

## バイオシミラーへの期待と課題

### —臨床—

炎症性腸疾患に対するバイオシミラーの  
使用経験から見えてきたもの

札幌医科大学 消化器内科学講座  
仲瀬裕志

**IBD PATHOPHYSIOLOGY**

**DISEASE CONCEPT**

***IMPROVEMENT OF QOL***

**Infliximab**

**THERAPEUTIC CONCEPT**

**DEVELOPMENT  
OF NEW  
DRUGS**

# Back to first biologic treatment !

In 1993, one case report changed  
the therapeutic concept of IBD

# Antibody against TNF-alpha changed therapeutic concept of CD

## Tumour-necrosis-factor antibody treatment in Crohn's disease

SIR—We report a girl with Crohn's disease who was not responsive to medical therapy but in whom complete but temporary remission could be achieved by treatment with tumour necrosis factor (TNF) monoclonal antibodies.

At age 12 years the patient was examined because of diarrhoea of 4 months' duration, rectal blood loss, abdominal pain, fever, and loss of 4.5 kg. Colonoscopy showed multiple aphthoid lesions, skip lesions, erythema, friability, and granularity in the distal 70 cm of the colon extending into the anus. Biopsy specimens revealed severe inflammation, crypt abscesses, and granulomas. A small bowel follow-through was normal. Prednisone 30 mg per day, mesalazine 250 mg three times a day, and enemas containing 2 g aspirin and 40 mg prednisone were started. Her complaints initially abated but the disease soon relapsed despite continued anti-inflammatory treatment. Because of severe side-effects the prednisone dose had to be reduced. Colonoscopy 3 months after diagnosis showed no improvement. The treatment was intensified by raising the dose of mesalazine and adding azathioprine. Some clinical improvement was noted but her growth stunted, and it was not possible to withdraw any medication. A semi-elemental diet for 2 months and the addition of metronidazole had no effect. A year after diagnosis, she had increasing anorexia, abdominal pain, and frequent bloody diarrhoea. Colonoscopy again showed extensive colitis and perianal lesions. Over the next 14 months the patient was treated with prednisone (daily alternating up to 40 mg a day), azathioprine 75 mg a day, mesalazine 500 mg three times a day, and enemas containing beclomethasone and aspirin.

Because of unresponsive disabling disease, the possibility of anti-TNF treatment was discussed with the patient and her parents. Written consent was obtained. She was infused twice over a fortnight with anti-TNF $\alpha$  (chimeric monoclonal cA2,

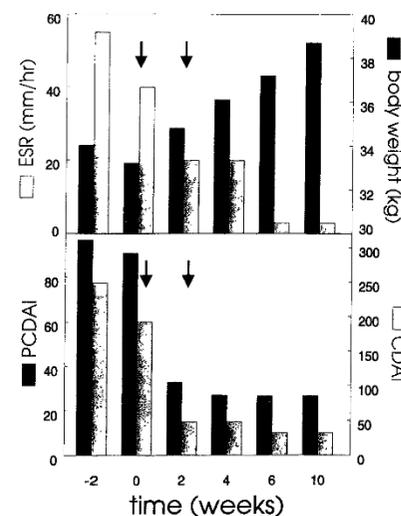


Figure: **Response to anti-TNF (arrows) in Crohn's disease**

PCDAI=paediatric Crohn's disease activity index; CDAI=Crohn's disease activity index.

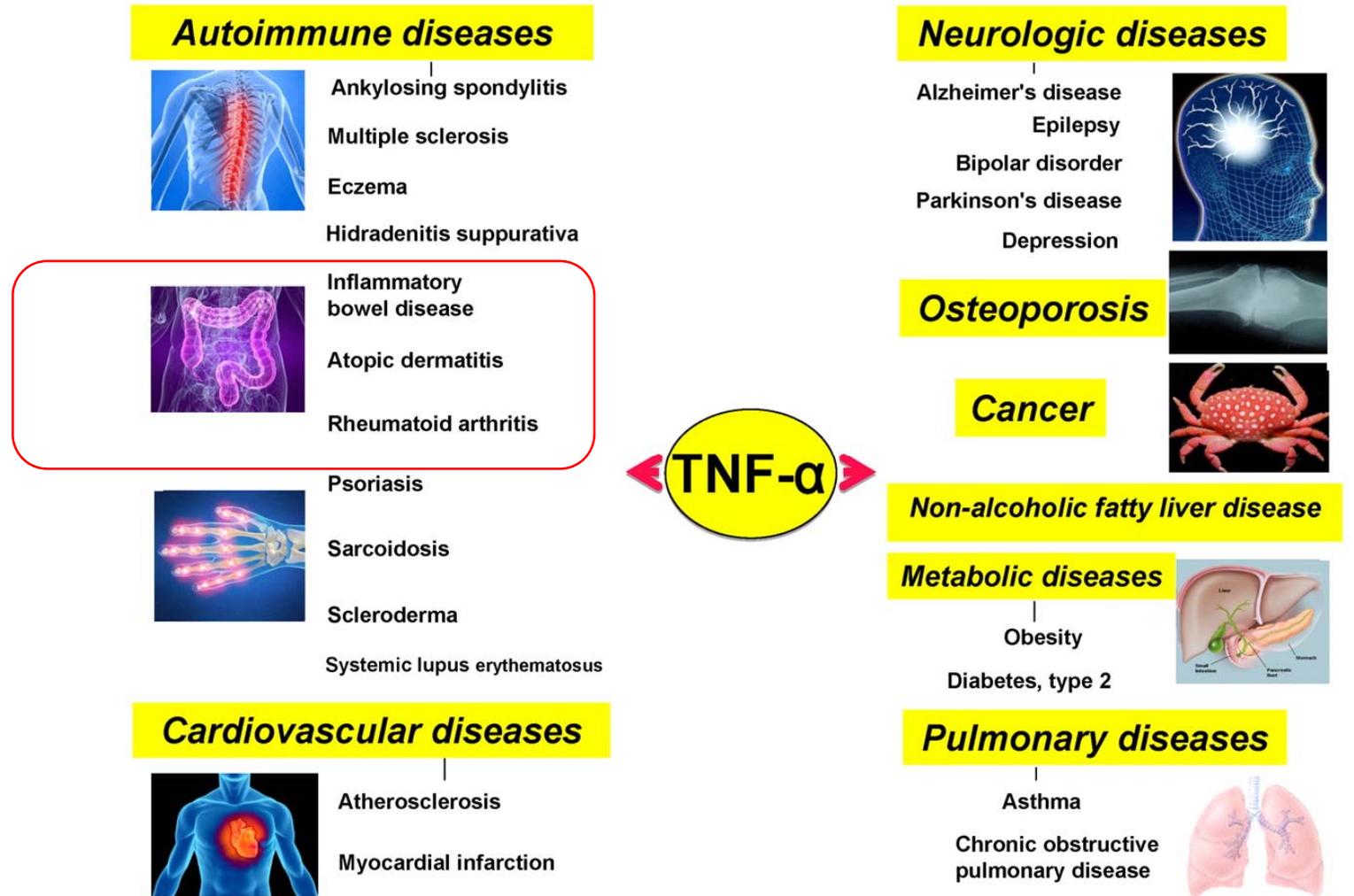
kindly supplied by Centocor, Malvern, USA) 10 mg/kg intravenously over 2 h. The other therapy was unchanged from 2 months before until 3 months after anti-TNF treatment. Immediately after the first dose of anti-TNF, the clinical symptoms improved, body temperature became normal, and the girl started to gain weight (3.2 kg in 10 weeks). Crohn's disease activity index fell from 311 to 85 (paediatric Crohn's disease activity index: 77.5 to 10) (figure). Complete endoscopic remission was observed, which lasted for 3 months, after which symptoms recurred. No side-effects were seen.

The inflammatory reaction in Crohn's disease is presumably initiated and propagated by local release of cytokines. During exacerbation of inflammatory bowel disease production of interleukins and TNF $\alpha$  is increased.<sup>1,2</sup> TNF $\alpha$  is a potent pro-inflammatory protein, produced by monocytes and activated T cells, which are abundant inflammatory lesions in Crohn's disease. Serum TNF $\alpha$  was increased in children with relapse of ulcerative colitis and colonic Crohn's disease.<sup>3</sup> Stool samples show increased TNF $\alpha$  concentrations that vary with severity of disease.<sup>4</sup> TNF $\alpha$  also activates leucocytes and endothelial cells to express molecules involved in neutrophil adhesion (including  $\beta$ 2-integrins and selectins). Because cellular adhesion to vascular epithelium is required for leucocyte diapedesis and entry into the parenchyma, TNF $\alpha$  may have a key role in leucocyte recruitment into the bowel mucosa.

Bert Derkx, Jan Taminiou, Sandra Radema, Arnold Stronkhorst, Cees Wortel, Guido Tytgat, Sander van Deventer

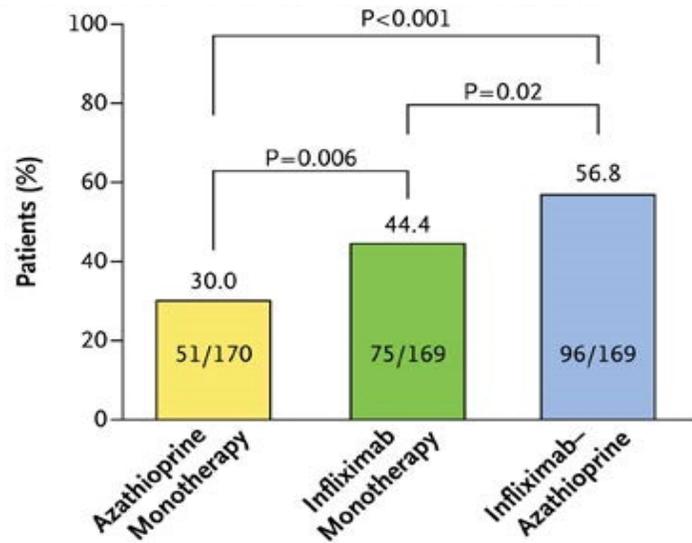
Derkx B, et al. Tumor-necrosis-factor antibody treatment in Crohn's disease Lancet 1993;173-174

# Various diseases that have been closely linked to TNF- $\alpha$ and members of its family.

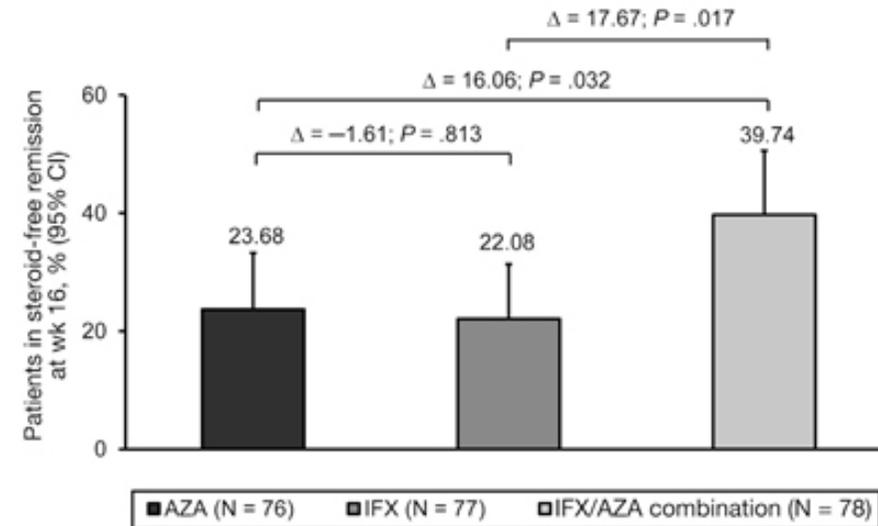


Bharat B. Aggarwal et al. Blood 2012;119:651-665

# Clinical data suggested the different pathophysiology between CD and UC

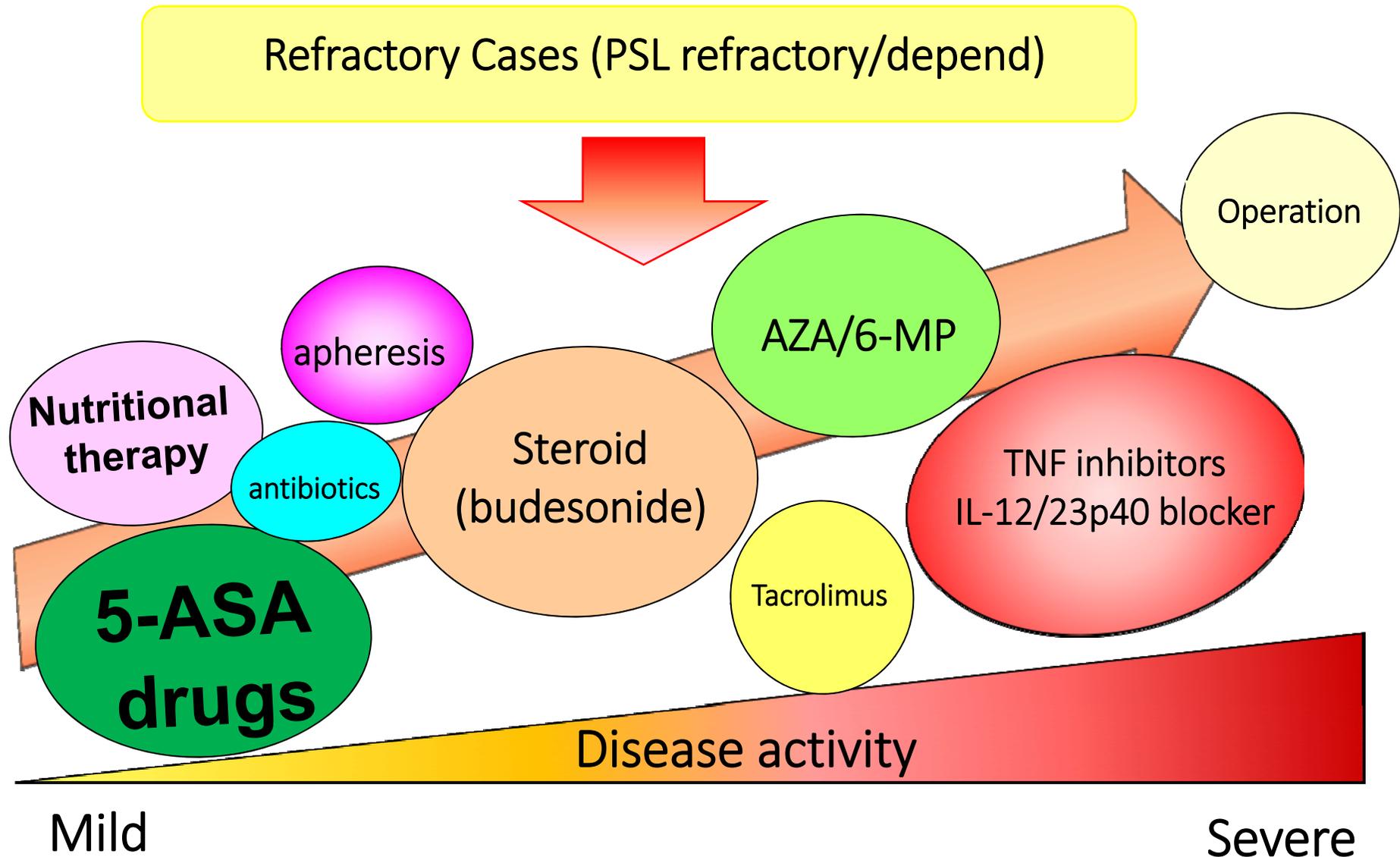


Colombel. JF, et al. N Engl J Med 2010.



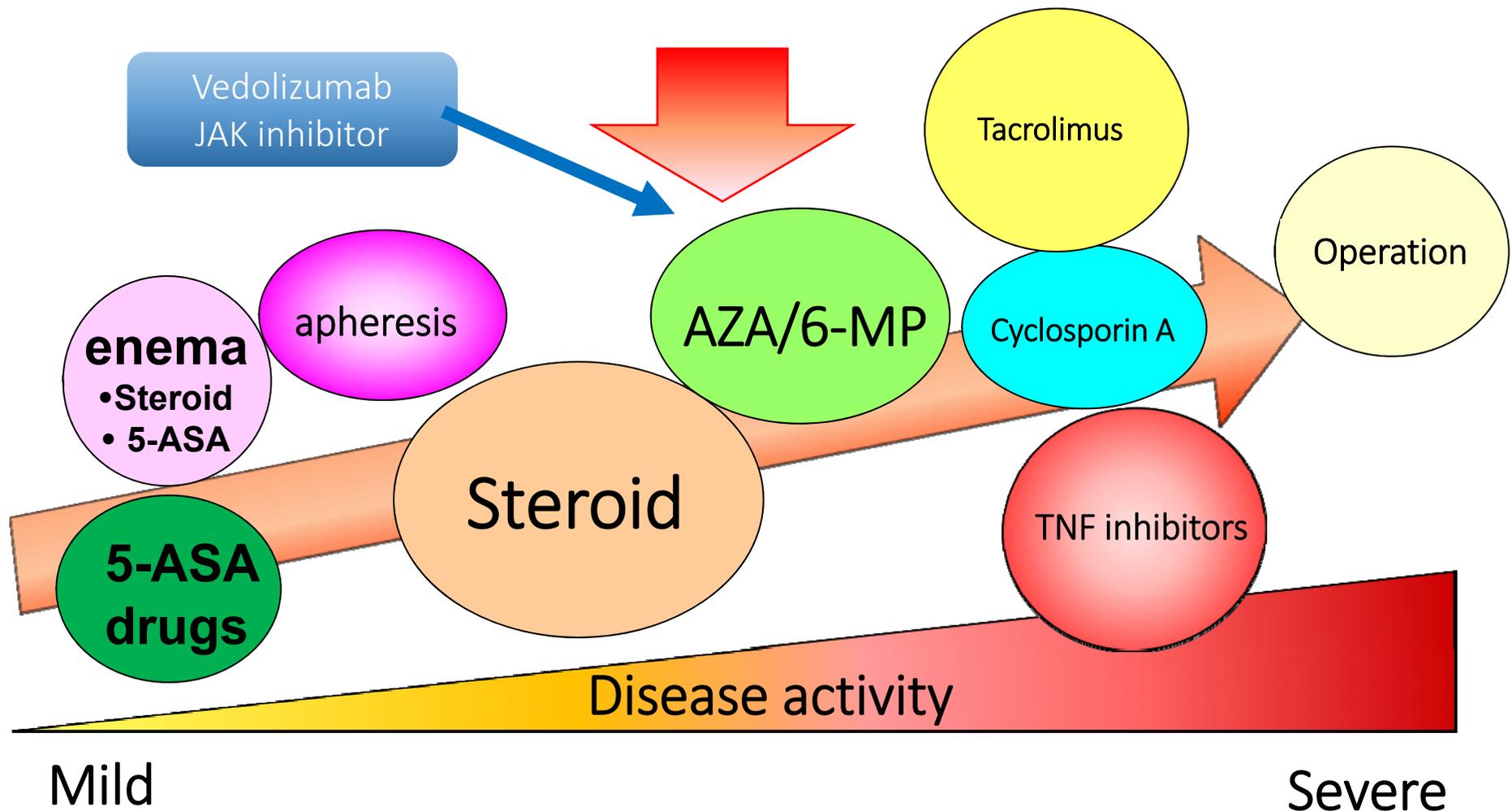
Panaccione R, et al. Gastroenterology 2014.

# Medical treatments for Crohn's disease



# Medical treatments for ulcerative colitis

Refractory Cases (PSL refractory/depend)



**What is a biosimilar ?**

# Definition of biosimilar

## ◆ WHO

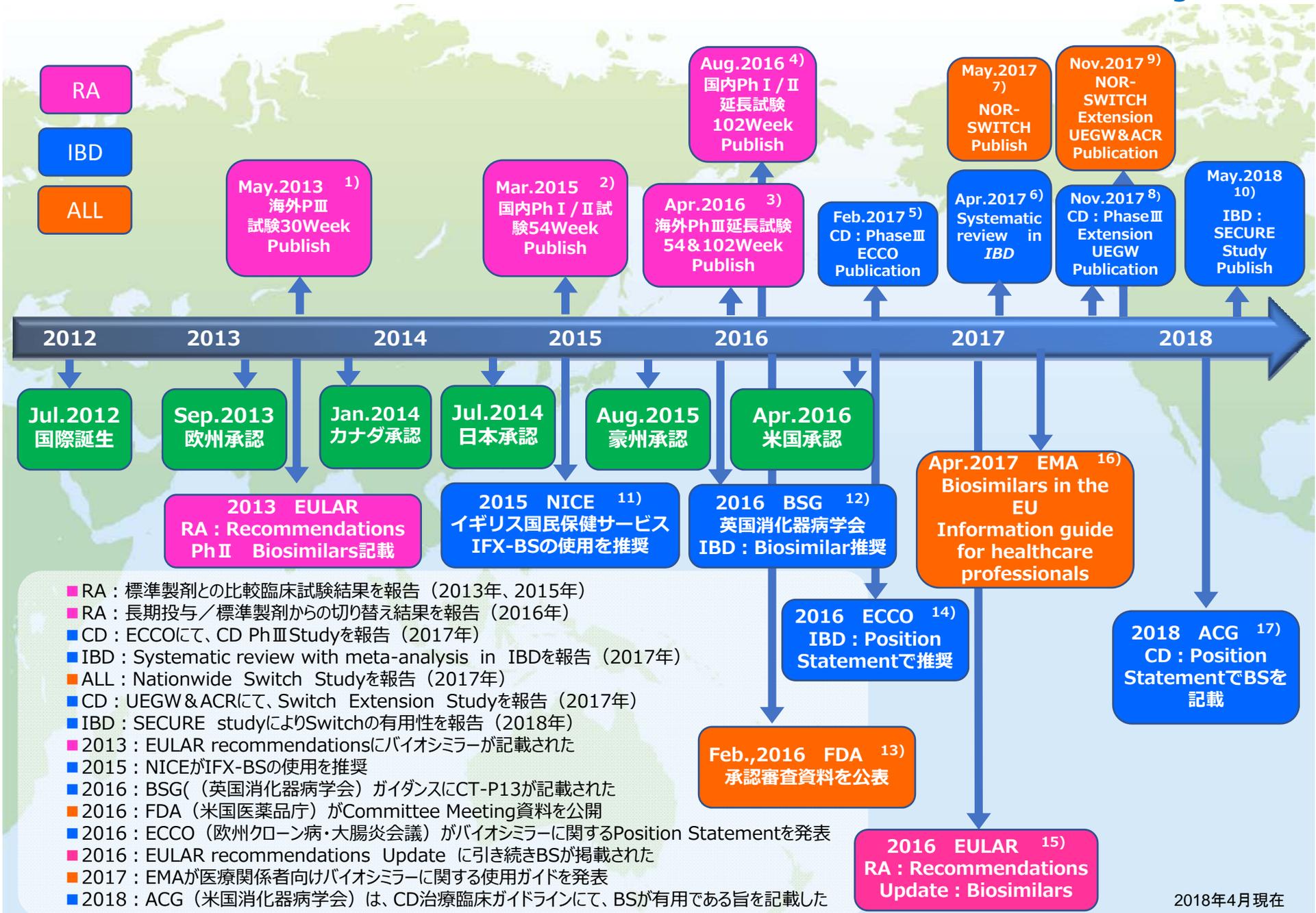
A biologic medicinal product which is similar in terms of **Quality, Safety and Efficacy** to an already licensed reference biologic medicine.

## ◆ European medicines Agency

----- **Quality, Safety and Efficacy on a comprehensive comparability exercise**

**In the current situation**

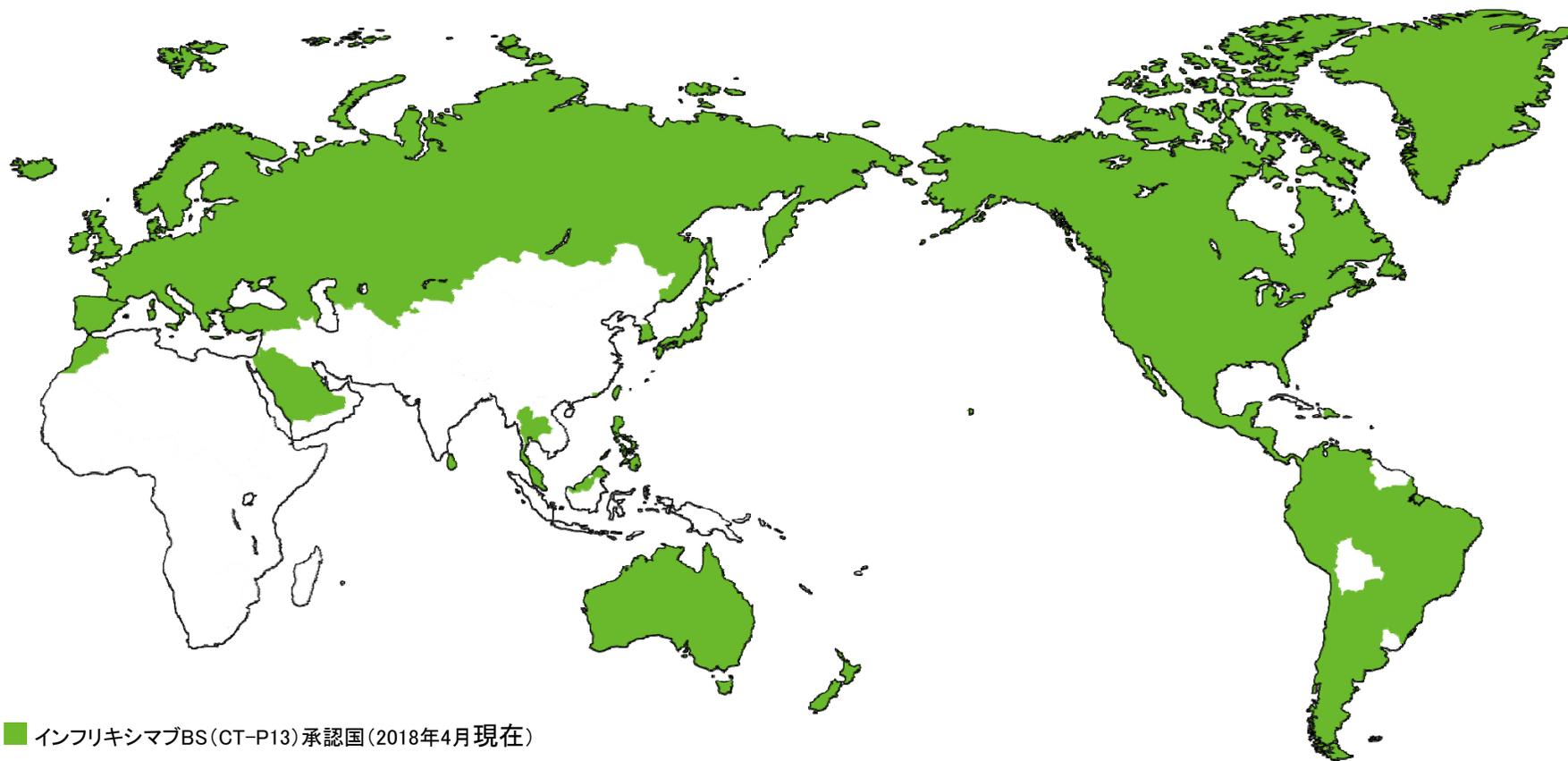
日米欧で承認されたインフリキシマブバイオシミラー  
 (開発コード：CT-P13、販売名：Infliximab BS「NK」、Remsima、Inflectra、Flammegis)



# インフリキシマブBS(CT-P13)の承認国

インフリキシマブBS(CT-P13)は世界87ヵ国で承認されています。

2018年4月現在、70ヵ国で販売されています\*。



**How about our experiences  
of IFX-BS?**

## Case series of IFX-BS treated IBD patients

- Observational period : 2015 June~2017 Jan
- Cases : 10 cases (UC 7 cases, CD 4cases)
  - Bio naive 7 cases (UC 6 cases, CD 1 case)
  - Bio failure 3 cases (UC 1 case, CD 2 cases)
    - IFX 1 case, ADA 1 case, IFX→ADA 1 case
- Current situation of BS treatment
  - Continuation 8 case (regular regimen 4 case, intensify 4 case)
  - Discontinuation 2 cases (primary non-responders)
- Therapeutic term
  - More than 12months 5 cases
  - 6months-12months 1 case
  - Within 6months 4 cases (2cases stopping BS)

# Case series of IFX-BS

(2017.Jan)

Case	Age/sex		UC/ CD	History of Bio	Concomitants	Therapeutic term	IFX-BS regimen	IFX-BS efficacy	Current status
1	67	M	UC	naive	AZA, 5-ASA	19M	5mg, 8wks	Higher efficacy (HE)	CR
2	46	F	CD	IFX→ADA	MMF	19M	5mg, 6wks	Mod efficacy (ME)	CR*
3	34	M	UC	naive	PSL, 5-ASA	18M	10mg, 4wks	ME	CR
4	26	M	CD	ADA	MMF	17M	10mg, 5wks	ME	CR*
5	39	M	UC	naive	Tac, AZA, 5-ASA	15M	7mg, 7wks	ME	CR
6	32	M	CD	naive	6-MP	10M	5mg, 8wks	HE	CR
7	66	M	UC	naive	PSL, 6-MP, 5-ASA	3M	stop	NR	Colectomy
8	29	M	UC	IFX	Tac, AZA, 5-ASA	2M	stop	NR	Colectomy
9	66	M	UC	naive	6-MP, 5-ASA	3M	5mg, 8wks	HE	CR
10	35	M	UC	naive	Tac, 5-ASA	3M	5mg, 8wks	HE	CR

MMF : Mycophenolate mofetil

CR : clinical remission

\* Stoma

# Case series of IFX-BS

(2017. Jan)

Case	Age/sex		UC/ CD	History of Bio	Concomitants	Therapeutic term	IFX-BS regimen	IFX-BS efficacy	Current status
1	67	M	UC	naive	AZA, 5-ASA	19M	5mg, 8wks	Higher efficacy (HE)	CR
2	46	F	CD	IFX→ADA	MMF	19M	5mg, 6wks	Mod efficacy (ME)	CR*
3	34	M	UC	naive	PSL, 5-ASA	18M	10mg, 4wks	ME	CR
4	26	M	CD	ADA	MMF	17M	10mg, 5wks	ME	CR*
5	39	M	UC	naive	Tac, AZA, 5-ASA	15M	7mg, 7wks	ME	CR
6	32	M	CD	naive	6-MP	10M	5mg, 8wks	HE	CR
7	66	M	UC	naive	PSL, 6-MP, 5-ASA	3M	stop	NR	Colectomy
8	29	M	UC	IFX	Tac, AZA, 5-ASA	2M	stop	NR	Colectomy
9	66	M	UC	naive	6-MP, 5-ASA	3M	5mg, 8wks	HE	CR
10	35	M	UC	naive	Tac, 5-ASA	3M	5mg, 8wks	HE	CR

MMF : Mycophenolate mofetil

CR : clinical remission

\* Stoma

# Case series of IFX-BS

(2017. Jan)

Case	Age/sex		UC/ CD	History of Bio	Concomitants	Therapeutic term	IFX-BS regimen	IFX-BS efficacy	Current status
1	67	M	UC	naïve	AZA, 5-ASA	19M	5mg, 8wks	Higher efficacy (HE)	CR
2	46	F	CD	IFX→ADA	MMF	19M	5mg, 6wks	Mod efficacy (ME)	CR*
3	34	M	UC	naïve	PSL, 5-ASA	18M	10mg, 4wks	ME	CR
4	26	M	CD	ADA	MMF	17M	10mg, 5wks	ME	CR*
5	39	M	UC	naïve	Tac, AZA, 5-ASA	15M	7mg, 7wks	ME	CR
6	32	M	CD	naïve	6-MP	10M	5mg, 8wks	HE	CR
7	66	M	UC	naïve	PSL, 6-MP, 5-ASA	3M	stop	NR	Colectomy
8	29	M	UC	IFX	Tac, AZA, 5-ASA	2M	stop	NR	Colectomy
9	66	M	UC	naïve	6-MP, 5-ASA	3M	5mg, 8wks	HE	CR
10	35	M	UC	naïve	Tac, 5-ASA	3M	5mg, 8wks	HE	CR

MMF : Mycophenolate mofetil

CR : clinical remission

\* Stoma

# Case series of IFX-BS

(2017.Jan)

Case	Age/sex		UC/ CD	History of Bio	Concomitants	Therapeutic term	IFX-BS regimen	IFX-BS efficacy	Current status
1	67	M	UC	naive	AZA, 5-ASA	19M	5mg, 8wks	Higher efficacy (HE)	CR
2	46	F	CD	IFX→ADA	MMF	19M	5mg, 6wks	Mod efficacy (ME)	CR*
3	34	M	UC	naïve	PSL, 5-ASA	18M	10mg, 4wks	ME	CR
4	26	M	CD	ADA	MMF	17M	10mg, 5wks	ME	CR*
5	39	M	UC	naïve	Tac, AZA, 5-ASA	15M	7mg, 7wks	ME	CR
6	32	M	CD	naïve	6-MP	10M	5mg, 8wks	HE	CR
7	66	M	UC	naïve	PSL, 6-MP, 5-ASA	3M	stop	NR	Colectomy
8	29	M	UC	IFX	Tac, AZA, 5-ASA	2M	stop	NR	Colectomy
9	66	M	UC	naïve	6-MP, 5-ASA	3M	5mg, 8wks	HE	CR
10	35	M	UC	naïve	Tac, 5-ASA	3M	5mg, 8wks	HE	CR

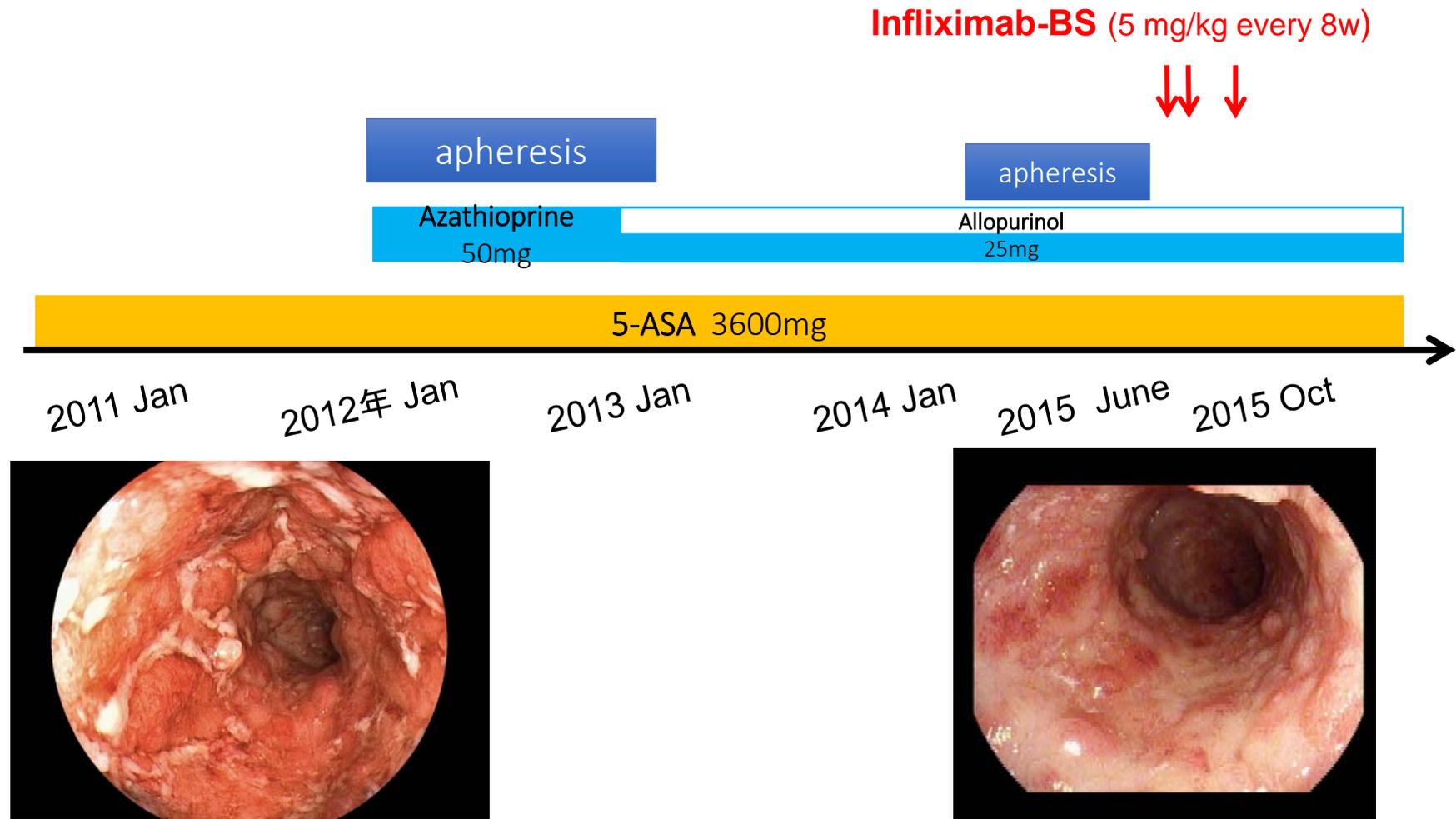
MMF : Mycophenolate mofetil

CR : clinical remission

\* Stoma

68 male, Patient with extensive colitis, steroid dependent case

Patients had flare during thiopurine treatment. He did not achieve clinical remission after starting apheresis therapy and we administered IFX-BS.



Two weeks after IFX-BS administration

## 臨床成績（海外データ）

～クローン病、潰瘍性大腸炎、脊椎関節炎、  
関節リウマチ、乾癬性関節炎および尋常性乾癬患者を  
対象としたインフリキシマブ先行品継続群に対する  
先行品からバイオシミラー（CT-P13）への切替群の  
52週間無作為二重盲検非劣性試験

－NOR-SWITCH Study－

# 目的・試験デザイン・対象・方法

## 目的

インフリキシマブ先行品を6ヵ月以上継続投与され疾患活動性が安定している成人患者を対象に、CT-P13の先行品に対する有効性、安全性、免疫原性を比較検討する。

## 試験デザイン

多施設共同・無作為化・二重盲検・平行群間・非劣性試験

## 対象

インフリキシマブ先行品を6ヵ月以上継続投与され疾患活動性が安定しているクローン病、潰瘍性大腸炎、脊椎関節炎※、関節リウマチ、乾癬性関節炎、尋常性乾癬の成人患者

## 方法

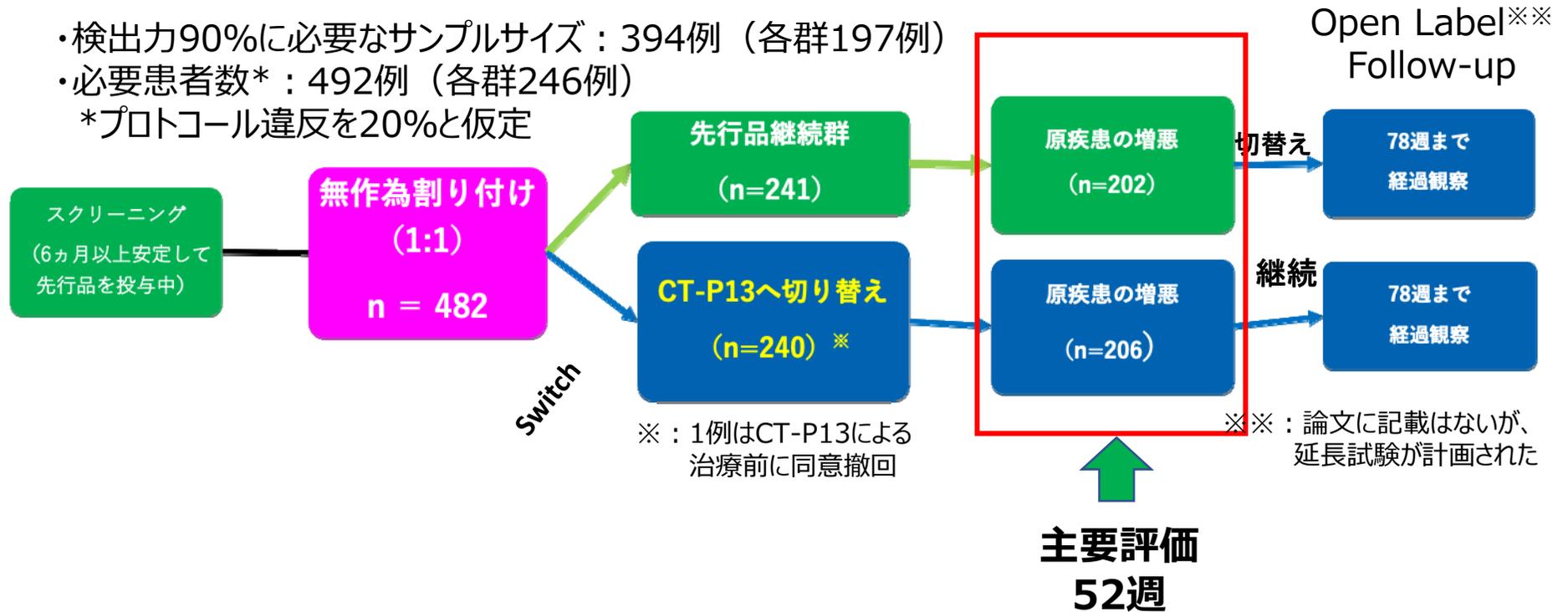
無作為化前からの投与量・投与間隔を変更せず、先行品を継続、またはCT-P13に切り替え、52週間観察した。

※本邦未承認、使用を推奨するものではありません。

# NOR- SWITCH 試験概要（ノルウェー国内40施設）

- 対象：先行品が投与され6ヶ月以上疾患活動性が安定している患者482例  
 (CD : 155、UC : 93、RA : 78、SpA※ : 91、PsA : 30、Ps : 35)
- 方法：投与量・投与間隔を変更せず、先行品継続またはCT-P13に切り替え、52週間観察
- 主要評価項目：全疾患におけるdisease worsening

- ・検出力90%に必要なサンプルサイズ：394例（各群197例）
- ・必要患者数\*：492例（各群246例）  
 \*プロトコール違反を20%と仮定



(ClinicalTrials.gov, number NCT02148640)

# 主要評価項目：病状悪化の基準

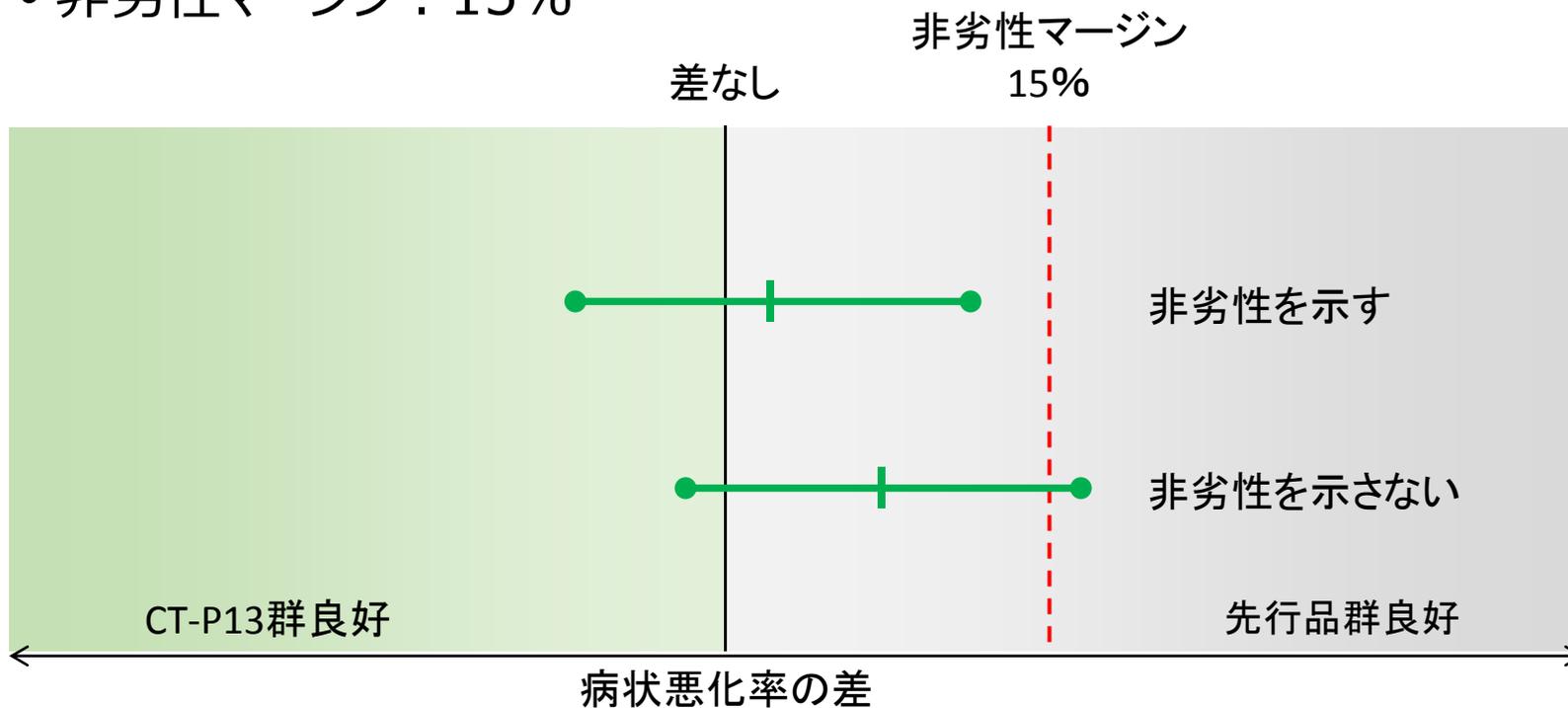
疾患	病状悪化の基準
クローン病	HBIがベースラインより4点以上悪化、かつスコアが7点以上
潰瘍性大腸炎	Partial Mayo Scoreがベースラインより3点以上悪化、かつスコアが5点以上
脊椎関節炎※	ASDASがベースラインより1.1点以上悪化、かつスコアが2.1点以上
関節リウマチ／乾癬性関節炎	DAS28がベースラインより1.2点以上悪化、かつスコアが3.2点以上
尋常性乾癬	PASIがベースラインより3点以上悪化、かつスコアが5点以上

※本邦未承認、使用を推奨するものではありません。

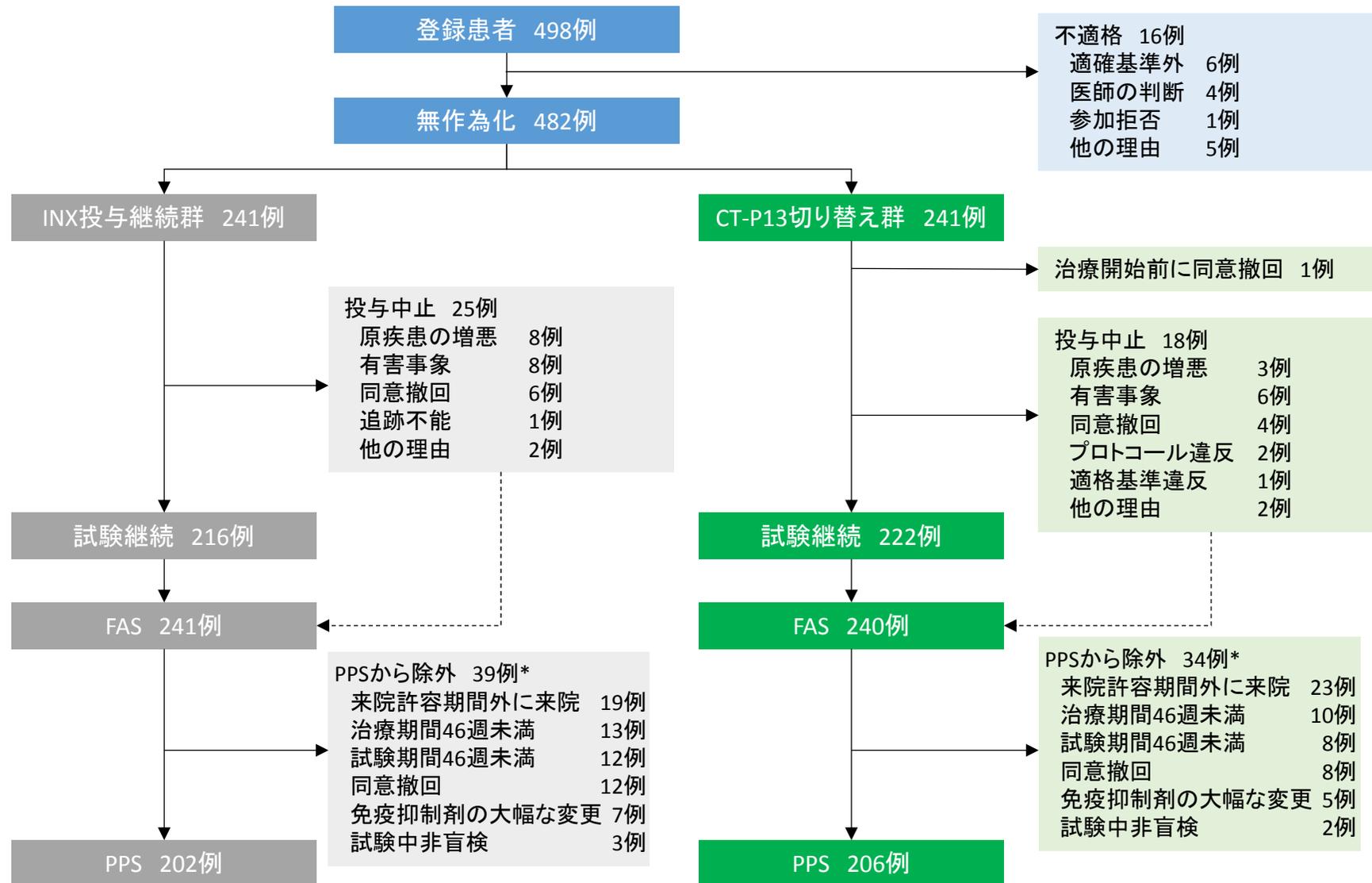
Jørgensen KK, et al.: Lancet 389,2304-2316,2017  
Supplementary appendix p.4

# 解析計画

- 病状悪化に関して、インフリキシマブ先行品に対するCT-P13の非劣性を検証する目的でプロトコルをデザイン
- 片側有意水準：0.025
- 非劣性マージン：15%



# 試験プロファイル



\*複数の理由で除外された患者も含まれる。

## 主要評価項目：全疾患における病状悪化（PPS）

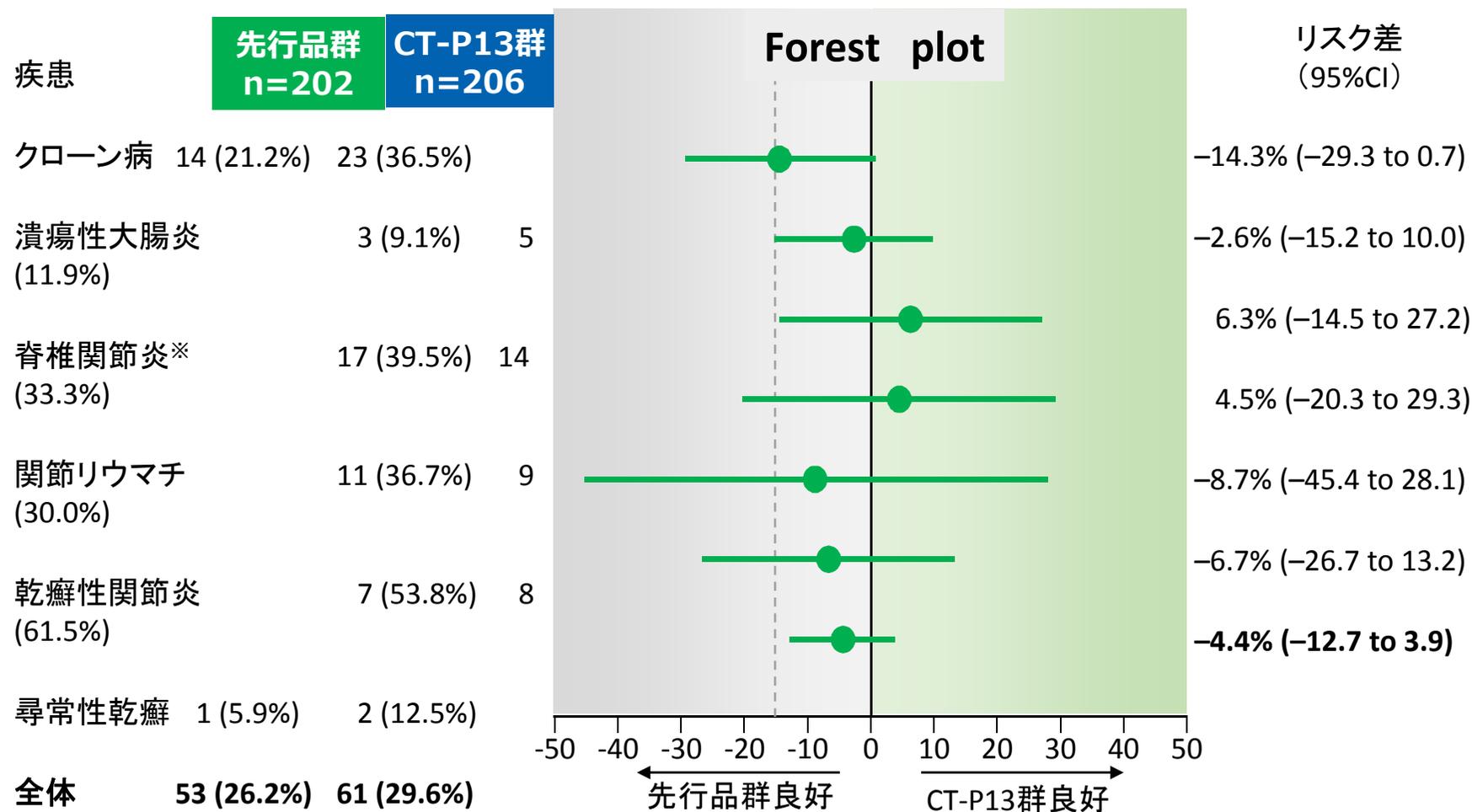
	先行品群 (n=202)	CT-P13群 (n=206)	群間差 (95% CI)
病状悪化	53例 (26.2%)	61例 (29.6%)	-4.4 (-12.7 to 3.9)

(Fig.2より引用作成)

※主要評価項目の非劣性検証

ロジスティック回帰分析を行い、95%CIの下限が非劣性マージン（-15%）を下回らなければ非劣性が検証されることとした。

# 副次評価項目：各疾患における病状悪化（PPS）



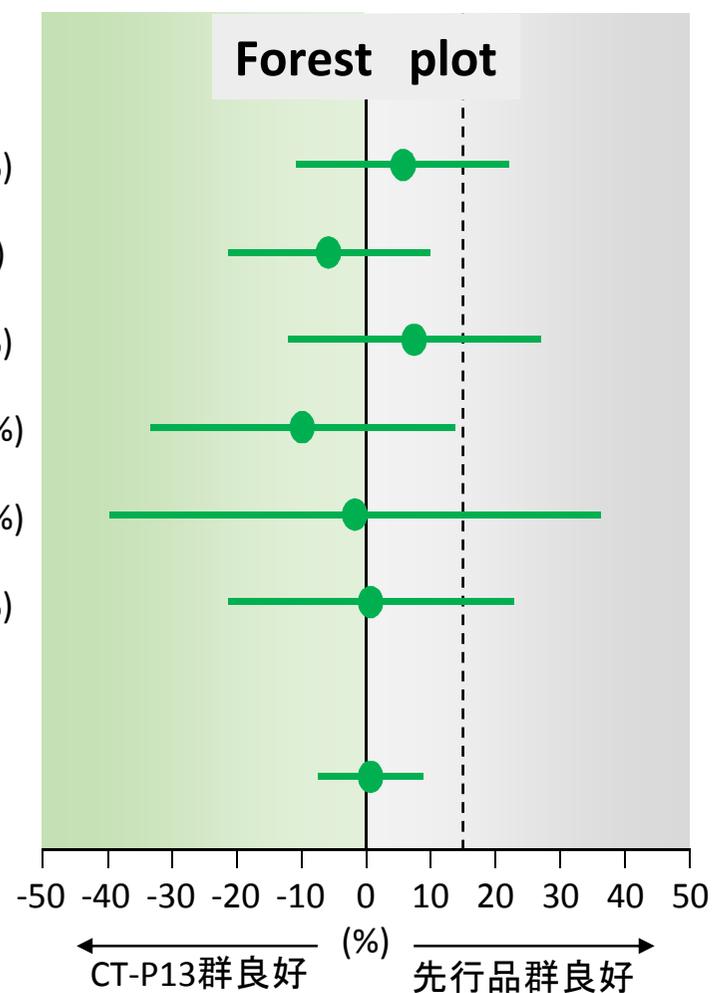
ロジスティック回帰分析(ベースライン時のINX治療期間で調整)

※本邦未承認、使用を推奨するものではありません。

# 副次評価項目：寛解率（PPS）



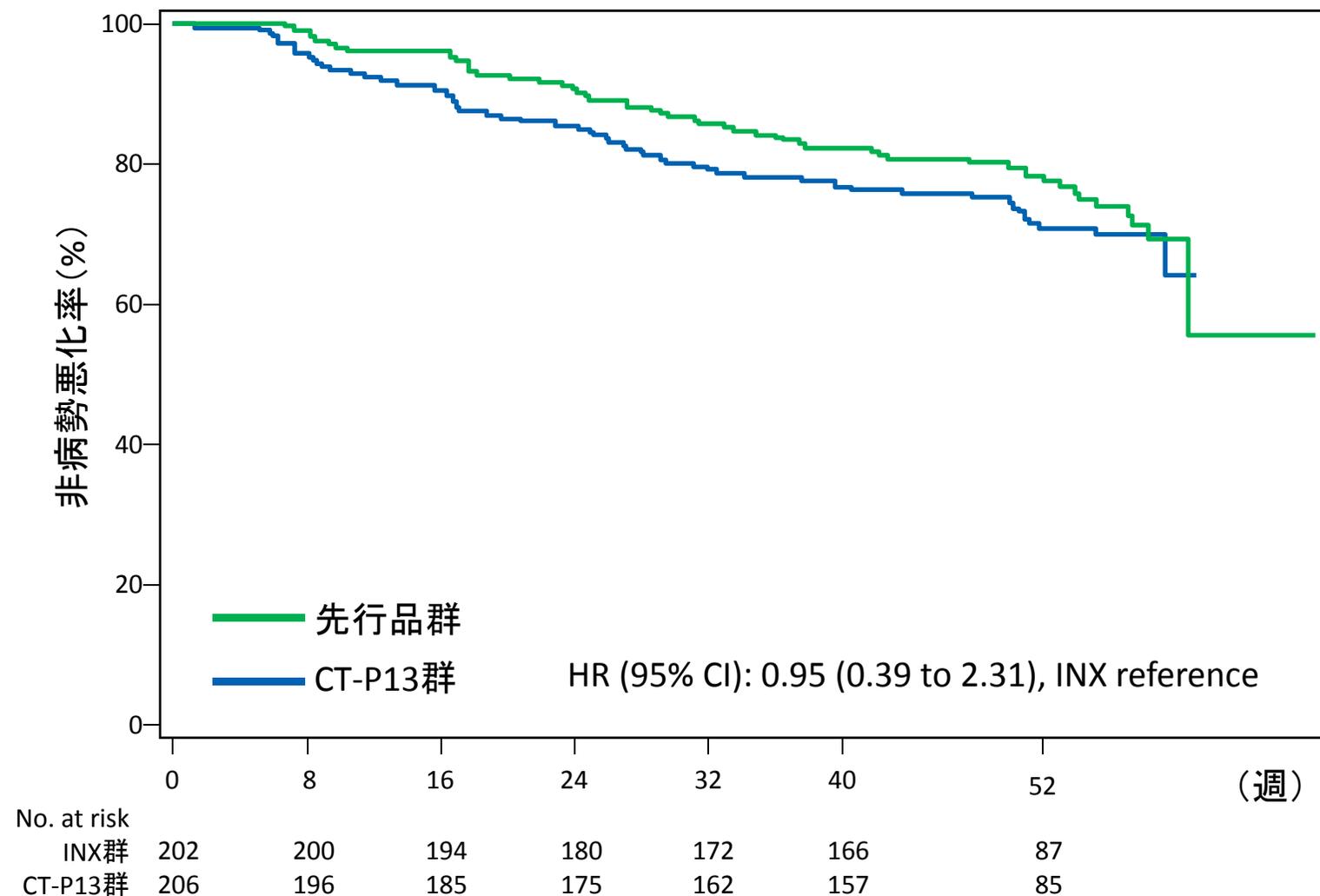
疾患	先行品群 n=202	CT-P13群 n=206	リスク差 (95%CI)
クローン病	46 (69.7%)	41 (65.1%)	5.6% (-11.0 to 22.2%)
潰瘍性大腸炎	29 (87.9%)	39 (92.9%)	-5.9% (-21.7 to 9.9%)
脊椎関節炎※	10 (23.3%)	7 (16.7%)	7.2% (-11.2 to 25.5%)
関節リウマチ	17 (56.7%)	19 (63.3%)	-9.8% (-33.5 to 13.9%)
乾癬性関節炎	6 (46.2%)	6 (46.2%)	-1.8% (-39.9 to 36.3%)
尋常性乾癬	15 (88.2%)	14 (87.5%)	0.7% (-21.3 to 22.8%)
<b>全体</b>	<b>123 (60.9%)</b>	<b>126 (61.2%)</b>	<b>0.6% (-7.5 to 8.8%)</b>



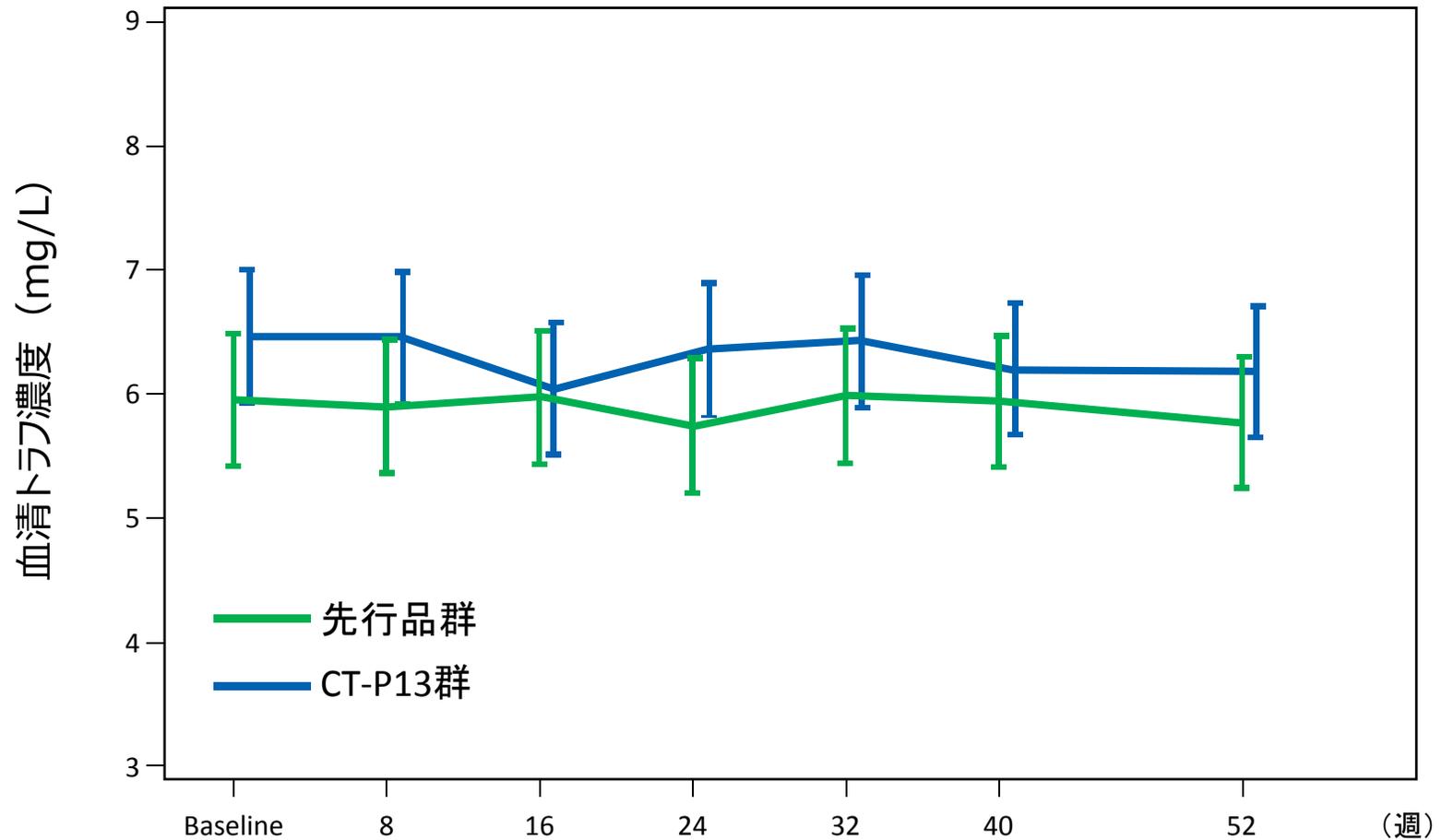
ロジスティック回帰分析(ベースライン時のINX治療期間で調整)

※本邦未承認、使用を推奨するものではありません。

# 副次評価項目：病状悪化までの期間（PPS）



# 血清トラフ濃度の推移



# 結論

- インフリキシマブ先行品からCT-P13への切り替えを支持する結果が得られた。
  - CT-P13切り替え投与の先行品継続投与に対する非劣性が示された。
  - 安全性についても、先行品と同様であった。
- 疾患ごとの非劣性については、検出力が不足している。

# 25<sup>th</sup> 欧州消化器病週間 UEGW2017

Oct 28-Nov 1, Barcelona, Spain

活動性CDにおけるCT-P13と先行品の第Ⅲ相試験：  
54週間継続投与と切り替えの結果

# 活動性CDにおけるCT-P13と先行品の第Ⅲ相試験： 54週間継続投与と切り替えの結果

LB04 Phase III Randomized Controlled Trial to Compare Biosimilar Infliximab (CT-P13) with Innovator Infliximab in Patients with Active Crohn's Disease: 1-year maintenance and switching results

Kudrin A, et al., Celltrion Inc., Incheon, Republic of Korea and others

## 【背景と目的】

- インフリキシマブ・バイオシミラー（CT-P13）の炎症性腸疾患への適応は外挿によるものであるため、臨床試験が行われていない
- 活動性クローン病（CD）患者にCT-P13あるいは先行品を54週間継続投与した場合と、30週時点でCT-P13と先行品を交互に切り替えた場合の有効性と安全性（免疫原性を含む）を比較

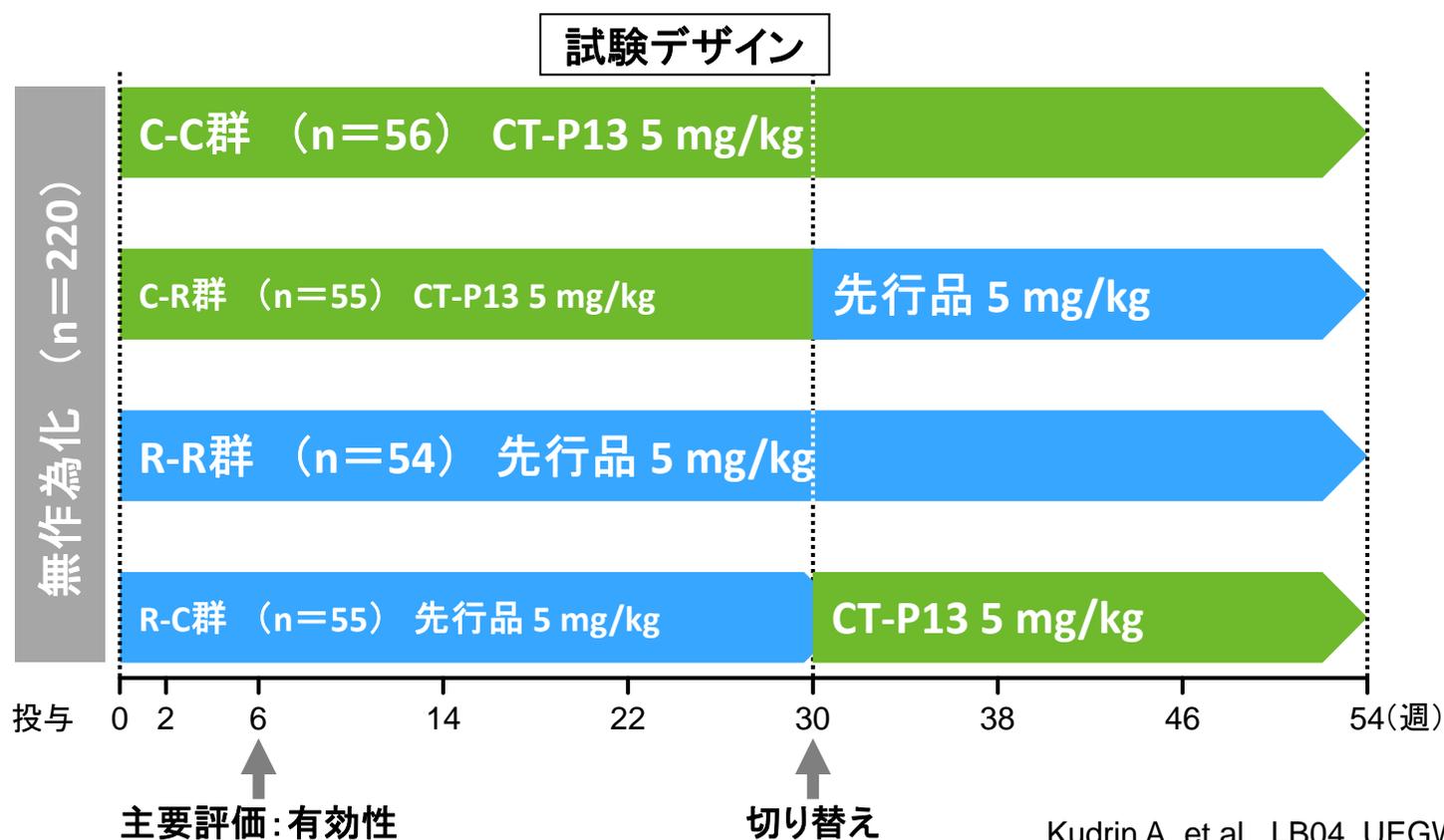
## 【対象と方法】

- 16カ国より登録された活動性CD患者220例を無作為に4群に割り付け
  - CT-P13を54週間継続する群（C-C群） 56例
  - 30週時点でCT-P13から先行品へ切り替える群（C-R群） 55例
  - 先行品を54週間継続する群（R-R群） 54例
  - 30週時点で先行品からCT-P13へ切り替える群（R-C群） 55例

# 活動性CDにおけるCT-P13と先行品の 第Ⅲ相試験：54週間継続投与と切り替えの結果

## 【対象と方法】

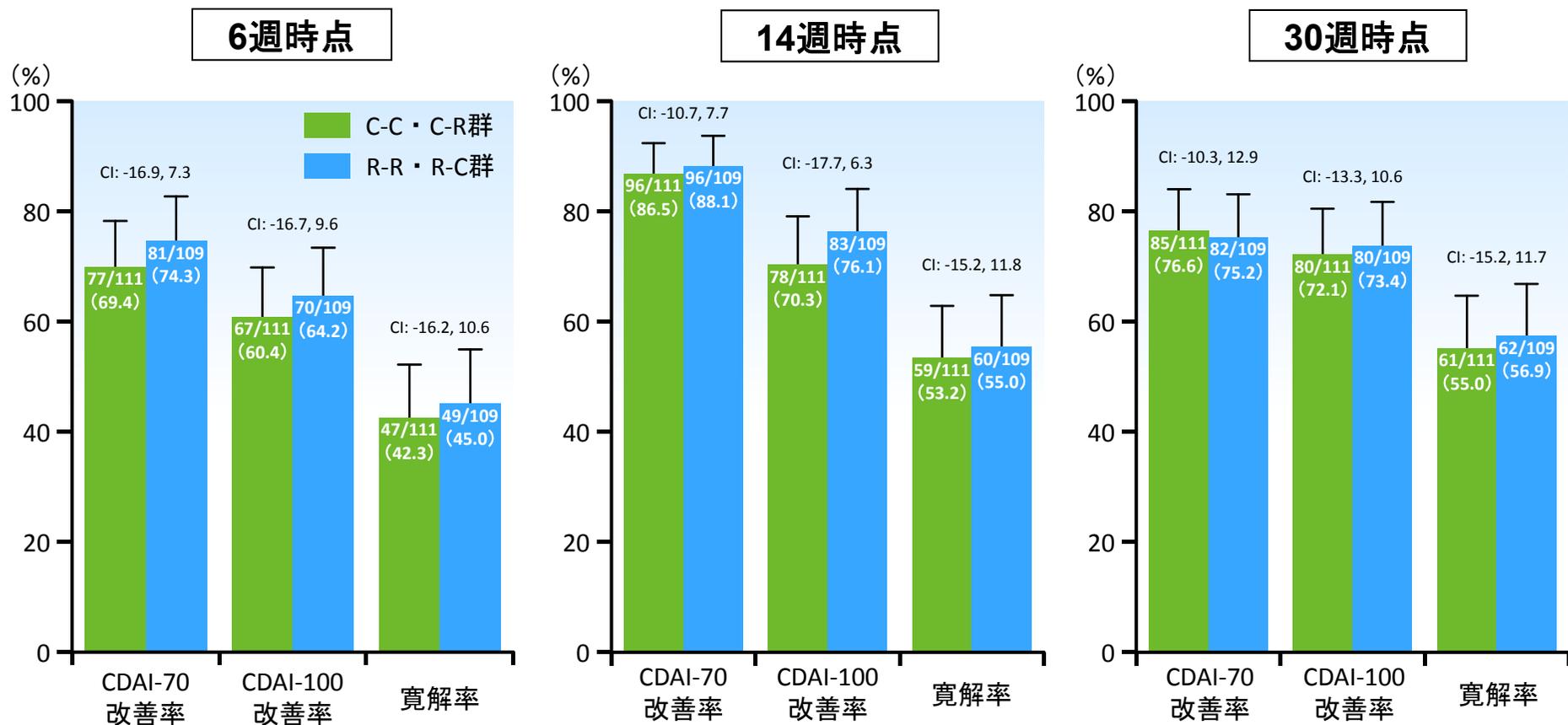
- 主要評価項目：6週時点のCDAI-70改善率
- 副次評価項目：CDAI-70改善率、CDAI-100改善率、臨床的寛解率、粘膜治癒、SIBDQ、便中カルプロテクチン濃度、免疫原性、安全性



# 活動性CDにおけるCT-P13と先行品の 第Ⅲ相試験：54週間継続投与と切り替えの結果

## 【結果】

- 主要評価項目である6週時点のCDAI-70改善率は、C-C・C-R群とR-R・R-C群で差はなし（95%信頼区間：-16.9 to 7.3%）



# 活動性CDにおけるCT-P13と先行品の 第Ⅲ相試験：54週間継続投与と切り替えの結果

## 結論

- 活動性CD患者に対する54週間のCT-P13継続投与は、有効かつ安全であることが示唆された
- CT-P13と先行品の相互の切り替えは、それぞれを継続投与した場合の有効性、安全性および免疫原性と同様



# NICE recommends infliximab biosimilars ahead of Remicade

◆ NICE: インフリキシマブBSの使用を推奨

<http://www.biosimilarnews.com/nice-recommends-infliximab-biosimilars-ahead-of-remicade>

◆ NICE: IBD患者での使用成績をまとめる

インフリキシマブBSの導入のため、NHSの2施設で調査開始。その内1施設で既にレミケード使用患者150人が最終的に全員がBSに切り替えている。

<http://www.nice.org.uk/guidance/hta329>

## NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence)

- イギリス国民保健サービス(NHS: 医療保障制度を司る組織)の配下組織
- 「医学的効果」と「経済的コスト」の両面から評価を下す組織  
(国立共同研究センターなどと共同でガイドラインを策定し、それらはNHSのガイダンスとして適用されていく)

# 英国消化器病学会IBDガイドンス



## BSG Guidance on the Use of Biosimilar Infliximab CT-P13 in Inflammatory Bowel Disease

### Summary

There is sufficient data from observational studies to show that safety and clinical efficacy of CT-P13 are comparable to the originator drug, with similar immunogenicity, and that switching from Remicade to CT-P13 is also safe and effective.

「安全性と有効性が先行品と同等/同質、先行品からの切り替えも安全で効果的。」

BSGガイドンス [http://www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidance/bsg\\_infliximab\\_guidance\\_16.pdf](http://www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidance/bsg_infliximab_guidance_16.pdf)

関連記事GABI <http://www.gabionline.net/Guidelines/BSG-guidance-recommends-switching-to-biosimilar-infliximab>

# Recommendations

- 1 インフリキシマブは販売名によって処方されなければならない 国際一般名(INN)ではそのかぎりではない。
- 2 インフリキシマブの処方を開始する患者（レミケード、RemsimaまたはInflectraが処方できる患者）には、同様の臨床的有用性を示したエビデンスを考慮に入れる。  
血中濃度や抗薬物抗体について、レミケードと違いはないとのエビデンスがある。投与に当たってはそのコストを考慮すべきである。
- 3 レミケードで臨床的に改善、寛解している症例は、同じ用法用量でRemsimaまたはInflectraに切り替えることを勧める十分なエビデンスがある。切り替える際、個々の患者にその理由を説明すべきである。
- 4 代替調剤（自動置換：処方医に問い合わせることなく薬局で変更すること）は適しない。
- 5 市販後調査はどのような生物学的製剤にも必要である。Remsima、Inflectraも同様である。

# エビデンスに基づくIBD治療の変革 ～バイオシミラーmAbに対する意識の変化～

## 【ECCO Position Statementの改訂】

- バイオシミラー（BS）に対するECCOとしての**最初の見解を2013年に表明**
- ECCOメンバーを対象とした調査で**BSに対する意識の変化**が明らかに
- **2016年にPosition Statementの改訂版<sup>1)</sup>**を公表（電子版）

ECCO Position Statement

**ECCO Position Statement on the Use of  
Biosimilars for Inflammatory Bowel  
Disease – An Update**

Silvio Danese,<sup>a,b</sup> Gionata Fiorino,<sup>c</sup> Tim Raine,<sup>d</sup> Marc Ferrante,<sup>e</sup>  
Karen Kemp,<sup>f</sup> Jaroslaw Kierkus,<sup>g</sup> Peter L. Lakatos,<sup>h</sup>  
Gerassimos Mantzaris,<sup>i</sup> Janneke van der Woude,<sup>j</sup> Julian Panes,<sup>k</sup>  
Laurent Peyrin-Biroulet<sup>l</sup>



1) Danese S, et al. J Crohns Colitis. 11: 26-34, 2017.

# エビデンスに基づくIBD治療の変革 ～バイオシミラーmAbに対する意識の変化～

## 【ECCO Position Statementの改訂】

### 【2013年版の内容】<sup>1)</sup>

- BSをIBD患者で使用するには、**IBD患者を対象とした同等性比較試験**を実施して、有効性と安全性を厳密に評価することが必要
- 先行品からBSへの**切り替えに関するデータが不足しており、推奨できない**



### 【2016年改訂版の内容】<sup>2)</sup>

- 欧州で承認されたBSは先行品との同等性／同質性が認められており、**臨床試験が行われていない適応症でも先行品と同様に使用可能**
- 先行品からBSへ切り替えた場合の安全性と有効性に関する**エビデンスが蓄積されたことから、切り替えは容認できる**

1) Danese S, et al. J Crohns Colitis. 7: 586-589, 2013.

2) Danese S, et al. J Crohns Colitis. 11: 26-34, 2017.

# ECCO Statements 2016

1. 生物学的同等性は、臨床試験よりもin vitro試験により、高感度に特性解析できる。
2. 最も高感度の適応症における同等性の臨床試験から、IBDにおけるバイオシミラーの使用に関するデータを外挿できる。
3. EUでは、製品概要の情報に従って使用する限り、バイオシミラーと先行医薬品と同程度に有効とみなされる。
4. 安全性の証明には、すべての利害関係者の支援を受けた大規模観察研究による長期間の追跡調査が必要である。
5. 先行品の免疫原性に起因する2次無効および有害事象は、先行品のバイオシミラーでは克服できない。
6. すべての生物学的製剤のトレーサビリティは、厳格なシステム・計画に基づくものとする。
7. 先行品からバイオシミラーへの切替えは許容される。バイオシミラーの逆切替え、複数回の切替え、交差切替えに関するエビデンスは欠落している。
8. 先行品からバイオシミラーへの切替えは、国家の推奨に従って、医療従事者と患者が話し合った後に行うものとする。情報伝達に当たっては、**IBD担当看護師が重要な役割を果たすと考えられる。**

# ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults (2018)

CME

## ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults

Gary R. Lichtenstein, MD, FACC<sup>1</sup>, Edward V. Loftus Jr, MD, FACC<sup>2</sup>, Kim L. Isaacs, MD, PhD, FACC<sup>3</sup>, Miguel D. Regueiro, MD, FACC<sup>4</sup>, Lauren B. Gerson, MD, MSc, MACG (GRADE Methodologist)<sup>5\*</sup> and Bruce E. Sands, MD, MS, FACC<sup>6</sup>

Crohn's disease is an idiopathic inflammatory disorder of unknown etiology with genetic, immunologic, and environmental influences. The incidence of Crohn's disease has steadily increased over the past several decades. The diagnosis and treatment of patients with Crohn's disease has evolved since the last practice guideline was published. These guidelines represent the official practice recommendations of the American College of Gastroenterology and were developed under the auspices of the Practice Parameters Committee for the management of adult patients with Crohn's disease. These guidelines are established for clinical practice with the intent of suggesting preferable approaches to particular medical problems as established by interpretation and collation of scientifically valid research, derived from extensive review of published literature. When exercising clinical judgment, health-care providers should incorporate this guideline along with patient's needs, desires, and their values in order to fully and appropriately care for patients with Crohn's disease. This guideline is intended to be flexible, not necessarily indicating the only acceptable approach, and should be distinguished from standards of care that are inflexible and rarely violated. To evaluate the level of evidence and strength of recommendations, we used the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) system. The Committee reviews guidelines in depth, with participation from experienced clinicians and others in related fields. The final recommendations are based on the data available at the time of the production of the document and may be updated with pertinent scientific developments at a later time.

**SUPPLEMENTARY MATERIAL** is linked to the online version of the paper at <http://www.nature.com/ajg>

*Am J Gastroenterol* 2018; 113:481-517; doi:10.1038/ajg.2018.27; published online 27 March 2018

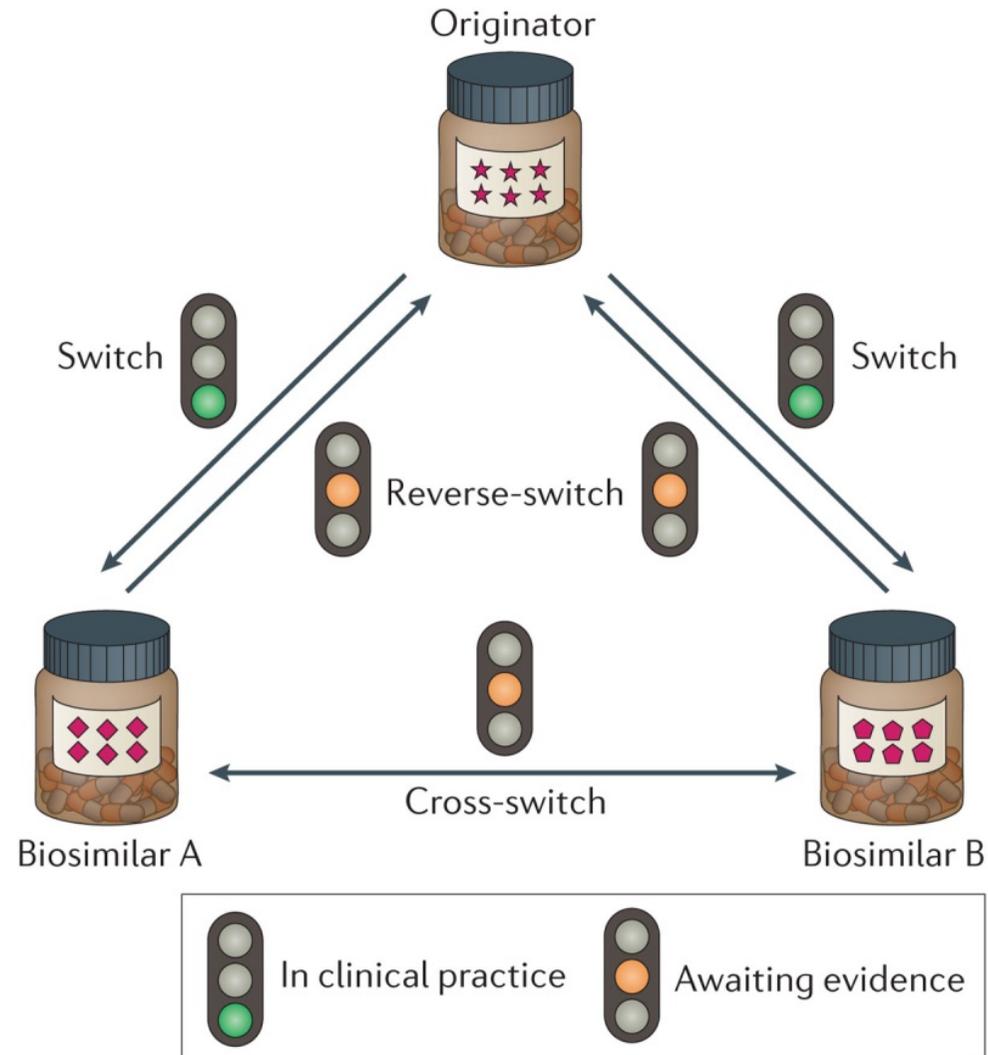
## Summary Statements

### 抗TNF薬のバイオシミラー

43. インフリキシマブおよびアダリムマブのバイオシミラーは、中等度～重度のクローン病に有効であり、新規 (*de novo*) の寛解導入および寛解維持に使用することができる。

44. 疾患が安定した患者に対して、あるバイオシミラーから同じ先行品の別のバイオシミラーに切り替えることについて、安全性および有効性を裏付けるデータが不十分である。

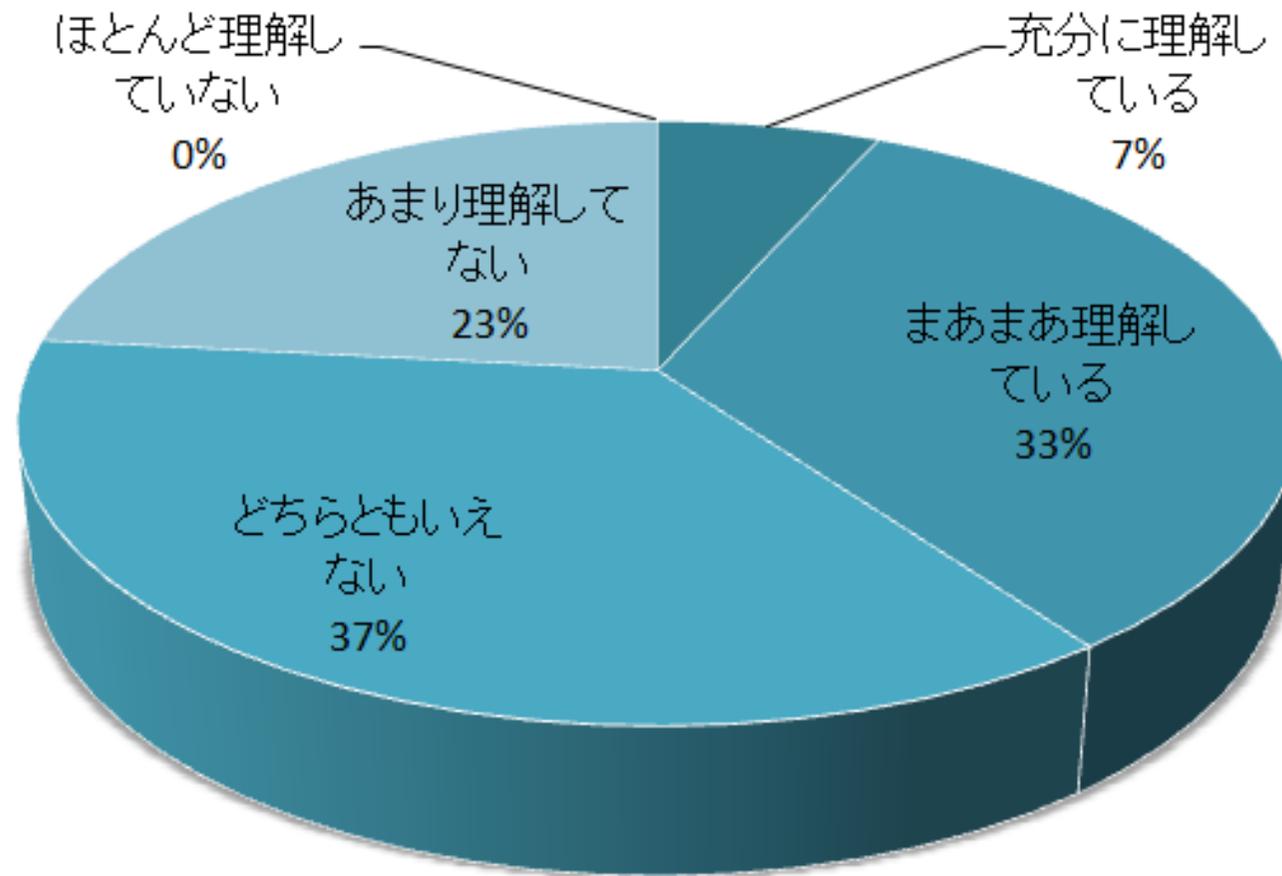
# Switching of biologic agents and biosimilars



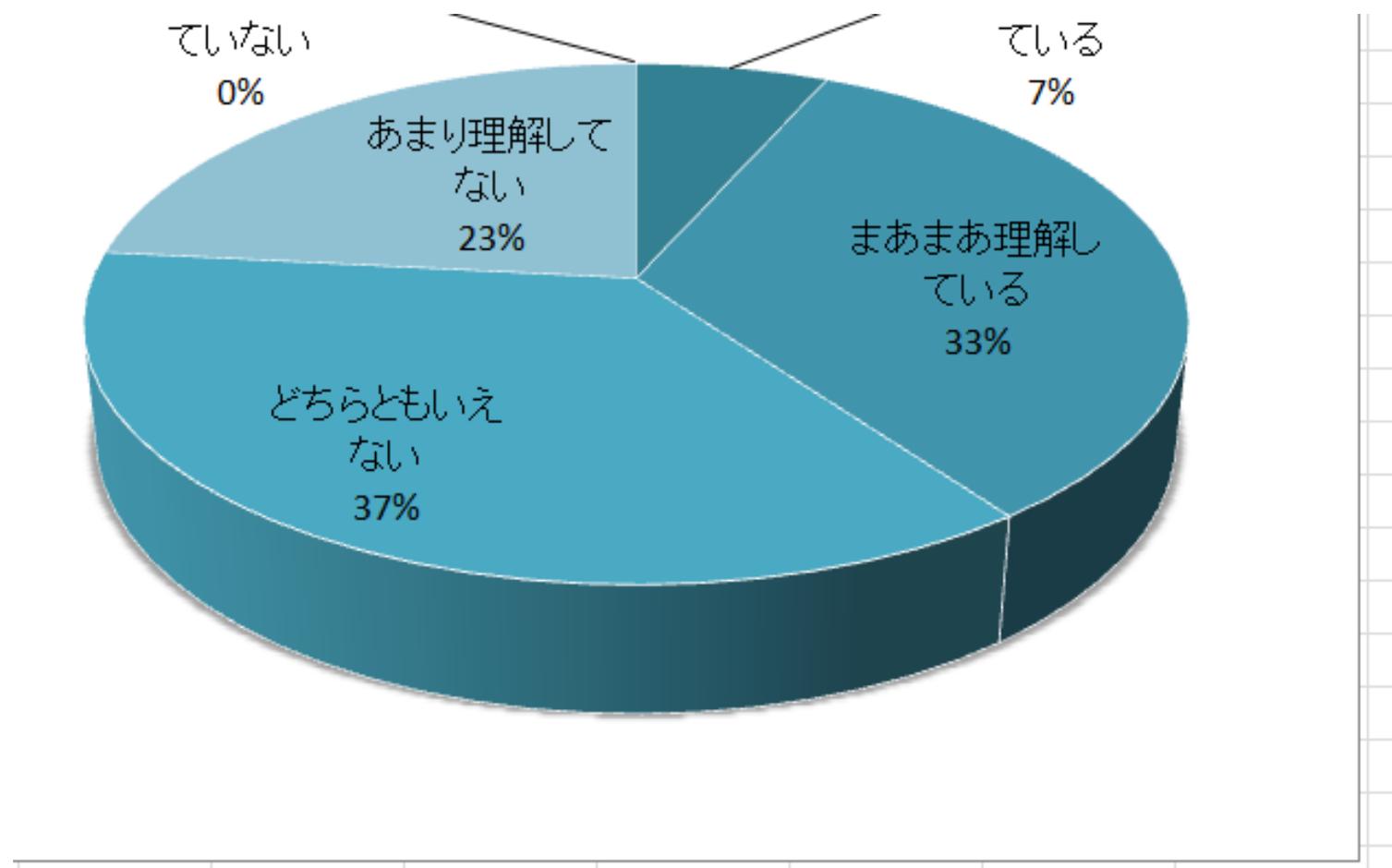
Why does not BS spread?

ある研究会でアンケートを  
取ってみました。

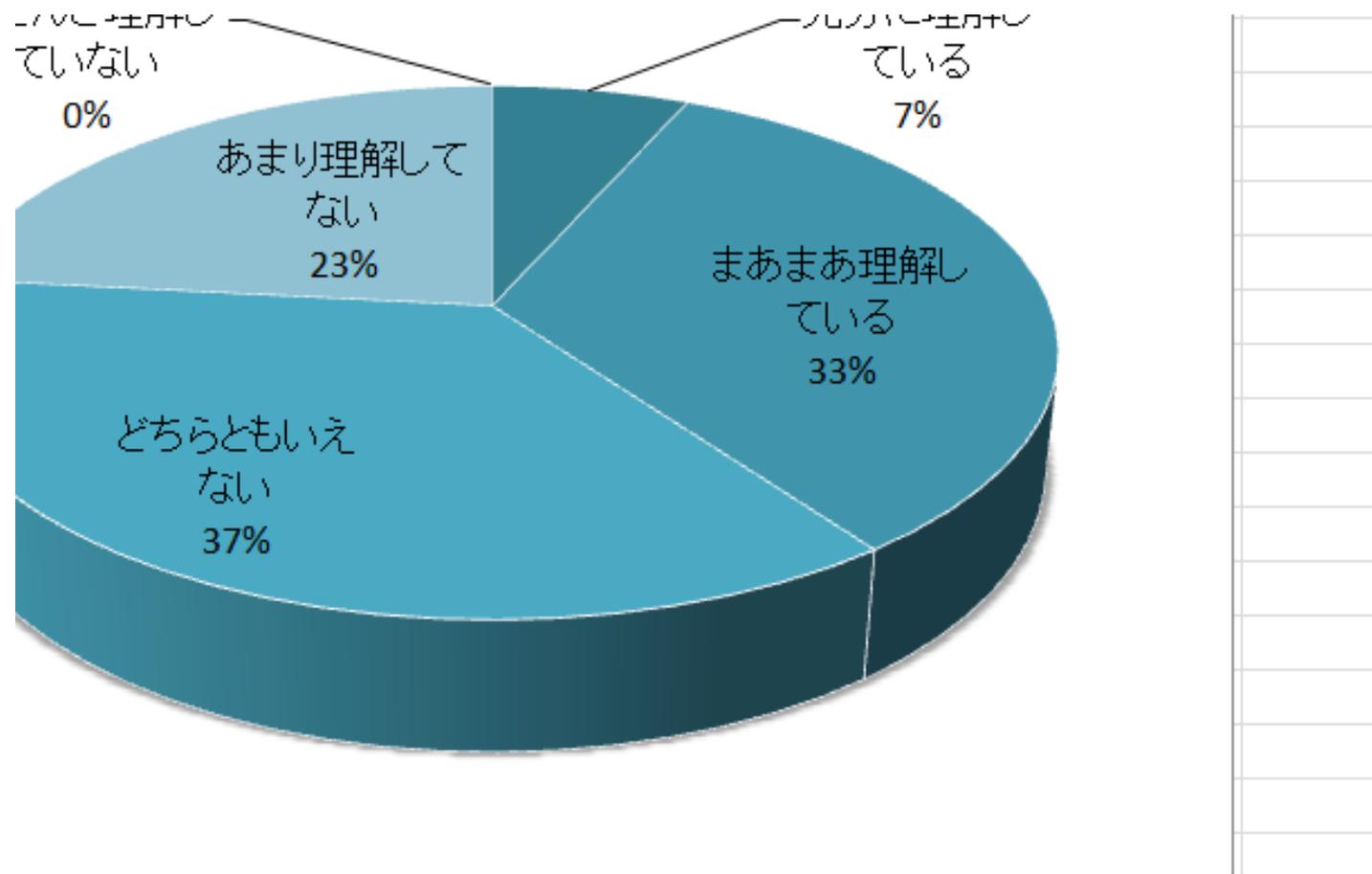
1) バイオシミラーに対する理解度をお教え下さい。



2) バイオシミラーに関する情報提供について、MRからの情報提供に満足されていますか？



3) 抗TNF $\alpha$ 抗体製剤適応の患者様がいらっしゃる場合、  
先行品、インフリキシマブBSのどちらを使用されますか？

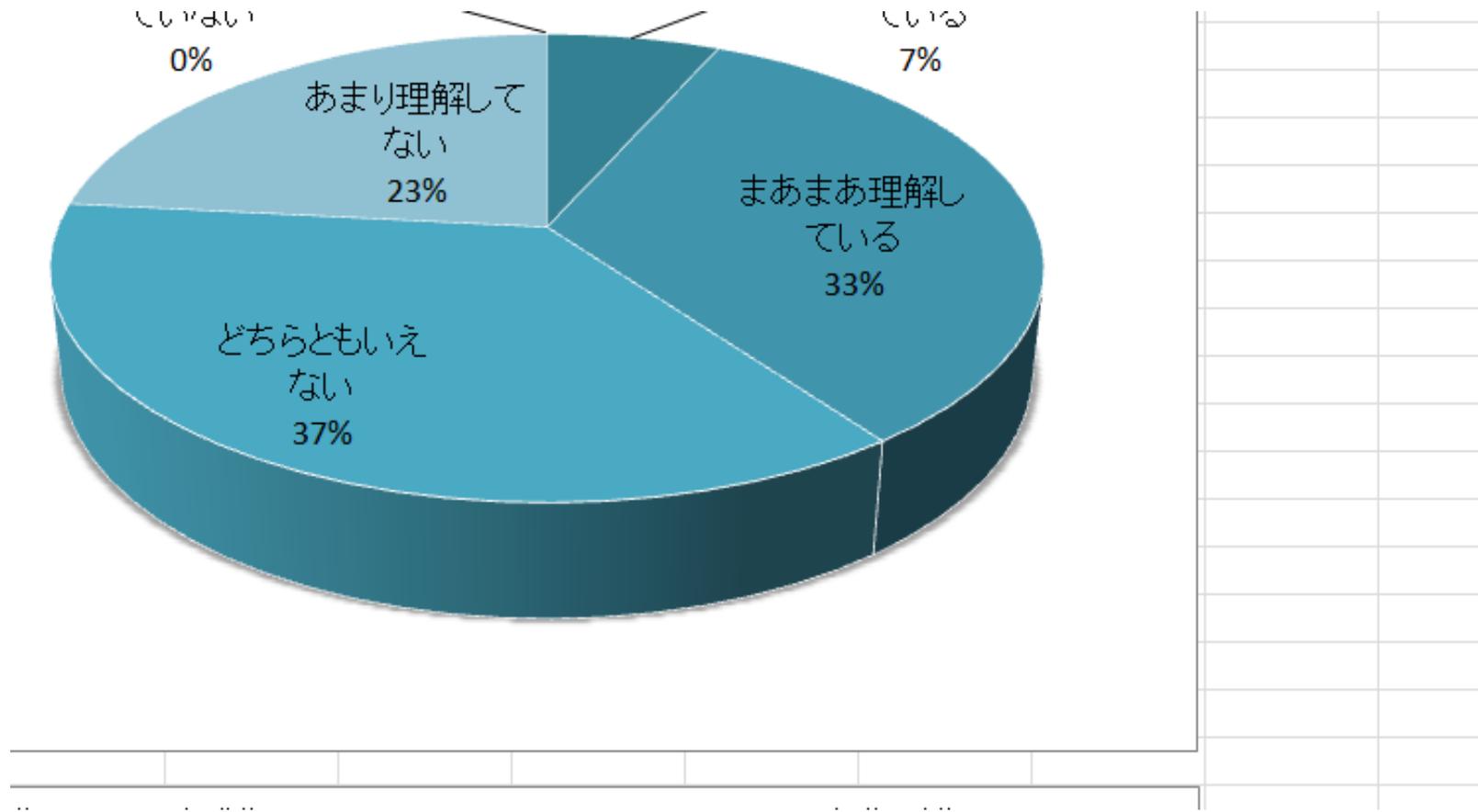


3) – 2 抗TNF $\alpha$ 抗体製剤適応の患者様がいらっしゃる場合、  
先行品、インフリキシマブBSのどちらを使用されますか？

その他コメント

- ・ 収益を考慮する
- ・ Drの方向性に合わせる
- ・ BSを使用したいけど採用されていない為使用できない
- ・ 患者の希望
- ・ 症例により選択する

4) インフリキシマブBSの普及が進んでいない要因は何だと思われますか？  
(複数回答可)



#### 4)－ 2

インフリキシマブBSの普及が進んでいない要因は何だと思われますか？

その他コメント

- 一般的にBSに対する不安、反対の声もある。また適応も揃っていないものも多い。購入費（材料費）は抑えられるが、差益を考えると経営的にどうなのか。
- エビデンスが少なく、それを指摘する意見もある（仕方ないが）。
- 一般的に医師の不信感、薬剤師も自信を持って「問題ない」と言えないかもしれない。

4) - 2

インフリキシマブBSの普及が進んでいない要因は何だと思われますか？

その他コメント

- ・ 病院で採用していない
- ・ BS使用へのインセンティブ認定
- ・ 当院の場合は、使用人数が少ないことも要因の一つと思われる
- ・ 依存する状況では本当の治療ではないのでは？
- ・ 適応が異なる
- ・ BSについて医師の理解が進んでない
- ・ 導入しても医療機関へのメリットがすくない
- ・ 専門施設でなかなか広がってこないのでは

# 実際 1ヶ月にかかる費用は？

50kgの金額	商品名	導入～1年(365日)の金額	万円	1か月(30日)平均	万円
IFX	レミケード	1,608,520	160.9万円	132,207	13.2万円
ADM	ヒュミラシリンジ	1,923,308	192.3万円	158,080	15.8万円
	ヒュミラペン	1,929,244	192.9万円	158,568	15.9万円
UST	ステラーラ 点滴	3,875,528	387.6万円	318,537	31.9万円
	ステラーラ 皮下注				
JAK inhibitor	ゼルヤンツ	2,198,883	219.9万円	180,730	18.1万円
VED	エンタイビオ	2,195,920	219.6万円	180,487	18.0万円
IFX-BS	インフリキシマブBS	1,000,840	100.1万円	82,261	8.2万円
AZA 50mg	イムラン	47,231	4.7万円	3,882	0.4万円
		94,462	9.4万円	7,764	0.8万円
5-ASA 3000mg	ペンタサ顆粒	174,453	17.4万円	14,339	1.4万円
	ペンタサ錠	177,171	17.7万円	14,562	1.5万円
5-ASA 3600mg	アサコール	229,293	22.9万円	18,846	1.9万円

薬価が高いから悪いのではない、適正使用が重要

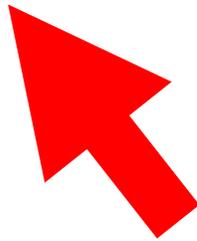
## Doctor's side

### TNF inhibitors-BSに対して

- BSの理解が乏しい。
- エビデンスを知らない。
- BSは効かないと信じている。
- 経験に重きをおく(私の治療が一番)
- 国の流れを知ろうとしない。

## Patient's side

- 特定疾患による医療費助成
- BSというものの存在を知らない



医師の説明不足

# 本日のまとめ

- 欧米の大規模研究・日本でのPMSのdataから、IFX-BSによる治療効果ならびに安全性には originator と差がない。
- 今後の普及に向けては、医師側の本薬剤に対する正しい理解を即することが必須である。

With the spirit of “One for all, all for one”