド治療を受けていた患者において，54 週時にコルチコステロイド治療を受けず，寛解を示した患者の割合は，維持期を 8 週間隔としたグループで 38.5%（13 例中 5 例），維持期を 12 週間隔としたグループで 0%（13 例中 0 例）であった．

この試験では，6〜11 歳の集団と比較して，12 歳〜17 歳の集団の方が多かった（60 例中 45 例（75.0%）vs. 60 例中 15 例（25.0%））．それぞれのサブグループでの患者数は世代での有効性について明確な結論を出すには少なすぎるが，投与量の増量，もしくは，効果不十分のために治療を中止した患者は年齢が低い集団の方が多かった．

<u>他の小児適応症</u>

欧州医薬品庁は関節リウマチ，若年性突発性関節炎，乾癬性関節炎，強直性脊椎炎，乾癬及びクローン病の小児集団でのレミケードの試験結果を提出させる責任を免除した（小児使用のための情報の 4.2 項を参照）．

5.2　薬物動態学的特性

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（Cmax）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（Vd 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 Cmax 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．

小児集団
生後 2 ヶ月～17 歳の潰瘍性大腸炎（60 例），クローン病（112 例），若年性突発性関節炎（117 例）及び川崎病（16 例）の患者から得られたデータを元にした母集団薬物動態解析によってインフリキシマブの曝露は非線形に体重に依存することが示された．8 週間隔でレミケード 5 mg/kg の投与を続けると，6～17 歳の小児患者において予想される定常状態のインフリキシマブの曝露（定常状態下での濃度曲線下面積，AUCss）は，成人よりも約 20%低かった．根拠となる患者数に限りはあるが，2 歳～6 歳以下の小児患者の AUCss の中央値は成人よりも約 40%低いと予想された．

5.3　前臨床安全性データ
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 ヵ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.　薬剤に関する項目
6.1　添加物
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　配合禁忌
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　貯蔵期限
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　貯法に関する注意
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　包装
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　処分及びその他の取り扱い上の注意
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．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．推奨されている投与時間以上の時間をかけて投与する（4.2 項参照）．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．レミケード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．未使用医薬品または廃棄物：各地域の規制要件に従って処分すること．

1.6.4　Company Core Data Sheet

[redacted]

Janssen Research & Development, LLC

CORE DATA SHEET

REMICADE®

(infliximab)

[redacted]

[redacted]

[redacted]

レミケード®点滴静注用 100
製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料
第 1 部（モジュール 1）

1.7　同種同効品一覧表

田辺三菱製薬株式会社

1.7　同種同効品一覧表

本剤の同種同効品として,「川崎病の急性期（重症であり，冠動脈障害の発生の危険がある場合）」の効能を有しており,「TA-650 の難治性川崎病患者を対象とした臨床試験（試験番号：TA-650-22）」においてインフリキシマブの対象薬として使用したポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと,「川崎病の急性期（重症であり,冠動脈障害の発生の危険がある場合）」の効能を有するプレドニゾロンを表 1.7－1 に記載した.

表 1.7－1　同種同効品一覧表

販売名	レミケード点滴静注用 100	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10ｍL／献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1g/20ｍL／献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5g/50ｍL／献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5g/100ｍL／献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10g/200ｍL	プレドニン錠 5mg
会社名	田辺三菱製薬株式会社	一般社団法人　日本血液製剤機構	塩野義製薬株式会社
承認年月	2002 年 1 月	1991 年 6 月	1985 年 7 月
再審査年月	2015 年 6 月	2003 年 6 月	-
添付文書作成年月	2015 年●月	2015 年 3 月	2015 年 6 月
規制区分	生物由来製品，劇薬 ，処方箋医薬品	特定生物由来製品，処方箋医薬品	処方箋医薬品
一般名	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	プレドニゾロン
構造式			
剤型・含量	1 バイアル中　インフリキシマブ(遺伝子組換え)　100mg	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10ｍL 〔1 瓶（10mL）中〕　人免疫グロブリン G　500mg 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1g/20ｍL 〔1 瓶（20mL）中〕　人免疫グロブリン G　1,000mg 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5g/50ｍL 〔1 瓶（50mL）中〕　人免疫グロブリン G　2,500mg 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5g/100ｍL 〔1 瓶（100mL）中〕　人免疫グロブリン G　5,000mg 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10g/200ｍL 〔1 瓶（200mL）中〕　人免疫グロブリン G　10,000mg	1 錠中　プレドニゾロン　5mg
効能・効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 強直性脊椎炎 腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病 川崎病の急性期 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等度から重度の活動期にある患者 外瘻を有する患者	●500mg 製剤（10mL），1,000mg 製剤（20mL），2,500mg 製剤（50mL），5,000mg 製剤（100mL） 1. 低並びに無ガンマグロブリン血症 2. 重症感染症における抗生物質との併用 3. 特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で，著明な出血傾向があり，外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合） 4. 川崎病の急性期（重症であり，冠動脈障害の発生の危険がある場合） 5. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る） 6. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善	**1. 内科・小児科領域** **(1)内分泌疾患**：慢性副腎皮質機能不全（原発性，続発性，下垂体性，医原性），急性副腎皮質機能不全（副腎クリーゼ），副腎性器症候群，亜急性甲状腺炎，甲状腺中毒症〔甲状腺（中毒性）クリーゼ〕，甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症，ACTH 単独欠損症 **(2)リウマチ疾患**：関節リウマチ，若年性関節リウマチ（スチル病を含む），リウマチ熱（リウマチ性心炎を含む），リウマチ性多発筋痛 **(3)膠原病**：エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状），全身性血管炎（大動脈炎症候群，結節性動脈周囲炎，多発性動脈炎，ヴェゲナ肉芽腫症を含む），多発性筋炎（皮膚筋炎），強皮症

	中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る） **〈効能･効果に関連する使用上の注意〉** ＜関節リウマチ＞ 1）過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬（メトトレキサート製剤を含む）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与を行うこと。また、メトトレキサート製剤に本剤を上乗せすることのリスク・ベネフィットを判断した上で使用すること。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。 2）本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。〔「重要な基本的注意」の項 13）参照〕 ＜ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎＞ 過去の治療において、他の薬物療法（シクロスポリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。 ＜乾癬＞ 過去の治療において、既存の全身療法（紫外線療法を含む）等の適切な治療を行っても、皮疹が体表面積の 10%以上存在する場合、もしくは難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する場合に本剤の投与を行うこと。 ＜強直性脊椎炎＞ 過去の治療において、他の薬物療法（非ステロイド性抗炎症剤等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。 ＜腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病＞ 過去の治療において、他の薬物療法等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。 ＜川崎病の急性期＞ 過去の治療において、免疫グロブリン療法等を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。 ＜クローン病＞ 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤､ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状	7. 全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る） 8. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） 9. 血清 IgG2 値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず，発症を繰り返す場合に限る） ●10,000mg 製剤（200mL） 1. 低並びに無ガンマグロブリン血症 2. 重症感染症における抗生物質との併用 3. 特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で，著明な出血傾向があり，外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合） 4. 川崎病の急性期（重症であり，冠動脈障害の発生の危険がある場合） 5. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る） 6. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善 7. 全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る） 8. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） ＜参考＞規格別の効能の有無 <table><tr><th>効能・効果</th><th>500mg 製剤（10mL）</th><th>1,000mg 製剤（20mL）</th><th>2,500mg 製剤（50mL）</th><th>5,000mg 製剤（100mL）</th><th>10,000mg 製剤（200mL）</th></tr><tr><td>1.低並びに無ガンマグロブリン血症</td><td colspan="5">効能あり</td></tr><tr><td>2.重症感染症における抗生物質との併用</td><td colspan="5">効能あり</td></tr><tr><td>3.特発性血小板減少性紫斑病</td><td colspan="5">効能あり</td></tr><tr><td>4.川崎病の急性期</td><td colspan="5">効能あり</td></tr><tr><td>5.多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善</td><td colspan="5">効能あり</td></tr></table>	**(4)川崎病の急性期（重症であり，冠動脈障害の発生の危険がある場合）** **(5)腎疾患**：ネフローゼ及びネフローゼ症候群 **(6)心疾患**：うっ血性心不全 **(7)アレルギー性疾患**：気管支喘息，喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む），薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹，中毒疹を含む），血清病 **(8)重症感染症**：重症感染症（化学療法と併用する） **(9)血液疾患**：溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの），白血病（急性白血病，慢性骨髄性白血病の急性転化，慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む），顆粒球減少症（本態性，続発性），紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性），再生不良性貧血，凝固因子の障害による出血性素因 **(10)消化器疾患**：限局性腸炎，潰瘍性大腸炎 **(11)重症消耗性疾患**：重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期，スプルーを含む） **(12)肝疾患**：劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む），胆汁うっ滞型急性肝炎，慢性肝炎（活動型，急性再燃型，胆汁うっ滞型）（ただし，一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る），肝硬変（活動型，難治性腹水を伴うもの，胆汁うっ滞を伴うもの） **(13)肺疾患**：サルコイドーシス（ただし，両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く），びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む） **(14) 結核性疾患（抗結核剤と併用する）** 肺結核（粟粒結核，重症結核に限る），結核性髄膜炎，結核性胸膜炎，結核性腹膜炎，結核性心のう炎 **(15)神経疾患**：脳脊髄炎（脳炎，脊髄炎を含む）（ただし，一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ，かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること。），末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む），筋強直症，重症筋無力症，多発性硬化症（視束脊髄炎を含む），小舞踏病，顔面神経麻痺，脊髄蜘網膜炎，デュシェンヌ型筋ジストロフィー **(16)悪性腫瘍**：悪性リンパ腫及び類似疾患（近縁疾患），多発性骨髄腫，好酸性肉芽腫，乳癌の再発転移 **(17)その他の内科的疾患**：特発性低血糖症，原因不明の発熱 **2. 外科領域**：副腎摘除，臓器・組織移植，侵襲後肺水腫，副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲，蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む） **3. 整形外科領域**：強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎） **4. 産婦人科領域**：卵管整形術後の癒着防止，副腎皮質機能障害による排卵障害

	が残る場合に本剤の投与を行うこと。 なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。 ＜潰瘍性大腸炎＞ 過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。寛解維持効果は確認されていないため、寛解導入後には本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替えを考慮すること。	<table><tr><td>6.慢性炎症性脱髄性多発神経炎</td><td colspan="2">効能あり</td></tr><tr><td>7.全身型重症筋無力症</td><td colspan="2">効能あり</td></tr><tr><td>8.天疱瘡</td><td colspan="2">効能あり</td></tr><tr><td>9.IgG2 値低下を伴う，反復する急性中耳炎等</td><td>効能あり</td><td>効能なし</td></tr></table> **＜効能・効果に関連する使用上の注意＞** （1）**重症感染症における抗生物質との併用に用いる場合**は，適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること． （2）**川崎病に用いる場合**は，発病後 7 日以内に投与を開始することが望ましい． （3）**多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療に用いる場合**は，原則として，下記に規定するいずれかのステロイド剤による治療を実施しても十分な効果の得られない患者を対象とすること． ［ステロイド剤が効果不十分の判断基準］ ①　本剤投与 12 週以上前からの治療歴で判断する場合 本剤投与の 12 週以上前に副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で 50mg/日以上又は 1mg/kg/日以上のステロイド大量療法にて 1 ヵ月以上治療した治療歴があり，その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず，十分な改善が認められず，血中 CK 値が基準値上限を超えている患者． ②　本剤投与前の 12 週未満の治療歴で判断する場合 本剤投与前 6～12 週の時点で副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で 50mg/日以上又は 1mg/kg/日以上のステロイド大量療法を実施していた治療歴があり，その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず，十分な改善が認められず，血中 CK 値が基準値上限を超えており，4 週間以上の間隔をおいて測定された直近の検査値の比較で，血中 CK 値の低下が認められていない患者． （4）本剤は多発性筋炎・皮膚筋炎における皮膚症状の改善を目的として投与する薬剤ではない（本剤の皮膚症状に対する有効性は確立していない）． （5）**全身型重症筋無力症に用いる場合**は，ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤による適切な治療によっても十分効果が得られない患者のみを対象と	**5. 泌尿器科領域**：前立腺癌（他の療法が無効な場合），陰茎硬結 **6. 皮膚科領域**： △印の付されている効能・効果に対しては，外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること。 △湿疹・皮膚炎群（急性湿疹，亜急性湿疹，慢性湿疹，接触皮膚炎，貨幣状湿疹，自家感作性皮膚炎，アトピー皮膚炎，乳・幼・小児湿疹，ビダール苔癬，その他の神経皮膚炎，脂漏性皮膚炎，進行性指掌角皮症，その他の手指の皮膚炎，陰部あるいは肛門湿疹，耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎，鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎等）（ただし，重症例以外は極力投与しないこと。），△痒疹群（小児ストロフルス，蕁麻疹様苔癬，固定蕁麻疹を含む）（ただし，重症例に限る。また，固定蕁麻疹は局注が望ましい。），蕁麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る），△乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例），関節症性乾癬，乾癬性紅皮症，膿疱性乾癬，稽留性肢端皮膚炎，疱疹状膿痂疹，ライター症候群〕，△掌蹠膿疱症（重症例に限る），△毛孔性紅色粃糠疹（重症例に限る），△扁平苔癬（重症例に限る），成年性浮腫性硬化症，紅斑症（△多形滲出性紅斑，結節性紅斑）（ただし，多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る），アナフィラクトイド紫斑（単純型，シェーンライン型，ヘノッホ型）（重症例に限る），ウェーバークリスチャン病，粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮症，スチブンス・ジョンソン病，皮膚口内炎，フックス症候群，ベーチェット病（眼症状のない場合），リップシュッツ急性陰門潰瘍〕，レイノー病，△円形脱毛症（悪性型に限る），天疱瘡群（尋常性天疱瘡，落葉状天疱瘡，Senear-Usher 症候群，増殖性天疱瘡），デューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡，妊娠性疱疹を含む），先天性表皮水疱症，帯状疱疹（重症例に限る），△紅皮症（ヘブラ紅色粃糠疹を含む），顔面播種状粟粒性狼瘡（重症例に限る），アレルギー性血管炎及びその類症（急性痘瘡様苔癬状粃糠疹を含む），潰瘍性慢性膿皮症，新生児スクレレーマ **7. 眼科領域**：内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎，網脈絡膜炎，網膜血管炎，視神経炎，眼窩炎性偽腫瘍，眼窩漏斗尖端部症候群，眼筋麻痺），外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合（眼瞼炎，結膜炎，角膜炎，強膜炎，虹彩毛様体炎），眼科領域の術後炎症 **8. 耳鼻咽喉科領域**：急性・慢性中耳炎，滲出性中耳炎・耳管狭窄症，メニエル病及びメニエル症候群，急性感音性難聴，血管運動（神経）性鼻炎，アレルギー性鼻炎，花粉症

		すること．また，本剤による治療を行う前に，胸腺摘除術の実施を考慮すること．（臨床試験では，プレドニゾロン換算で 60mg/隔日以上若しくは 1.2mg/kg/隔日以上，又は 30mg/連日以上若しくは 0.6mg/kg/連日以上のステロイド剤を 4 週間以上服用した治療歴があり，現在も継続してステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤を服用しているにもかかわらず十分な改善が認められない又は再燃を繰り返す患者に対し，本剤の有効性及び安全性が検討されている．〔【臨床成績】6.の項参照〕） （6）**天疱瘡に用いる場合**は，副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること．同種同効製剤（乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン）の臨床試験では，副腎皮質ホルモン剤 20mg/日（プレドニゾロン換算）以上を 3～7 日間使用したにもかかわらず，臨床症状の改善が認められなかった患者に対し，当該製剤の有効性及び安全性が検討されている． （7）腫瘍随伴性天疱瘡，疱疹状天疱瘡，薬剤誘発性天疱瘡に対する有効性及び安全性は確立していない． （8）**血清 IgG2 値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制に用いる場合**は，投与開始時に以下のすべての条件を満たす患者にのみ投与すること． ・過去 6 ヵ月間に急性中耳炎として 4 回以上，又は，急性気管支炎若しくは肺炎として 2 回以上の発症を認めること． ・起炎菌として肺炎球菌又はインフルエンザ菌が同定されていること． ・血清 IgG2 値 80mg/dL 未満が継続していること．	（枯草熱），副鼻腔炎・鼻茸，進行性壊疽性鼻炎，喉頭炎・喉頭浮腫，食道の炎症（腐蝕性食道炎，直達鏡使用後）及び食道拡張術後，耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法，難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの），嗅覚障害，急性・慢性（反復性）唾液腺炎
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	本剤は効能･効果に応じて以下のとおり投与する．なお，直接静注する場合は，きわめて緩徐に行うこと． **・低並びに無ガンマグロブリン血症**： 通常，1 回人免疫グロブリン G として 200～600mg（4～12mL）/kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する．患者の状態によって適宜増減する． **・重症感染症における抗生物質との併用**： 通常，成人に対しては，1 回人免疫グロブリン G として 2,500～5,000mg（50～100mL）を，小児に対しては，1 回人免疫グロブリン G として 100～150mg（2～3mL）/kg 体重を点滴静注又は直接静注する．症状によって適宜増量する． **・特発性血小板減少性紫斑病**： 通常 1 日に，人免疫グロブリン G として 200～400mg（4	**通常，成人にはプレドニゾロンとして 1 日 5～60mg を 1～4 回に分割経口投与する。** **なお，年齢，症状により適宜増減するが，悪性リンパ腫に用いる場合，抗悪性腫瘍剤との併用において，1 日量として 100mg/m^2（体表面積）まで投与できる。** **川崎病の急性期に用いる場合，通常，プレドニゾロンとして 1 日 2mg/kg（最大 60mg）を 3 回に分割経口投与する。** **<用法・用量に関連する使用上の注意>** 1. 本剤の投与量，投与スケジュール，漸減中止方法等については，関連学会のガイドライン等，最新の情報を参考に投与すること。 2. 川崎病の急性期に用いる場合には，有熱期間は注射剤で治療し，解熱後に本剤に切り替えること。

	隔で投与を行うこと。 ＜乾癬＞ 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。 ＜強直性脊椎炎＞ 通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 6～8 週間の間隔で投与を行うこと。 ＜腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病＞ 通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。 ＜川崎病の急性期＞ 通常、体重 1kg 当たり 5mg を単回点滴静注する。 ＜クローン病＞ 通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果が減弱した場合には、体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。 ＜潰瘍性大腸炎＞ 通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。 なお、本剤投与時には、1.2 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。 **〈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成人は約 250mL、体重が 25kg 未満の小児は約 50mL、25kg 以上の小児は約 100mL の日局生理食塩液に希釈し、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、原則、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	～8mL）/kg 体重を点滴静注又は直接静注する．なお，5 日間使用しても症状に改善が認められない場合は，以降の投与を中止すること．年齢及び症状に応じて適宜増減する． **・川崎病の急性期**： 通常，人免疫グロブリン G として 1 日に 400mg（8mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注，若しくは人免疫グロブリン G として 2,000mg（40mL）/kg 体重を 1 回点滴静注する．なお，年齢及び症状に応じて適宜減量する． **・多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）**： 通常，成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400mg（8mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注する． **・慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善**： 通常，1 日に人免疫グロブリン G として 400mg（8mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注又は直接静注する．なお，年齢及び症状に応じて適宜減量する． **・全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）**： 通常，成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400mg（8mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注する． **・天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）**： 通常，1 日に人免疫グロブリン G として 400mg（8mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する．なお，年齢及び症状に応じて適宜減量する． **・血清 IgG2 値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず，発症を繰り返す場合に限る）：** 人免疫グロブリン G として初回は 300mg（6mL）/kg 体重，2 回目以降は 200mg（4mL）/kg 体重を投与する． 投与間隔は，通常，4 週間とする． **＜用法・用量に関連する使用上の注意＞** （1）急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある（低・無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること）． （2）投与速度： ショック等の副作用は初日の投与開始 1 時間以内，また投与速度を上げた際に起こる可能性があるので，これら	

	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〕 5) 腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病において、初回、2 週、6 週投与までは 10mg/kg への増量投与は行わないこと。増量を行っても、症状や検査所見の改善が認められない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。 6) クローン病において､本剤を初回投与後、2 週、6 週と投与した後、臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること｡また､10mg/kg への増量は､5mg/kg による治療により効果は認められたものの､8 週間隔投与による維持療法中に効果が減弱し、症状の再燃が認められた患者に対して行うこと。増量 8 週後に効果が認められない場合には、他の治療法を考慮すること。 7）潰瘍性大腸炎において､本剤を初回投与後、2 週、6 週と投与した後､8 週時点で臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。	の時間帯については特に注意すること. ① 初日の投与開始から 1 時間は 0.01mL/kg/分で投与し，副作用等の異常所見が認められなければ，徐々に速度を上げてもよい．ただし，0.03mL/kg/分を超えないこと．2 日目以降は，前日に耐容した速度で投与する. ② **川崎病の患者に対し，2,000mg（40mL）/kg を 1 回で投与する場合**は，基本的には①の投与速度を遵守することとするが，急激な循環血液量の増大に注意し，20 時間以上かけて点滴静注すること. （3）**低並びに無ガンマグロブリン血症の用法・用量**は，血清 IgG トラフ値を参考に，基礎疾患や感染症などの臨床症状に応じて，投与量，投与間隔を調節する必要があることを考慮すること. （4）**多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療及び全身型重症筋無力症の治療**において，少なくとも本剤投与後 4 週間は本剤の再投与を行わないこと（4 週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない）. （5）**慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）における筋力低下の改善**は，本剤投与終了 1 ヵ月後に認められることがあるので，投与後の経過を十分に観察し，本剤投与終了後 1 ヵ月間においては本剤の追加投与は行わないこと. （6）**天疱瘡における症状の改善**は，本剤投与終了 4 週後に認められることがあるので，投与後の経過を十分に観察し，本剤投与終了後 4 週間においては本剤の追加投与は行わないこと. （7）**血清 IgG2 値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制に用いる場合**は，本剤の投与は 6 回を目安とすること．なお，投与を再開する場合には，対象患者の条件（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）への適合を再度確認し，本剤投与の要否を判断すること.	
使用上の注意	**【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		**【警告】** **本剤を含むがん化学療法は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本療法が適切と判断される患者についてのみ実施すること。また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること。**

	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及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。川崎病患者において、本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の有無を十分に確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。 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）、痙攣があらわれることがある。本剤は緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤な infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項 8）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 8）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）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）乾癬では、本剤の治療を行う前に、既存の全身療法（紫外線療法を含む）の使用を十分勘案すること。また、乾癬の治療経験を持つ医師と本剤について十分な知識を有する医師が連携をとり使用すること。 8）強直性脊椎炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用すること。 9）腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病では、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腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病又は血管型ベーチェット病治療の十分な知識・経験をもつ医師が使用すること。 10）川崎病患者では、本剤の治療を行う前に、免疫グロブリン療法等の実施を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と川崎病治療の経験をもつ医師が使用すること。 11）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。 12）潰瘍性大腸炎患者では、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潰瘍性大腸炎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）	**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）**	**【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〕	（1）本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者 （2）遺伝性果糖不耐症の患者〔本剤の添加物 D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず，低血糖症等が発現し，肝不全や腎不全が誘発されるおそれがある.〕	**本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者**
		【原則禁忌】（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	**【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが，特に必要とする場合には慎重に投与すること）】** **1．有効な抗菌剤の存在しない感染症，全身の真菌症の患者［免疫機能抑制作用により，症状が増悪することがある。］** **2．消化性潰瘍の患者［肉芽組織増殖抑制作用により，潰瘍治癒（組織修復）が障害されることがある。］** **3．精神病の患者［大脳辺縁系の神経伝達物質に影響を与え，症状が増悪することがある。］** **4．結核性疾患の患者［免疫機能抑制作用により，症状が増悪することがある。］** **5．単純疱疹性角膜炎の患者［免疫機能抑制作用により，症状が増悪することがある。］** **6．後嚢白内障の患者［症状が増悪することがある。］** **7．緑内障の患者［眼圧の亢進により，緑内障が増悪することがある。］** **8．高血圧症の患者［電解質代謝作用により，高血圧症が増悪することがある。］** **9．電解質異常のある患者［電解質代謝作用により，電解質異常が増悪することがある。］** **10．血栓症の患者［血液凝固促進作用により，症状が増悪することがある。］** **11．最近行った内臓の手術創のある患者［創傷治癒（組織修復）が障害されることがある。］** **12．急性心筋梗塞を起こした患者［心破裂を起こしたとの報告がある。］**
	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ので、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	**1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** （1）IgA 欠損症の患者〔抗 IgA 抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある.〕 （2）腎障害のある患者〔腎機能を悪化させるおそれがある.〕 （3）脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者〔大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある.〕	**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［免疫機能抑制作用により，感染症が増悪するおそれがある。］ (2)糖尿病の患者［糖新生作用等により血糖が上昇し，糖尿病が増悪するおそれがある。］ (3)骨粗鬆症の患者［蛋白異化作用等により，骨粗鬆症が増悪するおそれがある。］ (4)腎不全の患者［薬物の排泄が遅延するため，体内蓄積に

	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）重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者〔血液疾患が悪化するおそれがある。「重大な副作用」の項参照〕 6）本剤投与経験のある患者〔「警告」の項 3）参照〕 7）高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 8）小児等〔「小児等への投与」の項参照〕	（4）血栓塞栓症の危険性の高い患者〔大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある.〕 （5）溶血性・失血性貧血の患者〔ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない. 感染した場合には，発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある.〕 （6）免疫不全患者・免疫抑制状態の患者〔ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない. 感染した場合には，持続性の貧血を起こすことがある.〕 （7）心機能の低下している患者〔大量投与による急激な循環血液量の増大等によりうっ血性心不全を起こすおそれがある.〕	よる副作用があらわれるおそれがある。(「薬物動態」の項参照)〕 (5)甲状腺機能低下のある患者［血中半減期が延長するとの報告があり，副作用があらわれるおそれがある。］ (6)肝硬変の患者［代謝酵素活性の低下等により，副作用があらわれやすい。(「薬物動態」の項参照)］ (7)脂肪肝の患者［脂肪分解・再分布作用により，肝臓への脂肪沈着が増大し，脂肪肝が増悪するおそれがある。］ (8)脂肪塞栓症の患者［大量投与により脂肪塞栓症が起こるとの報告があり，症状が増悪するおそれがある。］ (9)重症筋無力症の患者［使用当初，一時症状が増悪するおそれがある。］ (10) 高齢者［「高齢者への投与」及び「薬物動態」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（5mg/kg 投与時は少なくとも 8～12 週間）、この間には副作用の発現に注意すること。また、他の生物製剤との切り替えの際も注意すること。 2）本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。川崎病患者において、本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の有無を十分に確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。 （1）胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 （2）結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 （3）インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査などの検査により、既感染が強く疑われる患者 （4）結核患者との濃厚接触歴を有する患者 また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。 3）本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルス	**2.重要な基本的注意** **患者への説明**：本剤の使用にあたっては，疾病の治療における本剤の必要性とともに，本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが，血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを，患者に対して説明し，理解を得るよう努めること. （1）本剤の原材料となる献血者の血液については,HBs 抗原，抗 HCV 抗体，抗 HIV-1 抗体，抗 HIV-2 抗体，抗 HTLV-I 抗体陰性で，かつ ALT（GPT）値でスクリーニングを実施している.更に,プールした試験血漿については,HIV-1，HBV 及び HCV について核酸増幅検査（NAT）を実施し,適合した血漿を本剤の製造に使用しているが，当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する.本剤は,以上の検査に適合した血漿を原料として，Cohn の低温エタノール分画で得た画分からポリエチレングリコール 4000 処理，DEAE セファデックス処理等により人免疫グロブリンを濃縮・精製した製剤であり,ウイルス不活化・除去を目的として，製造工程において 60℃，10 時間の液状加熱処理，ウイルス除去膜によるろ過処理及び p H3.9～4.4 の条件下での液状インキュベーション処理を施しているが，投与に際しては，次の点に十分注意すること. 1)血漿分画製剤の現在の製造工程では，ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化･除去することが困難であるため，本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので，投与後の経過を十分に観察すること.	**2.重要な基本的注意** (1)本剤の投与により，**誘発感染症，続発性副腎皮質機能不全，消化管潰瘍，糖尿病，精神障害等の重篤な副作用**があらわれることがあるので，本剤の投与にあたっては次の注意が必要である。 1)投与に際しては，特に適応，症状を考慮し，他の治療法によって十分に治療効果が期待できる場合には，本剤を投与しないこと。また，局所的投与で十分な場合には，局所療法を行うこと。 2)投与中は副作用の発現に対し，常に十分な配慮と観察を行い，また，患者をストレスから避けるようにし，事故，手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと。 3)特に，本剤投与中に**水痘又は麻疹に感染すると，致命的な経過をたどることがある**ので，次の注意が必要である。 a.本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。 b.水痘又は麻疹の既往のない患者においては，水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には，直ちに受診するよう指導し，適切な処置を講ずること。 c.水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても，本剤投与中は，水痘又は麻疹を発症する可能性があるので留意すること。 4)**連用後，投与を急に中止**すると，ときに発熱，頭痛，食欲不振，脱力感，筋肉痛，関節痛，**ショック等の離脱症状があらわれることがある**ので，投与を中止する場合には，徐々に減量するなど慎重に行うこと。**離脱症状**があらわれた場合には，**直ちに再投与又は増量する**こと。 (2)副腎皮質ホルモン剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャ

	キャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体または HBs 抗体陽性）において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、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）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。主としてメトトレキサート製剤併用時において、間質性肺炎を発現し致命的な経過をたどった症例が報告されている。 5）メトトレキサート製剤と併用する場合、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。 6）本剤治療中は、生ワクチン接種を行わないこと。また、本剤の投与と生ワクチン接種との間隔は十分にあけることが望ましい。やむを得ず生ワクチン接種から本剤の投与まで十分な間隔をあけることができない場合には、リスク・ベネフィットを慎重に判断した上で使用すること（生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できない）。 7）本剤を含む抗 TNF 療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。 8）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。	2)現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない．しかしながら，製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの，理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので，投与の際には患者への説明を十分行い，治療上の必要性を十分検討の上投与すること． （2）**ショック**等重篤な副作用を起こすことがあるので，注意して使用し，経過を十分観察すること．特に小児等に使用する場合には投与速度に注意するとともに，経過を十分に観察すること．（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照） （3）本剤は抗 A 及び抗 B 血液型抗体を有する．したがって，血液型が O 型以外の患者に大量投与したとき，まれに**溶血性貧血**を起こすことがある． （4）本剤による特発性血小板減少性紫斑病の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること． （5）小児の急性特発性血小板減少性紫斑病は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること． （6）川崎病の患者では特に 1 歳未満の乳幼児群に投与した場合，AST（GOT），ALT(GPT)上昇等の肝機能障害発現率が高い傾向が認められているので，投与後の観察を十分に行うこと． （7）川崎病の患者における追加投与は，本剤投与による効果が不十分（発熱の持続等）で，症状の改善がみられないなど必要と判断される場合にのみ行うこと．〔本剤追加投与の有効性及び安全性は確立していない．〕 （8）多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下及び全身型重症筋無力症において，本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化が認められた場合には，治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で，本剤の再投与を判断すること（本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない）． （9）本剤による慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の治療は原因療法ではなく対症療法であること及び反復投与による有効性，安全性は確立していないことに留意すること． （10）本剤による天疱瘡の治療は原因療法ではなく対症療法であること及び反復投与による有効性，安全性は確立していないことに留意すること．	リアの患者において，B 型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。本剤の投与期間中及び投与終了後は継続して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 型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。異常が認められた場合には，本剤の減量を考慮し，抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお，投与開始前に HBs 抗原陰性の患者において，B 型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている。 (3) 本剤の長期あるいは大量投与中の患者，又は投与中止後 6 ヵ月以内の患者では，免疫機能が低下していることがあり，生ワクチンの接種により，ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので，これらの患者には**生ワクチンを接種しない**こと。 (4)強皮症患者における強皮症腎クリーゼの発現率は，副腎皮質ホルモン剤投与患者で高いとの報告がある。本剤を強皮症患者に投与する場合は，血圧及び腎機能を慎重にモニターし，強皮症腎クリーゼの徴候や症状の出現に注意すること。また，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

	9）臨床試験における投与後 3 年間の追跡調査で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。慢性炎症性疾患のある患者に長期の免疫抑制剤を投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、本剤を含む抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。〔「臨床成績」の項 9 参照〕 10）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。 11）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）。 12）本剤を投与した患者において、乾癬が悪化又は新規発現したとの報告がある。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。 13）本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗 TNF 製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗 TNF 製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。 14）本剤は、培養工程においてウシ由来成分[注)]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		

<table>
<tr>
<td></td>
<td>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、ウイルス不活化/陽イオン交換カラム処理、ウイルスろ過処理を実施している。なお、これらの各処理で実際にプリオン蛋白を除去し得ることを証明するために、意図的にプリオン蛋白を大量添加し、処理後にプリオン蛋白が除去されていることを、欧州や日本において食品の安全性を判断するために用いられているウエスタンブロット法で測定し、陰性であることを確認している。本剤の投与により TSE がヒトに伝播したとの報告はない。このことから、本剤による TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクは完全に否定し得ないため、その旨を上記の安全性に関する対策とともに患者へ説明することを考慮すること。
注）：血液由来成分（血清アルブミン、胎児血清、リポプロテイン、アポトランスフェリン）、脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物：分子量 1,000 以下のアミノ酸及びペプチド等に加水分解した成分）</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>3. 相互作用
1）併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>非経口用生ワクチン（麻疹ワクチン，おたふくかぜワクチン，風疹ワクチン，これら混合ワクチン，水痘ワクチン等）</td><td>本剤の投与を受けた者は，生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので，生ワクチンの接種は本剤投与後 3 ヵ月以上延期すること．また，生ワクチン接種後 14 日以内に本剤を投与した場合は，投与後 3 ヵ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい．なお，特発性血小板減少性紫斑病（ITP），川崎病，多発性筋炎・皮膚筋炎，多巣性運動ニューロパチー（MMN）を含む慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP），全身型重症筋無力症，天疱瘡に対する大量療法</td><td>本剤の主成分は免疫抗体であるため，中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある．</td></tr>
</table></td>
<td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>バルビツール酸誘導体
フェノバルビタール
フェニトイン
リファンピシン</td><td>本剤の作用が減弱することが報告されているので，併用する場合には用量に注意すること。</td><td>バルビツール酸誘導体，フェニトイン，リファンピシンは CYP を誘導し，本剤の代謝が促進される。</td></tr>
<tr><td>サリチル酸誘導体
アスピリン，アスピリンダイアルミネート，サザピリン等</td><td>併用時に本剤を減量すると，サリチル酸中毒を起こすことが報告されているので，併用する場合には用量に注意すること。</td><td>本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し，血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。</td></tr>
<tr><td>抗凝血剤
ワルファリンカリウム</td><td>抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されているので，併用する場合には用量に注意すること。</td><td>本剤は血液凝固促進作用がある。</td></tr>
<tr><td>経口糖尿病用剤
ブホルミン塩</td><td>経口糖尿病用剤，インスリン製剤の効果</td><td>本剤は肝臓での糖新生を促進し，</td></tr>
</table></td>
</tr>
</table>

			（200mg/kg 以上）後に生ワクチンを接種する場合は，原則として生ワクチンの接種を 6 ヵ月以上（麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は 11 ヵ月以上）延期すること.			
				酸塩, クロルプロパミド, アセトヘキサミド等 インスリン製剤	を減弱させることが報告されているので，併用する場合には用量に注意すること。	末梢組織での糖利用を抑制する。
				利尿剤（カリウム保持性利尿剤を除く） フロセミド, アセタゾラミド, トリクロルメチアジド等	低カリウム血症があらわれることがあるので，併用する場合には用量に注意すること。	本剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用がある。
				活性型ビタミン D_3 製剤 アルファカルシドール等	高カルシウム尿症，尿路結石があらわれることがあるので，併用する場合には，定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。また，用量に注意すること。	機序は不明 本剤は尿細管でのカルシウムの再吸収阻害, 骨吸収促進等により，また, 活性型ビタミン D_3 製剤は腸管からのカルシウム吸収促進により尿中へのカルシウムの排泄を増加させる。
				シクロスポリン	他の副腎皮質ホルモン剤の大量投与で，シクロスポリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので，併用する場合には用量に注意すること。	副腎皮質ホルモン剤はシクロスポリンの代謝を抑制する。
				エリスロマイシン	本剤の作用が増強されるとの報告があるので，併用する場合には用量に注意すること。	本剤の代謝が抑制される。
				非脱分極性筋弛緩剤 パンクロニウム臭化物, ベクロニウム臭化物	筋弛緩作用が減弱又は増強するとの報告があるので，併用する場合には用量に注意すること。	機序は不明

	3. 副作用 ＜承認時までの試験＞ 国内で実施された関節リウマチ、クローン病、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、乾癬、強直性脊椎炎、潰瘍性大腸炎、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病を含む臨床試験で、本剤が投与された 1,022 例中、副作用が報告されたのは 889 例（87.0%）であり、その主なものは咽喉頭炎（23.5%）、発熱（10.7%）、発疹（8.8%）、頭痛（5.1%）、血圧上昇（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（9.4 %）、AST（GOT）増加（7.2%）、LDH 増加（6.6%）、血尿（尿潜血）（5.6%）、白血球数増加（5.3%）、尿沈渣（5.2%）、γ-GTP 増加（5.1%）等であった。また、海外で実施された関節リウマチ、クローン病、乾癬、強直性脊椎炎及び潰瘍性大腸炎を含む臨床試験で、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%）、気道感染（9.1%）、発疹（5.6%）、悪心（5.6%）等であった。（腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病効能・効果追加時） なお、国内で実施された川崎病に対する臨床試験で、本剤が投与された 16 例中、副作用が報告されたのは 11 例（68.8%）であり、神経痛（6.3%）、発疹（6.3%）等であった。（川崎病の急性期効能・効果追加時） ＜承認後の調査＞ **関節リウマチ**：使用成績調査において、7,522 例中 1,850 例（24.6%）に副作用が報告された。主なものは発熱（3.6%）、発疹（2.5%）、頭痛（2.5%）、ほてり（1.7%）、肺炎（1.6%）等であった。（再審査終了時） **乾癬**：特定使用成績調査において、764 例中 172 例（22.5%）に副作用が報告された。主なものは注入に伴う反応（3.9%）、発熱（2.5%）、関節痛（1.7%）、肝機能異常（1.4%）、帯状疱疹（1.2%）であった。（再審査終了時） **クローン病**：使用成績調査及び特定使用成績調査において、3,762 例中 901 例（24.0%）に副作用が報告された。主なものは発熱（2.8%）、頭痛（2.2%）、白血球数減少（1.7%）、発疹（1.5%）、呼吸困難（1.3%）であった。（調査終了時） **潰瘍性大腸炎**： 特定使用成績調査において、557 例中 103 例（18.5%）に副作用が報告された。主なものは注入に伴う反応（6.3%）、発疹（1.1%）であった。（調査終了時）	**4.副作用** 総症例数 2,525 例（使用対象疾患：川崎病 2,355 例，多発性筋炎・皮膚筋炎 52 例，低並びに無ガンマグロブリン血症※15 例，重症感染症 26 例，特発性血小板減少性紫斑病 15 例，全身型重症筋無力症 23 例，血清 IgG2 値の低下を伴って，急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎を反復する患者 39 例）中 296 例（11.7%）578 件の副作用が報告されている．主な症状としては，肝障害 143 件（5.7%），悪寒・戦慄 79 件（3.1%），発熱 48 件（1.9%），チアノーゼ 29 件（1.1%），振戦 26 件（1.0%）等であった．〔血清 IgG2 値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制の効能・効果追加承認時〕 ※「通常，成人に対しては，1 回人免疫グロブリン G として 2,500～5,000mg（50～100mL）を，小児に対しては，1 回人免疫グロブリン G として 100～150mg（2～3mL）/kg 体重を点滴静注又は直接静注する．症状によって適宜増量する．」に従って投与された． なお，川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は 10.96%（224 例/2,044 例）で，そのうちショック 0.78%（16 例 18 件），ショック又はショックが疑われる症状（チアノーゼ，血圧低下等）2.74%（56 例 67 件）であり，重篤な副作用の発現率は 2.89%（59 例 84 件）であった．また，川崎病の急性期の再審査期間中に報告された自発報告において，出荷量あたりの重篤な副作用の発現例数は 53 例/1,000kg（222 例 268 件）で，そのうちショック 17 例/1,000kg（72 例 79 件），ショック又はショックが疑われる症状（チアノーゼ，血圧低下等）26 例/1,000kg（111 例 130 件）であった． 血清 IgG2 値の低下を伴って，急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎を反復する患者を対象とした国内第 III 相試験において，安全性評価対象 39 例中 11 例（28.2%）に 38 件の副作用が認められた．主な副作用は，発熱 7 例，振戦 3 例であった．	**4.副作用** 再評価結果における安全性評価対象例 2299 例中，副作用は 512 例（22.27%）に認められた。主なものは，満月様顔貌が 110 件等であった [1]。

	（1）重大な副作用 **1）感染症**（頻度不明[注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、脳炎、髄膜炎（リステリア菌性髄膜炎を含む）、骨髄炎等の感染症（日和見感染症を含む）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[注1)]）：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[注1)]）：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）、痙攣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）**脱髄疾患**（頻度不明[注1)]）：脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）があらわれることがある。異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5）**間質性肺炎**（頻度不明[注1)]）：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。〔「重要な基本的注意」の項4参照〕	**（1）重大な副作用** 1）**ショック，アナフィラキシー**（0.1～5%未満）： ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，呼吸困難，頻脈，喘鳴，喘息様症状，胸内苦悶，血圧低下，脈拍微弱，チアノーゼ等が認められた場合には，直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと． 2）**肝機能障害**（0.1～5%未満），**黄疸**（頻度不明）： AST（GOT），ALT（GPT），Al-P，γ-GTP，LDH の著しい上昇等を伴う肝機能障害，黄疸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，適切な処置を行うこと． 3）**無菌性髄膜炎**（0.1～5%未満）： 大量投与により無菌性髄膜炎（項部硬直，発熱，頭痛，悪心・嘔吐あるいは意識混濁等）があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 4）**急性腎不全**（頻度不明）： 急性腎不全があらわれることがあるので，投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認するとともに，観察を十分に行い，腎機能検査値（BUN，血清クレアチニン等）の悪化，尿量減少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．なお，急性腎不全の危険性の高い患者においては，適宜減量し，できるだけゆっくりと投与することが望ましい． 5）**血小板減少**（頻度不明）： 血小板減少を起こすことがあるので，観察を十分に行い，このような場合には，適切な処置を行うこと． 6）**肺水腫**（頻度不明）： 肺水腫があらわれることがあるので，呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 7）**血栓塞栓症**（頻度不明）： 大量投与例で，血液粘度の上昇等により，脳梗塞，心筋梗塞，肺塞栓症，深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，中枢神経症状（めまい，意識障害，四肢麻痺等），胸痛，突然の呼吸困難，息切れ，下肢の疼痛・浮腫等の症状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．なお，血栓塞栓症の危険性の高い患者においては，適宜減量し，できるだけゆっくりと投与することが望ましい．〔「慎重投与」(3)（4）及び「高齢者への投与」(2）の項参照〕	**(1) 重大な副作用** 次の症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 **1) 誘発感染症，感染症の増悪（頻度不明）**：誘発感染症，感染症の増悪があらわれることがある。また，B 型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 **2) 続発性副腎皮質機能不全，糖尿病（頻度不明）** **3) 消化管潰瘍，消化管穿孔，消化管出血（頻度不明）**：消化管潰瘍，消化管穿孔，消化管出血があらわれるとの報告があるので観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと **4) 膵炎（頻度不明）** **5) 精神変調，うつ状態，痙攣（頻度不明）** **6) 骨粗鬆症，大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死，ミオパチー（頻度不明）** **7) 緑内障，後嚢白内障，中心性漿液性網脈絡膜症，多発性後極部網膜色素上皮症（頻度不明）**：連用により眼圧上昇，緑内障，後嚢白内障（症状：眼のかすみ），中心性漿液性網脈絡膜症・多発性後極部網膜色素上皮症（症状：視力の低下，ものがゆがんで見えたり小さく見えたり，視野の中心がゆがんで見えにくくなる。中心性漿液性網脈絡膜症では限局性の網膜剥離がみられ，進行すると広範な網膜剥離を生じる多発性後極部網膜色素上皮症となる。）を来すことがあるので，定期的に検査をすることが望ましい。 **8) 血栓症（頻度不明）**：血栓症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 **9) 心筋梗塞，脳梗塞，動脈瘤（頻度不明）**：心筋梗塞，脳梗塞，動脈瘤があらわれることがあるので，長期投与を行う場合には，観察を十分に行うこと。 **10) 硬膜外脂肪腫（頻度不明）**：硬膜外脂肪腫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減量するなど，適切な処置を行うこと。 **11) 腱断裂（頻度不明）**：アキレス腱等の腱断裂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減量するなど適切な処置を行うこと。

<table>
<tr>
<td></td>
<td>6）肝機能障害（頻度不明^{注1)}）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、LDH 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。
7）遅発性過敏症（頻度不明^{注1)}）：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。
8）抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群（頻度不明^{注1)}）：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。
9）重篤な血液障害（頻度不明^{注1)}）：汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少、血球貪食症候群、血小板減少性紫斑病があらわれることがあるので、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。
10）横紋筋融解症（頻度不明^{注1)}）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、脱力感、筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</td>
<td>8）心不全（頻度不明）：
主として川崎病への大量投与例で，循環血液量過多により心不全を発症又は悪化させることがあるので，観察を十分に行い，呼吸困難，心雑音，心機能低下，浮腫，尿量減少等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．なお，心機能の低下している患者においては，適宜減量し，できるだけゆっくりと投与することが望ましい．〔「慎重投与」（7）の項参照〕</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>（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。
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1%以上～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明^{注1)}</th></tr>
<tr><td>精神・神経系</td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい、感覚鈍麻、異常感覚</td><td>頭部不快感、体位性めまい、知覚過敏、失神、嗅覚錯誤、味覚異常、神経痛、不随意性筋収縮、片頭痛、振戦、運動過多、ジスキネジー、脳梗塞、協調運動異常、不眠症、不安、神経過敏、うつ病、感情不安定、多幸気分、錯乱、傾眠（眠気）、ニューロパシー^{注2)}、てんかん発作^{注2)}</td><td>多発性神経障害</td></tr>
</table>
</td>
<td>⑵ その他の副作用
次のような症状があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと．
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明^{注1)}</th></tr>
<tr><td>過敏症^{注)}</td><td></td><td>発疹，蕁麻疹</td><td>顔面潮紅，局所性浮腫</td><td>掻痒感，全身発赤，汗疱</td></tr>
<tr><td>精神神経系^{注)}</td><td></td><td>振戦，痙攣</td><td>傾眠</td><td>意識障害，不穏，しびれ</td></tr>
<tr><td>循環器^{注)}</td><td></td><td>顔色不良，四肢冷感</td><td>血圧上昇，徐脈</td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>肝機能検査値の異常〔AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP，Al-P の上昇等〕</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td></td><td>咳嗽</td><td>喘息様症状，低酸素血症</td></tr>
</table>
</td>
<td>(2) その他の副作用
次の症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th>種類＼頻度</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>過敏症^{注1}</td><td>発疹</td></tr>
<tr><td>内分泌系</td><td>月経異常，クッシング症候群様症状</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>下痢，悪心・嘔吐，胃痛，胸やけ，腹部膨満感，口渇，食欲不振，食欲亢進，腸管嚢胞様気腫症</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>縦隔気腫</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>多幸症，不眠，頭痛，めまい，易刺激性</td></tr>
<tr><td>筋・骨格</td><td>筋肉痛，関節痛</td></tr>
<tr><td>脂質・蛋白質代謝</td><td>満月様顔貌，野牛肩，窒素負平衡，脂肪肝</td></tr>
<tr><td>体液・電解質</td><td>浮腫，血圧上昇，低カリウム性アルカローシス</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

血液		貧血（鉄欠乏性貧血、溶血性貧血）、カリウム減少、血小板数増加	リンパ節炎、脾腫、単球減少症、リンパ球減少症、リンパ球増加症、単球増加症、白血球増加症、好中球増加症、好酸球増加症、赤血球異常、低カリウム血症、好酸球数減少、骨髄球数増加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、総蛋白増加、アルブミン減少、クロール減少、ナトリウム減少、血沈亢進、リンパ球形態異常（異形リンパ球）、リンパ節症、後骨髄球数増加、尿酸増加、カリウム増加、CRP 増加、ヘマトクリット減少	血栓性血小板減少性紫斑病
循環器	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、血管炎(ヘノッホ・シェーンライン紫斑病) 注2)	
呼吸器	気道感染、咽喉頭炎	呼吸困難、気管支炎、咳嗽、鼻炎、副鼻腔炎、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、KL-6 増加	間質性肺線維症
肝臓		ALP 増加	脂肪肝、肝炎、胆嚢炎、肝腫大、高ビリルビン血症	
泌尿器	血尿（尿潜血）、尿沈渣	尿路感染、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、BUN 増加	腎盂腎炎、排尿困難、尿中白血球陽性、頻尿、クレアチニン増加、尿中ウロビリノーゲン増加、膀胱炎	
消化器		悪心，嘔吐，下痢	腹痛	
血液			好中球減少	白血球減少，好酸球増多，溶血性貧血
その他		頭痛，発熱，悪寒・戦慄，体温低下	四肢痛	倦怠感，関節痛，背部痛，CK（CPK）上昇，ほてり，不機嫌

注）このような場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

眼	網膜障害，眼球突出
血液	白血球増多
皮膚	ざ瘡，多毛，脱毛，色素沈着，皮下溢血，紫斑，線条，そう痒，発汗異常，顔面紅斑，脂肪織炎
その他	発熱，疲労感，ステロイド腎症，体重増加，精子数及びその運動性の増減，尿路結石，創傷治癒障害，皮膚・結合組織の菲薄化・脆弱化

注 1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。

	消化器	悪心	嘔吐、下痢、腹痛、便秘、胃腸炎	上腹部痛、嚥下障害、逆流性食道炎、腸閉塞、腸管狭窄、消化不良、血便、腸管穿孔、胃炎、痔核、肛門周囲痛、憩室炎、腹部膨満、胃ポリープ、胃潰瘍、腹膜炎、腹部不快感、腸炎、胃不快感、軟便				
			口内炎、歯周病	口腔内潰瘍形成、歯痛、口唇炎、口腔内痛、齲歯、唾液腺炎、口渇、舌炎				
	皮膚	発疹(膿疱性皮疹､斑状皮疹､斑状丘疹状皮疹､小水疱性皮疹､そう痒性皮疹、湿疹､紅斑性皮疹､頭部粃糠疹､丘疹､血管炎性皮疹)	白癬、皮膚炎（脂漏性皮膚炎、水疱性皮膚炎、乾癬様皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎)、毛包炎、そう痒症、蕁麻疹、紅斑（発赤)、多汗症	麦粒腫、せつ、皮膚真菌感染、皮膚裂傷、皮膚嚢腫、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚変色、皮膚剥脱、脱毛症、乾癬、斑状出血、点状出血、皮膚潰瘍、脂漏、過角化、光線過敏性反応、皮膚小結節、多毛症、アトピー性皮膚炎				
	投与部位			注射部位反応（注射部位疼痛、注射部位炎症、注射部位腫脹、注射部位出血、注射部位そう痒感)				
	眼			眼内炎、涙器障害、角膜炎、眼瞼炎、視覚障害、眼痛、眼球乾燥、羞明、強膜炎、緑内障、眼圧上昇、眼脂、結膜炎、結膜充血、視野欠損、網膜静脈閉塞				
	耳			耳痛、回転性めまい、耳鳴、耳不快感（耳閉感)、耳感染（外耳炎、中耳炎、迷路炎)				

筋・骨格系		関節痛、筋痛	関節腫脹、背部痛、筋骨格硬直、頚部痛、関節炎、骨痛、腱炎、筋力低下、滑液包炎、CPK 増加、筋骨格痛、多発性筋炎[注2)]	皮膚筋炎
抵抗機構	自己抗体陽性（抗 DNA 抗体陽性､抗カルジオリピン抗体陽性､抗核抗体陽性）	ウイルス感染（帯状疱疹、単純ヘルペス、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ）、膿瘍、蜂巣炎	免疫グロブリン増加、爪周囲炎、限局性感染、サイトメガロウイルス抗原陽性、食道カンジダ症、非結核性マイコバクテリア感染（非結核性抗酸菌症）[注2)]、クリプトコッカス症[注2)]	ニューモシスティス症、サルモネラ症、サルコイドーシス
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）	腟感染、勃起不全、乳房肥大、亀頭包皮炎、不規則月経、腟出血、性器分泌物（白帯下）、無力症、不快感、胸部不快感、嚢胞、食欲不振、食欲亢進、過敏症、体重増加、体重減少、子宮平滑筋腫、リビドー減退、末梢腫脹	

副作用の頻度は承認時までの臨床試験に基づき算出した。
注1) 国内、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。
注2) 承認時までに認められなかった副作用については、承認後の調査結果に基づき頻度を算出した。

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.高齢者への投与** （1）一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること． （2）一般的に高齢者では脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ，血栓塞栓症を起こすおそれがあるので，患者の状態を観察しながら慎重に投与するこ	**5.高齢者への投与** 高齢者に長期投与した場合，感染症の誘発，糖尿病，骨粗鬆症，高血圧症，後嚢白内障，緑内障等の副作用があらわれやすいので，慎重に投与すること。[「薬物動態」の項参照]

		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 TNFα特異的で動物実験が実施できないため)。また、マウス TNFαを中和する抗体投与により、マウスを用いて検討された結果では、催奇形性、母体毒性、胎児毒性は認められていない。〕 2）本剤は胎盤通過性があるとの報告がある。従って、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチンを接種する際には注意が必要である。 3）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.妊婦，産婦，授乳婦等への投与** 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回ると判断される場合にのみ投与すること．〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない. 本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない. 感染した場合には胎児への障害（流産，胎児水腫，胎児死亡）が起こる可能性がある．〕	**6.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回ると判断される場合にのみ投与すること。［動物試験（ラット[2]，マウス[3]，ウサギ[4]，ハムスター[5]）で催奇形作用が報告されており，また，新生児に副腎不全を起こすことがある。］ (2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。［母乳中へ移行することがある。］
	6. 小児等への投与 1）川崎病の急性期 国内臨床試験において、1 歳未満の乳児に対する使用経験が得られていないため、これらの患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与し、副作用の発現に十分注意すること。 2）川崎病の急性期以外 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.小児等への投与** 低出生体重児，新生児に対する安全性は確立していない.	**7.小児等への投与** (1)低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児の発育抑制があらわれることがあるので，観察を十分に行うこと。 (2) 頭蓋内圧亢進症状や高血圧性脳症があらわれることがある。
		8.臨床検査結果に及ぼす影響 本剤には各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体が含まれており，投与後の血中にこれら免疫抗体が一時検出されることがあるので，臨床診断には注意を要する.	
	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、原則、2 時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。	**9.適用上の注意** **（1）調製時：** 1）他剤との混合注射を避けること. 2）使用後の残液は，細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと（本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり，しかも保存剤が含有されていないため). **（2）投与時　：** 1）室温程度に戻した後投与すること. 2）不溶物の認められるもの又は混濁しているものは使用してはならない.	**8.適用上の注意** **薬剤交付時**：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

	なお、6 週の投与以後、それまでの投与で infusion reaction が認められなければ、点滴速度を上げて点滴時間を短縮することができる。ただし、平均点滴速度は 1 時間当たり 5mg/kg を投与する速度を超えないこと（臨床試験において投与経験がない）。 また、点滴時間を短縮した際に infusion reaction が認められた場合には、次回以降の投与では、点滴時間を短縮せずに投与すること。〔「重要な基本的注意」の項 8、「重大な副作用」の項 3）参照〕 **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成人は約 250mL、体重が 25kg 未満の小児は約 50mL、25kg 以上の小児は約 100mL の日局生理食塩液に希釈すること。（ブドウ糖注射液等を含め日局生理食塩液以外の注射液は用いないこと。）日局生理食塩液で希釈する際は、溶解液を緩徐に注入し、混和の際も静かに行うこと。希釈後のインフリキシマブ濃度は、0.4～4mg/mL とすること。	3）静脈内投与に際し，薬液が血管外に漏れないよう注意すること．［乳幼児において，点滴静注時に血管外へ漏れ，投与部位を中心に皮膚潰瘍，皮膚壊死があらわれた例が報告されている．］	

	8.　その他の注意 1）本剤の臨床試験は、国内では 62 週間（1 年）まで、海外では 102 週間（2 年）までの期間で実施されている。また、本剤の長期使用に関する特定使用成績調査は 2 年間までの期間で実施されている。これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。 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 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 [1)]。 5）乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身治療との併用に対する有効性と安全性は確立していない（使用経験がない）。		**9.その他の注意** 副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者にワクチン（種痘等）を接種して神経障害，抗体反応の欠如が起きたとの報告がある。

レミケード®点滴静注用 100
製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料
第 1 部（モジュール 1）

1.8　添付文書（案）

田辺三菱製薬株式会社

1

目次

略語・略号一覧 3
1.8　添付文書（案） 4
1.8.1　効能・効果及びその設定根拠 4
1.8.1.1　効能・効果（案） 4
1.8.1.2　設定根拠 5
1.8.1.2.1　有効性 5
1.8.1.2.2　安全性 15
1.8.1.3　効能・効果及びその設定根拠のまとめ 17
1.8.2　用法・用量及びその設定根拠 19
1.8.2.1　用法・用量（案） 19
1.8.2.2　設定根拠 19
1.8.2.2.1　有効性及び安全性 19
1.8.2.2.2　薬物動態 19
1.8.2.3　用法・用量及びその設定根拠のまとめ 21
1.8.3　使用上の注意（案）設定の根拠 21
1.8.4　参考文献 28
1.8.5　添付文書（案） 29

2

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ATI	Antibodies to infliximab	抗インフリキシマブ抗体
AUC	Area under the serum concentration-time curve	血清中濃度時間曲線下面積
BCG	Bacille de Calmette et Guerin	ケルメット・ゲラン桿菌
C_{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
CRP	C-Reactive Protein	C－反応性蛋白
CT 検査	Computed tomography	コンピューター断層検査
dsDNA	double stranded deoxyribonucleic acid	二本鎖 DNA
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IVIG	Intravenous Immunoglobulin	静注用人免疫グロブリン
n	Number of subjects	解析対象被験者数
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	末端消失相の半減期
VGIH	Venoglobulin® IH	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン（商品名：献血ヴェノグロブリン®IH）

3

1.8　添付文書（案）

1.8.1　効能・効果及びその設定根拠

1.8.1.1　効能・効果（案）

【効能・効果】
既存治療で効果不十分な下記疾患
　川崎病の急性期

本申請は，本剤の効能・効果に既存治療で効果不十分な「川崎病の急性期」を追加することを意図している．本項では「TA-650 の難治性川崎病患者を対象とした臨床試験（試験番号：TA-650-22）」（以下，本治験）の成績を基に，症例報告や公表文献等の情報も踏まえ，有効性及び安全性を評価し，予定する効能・効果の追加の妥当性を考察する．

本治験の概要を表 1.8.1.1－1 に示した．本治験では，初回の静注用人免疫グロブリン（以下，IVIG）療法不応の川崎病患者を対象に，本剤 5 mg/kg を投与し，有効性及び安全性について，ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン（以下,VGIH）を対照として比較検討し，併せて，本剤の薬物動態を検討することを目的とした．

表 1.8.1.1－1　有効性評価に用いた臨床試験

試験番号	TA-650-22
対象患者	初回 IVIG 療法不応の川崎病患者
試験デザイン	ランダム化，非盲検，実薬対照，並行群間，多施設共同試験
用法・用量	・被験薬：TA-650 ・用量及び投与方法：投与日の体重 1 kg 当たり 5 mg の TA-650 を 2 時間以上かけて緩徐に点滴静注．投与液量は，体重が 25 kg 未満の場合は約 50 mL，25 kg 以上の場合は約 100 mL. ・対照薬：VGIH ・用量及び投与方法：投与日の体重 1 kg 当たり 2 g（40 mL）の VGIH を 20 時間以上かけて緩徐に点滴静注.
有効性評価期間	治験薬投与開始から 56 日間
主要有効性評価項目	治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率
副次的有効性評価項目	1)　解熱率（治験薬投与開始 24，72 時間以内，72 時間以降） 2)　有熱期間 3)　冠動脈病変の発現率 4)　急性期治療有効率 5)　急性期主要症状の有無 6)　白血球数，好中球数，血小板数，アルブミン，CRP
目標被験者数	1 群 50 名（合計 100 名）
有効性解析対象被験者数	本剤群 16 名，VGIH 群 15 名：合計 31 名

4

1.8.1.2　設定根拠

本剤の効能・効果は本治験の結果を基に設定した．有効性及び安全性については本治験の結果に加え，症例報告や公表文献等の情報も踏まえて考察した．

1.8.1.2.1　有効性

本治験では初回 IVIG 療法不応の川崎病患者 16 名に本剤を，15 名に VGIH を投与し，有効性を評価した．

主要評価項目は治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率を設定した．本治験では，体温は少なくとも 4 時間間隔で測定することと規定しており，治験薬投与開始から 4 時間ごとを規定時点とし，体温が 37.5℃未満の状態が 48 時間以上継続した場合を解熱と定義し，最初に 37.5℃未満に低下した時点を解熱時点とした．その他，副次的有効性評価項目として，解熱率，有熱期間，冠動脈病変の発現率，急性期治療有効率，急性期主要症状の有無及び臨床検査値（白血球数，好中球数，血小板数，アルブミン，CRP）を設定した．

1.8.1.2.1.1　解熱効果

主要な解析として投与群を主効果，性別を共変量とした一般化線形モデルを使用した LSmean に基づく治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率の点推定値を表 1.8.1.2－1 及び図 1.8.1.2－1 に，尤度比検定により群間比較した結果を表 1.8.1.2－2 に示した．点推定値（95%信頼区間）は，本剤群は 76.7%（56.6～96.7%），VGIH 群は 37.0%（11.9～62.1%）であった．本剤群の点推定値（95%信頼区間）は VGIH 群よりも 39.7%（7.3～72.1%）上回っており，本剤群は VGIH 群よりも治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率が高かった（p＝0.023）．

表 1.8.1.2－1　治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率（%）の推定（共変量を考慮）（FAS）

	LSmeanに基づく推定		
	点推定値	SE	95%信頼区間
TA-650群	76.7	10.2	56.6～96.7
VGIH群	37.0	12.8	11.9～62.1
治験薬群を主効果，性別を共変量とした一般化線形モデル			

表 1.8.1.2－2　治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率(%)の差の推定(共変量を考慮)(FAS)

	LSmeanに基づく差の推定			Type3分析の尤度比統計量	
	点推定値	SE	95%信頼区間	カイ 2 乗値	p値
TA-650群－VGIH群	39.7	16.5	7.3～72.1	5.15	0.023
治験薬群を主効果，性別を共変量とした一般化線形モデル					

5

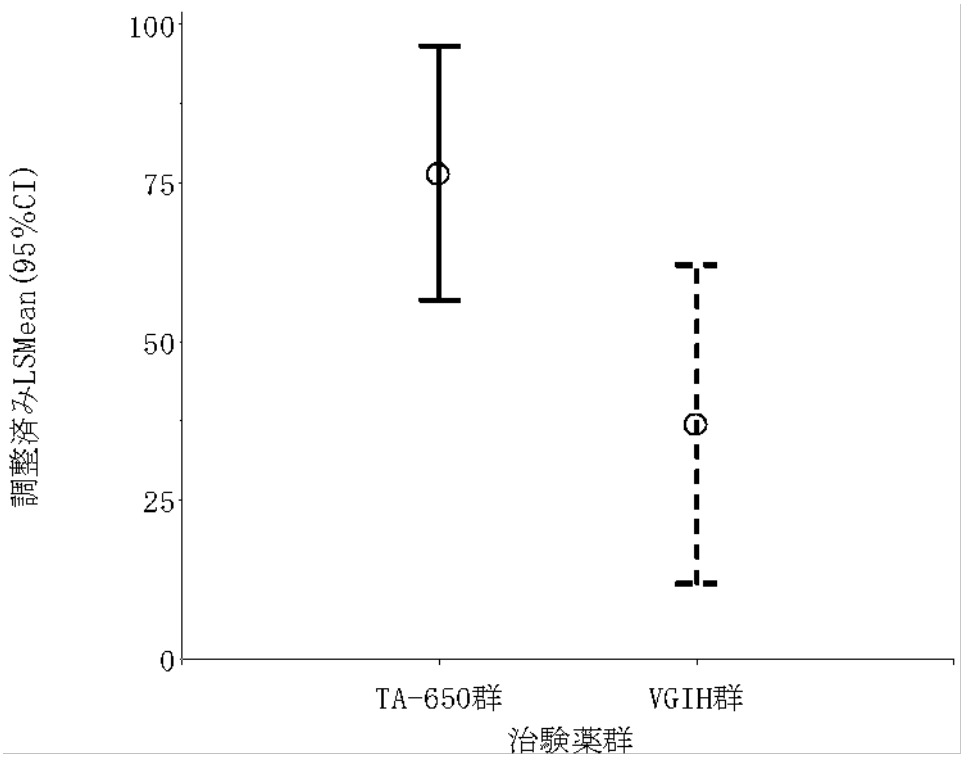


図 1.8.1.2－1　治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率（%）（FAS）

更に，登録被験者数の累積率別に，両群の治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率の推移を検討した．FAS における登録被験者数の累積率が 25，50，75 及び 100%における治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率を表 1.8.1.2－3 に示した．登録被験者数の累積率が 25，50，75 及び 100%における本剤群と VGIH 群の群間差は，それぞれ 50.0%，37.5%，50.0%，41.7%であり，いずれの累積率でも本剤群の治験薬投与開始48時間以内の解熱率はVGIH群よりも高く推移した．

表 1.8.1.2－3　累積登録被験者数による治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率（%）（FAS）

累積率	累積登録被験者数	TA-650群	VGIH群	群間差
25%	8	75.0(3/4)	25.0(1/4)	50.0
50%	16	87.5(7/8)	50.0(4/8)	37.5
75%	24	83.3(10/12)	33.3(4/12)	50.0
100%	31	75.0(12/16)	33.3(5/15)	41.7

副次的評価項目である治験薬投与開始 24，48，72 時間以内の解熱率を表 1.8.1.2－4 に示した．治験薬投与開始 24，48，72 時間以内の解熱率は，本剤群ではそれぞれ 62.5%（10/16 名），75.0%（12/16 名），81.3%（13/16 名）であり，VGIH 群ではそれぞれ 20.0%（3/15 名），33.3%（5/15 名），46.7%（7/15 名）であった．また，解熱時点が治験薬投与開始 72 時間以降であった被験者は両群共になかった．本剤群は VGIH 群と比較して，速やかに解熱した．

表 1.8.1.2－4　時点別の解熱率（%）の推移（FAS）

	TA-650群		VGIH群	
	解熱率（%）	95%CI	解熱率（%）	95%CI
治験薬投与開始24時間以内	62.5(10/16)	35.4～84.8	20.0(3/15)	4.3～48.1
治験薬投与開始48時間以内	75.0(12/16)	47.6～92.7	33.3(5/15)	11.8～61.6
治験薬投与開始72時間以内	81.3(13/16)	54.4～96.0	46.7(7/15)	21.3～73.4

副次的評価項目である FAS における治験薬投与開始時及び治験薬投与終了時からの有熱期間の記述統計量を表 1.8.1.2－5 に示した．本剤及び VGIH はいずれも緩徐に点滴静注する薬剤であるが，本剤は 2 時間以上，VGIH は 20 時間以上と投与時間が大きく異なる．そのため，有熱期間は治験薬投与開始時及び治験薬投与終了時を基点とし，それぞれの基点から解熱時点までの時間を算出した．なお，基点が治験薬投与終了時の際，治験薬投与中に解熱した被験者は解析から除外した（VGIH 群：4 名）．

治験薬投与開始時からの有熱期間（中央値）は本剤群 16.00 時間，VGIH 群 42.20 時間であった．また，治験薬投与終了時からの有熱期間（中央値）は本剤群 13.90 時間，VGIH 群 25.90 時間であり，いずれも本剤群の有熱期間は VGIH 群よりも短く，早期に解熱した．

表 1.8.1.2－5　有熱期間（hr）の記述統計量（FAS）

		n	Q1	Median	Q3
治験薬投与開始時からの有熱期間	TA-650群	16	7.70	16.00	38.75
	VGIH群	15	20.00	42.20	60.70
治験薬投与終了時からの有熱期間	TA-650群	16	5.90	13.90	36.50
	VGIH群	11	17.30	25.90	39.80

更に，FAS における両群の治験薬投与開始時を基点とした解熱しない被験者の割合を Kaplan-Meier プロットにて図 1.8.1.2－2 に，治験薬投与終了時を基点とした解熱しない被験者の割合を Kaplan-Meier プロットにて図 1.8.1.2－3 に示した．

本剤群は VGIH 群と比較して治験薬投与開始時及び治験薬投与終了時の両基点でも，解熱しない被験者の割合は早く減少し，本剤群の解熱効果は VGIH 群よりも早期に認められた．

7

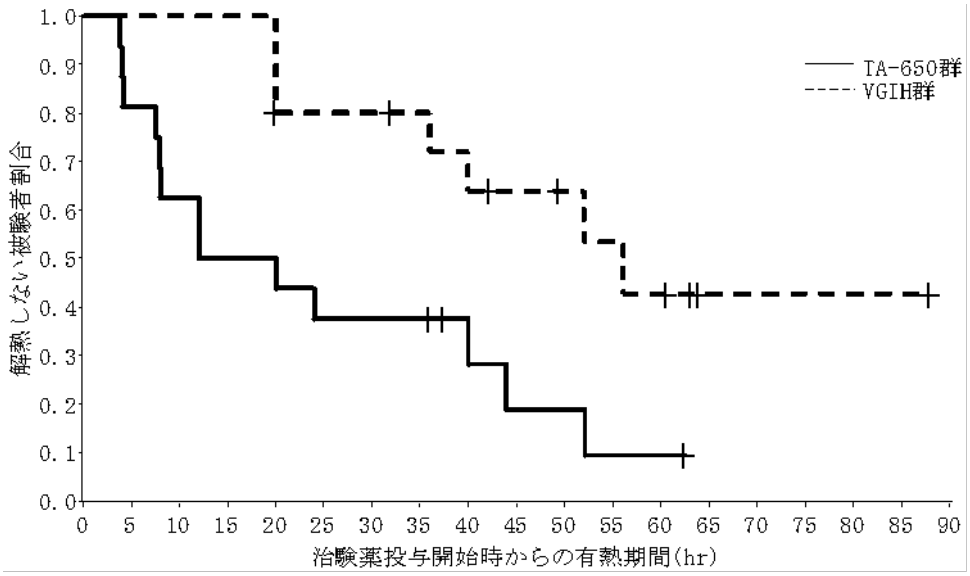


図 1.8.1.2－2　治験薬投与開始時を基点とした有熱期間（hr）の Kaplan-Meier plot（FAS）

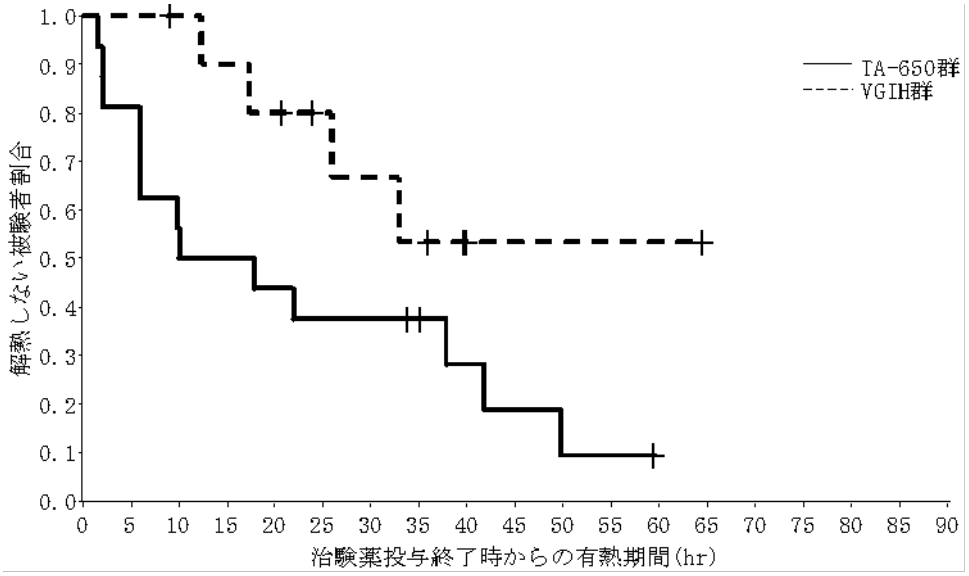


図 1.8.1.2－3　治験薬投与終了時を基点とした有熱期間（hr）の Kaplan-Meier plot（FAS）

以上の結果より，本剤群は VGIH 群と比較し，高い解熱率を示し，更に，VGIH 群と比較し，早期の解熱を示した.

1.8.1.2.1.2　冠動脈病変の発現抑制効果

冠動脈病変が好発する部位とされている右冠動脈，左冠動脈主幹部，左冠動脈前下行枝及び左冠動脈回旋枝の 4 部位を，マスキング・盲検化作業後に提供された心臓超音波検査の動画データを用い，冠動脈病変判定委員 3 名による中央判定により評価した．また，第 30 病日以内である投与開始 21 日後までのデータを急性期，投与開始 56 日後のデータを遠隔期とし

て評価した．なお，登録日データは治験薬投与前（0 日）又はその前日に実施されたものを使用した．

副次的評価項目である冠動脈病変の発現率の時点ごとの推移を表 1.8.1.2－6 に示した．登録日には両群共に，冠動脈病変が認められた被験者はなかった．治験薬投与後に，冠動脈病変を発現した被験者は本剤群では 1 名のみであり，急性期（投与開始 2 日後となる中止日）に発現し，遠隔期（投与開始 56 日後）には 3 mm 未満に退縮した．一方，VGIH 群で冠動脈病変を発現した被験者は 3 名で，すべて急性期に発現した．1 名は投与開始 3 日後に認められ，投与開始 21 日後まで発現した後，遠隔期には退縮が認められた．他 2 名は，中止日（投与開始 2 日後及び投与開始 9 日後）に冠動脈病変が認められ，遠隔期に 1 名は退縮が認められたが，残り 1 名では冠動脈病変として巨大冠動脈瘤（8 mm 以上）が残存した．

表 1.8.1.2－6　時点ごとの冠動脈病変の発現率（%）（FAS）

時点	TA-650群	VGIH群
登録日	0.0(0/16)	0.0(0/15)
投与開始3日後	0.0(0/13)	12.5(1/8)
投与開始7日後	0.0(0/13)	14.3(1/7)
投与開始14日後	0.0(0/12)	16.7(1/6)
投与開始21日後	0.0(0/11)	20.0(1/5)
投与開始56日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
中止日	20.0(1/5)	22.2(2/9)
中止例の投与開始56日後	0.0(0/4)	11.1(1/9)

冠動脈病変の有無：
冠動脈内径代表値を用いて、被験者の年齢が5歳未満の場合には冠動脈内径代表値が3mm以上、被験者の年齢が5歳以上の場合には冠動脈内径代表値が4mm以上の場合に、冠動脈病変有りと判定した。

遠隔期に冠動脈病変が残存した被験者の割合を表 1.8.1.2－7 に示した．本剤群で冠動脈病変が残存した被験者はなかったが，VGIH 群の中止例 1 名に冠動脈病変の残存が認められた．

表 1.8.1.2－7　投与開始 56 日後における冠動脈病変の残存率（%）の層別解析（FAS）

			発現した被験者割合（%）
56日後に冠動脈病変が残存した被験者	完了例	TA-650群	0.0(0/11)
		VGIH群	0.0(0/6)
	中止例	TA-650群	0.0(0/4)
		VGIH群	11.1(1/9)

1.8.1.2.1.3　炎症反応の抑制効果

副次的評価項目である投与開始 7 日後及び投与開始 14 日後の急性期治療有効率を表 1.8.1.2－8 に示した．急性期治療有効例は，治験薬投与開始から 7 日後又は 14 日後までに解熱し，かつ併用禁止薬・療法による追加治療が不要であり，急性期の治療をコントロールで

きた被験者とした.

投与開始 7 日後では本剤群 81.3%（13/16 名），VGIH 群 46.7%（7/15 名），投与開始 14 日後は本剤群 75.0%（12/16 名），VGIH 群 40.0%（6/15 名）であった．急性期炎症に対する治療をコントロールできた被験者割合は, 投与開始 7 日後及び投与開始 14 日後共に, 本剤群は VGIH 群より高かった.

表 1.8.1.2－8　急性期治療有効率（%）の推移（FAS）

	TA-650群	VGIH群
投与開始7日後	81.3(13/16)	46.7(7/15)
投与開始14日後	75.0(12/16)	40.0(6/15)

副次的評価項目である急性期主要症状の有無として，各評価日における川崎病の急性期主要症状（「腋窩温 37.5℃以上の発熱」,「両側眼球結膜の充血」,「口唇又は口腔所見」,「不定形発疹」,「四肢末端の変化」及び「非化膿性頸部リンパ節腫脹」）の有無を評価し，急性期主要症状の有無を評価し，急性期主要症状の総数の推移を表 1.8.1.2－9 に，急性期主要症状の推移を表 1.8.1.2－10 に示した.

治験薬投与前の症状数は，両群共に 3 症状以上認め，半数以上の被験者が 6 症状すべてを有していた.

本剤群では, 投与開始 1 日後から 2 症状以下となった被験者は 16 名中 5 名であった．投与開始 3 日後からはすべての症状が消失した被験者は 13 名中 4 名であり，3 症状以上の被験者はなかった．投与開始 14 日後には 12 名すべての症状が消失した．なお，投与開始 20 日後に 5 症状を認め中止した被験者が 1 名いた.

VGIH 群では，投与開始 1 日後から 14 名すべてで症状数は減少したが，2 症状以下となった被験者はなかった．投与開始 3 日後からすべての症状が消失した被験者は 8 名中 1 名であり, 3 症状以上の被験者は 6 名であった. 投与開始 14 日後には 6 名すべての症状が消失した.

本剤群の急性期主要症状は VGIH 群と比較し早期から減少し, 投与開始 14 日後以降はすべて消失した．特に「腋窩温 37.5℃以上の発熱」では本剤群の方が VGIH 群に比較して消失は速やかであった.

以上のように，本剤群の急性期主要症状は，VGIH 群よりも速やかに減少した.

表 1.8.1.2－9　急性期主要症状の総数の推移（FAS）

	TA-650群								VGIH群							
	n	0症状	1症状	2症状	3症状	4症状	5症状	6症状	n	0症状	1症状	2症状	3症状	4症状	5症状	6症状
治験薬投与前（0日）	16	0	0	0	0	3	5	8	15	0	0	0	1	1	5	8
投与開始1日後	16	0	1	4	1	5	2	3	14	0	0	0	3	3	3	5
投与開始3日後	13	4	5	4	0	0	0	0	8	1	1	0	3	3	0	0
投与開始7日後	13	8	5	0	0	0	0	0	7	6	0	1	0	0	0	0
投与開始14日後	12	12	0	0	0	0	0	0	6	6	0	0	0	0	0	0
投与開始21日後	11	11	0	0	0	0	0	0	6	6	0	0	0	0	0	0
投与開始28日後	11	11	0	0	0	0	0	0	6	6	0	0	0	0	0	0
投与開始42日後	11	11	0	0	0	0	0	0	6	6	0	0	0	0	0	0
投与開始56日後	11	11	0	0	0	0	0	0	6	6	0	0	0	0	0	0
中止日	5	0	0	0	0	1	1	3	9	1	1	0	3	0	2	2

n：被験者数

10

表 1.8.1.2－10　急性期主要症状の推移

症状	時点	TA-650群	VGIH群
腋窩温37.5℃以上の発熱 （評価日の最高体温）	治験薬投与前（0日）	100.0(16/16)	100.0(15/15)
	投与開始1日後	50.0(8/16)	100.0(14/14)
	投与開始3日後	0.0(0/13)	25.0(2/8)
	投与開始7日後	0.0(0/13)	0.0(0/7)
	投与開始14日後	0.0(0/12)	0.0(0/6)
	投与開始21日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始28日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始42日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始56日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	中止日	100.0(5/5)	88.9(8/9)
両側眼球結膜の充血	治験薬投与前（0日）	81.3(13/16)	93.3(14/15)
	投与開始1日後	56.3(9/16)	85.7(12/14)
	投与開始3日後	7.7(1/13)	50.0(4/8)
	投与開始7日後	7.7(1/13)	0.0(0/7)
	投与開始14日後	0.0(0/12)	0.0(0/6)
	投与開始21日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始28日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始42日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始56日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	中止日	80.0(4/5)	77.8(7/9)
口唇又は口腔所見 （口唇の紅潮，いちご舌，口腔咽頭粘膜のびまん性発赤）	治験薬投与前（0日）	100.0(16/16)	93.3(14/15)
	投与開始1日後	93.8(15/16)	85.7(12/14)
	投与開始3日後	38.5(5/13)	87.5(7/8)
	投与開始7日後	23.1(3/13)	14.3(1/7)
	投与開始14日後	0.0(0/12)	0.0(0/6)
	投与開始21日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始28日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始42日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始56日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	中止日	80.0(4/5)	66.7(6/9)
不定形発疹	治験薬投与前（0日）	75.0(12/16)	66.7(10/15)
	投与開始1日後	43.8(7/16)	50.0(7/14)
	投与開始3日後	7.7(1/13)	0.0(0/8)
	投与開始7日後	0.0(0/13)	0.0(0/7)
	投与開始14日後	0.0(0/12)	0.0(0/6)
	投与開始21日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始28日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始42日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始56日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	中止日	100.0(5/5)	22.2(2/9)
四肢末端の変化 （手足の硬性浮腫，掌蹠ないし指趾先端の紅斑）	治験薬投与前（0日）	87.5(14/16)	80.0(12/15)
	投与開始1日後	56.3(9/16)	57.1(8/14)
	投与開始3日後	23.1(3/13)	37.5(3/8)
	投与開始7日後	7.7(1/13)	0.0(0/7)
	投与開始14日後	0.0(0/12)	0.0(0/6)
	投与開始21日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始28日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始42日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始56日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	中止日	100.0(5/5)	44.4(4/9)
非化膿性頸部リンパ節腫脹	治験薬投与前（0日）	87.5(14/16)	100.0(15/15)
	投与開始1日後	75.0(12/16)	92.9(13/14)
	投与開始3日後	23.1(3/13)	75.0(6/8)
	投与開始7日後	0.0(0/13)	14.3(1/7)
	投与開始14日後	0.0(0/12)	0.0(0/6)
	投与開始21日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始28日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始42日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	投与開始56日後	0.0(0/11)	0.0(0/6)
	中止日	80.0(4/5)	55.6(5/9)

11

副次的評価項目である各評価日における白血球数，好中球数，血小板数，アルブミン及び CRP の推移を表 1.8.1.2－11 に示した．本治験の臨床検査値は各治験実施施設で行われた検査結果を採用しているため参考値とした．なお，小児の基準範囲は「新しい小児の臨床検査基準値ポケットガイド」［1］と「小児臨床検査ガイド」［2］を参考に検討した．

白血球数（中央値）は両群共に評価期間を通じて基準範囲内で推移した．治験薬投与前（0 日）に対し，投与開始 3 日後から投与開始 14 日後にかけて減少し，それ以降は投与開始 56 日後までほぼ一定で推移した．

好中球数（中央値）は両群共に治験薬投与前（0 日）に対し，投与開始 1 日後から減少した．本剤群では投与開始 1 日後から，VGIH 群では投与開始 3 日後から基準範囲内となった．それ以降は両群共に投与開始 56 日後まで基準範囲内で推移した．

血小板数（中央値）は，両群共に投与開始 7 日後に高値となり，VGIH 群では異常高値となった．その後，両群共に投与開始 14 日後にかけて減少し基準範囲内となった．それ以降は投与開始 56 週後までほぼ一定で推移した．

アルブミン（中央値）の治験薬投与前（0 日）は両群共に異常低値であったが，投与開始 14 日後以降は基準範囲内となった．

CRP（中央値）の治験薬投与前（0 日）は，両群共に基準範囲を超えて高値であった．投与開始 3 日後から両群共に減少し，投与開始 7 日後には基準範囲内となった．投与開始 14 日後にかけて更に減少し，投与開始 56 日後までほぼ一定で推移した．

以上の結果，参考値ではあるものの川崎病において変動することが知られている白血球数，好中球数，血小板数，アルブミン及び CRP の推移（中央値）について治験薬投与前（0 日）の値にやや相違があったものの，群間で投与後の推移は大きく異なる傾向は認められず，治験薬投与後に異常高値又は異常低値はすべて改善した．

12

表 1.8.1.2－11　白血球数，好中球数，血小板数，アルブミン，CRP の推移（参考）（FAS）

有効性の評価項目	時点	TA-650群						VGIH群					
		n	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Min	Q1	Median	Q3	Max
白血球数(/μL)	治験薬投与前（0日）	16	7500	11000.0	12560.0	14650.0	19940	15	10620	12150.0	16200.0	20020.0	22960
	投与開始1日後	16	6890	9590.0	11865.0	14680.0	26470	14	9910	12500.0	15155.0	20000.0	26590
	投与開始3日後	13	7440	8400.0	9000.0	11990.0	20500	8	6500	8455.0	9635.0	12695.0	14530
	投与開始7日後	13	6490	8100.0	10070.0	13690.0	18000	7	6900	7450.0	10500.0	11520.0	16350
	投与開始14日後	12	5040	6485.0	7305.0	9580.0	14500	6	3150	4600.0	6445.0	7700.0	7860
	投与開始21日後	11	6050	6580.0	8830.0	9800.0	13440	6	3480	4300.0	7270.0	9110.0	11200
	投与開始28日後	11	5500	5980.0	7750.0	9040.0	11510	6	4130	5800.0	5905.0	8000.0	8720
	投与開始42日後	11	5810	7000.0	9050.0	9900.0	14600	6	4500	5330.0	7015.0	8100.0	9210
	投与開始56日後	11	6370	6910.0	8100.0	8960.0	9630	6	5320	6300.0	7050.0	7870.0	10190
	中止日	5	7520	12300.0	14600.0	17900.0	22620	9	10400	11580.0	15330.0	21700.0	40920
好中球数(/μL)	治験薬投与前（0日）	16	3999	7066.5	9023.5	12192.0	16929	15	6388	8140.0	12513.0	16316.0	18827
	投与開始1日後	15	2100	5190.0	7170.0	11168.0	16543	14	6152	7744.0	9982.0	14800.0	18081
	投与開始3日後	13	1938	2834.0	3960.0	6452.0	10865	8	3510	3654.0	5750.5	7908.0	10138
	投与開始7日後	13	2065	2755.0	5085.0	8001.0	10530	7	3268	4036.0	7770.0	9085.0	10709
	投与開始14日後	12	845	1917.5	2845.0	5215.5	7540	6	1152	1642.0	2680.5	3234.0	4126
	投与開始21日後	11	1404	1941.0	2905.0	4606.0	6854	6	1190	1457.0	2086.5	3565.0	5264
	投与開始28日後	11	1460	2062.0	2946.0	3875.0	5295	6	1375	1440.0	2611.0	3328.0	3486
	投与開始42日後	11	630	2688.0	4282.0	5306.0	10147	6	1732	2062.0	2832.5	3665.0	3726
	投与開始56日後	11	1783	2860.0	3600.0	4333.0	4728	6	2176	2203.0	2680.5	3511.0	8050
	中止日	5	3271	8610.0	9928.0	14355.0	17530	9	6160	7165.0	9517.0	15168.0	31508
血小板数（x10^4/μL）	治験薬投与前（0日）	16	16.5	23.05	24.15	27.75	43.0	15	21.0	27.10	32.20	41.90	48.7
	投与開始1日後	16	19.3	25.75	28.90	32.85	51.0	14	24.6	27.80	37.60	47.00	56.3
	投与開始3日後	13	40.3	47.40	53.50	58.90	84.1	8	40.3	44.80	53.35	59.85	67.1
	投与開始7日後	13	46.1	52.40	61.70	64.30	111.8	7	52.4	58.20	66.00	78.90	85.0
	投与開始14日後	12	21.5	38.95	47.45	52.65	62.3	6	37.3	40.30	47.90	66.70	68.8
	投与開始21日後	11	17.5	26.70	29.70	40.30	48.4	6	31.1	32.70	42.40	47.10	57.3
	投与開始28日後	11	20.5	29.10	32.90	38.70	49.6	6	35.0	37.30	40.20	50.40	52.8
	投与開始42日後	11	21.1	28.90	35.20	39.30	51.4	6	31.9	34.30	35.80	38.10	48.3
	投与開始56日後	11	22.5	30.90	37.10	44.80	56.6	6	29.9	33.40	35.35	39.50	47.6
	中止日	5	23.2	27.50	38.00	59.30	61.4	9	30.6	34.70	42.10	52.20	61.8
アルブミン（g/dL）	治験薬投与前（0日）	16	1.9	2.20	2.45	2.55	2.9	15	1.9	2.10	2.60	2.70	3.2
	投与開始1日後	16	2.0	2.10	2.35	2.65	3.2	14	1.5	2.10	2.20	2.30	3.0
	投与開始3日後	13	2.3	2.70	2.80	3.30	3.7	8	1.7	2.15	2.35	2.60	2.8
	投与開始7日後	13	3.0	3.40	3.40	3.70	4.0	7	2.4	2.70	3.20	3.40	3.5
	投与開始14日後	12	3.4	3.75	4.15	4.30	4.4	6	3.4	3.60	4.05	4.40	4.4
	投与開始21日後	11	3.8	4.30	4.40	4.60	4.8	6	4.0	4.00	4.30	4.40	4.8
	投与開始28日後	11	3.7	4.50	4.60	4.70	5.0	6	4.1	4.20	4.30	4.50	4.6
	投与開始42日後	11	3.5	4.40	4.50	4.70	4.8	6	4.3	4.50	4.55	4.70	4.7
	投与開始56日後	11	4.1	4.30	4.50	4.70	4.8	6	4.4	4.50	4.60	4.70	4.7
	中止日	5	2.0	2.00	2.10	3.40	3.5	9	1.5	1.80	2.00	2.80	3.0
CRP（mg/dL）	治験薬投与前（0日）	16	3.401	6.4315	8.0020	10.2250	20.000	15	6.050	7.4500	13.4370	17.7640	25.660
	投与開始1日後	16	3.990	6.0750	8.7080	12.0365	19.570	14	3.530	8.5510	13.0955	18.2190	31.510
	投与開始3日後	13	0.578	1.2900	2.4060	3.2930	5.900	8	1.670	4.0710	5.7820	7.9260	8.253
	投与開始7日後	13	0.112	0.2900	0.4600	0.6300	4.070	7	0.310	0.5600	0.7000	0.8900	1.983
	投与開始14日後	12	0.010	0.0250	0.0500	0.1250	3.830	6	0.076	0.0840	0.0900	0.1410	1.940
	投与開始21日後	11	0.000	0.0190	0.0300	0.0800	1.430	6	0.030	0.0300	0.0595	0.0880	0.540
	投与開始28日後	11	0.000	0.0100	0.0290	0.1600	1.690	6	0.010	0.0180	0.0320	0.1600	0.570
	投与開始42日後	11	0.000	0.0100	0.0450	0.2300	1.070	6	0.000	0.0100	0.0190	0.0210	0.030
	投与開始56日後	11	0.000	0.0200	0.0330	0.0640	0.080	6	0.020	0.0220	0.0380	0.2200	4.585
	中止日	5	0.840	4.7100	6.2800	9.5600	12.201	9	1.338	2.2300	11.6980	19.6500	30.520

1.8.1.2.1.4　有効性に関する文献情報

国内外における川崎病患者に対する本剤の臨床使用実態を調べるために文献調査を行った．PubMed（検索式：“Infliximab”＋“Kawasaki”）及び医中誌（検索式：“インフリキシマブ”＋“川崎病”）を使用して検索した結果，PubMed では 69 件，医中誌では 204 件（2015 年 3 月 26 日現在）が該当した．

無作為化試験は海外の文献が 2 報確認できた．

1 報は，本治験と同じ初回 IVIG 療法不応例を対象に本剤と追加 IVIG（2 g/kg）療法を比較した試験であった［3］．解熱率は本剤群 91.6%（11/12 名），追加 IVIG 群 66.7%（8/12 名）であった．本剤群では，投与前と比較して，炎症パラメータ（白血球数，好中球数，CRP）は投与終了 24 時間後には低下が認められ，冠動脈内径値の Z スコアは投与終了 2～4 週間後にかけて低下した．なお，本報告は本治験と同様に初回 IVIG 療法不応例を対象患者としたが，初回 IVIG 不応例の定義は異なっていた．本報告は「初回 IVIG 投与後 48 時間～7 日後までの間に 38℃以上の発熱を認めた患者」という規定であり，本治験の「初回 IVIG 投与終了後 24～36 時間後も 38℃以上の発熱が持続し，炎症マーカーは投与前よりも悪化した患者」という

13

規定とは異なっていることから，対象患者の重症度は異なる可能性が考えられた．

もう 1 報は，初回 IVIG 療法を実施していない患者を対象に，初回 IVIG（2 g/kg）療法への本剤の上乗せ効果についてプラセボと比較した試験であった［4］．主要有効性評価項目である治療不応（IVIG 投与終了後 36 時間後～7 日後に解熱しない）の患者の割合は，本剤群 11.2%（11/98 名），プラセボ群 11.3%（11/97 名）と，群間に差はなかった．一方，副次評価項目のうち，有熱期間，炎症パラメータ（好中球数，CRP）及び左冠動脈近位部の冠動脈内径値の Z スコアでは，本剤群はプラセボ群と比較して改善傾向が認められた．

レトロスペクティブな研究報告では，本剤は，既存治療でコントロールできず，追加 IVIG 療法などが複数回実施された患者に対する使用が多かった［5］［6］［7］［8］［9］［10］．多くの患者は本治験と同様に 5 mg/kg の用量で本剤を単回投与されており，本剤を投与された約 60～90%の患者では，本剤投与開始後 48 時間以内に解熱した．また，本剤の抗炎症効果に伴い，冠動脈病変の進展や合併を防ぐ効果を示唆する報告も確認できた［5］［7］［10］．その他の研究報告では，本剤投与後は冠動脈の異常が認められた患者数は減少する傾向が認められた．また，本剤を起因として冠動脈病変が悪化したという報告は確認できなかった．

以上のように，国内外の文献情報では，本剤は，既存治療では炎症を鎮静化できずに追加 IVIG 療法などが複数回実施された難治性川崎病患者への使用経験が多く，初回 IVIG 療法不応例への使用は少なかった．本剤の用量は主に 5 mg/kg 単回で投与され，投与後には本治験結果と同様に，速やかな解熱効果や抗炎症効果が認められていた．また，本剤は冠動脈病変の合併を防ぐ効果を期待できる薬剤としての報告が多く，第 9 病日までに本剤を使用することで冠動脈病変を合併する頻度を低減できる可能性も示唆されていた．これらの報告は本治験で確認された結果と異なるものではなかった．

本剤 5 mg/kg 単回投与は，初回 IVIG 療法不応例に限らず，追加 IVIG 療法やその他の追加治療の後に使用されても有効である可能性が示唆された．本治験においては，本剤の有効性を検討した患者は限られているが，国内外の文献情報からも同様の有効性を示す報告が多く確認できたことから，本治験の有効性成績に関する解釈は妥当であると考える．

1.8.1.2.1.5　有効性に関するまとめ

本治験の成績より，初回 IVIG 不応例に対する本剤の有効性は以下のとおり示された．また，本治験の成績以外にも初回 IVIG 不応例に対する使用の症例報告，及び公表文献等において，本剤の有効性に関する情報が報告されていることが確認された．

-主要有効性評価項目である治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率の点推定値（95%信頼区間）は，本剤群 76.7%（56.6～96.7%），VGIH 群 37.0%（11.9～62.1%）であり，本剤の解熱率は VGIH 群よりも高く（尤度比検定，p=0.023），また，有熱期間でも，本剤群は VGIH 群よりも速やかに解熱しており，VGIH 群よりも解熱効果は高かった．

-登録被験者数の累積率が 25，50，75 及び 100%における治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率についても，いずれの累積率でも本剤群の治験薬投与開始 48 時間以内の解熱率は VGIH 群よりも高く推移し，本剤群の改善効果が，追加 IVIG 療法を大きく下回る可能性は低いと考えられた．

-冠動脈病変の発現率は本剤群では 6.3%（1/16 名）であり，VGIH 群の 20.0%（3/15 名）より低かった．

-急性期主要症状数の推移においても，本剤群は VGIH 群よりも速やかに症状数が減少する傾向が認められた．また，参考値であるが臨床検査値（白血球数，好中球数，血小板数，アルブミン，CRP）はいずれも改善し，群間で大きく異なる傾向は認められなかった．

以上，有効性の点から，本剤の効能・効果に既存治療で効果不十分な川崎病の急性期を追加することは妥当と考えられた．

1.8.1.2.2　安全性

本剤は，2014 年 8 月時点で，本邦を含め世界 105 ヶ国で承認され，約 221 万人に使用されており，国内外で実施された 50 以上の臨床試験及び 200 万名以上の市販後データから，特徴的な安全性プロファイルは明らかにされている．本剤の安全性プロファイルはこのような豊富な使用経験に基づき検討されており，新たな知見が得られた場合には随時添付文書などに反映されている．

本剤を川崎病患者に投与した場合の安全性を検討するにあたり，本治験での本剤群と VGIH 群との比較を行った．また，川崎病と各既承認疾患では，病態，対象患者の年齢，投与回数及び観察期間が大きく異なるため，疾患ごとの比較により検討できることは限定的であるが，本剤の安全性プロファイルに疾患による相違はみられていないため，国内で行ったすべての臨床試験の結果（国内臨床試験の本剤群の併合データ，以下，全疾患）と比較を行い，川崎病患者において新たに留意すべき事象がないか検討した．

本項では，まず本治験における有害事象の概観を示し，次に，本剤の特徴的な安全性プロファイルから，本剤の安全性を評価する上で重要と考えられる有害事象を踏まえ，特記すべき点を述べる．

1.8.1.2.2.1　本治験における有害事象の概観

安全性データの要約を表 1.8.1.2－12 に示した．

本治験での本剤群と VGIH 群との比較において，有害事象の発現率は，本剤群で 93.8%（15/16 名），VGIH 群で 100.0%（15/15 名）であり，副作用の発現率は，本剤群で 68.8%（11/16 名），VGIH 群で 66.7%（10/15 名）であった．副作用の多くは臨床検査の「二本鎖 DNA 抗体

陽性（抗 dsDNA IgG 抗体陽性又は抗 dsDNA IgM 抗体陽性）」であり，それ以外の副作用は，本剤群で軽度の「発疹」，「神経痛」の 2 名（各 1 件）のみであった．

以上，群間で有害事象の発現傾向に相違は認められなかった．

次に，本治験における本剤群と国内臨床試験の全疾患との比較において，有害事象の発現率は，川崎病の本剤群で 93.8%（15/16 名），全疾患の本剤群で 96.1%（998/1038 名）であり，副作用の発現率は，川崎病の本剤群で 68.8%（11/16 名），全疾患の本剤群で 86.7%（900/1038 名）であった．

以上，川崎病における有害事象及び副作用の発現率が高まることは認められなかった．また，重篤な有害事象，感染症及び Infusion reaction においても，川崎病での発現率は全疾患（TA-650 群）を上回らなかった．川崎病と各既承認疾患では，病態，対象患者の年齢，投与回数及び観察期間が大きく異なるため，比較により得られる情報は限定的ではあるが，川崎病患者において新たに留意すべき事象は確認されなかった．

表 1.8.1.2－12　安全性データの要約

	川崎病		全疾患	
	TA-650群	VGIH群	TA-650群	プラセボ群
	(N = 16)	(N = 15)	(N = 1038)	(N = 170)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	15 (93.8)	15 (100)	998 (96.1)	152 (89.4)
有害事象（SOC=臨床検査以外）	13 (81.3)	14 (93.3)	913 (88.0)	132 (77.6)
副作用	11 (68.8)	10 (66.7)	900 (86.7)	110 (64.7)
副作用（SOC=臨床検査以外）	2 (12.5)	0 (0.0)	655 (63.1)	78 (45.9)
重篤な有害事象	0 (0.0)	1 (6.7)	144 (13.9)	21 (12.4)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	75 (7.2)	9 (5.3)
中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	133 (12.8)	10 (5.9)
中止に至った副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	111 (10.7)	8 (4.7)
感染症	6 (37.5)	10 (66.7)	671 (64.6)	75 (44.1)
感染症（副作用）	0 (0.0)	0 (0.0)	449 (43.3)	41 (24.1)
重篤な感染症	0 (0.0)	0 (0.0)	54 (5.2)	4 (2.4)
投与中止に至った感染症	0 (0.0)	0 (0.0)	42 (4.0)	3 (1.8)
Infusion reaction	0 (0.0)	2 (13.3)	297 (28.6)	29 (17.1)
Infusion reaction（副作用）	0 (0.0)	0 (0.0)	250 (24.1)	20 (11.8)
重篤なInfusion reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.4)	0 (0.0)
投与中止に至ったInfusion reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	34 (3.3)	0 (0.0)

MedDRA/J version: 17.1

1.8.1.2.2.2　川崎病患者で特記すべき点

本治験において，安全性において大きな懸念事項となる有害事象は認められなかった．また，本剤に特徴的な安全性プロファイルより，本剤の安全性を評価する上で重要と思われる点について特記する．

-死亡例は認められなかった．

-中止に至った有害事象は認められなかった．

16

-重篤な有害事象は，VGIH 群の 1 名に「川崎病」の再燃が認められたが，本剤群では認められなかった．

-感染症は本剤群で 37.5%（6/16 名），VGIH 群で 66.7%（10/15 名）に認められたが，両群共に治験薬との関連性はなく，また，重篤な感染症は認められなかった．

-Infusion reaction は本剤群で認められず，VGIH 群で「結膜炎」,「鼻出血」が各 1 名に認められたが，いずれも軽度であり，重篤な Infusion reaction には該当しなかった

-二本鎖 DNA 抗体陽性陽性の発現率は本剤群で 68.8%（11/16 名），VGIH 群で 66.7%（10/15 名）であった．また，ループス様症状と相関があるとされる抗 dsDNA IgG 抗体の陽性化は本剤群で 1 名に認められたが，本被験者を含め，ループス様症候群の発現はなかった．また，抗核抗体増加は両群共に認められなかった．

-結核，悪性腫瘍，自己免疫疾患（ループス様症状），遅発性過敏症，脱髄疾患，横紋筋融解症は本治験では認められなかった．肝機能障害は，本剤群で「肝機能検査異常」,「トランスアミナーゼ上昇」が共に 6.3%（1/16 名）認められたが，両事象の程度は軽度で，重篤な有害事象に該当せず，いずれも本剤との関連性は否定された．その他本剤投与で注意すべき事象も含め，既承認疾患と同様に留意する必要はあるものの，川崎病におけるリスクは既承認疾患を上回るものではないと考えられた．

1.8.1.2.2.3　安全性のまとめ

本治験の成績より，川崎病患者に本剤を投与した場合の忍容性は総じて良好であり，添付文書上に明記された既知のリスクに引き続き留意することで，川崎病患者にも本剤を安全に投与することは可能であると考えられた．

以上，安全性の点からも，本剤の効能・効果に既存治療で効果不十分な川崎病の急性期を追加することは妥当と考えられた．

1.8.1.3　効能・効果及びその設定根拠のまとめ

上記のとおり，本治験の成績を基に有効性及び安全性を評価した．本剤は初回 IVIG 療法不応の川崎病患者に対し，標準療法の追加 IVIG 療法よりも速やかな解熱効果を示し，冠動脈病変の発現率も低く，急性期治療有効率，急性期主要症状の有無でも同程度以上の結果が得られ，単剤で急性期の炎症反応を鎮静化できるものと考えられた．安全性においても追加 IVIG 療法と同様に忍容性が認められ，川崎病患者において新たに留意すべき事象は確認されなかった．更に，本剤は標準療法の追加 IVIG 療法に比べて短い時間，少ない液量で投与が可能であり，患者及び医療機関スタッフの負担を軽減できる可能性がある．以上より，本剤の効能・効果の項に既存治療で効果不十分な川崎病の急性期の効能を設定することが妥当であると考えられた．

なお，効能・効果の「既存治療で効果不十分」については，「効能・効果に関連する使用上

17

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

　更に，既存治療薬の使用については，本剤の安易な使用を防ぐため、添付文書の警告欄に「川崎病では本剤の治療を行う前に免疫グロブリン療法等の実施を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と川崎病治療の経験をもつ医師が使用すること。」と記載した.

18

1.8.2　用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1　用法・用量（案）

＜川崎病の急性期＞ 通常、体重 1kg 当たり 5mg を単回点滴静注する。

1.8.2.2　設定根拠

本治験での本剤の投与量に関しては，本剤の国内使用実態を基に厚生労働省川崎病研究班で作成された川崎病に対する本剤の使用指針案では，難治性川崎病患者に対して本剤 5 mg/kg を 2 時間以上かけて単回静注内投与すること，とされていることを参考に設定した［11］.

本治験の結果を基に予定する用法・用量の妥当性を考察した.

1.8.2.2.1　有効性及び安全性

本治験の結果，設定された用法・用量にて，1.8.1 項に記載したとおり，有効性及び安全性が確認されており，有効性及び安全性の点から，既存治療で効果不十分な川崎病の急性期に対する本剤の用法・用量を「通常、体重 1kg 当たり 5mg を単回点滴静注する。」とすることは妥当と考えられた.

1.8.2.2.2　薬物動態

日本人に本剤を単回静脈内投与した時の血清中濃度推移はクローン病被験者（第 II 相臨床試験．試験番号；TA-650-II(CD)-8，被験者年齢；21 歳から 42 歳，解析対象被験者数=7）にて評価されていることから，川崎病被験者（被験者年齢；1 歳から 6 歳（平均値：2.9 歳），解析対象被験者数=16）における血清中濃度を成人クローン病被験者のそれと比較した［表 1.8.2.2－1］［図 1.8.2.2－1］.

川崎病被験者の C_{max}（69.80 ± 9.26 μg/mL，平均値 ±標準偏差，以下同様に示す）及び AUC（567.5 ± 102.0 μg·day/mL）は，国内クローン病被験者（それぞれ，98.3 ± 25.7 μg/mL 及び 905 ± 327 μg·day/mL）と比較して若干低かった．一方，$t_{1/2}$ に顕著な違いは認められなかった（川崎病：179.3 ± 71.2 hr，国内成人クローン病：8.0 ± 2.3 day）.

19

表 1.8.2.2－1　川崎病被験者及び国内成人クローン病被験者における血清中薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）

測定集団	n	C_{max} (μg/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$t_{1/2}$ (day)	AUC (μg•day/mL)
川崎病	12～15	69.80 ± 9.26	179.3 ± 71.2	-	567.5 ± 102.0
国内成人クローン病	7	98.3 ± 25.7	-	8.0 ± 2.3	905 ± 327

国内成人クローン病：治験総括報告書（試験番号：TA-650-II-(CD)-8）から引用

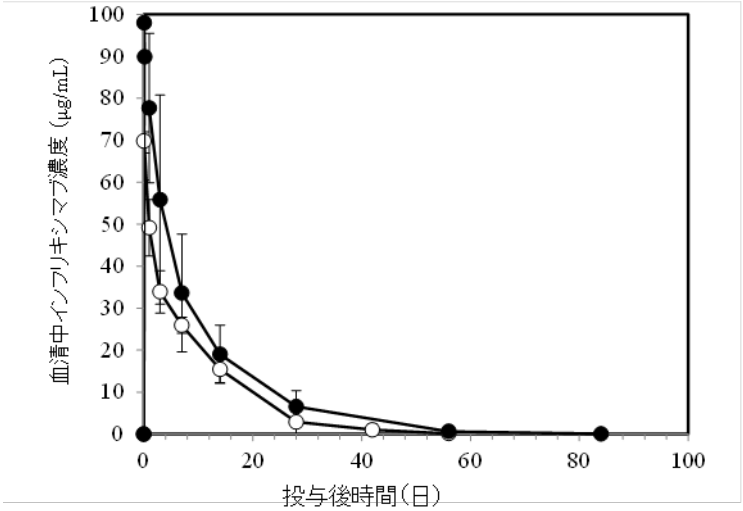


図 1.8.2.2－1　川崎病患者及び国内成人クローン病患者にインフリキシマブを 5 mg/kg にて単回静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移
（平均値 ± 標準偏差）
○；川崎病患者（n=11～16），●；クローン病患者（n=6～7）

更に，抗インフリキシマブ抗体（以下，ATI）の判定結果を表 1.8.2.2－2 に示した．ATI 陰性の被験者の割合は 25.0%（4/16 名）で，陽性は 43.8%（7/16 名），評価不能は 31.3%（5/16 名）であった．評価不能となった被験者はすべて投与開始 56 日後まで血清中にインフリキシマブが検出された．

表 1.8.2.2－2　川崎病患者における ATI の評価

患者数	陰性		陽性		評価不能	
	n	%	n	%	n	%
16	4	25.0	7	43.8	5	31.3

国内成人クローン病被験者に本剤を 5 mg/kg にて単回静脈内投与した時の ATI 陽性の割合は 0.0%であり，本治験における ATI 陽性の割合（43.8%）は国内クローン病被験者と比較して高いことから，ATI 陽性の割合が本治験において血清中濃度の低下が認められた原因の一つであると考えられたが、本治験において ATI 判定別の C_{max}，AUC 及び $t_{1/2}$ に明確な違いは認められなかった．

20

1.8.2.3　用法・用量及びその設定根拠のまとめ

上記のとおり，本治験の成績を基に，初回 IVIG 療法不応の川崎病の急性期に対し，体重 1 kg 当たり 5 mg を単回点滴静注した際の有効性，安全性及び薬物動態を評価した結果，既存治療で効果不十分な川崎病の急性期に対する本剤の用法･用量は「通常､体重 1 kg 当たり 5 mg を単回点滴静注する。」が妥当と考えた.

1.8.3　使用上の注意（案）設定の根拠

本剤は 2002 年 1 月 17 日にクローン病を適応として承認され，次いで関節リウマチ，ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎，尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症，強直性脊椎炎，潰瘍性大腸炎，腸管型ベーチェット病，神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病についても承認されている．したがって，使用上の注意の設定には，現行の添付文書から最新の臨床試験データに基づく改訂部分のみ記載した.

なお，変更部分は，1.8.5 添付文書（案）にて下線で示した.

【警告】（下線部追記）

2）感染症 ②結核 播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（髄膜、胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。<u>川崎病患者において、本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の有無を十分に確認すること。</u>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。

川崎病は急性期の疾患であり，「冠動脈病変の発症頻度を最小限にするために，“急性期の強い炎症反応を可能な限り早期に終息させる”こと」が重要とされており，本剤の速やかな投与ため，結核検査についても速やかに結果が得られる検査が望ましいと考えられる［12］. インターフェロン-γ 遊離試験（クオンティフェロン®TB ゴールド及び T スポット®.*TB*）は検査結果の判定まで時間を要するため，川崎病の急性期においては実施が難しいケースが想定される.

また，ツベルクリン反応検査も判読まで注射後およそ 48 時間が必要であり，更に，BCG 接種の影響を大きく受けるため，BCG 接種から時間が経過していない乳幼児においてはツベルクリン反応検査により結核感染の有無を評価することは困難であると考えられる.

以上の理由により，川崎病の急性期において，すべての患者においてインターフェロン-γ

21

遊離試験又はツベルクリン反応検査を必須とすることは困難であると考えられた．乳幼児の結核感染は母子の垂直感染などの家庭内感染が多く，結核感染ルートは限定的であり，少なくとも十分な問診及び胸部レントゲン検査等を行い，結核感染の有無を十分に確認することでリスク管理は可能と考えられ,「川崎病患者において､本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の有無を十分に確認すること。」と設定した.

【警告】（下線部追記）

9）川崎病患者では、本剤の治療を行う前に、免疫グロブリン療法等の実施を十分勘案すること。また、本剤について十分な知識と川崎病治療の経験をもつ医師が使用すること。

本剤の安易な使用を避けるため，本剤の既承認の他疾患を参考にし「川崎病患者では、本剤の治療を行う前に、免疫グロブリン療法等の実施を十分勘案すること。また、本剤について十分な知識と川崎病の診断及び治療の経験をもつ医師が使用すること。」と設定した.

【効能・効果】〈効能･効果に関連する使用上の注意〉（下線部追記）

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

本治験では，初回 IVIG 療法不応の川崎病患者に対して本剤の有効性が認められており，本剤は初回 IVIG 療法等で効果不十分な場合に使用される位置づけとなることが想定される.

したがって，〈効能・効果に関連する使用上の注意〉として，「過去の治療において、免疫グロブリン療法等を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。」と設定した.

【用法・用量】〈用法・用量に関連する使用上の注意〉（下線部追記）

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成人は約 250mL、体重が 25kg 未満の小児は約 50mL、25kg 以上の小児は約 100mL の日局生理食塩液に希釈し、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]

本治験では 1 歳以上 10 歳以下の患者を対象としていたことから, 投与液量が患者の負担とならないように，体重別に投与液量を設定し，本治験を実施した．川崎病では市販後も同様に低年齢での使用が想定されること，また，他疾患においても，必要溶解液量を 250 mL に限定するものではないため，〈用法・用量に関連する使用上の注意〉として，「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成人は約 250mL、体重が 25kg 未満の小児は約 50mL、25kg 以上の小児は約 100mL の日局生理食塩液に希釈し、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]」と設定

22

した.

【使用上の注意】（下線部追記）

2. 重要な基本的注意 2) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。川崎病患者において、本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の有無を十分に確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。（以下省略）

川崎病は急性期の疾患であり，「冠動脈病変の発症頻度を最小限にするために，“急性期の強い炎症反応を可能な限り早期に終息させる”こと」が重要とされており，本剤の速やかな投与ため，結核検査についても速やかに結果が得られる検査が望ましいと考えられる［12］. インターフェロン-γ 遊離試験（クオンティフェロン®TB ゴールド及び T スポット®.TB）は検査結果の判定まで時間を要するため，川崎病の急性期においては実施が難しいケースが想定される.

また，ツベルクリン反応検査も判読まで注射後およそ 48 時間が必要であり，更に，BCG 接種の影響を大きく受けるため，BCG 接種から時間が経過していない乳幼児においてはツベルクリン反応検査により結核感染の有無を評価することは困難であると考えられる.

以上の理由により，川崎病の急性期において，すべての患者においてインターフェロン-γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を必須とすることは困難であると考えられた．乳幼児の結核感染は母子の垂直感染などの家庭内感染が多く，結核感染ルートは限定的であり，少なくとも十分な問診及び胸部レントゲン検査等を行い，結核感染の有無を十分に確認することでリスク管理は可能と考えられ,「川崎病患者において、本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の有無を十分に確認すること。」と設定した.

【使用上の注意】（下線部追記・変更）

2. 重要な基本的注意 6) 本剤治療中は、生ワクチン接種を行わないこと。また、本剤の投与と生ワクチン接種との間隔は十分にあけることが望ましい。やむを得ず生ワクチン接種から本剤の投与まで十分な間隔をあけることができない場合には、リスク・ベネフィットを慎重に判断した上で使用すること（生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できない）。

川崎病の好発年齢から，BCG 等の生ワクチン接種後に川崎病を発症する患者が想定されるため設定した.

生ワクチン接種後の本剤の投与間隔の検討にあたり，生ワクチンと他の予防接種との関係を確認した．生ワクチンと他の予防接種との関係は予防接種法第 5 条第 1 項の規定により市

23

町村長が行う予防接種については,「予防接種法第 5 条第 1 項の規定による予防接種の実施について」（平成 25 年 3 月 30 日付健発 0330 第 2 号厚生労働省健康局長通知）の別添「定期接種実施要領」により示されているが，他の予防接種との関係について「乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン、乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン又は、経皮接種用乾燥 BCG ワクチンを接種した日から別の種類の予防接種を行うまでの間隔は、27 日以上おくこと。」とされている．この投与間隔は，「ウイルスの干渉を防止するため，あるいは副反応が起こるかもしれない時期をはずすため」設定されている［13］．また，生ワクチン接種後の免疫抑制療法等の実施について，生ワクチン接種後 3〜4 週前後，投与間隔をあけることが推奨されている［14］［15］．以上より，生ワクチン接種後，27 日間以上の間隔をあけることで，生ワクチン接種の影響を回避でき，他の免疫抑制療法と同様の投与間隔を設けることで，安全性を確保できると考えられた．

一方で, 川崎病急性期治療のガイドラインでは, 生ワクチン接種後の投与間隔について「エビデンスは乏しいが, 専門家の意見として 2〜3 ヶ月はあけていた方が安全と考えられている」とされている［12］.

以上，生ワクチン接種後，27 日間以上の投与間隔を設けることで本剤を安全に使用できると考えられたが，生ワクチン接種後の本剤の投与間隔に関する情報は少ない．本剤の使用経験及びガイドラインでの設定を参考に，安全性の確保のため，生ワクチン接種後は 3 ヶ月以上の間隔をあけて本剤を投与することが一つの目安と考えられた．

また，BCG 接種については，2010 年に作成された「川崎病に対するインフリキシマブ使用における指針（案)」では BCG 接種後 6 ヶ月以上経過していることが，本剤の適応の条件の一つとされている［11］．多くの場合は，3 ヶ月以内に接種部位は治癒するが，まれに治癒まで時間がかかる場合があることから［13］，BCG 接種後は少なくとも 6 ヶ月以上の間隔をあけ、さらに接種部位の治癒を確認することが一つの目安と考えられた．

しかしながら，生ワクチン接種後の本剤の投与間隔に関する情報は少ないことから，添付文書において，明確な期間を提示することは困難であり，更に，川崎病の急性期では待機的な治療ができない場合が想定されるため,「また、本剤の投与と生ワクチン接種との間隔は十分にあけることが望ましい。やむを得ず生ワクチン接種から本剤の投与まで十分な間隔をあけることができない場合には、リスク・ベネフィットを慎重に判断した上で使用すること（生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できない)。」と設定した．

また，本剤治療中のワクチン投与について，生ワクチンによる感染症発現の可能性を否定できないことをより明確に注意喚起するため,「生ワクチン接種を行わないこと」と記載を整備した．

【使用上の注意】（下線部変更）

6. 小児等への投与 1）川崎病の急性期 国内臨床試験において、1 歳未満の乳児に対する使用経験が得られていないため、これらの

24

患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与し、副作用の発現に十分に注意すること。 2）川崎病の急性期以外 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）。

川崎病の急性期と川崎病の急性期以外では，本剤の小児等への使用経験が異なるため，川崎病の急性期については他の効能・効果と区分して，使用上の注意を設定した．

川崎病の急性期においては 1 歳未満の乳児等に対する本剤の臨床試験は実施されておらず，安全性は確立していないことから「国内臨床試験において、1 歳未満の乳児に対する使用経験が得られていないため、これらの患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与し、副作用の発現に十分に注意すること。」と設定した．

【使用上の注意】（下線部追記）

7. 適用上の注意 4）希釈方法：患者の体重当たりで計算した必要液を成人は約 250mL、体重が 25kg 未満の小児は約 50mL、25kg 以上の小児は約 100mL の日局生理食塩液に希釈すること。（ブドウ糖注射液等を含め日局生理食塩液以外の注射液は用いないこと。）日局生理食塩液で希釈する際は、溶解液を緩徐に注入し、混和の際も静かに行うこと。希釈後のインフリキシマブ濃度は、0.4～4mg/mL とすること。

本治験では 1 歳から対象可能としていたことから，投与液量が患者の負担とならないように，体重別に投与液量を設定し，本治験を実施した．川崎病では市販後も同様に低年齢での使用が想定されること，また，他疾患においても，必要溶解液量を 250 mL に限定するものではないため，使用上の注意として「希釈方法：患者の体重当たりで計算した必要液を成人は約 250mL、体重が 25kg 未満の小児は約 50mL、25kg 以上の小児は約 100mL の日局生理食塩液に希釈すること。（ブドウ糖注射液等を含め日局生理食塩液以外の注射液は用いないこと。）日局生理食塩液で希釈する際は、溶解液を緩徐に注入し、混和の際も静かに行うこと。希釈後のインフリキシマブ濃度は、0.4～4mg/mL とすること。」と設定した．

また，川崎病の再発患者における本剤の再投与時の有効性及び安全性について，ATI が及ぼす影響も踏まえ，添付文書での注意喚起を検討した．なお，本治験は川崎病の初発例を対象としているため，川崎病の再発患者における本剤の再投与時の情報は得られていない．公表文献においては，川崎病の再発患者に本剤を再投与した文献を 2 報（2 名）確認した［10］［16］．2 名とも再投与時において速やかな解熱が確認されたものの，1 名については遅発性過敏症が疑われる症状が報告されている．

まず，川崎病の再発患者における本剤の再投与時の有効性について検討した．本剤投与により，ATI を産生する患者が存在し，本治験においても 43.8%（7/16 名）の患者で ATI 陽性が報告されている．本剤の既承認疾患においては，ATI が産生された患者群は，産生されなかった患者群と比較し，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

た患者では効果が減弱する可能性が明らかになっており，添付文書にて注意喚起を行っている．川崎病の再発患者においても，本剤の既承認疾患と同様に，ATI が産生されている患者では本剤の血中濃度が低下する可能性は否定できない．川崎病において，本剤の血中濃度の低下が有効性に及ぼす影響は不明であるが，既承認疾患と同様に効果が減弱する可能性は否定できないため，既承認疾患と同様の注意喚起が必要と考えられた．

次に，川崎病の再発患者における本剤の再投与時の安全性について検討した．有効性と同様に，ATI が影響を及ぼす可能性が考えられ，本剤の既承認疾患においては，ATI が産生された患者群は，産生されなかった患者群と比較し，Infusion reaction の発現が多い傾向が明らかになっており，添付文書にて注意喚起を行っている．川崎病の再発患者においても，本剤の既承認疾患と同様に，ATI が産生されている患者では，Infusion reaction の発現が増加する可能性が考えられ，既承認疾患と同様の注意喚起が必要と考えられた．

更に，本剤の既承認疾患において，遅発性過敏症が長期休薬後の再投与時に発現しやすいことが明らかになっており，添付文書にて注意喚起を行っている．川崎病の再発患者おける本剤の再投与は，本剤の長期休薬後の状態と類似する状況であり，本剤の既承認疾患と同様に，再投与の場合の遅発性過敏症に対する注意喚起が必要と考えられた．

以上，川崎病の再発患者における本剤の再投与時の有効性及び安全性について，現行の既承認疾患と同様に注意喚起が必要と考えられた．現行の記載を下記に抜粋する．

【警告】

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）、痙攣があらわれることがある。本剤は緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤な infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項 8）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 8）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）
6）本剤投与経験のある患者〔「警告」の項 3）参照〕

【使用上の注意】

2. 重要な基本的注意

8）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。

【使用上の注意】

2. 重要な基本的注意

10）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。

【使用上の注意】

3. 副作用

（1）重大な副作用

3）重篤な infusion reaction（頻度不明注 1)）：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。

【使用上の注意】

3. 副作用

（1）重大な副作用

7）遅発性過敏症（頻度不明注 1)）：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。

27

1.8.4　参考文献

［1］　田中敏章，編集．新しい小児の臨床検査基準値ポケットガイド．平成 21 年 7 月 15 日．p.8-103.［資料番号：5.4.35］

［2］　仲村和子．第 2 部 検査データの読み方 1 血液学的検査 6 白血球数（WBC）,白血球分画：五十嵐隆，水口雅，編集．小児臨床検査ガイド．東京：文光堂；2006. p. 64-5.［資料番号：5.4.36］

［3］　Burns JC, Best BM, Mejias A, Mahony L, Fixler DE, Jafri HS, et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. J Pediatr. 2008;153(6):833-8.［資料番号：5.4.24］

［4］　Tremoulet AH, Jain S, Jaggi P, Jimenez-Fernandez S, Pancheri JM, Sun X, et al. Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2014;383(9930):1731-8.［資料番号：5.4.25］

［5］　Sonoda K, Mori M, Hokosaki T, Yokota S. Infliximab plus plasma exchange rescue therapy in Kawasaki disease. J Pediatr. 2014;164(5):1128-32.［資料番号：5.4.26］

［6］　Burns JC, Mason WH, Hauger SB, Janai H, Bastian JF, Wohrley JD, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki Syndrome. J Pediatr. 2005;146(5):662-7.［資料番号：5.4.27］

［7］　Song MS, Lee SB, Sohn S, Oh JH, Yoon KL, Han JW, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki disease in korean children. Korean Circ J. 2010;40(7):334-8.［資料番号：5.4.28］

［8］　Hirono K, Kemmotsu Y, Wittkowski H, Foell D, Saito K, Ibuki K, et al. Infliximab reduces the cytokine-mediated inflammation but does not suppress cellular infiltration of the vessel wall in refractory Kawasaki disease. Pediatr Res. 2009;65(6):696-701.［資料番号：5.4.29］

［9］　鵜池清，山村健一郎，中島康貴，平田悠一郎，永田弾，森鼻栄治，他．Infliximab 不応例の検討とその対応. Prog Med. 2014;34(7):1288-91.［資料番号：5.4.30］

［10］　竹中聡，宗内淳，長友雄作，杉谷雄一郎，倉岡彩子，渡邊まみ江，他．Infliximab 投与を必要とした難治性川崎病 24 症例(うち 1 歳未満 9 例)の急性期・中期遠隔期成績について. Prog Med. 2014; 34(7):1270-7.［資料番号：5.4.31］

［11］　加藤達夫．難治性川崎病の治療ガイドライン作成に関する研究．厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服事業）総括研究報告書.2010: p. 1-17.［資料番号：5.4.12］

［12］　佐地勉，鮎澤衛，三浦大，小林徹，鈴木啓之，森雅亮，他．日本小児循環器学会研究委員会研究課題「川崎病急性期治療のガイドライン」（平成 24 年改訂版）．日本小児循環器学会雑誌. 2012;28(Suppl 3):s1-s28.［資料番号：5.4.10］

［13］　岡部信彦，多屋馨子．予防接種に関する Q&A 集．東京：一般社団法人日本ワクチン産業協会;第 14 版,2014.［資料番号：5.4.32］

［14］　Veereman-Wauters G, de Ridder L, Veres G, Kolacek S, Fell J, Malmborg P, et al. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto Group

commentary. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;54(6):830-7.［資料番号：5.4.33］

［15］ 香川哲郎．予防接種，感染症と小児の麻酔. Anesthesia 21 century. 2008;10(1-30):17-20.［資料番号：5.4.34］

［16］ 岡田はるか，服部淳，井口梅文，益田博司，小林由典，小穴慎二，他．初回大量免疫グロブリン療法不応でインフリキシマブ投与を行った川崎病再発例とその経過．心臓. 2012 May;44(5) :623-4.［資料番号：5.4.44］

1.8.5　添付文書（案）

添付文書（案）は次ページ以降に示す.

201●年●月改訂（第●版）

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、処方箋医薬品 （注意－医師等の処方箋により使用すること）

添付文書（案）

日本標準商品分類番号
87239

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	201●年●月
国際誕生	1998 年 8 月
再審査結果	2015 年 6 月

抗ヒト TNFα モノクローナル抗体製剤

レミケード®点滴静注用100

REMICADE® for I.V. Infusion100

インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤

本剤は、マスターセルバンク調製時に米国又はカナダ産を含むウシ胎児血清を、また、製造工程の培養段階で米国産を含むウシの血液由来成分（血清アルブミン、胎児血清、リポプロテイン、アポトランスフェリン）、脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物）を用いて製造されたものである。ウシ由来成分を製造工程に使用しており、本剤による伝達性海綿状脳症（TSE）伝播の理論的リスクを完全に否定し得ないので、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること。〔「重要な基本的注意」の項 14）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及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。川崎病患者において、本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の有無を十分に確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。

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）、痙攣があらわれることがある。本剤は緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤な infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項 8）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 8）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）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）乾癬では、本剤の治療を行う前に、既存の全身療法（紫外線療法を含む）の使用を十分勘案すること。また、乾癬の治療経験を持つ医師と本剤について十分な知識を有する医師が連携をとり使用すること。

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

9）腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病では、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腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病又は血管型ベーチェット病治療の十分な知識・経験をもつ医師が使用すること。

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

11）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。

12）潰瘍性大腸炎患者では、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

潰瘍性大腸炎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
　尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
　強直性脊椎炎
　腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病
　川崎病の急性期
次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
　中等度から重度の活動期にある患者
　外瘻を有する患者
中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

〈効能･効果に関連する使用上の注意〉

＜関節リウマチ＞

1）過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬（メトトレキサート製剤を含む）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与を行うこと。また、メトトレキサート製剤に本剤を上乗せすることのリスク・ベネフィットを判断した上で使用すること。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。
2）本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。〔「重要な基本的注意」の項13）参照〕

＜ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎＞

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

＜乾癬＞

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

＜強直性脊椎炎＞

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

＜腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病＞

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

＜川崎病の急性期＞

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

＜クローン病＞

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

＜潰瘍性大腸炎＞

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

【用法・用量】

＜関節リウマチ＞

通常、体重1kgあたり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あ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あたり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。

＜乾癬＞

通常、体重1kgあたり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。
＜強直性脊椎炎＞
通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 6～8 週間の間隔で投与を行うこと。
＜腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病＞
通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。
＜川崎病の急性期＞
通常、体重 1kg 当たり 5mg を単回点滴静注する。
＜クローン病＞
通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果が減弱した場合には、体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。
＜潰瘍性大腸炎＞
通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。

なお、本剤投与時には、1.2 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

〈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成人は約250mL、体重が 25kg 未満の小児は約 50mL、25kg 以上の小児は約 100mL の日局生理食塩液に希釈し、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、原則、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〕
5) 腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病において、初回、2 週、6 週投与までは 10mg/kg への増量投与は行わないこと。増量を行っても、症状や検査所見の改善が認められない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。
6) クローン病において、本剤を初回投与後、2 週、6 週と投与した後、臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。また、10mg/kg への増量は、5mg/kg による治療により効果は認められたものの、8 週間隔投与による維持療法中に効果が減弱し、症状の再燃が認められた患者に対して行うこと。増量 8 週後に効果が認められない場合には、他の治療法を考慮すること。
7）潰瘍性大腸炎において、本剤を初回投与後、2 週、6 週と投与した後、8 週時点で臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。

【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ので、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）重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者〔血液疾患が悪化するおそれがある。「重大な副作用」の項参照〕
6）本剤投与経験のある患者〔「警告」の項3）参照〕
7）高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
8）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（5mg/kg 投与時は少なくとも 8～12 週間）、この間には副作用の発現に注意すること。また、他の生物製剤との切り替えの際も注意すること。
2）本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。川崎病患者において、本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の有無を十分に確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。
⑴ 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
⑵ 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
⑶ インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査などの検査により、既感染が強く疑われる患者
⑷ 結核患者との濃厚接触歴を有する患者
また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、

結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。

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又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体またはHBs抗体陽性）において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、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）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。主としてメトトレキサート製剤併用時において、間質性肺炎を発現し致命的な経過をたどった症例が報告されている。

5）メトトレキサート製剤と併用する場合、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。

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

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

8）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。

9）臨床試験における投与後3年間の追跡調査で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。慢性炎症性疾患のある患者に長期の免疫抑制剤を投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、本剤を含む抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。〔「臨床成績」の項9参照〕

10）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。

11）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）。

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

13）本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

14）本剤は、培養工程においてウシ由来成分[注]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、ウイルス不活化/陽イオン交換カラム処理、ウイルスろ過処理を実施している。なお、これらの各処理で実際にプリオン蛋白を除去し得ることを証明するために、意図的にプリオン蛋白を大量添加し、処理後にプリオン蛋白が除去されていることを、欧州や日本において食品の安全性を判断するために用いられているウエスタンブロット法で測定し、陰性であることを確認している。**本剤の投与によりTSEがヒトに伝播したとの報告はない。このことから、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクは完全に否定し得ないため、その旨を上記の安全性に関する対策とともに患者へ説明することを考慮すること。**

注）：血液由来成分（血清アルブミン、胎児血清、リポプロテイン、アポトランスフェリン）、脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物：分子量1,000以下のアミノ酸及びペプチド等に加水分解した成分）

3. 副作用

＜承認時までの試験＞

国内で実施された関節リウマチ、クローン病、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、乾癬、強直性脊椎炎、潰瘍性大腸炎、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病を含む臨床試験で、本剤が投与された1,022例中、副作用が報告されたのは889例（87.0%）であり、その主なものは咽喉頭炎（23.5%）、発熱（10.7%）、発疹（8.8%）、頭痛（5.1%）、血圧上昇（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（9.4 %）、AST（GOT）

増加（7.2%）、LDH 増加（6.6%）、血尿（尿潜血）（5.6%）、白血球数増加（5.3%）、尿沈渣（5.2%）、γ-GTP 増加（5.1%）等であった。また、海外で実施された関節リウマチ、クローン病、乾癬、強直性脊椎炎及び潰瘍性大腸炎を含む臨床試験で、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%）、気道感染（9.1%）、発疹（5.6%）、悪心（5.6%）等であった。（腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病効能・効果追加時）

なお、国内で実施された川崎病に対する臨床試験で、本剤が投与された 16 例中、副作用が報告されたのは 11 例（68.8%）であり、神経痛（6.3%）、発疹（6.3%）等であった。（川崎病の急性期効能・効果追加時）

＜承認後の調査＞

関節リウマチ：使用成績調査において、7,522 例中 1,850 例（24.6%）に副作用が報告された。主なものは発熱（3.6%）、発疹（2.5%）、頭痛（2.5%）、ほてり（1.7%）、肺炎（1.6%）等であった。（再審査終了時）

乾癬：特定使用成績調査において、764 例中 172 例（22.5%）に副作用が報告された。主なものは注入に伴う反応（3.9%）、発熱（2.5%）、関節痛（1.7%）、肝機能異常（1.4%）、帯状疱疹（1.2%）であった。（再審査終了時）

クローン病：使用成績調査及び特定使用成績調査において、3,762 例中 901 例（24.0%）に副作用が報告された。主なものは発熱（2.8%）、頭痛（2.2%）、白血球数減少（1.7%）、発疹（1.5%）、呼吸困難（1.3%）であった。（調査終了時）

潰瘍性大腸炎：特定使用成績調査において、557 例中 103 例（18.5%）に副作用が報告された。主なものは注入に伴う反応（6.3%）、発疹（1.1%）であった。（調査終了時）

(1) 重大な副作用

1) 感染症（頻度不明[注 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、脳炎、髄膜炎（リステリア菌性髄膜炎を含む）、骨髄炎等の感染症（日和見感染症を含む）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[注 1)]）：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[注 1)]）：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）、痙攣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) 脱髄疾患（頻度不明[注 1)]）：脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）があらわれることがある。異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) 間質性肺炎（頻度不明[注 1)]）：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。〔「重要な基本的注意」の項 4 参照〕

6) 肝機能障害（頻度不明[注 1)]）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、LDH 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。

7) 遅発性過敏症（頻度不明[注 1)]）：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。

8) 抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群（頻度不明[注 1)]）：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。

9) 重篤な血液障害（頻度不明[注 1)]）：汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少、血球貪食症候群、血小板減少性紫斑病があらわれることがあるので、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。

10) 横紋筋融解症（頻度不明[注 1)]）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、脱力感、筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(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1)]
精神・神経系	頭痛	浮動性めまい、感覚鈍麻、異常感覚	頭部不快感、体位性めまい、知覚過敏、失神、嗅覚錯誤、味覚異常、神経痛、不随意性筋収縮、片頭痛、振戦、運動過多、ジスキネジー、脳梗塞、協調運動異常、不眠症、不安、神経過敏、うつ病、感情不安定、多幸気分、錯乱、傾眠（眠気）、ニューロパシー[注2)]、てんかん発作[注2)]	多発性神経障害
血液		貧血（鉄欠乏性貧血、溶血性貧血）、カリウム減少、血小板数増加	リンパ節炎、脾腫、単球減少症、リンパ球減少症、リンパ球増加症、単球増加症、白血球増加症、好中球増加症、好酸球増加症、赤血球異常、低カリウム血症、好酸球数減少、骨髄球数増加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、総蛋白増加、アルブミン減少、クロール減少、ナトリウム減少、血沈亢進、リンパ球形態異常（異形リンパ球）、リンパ節症、後骨髄球数増加、尿酸増加、カリウム増加、CRP増加、ヘマトクリット減少	血栓性血小板減少性紫斑病
循環器	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、血管炎(ヘノッホ・シェーンライン紫斑病)[注2)]	
呼吸器	気道感染、咽喉頭炎	呼吸困難、気管支炎、咳嗽、鼻炎、副鼻腔炎、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、KL-6増加	間質性肺線維症
肝臓		ALP増加	脂肪肝、肝炎、胆嚢炎、肝腫大、高ビリルビン血症	
泌尿器	血尿（尿潜血）、尿沈渣	尿路感染、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、BUN増加	腎盂腎炎、排尿困難、尿中白血球陽性、頻尿、クレアチニン増加、尿中ウロビリノーゲン増加、膀胱炎	

消化器	悪心	嘔吐、下痢、腹痛、便秘、胃腸炎	上腹部痛、嚥下障害、逆流性食道炎、腸閉塞、腸管狭窄、消化不良、血便、腸管穿孔、胃炎、痔核、肛門周囲痛、憩室炎、腹部膨満、胃ポリープ、胃潰瘍、腹膜炎、腹部不快感、腸炎、胃不快感、軟便	
		口内炎、歯周病	口腔内潰瘍形成、歯痛、口唇炎、口腔内痛、齲歯、唾液腺炎、口渇、舌炎	
皮膚	発疹（膿疱性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、小水疱性皮疹、そう痒性皮疹、湿疹、紅斑性皮疹、頭部粃糠疹、丘疹、血管炎性皮疹）	白癬、皮膚炎（脂漏性皮膚炎、水疱性皮膚炎、乾癬様皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎）、毛包炎、そう痒症、蕁麻疹、紅斑（発赤）、多汗症	麦粒腫、せつ、皮膚真菌感染、皮膚裂傷、皮膚嚢腫、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚変色、皮膚剥脱、脱毛症、乾癬、斑状出血、点状出血、皮膚潰瘍、脂漏、過角化、光線過敏性反応、皮膚小結節、多毛症、アトピー性皮膚炎	
投与部位			注射部位反応（注射部位疼痛、注射部位炎症、注射部位腫脹、注射部位出血、注射部位そう痒感）	
眼			眼内炎、涙器障害、角膜炎、眼瞼炎、視覚障害、眼痛、眼球乾燥、羞明、強膜炎、緑内障、眼圧上昇、眼脂、結膜炎、結膜充血、視野欠損、網膜静脈閉塞	
耳			耳痛、回転性めまい、耳鳴、耳不快感（耳閉感）、耳感染（外耳炎、中耳炎、迷路炎）	
筋・骨格系		関節痛、筋痛	関節腫脹、背部痛、筋骨格硬直、頚部痛、関節炎、骨痛、腱炎、筋力低下、滑液包炎、CPK増加、筋骨格痛、多発性筋炎[注2)]	皮膚筋炎
抵抗機構	自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性、抗カルジオリピン抗体陽性、抗核抗体陽性）	ウイルス感染（帯状疱疹、単純ヘルペス、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ）、膿瘍、蜂巣炎	免疫グロブリン増加、爪周囲炎、限局性感染、サイトメガロウイルス抗原陽性、食道カンジダ症、非結核性マイコバクテリア感染（非結核性抗酸菌症）[注2)]、クリプトコッカス症[注2)]	ニューモシスティス症、サルモネラ症、サルコイドーシス

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、亀頭包皮炎、不規則月経、膣出血、性器分泌物（白帯下）、無力症、不快感、胸部不快感、嚢胞、食欲不振、食欲亢進、過敏症、体重増加、体重減少、子宮平滑筋腫、リビドー減退、末梢腫脹	

副作用の頻度は承認時までの臨床試験に基づき算出した。

注1) 国内、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。

注2) 承認時までに認められなかった副作用については、承認後の調査結果に基づき頻度を算出した。

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

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

3) 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

1) 川崎病の急性期

国内臨床試験において、1歳未満の乳児に対する使用経験が得られていないため、これらの患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与し、副作用の発現に十分注意すること。

2) 川崎病の急性期以外

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、原則、2時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。

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

また、点滴時間を短縮した際にinfusion reactionが認められた場合には、次回以降の投与では、点滴時間を短縮せずに投与すること。〔「重要な基本的注意」の項8）、「重大な副作用」の項3）参照〕

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成人は約250mL、体重が25kg未満の小児は約50mL、25kg以上の小児は約100mLの日局生理食塩液に希釈すること。（ブドウ糖注射液等を含め日局生理食塩液以外の注射液は用いないこと。）日局生理食塩液で希釈する際は、溶解液を緩徐に注入し、混和の際も静かに行うこと。希釈後のインフリキシマブ濃度は、0.4～4mg/mLとすること。

8. その他の注意

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

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[1)]。

5) 乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身治療との併用に対する有効性と安全性は確立していな

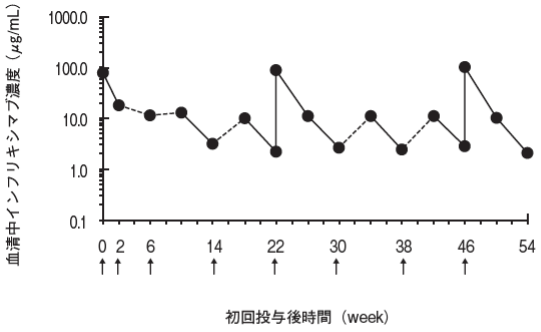
い（使用経験がない）。

【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 5mg/kg の用量で 3 回（0、2、6 週）持続静脈内投与後、10 週評価時に効果が認められた患者を対象に 14 週以降 8 週間隔で投与した時の薬物動態を検討した。8 週間隔投与例の投与前の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は維持された。



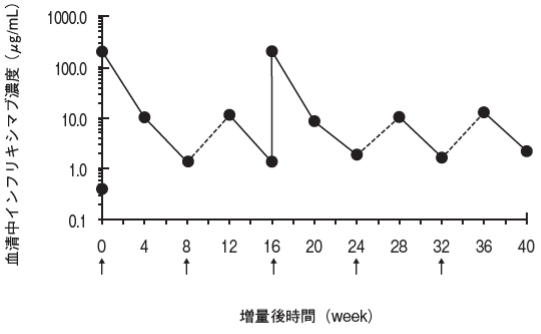
クローン病患者にレミケード５mg/kg を複数回持続静脈内投与した時の８週間隔投与群の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=31～38，０，22，46週は投与前および投与終了１時間後も表示）　↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			0 週 C_{1H}	14 週 Cpre	30 週 Cpre	54 週
投与量	5mg/kg (n=31～38)	平均値±標準偏差	80.4±16.9	3.1±2.4	2.6±2.1	2.0±1.6
		メジアン	78.9	3.1	2.6	2.0

C_{1H}：投与終了 1 時間後値，Cpre：投与前値　　（μg/mL）

増量投与における薬物動態

5mg/kg8 週間隔投与で効果が維持できない患者の 5mg/kg 投与 8 週後の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は 0.30 μg/mL であったが、これら患者に 10mg/kg を投与した場合、10mg/kg 投与 8 週後の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は 1.29 μg/mL まで上昇した。



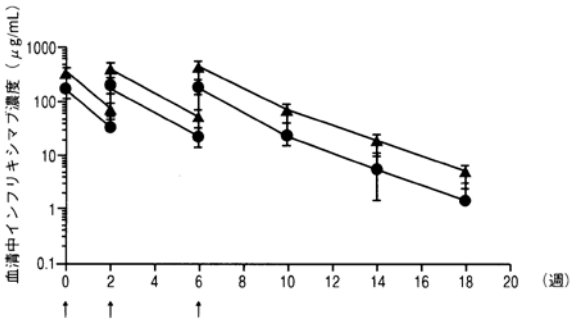
５mg/kg　８週間隔投与で効果が維持できないクローン病患者にレミケード10mg/kg を複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=26～39，０，16週は投与前および投与終了１時間後も表示）
↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			増量 0 週 Cpre	増量 0 週 C_{1H}	増量 8 週 Cpre	増量 16 週 Cpre	増量 40 週
投与量	10mg/kg (n=26～39)	平均値±標準偏差	1.45±2.67	199.23±41.71	3.24±5.10	3.73±5.85	4.10±5.58
		メジアン	0.30	191.24	1.29	1.31	2.18

C_{1H}：投与終了 1 時間後値，Cpre：投与前値　　（μg/mL）

2）クローン病（外国人における成績）

5mg/kg の単回投与では最高血中濃度（Cmax）の中央値は 118 μg/mL、分布容積（Vd 値）の中央値は 3.0L、消失半減期は 9.5 日であった。臨床試験において、患者の性、年齢、体重、肝及び腎機能等の背景別の薬物動態的な差は認められなかった。副腎皮質ホルモン剤を使用した患者では、使用しない患者に対して Vd 値の有意な増加（17%）が認められたが、副腎皮質ホルモン剤が電解質バランスに影響するために、体液貯留へ作用した結果と考えられた。5mg/kg の単回投与を受けた 20 例では 2 例に本剤に対する抗体が検出された。瘻孔を形成している疾患の患者に本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に反復投与した後の蓄積性はなかった。本剤のクリアランスは、患者のクレアチニン値あるいは AST（GOT）、ALT（GPT）と相関は認められず、腎機能・肝機能障害者における動態の差は認められなかった。5mg/kg の反復投与を受けた 31 例では 1 例に本剤に対する抗体が検出された。



外瘻を有するクローン病患者にレミケードを3回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン±四分位間領域）

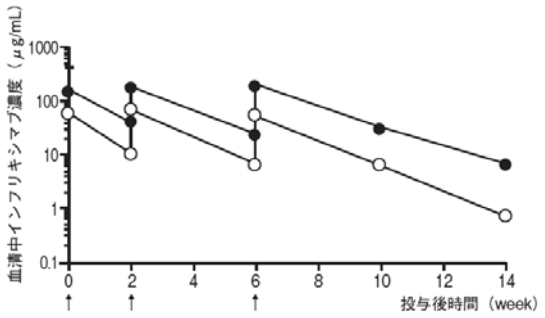
↑：レミケード投与
—●—：5mg/kg（n=28～30）、
—▲—：10mg/kg（n=29～32）

薬物動態パラメータ			0 週 C_{1H}	2 週 Cpre	6 週 Cpre	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，Cpre：投与前値　　（μg/mL）

3）関節リウマチ（日本人における成績）

メトトレキサート併用下（6mg/週以上）で、本剤 3、10mg/kg を初回、2 週後、6 週後に反復投与したときの血清中濃度は用量にほぼ比例して増加した（二重盲検比較試験）。また、性、年齢、副腎皮質ホルモン剤あるいは非ステロイド性抗炎症剤併用による背景別の薬物動態の差はみられなかったが、肥満度（BMI）の増加に伴って血清中濃度が増加する傾向がみられた。肝又は腎機能障害を有する患者に薬物動態の差が存在するか否かは不明である。3mg/kg の反復投与を受けた 49 例では 2 例、10mg/kg の反復投与を受けた 50 例では 4 例に、本剤に対する抗体が検出された。



↑：レミケード投与
－○－：3mg/kg（n=49）
－●－：10mg/kg（n=48～51）

関節リウマチ患者にレミケードをメトトレキサート併用下（6mg/週以上）3回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン）

薬物動態パラメータ			0週 C_{1H}	2週 Cpre	6週 Cpre	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，Cpre：投与前値　　（μg/mL）

増量投与における薬物動態

メトトレキサート併用下(6mg/週以上)で、本剤3mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き3mg/kg、6mg/kgあるいは10mg/kgを8週間隔で反復投与したときの血清中濃度は用量にほぼ比例して増加した（増量試験）。3mg/kg投与を受けた99例では27例、6mg/kg投与を受けた104例では24例、10mg/kg投与を受けた104例では13例に、本剤に対する抗体が検出された。

薬物動態パラメータ			0週 C_{1H}	14週 C_{1H}	22週 Cpre	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，Cpre：投与前値　　（μg/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] μg/mL（中央値［最小値～最大値］）であった。

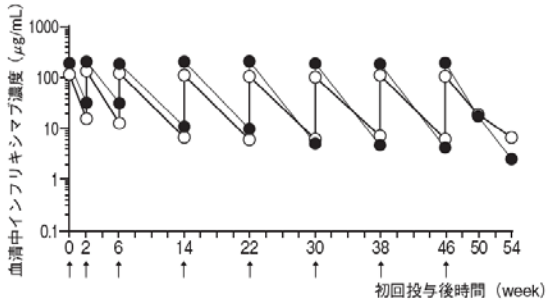
注）増量試験の患者（327例、5104点）を対象とした母集団薬物動態解析（NONMEM version VI）に基づく薬物動態パラメータを用いたシミュレーション結果

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。



↑：レミケード投与
－○－：5mg/kg（n=3～4）
－●－：10mg/kg（n=3～4）

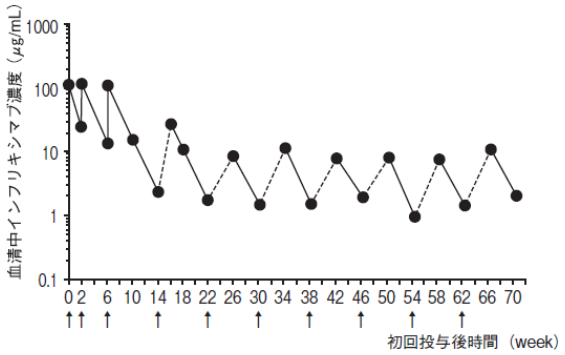
ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者にレミケードを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン）

薬物動態パラメータ			0週 C_{1H}	2週 Cpre	6週 Cpre	30週 Cpre	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，Cpre：投与前値　　（μg/mL）

6）乾癬（日本人における成績）

尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者に本剤 5mg/kg を初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で62週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された（検証的試験及び継続投与試験）。5mg/kg の反復投与を受けた35例中8例に、本剤に対する抗体が検出された。尋常性乾癬患者、関節症性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで投与したとき、14週後から54週後までの投与8週後の血清中濃度(中央値)は0.39 μg/mLから2.27 μg/mLの範囲で推移した(長期投与試験)。5mg/kg の反復投与を受けた64例中19例に、本剤に対する抗体が検出された。



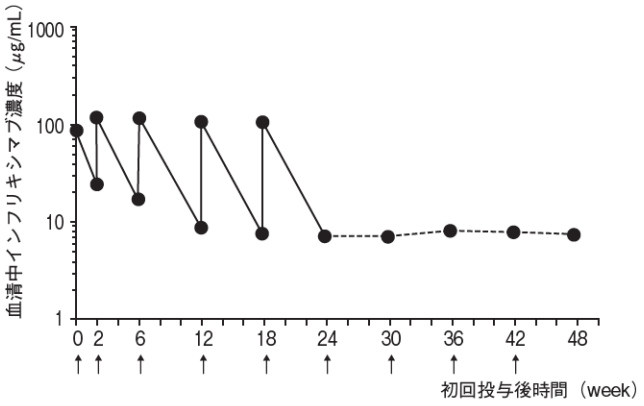
尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与したときの血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=27～35）
↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			0週 C_{1H}	14週 Cpre	30週 Cpre	70週
投与量	5mg/kg (n=27～35)	平均値± 標準偏差	97.18± 19.40	3.34± 2.95	2.16± 2.18	2.22± 2.26
		メジアン	98.33	2.45	1.48	2.09

C_{1H}：投与終了1時間後値，Cpre：投与前値　　(μg/mL)

7）強直性脊椎炎（日本人における成績）

本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 6 週間隔で 42 週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kg の反復投与を受けた 33 例では 2 例に、本剤に対する抗体が検出された。



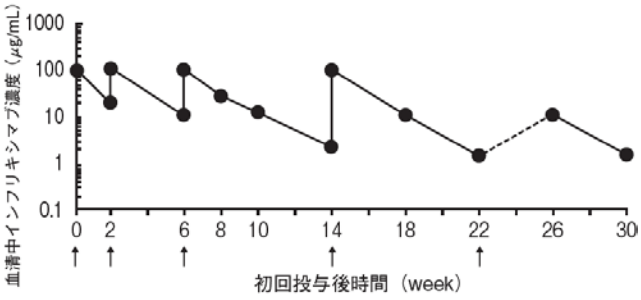
強直性脊椎炎患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=32～33）　↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			0週 C_{1H}	24週 Cpre	48週
投与量	5mg/kg (n=32～33)	平均値± 標準偏差	91.76± 21.10	7.40±4.33	6.96±4.48
		メジアン	86.28	7.01	7.37

C_{1H}：投与終了1時間後値，Cpre：投与前値　　(μg/mL)

8）潰瘍性大腸炎（日本人における成績）

本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 22 週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kg の反復投与を受けた 104 例では 10 例に本剤に対する抗体が検出された。



潰瘍性大腸炎患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=62～104）　↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			0週 C_{1H}	6週 Cpre	14週 Cpre	22週 Cpre	30週
投与量	5mg/kg (n=62～104)	平均値± 標準偏差	95.88± 21.50	11.09± 7.19	3.45± 3.98	2.52± 2.73	2.46± 2.73
		メジアン	93.72	10.88	2.31	1.46	1.46

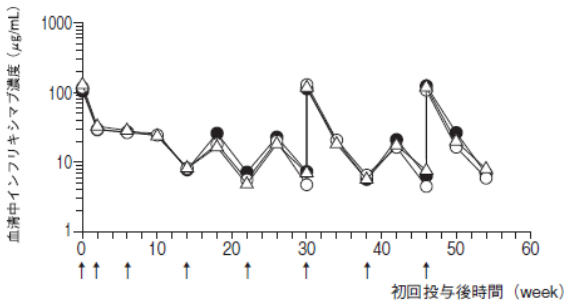
C_{1H}：投与終了1時間後値，Cpre：投与前値　　(μg/mL)

9）潰瘍性大腸炎（外国人における成績）

ACT1 試験において、本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 46 週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。5mg/kg の反復投与を受けた 116 例では 9 例に本剤に対する抗体が検出された。

10）腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病（日本人における成績）

腸管型、神経型及び血管型ベーチェット病患者に本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 46 週後まで反復投与したとき、病型別に差は認められず、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kg の反復投与を受けた 18 例において本剤に対する抗体は検出されなかった。



腸管型，神経型及び血管型ベーチェット病患者にレミケード 5 mg/kg を複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン）
↑：レミケード投与
－●－：腸管型ベーチェット病（n=7～11）
－△－：神経型ベーチェット病（n=2 又は 3）
－○－：血管型ベーチェット病（n=3 又は 4）

腸管型ベーチェット病

薬物動態パラメータ			0 週 C_{1H}	14 週 Cpre	30 週 Cpre	54 週
投与量	5mg/kg (n=8～11)	平均値±標準偏差	114.36±27.22	8.59±4.53	6.72±3.98	6.51±3.96
		メジアン	104.55	7.78	7.30	6.77

C_{1H}：投与終了 1 時間後値，Cpre：投与前値 (μg/mL)

神経型ベーチェット病

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

C_{1H}：投与終了 1 時間後値，Cpre：投与前値 (μg/mL)

血管型ベーチェット病

薬物動態パラメータ			0 週 C_{1H}	14 週 Cpre	30 週 Cpre	54 週
投与量	5mg/kg (n=4)	平均値±標準偏差	127.09±38.00	8.86±3.27	4.95±1.43	5.62±1.38
		メジアン	117.69	8.18	4.73	5.90

C_{1H}：投与終了 1 時間後値，Cpre：投与前値 (μg/mL)

増量投与における薬物動態
本剤 5mg/kg 8 週間隔投与で効果が維持できない腸管型ベーチェット病患者 3 例に本剤 10mg/kg を投与したときの 8 週後の血清中濃度は、増量前と比較して増加した。
10mg/kg の投与を受けた 3 例において本剤に対する抗体は検出されなかった。

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

C_{1H}：投与終了 1 時間後値，Cpre：投与前値 (μg/mL)
*a:10mg/kg 初回投与時を 0 週として集計した。

11）川崎病の急性期（日本人における成績）

本剤 5mg/kg を単回投与したときの最高血中濃度（C_{max}）は 69.80±9.26μg/mL（平均値±標準偏差）、69.73μg/mL（中央値）、消失半減期は 179.3±71.2 時間（平均値±標準偏差）、183.8 時間（中央値）であった。本剤投与 56 日後には 16 例中 11 例の血清中インフリキシマブ濃度が定量下限値（0.1μg/mL）未満であった．5mg/kg の単回投与を受けた 16 例では 7 例に本剤に対する抗体が検出された。

2. 代謝・排泄（参考：マウス）

ヒト TNFα トランスジェニックマウスに ^{35}S 標識体インフリキシマブ 10mg/kg を静脈内投与したところ、血清中には主として未変化体が検出され、代謝物は検出されなかった。また、尿及び糞中に存在する放射能は低く（総排泄率は 23.7%）、ヒト IgG と同様に細網内皮系細胞等により体内で分解再吸収されるものと推測される。

【臨床成績】

1. クローン病

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 5mg/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 5mg/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）、寛解率（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。

増量投与

本剤 5mg/kg 8 週間隔投与では効果が維持できないクローン病患者 39 例を対象とし、本剤 10mg/kg 8 週間隔で 32 週まで投与した。増量 8 週時点における 10mg/kg 投与前からの CDAI 値の減少量（中央値及び平均値±標準偏差）は 95.0 及び 103.5±87.2（33 例）であり、増量 40 週時点では 95.0 及び 109.7±98.8（26 例）であった。

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 5mg/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、5mg/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 5mg/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 5mg/kg 又は 10mg/kg 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、5mg/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。

〈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 5mg/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、5mg/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 5mg/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 5mg/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、5mg/kg 維持群は 40 週間を超え、5mg/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 3mg/kg、6mg/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）[7]＞

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. 乾癬

1）国内で実施された臨床試験

尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者（局面型皮疹が体表面積の 10%以上、かつ PASI(Psoriasis Area and Severity Index)スコアが 12 以上）を対象とし、プラセボ及び本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与した（検証的試験）。その結果、10 週後の PASI スコア 75%改善率は、プラセボ群 0.0%（0/19 例）に対して、本剤投与群 68.6%（24/35 例）であり、有意差が認められた（p<0.001）。

尋常性乾癬患者（局面型皮疹が体表面積の 10%以上、かつ PASI スコアが 12 以上）、関節症性乾癬患者(腫脹関節数及び疼痛関節数が 5 以上、かつ CRP が 1.5mg/dL 以上又は朝のこわばりが 45 分以上)、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とし、本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 46 週後まで投与した（長期投与試験）。その結果、最終評価において、尋常性乾癬患者の PASI スコア 75%改善率は 54.1%（20/37 例）、関節症性乾癬患者の ACR 基準 20%改善率は 83.3%（10/12 例）、膿疱性乾癬患者と乾癬性紅皮症患者の全般改善度が「消失または改善」の割合はそれぞれ 57.1%（4/7 例）、87.5%(7/8 例)であった。

2）海外で実施された臨床試験＜欧米第三相試験（IMPACT2 試験）[8)9)]＞

関節症性乾癬患者(腫脹関節数及び疼痛関節数が 5 以上、かつ CRP が 1.5mg/dL 以上又は朝のこわばりが 45 分以上)を対象とし、プラセボ及び本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 46 週後まで投与した。その結果、14 週後の ACR 基準 20%改善率はプラセボ群 11.0%（11/100 例）に対して、本剤投与群 58.0%（58/100 例）であり、有意差が認められた（p＜0.001）。関節破壊進展を手及び足の X 線スコア（Modified Sharp Score）で評価した結果、24 週後のスコア変化（平均値±標準偏差）はプラセボ群 0.82±2.62 に対して、本剤投与群 - 0.70±2.53 であり、有意差が認められた（p<0.001）。

5. 強直性脊椎炎

1）国内で実施された臨床試験

既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者を対象とし、本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 6 週間隔で投与した（非盲検下）。その結果、24 週後、48 週後の ASAS（Assessment in Ankylosing Spondylitis）基準 20%以上改善率はそれぞれ 97.0%（32/33 例）、96.9%（31/32 例）であった。

2）海外で実施された臨床試験〈欧米第三相試験（ASSERT

試験）[10]〉

既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者を対象とし、プラセボ及び本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 6 週間隔で投与した。その結果、24 週後の ASAS 基準 20%以上改善率はプラセボ群 19.2%（15/78 例）に対し、本剤投与群では 61.2%（123/201 例）であり、有意差が認められた（p<0.001）。

6. 潰瘍性大腸炎

1）国内で実施された臨床試験

既存治療（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な潰瘍性大腸炎患者 208 例を対象とし、プラセボ及び本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 22 週後まで投与し、30 週後まで有効性を評価した。その結果、主要有効性評価項目である 8 週後の Mayo スコア改善率は、プラセボ群 35.6%（37/104 例）に対し、本剤投与群 54.8%（57/104 例）であり、本剤は有意に高い改善率を示した（p=0.005）。

2）海外で実施された臨床試験〈欧米第三相試験（ACT1 試験）[11]〉

既存治療（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な潰瘍性大腸炎患者 242 例に対し、プラセボ及び本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 46 週まで投与し、54 週後まで有効性を評価した。その結果、主要有効性評価項目である 8 週後の Mayo スコア改善率は、プラセボ群 37.2%（45/121 例）に対し、本剤投与群 69.4%（84/121 例）であり、本剤は有意に高い改善率を示した（p<0.001）。

7. 腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病

既存治療で効果不十分な腸管型、神経型及び血管型ベーチェット病患者を対象とし、本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 46 週まで投与した。その結果、腸管型ベーチェット病患者での投与 30 週後の著効例の割合（内視鏡検査で潰瘍の治癒又は瘢痕化を確認でき、臨床症状が消失し、完全寛解となった患者の割合）は 54.5%（6/11 例）であった。神経型ベーチェット病患者での投与 30 週後の著効例の割合（急性型：頭部 MRI 画像検査で高信号域の消失及び髄液中の細胞数及び IL-6 濃度が投与前よりも低下し、神経症状が消失した患者の割合、慢性進行型：頭部 MRI 画像検査で脳幹部の更なる萎縮がなく、髄液中の IL-6 濃度が投与前よりも低下し、神経症状の悪化がない患者の割合）は 33.3%（1/3 例）であった。血管型ベーチェット病患者での投与 30 週後の著効例の割合（PET/CT などの画像検査結果及び臨床症状が投与前と悪化せず、CRP 及び ESR が投与前と比較して低下した患者の割合）は 100.0%（4/4 例）であった。

増量投与

本剤 5mg/kg 8 週間隔で効果が維持できない腸管型ベーチェット病患者 3 例において、本剤 10mg/kg 8 週間隔で投与したとき、臨床症状や炎症マーカー等の改善傾向が認められた。

8. 川崎病の急性期

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

9. 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 年間又は 5 年間の追跡調査において、悪性リンパ腫、乳癌、黒色腫、扁平上皮癌、直腸腺癌、基底細胞癌及び皮膚癌等が 169 例に報告されている。本剤投与と悪性腫瘍発現の関連性を検討するため、実際に悪性腫瘍が認められた例数並びに大規模なデータベースから抽出した同一背景を有する一般集団からの予測例数を表 1～3 に示した。この予測例数は、症例毎の性、年齢、追跡期間等より NIH SEER データベース（National Institute of Health （NIH） Surveillance, Epidemiology, and End Results（SEER）database）から推定した値を用いた。表 1 のクローン病患者での比較では、本剤投与群における悪性腫瘍の予測例数 14.49 例に対し観察例数は 21 例であった。一方、プラセボ群においては予測例数 0.20 例に対し観察例数は 1 例であった。

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	97	0	0.01	4094	2	0.65
b.非黒色腫性皮膚癌	96	1	NA	4085	8	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	96	1	0.19	4055	19	13.85
悪性腫瘍計（a＋c）[*b]	96	1	0.20	4055	21	14.49

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

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

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

表2. 関節リウマチ全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

関節リウマチ全試験*a	プラセボ投与例			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	1626	0	0.46	6391	9	1.79
b.非黒色腫性皮膚癌	1611	6	NA	6357	24	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	1604	10	13.16	6343	41	50.80
悪性腫瘍計（a＋c）*b	1604	10	13.61	6331	50	52.37

*a:既に終了した関節リウマチ試験の試験期間中及び3年間又は5年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計
*b:NIH SEER database に含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

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

表3. 全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

全試験*a	プラセボ投与例			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	2906	1	0.72	17852	14	4.13
b.非黒色腫性皮膚癌	2887	12	NA	17721	67	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	2877	14	18.75	17720	92	101.30
悪性腫瘍計（a＋c）*b	2877	15	19.46	17707	106	105.18

*a:既に終了した試験の試験期間中及び3年間又は5年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計
*b:NIH SEER database に含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

【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 TNFα に対して選択的に結合し、以下の作用を示す。
   ①可溶型 TNFα への結合定数は $1.04\times10^{10}\ M^{-1}$ であった[12]。
   ②TNFα 刺激による線維芽細胞からの IL-6 産生を抑制した[13]。
   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 TNFα を発現する TNFα 産生細胞を傷害した[12]。
   ④TNF 受容体に結合した TNFα とも結合し、TNFα 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 TNFα 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[13]。

【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 TNFα 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】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【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. 2006；54（4）：1075-1086
2）Asakura, H. et al.: J. Gastroenterol. Hepatol. 2001; 16（7）: 763-769
3）Targan, S. R. et al.：N. Engl. J. Med. 1997；337（15）：1029-1035
4）Hanauer, S. B. et al.：Lancet 2002；359：1541-1549
5）Present, D. H. et al.：N. Engl. J. Med. 1999；340（18）：1398-1405
6）Sands, B. E. et al.: N. Engl. J. Med. 2004; 350（9）: 876-885
7）Lipsky, P. E. et al.：N. Engl. J. Med. 2000；343（22）：1594-1602
8）Antoni, C. et al.: Ann. Rheum. Dis. 2005; 64（8）: 1150-1157
9）van der Heijde, D. et al.: Arthritis. Rheum. 2007; 56（8）：2698-2707
10）van der Heijde, D. et al.: Arthritis. Rheum. 2005; 52（2）：582-591
11）Rutgeerts P et al　: N.Engl.J.Med.2005; 353(23): 2462-2476
12）Scallon, B. J. et al.：Cytokine 1995；7（3）：251-259
13）Siegel, S. A. et al.：Cytokine 1995；7（1）：15-25

【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 3-2-10
電話 0120-753-280

製造販売業者等の氏名又は名称及び住所

製造元
Janssen Biotech, Inc.
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 3-2-10

レミケード®点滴静注用 100
製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料
第 1 部（モジュール 1）
1.9　一般的名称に係る文書

田辺三菱製薬株式会社

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　INN

Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (r-INN)として，WHO Drug Information, Vol. 12, No. 1, 1998 に以下のとおり決定されている．

r-INN：infliximab

1.9.2　JAN

一般的名称（JAN）は，「医薬品の一般的名称について」（平成 12 年 11 月 14 日付医薬審第 1228 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）により以下のように通知されている．

JAN：日本名　インフリキシマブ（遺伝子組換え）
　　英　名　infliximab (genetical recombination)

レミケード®点滴静注用 100
製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料
第 1 部（モジュール 1）

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

田辺三菱製薬株式会社

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 TNFα 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	既存治療で効果不十分な下記疾患 　関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 　ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 　尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 　強直性脊椎炎 　腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 　中等度から重度の活動期にある患者 　外瘻を有する患者 中等度から重度の活動期にある潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）
用法・用量	＜関節リウマチ＞ 　通常、体重 1kg 当たり 3mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1 回の体重 1kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。 ＜ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎＞ 　通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。 ＜乾癬＞ 　通常、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。 ＜強直性脊椎炎＞ 　通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 6～8 週間の間隔で投与を行うこと。 ＜腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病＞ 　通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。 ＜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、6 週の投与以後、効果が減弱した場合には、体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。 ＜潰瘍性大腸炎＞ 　通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。 なお、本剤投与時には、1.2 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。
劇薬等の指定	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
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）

<table>
<tr><td>毒性</td><td>
急性　LD50(mg/kg)　静脈内
ラット♂　＞90
♀　＞90
<table>
<tr><th>亜急性</th><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量
(mg/kg/日)</th><th>無毒性量
(mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td></td><td>ラット</td><td>1 週間</td><td>静脈内</td><td>0, 30, 90</td><td>＜30</td><td>クッパー細胞増生，肝細胞増生（雄）</td></tr>
<tr><td></td><td>チンパンジー</td><td>3 日間
5 日間</td><td>静脈内</td><td>0, 30
0, 15</td><td>＞30</td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>
海外副作用発現率　3128／5780＝54.1%
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>529</td></tr>
<tr><td>気道感染</td><td>525</td></tr>
<tr><td>発疹</td><td>323</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>321</td></tr>
<tr><td>そう痒症</td><td>285</td></tr>
<tr><td>咽喉頭炎</td><td>245 等</td></tr>
</table>
国内副作用発現率　876／1004＝87.3%　臨床検査異常発現件数
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th><th>臨床検査異常の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>咽喉頭炎</td><td>235</td><td>ALT(GPT)増加</td><td>96</td></tr>
<tr><td>発熱</td><td>107</td><td>AST(GOT)増加</td><td>74</td></tr>
<tr><td>発疹</td><td>91</td><td>LDH 増加</td><td>67</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>51</td><td>血尿</td><td>57</td></tr>
<tr><td>血圧上昇</td><td>50</td><td>白血球数増加</td><td>54</td></tr>
<tr><td>気道感染</td><td>46 等</td><td>尿沈渣陽性</td><td>53 等</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>田辺三菱製薬株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

（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 　尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 　強直性脊椎炎 　腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病 　川崎病の急性期 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 　中等度から重度の活動期にある患者 　外瘻を有する患者 中等度から重度の活動期にある潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）
用法・用量	＜関節リウマチ＞ 　通常、体重 1kg 当たり 3mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1 回の体重 1kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。 ＜ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎＞ 　通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。 ＜乾癬＞ 　通常、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。 ＜強直性脊椎炎＞ 　通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 6～8 週間の間隔で投与を行うこと。 ＜腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病＞ 　通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。 ＜川崎病の急性期＞ 　通常、体重 1kg 当たり 5mg を単回点滴静注する。 ＜クローン病＞ 　通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果が減弱した場合には、体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。 ＜潰瘍性大腸炎＞ 　通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。 なお、本剤投与時には、1.2 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	海外副作用発現率　3128／5780＝54.1％ 副作用の種類　　例数 頭痛　　529 気道感染　　525

	発疹	323		
	悪心	321		
	そう痒症	285		
	ウイルス感染	275		
	咽喉頭炎	253 等		
	国内副作用発現率　900／1038＝86.7%		臨床検査異常発現件数	
	副作用の種類	例数	臨床検査異常の種類	例数
	咽喉頭炎	240	ALT(GPT)増加	96
	発熱	109	AST(GOT)増加	74
	発疹	91	LDH 増加	67
	頭痛	52	血尿	57
	血圧上昇	52 等	白血球数増加	54
			尿沈渣陽性	53
			γ-GTP 増加	52 等
会社	田辺三菱製薬株式会社　製剤：輸入			

レミケード®点滴静注用100
製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料
第1部（モジュール1）

1.12　添付資料一覧

田辺三菱製薬株式会社

第3部（モジュール3）品質に関する文書

該当する資料なし

第4部（モジュール4）非臨床試験報告書

該当する資料なし

第5部(モジュール5)臨床試験報告書
5.2 全臨床試験一覧表

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
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書
該当する資料なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書
該当する資料なし

5.3.1.3 In Vitro－In Vivoの関連を検討した試験報告書
該当する資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書
該当する資料なし

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
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
該当する資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
該当する資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
該当する資料なし

5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
該当する資料なし

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
5.3.3.2.1 (5.3.5.1.1と同じ)	TA-650の難治性川崎病患者を対象とした臨床試験(TA-650-22)における治験総括報告書	[redacted]	2012年5月～ 2014年9月	田辺三菱製薬（株） （国内）	社内資料	評価

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
該当する資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
該当する資料なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書
該当する資料なし

5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
該当する資料なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
該当する資料なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
5.3.5.1.1	TA-650の難治性川崎病患者を対象とした臨床試験(TA-650-22)における治験総括報告書	[redacted]	2012年5月～ 2014年9月	田辺三菱製薬（株） （国内）	社内資料	評価

5.3.5.2 非対照試験報告書
該当する資料なし

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
5.3.5.3.1	TA-650 の難治性川崎病を対象とした臨床試験の安全性の統合解析_統計解析計画書及び統計解析報告書	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	田辺三菱製薬（株） （国内）	社内資料	参考

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考
5.3.5.4.1	Clinical Study Report_ A Randomized, Double-blind Study of Anti-TNFα Chimeric Monoclonal Antibody (Infliximab) in Combination with Methotrexate for the Treatment of Subjects with Polyarticular Juvenile Rheumatoid Arthritis（C0168T32）	Centocor, Inc	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
5.3.5.4.2	Clinical Study Report_ A Multicenter Study of Anti-TNFα Chimeric Monoclonal Antibody (Infliximab) in the Treatment of Pediatric Patients with Active Crohn's Disease（C0168T23）	Centocor, Inc	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
5.3.5.4.3	Clinical Study Report_ A Randomized, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Anti-TNFα Chimeric Monoclonal Antibody (Infliximab, REMICADE®) in Pediatric Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease（C0168T47）	Centocor, Inc	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
5.3.5.4.4	Clinical Study Report_ A Phase 1, Open-label Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of a Single Intravenous Infusion of a Chimeric Monoclonal Antibody to Human TNFα (Infliximab) in Pediatric Inflammatory Bowel Disease Subjects Receiving Maintenance Treatment with Infliximab（C0168T55）	Centocor, Inc	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
5.3.5.4.5	Clinical Study Report_ A Phase 3, Randomized, Open-label, Parallel-group, Multicenter Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Infliximab (REMICADE®) in Pediatric Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis（C0168T72）	Centocor Research & Development, Inc.	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
5.3.5.4.6	TA-650の難治性川崎病患者を対象とした臨床試験_医薬品申請前相談においてCTDに追記を求められた統計解析_統計解析計画書及び統計解析報告書	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	田辺三菱製薬(株) (国内)	社内資料	評価

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考
5.3.6.1	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第22回）	田辺三菱製薬（株）	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	—	社内資料	参考
5.3.6.2	Periodic Benefit Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report (PBRER/PSUR) 29	Janssen Research & Development	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	—	社内資料	参考

5.3.7 患者データー覧表及び症例記録

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考
5.3.7.1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	—	—	—	—	—
5.3.7.2	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	—	—	—	—	—
5.3.7.3	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	—	—	—	—	—
5.3.7.4	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	—	—	—	—	—
5.3.7.5	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図 該当する資料なし	—	—	—	—	—

5.4　参考文献

資料番号	表題，著者名，出典	モジュール番号	文献番号
5.4.1	厚生労働省川崎病研究班. 川崎病（MCLS，小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群）診断の手引き（厚生労働省川崎病研究班作成改訂5版）日本小児科学会雑誌2002;106:117.	1.5 2.5 2.7	11 1 1
5.4.2	特定非営利活動法人 日本川崎病研究センター 川崎病全国調査担当グループ. 第22回川崎病全国調査成績. 2013.	1.5 2.5 2.7	2 2 23
5.4.3	厚生省「川崎病のサーベイランスとその治療法に関する研究」班. 第15回川崎病全国調査成績. 1999.	2.5	3
5.4.4	厚生科学研究費助成金による子ども家庭総合研究事業 川崎病のサーベイランスとその治療法に関する研究班（2000年度），川崎病の発生実態及び長期予後に関する疫学的研究班（2001年度）. 第16回川崎病全国調査成績. 2001.	2.5	4
5.4.5	厚生労働科学研究費助成金による子ども家庭総合研究事業 川崎病の発生実態及び長期予後に関する疫学的研究班. 第17回川崎病全国調査成績. 2003.	2.5	5
5.4.6	厚生労働科学研究費助成金（子ども家庭総合研究事業）小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究－2004年度 子どもの病気に関する包括的データベース（難治性疾患に関する疫学研究データベースを含む）の構築とその利用に関する研究－2005年度 川崎病研究グループ. 第18回川崎病全国調査成績. 2005.	2.5	6
5.4.7	厚生労働科学研究費助成金（子ども家庭総合研究事業）子どもの病気に関する包括的データベース（難治性疾患に関する疫学研究データベースを含む）の構築とその利用に関する研究－2005-2007年度 川崎病全国調査担当グループ. 第19回川崎病全国調査成績. 2007.	2.5	7
5.4.8	特定非営利活動法人 日本川崎病研究センター 川崎病全国調査担当グループ. 第20回川崎病全国調査成績. 2009.	2.5 2.7	8 26
5.4.9	特定非営利活動法人 日本川崎病研究センター 川崎病全国調査担当グループ. 第21回川崎病全国調査成績. 2011.	2.5	9
5.4.10	佐地勉, 鮎澤衛, 三浦大, 小林徹, 鈴木啓之, 森雅亮, 他. 日本小児循環器学会研究委員会研究課題「川崎病急性期治療のガイドライン」（平成24年改訂版）. 日本小児循環器学会雑誌. 2012;28(Suppl 3):s1-s28.	1.5 1.8 2.2 2.5 2.7	1 12 1 10 5
5.4.11	日本川崎病研究会運営委員会, 編集. 川崎病の管理基準（2002年改訂）日本小児科学会雑誌2003;107:166-7.	1.5 2.5 2.7	3 11 7
5.4.12	加藤達夫. 難治性川崎病の治療ガイドライン作成に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服事業）総括研究報告書.2010: p. 1-17.	1.5 1.8 2.2 2.5 2.7	5 11 2 12 27
5.4.13	Matsubara T, Furukawa S, Yabuta K. Serum levels of tumor necrosis factor, interleukin 2 receptor, and interferon-γ in Kawasaki disease involved coronary-artery lesions. Clin Immunol Immunopathol. 1990;56(1): 29-36.	1.5 2.2 2.5	7 3 13
5.4.14	Maury CPJ, Salo E, Pelkonen P. Elevated circulating tumor necrosis factor-α in patients with Kawasaki disease. J Lab Clin Med. 1989;113(5): 651-4.	1.5 2.2 2.5	8 4 14

資料番号	表題，著者名，出典	モジュール番号	文献番号
5.4.15	Furukawa S, Matsubara T, Jujoh K, Yone K, Sugawara T, Sasai K, et al. Peripheral blood monocyte/macrophages and serum tumor necrosis factor in Kawasaki disease. Clin Immunol Immunopathol. 1988;48(2):247-51.	1.5 2.2 2.5	9 5 15
5.4.16	Furukawa S, Matsubara T, Umezawa Y, Okumura K, Yabuta K. Serum levels of p60 soluble tumor necrosis factor receptor during acute Kawasaki disease. J Pediatr. 1994;124(5 Pt 1): 721-5.	1.5 2.2 2.5	10 6 16
5.4.17	Hui-Yuen JS, Duong TT, Yeung RSM. TNF-α is necessary for induction of coronary artery inflammation and aneurysm formation in an animal model of Kawasaki disease. J Immunol. 2006;176(10):6294-301.	1.5 2.5	6 17
5.4.18	Weiss JE, Eberhard A, Chowdhury D, Gottlieb BS. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. J Rheumatol. 2004;31(4): 808-10.	2.2 2.5	7 18
5.4.19	神谷哲朗, 川崎富作, 大国真彦, 加藤裕久, 馬場国蔵, 中野博行. 川崎病による冠動脈障害診断の基準化に関する小委員会（昭和58年研究報告書）. [cited 2015 Apr 27]. Available from: http://www.niph.go.jp/wadai/mhlw/1983/s5805004.pdf	2.5 2.7	19 6
5.4.20	小川俊一, 赤木禎治, 石井正浩, 唐澤賢祐, 佐地勉, 鈴木淳子, 他. 川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン（2008年改訂版）. [cited 2015 Apr 27]. Available from: http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008_ogawasy_h.pdf	2.5 2.7	20 4
5.4.21	佐地勉, 中川雅生, 小川俊一, 薗部友良, 濱岡建城, 荻野廣太郎. 急性期川崎病のIVIG不応例に対する生物学的製剤infliximab（レミケード）使用の調査報告 ーその安全性と有用性についてー. 日本小児循環器学会雑誌. 2009;25(1):68 -9.	2.5 2.7	21 9
5.4.22	荻野廣太郎. Infliximab（レミケード）療法. Prog Med. 2010;30(7):1874-8.	2.5 2.7	22 10
5.4.23	Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. Circulation. 2004;110:2747-71.	2.5 2.7	23 11
5.4.24	Burns JC, Best BM, Mejias A, Mahony L, Fixler DE, Jafri HS, et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. J Pediatr. 2008;153(6):833-8.	1.8 2.5 2.7	3 24 12
5.4.25	Tremoulet AH, Jain S, Jaggi P, Jimenez-Fernandez S, Pancheri JM, Sun X, et al. Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2014;383(9930):1731-8.	1.8 2.2 2.5 2.7	3 9 25 13
5.4.26	Sonoda K, Mori M, Hokosaki T, Yokota S. Infliximab plus plasma exchange rescue therapy in Kawasaki disease. J Pediatr. 2014;164(5):1128-32.	1.8 2.2 2.5 2.7	5 8 26 14
5.4.27	Burns JC, Mason WH, Hauger SB, Janai H, Bastian JF, Wohrley JD, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki Syndrome. J Pediatr. 2005;146(5):662-7.	1.8 2.5 2.7	6 27 15
5.4.28	Song MS, Lee SB, Sohn S, Oh JH, Yoon KL, Han JW, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki disease in Korean children. Korean Circ J. 2010;40(7):334-8.	1.8 2.5 2.7	7 28 16

資料番号	表題，著者名，出典	モジュール番号	文献番号
5.4.29	Hirono K, Kemmotsu Y, Wittkowski H, Foell D, Saito K, Ibuki K, et al. Infliximab reduces the cytokine-mediated inflammation but does not suppress cellular infiltration of the vessel wall in refractory Kawasaki disease. Pediatr Res. 2009;65(6):696-701.	1.8 2.5 2.7	8 29 17
5.4.30	鵜池清, 山村健一郎, 中島康貴, 平田悠一郎, 永田弾, 森鼻栄治, 他. Infliximab不応例の検討とその対応. Prog Med. 2014;34(7):1288-91.	1.8 2.5 2.7	9 30 18
5.4.31	竹中聡, 宗内淳, 長友雄作, 杉谷雄一郎, 倉岡彩子, 渡邊まみ江, 他. Infliximab投与を必要とした難治性川崎病24症例(うち1歳未満9例)の急性期・中期遠隔期成績について. Prog Med. 2014; 34(7):1270-7.	1.8 2.5 2.7	10 31 19
5.4.32	岡部信彦, 多屋馨子. 予防接種に関するQ&A集. 東京: 一般社団法人日本ワクチン産業協会;第14版, 2014.	1.8 2.5	13 32
5.4.33	Veereman-Wauters G, de Ridder L, Veres G, Kolacek S, Fell J, Malmborg P, et al. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto Group commentary. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;54(6):830-7.	1.8 2.5	14 33
5.4.34	香川哲郎. 予防接種, 感染症と小児の麻酔. Anesthesia 21 century. 2008;10(1-30):1801-4.	1.8 2.5	15 34
5.4.35	田中敏章, 編集. 新しい小児の臨床検査基準値ポケットガイド. 平成21年7月15日. p.8-103.	1.8 2.7	1 2
5.4.36	仲村和子. 第2部 検査データの読み方 1 血液学的検査 6 白血球数（WBC）,白血球分画: 五十嵐隆, 水口雅, 編集. 小児臨床検査ガイド. 東京: 文光堂; 2006. p. 64-5.	1.8 2.7	2 3
5.4.37	Z Score Project 冠動脈超音波検査のポイント[Internet]. 日本川崎病学会 小児冠動脈内径標準値作成小委員会.[cited 2015 Feb 18]. Available from: http://raise.umin.jp/zsp/.	2.7	8
5.4.38	小林徹, 小林富男, 荒川浩一. 川崎病急性期治療の進歩. 循環器内科. 2011;69:324-9.	2.7	20
5.4.39	Egami K, Muta H, Ishii M, Suda K, Sugahara Y, Iemura M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. J Pediatr.2006; 149:237-40.	2.7	21
5.4.40	Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, Yamamoto T, Maki I, Miki K,et al. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. Eur J Pediatr. 2007;166:131-7.	2.7	22
5.4.41	池田健太郎, 小林富男, 石井陽一郎, 小林徹, 高橋啓, 宮本隆司. 冠動脈形成術とECMOで救命を試みた冠動脈瘤破裂の一例（第29回日本川崎病学会 学術集会抄録，2009年10月p.57）.	1.5	4
5.4.42	日比野健一, 芦田実華, 岩島覚, 上野山裕巳, 大河原一郎, 上牧務, 他. 川崎病治療に関する多施設共同研究. 日小児会誌 2008;112: 1227-32.	1.5	12
5.4.43	Millar K, Manlhiot C, Yeung RSM, Somji Z, McCrindle BW. Corticosteroid administration for patients with coronary artery aneurysms after Kawasaki disease may be associated with impaired regression. Int J Cardiol. 2012;154:9-13.	1.5	13
5.4.44	岡田はるか, 服部淳, 井口梅文, 益田博司, 小林由典, 小穴慎二, 他. 初回大量免疫グロブリン療法不応でインフリキシマブ投与を行った川崎病再発例とその経過. 心臓. 2012 May;44(5) :623-4.	1.8	16
5.4.45	Mori M, Imagawa T, Hara R, Kikuchi M, Hara T, Nozawa T, et al. Efficacy and limitation of infliximab treatment for children with Kawasaki disease intractable to intravenous immunoglobulin therapy: report of an open-label case series. J Rheumatol. 2012;39(4):864-7.	2.7	24
5.4.46	株式会社ベネシス 保証本部 安全管理部 市販後安全対策グループ, 田辺三菱製薬株式会社 開発本部 データサイエンス部 臨床解析グループ. ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン（献血ヴェノグロブリン®-IHヨシトミおよびヴェノグロブリン®-IH）の使用成績調査結果について -川崎病急性期への2 g/kg体重単回投与の安全性，有効性の検討結果-. 新薬と臨床. 2007;56(12):1966-88.	2.7	25