

審査報告書

平成 29 年 7 月 10 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ①インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg 「日医工」、②インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg 「あゆみ」
- [一 般 名] インフリキシマブ（遺伝子組換え） [インフリキシマブ後続 2]
- [申 請 者] ①日医工株式会社、②ヤクハン製薬株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 27 年 9 月 30 日
- [剤 形・含 量] 1 バイアル中にインフリキシマブ（遺伝子組換え） [インフリキシマブ後続 2] 100 mg を含有する用時溶解注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (7) バイオ後続品
- [本 質] インフリキシマブ [インフリキシマブ後続 2] (以下、「インフリキシマブ後続 2」) は、遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト腫瘍壞死因子 α モノクローナル抗体の可変部及びヒト IgG1 定常部からなる。インフリキシマブ後続 2 は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。インフリキシマブ後続 2 は、450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 ($\gamma 1$ 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 149,000) である。
Infliximab [Infliximab Biosimilar 2] is a recombinant chimeric monoclonal antibody composed of variable regions derived from mouse anti-human tumor necrosis factor α monoclonal antibody and constant regions derived from human IgG1. Infliximab Biosimilar 2 is produced in Chinese hamster ovary cells. Infliximab Biosimilar 2 is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains ($\gamma 1$ -chains) consisting of 450 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列：

L鎖

DILLTQSPAI	LSVSPGERVS	PSCRASQFVG	SSIHWYQQRT	NGSPRLLIKY
ASESMSGIPS	RFGSGSGCTD	FTLSINTVES	EDIADYYCQQ	SHSWPFTFGS
GTNLEVIRTV	AAPSVFIFPP	SHEQLKSCTA	SVVCLLNNFY	PREAKVQNKV
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYSLSSTLT	LSKADYERHK	VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN	RGEC			

H鎖

EVKLENSGGC	LVQPGGSMKLC	SCVAVSGFIFS	NHWMNNWVRQS	PEKGLEWVAE
IRSKSINSAT	HYAESVKGRF	TISRDDSKSA	VYIQLMTDLRT	EDTGVYYCSR
NNYOSTYDYW	GCGTTLTVSS	ASTKGPSVFP	LAPSSCKSTSG	GTAALGCLVK
DYFTEPVTVS	WNNSGALTSGV	HTFFAVLQSS	GLYSLSSVVT	VPSSSLGTQT
YICHVNHHKPS	NTKVDKKVEP	KCCDKTHTCP	PCPAPELLGG	PSVFLFPPPKP
KDTLMISRTP	EVTCVVVVDVS	HEDPEVKIFNN	YVDGVEVHNA	KTKPKREQYN
STYRVVSVILT	VLHQDWLNGK	EYKCKVGSNKA	LPAPIEKTI	KAKGQFPREQPQ
VYTLPSSRDE	LTKNQVSLTC	LVKGFYPSDI	AVEWESNGQP	ENNYKTTPPV
LDSDGSSFFLY	SKLTVDKSRW	COGNVPSCSV	MHEALHNHYT	QKSLSLSPGK

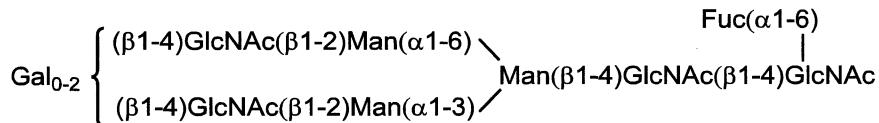
鎖内ジスルフィド結合：実線

鎖間ジスルフィド結合 : L 鎖 C214-H 鎖 C223, H 鎖 C229-H 鎖 C229, H 鎖 C232-H 鎖 C232

糖鎖結合：H鎖 N300

部分的プロセシング : H鎖 K450

主な糖鎖構造の推定構造



Gal : ガラクトース、GlcNAc : N-アセチルグルコサミン、Man : マンノース、Fuc : フコース

分子式 : C₆₄₆₂H₉₉₆₄N₁₇₂₈O₂₀₃₈S₄₄ (タンパク質部分)

分子量：145,877.47

[特記事項] なし

[審査担当部] 再生医療製品等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目はレミケード点滴静注用 100（以下、「レミケード」）と同等／同質であることが示され、本品目はレミケードのバイオ後続品に該当すると判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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）

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

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

中等度から重度の活動期にある患者

外瘻を有する患者

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

[用法・用量]

＜関節リウマチ＞

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

なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の增量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の增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 10 mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6 mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。

＜乾癬＞

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

＜クローン病＞

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

なお、6 週の投与以後、効果が減弱した場合には、体重 1kg 当たり 10 mg を 1 回の投与量とすることができる。

＜潰瘍性大腸炎＞

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

[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。

審査報告（1）

平成 29 年 5 月 25 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] ①インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg 「日医工」、②インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg 「NikP」

[一 般 名] インフリキシマブ（遺伝子組換え）

[申 請 者] ①日医工株式会社、②ヤクハン製薬株式会社

[申請年月日] 平成 27 年 9 月 30 日

[剤形・含量] 1 バイアル中にインフリキシマブ（遺伝子組換え）100 mg を含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能・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）

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

次のいずれかの状態を示すクローニング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

外癢を有する患者

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）

[申請時の用法・用量] <関節リウマチ>

通常、体重 1 kg 当たり 3 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。

なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の增量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の增量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1 回の体重 1 kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10 mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6 mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。

<乾癬>

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

<クローニング病>

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ます。

<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。

[目 次]

申請品目	1
1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	13
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	14
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	14
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	29
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	30

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR	American college of rheumatology	米国リウマチ学会
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
CDC	Complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
C1q	Complement component 1, q subcomponent	—
CEX	Cation Exchange Chromatography	陽イオン交換クロマトグラフィー
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cell	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CRP	C-reactive protein	C反応性タンパク質
DAS28	Disease Activity Score 28	28関節に基づく疾患活動性スコア
EC ₅₀	Half maximal effective concentration	50%効果濃度
ELISA	Enzyme linked immune sorbent assay	酵素免疫測定

EPC	End of production cell	生産後細胞
ESR	Erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
EULAR	European League Against Rheumatism	欧州リウマチ学会
FcγR	Fc gamma receptor	Fcγ受容体
FCM	Flow cytometry	フローサイトメトリー
FcRn	Neonatal Fc receptor	新生児型Fc受容体
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
hTNFα	human TNFα	ヒトTNFα
IL	Interleukin	インターロイキン
Kd	Dissociation constant	解離定数
LOCF	Last observation carried forward	欠測値をその前のデータで補完する方法
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
mITT	modified intention-to-treat	—
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NK細胞	Natural killer cell	ナチュラルキラー細胞
PBS	Phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩液
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPC	Post production cell	製造条件を超えて培養された細胞
SDS-PAGE	Sodium Dodecyl Sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis	ドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル電気泳動
SEC	Size exclusion Chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
shTNFα	Soluble human TNFα	可溶性ヒトTNFα
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
t _{max}	Time of reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
tmhTNFα	Transmembrane human TNFα	膜結合型ヒトTNFα
TNFα	Tumor necrosis factor α	腫瘍壊死因子α
VAS	Visual analog scale	—
Vd	Volume of distribution	分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
インフリキシマブ	—	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
韓国承認品	—	韓国で承認されている Remicade
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン	—	「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成18年2月17日付け薬食審査発第0217001号）
米国承認品	—	米国で承認されている Remicade
本剤	—	インフリキシマブ BS点滴静注用 100 mg 「日医工」、同点滴静注用 100 mg 「あゆみ」
レミケード、国内承認品	—	レミケード点滴静注用 100

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

TNF α は炎症性サイトカインの一種であり、関節リウマチ、乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎、強直性脊椎炎等の炎症性自己免疫疾患において血中及び炎症組織での発現の増加が認められることから、炎症性自己免疫疾患の病態形成において中心的な役割を果たすと考えられている。インフリキシマブ（遺伝子組換え）は、米国 Centocor 社（現 Janssen Biotech 社）により創製された、マウス抗 hTNF α 抗体の可変領域とヒト免疫グロブリン G1 の定常領域からなるキメラ型抗 hTNF α モノクローナル抗体であり、shTNF α 及び tmhTNF α に結合し、hTNF α の作用を阻害すること等で薬理効果を発揮する。本邦においては、2002 年に田辺製薬株式会社（現田辺三菱製薬株式会社）のインフリキシマブ製剤であるレミケード点滴静注用 100 が「次のいずれかの状態を示すクローン病の治療（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・外癩を有する患者」を効能・効果として承認され、現時点ではクローン病の他、関節リウマチ、乾癬、潰瘍性大腸炎等の効能・効果も承認されている。

インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg「日医工」及びインフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg「NikP」は、レミケードを先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として開発された製剤である。

本剤は、Aprogen 社（韓国）によりインフリキシマブ製剤のバイオ後続品として創製され、本邦においては、申請者である日医工株式会社及びヤクハン製薬株式会社が共同開発を行い、レミケードが有する効能・効果のうち、承認申請時に再審査期間が終了していた関節リウマチ、乾癬、クローン病及び潰瘍性大腸炎を効能・効果として承認申請に至った。2017 年 4 月現在、本剤が承認された国又は地域はない。

なお、インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg「NikP」について、販売権の譲渡により、インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg「あゆみ」に販売名が変更された。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

ヒト免疫グロブリン G1 の重鎖定常領域及び軽鎖定常領域の DNA 断片を含むプラスミドに、既知のインフリキシマブ（遺伝子組換え）のアミノ酸配列情報に基づいて作製した重鎖可変領域及び軽鎖可変領域をコードする遺伝子断片を挿入することにより、遺伝子発現構成体が構築された。この遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入して得られた細胞から選択された原薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB、EPC 及び PPC について、特性解析及び純度試験が ICH Q5A（R1）、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に外来性のウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB 及び WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、種培養、本培養、ハーベスト、[REDACTED]クロマトグラフィー、低 pH ウィルス不活化、[REDACTED]、ウィルスろ過、[REDACTED]クロマトグラフィー、限外ろ過／透析ろ過、最終ろ過及び試験・保管工程からなる。原薬は [REDACTED] 製栓付きの [REDACTED] 製容器を用いて -40°C 以下で保存される。

重要工程は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では宿主細胞である CHO 細胞株以外に生物由来の原材料は使用されていない。MCB、WCB 及び EPC について純度試験が実施されている（2.1.1 参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、透過型電子顕微鏡観察、*in vitro* 外来性ウイルス試験及びマウス微小ウイルス試験が実施されている。実施された試験項目の範囲で、外来性のウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。なお、これらの試験は未精製バルクに対する工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1 ウイルスクリアランス試験

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (\log_{10})			
	マウス白血病 ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3 型	マウス微小 ウイルス
低 pH ウィルス不活化	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ウイルスろ過	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] クロマトグラフィー	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
総ウイルスクリアランス指数	≥ 15.95	≥ 16.77	≥ 11.93	≥ 10.91

2.1.4 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は表 2 のとおりである（それぞれの製造方法を製法 A、製法 B 及び申請製法とする）。なお、臨床試験には、製法 B 及び申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用されている。

表 2 製造方法の主な変更点

	変更点
製法 A から製法 B	製造所の変更 培養スケール、培養条件等の変更 [REDACTED] 及び [REDACTED] 工程の追加
製法 B から申請製法	培養スケール、培養条件、[REDACTED] 等の変更

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、製法変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 3 に示す特性解析が実施された。

表 3 特性解析における評価項目

項目	
一次構造	アミノ酸組成分析、アミノ酸配列分析、N末端アミノ酸配列分析、C末端アミノ酸配列分析
高次構造	二次構造及び高次構造、ジスルフィド結合、遊離チオール基
物理的化学的性質	分子量、電気泳動、脱アミド体及び酸化体、電荷バリアント、サイズバリアント、吸光係数
糖鎖構造	単糖組成分析、シアル酸分析、非グリコシル化重鎖、糖鎖結合位置解析、N結合型糖鎖
免疫化学的性質	重鎖及び軽鎖アイソタイプ分析
生物活性 (3.1.1 参照)	shTNF α 結合活性及び結合親和性、tmhTNF α 結合活性 TNF α 中和活性 Fc γ R 結合活性 (Fc γ R I、Fc γ R IIa、Fc γ R IIIa)、C1q 結合活性、FcRn 結合活性 ADCC 活性、CDC 活性、アポトーシス誘導活性

なお、Fc γ R IIa 及びIIIa 結合活性並びに ADCC 活性は、審査中に実施された追加試験結果に基づき再評価された (2.R.1 参照)。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

2.1.5.1 項における解析結果等に基づき、[REDACTED] 及び [REDACTED] が目的物質関連物質とされた。また、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] が目的物質由来不純物とされた。[REDACTED] は原薬の規格及び試験方法により管理される。その他の目的物質由来不純物は、それらの含量が有効性及び安全性に影響を与えない低値であるとして、規格及び試験方法による管理は設定されていない。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、エンドトキシン、[REDACTED] ([REDACTED])、[REDACTED] ([REDACTED]) 及びプロテイン A が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。HCP については原薬の規格及び試験方法 (純度試験 (HCP))、エンドトキシンについては原薬及び製剤の規格及び試験方法 (エンドトキシン) により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (SDS-PAGE ([REDACTED]) 及びペプチドマップ)、糖鎖プロファイル、pH、純度試験 (CEX、SEC 及び HCP)、エンドトキシン、微生物限度、生物活性 ([REDACTED]) 及び定量法 (紫外可視吸光度測定法) が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表4 原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数*1	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	-40±5°C	48カ月*2	■■■■■ ■■■■■製 栓付きの■■■■■ ■■■■■製容器
加速試験		5±3°C	12カ月	
凍結融解試験		凍結 (-40±5°C) 融解 (5±3°C)	3サイクル	
		凍結 (-40±5°C) 融解 (25±3°C)		

*1：申請製法で製造された原薬、*2：60カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、■■■における■■■■■の経時的な減少傾向及び■■■■■の経時的な増加傾向が認められた。

凍結融解試験の結果、品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、原薬の有効期間は、■■■■■製栓付きの■■■■■製容器を用いて-40°Cで保存するとき、48カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1バイアルあたり有効成分 100 mg を含有する注射用凍結乾燥製剤である。製剤には、精製白糖、リン酸二水素ナトリウム二水和物、リン酸水素二ナトリウム二水和物及びポリソルベート 80 が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過・充填、凍結乾燥、巻締め及び包装・表示・保管・試験工程からなる。重要工程は、■■■、■■■■■及び■■■■■工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、製造スケール及び薬液調製時の■■■条件の変更、■■■■■等が行われた。これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（SDS-PAGE（■■■）及び生物活性（■■■■■））、pH、純度試験（CEX 及び SEC）、浸透圧、水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性（■■■■■）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。なお、確認試験（生物活性（■■■■■））は審査の過程において設定された。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表5のとおりである。

表5 製剤の主要な安定性試験の概略

		ロット数*1	保存条件	実施期間	保存形態		
長期保存試験		3	5±3°C	48 カ月	クロロブチルゴム栓及びガラス製バイアル		
加速試験			25±2°C/60±5%RH	12 カ月			
苛酷試験	熱	1	50±2°C/60±5%RH	6 カ月	クロロブチルゴム栓及びガラス製バイアル		
	光	1	総照度 120 万 lux·h 以上及び 総紫外放射エネルギー 200W·h/m ² 以上				
凍結融解試験		3	凍結 (-20±5°C) 融解 (5±3°C)	3 サイクル	ポリエチレン 製バッグ		
溶解及び希釀時の 安定性試験			10 mg/mL/25±2°C*2	24 時間			
			0.4 及び 4 mg/mL /25±2°C*3				

*1：原薬及び製剤は申請製法により製造された。

*2：注射用水又は生理食塩液を用いて溶解された。

*3：注射用水又は生理食塩液で溶解後、生理食塩液を用いて各濃度に調製された。

長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（熱）では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験（光）の結果、製剤は光に安定であった。

凍結融解並びに溶解及び希釀時の安定性が確認された。

以上より、製剤の有効期間は一次容器としてクロロブチルゴム栓及びガラス製バイアルを用い、紙箱で、2~8°Cで保存するとき、48 カ月とされた。

2.3 本剤と先行バイオ医薬品の品質特性の比較

本剤の原薬及び製剤について、先行バイオ医薬品としてレミケード（国内承認品）及び韓国又は米国で承認されている Remicade（韓国承認品、米国承認品）を用いて品質特性の同等性／同質性評価が実施された。実施された試験項目は、表3に示した本剤の特性解析と同じ（ただし、N末端及びC末端アミノ酸配列分析を除く）である。なお、韓国承認品及び米国承認品については、国内承認品との品質比較試験成績（製造工程由来不純物の比較評価を含む）及び製品情報が提出され、国内承認品との同一性が説明されている。

本剤と先行バイオ医薬品間で、主として以下の品質特性に異なる点が認められた。

- N 結合型糖鎖プロファイルについて、検出された主な N 結合型糖鎖の分子種に違いはなかったが、ガラクトシル化糖鎖及びフコシル化糖鎖の存在比が本剤において高値であった。また、高マンノース型糖鎖の存在比は本剤において低値であった。
- SPR 法で評価した本剤の FcγRⅢa 結合活性は、先行バイオ医薬品と比べて低かった。
- 本剤の C1q 結合活性は、先行バイオ医薬品と比べて高かった。
- ADCC 活性について、████細胞（FcγRⅢ発現 NK 細胞株）をエフェクター細胞、tmhTNFα 発現 CHO 細胞¹⁾をターゲット細胞とした試験系（⁵¹Cr 放出測定法）では、本剤の ADCC 活性は先行バイオ医薬品と比べて低かった。なお、ヒト PBMC 由來の NK 細胞をエフェクター細胞、tmhTNFα 発現 CHO 細胞¹⁾をターゲット細胞とした試験系（カルセイン測定法）では、本剤と先行バイオ医薬品の ADCC 活性は同様であった。

¹⁾ █████細胞（NK 細胞株）を用いた試験系とヒト PBMC 由來の NK 細胞を用いた試験系では、いずれも tmhTNFα 発現 CHO 細胞がターゲット細胞として用いられているが、使用された細胞株は異なる。

なお、Fc γ R IIa 及び IIIa 結合活性並びに ADCC 活性は、審査中に実施された追加試験結果に基づき再評価された（2.R.1 参照）。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料、以下の検討等から、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性には類似性が認められ、また、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 本剤と先行バイオ医薬品の生物活性の同等性／同質性について

機構は、申請時に提出された生物活性に関する試験について、各試験法に対するクオリフィケーションの実施状況（試験成立条件の設定、試験系の用量反応性及び再現性等）を確認した。その結果、ELISA 法による Fc γ R IIa 結合活性及び Fc γ R IIIa 結合活性、並びにヒト PBMC をエフェクター細胞、tmhTNF α 発現 Jurkat 細胞をターゲット細胞とした ADCC 活性試験については、試験法の適切性に疑義があり、本剤と先行バイオ医薬品の同等性／同質性が評価可能な試験であったとはいえないと判断した。そのため、機構は、適切な試験方法により比較評価した結果を提示した上で、本剤と先行バイオ医薬品の同等性／同質性について改めて説明するよう求めた。

申請者は追加試験を実施して再評価した結果を提出し、以下のように説明した。

Fc γ R IIa 結合活性及び Fc γ R IIIa 結合活性については、試験法を SPR 法に変更して再評価した結果、Fc γ R IIa 結合活性は両剤間で同等であったが、Fc γ R IIIa 結合活性は本剤で低値を示した。

ADCC 活性については、[REDACTED] 細胞（NK 細胞株）をエフェクター細胞、tmhTNF α 発現 CHO 細胞をターゲット細胞とした試験系、並びにヒト PBMC 由来の NK 細胞をエフェクター細胞、tmhTNF α 発現 CHO 細胞をターゲット細胞とした試験系の 2 種類の異なる試験系を用いて再度比較評価した。その結果、[REDACTED] 細胞（NK 細胞株）を用いた試験系では先行バイオ医薬品と比較し本剤の ADCC 活性は低かったが、ヒト PBMC 由来の NK 細胞を用いた試験系では同様の ADCC 活性を示した。このように 2 つの試験系において異なる結果が得られたことについては、以下のように考える。

本剤では先行バイオ医薬品と比較して、①フコシル化糖鎖の存在比が高い、②Fc γ R IIIa 結合活性が低い、③[REDACTED] 細胞（NK 細胞株）をエフェクター細胞とした試験系で ADCC 活性が低い結果であった。したがって、[REDACTED] 細胞（NK 細胞株）をエフェクター細胞とする試験系で認められた両剤間の ADCC 活性の差異は、糖鎖構造及び Fc γ R IIIa 結合活性の差異から説明可能な一貫した品質特性の差異と考えられる。しかしながら、ヒト PBMC 由来の NK 細胞をエフェクター細胞に用いた場合には、本剤と先行バイオ医薬品とで同様な結果であったことから、認められた品質特性の差異はヒトにおける臨床使用上の有効性及び安全性において意義のある差異とまではいえないと考える。

機構は、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性の一部に差異が認められるものの、糖鎖構造、Fc γ R IIIa 結合活性及び ADCC 活性については、ヒト PBMC 由来の NK 細胞をエフェクター細胞とした ADCC 活性試験で同様な結果が得られていること、C1q 結合活性については、CDC 活性の評価において同等の結果が得られていることを踏まえ、臨床上の有効性及び安全性に影響を及ぼすほどの差異とまではいえないとする申請者の説明は受け入れ可能であり、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性は類似していると判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験として、以下の 3.1.1～3.1.2 項に示す *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験が実施された。副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施されていない。

なお、薬理作用の検討には、製法 A、B 又は申請製法で製造された原薬（2.1.4 参照）又は製剤と国内承認品、韓国承認品又は米国承認品が用いられたが、本項では申請製法で製造された製剤と国内承認品の結果を中心に記載する。

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 shTNF α に対する結合活性 (CTD 4.2.1.1.1)

shTNF α に対する結合活性が ELISA 法により検討された。自家常用標準物質に対する本剤及び先行バイオ医薬品の相対結合活性は、それぞれ 98～99% (n=3) 及び 96～110% (n=3) であった。

3.1.1.2 shTNF α に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1.2)

shTNF α に対する結合親和性が、固相化 hTNF α 及び shTNF α の競合 ELISA 法により検討された。本剤及び先行バイオ医薬品の Kd は、それぞれ $5.8\sim9.7\times10^{-11}$ mol/L (n=3) 及び $5.6\sim10.5\times10^{-11}$ mol/L (n=3) であった。

3.1.1.3 tmhTNF α に対する結合活性 (CTD 4.2.1.1.3)

tmhTNF α に対する結合活性が、tmhTNF α 発現 Jurkat 細胞を用いた FCM 法により検討された。本剤と先行バイオ医薬品の蛍光強度は同様であった (各 n=3)。

3.1.1.4 shTNF α に対する中和活性 (CTD 4.2.1.1.4)

shTNF α に対する中和活性が、[] 細胞 ([]) への shTNF α の傷害に対する阻害活性を指標に検討された。本剤及び先行バイオ医薬品は濃度依存的な中和活性を示し、自家常用標準物質に対する相対中和活性はそれぞれ 85～98% (n=3) 及び 92～100% (n=3) であった。

3.1.1.5 標本 C1q に対する結合活性 (CTD 4.2.1.1.5)

標本 C1q に対する結合活性が ELISA 法により検討された。自家常用標準物質に対する本剤及び先行バイオ医薬品の相対結合活性は、それぞれ 85～95% (n=3) 及び 80～82% (n=3) であった。

3.1.1.6 Fc γ R に対する結合活性 (CTD 4.2.1.1.6、4.2.1.1.7、4.2.1.1.7-1 及び 4.2.1.1.7-2)

Fc γ R I に対する結合活性が ELISA 法により検討され、本剤及び先行バイオ医薬品の EC₅₀ は、それぞれ 0.047～0.055 μg/mL (n=3) 及び 0.052～0.066 μg/mL (n=3) であった。また、Fc γ R IIa 及び IIIa に対する結合活性が SPR 法により検討され、本剤及び先行バイオ医薬品の Fc γ R IIa に対する結合の Kd は、それぞれ $5.9\sim6.8\times10^{-6}$ mol/L (n=3) 及び $6.1\sim6.7\times10^{-6}$ mol/L (n=3) 、Fc γ R IIIa に対する結合の Kd は、それぞれ $3.5\sim3.8\times10^{-6}$ mol/L (n=3) 及び $2.8\sim3.2\times10^{-6}$ mol/L (n=3) であった。

3.1.1.7 FcRn に対する結合活性 (CTD 4.2.1.1.8)

FcRn に対する結合活性が ELISA 法により検討された。本剤及び先行バイオ医薬品の EC₅₀ は、それぞれ 1.3~1.4 μg/mL (n=3) 及び 1.3~1.5 μg/mL (n=3) であった。

3.1.1.8 アポトーシス誘導活性 (CTD 4.2.1.1.9)

本剤又は先行バイオ医薬品刺激後 24 時間時点の tmhTNFα を介したアポトーシス誘導活性が、tmhTNFα 発現 Jurkat 細胞を用いて、アネキシン V 及びヨウ化プロピジウム染色の蛍光強度を指標に FCM 法により検討された。アポトーシスが誘導された細胞の割合は、本剤及び先行バイオ医薬品でそれぞれ 28.0~34.6% (n=3) 及び 28.6~35.9% (n=3) であった。

3.1.1.9 CDC 活性 (CTD 4.2.1.1.10)

補体源としてラット血清を用いて、tmhTNFα 発現 Jurkat 細胞に対する CDC 活性が検討された。本剤及び先行バイオ医薬品の EC₅₀ は、それぞれ 0.30~0.50 μg/mL (n=3) 及び 0.31~0.52 μg/mL (n=3) であった。

3.1.1.10 ADCC 活性 (CTD 4.2.1.1.11、4.2.1.1.11-1、4.2.1.1.11-2、4.2.1.1.11-3、4.2.1.1.11-4 及び 4.2.1.1.11-5)

■ 細胞 (FcγRⅢ発現 NK 細胞株) をエフェクター細胞、tmhTNFα 発現 CHO 細胞¹⁾をターゲット細胞として用いて、ADCC 活性が検討された。本剤及び先行バイオ医薬品は、0.6~150 ng/mL の範囲で用量依存的な ADCC 活性が確認され、本剤及び先行バイオ医薬品の自家常用標準物質に対する相対活性は、それぞれ 6 ng/mL の濃度において 97~117% (n=9) 及び 119~156% (n=9) 、10 ng/mL の濃度において 97~119% (n=9) 及び 107~148% (n=9) 、17 ng/mL の濃度において 94~128% (n=9) 及び 107~136% (n=9) 、並びに 25 ng/mL の濃度において 96~134% (n=9) 及び 101~137% (n=9) であった。

また、ヒト PBMC 由来の NK 細胞をエフェクター細胞、tmhTNFα 発現 CHO 細胞¹⁾をターゲット細胞として用いて、ADCC 活性が検討された。本剤及び先行バイオ医薬品は、独立した 3 回の繰返し試験において 3.7~100 ng/mL の範囲で同様の用量依存的な ADCC 活性を示し、本剤の先行バイオ医薬品に対する相対活性は、11 ng/mL の濃度において 100~111%、33 ng/mL の濃度において 92~105% であった。

3.1.1.11 正常ヒト組織に対する交差反応性 (CTD 4.2.1.1.12)

32 種類の正常ヒト組織の凍結切片に対する交差反応性が、免疫組織化学的に検討された。2 μg/mL の濃度において、本剤と先行バイオ医薬品の正常ヒト組織に対する交差反応性に差異は認められなかった。

3.1.2 In vivo 試験

3.1.2.1 Tg197 マウスにおける関節炎症状抑制作用 (CTD 4.2.1.1.13)

hTNFα を発現し、関節リウマチに類似した関節炎を発症する Tg197 トランスジェニックマウスを用いて、多発性関節炎に対する抑制作用が検討された。

3～4 週齢の Tg197 マウス（各群雌雄 5 例²⁾）に、本剤 0 (PBS)、2 若しくは 10 mg/kg 又は先行バイオ医薬品 2 若しくは 10 mg/kg が、週 2 回 7 週間反復腹腔内投与された。本剤及び先行バイオ医薬品の関節炎症状抑制作用は同様であった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料、2.R.1 項の検討等から、本剤と先行バイオ医薬品が類似した薬理作用を有していると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収に関する資料として、Tg197 マウス、B6CBA マウス、SD ラット及びカニクイザルにおける本剤及び先行バイオ医薬品³⁾の静脈内投与試験の成績が提出された。なお、分布、代謝及び排泄に関する検討は実施されていない。Tg197 マウス及び B6CBA マウスの血漿中並びに SD ラット及びカニクイザルの血清中のインフリキシマブ濃度は、ELISA 法により測定された。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与時の薬物動態試験 (CTD 4.2.2.2.1、CTD 4.2.2.2.2、CTD 4.2.2.2.3、CTD 4.2.2.2.4)

雄性 Tg197 マウス、雄性 B6CBA マウス、雌雄 SD ラット及び雄性カニクイザルに本剤又は先行バイオ医薬品を 10 又は 20 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの PK パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6 各種動物に単回静脈内投与したときの PK パラメータ (2 コンパートメントモデル解析)

動物種	被験薬	投与量 (mg/kg)	例数	AUC (mg・h/mL)	CL (mL/h/kg)	$t_{1/2\beta}$ (h)
Tg197 マウス	本剤	10	雄 6	16.3±4.9	0.61±0.2	113±49
	先行バイオ医薬品		雄 6	13.6±6.8	0.74±0.3	135±61
	本剤	20	雄 6	49.0±21.4	0.40±0.2	215±102
	先行バイオ医薬品		雄 6	32.9±16.3	0.58±0.2	152±93
B6CBA マウス	本剤	10	雄 6	19.0±5.4	0.53±0.3	168±29
	先行バイオ医薬品		雄 6	24.3±7.3	0.40±0.1	216±57
SD ラット	本剤	10	雄 6	51.0±3.5	0.20±0.01	296±63
	先行バイオ医薬品		雄 6	52.1±2.6	0.19±0.01	335±34
	本剤		雌 7	64.9±15.1	0.15±0.04	296±89
	先行バイオ医薬品		雌 7	61.7±10.4	0.16±0.03	253±77
カニクイ ザル	本剤	10	雄 3	29.0±4.4	0.35±0.05	150±54
	先行バイオ医薬品		雄 3	29.5±10.1	0.36±0.10	153±48

算術平均値±標準偏差

4.1.2 反復投与 (CTD 4.2.2.2.5、CTD 4.2.3.2.2)

本剤又は先行バイオ医薬品を、雌雄 Tg197 マウスに 10 又は 20 mg/kg の用量で週 2 回計 9 回静脈内投与したとき、及び雌雄カニクイザルに 20 又は 50 mg/kg の用量で週 1 回計 4 回静脈内投与したときの初回投与時及び最終投与時の TK パラメータは類似していた。

²⁾ PBS 群は雄 4 例、雌 5 例。2mg/kg 群は雌 5 例。

³⁾ 韓国承認品

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤及び先行バイオ医薬品の静脈内投与時の非臨床 PK は類似していると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験として、本剤及び先行バイオ医薬品⁴⁾の反復投与毒性試験が実施された。なお、単回投与毒性試験、遺伝毒性試験、癌原性試験及び生殖発生毒性試験は実施されていない。

5.1 単回投与毒性試験

本剤の急性毒性は、Tg197 マウス及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.1、CTD 4.2.3.2.2）において評価され、本剤投与による死亡例はみられず、その他の毒性所見は認められなかった。

5.2 反復投与毒性試験

本剤と先行バイオ医薬品の毒性プロファイルを比較するために、公表されている先行バイオ医薬品の知見を踏まえ、動物種として Tg197 マウス、及び意図しない交差反応性による毒性を評価する目的でカニクイザルを用い、投与期間を 4 週間とする本剤と先行バイオ医薬品の反復静脈内投与毒性試験が実施された。

5.2.1 Tg197 マウスを用いた 4 週間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.1）

雌雄 Tg197 マウスに本剤 0 (PBS)、10 若しくは 20 mg/kg、又は先行バイオ医薬品 10 若しくは 20 mg/kg が、週 2 回 4 週間（計 9 回）反復静脈内投与された。その結果、本剤及び先行バイオ医薬品投与に起因する毒性所見は認められなかった。

以上の結果より、本剤の無毒性量は 20 mg/kg と判断された。

5.2.2 カニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.2）

雌雄カニクイザルに本剤 0 (PBS)、20 若しくは 50 mg/kg、又は先行バイオ医薬品 50 mg/kg が、週 1 回 4 週間（計 4 回）反復静脈内投与された。その結果、本剤及び先行バイオ医薬品投与に起因する毒性所見は認められなかった。

以上の結果より、本剤の無毒性量は 50 mg/kg と判断された。

5.3 局所刺激性試験

本剤の局所刺激性は反復投与毒性試験（5.2 参照）において評価され、本剤の投与部位に特異的な刺激性は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び先行バイオ医薬品の毒性試験成績から本剤と先行バイオ医薬品の毒性プロファイルは類似していると考えられることから、本剤の毒性に特段の問題はないと考える。

⁴⁾ 韓国承認品

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本剤はバイオ後続品として開発されたものであり、PK 及び有効性に関する先行バイオ医薬品との同等性検証が臨床データパッケージの中心となる。臨床薬理試験についても、有効性及び安全性に関する評価の一環となるため、臨床試験に関する資料については、一括して次項に記載する（7.参照）。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請における臨床データパッケージは、PK については 071A1 試験が、有効性については NI071F1 試験が、それぞれ本剤と先行バイオ医薬品の同等性を検証する試験として位置づけられている。その他に、関節リウマチ患者を対象とした国内第 I 相試験（NI071C1 試験）が評価資料として、関節リウマチ患者を対象とした海外第 I 相試験（PCS071-01 試験）の試験成績が参考資料として、それぞれ提出されている（表 7）。

表 7 臨床データパッケージにおける各臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	主な目的	対象	試験デザイン
評価	国内	NI071C1	安全性の比較検討	関節リウマチ患者	無作為化二重盲検並行群間比較試験
		071A1	PK の同等性検証及び安全性の比較検討	健康成人	無作為化非盲検並行群間比較試験
		NI071F1	有効性の同等性検証、安全性の比較検討	関節リウマチ患者	無作為化二重盲検並行群間比較試験
参考	海外	PCS071-01	安全性及び PK の比較検討		

7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

7.1.1 分析法

血清中インフリキシマブ濃度は、hTNF α を用いた ELISA 法により測定され、NI071C1 試験及び PCS071-01 試験と 071A1 試験及び NI071F1 試験での定量下限は、それぞれ 0.63 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 0.625 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

血清中抗インフリキシマブ抗体の発現の有無は、NI071C1 試験では ELISA 法（検出下限：6.8 ng/mL）、071A1 試験及び NI071F1 試験では電気化学発光法（検出下限：24.2 ng/mL）により評価された。

血清中抗インフリキシマブ抗体の中和活性は、TNF α の刺激に応答してルシフェラーゼを発現するレポーター細胞を用いたセルベースアッセイにより評価された。

7.2 評価資料

7.2.1 日本人関節リウマチ患者を対象とした国内第I相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : NI071C1 試験<■年■月～■年■月>)

20歳以上 75歳以下の MTX で効果不十分な日本人関節リウマチ患者⁵⁾(目標症例数 12例(各群 6例)) を対象に、本剤と先行バイオ医薬品⁶⁾を反復静脈内投与したときの安全性評価を主目的とする無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、0、2 及び 6 週目に本剤又は先行バイオ医薬品 3 mg/kg を 2 時間以上かけて点滴静脈内投与することとされた。

無作為化された 14 例 (本剤群 8 例、先行バイオ医薬品群 6 例) に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。無作為化後に重大な逸脱がない被験者のうち PK の評価が可能な 12 例 (本剤群 6 例、先行バイオ医薬品群 6 例) が PK 解析対象集団とされた。

安全性について、治験期間中の有害事象は、本剤群 3/8 例 (37.5%)、先行バイオ医薬品群 2/6 例 (33.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群 1/8 例 (12.5%)、先行バイオ医薬品群 2/6 例 (33.3%) に認められた。

重篤な有害事象は、先行バイオ医薬品群 1/6 例 (16.7%) に腎孟腎炎及び敗血症が認められ、転帰は回復であった。試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。治験期間中に死亡例は認められなかった。

抗薬物抗体検査において、投与前はいずれの被験者も抗体陰性であったが、治験期間中に本剤群で 2/8 例 (第 6 週投与前及び第 14 週各 1 例) に抗薬物抗体産生が認められた。なお、中和抗体は測定されていない。

有効性及び PK について、両群で明確な差異は認められなかった。

7.2.2 日本人健康成人を対象とした国内単回静脈内投与 PK 試験 (CTD 5.3.3.1-1 : 071A1 試験<■年■月～■年■月>)

20歳以上 40歳以下の日本人健康成人男性 (目標症例数 96 例 (各群 48 例)) を対象に、本剤と先行バイオ医薬品⁷⁾を単回静脈内投与したときの PK の同等性検証及び安全性の比較検討を目的とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤及び先行バイオ医薬品 3 mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与することとされた。

無作為化された 96 例 (本剤群 48 例、先行バイオ医薬品群 48 例) に治験薬が投与され、全例が PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

PK について、主要評価項目である本剤と先行バイオ医薬品の AUC_t の幾何平均の常用対数変換値の差 [90%信頼区間] は表 8 に示すとおりであり、事前に設定された同等性許容域 ($\log (0.80) \sim \log (1.25)$) の範囲内であった。

⁵⁾ ACR の 1987 年診断基準で関節リウマチと診断され、3 カ月以上経過した成人患者で、MTX 6mg/週以上を 3 カ月以上投与され (ただし、スクリーニング来院時の 4 週間前から MTX の用量が 6~16 mg/週で一定)、腫脹関節数 6 以上、圧痛関節数 6 以上の他、スクリーニング来院時に以下の項目のいずれかを満たした患者。1) CRP 2.0 mg/dL 以上又は ESR 28 mm/h 以上、2) 手指の X 線検査又は MRI 検査で進行性骨びらん (スクリーニング来院時又は来院前 12 週以内)、3) DAS28-ESR 3.2 以上

⁶⁾ 国内承認品

⁷⁾ 米国承認品

表8 本剤と先行バイオ医薬品のAUC_t (PK解析対象集団)

	投与群	算術平均値 土標準偏差	幾何平均の 常用対数変換値	群間差*	差の90%信頼区間
AUC _t ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	本剤 (n=48)	14,225.5± 3,085.2	log (13,876.1)	log (0.956)	[log (0.885), log (1.033)]
	先行バイオ医薬品 (n=48)	14,866.9± 3,160.1	log (14,516.2)		

* : 被験薬と対照薬の AUC_t を対数変換し、対照薬群に対する被験薬群の平均値の差の 90%信頼区間の算出及び分散分析を行った。

また、本剤と先行バイオ医薬品のその他の PK パラメータ及び血清中薬物濃度の推移は表 9 及び図 1 のとおりであった。

表9 各製剤のその他PKパラメータの概要 (PK解析対象集団)

投与群	AUC _∞ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{max} * (h)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h)	Vd (mL)
本剤 (n=48)	15,088.4± 3,690.8	56.1±8.08	3.017 (2.02, 6.02)	286±97.2	12.7±3.71	4,827±912
先行バイオ医薬品 (n=48)	15,687.3± 3,712.1	56.9±8.58	3.017 (2.02, 6.02)	281±91.6	12.2±3.28	4,625±973

算術平均値土標準偏差、* : 中央値 (最小値、最大値)

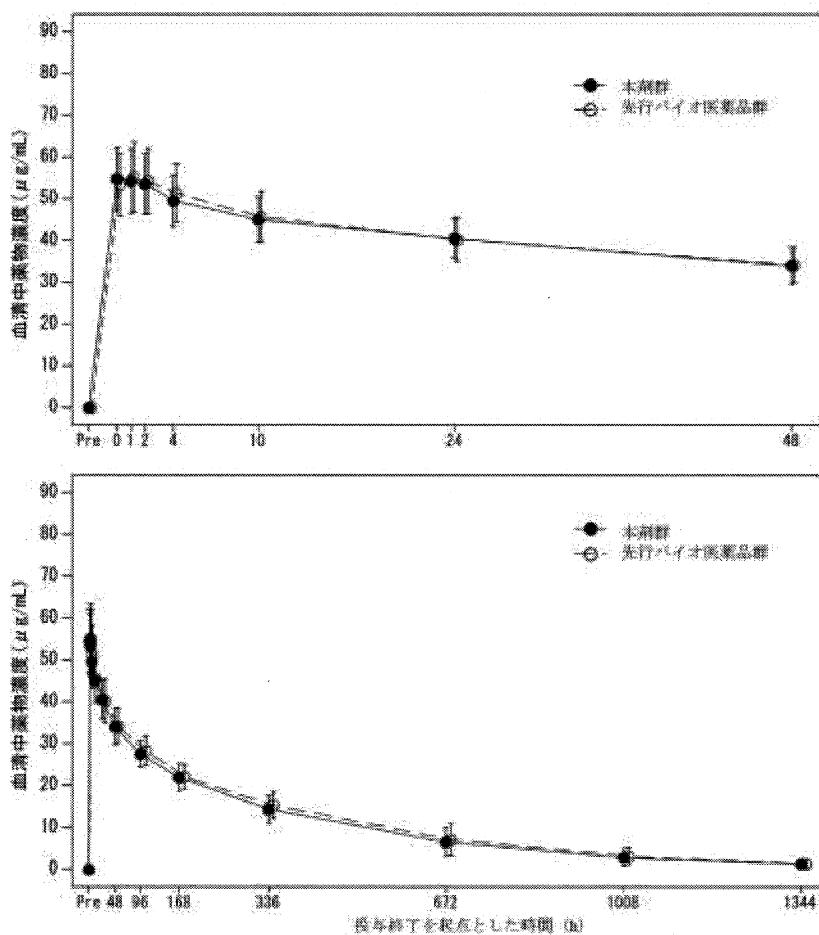


図1 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中濃度の推移 (算術平均値土標準偏差: PK解析対象集団)

安全性について、治験期間中の有害事象は本剤群 8/48 例 (16.7%) 、先行バイオ医薬品投与群 4/48 例 (8.3%) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかつたが、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象及び死亡は認められなかつた。

抗薬物抗体検査における抗薬物抗体陽性率及び中和抗体発現率は、表 10 のとおりであった。

表 10 各測定時点における抗薬物抗体陽性率及び中和抗体発現率（安全性解析対象集団）

時期		本剤 (n=48)	先行バイオ医薬品 (n=48)
スクリーニング	抗薬物抗体陽性例 うち、中和抗体陽性例	0/48 (0) 0/0 (0)	0/48 (0) 0/0 (0)
投与後 29 日	抗薬物抗体陽性例 うち、中和抗体陽性例	4/48 (8.3) 3/4 (75.0)	2/48 (4.2) 1/2 (50.0)
投与後 57 日	抗薬物抗体陽性例 うち、中和抗体陽性例	12/48 (25.0) 9/12 (75.0)	7/48 (14.6) 7/7 (100)

例数 (%)

7.2.3 日本人関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1 及び CTD 5.3.5.1-2:NI071F1 試験<■年■月～■年■月>)

20 歳以上 75 歳以下の MTX で効果不十分な日本人関節リウマチ⁸⁾患者（目標症例数 230 例（各群 115 例））を対象に、MTX 併用下での本剤と先行バイオ医薬品⁹⁾の有効性の同等性検証及び安全性の比較検討を目的とする並行群間比較試験が実施された。無作為化後から 30 週の投与前までが第 I 期として無作為化二重盲検並行群間比較試験として実施され、無作為化後 30 週の投与以降は第 II 期として非盲検下で全被験者に本剤が投与された（図 2）。

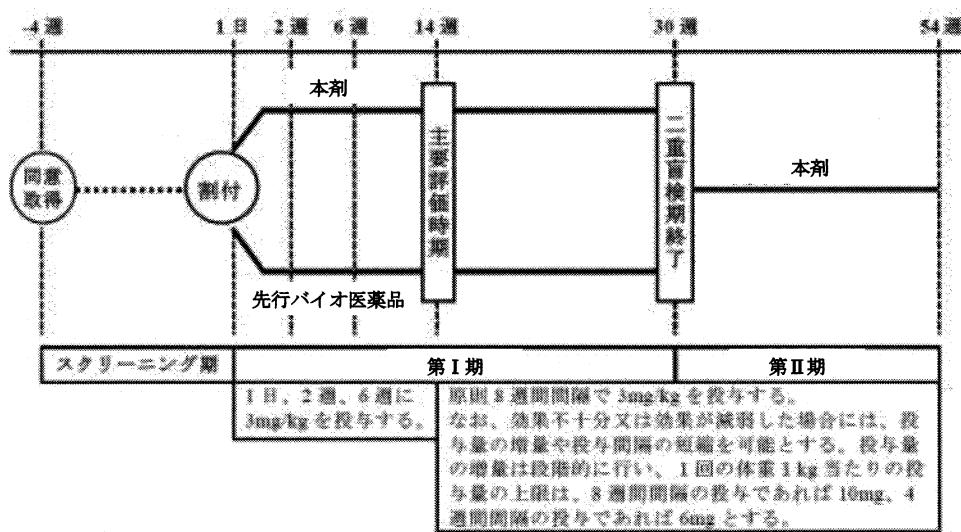


図 2 NI071F1 試験のデザイン

8) ACR 及び EULAR の関節リウマチ新診断基準 (ACR/EULAR2010) で関節リウマチと診断され、スクリーニング来院時に MTX (上限 16 mg/週) が投与されている (スクリーニング来院前 12 週間は 2 週間以上休薬することなく、かつ、スクリーニング来院前 4 週間は 6 mg/週以上の一定量で投与されている) 患者で、スクリーニング来院時及び投与開始前に以下の項目を満たす患者。1) 疼痛関節数 6 以上又は腫脹関節数 6 以上 (疼痛評価関節数 68 関節、腫脹評価関節数 66 関節) 、2) ESR 28 mm/h 以上、3) DAS28-ESR 3.2 以上

9) 米国承認品

第Ⅰ期の用法・用量は、0、2 及び 6 週、以降 8 週ごとに 30 週まで、本剤又は先行バイオ医薬品 3 mg/kg を点滴静脈内投与することとされた。第Ⅱ期の用法・用量は、第Ⅰ期の臨床症状に基づいて本剤を 4 週又は 8 週ごとに投与することとされた。なお、14 週の観察期間以降に効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の增量や投与間隔の短縮が可とされた¹⁰⁾。治験期間中の MTX の用量（6～16 mg/週）及び葉酸の用量は、スクリーニングの 4 週間以上前から一定の用量を維持することとされた。なお、安全性上の理由から、MTX の減量及びスクリーニング期に使用していなかった葉酸製剤を使用する必要がある場合の新規追加は可とされた。

ベースラインの DAS28-ESR (<6.0、≥6.0) を因子とした層別割付が行われた。

無作為化された 242 例（本剤群 126 例、先行バイオ医薬品群 116 例）全例に治験薬が 1 回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。無作為化された症例のうち、治験薬の投与が 3 回未満、ベースライン又は 14 週の DAS28-ESR が欠測、並びに有効性評価に影響を及ぼす可能性がある治験実施計画書からの逸脱例を除く 234 例（本剤群 123 例、先行バイオ医薬品群 111 例）が mITT 集団として有効性の解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は、投与開始後 14 週時点の DAS28-ESR のベースラインからの変化量とされた。結果を表 11 に示す。

表 11 ベースライン及び投与開始後 14 週時点の DAS28-ESR とベースラインからの変化量（mITT 集団）

	ベースライン	14 週時点	ベースラインからの変化量 [95%信頼区間] *	群間差 [95%信頼区間] *
本剤 (n=123)	6.10±0.86	3.95±1.36	-2.13 [-2.340, -1.922]	0.02 [-0.280, 0.328]
先行バイオ医薬品 (n=111)	5.94±0.76	3.80±1.27	-2.16 [-2.375, -1.935]	

平均値±標準偏差、*：投与開始時の DAS28-ESR を共変量とした共分散分析を用いて算出した。

投与開始後 14 週時点の DAS28-ESR のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の群間差の 95% 信頼区間は [-0.280, 0.328] であり、事前に設定された同等性許容域 (-0.6, 0.6) の範囲内であった。

第Ⅰ期（投与 30 週まで）の安全性について、有害事象は本剤群 92/126 例（73.0%）、先行バイオ医薬品群 89/116 例（76.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 57/126 例（45.2%）及び先行バイオ医薬品群 49/116 例（42.2%）に認められた。認められた主な有害事象は表 12 のとおりであった。

重篤な有害事象は、本剤群 9/126 例（7.1%）、先行バイオ医薬品群 4/116 例（3.4%）に認められ、いずれの有害事象も転帰は回復又は軽快であった。これらのうち、治験薬との因果関係が否定されなかつた有害事象は、本剤群では汎血球減少症、女性乳癌、腸炎、腹膜炎、間質性肺疾患及び肺炎各 1 例であり、先行バイオ医薬品群では腎孟腎炎、十二指腸穿孔及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎各 1 例であった。

試験中止に至った有害事象は、本剤群で 11 例 11 件（注入に伴う反応 3 例、腹膜炎、肺炎、女性乳癌、汎血球減少症、間質性肺疾患、器質化肺炎、ALT 増加及び血中免疫グロブリン G 減少各 1 例）、先行バイオ医薬品群で 10 例 10 件（ALT 増加及び注入に伴う反応各 2 例、耳下腺炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、腎孟腎炎、動悸、十二指腸穿孔及び発熱各 1 例）に認められた。本剤群の器質化肺炎が未

¹⁰⁾ 投与量の增量は段階的に行うものとし、1 回の体重 1 kg 当たりの投与量の上限は、8 週間間隔の投与であれば 10 mg、4 週間間隔の投与であれば 6 mg とされた。投与間隔を短縮する場合の投与間隔は 4 週間とされた。

回復であったことを除き、いずれの有害事象も転帰は回復又は軽快であった。なお、先行バイオ医薬品群のALT増加及び動悸を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。

第Ⅰ期において死亡例は認められなかった。

表12 第Ⅰ期（投与30週まで）の主な有害事象（いずれかの投与群で3%以上：安全性解析対象集団）

事象名	本剤（n=126）	先行バイオ医薬品（n=116）
全有害事象	92 (73.0)	89 (76.7)
鼻咽頭炎	23 (18.3)	27 (23.3)
注入に伴う反応	11 (8.7)	7 (6.0)
ALT増加	8 (6.3)	7 (6.0)
咽頭炎	5 (4.0)	3 (2.6)
口腔咽頭痛	5 (4.0)	1 (0.9)
湿疹	4 (3.2)	6 (5.2)
爪廻炎	4 (3.2)	1 (0.9)
頭痛	4 (3.2)	1 (0.9)
発疹	4 (3.2)	1 (0.9)
歯周炎	4 (3.2)	0 (0)
口内炎	3 (2.4)	4 (3.4)
下痢	3 (2.4)	4 (3.4)

例数 (%)

投与54週までの本治験全体では、有害事象は本剤群（本剤を54週間継続投与した群）108/126例（85.7%）、先行バイオ医薬品群（30週まで先行バイオ医薬品を投与し、30週以降本剤に切り替え、計54週間投与した群）99/116例（85.3%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群71/126例（56.3%）、先行バイオ医薬品群62/116例（53.4%）に認められた。なお、主な有害事象は表13のとおりであった。

表13 投与54週までの主な有害事象（いずれかの投与群で3%以上：安全性解析対象集団）

事象名	本剤 (n=126)	先行バイオ医薬品* (n=116)
全有害事象	108 (85.7)	99 (85.3)
鼻咽頭炎	32 (25.4)	33 (28.4)
注入に伴う反応	13 (10.3)	11 (9.5)
ALT増加	9 (7.1)	11 (9.5)
咽頭炎	6 (4.8)	4 (3.4)
頭痛	6 (4.8)	1 (0.9)
湿疹	5 (4.0)	9 (7.8)
爪園炎	5 (4.0)	2 (1.7)
口腔咽頭痛	5 (4.0)	1 (0.9)
口内炎	4 (3.2)	5 (4.3)
挫傷	4 (3.2)	4 (3.4)
足部白癬	4 (3.2)	3 (2.6)
浮動性めまい	4 (3.2)	3 (2.6)
便秘	4 (3.2)	3 (2.6)
骨粗鬆症	4 (3.2)	3 (2.6)
発疹	4 (3.2)	2 (1.7)
歯周炎	4 (3.2)	1 (0.9)
そう痒症	4 (3.2)	1 (0.9)
胃腸炎	3 (2.4)	6 (5.2)
インフルエンザ	3 (2.4)	4 (3.4)
下痢	3 (2.4)	4 (3.4)
背部痛	2 (1.6)	4 (3.4)
発熱	2 (1.6)	4 (3.4)
口腔ヘルペス	1 (0.8)	5 (4.3)
肝機能検査異常	0 (0)	5 (4.3)
肝機能異常	0 (0)	4 (3.4)

例数(%)、*:先行バイオ医薬品群では30週以降本剤が投与された。

重篤な有害事象は、本剤群12/126例(9.5%)、先行バイオ医薬品群9/116例(7.8%)に認められ、先行バイオ医薬品群の急性白血病が未回復であったことを除き、転帰はすべて軽快又は回復であった。これらのうち、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本剤群で肺炎2例、汎血球減少症、女性乳癌、腸炎、腹膜炎及び間質性肺疾患各1例、先行バイオ医薬品群で肺炎2例、帯状疱疹¹¹⁾、急性白血病、腎孟腎炎、十二指腸穿孔、糖尿病及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎各1例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群で16例16件（注入に伴う反応5例、肺炎2例、感覚障害、汎血球減少症、女性乳癌、過敏症、器質化肺炎、間質性肺疾患、腹膜炎、血中免疫グロブリンG減少及びALT増加各1例）、先行バイオ医薬品群で19例19件（注入に伴う反応4例、ALT増加3例、肺炎2例、発熱、女性乳癌、帯状疱疹、動悸、耳下腺炎、急性白血病、腎孟腎炎、ループス様症候群、十二指腸穿孔及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎各1例）に認められ、本剤群の器質化肺炎、先行バイオ医薬品群の急性白血病及びループス様症候群が未回復であったことを除き、いずれの有害事象も転帰は回復又は軽快であった。なお、先行バイオ医薬品群の女性乳癌、ALT増加及び動悸各1例を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。

本治験において、死亡例は認められなかった。

¹¹⁾ 第II期において、この他に先行バイオ医薬品群の1例で重篤な有害事象として帯状疱疹が報告されたが、重篤と判定された日が有害事象の集計の対象外であったため、当該症例は含まれていない。

抗薬物抗体検査における抗薬物抗体陽性率及び中和抗体発現率は、表 14 のとおりであった。

表 14 各測定時点における抗薬物抗体陽性率及び中和抗体発現率（安全性解析対象集団）

時期		本剤 (n=126)	先行バイオ医薬品 ^{*1} (n=116)
投与前	抗薬物抗体陽性例 うち、中和抗体陽性例	5/126 (4.0) 2/5 (40.0)	7/116 (6.0) 0/7 (0)
14 週	抗薬物抗体陽性例 うち、中和抗体陽性例	31/121 (25.6) 28/31 (90.3)	20/109 (18.3) 15/20 (75.0)
30 週	抗薬物抗体陽性例 うち、中和抗体陽性例	24/109 (22.0) 23/24 (95.8)	19/102 (18.6) 17/19 (89.5)
54 週	抗薬物抗体陽性例 うち、中和抗体陽性例	17/99 (17.2) 16/17 (94.1)	21/92 (22.8) 19/21 (90.5)
最終測定時 (54 週又は治験中止時)	抗薬物抗体陽性例 うち、中和抗体陽性例	36/126 (28.6) 34/36 (94.4)	35/115 ^{*2} (30.4) 33/35 (94.3)

例数 (%)

*1：先行バイオ医薬品群では 30 週以降本剤が投与された。

*2：30 週時の来院後、急性自血病を発症した 1 症例が転院のため、治験中止時の検査が実施されなかった。

7.3 参考資料

7.3.1 外国人関節リウマチ患者を対象とした海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-2 PCS071-01 試験<■年 ■月～■年■月>参考資料）

18 歳以上 70 歳以下の外国人関節リウマチ患者¹²⁾（目標症例数 12 例（各群 6 例））を対象に、本剤と先行バイオ医薬品¹³⁾を単回静脈内投与したときの安全性及び PK の比較検討を目的とする無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品 3 mg/kg を 2～3 時間かけて点滴静脈内投与するとされた。

無作為化された 12 例（本剤群 6 例、先行バイオ医薬品群 6 例）に治験薬が投与され、全例に対して安全性が評価された。

安全性について、治験期間中の有害事象は本剤群 2/6 例 (33.3%)、先行バイオ医薬品群 1/6 例 (16.7%) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定された。重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。

抗薬物抗体検査は実施されていない。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性について

機構は、071A1 試験において、主要評価項目である AUC_t について本剤と先行バイオ医薬品の幾何平均の常用対数変換値の差の 90% 信頼区間は事前に設定された同等性許容域の範囲内であったことから、PK の同等性が示されたと判断した。

7.R.2 本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性について

機構は、臨床試験成績から以下の点について検討し、NI071F1 試験において本剤群と先行バイオ医薬品群の投与開始後 14 週時点での DAS28-ESR のベースラインからの変化量の群間差（主要評価項目）が

¹²⁾ ACR の 1987 年診断基準で関節リウマチと診断され、ACR の機能障害度分類でクラス I、II 又は III で DAS28 5.1 以下の患者。

¹³⁾ 韓国承認品

事前に設定された同等性許容域の範囲内であったこと、その他の有効性評価項目においても類似した成績を示していることから、関節リウマチ患者における臨床症状の改善に対する本剤と先行バイオ医薬品の同等性は示されたと考えるが、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.1 主要評価項目及び同等性許容域の妥当性について

申請者は、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性検証試験である NI071F1 試験における主要評価項目（評価項目及び評価時期）及び同等性許容域の設定について、以下のように説明した。

- 主要評価項目（投与開始後 14 週時点の DAS28-ESR のベースラインからの変化量）

主要評価項目として設定した DAS28-ESR は、関節リウマチの疾患活動性を、疼痛関節数、腫脹関節数、患者による全般評価及び赤沈値を指数化した連続値として評価するものである。有効性の同等性を検証する NI071F1 試験では、本剤及び先行バイオ医薬品投与による疾患活動性の変化を比較することが適切と考え、DAS28-ESR を評価指標として選択した。なお、「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」には、主要評価項目は ACR20%改善率とすることが推奨されるが EULAR 改善基準である DAS 等の他の評価法を排除すべきでない、と記載されており、有効性の評価指標として認められていると考える。

評価時期は治験薬投与開始後 14 週時点と設定した。これは、先行バイオ医薬品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、また、14 週以内に全く効果が得られない場合や增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治療計画の継続を慎重に再考すること、と添付文書に記載されており、医療現場におけるインフリキシマブ製剤の使用方法として、14 週は治療の継続の可否を判断する上で重要な時期であると考えたためである。

以上の点を踏まえて、有効性の主要評価項目を投与開始後 14 週時点の DAS28-ESR のベースラインからの変化量とした。

- 同等性許容域（-0.6～0.6）

EULAR 改善基準で DAS28-ESR 値の測定誤差の範囲は±0.6 であり、DAS28-ESR 値の変化量が 0.6 を超える場合に臨床的に意義がある変化量とされている（Clin Exp Rheumatol 2005; 23: S93-9）。また、同種の薬剤であるエタネルセプト（遺伝子組換え）において、異なる用法・用量間の有効性及び安全性を検討するための国内第Ⅲ相試験（0881A1-3324-JA 試験）での類似性評価の基準として、-0.6～0.6 が用いられていることから（エタネルセプト（遺伝子組換え）審査報告書、平成 22 年 1 月 21 日）、NI071F1 試験における同等性許容域を-0.6～0.6 に設定することが妥当であると判断した。

機構は、以下のように考える。

評価項目に関する申請者の説明に加えて、DAS28-ESR は関節リウマチの疾患活動性評価の複合指標として臨床試験で頻用されている評価項目であり、DAS28-ESR のスコアは関節リウマチ患者の機能的予後及び関節の構造的破壊の進行と相関があることが示されていることから（Ann Rheum Dis 2016; 75: 2080-6）、臨床的意義の観点からも DAS28-ESR を指標として選択したことは受け入れ可能と考える。

評価時期については、先行バイオ医薬品の添付文書を踏まえた申請者の説明の他に、国内外の関節リウマチ診療ガイドラインでは、治療開始後 3 カ月で治療目標に到達しない場合は治療内容の見直しが推奨されていること（日本リウマチ学会 関節リウマチ診療ガイドライン 2014、Ann Rheum Dis 2014; 73: 492-509）、及びインフリキシマブ製剤で報告されている DAS28-ESR の推移（Ann Rheum Dis 2013; 72:

1613-20) も踏まえ、有効性を比較評価する上で評価時期を治験薬投与後 14 週時点としたことは受入れ可能と考える。

また、同等性許容域の設定について、EULAR 改善基準で DAS28-ESR 値の測定誤差の範囲は±0.6 であること、DAS28-ESR 値の変化量が 0.6 を超える場合、臨床的に意義がある変化量とされていること、類薬の臨床試験等を踏まえ、設定された同等性許容域（−0.6～0.6）の範囲内の差異であれば臨床的に同等と判断することは可能と考える。

7.R.2.2 その他の評価項目について

機構は、NI071F1 試験における 14 週以降の有効性について、本剤群と先行バイオ医薬品群で同様の結果が得られていることを確認した（図 3）。

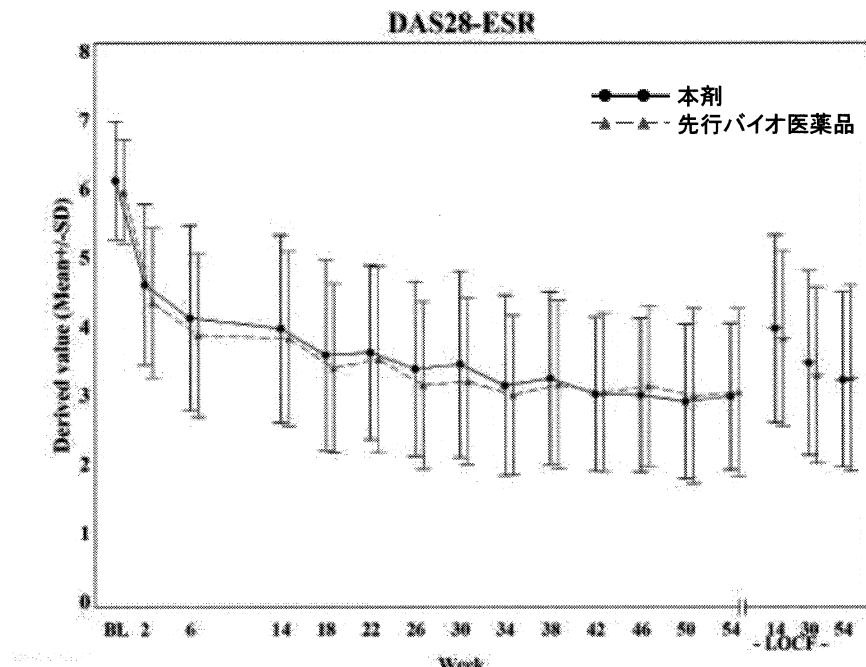


図 3 DAS28-ESR のベースラインからの変化量（mITT 集団）¹⁴⁾

また、投与開始後 14 週時点（LOCF）の DAS28-CRP のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、本剤群及び先行バイオ医薬品群でそれぞれ−2.02 [−2.226, −1.824] 及び−2.10 [−2.309, −1.882] であり、本剤群と先行バイオ医薬品群の最小二乗平均値の群間差は 0.07、その 95%信頼区間は [−0.222, 0.363] であり、同様の結果であった。

また、ACR20%、ACR50%及び ACR70%改善率についても、本剤と先行バイオ医薬品で同様の結果が得られていることを確認した（表 15）。

¹⁴⁾ 先行バイオ医薬品群では 30 週以降本剤が投与された。

表 15 14 週 (LOCF)、30 週 (LOCF) 及び 54 週 (LOCF) 時点の ACR 改善率 (ESR) (mITT 集団)

	評価時期 (週 (LOCF))	本剤 (n=123)	先行バイオ医薬品* (n=111)
ACR20%改善率	14	71.5 (88)	69.4 (77)
	30	84.6 (104)	81.1 (90)
	54	87.0 (107)	79.3 (88)
ACR50%改善率	14	39.8 (49)	47.7 (53)
	30	64.2 (79)	56.8 (63)
	54	66.7 (82)	58.6 (65)
ACR70%改善率	14	20.3 (25)	23.4 (26)
	30	32.5 (40)	37.8 (42)
	54	48.0 (59)	44.1 (49)

% (例数)、*: 先行バイオ医薬品群では 30 週以降本剤が投与された。

7.R.2.3 感度分析について

有効性の解析対象集団は、無作為化された症例のうち、治験薬の投与が 3 回未満、ベースライン又は 14 週の DAS28-ESR が欠測、並びに有効性評価に影響を及ぼす可能性がある治験実施計画書からの逸脱例を除いた 234 例（本剤群 123 例、先行バイオ医薬品群 111 例）の mITT 集団とされている（7.2.3 参照）。

機構は、無作為化された症例のうち、mITT 集団から除外された症例の中で無作為化後の少なくとも 1 時点以上において有効性に係る情報が得られている被験者を mITT 集団に含めた集団（感度分析集団）における有効性に関する解析結果を確認した。

主要評価項目である投与開始後 14 週時点の DAS28-ESR のベースライン及びベースラインからの変化量は、以下のとおりであった（表 16）。

表 16 ベースライン及び投与開始後 14 週時点の DAS28-ESR とベースラインからの変化量（感度分析集団）

	ベースライン	14 週時点	ベースラインからの変化量 [95%信頼区間] *	群間差 [95%信頼区間] *
本剤 (n=126)	6.12±0.85	3.99±1.39	-2.11 [-2.322, -1.904]	0.02 [-0.285, 0.320]
先行バイオ医薬品 (n=116)	5.98±0.78	3.87±1.33	-2.13 [-2.348, -1.912]	

平均値±標準偏差、*: 投与開始時の DAS28-ESR を共変量とした共分散分析を用いて算出した。

また、DAS28-CRP 並びに ACR20%、ACR50% 及び ACR70% 改善率についても、mITT 集団における解析結果と同様であることを確認した。

以上より、NI071F1 試験における有効性について、感度分析集団においても mITT 集団と同様の結果が得られていることを確認した。

7.R.3 安全性について

機構は以下の点について検討し、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルに特段の差異はなく、本剤の安全性は忍容可能と考える。ただし、現時点までに得られている本剤の情報は限定的であるため、製造販売後に引き続き情報を集積し、得られた情報を適切に医療現場に提供する必要があると考える。本剤の安全性について、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.1 安全性プロファイルの比較について

機構は、臨床試験（NI071C1 試験、071A1 試験、NI071F1 試験及び PCS071-01 試験）で本剤投与時にのみ認められた有害事象は、NI071F1 試験で認められた SAPHO 症候群 1 例を除き、いずれも先行バイオ医薬品の添付文書で注意喚起されている事象であり回復が認められていること、その他の有害事象については本剤投与群と先行バイオ医薬品投与群で特段の差異は認められていないこと、及びいずれの試験においても本剤との因果関係が否定されない死亡例は認められていないことを確認した。

機構は、SAPHO 症候群に関する添付文書等での注意喚起及び製造販売調査における情報収集の必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

SAPHO 症候群は、主に掌蹠膿疱症、掌蹠膿疱症性乾癬等の皮膚症状と末梢関節や胸鎖・胸肋関節に関節症状が同時に起こる疾患として知られている。SAPHO 症候群が報告された症例は、合併症として掌蹠膿疱症を有する関節リウマチ患者であった。本剤投与開始 14 週後に湿疹様の副作用のために一度治験薬を休薬したもの、その症状は外用薬でコントロールできる程度であったため、治験は継続された。本症例は他院皮膚科受診にて、合併症である掌蹠膿疱症の悪化であるか、SAPHO 症候群であるか判断がつかないという意見を聴取したことから、診断は未確定であったものの、本剤との因果関係が否定できない有害事象として SAPHO 症候群が報告された。本症例は結果的に他の副作用が原因で治験薬の投与中止に至ったが、その後のフォローアップにおいても皮膚症状は軽快しており安定であった。

NI071F1 試験で発現が認められた皮膚症状は軽度であり、SAPHO 症候群であるとの診断が未確定であることから、添付文書のその他の副作用で SAPHO 症候群に係る注意喚起はするが、現時点で積極的に製造販売後調査における情報収集を行う段階ではないと考える。

機構は、以下のように考える。

NI071F1 試験において SAPHO 症候群と報告された症例は、胸鎖・胸肋関節炎等の SAPHO 症候群に関連した症状の有無に関する情報が不明であり、SAPHO 症候群の確定診断には至っていない。以上を踏まえると、本剤投与時の SAPHO 症候群の発現リスクは明確ではないものの、現時点で特別の注意喚起や安全対策までは不要であり、他の副作用として添付文書に記載し注意喚起との対応で差し支えないと考える。

7.R.3.2 抗薬物抗体について

機構は、NI071F1 試験で本剤又は先行バイオ医薬品が投与された 30 週時点までの抗薬物抗体陽性率について、先行バイオ医薬品群と比較して本剤群でやや高い傾向が認められており（14 週時点：本剤 25.6%、先行バイオ医薬品 18.3%、30 週時点：本剤：22.0%、先行バイオ医薬品 18.6%（表 14））、NI071C1 試験（7.2.1 参照）及び 071A1 試験（表 10）でも同様な傾向を示していたことから、本剤投与時の抗薬物抗体発現に伴うリスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

有効性に関して、NI071F1 試験における DAS28-ESR のベースラインからの変化量を、抗薬物抗体陽性及び陰性別に表 17 に示す。

表 17 14 週及び 30 週 (LOCF) 時点における抗薬物抗体陽性及び陰性別の DAS28-ESR とベースラインからの変化量

	抗薬物抗体の有無	本剤			先行バイオ医薬品		
		DAS28-ESR	変化量	例数	DAS28-ESR	変化量	例数
14 週	陰性	3.67±1.28	-2.39±1.16	90	3.57±1.20	-2.34±1.08	88
	陽性	4.80±1.27	-1.47±1.05	31	4.58±1.16	-1.56±1.15	19
30 週 (LOCF)	陰性	3.05±1.16	-3.05±1.22	85	3.05±1.18	-2.87±1.22	81
	陽性	4.28±1.29	-1.77±1.13	24	3.49±1.16	-2.59±1.27	19

平均値±標準偏差

投与開始後 30 週時点において、本剤群の抗薬物抗体陽性例では陰性例と比べて変化量が小さかったのに対し、先行バイオ医薬品群の抗薬物抗体陽性例では陰性例と同様な変化量を示した。ACR 改善率においても同様の結果であった。

しかしながら、他のインフリキシマブ製剤のバイオ後続品の試験成績では、先行バイオ医薬品群と被験薬群の両群とも、30 週時点における DAS28-ESR のベースラインからの変化量や ACR 改善率は、抗薬物抗体陽性例の方が抗薬物抗体陰性例より低い結果であったことが報告されており (Ann Rheum Dis 2013; 72: 1613-20、Ann Rheum Dis 2017; 76: 58-64) 、NI071F1 試験の先行バイオ医薬品群での結果が例外的であったと考えられる。なお、本剤群の 14 週及び 30 週時点での抗薬物抗体陽性例の DAS28-ESR 変化量は、陰性例より劣ってはいるものの、EULAR 改善基準ではとともに「Moderate response」に相当することから、抗薬物抗体陽性例においても有効性は確保されているものと考える。

安全性に関して、抗薬物抗体陽性及び陰性別に、NI071F1 試験における有害事象発現率及び免疫反応関連の有害事象（注入に伴う反応、過敏症、4 型過敏症及びアナフィラキシー反応）発現率を確認したところ、本剤群と先行バイオ医薬品群で異なる傾向は認められなかったことから、抗薬物抗体発現率の差による本剤の安全性への影響はないと考える。

機構は、以下のように考える。

インフリキシマブ製剤投与時の抗薬物抗体発現による効果減弱はよく知られた事象である。NI071F1 試験の結果は、本剤投与時に抗薬物抗体陽性例が多くなり抗薬物抗体による効果減弱が起こりやすいことを示唆している可能性も考えられるが、少数例の集団における結果に基づくものであることから、現時点においては、抗薬物抗体発現リスクについて先行バイオ医薬品と同様な注意喚起を添付文書等で行うとともに、本剤に関する抗薬物抗体発現の情報を適切な資材を用いて医療現場に情報提供する等の対応をとることが適切と考える。また、本剤について得られている情報は限定的であることから、製造販売後調査等において本剤投与による免疫原性に関する情報が得られた場合には、本剤の有効性及び安全性に与える影響について検討するとともに、医療現場への適切な情報提供等の対応が必要と考える。

7.R.4 効能・効果及び用法・用量について

機構は、以下の検討から、用法・用量については先行バイオ医薬品に合わせた記載整備が必要であるものの、本剤の申請効能・効果及び申請用法・用量は妥当であると判断した。ただし、本剤の投与経験は限られていることから、製造販売後調査等において本剤の安全性及び有効性に係る情報を引き続き収集することが適切であると考える。本剤に対して、先行バイオ医薬品の有する関節リウマチ、乾癬、クローン病及び潰瘍性大腸炎の効能・効果及び用法・用量を付与することについては、専門協議での議論も踏まえ最終的に判断したい。

7.R.4.1 効能・効果の外挿について

本剤の申請効能・効果は、先行バイオ医薬品が有する効能・効果のうち、承認申請時までに再審査期間が満了していた関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、乾癬、クローン病及び潰瘍性大腸炎とされている。機構は、臨床試験では関節リウマチにおける関節の構造的損傷の防止に係る有効性の同等性評価は実施されておらず、また、乾癬、クローン病及び潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験は実施されていないことから、これらの効能・効果について先行バイオ医薬品の有する効能・効果を取得することが可能と考えた理由について申請者に説明を求め、申請者は以下のように説明した。

関節リウマチの関節の構造的損傷の防止を含む各適応症に対するインフリキシマブ製剤の作用機序は、それぞれ以下のとおりである。

- 関節リウマチにおける関節の構造的損傷の防止

関節リウマチ患者の滑膜におけるマクロファージで產生された TNF α は、滑膜中の破骨細胞を活性化することで骨吸収を促進する作用、及び滑膜線維芽細胞を活性化し、タンパク質分解酵素の產生を促進することで、軟骨を破壊する作用があると考えられている（Clin Dev Immunol 2013; 181849、Immunology 1989; 66: 196-200、Matrix Biology 1999; 8: 401-12）。インフリキシマブ製剤は TNF α が関与する軟骨破壊の進行及び骨破壊の進行を抑制する作用があり、過剰に產生された TNF α 作用を抑えることによって、関節の構造的損傷を防止できると考えられている。

- 乾癬

乾癬患者では皮膚の角質層及び血清中の TNF α 濃度が上昇していること、及び血清中 TNF α 濃度の上昇と乾癬の疾患活動性との関連性が示されており治療効果に伴って TNF α が減少することが報告されている（Clin Exp Dermatol 1994; 19: 383-7、J Biol Regul Homeost Agents 1997; 11: 115-8）。また、関節症性乾癬患者では滑液、関節組織及び乾癬皮膚病変中の TNF α 濃度が上昇することが報告されている（J Rheumatol 1997; 24: 518-23、J Rheumatol 1998; 25: 1544-52）。乾癬の免疫学的病態には、T 細胞やサイトカインの関与が示唆されており（Nature 2007; 445: 866-73）、病態の主軸は以下の 3 点であると考えられている（日皮会誌. 2010; 120: 2175-80）。

- 活性化された TNF α and iNOS-producing dendritic cell (TIP-DC) が IL-23 を產生する。
- IL-23 によって Th17 細胞の生存維持及び増殖が誘導される。
- Th17 細胞が IL-22 及び IL-17 を產生して角化細胞の増殖や炎症反応を高める。

この一連の流れに関与する TIP-DC は、自身が產生する TNF α 等によって活性化される。インフリキシマブ製剤は TNF α の作用を抑えることで TIP-DC の活性化を抑えるため、乾癬治療に有効であると考えられている。

- クローン病及び潰瘍性大腸炎

クローン病及び潰瘍性大腸炎に代表される炎症性腸疾患では、活性化したマクロファージや Th1 細胞から様々な炎症性サイトカインが分泌されるが、分泌された炎症性サイトカインの中でも TNF α が炎症惹起の中心的役割を果たしており、炎症性腸疾患の炎症反応に強く関与すると考えられている（Gastroenterol Clin N Am 2010; 39: 543-57、Mediators Inflamm 2014; 325129）。インフリキシマブ製剤では TNF α の作用を抑えることでクローン病及び潰瘍性大腸炎の病態形成に関する様々な炎症反応と組織破壊を阻害し、有効性を示すと考えられている。

品質試験及び非臨床試験において TNF α に対する中和活性及び膜結合型 TNF α 介在性の生物活性（ADCC 活性、CDC 活性及びアポトーシス誘導活性）は本剤と先行バイオ医薬品で同様であり、TNF α 阻害活性により TNF α の作用を抑えることが示されていること、日本人健康成人を対象とした 071A1 試験では本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性が検証されており、さらに、NI071F1 試験では本剤の関節リウマチにおける有効性が先行バイオ医薬品と同等であることが確認されていることから、他の適応症においても、本剤は先行バイオ医薬品と同様の治療効果が期待されると考えられる。

機構は、以下のように考える。

本申請にあたり、乾癬、クローン病及び潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、また、関節リウマチについても構造的損傷の防止に関する評価はなされていない。

一方で、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性は類似していることが品質試験及び非臨床試験において確認されている。また、薬理作用の観点では、関節の構造的損傷、乾癬、クローン病及び潰瘍性大腸炎の病態形成で重要な役割を果たすと考えられている TNF α に対する作用として、生物活性に関する比較試験において TNF α に対する中和活性の他、クローン病や潰瘍性大腸炎等の治療に寄与すると考えられる膜結合型 TNF α 介在性の生物活性（ADCC 活性、CDC 活性及びアポトーシス誘導活性）について、生物活性に関する比較試験において両剤で同様の結果が得られている（2.3 及び 3.1.1 参照）。さらに、本剤の臨床試験において、関節リウマチ患者における臨床症状の改善（DAS28 基準）について先行バイオ医薬品との有効性の同等性が示されている。これらを踏まえると、本剤について、関節リウマチにおける関節の構造的損傷、乾癬、クローン病及び潰瘍性大腸炎に対しても、先行バイオ医薬品と同様の有効性が期待できると考える。

また、安全性プロファイルについて、得られている情報は限定的であるため引き続き注意は必要であるものの、現時点で先行バイオ医薬品と比べて特段の差異は認められないことから、先行バイオ医薬品と同一の用法・用量で、先行バイオ医薬品と同様に適切な使用上の注意がなされるのであれば、関節リウマチにおける関節の構造的損傷、乾癬、クローン病及び潰瘍性大腸炎における本剤の安全性は忍容可能と考える。

以上より、本剤について、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（平成 21 年 3 月 4 日付け薬食審査発第 0304007 号）に基づき、先行バイオ医薬品の有する関節リウマチの構造的損傷の防止、乾癬、クローン病及び潰瘍性大腸炎に対する効能・効果及び用法・用量を付与することは可能と考える。

なお、用量・用量について、先行バイオ医薬品において規定されているインラインフィルターの使用に関しては、添付文書の＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項にて同様の注意喚起を記載することが適當と判断した。また、先行バイオ医薬品の乾癬における增量及び投与間隔の短縮、並びにクローン病における投与間隔の短縮は本申請内容に含まれていないため、今般の審査において付与されないことから、適切に医療現場に情報提供する必要がある。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は表 18 に示す製造販売後調査の実施を計画している。

表 18 製造販売後調査計画骨子（案）

調査	使用成績調査	特定使用成績調査	
目的	日常診療下にて使用された本剤の安全性及び有効性を確認する。	日常診療下にて使用された本剤の安全性及び有効性を確認する。	日常診療下にて長期に使用された本剤の安全性及び有効性を確認する。
調査方法	中央登録方式	中央登録方式	(全例調査)
調査実施期間	4年（登録期間3年）	3年（登録期間：2年）	4年（登録期間：2年）
対象患者	関節リウマチ患者	乾癬患者（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び感染性紅皮症）	クローン病患者 潰瘍性大腸炎患者
予定症例数	1,000例	100例	300例（クローン病、潰瘍性大腸炎各100例以上）
重点調査項目	重篤な感染症（結核、ニューモシスティス肺炎、サイトメガロウイルス感染症を含む）、悪性腫瘍、投与時反応（infusion reaction）、血球減少、間質性肺炎、脱髓疾患、心不全、ループス様症状、横紋筋融解症、遅発型過敏症、肝機能障害、B型肝炎の再活性化		

機構は、本剤の関節リウマチ患者への投与経験は限られていることに加え、乾癬、クローン病及び潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験が実施されていないこと、並びに投与期間が長期にわたる適応もあることから、製造販売後に本剤が取得するすべての効能・効果における本剤の安全性及び有効性に係る情報を引き続き収集することが必要と考える。

製造販売後調査計画の詳細（調査方法、予定症例数、調査項目等）については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として各々通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- 原資料と症例報告書の不整合（関節の評価（腫脹及び疼痛）、患者による疼痛評価（VAS）、患者全般活動性評価（VAS）、医師による全般活動性評価（VAS））

治験依頼者

- 原資料と症例報告書の不整合に関し、モニタリングで適切に把握していなかった

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性に類似性が認められたこと、非臨床において先行バイオ医薬品と同様の TNF α 中和作用やその他の生物活性が認められ、毒性プロファイルも類似していると判断できること、臨床薬理試験において先行バイオ医薬品とのPKの同等性が示されたこと、関節リウマチを対象とした臨床試験において先行バイオ医薬品との有効性の同等性が認められたこと、本剤の安全性プロファイルについて先行バイオ医薬品と比較して特段の差異は認められなかつたことから、総合的に判断して本剤と先行バイオ医薬品の同等性／同質性は示されたと考える。

専門協議で議論を行い、特に問題がないと判断できる場合には、本剤をレミケードを先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

平成 29 年 7 月 10 日

申請品目

[販 売 名]	①インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg 「日医工」、②インフリキシマブ BS 点滴静注用 100 mg 「あゆみ」
[一 般 名]	インフリキシマブ（遺伝子組換え） [インフリキシマブ後続 2] ¹⁵⁾
[申 請 者]	①日医工株式会社、②ヤクハン製薬株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 9 月 30 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性の同等性、安全性、並びに効能・効果及び用法・用量について

審査報告（1）に記載した先行バイオ医薬品との有効性の同等性、安全性、並びに効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）に記載した製造販売後の検討事項に関する機構の判断は支持された。また、製造販売後調査に関して、専門委員から、以下の意見が出された。

製造販売後には他のインフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤から本剤、又は本剤から他のインフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤への切替えが想定されるため、製造販売後調査で切替え時の情報を収集できるようにする必要があると考える。

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえ、製造販売後調査において、他のインフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤から本剤、又は本剤から他のインフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤へ切り替えられた患者の背景情報や切替え理由、切替え前後の安全性情報等を収集することを求め、申請者は適切に対応したことから、機構はこれを了承した。

また、機構は、上記の議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 19 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 20 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

¹⁵⁾ 平成 29 年 6 月 29 日付薬生審査発 0629 第 1 号「医薬品の一般的名称について」により一般名が定められた。

表 19 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 重篤な感染症（肺炎、ニューモンシティス肺炎、敗血症、日和見感染を含む） 結核 遲発性過敏症 重篤な血液障害 抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群 脱髓疾患 肝機能障害 重篤な infusion reaction 間質性肺炎 横紋筋融解症 B 型肝炎の再活性化 抗体産生 	<ul style="list-style-type: none"> 悪性腫瘍 腸狭窄症、腸閉塞（クローン病） 小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下での関節リウマチ患者における有効性の情報収集 使用実態下でのクローン病及び潰瘍性大腸炎患者における有効性の情報収集 使用実態下での乾癬患者における有効性の情報収集 		

表 20 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査* 特定使用成績調査* 	<ul style="list-style-type: none"> 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 医療関係者向け資材の作成と配布

*: 表 21 参照

表 21 製造販売後調査計画骨子（案）

調査	使用成績調査	特定使用成績調査	
目的	日常診療下にて使用された本剤の安全性及び有効性を確認する。	日常診療下にて使用された本剤の安全性及び有効性を確認する。	日常診療下にて長期に使用された本剤の安全性及び有効性を確認する。
調査方法	中央登録方式	中央登録方式	（全例調査）
調査実施期間	4 年（登録期間 3 年）	3 年（登録期間：2 年）	4 年（登録期間：2 年）
対象患者	関節リウマチ患者	乾癬患者（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び感染性紅皮症）	クローン病患者 潰瘍性大腸炎患者
予定症例数	1,000 例	100 例	300 例（クローン病、潰瘍性大腸炎各 100 例以上）
重点調査項目	重篤な感染症（結核、ニューモンシティス肺炎、サイトメガロウイルス感染症を含む）、悪性腫瘍、投与時反応（infusion reaction）、血球減少、間質性肺炎、脱髓疾患、心不全、ループス様症状、横紋筋融解症、遅発型過敏症、肝機能障害、B 型肝炎の再活性化		

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断する。本品目は生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[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）
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
中等度から重度の活動期にある患者
外瘻を有する患者
中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

[用法・用量]

<関節リウマチ>

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

なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の增量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の增量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。

<乾癬>

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

<クローン病>

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

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

[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。

以上