

適正使用ガイド

医薬品リスク管理計画
(RMP)

薬師基準収載

抗ヒトTNF α モノクローナル抗体製剤
インフリキシマブ(遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続1] 製剤インフリキシマブ[®] BS点滴静注用100mg [CTH]

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

生物由来製品・劇薬・処方箋医薬品^甲

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

監修：川合 眞一先生 (東邦大学医学部 炎症・疼痛制御学講座 教授)

1. 警告

(効能共通)

1.1 本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[1.2.1、1.2.2、1.4、2.1、2.2、2.4、8.2、8.7、9.1.1、9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.4 参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症があらわれることがあるため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[1.1、2.1、9.1.1、11.1.1 参照]

1.2.2 結核

播種性結核(粟粒結核)及び肺外結核(髄膜、胸膜、リンパ節等)を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- 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。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[1.1、2.2、8.2、9.1.2、11.1.2 参照]

1.3 本剤投与に関連する反応

1.3.1 Infusion reaction

本剤投与中あるいは投与終了後2時間以内に発現するinfusion reactionのうち、重篤なアナフィラキシー(呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、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。[2.3、8.6、8.8、9.1.7、11.1.3、14.2.2 参照]

1.3.2 遅発性過敏症(再投与の場合)

本剤投与後3日以上経過後に重篤なものを含む遅発性過敏症(筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚥下障害、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。[2.3、8.6、9.1.7、11.1.7 参照]

1.4 脱髄疾患の臨床症状及び/又は画像診断上の悪化が、本剤を含むTNF抑制作用を有する薬剤であらわれることがある。脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。[1.1、2.4、9.1.4、11.1.4 参照]

(関節リウマチ)

1.5 本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

(ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎)

1.6 本剤の治療を行う前に、既存治療薬(シクロスポリン等)の使用を十分勘案すること。また、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の治療経験を持つ眼科医と本剤について十分な知識を有する内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用すること。

(乾癬)

1.7 本剤の治療を行う前に、既存の全身療法(紫外線療法を含む)の使用を十分勘案すること。また、乾癬の治療経験を持つ医師と本剤について十分な知識を有する医師が連携をとり使用すること。

(強直性脊椎炎)

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

(クローン病)

1.9 本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用すること。

(潰瘍性大腸炎)

1.10 本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 重篤な感染症(敗血症等)の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.1、1.2.1、9.1.1、11.1.1 参照]

2.2 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.2 参照]

2.3 本剤の成分又はマウス由来の蛋白質(マウス型、キメラ型、ヒト化抗体等)に対する過敏症の既往歴のある患者[1.3.1、1.3.2、8.6、8.8、9.1.7、11.1.3、11.1.7、14.2.2 参照]

2.4 脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者[症状の再燃及び悪化のおそれがある。][1.1、1.4、9.1.4、11.1.4 参照]

2.5 うっ血性心不全の患者[15.1.2 参照]

Contents

はじめに	3
1. バイオ後続品とは	4
2. 同等性／同質性について	4
3. バイオ後続品の承認申請	4
4. 抗体医薬品のバイオ後続品について	5
治療の流れ	6
投与の前に	7
1. 効能又は効果	7
2. 用法及び用量	7
3. 患者さんへの説明	9
4. 対象患者の選択(適応、禁忌、特定の背景を有する患者さんに関する注意)	9
5. 投与前の注意事項	11
6. 投与前チェックリスト	16
投与にあたって	18
1. 投与スケジュール	18
2. 調製・投与方法	21
3. 投与時の副作用	26
4. 投与期間中の検査(モニタリング)	28
副作用	30
1. 副作用一覧表(発現頻度)	30
2. 重大な副作用とその対策	32
Q&A	37
参考文献	40
監修	41
選任外国製造医薬品等製造販売業者(文献請求先及び問い合わせ先)	41
外国製造医薬品等特例承認取得者	41
販売提携	41
Drug Information	

▶ はじめに

この適正使用ガイドは、インフリキシマブBS点滴静注用100mg「CTH」(以下、本剤)を適正に使用していただくため、対象となる患者さんについて投与前に確認すべきこと、投与方法及び投与に際しての注意点、副作用の発現頻度及びその対処法など、重要な事項に関しまして詳細に解説しております。本剤の使用に際しては、最新の添付文書、総合製品情報概要及びこの適正使用ガイドを熟読の上、適正な使用をお願いいたします。

インフリキシマブは、ヒト腫瘍壊死因子 α (ヒトTNF α)に対して特異的に結合するヒト-マウスのキメラモノクローナル抗体です。インフリキシマブは、溶性TNF α への結合等により、TNF α の生物活性を中和すると考えられます。また、膜結合型TNF α に結合することにより、TNF α 産生細胞にアポトーシスを誘導すること、及び抗体依存性細胞傷害(ADCC)や補体依存性細胞傷害(CDC)を引き起こすことが考えられます。

本邦においては、レミケード®点滴静注用100の商品名で2002年5月に中等度から重度の活動期にある患者又は外瘻を有する患者のクローン病(既存治療で効果不十分な場合に限る)の治療薬として発売され、2003年7月には関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限る)、2007年1月にはベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎(既存治療で効果不十分な場合に限る)、2010年1月には既存治療で効果不十分な乾癬(尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症)、2010年4月には強直性脊椎炎、2010年6月には中等症から重症の潰瘍性大腸炎(既存治療で効果不十分な場合に限る)などの効能又は効果を取得しています。

インフリキシマブBS点滴静注用100mg「CTH」(以下、本剤)は、レミケード®点滴静注用100のバイオ後続品としてCelltrion Inc.(韓国)と日本化薬株式会社により開発されました(バイオ後続品とは、先行バイオ医薬品の開発メーカーとは異なるメーカーにより製造される医薬品のことです)。

本剤は、「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の製造工程の変更に伴う同等性/同質性評価について」(ICH Q5E)のコンセプトに基づき、一次構造、高次構造、純度/不純物、チャージアイソマー、糖鎖修飾、含量及び生物活性の必須項目の試験を実施し、先行バイオ医薬品^{注)}と同等/同質であることが確認されています。また、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」(薬食審査発第0304007号、平成21年3月4日)に従って、本剤と先行バイオ医薬品^{注)}における物理的・化学的特性、生物学的特性に関する同等性/同質性、薬物動態学的な同等性、関節リウマチに対する有効性に関する同等性、安全性について検討されました。

本剤の海外における臨床試験は2010年から開始され、海外第Ⅲ相試験(PLANETRA試験)において先行バイオ医薬品^{注)}と同等の有効性及び同様な安全性が認められたことから、2012年7月に韓国で承認され、2013年9月には欧州委員会(EC)より承認されました。本邦においては、日本化薬株式会社が2011年から薬物動態の同等性検証を主目的とした第Ⅰ/Ⅱ相試験を開始しました。

これらの試験結果に基づきCelltrion Inc.と日本化薬株式会社は、申請時点でレミケード®点滴静注用100の再審査期間が既に終了している関節リウマチ、クローン病及び潰瘍性大腸炎の効能又は効果を取得することを目的として共同で製造販売承認を申請し、2014年7月に、本邦ではじめての抗体医薬品のバイオ後続品として製造販売の承認を受けました。2015年7月に尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、2020年4月にベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の効能又は効果が追加されました。さらに、2020年10月に強直性脊椎炎の効能又は効果が追加されました。

TNF α : tumor necrosis factor alpha, 腫瘍壊死因子 α

ADCC : antibody-dependent cellular cytotoxicity, 抗体依存性細胞傷害

CDC : complement-dependent cytotoxicity, 補体依存性細胞傷害

- 本邦における本剤の効能又は効果
既存治療で効果不十分な下記疾患
- 関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)
 - ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎
 - 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
 - 強直性脊椎炎
 - 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)
 - 中等度から重度の活動期にある患者
 - 外瘻を有する患者
 - 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療(既存治療で効果不十分な場合に限る)

®登録商標

注)先行バイオ医薬品：EUで承認されたインフリキシマブ製剤

1. バイオ後続品とは

バイオ後続品とは、特許期間及び再審査期間が満了したバイオ医薬品の後続品のことで、先行バイオ医薬品の開発メーカーとは異なるメーカーにより製造される医薬品のことをいいます。バイオ医薬品は分子量が大きく、構造が不均一で複雑なため、有効成分の同一性を実証することが困難です。そこで同等性／同質性という概念が導入されました。

バイオ後続品と先行バイオ医薬品の同等性／同質性の評価法は各国で定められています。本邦では、2009年に通知された「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」(2020年改訂。以下、バイオ後続品の指針)¹⁾等の指針・通知が厚生労働省医薬・生活衛生局から発出されています。これに従ってバイオ後続品の製造販売承認申請が進められます。

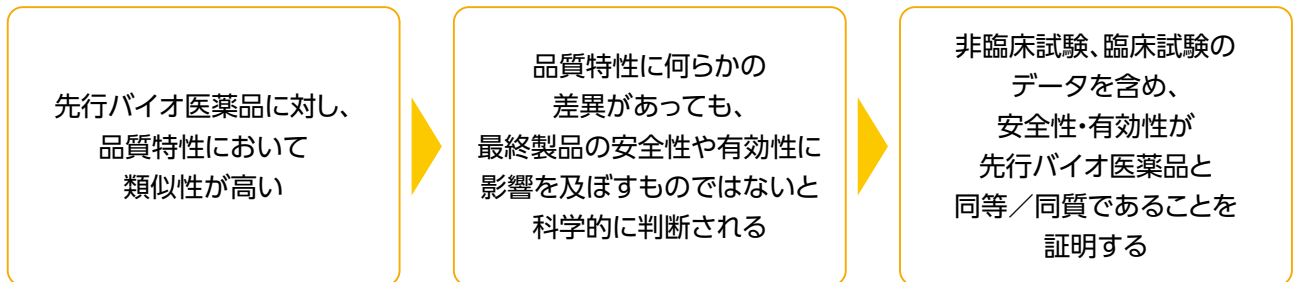
バイオ後続品とは…

- 既に国内で新薬として承認され、特許期間及び再審査期間が満了した先行バイオ医薬品の後続品である
- 先行バイオ医薬品とは異なる製造販売業者が開発する
- 先行バイオ医薬品と同等／同質の品質・安全性・有効性を有する

2. 同等性／同質性について

「同等性／同質性」は、一般に馴染みのない言葉ですが、comparabilityの和訳で「品質特性の類似性が高く、品質特性に何らかの差異があっても安全性・有効性に明らかな影響を及ぼさないこと」を意味します。高分子で構造が複雑なバイオ医薬品は、たとえ同じ製造業者が製造しても、製造工程が変われば品質に微妙な変化が生じます。そこで、バイオ医薬品の製法変更前後での品質評価のためのガイドラインICH Q5E*(2005年通知)²⁾が定められ、製法変更が品質・安全性・有効性に対して有害な影響を及ぼさないことを立証する方法を示しています。この考え方が、バイオ後続品の評価においても用いられます。

バイオ後続品の同等／同質の概念



3. バイオ後続品の承認申請

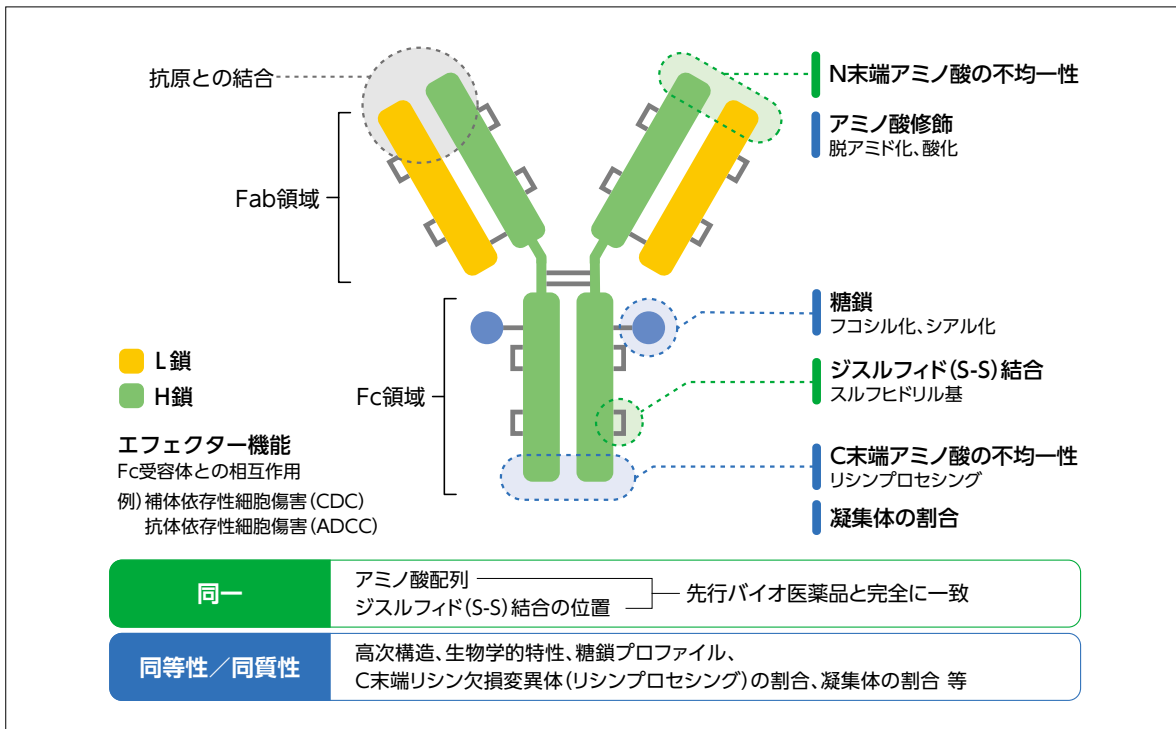
バイオ後続品の開発は、原則として、①新薬と同様に、原薬及び製剤の製造方法を開発する、②新薬と同様の品質特性解析を行い、品質特性を明らかにしたうえで、先行バイオ医薬品との品質比較試験により、バイオ後続品と先行バイオ医薬品の品質特性が高い類似性をもつことを示す、③非臨床試験により、薬効・薬理作用(結合親和性等)と毒性に関する同等性を示す、④臨床試験により、先行バイオ医薬品と有効性が同等で、安全性が忍容可能であることを示す、という順で行われます。

* ICHとは、International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use(医薬品規制調和国際会議)の略称です。ICHガイドラインは、医薬品の承認に際して必要な品質・安全性・有効性にかかわるデータ収集等についての標準的評価方法を示したものです。その中のQ5Eは、生物製品の製造工程の変更に伴う同等性／同質性評価について規定しています。

4. 抗体医薬品のバイオ後続品について

本邦ではソマトロピン、エポエチンアルファ、フィルグラスチム等のバイオ後続品が上市され、2014年7月にはインフリキシマブのバイオ後続品が、本邦ではじめての抗体医薬品のバイオ後続品として承認されました。抗体医薬品はエポエチン、フィルグラスチムよりさらに分子量が大きく、糖鎖を含むためより複雑な構造を持っています。また、抗体は多様な生物活性を有することから、様々な試験で同等性/同質性を検証する必要があります。

インフリキシマブ(遺伝子組換え)[インフリキシマブ後続1]の場合



たとえば、インフリキシマブ(遺伝子組換え)[インフリキシマブ後続1]の場合、アミノ酸配列とジスルフィド(S-S)結合の位置は先行バイオ医薬品と同一です。高次構造、生物学的特性、糖鎖プロファイル、C末端リシン欠損変異体(リシンプロセシング)の割合、凝集体の割合等では同等性/同質性が確認されています。

バイオ後続品に求められるデータ³⁾

	申請書類	
	新薬	バイオ後続品
1 製法 独自に開発する必要がある	≠	
2 品質・物理化学的・生物化学的 特性解析 ● 構造・組成 ● 物理化学的性質 ● 生物活性 ● 免疫化学的性質 ● 不純物 等	≡	品質・物理化学的・ 生物化学的 特性解析に 関するすべてのデータ
3 非臨床試験	≡	先行バイオ医薬品との 同等性/同質性を 比較する
4 臨床試験	≡	

3) 山口 照英, Pharm Tech Japan 25(7): 1243-1250, 2009より改変

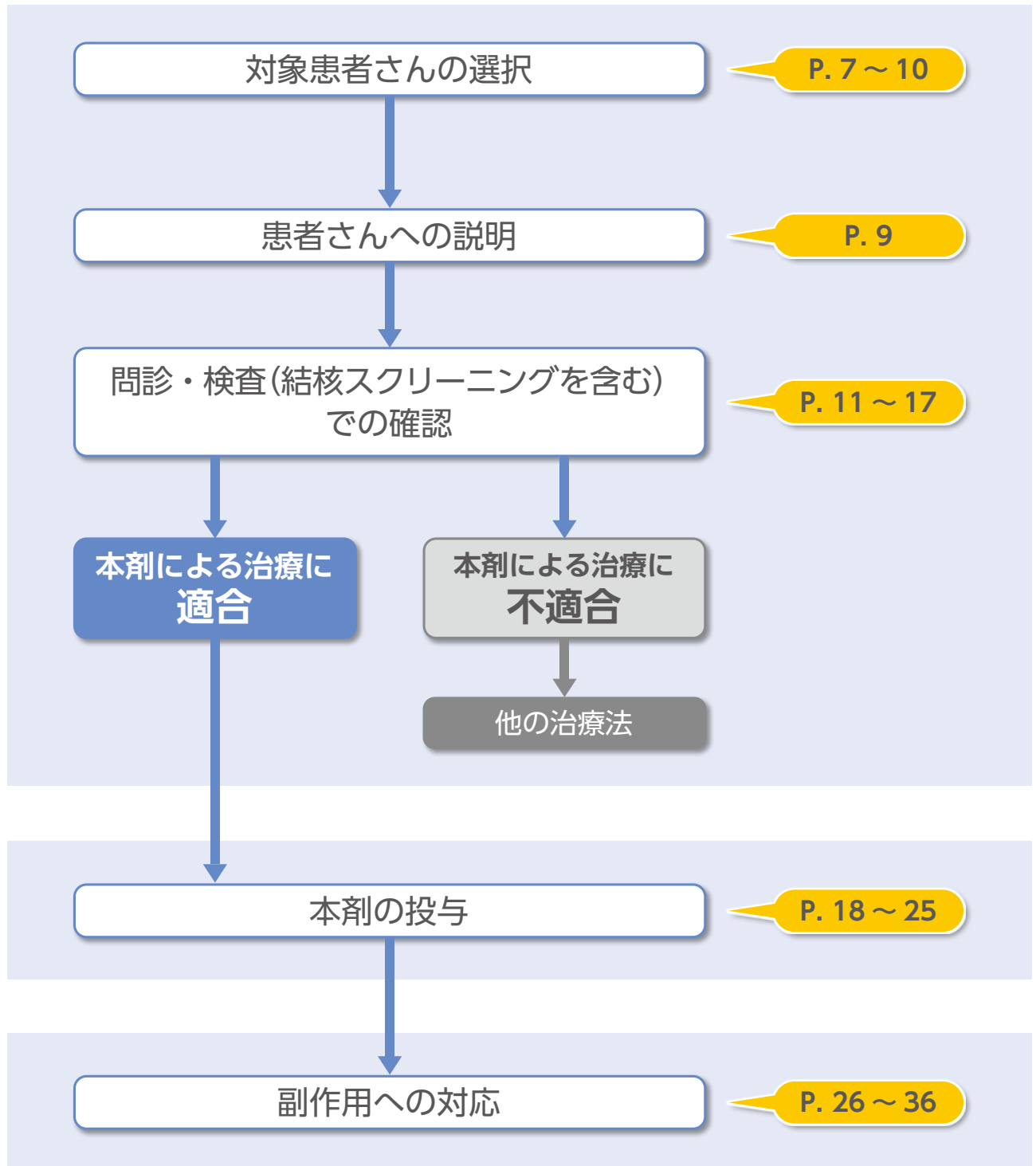
製造販売後におけるリスク管理

一般に臨床試験により得られる情報は限られており、バイオ後続品においては免疫原性等、低分子の後発医薬品と異なる要素があることから、製造販売後にバイオ後続品の特性を考慮した適切なリスク管理、情報提供を行っていく必要があります。このため、開発段階の同等性/同質性評価では十分に評価できなかったリスクを想定の上、製造販売後に収集すべき情報の有無やその内容を明確にした適切な医薬品リスク管理計画を立案する必要があります。

追加の医薬品安全性監視活動を行う場合には、使用成績調査、製造販売後データベース調査をはじめとする様々な手法の中から、目的に応じた効果的な手法を選択し実施します。また、リスクの内容に応じた医薬品リスク最小化計画も立案されます。

▶ 治療の流れ

本剤を用いた治療の流れ



はじめに

治療の流れ

投与前に

投与にあたって

副作用

Q & A

▶ 投与の前に

1. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

- 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
- ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎
- 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
- 強直性脊椎炎
- 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
 - 中等度から重度の活動期にある患者
 - 外瘻を有する患者
- 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

<関節リウマチ>

5.1 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。

<ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

5.2 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>

5.3 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>

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

<クローン病>

5.5 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>

5.6 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。

2. 用法及び用量

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

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

<ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

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1]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。

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

なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は患者の状態に応じて段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。

<強直性脊椎炎>

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

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

なお、6週の投与以後、効果が減弱した場合には、投与量の増量又は投与間隔の短縮が可能である。投与量を増量する場合は、体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる。投与間隔を短縮する場合は、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし、最短4週間の間隔で投与することができる。

<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1]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。

7. 用法及び用量に関連する注意

<効能共通>

7.1 本剤と他の生物学的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。

<関節リウマチ>

7.2 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、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。

7.3 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。

7.4 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。

7.5 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。

<乾癬>

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

<クローン病>

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

<潰瘍性大腸炎>

7.8 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。

3. 患者さんへの説明

本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等があらわれることがあります。また、本剤との関連性は明らかではありませんが、悪性腫瘍の発現も報告されています。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者さんに十分説明し、患者さん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してください。

なお、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さんに注意を喚起してください。

4. 対象患者の選択（適応、禁忌、特定の背景を有する患者さんに関する注意）

適応となる患者さん

<関節リウマチ>

過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬（メトトレキサート製剤を含む）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る患者さんに、本剤の投与が可能です。詳しくは、添付文書及び「関節リウマチ（RA）に対するTNF阻害薬使用ガイドライン（2020年2月1日改訂版）」⁴⁾を参照してください。

なお、本剤はメトトレキサート製剤による治療に併用することとされているため、メトトレキサート製剤を投与することができない患者さんには使用できません。本剤の投与を行う場合、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してください。

<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が可能です。

<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%以上に存在する患者さん、もしくは難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者さんに、本剤の投与が可能です。

<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が可能です。

<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患者さんに、本剤の投与が可能です。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ってください。

<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患者さんに、本剤の投与が可能です。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してください。

適応とならない患者さん（禁忌）

以下に示す患者さんには、本剤を投与しないでください。

- (1) 重篤な感染症（敗血症等）の患者さん（症状を悪化させるおそれ）
- (2) 活動性結核の患者さん（症状を悪化させるおそれ）
- (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さん
- (4) 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者さん（症状の再燃及び悪化のおそれ）
- (5) うっ血性心不全の患者さん

特定の背景を有する患者さんに関する注意

以下の背景を有する患者さんに投与する際には、十分に注意してください。

合併症・既往歴等のある患者さん

- (1) 感染症の患者さん又は感染症が疑われる患者さん

本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要です。

- (2) 結核の既感染者(特に結核の既往歴のある患者さん及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者さん)又は結核感染が疑われる患者さん

結核の既感染者は、結核を活動化させるおそれがあるため、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)を行うことにより、結核症状の発現に十分に注意してください。結核の既往歴を有する場合及び結核が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談してください。以下のいずれかの患者さんには、原則として抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与してください。

- ・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さん
- ・結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者さん
- ・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さん
- ・結核患者さんとの濃厚接触歴を有する患者さん

- (3) B型肝炎ウイルスキャリアの患者さん又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBe抗体またはHBs抗体陽性)

本剤を含む抗TNF製剤が投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者さん又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているため、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してください。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さんに起きています。

- (4) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者さん及び家族歴のある患者さん

脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者さんについては、脱髄疾患発現のおそれがあるため、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ってください。

脱髄疾患の家族歴のある患者さんは、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、十分に注意してください。

- (5) 間質性肺炎の既往歴のある患者さん

間質性肺炎が増悪又は再発することがあるため、定期的な問診を行うなど、注意してください。

- (6) 重篤な血液疾患(汎血球減少、再生不良性貧血等)の患者さん又はその既往歴のある患者さん

血液疾患が悪化するおそれがあります。

- (7) 本剤投与経験のある患者さん

投与時反応(infusion reaction)、遅発性過敏症が発現する可能性があります。

妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与してください。本剤投与による生殖発生毒性試験は実施されていません(本剤がヒトTNF α 特異的で動物実験が実施できないため)。また、マウスTNF α を中和する抗体投与により、マウスを用いて検討された結果では、催奇形性、母体毒性、胎児毒性は認められていません。

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

授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。

小児等

〈クローン病及び潰瘍性大腸炎〉

6歳未満の幼児等を対象とした国内臨床試験は実施していないため、これらの患者さんには治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与し、副作用の発現に十分注意してください。

〈上記以外の効能〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

高齢者

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

5. 投与前の注意事項

本剤の投与によって出現する可能性のある副作用や、投与における注意事項です。本剤の投与前に、必ず患者さんやご家族に説明してください。また、本剤は血中濃度が長期にわたり持続するため、投与直後だけでなくその後も十分に注意してください。

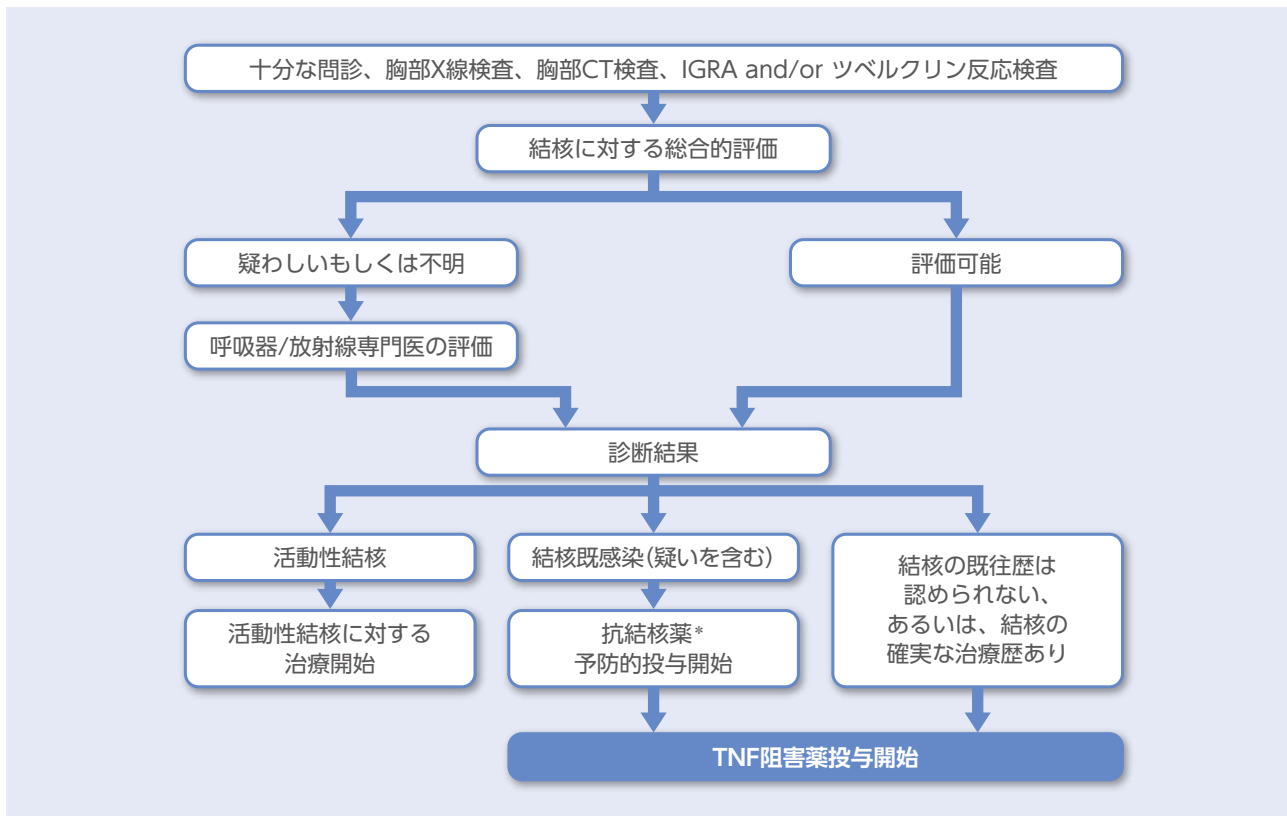
① 感染症の患者さん又は感染症が疑われる患者さん

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

▶ 結核

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 (IGRA) 又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認してください。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談してください。結核感染リスクが高い患者さんにおいて、リスク・ベネフィットを慎重に検討した上で本剤を投与する場合は、原則として抗結核薬を投与し、胸部レントゲン検査等を定期的に行う等、結核症状の発現に十分注意してください⁴⁾。

生物学的製剤使用時の結核予防対策⁵⁾



* TNF 阻害薬投与に先立つ3週間、抗結核薬 (INH等) の投与を行い、以後も計6～9ヵ月間平行して投与。

LTBI (潜在性結核感染) の治療法⁵⁾

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

* A: 推奨、B: 代替方法として選択可、C: AおよびBを投与できないときに選択。

** I: 無作為割付臨床試験、II: 無作為割付でない、もしくは、ほかの集団で実施された臨床試験、III: 専門家の意見。

注) 格付け、エビデンスは、CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. MMWR Recomm Rep 2000; 49:1-54に拠る。

インターフェロン- γ 遊離試験(IGRA)について

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

〈参考〉QFT-3Gの判定法

1人の検体について、3個のIFN- γ の値が得られる。

- ① IFN- γ (A) : TB特異抗原(ESAT-6、CFP10、TB7.7)で刺激
 - ② IFN- γ (N) : 陰性コントロール(生理食塩水添加、無刺激)
 - ③ IFN- γ (M) : 陽性コントロール(マイトジェンで刺激：非特異的な刺激に対する個体の最大限の細胞性免疫反応)
- これらの測定値を次の式にあてはめ、表の基準にしたがって陽性/陰性などを判定する。

測定値A (IU/mL) = IFN- γ (A) - IFN- γ (N)

測定値M (IU/mL) = IFN- γ (M) - IFN- γ (N)

QFT-3Gの判定基準⁶⁾

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

単位はいずれもIU/mL

〈参考〉T-スポットの判定法

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

T-スポットの判定基準

1. 以下の計算式を用いて、(1)および(2)を算出する。

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

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

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

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

陰性 : (1)および(2)の双方が5スポット以下の場合

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

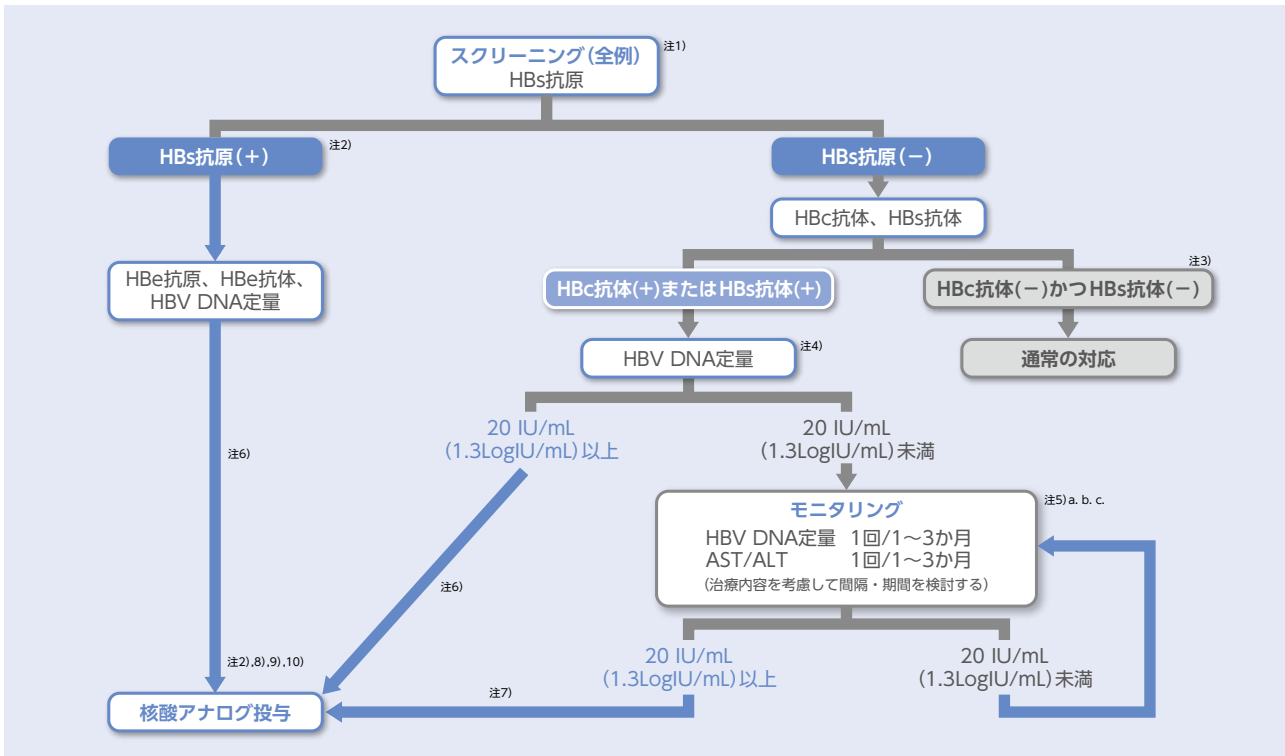
判定不可 : 陰性コントロールウェルのスポット数が10を超える場合、または陽性コントロールウェルのスポット数が20未満となる場合

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

▶ B型肝炎

本剤を含む抗TNF製剤が投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者さん又は既往感染の患者さんにおいて、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されています。本剤の投与前にはHBs抗原を測定し、HBs抗原陰性の場合にはHBs抗体及びHBe抗体を測定するなど、HBV感染の有無を確認してください。HBs抗原陽性(HBVキャリア)又はHBV-DNA定量で20 IU/mL (1.3LogIU/mL)以上の患者さんに本剤を投与する場合は、できるだけ早期に核酸アナログ製剤の投与を開始してください。HBVキャリアや既往感染者については、肝機能検査やHBV再活性化の徴候や症状の発現に注意してください⁷⁻⁹⁾。

<参考> 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン⁹⁾



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

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

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

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

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

注5)

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

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

c. 副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法：HBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後(中止を含む)少なくとも6か月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。なお、6か月以降は3か月ごとのHBV DNA量測定を推奨するが、治療内容に応じて高感度HBs抗原測定(感度0.005IU/mL)で代替することを考慮する。

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

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

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

注9) 下記の①か②の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了が可能であるが、その決定については肝臓専門医と相談した上で行う。

①スクリーニング時にHBs抗原陽性だった症例では、B型肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たしていること。②スクリーニング時にHBe抗体陽性またはHBs抗体陽性だった症例では、(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12か月間は投与を継続すること。(2)この継続期間中にALT(GPT)が正常化していること(ただしHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く)。(3)この継続期間中にHBV DNAが持続陰性化していること。(4)HBs抗原およびHBコア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。

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

9) 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編「B型肝炎治療ガイドライン(第3.2版)」2020年7月、P78-80
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b (2020年9月参照)

▶ C型肝炎

C型肝炎ウイルス(HCV)感染者に対しては一定の見解が得られていませんが、TNF阻害療法開始前に感染の有無に関してスクリーニングを行い、陽性者においては慎重な経過観察を行うことが望ましいとされています⁴⁾。

② 間質性肺炎

本剤投与により間質性肺炎があらわれる可能性がありますので、本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の間質性肺炎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さんに説明してください。また、間質性肺炎の既往歴のある患者さんにおいて、間質性肺炎が増悪又は再発することがあるため、定期的に関診を行うなど、注意してください。

③ ワクチン接種

インフルエンザや肺炎球菌のワクチン接種は、本剤による治療前あるいは治療中の患者さんには積極的に考慮すべきですが、本剤治療中の患者さんへの生ワクチンの接種は避けてください。生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できません。

なお、患者さんに生ワクチンを接種する場合、本剤の投与と生ワクチン接種との間隔は十分にあげてください。やむを得ず生ワクチンの接種から本剤の投与まで十分な間隔をあげることができない場合、リスク・ベネフィットを考慮のうえ投与ください。

*妊娠中の患者さんに本剤を投与する場合、⑩妊婦、授乳婦等の項(15ページ)の出生児への生ワクチン接種に関する事項もご確認ください。

④ 脱髄疾患

本剤を含むTNF阻害療法において、中枢神経系(多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等)及び末梢神経系(ギラン・バレー症候群等)の脱髄疾患の発現や悪化が報告されていますので、脱髄疾患及びその既往歴のある患者さんへは本剤を投与しないでください。

⑤ 投与時反応

本剤投与により投与時反応(infusion reaction)が発現することがあるため、適切な薬剤治療(アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等)や緊急処置を直ちに実施できるようにしておいてください(26～27ページ参照)。また、遅発性過敏症(投与から3日以上経過後)が発現する可能性もあることから、発疹、発熱、瘙痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合は主治医に連絡するよう指示する等、患者さんに十分説明してください。

⑥ 悪性リンパ腫

慢性炎症性疾患のある患者さんに長期の免疫抑制剤を投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されています。また、抗TNF製剤を使用した小児や若年成人において、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されています。本剤に起因するかどうか明らかではありませんが、悪性腫瘍等の発現には注意してください。

⑦ 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群

抗dsDNA抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがあります。

⑧ 乾癬

本剤投与により、乾癬が悪化又は新規発現する可能性があります。

⑨ 重篤な血液疾患

重篤な血液疾患(汎血球減少、再生不良性貧血等)の患者さん又はその既往歴のある患者さんは、血液疾患が悪化するおそれがあります。

⑩ 高齢者

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

⑪ 妊婦、授乳婦等

妊婦又は妊娠している可能性がある女性には、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てください。本剤投与による生殖発生毒性試験は実施されていません。

本剤は胎盤通過性があることが報告されています。本剤の投与を受けた患者さんからの出生児は、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチンを接種する際には注意が必要です。

⑫ 小児等

クローン病及び潰瘍性大腸炎については、6歳未満の幼児等に対する使用経験が得られていません。これらの患者さんには、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、副作用の発現に留意のうえ、十分な観察を行ってください。

その他の効能については、小児等に対する使用経験が少なく安全性が確立していないため、十分な観察のもと投与ください。

6. 投与前チェックリスト

本剤の投与前に、適正使用の推進のため患者さんの状態を確認してください。

診断名	関節リウマチ	<input type="checkbox"/> 既存治療で効果不十分	既存治療で効果不十分な場合に投与してください
		<input type="checkbox"/> メトトレキサートに本剤を上乗せすることのリスク・ベネフィットを考慮	リスク・ベネフィットを考慮した上で使用してください
		<input type="checkbox"/> メトトレキサートの投与量 (mg/週)	承認用量は6～16mg/週です
	ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎	<input type="checkbox"/> 既存治療で効果不十分	既存治療で効果不十分な場合に投与してください
	乾癬	<input type="checkbox"/> 既存治療で効果不十分もしくは難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者	左記に該当する場合は投与してください
	強直性脊椎炎	<input type="checkbox"/> 既存治療で効果不十分	既存治療で効果不十分な場合に投与してください
	クローン病	<input type="checkbox"/> 既存治療で効果不十分かつ中等度から重度の活動期にある患者又は外瘻を有する患者	左記に該当する場合は投与してください
	潰瘍性大腸炎	<input type="checkbox"/> 既存治療で効果不十分かつ中等症から重症の患者	左記に該当する場合は投与してください
本剤投与前の治療歴	以前投与を受けたことがある	<input type="checkbox"/> 抗リウマチ薬 (DMARDs) (関節リウマチの場合)	本剤治療前にDMARDsによる治療を検討してください
		<input type="checkbox"/> 副腎皮質ステロイド <input type="checkbox"/> 他の生物学的製剤 <input type="checkbox"/> 本剤又は他のインフリキシマブ	再投与の場合には、遅発性過敏症の発現に備え十分な観察を行ってください 投与間隔があいてから再投与を行う場合は、投与時反応の発現に特に注意してください
併用薬	現在使用中の薬剤がある	<input type="checkbox"/> メトトレキサート (関節リウマチの場合)	本剤を投与する際は、メトトレキサート製剤を必ず併用してください
		<input type="checkbox"/> その他のDMARDs (関節リウマチの場合)	副作用発現のリスクが高くなる可能性があります
		<input type="checkbox"/> 免疫抑制薬 (メトトレキサート以外) <input type="checkbox"/> 副腎皮質ステロイド	副作用発現のリスクが高くなる可能性があります
		<input type="checkbox"/> その他	他の生物学的製剤との併用は行わないでください
合併症	感染症	<input type="checkbox"/> 重篤な感染症 (敗血症等) がある	【禁忌】本剤を投与しないでください
		<input type="checkbox"/> 感染症がある又は感染症が疑われる	適切な処置と十分な観察を行ってください

合併症	結核	<input type="checkbox"/> 活動性結核	【禁忌】 本剤を投与しないでください
		<input type="checkbox"/> 結核の既感染者である	問診及び胸部X線検査等を定期的(投与開始後2ヵ月間は可能な限り1ヵ月に1回、以降適宜実施)に行い、結核症状の発現に注意してください
		<input type="checkbox"/> 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がある <input type="checkbox"/> 結核の治療歴(肺外結核を含む)がある <input type="checkbox"/> インターフェロン- γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等により既感染が強く疑われる <input type="checkbox"/> 結核患者との濃厚接触歴がある	結核の既往歴を有する場合や結核が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談してください 左記のいずれかに該当する場合、原則として抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与してください
	B型肝炎	<input type="checkbox"/> B型肝炎ウイルスキャリアである又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体またはHBs抗体陽性)である	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してください
	間質性肺炎	<input type="checkbox"/> 間質性肺炎の既往歴がある	定期的に問診を行うなど、注意してください
	重篤な血液疾患	<input type="checkbox"/> 重篤な血液疾患(汎血球減少、再生不良性貧血等)がある又はその既往歴がある	異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください
	脱髄疾患	<input type="checkbox"/> 脱髄疾患がある又はその既往歴がある	【禁忌】 本剤を投与しないでください
		<input type="checkbox"/> 脱髄疾患が疑われる徴候がある	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、投与後は十分に注意してください
<input type="checkbox"/> 脱髄疾患の家族歴がある		適宜画像診断等の検査を実施し、十分に注意してください	
うっ血性心不全	<input type="checkbox"/> うっ血性心不全の患者	【禁忌】 本剤を投与しないでください	
過敏症	<input type="checkbox"/> 本剤の成分又はマウス由来の蛋白質(マウス型、キメラ型、ヒト化抗体等)に対する過敏症の既往がある	【禁忌】 本剤を投与しないでください	
妊婦	<input type="checkbox"/> 妊婦又は妊娠している可能性がある女性	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してください *妊娠中の患者さんに本剤を投与する場合、出生児への生ワクチン接種に関する事項も確認してください(15ページ ⑩妊婦、授乳婦等の項参照)	
授乳婦	<input type="checkbox"/> 授乳中	治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください	
高齢者	<input type="checkbox"/> 高齢である	感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行ってください	
小児	<input type="checkbox"/> クローン病又は潰瘍性大腸炎の治療に使用	6歳未満の幼児等の患者さんについては、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してください	
	<input type="checkbox"/> クローン病、潰瘍性大腸炎以外の効能に使用	小児等を対象とした臨床試験は実施していません	
ワクチンの接種	<input type="checkbox"/> ワクチン接種の予定がある	本剤治療中は生ワクチン接種を避けてください 生ワクチンを接種する場合、本剤の投与と生ワクチン接種との間隔を十分にあげてください	

▶ 投与にあたって

1. 投与スケジュール

▶ 関節リウマチ

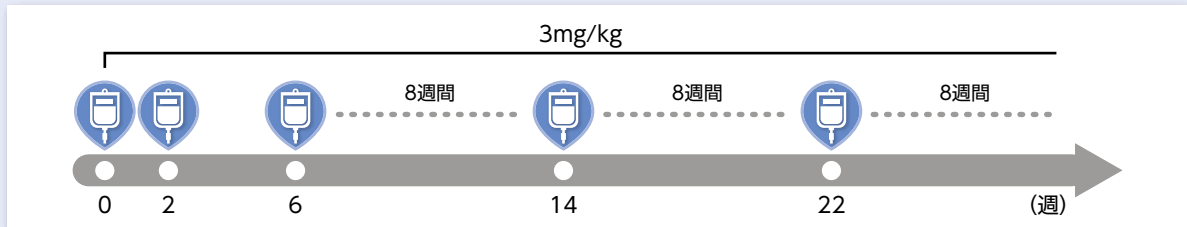
【用法及び用量】

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

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

*メトトレキサート製剤（国内の承認用量は6mg/週以上）を用いる場合は、必要に応じて葉酸製剤の併用を考慮することとされており、特に8mg/週以上のメトトレキサート製剤を投与する場合や副作用リスクが高い症例では葉酸併用投与が強く勧められています。詳しくは、それぞれの製剤の添付文書及び「関節リウマチ治療におけるメトトレキサート（MTX）診療ガイドライン（2016年改訂版）」¹⁰⁾を参照してください。

通常の場合



投与間隔を短縮する場合



増量する場合



<効能又は効果に関連する注意>及び<用法及び用量に関連する注意>は、7～8ページを参照してください。

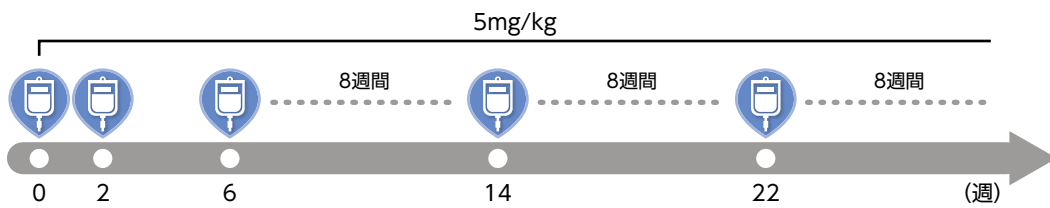
▶ 乾癬

【用法及び用量】

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

なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は患者の状態に応じて段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。

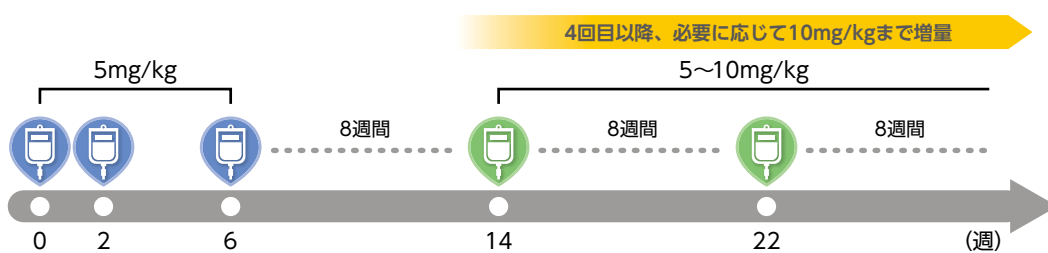
通常の場合



投与間隔を短縮する場合



増量する場合



<効能又は効果に関連する注意>及び<用法及び用量に関連する注意>は、7～8ページを参照してください。

はじめに

治療の流れ

投与の前に

投与にあたって

副作用

Q & A

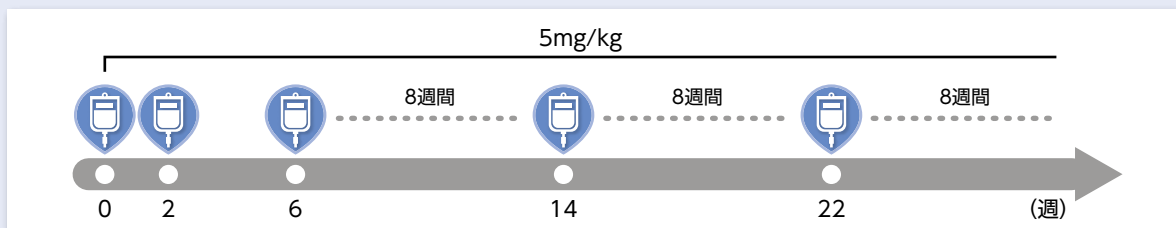
▶ クローン病

【用法及び用量】

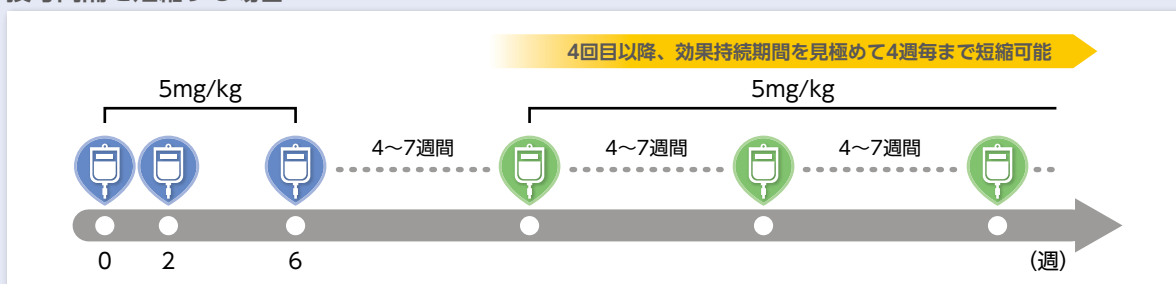
通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続1]として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。

なお、6週の投与以後、効果が減弱した場合には、投与量の増量又は投与間隔の短縮が可能である。投与量を増量する場合は、体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる。投与間隔を短縮する場合は、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし、最短4週間の間隔で投与することができる。

通常の場合



投与間隔を短縮する場合



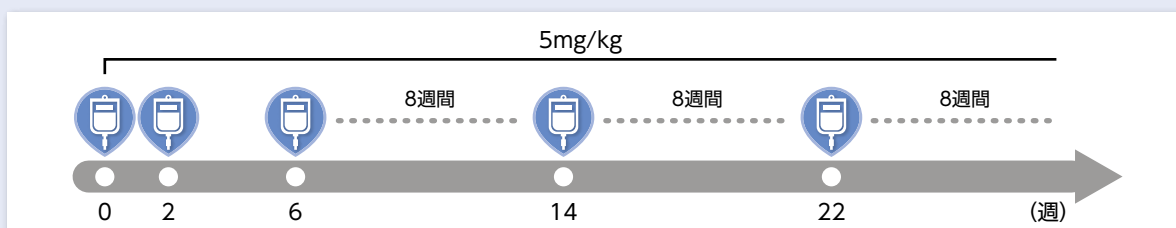
増量する場合



▶ ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎及び潰瘍性大腸炎

【用法及び用量】

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続1]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。

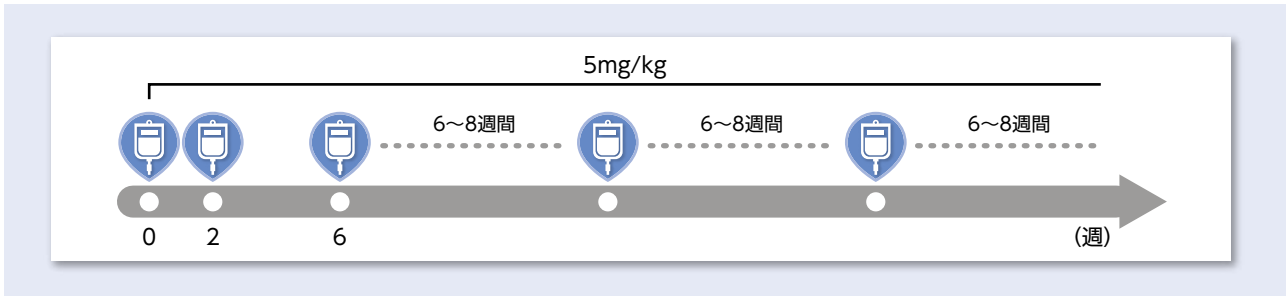


<効能又は効果に関連する注意>及び<用法及び用量に関連する注意>は、7～8ページを参照してください。

▶ 強直性脊椎炎

【用法及び用量】

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



<効能又は効果に関連する注意>及び<用法及び用量に関連する注意>は、7～8ページを参照してください。

2. 調製・投与方法

▶ 投与経路及び投与速度

本剤は無菌・ピロジェンフリーのインラインフィルター（ポアサイズ1.2ミクロン以下）を用い、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でください。また、原則として2時間以上をかけて緩徐に点滴静注してください。

なお、6週の投与以後、それまでの投与で投与時反応（infusion reaction）が認められなければ、点滴速度を上げて点滴時間を短縮することができます。ただし、投与間隔を延長した時には注意が必要です。平均点滴速度は1時間当たり5mg/kgを超えないでください（臨床試験において投与経験がありません）。また、点滴時間を短縮した際に投与時反応が認められた場合には、次回以降の投与では点滴時間を短縮せずに投与してください。

▶ 溶解方法

本剤は用時溶解してください（溶解後3時間以内に投与を開始してください）。

- ・ゴム栓をエタノール綿等で清拭した後、21-Gあるいはさらに細い注射針を用いて、1バイアル当たり10mLの日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）を静かに注入してください（その際に陰圧状態でないバイアルは使用しないでください）。
- ・バイアルを回転させながら緩やかに溶解し、溶解後は5分間静置してください（抗体蛋白が凝集するおそれがあるため、決して激しく振らず、長時間振り混ぜないでください）。
- ・溶解後の性状は、無色から淡黄色で、わずかに乳白色から乳白色をしています（変色、異物、その他の異常を認めたものは使用しないでください）。
- ・溶解後の残液の再使用や保存は行わないでください。

▶ 希釈方法

患者さんの体重当たりで計算した必要薬液量を、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ます。体重が100kgを超える患者さんに投与する場合には、希釈後のインフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続1]濃度が4mg/mLを超えないよう、日局生理食塩液の量を調整してください（必要薬液量は、24～25ページの体重・投与量換算表を参照してください）。ブドウ糖注射液等を含め日局生理食塩液以外の注射液は用いないでください。日局生理食塩液で希釈の際は、溶解液を緩徐に注入し、混和の際も静かに行ってください。希釈後のインフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続1]濃度は、0.4～4mg/mLとなるよう調整ください。

▶ 用意するもの

溶解液 : 日局注射用水(日局生理食塩液も可: 1バイアル当たり10mL)

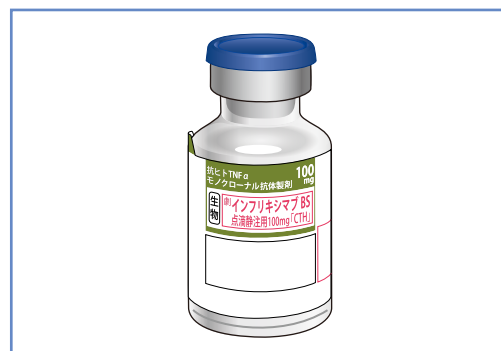
希釈液 : 日局生理食塩液

(成人: 約250mL、体重25kg未満の小児: 約50mL、25kg以上の小児: 約100mL)

投与器具: 輸液セット(ポアサイズ1.2ミクロン以下の無菌・ピロジェンフリーのインラインフィルター)

1) バイアルの準備

体重換算表により必要なバイアル数を確認して、本剤を準備します。

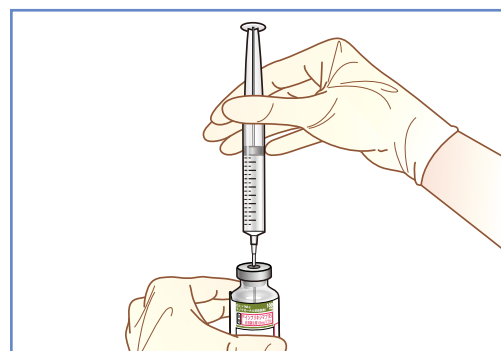


2) 溶解液の注入(1)

1バイアル当たり10mLの日局注射用水(日局生理食塩液も可)を注射筒に採り、バイアルのゴム栓に対して注射針を垂直に刺入します。

注)バイアル内は陰圧になっています。

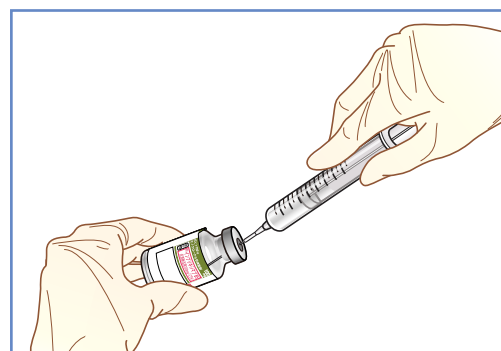
注)21-Gあるいはさらに細い注射針を用いてください。



3) 溶解液の注入(2)

バイアルを傾け、内壁に沿わせるようにして静かに注入します。

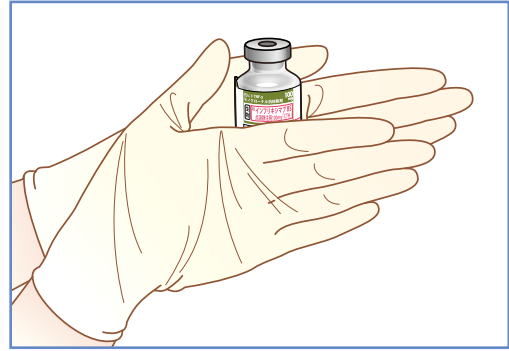
シリンジ内に残存した溶解液は、陰圧操作によって注入してください。



4) 溶解・静置

バイアルをゆっくり回転させながら(決して振らない)、緩やかに溶解させます。溶解後は5分間静置し、3時間以内に投与を開始してください。溶解後の残液の再使用や保存は行わないでください。

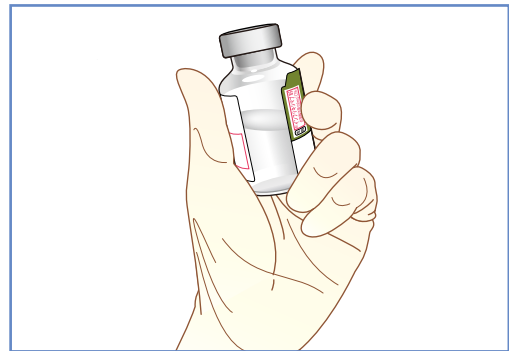
注)抗体蛋白が凝集する恐れがあるため、激しく振ったり、長時間混ぜたりしないでください。



5) 溶解の確認

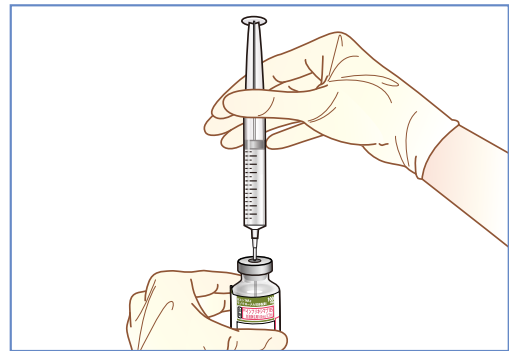
本剤の溶解状態と泡立ちの有無をよく確認してください。

注)変色、異物、その他の異常を認めたものは使用しないでください(溶解後の性状として、無色から淡黄色で、わずかに乳白色から乳白色をしています)。



6) 薬液の採取

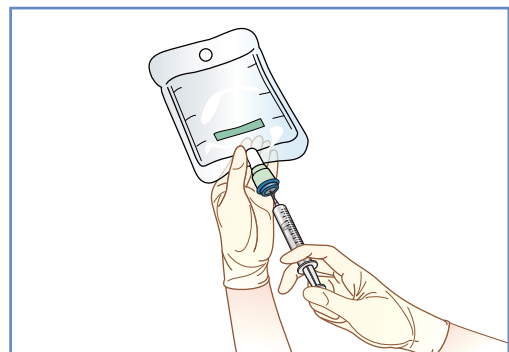
体重換算表等により必要な薬液量を確認して、薬液を採取してください。



7) 希釈液への注入

採取した薬液を希釈液(日局生理食塩液)にゆっくりと注入し、静かに混和します。

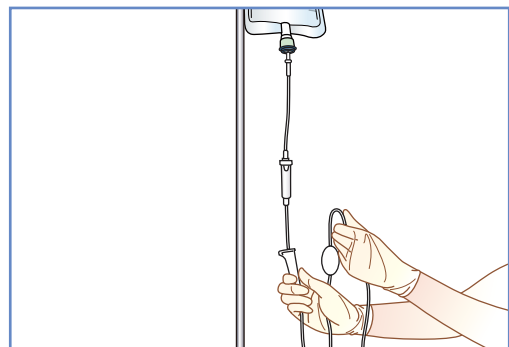
注)本剤は0.4~4mg/mLの濃度範囲内で使用してください。
体重が100kgを超える患者さんに投与する場合には、希釈後の本剤濃度が4mg/mLを超えないよう、希釈液の量を調整ください。



8) 投与準備

投与にあたっては、無菌・ピロジェンフリーのインラインフィルター(ポアサイズ1.2ミクロン以下)を用い、独立したラインにて2時間以上をかけ緩徐に点滴静注してください。

注)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でください。また、他の注射剤や輸液等と混合しないでください。



はじめに

治療の流れ

投与の前に

投与にあたって

副作用

Q & A

▶ 体重・投与量換算表

■ 関節リウマチ

体重 (kg)	3mg/kg			6mg/kg			10mg/kg			体重 (kg)			
	投与量 (mg)	必要本数	薬液量 (mL)	投与量 (mg)	必要本数	薬液量 (mL)	投与量 (mg)	必要本数	薬液量 (mL)				
30	90	1	9.0	180	2	18.0	300	3	30.0	30			
32	96		9.6	192		19.2	320		32.0	32			
34	102		10.2	204		20.4	340		34.0	34			
36	108		10.8	216		21.6	360		36.0	36			
38	114	2	11.4	228	3	22.8	380	4	38.0	38			
40	120		12.0	240		24.0	400		40.0	40			
42	126		12.6	252		25.2	420		42.0	42			
44	132		13.2	264		26.4	440		44.0	44			
46	138		13.8	276		27.6	460		46.0	46			
48	144		14.4	288		28.8	480		48.0	48			
50	150		15.0	300		30.0	500		50.0	50			
52	156		15.6	312		31.2	520		52.0	52			
54	162	3	16.2	324	4	32.4	540	5	54.0	54			
56	168		16.8	336		33.6	560		56.0	56			
58	174		17.4	348		34.8	580		58.0	58			
60	180		18.0	360		36.0	600		60.0	60			
62	186		18.6	372		37.2	620		62.0	62			
64	192		19.2	384		38.4	640		64.0	64			
66	198		19.8	396		39.6	660		66.0	66			
68	204		20.4	408		40.8	680		68.0	68			
70	210		21.0	420		42.0	700		70.0	70			
72	216		4	21.6		432	5		43.2	720	6	72.0	72
74	222			22.2		444			44.4	740		74.0	74
76	228			22.8		456			45.6	760		76.0	76
78	234	23.4		468	46.8	780		78.0	78				
80	240	24.0		480	48.0	800		80.0	80				

【参考】バイアル内全量使用した場合の体重1kg当たりの投与量 (mg/kg)

体重 (kg)	必要本数					体重 (kg)
	2本	3本	4本	5本	6本	
30	6.7	10.0				30
32	6.3	9.4				32
34	5.9	8.8				34
36	5.6	8.3				36
38	5.3	7.9				38
40	5.0	7.5	10.0			40
42	4.8	7.1	9.5			42
44	4.5	6.8	9.1			44
46	4.3	6.5	8.7			46
48	4.2	6.3	8.3			48
50	4.0	6.0	8.0	10.0		50
52	3.8	5.8	7.7	9.6		52
54	3.7	5.6	7.4	9.3		54
56	3.6	5.4	7.1	8.9		56
58	3.4	5.2	6.9	8.6		58
60	3.3	5.0	6.7	8.3	10.0	60
62	3.2	4.8	6.5	8.1	9.7	62
64	3.1	4.7	6.3	7.8	9.4	64
66	3.0	4.5	6.1	7.6	9.1	66
68		4.4	5.9	7.4	8.8	68
70		4.3	5.7	7.1	8.6	70
72		4.2	5.6	6.9	8.3	72
74		4.1	5.4	6.8	8.1	74
76		3.9	5.3	6.6	7.9	76
78		3.8	5.1	6.4	7.7	78
80		3.8	5.0	6.3	7.5	80

乾癬

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

クローン病

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

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、強直性脊椎炎及び潰瘍性大腸炎

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

はじめに

治療の流れ

投与の前に

投与にあたって

副作用

Q & A

3. 投与時の副作用

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では、産生されなかった患者群に比べ投与時反応(infusion reaction)の発現が多い傾向にありました。また、本剤の血中濃度の持続が短くなる傾向がみられ、血中濃度が低下した患者さんでは効果の減弱の可能性があります。

本剤投与の際には、投与時反応の発現に備えて適切な薬剤治療(アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等)や緊急処置ができるよう十分な体制のもとで投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行ってください。

▶ ショック、アナフィラキシー

本剤投与において、ショック、アナフィラキシー(呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等の重篤な副作用)があらわれることがあります。そのような重篤な投与時反応が起こる可能性があることを十分に考慮し、その準備をしてください¹¹⁾(緊急処置を直ちに実施できる環境：点滴施行中のベッドサイドで気道確保、酸素、アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤の投与ができる、など)。

《対処法》

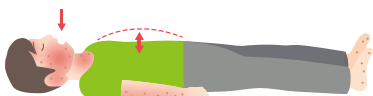
アナフィラキシーが疑われたら、本剤の投与を早期に中止します。

直ちに血圧測定を行い、また可能であればパルスオキシメーターによる動脈血酸素分圧濃度測定、心電図モニターの装着を行います。以下に初期対応及び治療の手順を示します。

アナフィラキシー等の初期対応の手順¹¹⁻¹⁴⁾

1 バイタルサインの確認

循環、気道、呼吸、意識状態、皮膚、体重を評価する。



2 助けを呼ぶ

可能なら蘇生チーム(院内)または救急隊(地域)。



3 アドレナリンの筋肉注射

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



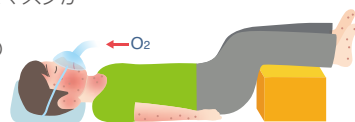
4 患者を仰臥位にする

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



5 酸素投与

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



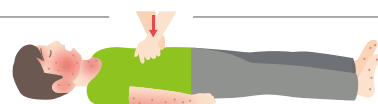
6 静脈ルートの確保

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



7 心肺蘇生

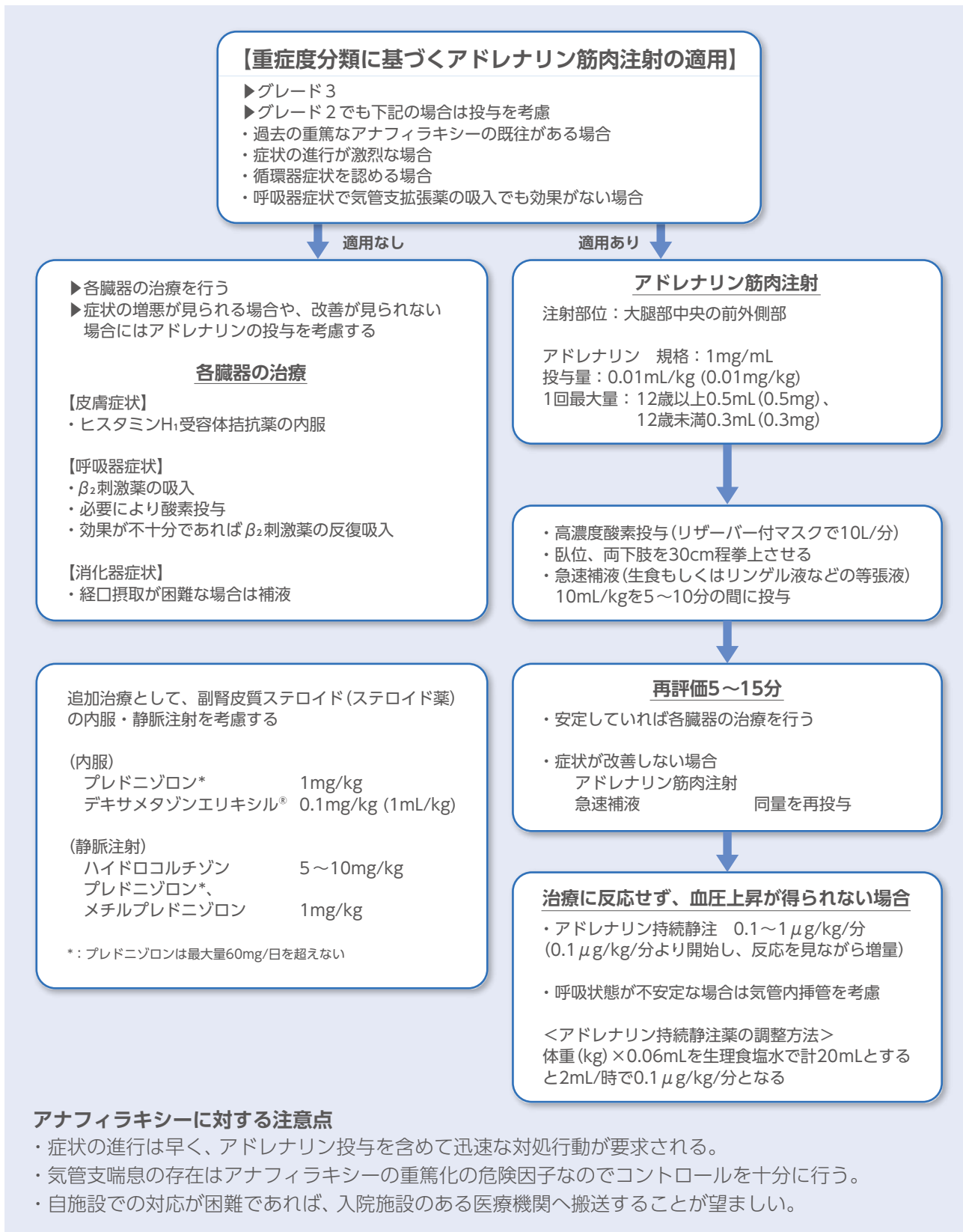
必要に応じて胸部圧迫法で心肺蘇生を行う。



8 バイタル測定

頻回かつ定期的に患者の血圧、脈拍、呼吸状態、酸素化を評価する。



アナフィラキシーの治療手順^{11,15)}

本邦における市販後調査において、臨床試験でインフリキシマブを使用し2年以上の中断後に再投与を行った症例で重篤な投与時反応の頻度が有意に高かったため、長期間の中断や休薬後の再投与は特に厳重な準備とともに行うことが望ましいとされています⁴⁾。

はじめに

治療の流れ

投与の前に

投与にあたって

副作用

Q & A

4. 投与期間中の検査（モニタリング）

感染症リスクの高い患者さんでは、発熱や呼吸困難などの症状出現に留意するほか、胸部画像所見の推移や血中リンパ球数、 β -D-グルカンなどの検査値の推移にも留意してください(33ページ参照)。

特に注意が必要なものを、以下に示します。

結核	スクリーニング時にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者さんや、抗結核薬による予防投与がなされていた患者さんからも、抗TNF製剤投与後に活動性結核が認められたとの報告があります。抗TNF製剤による治療期間中は結核の発現の可能性を常に念頭において、適宜胸部レントゲン検査等を実施するなど注意深く観察してください。
B型肝炎	B型肝炎ウイルスキャリア又は既往感染(HBs抗原陰性、かつHBc抗体またはHBs抗体陽性)の患者さんの場合、血清HBV-DNA定量をはじめとしたウイルスマーカー測定や、ALT等の肝機能検査を継続的に実施してください。HBV-DNAの再上昇がみられる場合は核酸アナログ製剤に対する耐性ウイルスの出現が推定されるため、必ず日本肝臓学会の肝臓専門医に相談してください。 HBV既往感染でHBV-DNAが検出されない患者さんの場合、HBV-DNA定量測定やALT等の肝機能検査を月に1回、本剤による治療終了後も少なくとも12ヵ月は継続してください ⁷⁾ 。
間質性肺炎	本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の症状があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう、患者さんに説明してください。そのような症状があらわれた場合には、胸部レントゲン検査及び胸部CT検査等を行い、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。

患者さんには、毎日の体調管理に気を配り、日ごろ気になることや次の診察のときに主治医に聞きたいことを書き留めておくよう、指導してください。

はじめに

治療の流れ

投与の前に

投与にあたって

副作用

Q & A

副作用

1. 副作用一覧表（発現頻度）

▶ 関節リウマチ患者を対象とした国内第 I / II 相試験における、本剤と因果関係を否定できない有害事象の発現例数と発現率¹⁶⁾：承認時

被験者：関節リウマチ患者 51 例

	発現例数	発現率 (%)
全有害事象	45	88.2
因果関係を否定できない有害事象	43	84.3
血液およびリンパ系障害		
鉄欠乏性貧血	1	2.0
リンパ節炎	1	2.0
眼障害		
結膜沈着物	1	2.0
結膜炎	2	3.9
眼乾燥	1	2.0
硝子体浮遊物	1	2.0
胃腸障害		
腹部不快感	2	3.9
上腹部痛	1	2.0
嚙歯	3	5.9
悪心	1	2.0
口内炎	2	3.9
一般・全身障害および投与部位の状態		
浮腫	1	2.0
感染症および寄生虫症		
気管支炎	3	5.9
胃腸炎	1	2.0
帯状疱疹	3	5.9
鼻咽頭炎	9	17.6
口腔ヘルペス	3	5.9
咽頭炎	4	7.8
鼻炎	1	2.0
上気道感染	1	2.0
尿路感染	1	2.0
急性扁桃炎	1	2.0
膀胱炎	3	5.9
蓄膿	1	2.0
ウイルス性胃腸炎	1	2.0
ヘルペスウイルス感染	1	2.0
インフルエンザ	1	2.0
中耳炎	1	2.0
爪囲炎	1	2.0
クラミジア性肺炎	1	2.0
副鼻腔炎	2	3.9
ニューモシスティス ジロヴェン肺炎	1	2.0
傷害、中毒および処置合併症		
注入に伴う反応	7	13.7
滑膜断裂	1	2.0
腰椎骨折	1	2.0

	発現例数	発現率 (%)
臨床検査		
ALT 増加	3	5.9
AST 増加	3	5.9
GGT 増加	1	2.0
血中ビリルビン増加	1	2.0
血中CPK 増加	1	2.0
血中乳酸脱水素酵素増加	2	3.9
血中尿酸増加	1	2.0
白血球数減少	1	2.0
血中β-D-グルカン増加	3	5.9
細胞マーカー増加	1	2.0
代謝および栄養障害		
高コレステロール血症	1	2.0
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	1	2.0
脊椎すべり症	1	2.0
神経系障害		
頭痛	1	2.0
浮動性めまい	2	3.9
妊娠、産褥および周産期の状態		
流産	1	2.0
生殖系および乳房障害		
不正子宮出血	1	2.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
間質性肺疾患	1	2.0
鼻漏	1	2.0
上気道の炎症	7	13.7
口腔咽頭痛	2	3.9
皮膚および皮下組織障害		
乾癬	1	2.0
発疹	4	7.8
水疱	1	2.0
ざ瘡様皮膚炎	1	2.0
水疱性皮膚炎	1	2.0
薬疹	1	2.0
湿疹	2	3.9
丘疹性皮膚炎	1	2.0
血管障害		
高血圧	1	2.0
深部静脈血栓症	1	2.0

安全性解析対象集団、事象名：MedDRA ver. 16.0

▶ 関節リウマチ患者を対象とした海外第Ⅲ相試験における、本剤と因果関係を否定できない有害事象の発現例数と発現率(1%以上)(海外データ)¹⁷⁾：承認時

被験者：関節リウマチ患者 302例*

	発現例数	発現率 (%)
全有害事象	213	70.5
因果関係を否定できない有害事象	132	43.7
血液およびリンパ系障害		
貧血	3	1.0
好中球減少症	3	1.0
胃腸障害		
下痢	5	1.7
一般・全身障害および投与部位の状態		
注入に伴う反応	10	3.3
免疫系障害		
アナフィラキシー反応	3	1.0
薬物過敏症	6	2.0
感染症および寄生虫症		
気管支炎	6	2.0
蜂巣炎	3	1.0
潜伏結核	21	7.0
鼻咽頭炎	11	3.6
肺炎	4	1.3
上気道感染	10	3.3
尿路感染	8	2.6
臨床検査		
ALT増加	10	3.3
AST増加	5	1.7
GGT増加	3	1.0
肝酵素上昇	5	1.7
トランスアミナーゼ上昇	3	1.0
筋骨格系および結合組織障害		
骨痛	3	1.0
関節リウマチ	7	2.3
神経系障害		
頭痛	5	1.7
皮膚および皮下組織障害		
乾癬	3	1.0
血管障害		
高血圧	5	1.7

安全性解析対象集団、事象名：MedDRA ver. 13.1

* 投与開始症例(本剤群300例及び先行バイオ医薬品^{注)}群302例)のうち先行バイオ医薬品^{注)}群の2例については、本剤を1回以上投与したため本剤群として集計しました。

注) 先行バイオ医薬品：EUで承認されたインフリキシマブ製剤

▶ 関節リウマチ患者を対象とした海外第Ⅰ相パイロット試験における、本剤と因果関係を否定できない有害事象の発現例数と発現率(海外データ)¹⁸⁾：承認時

本剤との因果関係を否定できない有害事象の発現例数は9例中3例(33.3%)、発現件数は7件でした。7件の有害事象を器官別大分類別にみると、感染症および寄生虫症が5件(無症候性細菌尿、播種性結核、咽頭炎、敗血症、上気道感染)、臨床検査(トランスアミナーゼ上昇)と皮膚および皮下組織障害(皮膚炎)が各1件でした(安全性解析対象集団、事象名：MedDRA ver. 14.0)。

はじめに

治療の流れ

投与の前に

投与にあたって

副作用

Q & A

2. 重大な副作用とその対策

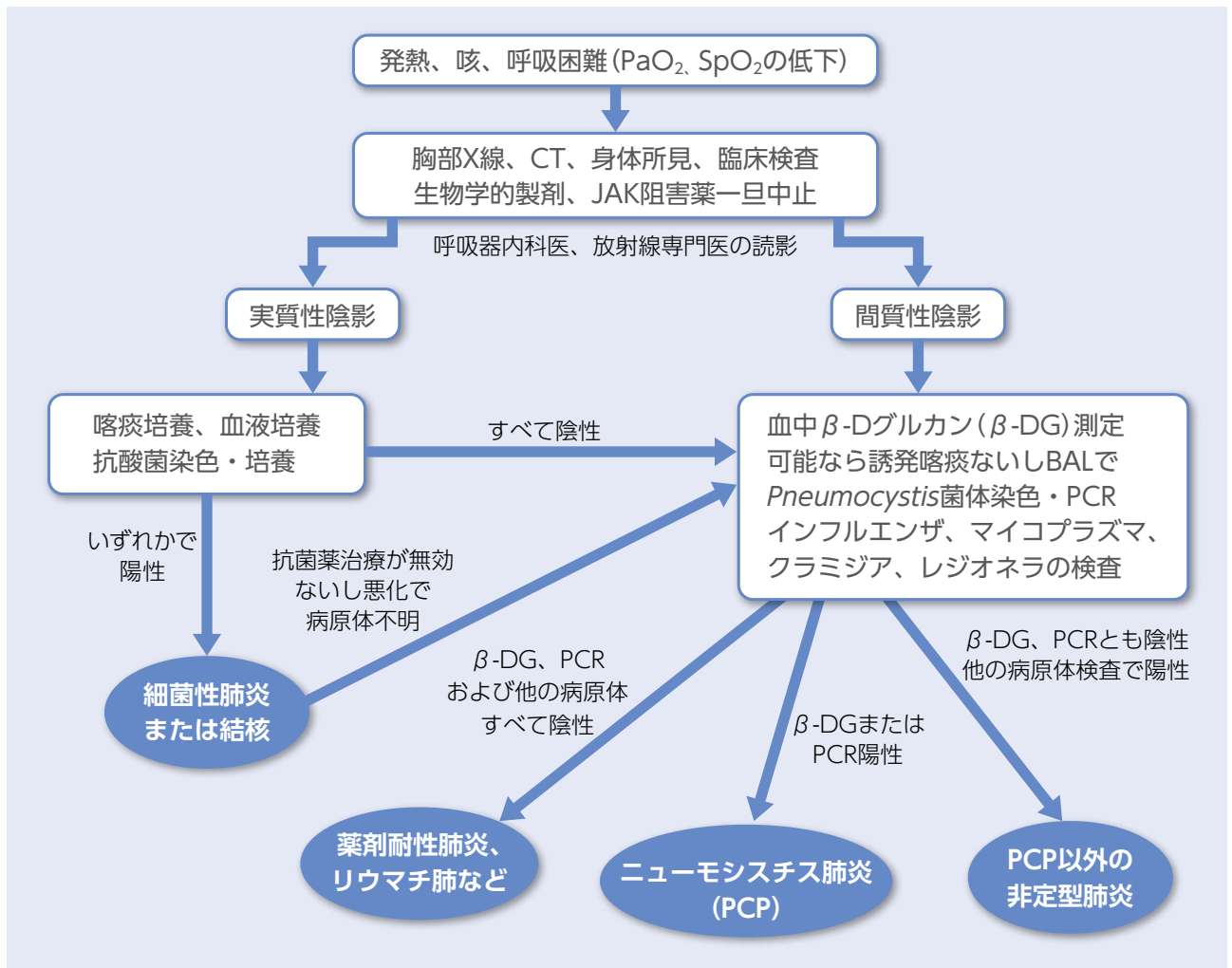
関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅰ／Ⅱ相試験において、重篤な副作用として急性扁桃炎、副鼻腔炎、尿路感染、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、投与時反応 (infusion reaction)、流産の疑い、クラミジア性肺炎及び間質性肺疾患がそれぞれ1例(2%)に認められました。なお、クラミジア性肺炎と間質性肺疾患は同一被験者における併発でした¹⁶⁾。

その他、抗TNF製剤を含む生物学的製剤を使用した場合に起こり得る重大な副作用とその対策について、以下に記載します。

副作用(呼吸器)に関するフローチャート

本剤は、感染症、特に結核・日和見感染症のスクリーニング・副作用対策に十分な注意が必要です。

生物学的製剤、JAK阻害薬投与中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャート⁴⁾



① 感染症

抗TNF製剤の投与により、結核、敗血症、肺炎(ニューモシスティス肺炎を含む)、真菌感染症、脳炎、髄膜炎(リステリア菌性髄膜炎を含む)、骨髄炎等の重篤な感染症(日和見感染症を含む)があらわれることがあります。また、B型肝炎ウイルス(HBV)既往感染例において、HBVの再活性化が報告されています。患者さんの状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行ってください。必要に応じて、専門医にご相談ください。

感染症リスクの高い患者さんでは、発熱や呼吸困難などの症状発現に留意するほか、胸部画像所見の推移や血中リンパ球数、 β -D-グルカンなどの検査値の推移にも留意してください。特に注意が必要な感染症を以下に示します。

(1) 結核

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ります。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に(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)行うことにより、結核症状の発現に十分に注意してください。また、肺外結核(髄膜、胸膜、リンパ節等)もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行ってください。異常が認められた場合には投与の中止を含めた適切な処置を行ってください。

《主な症状》

肺結核の初発症状は2週間以上続く咳と痰、微熱、倦怠感などです。肺外結核では、高熱、胸痛、腹痛、リンパ節腫脹などの症状がみられます。生物学的製剤投与中に併発する結核は、粟粒結核、結核性胸膜炎や腹膜炎、リンパ節結核などの肺外結核が多く、約半数を占めるとされています⁵⁾。

《対処法》

結核の治療では標準療法が定められています。下表に日本結核病学会の標準的治療法を示します。

結核における初回標準治療例の標準的治療法¹⁹⁾

原則としてリファンピシン、イソニアジド、ピラジナミドを用いる下記の治療法を用いる。

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

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

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

(2) 肺炎

TNF阻害療法施行中に肺炎を発症した場合は、通常の市中肺炎と異なり結核・ニューモシスティス肺炎・薬剤性肺障害・原疾患に伴う肺病変等を想定した対処を行ってください(32ページ参照)。抗TNF製剤に関する本邦での市販後全例調査において、ニューモシスティス肺炎の多発が報告されています。高齢者、既存の肺疾患、副腎皮質ステロイド併用等のリスク因子を有する患者さんでは、ST合剤等の予防投与を考慮してください。

《主な症状》

初期症状は、咳嗽、喀痰、発熱、倦怠感などです。

《対処法》

肺炎の診断を行います。抗酸菌症、ニューモシスティス肺炎、薬剤性肺炎などの可能性がないかを考慮します。重症度判定を迅速に行い、入院の必要性、集中治療室管理の必要性を判断します。原因菌を想定し、抗菌薬や抗ウイルス薬の投与を早期に開始します⁵⁾。

(3) B型肝炎

B型肝炎ウイルス(HBV)持続感染者や既往感染者に免疫抑制・化学療法を施行すると、HBVが増殖して再活性化することがあります。特に、治癒したと考えられていた既往感染者の再活性化は「*de novo* B型肝炎」と呼ばれ、劇症化することが多く生命予後が極めて不良です⁷⁾。

《主な症状》

HBV再活性化はしばしば肝炎を伴いますが、一過性の肝炎から致死的な重症肝炎まで、その経過は多様です。

《対処法》

HBVに対する治療やモニタリングを施行していない患者さんにおいて、HBV再活性化又は*de novo* B型肝炎が発現した場合、直ちに核酸アナログ製剤の投与を開始するとともに、日本肝臓学会の肝臓専門医に相談し経過を観察してください。免疫抑制療法の急な中止は肝炎の重症化、劇症化をもたらす可能性がありますので、免疫抑制療法の継続または中止については肝臓専門医とともに慎重に検討してください。

② 投与時反応

《主な症状》

ショック、アナフィラキシーの主な症状は、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です。

《対処法》

重篤な投与時反応(infusion reaction)が発現した場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。また、本剤投与の際には、投与時反応の発現に備えて適切な薬剤治療(アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等)や緊急処置ができるよう十分な体制のもとで投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行ってください(26～27ページ参照)。

③ 脱髄疾患

脱髄疾患(多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等)があらわれることがあります。異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

④ 間質性肺炎

間質性肺炎があらわれることがあります。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ってください(32ページ参照)。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者さんには定期的な問診を行うなど、十分注意してください。

《主な症状》

発熱、咳嗽、労作性呼吸困難

《発症時期》

PMSによると、生物学的製剤投与から間質性肺炎の発症までの期間は69～97日と報告されています⁵⁾。しかし、生物学的製剤投与後1週間前後で間質性肺炎を発症した症例や、200日間前後で発症した症例も報告されています²⁰⁾。

《対処法》

本剤による間質性肺炎が疑われた場合、本剤の投与を速やかに中止してください。投与を中止しても改善が乏しい場合、又は呼吸不全を呈する場合には副腎皮質ステロイド薬(プレドニゾロン0.5～1.0mg/kg/日等)が投与されることが多く、重症呼吸不全例にはメチルプレドニゾロン1.0g/日×3日間のパルス療法が行われることもあります⁵⁾。

⑤ 肝機能障害

本剤投与中又は投与後にAST、ALT、 γ -GTP、LDH等の著しい上昇を伴う肝機能異常が発現した場合、HBV再活性化による肝炎のほか薬物性肝障害や自己免疫性肝炎などの鑑別診断が必要となります。HBVウイルスマーカーに加えて自己抗体などの血清学的検査、腹部超音波検査などを実施し、日本肝臓学会の肝臓専門医に相談してください。

⑥ 遅発性過敏症

遅発性過敏症(投与から3日以上経過後)が発現する可能性があります。患者さんに十分説明し、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、頭痛等が発現した場合には主治医に連絡するよう指示するなど、適切な対応をとってください。

⑦ 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群

抗dsDNA抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがあります。このような場合には、本剤の投与を中止してください。

⑧ 重篤な血液障害

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ります。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

⑨ 横紋筋融解症

横紋筋融解症があらわれることがあります。脱力感、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

※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(2年)までの期間で実施されています。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ます。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ません。

▶ Q&A

Q1. 点滴時間を短縮することはできますか？

A 本剤の投与においては、原則として2時間以上をかけて緩徐に点滴静注してください。6週(3回目)の投与以後、それまでに投与時反応(infusion reaction)が認められていなければ、点滴速度を上げる(点滴時間を短縮する)ことができます。ただし、投与間隔を延長した時には短縮せず、原則どおり2時間以上かけて点滴静注し、投与時反応(infusion reaction)の発現に十分注意してください。平均点滴速度は1時間当たり5mg/kgを超えないでください(臨床試験において投与経験がありません)。また、点滴時間を短縮した際に投与時反応が認められた場合は、それ以降の投与時は点滴時間を短縮せずに投与してください。

⇒21ページ

Q2. 通常の投与で症状の改善がみられなかった場合、どうすればいいですか？

A 関節リウマチ及び乾癬においては、6週(3回目)の投与以後、効果不十分また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す。投与量の上限は、8週間隔であれば10mg/kg、投与間隔を短縮した場合は6mg/kgです。投与間隔の短縮は、最短4週間隔です。また、クローン病においては、6週の投与以後効果が減弱した場合に、投与量の増量または投与期間の短縮が可能です。投与量を増量する場合には、10mg/kgに増量することができます。投与間隔を短縮する場合には、1回あたりの投与量を5mg/kgとし、最短4週間隔で投与することができます。

⇒18～20ページ

患者さんの状態により増量や投与間隔短縮ができない場合、または増量や投与間隔短縮をしても効果が不十分な場合は、他の治療法を検討してください。

Q3. 薬剤に対する抗体が出現した場合、治療効果が低下しますか？

A 本剤の有効成分であるインフリキシマブ(遺伝子組換え)[インフリキシマブ後続1]は、マウス由来の蛋白質を部分的に含んでいます。ヒトにとっては異種蛋白であるため、本剤に対する抗体が産生されることがあります。その場合、本剤の血中濃度の持続が短くなる傾向がみられ、血中濃度が低下した患者さんでは治療効果減弱の可能性がります。

また、臨床試験において、抗体産生が確認された患者群では、抗体が産生されなかった患者群に比べ投与時反応が多い傾向がみられましたので、それについても注意が必要です。

Q4. 投与時反応には、どのように対処すればよいですか？

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

⇒26～27ページ

Q5. 結核のスクリーニングは、どのように実施すればよいですか？

A 本剤は結核を活動化させるおそれがあります。投与前に十分な問診、インターフェロン- γ 応答測定 (クオンティフェロン[®]TB ゴールド、T-スポット[®]TB) 又はツベルクリン反応検査、胸部レントゲン検査を必ず実施し、必要に応じて胸部CT検査等を行うことにより、肺結核をはじめとする感染症の有無について総合的に判定してください。胸部レントゲン撮影が即日可能であり、呼吸器内科専門医や放射線科専門医による読影所見が得られることが望ましいとされています⁴⁾。結核の既往歴を有する場合及び感染が疑われる場合には結核の診療経験がある医師に相談し、必要に応じて抗結核薬を投与した上で本剤を投与してください。

⇒11～12ページ

Q6. 結核を発症した場合には、どのように対処すればよいですか？

A スクリーニング時にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者さんや、抗結核薬による予防投与がなされていた患者さんからも、抗TNF製剤投与後に活動性結核が認められたとの報告があります。万が一、結核を発症した場合は、抗結核薬の投与等適切な処置を行ってください。本剤投与の中止に関しては、そのリスク・ベネフィットを十分に勘案してください。詳しくは、「生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き」⁵⁾を参照してください。

Q7. B型肝炎には、どのように対処すればよいですか？

A 本剤の投与前にはHBs抗原等を測定し、肝機能検査やHBVウイルスマーカーのモニタリングを行う等、B型肝炎発症の徴候や症状の発現に注意してください。

万が一、HBV再活性化又は*de novo* B型肝炎が発現した場合、直ちに核酸アナログ製剤の投与を開始するとともに、日本肝臓学会の肝臓専門医に相談し経過を観察してください。詳しくは、日本リウマチ学会による「B型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言」⁷⁾ や「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」⁸⁾、及び日本肝臓学会による「B型肝炎治療ガイドライン」⁹⁾を参照してください。

⇒13ページ

Q8. 治療期間中に妊娠が発覚した場合、投与を中止すべきですか？

- A** 本剤の有効成分であるインフリキシマブ(遺伝子組換え)[インフリキシマブ後続1]はヒトのTNF α に特異的に結合するため、マウス等を用いた生殖発生毒性試験は実施されていません。マウスにおいて抗マウスTNF α 抗体を投与した実験では、催奇形性や母体毒性、胎児毒性は認められていません。なお、本剤は胎盤通過性があるとの報告があります。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ、本剤を投与してください。

Q9. 市販後調査は行われますか？

- A** 本剤を含むバイオ後続品も新薬と同様、医薬品リスク管理計画(RMP)の策定が義務づけられています。RMPに基づき安全性検討事項を特定し、これを踏まえて医薬品安全性監視計画及びリスク最小化計画を策定し、必要に応じて有効性に関する製造販売後の調査・試験の計画を策定することとなります。つきましては、本剤を使用される医師をはじめとした医療関係者のみなさまにもご協力をお願いすることがあるかと思しますので、その際はよろしくお願いたします。

Q10. バイオ後続品と先行バイオ医薬品で、抗薬物抗体(中和抗体)の産生や有害事象の発現に差はみられますか？

- A** 国内と海外の臨床試験において、本剤及び先行バイオ医薬品^{注)}に対する抗体の産生率は同程度でした。また、有害事象の発現状況に関しても、両製剤で同程度でした。ただし、本剤において現時点で得られている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していきます。

注)先行バイオ医薬品：EUで承認されたインフリキシマブ製剤

▶ 参考文献

- 1) 厚生労働省医薬・生活衛生局「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針(薬生薬審発0204第1号)」令和2年
- 2) 厚生労働省医薬食品局「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の製造工程の変更にもなう同等性/同質性評価について(薬食審査発第0426001号)」平成17年
- 3) 山口照英. Pharma Tech Japan. 25(7): 1243-1250, 2009
- 4) 日本リウマチ学会ガイドライン委員会 RA治療薬ガイドライン小委員会 編「関節リウマチ(RA)に対するTNF阻害薬使用の手引き(2020年2月1日改訂版)」2020年2月, P4-11
https://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_tnf.pdf(2020年9月参照)
- 5) 日本呼吸器学会 生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員会 編「生物学的製剤と呼吸器疾患診療の手引き」2014年2月, P51-57
http://fa.jrs.or.jp/guidelines/guidance_respiratory-disease.pdf(2020年9月参照)
- 6) 日本結核病学会予防委員会「クオンティフェロン®TBゴールドの使用指針」Kekkaku. 86(10): 839-844, 2011
<https://www.kekkaku.gr.jp/commit/yobou/201108.pdf>(2020年9月参照)
- 7) 日本リウマチ学会 編「B型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言(第4版改訂版)」2014年4月, P1-4
<https://www.ryumachi-jp.com/info/news140423.pdf>(2020年9月参照)
- 8) 日本リウマチ学会 編「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン(改訂版)」2011年9月, P1-2
https://www.ryumachi-jp.com/info/news110926_gl.pdf(2020年9月参照)
- 9) 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編「B型肝炎治療ガイドライン(第3.2版)」2020年7月, P78-80
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b(2020年9月参照)
- 10) 日本リウマチ学会 MTX診療ガイドライン策定小委員会 編「関節リウマチ治療におけるメトトレキサート(MTX)診療ガイドライン 2016年改訂版」羊土社, 2016年8月
- 11) 厚生労働省「重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー」平成20年3月(令和元年9月改訂), P13-28
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1h01_r01.pdf(2020年9月参照)
- 12) 日本アレルギー学会 編「アナフィラキシーガイドライン」2014年11月, P13-14
https://anaphylaxis-guideline.jp/pdf/anaphylaxis_guideline.PDF(2020年9月参照)
- 13) Simons FE, et al. World Allergy Organ J. 4(2): 13-37, 2011
- 14) 「食物アレルギーの診療の手引き2017」検討委員会 編「食物アレルギーの診療の手引き2017」2017年, P21-24
<https://www.foodallergy.jp/wp-content/themes/foodallergy/pdf/manual2017.pdf>
(2020年9月参照)
- 15) 海老澤元宏ほか 監修「食物アレルギー診療ガイドライン2016《2018年改訂版》」協和企画, 2018年10月, P132-141
- 16) 社内資料:国内第I/II相試験(承認時評価資料)
- 17) 社内資料:海外第III相試験(承認時評価資料)
- 18) 社内資料:海外第I相パイロット試験
- 19) 日本結核病学会治療委員会「結核医療の基準」の改訂-2018年」Kekkaku. 93(1): 61 - 68, 2018
<https://www.kekkaku.gr.jp/pub/vol93%282018%29/vol93no1p61-68.pdf>(2020年9月参照)
- 20) Perez-Alvarez, R et al. Semin Arthritis Rheum. 41(2): 256-264, 2011

監修

川合 眞一先生 (東邦大学医学部 炎症・疼痛制御学講座 教授)

選任外国製造医薬品等製造販売業者(文献請求先及び問い合わせ先)

名称：セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社

住所：〒104-0033 東京都中央区新川一丁目16番3号 住友不動産茅場町ビル 3階

TEL：0120-833-889

外国製造医薬品等特例承認取得者

名称：Celltrion Inc. (韓国)

販売提携

名称：東和薬品株式会社

住所：〒571-8580 大阪府門真市新橋町2番11号

TEL：0120-108-932



インフリキシマブ[®] BS点滴静注用100mg [CTH]

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

規制区分：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品⁽³⁾
貯法：2～8℃に保存
有効期間：60箇月

日本標準商品分類番号	
87239	
承認番号	22600AMI00001000
薬価基準収載	2017年11月
販売開始	2017年12月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

(効能共通)

1.1 本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合のみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[1.2.1、1.2.2、1.4、2.1、2.2、2.4、8.2、8.7、9.1.1、9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.4 参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症があらわれることがあるため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[1.1、2.1、9.1.1、11.1.1 参照]

1.2.2 結核

播種性結核(粟粒結核)及び肺外結核(髄膜、胸膜、リンパ節等)を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- 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。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[1.1、2.2、8.2、9.1.2、11.1.2 参照]

1.3 本剤投与に関連する反応

1.3.1 Infusion reaction

本剤投与中あるいは投与終了後2時間以内に発現するinfusion reactionのうち、重篤なアナフィラキシー(呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、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。[2.3、8.6、8.8、9.1.7、11.1.3、14.2.2 参照]

1.3.2 遅発性過敏症(再投与の場合)

本剤投与後3日以上経過後に重篤なものを含む遅発性過敏症(筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚥下障害、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。[2.3、8.6、9.1.7、11.1.7 参照]

1.4 脱髄疾患の臨床症状及び/又は画像診断上の悪化が、本剤を含むTNF抑制作用を有する薬剤であらわれることがある。脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。[1.1、2.4、9.1.4、11.1.4 参照]

(関節リウマチ)

1.5 本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勧告すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ

治療の経験をもつ医師が使用すること。

(ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎)

1.6 本剤の治療を行う前に、既存治療薬(シクロスポリン等)の使用を十分勧告すること。また、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の治療経験を持つ眼科医と本剤について十分な知識を有する内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用すること。

(乾癬)

1.7 本剤の治療を行う前に、既存の全身療法(紫外線療法を含む)の使用を十分勧告すること。また、乾癬の治療経験を持つ医師と本剤について十分な知識を有する医師が連携をとり使用すること。

(強直性脊椎炎)

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

(クローン病)

1.9 本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勧告すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用すること。

(潰瘍性大腸炎)

1.10 本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勧告すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 重篤な感染症(敗血症等)の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.1、1.2.1、9.1.1、11.1.1 参照]

2.2 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.2 参照]

2.3 本剤の成分又はマウス由来の蛋白質(マウス型、キメラ型、ヒト化抗体等)に対する過敏症の既往歴のある患者[1.3.1、1.3.2、8.6、8.8、9.1.7、11.1.3、11.1.7、14.2.2 参照]

2.4 脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者[症状の再燃及び悪化のおそれがある。][1.1、1.4、9.1.4、11.1.4 参照]

2.5 うっ血性心不全の患者[15.1.2 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

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) [インフリキシマブ後続1]100mg
	添加剤	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

本剤は、マウス骨髄腫由来細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

製剤の性状	白色の塊(凍結乾燥ケーキ)
pH (注射用10mLに溶解)	6.9～7.5
浸透圧比 (注射用10mLに溶解)	0.5～0.7(生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

- 関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)
- ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎
- 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

※○強直性脊椎炎

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

5. 効能又は効果に関連する注意

(関節リウマチ)

5.1 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。

(ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎)

5.2 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)

5.3 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膚、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)

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

(クローン病)

5.5 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)

5.6 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を考慮すること。

6. 用法及び用量

(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1]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週投与以後、効果が不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1回の体重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、インフリキシマブ(遺伝子組換え)[インフリキシマブ後続1]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週投与以後、効果が不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は患者の状態に応じて段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。

(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1]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週投与以後、効果が不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は患者の状態に応じて段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。

※(強直性脊椎炎)

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

(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1]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週投与以後、効果が減弱した場合には、投与量の増量又は投与間隔の短縮が可能である。投与量を増量する場合は、体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる。投与間隔を短縮する場合は、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし、最短4週間の間隔で投与することができる。

(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1]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。

7. 用法及び用量に関連する注意

(効能共通)

7.1 本剤と他の生物学的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。

(関節リウマチ)

7.2 国内及び海外の臨床試験により、メトトレキサート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、メトトレキサート併用時よりも低かった。なお、メトトレキサート製剤以外の抗リウマチ薬併用の有用性は確立していない。[8.8、16.1.3 参照]

7.3 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。

7.4 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。

7.5 本剤とアバセプト（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。

（乾癬）

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

（クローン病）

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

（潰瘍性大腸炎）

7.8 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。

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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。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。〔1.1、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.2 参照〕

8.3 本剤を含む抗TNF製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、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。〔9.1.3 参照〕

8.4 本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の間質性肺炎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こと。〔9.1.5、11.1.5 参照〕

8.5 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発現の可能性が否定できない。

8.6 本剤投与中はinfusion reactionに対する適切な薬剤治療（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はメトアミフェン等）や緊急処置を直ちに実施できるように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。また、遅発性過敏症（3日以上経過後）があらわれることがあるので、患者に十分説明し、発熱、発疹、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。〔1.3.1、1.3.2、2.3、8.8、9.1.7、11.1.3、11.1.7、14.2.2 参照〕

8.7 臨床試験における投与後3年間の追跡調査で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。慢性炎症性疾患のある患者に長期の免疫抑制剤を投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まること報告されている。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。本剤に起因するものか不明だが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。〔1.1、15.1.4 参照〕

8.8 本剤はマウス蛋白由来部分があるため、ヒトには異種蛋白であり、投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者群は、抗体が産生されなかった患者群に比べ、infusion reactionの発現が多い傾向にあり、また、本剤の血中濃度の持続が短くなる傾向がみられ、血中濃度が低下した患者では効果の減弱の可能性が報告されている。〔1.3.1、2.3、2.7、8.6、9.1.7、11.1.3、14.2.2、16.1.2、16.1.7、16.6.1 参照〕

8.9 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症の患者又は感染症が疑われる患者
適切な処置と十分な観察が必要である。本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性がある。〔1.1、1.2.1、2.1、11.1.1 参照〕

9.1.2 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）又は結核感染が疑われる患者
(1) 結核の既感染者は、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的（投与開始後2か月間は可能な限り1か月に1回、以降は適宜必要に応じて）に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。結核を活動化させるおそれがある。〔1.1、1.2.2、2.2、8.2、11.1.2 参照〕
(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。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。
・胸部画像検査で陈旧性結核に一致するか推定される陰影を有する患者
・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者

・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
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者
〔1.1、1.2.2、2.2、8.2、11.1.2 参照〕

9.1.3 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHbc抗体またはHBs抗体陽性）
肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤を含む抗TNF製剤が投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起因している。〔8.3 参照〕

9.1.4 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者
(1) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。脱髄疾患発現のおそれがある。〔1.1、1.4、2.4、11.1.4 参照〕
(2) 脱髄疾患の家族歴のある患者は、適宜画像診断等の検査を実施し、十分に注意すること。脱髄疾患発現のおそれがある。〔1.1、1.4、2.4、11.1.4 参照〕

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者
定期的な問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。〔8.4、11.1.5 参照〕

9.1.6 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者
血液疾患が悪化するおそれがある。〔11.1.9 参照〕

9.1.7 本剤投与経験のある患者
Infusion Reaction、遅発性過敏症が発現する可能性がある。〔1.3.1、1.3.2、2.3、8.6、8.8、11.1.3、11.1.7、14.2.2 参照〕

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。本剤投与による生殖発生毒性試験は実施されていない（本剤がヒトTNF α 特異的動物実験が実施できないため）。また、マウスTNF α を中和する抗体投与により、マウスを用いて検討された結果では、催奇形性、母体毒性、胎児毒性は認められていない。

9.5.2 本剤は胎盤通過性があると報告がある。従って、本剤の投与を受けた患者からの母乳においては、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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

（クローン病及び潰瘍性大腸炎）

9.7.1 6歳未満の小児等を対象とした国内臨床試験は実施していないため、これらの患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与し、副作用の発現に十分注意すること。

（上記以外の効能）

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能（免疫機能等）が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症（3.5%）
敗血症、肺炎（ニューモシスティス肺炎を含む）、真菌感染症、髄膜炎、髄膜炎（リステリア菌性髄膜炎を含む）、骨髄炎等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれることがある。なお、死亡に至った症例の多くは、感染症によるものであった。〔1.1、1.2.1、2.1、9.1.1 参照〕

11.1.2 結核（0.3%）

結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性がある。また、肺外結核（髄膜、胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることからその可能性も十分考慮した観察を行うこと。〔1.1、1.2.2、2.2、8.2、9.1.2 参照〕

11.1.3 重篤なinfusion reaction（0.6%）
ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等の重篤な副作用）、痙攣があらわれることがある。〔1.3.1、2.3、8.6、8.8、9.1.7、14.2.2 参照〕

11.1.4 脱髄疾患（0.1%）

多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギランバレー症候群等があらわれることがある。〔1.1、1.4、2.4、9.1.4 参照〕

11.1.5 間質性肺炎（0.5%）
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グルカン測定等）を考慮に入れ、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。主としてメトトレキサート製剤併用時において、間質性肺炎を発現し致命的な経過をたどった症例が報告されている。〔8.4、9.1.5 参照〕

11.1.6 肝機能障害（0.1%）

AST、ALT、 γ -GTP、LDH等の著しい上昇を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがある。

11.1.7 遅発性過敏症（0.6%）

筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚔下障害、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛等を伴う遅発性過敏症（3日以上経過後）があらわれることがある。〔1.3.2、2.3、8.6、9.1.7 参照〕

11.1.8 抗dsDNA抗体の陽性を伴うループス様症候群（0.4%）
抗dsDNA抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。

11.1.9 重篤な血液障害（0.1%）

汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少、血球貪食症候群、血小板減少性紫斑病があらわれることがある。〔9.1.6 参照〕

11.1.10 横紋筋融解症（頻度不明）

脱力感、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満	頻度不明
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、嗅覚錯乱、味覚異常、神経痛、不随意性筋攣縮、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）	多発性神経障害、ニューロパシー、てんかん発作
血液	貧血（鉄欠乏性貧血、溶血性貧血）、白血球減少、血小板減少	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、リンパ球形成異常（異形リンパ球）、リンパ球減少、後骨髄球増加、尿酸増加、カウム増加、CRP増加、ヘマトクリット減少	血球性血小板減少性紫斑病	
循環器	ほてり、潮紅、高血圧、低血圧、動悸、血圧低下、血圧上昇	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（IgA血管炎）	
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	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、扁桃炎	間質性肺線維症
肝臓	ALP増加	脂肪肝、肝炎、胆嚢炎、肝臓大、高ビリルビン血症		
泌尿器	血尿（尿潜血）	尿路感染、尿中プロテイン尿、尿中白血球陽性、尿中赤血球陽性、BUN増加、尿沈渣	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、腹膨満、便秘、胃腸炎	上腹部痛、嚔下障害、逆流性食道炎、腸閉塞、腸管狭窄、消化不良、腸胃穿孔、胃炎、痔核、肛門周囲腫痛、憩室炎、腹部膨満、胃腸炎、胃潰瘍、腹膜炎、腹部不快感、腸炎、胃不快感、軟便、放屁	
皮膚	発疹（膿疱性発疹、斑状発疹、斑状丘疹発疹、小水疱性発疹、湿疹、紅斑性発疹、環状紅斑、丘疹、血管炎性発疹）	白癬、皮膚炎（脂漏性皮膚炎、水疱性皮膚炎、乾癬様皮膚炎、さ瘤様皮膚炎）、疥癬、紅斑性発疹、環状紅斑、丘疹、血管炎性発疹	麦粒腫、せつ、皮膚真菌感染、皮膚剥傷、皮膚萎縮、さ瘤、皮膚乾燥、皮膚変色、皮膚剥離、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、皮膚腫瘍、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、注射部位そう痒症）	
眼			眼内炎、涙器障害、角膜炎、眼瞼炎、乾眼症、眼痛、眼球乾燥、羞明、強膜炎、緑内障、眼圧上昇、眼瞼炎、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）、耳鳴（外耳炎、中耳炎、迷路炎）	
筋骨格系			関節腫脹、背部痛、筋骨格硬直、頸部痛、関節炎、骨痛、腱炎、筋力低下、滑液包炎、CK増加、関節痛	皮膚筋炎、多発性筋炎
抵抗機構			自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性、抗カルシオニン抗体陽性、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）	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、食道カンジタ症、肺炎
代謝			高コレステロール血症	ニューモシスティス肺炎、サルモネラ症、カルコイドーシス、非結核性マイコバクテリア感染（非結核性抗酸菌症）、クリプトコッカス症
その他			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、咽頭痛、喉頭浮腫）	感染症、勃起不全、乳房肥大、電頭包皮炎、不規則月経、陰部出血、性器分泌物（白帯下）、無力症、不快感、胸部不快感、嚔息、食欲不振、食慾亢進、過敏症、体重増加、体重減少、子宮平滑筋浮腫、リビド減退、末梢腫脹

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解方法

本剤は用時溶解とすること。(溶解後3時間以内に投与を開始をすること。)

(1) ゴム栓をエタノール綿等で清拭した後、21-Gあるいはさらに細い注射針を用いて、1バイアル当たり10mLの日局注射用水(日局生理食塩液も使用可)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。

(2) バイアルを回転させながら緩やかに溶解し、溶解後は5分間静置すること。抗体蛋白が凝集するおそれがあるため、決して激しく振らず、長時間振り混ぜないこと。

(3) 蛋白製剤なので、溶解後の性状として、無色から淡黄色で、わずかに乳白色から乳白色をしている。変色、異物、その他の異常を認めたらものは使用しないこと。

(4) 溶解後の残液の再使用や保存は行わないこと。

14.1.2 希釈方法

患者の体重当たりで計算した必要量を成人は約250mL、体重が25kg未満の小児は約50mL、25kg以上の小児は約100mLの日局生理食塩液に希釈すること。体重が100kgを超える患者に投与する場合には、希釈後のインフリキシマブ(遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続1]濃度が4mg/mLを超えないよう、日局生理食塩液の量を調整すること。ブドウ糖注射液等を含め日局生理食塩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(遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続1]濃度は、0.4~4mg/mLとすること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与器具

本剤は無菌、バイロジェンフリーのインラインフィルター(ポアサイズ1.2ミクロン以下)を用いて投与すること。

14.2.2 投与経路及び投与速度

本剤は独立したラインにて投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと。また、原則、2時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。

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

また、点滴時間を短縮した際にinfusion reactionが認められた場合には、次回以降の投与では、点滴時間を短縮せずに投与すること。[1.3.1、2.3、8.6、8.8、9.1.7、11.1.3 参照]

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.1.2 150例の中等度から重度のうつ血性心不全の患者(左室駆出率35%以下で、NYHA心機能分類III/IV度)に、プラセボ及び本剤5、10mg/kgを初回、2週後、6週後に3回投与した海外での臨床試験を実施した。その結果、本剤投与群、特に10mg/kg群において心不全症状の悪化及び死亡が高率に認められたとの報告がある。初回投与後28週時点に

おいて、10mg/kg群で3例、5mg/kg群で1例の死亡が認められ、プラセボ群では死亡例はなかった。また、症状悪化による入院は、10mg/kg群51例中11例、5mg/kg群50例中3例、プラセボ群49例中5例であった。さらに、1年後の詳細における死亡例は、10mg/kg群で8例であったのに対し、5mg/kg群及びプラセボ群ではそれぞれ4例であった。[2.5 参照]

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

15.1.4 本剤の臨床試験及び臨床試験終了後3年間又は5年間の追跡調査において、悪性リンパ腫、乳癌、黒色腫、扁平上皮癌、直腸腺癌、基底細胞癌及び皮膚癌等が169例に報告されている。本剤投与と悪性腫瘍発現の関連性を検討するため、実際に悪性腫瘍が認められた例数並びに大規模なデータベースから抽出した同一背景を有する一般集団からの予測例数を表1~3に示した。この予測例数は、症例毎の性、年齢、追跡期間等よりNIH SEERデータベース(National Institute of Health (NIH) Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database)から推定した値を用いた。表1のクローン病患者での比較では、本剤投与群における悪性腫瘍の予測例数14.49例に対し観察例数は21例であった。一方、プラセボ群においては予測例数0.20例に対し観察例数は1例であった。[1.1、8.7 参照]

表1. クローン病全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

クローン病全試験 ^a	プラセボ投与例		
	全例追跡期間(人・年)	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a. 悪性リンパ腫	97	0	0.01
b. 非黒色腫性皮膚癌	96	1	NA
c. 上記以外の悪性腫瘍	96	1	0.19
悪性腫瘍計(a+c) ^b	96	1	0.20

クローン病全試験 ^a	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
a. 悪性リンパ腫	4094	2	0.65
b. 非黒色腫性皮膚癌	4085	8	NA
c. 上記以外の悪性腫瘍	4055	19	13.85
悪性腫瘍計(a+c) ^b	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		
	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
b. 非黒色腫性皮膚癌	1611	6	NA
c. 上記以外の悪性腫瘍	1604	10	13.16
悪性腫瘍計(a+c) ^b	1604	10	13.61

関節リウマチ全試験 ^a	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
a. 悪性リンパ腫	6391	9	1.79
b. 非黒色腫性皮膚癌	6357	24	NA
c. 上記以外の悪性腫瘍	6343	41	50.80
悪性腫瘍計(a+c) ^b	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		
	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
b. 非黒色腫性皮膚癌	2887	12	NA
c. 上記以外の悪性腫瘍	2877	14	18.75
悪性腫瘍計(a+c) ^b	2877	15	19.46

全試験 ^a	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
a. 悪性リンパ腫	17852	14	4.13
b. 非黒色腫性皮膚癌	17721	67	NA
c. 上記以外の悪性腫瘍	17720	92	101.30
悪性腫瘍計(a+c) ^b	17707	106	105.18

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

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤はヒト及びチンパンジーのTNF α 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TNF α と結合しない。このため、がん原性試験は実施されていない。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

100mg [1バイアル(20mL容器)]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社
〒104-0033 東京都中央区新川一丁目16番3号住友不動産茅場町ビル3階
TEL 0120-833-889(フリーダイヤル)
受付時間 9:00-17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

詳細は添付文書をご参照ください。添付文書の改訂には十分ご注意ください。

**2020年10月改訂(第3版) 効能変更)
*2020年7月改訂(第2版)

選任外国製造医薬品等製造販売業者

セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社

東京都中央区新川一丁目16番3号住友不動産茅場町ビル3階

外国製造医薬品等特例承認取得者

Celltrion Inc. (韓国)

大田区南陽洞111-1

*販売提携

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号

[製造販売] [文献請求先及び問い合わせ先]

選任外国製造医薬品等製造販売業者：

セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社

東京都中央区新川一丁目16番3号住友不動産茅場町ビル3階

0120-833-889(フリーダイヤル)

受付時間 9:00-17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

外国製造医薬品等特例承認取得者：

Celltrion Inc. (韓国)

販売提携：

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号