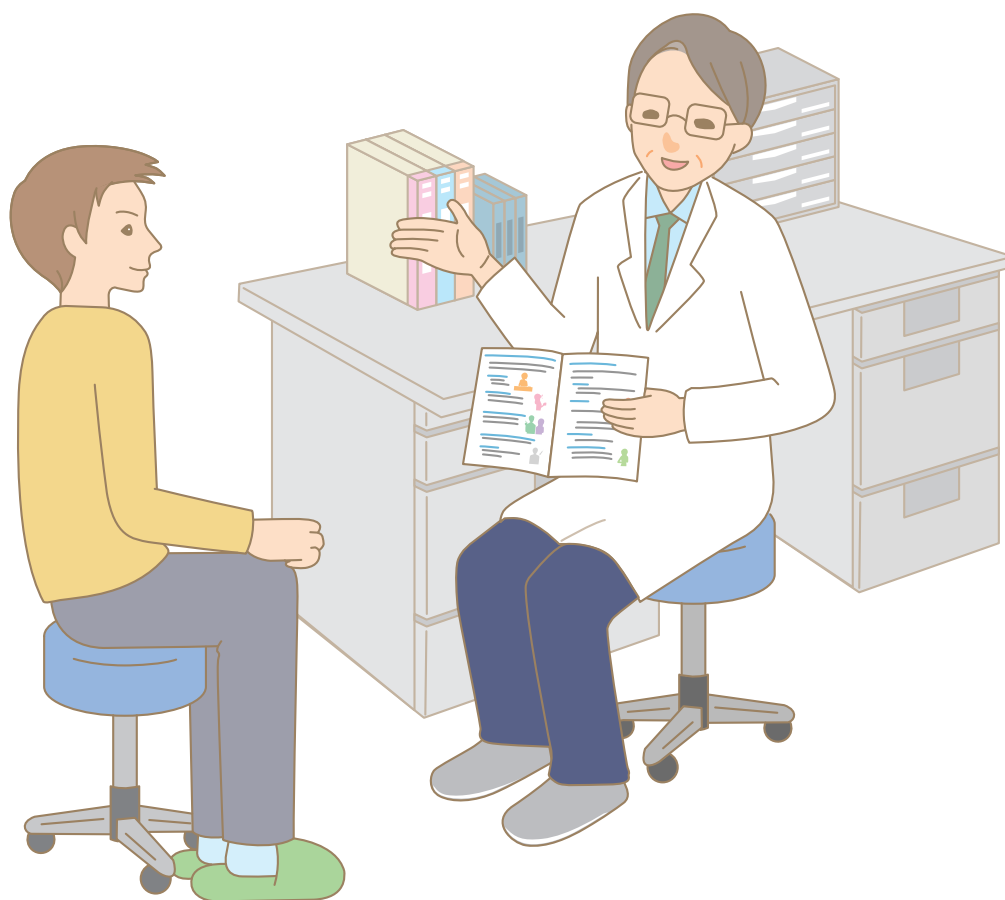


# インフリキシマブBS 点滴静注用100mg「日医工」 による 乾癬の治療



[監修] 自治医科大学 皮膚科 准教授 小宮根 真弓 先生

<b>目次</b>	1. 乾癬の原因とインフリキシマブBSの作用	1
	2. インフリキシマブBSについて	4
	3. インフリキシマブBSによる治療	11
	①インフリキシマブBSによる治療前の確認事項	11
	②インフリキシマブ製剤を初めて投与する場合の治療前の検査	12
	③インフリキシマブBSを投与できない患者さん	12
	④治療スケジュール	13
	4. インフリキシマブBS投与後の注意点	14
	5. 特に注意すべき副作用	15
	6. 日常生活における注意点	16

# 1. 乾癬の原因と インフリキシマブBSの作用

乾癬の原因はまだはっきりとわかっていませんが、乾癬になりやすい体質の人に、感染症や糖尿病、肥満などの疾患要因とストレスや食事、肌の乾燥などの日常生活要因が加わって、発症したり、病気が悪化したりすると考えられています。

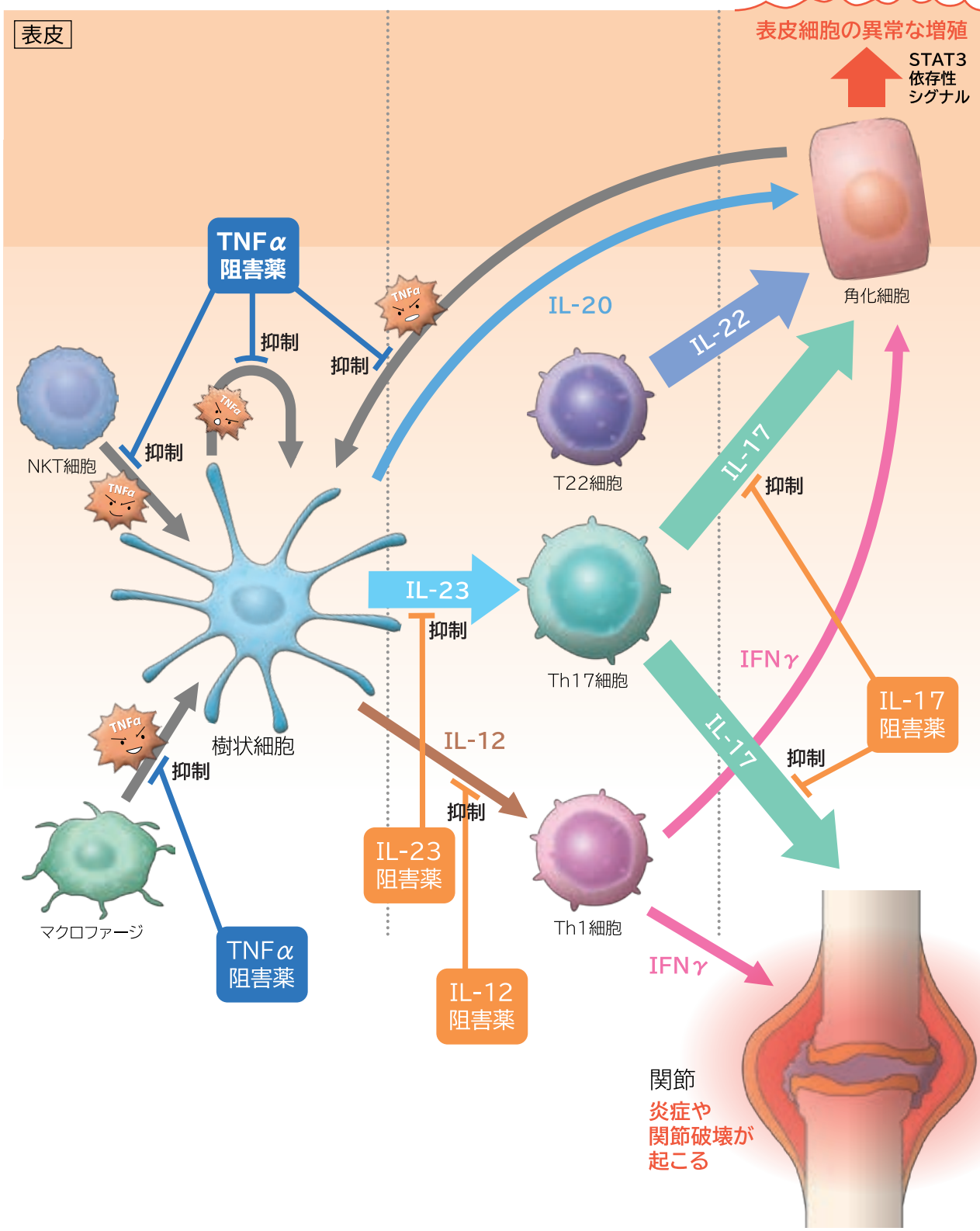
しかし、最近の研究で、乾癬の患者さんでは皮膚の異常だけでなく免疫にも異常が生じ、炎症が起きていることがわかってきました。

乾癬の炎症にはさまざまな生体内物質(サイトカイン)が関係していますが、とくに重要な役割を果たしているのがTNF $\alpha$ (ティー・エヌ・エフ・アルファ)と呼ばれる炎症性サイトカインです。

乾癬の病変部では、このTNF $\alpha$ が過剰に作られており、皮膚の炎症を悪化させたり、関節に痛みや腫れ、爪に変形を引き起こしたりすると考えられています。

インフリキシマブBS点滴静注用100mg「日医工」(以下、インフリキシマブBSと略す)は乾癬に関わっているTNF $\alpha$ の働きを抑えたり、TNF $\alpha$ の増加を抑えることにより、乾癬の症状を改善します。

# 乾癬の病態と治療薬の作用

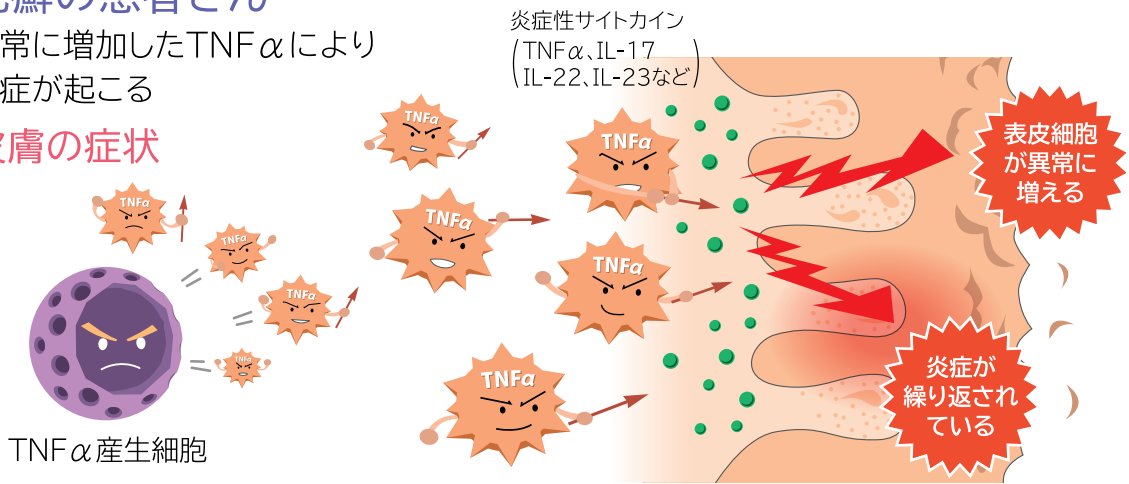


# TNF $\alpha$ とインフリキシマブBSの作用

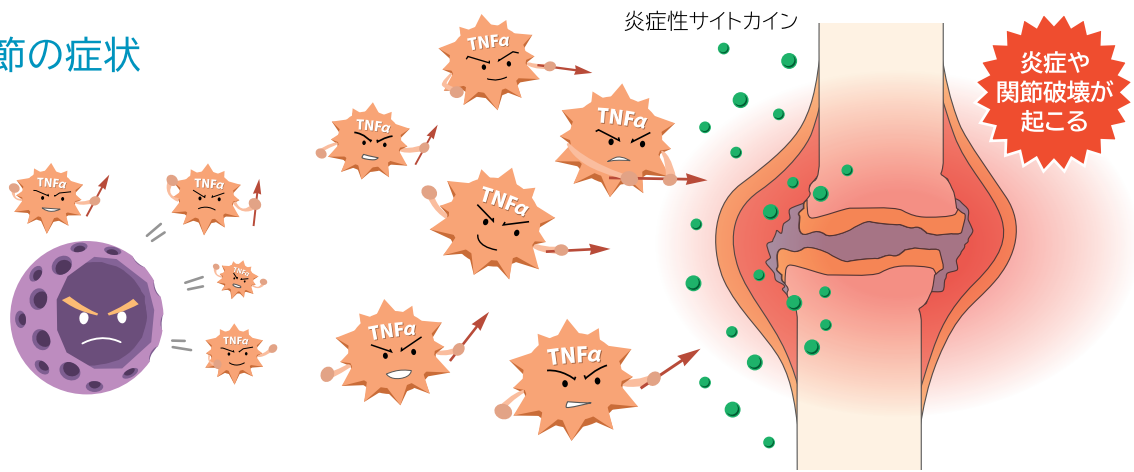
## 乾癬の患者さん

異常に増加したTNF $\alpha$ により  
炎症が起こる

### 皮膚の症状

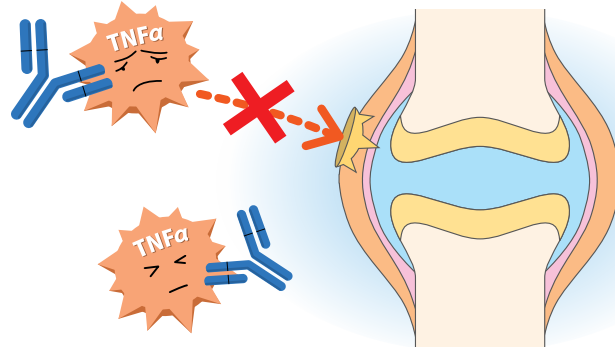
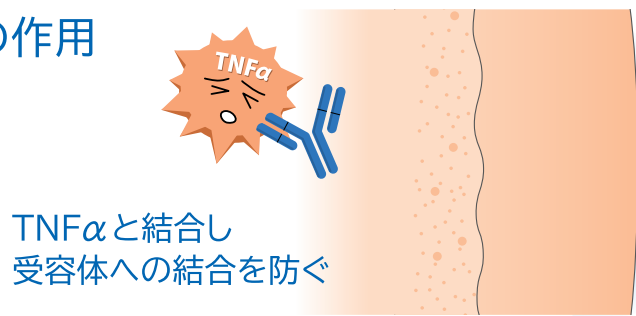
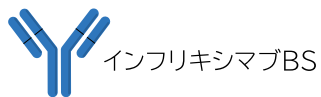


### 関節の症状



## インフリキシマブBSの作用

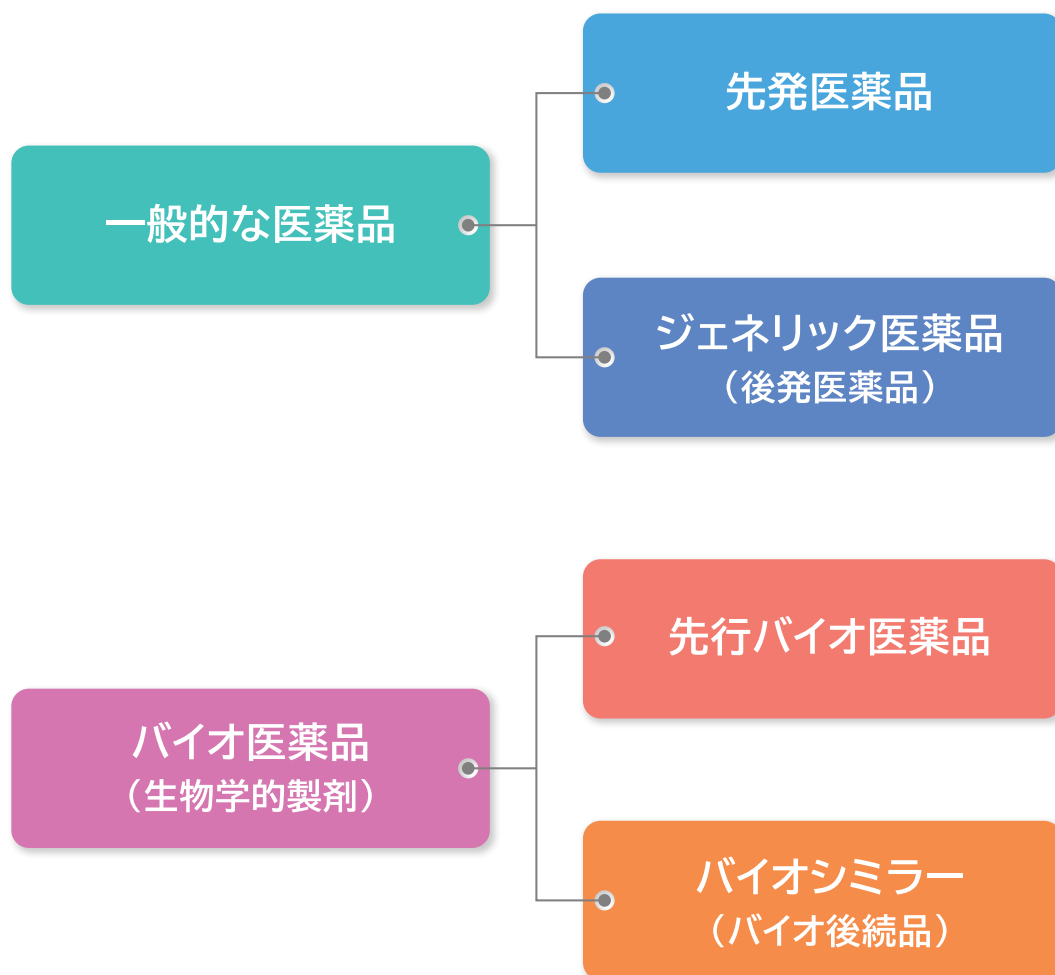
皮膚や関節の炎症を抑える



## 2. インフリキシマブBSについて

インフリキシマブBSは、バイオテクノロジーを応用して製造されたインフリキシマブ製剤のバイオシミラー（バイオ後続品）です。バイオ医薬品は複雑な分子構造と特有の製造工程のため、バイオ後続品は、臨床試験などさまざまな試験を行って、品質、有効性、安全性が先行バイオ医薬品と同等/同質であることを確認することが義務づけられています。

インフリキシマブBSも、そのような工程を経て製造されている製剤です。



## 【乾癬におけるインフリキシマブBSの作用】

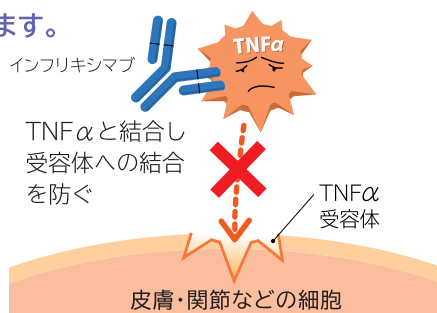
TNF $\alpha$ は乾癬の他、関節リウマチや炎症性腸疾患の発症にも関与しています。先行バイオ医薬品はTNF $\alpha$ の作用を阻害することにより、これらの疾患に有効であることが認められています。

インフリキシマブBSは、以下の試験などによって、先行バイオ医薬品と同様の有効性を示すことが認められました。

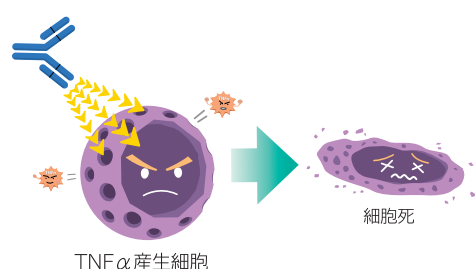
### ①薬効薬理試験

インフリキシマブBSにおいては、先行バイオ医薬品とTNF $\alpha$ に対する阻害作用が同程度であることを確認しました。

#### 1) TNF $\alpha$ と結合することでその作用を抑えます。



#### 2) TNF $\alpha$ を作り出す細胞を破壊します。



TNF $\alpha$ の生物活性に対する中和活性 (*in vitro*)

試験	相対中和活性* (%)	
	本剤	先行バイオ医薬品
1	98	92
2	85	97
3	98	100

※自家常用標準物質のEC<sub>50</sub>/各薬剤のEC<sub>50</sub>×100

抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性 (*in vitro*)

試験	相対ADCC活性* (%)	
	本剤	先行バイオ医薬品
1	89	93
2	89	87
3	121	133

※各薬剤の細胞傷害率/自家常用標準物質の細胞傷害率×100

### ②臨床試験

インフリキシマブBSは日本人関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において先行バイオ医薬品と同等な有効性 (7-8頁参照) と同様の安全性プロファイル (9頁参照) を示すことを確認しました。

#### 薬効薬理試験

先行バイオ医薬品とTNF $\alpha$ を阻害する作用が同程度

#### 関節リウマチ臨床試験

先行バイオ医薬品と同等の有効性、同様の安全性

#### 乾癬

先行バイオ医薬品と同様の治療効果が期待できる

インフリキシマブ製剤は過剰なTNF $\alpha$ の作用を阻害することで、関節リウマチや乾癬に効果を発揮します。

インフリキシマブBSは、臨床試験及び非臨床試験において先行バイオ医薬品と同等性/同質性が示されたことから、先行バイオ医薬品と同様に乾癬に対しての使用が可能と判断されました。

## 日本人関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験

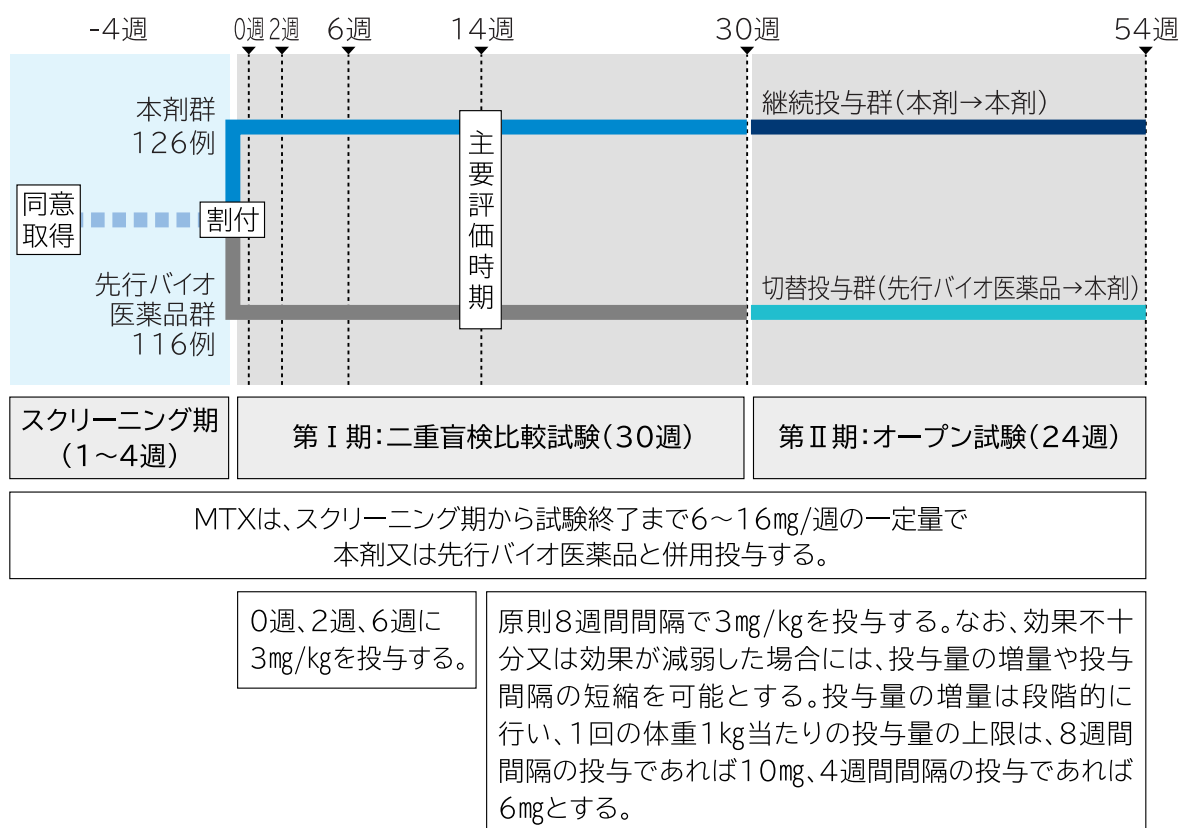
インフリキシマブBSは関節リウマチ(RA)患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験で、先行バイオ医薬品と同等の有効性と同様な安全性プロファイルを示すことが確認されています。

### 【対 象】

米国リウマチ学会及び欧州リウマチ学会のRA分類基準(ACR/EULAR 2010)でRAと診断されており、かつメトトレキサート(MTX, 上限16mg/週)が12週間投与され、直前4週間は6mg/週以上一定量にて投与されている20~75歳の日本人患者242例

### 【方 法】

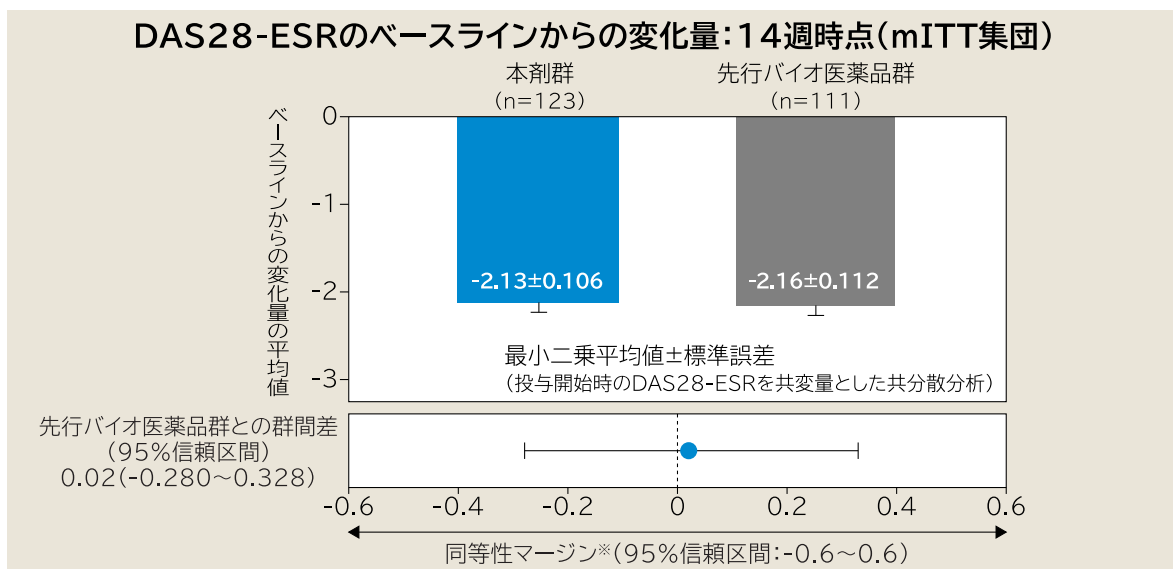
1~4週間のスクリーニング期間の後、本剤又は先行バイオ医薬品を下記の方法にて点滴静注した。また、スクリーニング期に使用していたMTXは、試験期間中も同一の用法・用量で投与を継続した(安全性上の理由による減量は可)。



## 【有効性】

### (1) 有効性に関する先行バイオ医薬品との比較検討

投与開始14週時点におけるDAS28-ESRのベースラインからの変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、本剤群で $-2.13 \pm 0.106$ 、先行バイオ医薬品群で $-2.16 \pm 0.112$ であった。両群間の差(95%信頼区間)は $0.02 (-0.280 \sim 0.328)$ であり、事前に規定した同等性の基準\*を満たしていることから、本剤は先行バイオ医薬品と同等の有効性を有することが示された。

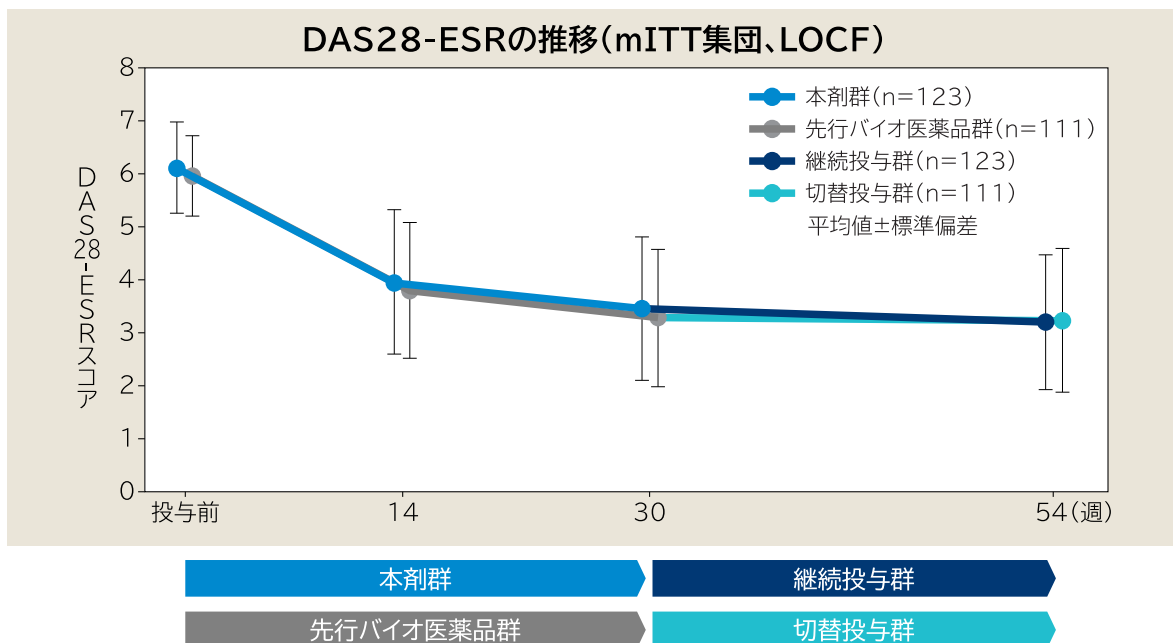


\*平均値の差の95%信頼区間が $-0.6 \sim 0.6$ に含まれる

### (2) 投与開始54週までの効果の検討

-インフリキシマブBS継続投与群及び先行バイオ医薬品からの切替投与群-

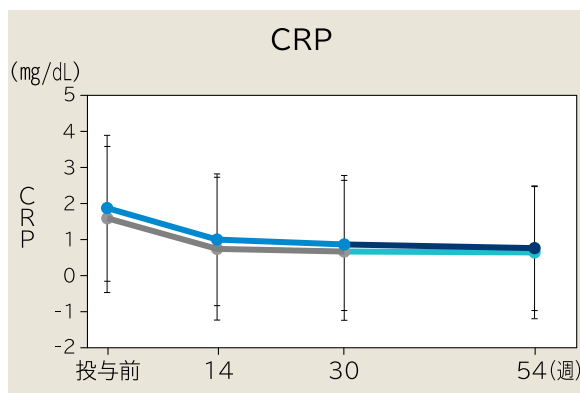
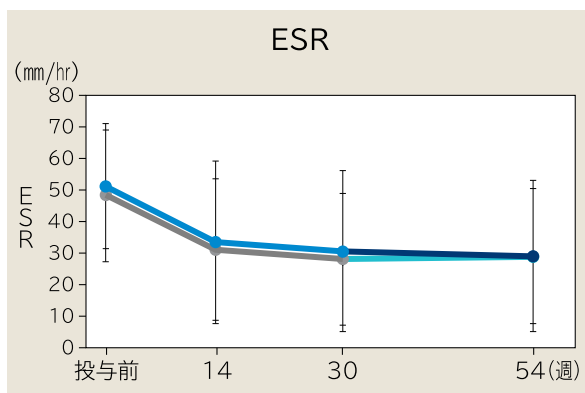
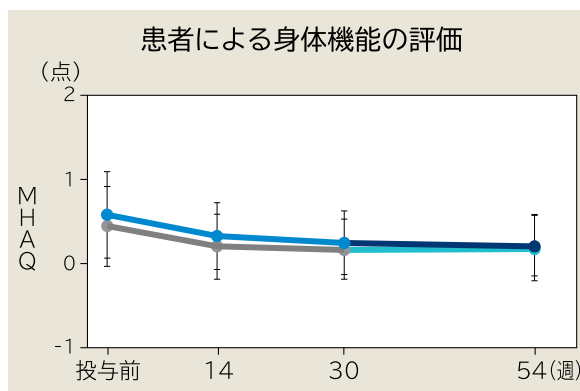
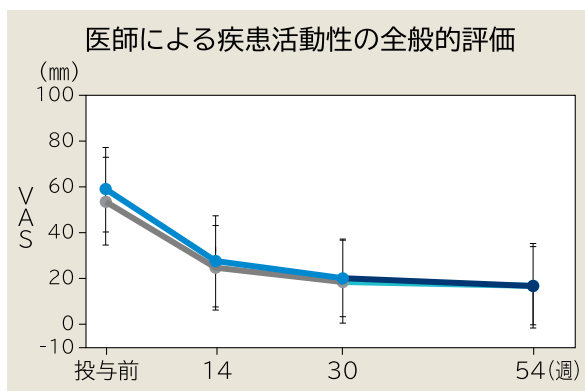
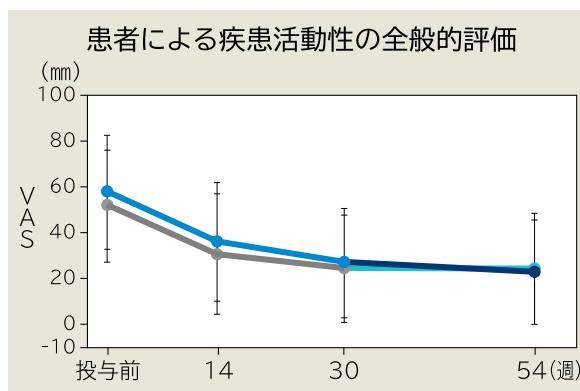
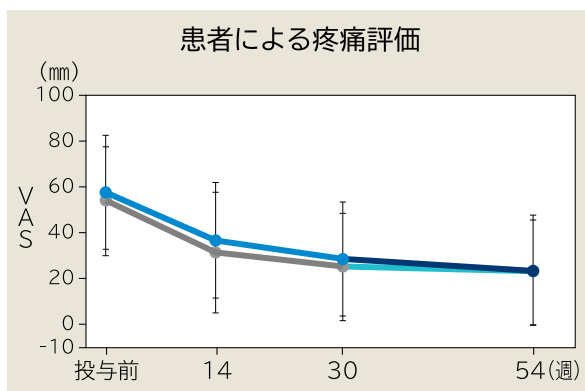
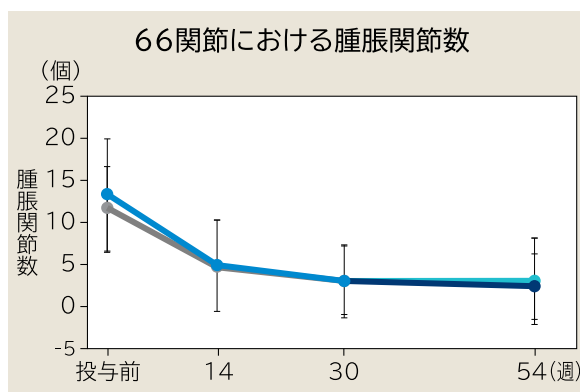
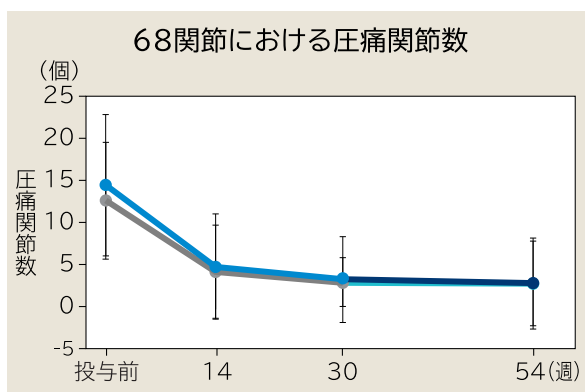
投与開始54週時点のDAS28-ESRは30週時点の評価と同程度であったことから、試験期間を通して本剤を投与した場合でも、30週以降に先行バイオ医薬品から本剤に切替えた場合でも、その効果が維持されていることが示された。



mITT(modified intent-to-treat)集団: ランダムに割付けられた患者の集団のうち、評価可能な主要評価項目が得られた患者の集団  
LOCF(Last observation carried forward): 欠測値をその前のデータで保管する方法  
日医工株式会社 社内資料: 国内第Ⅲ相臨床試験(承認時評価資料)



### (3)ACRコアセットの推移



■ 本剤群 (n=123)   
 ■ 先行バイオ医薬品群 (n=111\*)   
 ■ 継続投与群 (n=123)   
 ■ 切替投与群 (n=111)

※先行バイオ医薬品群の投与前、n=110(腫脹関節数はn=109、CRPはn=111)

●:平均値、I:標準偏差

日医工株式会社 社内資料:国内第Ⅲ相臨床試験(承認時評価資料)

## 【安全性】

### (1) 副作用に関する先行バイオ医薬品との比較

二重盲検期である30週までの両群の比較では、有害事象は本剤群の92/126例(73.0%)及び先行バイオ医薬品群の89/116例(76.7%)に認められ、副作用は本剤群の57/126例(45.2%)及び先行バイオ医薬品の49/116例(42.2%)に認められた。有害事象と副作用は両群で同様であり、報告された有害事象の種類も概ね同様であった。

	本剤 126例	先行バイオ医薬品 116例
有害事象	92例(73.0%)	89例(76.7%)
副作用	57例(45.2%)	49例(42.2%)
重篤な副作用	汎血球減少症……………1例 女性乳癌……………1例 腸炎……………1例 腹膜炎……………1例 間質性肺疾患……………1例 肺炎……………1例	肺炎……………1例 腎盂腎炎……………1例 十二指腸穿孔……………1例 ニューモシスティス・イロパチイ肺炎……1例

### (2) インフリキシマブBSの副作用

関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、インフリキシマブBSが投与された228例中、副作用は101例(44.3%)に認められ、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%)であった。(承認時)

主な副作用	鼻咽頭炎……………27例(11.8%) 注入に伴う反応……………21例(9.2%) アラニンアミノトランスフェラーゼ増加……………8例(3.5%)
重篤な副作用	汎血球減少症、女性乳癌、腸炎、腹膜炎、間質性肺疾患、肺炎、 急性白血病、糖尿病

日医工株式会社 社内資料:国内第Ⅲ相臨床試験

## 【免疫原性】

## 国内第Ⅲ相試験における抗薬物抗体陽性率及び中和抗体発現状況

日本人関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅲ相試験における、本剤又は先行バイオ医薬品を投与した患者の抗薬物抗体陽性率及び中和抗体発現症例数は以下に示す通りであった。

		本剤群 又は継続投与群 (症例数/対象症例数)	先行バイオ医薬品群 又は切替投与群 (症例数/対象症例数)
投与前	抗薬物抗体陽性率	4.0%(5/126)	6.0%(7/116)
	うち中和抗体発現症例数	2/5	0/7
投与後14週	抗薬物抗体陽性率	25.6%(31/121)	18.3%(20/109)
	うち中和抗体発現症例数	28/31	15/20
投与後30週	抗薬物抗体陽性率	22.0%(24/109)	18.6%(19/102)
	うち中和抗体発現症例数	23/24	17/19
投与後54週	抗薬物抗体陽性率	17.2%(17/99)	22.8%(21/92)
	うち中和抗体発現症例数	16/17	19/21
最終測定時 (投与後54週又は 治験中止時)	抗薬物抗体陽性率	28.6%(36/126)	30.4%(35/115※)
	うち中和抗体発現症例数	34/36	33/35

抗薬物抗体は電気化学発光法(ECL法)により測定し、抗薬物抗体陽性と判定された検体については、セルベースアッセイにより中和活性の有無を確認した。

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

日医工株式会社 社内資料:国内第Ⅲ相臨床試験(承認時評価資料)

# 3. インフリキシマブBSによる治療

## ① インフリキシマブBSによる治療前の確認事項

インフリキシマブBSによる治療を安全に受けていただくために、次の方は、必ず主治医にお知らせください。わからないことや不安なことがあれば主治医や看護師にご相談ください。

- 乾癬以外の病気がある方
- 現在、服用中のお薬がある方
- 以前にお薬で、かゆみや発疹などのアレルギー症状が出たことのある方
- これまでに生物学的製剤の治療を受けたことがある方
- ワクチン接種の予定がある方
- 現在、咳やのどの痛み、熱などの症状がある方
- 現在、妊娠または妊娠している可能性がある方、授乳中の方
- 次の病気にかかったことがある方
  - ・重篤な感染症(敗血症、肺炎など)
  - ・間質性肺炎
  - ・うっ血性心不全
  - ・悪性腫瘍
  - ・重篤な血液疾患
  - ・脱髄疾患(多発性硬化症など)
  - ・肝炎(B型肝炎、C型肝炎)
  - ・糖尿病
  - ・結核にかかったことがある方、または身の回りに結核の方がいる方

紫外線治療歴

シクロスポリン治療歴

また、他の医療機関を受診する場合や、薬局で他のお薬を購入する場合は、必ずこのお薬を使用していることを医師または薬剤師に伝えてください。



## ②インフリキシマブ製剤を初めて投与する場合の治療前の検査

副作用を未然に防ぐために治療を始める前に下記のような検査を受けていただきます。

### ●問診

- ・敗血症や肺炎などの感染症の有無
- ・ワクチンの接種予定 など

### ●結核の検査

- ・ツベルクリン反応検査/クオンティフェロン検査

### ●胸部X線検査

### ●血液検査

- ・白血球数
- ・リンパ球数
- ・ $\beta$ -D グルカン
- ・肝炎ウイルス など

## ③インフリキシマブBSを投与できない患者さん

次の方は、インフリキシマブBSを投与することができません。

該当する方は必ず主治医にお伝えください。

- 現在、重い感染症にかかっている方
- 現在、活動性の結核にかかっている方
- 過去にインフリキシマブBS点滴静注用100mg「日医工」またはマウス由来蛋白質を含む他の医薬品の投与を受けて過敏症を起こしたことのある方
- 脱髄疾患（多発性硬化症など）にかかっている方、もしくは過去にかかったことのある方
- うっ血性心不全の患者さん

## ④治療スケジュール

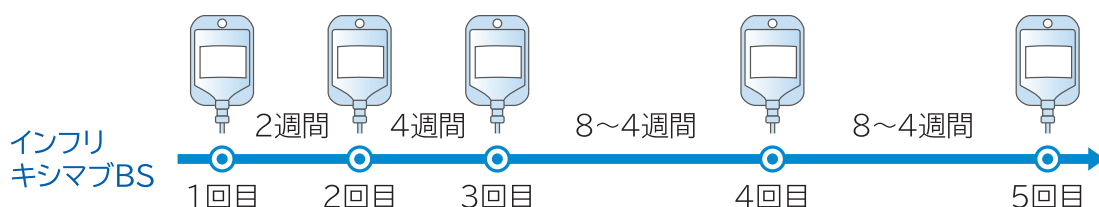
### インフリキシマブ製剤を初めて使用する場合

- インフリキシマブBSは医療機関で点滴投与します。
- 点滴は2時間以上かけて行います。  
慣れてきたら短縮することも可能です。
- 投与量は体重1kgあたり5mgからスタートします。
- 2回目の点滴は初回の点滴の2週間後に、3回目の点滴はその4週間後（初回の点滴から6週間後）に行います。
- 4回目以降は症状に合わせて投与量や投与間隔を調節します。

**投与量** 体重1kgあたり5～10mgで調節

**投与間隔** 8～4週間

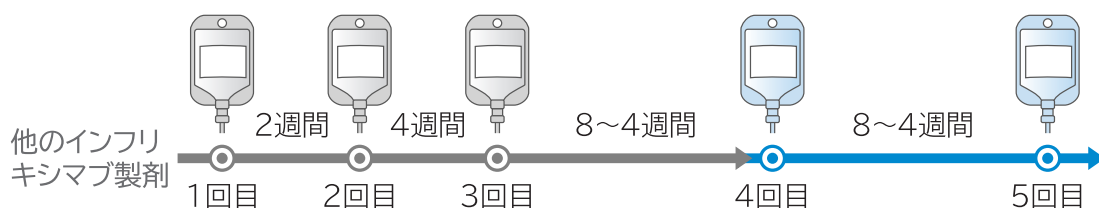
※投与間隔を8週より短くした場合のインフリキシマブBSの最大投与量は体重1kgあたり6mgまで。  
最短の投与間隔は4週間です。



### 他のインフリキシマブ製剤から継続して投与する場合

他のインフリキシマブ製剤から継続して投与する場合は、最初に他のインフリキシマブ製剤が投与されてから何回目に該当するのか、またその時点の症状によって、インフリキシマブBSの投与間隔と投与量が判断されます。

例：4回目からインフリキシマブBSを投与する場合



## 4. インフリキシマブBS投与後の注意点

このお薬は「免疫力」を低下させるため、感染症にかかりやすくなる場合があります。感染症を予防するために以下のことにご注意ください。

### ■規則正しい生活を

- 十分な睡眠
- バランスの良い食事



### ■手洗い・うがいをしっかり

- 外出後だけでなく、できるだけ頻繁に
- 石鹸を使って、時間をかけてていねいに洗い、清潔なタオルなどで水分をよくふき取る



### ■風邪やインフルエンザの流行期は予防策を

- 外出する時はマスクを
- 帰宅したら手洗い・消毒
- できれば人混みをさけましょう

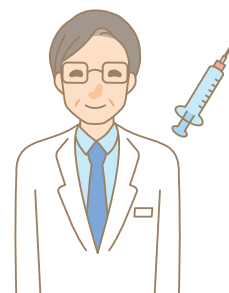


### ■ご家族が風邪を引いたときは、うつらないように気をつけて

- マスクをしてもらい、できれば寝室を別にしましょう

### ■ワクチンの接種

- インフルエンザなどのワクチン接種については、主治医と相談しましょう



## 5.特に注意すべき副作用

インフリキシマブBSを投与中や投与後に、「いつもと何か違う」と感じる  
ことがあれば、主治医に相談してください。

特に以下のような症状があらわれたら、次の受診を待たずにただちに  
主治医に相談してください。



風邪のような症状が続く  
(発熱、咳がでる、のどが痛い、  
頭が痛い、寒気がする など)



息苦しい、胸の痛み、  
冷や汗、動悸、息切れ、  
から咳



体がだるい、疲れやすい、  
吐き気、嘔吐、  
白目や皮膚が黄色くなる



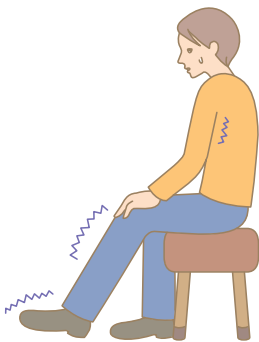
皮膚に発疹、  
かゆみがある、  
顔や手足のむくみ



めまい、目が見えにくい、  
顔や手足の異常な感覚、  
考えがまとまらない



あおあざが  
できる、  
出血しやすい



筋肉や関節の痛み、  
手足のしびれ、手足のこわばり、  
コーラ色の尿



## 6. 日常生活における注意点

乾癬の改善には、適切な治療だけでなく、健康的な生活をおくることが大切です。栄養バランスのよい食事や、適度な運動、十分な睡眠など、規則正しい生活習慣を心がけながら、次のことにも気をつけましょう。

### 食 事

- ・脂肪分やカロリーの摂りすぎに注意し、バランスのとれた食事を心がけましょう。
- ・辛いものやお酒などは、かゆみが増すことがあるので注意しましょう。

### 衣 服

- ・肌がこすれにくいような、ゆったりとした衣服を選びましょう。
- ・あたまたに皮疹がある場合は、黒っぽい服を着るとフケのような白い皮膚の粉が目立つことがあります。

### 入 浴

- ・入浴は肌を清潔に保つだけでなく、保湿や精神的なリラックス効果も期待できます。
- ・熱いお湯や長時間のお風呂は、かゆみを増し、乾癬を悪化させることがあるので注意しましょう。
- ・入浴時、皮膚をむいたり、強くこすったりしないよう注意しましょう。



### 運 動

- ・適度な運動は健康的な生活に不可欠です。
- ・体重を減らすだけで乾癬が良くなったり、お薬が効きやすくなったりすることがあります。



### ストレス

- ・ストレスは乾癬の症状を悪化させる原因となります。
- ・自分に合った解消法を見つけて、上手にストレスを発散しましょう。

### その他

- ・冬は肌が乾燥し、乾癬が悪化しやすくなります。保湿剤の外用や加湿器などを使って皮膚の乾燥を防ぎましょう。

毎日の体調管理と、副作用の早期発見のためにインフリキシマブBSを投与される患者さま用に「治療日誌」をご用意しています。体調の異変を見逃さないように毎日の健康状態を「乾癬日誌」に記入し、診察時に持参してください。



