

掌蹠膿疱症におけるブロダルマブ使用上の注意

日本皮膚科学会 乾癬分子標的薬安全性検討委員会

2023 年 8 月 31 日

製剤について

- ブロダルマブは掌蹠膿疱症におけるIL-17阻害剤として初めての生物学的製剤である。
- 製剤の使用に際しては、日本皮膚科学会による「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス（2022年版）」¹⁾および「掌蹠膿疱症診療の手引き 2022」²⁾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。
- 協和キリン株式会社より公表されている「ルミセフ®皮下注210mgシリンジの適正使用ガイド」も合わせて参照いただき、掌蹠膿疱症におけるブロダルマブのリスク・ベネフィットを十分に理解した上で、投与が適切と考えられる患者に使用する。

ブロダルマブの効能又は効果、用法及び用量

● 効能又は効果

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、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症（掌蹠膿疱症に対しては2023年8月に適応追加された）

● 用法及び用量

通常、成人にはブロダルマブ（遺伝子組換え）として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。

禁忌・特定の背景を有する患者に関する注意

掌蹠膿疱症における禁忌および特定の背景を有する患者に関する注意は、乾癬と同一であり、詳細については「電子化された添付文書（以下、添付文書）」および「ルミセフ®皮下注210mgシリンジの適正使用ガイド」を参照されたい。

禁忌

- 重篤な感染症の患者
- 活動性結核の患者
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

特定の背景を有する患者に関する注意；合併症・既往歴等のある患者

- 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者
- 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者
- うつ病、うつ状態又はその既往歴を有する患者、自殺念慮又は自殺企図の既往歴を有する患者
- 活動期のクローン病の患者

副作用

掌蹠膿疱症における副作用は乾癬におけるプロダルマブの副作用に加えて、**病巣感染の顕在化**および**壊疽性膿皮症**の発現に十分に留意する必要がある。また、乾癬に比べて**毛包炎、外耳炎、口腔カンジダ症**等の発現割合が高い。

下表は承認申請に使用された**日本人の掌蹠膿疱症患者125名**を対象とした臨床試験における主な副作用である。臨床試験の最終観察期間終了後に報告された情報も含めると、**壊疽性膿皮症については3.2%（4/125名）の発現割合**となり、掌蹠膿疱症を背景に持つ患者でのプロダルマブ投与後の壊疽性膿皮症の発現割合は、日本での壊疽性膿皮症の発症率（1年で3人/100万人）³⁾よりも高頻度である。

●主な副作用

●二重盲検期 （本剤投与開始日～16週間）

副作用発現頻度

	本剤投与群	プラセボ群
評価対象症例数(例)	63	62
発現例数 (%)	30 (47.6%)	8 (12.9%)

本剤投与群で発現した主な副作用

副作用	本剤投与群 n=63	
	n	%
外耳炎	8	12.7
湿疹	5	7.9
毛包炎	4	6.3

副作用名は MedDRA/J version 24.1 に準じた。

●承認事項一部変更申請時データの全期間 （本剤投与開始日～68週間）

副作用発現頻度

	本剤投与群*
評価対象症例数(例)	125
発現例数 (%)	68 (54.4%)

本剤投与群*で発現した主な副作用

副作用	本剤投与群* n=125	
	n	%
毛包炎	15	12.0
外耳炎	15	12.0
湿疹	8	6.4
口腔カンジダ症	8	6.4

副作用名は MedDRA/J version 24.1 に準じた。

*投与16週以降、プラセボから本剤の投与に移行した被験者を含む。

●病巣感染の顕在化

●二重盲検期 （本剤投与開始日～16週間）

本剤投与群で発現した病巣感染顕在化の可能性が高い副作用

副作用	本剤投与群 n=63	
	n	%
歯周炎	3	4.8
扁桃炎	2	3.2
慢性扁桃炎	1	1.6
中耳炎	1	1.6
歯周病	1	1.6

副作用名は MedDRA/J version 24.1 に準じた。

●承認事項一部変更申請時データの全期間 （本剤投与開始日～68週間）

本剤投与群*で発現した病巣感染顕在化の可能性が高い副作用

副作用	本剤投与群* n=125	
	n	%
歯周炎	5	4.0
中耳炎	3	2.4
扁桃炎	2	1.6
慢性扁桃炎	1	0.8
歯肉炎	1	0.8
歯周病	1	0.8
副鼻腔炎	1	0.8
慢性中耳炎	1	0.8

副作用名は MedDRA/J version 24.1 に準じた。

*投与16週以降、プラセボから本剤の投与に移行した被験者を含む。

●壊疽性膿皮症

最終観察期間終了後に報告された情報も含めると、3.2%（4/125名）の発現割合

●承認事項一部変更申請時データの全期間（本剤投与開始日～68週間）

副作用	本剤投与群* n=125	
	n	%
壊疽性膿皮症	2*	1.6

副作用名は MedDRA/J version 24.1 に準じた。

*投与16週以降、プラセボから本剤の投与に移行した被験者を含む。

*最終観察期間後に報告された情報を含めると、計4例に「壊疽性膿皮症」が発現

（ルミセフ®皮下注210mgシリンジの適正使用ガイドより）

その他の詳細についてはプロダクトの添付文書および「ルミセフ®皮下注210mgシリンジの適正使用ガイド」を参照されたい。

掌蹠膿疱症におけるプロダクトの効能又は効果に関連する注意、用法及び用量に関連する注意

【効能又は効果】

既存治療で効果不十分な掌蹠膿疱症

「効能又は効果に関連する注意」（プロダクトの添付文書より一部抜粋）

＜掌蹠膿疱症＞

中等症から重症の膿疱・小水疱病変を有する患者に投与すること。

「用法及び用量に関連する注意」（プロダクトの添付文書より一部抜粋）

＜掌蹠膿疱症＞

本剤による治療反応は、通常投与開始から24週以内に得られる。24週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

掌蹠膿疱症におけるプロダクトの対象患者

掌蹠膿疱症に対する生物学的製剤の使用にあたっては、「掌蹠膿疱症診療の手引き 2022」を参照すること。プロダクトの投与にあたっては、「ルミセフ®皮下注210mgシリンジの適正使用ガイド」も参照し、掌蹠膿疱症におけるプロダクトの投与は、原則として以下のすべてを満たす患者への使用を考慮すべきである。他の治療法で治療効果が得られない場合などに、リスク・ベネフィットを考慮して慎重に投与を検討すること。

- ①病巣感染の確認が確実に実施され、その治療が優先的に行われていること（必要に応じて抜歯等も含まれる）
- ②禁煙指導が行われていること
- ③外用療法、光線療法、内服療法（エトレチナートなど）等の対症療法を実施した上で効果不十分であること
- ④他の生物学的製剤による対症療法を実施した上で効果不十分、あるいは他の生物学的製剤の使用を優先的に検討したこと

重要な注意事項

・掌蹠膿疱症におけるプロダルマブの使用においては、2-3頁の「副作用」の項に記載した副作用を認めており、**特に病巣感染の顕在化および壊疽性膿皮症に留意する必要がある**。

・日本人の掌蹠膿疱症患者125名を対象とした臨床試験において、プロダルマブ投与後に有害事象の発現、被験者の申し出*、原疾患の悪化等により**37.6%（47/125名）が中止**しており中止割合も高い。その点にも留意した上でプロダルマブの使用を検討する必要がある。

* 効果不十分や有害事象などを理由とした被験者からの中止希望

・掌蹠膿疱症に対してプロダルマブを使用する場合には、プロダルマブについての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、プロダルマブによる治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。また、プロダルマブの副作用を患者に十分に説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。掌蹠膿疱症患者への**安全性情報の説明にあたっては、「ルミセフ®による治療を受ける掌蹠膿疱症の方への安全性情報」を使用すること。**

● 病巣感染の顕在化

掌蹠膿疱症に対してプロダルマブ投与前に行う確認事項

掌蹠膿疱症では、病巣感染が掌蹠膿疱症の発症や悪化に関わる要因の1つとされている。投与前に**感染症の原病巣の有無（歯性病巣、副鼻腔炎など）を必ず確認し、全身療法の前に原病巣の治療を優先する。**

掌蹠膿疱症患者における病巣感染のモニタリングおよび発現時の対策

プロダルマブでは重篤な感染症は重要な特定されたリスクであり、投与前の問診・検査にて確認できなかった非症候性の病巣感染が、プロダルマブ投与中に顕在化する可能性がある。そのため、プロダルマブ投与中も定期的に歯科健診を行うなど歯科口腔外科と連携し、口腔ケアを継続する。プロダルマブ投与中も歯性病巣、副鼻腔炎、扁桃炎等に十分に留意し、病巣感染の顕在化がみられた場合には、プロダルマブの投与を中止し、**必ず病巣感染の治療を優先**して行う。

● 壊疽性膿皮症

掌蹠膿疱症を対象とした臨床試験において、**壊疽性膿皮症が発現**している。紅斑や毛包炎様の症状など出現後、壊疽性膿皮症と診断された報告もある。皮膚の状態を注意深く観察すること。プロダルマブ投与継続中に初回投与から約1年経過後に発現した報告やプロダルマブの投与終了後に重篤化した報告もあり、プロダルマブ投与開始後長期的に注意深い観察が必要である。壊疽性膿皮症を発現した場合には、休薬または中止など適切な処置を行う。

● 外耳炎

プロダルマブ投与前より病巣感染（慢性扁桃炎、歯性病巣、副鼻腔炎など）の有無の診断をかねて、耳鼻咽喉科との連携を推奨する。投与中に外耳への刺激（自身での過剰な耳掃除、イヤホンの長時

間使用等）を控えること、耳鼻咽喉科での耳掃除も検討するよう患者に伝えることを推奨する。プール利用時にも外耳炎をきたしやすいので注意する。症状の発現に留意し、抗菌薬等による適切な処置を行う。

【参考情報】

日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会

快聴で人生を楽しく 耳垢をほっておくと、認知症のリスクを高める !?

<https://www.jibika.or.jp/owned/hwel/news/012/>（2023 年 8 月参照）

子供のみみ・はな・のどの病気 耳垢

https://www.jibika.or.jp/modules/disease_kids/index.php?content_id=2（2023 年 8 月参照）

● 口腔カンジダ症

口腔内を清潔に保つよう（歯磨き、洗口液等）患者に伝える。

掌蹠膿疱症患者における自己投与

掌蹠膿疱症においては、**病巣感染の顕在化等の発現を注意深く観察する必要があることから、投与開始から約4ヵ月間***は、**少なくとも1ヵ月に1回程度の診察が望ましい**。また、投与中に何らかの症状が新たに出現した場合には速やかに主治医に連絡し、診察を受けるように患者に説明しておく必要がある。

* 掌蹠膿疱症を対象とした国内臨床試験において、感染症はDay112までの発現割合が高く、また留意すべき副作用である壊疽性膿皮症について4例中3例が投与開始後4ヵ月までに発現している。

- 1) 日本皮膚科学会乾癬分子標的薬安全性検討委員会. 乾癬における生物学的製剤の使用ガイドス (2022 年版). *日皮会誌*. 2022; 132(10): 2271-2296.
https://www.dermatol.or.jp/uploads/uploads/files/kansen2022_20221120.pdf
- 2) 日本皮膚科学会 掌蹠膿疱症診療の手引き策定委員会. 掌蹠膿疱症診療の手引き 2022. *日皮会誌*. 2022; 132(9): 2055-2113.
https://www.dermatol.or.jp/uploads/uploads/files/guideline/PPP2022_220920.pdf
- 3) Yamamoto T. Epidemiology of pyoderma gangrenosum in Japanese patients by questionnaire survey. *J Dermatol*. 2019; 46(4): e145-e146.