

乾癬における生物学的製剤の使用ガイドンス (2019年版)

日本皮膚科学会乾癬生物学的製剤検討委員会（委員長：大槻マミ太郎）

大槻マミ太郎（自治医科大学）、佐伯秀久（日本医科大学）、照井正（日本大学）、森田明理（名古屋市立大学）、佐野栄紀（高知大学）、今福信一（福岡大学）、朝比奈昭彦（東京慈恵会医科大学）、小宮根真弓（自治医科大学）、江藤隆史（東京通信病院）、鳥居秀嗣（JCHO 東京山手メディカルセンター）、安部正敏（札幌皮膚科クリニック）、中川秀己（東京慈恵会医科大学；オブザーバー）

使用指針の目的

乾癬に対する生物学的製剤は、2010年に抗TNF α 抗体製剤（以下、TNF阻害薬）であるインフリキシマブとアダリムマブが皮膚科領域でも使用可能となったのを皮切りに、2011年には抗IL-12/23p40抗体製剤であるウステクヌマブが加わり、さらに2015年以降、IL-17A抗体製剤であるセクキヌマブとイクセキズマブ、そして抗IL-17受容体抗体製剤であるブロダルマブを含むIL-17阻害薬3剤と、抗IL-23/p19抗体製剤であるグセルクマブが新規に発売となり、2018年8月現在7剤（バイオシミラー製剤であるインフリキシマブBSも含めると10剤）が使用可能となっている。

これらはすべて、生物学的製剤承認施設における治療導入が求められており、2010年2月に日本皮膚科学会が策定したTNF α 阻害薬の使用指針は、2011年8月にウステクヌマブを加えた統合版（生物学的製剤マニュアル2011）に改訂され、さらに2013年には英語版ガイドンスも作成されている1-3)。これらとは別に、日本皮膚科学会ホームページ（HP）上に「セクキヌマブ使用上の注意」がアップロードされており4)、それらに則る形で市販後調査が進められてきている。なお、インフリキシマブ、アダリムマブ、ウステクヌマブの3剤には全例調査が義務づけられていたが、すべて観察期間も含めて既に満了している。

生物学的製剤の治療選択にあたっては、その疾患要因、治療要因、背景要因を十分に吟味勘案し、それらを患者と共有する形で治療選択を決めることが重要である。また、乾癬に使用可能な生物学的製剤にはそれぞれ特徴があり、薬剤選択にあたって考慮すべき点としては、薬剤の効果（強さ、発現の速さ、関節炎への有効性、一次無効、二次無効など）、安全性（感染症、投与時反応、他の併存症との関係など）、患者利便性（通院間隔、自己注射、クリニックでの維持治療、中止および再投与のしやすさなど）、そして患者負担（コスト）などが挙げられる。本ガイドンスは、乾癬の診療に精通した皮膚科専門医が、個々の患者に応じてそれらの複数の要因を勘案し、生物学的製剤を適正に使用することを目的として作成されたものである。

なお、バイオシミラー（BS）製剤として唯一承認されているインフリキシマブBSについては計3剤（インフリキシマブ後続1～3）が承認されている。用法・用量は基本的に先発品のインフリキシマブと同様であるが、使用に際しての詳細は日本皮膚科学会HPに掲載されている「インフリキシマブBS使用に際して」5)を参照されたい。

医師および医療施設の条件

2018年12月末現在、日本皮膚科学会が承認した生物学的製剤使用承認施設は、603施設である（日本皮膚科学会 HP 参照）。

1. 生物学的製剤は、乾癬の診断・治療ならびにその合併症対策に精通するとともに、そのリスクを熟知し副作用への対処ができる、日本皮膚科学会認定皮膚科専門医の管理・監督・指導の下で使用されるべきである。長期使用における安全性に関して今後も注意が必要であり、使用する医師は副作用情報に目を向け、適正かつ安全な使用に努めることが要求される。
2. 生物学的製剤は、重篤な副作用の発現などに対する定期的な検査や、急速に発症する可能性のある副作用に迅速な対応ができる施設で、かつ呼吸器内科医、放射線専門医、感染症専門医などと連携した対応が十分可能な施設で使用されるべきである。具体的には、日本皮膚科学会が認定した主研修施設・研修施設、および同様の施設条件を満たすことを日本皮膚科学会乾癬生物学的製剤検討委員会が承認した施設（主に基幹病院）が該当する。なお、夜間休日帯を含め、上記の他科との連携が院内で確実に行えない施設では、呼吸器内科医が常勤する近隣の基幹病院から連携承諾書を得ることなどを条件に承認を行う（詳細は HP を参照）。
3. 生物学的製剤をクリニックで使用する場合には、原則として維持治療を行う目的に限定するものとする。すなわち、クリニックにおける維持療法は、上記の承認施設（基幹病院）で治療が開始され、良好なコントロールが得られ、かつ日常診療で承認施設との病診連携が確に行われているという条件下で施行する。緊急時の対応は、承認施設（基幹病院）において、あるいは承認施設とその病診連携承諾施設（他の基幹病院）で行うため、病診連携に基づくクリニックでの維持療法移行後も、承認施設における定期的な経過観察（血液検査だけでなく、半年ごとの画像検査施行なども含めて）を並行して実施することが望ましい。アダリムマブ、セクキヌマブ、ブロダルマブ、イクセキズマブについては、維持治療目的でのクリニックからの新規の承認申請は不要であるが、治療間隔が長いウスチキヌマブの維持治療を希望する場合は、事前にフォロー体制を記入した治療連携申請書を皮膚科学会事務局に提出する（インフリキシマブについては 4. を参照）。なお、新たに承認されたグセルクマブについては、治療導入によって良好なコントロールが得られた後の維持治療はアダリムマブ等と同様の扱いとするが、個々の症例で市販後調査の記入が滞りなく進められるよう、配慮がなされるべきである。
4. クリニックで生物学的製剤の導入を可能とする基準としては、2011年の使用指針を改訂し、
(i) 皮膚科専門医が常勤している、(ii) 常勤専門医が基幹病院等での乾癬診療やクリニックでの乾癬治療において、過去に生物学的製剤の投与経験がある、(iii) 導入前のスクリーニング検査は必ず近隣の承認施設に依頼し、導入後は承認施設あるいは近隣総合病院内科等と緊急時にも迅速かつ確実な連携がとることができる、の条件をすべて満たすことを前提とし、生物学的製剤検討委員会の審査を経て施設承認を行うものとする。(iii) については、導入前

スクリーニングと導入後モニタリングの検査をすべて近隣の承認施設と連携する場合は、承認施設皮膚科専門医で当該施設責任者からの承諾書を、導入後の検査を承認施設とは別の近隣総合病院内科医（呼吸器専門医が望ましい）と連携する場合は、当該施設内科責任医師からの承諾書を得ることをもって、承認条件とする（スクリーニングとモニタリングが別になる場合は両方必要）。なお、インフリキシマブの治療を希望する場合は、(i) レミケードまたはインフリキシマブ BS の投与経験がある、(ii) アナフィラキシーを含めた重篤な infusion reaction が発現した場合にも迅速で十分な対応ができる設備を有する、の条件をすべて満たす必要がある。インフリキシマブの維持治療を承認施設での導入後に希望する場合も、同様の条件を満たすこととし、事前にフォロー体制を記入した治療連携申請書を皮膚科学会事務局に提出することによって承認する。

5. なお、皮膚科専門医が不在となるなどで承認施設の条件が満たされなくなった施設の場合、新規の治療導入は不可となるが、当該施設で治療中の患者についてはその利便性を考慮し、日本皮膚科学会事務局に副作用発現を含む治療状況を 6 ヶ月毎に報告することを条件に、治療継続についてのみ可とする（この方法は 2011 年のマニュアル策定以降、2012 年より施行中）。

生物学的製剤の対象患者

生物学的製剤は、治療要因（治療の特性、特徴、併用療法など）、疾患要因（病型、重症度、既往歴、合併症など）、および背景要因（年齢、性別、治療歴、性格、希望など）を十分に勘案し、後述する＜対象患者についての重要な注意事項＞および＜安全対策マニュアル＞に記載された事項を十分に参照した上で、その治療が最適であると判断した下記の患者を対象とする。

以下に示す成人（16 歳以上）の乾癬患者（全身療法を考慮すべき患者に限る）

1. 尋常性乾癬および関節症性乾癬（以下のいずれかを満たす患者）

- ①紫外線療法を含む既存の全身療法で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積（Body Surface Area ; BSA）の 10%以上に及ぶ患者
- ②既存治療抵抗性の難治性皮疹または関節症状を有し、QOL が高度に障害されている患者

2. 膿疱性乾癬（汎発型）

膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン（後述）に従って治療する。

症例数が限られるため膿疱性乾癬（汎発型）における生物学的製剤のランダム化二重盲検試験の報告はないが、TNF 阻害薬や IL-17 阻害薬による治療が有効であることが症例として報告されており、インフリキシマブ、アダリムマブ、セクキヌマブ、イクセキズマブ、ブロダルマブ、グセルクマブは膿疱性乾癬への適応を取得している。なお、本症の診断基準に関しては、膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2014 年版 6)に従うものとし、掌蹠膿疱症や角層下膿疱症、急性汎発性発疹性膿疱症（AGEP）は含まない。

3. 乾癬性紅皮症

既存治療への反応性、合併症、全身状態などを考慮したうえで判断する。

症例数が限られるため乾癬性紅皮症における生物学的製剤のランダム化二重盲検試験の報告はないが、TNF 阻害薬や IL-17 阻害薬による治療が有効であることが症例として報告されており、インフリキシマブ、イキセキズマブ、ブロダルマブ、グセルクマブは乾癬性紅皮症の適応を取得している。

なお、表 1 に乾癬で使用可能な生物学的製剤一覧を示す。また、インフリキシマブ 7-16)、アダリムマブ 17-23)、ウステキヌマブ 24-32)、セクキヌマブ 33-42)、イキセキズマブ 43-48)、ブロダルマブ 49-54)、グセルクマブ 55-61)、そしてインフリキシマブ BS62-63)について、国内外の主要な試験における有効性と安全性、および国内市販後調査の結果を文献として記載してある。

付記) 関節症性乾癬と乾癬性関節炎

国内の適応症として用いられてきた関節症性乾癬という名称に対して、日本リウマチ学会および日本整形外科学会から、乾癬性関節炎を適正な用語とするよう 2016 年に日本皮膚科学会に要望が提出され、3 学会での合意が得られた。厳密には、関節症性乾癬とは皮疹が局面を呈して関節症状を有するもの（尋常性乾癬とは皮疹が局面を呈して関節症状がないもの；欧米では局面型乾癬という呼称の方が一般的）をいうが、乾癬性関節炎とは膿疱や紅皮症を呈するものも含め、皮疹の形状にかかわらず乾癬特有の関節症状を伴うものを意味し、より包括的な疾患概念といえる。ただし、生物学的製剤を含め、適応症の疾患名としてはすべて関節症性乾癬が用いられてきた経緯があることから、臨床現場での混乱を避けるため、当面は「乾癬性関節炎（関節症性乾癬）」のように両者を併記することが申し合わせられている。

<対象患者についての重要な注意事項>

尋常性乾癬に対する生物学的製剤の使用にあたっては、原則としてまず他の全身療法を考慮すべきである。したがって、尋常性乾癬におけるその適応患者とは、シクロスポリンやエトレチナート、メトトレキサート、アプレミラストなどの内服療法、PUVA やナローバンド UVB などの紫外線療法において、

- (i) 満足のいく治療効果が得られない患者、
- (ii) 副作用が実際に発現しており、十分な用量の内服または照射ができない患者、
- (iii) 治療は有用であるが、減量や中止により容易に再燃を繰り返すため減量中止が困難で、長期にわたる蓄積性副作用が強く懸念される患者、
- (iv) 治療禁忌となるような合併症などの存在により、治療が困難な患者、

などが該当する。いっぽう、進行性の関節破壊をきたす関節症性乾癬については、日常生活に支障が現れる以前に関節破壊を抑制することが重要であり、関節破壊進展抑制のエビデンスを有する強力な治療の導入を、早期から考慮することが推奨される。

全身療法の導入基準

- ・ 国内臨床試験は、すべての薬剤において局面型皮疹が BSA10%以上、かつPASI(Psoriasis Area and Severity Index) スコア 12 以上で、全身療法（紫外線療法を含む）を必要とする尋常性乾癬患者および関節症性乾癬患者を対象として実施された。これらの基準は、欧米での重症度基準の中等症および重症とほぼ一致している。
- ・ 全身療法の一般的な導入基準としては、“the rule of 10s”（BSA10%以上、PASI スコア 10 以上、DLQI (Dermatology life quality index) スコア 10 以上のいずれかを満たす）が広く使用されており、有用である。

QOL について

- ・ 乾癬患者は外観、痒み、関節痛等の症状により、精神面、社会生活面で QOL が著しく障害され、その程度は癌、心疾患、糖尿病と同等以上と報告されている。このため、欧米でも患者の立場に立った QOL を重視する治療戦略が策定されており、一般に DLQI スコア 10 以上が高度の QOL 障害を有するため重症とみなされ、BSA や PASI スコアとは独立に全身療法の対象基準とされている。皮膚症状の中で QOL を高度に障害するものとしては、一般に頭頸部、掌蹠、爪を含む手指などの難治性皮疹が該当する。
- ・ 国内臨床試験では、いずれの薬剤の試験においても組入れ基準に QOL の規定はなかったが、治療前の DLQI スコアの中央値は 8.0~13.0 であった。
- ・ QOL の評価には、皮膚疾患一般に用いられる DLQI 以外に、乾癬特異的な指標とされる PDI (Psoriasis disability index) も有用である。

関節症状について

- ・ 関節症性乾癬における既存治療とは、非ステロイド系抗炎症薬：NSAIDs、抗リウマチ薬：DMARDs、副腎皮質ステロイド内服などを意味するが、乾癬に伴う慢性進行性の関節炎は、類似疾患である関節リウマチと同様に関節破壊や変形を特徴とし、症状の進行により運動機能障害から QOL のさらなる低下を招くため、日常生活に支障が現れる前の早期に関節破壊を抑制することが重要となる。
- ・ 各薬剤の海外試験では（プロダルマブとグセルクマブを除く）11, 20, 32, 42, 46)、関節症性乾癬患者の関節破壊の進展を予防しうることが確認されており、海外では中等度以上の関節症性乾癬に対し早期から TNF 阻害薬をはじめとする生物学的製剤の使用を考慮することが推奨されている。
- ・ 末梢関節炎における具体的な基準としては、腫脹関節数 3 以上、および疼痛関節数 3 以上を満たす患者を対象とするが、それ以外でも明らかな QOL 低下を伴う関節症状を有する場合には使用を考慮してよい。
- ・ 体軸関節炎については、BASDAI (Bath ankylosing spondylitis disease activity index) 評価で 4

以上の活動性が認められる患者を基準とする（表 2）。

表 2. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) スコア

以下の A)~F) について、VAS (10cm スケール) により過去 1 週間の程度を評価し、下記の計算式で算出した値 (0~10) を用いる。

- A) 疲労感の程度
- B) 頸部から背部、臀部にわたる疼痛の程度
- C) 上記 B 以外の関節の疼痛・腫脹の程度
- D) 触れたり押ししたりする時に感じる疼痛（触圧痛）の程度
- E) 朝のこわばりの程度
- F) 朝のこわばりの持続時間

$$\text{BASDAI} = 0.2 \times (\text{A} + \text{B} + \text{C} + \text{D} + 0.5 \times (\text{E} + \text{F}))$$

生物学的製剤の選択基準

- ・ 尋常性乾癬に対する PASI 75/90 改善率は、海外および国内の試験において、インフリキシマブ 69~80%/45~57% (10 週後)、アダリムマブ 63~81%/39~62% (16 週後)、ウステキヌマブ 59~76%/33~51% (12 週後)、セクキヌマブ 77~83%/54~62% (12 週後)、イキセキズマブ 87~90%/68~71% (12 週後)、ブロダルマブ 83~95%/69~92% (12 週後)、グセルクマブ 84~91%/70~73% (16 週後) と、それぞれ高い有効性が示されている (表 1)。
- ・ 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 (64-71)。
- ・ 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 (40, 42, 46-47)。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 (42, 46)、プラセボ以外にアダリムマブを対照に加えたイキ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 (46)。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。なお、ブロダルマブ

はセクキヌマブ、イクセキズマブに準ずる位置づけと考えられるが、ACR 改善率のデータは承認用量の 210mg を用いた試験が少なく、また関節破壊抑制のデータは得られていない 49)。グセルクマブは、現在得られている第 2 相試験の結果から、ACR 評価でウステキヌマブより優れ、TNF 阻害薬や IL-17 阻害薬とほぼ同等の効果が示されているが、関節破壊抑制のデータは得られていない 58)。現時点でグセルクマブは IL-17 阻害薬とほぼ同等の位置づけと考えられるが、今後の第 3 相試験の結果を待つ必要がある。なお、乾癬性関節炎には末梢関節炎、体軸関節炎、付着部炎、指趾炎などがあり、治療領域ごとに個々の薬剤の推奨度は異なりうることに注意する必要がある 72, 73)。

治療ゴールおよび治療変更、中止、再開について

- ・ 治療ゴールの設定については、乾癬全身治療の臨床試験ではこれまで PASI 75 が標準的に用いられており、また 1 つの薬剤の有効性判定として、PASI 50 を満たさない場合や PASI 50 以上 75 未満で DLQI が 5 を超える場合は、積極的に他剤への変更を考えるとするアルゴリズムも提唱されてきた。しかし昨今、生物学的薬剤の開発試験が進むにつれ、PASI 75 よりも PASI 90 を、そして DLQI では 0 または 1 (DLQI 寛解) を目標とすべきであるという見解が一般的になってきている。
- ・ 乾癬に使用可能な生物学的薬剤が増えるのに伴い、二次無効（ある一定期間認められていた治療効果が減弱し、治療継続とともに症状が悪化すること）や副作用、患者希望等によって生物学的薬剤から生物学的薬剤への切り替え、すなわちバイオスイッチがさかんに行われるようになった。後になって承認された薬剤のほとんどは、生物学的薬剤の使用歴があっても、またそれが効果不十分であっても、一定の効果が期待できることが示されている。
- ・ PASI 90 あるいは 100 (PASI クリア) や DLQI 寛解を長期達成した場合の生物学的薬剤の中止、すなわちバイオフィリーについては、皮膚症状および関節症状のいずれにおいても、世界的なコンセンサスは得られていない。これまでの数多くの臨床試験の結果からは、40~52 週を寛解に近い状態で維持できれば、生物学的薬剤の中止を考慮しうる 1 つの目安になるものと考えられるが、一定の改善が長期間得られた後に実薬をプラセボに切り替えて経過観察する試験は、多くの薬剤で施行されているものの評価方法は一定ではなく、直接比較はできない。1 年を超える長期のバイオフィリーが得られるエビデンスは、いずれの薬剤でも示されていない。
- ・ 生物学的薬剤を中止した場合の再開については、治療再開後ほとんどの薬剤で比較的速やかな効果回復がみられている。ただし、インフリキシマブについては関節リウマチにおける国内市販後調査において、試験でインフリキシマブを使用後 2 年以上の中断後に再治療を行った症例で重篤な infusion reaction の頻度が有意に高かったことから、長期中断や休薬の後に再治療を行う場合は厳重な準備が必要と考えられる。

用法・用量

1. インフリキシマブ

通常、体重 1kg あたり 5mg を 2 時間以上かけて緩徐に点滴静注する。初回静注後、2 週後、6 週後に投与し、以後 8 週間隔で静注を継続する。なお、6 週の投与以後、効果不十分または効果減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である（次項、用量の調節を参照）。

2. アダリムマブ

通常、成人には初回（0 週目）に 80mg を皮下注射し、2 週目以降は 2 週に 1 回、40mg を皮下注射する。なお、効果不十分な場合には 1 回 80mg に増量できる。なお、40mg と 80mg のデバイスには、通常のシリンジとペン製剤の 2 種類がある。

3. ウステキヌマブ

通常、成人には 1 回 45mg を皮下注射する。初回およびその 4 週間後に注射し、以降 12 週間隔で注射する。ただし、効果不十分な場合には 1 回 90mg に増量できる。

4. セクキヌマブ

用量は、1 回 300mg の皮下注射を 1 週ごとに計 5 回負荷した後、4 週間隔で継続する。体重が 60kg 以下の患者では 1 回 150mg 注射も可能であるが、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。なお、自己注射用にペン製剤が導入されているが、1 本 300mg のデバイスはなく、300mg の投与には 150mg を 2 本注射する必要がある。

5. イキセキズマブ

用量は、初回に 160mg を皮下注射後、2 週後から 12 週後までは 1 回 80mg を 2 週間隔で、以降は 1 回 80mg を 4 週間隔で皮下注射する。また、12 週時点で効果不十分な場合には、1 回 80mg を 2 週間隔で皮下注射できる（導入期の延長）。ただし、投与開始から 12 週以降に 2 週間隔投与で治療反応が得られた場合は、4 週間隔への変更を検討する。なお、80mg のデバイスには、通常のシリンジとオートインジェクターの 2 種類がある。

6. ブロダルマブ

用量は、1 回 210mg を初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降 2 週間の間隔で皮下投与する。

7. グセルクマブ

通常、成人には 1 回 100mg を初回、4 週後、以後 8 週間隔で皮下投与する。

<用法・用量、ならびに治療方法に関する注意事項>

用法・用量の調節

1. インフリキシマブ

インフリキシマブは初期量として体重 1kg あたり 5mg を静注することとなっているため、体重による用量調節が可能である。また、6 週の投与以後、効果不十分または効果減弱した場合には、患者の状態に応じて段階的に投与量の増量、または投与間隔の短縮が可能である。1 回の体重 1 kg 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は 6mg とし、また最短の投与間隔は 4 週間とする。

点滴時間については 2012 年に添付文書改訂が行われ、4 回目（14 週後）の注射以降、それまでの注射で注射時反応が認められなければ、点滴速度を上げて点滴時間を短縮し、実際には最短 1 時間で点滴を終えることも可能になった。ただし、平均点滴速度は 1 時間あたり 5mg/kg を投与する速度を超えないよう留意し、また点滴時間を短縮した際に注射時反応が認められた場合は、次回以降点滴速度の短縮を控える。

2. アダリムマブ

アダリムマブによる治療効果は通常、治療開始から 4 週以降 16 週以内に得られるので、16 週以内に治療効果が得られない場合には、1 回 40mg から 80mg への増量も含め、治療の継続を慎重に再考する。なお、4 週以降に症状が悪化し、増量が好ましいと判断された場合には増量してもよい。また、80mg から 40mg へ減量した場合も含めて、40mg と 80mg 間の用量調節を適宜行った治療成績として、日本人による最長 220 週までのデータがある。

3. ウステキヌマブ

治療開始から 28 週以内に治療効果が得られない場合には、1 回 45mg から 90mg への増量を含めて治療計画を再考する。また、増量を行っても効果が得られない場合、治療継続の可否を慎重に再考する。

4. セクキヌマブ

標準用量は 300mg であるが、体重が 60kg 以下の患者では 1 回 150mg の投与も可能であり、体重による用量調節（減量）も考慮する。

5. イキセキズマブ

用量の調節は記載がない。

6. ブロダルマブ

用量の調節は記載がない。

7. グセルクマブ

用量の調節は記載がない。

注射部位と注射部位反応

- ・ インフリキシマブ以外の皮下注射製剤の注射部位については、注射ごとに部位を変えることが望ましい。また、乾癬の皮疹を含め皮膚に異常（創傷、発疹、発赤、硬結など）のある部位、皮膚が敏感な部位には注射しない。
- ・ アダリムマブは疼痛をはじめとする注射部位反応が比較的多くみられたが、従来の製剤に改良が加えられてクエン酸フリーとなり、注射部位反応が軽減されている。
- ・ イキセキズマブは、疼痛をはじめとする注射部位反応の頻度が最も高く、治療開始にあたっては十分な説明を行うことが望ましい。

自己注射

- ・ アダリムマブ、セクキヌマブ、イキセキズマブ、プロダルマブでは自己注射が可能であり、多様な患者ニーズに応じた至便性に優れる一方、その適用には十分な注意が必要である。すなわち、その適用にあたっては、医師がその妥当性を慎重に検討し患者に十分な教育訓練を実施した後、その治療による危険性と対処療法について患者が理解し、患者自ら注射を行えることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施する。また、自己注射開始後に感染症等を含む副作用が疑われる場合や、自己注射継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己注射を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行う。
- ・ ウステキヌマブ、グセルクマブについては自己注射は認められていない。
- ・ 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ドランスでは1ヵ月後、3ヵ月後、6ヵ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、その方法や都道府県によっては、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。

注射時反応

- ・ インフリキシマブの静注に際しては、アナフィラキシー様症状などを含む重篤な **infusion reaction**（注射時反応）が起こる可能性があることを十分に考慮し、緊急処置を直ちに実施できる環境、すなわち点滴施行中のベッドサイドで気道確保、酸素、エピネフリン、副腎皮質ステロイドによる治療が可能な環境を整備する必要がある。治療中止・再開の項で既に述べたように、国内における関節リウマチに対するインフリキシマブ市販後調査において、治験時に使用してから2年以上の中断の後に再治療を行った症例では、重篤な **infusion reaction** を起こす頻度が有意に高かったことから、長期間の中断や休薬の後に再治療する際には特に

厳重な準備を整えてから行うべきである。

- ・ インフリキシマブ注射時反応の予防目的での前処置としては、以下のプロトコールに従う。すなわち、過去に注射時反応が発現した患者、治療間隔が空いたあとの再治療が必要な患者には、注射時反応の発現予防のために以下の薬剤の使用を検討する。

【点滴静注 1 週間前から点滴当日まで】

ヒスタミン H1 受容体拮抗薬を内服（ヒスタミン H2 受容体拮抗薬を併用してもよい）

【点滴静注開始 1.5 時間前】

- ・ ジフェンヒドラミン 25mg～50mg を内服（他の抗ヒスタミン薬でもよい）
- ・ アセトアミノフェン 650mg を内服

なお、過去に重度の注射時反応を経験した患者の場合は、経口ステロイド薬（プレドニゾン約 20mg/日）を点滴の前日・当日・翌日の 3 日間内服、または点滴 20 分前にヒドロコルチゾン（100mg）もしくはメチルプレドニゾン（20～40mg）の点滴静注を行う。

治療禁忌

1. 活動性結核を含む重篤な感染症を有する患者

- ・ 重篤な感染症を有している場合には、適切な感染症治療を優先する。
- ・ 生物学的製剤治療前に B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）などのウイルス検査、すなわち HBs 抗原や抗 HCV 抗体などの検査を実施する。HBV 感染者に対しては、ウステキヌマブでは報告がないが、TNF 阻害薬治療に伴いウイルスの活性化および肝炎悪化が報告されており、いずれにおいても生物学的製剤の使用は控えるべきである。また、HCV 感染者に対しては、一定の見解は得られていないが、治療開始前に感染の有無に関して検索を行い、陽性者にやむを得ず治療を行う場合には十分な経過観察を行う。

2. NYHA 分類 III 度以上のうっ血性心不全を有する患者

- ・ II 度以下については、生物学的製剤による治療のリスク・ベネフィットを慎重に検討するとともに、十分な経過観察を行う。

※NYHA（New York Heart Association）心機能分類

I 度：心臓病を有するが、自覚的運動能力に制限がないもの

II 度：心臓病のため、多少の自覚的運動能力の制限があり、通常の運動によって疲労・呼吸困難・動悸・狭心痛などの症状を呈するもの

III 度：心臓病のため、著しい運動能力の制限があり、通常以下の軽い運動で症状が発現するもの

IV 度：心臓病のため、安静時でも症状があり、最も軽い運動によっても症状の増悪がみられるもの

3. 脱髄疾患（多発性硬化症など）およびその既往歴のある患者（TNF 阻害薬のみ）

- ・ TNF 阻害薬では、既存の脱髄疾患の症状が再燃、または悪化するおそれがあることが知られている
- ・ ウステキヌマブでは、多発性硬化症を対象とした海外臨床試験を実施しており、その効果にプラセボとの差は認められなかったが、症状の再燃や悪化はなかったことが報告されている。

副作用が発現しやすい患者への注意事項および安全対策マニュアル

スクリーニング時には問診、ツベルクリン反応、および胸部画像検査（X 線撮影と CT 撮影の両方が望ましいが、どちらか一方であれば CT を推奨）を必須とし、インターフェロン- γ 遊離試験（クオンティフェロン、T スポット）も行ったうえで、必要に応じて専門医（呼吸器内科医、放射線専門医、感染症専門医など）と相談し、肺結核を含む呼吸器感染症の有無について総合的に判定する（後述の 2. を参照）74, 75)。

B 型肝炎ウイルス（HBV）感染者に対しては、HBs 抗原が陰性であっても、HBs 抗体および HBc 抗体のいずれかが陽性である場合には、HBV 再活性化による重症肝炎発症のリスクが否定できないため、スクリーニング時に HBs 抗原だけでなく、HBs 抗体および HBc 抗体も測定しておく（後述の 3. を参照）76)。

生物学的製剤の治療開始前に行う検査項目と問診確認事項、および開始後に定期的に行う検査項目のリストを表 3、表 4 に示した。また、生物学的製剤の導入に際しての結核予防対策を図 1 に 74, 77)、免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策を図 2 に 76)、生物学的製剤治療中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャートを図 3 に示した 75)。

なお、下記の患者に使用する場合や、使用中に下記の症状が現れた場合にはとくに注意する。

1. 感染症の患者または感染症が疑われる患者

- ・ 生物学的製剤は、免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性がある。したがって、感染症治療を最優先し、感染症が十分にコントロールできる状態になってから治療を開始すべきである。
- ・ 生物学的製剤による治療中には細菌・真菌・原虫・ウイルス感染に十分注意し、必要に応じて適切な検査および処置を行う。発熱、咳、呼吸困難などの症状が出現した場合は、細菌性肺炎・結核・ニューモシスチス肺炎（PCP）などを想定した対処を行う（図 3 のフローチャート参照）。高齢者、既存の肺疾患を有する患者、合併症などによりステロイド全身治療を併用している患者など、重篤な感染症発症のリスク因子を有する場合には、 β -D グルカンを含む検査値の推移に注意し、ST 合剤などの積極的な予防治療も考慮する。なおニューモシスチス肺炎は、市販後調査ではインフリキシマブ使用症例に際だって発現しており、TNF 阻害薬を使用する際にはとりわけ注意が必要である。

- ・慢性に経過する感染症の合併がある場合、たとえば非結核性抗酸菌症でも全身状態良好な肺 MAC (*Mycobacterium avium complex*) 症などのように、リスク・ベネフィットを勘案して生物学的製剤治療による患者の利益が大きいと判断される症例には、主治医の判断と患者の同意のもとに治療が考慮されることを否定するものではない。ただし、その治療にあたっては当該感染症に精通した専門医との緊密な連携が必須である (78, 79)。
- ・IL-17 阻害薬に特徴的な副作用として真菌感染症、とくにカンジダ症があげられる。皮膚および粘膜のカンジダ感染症が国内外で報告され、薬剤によっては用量依存性が示されているほか、IL-17 シグナルを受容体レベルで広く阻害するプロダルマブでは最も高頻度で認められる。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。カンジダ感染症が内臓臓器に及ぶ可能性は極めて低いと考えられるが、カンジダ感染が遷延する場合には、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血中 β -D グルカン測定を定期的に施行し、適切なモニタリングを行うことが望ましい。
- ・黄色ブドウ球菌感染症も IL-17 阻害によって生じやすい副作用の 1 つであり、皮膚や粘膜を中心として種々の炎症や膿瘍を生ずる可能性がある。起炎菌は同定されていないものも多いためブドウ球菌とは限らないが、皮膚は表在性や付属器の感染だけでなく、蜂巣炎の報告も多いので注意が必要である。
- ・生物学的製剤による治療において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わない。

2. 結核の既感染者、あるいは胸部画像所見で陳旧性肺結核に合致する陰影（石灰化像、索状影、胸膜肥厚など）を有する患者、ツベルクリン反応陽性の患者（発赤長径 10mm 以上を陽性と判定する）、インターフェロン- γ 遊離試験陽性の患者

- ・生物学的製剤、中でもとくに TNF 阻害薬は潜在性結核を再活性化させるおそれがあるので、結核感染リスクが高い患者では、生物学的製剤開始 3 週間前よりイソニアジド (INH) 内服を、原則として 300mg/日（低体重者には 5mg/kg/日）で通常 6 カ月間、糖尿病の合併や免疫抑制状態が想定される患者では 9 カ月間行う (74)。TNF 阻害薬の市販後調査では、予防治療終了後に結核が顕在化した症例も報告されていることから、胸部 X 線やインターフェロン- γ 遊離試験（クオンティフェロンまたは T スポット）を定期的に（2～6 カ月毎など）検査し、必要に応じて再治療を行う。
- ・生物学的製剤による治療中には結核症状の発現に十分注意し、胸部画像検査を定期的に（胸部 X 線検査を 6 カ月毎など）、また必要に応じてインターフェロン γ 遊離試験（クオンティフ

ェロンまたは T スポット) を行う。感染機会があってからツベルクリン反応が陽転化するまで、また呼吸器症状が生じるまで 8 週間程度かかるといわれており、治療中における結核再活性化の評価にはインターフェロン γ 遊離試験が鋭敏で有用である。

- 生物学的製剤の治療開始前にツベルクリン反応やインターフェロン- γ 遊離試験などが陰性の患者においても、開始後に活動性結核が現れることがあるため、治療中は結核の発現に十分注意する。
- アダリムマブおよびインフリキシマブの市販後調査では、潜在性結核再活性化の約半数が肺外結核であった。潜在性結核診療ガイドラインを参照のうえ、呼吸器内科医・放射線専門医・感染症専門医と速やかに連携することが望ましい。
- ウステキスマブでは結核の発症が海外で少数例報告されているが、国内において報告された結核症例は新規発症の 1 例のみで、潜在性結核再活性化は認められていない。IL-17 阻害薬やグセルクマブにおいても、使用経験はまだ浅いが、単剤の使用によって生じた結核発現症例の報告はない。
- なお、実際に結核が発症した際、播種性結核のように免疫再構築症候群が起りやすいと想定される場合は、生物学的製剤中止の判断は慎重にすべきであり、呼吸器内科医に相談のうえ注意深く対応する 79)。

3. B 型肝炎ウイルス感染者 (HBs 抗体ないし HBc 抗体陽性者を含む)

- HBs 抗原陰性で HBs 抗体ないし HBc 抗体陽性例は従来 HBV 既往感染とされ、臨床的には治癒の状態と考えられてきた。しかしこのような既往感染例でも、肝臓や末梢血単核球中では低レベルながら HBV-DNA の複製が長期間持続することが明らかになっており、移植後や強力な免疫抑制薬の使用に伴い、その再活性化による重症肝炎が発症することが報告されている。このような背景から、免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン 76) が策定され、免疫抑制・化学療法施行患者のすべての症例に、HBs 抗原だけでなく HBs 抗体および HBc 抗体の測定が推奨されている。そのため、生物学的製剤などの免疫抑制を誘発する薬剤の使用を要する患者においては、このガイドラインに即し、スクリーニング時に HBs 抗体および HBc 抗体も同時に測定しておくことが望ましい。
- HBs 抗体および HBc 抗体のいずれかが陽性であった場合には、次に HBV-DNA の定量測定を行い、それが 20 IU/ml 以上であれば消化器 (肝臓) 内科専門医に診療を依頼し、核酸アナログによる治療を検討する。HBV-DNA 量が 20 IU/ml 未満であれば生物学的製剤の治療開始が可能であるが、開始後も肝機能と HBV-DNA 量のモニタリングを定期的に行い (HBs 抗体が陽性であった場合には、HBV 再活性化に応じてその抗体価が低下するため、その推移を追うことも有用である)、HBV-DNA 量が検出感度以上になれば (それに伴い HBs 抗原も陽性とな

る)、生物学的製剤治療の継続または中止について肝臓内科医に相談のうえ慎重に判断し、核酸アナログによる治療を開始する(図2参照)。

- ・なお、スクリーニング時に HBs 抗体と HBc 抗体を同時に測定することは保険診療でも認められるようになったが、HBV-DNA 量測定については抗体が陽性と判明した場合に必要な検査であり、スクリーニング時に HBs 抗体と HBc 抗体検査、そして HBV-DNA 量測定のすべてを同時に行うことは保険償還上認められていない。

4. 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者、およびその家族歴のある患者

- ・TNF 阻害薬は、脱髄疾患の再燃および悪化、または発現のおそれがあるため、使用する場合には適宜神経学的評価や画像診断などの検査を行い、リスク・ベネフィットを慎重に評価した上でその適用の妥当性を検討し、治療開始後は十分に経過観察を行う。
- ・TNF 阻害薬以外の生物学的製剤では、これまでの前臨床試験成績および臨床試験における治療経験から、当該薬が脱髄疾患の発現に影響を及ぼす所見は認められていないが、治療開始後は十分な経過観察を行うことが望ましい。

5. 間質性肺疾患のある患者、またはその既往を有する患者

- ・アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブの市販後調査では、一定の頻度で間質性肺炎を発現した症例が報告されている。TNF 阻害薬では、血清マーカー (KL-6) が擬陽性となる可能性についても報告がある。IL-17 阻害薬やグセルクマブについては、まだ使用経験が少ないが、間質性肺炎の報告は少ない。

6. 炎症性腸疾患の既往のある患者

- ・IL-17 阻害薬では、これまでの生物学的製剤と異なる点として、炎症性腸疾患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、クローン病が併存し活動期にある場合は症状が悪化する傾向がみられており、またセクキヌマブおよびプロダルマブではクローン病を対象とした臨床試験を行っているが、症状が悪化した患者が報告されている。
- ・IL-17 阻害薬投与中の乾癬患者において、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、国内外で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。

7. 重篤な血液疾患(汎血球減少、再生不良性貧血など)の患者、またはその既往を有する患者

- ・まれではあるが、TNF 阻害薬に関連した重篤な血球減少症(血小板減少症、白血球減少症など)を含む血液系の有害事象が報告されている。

- ・造血機能障害が示唆される徴候や症状（持続的発熱、皮下出血、出血、蒼白など）が発現した場合、速やかに内科医の診察を受けるよう指導する。
- ・血液異常を確認された患者においては、生物学的製剤による治療を中止する。
- ・IL-17 阻害薬に特徴的な副作用として、国内外の臨床試験において好中球減少症の有害事象が報告されている。これまでの市販後調査において、敗血症等の重篤な症状発現と関連するリスクは極めて低いですが、著しい好中球減少が認められた場合は、重篤な感染症が発現する可能性があるため十分な観察を行い、突然の高熱、寒気、喉の痛みなど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。

8. 悪性腫瘍が存在する患者、悪性腫瘍の既往歴あるいは治療歴を有する患者、前癌病変を有する患者

- ・生物学的製剤は、その作用機序より悪性腫瘍発生の頻度を上昇させる可能性が懸念されているが、2017年に改訂された国内の関節リウマチに対するTNF阻害薬使用ガイドラインでは、TNF阻害薬による悪性腫瘍発生や再発転移リスク増大に関する十分なエビデンスが存在しないことから、併存する悪性腫瘍については使用禁忌から外れている(75)。各製剤の添付文書においても、また海外の乾癬ガイドラインにおいても、悪性腫瘍は禁忌の記載にはなっていない。
- ・現在未治療、あるいは治療中の悪性腫瘍が併存する場合、患者の強い希望に加え、腫瘍治療の主治医からの十分な了解と協力が得られれば、悪化した乾癬に生物学的製剤の使用を考慮する状況も想定される。しかし、原則として悪性腫瘍に対する治療を優先し、治癒ないしは一定の治療効果が得られた時点で、腫瘍の主治療科とも連携のうえ生物学的製剤治療を慎重に検討すべきである。また、外科手術を行う場合は、薬剤によって最終治療から手術時期までの間隔の目安が設定されている（16. 手術患者の項を参照）。
- ・悪性腫瘍の既往歴・治療歴を有する患者、前癌病変（皮膚以外にも食道、子宮頸部、大腸など）を有する患者への治療については、リスク・ベネフィットを慎重に検討するとともに、生物学的製剤治療中は新たな悪性腫瘍の発生に十分注意する。
- ・国際的に最も厳格なガイドライン記載によれば、悪性腫瘍の摘出術後5年以上が経過し、かつ再発および転移がないことが確認されていることが、生物学的製剤治療可能な条件として提示されていた。2017年の改訂版では、（悪性腫瘍の再発および転移がなく）悪性腫瘍の摘出後5年を経過していない症例に生物学的製剤の使用を検討する場合は、当該の悪性腫瘍の主治医と十分に相談することと記載されている。今後実臨床において、悪性腫瘍の摘出後5年を経過していない症例に生物学的製剤治療を導入する場合も想定されるが、既に述べたように腫瘍の主治療科との十分な連携が必須である。

- ・紫外線療法を長期にわたって頻回に施行している患者では、皮膚癌発生のリスクが高まることが指摘されている。紫外線療法を長期間施行後に生物学的製剤を使用する場合は、皮膚癌の発生について絶えず、注意深く観察することが望ましい。

9. 抗核抗体陽性、またはループス様症候群が疑われる患者

- ・TNF 阻害薬治療により、抗核抗体・抗 dsDNA 抗体の陽性化、およびループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある。TNF 阻害薬使用後にループス様症状が発現し、さらに抗核抗体および抗 dsDNA 抗体陽性となった場合は、治療を中止する。
- ・TNF 阻害薬以外の生物学的製剤については、これまでにループス様症候群の発現の報告はなく、抗核抗体および抗 dsDNA 抗体陽性化の頻度は極めて低いと考えられる。

10. 進行性多巣性白質脳症が疑われる患者

- ・他の生物学的製剤（多発性硬化症に使用される抗 $\alpha 4$ インテグリン抗体：ナタリズマブ、悪性リンパ腫に使用される抗 CD20 抗体：リツキシマブ、および乾癬治療薬として海外で用いられ現在は使用が中止されている抗 CD11a 抗体：エファリツマブなど）で、致死的な進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy ; PML）の発症が報告されている。他の生物学的製剤で発症する危険性は極めて少ないが、注意が必要と考えられる。初発症状としては「歩行時のふらつき」、次いで「口のもつれ」や「物忘れ」が起これるとされ、進行すると意識障害に至る。なお、同様の報告は HIV 患者や、シクロスポリンをはじめとする複数の免疫抑制薬治療中の患者でもみられており、持続的な免疫低下状態との関連が強く示唆されている。また、関連性は明らかではないが、ウステキヌマブでは海外において可逆性後白質脳症症候群（reversible posterior leukoencephalopathy syndrome; RPLS）の症例が報告されている。

11. 先天性・後天性免疫不全症候群、または他の全身性免疫抑制治療によって免疫力が低下した患者

- ・生物学的製剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫反応に影響を与える可能性がある。他の全身性免疫抑制薬治療によって免疫力の低下した状況では、生物学的製剤の使用により感染症のリスクを増大させる可能性があるため、リスク・ベネフィットを慎重に評価した上でその適用の妥当性を検討し、治療開始後は十分に経過観察を行う。

12. 自殺念慮、自殺企図が疑われる患者、またはその既往のある患者

- ・ブロダルマブをはじめとする IL-17 阻害薬において、自殺念慮、自殺企図等が報告されている。ブロダルマブの添付文書には、既往を含め十分な問診を行うこと、経過を十分に観察し関連する症状があらわれた場合には適切な処置を行うことが記載されているが、自殺念慮、自殺

企図等が報告された患者の多くはうつ病、自殺念慮、自殺企図の既往を有していたことが明らかにされており、現在は薬剤投与との因果関係はほぼ否定されている。

13. 高齢者

- ・ 乾癬患者を対象とした臨床試験では、65歳以上（高齢者）の患者が少なく、65歳以上と65歳未満（非高齢者）における重篤な有害事象の発現傾向について結論が出ていないが、TNF阻害薬による関節リウマチ患者を対象とした臨床試験では、高齢者において重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。一般に高齢者では生理機能（免疫機能など）が低下していることもあわせて考えると、高齢者に使用する場合には十分な経過観察を行い、感染症などの副作用の発現に留意する必要がある。
- ・ 呼吸器感染予防のためにインフルエンザワクチンは可能な限り接種すべきであり、65歳以上の高齢者には肺炎球菌ワクチン接種も考慮すべきである。
- ・ TNF阻害薬治療中にインフルエンザワクチンを接種しても、中和抗体産生に影響しないことが報告されている。
- ・ 水痘帯状疱疹ワクチンは、2016年に50歳以上の帯状疱疹予防の適応が追加承認されている。重度の免疫抑制をもたらす可能性のあるJAK阻害薬の国内試験（乾癬、関節リウマチ）において、帯状疱疹の発症頻度が高いことが示されており、生物学的製剤でも対策が必要な患者は少なくないと想定される。リウマチ治療ではワクチン接種についてのリコメンデーションが公表されており、その重要性は認識されるべきであるが、水痘帯状疱疹ワクチンは生ワクチンゆえに生物学的製剤治療中の接種は禁忌であることから、治療開始前に考慮することが望ましい。なお、水痘帯状疱疹ワクチンはこれまでの生ワクチンに加えて、国内で乾燥組換えのサブユニットワクチンも承認されたが、販売には至っていない。その位置づけ、生ワクチンとの使い分けについては販売開始後の検討が望まれる。

14. 小児

- ・ 生物学的製剤の小児への使用については安全性が確立されておらず、原則として治療を行うべきではない。しかし、小児汎発性膿疱性乾癬については、主にインフリキシマブにおいて症例報告があり、全身症状を伴う汎発性膿疱性乾癬の急性増悪期において他の全身療法が使用できない場合の緊急回避的治療としては、インフリキシマブなどのTNF阻害薬も選択肢の1つとなりうる。ただし、治療にあたっては、その内容が記載されている日本皮膚科学会膿疱性乾癬診療ガイドラインを参照し、症状軽快後は可能な限り他の薬剤に変更することが望ましい。
- ・ 妊娠後期にTNF阻害薬を使用した場合は、乳児の生ワクチン接種で感染のリスクが高まる可能性があるため、少なくとも生後6ヵ月までは生ワクチンの接種は避ける。

15. 妊婦、産婦、授乳婦など

- ・ 生物学的製剤は胎盤や乳汁への移行（動物を含む）が確認されており、胎児あるいは乳児に対する安全性が確立されていないため、治療中は妊娠、授乳を回避すべきである。ただし、現時点では動物実験およびヒトへの治療経験において、児への毒性および催奇形性を示唆する報告は少ないため、意図せず胎児への暴露が確認された場合は、ただちに母体への治療を中止して慎重な経過観察のみ行うことが推奨される。

16. 手術患者

- ・ 生物学的製剤は手術後の創傷治癒、感染防御に影響がある可能性がある。薬剤の治療間隔、投与量、半減期などを勘案すると、外科手術はアダリムマブの最終治療より少なくとも2週間以上、brodalumabでは3週間以上、インフリキシマブでは4週間以上、ustekinumabとセクキヌマブ、イキセキズマブ、グセルクマブでは6週間以上の間隔を空けた後に行うのが望ましい。手術後は創傷が治癒し、感染の合併がないことを確認できれば再治療できる。

生物学的製剤との併用療法

1. 外用療法との併用

- ・ 国内臨床試験においては、生物学的製剤とステロイド外用薬ないしは活性型ビタミンD3外用薬との併用により、問題となる副作用は認められなかったが、外用薬を併用するにはその副作用や皮膚感染症に注意する。

2. 全身療法との併用

- ・ 生物学的製剤を他の全身療法や、全身に対する紫外線療法と併用した際の有効性や安全性については確立されていない。これらの治療法を併用する必要がある場合には、リスク・ベネフィットを慎重に検討し、併用開始後は十分な経過観察を行う必要がある。
- ・ シクロスポリンについては、白質脳症発症リスクの問題も含め、免疫低下状態を助長することで重篤な感染症を合併する危険が増大することから、併用は原則として行うべきでない。シクロスポリンから生物学的製剤への切り替えを行う場合、インフリキシマブの国内臨床試験では切り替えの直前にシクロスポリンを中止しても、悪化を認めることなく速やかにPASIスコアが減少しており、安全性においても特筆すべき問題は生じていない。セクキヌマブでも同様に、シクロスポリンからの直接切り替えが可能であることが示されている。しかし他の薬剤では、シクロスポリンからの切り替え時に症状再燃が懸念される場合に限って、シクロスポリンを数週間（2～8週間程度）生物学的製剤と併用することは、薬剤の切り替えを円滑に行うための有用な手段として、欧米のガイドラインにも記載がある。ただし、実際の併

用にあたっては患者の年齢や背景因子を慎重に考慮のうえ、患者に感染症のリスクについて十分説明するとともに、注意深い経過観察を行う必要がある。

- レチノイドに属するアシトレチン（わが国では未発売）では、海外において TNF 阻害薬やウステキヌマブとの併用の報告がある。そのいずれにおいても問題となる副作用は報告されていないが、わが国で使用可能なエトレチナートの併用にあたっては、リスク・ベネフィットを慎重に勘案することが望ましい。
- メトトレキサート（MTX）は、海外では広く用いられている。米国の MTX 治療ガイドラインでは、長期治療に伴う肝生検の施行が推奨されていたが、最近の欧米の推奨ではその必要性について言及されておらず、日本リウマチ学会による関節リウマチにおける MTX 診療ガイドラインにおいても、むしろ肝炎ウイルスのスクリーニングが必須と記載されている⁸⁰⁾。MTX の乾癬への適用が認められていなかったわが国では、2018 年 11 月に厚生労働省薬事食品衛生審議会にて公知の妥当性ありと判断され、乾癬への処方が保険償還可能となっているが、リウマチ学会の診療ガイドラインに相当する安全対策マニュアルは存在しない。いっぽう、関節リウマチに対するインフリキシマブの使用は、MTX 単独で効果がない場合にそれと併用するように定められており、またインフリキシマブ単独で用いるよりも、MTX と併用したほうが効果は高いことが示されている。乾癬においては、MTX 併用による上乘せ効果が示されている生物学的製剤は TNF 阻害薬であるエタネルセプトのみであるが（ただし国内では乾癬への適応はない）、インフリキシマブにおいては、MTX と併用したほうが治療効果は持続し、継続率が高くなることが示されており¹⁶⁾、またアダリムマブにおいては、乾癬性関節炎における MTX 併用で抗薬剤抗体出現が抑制され、アダリムマブの有効血中濃度が維持されるという報告がある⁸¹⁾。MTX を使用していた症例で生物学的製剤を導入した場合は、TNF 阻害薬開始時に MTX を中止する必要はないと考えられる。なお、MTX をアダリムマブと併用する場合は、関節リウマチにおいてアダリムマブ 80mg への増量との併用が承認されていないため、アダリムマブは保険上 40mg を使用することが求められる。
- アプレミラストは、海外においては生物学的製剤との併用が実臨床で行われており、その有用性についての報告もある。アプレミラストは生物学的製剤と併用しても、安全性の面では重症感染症などのリスクが上昇することはないと考えられるが、国内ではまだ使用経験が浅く、高額療養費制度が適用されている患者に保険審査で長期併用が認められるかどうかは、都道府県の事情によって異なる可能性がある。

文 献

- 1) 大槻マミ太郎、照井 正、小澤 明、ほか：乾癬における TNF α 阻害薬の使用指針および安全対策マニュアル. 日皮会誌 120: 163-171, 2010.
- 2) 大槻マミ太郎、照井 正、小澤 明、ほか：乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル. 日皮会誌 121: 1561-1572, 2011.
- 3) Ohtsuki M, Terui T, Ozawa A, et al: Japanese guidance for use of biologics for psoriasis (the 2013 version). *J Dermatol* 40: 683-695, 2013.
- 4) セクキヌマブ使用上の注意. 日皮会 HP
- 5) インフリキシマブ BS 使用に際して. 日皮会 HP
- 6) 照井 正、秋山真志、池田志孝、ほか：膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2014 年度版. 日皮会誌 125: 2211-2257, 2015.
- 7) Gottlieb AB, Evans R, Li S, et al: Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 534-542.
- 8) Reich K, Nestle FO, Papp K, et al: Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005; 366: 1367-1374.
- 9) Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, et al: Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis. Results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1227-1236.
- 10) Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, et al: Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1150-1157.
- 11) van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman DD, et al: Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year treatment: results from the IMPACT 2. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2698-2707.
- 12) Torii H, Nakagawa H: Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Dermatol Sci* 2010; 59: 40-49.
- 13) Torii H, Nakagawa H: Long-term study of infliximab in Japanese patients with plaque psoriasis, psoriatic arthritis, pustular psoriasis and psoriatic erythroderma. *J Dermatol* 2011; 38: 321-334.
- 14) Torii H, Terui T, Matsukawa M, et al: Safety profiles and efficacy of infliximab therapy in Japanese patients with plaque psoriasis with or without psoriatic arthritis, pustular psoriasis or psoriatic erythroderma: Results from the prospective post-marketing surveillance. *J Dermatol* 2015; 42: 1-12.
- 15) Torii H, Nakano M, Yano T, et al: Efficacy and safety of dose escalation of infliximab therapy in

- Japanese patients with psoriasis: Results from the SPREAD study. *J Dermatol* 2017; 44: 552-559.
- 16) Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, et al: The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 132-137.
 - 17) Menter A, Tyring SK, Gordon K, et al: Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 106-115.
 - 18) Papp K, Menter A, Poulin Y, et al: Long-term outcomes of interruption and retreatment vs. continuous therapy with adalimumab for psoriasis: subanalysis of REVEAL and the open-label extension study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 634-642.
 - 19) Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al: Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3279-3289.
 - 20) Mease PJ, Ory P, Sharp JT, et al: Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 702-709.
 - 21) Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, et al: Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: Efficacy and safety results from a phase II/III randomized controlled study. *J Dermatol* 2010; 37: 299-310.
 - 22) Asahina A, Ohtsuki M, Etoh T, et al: Adalimumab treatment optimization for psoriasis: Results of a long-term phase 2/3 Japanese study. *J Dermatol* 2015; 42: 1042-1052.
 - 23) Asahina A, Torii H, Ohtsuki M, et al: Safety and efficacy of adalimumab treatment in Japanese patients with psoriasis: Results of SALSA study. *J Dermatol* 2016; 43: 1257-1266.
 - 24) Leonardi C, Kimball AB, Papp KA, et al: Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo- controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371: 1665-1674.
 - 25) Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al: Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo- controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371: 1675-1684.
 - 26) Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al: Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009; 373: 633-640.
 - 27) Igarashi A, Kato T, Kato M, et al: Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: Long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *J Dermatol* 2012; 39: 242-252.
 - 28) Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, et al: Long-term efficacy of ustekinumab in patients with

- moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 1535-1545.
- 29) Papp KA, Griffiths CE, Gordon K, et al: Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol* 2013; 168: 844–854.
- 30) McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al: Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT1 trial. *Lancet* 2013; 382: 780-789.
- 31) Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al: Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 990–999.
- 32) Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, et al: Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1000–1006.
- 33) Langley RG, Elewski BE, Lebwohl, et al: Secukinumab in plaque psoriasis -- results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014; 371: 326-338.
- 34) Ohtsuki M, Morita A, Abe M, et al: Secukinumab efficacy and safety in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: subanalysis from ERASURE, a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *J Dermatol* 2014; 41: 1039-1046.
- 35) Mrowietz U, Leonardi CL, Girolomoni G, et al: Secukinumab retreatment-as-needed versus fixed-interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE). *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 27-36.
- 36) Bissonnette R, Luger T, Thaçi D, et al: Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 1507-1514.
- 37) Thaçi D, Blauvelt A, Reich, K et al: Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 400-409.
- 38) Ohtsuki M, Morita A, Igarashi A, et al: Secukinumab improves psoriasis symptoms in patients with inadequate response to cyclosporine A: A prospective study to evaluate direct switch. *J Dermatol* 2017; 44: 1105-1111.

- 39) Imafuku S, Honma M, Okubo Y, et al: Efficacy and safety of secukinumab in patients with generalized pustular psoriasis: A 52-week analysis from phase III open-label multicenter Japanese study. *J Dermatol* 2016; 43: 1011-1017.
- 40) Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al: Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2015; 373: 1329-1339.
- 41) McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al: Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 386: 1137-1146.
- 42) Mease P, van der Heijde D, Landewé R, et al: Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 890-897.
- 43) Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al: UNCOVER-1 study group; UNCOVER-2 study group; UNCOVER-3 study group. Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2016; 375: 345-56.
- 44) Blauvelt A, Gooderham M, Iversen L, et al: Efficacy and safety of ixekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Results through 108 weeks of a randomized, controlled phase 3 clinical trial (UNCOVER-3). *J Am Acad Dermatol* 2017; 77: 855-862.
- 45) Saeki H, Nakagawa H, Nakajo K, et al: Efficacy and safety of ixekizumab treatment for Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis, erythrodermic psoriasis and generalized pustular psoriasis: Results from a 52-week, open-label, phase 3 study (UNCOVER-J). *J Dermatol* 2017; 44: 355-362.
- 46) Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et al: SPIRIT-P1 study group. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 79-87.
- 47) van der Heijde D, Gladman DD, Kishimoto M, et al: Efficacy and safety of ixekizumab in patients with active psoriatic arthritis: 52-week results from a phase III study (SPIRIT-P1). *J Rheumatol* 2018; 45: 367-377.
- 48) Nash P, Kirkham B, Okada M, et al: SPIRIT-P2 study group. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 2317-2327.
- 49) Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, et al: Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2295-2306.

- 50) Lebwohl M, Strober B, Menter A, et al: Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *N Engl J Med* 2015; 373: 1318-1328.
- 51) Papp KA, Reich K, Paul C, et al: A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2016; 175: 273-286.
- 52) Nakagawa H, Niirō H, Ootani K, et al: Brodalumab, a human anti-interleukin-17-receptor antibody in the treatment of Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: efficacy and safety results from a phase II randomized controlled study. *J Dermatol Sci* 2016; 81: 44-52.
- 53) Umezawa Y, Nakagawa H, Niirō H, et al: Long-term clinical safety and efficacy of brodalumab in the treatment of Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 1957-1960.
- 54) Yamasaki K, Nakagawa H, Kubo, Y et al: Efficacy and safety of brodalumab in patients with generalized pustular psoriasis and psoriatic erythroderma: results from a 52-week, open-label study *Br J Dermatol* 2017; 176: 741-751.
- 55) Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R, et al: A phase 2 trial of guselkumab versus adalimumab for plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2015; 373: 136-144.
- 56) Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, et al: Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 405-417.
- 57) Langley RG, Tsai TF, Flavin S, et al: Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol* 2018; 178: 114-123.
- 58) Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke WH, et al: Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet* 2018; 391: 2213-2224.
- 59) Ohtsuki M, Kubo H, Morishima H, et al: Guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, for the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis in Japanese patients: Efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol* 2018; 45: 1053-1062.
- 60) Sano S, Kubo H, Morishima H, et al: Guselkumab, a human interleukin-23 monoclonal antibody in Japanese patients with generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis: Efficacy and safety analyses of a 52-week, phase 3, multicenter, open-label study. *J Dermatol* 2018; 45: 529-539.
- 61) Christopher EM, Griffiths CEM, Papp KA, et al: Long-term efficacy of guselkumab for the treatment

- of moderate-to-severe psoriasis: Results from the phase 3 VOYAGE 1 trial through two years. *J Drugs Dermatol* 2018; 17: 826-832.
- 62) Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al: Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 389: 2304-2316.
- 63) Egeberg A, Ottosen MB, Gniadecki R, et al: Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2018; 178: 509-519.
- 64) Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 826-850.
- 65) Mentar A, Korman NJ, Elmets CA, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 137-174.
- 66) Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23 (Suppl.2): 5-70.
- 67) Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 2277-2294.
- 68) Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN, et al: British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009; 161: 987-1019.
- 69) Smith CH, Jabbar-Lopes ZK, Yiu ZZ, et al: British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol* 2017; 177: 628-636.
- 70) Mrowietz U, de Jong EM, Kragballe K, et al: A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 438-453.
- 71) Nast A, Amelunxen L, Augustin M, et al: S3 guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update – short version part 1 – systemic treatment. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16: 645-669.
- 72) Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al: Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1060-1071.
- 73) Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al: European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 499-510.
- 74) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会：潜在性結核感染症治療指針. *Kekkaku* 2013; 88:

497-512.

- 75) 関節リウマチ (RA) に対する TNF 阻害療法施行ガイドライン (2018 年改訂版) : 日本リウマチ学会・リウマチ性疾患治療薬検討委員会. 日本リウマチ学会ホームページ 2018.
- 76) B 型肝炎治療ガイドライン (第 3 版) : 資料 3 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン : 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会. 日本肝臓学会ホームページ 2017.
- 77) 渡辺 彰 : 結核、非結核性 (非定型) 抗酸菌症の予防と治療の実際. リウマチ科 37: 356-364, 2007.
- 78) 日本呼吸器学会 生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員会 : 生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き. 克誠堂, 東京, 2014; 59-69.
- 79) 渡辺彰 : 生物学的製剤と感染症・化学療法. 日本化学療法学会雑誌 65: 568-576, 2017.
- 80) 関節リウマチ治療におけるメトトレキサート (MTX) 診療ガイドライン 2016 年改訂版. 日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン策定小委員会. 日本リウマチ学会ホームページ 2016.
- 81) Vogelzang EH, Kneepkens EL, Nurmohamed MT et al: Anti-adalimumab antibodies and adalimumab concentrations in psoriatic arthritis; an association with disease activity at 28 and 52 weeks of follow-up. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 2178-2182.

日本皮膚科学会 乾癬生物学的製剤検討委員会
2019 年 2 月 18 日 策定

表 1. 乾癬で使用可能な生物学的製剤

薬剤名 (商品名)	インフリキシマブ (レミケード [®])	アダリムマブ (ヒュミラ [®])	ウスチキマブ (ステラーラ [®])	セクキマブ (コセンティクス [®])	イクセズマブ (トルツ [®])	プロダルマブ (ルミセフ [®])	グセルマブ (トレムフィア [®])
構造	キメラ型モノクローナル抗体	ヒト型モノクローナル抗体	ヒト型モノクローナル抗体	ヒト型モノクローナル抗体	ヒト化モノクローナル抗体	ヒト型モノクローナル抗体	ヒト型モノクローナル抗体
標的	TNF α	TNF α	IL-12/23 p40	IL-17A	IL-17A	IL-17 受容体 A	IL-23 p19
注射形態	静脈注射	皮下注射	皮下注射	皮下注射	皮下注射	皮下注射	皮下注射
用法	5mg/kg を 0, 2, 6 週以後 8 週間隔、効果不十分の場合、10mg/kg までの増量または 4 週間隔までの短縮可	初回は 80mg、以降は 40mg を 2 週間隔、効果不十分の場合、80mg に増量可	45mg を 0, 4 週以後 12 週間隔、効果不十分の場合、90mg に増量可	300mg を 0, 1, 2, 3, 4 週以後 4 週間隔	初回は 160mg、2~12 週は 80mg を 2 週間隔、以後は 80mg を 4 週間隔、12 週時点で効果不十分の場合、2 週間隔投与を継続可	210mg を 0, 1, 2 週以後 2 週間隔	100mg を 0, 4 週以後 8 週間隔
承認(発売)年月	2010 年 1 月承認	2010 年 1 月承認	2011 年 1 月承認 (同年 3 月発売)	2014 年 12 月承認 (2015 年 2 月発売)	2016 年 7 月承認 (同年 11 月発売)	2016 年 6 月承認 (同年 9 月発売)	2018 年 3 月承認 (同年 5 月発売)
乾癬における国内の承認状況	尋常性乾癬 関節症性乾癬 膿疱性乾癬 乾癬性紅皮症	尋常性乾癬 関節症性乾癬 膿疱性乾癬	尋常性乾癬 関節症性乾癬	尋常性乾癬 関節症性乾癬 膿疱性乾癬	尋常性乾癬 関節症性乾癬 膿疱性乾癬 乾癬性紅皮症	尋常性乾癬 関節症性乾癬 膿疱性乾癬 乾癬性紅皮症	尋常性乾癬 関節症性乾癬 膿疱性乾癬 乾癬性紅皮症
国内における他の適応疾患	関節リウマチ 強直性脊椎炎 クローン病 潰瘍性大腸炎 Behçet 病 (腸管型、神経型、血管型) ぶどう膜炎(Behçet 病) 川崎病 (急性期)	関節リウマチ 強直性脊椎炎 若年性特発性関節炎 クローン病 潰瘍性大腸炎 腸管型 Behçet 病 非感染性ぶどう膜炎 化膿性汗腺炎	クローン病	強直性脊椎炎	なし	なし	掌蹠膿疱症
臨床試験の主要評価時期	10 週	16 週	12 週	12 週	12 週	12 週	16 週
PASI75	69~80%	63~80% (40mg) 81% (80mg)	59~67% (45mg) 68~76% (90mg)	77~83% (300mg) 67~86% (150mg)	87~90%	83~95%	84~91%
PASI90	45~57%	39~52% (40mg) 62% (80mg)	33~42% (45mg) 43~51% (90mg)	54~62% (300mg) 39~55% (150mg)	68~71%	69~92%	70~73%
PASII00	該当データなし	15~24% (40mg, 国外)	12~18% (45mg) 11~18% (90mg)	24~29% (300mg) 10~16% (150mg)	35~41%	37~59%	27~37%
PASI75 (52 週時)	54~61% (50 週) 77% (66 週, 国内)	69% (40mg) 84% (80mg)	59~67% (45mg) 68~76% (90mg)	84~89% (300mg) 60~76% (150mg)	77~92%	80~97%	88~91% (国外は 48 週)
PASI90 (52 週時)	34~45% (50 週) 57% (66 週, 国内)	51% (40mg) 71% (80mg)	33~42% (45mg) 43~51% (90mg)	65~70% (300mg) 36~46% (150mg)	71~81%	73~89%	76~78% (国外は 48 週)
PASII00 (52 週時)	該当データなし	該当データなし	12~18% (45mg) 11~18% (90mg)	41~42% (300mg) 10~21% (150mg)	49~55%	53~64%	47~48% (国外は 48 週)
ACR20 (24 週時)	54% (vs placebo 16%, IMPACT2) 65% (vs placebo 10%, IMPACT 16 週)	57% (vs placebo 15%, ADEPT)	42% (45mg) 50% (90mg) (vs placebo 23%, PSUMMIT1)	54% (300mg) 51% (150mg) (vs placebo 15%, FUTURE2)	62% (Q2W) 58% (Q4W) (vs placebo 30%, SPIRIT-P1)	64% (280mg) 51% (140mg) (第 II 相試験) 39% (280mg) 37% (140mg) (vs placebo 18%, 12 週)	58% (vs placebo 18%, 第 II 相試験)
ACR50 (24 週時)	41% (vs placebo 4%, IMPACT2) 46% (vs placebo 0%, IMPACT 16 週)	39% (vs placebo 6%, ADEPT)	25% (45mg) 28% (90mg) (vs placebo 9%, PSUMMIT1)	35% (300mg) 35% (150mg) (vs placebo 7%, FUTURE2)	47% (Q2W) 40% (Q4W) (vs placebo 15%, SPIRIT-P1)	33% (280mg) 33% (140mg) (第 II 相試験) 14% (280mg) 14% (140mg) (vs placebo 4%, 12 週)	34% (vs placebo 10%, 第 II 相試験)
ACR70 (24 週時)	27% (vs placebo 2%, IMPACT2) 29% (vs placebo 0%, IMPACT 16 週)	23% (vs placebo 1%, ADEPT)	12% (45mg) 14% (90mg) (vs placebo 2%, PSUMMIT1)	20% (300mg) 21% (150mg) (vs placebo 1%, FUTURE2)	34% (Q2W) 23% (Q4W) (vs placebo 6%, SPIRIT-P1)	9% (280mg) 14% (140mg) (第 II 相試験) 5% (280mg) 5% (140mg) (vs placebo 0%, 12 週)	14% (vs placebo 2%, 第 II 相試験)

(患者番号)
(患者名)
(年齢・性別)

表 3. 生物学的製剤治療開始前チェックリスト

(□は必須項目)

<インフォームドコンセント>

- パンフレット説明・同意 (年 月 日)
- 上記説明者名 ()
- 治療開始日 (年 月 日)
- 緊急連絡先確認 1
- 緊急連絡先確認 2

<治療前検査項目>

血液/尿検査

- WBC (/ μ L)
- リンパ球 (/ μ L)
- CRP (mg/dL)
- 血中 β -D グルカン (pg/mL)
- KL-6 (U/mL)
- 抗核抗体 ()
- 尿一般 ()

感染症検査

- HBs 抗原 (陰性 ・ 陽性)
- HBs 抗体 (陰性 ・ 陽性)
- HBc 抗体 (陰性 ・ 陽性)
- HBV-DNA 定量 (検出感度未満 ・ 検出感度以上) (上記抗体陽性の場合)
- HCV 抗体 (陰性 ・ 陽性)
- HIV 抗体 (陰性 ・ 陽性)
- HTLV-I 抗体 (陰性 ・ 陽性)

結核検査

- ツベルクリン反応
注射部位 () 注射日 (/) 判定日 (/)
- 判定 (陰性 ・ 陽性 ・ 強陽性)
発赤 (× mm) 硬結 (無 ・ 有)
水疱 (無 ・ 有) 二重発赤 (無 ・ 有) 壊死 (無 ・ 有)
- クオンティフェロン検査 / T-SPOT 検査 ()

画像検査

- 胸部 X 線 ()
- 胸部 CT ()

〈問診事項〉

- 本剤（およびタンパク製剤）等に過敏症の既往 (無・有)
- 脱髄疾患の既往（家族歴） (無・有)
- アレルギー歴（ ） (無・有)
- 感染症（ ） (無・有)
- 悪性腫瘍（ ） (無・有)
- 糖尿病 (無・有)
- うっ血性心不全 (無・有)
- 間質性肺炎 (無・有)
- 活動性結核 (無・有)
- 結核患者（家族・職場）との接触歴 (無・有)
- 結核感染歴 (無・有)
- 結核治療歴 (無・有)
- それ以外の呼吸器疾患（ ） (無・有)
- 妊娠 (無・有)
- ワクチン接種（ ） (無・有)
- 紫外線治療歴（ J/cm²）（ 回）（ 年） (無・有)
- シクロスポリン治療歴（ mg/日 年） (無・有)

(患者番号)
(患者名)
(年齢・性別)

表 4. 生物学的製剤治療開始後チェックリスト

〈治療開始後 1 ヶ月〉

- 胸部X線 ()
- 胸部CT (必要時) ()
- 血中 β -Dグルカン (pg/mL)
- CRP (mg/dL)
- WBC (/ μ L)
- 肝機能検査
- 他の血液・尿一般検査
(HBsまたはHBc抗体陽性の場合)
- HBs抗体価 ()
- HBV-DNA定量 (検出感度未満・検出感度以上)

〈治療開始後 3 ヶ月〉

- 胸部X線 ()
- 胸部CT (必要時) ()
- 血中 β -Dグルカン (pg/mL)
- CRP (mg/dL)
- WBC (/ μ L)
- 肝機能検査
- 他の血液・尿一般検査
(HBsまたはHBc抗体陽性の場合)
- HBs抗体価 ()
- HBV-DNA定量 (検出感度未満・検出感度以上)

〈治療開始後 6 ヶ月〉

- 胸部X線 ()
- 胸部CT (必要時) ()
- 血中 β -Dグルカン (pg/mL)
- 抗核抗体 ()
- CRP (mg/dL)
- WBC (/ μ L)
- 肝機能検査
- 他の血液・尿一般検査
(HBsまたはHBc抗体陽性の場合)
- HBs抗体価 ()
- HBV-DNA定量 (検出感度未満・検出感度以上)

〈治療開始後 12 ヶ月〉

- 胸部X線 ()
- 胸部CT (必要時) ()
- 血中 β -Dグルカン (pg/mL)
- 抗核抗体 ()
- CRP (mg/dL)
- WBC (/ μ L)
- 肝機能検査
- 他の血液・尿一般検査
(HBsまたはHBc抗体陽性の場合)
- HBs抗体価 ()
- HBV-DNA定量 (検出感度未満・検出感度以上)

以後は半年毎を目安に実施 (HBs/HBc抗体陽性の場合はより頻回に行うことが望ましい)。
抗核抗体が陽性の場合には抗 dsDNA抗体も測定する。
関節症性乾癬にてMTXを併用する場合は、血液検査時にKL-6も測定することが望ましい。
発熱・咳・息苦しさなどの症状の訴えがある場合には、そのつど呼吸器感染症や間質性肺炎を疑い、フローチャート (図2) に従って診断・治療を実施する。

図1. 生物学的製剤治療時の結核予防対策

十分な問診*、ツベルクリン反応*、胸部X線検査**、胸部CT検査**、クオンティフェロン検査/T-SPOT検査

(*は必須項目, **どちらか一方を必須とする)

呼吸器/放射線専門医による画像評価と結核反応検査評価

疑わしいもしくは不明

評価可能

呼吸器専門医の診察と評価

診断結果

活動性結核

結核既感染(疑いを含む)

結核の既往歴は認められない

活動性結核に対する治療開始

抗結核薬の予防治療*開始

生物学的製剤治療開始

*生物学的製剤開始に先立つ3週間、抗結核薬(INH等)の内服を行い、以後も計6~9カ月間並行して継続

図2. 免疫抑制・化学療法により発症する de novo B型肝炎対策の推奨手順

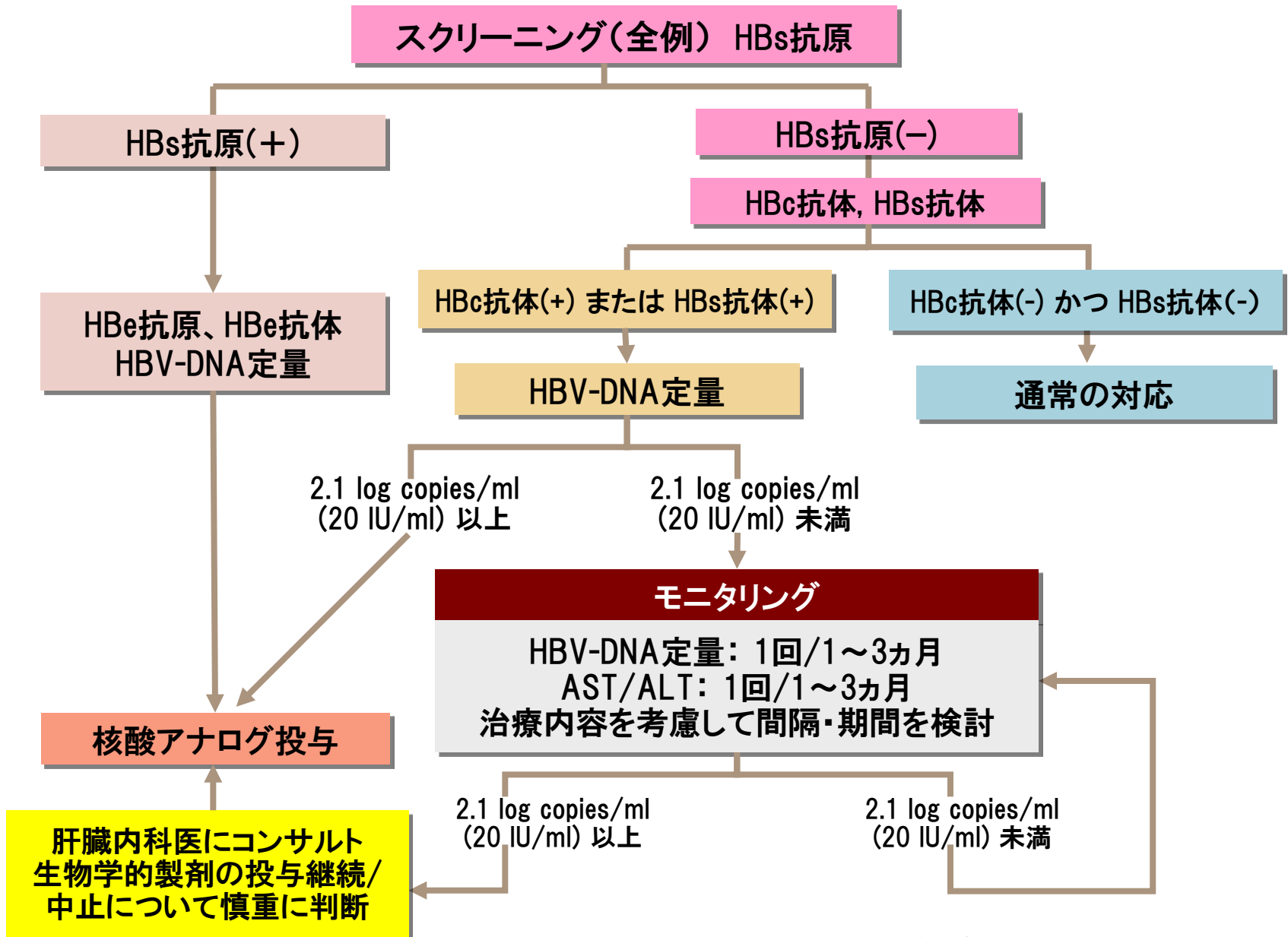


図3. 生物学的製剤治療中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャート

