

適正使用ガイド

抗ヒトTNF α モノクローナル抗体製剤

生物由来製品, 劇薬, 処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

インフリキシマブ BS点滴静注用100mg「日医工」

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]製剤

標準品:レミケード点滴静注用100

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命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]

効能又は効果、用法及び用量、警告・禁忌等を含む使用上の注意等の詳細はドラッグインフォメーションをご覧ください。

※先行バイオ医薬品と効能又は効果が一部異なります。[腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病]及び[川崎病の急性期]に対する効能又は効果は承認を取得していません。

適正使用に関するお願い

インフリキシマブBS点滴静注用100mg「日医工」(以下、本剤)は、本邦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(以下、先行バイオ医薬品)のバイオ後続品です。本剤は抗ヒトTNF α モノクローナル抗体製剤であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造*しています。

2017年9月以降、本邦において以下に記載する疾患を効能又は効果として、製造販売承認を取得しました。

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)

本剤は、先行バイオ医薬品が有する効能又は効果のうち、下記の効能又は効果を有していません。

- ・腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病
- ・川崎病の急性期

本剤の国内における使用経験は限られているため、販売開始後に本剤投与による未知の副作用が発現する可能性があります。また、国内での臨床試験においては、重篤な副作用を含む多様な副作用の発現が認められています。

そこで、本剤の適正使用の推進と安全性確保の一助としていただくため、「適正使用ガイド」を作成しました。

この適正使用ガイドでは、対象患者の選択、適正使用基準、投与期間中の注意事項、注意すべき副作用とその対策について紹介しています。

本剤をご使用いただく前に、必ず最新の添付文書及びこの適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願いいたします。

*先行バイオ医薬品は、マウス骨髄腫由来細胞を用いて製造。

「効能又は効果」、「用法及び用量」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」、「効能又は効果に関連する注意」、「用法及び用量に関連する注意」及び「副作用」の詳細は、最新の添付文書でご確認ください。

バイオ後続品とは

バイオ医薬品

バイオ医薬品とは、有効成分が成長ホルモン、インスリン、抗体などのタンパク質由来の医薬品で、細胞、酵母、細菌などの生物からバイオテクノロジーを応用して産生されます。バイオ医薬品は、従来の化学合成からできる低分子医薬品に比べ分子量が大きく、構造が複雑であり、細胞等を用いて製造されるため、その特徴及び特性は製造工程に影響されます。

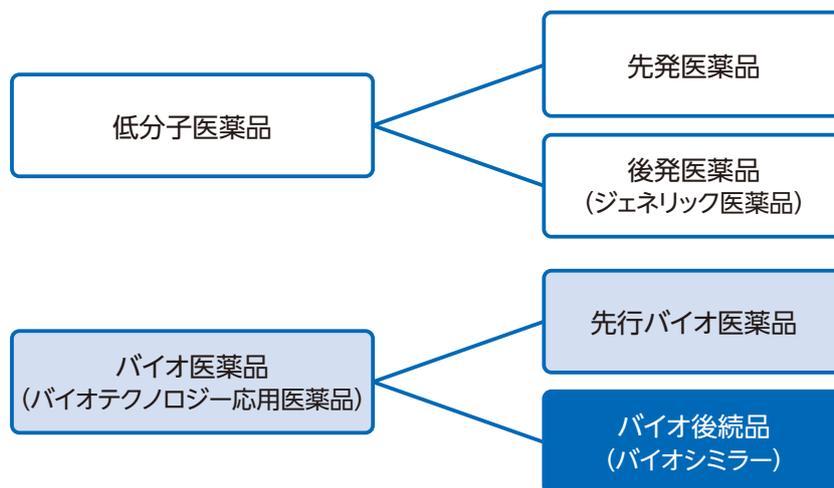
バイオ後続品

バイオ後続品とは、日本で既に新薬として承認された先行バイオ医薬品と同等/同質の品質、有効性及び安全性を有する医薬品として、異なる製造販売業者により開発された医薬品のことです。また、バイオ後続品は先行バイオ医薬品の特許期間が失効し、再審査期間満了後に発売されます。

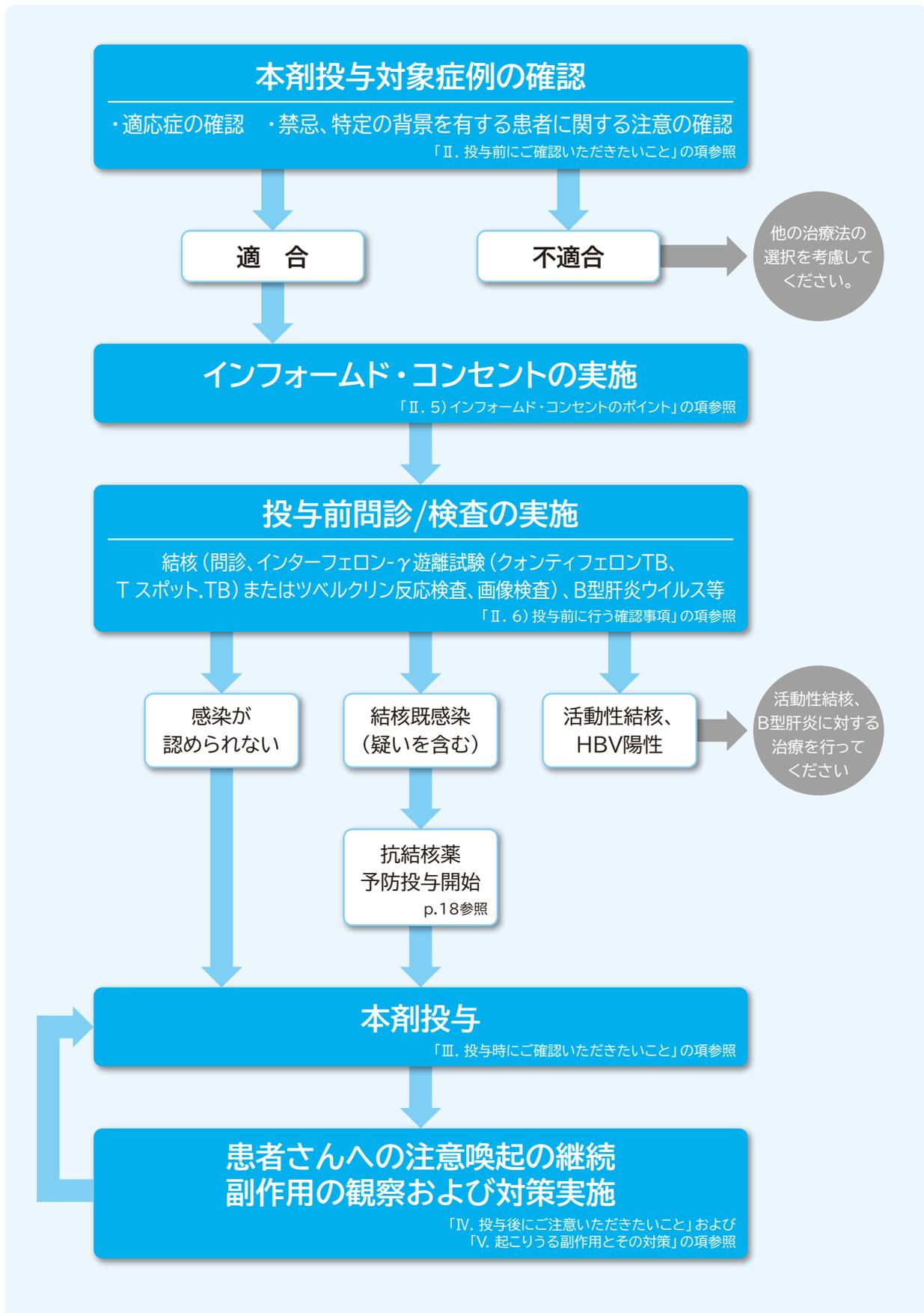
従来の化学合成により製造される低分子医薬品は構造的にも単純なため、有効成分が同一であることを実証することができますが、バイオ医薬品は複雑な分子構造と特有の製造工程であるため、バイオ後続品の有効成分が先行バイオ医薬品と完全に同一となることは不可能です。

バイオ後続品はバイオシミラーとも呼ばれ、シミラー (Similar) とは「類似の」という意味をもつことから、バイオ後続品(バイオシミラー)は先行するバイオ医薬品と似ているが同一ではないことが分かります。

このため、バイオ後続品の製造販売承認審査には、先行バイオ医薬品と直接比較により、品質、有効性及び安全性について同等性/同質性を示す必要があります。日本では「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)」が出されており、この指針に基づいて開発が進められています。



I. 本剤投与フローチャート



目次

I. 本剤投与フローチャート	3
II. 投与前にご確認いただきたいこと	5
1) 適応となる患者	5
2) 適応とならない患者	7
3) 特定の背景を有する患者	8
4) その他注意すべき患者	11
5) インフォームド・コンセントのポイント	12
6) 投与前に行う確認事項	15
・ 問診	
・ 検査	
III. 投与時にご確認いただきたいこと	22
1. 患者さんへの投与にあたって	22
2. 投与当日の確認事項	22
3. 用法及び用量	22
4. 投与に際しての注意点	36
IV. 投与後にご注意いただきたいこと	38
1) 患者さんへの注意喚起	38
2) 投与後にご注意いただきたい有害事象	38
3) 投与後のチェック項目	40
V. 起こりうる副作用とその対策	41
1. 特に注意すべき重大な副作用	41
2. 重大な副作用	44
VI. 付録	46

II. 投与前にご確認いただきたいこと

1) 適応となる患者

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)

<効能又は効果に関連する注意>

<関節リウマチ>

1. 過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬(メトトレキサート製剤を含む)等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与を行うこと。また、メトトレキサート製剤に本剤を上乗せすることのリスク・ベネフィットを判断した上で使用すること。

<ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

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

<乾癬>

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

<強直性脊椎炎>

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

<クローン病>

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

<潰瘍性大腸炎>

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

*** 本剤は、先行バイオ医薬品が有する効能又は効果のうち、下記の効能又は効果を有していません。本剤の投与を検討される際には患者さんの病態を適切に診断し、本剤の適応となる疾患であることをご確認ください。**

- 腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病
- 川崎病の急性期

本剤による治療を行う前に

<関節リウマチ>

本剤による治療を検討する前に、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してください。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>

本剤による治療を検討する前に、既存治療薬の使用を十分勘案してください。また、本剤についての十分な知識とベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎治療の経験をもつ医師が使用してください。

<乾癬>

本剤による治療を検討する前に、既存の全身療法(紫外線療法を含む)の実施を十分勘案してください。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実施してください。

<強直性脊椎炎>

本剤による治療を検討する前に、既存治療薬の使用を十分勘案してください。また、本剤についての十分な知識と強直性脊椎炎治療の経験をもつ医師が使用してください。

<クローン病>

本剤による治療を検討する前に、既存治療薬の使用を十分勘案してください。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してください。

<潰瘍性大腸炎>

本剤による治療を検討する前に、既存治療薬の使用を十分勘案してください。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してください。

2)適応とならない患者

本剤の禁忌

禁忌	解説
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ため、本剤を投与しないでください。
2. 活動性結核の患者	症状を悪化させるおそれがあるため、本剤を投与しないでください。
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	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ります。 先行バイオ医薬品の臨床試験において、先行バイオ医薬品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の発現が多い傾向が認められました。 また、先行バイオ医薬品の血中濃度の持続が短くなる傾向がみられ、血中濃度が低下した患者では効果の減弱の可能性があります。 加えて、本剤の成分のマウス蛋白由来部分だけではなく本剤の添加物により過敏症が発現する可能性もあります。 過敏症の発現を回避するため、本剤を投与しないでください。
4. 脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者	本剤を含む抗TNF療法において、中枢神経系(多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等)及び末梢神経系(ギラン・バレー症候群等)の脱髄疾患の発現や悪化が報告されています。症状の再燃及び悪化のおそれがあるため、本剤を投与しないでください。
5. うっ血性心不全の患者	患者を対象として、プラセボ及び先行バイオ医薬品5、10mg/kgを初回、2週後、6週後に3回投与した臨床試験が実施されましたが、心不全症状等の悪化による入院や死亡が先行バイオ医薬品10mg/kg投与群で多く認められました(下表)。症状を悪化させるおそれがあるため、本剤を投与しないでください。 表 うっ血性心不全患者を対象とした臨床試験における死亡例数及び悪化による入院例数

	プラセボ	5mg/kg	10mg/kg
投与例数	49例	50例	51例
死亡例数	0例	1例	3例
症状悪化による入院	5例	3例	11例
投与1年後までの死亡	4例	4例	8例

3)特定の背景を有する患者

特定の背景を有する患者	解説
(1)感染症の患者又は感染症が疑われる患者	<p>本剤には免疫反応を減弱させる作用がありますので、感染症にかかりやすくなったり、感染症の症状が悪化する可能性が考えられます。従って、感染症の患者さんあるいは感染症の疑われる患者さんへの本剤の使用に際しては、適切な処置と十分な観察が必要となります。</p> <p>なお、重篤な感染症及び活動性結核の患者さんへの投与は「禁忌」です。</p>
(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	<p>本剤の作用により、結核を活動化させるおそれがあるので、全ての患者さんに対して、本剤投与に先立ち、結核について既往歴の有無を含む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遊離試験又はツバルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行い、結核症状の発現に十分注意してください。</p> <p>投与にあたっては結核の診療経験がある医師に相談してください。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、患者さんに対し、結核を疑う症状(持続する咳、発熱等)が発現した場合には速やかに主治医に連絡するよう説明してください。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないでください。</p> <p>結核既感染の患者さんに対しては、抗結核薬を投与した上で本剤を投与し、胸部レントゲン検査等を定期的実施する等、結核症状発現には十分注意してください。患者さんの状態を十分観察し、結核の発現には十分に注意してください。また、結核が疑われる場合は、呼吸器や結核の専門医にご相談ください。</p> <p>また、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、本剤を投与してください。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 ・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遊離試験やツバ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

<p>(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)</p>	<p>抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者 (HBs抗原陰性、かつHBc抗体またはHBs抗体陽性) において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されています。これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きています。</p> <p>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してください。</p> <p>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本剤を投与する場合は、リスク・ベネフィットを考慮した上で投与の可否をご判断ください。また、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。</p> <p>HBs抗原陽性又はHBV DNA定量で20IU/mL以上の患者さんでは、本剤の投与を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログを投与し、日本肝臓学会肝臓専門医と共に経過観察を行ってください。</p>
<p>(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</p>	<p>TNF抑制作用を有する薬剤では、脱髄疾患の既往のある患者さんにおいて、脱髄疾患の再燃、増悪の可能性があり、「禁忌」とされています。脱髄疾患の確定診断が行われていない患者さんで、その徴候が疑われる患者さんについても、MRI等の画像診断により、既往の有無を確認し投与を考慮する必要があると考えられます。また、多発性硬化症等では、家族内で発症することがあり、同様に注意を要すると考えられます。</p>
<p>(5) 間質性肺炎の既往歴のある患者</p>	<p>間質性肺炎が増悪又は再発することがあります。間質性肺炎の既往歴のある患者さんには、定期的に関診を行うなど、注意してください。</p> <p>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あらかじめ患者さんに説明しておいてください。</p> <p>また、このような症状があらわれた場合には胸部レントゲン検査及び胸部CT検査等を行い、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行ってください。</p> <p>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ます。</p>
<p>(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</p>	<p>本剤投与により、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、血液疾患が悪化するおそれがあります。</p>
<p>(7) 本剤投与経験のある患者</p>	<p>本剤投与経験のある患者さんに投与した場合には、重篤なinfusion reactionや遅発性過敏症などの過敏症状が発現する可能性があります。</p> <p>従って、本剤投与経験のある患者さんへは、慎重に投与してください。</p>

(8)妊婦	<ul style="list-style-type: none"> ● 本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本剤の投与は、有益性と安全性を考慮の上、有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ実施してください。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> <p>本剤がヒトTNFα特異的で動物実験が実施できないため、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。また、マウスTNFαを中和する抗体投与により、マウスを用いて検討された結果では、催奇形性、母体毒性、胎児毒性は認められていません。</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤は胎盤通過性があると報告されています。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になります。
(9)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。
(10)小児等	<p>〈クローン病及び潰瘍性大腸炎に投与する場合〉 6歳未満の幼児等を対象とした国内臨床試験は実施されていないため、これらの患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与を行い、副作用の発現には十分注意してください。</p> <p>〈上記以外の効能に投与する場合〉 小児等を対象とした臨床試験は実施されていません。</p>
(11)高齢者	一般に高齢者では生理機能(免疫機能等)が低下しているため、感染症等の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。

4) その他注意すべき患者

<関節リウマチに投与する場合>

対象患者	解説
アバタセプト(遺伝子組換え)を投与中の患者	本剤とアバタセプト(遺伝子組換え)の併用は行わないでください。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、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と報告されています。

本剤のワクチン接種に対する影響

生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できないため、本剤治療中は、生ワクチン接種を行わないでください。また、本剤の投与と生ワクチン接種との間隔は十分にあげることが望ましいとされています。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げ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してください。

5) インフォームド・コンセントのポイント

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はなく、すべての患者さんに効果が現れるわけではありません。これらを含めた本剤のリスクおよびベネフィットについて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うえで、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。

また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致命的な経過をたどることがあります。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、患者さんにご説明ください。

なお、本剤の投与に際して、特に患者さんに注意して説明すべき有害事象としては以下があげられます。

- | | | |
|--------------------------|----------|---------|
| ・ 感染症(結核を含む) | ・ 脱髄疾患 | ・ 間質性肺炎 |
| ・ 肝機能障害・血液障害 | ・ 遅発性過敏症 | |
| ・ 抗dsDNA抗体陽性化に伴うループス様症候群 | | |

■ 治療をはじめるにあたって

重篤な副作用の発現を防ぐため、本剤による治療開始前に患者さんの既往歴及び状態を必ず確認してください。

以下に該当する患者さんは、本剤による治療が適切ではありません。

○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ります。

○活動性結核の患者

症状を悪化させるおそれがあります。

○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

過敏症の発現のおそれがあります。

○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ります。

○うっ血性心不全の患者

症状を悪化させるおそれがあります。

少しでも思い当たる場合には必ず主治医に連絡するよう患者さんにご説明ください。

■ 特に注意すべき症状

本剤による副作用の重篤化を防ぐために、患者さんの状態の変化には十分注意してください。また、自覚症状が発現した際には、速やかに医師に相談するよう説明してください。

以下の症状に続き、重篤な副作用が発現する可能性がありますので、注意をお願いします。

- | | | | | |
|-----------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| <input type="checkbox"/> 吐き気 | <input type="checkbox"/> 頭痛 | <input type="checkbox"/> めまい | <input type="checkbox"/> かゆみ | <input type="checkbox"/> 発熱 |
| <input type="checkbox"/> 体がだるい | <input type="checkbox"/> 発疹 | <input type="checkbox"/> 胸の痛み | <input type="checkbox"/> 息が苦しい | |
| <input type="checkbox"/> 筋肉や関節が痛む | | | | |

■ 注意すべき副作用

注意すべき副作用の説明に際しては、以下をご参考にしてください。

感染症

・結核、肺炎、敗血症*等

*敗血症：病原性の細菌が血液の中に入って全身に広がり、菌が増えた状態

〈患者への警告〉

治療が遅れると命にかかわることがあるため、インフリキシマブBS点滴静注用100mg「日医工」による治療を受けているときに、「もしかして、風邪を引いたかな?」と感じたら、自分で判断せず主治医に相談してください。

〈特徴的な症状〉

風邪のような症状(発熱、咳(から咳)、鼻水・鼻づまり、寒気(悪寒)、息苦しい、のどの痛み、身体がだるい等)

〈患者への説明〉

インフリキシマブBS点滴静注用100mg「日医工」により免疫の働きが低下するため、感染症にかかりやすくなります。

感染症予防のために、インフルエンザ流行期などにおける外出時はマスクを着用したり、日頃から手洗いやうがいをするなど心がけてください。また、インフリキシマブBS点滴静注用100mg「日医工」の点滴中あるいはご自宅で、少しでも体調がおかしいと感じたら、必ず主治医に連絡してください。

脱髄疾患

〈患者への警告〉

神経の病気の1つです。過去にご家族が脱髄疾患(多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群など)と診断されたことのある患者さんは、主治医に相談してください。

〈特徴的な症状〉

まひ、顔や手足の異常な感覚、見えにくい、考えがまとまらない

〈患者への説明〉

少しでも体調がおかしいと感じたら、必ず主治医に連絡してください。

間質性肺炎

〈患者への警告〉

細菌などの病原体が原因ではなく、薬の影響によって起こる肺炎です。

〈特徴的な症状〉

発熱、咳(から咳)、息苦しい

〈患者への説明〉

少しでも体調がおかしいと感じたら、必ず主治医に連絡してください。

遅発性過敏症

〈患者への警告〉

点滴後3日以上過ぎてから、発熱、発疹、筋肉痛などのアレルギー症状があらわれることがあります。

〈特徴的な症状〉

発疹や蕁麻疹がでる、発熱、かゆみ、手や顔がむくむ、頭痛

〈患者への説明〉

少しでも体調がおかしいと感じたら、必ず主治医に連絡してください。

抗dsDNA抗体陽性化に伴うループス様症候群

〈患者への警告〉

自分の身体の成分に対する抗体があらわれて、関節痛、筋肉痛、発疹などの症状が起きることがあります。

〈特徴的な症状〉

関節の痛み、発熱、顔に蝶型の赤い斑点、筋肉の痛み

〈患者への説明〉

少しでも体調がおかしいと感じたら、必ず主治医に連絡してください。

肝機能障害・血液障害

〈患者への警告〉

臨床検査値(血液検査)で異常を認めることがあります。

〈特徴的な症状〉

からだがだるい、白目が黄色くなる、吐き気、嘔吐、食欲不振、かゆみ、皮膚が黄色くなる、尿の色が濃くなる、発熱、めまい、頭痛、耳鳴り、のどの痛み、歯ぐきの出血、階段や坂を上る時の動悸や息切れ、あおあざができる、出血しやすい

〈患者への説明〉

少しでも体調がおかしいと感じたら、必ず主治医に連絡してください。

横紋筋融解症

〈患者への警告〉

骨格筋の細胞が融解、壊死することにより、筋肉の痛みや脱力などを生じる病態をいいます。その際、血液中に流出した大量の筋肉の成分(ミオグロビン)により、腎臓の尿細管がダメージを受ける結果、急性腎不全を引き起こすことがあります。

〈特徴的な症状〉

脱力感、手のしびれ、手足のこわばり、足のしびれ、筋肉の痛み、赤褐色尿

〈患者への説明〉

少しでも体調がおかしいと感じたら、必ず主治医に連絡してください。

6)投与前に行う確認事項

問診：合併症、既往歴、治療歴など、十分な問診を行ってください。

■ 主な問診事項

- 感染症(敗血症、肺炎 等)
- 結核(既往の有無、結核患者との接触の有無)
- 間質性肺炎
- B型及びC型肝炎
- 悪性腫瘍
- 重篤な血液疾患(汎血球減少、再生不良性貧血 等)
- その他の合併症
- 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
- 脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴・家族歴
- うっ血性心不全
- 生ワクチン接種の予定
- 妊婦又は妊娠している可能性
- 授乳の有無

<解説>

● 感染症(敗血症、肺炎 等)

重篤な感染症の患者は、本剤の禁忌対象です。症状を悪化させるおそれがあるため、本剤を投与しないでください。(⇒p.7参照)

感染症の患者又は感染症が疑われる患者は、慎重に投与すべき患者とされています。投与を行う際には、適切な処置と十分な観察が必要となります。(⇒p.8参照)

● 結核(既往の有無、結核患者との接触の有無)

活動性結核の患者は、本剤の禁忌対象です。結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないでください。(⇒p.7参照)

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)は、慎重に投与すべき患者とされています。結核を活動化させるおそれがあるため、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意してください。投与にあたっては結核の診療経験がある医師に相談してください。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、患者さんに対し、結核を疑う症状(持続する咳、発熱等)が発現した場合には速やかに主治医に連絡するよう説明してください。(⇒p.8参照)

結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者や結核患者との濃厚接触歴を有する患者さんは、結核の可能性があるので、原則として抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与する必要があります。(⇒p.8参照)

- 間質性肺炎

間質性肺炎の既往歴のある患者は、間質性肺炎が増悪又は再発することがあることから、慎重に投与すべき患者とされています。間質性肺炎の既往歴のある患者さんには、定期的に問診を行い、KL-6の測定を行うなど、注意してください。(⇒p.9、p.44参照)

- B型及びC型肝炎

B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意が必要となります。HBs抗原陽性又はHBV DNA定量で20IU/mL以上の患者さんには、本剤の投与を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログを投与し、日本肝臓学会肝臓専門医と共に経過の観察を行ってください。(⇒p.9、p.19～20参照)

C型肝炎ウイルスに関しては、本剤の投与開始前に感染の有無に関して検索を行い、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。

- 悪性腫瘍

本剤との因果関係は明らかではありませんが、本剤の投与中に、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が発現することがありますので、注意してください。(⇒p.45参照)

- 重篤な血液疾患(汎血球減少、再生不良性貧血 等)

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は、血液疾患が悪化するおそれがあることから、慎重に投与すべき患者とされています。(⇒p.9、p.45参照)

- 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

本剤の禁忌対象です。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ります。先行バイオ医薬品の臨床試験において、先行バイオ医薬品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の発現が多い傾向が認められました。また、先行バイオ医薬品の血中濃度の持続が短くなる傾向がみられ、血中濃度が低下した患者では効果の減弱の可能性があります。加えて、本剤の成分のマウス蛋白由来部分だけではなく本剤の添加物により過敏症が発現する可能性もあります。過敏症の発現を回避するため、本剤を投与しないでください。(⇒p.7参照)

- 脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴・家族歴

多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等の中枢神経系及びギラン・バレー症候群等の末梢神経系の脱髄疾患及びその既往歴のある患者は、本剤の禁忌対象です。本剤を含む抗TNF療法において、中枢神経系(多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等)及び末梢神経系(ギラン・バレー症候群等)の脱髄疾患の発現や悪化が報告されており、症状の再燃及び悪化のおそれがあるため、本剤を投与しないでください。(⇒p.7参照)

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は、慎重に投与すべき患者とされています。脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意してください。(⇒p.9、p.44参照)

- うっ血性心不全
うっ血性心不全の患者は、本剤の禁忌対象です。症状を悪化させるおそれがあるため、本剤を投与しないでください。(⇒p.7参照)

- 生ワクチン接種の予定
本剤治療中は、生ワクチン接種を行わないでください。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とされています。(⇒p.10参照)

- 妊婦又は妊娠している可能性
妊婦又は妊娠している可能性のある女性は、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とされています。(⇒p.10参照)

検査: 結核を含む感染症の有無を確認するために、下記の検査を行ってください。

① 結核

結核既往歴の問診(既往歴、家族歴、結核患者との接触歴 等)

結核感染の有無を調べる検査

インターフェロン- γ 遊離試験(クオンティフェロンTB又はT スポット.TB) またはツベルクリン反応検査

結核が発病しているかどうかを調べる検査

胸部画像検査: 胸部レントゲン検査、CT検査

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。

以下のいずれかに該当する患者さんには、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与してください。

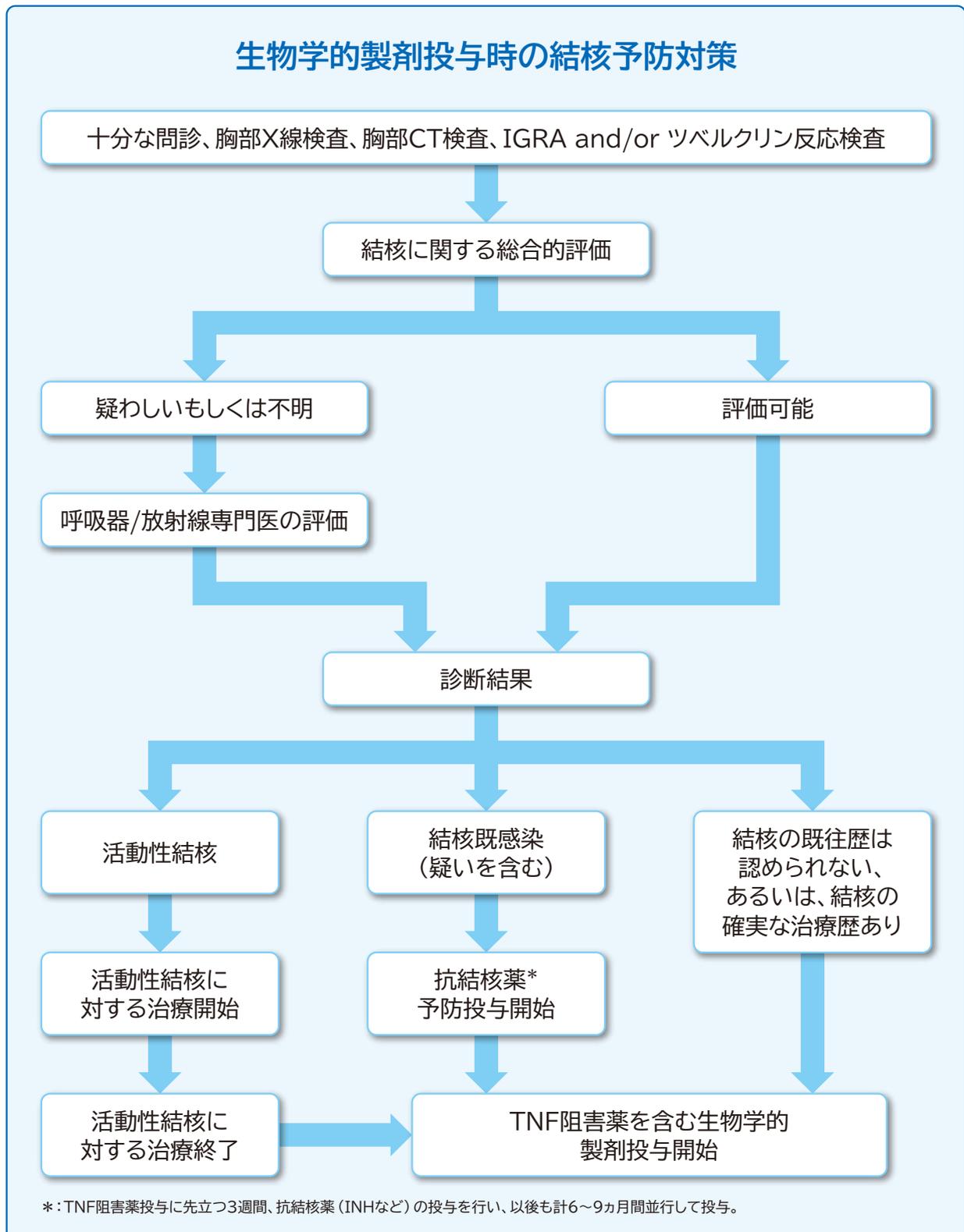
- 1)胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- 2)結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
- 3)インターフェロン- γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- 4)結核患者との濃厚接触歴を有する患者

また、本剤投与中も胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者さんに対し、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してください。

なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないでください。

参考

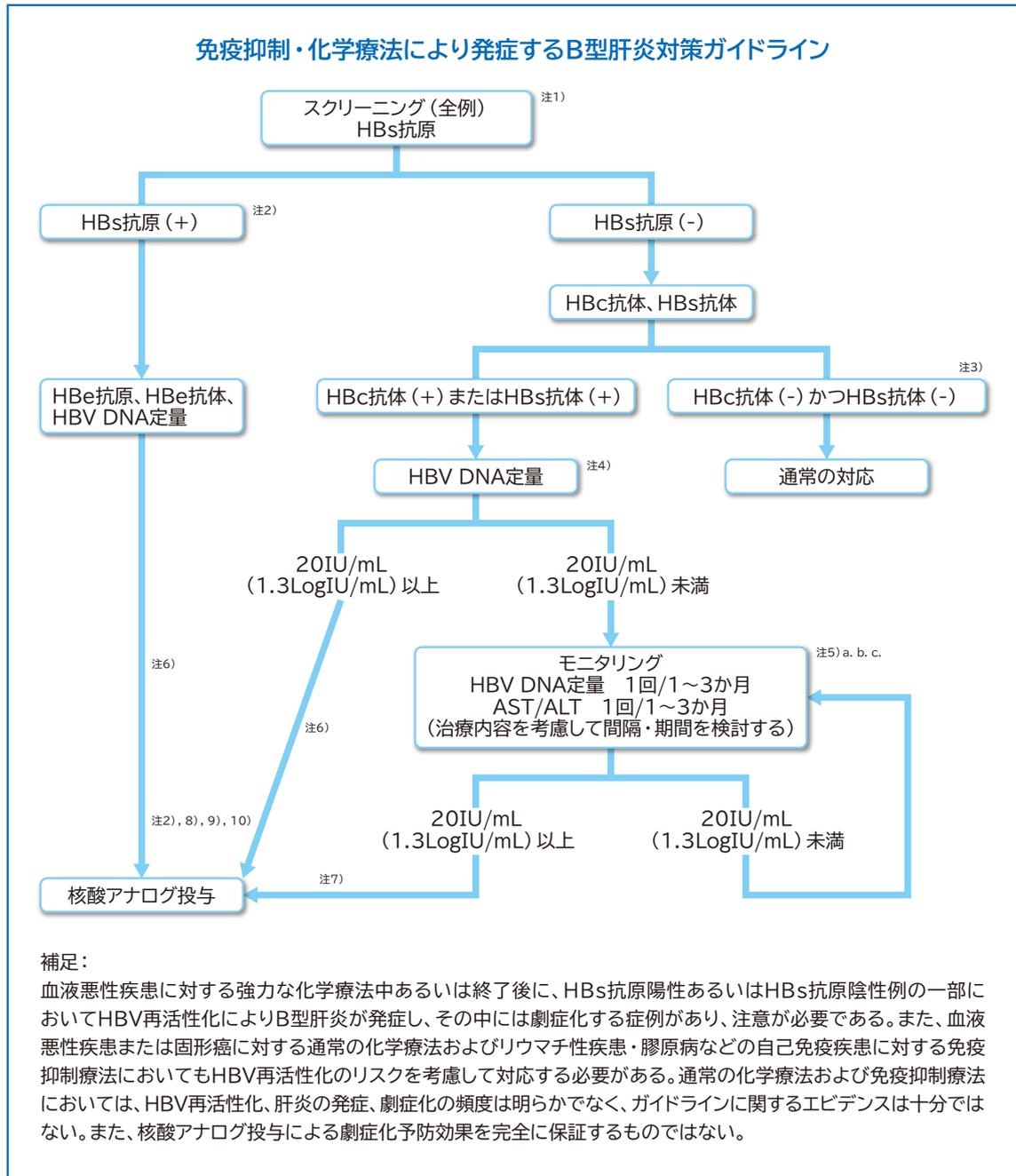
生物学的製剤投与時の結核予防対策の例を以下に示します。



日本呼吸器学会：“炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患診療の手引き第2版”各論2 抗酸菌感染症a 結核症：68, 2020

② B型肝炎ウイルス

HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体検査



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4版)」2022年6月, P98-100
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b(2022年11月参照)

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

- 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、Hbc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、Hbc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・Hbc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Hbc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Hbc抗体、HBs抗体未測定の場合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・オビヌツズマブ（エステロイド）、フルダラビンを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、治療内容に応じて迅速診断に対応可能な高感度HBs抗原測定（感度0.005IU/mL）あるいは高感度HBコア関連抗原測定（感度2.1 log U/mL）で代用することは可能である。
- 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）あるいは高感度HBコア関連抗原陽性の場合、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型慢性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Hbc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。

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4版)」2022年6月, P98-100
[https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b\(2022年11月参照\)](https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b(2022年11月参照))

③ C型肝炎ウイルス

HCV抗体検査

上記以外にも、必要に応じてその他の感染症や悪性腫瘍等に関する検査を実施してください。

Ⅲ. 投与時にご確認いただきたいこと

1. 患者さんへの投与にあたって

本剤は、先行バイオ医薬品が有する効能又は効果のうち、下記の効能又は効果を有していません。

- 腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病
- 川崎病の急性期

本剤投与前には、患者さんが下記の疾患に該当するか改めて確認を行ってください。

- 関節リウマチ
- ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎
- 乾癬(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
- クローン病
- 潰瘍性大腸炎

2. 投与当日の確認事項

本剤投与の際には、有害事象の発現を最小限に抑えるため、下記の事項をご確認ください。

- 本剤の投与前に感染症が疑われる症状(発熱、咳、鼻水、倦怠感など)を確認してください。
- 患者さんご同居の方等に、伝染性の疾患に罹患されている方がいる場合、投与の延期などをご検討ください。

3. 用法及び用量

本剤の用法及び用量は、疾患によって異なります。

<関節リウマチ>

関節リウマチに対する治療は、0週、2週、6週およびそれ以降に8週間隔で、1回当たり体重1kg当たり3mgを投与することになっています。これ以降に十分な効果が得られない場合や効果が減弱した場合に、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能です。

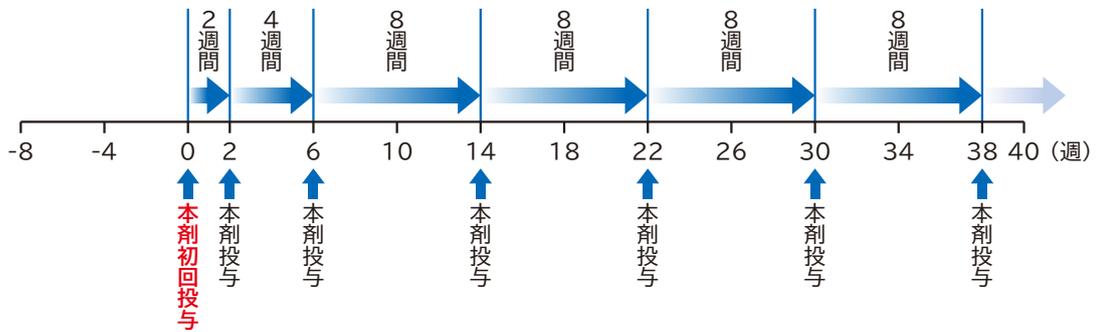
ただし、1回の体重1kg当たりの投与量の上限は8週間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合は6mgです。また、投与間隔の短縮は4週間までです。

また、関節リウマチにおいては、メトトレキサート製剤併用時のみ本剤の使用が認められておりますので必ず併用してください。

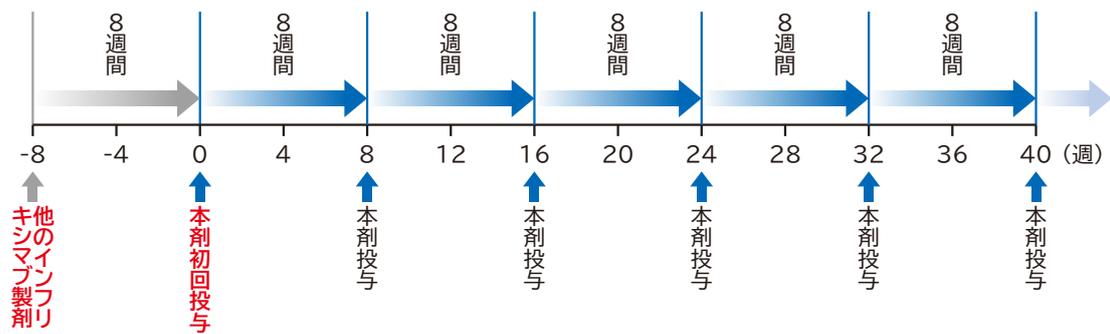
メトトレキサート製剤のご使用にあたっては、本剤の「使用上の注意」に加え、メトトレキサート製剤の「使用上の注意」も併せてご熟読ください。

関節リウマチの投与スケジュール

インフリキシマブ製剤による治療を初めて導入する患者さんの場合

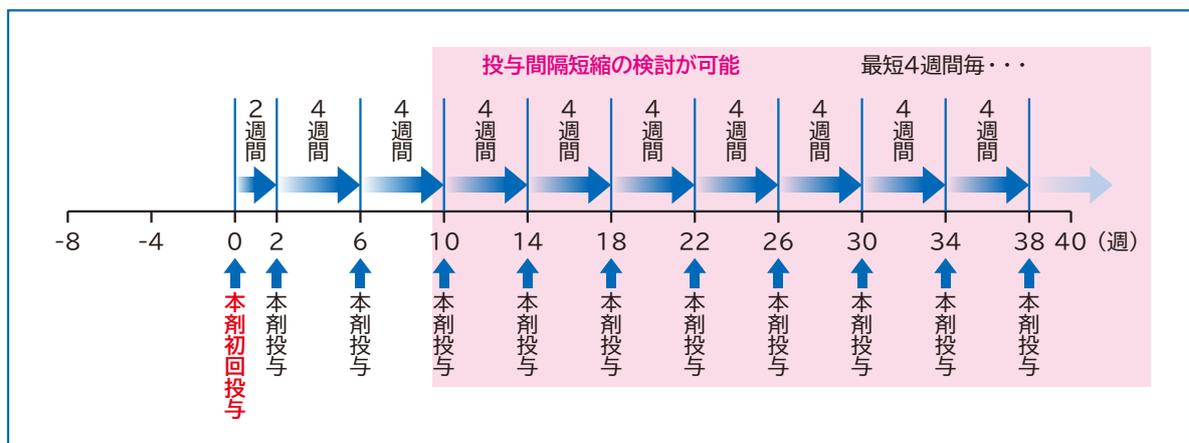


他のインフリキシマブ製剤からの変更にて本剤を投与する場合



6週以降は投与間隔の短縮が可能です。ただし投与間隔の短縮は4週間までです。

● 投与間隔の短縮



関節リウマチに対して本剤を投与する場合、投与量の増量が可能です。

【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。

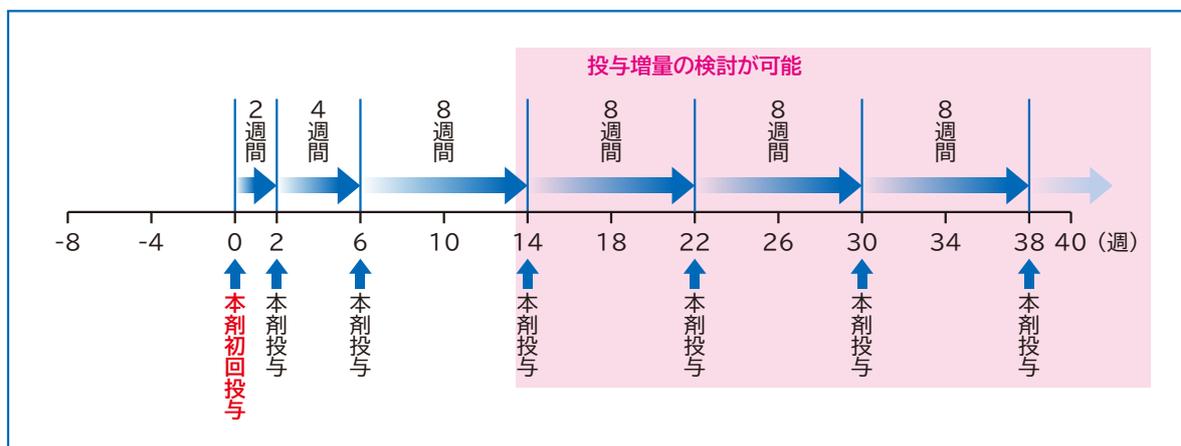
<用法及び用量に関連する注意> (関連箇所抜粋)

関節リウマチにおいて、初回、2週、6週投与までは10mg/kg等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まるおそれがあるため、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。

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。

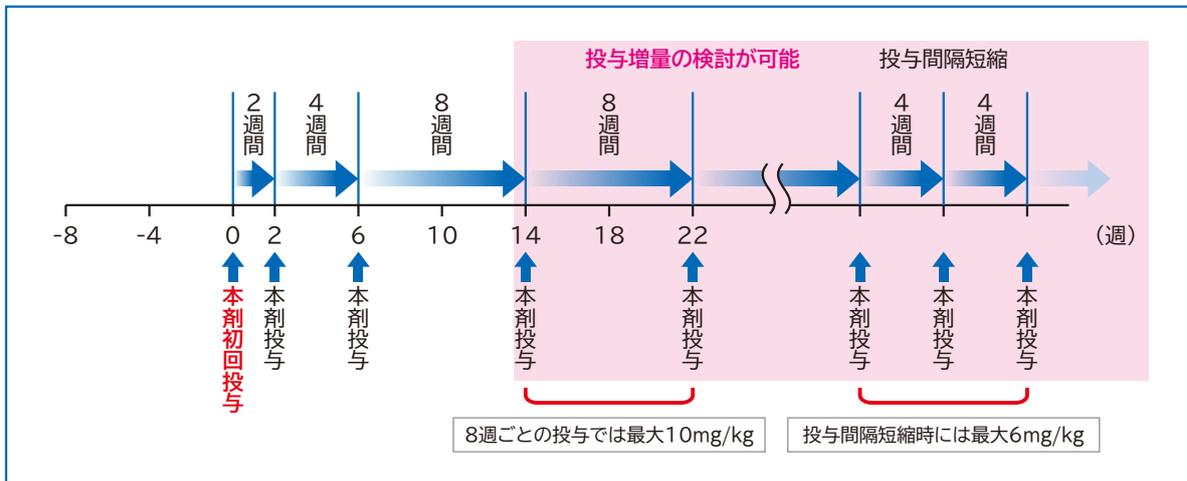
- ◆ 本剤投与開始6週以降に十分な効果が得られない場合や効果が減弱した場合に、投与量の増量が可能です。ただし、**10mg/kg**を超えることはできません。

● 投与量の増量



また、投与間隔を短縮している場合には、**最大6mg/kg**まで増量が可能です。

● 投与間隔の短縮と増量

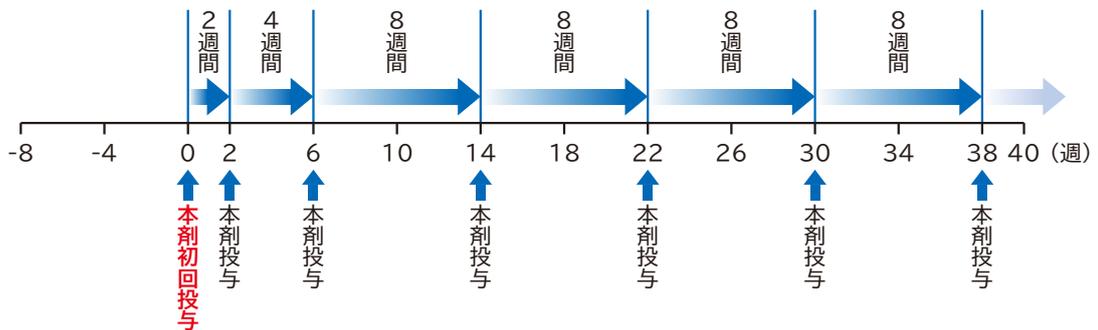


<ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

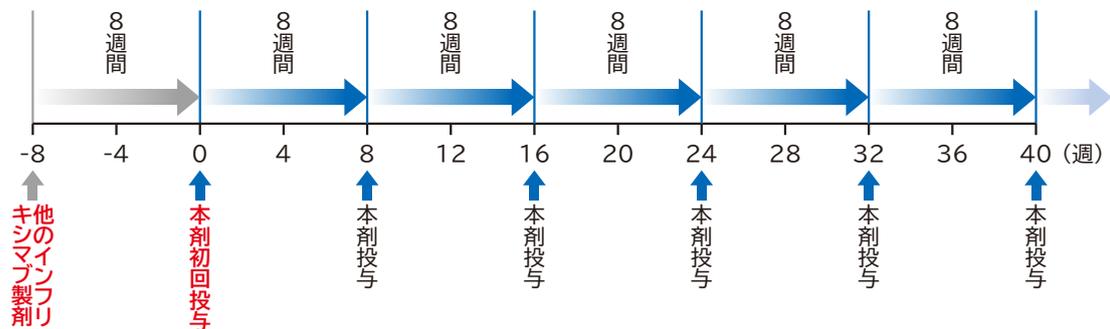
ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎に対する治療は、0週、2週、6週およびそれ以降に8週間隔で、1回当たり体重1kg当たり5mgを投与することが通常になっています。

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の投与スケジュール

インフリキシマブ製剤による治療を初めて導入する患者さんの場合

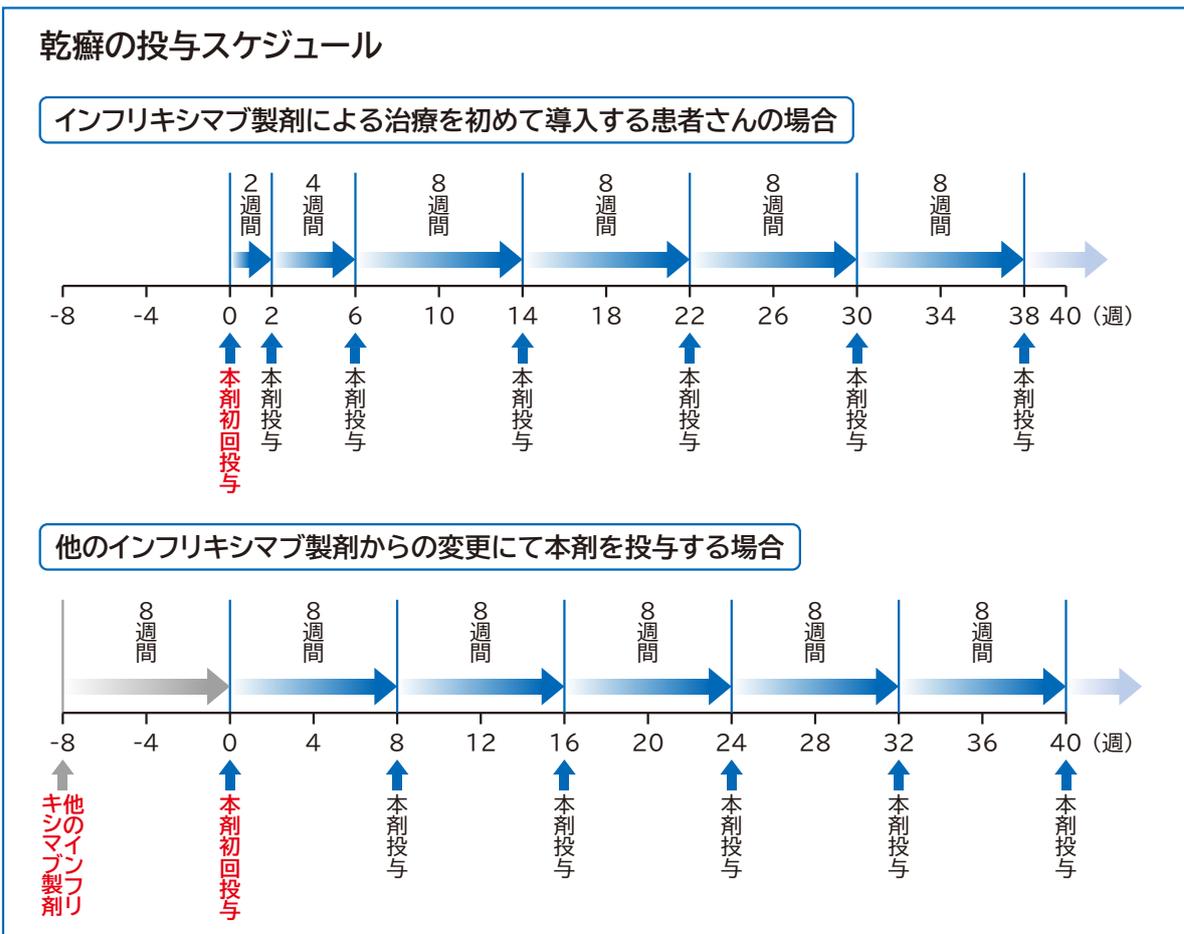


他のインフリキシマブ製剤からの変更にて本剤を投与する場合



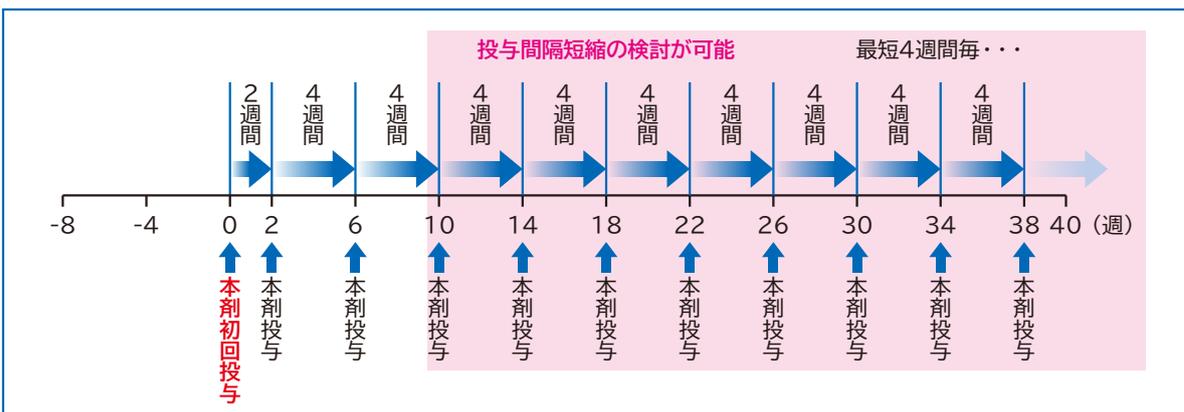
<乾癬>

乾癬に対する治療は、0週、2週、6週およびそれ以降に8週間隔で、1回当たり体重1kg当たり5mgを投与することが通常になっています。これ以降に十分な効果が得られない場合や効果が減弱した場合に、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能です。ただし、1回の体重1kg当たりの投与量の上限は8週間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合は6mgです。また、投与間隔の短縮は4週間までです。



6週以降は投与間隔の短縮が可能です。ただし投与間隔の短縮は4週間までです。

● 投与間隔の短縮



乾癬に対して本剤を投与する場合、投与量の増量が可能です。

【用法及び用量】

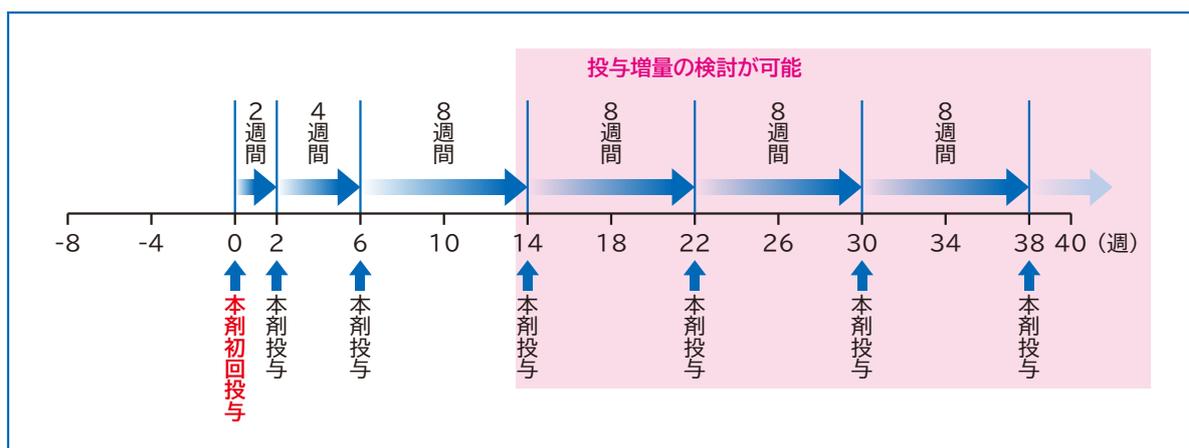
通常、インフリキシマブ(遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続2]として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は患者の状態に応じて段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。

<用法及び用量に関連する注意> (関連箇所抜粋)

乾癬において、初回、2週、6週投与までは10mg/kg等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まるおそれがあるため、感染症の発現には十分注意すること [関節リウマチ患者において、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。]。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。

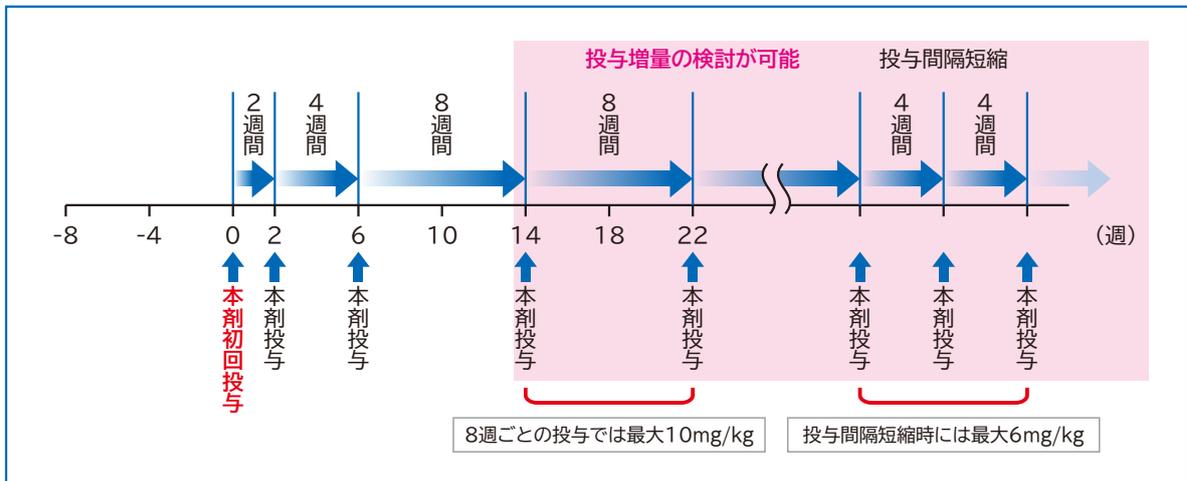
- ◆ 本剤投与開始6週以降に十分な効果が得られない場合や効果が減弱した場合に、投与量の増量が可能です。ただし、**10mg/kg**を超えることはできません。

● 投与量の増量



また、投与間隔を短縮している場合には、**最大6mg/kg**まで増量が可能です。

● 投与間隔の短縮と増量

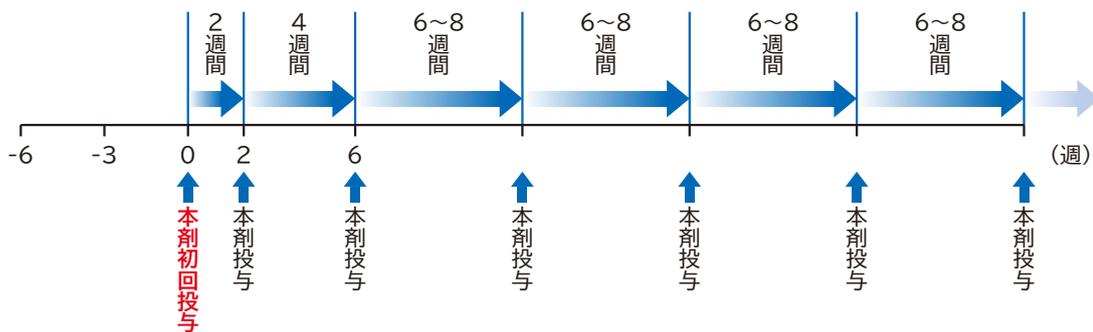


<強直性脊椎炎>

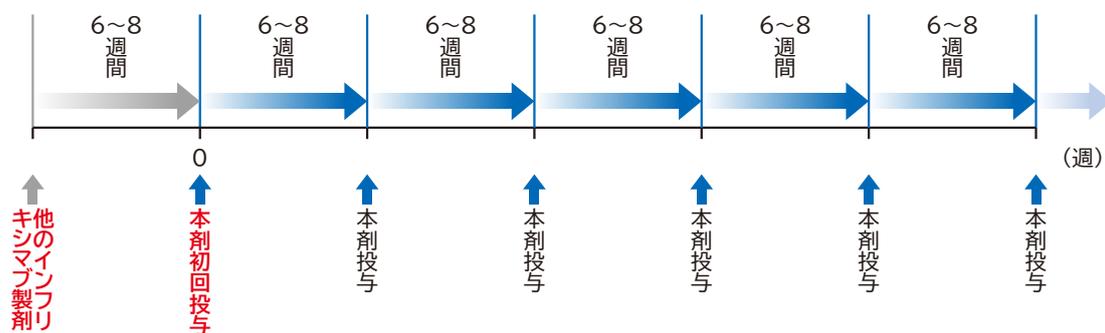
強直性脊椎炎に対する治療は、0週、2週、6週およびそれ以降に6～8週間隔で、1回当たり体重1kg当たり5mgを投与することが通常になっています。

強直性脊椎炎の投与スケジュール

インフリキシマブ製剤による治療を初めて導入する患者さんの場合



他のインフリキシマブ製剤からの変更にて本剤を投与する場合



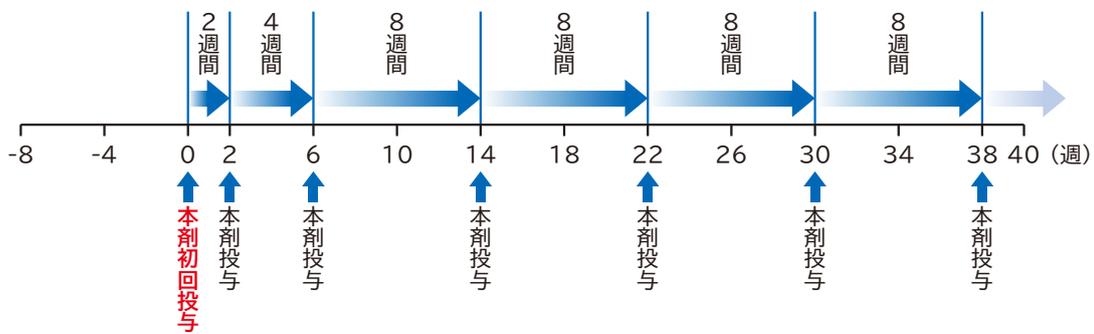
<クローン病>

クローン病に対する治療は、0週、2週、6週およびそれ以降に8週間隔で、1回当たり体重1kg当たり5mgを投与することが通常になっています。

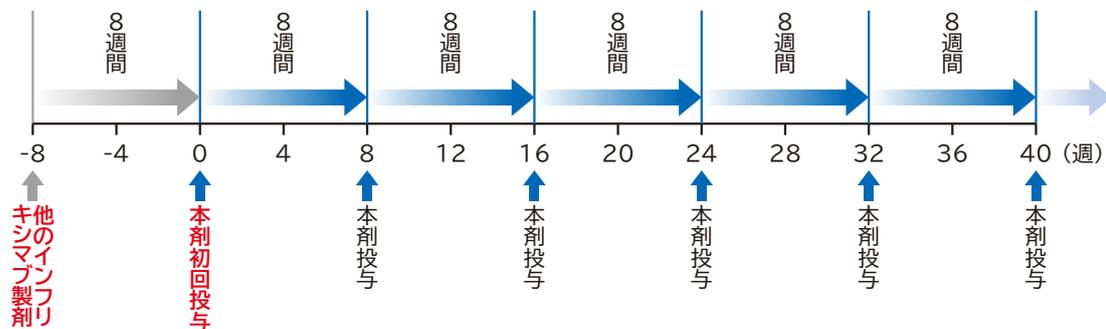
本剤による効果を認めたのちに効果が減弱した場合に、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能です。ただし、1回の体重1kg当たりの投与量の上限は8週間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合は5mgです。また、投与間隔の短縮は4週間までです。

クローン病の投与スケジュール

インフリキシマブ製剤による治療を初めて導入する患者さんの場合

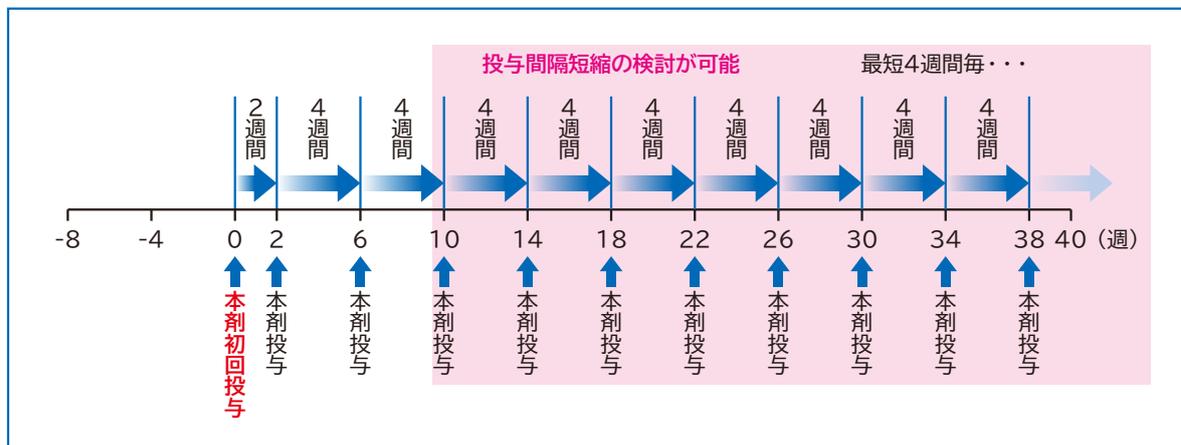


他のインフリキシマブ製剤からの変更にて本剤を投与する場合



6週以降は投与間隔の短縮が可能です。ただし投与間隔の短縮は4週間までです。

● 投与間隔の短縮



クローン病に対して本剤を投与する場合、投与量の増量が可能です。

【用法及び用量】

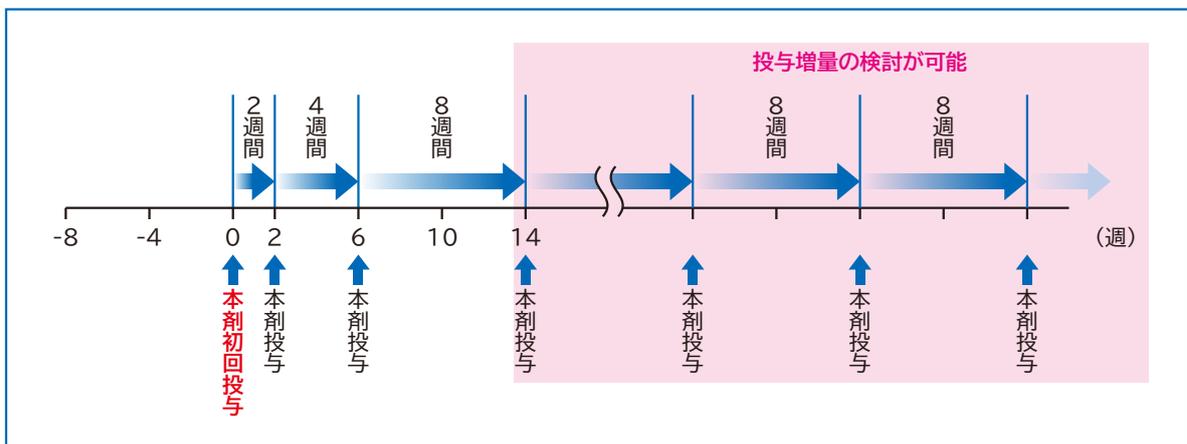
通常、インフリキシマブ(遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続2]として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果が減弱した場合には、投与量の増量又は投与間隔の短縮が可能である。投与量を増量する場合は、体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる。投与間隔を短縮する場合は、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし、最短4週間の間隔で投与することができる。

<用法及び用量に関連する注意> (関連箇所抜粋)

クローン病において、本剤を初回投与後、2週、6週と投与した後、臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。また、10mg/kgへの増量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。

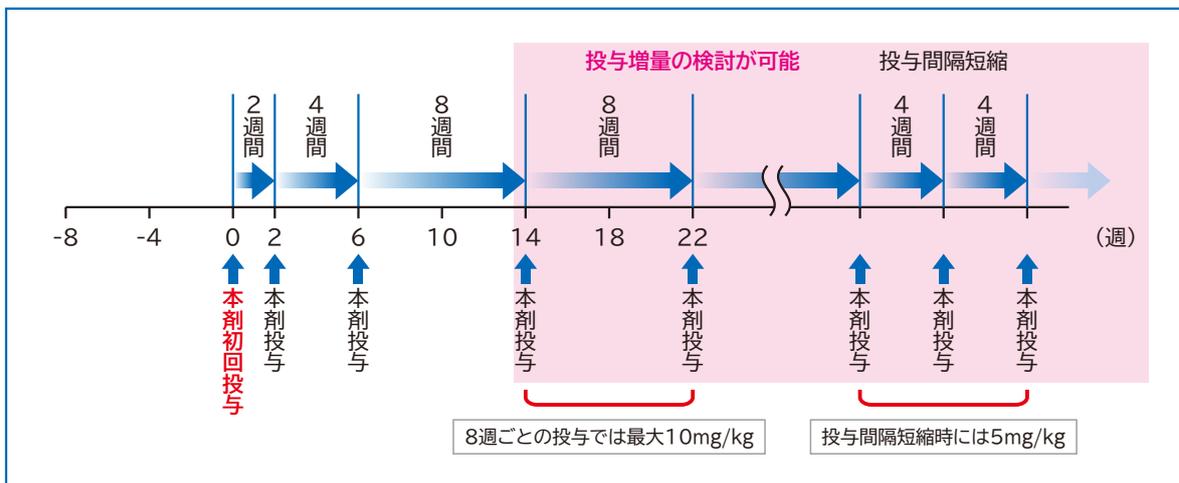
- ◆ 本剤による効果を認めたのちに効果が減弱した場合に、投与量の増量が可能です。ただし、1回の体重1kg当たりの**投与量の上限は10mg**です。

● 投与量の増量



また、投与間隔を短縮している場合には、投与量は5mg/kgとなります。

● 投与間隔の短縮と増量

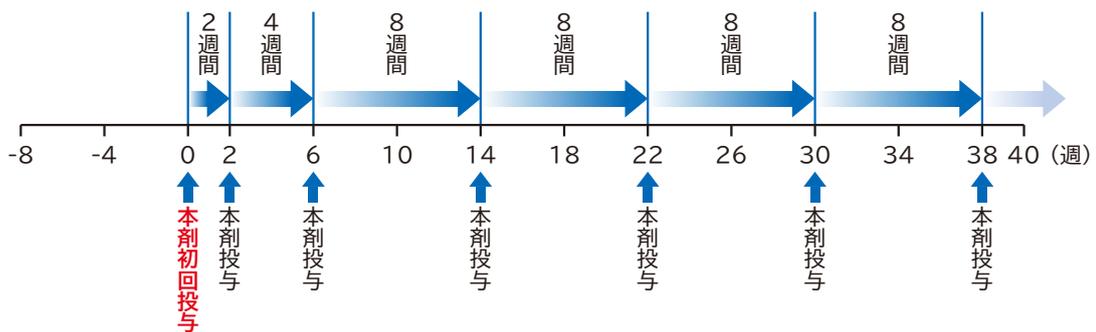


<潰瘍性大腸炎>

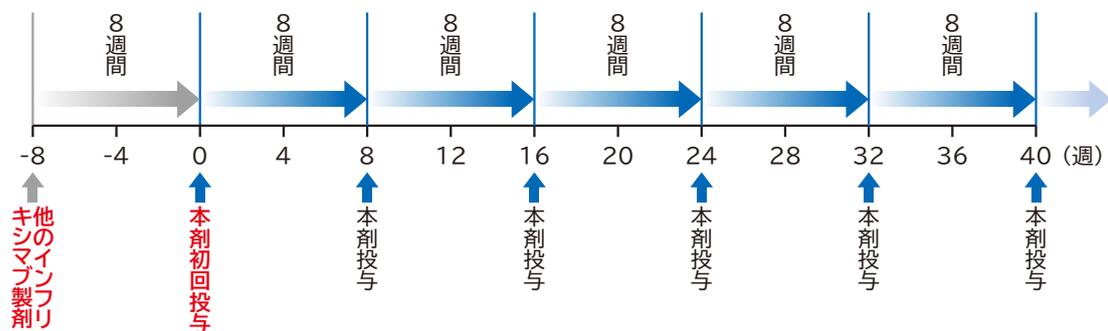
潰瘍性大腸炎に対する治療は、0週、2週、6週およびそれ以降に8週間隔で、1回当たり体重1kg当たり5mgを投与することが通常になっています。

潰瘍性大腸炎の投与スケジュール

インフリキシマブ製剤による治療を初めて導入する患者さんの場合



他のインフリキシマブ製剤からの変更にて本剤を投与する場合



4. 投与に際しての注意点

- ◆ ご使用前には包装に表示されている使用期限を必ずご確認ください。

■ 溶解方法

- 本剤は用時溶解とし、作り置きは避けてください。
- 溶解後は少なくとも3時間以内に投与開始してください。
- ゴム栓をエタノール綿等で清拭した後、21G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。また、その際には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。)



- 本剤の溶解後の性状は、無色から淡黄色で、わずかに乳白色から薄黄色または乳白色を呈します。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量を以下に示す量に応じて、日局生理食塩液で希釈してください。

- | | |
|------------------|--------|
| 成人の場合： | 約250mL |
| 体重が25kg以上の小児の場合： | 約100mL |
| 体重が25kg未満の小児の場合： | 約50mL |

- 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する際は、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2] 濃度は、0.4~4mg/mLとし、濃度が4mg/mLを超えないように調整してください。**体重が100kgを超える患者さんへ投与する場合には、特にご注意ください。**

■ 投与器具

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)を用いて投与してください。

■ 投与経路

- 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。
- 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、輸液等との混合は行わないでください。

■ 投与速度

- 原則、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、臨床試験において投与経験がないため、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でください。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してください。

本剤投与時に観察すること

本剤投与時は、infusion reactionやアナフィラキシー様症状の発現に注意し、十分な観察を行ってください。症状が現れた場合には適切な処置を行ってください。

出現する症状	対応
アナフィラキシー ¹⁾ (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)	<ul style="list-style-type: none">・ 皮膚症状のみの場合 ヒスタミンH₁受容体拮抗薬を内服させた後、1時間程度経過観察してください。・ 消化器症状に対して ヒスタミンH₁とH₂受容体拮抗薬を点滴静注後、1時間程度経過観察してください。・ 呼吸困難、喘鳴、チアノーゼなどの呼吸器症状がみられた場合 アドレナリンの筋肉内注射を行ってください。・ ショック症状がみられた場合 アドレナリンの筋肉内または静脈注射を行うとともに、輸液を行ってください。

1)厚生労働省「重篤副作用疾患別対応マニュアル」平成20年3月(令和元年9月改定)

IV. 投与後にご注意いただきたいこと

1) 患者さんへの注意喚起

本剤投与後に「いつもと何か違う」と感じる事があれば、速やかに主治医に連絡をするようにご指導ください。特に、次のような症状が現れた場合には次の受診日を待たずにすぐに連絡するようご指導ください。

- 発熱、咳、鼻水、のどの痛み、頭痛、悪寒など、風邪のような症状が続く。
- 皮膚に発疹(じんましん等)、かゆみが出た。
- 息苦しい。冷や汗が出る。動悸がする。
- いつも以上に体がだるい、疲れやすい。

本剤のワクチン接種に対する影響

TNF α 抑制作用を有する薬剤の生ワクチンに対する影響は十分に解明されていません。また、生ワクチンを接種した場合の病原性の発現の可能性は否定できません。従って、本剤による治療中は、生ワクチンの接種を避けてください。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してください。

2) 投与後にご注意いただきたい有害事象

① 結核

胸部画像検査等の適切な検査を定期的に行うなど、結核の兆候および症状*に注意し、結核の症状が疑われる場合には、結核の診療経験のある医師に相談してください。

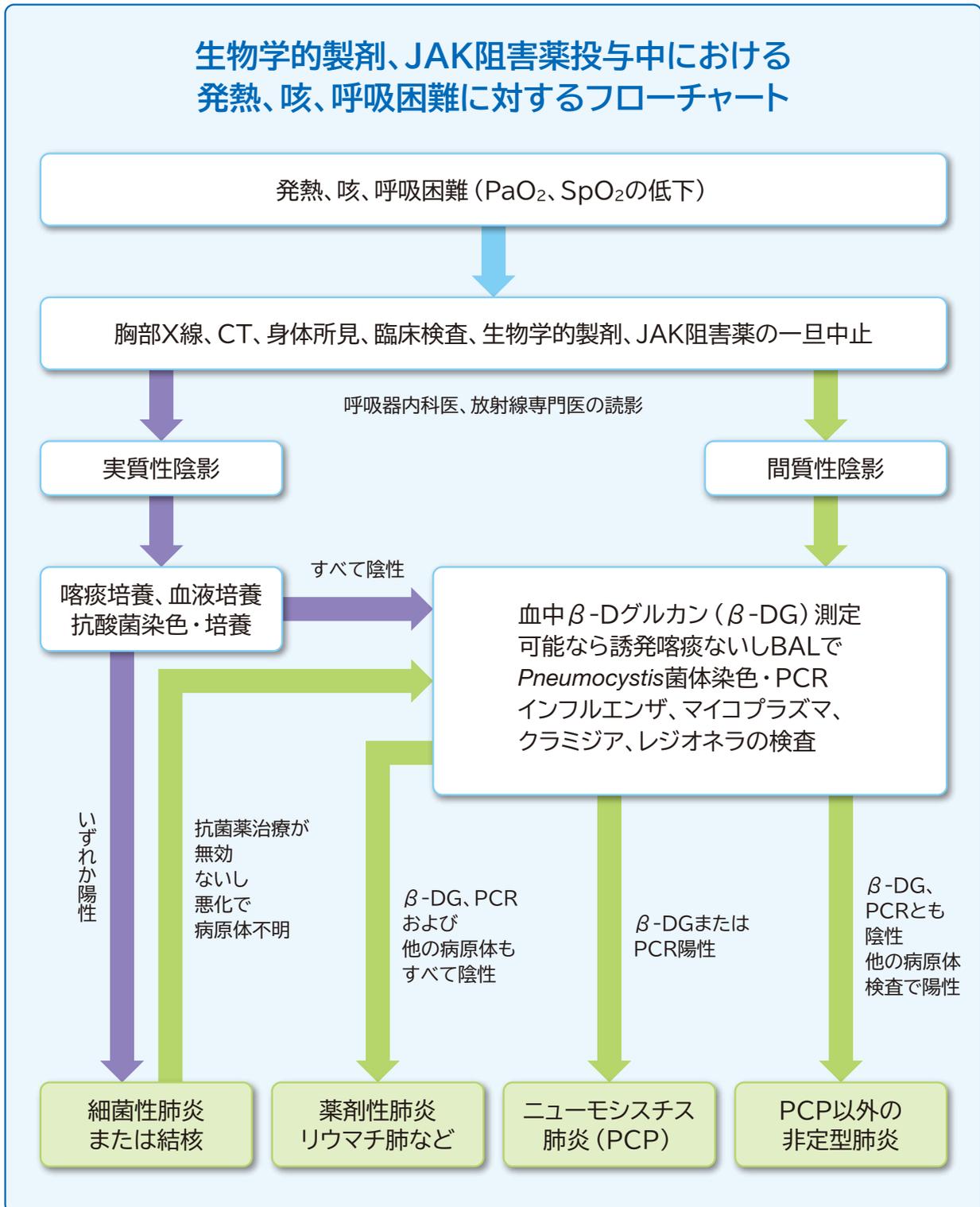
また、患者さんに対しても結核の症状が疑われる場合には、速やかに担当医師に連絡するようご指導ください。

* 結核初期の臨床症状は、全くの無症状から重度の呼吸不全までさまざまですが、全身症状としては、発熱・全身倦怠感・体重減少などを呈し、呼吸器症状としては、咳・喀痰・血痰・胸痛・呼吸困難などを呈します。

② 感染症

本剤は、免疫抑制作用を有する薬剤であり、敗血症、肺炎(ニューモシスティス肺炎を含む)、真菌感染症、脳炎、髄膜炎(リステリア菌性髄膜炎を含む)、骨髄炎等の感染症(日和見感染症を含む)があらわれ、致命的な経過をたどることがあります。高齢者では一般に生理機能(免疫機能等)が低下しているため、特に注意してください。

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



日本リウマチ学会：関節リウマチ(RA)に対するTNF阻害薬使用の手引き(2022年10月23日改訂版)
https://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_tnf.pdf

③ 重篤なinfusion reaction

infusion reactionとは、本剤投与中から、投与終了後2時間以内に認められた副作用をいいます。重篤なinfusion reactionの症状としては、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等)、痙攣があります。本剤の投与開始から投与終了後2時間に、アナフィラキシー様症状等のinfusion reactionがあらわれることがあります。また、infusion reactionに引き続き脳出血、脳梗塞があらわれることがあります。そのため、本剤投与前には緊急時に十分な対応のできる準備と投与後の十分な観察を行ってください。

④ その他の有害事象

①～③に掲げた症状以外にも、重篤な有害事象が発現する可能性があります。詳細につきましては、「V. 起こりうる副作用とその対策」(p.41～45)をご確認ください。

3)投与後のチェック項目

本剤投与後も、定期的な検査を実施してください。以下の項目が推奨されています。

- 血球数
血液疾患の有無を確認します。
- ヘモグロビン値
血液疾患の有無を確認します。
- 生化学検査[AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P、Cr、LDH、HDLコレステロール、LDLコレステロール、トリグリセリド、BUN]
- B型肝炎ウイルス検査
B型肝炎ウイルス感染の有無を確認します。
- HCV抗体
C型肝炎ウイルス感染の有無を確認します。
- β -Dグルカン
感染症のうち、深在性真菌症の診断、治療等に用いられます。
- KL-6
間質性肺炎に対して高い特異度を示す検査値です。

等

V. 起こりうる副作用とその対策

- 国内で実施された関節リウマチ患者を対象とした臨床試験において、本剤が投与された228例中101例(44.3%)に副作用が認められました。その中で主なものは、鼻咽頭炎27例(11.8%)、注入に伴う反応21例(9.2%)及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加8例(3.5%)でした。(承認時)
- 咳、のどの痛み、発熱など、感染症の症状について十分な観察を行ってください。特に結核などの重篤な感染症が現れた場合は直ちに本剤の投与を中止し、専門医への紹介を含め、適切な処置を行ってください。

1. 特に注意すべき重大な副作用

1) 重篤な感染症

発現頻度

- ◆ 本剤の国内第Ⅲ相試験(関節リウマチ患者対象)では、感染症に関する有害事象の発現は本剤投与症例228例中、本剤との因果関係が否定できないものは53例(23.2%)であり、重篤な副作用として、帯状疱疹1例(0.4%)、腹膜炎1例(0.4%)、肺炎3例(1.3%)が認められています^{※1}。

※1 本試験は二重盲検期とオープン期で構成され、オープン期ではすべての被験者に本剤が投与されています。従って、本剤のみが投与された被験者数126名、オープン期において先行バイオ医薬品から本剤へと切り替えられた被験者102名を全症例数といたしました。

代表的な症状

- ◆ 発熱、咳、呼吸困難などの症状が現れます。

対処方法

- ◆ 発熱、咳、呼吸困難などの症状が出現した場合は、フローチャート(p.39)に従って診断を行い、各感染症に応じた抗菌剤治療を行ってください。
- ◆ 本剤の投与を中止するなど、適切な対応を行ってください。

投与中の注意事項

- ◆ 患者さんに発熱、咳、呼吸困難などの症状があらわれた場合には、投与を中止するなどし、適切な処置を行ってください。また、患者さんにあらかじめ感染症の主な初期症状を説明し、これらの症状があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導してください。

2) 結核

発現頻度

- ◆ 本剤の国内第Ⅲ相試験(関節リウマチ患者対象)における本剤投与症例228例中では認められませんでした。他のインフリキシマブ製剤の国内臨床試験では、因果関係が否定できない結核が認められています。

代表的な症状

- ◆ 2週間以上続く咳、痰、微熱が挙げられます。食欲不振、倦怠感、急激な体重の減少などの症状もみられます。進行すると血痰、喀血、呼吸困難などの症状を伴うこともあります。

対処方法

- ◆ 発熱、咳、呼吸困難などの症状が出現した場合は、フローチャート(p.39)に従って診断を行い、各感染症に応じた抗菌剤治療を行ってください。
- ◆ 本剤の投与は中止し、症状が消失するまで再投与しないでください。
- ◆ 結核の疑いのある患者さんには、本剤投与前にあらかじめ結核に対する治療を行ってください。
- ◆ 結核に対する治療については、呼吸器内科医、放射線専門医、感染症専門医と連携しながら行ってください。

投与中の注意事項

- ◆ 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(投与開始後2カ月間は可能な限り1カ月に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。
- ◆ 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ます。患者さんに対しては、結核を疑う症状が発現した場合には速やかに主治医に連絡するよう指導してください。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないでください。
- ◆ 患者さんに発熱、咳、呼吸困難などの症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。また、患者さんにあらかじめ主な初期症状を説明し、これらの症状があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導してください。

3) 重篤なinfusion reaction

発現頻度

- ◆ 本剤の国内第Ⅲ相試験（関節リウマチ患者対象）における本剤投与症例228例において重篤な症例はありませんが、本剤との因果関係が否定できない非重篤なinfusion reactionが21例（9.2%）に認められています。

代表的な症状

- ◆ 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ります。

対処方法

- ◆ 重篤なinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。
- ◆ 本剤投与の際には、infusion reactionの発現に備えて適切な薬剤治療（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤また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。

投与中の注意事項

- ◆ 投与開始6週の投与以後、それまでの投与でinfusion reactionが認められなければ、点滴速度を上げて点滴時間を短縮することができます。ただし、臨床試験において投与経験がないため、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でください。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してください。重篤なinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。また、本剤投与の際には、infusion reactionの発現に備えて適切な薬剤治療（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤また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。
- ◆ インフリキシマブを使用し2年間以上の中断の後に再投与を行った症例で重篤なinfusion reactionの頻度が有意に高かったとの報告があります。長期間の中断や休薬の後の再投与は特に厳重な準備とともに行ってください。

2. 重大な副作用

1) 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。投与前に脱髄疾患の既往歴・家族歴の有無の確認を行ってください。また、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意してください。

投与開始後に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。

2) 間質性肺炎

間質性肺炎が増悪又は再発することがあります。間質性肺炎の既往歴のある患者さんには、定期的に関診を行うなど、注意してください。

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あらかじめ患者さんに説明しておいてください。

また、このような症状があらわれた場合には胸部レントゲン検査及び胸部CT検査等を行い、本剤(メトトレキサート製剤併用時には、本剤およ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、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行ってください。

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ます。

3) 肝機能障害

AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、LDH等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤による治療中は観察を十分に行い、定期的に肝機能検査を行ってください。

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。

4) 遅発性過敏症

本剤の投与から3日以上経過した後に遅発性過敏症が発現する可能性があります。患者さんにあらかじめ十分説明を行い、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合には主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応を行ってください。

5) 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。本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗dsDNA抗体陽性となった場合は、投与を中止してください。

6) 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。本剤による治療中は観察を十分に行い、定期的に血液検査を行ってください。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。

7) 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(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。また、患者さんにあらかじめ説明を行い、脱力感、手のしびれ、手足のこわばり、足のしびれ、筋肉の痛み、赤褐色尿等を認め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行ってください。

8) 悪性腫瘍

本剤との因果関係は明らかではありませんが、本剤の投与中に、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が発現することがありますので、注意してください。

先行バイオ医薬品の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ます。また、慢性炎症性疾患のある患者に長期の免疫抑制剤を投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されています。

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ます。

9) 乾癬の悪化・新規発現

本剤を投与した患者において、乾癬が悪化または新規発現したとの報告があります。重症な場合には本剤投与の中止を考慮してください。

VI. 付録

国内臨床試験における副作用発現状況

国内で実施された関節リウマチ患者を対象とした臨床試験において、本剤が投与された228例中、副作用は101例(44.3%)に認められました。その中で主なものは、鼻咽頭炎(11.8%)、注入に伴う反応(9.2%)及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加(3.5%)でした。(承認時)

評価対象例数	228
副作用発現症例数	101
副作用発現率	44.3%

副作用の種類	発現例数
感染症および寄生虫症	53(23.2%)
鼻咽頭炎	27
足部白癬	6
爪囲炎	4
歯周炎	3
胃腸炎	3
肺炎	3
膿痂疹	3
口腔ヘルペス	3
インフルエンザ	2
副鼻腔炎	2
気管支炎	2
帯状疱疹	2
上気道感染	2
咽頭炎	1
膀胱炎	1
蜂巣炎	1
ウイルス性胃腸炎	1
単純ヘルペス	1
麦粒腫	1
腹膜炎	1
扁桃炎	1
歯膿瘍	1
咽頭扁桃炎	1
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	3(1.3%)
女性乳癌	1
皮膚乳頭腫	1
急性白血球病	1
血液およびリンパ系障害	5(2.2%)
貧血	2
鉄欠乏性貧血	1
白血球減少症	1
汎血球減少症	1
リンパ節症	1
免疫系障害	3(1.3%)
過敏症	1
4型過敏症	1
アナフィラキシー反応	1
代謝および栄養障害	2(0.9%)
高コレステロール血症	1
糖尿病	1
神経系障害	7(3.1%)
浮動性めまい	2
頭痛	1
異常感覚	1
感覚純麻	1
感覚障害	1
坐骨神経痛	1

副作用の種類	発現例数
耳および迷路障害	1(0.4%)
耳鳴	1
心臓障害	1(0.4%)
動悸	1
血管障害	1(0.4%)
高血圧	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7(3.1%)
口腔咽頭痛	2
上気道の炎症	2
喘息	1
間質性肺疾患	1
器質性肺炎	1
胃腸障害	7(3.1%)
口内炎	2
下痢	1
悪心	1
上腹部痛	1
腸炎	1
腹部不快感	1
口唇炎	1
血便排泄	1
皮膚および皮下組織障害	15(6.6%)
そう痒症	2
膿疱性乾癬	2
蕁麻疹	2
湿疹	1
発疹	1
皮膚炎	1
紅斑	1
ざ瘡	1
汗疹	1
そう痒性皮疹	1
日光皮膚炎	1
脂肪織炎	1
筋骨格系および結合組織障害	3(1.3%)
四肢痛	1
SAPHO症候群	1
ループス様症候群	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2(0.9%)
注射部位疼痛	1
末梢腫脹	1
臨床検査	14(6.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2
血中β-D-グルカン増加	1
血中免疫グロブリンG減少	1
細胞マーカー増加	1
便潜血	1
肝機能検査異常	1
好中球数減少	1
傷害、中毒および処置合併症	21(9.2%)
注入に伴う反応	21

MedDRA/J ver.18.0に基づき分類

インフリキシマブBS点滴静注用100mg「日医工」

Infliximab BS for I.V. Infusion 100mg “Nichiiiko”

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]製剤

※電子添文の改訂に十分ご留意ください。

（詳細と「16」以降の参照情報は電子添文をご参照ください。）

2022年11月改訂（第3版）電子添文に基づいて作成



インフリキシマブBS点滴静注用「日医工」



(01)1498737600700

添文ナビ



▲電子添文関連情報はGS1コードから

規制区分	生物由来製品、劇薬、 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）	日本標準商品分類番号	87239
貯法	2～8℃に保存	承認年月	2017年9月
有効期間	5年	承認番号	22900AMX00955000
製造販売元	日医工株式会社	薬価収載	2017年11月
プロモーション提携	ゼリア新薬工業株式会社	販売開始	2017年11月

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、嚔下障害、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。
<パーチエ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、パーチエ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）

- 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]
- 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]
- 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]
- 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]
- うつ血性心不全の患者 [15.1.2参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	インフリキシマブBS点滴静注用100mg「日医工」
有効成分	1バイアル中 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] 100mg
添加剤	1バイアル中 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：2.65mg、リン酸水素二ナトリウム二水和物：5.89mg

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	インフリキシマブBS点滴静注用100mg「日医工」
剤形・性状	白色の塊又は粉末（凍結乾燥ケーキ）
pH	6.9～7.5（日局注射用水10mLに溶解）
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	0.5～0.7（日局注射用水10mLに溶解）

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）
- パーチエ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>

- 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。

<パーチエ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。

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。

<パーチエ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。

<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。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、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、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。

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。[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。

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 遊離試験又はツバ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げることが望ましい。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げることができない場合には、リスク・ベネフィットを慎重に判断した上で使用すること。生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できない。

- 8.6 本剤投与中はinfection 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アセトアミノフェン等)や緊急処置を直ちに実施でき、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、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。[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が報告されている。また、本剤を含む抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するかわからないが、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、infection reactionの発現が低い傾向にあり、また、本剤の血中濃度の持続が短くなる傾向がみられ、血中濃度が低下した患者では効果の減弱の可能性がある。[1.3.1, 2.3, 7.2, 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(重篤な感染症を除く)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療所見のある患者)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ヵ月間は可能な限り1ヵ月に1回、以降は適宜必要に応じて)に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。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。

- 胸部画像検査で陳旧性結核に合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 遊離試験やツバ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きていた。[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

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

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

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、脳炎、髄膜炎(リストeria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。また、infusion reactionに引き続き脳出血、脳梗塞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グルカンの測定等)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、嚥下障害、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抗体の陽性化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、嗅覚錯誤、味覚異常、神経痛、不随意性筋収縮、片頭痛、振戦、運動過多、ジスキネジー、脳梗塞、協調運動異常、不眠症、不安、神経過敏、うつ病、感情不安定、多幸気分、錯乱、傾眠(眠気)	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)、カリウム減少、血小板数増加	リンパ節炎、脾腫、単球減少症、リンパ球減少症、リンパ球増加症、単球増加症、白血球増加症、好中球増加症、好酸球増加症、赤血球異常、低カリウム血症、好酸球減少、骨髄球数増加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、総蛋白増加、アルブミン減少、クロール減少、ナトリウム減少、血沈亢進、リンパ球形態異常(異形リンパ球)、リンパ節症、後骨髄球数増加、尿酸増加、カリウム増加、CRP増加、ヘマトクリット減少	血栓性血小板減少性紫斑病

	5%以上	1%以上~5%未満	1%未満	頻度不明
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、肝腫大、高ビリルビン血症	
泌尿器	血尿(尿潜血)	尿路感染、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、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、腹痛、便秘、胃腸炎	上腹部痛、嚥下障害、逆流性食道炎、腸閉塞、腸管狭窄、消化不良、血便、腸管穿孔、胃炎、痔核、肛門周囲痛、憩室炎、腹部膨満、胃ポリープ、胃潰瘍、腹膜炎、腹部不快感、腸炎、胃不快感、軟便、放屁	
		口内炎、歯周病	口腔内潰瘍形成、歯痛、口唇炎、口腔内痛、齦歯、唾液腺炎、口渇、舌炎	
皮膚	発疹(膿疱性皮膚疹、斑状皮膚疹、斑状丘疹状皮膚疹、小水疱性皮膚疹、そう痒性皮膚疹、湿疹、紅斑性皮膚疹、頭部皰癬疹、丘疹、血管炎性皮膚疹)	白癬、皮膚炎(脂漏性皮膚炎、水疱性皮膚炎、乾癬様皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎)、毛包炎、そう痒性皮膚疹、紅斑(発赤)、多汗症	麦粒腫、せつ、皮膚真菌感染、皮膚裂傷、皮膚嚢腫、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚変色、皮膚剥脱、脱毛症、乾癬、斑状出血、点状出血、皮膚潰瘍、脂漏、過角化、光線過敏性、そう痒症、蕁麻疹、紅斑(発赤)、多汗性皮膚炎	
投与部位			注射部位反応(注射部位疼痛、注射部位炎症、注射部位腫脹、注射部位出血、注射部位そう痒感)	
眼			眼内炎、涙器障害、角膜炎、眼瞼炎、視覚障害、眼痛、眼球乾燥、羞明、強膜炎、緑内障、眼圧上昇、眼脂、結膜炎、結膜充血、視野欠損、網膜静脈閉塞	
耳			耳痛、回転性めまい、耳鳴、耳不快感(耳閉感)、耳感染(外耳炎、中耳炎、迷路炎)	
筋・骨格系		関節痛、筋痛	関節腫脹、背部痛、筋骨格硬直、頸部痛、関節炎、骨痛、腱炎、筋力低下、滑液包炎、CK増加、筋骨格痛	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、抗カルジオリピン抗体陽性、抗核抗体陽性)、ウイルス感染(帯状疱疹、単純ヘルペス、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ)	膿瘍	免疫グロブリン増加、爪周囲炎、限局性感染、サイトメガロウイルス抗原陽性、食道カンジダ症、蜂巣炎	ニューモシスティス症、サルモネラ症、サルコイドシス、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
代謝		高コレステロール血症	糖尿病、高血糖、抗利尿ホルモン不適合分泌、コレステロール減少、トリグリセリド増加	
その他	発熱	悪寒、熱感、倦怠感、疲労、胸痛、浮腫(末梢性浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、眼窩周囲浮腫、血管浮腫、咽頭浮腫、喉頭浮腫)	腔感染、勃起不全、乳房肥大、亀頭包皮炎、不規則月経、膣出血、性器分泌物(白帯下)、無力症、不快感、胸部不快感、嚢胞、食欲不振、食欲亢進、過敏症、体重増加、体重減少、子宮平滑筋腫、リビドー減退、末梢腫脹	

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)溶解後の性状は、無色から淡黄色で、わずかに乳白色から薄黄色又は乳白色をしている。変色、異物、その他の異常を認めたものは使用しないこと。
- (4)溶解後の残液の再利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は成人は約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2]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2]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っ血性心不全の患者(左室駆出率35%以下で、NYHA心機能分類III/IV度)に、プラセボ及び本剤5、10mg/kgを初回、2週後、6週後に3回投与した海外での臨床試験を実施した。その結果、本剤投与群、特に10mg/kg群において心不全症状の悪化及び死亡が高率に認められたとの報告がある。初回投与後28週時点において、10mg/kg群で3例、5mg/kg群で1例の死亡が認められ、プラセボ群では死亡例はなかった。また、症状悪化による入院は、10mg/kg群51例中11例、5mg/kg群50例中3例、プラセボ群49例中5例であった。さらに、1年後の評価における死亡例は、10mg/kg群で8例であったのに対し、5mg/kg群及びプラセボ群ではそれぞれ4例であった。[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)

■ 包装

インフリキシマブBS点滴静注用100mg「日医工」
100mg×1バイアル(20mL容器)



※写真はイメージです。

製造販売元  **日医工株式会社**
NICHIIKO 富山市総曲輪一丁目6番21
<https://www.nichiiko.co.jp>

プロモーション提携
 **ゼリア新薬工業株式会社**
ZERIA 東京都中央区日本橋小舟町10-11

文献請求先及びお問合せ先

お客様サポートセンター

 (0120) 215-071 FAX (076) 442-8948