

インフリキシマブBS使用に際して

日本皮膚科学会乾癬分子標的薬安全性検討委員会

(2022.6.15)

製剤について (1)

- バイオ後続品（バイオシミラー：BS）とは、先行品とは異なる製造販売業者が開発し、分子量が大きいバイオ製剤（生物学的製剤）では薬の成分が同一とはいえないが、バイオ製剤先行品と同等・同質の有効性および安全性を有すると考えられる医薬品である。
- インフリキシマブBSは、先行品との同等性／同質性が品質特性解析、非臨床試験および臨床試験によって検証されている。臨床試験としては、国内外の関節リウマチ患者を対象とした先行品との同等性検証試験によって有効性と安全性が検証されている。しかし、乾癬への適応取得は外挿によるもので、乾癬を対象とした臨床試験はわが国で実施されておらず、国内乾癬患者を対象として市販後にデータベース調査が行われている。尚、海外における乾癬も対象として含まれた市販後の臨床試験では、先行品に対する非劣性が示されている。
- インフリキシマブBSの薬価は先行品の約半額であることから、医療費の軽減や、患者自己負担軽減による治療選択の拡大につながる可能性があり、その意味では社会的貢献が期待されている。

製剤について (2)

・インフリキシマブBSは2022年4月1日時点で5社より販売されている。

①インフリキシマブBS点滴静注用100mg「NK」：2014年4月承認、2014年11月製造販売
日本化薬株式会社、[後続1]

②インフリキシマブBS点滴静注用100mg「日医工」：2017年9月承認、2017年11月製造販売
日医工株式会社、[後続2]

③インフリキシマブBS点滴静注用100mg「あゆみ」：2017年9月承認、2017年11月製造販売
あゆみ製薬株式会社、[後続2]

④インフリキシマブBS点滴静注用100mg「CTH」：2014年4月承認、2017年12月製造販売
セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社、[後続1]

⑤インフリキシマブBS点滴静注用100mg「ファイザー」：2018年7月承認、2018年12月製造販売
ファイザー株式会社、[後続3]

使用施設と適正使用ガイド

- ・インフリキシマブBSの使用に際しては、日本皮膚科学会による「Japanese guidance for use of biologics for psoriasis (the 2019 version) <J Dermatol 47: 201-222, 2020>」および「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス（2019年版）<日皮会誌 129: 1845-1864, 2019>」に則るものとする。従って、これまでの製剤の承認後の対応と同様、使用は承認施設に限定される。
- ・日本化薬（株）、日医工（株）、あゆみ製薬（株）、セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン（株）、ファイザー（株）からそれぞれインフリキシマブBSの「適正使用ガイド」がインターネット上で公表されているので、それらも合わせて参照した上で、インフリキシマブBSの使用が適切と考えられる患者に使用する。

市販後調査について

- インフリキシマブBSの開発段階での海外臨床試験において活動性結核発現が多い傾向が認められたため、国外にて市販後にクローン病、潰瘍性大腸炎、脊椎関節炎、関節リウマチおよび乾癬を対象とした約1000例の使用成績調査が行われたが、この結果では結核の発現率について先行品との差は認められていない。
- 乾癬においては、インフリキシマブBSの有効性及び安全性に関する情報を慎重かつ早期に収集する必要があることから、「乾癬を対象とした長期の特定使用成績調査」（全例調査；目標症例数100例、観察期間1年）が実施されており、後続1については既に調査完了している。なお、乾癬と同様に外挿により適応取得したクローン病と潰瘍性大腸炎においても、乾癬と同様の長期特定使用成績調査が実施中である。
- 調査症例は、バイオ製剤投与経験のないナীব症例の他に、先行品から切替え症例も対象となる。切替え症例の調査は、インフリキシマブBSへの切替え時点から開始し、1年間あるいは他のバイオ製剤等に変更するまで観察して終了となる。

効能・効果と用法・用量

- ・インフリキシマブBSは、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬に適応を有しており、これらの適応は先行品と同じである。
- ・用法・用量についても先行品と同じである。通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）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。

慎重投与、注意すべき副作用など

- 結核や肝炎を含めた重症感染症（再活性化を含む）への留意点、慎重投与を含め、使用に際しての注意については基本的に先行品と同じであるが、詳細はインフリキシマブBSの「適正使用ガイド」を参照されたい。
- インフリキシマブBSの臨床症状を呈する結核の発現は、国内の関節リウマチを対象とした臨床試験では認められていないが、結核についてはこれまでのバイオ製剤と同様、投与時のスクリーニングと投与中のモニタリングの両方が不可欠であり、十分な注意が必要である。
- 投与時反応、肝機能障害、重篤な血液障害の発現頻度については、国内外の臨床試験においてインフリキシマブBSと先行品はほぼ同様であったが、これらの副作用に対しても先行品と同様の注意が必要である。
- 抗薬剤抗体（抗インフリキシマブBS抗体）については、国内外の臨床試験においてインフリキシマブBSと先行品はほぼ同程度の陽性率であり、自己抗体（抗dsDNA抗体など）産生誘導についても、少数例での検討ではあるが差異は認められていない。

患者への説明に際して

- ・インフリキシマブBSの使用に際して、日本人乾癬患者を対象とした臨床試験は行われていないことから、使用する患者には市販後臨床研究的な使用になることを説明し、十分な理解が得られたうえで治療を開始することが望ましい。
- ・患者の医療費負担は先行品より軽減できる可能性がある一方で、高額療養制度を利用している場合は、後続品に変更することで逆に制度が適用されなくなり、患者負担が増えてしまう可能性があることも十分に考慮すべきである。