

乾癬における生物学的製剤の使用ガイドンス (2022 年版)

日本皮膚科学会乾癬分子標的薬安全性検討委員会

佐伯秀久¹ 馬淵智生² 朝比奈昭彦³ 安部正敏⁴ 五十嵐敦之⁵ 今福信一⁶
大久保ゆかり⁷ 小宮根真弓⁸ 佐野栄紀⁹ 鳥居秀嗣¹⁰ 森田明理¹¹ 四柳 宏¹²
渡辺 彰¹³ 大槻マミ太郎⁹

2022 年 11 月 20 日更新版

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（以下 IL-12/23 阻害薬）であるウスstekix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キセキズマブ、そして抗 IL-17 受容体抗体製剤であるプロダリマブを含む IL-17 阻害薬 3 剤と、抗 IL-23p19 抗体製剤（以下 IL-23 阻害薬）であるグセルクマブとリサンキズマブ、TNF 阻害薬であるセルトリズマブ ペゴル、IL-23 阻害薬であるチルドラキズマブ、抗 IL-17A/F 抗体であるビメキズマブが発売となり、2022 年 8 月現在 11 剤（バイオシミラー製剤であるインフリキシマブ BS とアダリムマブ BS も含めると 19 剤）が使用可能となっている。

これらはすべて、分子標的薬使用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 阻害薬の使用指針は、2011 年 8 月にウスstekix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た^{1)~3)}。また、2019 年 8 月に「乾癬における生物学的製剤の使用ガイドンス（2019 年版）」が策定され、英語版ガイドンスも作成された⁴⁾⁵⁾。2019 年版の作成後、約 3 年が経過し、新たにリサンキズマブ、セルトリズマブ ペゴル、チルドラキズマブ、ビメキズマブの 4 剤が発売されたことから、今回改訂を行うことにした。

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）製剤として承認されているインフリキシマブ BS とアダリムマブ BS については計 8 剤（インフリキシマブ BS 5 剤 [後続 1~3]、アダリムマブ BS 3 剤 [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、アダリム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ホームページ（HP）に掲載されている「インフリキシマブ BS 使用に際して」⁶⁾と「アダリムマブ BS 使用に際して」⁷⁾を参照されたい。

医師および医療施設の場合

2022 年 7 月 31 日現在、日本皮膚科学会が承認した分子標的薬使用承認施設は、760 施設である（日本皮

- 1) 日本医科大学（委員長）
- 2) 東海大学（副委員長）
- 3) 東京慈恵会医科大学
- 4) 札幌皮膚科クリニック
- 5) NTT 東日本関東病院
- 6) 福岡大学
- 7) 東京医科大学
- 8) 自治医科大学
- 9) 高知大学
- 10) JCHO 東京山手メディカルセンター
- 11) 名古屋市立大学
- 12) 東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野
- 13) 東北文化学園大学医療福祉学部抗感染症薬開発研究部門

膚科学会ホームページ参照 https://www.dermatology.jp/modules/biologics/index.php?content_id=4).

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分子標的薬安全性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的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認施設（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、プロダルマブ、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やリサンキズマブおよびチルドラキズ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、グセルクマブおよびビメキズマブについては、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験において、過去に生物学的製剤の投与経験がある。または、日本皮膚科学会が開催する乾癬・アトピー性皮膚炎の分子標的薬安全対策講習会の受講履歴がある、(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取消となった施設の場合、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カ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とともに、バイオスイッチ（薬剤変更）が必要になった場合は、承認施設の皮膚科責任者の指示のもと、連携が的確に行われているという条件下で施行することを可とする。

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、ただし、2021年9月にセクキヌマブは6歳以上の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬の患児に適応追加された（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、生活の質（Quality of Life：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、IL-23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、イキシキズマブ、プロダルマブ、グセルクマブ、リサンキズマブ、セルトリズマブ ペゴル、ビメキズ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⁸⁾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、IL-23p19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、イキシキズマブ、プロダルマブ、グセルクマブ、リサンキズマブ、セルトリズマブ ペゴル、ビメキズ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^{9)~18)}、アダリムマブ^{19)~25)}、ウステキヌマブ^{26)~34)}、セクキヌマブ^{35)~45)}、イキシキズマブ^{46)~51)}、プロダルマブ^{52)~60)}、グセルクマブ^{61)~68)}、リサンキズマブ^{69)~72)}、セルトリズマブ ペゴル^{73)~77)}、チルドラキズマブ^{78)~83)}、ビメキズマブ^{84)~88)}、インフリキシマブBS⁸⁹⁾⁹⁰⁾、アダリムマブBS⁹¹⁾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、状況に

表 1 乾癬で使用可能な生物学的製剤

薬剤名 (商品名)	インブリキシマブ (レミケード®)	アダリムマブ (ヒュミラ®)	ウスステキヌマブ (ステララ®)	セクキヌマブ (コセン ティクス®)	イクセキズマブ (トルツ®)	プロダリマブ (ルミセフ®)	グセルクマブ (トレム フィア®)	リサンキズマブ (スキリージ®)	セルトリスマブ ベグジュル (シムジア®)	チルドラズマブ (イルミア®)	ヒメキズマブ (ビンゼ レックス®)
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	ペグヒトモノク ローナル抗体	ヒトモノク ローナル抗体	ヒトモノク ローナル抗体
標的	TNFα	TNFα	IL-12/23 p40	IL-17A	IL-17A	IL-17 受容体 A	IL-23 p19	IL-23 p19	TNFα	IL-23 p19	IL-17A/F
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	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、 以後 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、 効果不十分な場 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 な場合、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	150mg を 0. 4 週 以後 12 週間隔	1 回 400mg を 2 週間隔、症状 安定後は、 200mg を 2 週 間隔、又は 400mg を 4 週 間隔で投与可	100mg を 0. 4 週 以後 12 週間隔	320mg を初回 から 16 週まで は 4 週間隔、以 降は 8 週間隔、 患者の状態に応 じて 16 週以降 も 4 週間隔で投 与可
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)	2019 年 3 月承認 (同年 5 月発売)	2019 年 12 月承認	2020 年 6 月承認 (同年 9 月発売)	2022 年 1 月承認 (同年 4 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	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 膿疱性乾癬 乾癬性紅皮症	尋常性乾癬 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 Behcet 病 (腸管型、神経型、 血管型) ぶどう膜炎 (Behcet 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 Behcet 病 非感染性 ぶどう膜炎 化膿性汗腺炎 壊疽性膿皮症	クローン病 潰瘍性大腸炎	強直性脊椎炎 X 線基準を満た さない体軸性脊 椎関節炎	強直性脊椎炎 X 線基準を満た さない体軸性脊 椎関節炎	強直性脊椎炎 X 線基準を満た さない体軸性脊 椎関節炎	強直性脊椎炎 X 線基準を満た さない体軸性脊 椎関節炎	なし	関節リウマチ	なし	なし
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	16 週	16 週	12 週	16 週

表 1 乾燥で使用可能な生物学的製剤

薬剤名 (商品名)	インブリキシマブ (レミケード®)	アダリムマブ (ヒュミラ®)	ウスデキヌマブ (ステララ®)	セクキヌマブ (コセン ティクス®)	イクセキズマブ (トルツ®)	プロダリマブ (ルミセフ®)	グセルクマブ (トレム フィア®)	リサンキズマブ (スキリージ®)	セルトリスマブ ベグジュ (シムジア®)	チルドラキズマブ (イルミア®)	ヒメキズマブ (ビンゼ レックス®)
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	ペグヒトモノ クローナル抗体	ヒトモノク ローナル抗体	ヒトモノク ローナル抗体
標的	TNFα	TNFα	IL-12/23 p40	IL-17A	IL-17A	IL-17 受容体 A	IL-23 p19	IL-23 p19	TNFα	IL-23 p19	IL-17A/F
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	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、 以後 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、 効果不十分な場 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 な場合、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	150mg を 0. 4 週 以後 12 週間隔	1 回 400mg を 2 週間隔、症状 安定後は、 200mg を 2 週 間隔、又は 400mg を 4 週 間隔で投与可	100mg を 0. 4 週 以後 12 週間隔	320mg を初回 から 16 週まで は 4 週間隔、以 降は 8 週間隔、 患者の状態に応 じて 16 週以降 も 4 週間隔で投 与可
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)	2019 年 3 月承認 (同年 5 月発売)	2019 年 12 月承認	2020 年 6 月承認 (同年 9 月発売)	2022 年 1 月承認 (同年 4 月発売)
乾燥に おける国内 の承認状況	尋常性乾燥 関節症性乾燥 膿疱性乾燥 乾癬性紅皮症	尋常性乾燥 関節症性乾燥 膿疱性乾燥	尋常性乾燥 関節症性乾燥	尋常性乾燥 関節症性乾燥 膿疱性乾燥	尋常性乾燥 関節症性乾燥 膿疱性乾燥 乾癬性紅皮症	尋常性乾燥 関節症性乾燥 膿疱性乾燥 乾癬性紅皮症	尋常性乾燥 関節症性乾燥 膿疱性乾燥 乾癬性紅皮症	尋常性乾燥 関節症性乾燥 膿疱性乾燥 乾癬性紅皮症	尋常性乾燥 関節症性乾燥 膿疱性乾燥 乾癬性紅皮症	尋常性乾燥 膿疱性乾燥 乾癬性紅皮症	尋常性乾燥 膿疱性乾燥 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 Behcet 病 (腸管型、神経型、 血管型) ぶどう膜炎 (Behcet 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 Behcet 病 非感染性 ぶどう膜炎 化膿性汗腺炎 壊疽性膿皮症	クローン病 潰瘍性大腸炎	強直性脊椎炎 X 線基準を満た さない体軸性脊 椎関節炎	強直性脊椎炎 X 線基準を満た さない体軸性脊 椎関節炎	強直性脊椎炎 X 線基準を満た さない体軸性脊 椎関節炎	掌跖膿疱症	なし	関節リウマチ	なし	なし
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	16 週	16 週	12 週	16 週

表 1 乾癬で使用可能な生物学的製剤 (続き)

薬剤名 (商品名)	インブリキシマブ (レミケード®)	アダリムマブ (ヒュミラ®)	ウスデキシマブ (ステラーラ®)	セクキヌマブ (コセン ティクス®)	イクセキズマブ (トルツ®)	プロダルマブ (ルミセフ®)	グヘルクマブ (トレム フィア®)	リサンキズマブ (スキリージ®)	セルトリズマブ ベコル (シムシア®)	チルドラキズマブ (イルミア®)	ビメキズマブ (ビンゼ レックス®)
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)	54% (210mg) 51% (140mg) (vs placebo 24%, AMVISION 1+2)	64% (Q4W) 64% (Q8W) (vs placebo 33%, DISCOVER2)	57% (vs placebo 34%, KEEPSAKE 1)	64% (200mg Q2W) 56% (400mg Q4W) (vs placebo 24%, RAPID- PsA) : 0, 2, 4 週は loading あり		
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)	36% (210mg) 30% (140mg) (vs placebo 10%, AMVISION 1+2)	33% (Q4W) 31% (Q8W) (vs placebo 14%, DISCOVER2)	33% (vs placebo 11%, KEEPSAKE 1)	44% (200mg Q2W) 40% (400mg Q4W) (vs placebo 13%, RAPID- PsA) : 0, 2, 4 週は loading あり		
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)	21% (210mg) 14% (140mg) (vs placebo 5%, AMVISION 1+2)	13% (Q4W) 19% (Q8W) (vs placebo 4%, DISCOVER2)	15% (vs placebo 5%, KEEPSAKE 1)	28% (200mg Q2W) 24% (400mg Q4W) (vs placebo 4%, RAPID- PsA) : 0, 2, 4 週は loading あり		

応じて、関節破壊の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はほぼ一致している。

・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

・乾癬性関節炎における既存治療とは、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs；Non-steroidal anti-inflammatory drugs）、抗リウマチ薬（DMARDs；Disease-modifying antirheumatic drugs）、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（プロダルマブとチルドラ

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

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

キズマブを除く)¹³⁾²²⁾³⁴⁾⁴⁴⁾⁴⁹⁾⁶⁸⁾⁷²⁾⁷³⁾、乾癬性関節炎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、ビメキズマブも臨床試験が進行中である。国内では現時点でチルドラキズマブとビメキズマブに乾癬性関節炎の保険適用はない。

・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）。

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）、ウステクヌマブ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）、プロダルマブ83～95%/69～92%（12週後）、グセルクマブ84～91%/70～73%（16週後）、リサンキズマブ87～95%/72～75%（16週後）、セルトリズマブ ペゴル76～87%/44～76%（16週後）、チルドラキズマブ61～64%/35～39%（12週後）、ビメキズマブ92～95%/85～91%（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。欧米のガイドラインでも中等症から重症例を対象に、他の全身治療を先ず考慮した上での使用を推奨している^{92)～96)}。

・乾癬性関節炎の末梢関節炎に対する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、IL-12/23阻害薬であるウステクヌマブよ

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⁴²⁾⁴⁴⁾⁴⁹⁾⁵⁰⁾。また、IL-23 阻害薬のグセルクマブとリサンキズマブにおいても ACR 評価は IL-17 阻害薬と同等の成績であるが、リサンキズマブは現時点で 24 週以降のデータが示されていない⁶⁸⁾⁷²⁾⁹⁷⁾。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ため、数値のみでの単純比較は出来ない。そのため、IL-17 阻害薬と TNF 阻害薬のアダリムマブを直接比較した海外の臨床試験が、イクセキズマブ⁹⁸⁾はオープン試験、セクキヌマブは二重盲検⁹⁹⁾で行われ、いずれの試験でも 52 週までの ACR 評価に有意差はなく、皮疹、あるいは皮疹と関節症状の両者の改善で見れば IL-17 阻害薬の有効性が有意に高かった。ただし、これらの直接比較試験は関節構造破壊を評価しておらず、比較対象のアダリムマブも開始時のローディングのないケースがあるうえ投与期間中の増量を行わないプロトコルであったため、必ずしも日本の実臨床を反映していない。関節破壊の進展抑制効果については各 TNF 阻害薬におけるエビデンスがもっとも高く¹³⁾²²⁾⁷³⁾、製剤間の直接比較試験はないものの、IL-17 阻害薬のセクキヌマブとイクセキズマブともに承認用法で関節破壊の進展抑制効果を示す結果が得られている⁴⁴⁾⁴⁹⁾。これに対して、IL-12/23 阻害薬および IL-23 阻害薬の関節破壊の進展抑制作用はより軽度の可能性がある³⁴⁾⁶⁸⁾⁷²⁾。乾癬性関節炎における選択順位を決めるのは難しいが、IL-17 阻害薬の選択順位は現時点では TNF 阻害薬とほぼ同等であり、IL-23 阻害薬および IL-12/23 阻害薬をその次に位置するのが妥当と考えられる。プロダグマブは同じ IL-17 阻害薬であるセクキヌマブ、イクセキズマブに準ずる位置づけと考えられるものの、24 週以降の成績が示されておらず、関節破壊抑制に関するデータも得られていない⁶⁰⁾。なお、乾癬性関節炎には末梢関節炎、体軸関節炎、附着部炎、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ることに注意する必要がある¹⁰⁰⁾¹⁰¹⁾。とくに体軸関節炎に対しては、IL-12/23 阻害薬ならびに IL-23 阻害薬の有効性のエビデンスレベルが低く、海外の治療推奨でも選択肢から除かれている¹⁰⁰⁾¹⁰¹⁾。

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 つの製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、生物学的製剤の開発治験が進むにつれ、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おり、PASI スコアの絶対値でも 2 以下が目標とされる傾向がある。

・乾癬に使用可能な生物学的製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製剤から生物学的製剤への切り替え、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、生物学的製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製剤の中止、すなわちバイオフリーについて、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、生物学的製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リーが得られるエビデンスは、いずれの製剤でも示されていない。

・生物学的製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、治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 1 kg あたり 5 mg 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、用法・用量に関連する注意を参照）。

2. アダリムマブ

通常、成人には初回に 80 mg を皮下注射し、2 週目以降は 2 週に 1 回、40 mg を皮下注射する。なお、効果不十分な場合には 1 回 80 mg に増量できる。40 mg と 80 mg 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 45 mg 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 90 mg に増量できる。

4. セクキヌマブ

通常、成人には、1 回 300 mg 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。体重により 1 回 150 mg 注射も可能であるが、長期的な効果維持には 300 mg 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 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。

通常、6 歳以上の小児に対して、体重 50 kg 未満の患者には 1 回 75 mg を、体重 50 kg 以上の患者には 1 回 150 mg 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 50 kg 以上の患者では、状態に応じて 1 回 300 mg を投与することができる。

5. イキセキズマブ

通常、成人には、初回に 160 mg を皮下注射後、2 週後から 12 週後までは 1 回 80 mg を 2 週間隔で、以降は 1 回 80 mg 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 80 mg を 2 週間隔で皮下注射できる（導入期の延長）。なお、80 mg 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. プロダルマブ

通常、成人には、1 回 210 mg 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 100 mg を初回、4 週後、以後 8 週間隔で皮下投与する。

8. リサンキズマブ

通常、成人には 1 回 150 mg を初回、4 週後、以後 12 週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて

1 回 75 mg を投与することができる。150 mg 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。

9. セルトリズマブ ペゴル

通常、成人には 1 回 400 mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1 回 400 mg を 2 週間の間隔、または 1 回 400 mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。なお、200 mg のデバイスには、通常のシリンジとオートクリックスの 2 種類がある。

10. チルドラキズマブ

通常、成人には 1 回 100 mg を初回、4 週後、以後 12 週間隔で皮下投与する。

11. ビメキズマブ

通常、成人には 1 回 320 mg を初回から 16 週までは 4 週間隔で皮下注射し、以降は 8 週間隔で皮下注射する。なお、患者の状態に応じて 16 週以降も 4 週間隔で皮下注射できる。160 mg 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。

<用法・用量、ならびに治療方法に関する注意事項>

用法・用量に関連する注意

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 1 kg あたり 5 mg 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 10 mg、投与間隔を短縮した場合は 6 mg とし、また最短の投与間隔は 4 週間とする。本剤による効果が全く認められない場合や、増量や投与間隔の短縮を行っても症状の改善が認められない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考する。

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 5 mg/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 40 mg から 80 mg 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、80 mg から 40 mg へ減量した場合も含めて、40 mg と 80 mg 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²²⁾。

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 45 mg から 90 mg 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、本剤の投与継続を慎重に再考する。

4. セクキヌマブ

標準用量は 300 mg であるが、体重により 1 回 150 mg 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。16 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。

5. イキセキズマブ

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 週間隔投与への変更を検討する。なお、4 週間隔投与への変更後に効果不十分となった患者に対する投与間隔短縮の有効性は確立していない。20 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。

6. プロダルマブ

12 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。

7. グセルクマブ

16 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。

8. リサンキズマブ

16 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。

9. セルトリズマブ ペゴル

16 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。

10. チルドラキズマブ

16 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。

11. ビメキズマブ

16 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。16 週以降は 8 週に 1 回の投与であるが、症状に応じて 4 週に 1 回の投与も選択できる。

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、セルトリズマブ ペゴル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、リサンキズマブ、チルドラキズマブ、ビメキズマブについては自己注射が認められていない。

・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 25 mg～50 mg 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 650 mg 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 20 mg/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（100 mg）もしくはメチルプレドニゾン（20～40 mg）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、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、一般に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（TNF 阻害薬のみ）

・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。

・ウスエキヌマブでは、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、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）、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）またはツベルクリン反応を必須とし、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）¹⁰²⁾¹⁰³⁾。

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）¹⁰⁴⁾。

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¹⁰²⁾¹⁰⁵⁾、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¹⁰⁴⁾、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¹⁰³⁾。

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投与も考慮する。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多く発現しており、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^{105)~107)}。

・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。出現するカンジダ症の大部分は口腔カンジダ症をはじめとした皮膚・粘膜または食道などの消化器に出現する表在性カンジダ症であることが国内外で報告されている¹⁰⁸⁾¹⁰⁹⁾。薬剤によっては用量依存性が示されているほか、IL-17A およ

表3 生物学的製剤治療開始前チェックリスト

		(患者番号)
		(患者名)
		(年齢・性別)
		(□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	(	/μL)
☐ リンパ球	(	/μL)
☐ CRP	(	mg/dL)
☐ 血中 β-D グルカン	(	pg/mL)
☐ KL-6	(	U/mL)
☐ 抗核抗体*1	(	)
☐ 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	(20IU/mL 未満・20IU/mL 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*2		
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)		
☐ IGRA (クオンティフェロン検査/T-SPOT 検査)*2 ()		
画像検査		
☐ 胸部 X 線*3 ()		
☐ 胸部 CT*3 ()		
<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/cm ²) (回) (年) (無・有)		
☐ シクロスポリン治療歴 (mg/日 年) (無・有)		

*1 抗核抗体検査は TNF 阻害薬使用時に行う。

*2 どちらか一方を必須とするが、IGRA (クオンティフェロン検査/T-SPOT 検査) を優先する。

*3 どちらか一方を必須とする。

表 4 生物学的製剤治療開始後チェックリスト

	(患者番号) (患者名) (年齢・性別)
<治療開始後 1 か月>	
☐ 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	(20IU/mL 未満・20IU/mL 以上)
<治療開始後 3 か月>	
☐ 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	(20IU/mL 未満・20IU/mL 以上)
<治療開始後 6 か月>	
☐ 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	
☐ IGRA (クオンティフェロン検査/T-SPOT 検査)	()
(HBs または HBc 抗体陽性の場合)	
☐ HBs 抗体価	()
☐ HBV-DNA 定量	(20IU/mL 未満・20IU/mL 以上)
<治療開始後 12 か月>	
☐ 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	
☐ IGRA (クオンティフェロン検査/T-SPOT 検査)	()
(HBs または HBc 抗体陽性の場合)	
☐ HBs 抗体価	()
☐ HBV-DNA 定量	(20IU/mL 未満・20IU/mL 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)。	
*抗核抗体検査は TNF 阻害薬使用時に行う。また、抗核抗体が陽性の場合には抗 dsDNA 抗体の測定も検討する。	
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 3)に従って診断・治療を実施する。	

び IL-17F を阻害するビメキズマブでは IL-17A 阻害薬セクキヌマブより口腔カンジダ症の発現率が高いことが海外臨床試験で報告されている⁸⁷⁾。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¹¹⁰⁾。IL-17 阻害薬を使用している乾癬患者を診察する際は、定期的に口腔周囲の痛みや違和感に関する問診を行うなど、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、必要に応じ真菌検査を実施する。また、IL-17 阻害薬を使用している乾癬患者には、口腔カンジダ症の発現の可能性を伝えると共に、義菌を含め口腔内を清潔に保つ、乾燥を防ぐ、口腔粘膜を傷つけないといった指導を行う必要がある。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、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。

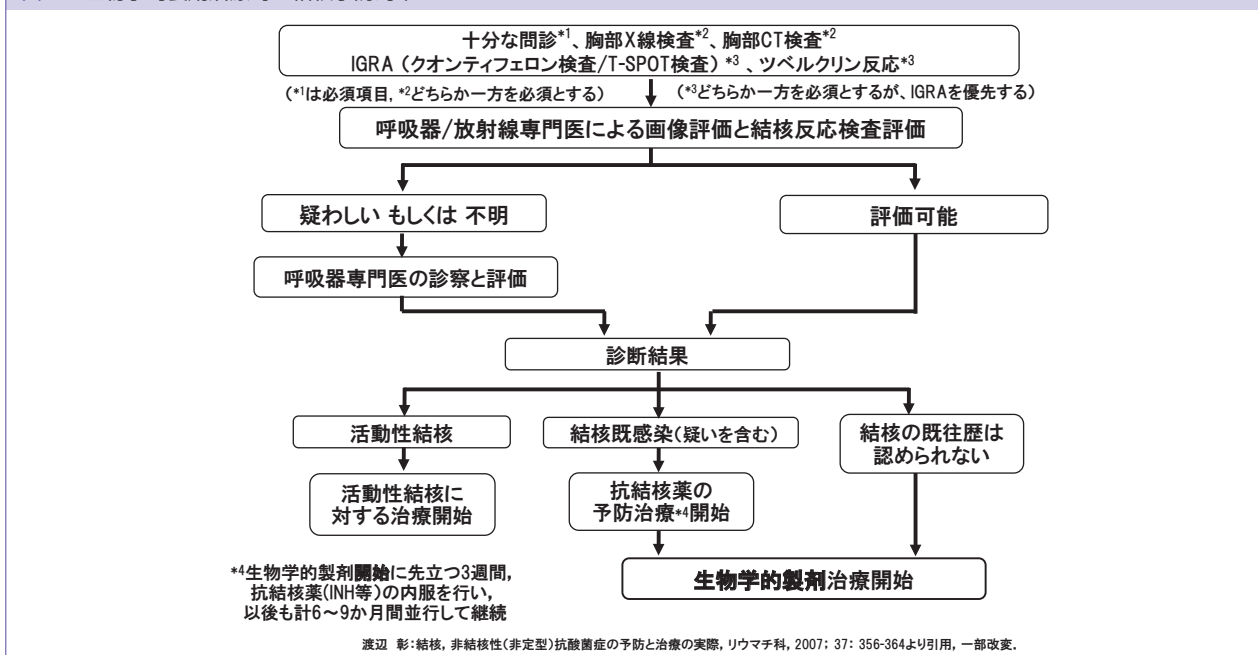
・黄色ブドウ球菌感染症も IL-17 阻害によって生じやすい副作用の 1 つであり、皮膚や粘膜を中心として種々の炎症や膿瘍を生ずる可能性がある。起炎菌は同定されていないものも多いためブドウ球菌とは限らないが、皮膚は表在性や付属器の感染だけでなく、蜂巣炎の報告も多いので注意が必要である。

・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 10 mm 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) を内服で、原則として 300 mg/日（低体重者には 5 mg/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 カ月間の予防投与（正式には「潜在性結核の治療」という）を行う¹⁰²⁾。TNF 阻害薬の市販後調査では、予防投与終了後に結核が顕在化した症例も報告されているこ

図1 生物学的製剤治療時の結核予防対策



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。

・インフリキシマブおよびアダリムマブの市販後調査では、潜在性結核再活性化の約半数が、胸膜炎、粟粒結核、結核性リンパ節炎のような肺外結核であった。潜在性結核診療ガイドライン¹⁰²⁾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。

・ウステキヌマブでは結核の発症が国内でも少数例報告されているものの、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、

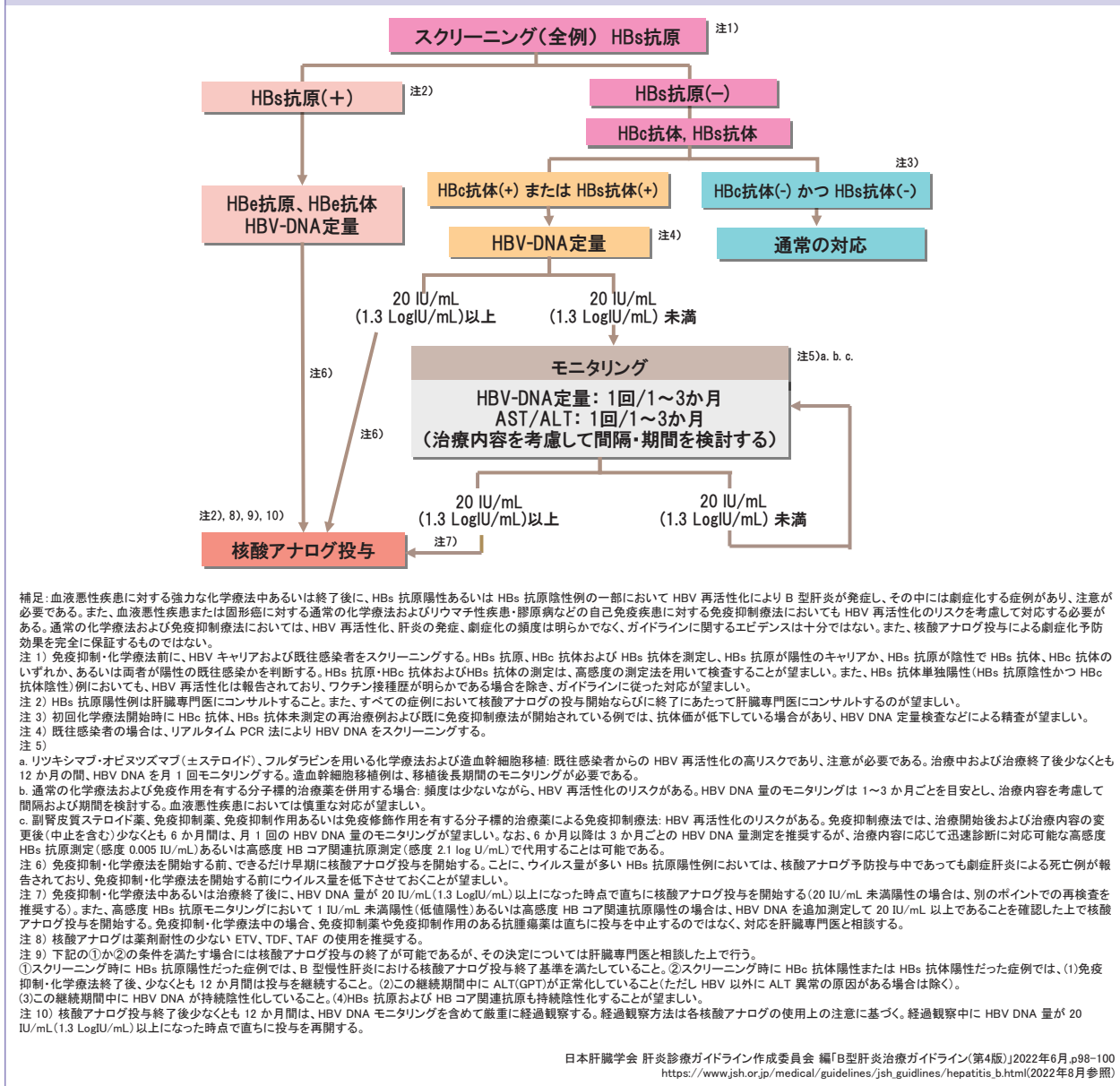
使用経験はまだ浅いが、単剤の使用によって生じた結核発症症例の報告はない。

・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¹⁰⁷⁾。

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¹⁰⁴⁾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則り、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

図2 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¹⁰⁴⁾


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 20 IU/mL 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

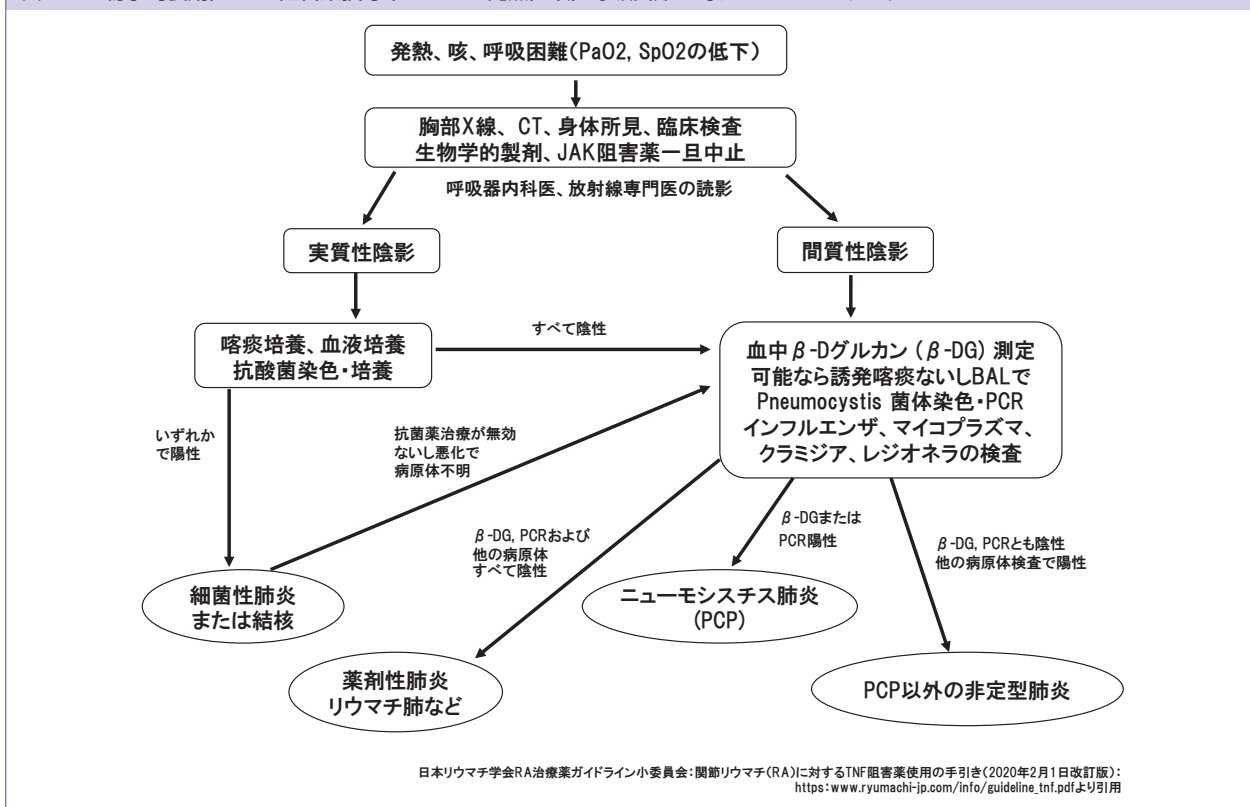
照）。

・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

図3 生物学的製剤、JAK 阻害薬投与中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャート



は発現のおそれがあるため、合併例および既往例には使用禁忌となっているが、疑い例や家族歴のある患者に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

・インフリキシマブ、アダリムマブ、ウスチ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)が偽陽性となる可能性についても報告がある。IL-17 阻害薬については、市販後調査で少数ながら間質性肺炎の報告がある。いずれも、治療開始後は十分な経過観察を行うことが望ましい。

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。ただし、実臨床での集計ではIL-17 阻害薬使用群と未使用群での炎症性腸疾患の発症に差がないというも報告あり、またプロダルマブ、ビメキズマブでは、セクキヌマブ、イクセキズマブとはターゲットが異なるため炎症性腸疾患の発症頻度も異なる可能性があり、プロダルマブでの炎症性腸疾患発症頻度は他2剤のIL-17 阻害薬と比較して低いとの指摘もなされている¹¹¹⁾¹¹²⁾。また、ビメキズマブは、マウスにおいてIL-17F 阻害が炎症性腸疾患に保護的に働くことが報告されていることからIL-17A 阻害薬とは炎症性腸疾患への影響が異なる可能性があるが、ヒトにおける作用は未知の部分が多い。ビメキズマブの臨床試験においては670 例中1 例(0.1%)に潰瘍性大腸炎が報告

されている（適正使用ガイド）。

・乾癬自体に炎症性腸疾患合併のリスクが高いという背景もあるが、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ため、消化器症状に注意しながら使用することが推奨されている¹¹²⁾¹¹³⁾。腹痛、下痢、下血などの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¹⁰³⁾。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。生物学的製剤治療中に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⁹⁴⁾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⁹⁵⁾では、悪性腫瘍の再発および転移はないが、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 α4 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

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

・プ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。プ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には現在（2022年）弱毒生ワクチンである乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」および成分ワクチンである「シングリックス筋注用」が、いずれも50歳以上の成人に適応が承認されている。帯状疱疹は50歳以上の者、免疫抑制疾患の罹患患者および免疫抑制薬治療を受けている者に頻度、重症度ともに高くなる。特に乾癬性関節炎に承認されているJAK（Janus kinase）阻害内服薬は帯状疱疹の頻度・重症度を特に高くすることが臨床試験でよく知られている。その他の生物学的製剤では帯状疱疹の頻度の増加はそれほどみられていない。乾癬患者の年齢分布は50歳以上が多くを占めることも考えると、帯状疱疹をワクチンにより予防する意義はあると考えられる。弱毒生ワクチンは免疫抑制治療中の使用は禁忌であり、また高齢者では効果が得られにくい性質があり、生物学的製剤、JAK阻害内服薬などの治療中に帯状疱疹予防ワクチン接種を行う場合は成分ワクチンの使用が望ましい。

14. 小児

・2021年9月にセクキヌマブが6歳以上の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬の患児に適応追加された。小児の乾癬に対して保険適用があるのはセクキヌマブのみであり、小児の難治例に対する適切な使用が期待される。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、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⁸⁾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カ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。

・セルトリズマブ ペゴルはその構造特性上、胎盤通過性が低く、乳汁中への移行も限定的であることが報告されているが¹¹⁴⁾¹¹⁵⁾、日本の添付文書では、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合の有益性投与のみとなっている。セルトリズマブ ペゴルは妊婦または妊娠を希望する中等症から重症患者にとって有用な治療選択肢になりうるが、実際の使用に際しては、患者にその必要性和リスクを十分に説明した上で、さらに産婦人科などとの連携を考慮することが必要である。

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。米国のガイドラインでは、エキスパート・オピニオンとして低リスクの手術では治療継続可能としているが、中～高リスクの手術、低リスクでも呼吸器、消化管、尿生殖器系を侵襲する手術では、術前後の休薬を推奨している⁹²⁾。術前は薬剤半減期の3～4倍の期間休薬し、術後は問題がなければ1～2週間で再開できるとしている。一方で、欧州のガイドラインでは、TNF阻害薬では術前に薬剤半減期の3～5倍の期間の休薬を推奨しているものの、他の生物学的製剤では個々の症例に合わせて判断すべきとの見解を示している⁹⁶⁾。各薬剤の半減期は、インフリキシマブが約10日、アダリムマブが約14日、ウスチキヌマブが約21日、セクキヌマブが約27日、イクセキズマブが約13日、プロダルマブが約11日、グセルクマブが約18日、リサンキズマブが約28日、セルトリズマブ ペゴルが約14日、チルドラキズマブが約23日、ビメキズマブが約20日である。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、外用薬を併用する際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¹⁵⁾。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⁴⁰⁾。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である。短期的なシクロスポリンと生物学的製剤との併用や、再燃を抑制するための短期的なシクロスポリン併用は、米国のガイドラインにも記載がある⁹²⁾⁹³⁾。ただし、実際の併用に当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阻害薬やウスチ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当たっては、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、海外では古くから広く用いられてきた。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、乾癬への処方保険償還可能となっており（2019年3月に正式に公知が承認）、日本リウマチ学会による関節リウマチ治療におけるMTX診療ガイドライン（2016年版）¹¹⁶⁾を参照して、乾癬生物学的製剤使用承認施設において慎重に投与することが求められている。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。局面型乾癬においては、TNF 阻害薬では総じて MTX 併用により効果が増強するという報告が多いが、乾癬性関節炎における上乗せ効果については評価が分かれている¹¹⁷⁾。IL-17A 阻害薬において報告があるのは乾癬性関節炎のみであるが、セクキヌマブでは MTX 併用/非併用で差が認められないとする報告¹¹⁸⁾、また MTX 併用に関するウステクヌマブとの比較において、セクキヌマブの方が継続率は高かったとする報告¹¹⁹⁾もある。イクセキズマブにおいては、比較試験で確認されたアダリムマブにおける MTX 併用の上乗せ効果が、イクセキズマブでは認められなかったとする報告¹²⁰⁾を含め、乾癬性関節炎における併用効果については否定的見解が多い¹²¹⁾¹²²⁾。いっぽう、生物学的製剤の治療継続においては抗薬物抗体出現による効果減弱が懸念されるが、乾癬性関節炎においてインフリキシマブでは 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¹⁸⁾、またアダリムマブにおいては乾癬性関節炎における MTX 併用で抗薬物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¹²³⁾、そして局面型乾癬でも MTX 併用の方が抗薬物抗体出現頻度は少なく、PASI 反応率も継続率も高まるとする単盲検ランダム化比較試験の報告¹²⁴⁾もある。したがって生物学的製剤を導入する場合、前治療としての MTX の使用・未使用にかかわらず、TNF 阻害薬導入時には MTX の併用を考慮してよいと考えられる。なお、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、近年はその必要性について言及されておらず、関節リウマチにおける MTX 診療ガイドライン¹¹⁶⁾でも、むしろ生物学的製剤使用時に注意喚起されている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。

・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¹²⁵⁾。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。

・2021 年 5 月にヤヌスキナーゼ阻害内服薬であるウ

パダシチニブが関節症性乾癬に適応拡大されたが、生物学的製剤との併用はしない（併用経験はない）。

文 献

- 1) 大概マミ太郎, 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, 2010; 120: 163-171.
- 2) 大概マミ太郎, 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, 2011; 121: 1561-1572.
- 3) Ohtsuki M, Terui T, Ozawa A, et al: Japanese guidance for use of biologics for psoriasis (the 2013 version), *J Dermatol*, 2013; 40: 683-695.
- 4) 大概マミ太郎, 佐伯秀久, 照井 正ほか: 乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス (2019 年版), 日皮会誌, 2019; 129: 1845-1864.
- 5) Saeki H, Terui T, Morita A, et al: Japanese guidance for use of biologics for psoriasis (the 2019 version), *J Dermatol*, 2020; 47: 201-222.
- 6) 日本皮膚科学会乾癬分子標的薬安全性検討委員会: インフリキシマブ BS 使用に際して. 2022 年 7 月 12 日, https://www.dermatol.or.jp/modules/news/index.php?content_id=1015
- 7) 日本皮膚科学会乾癬分子標的薬安全性検討委員会: アダリムマブ BS 使用に際して. 2022 年 4 月 18 日, https://www.dermatol.or.jp/modules/biologics/index.php?content_id=3
- 8) 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, 2015; 125: 2211-2257.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
 - 16) 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*, 2016; 43: 767–778.
 - 17) 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.
 - 18) 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.
 - 19) Menter A, Tying 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.
 - 20) 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.
 - 21) 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.
 - 22) 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.
 - 23) 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.
 - 24) 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.
 - 25) 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.
 - 26) 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.
 - 27) 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.
 - 28) 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.
 - 29) 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.
 - 30) 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.
 - 31) 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.
 - 32) 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.
 - 33) 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.
 - 34) 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.
 - 35) Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al: Secukinumab in plaque psoriasis – results of two phase 3 trials, *N Engl J Med*, 2014; 371: 326–338.
 - 36) 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.
 - 37) 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. el.
- 38) 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.
- 39) 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.
- 40) 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.
- 41) 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.
- 42) 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.
- 43) 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.
- 44) 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.
- 45) Bodemer C, Kaszuba A, Kingo K, et al: Secukinumab demonstrates high efficacy and favorable safety profile in paediatric patients with severe chronic plaque psoriasis: 52-week results from a Phase 3 double-blind randomized, controlled trial, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021; 35: 938–947.
- 46) Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al: Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis, *N Engl J Med*, 2016; 375: 345–356.
- 47) 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.
- 48) 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.
- 49) Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et al: 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.
- 50) 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.
- 51) 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.
- 52) 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.
- 53) 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.
- 54) 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.
- 55) Nakagawa H, Niino 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.
- 56) Umezawa Y, Nakagawa H, Niino 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.
- 57) 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.
- 58) Reich K, Iversen L, Puig L, et al: Long-term efficacy and safety of brodalumab in moderate-to-severe plaque psoriasis: a post hoc pooled analysis of AMAGINE-2 and -3, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022; 36: 1275–1283.
- 59) Reich K, Thaçi D, Stingl G, et al: Safety of brodalumab in plaque psoriasis: integrated pooled data from five clinical trials, *Acta Derm Venereol*, 2022; 102: adv00683.
- 60) Mease PJ, Helliwell PS, Hjuler KF, et al: Brodalumab in psoriatic arthritis: results from the randomised phase III AMVISION-1 and AMVISION-2 trials, *Ann Rheum Dis*, 2021; 80: 185–193.
- 61) 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.
- 62) 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.
 - 63) 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.
 - 64) 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.
 - 65) 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.
 - 66) 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.
 - 67) Griffiths CEM, Papp KA, Kimball AB, 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.
 - 68) Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, et al: Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial, *Lancet*, 2020; 395: 1126–1136.
 - 69) Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, et al: Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMAa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomized, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials, *Lancet*, 2018; 392: 650–661.
 - 70) Reich K, Gooderham M, Thaçi D, et al: Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomized, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial, *Lancet*, 2019; 394: 576–586.
 - 71) Ohtsuki M, Fujita H, Watanabe M, et al: Efficacy and safety of risankizumab in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results from the SustaIMM phase 2/3 trial, *J Dermatol*, 2019; 46: 686–694.
 - 72) Kristensen LE, Keiserman M, Papp K, et al: Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPsaKE 1 trial, *Ann Rheum Dis*, 2022; 81: 225–231.
 - 73) van der Heijde D, Fleischmann R, Wollenhaupt J, et al: Effect of different imputation approaches on the evaluation of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: results of the RAPID-PsA 24-week phase III double-blind randomised placebo-controlled study of certolizumab pegol, *Ann Rheum Dis*, 2014; 73: 233–237.
 - 74) Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al: Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA), *Ann Rheum Dis*, 2014; 73: 48–55.
 - 75) van der Heijde D, Deodhar A, FitzGerald O, et al: 4-year results from the RAPID-PsA phase 3 randomised placebo-controlled trial of certolizumab pegol in psoriatic arthritis, *RMD Open*, 2018; 4: e000582.
 - 76) Umezawa Y, Asahina A, Imafuku S: Efficacy and safety of certolizumab pegol in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: 52-week results, *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2021; 11: 943–960.
 - 77) Imafuku S, Tada Y, Umezawa Y, et al: Certolizumab pegol in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: effect of demographics and baseline disease characteristics on efficacy, *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2022; 12: 121–135.
 - 78) Blauvelt A, Sofen H, Papp K, et al: Tildrakizumab efficacy and impact on quality of life up to 52 weeks in patients with moderate-to-severe psoriasis: a pooled analysis of two randomized controlled trials, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019; 33: 2305–2312.
 - 79) Reich K, Warren RB, Iversen L, et al: Long-term efficacy and safety of tildrakizumab for moderate-to-severe psoriasis: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2) through 148 weeks, *Br J Dermatol*, 2020; 182: 605–617.
 - 80) Thaçi D, Piaserico S, Warren RB, et al: Five-year efficacy and safety of tildrakizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who respond at week 28: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2), *Br J Dermatol*, 2021; 185: 323–334.
 - 81) Igarashi A, Nakagawa H, Morita A, et al: Efficacy and safety of tildrakizumab in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results from a 64-week phase 3 study (reSURFACE 1), *J Dermatol*, 2021; 48: 853–863.
 - 82) Imafuku S, Nakagawa H, Igarashi A, et al: Long-term efficacy and safety of tildrakizumab in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results from a 5-year extension of a phase 3 study (reSURFACE 1), *J Dermatol*, 2021; 48: 844–852.
 - 83) Warren RB, Carrascosa JM, Fumero E, et al: Time to relapse after tildrakizumab withdrawal in patients with moderate-to-severe psoriasis who were responders at

- week 28: post hoc analysis through 64 weeks from reSURFACE 1 trial, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021; 35: 919–927.
- 84) Warren RB, Blauvelt A, Bagel J, et al: Bimekizumab versus adalimumab in plaque psoriasis, *N Engl J Med*, 2021; 385: 130–141.
- 85) Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al: Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial, *Lancet*, 2021; 397: 487–498.
- 86) Gordon KB, Foley P, Krueger JG, et al: Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial, *Lancet*, 2021; 397: 475–486.
- 87) Reich K, Warren RB, Lebwohl M, et al: Bimekizumab versus secukinumab in plaque psoriasis, *N Engl J Med*, 2021; 385: 142–152.
- 88) Gottlieb AB, Warren RB, Augustin M, et al: Psychometric validation of the psoriasis symptoms and impacts measure (P-SIM): a novel patient-reported outcome instrument for patients with plaque psoriasis, using reported data from the BE RADIANT phase 3b trial, *Adv Ther*, 2021; 38: 5253–5269.
- 89) 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.
- 90) 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.
- 91) Papp K, Bachelez H, Costanzo A, et al: Clinical similarity of biosimilar ABP 501 to adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, multicenter, phase III study, *J Am Acad Dermatol*, 2017; 76: 1093–1102.
- 92) Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al: Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics, *J Am Acad Dermatol*, 2019; 80: 1029–1072.
- 93) Menter A, Gelfand JM, Connor C, et al: Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies, *J Am Acad Dermatol*, 2020; 82: 1445–1486.
- 94) 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.
- 95) 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.
- 96) Nast A, Smith C, Spuls PI, et al: EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 1: treatment and monitoring recommendations, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020; 34: 2461–2498.
- 97) Ritchlin CT, Helliwell PS, Boehncke WH, et al: Guselkumab, an inhibitor of the IL-23p19 subunit, provides sustained improvement in signs and symptoms of active psoriatic arthritis: 1 year results of a phase III randomised study of patients who were biologic-naïve or TNF α inhibitor-experienced, *RMD Open*, 2021; 7: e001457.
- 98) Smolen JS, Mease P, Tahir H, et al: Multicentre, randomised, open-label, parallel-group study evaluating the efficacy and safety of ixekizumab versus adalimumab in patients with psoriatic arthritis naïve to biological disease-modifying antirheumatic drug: final results by week 52, *Ann Rheum Dis*, 2020; 79: 1310–1319.
- 99) McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, et al: Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial, *Lancet*, 2020; 395: 1496–1505.
- 100) Coates LC, Soriano ER, Corp N, et al: Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021, *Nat Rev Rheumatol*, 2022; 18: 465–479.
- 101) Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al: EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update, *Ann Rheum Dis*, 2020; 79: 700–712.
- 102) 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.
- 103) 日本リウマチ学会 RA 治療薬ガイドライン小委員会：関節リウマチ (RA) に対する TNF 阻害薬使用の手引き (2020年2月1日改訂版) : https://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_tnf.pdf.
- 104) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会：B型肝炎治療ガイドライン (第4版) 2022年6月. https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b.html (p98-100)
- 105) 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，2007; 37: 356–364.
- 106) 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，東京，克誠堂，2014，59–69.
- 107) 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，2017; 65: 568–576.
- 108) Hiruma J, Harada K, Hirayama M, et al: Blockade of the IL-17 signaling pathway increased susceptibility of psoriasis patients to superficial fungal infections, *J Dermatol Sci*, 2021; 101: 145–146.
- 109) Davidson L, van den Reek JMPA, Bruno M, et al: Risk of candidiasis associated with interleukin-17, *Lancet Reg Health Eur*, 2022; 13: 100266.
- 110) 岡田 賢：慢性皮膚粘膜カンジダ症，日臨免疫会誌，2017;

- 40: 109–117.
- 111) Petitpain N, D'Amico F, Yelehe-Okouma M, et al: IL-17 inhibitors and inflammatory bowel diseases: a postmarketing study in Vigibase, *Clin Pharmacol Ther*, 2021; 110: 159–168.
 - 112) Caron B, Jouzeau JY, Miossec P, et al: Gastroenterological safety of IL-17 inhibitors: a systematic literature review, *Expert Opin Drug Saf*, 2022; 21: 223–239.
 - 113) Fieldhouse KA, Ukaibe S, Crowley EL, et al: Inflammatory bowel disease in patients with psoriasis treated with interleukin-17 inhibitors, *Drugs Context*, 2020; 9: 2020-2-1.
 - 114) Mariette X, Förger F, Abraham B, et al: Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study, *Ann Rheum Dis*, 2018; 77: 228–233.
 - 115) Clowse ME, Förger F, Hwang C, et al: Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study, *Ann Rheum Dis*, 2017; 76: 1890–1896.
 - 116) 日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン策定小委員会: 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 [簡易版]. <https://www.ryumachi-jp.com/publication/pdf/MTX2016kanni.pdf>.
 - 117) Xie Y, Liu Y, Liu Y: Are biologics combined with methotrexate better than biologics monotherapy in psoriasis and psoriatic arthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials, *Dermatol Ther*, 2021; 34: e14926.
 - 118) McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT, et al: Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2 year results from the phase 3 FUTURE 2 study, *Rheumatology*, 2017; 56: 1993–2003.
 - 119) Letarouilly JG, Flachaire B, Labadie C, et al: Secukinumab and ustekinumab treatment in psoriatic arthritis: results of a direct comparison, *Rheumatology*, 2021; 60: 2773–2782.
 - 120) Smolen JS, Sebba A, Ruderman EM, et al: Efficacy and safety of ixekizumab with or without methotrexate in biologic-naïve patients with psoriatic arthritis: 52-week results from SPIRIT-H2H study, *Rheumatol Ther*, 2020; 7: 1021–1035.
 - 121) Combe B, Tsai TF, Huffstutter JE, et al: Ixekizumab, with or without concomitant methotrexate, improves signs and symptoms of PsA: week 52 results from Spirit-P1 and Spirit-P2 studies, *Arth Res Ther*, 2021; 23: 41.
 - 122) Nash P, Behrens F, Orbai AM, et al: Ixekizumab is efficacious when used alone or when added to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs) in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor inhibitors, *RMD Open*, 2018; 4: e000692.
 - 123) 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.
 - 124) van der Kraaij G, Busard C, van den Reek J, et al: Adalimumab with methotrexate versus adalimumab monotherapy in psoriasis: First-year results of a single-blind randomized controlled trial, *J Invest Dermatol*, 2022; 142: 2375–2383. e6.
 - 125) AbuHilal M, Walsh S, Shear N: Use of apremilast in combination with other therapies for treatment of chronic plaque psoriasis: A retrospective study, *J Cutan Med Surg*, 2016; 20: 313–316.

利益相反

日本医学会の「COI管理ガイドライン」(http://jams.med.or.jp/guideline/coi_guidelines_2020.pdf) に基づき、以下の項目についてガイダンス作成委員および一親等内の親族が、乾癬の診断・治療に関係する企業等から何らかの報酬を得たかを申告した。対象期間は2019年1月1日から2021年12月31日までとした。

1. 役員、顧問報酬, 2. 株式の利益, 3. 特許権使用料, 4. 講演料など, 5. 原稿料など, 6. 臨床研究費 (受託研究費, 共同研究費, 治験研究費など), 7. 奨学寄付金, 8. 企業などの寄付講座, 9. 旅費, 贈答品などの受領。該当企業・団体: 佐伯秀久 [田辺三菱製薬株式会社 (4), 大鵬薬品工業株式会社 (4, 7), 鳥居薬品株式会社 (4), マルホ株式会社 (4, 6, 7), 協和キリン株式会社 (4), アッヴィ合同会社 (4, 6), ノバルティスファーマ株式会社 (4), 日本イーライリリー株式会社 (4), エーザイ株式会社 (7), レオファーマ株式会社 (4, 6), セルジーン株式会社 (4), ヤンセンファーマ株式会社 (4), ユーシービージャパン株式会社 (4), サンファーマ株式会社 (7)], 馬淵智生 [マルホ株式会社 (4, 7), ヤンセンファーマ株式会社 (4, 6), セルジーン株式会社 (4), 協和キリン株式会社 (4, 5, 7), 鳥居薬品株式会社 (5, 7), 日本イーライリリー株式会社 (4, 5, 6, 7), 大鵬薬品工業株式会社 (4, 7), ユーシービージャパン株式会社 (4), レオファーマ株式会社 (7), サンファーマ株式会社 (7), アッヴィ合同会社 (6), プリストルマイヤーズスクイブ株式会社 (6), パレクセル・インターナショナル株式会社 (6)], 朝比奈昭彦 [田辺三菱製薬株式会社 (4), 大鵬薬品工業株式会社 (4), 鳥居薬品株式会社 (7), マルホ株式会社 (4, 7), 協和キリン株式会社 (4, 6), アッヴィ合同会社 (4), 日本イーライリリー株式会社 (4), アムジェン株式会社 (4), ヤンセンファーマ株式会社 (4), ユーシービージャパン株式

社 (4, 6), サンファーマ株式会社 (4)], 安部正敏 [大鵬薬品工業株式会社 (4), アッヴィ合同会社 (4), サノフィ株式会社 (4), 鳥居薬品株式会社 (4), マルホ株式会社 (4), 協和キリン株式会社 (4), 日本イーライリリー株式会社 (4), ノバルティスファーマ株式会社 (4), アムジェン株式会社 (4)], 五十嵐敦之 [ノバルティスファーマ株式会社 (4, 6), マルホ株式会社 (4, 6), 協和キリン株式会社 (4), ヤンセンファーマ株式会社 (4), 鳥居薬品株式会社 (4), 日本イーライリリー株式会社 (4, 6), サノフィ株式会社 (4), エーザイ株式会社 (4), アッヴィ合同会社 (4, 6), アムジェン株式会社 (4, 6), セルジーン株式会社 (4), 大鵬薬品工業株式会社 (4), 佐藤製薬株式会社 (4), レオファーマ株式会社 (4), 小林製薬株式会社 (4), ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 (4, 6), サンファーマ株式会社 (4), シオノギヘルスケア株式会社 (4), 大塚製薬株式会社 (4), 日本たばこ産業株式会社 (4)], 今福信一 [日本イーライリリー株式会社 (4, 6), アッヴィ合同会社 (4, 6, 7), 協和キリン株式会社 (6, 7), レオファーマ株式会社 (6, 7), マルホ株式会社 (4, 6, 7), ノバルティスファーマ株式会社 (6), エーザイ株式会社 (7), 大鵬薬品工業株式会社 (7), 田辺三菱製薬株式会社 (7), 株式会社ツムラ (7), 鳥居薬品株式会社 (7), サンファーマ株式会社 (7)], 大久保ゆかり [大鵬薬品工業株式会社 (4, 7), 鳥居薬品株式会社 (7), マルホ株式会社 (4, 6, 7), 協和キリン株式会社 (4, 7), アッヴィ合同会社 (4, 6, 7), ノバルティスファーマ株式会社 (4, 7), 日本イーライリリー株式会社 (4, 6), エーザイ株式会社 (7), レオファーマ株式会社 (6, 7), セルジーン株式会社 (4), ヤンセンファーマ株式会社 (4, 6), ユーシービージャパン株式会社 (4, 6), サンファーマ株式会社 (6, 7), 株式会社資生堂 (6), メビックス株式会社 (6), ファイザー R & D 合同会社 (6), ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 (6), イーピーエス株式会社 (6), 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 (6), 株式会社メディサイエンスプランニング (6), 大塚製薬株式会社 (6), シミック株式会社 (6), 日本農薬株式会社 (6), 持田ヘルスケア株式会社 (6), パレクセル株式会社 (6), 科研製薬株式会社 (7), 株式会社 JIMRO (7), グラクソスミスクライン株式会社 (7)], 小宮根真弓 [メビックス (6), レオファーマ株式会社

(6), ベーリンガーインゲルハイム株式会社 (4, 6), ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 (6), 大鵬薬品工業株式会社 (7), 協和キリン株式会社 (7), アッヴィ合同会社 (4, 7), 鳥居薬品株式会社 (7), 田辺三菱製薬株式会社 (7), エーザイ株式会社 (7), サンファーマ株式会社 (7), マルホ株式会社 (7)], 佐野栄紀 [大鵬薬品工業株式会社 (4, 7), マルホ株式会社 (4, 7), 鳥居薬品株式会社 (4, 7), 日本化薬株式会社 (7), エーザイ株式会社 (4, 7), 田辺三菱製薬株式会社 (4), ノバルティスファーマ株式会社 (4), アッヴィ合同会社 (4), ヤンセンファーマ株式会社 (4), 日本イーライリリー株式会社 (4), 協和キリン株式会社 (4), サンファーマ株式会社 (4, 6), セルジーン株式会社 (4), ユーシービージャパン株式会社 (4)], 鳥居秀嗣 [田辺三菱製薬株式会社 (4), 大鵬薬品工業株式会社 (4), マルホ株式会社 (4), 協和キリン株式会社 (4), アッヴィ合同会社 (4), 日本イーライリリー株式会社 (4), エーザイ株式会社 (4), アムジェン株式会社 (4), ヤンセンファーマ株式会社 (4)], 森田明理 [大鵬薬品工業株式会社 (7), 鳥居薬品株式会社 (7), マルホ株式会社 (4, 6, 7), 協和キリン株式会社 (6, 7), サンファーマ株式会社 (4, 6, 7), レオファーマ株式会社 (7), アッヴィ合同会社 (4, 6, 7), 田辺三菱製薬株式会社 (4, 7), エーザイ株式会社 (4, 7), グラクソスミスクライン株式会社 (7), ノバルティスファーマ株式会社 (4, 6, 7), ヤンセンファーマ株式会社 (4, 6), 日本イーライリリー株式会社 (4, 6), アムジェン株式会社 (6), ウシオ電機株式会社 (6), メビックス株式会社 (6), セルジーン株式会社 (6), ユーシービージャパン株式会社 (4, 6), ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 (6), ファイザー株式会社 (6), 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 (6)], 渡辺 彰 [MSD 株式会社 (4), 第一三共株式会社 (4, 7), 塩野義製薬株式会社 (4)], 大槻マミ太郎 [田辺三菱製薬株式会社 (7), 大鵬薬品工業株式会社 (7), マルホ株式会社 (4, 7), アッヴィ合同会社 (4, 7), 日本イーライリリー株式会社 (4), エーザイ株式会社 (7), セルジーン株式会社 (4), ヤンセンファーマ株式会社 (4), サンファーマ株式会社 (7)]

日本皮膚科学会 乾癬分子標的薬安全性検討委員会
2022 年 8 月 2 日 策定