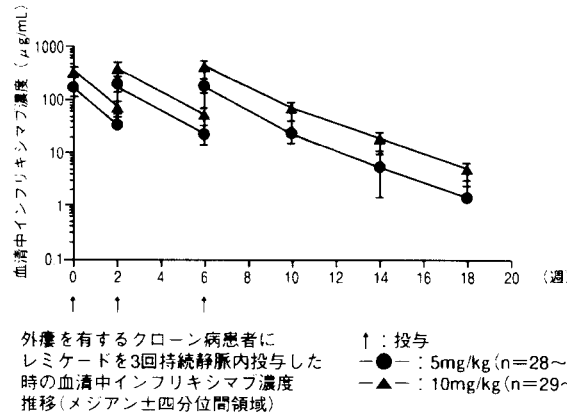


値)の中央値は3.0L、消失半減期は9.5日であった。臨床試験において、患者の性、年齢、体重、肝及び腎機能等の背景別の薬物動態的な差は認められなかった。副腎皮質ホルモン剤を使用した患者では、使用しない患者に対してVd値の有意な増加(17%)が認められたが、副腎皮質ホルモン剤が電解質バランスに影響するために、体液貯留へ作用した結果と考えられた。5mg/kgの単回投与を受けた20例では2例に本剤に対する抗体が検出された。瘻孔を形成している疾患の患者に本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に反復投与した後の蓄積性はなかった。本剤のクリアランスは、患者のクレアチニン値あるいはAST(GOT)、ALT(GPT)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

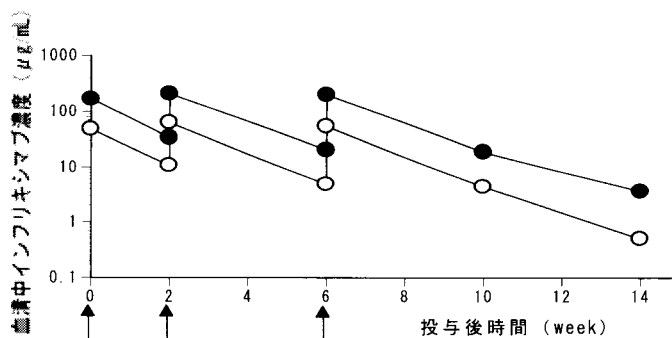


薬物動態パラメータ		0週 C <sub>1H</sub>	2週 C <sub>pre</sub>	6週 C <sub>pre</sub>	14週
投与量	5mg/kg (n=28~30)	メジアン 168	33.7	21.8	5.4
		四分位間領域 113-206	26.7-46.4	13.8-33.3	1.4-10.6
投与量	10mg/kg (n=29~32)	メジアン 359.5	75.1	50.6	17.6
		四分位間領域 274-419	54.1-93.7	31.7-69.1	9.3-23.6

C<sub>1H</sub>: 投与終了1時間後値, C<sub>pre</sub>: 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。



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)

↑: 投与  
 ○: 3mg/kg (n=49)  
 ●: 10mg/kg (n=48~51)

薬物動態パラメータ		0週 C <sub>1H</sub>	2週 C <sub>pre</sub>	6週 C <sub>pre</sub>	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
投与量	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<sub>1H</sub>: 投与終了1時間後値, C<sub>pre</sub>: 投与前値 (µg/mL)

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

薬物動態パラメータ		0週 C <sub>1H</sub>	14週 C <sub>1H</sub>	22週 C <sub>pre</sub>	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<sub>1H</sub>: 投与終了1時間後値, C<sub>pre</sub>: 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)<sup>注)</sup>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。

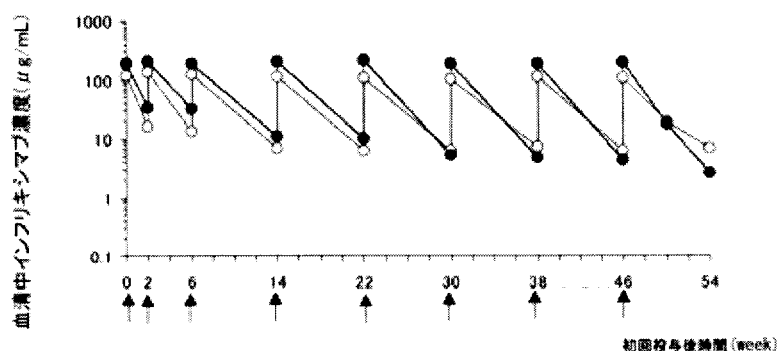
注) 増量試験の患者(327例、5104点)を対象とした母集団薬物動態解析(NONMEM version VI)に基づく薬物動態パラメータを用いたシミュレーション結果

#### 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。



ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者にレミケードを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン)  
↑: 投与、○: 5mg/kg(n=3~4)、●: 10mg/kg(n=3~4)

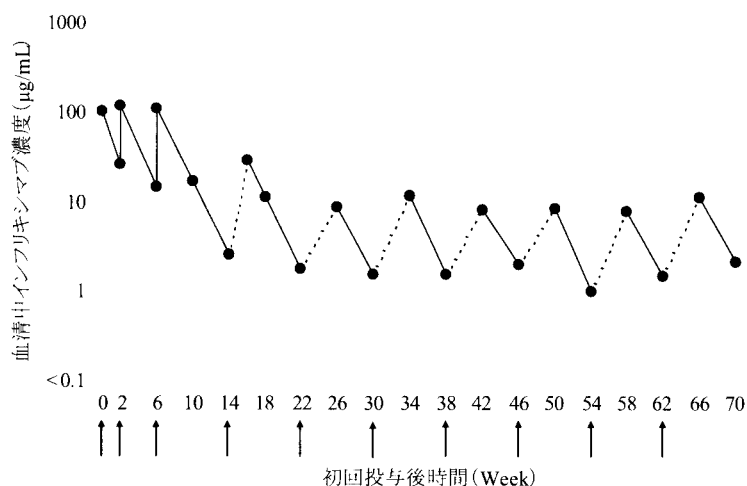
薬物動態パラメータ		0週 C <sub>1H</sub>	2週 C <sub>pre</sub>	6週 C <sub>pre</sub>	30週 C <sub>pre</sub>	54週
投与量	5mg/kg (n=3~4)	平均値±標準偏差	114.9±20.3	15.9±9.9	14.3±7.7	6.7±4.5
		メジアン	119.0	15.7	13.3	6.3
	10mg/kg (n=3~4)	平均値±標準偏差	193.1±17.2	32.5±22.7	26.0±17.6	5.9±6.3
		メジアン	185.9	32.9	32.1	5.2

C<sub>1H</sub>: 投与終了1時間後値, C<sub>pre</sub>: 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

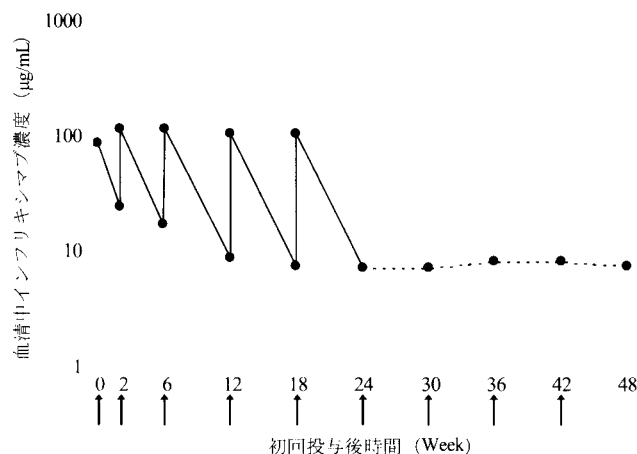
薬物動態パラメータ		0 週 C <sub>1H</sub>	14 週 C <sub>pre</sub>	30 週 C <sub>pre</sub>	70 週	
投与量	5mg/kg (n=27~35)	平均値±標準偏差	97.18±19.40	3.34±2.95	2.16±2.18	2.22±2.26
	メジアン	98.33	2.45	1.48	2.09	

C<sub>1H</sub>: 投与終了 1 時間後値, C<sub>pre</sub>: 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 <sub>1H</sub>	24 週 C <sub>pre</sub>	48 週
投与量	5mg/kg (n=32~33)	91.76±21.10	7.40±4.33	6.96±4.48
	平均値±標準偏差 メジアン	86.28	7.01	7.37

C<sub>1H</sub>: 投与終了 1 時間後値, C<sub>pre</sub>: 投与前値 (µg/mL)

## 2. 代謝・排泄 (参考: マウス)

ヒト TNF $\alpha$  トランスジェニックマウスに <sup>35</sup>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<sup>2)</sup>

活動期クローン病患者 25 例を対象とし、本剤 1、3、5、10mg/kg を単回投与した。本剤 5 mg/kg を投与した群のうち、IOIBD 指標 (投与 4 週後の値が投与前より 2 点以上減少もしくは 1 点以下) では 5 例中 4 例、CDAI 指標 (投与 4 週後の値が投与前より 70 ポイント以上減少) では 4 例中 3 例が有効であった。

###### 維持投与

本剤 5 mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し 10 週までに改善 (CDAI 値が 25% 以上かつ 70 ポイント以上の減少) を認めた中等から重度のクローン病患者 57 例に 6 週以降は 8 週間隔で 46 週まで投与し、効果が消失した場合はそれ以降 4 週間隔で 50 週まで投与した。54 週後の改善率は 82.5% (47/57 例)、緩解率 (CDAI 値が 150 未満) は 61.4% であった (国内未承認用量の 4 週間隔投与を行った症例も含む)。なお、投与間隔短縮による有効性及び安全性は確立していない。

##### 2) 海外で実施された臨床試験

###### 〈中等度から重度の活動期にある患者〉

###### 単回投与<sup>3)</sup>

既存治療で効果不十分な中等度から重度の活動期にあるクローン病患者に、プラセボ及び本剤 5 mg/kg を単回投与した。その結果、有効率 (投与 4 週後における CDAI 値が投与前より 70 ポイント以上減少) はプラセボ群 17% (4/24 例) に対して、5 mg/kg 群では 81% (22/27 例) であり、有意差が認められた。

###### 維持投与<sup>4)</sup>

本剤 5 mg/kg を単回投与し、2 週に改善 (CDAI 値が 25% 以上かつ 70 ポイント以上減少) が認められた活動期クローン病患者に、その後 2、6 週、以降は 8 週間隔で 46 週までプラセボまたは実薬 5 mg/kg 又は 10mg/kg (国内未承認用量) を投与した。その結果、初回投与後に認められた効果が消失するまでの期間は実薬維持群で有意に長く (p=0.002)、その期間はプラセボ維持群 19 週に対して、5 mg/kg、10mg/kg 維持群ではそれぞれ 38 週 (p=0.002)、54 週以上 (p<0.001) であった。なお、本邦における 10mg/kg への増量の有効性及び安全性は確立していない。

###### 〈外瘻を有する患者〉

###### 3 回投与<sup>5)</sup>

既存治療で効果不十分な外瘻を有する患者に、プラセボ及び本剤 5 mg/kg を 3 回 (初回、2 週後、6 週後) 投与した。その結果、有効率 (連続した 2 回の観察時に半数以上の瘻孔が閉鎖) はプラセボ群 26% (8/31 例) に対して、5 mg/kg 群では 68% (21/31 例) であり、有意差が認められた。

###### 維持投与<sup>6)</sup>

本剤 5 mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、10 週、14 週で改善 (半数以上の瘻孔が閉鎖) が認められた外瘻を有するクローン病患者に、その後 8 週間隔で 46 週までプラセボまたは本剤 5 mg/kg を投与した。その結果、14 週以降の効果消失までの期間 (中央値) はプラセボ維持群 14 週間に対して、5 mg/kg 維持群は 40 週間を超え、5 mg/kg 維持群ではプラセボ維持群と比較して有意に長く効果を維持できることが示された (p<0.001)。

#### 2. 関節リウマチ

##### 1) 国内で実施された臨床試験

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート併用下 (6mg/週以上) で、プラセボ及び本剤 3mg/kg を初回、2 週後、6 週後に反復投与した

(二重盲検比較試験)。その結果、14 週後の ACR 基準 20%以上改善率は、プラセボ群 23.4%(11/47 例)に対して、本剤投与群 61.2%(30/49 例)であり、有意差が認められた ( $p<0.001$ )。また、この二重盲検比較試験に参加した患者に対して、二重盲検比較試験の用量に関わらず引き続き 3mg/kg を 8 週間隔で 4 回投与し、初回投与後 54 週まで評価した(長期投与試験)。その結果、最終投与 8 週後の ACR 基準 20%以上改善率は 53.3% (24/45 例) であり、有効性の維持が認められた。

メトトレキサート併用下(6mg/週以上)で本剤 3mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 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) <sup>2)</sup>>

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) <sup>8)9)</sup>>

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  $0.82 \pm 2.62$  に対して、本剤投与群  $-0.70 \pm 2.53$  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 5 mg/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) <sup>10)</sup>)

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 5 mg/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. 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 <sup>a)</sup>	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) <sup>b)</sup>	96	1	0.20	4055	21	14.49

<sup>a)</sup>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

<sup>b)</sup>NIH SEER database に含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

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

表 2. 関節リウマチ全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

関節リウマチ全試験 <sup>a)</sup>	プラセボ投与例			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) <sup>b)</sup>	1604	10	13.61	6331	50	52.37

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

を集計

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

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

表3. 全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

全試験 <sup>a</sup>	プラセボ投与例			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) <sup>ab</sup>	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、可溶性及び膜結合型 TNF $\alpha$  に対して選択的に結合し、以下の作用を示す。
  - ①可溶性 TNF $\alpha$  への結合定数は  $1.04 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$  であった<sup>1)</sup>。
  - ②TNF $\alpha$  刺激による線維芽細胞からの IL-6 産生を抑制した<sup>2)</sup>。
  - ③ヒト IgG1 の Fc 領域を有することから、補体依存性細胞傷害 (CDC) 及び抗体依存性細胞媒介型細胞傷害 (ADCC) により膜結合型 TNF $\alpha$  を発現する TNF $\alpha$  産生細胞を傷害した<sup>1)</sup>。
  - ④TNF 受容体に結合した TNF $\alpha$  とも結合し、TNF $\alpha$  を受容体から解離させ、接着分子 (ICAM-1、VCAM-1) の発現を抑制した。
2. ヒト TNF $\alpha$  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<sup>2)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：インフリキシマブ（遺伝子組換え）

[infliximab (genetical recombination)]

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

分子量：約 149,000

### 【承認条件】

#### <関節リウマチ>

大規模な市販後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、結核をはじめとする感染症等の発現については、より重点的に検討すること。

#### <ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

#### <乾癬>

製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

#### <強直性脊椎炎>

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

**【包装】**

レミケード点滴静注用100：100mg×1バイアル

**【主要文献】**

- 1) Westhovens, R. et al. : Arthritis. Rheum. 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) Scallon, B. J. et al. : Cytokine 1995 ; 7 (3) : 251-259
- 12) 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 大阪市中央区北浜 2-6-18  
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

Centocor Ortho Biotech Inc.

製造販売元

田辺三菱製薬株式会社  
大阪市中央区北浜 2-6-18