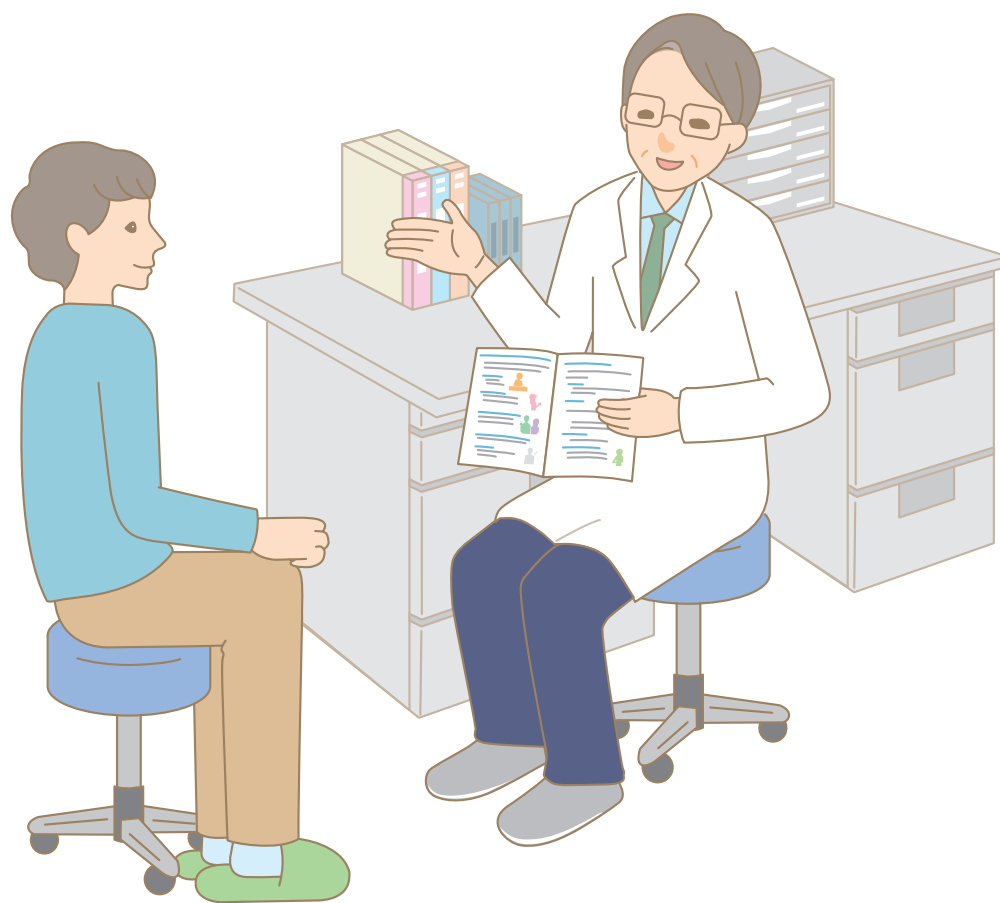


インフリキシマブBS 点滴静注用100mg「日医工」 による 潰瘍性大腸炎の治療



[監 修]

北里大学北里研究所病院
炎症性腸疾患先進治療センター長 日比 紀文 先生

目次	1. 潰瘍性大腸炎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 ……	3
	3. インフリキシマブBSによる治療 ……	10
	①インフリキシマブBSによる治療前の確認事項 ……	10
	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 ……	11
	③インフリキシマブBSを投与できない患者さん ……	11
	④治療スケジュール ……	12
	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

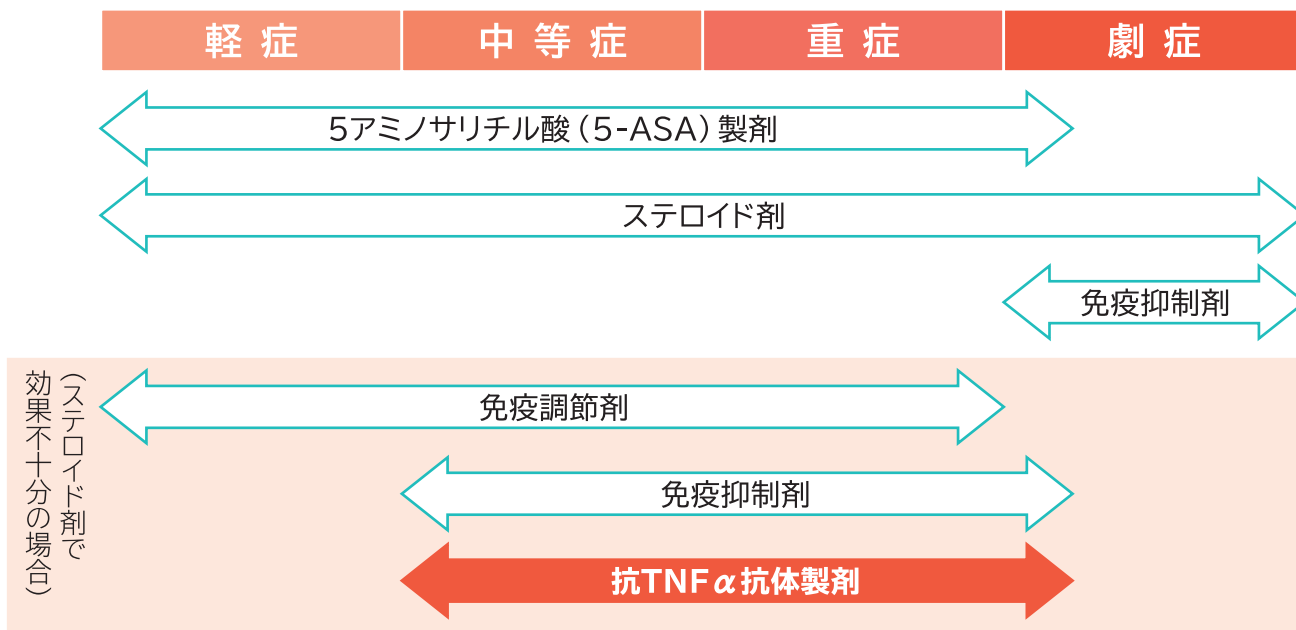
1. 潰瘍性大腸炎の原因と インフリキシマブBSの作用

潰瘍性大腸炎は、本来外敵から身を守る役割の免疫反応が、もともとの体質（遺伝的な要因）や食生活、腸内細菌など（環境的な要因）の影響により、正常に働かなくなることで、発症したり病気が悪化したりすると考えられています。

免疫反応には多くの生体内物質（サイトカイン）が関わっていますが、潰瘍性大腸炎の患者さんではTNF α （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が大量に作られており、消化管の炎症や潰瘍の原因となっています。

インフリキシマブBS点滴静注用「日医工」（以下、インフリキシマブBSと略す）は潰瘍性大腸炎に関わっているTNF α の働きを抑えることで、消化管の炎症や潰瘍を改善します。

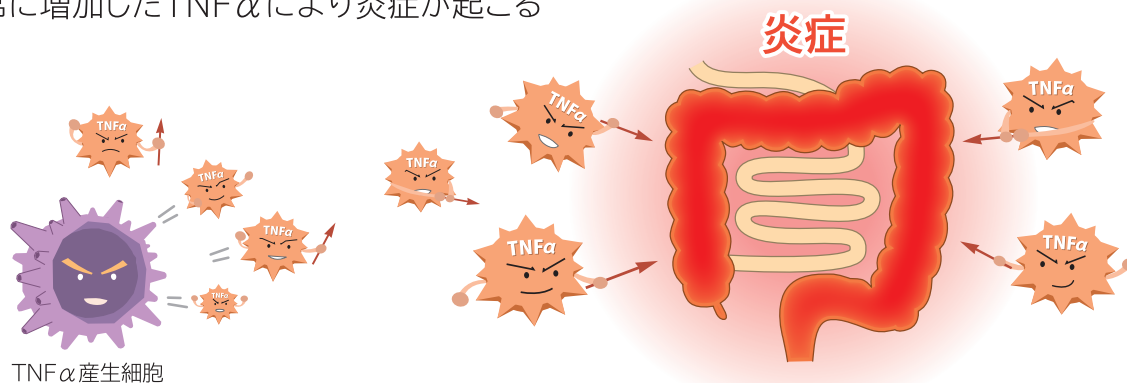
潰瘍性大腸炎の薬物治療



TNF α とインフリキシマブBSの作用

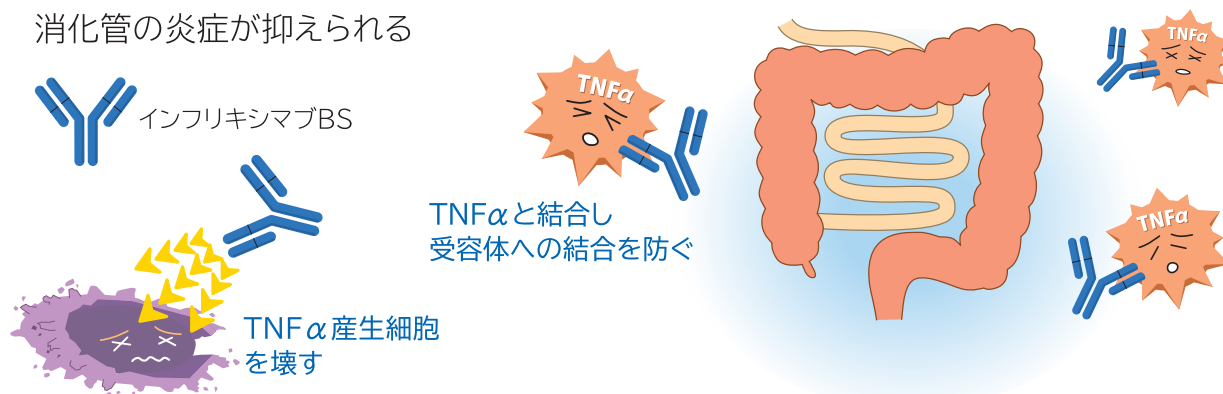
潰瘍性大腸炎の患者さん

異常に増加したTNF α により炎症が起こる



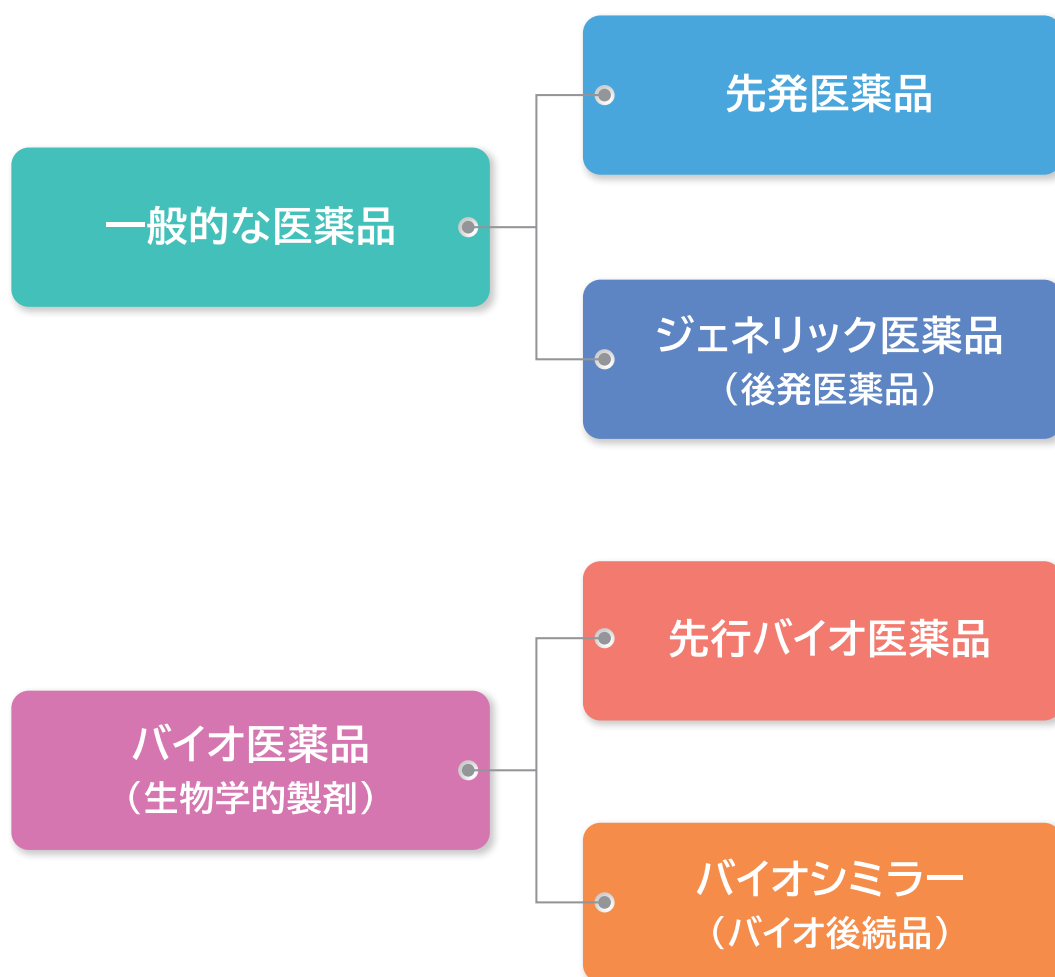
インフリキシマブBSの作用

消化管の炎症を抑えられる



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、インフリキシマブBS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/同質であることが確認されています。



【潰瘍性大腸炎におけるインフリキシマブBSの作用】

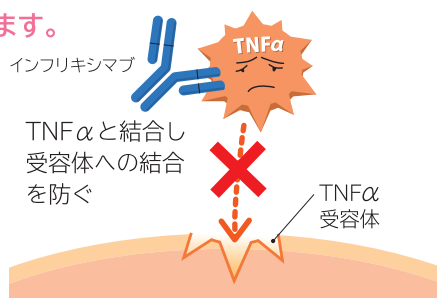
TNF α は潰瘍性大腸炎の他、関節リウマチの発症にも関与しています。先行バイオ医薬品はTNF α の作用を阻害することにより、これらの疾患に有効であることが認められています。

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。

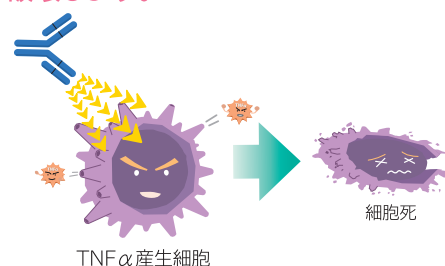
①薬効薬理試験

インフリキシマブBSは先行バイオ医薬品とTNF α 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 α と結合することでその作用を抑えます。



2) TNF α を作り出す細胞を破壊します。



TNF α 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EC₅₀/各薬剤のEC₅₀×100

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 (6-7頁参照) と同様の安全性プロファイル (8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 α 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

潰瘍性大腸炎

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 α の作用を阻害することで、関節リウマチや潰瘍性大腸炎に効果を発揮します。そのため、インフリキシマブBSは関節リウマチと同様に、潰瘍性大腸炎においても先行バイオ医薬品と同様の効果が期待できます。

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

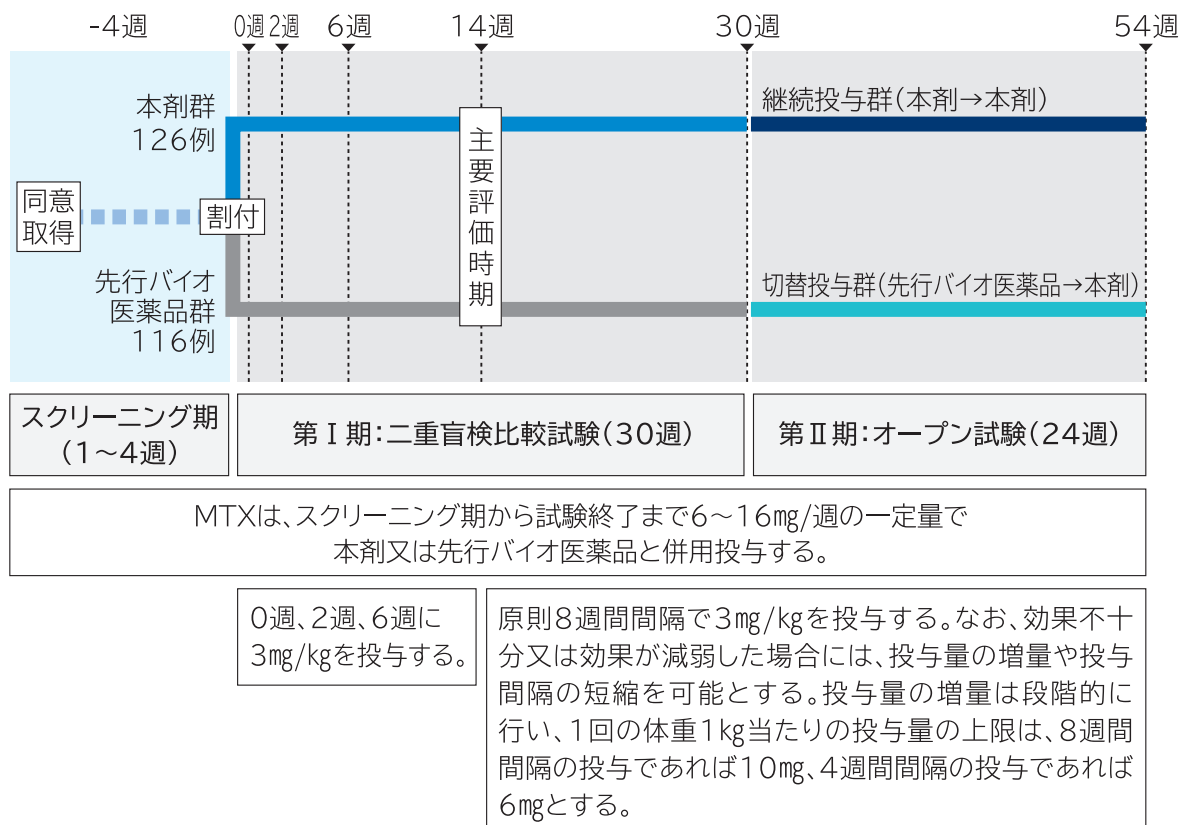
インフリキシマブBSは関節リウマチ患者(RA)を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験で、先行バイオ医薬品と同等の有効性と同様な安全性プロファイルを示すことが確認されています。

【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】

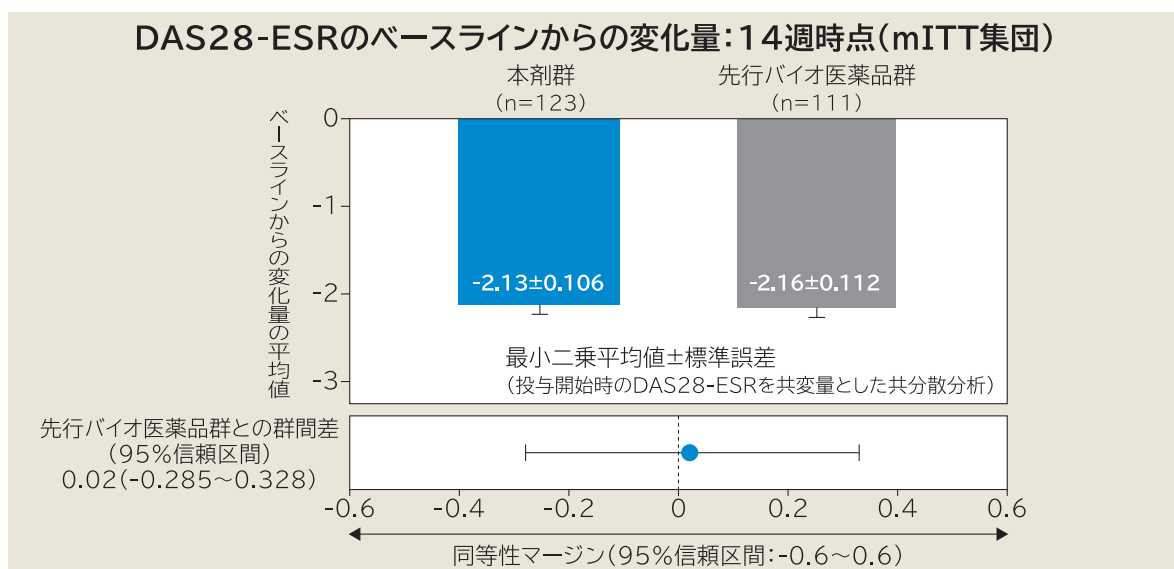
1~4週間のスクリーニング期間の後、本剤又は先行バイオ医薬品を下記の方法にて点滴静注した。また、スクリーニング期に使用していたMTXは、試験期間中も同一の用法・用量で投与を継続した(安全性上の理由による減量は可)。



【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 ± 0.106 、先行バイオ医薬品群で -2.16 ± 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。

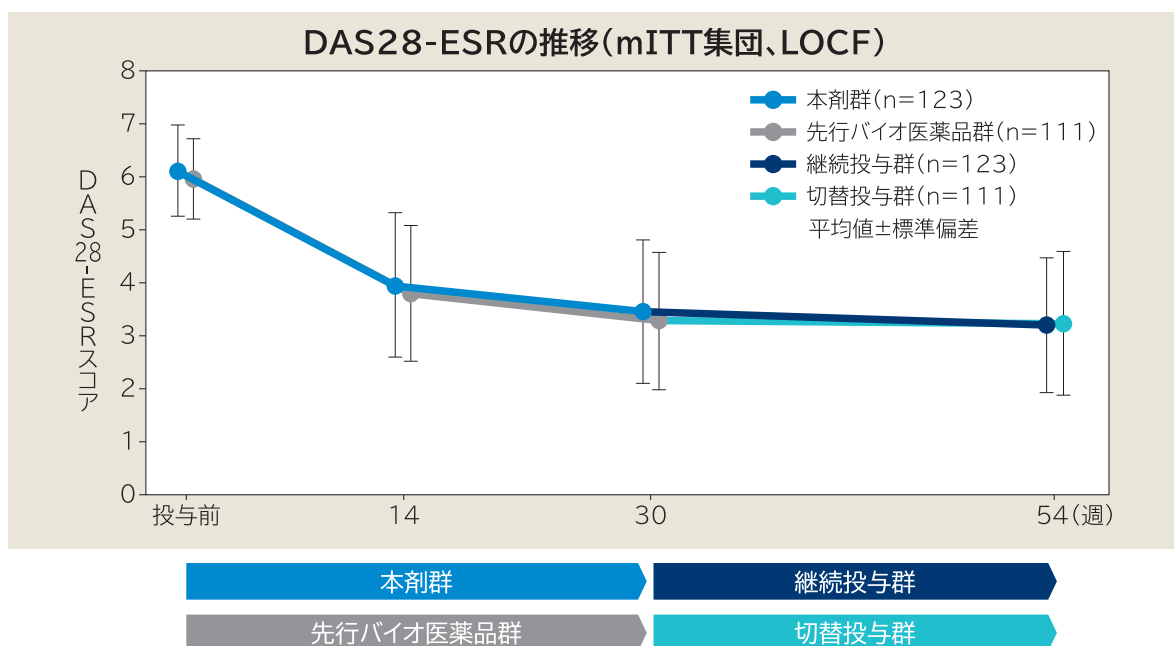


*平均値の差の95%信頼区間が $-0.6 \sim 0.6$ に含まれる

(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。

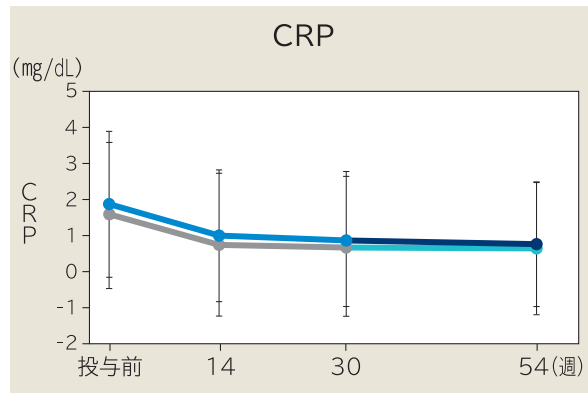
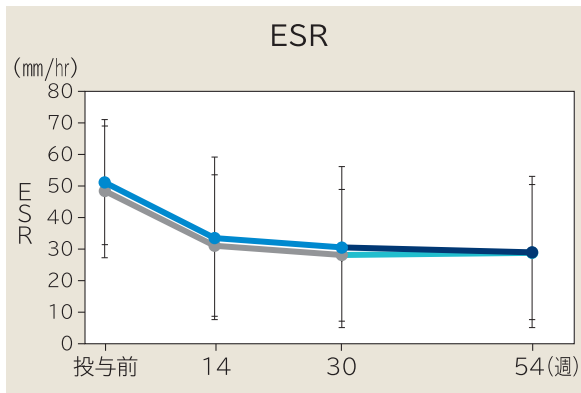
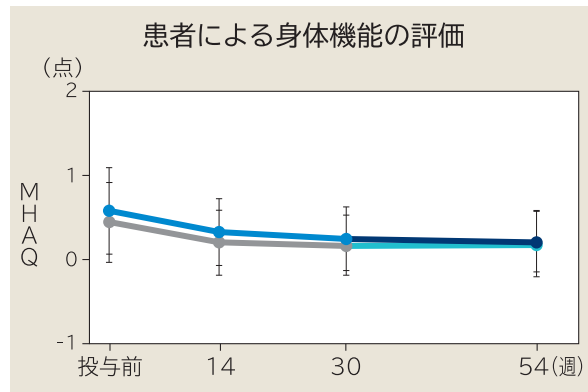
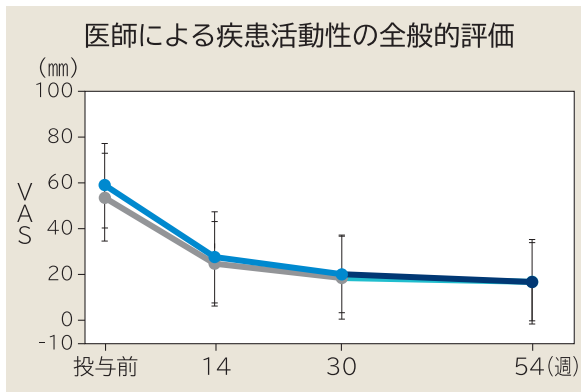
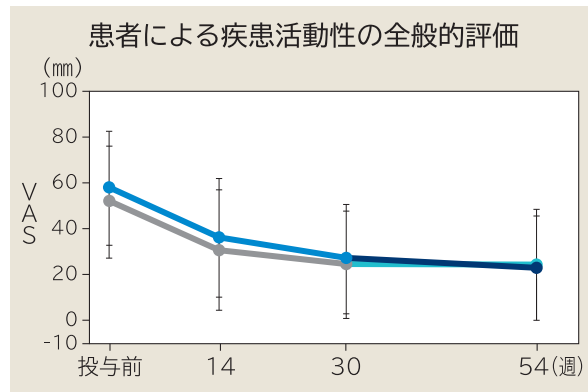
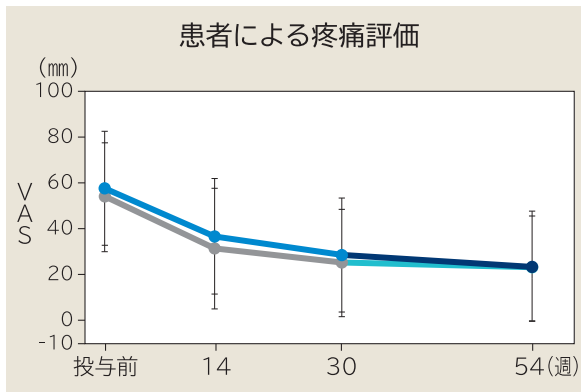
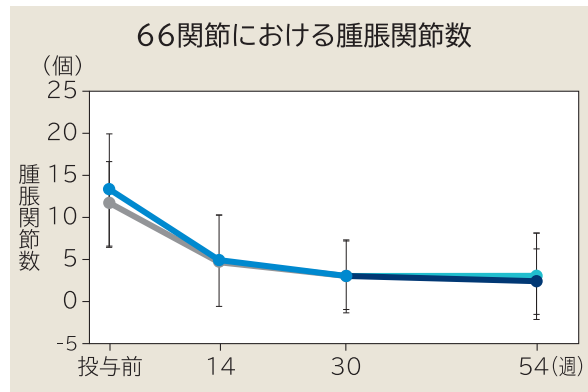
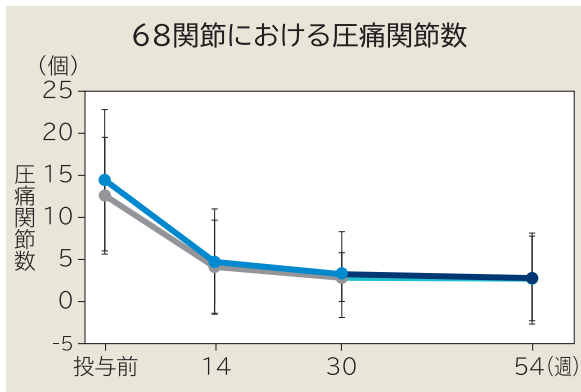


mITT(modified intent-to-treat)集団: ランダムに割付けられた患者の集団のうち、評価可能な主要評価項目が得られた患者の集団

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 ■ 先行バイオ医薬品群 ■ 継続投与群 ■ 切替投与群
● 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±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)

副作用	101/228例(44.3%)
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%)

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。

- 潰瘍性大腸炎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
 - ・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）
 - ・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

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/インターフェロン- γ 遊離試験

●胸部X線検査

●血液検査

- ・白血球数
- ・リンパ球数
- ・ β -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。

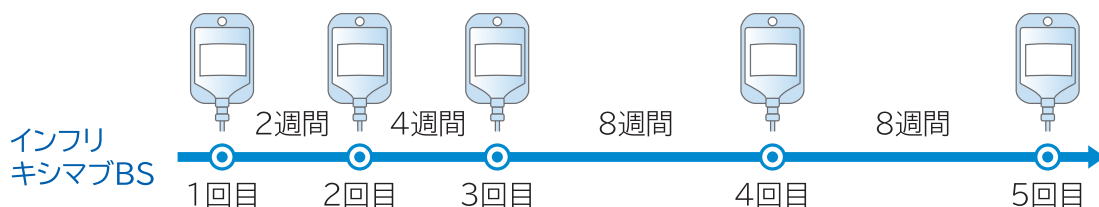
該当する方は必ず主治医にお伝えください。

- 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BS100mg「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。
- 投与量は体重1kgあたり5mgです。
- 2回目の点滴は最初の点滴の2週間後に、3回目の点滴はその4週間後（最初の点滴から6週間後）に、4回目の点滴はその8週間後（最初の点滴から14週間後）に行います。以降は8週間おきに投与します。
- 2時間以上かけた点滴で異常がない方は、4回目以降、点滴時間を短くすることができます。



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

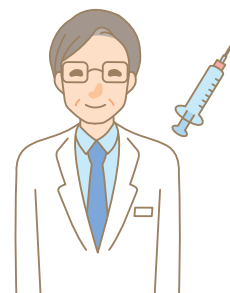


■風邪やインフルエンザの流行期は予防策を

- できれば人混みをさけましょう

■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



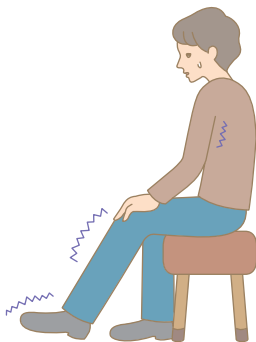
皮膚に発疹、
かゆみがある、
顔や手足のむくみ



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

生活のなかで注意すること

寛解が維持されていれば、過度に日常生活を制限する必要はありません。一方、過労やストレスが症状悪化のきっかけになることもあります。日々の生活においては適度な安静と十分な睡眠をとり、ストレスのかからない生活を心がけましょう。

食事の注意点

栄養バランスのよい食事を規則正しく摂取することが大切です。

寛解期では、必要以上に神経質になる必要はありませんが、暴飲暴食は避けてください。

病状や消化吸収機能はひとりひとり異なりますので、ご自分に合わない食品があれば把握しておき、体調がすぐれないときには避けた方がよいでしょう。アルコールは腸管の粘膜に影響を及ぼすことがあります。寛解期であっても、適量を心がけましょう。

カフェインや香辛料など刺激のある食品も過剰に摂らない方がよいとされています。



毎日の体調管理と副作用は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ん用に「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記入し、診察時に持参してください。



