

掌蹠膿疱症におけるグセルクマブ使用上の注意

日本皮膚科学会 生物学的製剤安全性検討委員会

2019年5月17日

製剤および市販後調査について

- グセルクマブは掌蹠膿疱症における初めての生物学的製剤である。
- 掌蹠膿疱症における、使用成績調査（特定使用成績調査；目標症例数 200 例）が実施される。
- 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 (2013)」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）」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、ヤンセンファーマ株式会社、大鵬薬品株式会社より「掌蹠膿疱症におけるトレムフィア®の使用マニュアル」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。

グセルクマブの効能・効果、用法・用量など

- 尋常性乾癬、乾癬性関節炎（関節症性乾癬）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症に適応を有する。（掌蹠膿疱症に対しては 2018 年 11 月に適応追加された）
- 通常、成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として、1 回 100mg を初回、4 週後、以降 8 週間隔で皮下投与する。

慎重投与、副作用

- 掌蹠膿疱症における慎重投与、副作用は、乾癬におけるグセルクマブの副作用と同様であり、その他の詳細については「添付文書」および「掌蹠膿疱症におけるトレムフィア®の使用マニュアル」を参照されたい。

掌蹠膿疱症におけるグセルクマブの効能・効果および用法・用量に関する使用上の注意

【効能・効果】（グセルクマブの添付文書より一部抜粋・改定）

既存治療で効果不十分な掌蹠膿疱症

◀効能・効果に関する使用上の注意▶（グセルクマブ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・用量に関する使用上の注意▶（グセルクマブの添付文書より一部抜粋）

掌蹠膿疱症

本剤の治療反応は、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生物学的製剤の対象患者

【生物学的製剤の対象患者】

掌蹠膿疱症（以下のいずれかを満たす患者）

- ① 既存治療で十分な効果が得られず、慢性に経過する中等症以上の皮疹を有する患者（PGA スコアを考慮する）
- ② 既存治療抵抗性の皮疹および関節症状（掌蹠膿疱症性骨関節炎）を有し、QOL が高度に障害されている患者

ただし、関節症状への使用に際しては、下記の点を踏まえて考慮する必要がある。

グセルクマブの掌蹠膿疱症を対象とした国内第三相試験（3001 試験）において、組み入れられた掌蹠膿疱症性骨関節炎（PAO）合併患者を対象に、探索的にグセルクマブの有効性が検討されたが、得られた EQ-5D 痛み・不快感スコアおよび MRI の結果から、明確な有効性を示すまでには至っていない。

表 15 3001 試験における PAO 合併例における EQ-5D 痛み・不快感スコア⁹⁾ による評価

		1 (なし)	2 (軽度)	3 (中等度)	4 (重度)	5 (極度)
プラセボ群 (21 例)	ベースライン	3 例	4 例	8 例	5 例	1 例
	16 週時	3 例	6 例	6 例	3 例	3 例
100 mg 群 (21 例)	ベースライン	0 例	7 例	5 例	6 例	3 例
	16 週時	5 例	10 例	1 例	4 例	1 例
	52 週時	8 例	10 例	1 例	2 例	0 例
200 mg 群 (24 例)	ベースライン	0 例	6 例	7 例	10 例	1 例
	16 週時	5 例	13 例	4 例	2 例	0 例
	52 週時	5 例	14 例	2 例	3 例	0 例

表 16 3001 試験における PAO 合併例における投与 52 週時の MRI 評価¹⁰⁾

		病変なし	軽度	中等度	重度
100 mg 群	ベースライン (19 例)	1 例	5 例	9 例	4 例
	52 週時 (17 例)	2 例	6 例	8 例	1 例
200 mg 群	ベースライン (23 例)	1 例	5 例	11 例	6 例
	52 週時 (20 例)	3 例	5 例	11 例	1 例

⁹⁾ EQ-5D スコア（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、不安・ふさぎ込み、痛み・不快感）のうち、痛み・不快感について、被験者により 1（なし）～5（極度）で評価された。

¹⁰⁾ 中央判定により、滑膜関節、脊椎、関節以外の骨、軟骨のそれぞれで炎症、浮腫等が評価され、総合的に、なし、軽度、中等度、重度の 4 段階で症状が評価された。

引用：独立法人医薬品医療機器総合機構、トテムピア皮下注 100 mg シリンジ 審査報告書、p.17.

http://www.pmda.go.jp/drugs/2018/P20181207003/800155000_23000AMX00446_A100_1.pdf

【対象患者についての重要な注意事項】

掌蹠膿疱症に対する生物学的製剤の使用にあたっては、原則としてまず既存治療を行ったうえで生物学的製剤の使

用を考慮すべきである。また、禁煙指導および病巣感染の検索も並行して努めるべきである。したがって、掌蹠膿疱症における生物学的製剤の対象患者とは、ステロイド、活性型ビタミンD3などの外用療法、エトレチナートなどの内服療法、紫外線療法において

- ① 満足のいく治療効果が得られていない患者
 - ② 副作用が発現しており、十分な用量の内服または照射ができない患者
 - ③ 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
 - ④ 合併症の存在により治療が困難な患者などが該当する。
- などが該当する。

掌蹠膿疱症性骨関節炎（PAO）について

掌蹠膿疱症では骨関節炎を15～45%に合併することが報告されており¹⁻⁵⁾、掌蹠膿疱症性骨関節炎（PAO）と呼ばれている。

PAOで認められる関節炎については、PAO 53例を対象とした検討⁶⁾により、PAO患者のほとんどに胸肋鎖関節炎が認められ、34%に脊椎炎、13%に仙腸関節炎、32%に末梢関節炎が認められたとの報告がある。同報告では、胸肋鎖関節炎および脊椎炎では骨強直がみられること、末梢関節炎は肩峰鎖骨炎、次いで中手指節間（MCP）関節、近位指節間（PIP）関節に多く認められるほか、肘、膝、手足関節に多く、遠位指節間（DIP）関節に少ない点が乾癬性関節炎と異なる、と述べられている。また、PAO 44例の骨シンチグラフィーの検討では、胸肋鎖関節炎が82%と最も多く認められたのに対し、末梢関節炎も18%に見られたとされていた。⁷⁾

1) Akiyama T et al. J Dermatol 1995; 22: 930-934

2) 橋本喜夫ら. 臨皮 2006; 60: 633-637

3) Jurik AG et al. J Am Acad Dermatol 1988; 18: 666-671

4) 藤城幹山ら. 日皮学誌 2015; 125: 1775-1782

5) Hiraiwa T et al. Int J Dermatol 2018; 57: e40-e41

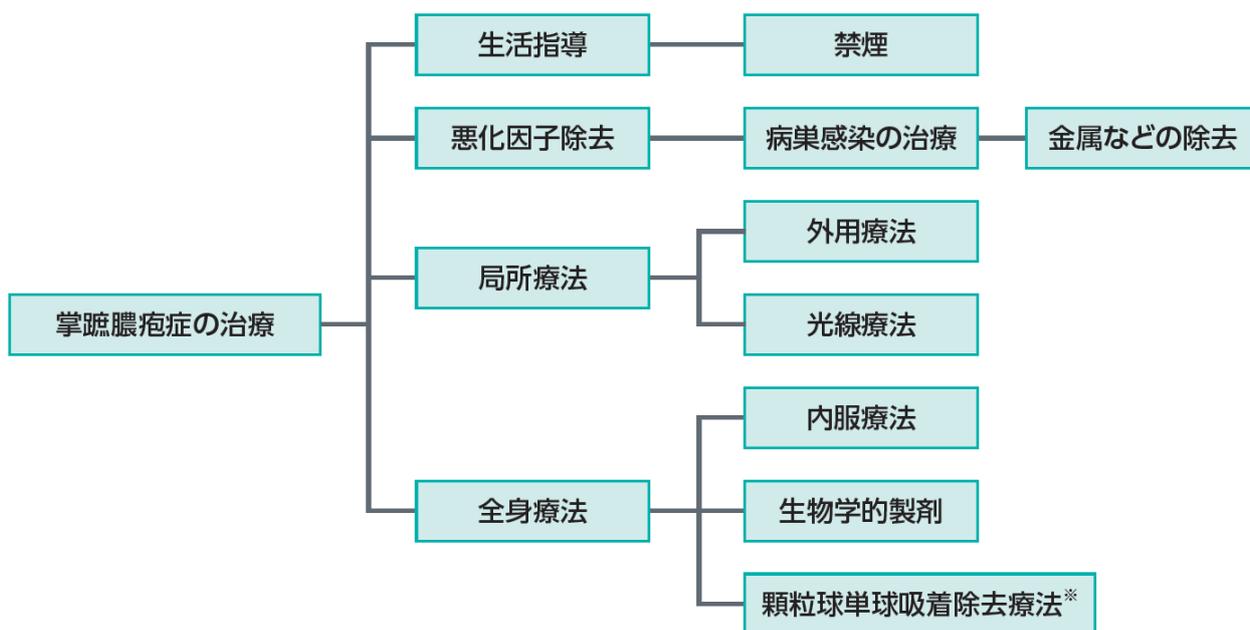
6) Sonozaki H et al. Ann Rheum Dis 1980; 40: 547-553

7) Hiraiwa T et al. J Dermatol 2018; doi: 10.1111/1346-8138.14655

掌蹠膿疱症治療における生物学的製剤の位置づけ

掌蹠膿疱症の治療は生活指導、悪化因子除去、局所療法、全身療法に大別され、生物学的製剤は全身療法の一

つに位置付けられる。



※薬物療法が無効または適用できない、中等症以上の膿疱性乾癬患者が保険適用対象です。

掌蹠膿疱症の治療においてはまず発症要因（病巣感染、金属アレルギー、喫煙など）や増悪因子を検索し、症状に合わせて治療法を選択する。

何よりもまず、生活指導として禁煙指導が重要であるとされており、また、悪化因子除去では、扁桃や歯牙感染、副鼻腔炎など病巣感染の治療や、場合によっては歯科金属除去などを行うこともある。

局所療法や全身療法では外用療法を中心に、内服療法や光線療法を行い、生物学的製剤はこれらの既存治療（外用療法、内服療法、光線療法）で効果不十分な場合や、副作用が問題となる場合に使用する。その他、顆粒球吸着除去療法（GMA）が掌蹠膿疱症の治療に用いられる（保険適応外）。