

セクキヌマブ使用上の注意

日本皮膚科学会生物学的製剤安全性検討委員会より

2021.10.1 ver.

製剤および市販後調査について

- 乾癬の病態におけるkey cytokineと考えられる、IL-17Aを標的とした初めての生物学的製剤である。
- これまでの生物学的製剤のような製造販売後全例調査は厚労省から義務づけられていないが、通常の使用成績調査（特定使用成績調査；目標症例数 900例）が進行中です。
- 製剤の使用に際しては、日本皮膚科学会による「Japanese guidance for use of biologics for psoriasis (the 2019 version)」および「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス（2018年版）」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。
- また、マルホ・ノバルティス社より「コセンティクス適正使用ガイド」が公表されているので、それも合わせて参照したうえで、適切と考えられる患者に使用する。

効能・効果、用法・用量など（1）

- ❖ 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬に適応を有する。（その他の適応としては、強直性脊椎炎（2018年12月承認）、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（2020年8月承認）がある）
- 用量は、1回300mgの皮下投与を1週ごとに計5回負荷投与した後、4週間隔で継続する。体重が60kg以下の患者では1回150mg投与も可能であるが、長期的な効果維持には300mgの方が優れることが示されている。また、小児乾癬に関する用法用量については、通常、6歳以上の小児にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、体重50kg未満の患者には1回75mgを、体重50kg以上の患者には1回150mgを、初回、1週後、2週後、3週後、4週後に皮下投与し、以降、4週間の間隔で皮下投与する。なお、体重50kg以上の患者では、状態に応じて1回300mgを投与することができる。

効能・効果、用法・用量など（つづき）

- 本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己注射も可能である。自己注射については付記を参照のこと。なお、自己注射用にペン製剤が導入されているが、1本300 mgのデバイスはなく、300 mgの投与には150 mgを2本注射する必要がある。

付記) 適正使用と副作用のモニタリングのため、自己注射の導入に当たっては症例ごとにその適否を判断し、在宅自己注射指導管理料の算定要件に則って十分な指導を行うこととする。導入後も随時受診して皮膚症状と自己注射の状況を確認することが望ましい。なお、日本皮膚科学会の治療ガイダンスでは1カ月後、3カ月後、6カ月後の検査を推奨していることから、この時期には受診のうえ検査を行うことが望ましい。受診頻度は患者ごとに変わって当然であり、安全性担保のためにも受診頻度は画一的にならないよう配慮すべきである。また、自己注射を導入した場合、その方法次第では保険請求の一部が査定される可能性があることも念頭に置くべきである。

慎重投与、副作用など

- 結核や肝炎を含めた感染症（とくにその再活性化）に対する留意点は、これまでの生物学的製剤と同様であり、その他の慎重投与については「コセンティクス適正使用ガイド」を参照されたい。
- これまでの生物学的製剤と異なる点として、クローン病患者に対する注意があげられる。海外臨床試験において、セクキヌマブ群ではプラセボ群に比べ、クローン病が活動期にある場合は症状が悪化する傾向がみられているため、クローン病を合併している患者に投与する場合は注意を要する。
- また、セクキヌマブ投与中に、クローン病や潰瘍性大腸炎を含めた炎症性腸疾患の新規発症も、少数ながら報告されている。消化器症状が発現した場合はこれらの可能性も念頭におき、消化器内科医にコンサルトすることが望ましい。

副作用（つづき）

- IL-17阻害薬に特徴的な副作用として、好中球減少および真菌感染症（とくにカンジダ症）があげられる。
- 経過中に好中球数減少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休薬・投与中止など、適切な処置を行う。
- 皮膚および粘膜のカンジダ感染症が国内外で報告され、用量依存性が認められている。IL-17は生体内で真菌防御に重要なサイトカインであり、IL-17やその受容体の遺伝子異常が慢性皮膚粘膜カンジダ症の原因となり得ることも示されている。口唇および口腔（食道）粘膜、外陰部などの症状には十分注意し、症状によっては口腔外科、耳鼻科、消化器内科、婦人科などと連携することが望ましい。
- 血中 β -Dグルカン測定については、これまでのマニュアルでもスクリーニング時の必須項目となっているが、投与中も定期的にモニターすることが望ましい。

生物学的製剤の選択順位

- セクキヌマブは、TNF α 阻害薬と比べると重症感染症に関する安全性が高いと判断されており、欧米における適応は「全身療法が必要な患者」という記載のみで、内服や光線など、他の既存全身療法に関する前治療の条件については言及がない。
- わが国では、尋常性乾癬に対するこれまでの生物学的製剤はすべて、内服や光線など他の全身療法が効果不十分、または副作用等で使用できない場合の適応となっており、セクキヌマブも他の承認薬剤と同様に位置づけられる。
- 尋常性乾癬における各生物学的製剤の選択方法として、世界的に確立された基準は存在しない。米国のガイドラインでは各生物学的製剤は全身治療の選択肢としてほぼ同列に位置づけられているが、欧州のガイドラインにおいてはアダリムマブとセクキヌマブが全身治療のファーストライン、それ以外の薬剤は他の全身治療を先ず考慮した上でのセカンドラインの推奨となっている

生物学的製剤の選択順位

- 乾癬性関節炎のACR評価では、IL-17阻害薬であるセクキヌマブとイキシセキズマブはいずれも、ウステキヌマブより優れた効果およびTNF阻害薬とほぼ同等の効果が示されている。ただし、海外の臨床試験では、承認用法・用量、プラセボの成績、バイオスイッチ例の占める割合などに違いがあることから、各薬剤の効果を直接比較することは難しい。セクキヌマブとイキシセキズマブはともに承認用法で関節破壊進展抑制効果を示す結果も得られているが、プラセボ以外にアダリムマブを対照に加えたイキシセキズマブの関節破壊進展抑制を評価する試験は症例数が少なく、アダリムマブとの直接比較がなされていない。乾癬性関節炎における選択順位を決めるのは難しいが、関節破壊進展抑制効果や承認後の使用経験年数などを考慮して、IL-17阻害薬の選択順位は現時点ではTNF阻害薬に次ぐものであり、ウステキヌマブをその次に位置するのが妥当と考えられる。