

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 (2011年版)

日本皮膚科学会生物学的製剤検討委員会（委員長：中川秀己）

大槻マミ太郎（自治医科大学）、照井 正（日本大学医学部）、小澤 明（東海大学医学部）、森田明理（名古屋市立大学）、佐野栄紀（高知大学医学部）、高橋英俊（旭川医科大学）、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（社会保険中央総合病院）、朝比奈昭彦（独立行政法人国立病院機構相模原病院）、根本 治（札幌皮膚科クリニック）、中川秀己（東京慈恵会医科大学）

使用指針の目的

2010年1月にTNF α （Tumor necrosis factor α ）阻害薬であるアダリムマブおよびインフリキシマブの乾癬に対する適用が追加され、臨床使用が開始された。2011年1月、新たに乾癬の適応を有する3剤目の生物学的製剤として、IL-12/23 p40（Interleukin-12/23 p40）阻害薬であるウステクヌマブが承認された。これらの生物学的製剤はいずれも、乾癬に対する優れた改善効果および患者QOL向上への貢献が期待できる薬剤であると同時に、重篤な感染症をはじめとする副作用に対する対策が必要な薬剤である。

そこで今回、2010年2月に日本皮膚科学会生物学的製剤検討委員会が策定したTNF α 阻害薬の使用指針および安全対策マニュアルを改訂し、生物学的製剤の使用施設条件、および結核再活性化やB型肝炎などを含めた安全対策の内容を一部更新するとともに、ウステクヌマブを加えた生物学的製剤3剤の統合版として、「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（2011年版）」を作成することとした。

本使用指針および安全対策マニュアルは、乾癬の診療に精通した皮膚科専門医がこれらの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。

医師および医療施設の条件

2011年5月末現在、日本皮膚科学会が承認したTNF α 阻害薬使用可能施設（＝生物学的製剤使用承認施設；下記の2.参照）は、479施設に上っている（日本皮膚科学会ホームページ参照）。しかしながら、様々な理由で基幹病院への定期的な頻回の通院が困難な患者の利便性も考慮すると、緊密な病診連携に基づく継続治療の支援体制が今後は不可欠である。そのため、これまでの施設条件の1.および2.に加え、3.の条件を新たに設定することとした。

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に対応できる施設で、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）が該当し、また TNF α 阻害薬使用可能施設としてこれまでに承認されている施設を、ウステキヌマブを含めた生物学的製剤使用承認施設とする。なお、夜間休日帯を含め、院内で上記の他科との連携が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（詳細は日本皮膚科学会ホームページを参照）。

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（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）。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病連携承諾施設（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。いっぽう、例外的に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、(i) 皮膚科専門医が複数常勤していること、(ii) 生物学的製剤の臨床試験に参加した経験があること、(iii) 近隣の基幹病院と緊急時にも迅速かつ確実な連携がとれることなどの条件を総合的に勘案し、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。

注) なお、1500 例の市販後全例調査が予定されているウステキヌマブに関しては、本指針の改訂がなされるまで治療導入と維持治療のいずれにおいても、日本皮膚科学会の承認施設においてのみ行うものとする。

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（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。

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。

（ただし、膿疱性乾癬と乾癬性紅皮症への適用が承認されているのはインフリキシマブのみ）

<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、早期から TNF α 阻害薬の使用を考慮することが推奨される。ウステキヌマブについては、国内外の臨床試験において尋常性乾癬および関節症性乾癬患者の関節症状に対する改善効果が認められているが、関節破壊抑制効果に関するエビデンスは現在のところ不十分であり、関節症性乾癬の適応は海外では未取得である。

1. 尋常性乾癬および関節症性乾癬

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 BSA の 10%以上におよぶ患者、または既存治療抵抗性の難治性皮疹もしくは関節症状を有し、QOL が高度に障害されている患者。ただし、関節症性乾癬に対するウステキヌマブの使用にあたっては、BSA10%以上または難治性皮疹を有する患者を対象とすべきである。

全身療法の導入基準

- ・国内臨床試験は、アダリムマブ、インフリキシマブおよびウステキヌマブのいずれにおいても、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、アダリムマブでは 8.0、インフリキシマブでは 13.0、ウステ

キヌマブでは 10.0 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 Psoriasis disability index (PDI) も有用である。ウステキヌマブの国内臨床試験では PDI も評価されており、治療前の PDI スコアの中央値は 14.0 であった。

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。
- TNF α 阻害薬の海外試験では、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いることから、米国では中等度以上の関節症性乾癬に対し早期より TNF α 阻害薬の使用を考慮することが推奨されている。いっぽう、ウステキヌマブでは、関節症性乾癬患者を対象とした海外の第 II 相臨床試験（国内の用法用量とは異なる治療法）において、疾患活動性評価 ACR20 および疼痛評価 (VAS) の改善が確認されているが、関節の構造的損傷の防止に関する評価は行っておらず、関節破壊の抑制効果を確認する第 III 相臨床試験を現在海外で実施中である。
- 末梢関節炎における具体的な基準としては、(i) 腫脹関節数 3 以上、(ii) 疼痛関節数 3 以上、(iii) CRP 1.5 mg/dL 以上、の 3 つを満たす患者が該当するが、それ以外でもムチランス型の破壊性関節炎を有する場合や、それに匹敵する関節症状により高度の QOL 低下が認められる場合も使用を考慮する。
- 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。

生物学的製剤の選択基準

- 尋常性乾癬については、アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブの PASI 75 改善率はそれぞれ、63~71% (16 週後)、69~80% (10 週後)、60~67% (12 週後) という高い有効性が示されている。
- 尋常性乾癬における各生物学的製剤の選択方法として確立された基準は存在しない。乾癬以外に関節リウマチや炎症性腸疾患などの適応をもたないウステキヌマブは、英国のガイドライン (2009 年) では生物学的製剤による治療を要する患者で TNF α 阻害薬が無効、または非適応の場合の選択肢と位置づけられているが、米国のガイドライン (2011 年) では TNF α 阻害薬と同列の位置づけとされている。
- アダリムマブでは、尋常性乾癬におけるインフリキシマブの二次無効 (ある一定期間認められていた治療効果が減弱し、治療前より状態が悪化するものをいう) 例に対する効果が、多少の減弱はみられるにせよ期待できることが示されている。またウステキヌマブでは、TNF α 阻害薬の効果が不十分な患者への効果が、前治療の内容にかかわらず期待できることが示されている。
- 関節症性乾癬については、関節破壊の進展を予防しうることが確認されている TNF α 阻害薬

を第1選択とし、ウステキヌマブを第2選択とすることが、海外のガイドラインで一致した見解として示されている。

2. 膿疱性乾癬（汎発型）

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 α 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、インフリキシマブは膿疱性乾癬への適応を取得している。膿疱性乾癬（汎発型）におけるTNF α 阻害薬の安全性に関しては、全国の症例を集めて検討する必要がある。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 2010：TNF α 阻害薬を組み入れた治療指針（簡略版）（日皮会誌：120（4），815-839）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

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、適応を取得しているインフリキシマブ以外に、アダリムマブおよびウステキヌマブにおいても、治療が有効であった症例が報告されている。

用法・用量

1. アダリムマブ

通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回（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。

2. インフリキシマブ

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。

3. ウステキヌマブ

通常，成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として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。

<用法・用量，ならびに治療方法に関する注意事項>

用量の調節

1. 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。

2. インフリキシマブ

インフリキシマブは体重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。しかし、効果減弱が認められた場合の用量の増量や治療間隔の短縮については、関節リウマチの治療とは異なり、乾癬では認められていない。

3. ウステキヌマブ

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、治療の継続の可否を慎重に再考する。

注射部位

- ・アダリムマブおよびウステキヌマブ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。

自己注射

- ・アダリム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。
- ・ウステキヌマブは、アダリムマブと同じ皮下注射であるが、自己注射は認められていない。

投与時反応

- ・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。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、治験時にインフリキシマブを使用してから 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

【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）

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 α 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. 現在、悪性腫瘍を治療中の患者

4. 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 α 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が認められなかったが、症状の再燃や悪化など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、可能ならばインターフェロン- γ 遊離試験キット（クオンティフェロン検査）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）。

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 抗体を測定し

ておくことが望ましい（後述の 3.を参照）。

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、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、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。

なお、下記の患者に使用する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るまで治療を控えなければならない。非結核性抗酸菌感染症などのように慢性に経過する感染症の合併がある場合、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が、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。
- ・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、ST 合剤などの積極的な予防治療を考慮する。
- ・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（発赤長径が 10mm 以上を陽性と判定する）、クオンティフェロン検査陽性の患者

- ・生物学的製剤は、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。予防治療終了後も結核が顕在化する可能性は完全には否定できないため、胸部 X 線やクオンティフェロン検査を定期的に（8～16 週毎など）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）、また必要に応じてクオンティフェロン検査を行う。感染機会があつ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クオンティフェロン検査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クオンティフェロン検査などが陰性の患者

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。

- ・肺外結核の可能性も念頭におく必要があるため、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。

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よって、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。このような経緯から、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が作成され、免疫抑制・化学療法施行患者のすべての症例にHBs抗原およびHBs抗体、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伴う薬剤の使用を要する患者については、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、それが検出感度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量が検出感度未満であれば生物学的製剤の治療開始は可能であるが、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）、生物学的製剤の治療を中止するとともに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、一般に保険診療では認められていないため、その診療報酬ないし保険償還に関わる事項については、本指針およびB型肝炎対策ガイドラインを添付のうえ、各都道府県の国保連合会もしくは支払基金に確認されたい。

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 α 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。
- ・ウステキヌマブにおいては、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、ウステキヌマブ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. 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 α 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。

6. 悪性腫瘍の既往歴あるいは治療歴を有する患者，および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る。現時点では十分なデータがないために結論が出ていないが，悪性腫瘍の既往歴・治療歴を有する患者，前癌病変（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。
- ・英国のガイドラインでは，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れば治療可能とされている。
- ・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。

7. 先天性あるいは後天性免疫不全症候群，または他の全身性免疫抑制薬治療によって免疫力の低下した患者

- ・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。

8. 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 α 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。

付記）TNF α 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。

9. 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 α 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。

10. 妊婦，産婦，授乳婦など

- ・インフリキシマブおよびウステキヌマブは胎盤，乳汁への移行（動物）が確認されており（アダリムマブでは不明），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，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。

11. 手術患者

- ・手術後の創傷治癒，感染防御に影響がある可能性があるため，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，インフリキシマブでは 4 週間以上，ウステキヌマブでは 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。

付記 1)

TNF α 阻害薬使用後にループス様症候群が発現し，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 α 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）。なお，ウステキヌマブについては，これまでにループス様症候群の発現の報告はないが，治療経験がまだ浅いため十分な評価は困難であり，抗核抗体および抗 dsDNA 抗体陽性化の有無については不明である。

付記 2)

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，それに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。TNF α 阻害薬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。

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。いっぽう、シクロスポリンから生物学的製剤への切り替え時には一般に症状再燃が懸念されるのも事実であり、そのような場合に限ってシクロスポリンを数週間併用することは、薬剤の切り替えを円滑に行うための有用な手段の 1 つとも考えられる。米国のガイドラインにはそのような比較的短期間の併用についての記載があるほか、欧州のガイドラインでも、例えばアダリムマブとシクロスポリンとの併用はアダリムマブとメトトレキサートとの併用と同列に位置づけられており、必ずしも併用を制限されていない。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 α 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。
- メトトレキサートは、海外では広く用いられている。米国のメトトレキサート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るが、尋常性乾癬や関節症性乾癬に対する適応をもたないわが国では、それ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、メトトレキサート単独で効果がないうち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、メトトレキサートと併用したほうが効果は高いことが示されている。ただし乾癬においては、関節症性乾癬、尋常性乾癬ともに、メトトレキサートとの併用効果を評価した試験は行われていない。

参考文献

- 1) 大槻マミ太郎ほか：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) 膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2010：TNF α 阻害薬を組み入れた治療指針（簡略版）。日皮会誌 120: 815-839, 2010.
- 3) Weinstein GD, Gottlieb AB：Therapy of moderate-to-severe psoriasis. 2nd edition, Marcel Dekker,

Inc. pp5. 2003.

- 4) Finlay AY : Current severe psoriasis and the rule of tens. Br J Dermatol 152: 861-867, 2005.
- 5) 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 58: 826-850, 2008.
- 6) Menter 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, in press, 2011.
- 7) Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P et al : European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol 23 (Suppl.2): 5-70, 2009.
- 8) Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN et al : British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. Br J Dermatol 161: 987-1019, 2009.
- 9) Moessner R, Schoen MP, Reich K : Tumor necrosis factor antagonists in the therapy of psoriasis. Clin Dermatol 26: 486-502, 2008.
- 10) 関節リウマチ (RA) に対する TNF 阻害療法施行ガイドライン (2010 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 2010.
- 11) 坪内博仁ほか : 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策—厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告. 肝臓 50: 38-42, 2009.

日本皮膚科学会 生物学的製剤検討委員会
2011 年 5 月 11 日 策定

表1. 乾癬で使用可能な生物学的製剤の比較

薬剤名	Adalimumab アダリムマブ	Infliximab インフリキシマブ	Ustekinumab ウステキヌマブ
商品名	ヒュミラ®	レミケード®	ステラーラ®
構造	ヒト型モノクローナル抗体	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
標的	TNF- α	TNF- α	IL-12/23 p40
注射の形態	皮下注射	静脈注射	皮下注射
注射の方法	2週間隔	0, 2, 6週 以後8週間隔	0, 4週 以後12週間隔
乾癬における 国内の 承認状況	2010年1月承認 尋常性乾癬 関節症性乾癬	2010年1月承認 尋常性乾癬 関節症性乾癬 乾癬性紅皮症 膿疱性乾癬	2011年1月承認 尋常性乾癬 関節症性乾癬
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	関節リウマチ, 強直性脊椎炎, クローン病, 潰瘍性大腸炎, ベーチェット病	なし

表 2. Bath Ankylosing Spndylitis 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。

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

- 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) 朝のこわばりの継続時間

(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

- W B C (/ μ L)
- リンパ球 (/ μ L)
- C R P (mg/dL)
- 血中 β -D グルカン (pg/mL)
- K L - 6 (U/mL)
- 抗核抗体 ()
- 尿一般 ()

感染症検査

- H B s 抗原 (陰性 ・ 陽性)
- H B s 抗体 (陰性 ・ 陽性)
- H B c 抗体 (陰性 ・ 陽性)
- H B V - D N A 定量 (検出感度未満 ・ 検出感度以上) (上記抗体陽性の場合)
- H C V 抗体 (陰性 ・ 陽性)
- H I V 抗体 (陰性 ・ 陽性)
- H T L V - 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 (\times 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 ()

画像検査

- 胸部 X 線 ()
- 胸部 C T ()

<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 C T (必要時) ()
- 血中 β -D グルカン (pg/mL)
- C R P (mg/dL)
- W B C (/ 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 C T (必要時) ()
- 血中 β -D グルカン (pg/mL)
- C R P (mg/dL)
- W B C (/ 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)

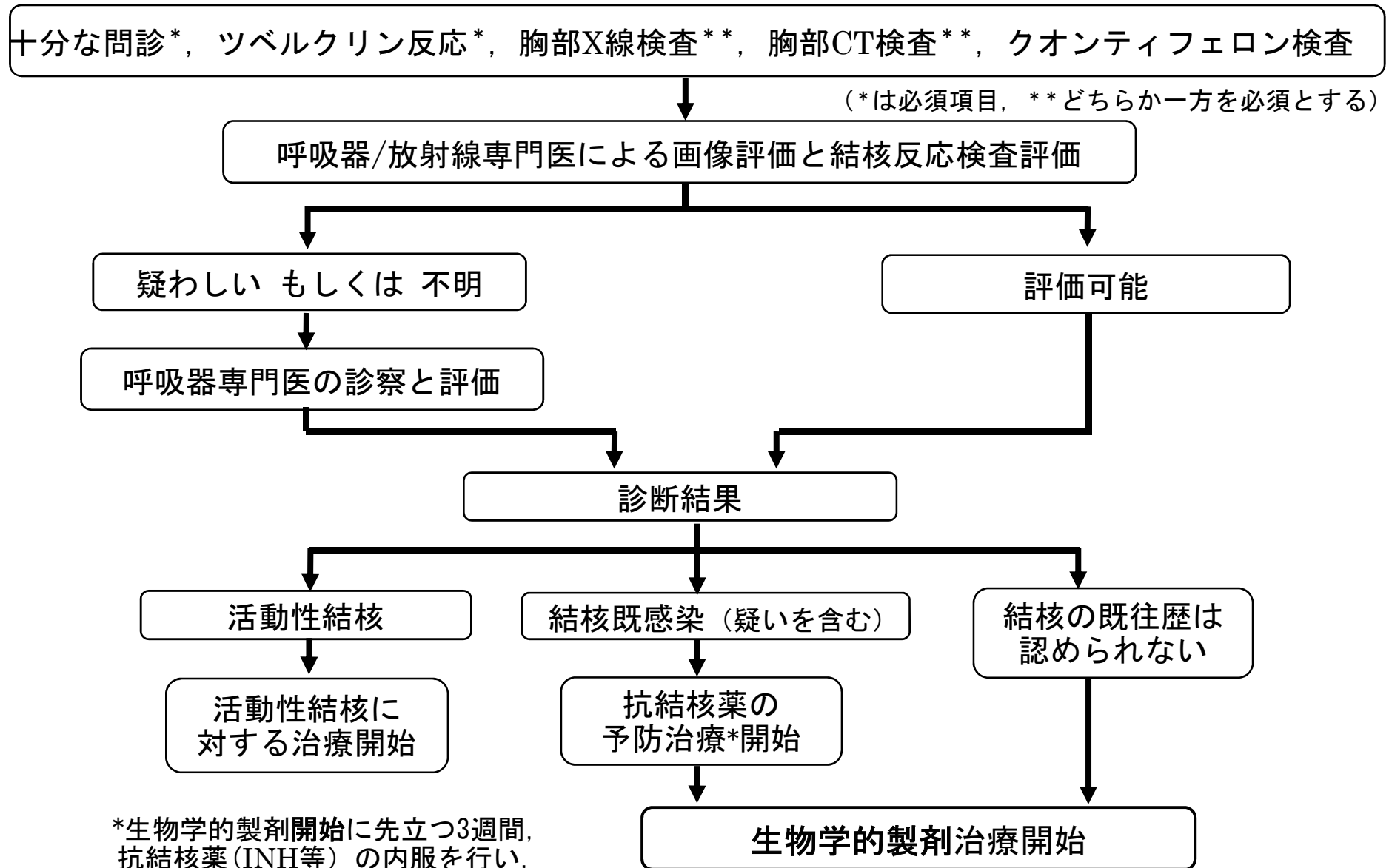
<治療開始後 6 ヶ月>

- 胸部 X 線 ()
- 胸部 C T (必要時) ()
- 血中 β -D グルカン (pg/mL)
- 抗核抗体 ()
- C R P (mg/dL)
- W B C (/ 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 ()

図1. 生物学的製剤治療時の結核予防対策



*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ヶ月間並行して継続

図2. 免疫抑制・化学療法により発症する
de novo B型肝炎への対策マニュアル

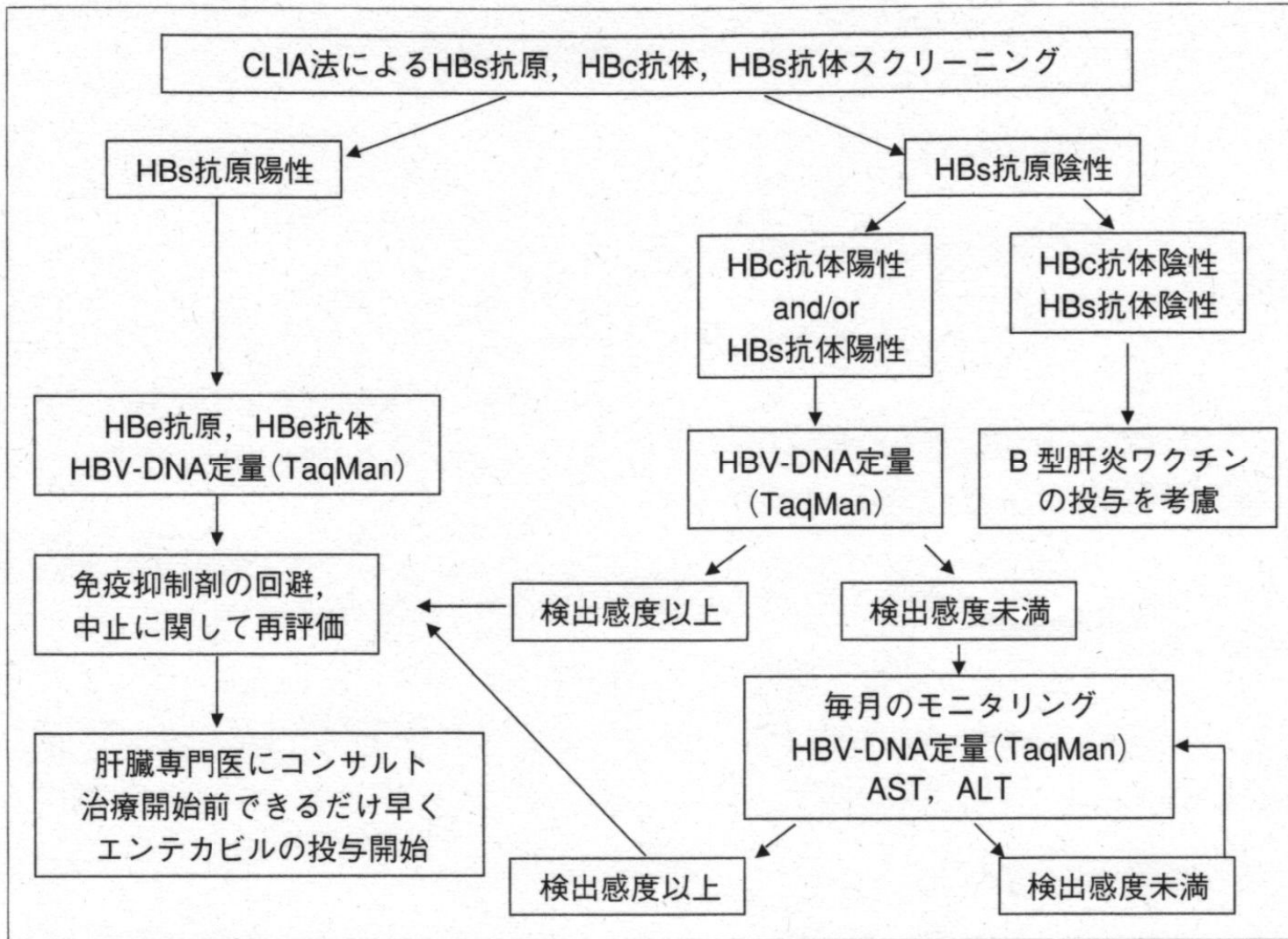


図3. 生物学的製剤治療中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャート

