



乾癬の全身療法に関する 日本の使用指針・ガイドライン

M7: 乾癬の全身療法に関する 日本の使用指針・ガイドライン

項目

- ・ 乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス2019年版
- ・ 脓疱性乾癬(汎発性)診療ガイドライン2014年度版
- ・ シクロスボリンMEPCによる乾癬治療のガイドライン2004年版
- ・ エトレチナートのガイドライン
- ・ メトレキサート

日本の診療ガイドライン

● 日本皮膚科学会

- 日本皮膚科学会乾癬生物学的製剤検討委員会, 大槻 マミ太郎ほか. 乾癬における生物学的製剤の使用ガイドンス(2019年版). 日皮会誌. 2019; 129(9):1845-64.
- Ohtsuki M, et al. Japanese Guidance for Use of Biologics for Psoriasis. J Dermatol. 2013; 40:683-95.
- 照井 正ほか. 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; 125:2211-57.
- 中川 秀己ほか. シクロスボリンMEPCによる乾癬治療のガイドライン2004年度版-コンセンサス会議報告-. 日皮会誌. 2004; 114:1093-105.



乾癬における生物学的製剤の 使用ガイダンス (2019年版)

Japanese Guidance for Use of Biologics for Psoriasis (The 2013 version)

日本のガイドラインにおける各薬剤の位置づけ

乾癬における生物学的製剤の使用指針 乾癬患者

(全身療法を考慮する患者)

尋常性乾癬

既存の全身療法で
効果不十分*

- BSA 10以上
- 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

*上記いずれかに該当する

生物学的製剤

※ 既存の全身療法で効果不十分

- (i) シクロスボリン、エトレチナート、メトレキサート、アプレミラストなどの内服療法、PUVAやナローバンドUVBなどの紫外線療法を使用し、**満足のいく治療効果が得られない患者**
- (ii) **上記治療の副作用が実際に発現**し、十分な用量の内服または照射ができない患者
- (iii) 上記治療は有用であるが、減量中止が困難なため長期にわたる**蓄積性副作用**が強く懸念される患者
- (iv) **上記治療の禁忌**となるような合併症等の存在により使用が困難な患者

第1選択: TNF- α 阻害薬

第2選択: IL-17阻害薬・グセルクマブ

第3選択: ウステキヌマブ

乾癬性関節炎 (関節症性乾癬)

- 高度のQOL低下
- 活動性: 中等症以上
- 末梢関節炎
(腫脹・疼痛関節数3以上、CRP1.5以上)
- 体軸関節炎
(BASDAI 評価4以上)

*上記いずれかに該当する

膿疱性乾癬 乾癬性紅皮症

膿疱性乾癬
インフリキシマブ、アダリムマブ、
セクキヌマブ、プロダルマブ、
イキセキズマブ、グセルクマブ、
リサンキズマブ、セルトリズマブペゴル

乾癬性紅皮症
インフリキシマブ、プロダルマブ、
イキセキズマブ、グセルクマブ、
リサンキズマブ、セルトリズマブペゴル

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BSA: Body Surface Area, CRP: C-Reactive Protein (C反応性タンパク), QOL: Quality of Life,
TNF: Tumor Necrosis Factor (腫瘍壊死因子)

日本皮膚科学会乾癬生物学的製剤検討委員会、大槻 マミ太郎 ほか: 日皮会誌. 2019; 129(9):1845-1864.より改変

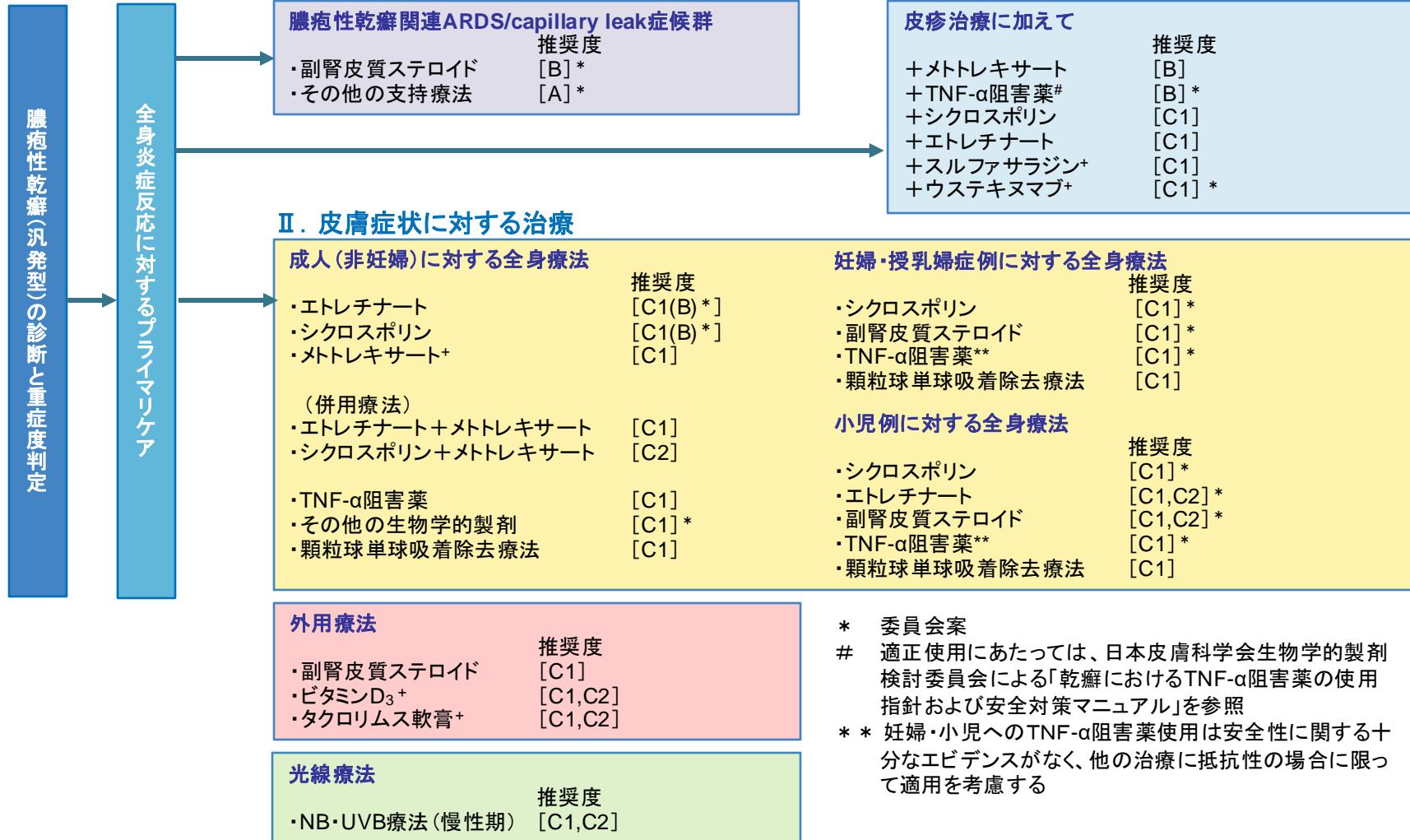
「セクキヌマブ使用上の注意」日本皮膚科学会生物学的製剤安全性検討委員会より改変

適応疾患は2021年2月末現在 ※詳細は、各薬剤の添付文書をご確認ください



膿疱性乾癬(汎発型)診療ガイドライン2014年度版

膿疱性乾癬（汎発型）治療アルゴリズム



* 委員会案

適正使用にあたっては、日本皮膚科学会生物学的製剤検討委員会による「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」を参照

** 妊婦・小児へのTNF- α 阻害薬使用は安全性に関する十分なエビデンスがなく、他の治療に抵抗性の場合に限って適用を考慮する

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome (急性呼吸窮迫症候群), NB: Narrow Band, TNF: Tumor Necrosis Factor (腫瘍壞死因子),

UVB: Ultraviolet B

+ 本邦は膿疱性乾癬の適応なし

「膿疱性乾癬（汎発性）診療ガイドライン 2014年度版」照井 正 ほか: 日皮会誌. 2015; 125: 2211-57.



乾癬における生物学的製剤の 使用ガイダンス (2019年版)

Japanese Guidance for Use of Biologics for Psoriasis (The 2013 version)

安全性に関する詳細については、
モジュール13「生物学的製剤の安全性」をご覧ください。

乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス 使用指針の目的

乾癬に対する生物学的製剤は、2019年2月現在7剤※(バイオシミラー製剤であるインフリキシマブBSも含めると12剤)が使用可能となっている¹。

生物学的製剤の治療選択にあたっては、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。¹ 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)患者負担(コスト)などが挙げられる¹。

「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス(2019年版)」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¹。

「乾癬における生物学的製剤の使用指針安全対策マニュアル(2011年版)」をアップデートした英語版使用指針(Japanese Guidance for Use of Biologics for Psoriasis: The 2013 version)が2013年に作成された²。

※ 2010年、抗TNF α 抗体製剤(インフリキシマブ、アダリムマブ)、2011年、抗IL-12/23p40抗体製剤(ウステキヌマブ)、2015年以降、IL-17A抗体製剤(セクキヌマブとイキセキズマブ)、抗IL-17 受容体抗体製剤(プロダルマブ)、抗IL-23p19抗体製剤(グセルクマブ)が発売。

乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス 医師および医療施設の条件①

2019年2月末現在、日本皮膚科学会が承認した生物学的製剤使用承認施設は、603施設である（日本皮膚科学会HP参照）。

1. 生物学的製剤は、乾癬の診断・治療ならびにその合併症対策に精通するとともに、そのリスクを熟知し副作用への対処ができる、日本皮膚科学会認定皮膚科専門医の管理・監督・指導の下で使用されるべきである。長期使用における安全性に関して今後も注意が必要であり、使用する医師は副作用情報に目を向け、適正かつ安全な使用に努めることが要求される。
2. 生物学的製剤は、重篤な副作用の発現などに対する定期的な検査や、急速に発症する可能性のある副作用に迅速な対応ができる施設で、かつ呼吸器内科医、放射線専門医、感染症専門医などと連携した対応が十分可能な施設で使用されるべきである。具体的には、日本皮膚科学会が認定した主研修施設・研修施設、および同様の施設条件を満たすことを日本皮膚科学会乾癬生物学的製剤検討委員会が承認した施設（主に基幹病院）が該当する。なお、夜間休日帯を含め、上記の他科との連携が院内で確実に行えない施設では、呼吸器内科医が常勤する近隣の基幹病院から連携承諾書を得ることなどを条件に承認を行う（詳細はHPを参照）。

乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス 医師および医療施設の条件②

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。アダリムマブ、セクキヌマブ、プロダルマブ、イキ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テキヌマブの維持治療を希望する場合は、事前にフォローワー体制を記入した治療連携申請書を皮膚科学会事務局に提出する。（インフリキシマブについては4. を参照）なお、新たに承認されたグセルクマブについては、治療導入によって良好なコントロールが得られた後の維持治療はアダリムマブ等と同様の扱いとするが、個々の症例で市販後調査の記入が滞りなく進められるよう、配慮がなされるべきである。

乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス 医師および医療施設の条件③

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、(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、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、事前にフォローアップ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。

乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス 医師および医療施設の条件④

5. 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ヶ月毎に報告することを条件に、治療継続についてのみ可とするとともに、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。

乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス

生物学的製剤の対象患者①

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、＜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. 尋常性乾癬および乾癬性関節炎(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(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. 脓胞性乾癬(汎発型)
膿胞性乾癬(汎発型)診療ガイドラインに従って治療する。
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。

乾癬における生物学的製剤の使用ガイドンス

生物学的製剤の対象患者②-1

乾癬で使用可能な生物学的製剤

薬剤名	商品名	構造	標的	投与法	用法	承認年月 (乾癬)
Adalimumab アダリムマブ	ヒュミラ®	ヒト型	TNF- α	皮下注射	初回に80mgを皮下注射し、以後2週に1回、40mgを皮下注射する。*	2010年1月
Infliximab インフリキシマブ	レミケード®	キメラ型	TNF- α	静脈注射	体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。*	2010年1月
Ustekinumab ウステキヌマブ	ステラーラ®	ヒト型	IL-12/23p40	皮下注射	1回45mgを皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間隔で投与する。*	2011年1月
Secukinumab セクキヌマブ	コセンティクス®	ヒト型	IL-17A	皮下注射	1回300mg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。また、体重により、1回150mgを投与することができる。	2014年12月
Brodalumab プロダルマブ	ルミセフ®	ヒト型	IL-17受容体A	皮下注射	1回210mgを、初回、1週後、2週後に皮下投与し、以降、2週間の間隔で皮下投与する。	2016年6月
Ixekizumab イキセキズマブ	トルツ®	ヒト化	IL-17A	皮下注射	初回に160mgを皮下投与し、2週後から12週後までは1回80mgを2週間隔で皮下投与し、以降は1回80mgを4週間隔で皮下投与する。*	2016年7月
Guselkumab グセルクマブ	トレムフィア®	ヒト型	IL-23p19	皮下注射	1回100mgを初回、4週後、以降8週間隔で皮下投与する。	2018年3月
Risankizumab リサンキズマブ	スキリージ®	ヒト化	IL-23p19	皮下注射	1回150mgを初回、4週後、以降12週間隔で皮下投与する。患者の状態に応じて75mg投与可能	2019年3月
Certolizumab Pegol セルトリズマブペゴル	シムジア®	ペグヒト化	TNF- α	皮下注射	1回400mgを2週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1回200mgを2週間の間隔、又は1回400mgを4週間の間隔で皮下注射できる	2019年12月
Tildrakizumab チルドラキズマブ	イルミア®	ヒト化	IL-23p19	皮下注射	1回100mgを初回、4週後、以降12週間隔で皮下投与する。	2020年6月

*:効果不十分時に增量または投与間隔短縮が認められている

IL: Interleukin (インターロイキン), TNF: Tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子)

日本皮膚科学会乾癬生物学的製剤検討委員会, 大槻 マミ太郎ほか. 日皮会誌. 2019; 129(9):1845-1864.より改変

適応疾患は2021年9月末現在

※詳細は、各薬剤の添付文書をご確認ください

乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス

生物学的製剤の対象患者②-2

乾癬で使用可能な生物学的製剤と適応症（国内）

薬剤名 (製品名)	インフリキシマブ (レミカーデ [®])	アダリムマブ (ヒュミラ [®])	ウステキヌマブ (ステラーラ [®])	セクキヌマブ (コセンティクス [®])	イキセキズマブ (トルツ [®])	プロダルマブ (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 [®])	セルトリズマブ ベゴル (シムジア [®])	チルドラキズマブ (イルミア [®])
構造	キメラ型 モノクローナル抗体	ヒト型 モノクローナル抗体	ヒト型 モノクローナル抗体	ヒト型 モノクローナル抗体	ヒト化 モノクローナル抗体	ヒト型 モノクローナル抗体	ヒト型 モノクローナル抗体	ヒト化 モノクローナル抗体	ペゲヒト化 モノクローナル抗体	ヒト化 モノクローナル抗体
標的	TNF α	TNF α	IL-12/23 p40	IL-17A	IL-17A	IL-17受容体A	IL-23 p19	IL-23 p19	TNF α	IL-23 p19
注射形態	静脈注射	皮下注射	皮下注射	皮下注射	皮下注射	皮下注射	皮下注射	皮下注射	皮下注射	皮下注射
用法 (乾癬)	通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は患者の状態に応じて段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば1mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。	通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として初回に80mgを皮下注射し、以後2週間に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まで增量できる。	通常、成人にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として1回45mgを皮下投与し、以後4週間に投与し、以降12週間隔で投与する。ただし、効果不十分な場合には1回90mgを投与することができる。	通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として、1回300mg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。また、体重により、1回150mgを投与することができる。通常、6歳以上の小児にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、体重50kg未満の患者には1回75mgを、体重50kg以上の患者には、1回150mg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50kg以上の患者では、状態に応じて1回300mgを投与することができる。	通常、成人にはプロダルマブ（遺伝子組換え）として1回160mgを皮下投与し、2週後から12週後までは1回80mgを2週間隔で皮下投与し、以降は1回80mgを4週間隔で皮下投与する。	通常、成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として、1回210mgを、初回、1週後、2週後に皮下投与し、以降8週間隔で皮下投与する。	通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、1回100mgを初回、4週後、以降12週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて1回75mgを投与することができる。	通常、成人にはセルトリズマブ ベゴル（遺伝子組換え）として、1回400mgを2週間の間隔で皮下注射する。症状安定後には、1回200mgを2週間の間隔、又は1回400mgを4週間の間隔で皮下注射できる。	通常、成人にはチルドラキズマブ（遺伝子組換え）として、1回100mgを初回、4週後、以降12週間隔で皮下投与する。	
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)	2012年12月承認 (2013年3月発売)	2020年6月承認 (同年9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 膿胞性乾癬 乾癬性紅皮症	尋常性乾癬 関節症性乾癬 膿胞性乾癬	尋常性乾癬 関節症性乾癬	尋常性乾癬 関節症性乾癬 膿胞性乾癬 乾癬性紅皮症	尋常性乾癬 関節症性乾癬 膿胞性乾癬 乾癬性紅皮症	尋常性乾癬 関節症性乾癬 膿胞性乾癬 乾癬性紅皮症	尋常性乾癬 関節症性乾癬 膿胞性乾癬 乾癬性紅皮症	尋常性乾癬 関節症性乾癬 膿胞性乾癬 乾癬性紅皮症	尋常性乾癬 関節症性乾癬 膿胞性乾癬 乾癬性紅皮症	尋常性乾癬
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 潰瘍性大腸炎 Behcet病(腸管型、神經型、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 壞疽性膚皮症	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 軸性脊椎関節炎	強直性脊椎炎 X線基準を満たさない 軸性脊椎関節炎	強直性脊椎炎 X線基準を満たさない 軸性脊椎関節炎	掌蹠膿疱症		関節リウマチ	

IL: Interleukin (インターロイキン), TNF: Tumor necrosis factor (腫瘍壞死因子)

日本皮膚科学会乾癬生物学的製剤検討委員会, 大槻 マミ太郎ほか. 日皮会誌. 2019; 129(9):1845-1864.より改変

適応疾患は2021年9月末現在 ※詳細は、各薬剤の添付文書をご確認ください

乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス

生物学的製剤の対象患者③

＜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、シクロスボリン、エトレチナート、メトレキサート、アプレミラストなどの内服療法、PUVAやナローバンドUVBなどの紫外線療法を使用し、

- (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。

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

乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス

生物学的製剤の対象患者④

＜対象患者についての重要な注意事項＞

全身療法の導入規準

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

乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス

生物学的製剤の対象患者⑤

＜対象患者についての重要な注意事項＞

関節症状について

- 乾癬性関節炎(関節症性乾癬)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(ブロダルマブとグセルクマブを除く)、乾癬性関節炎(関節症性乾癬)患者の関節破壊の進展を予防しうることが確認されており、海外では中等度以上の乾癬性関節炎(関節症性乾癬)に対し早期からTNF- α 阻害薬をはじめとする生物学的製剤の使用を考慮することが推奨されている。
- 末梢関節炎における具体的な基準としては、腫脹関節数3以上、および疼痛関節数3以上を満たす患者を対象とするが、それ以外でも明らかなQOL低下を伴う関節症状を有する場合には使用を考慮してよい。
- 体軸関節炎については、BASDAI (Bath ankylosing spondylitis disease activity index)評価で4以上の活動性が認められる患者を基準とする。

乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス

生物学的製剤の対象患者⑥

＜対象患者についての重要な注意事項＞

生物学的製剤の選択基準

- 尋常性乾癬に対するPASI75/90改善率は、海外および国内の試験において、インフリキシマブ69～80%/45～57%(10週後)、アダリムマブ63～81%/39～62%(16週後)、ウステキヌマブ59～76%/33～51%(12週後)、セクキヌマブ77～83%/54～62%(12週後)、イキセキズマブ87～90%/68～71%(12週後)、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)と、それぞれ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、世界的に確立された基準は存在しない。米国のガイドラインでは各生物学的製剤は全身治療の選択肢としてほぼ同列に位置づけられているが、欧州のガイドラインにおいてはアダリムマブとセクキヌマブが全身治療のファーストライン、それ以外の薬剤は他の全身治療を先ず考慮した上のセカンドラインの推奨となっている。

乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス

生物学的製剤の対象患者⑦

＜対象患者についての重要な注意事項＞

生物学的製剤の選択基準

- 乾癬性関節炎(関節症性乾癬)のACR評価では、IL-17阻害薬であるセクキヌマブとイキセキズマブはいずれも、ウステキヌマブより優れた効果およびTNF- α 阻害薬とほぼ同等の効果が示されている。海外の臨床試験では、承認用法・用量、プラセボの成績、バイオスイッチ例の占める割合などに違いがあることから、各薬剤の効果を直接比較することは難しい。セクキヌマブとイキセキズマブはともに承認用法で関節破壊進展抑制効果を示す結果も得られているが、プラセボ以外にアダリムマブを対照に加えたイキセキズマブの関節破壊進展抑制を評価する試験は症例数が少なく、アダリムマブとの直接比較がなされていない。乾癬性関節炎(関節症性乾癬)における選択順位を決めるのは難しいが、関節破壊進展抑制効果や承認後の使用経験年数などを考慮して、IL-17阻害薬の選択順位は現時点ではTNF- α 阻害薬に次ぐものであり、ウステキヌマブをその次に位置するのが妥当と考えられる。なお、ブロダルマブはセクキヌマブ、イキセキズマブに準ずる位置づけと考えられるが、ACR改善率のデータは承認用量の210mgを用いた試験が少なく、また関節破壊抑制のデータは得られていない。グセルクマブは、現在得られている第Ⅱ相試験の結果から、ACR評価でウステキヌマブより優れ、TNF- α 阻害薬やIL-17阻害薬とほぼ同等の効果が示されているが、関節破壊抑制のデータは得られていない。現時点でグセルクマブはIL-17阻害薬とほぼ同等の位置付けと考えられるが、今後の第Ⅲ相試験の結果を待つ必要がある。なお、乾癬性関節炎(関節症性乾癬)には末梢関節炎、体軸関節炎、付着部炎、指趾炎などがあり、治療領域ごとに個々の薬剤の推奨度は異なることに注意する必要がある。

乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス 生物学的製剤の対象患者⑧- i

＜対象患者についての重要な注意事項＞

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PASI75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、PASI50を満たさない場合やPASI50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、PASI75よりもPASI90を、そしてDLQIでは0または1(DLQI寛解)を目標とすべきであるという見解が一般的になってきている。
- 乾癬に使用可能な生物学的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。

乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス 生物学的製剤の対象患者⑧- ii

＜対象患者についての重要な注意事項＞

治療ゴールおよび治療変更、中止、再開について（続き）

- PASI90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年以上の中止後に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、長期中止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。

日本のガイドラインにおける各薬剤の位置づけ

乾癬における生物学的製剤の使用指針 乾癬患者

(全身療法を考慮する患者)

尋常性乾癬

既存の全身療法で
効果不十分*

- BSA 10以上
- 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

*上記いずれかに該当する

生物学的製剤

※ 既存の全身療法で効果不十分

- (i) シクロスボリン、エトレチナート、メトレキサート、アプレミラストなどの内服療法、PUVAやナローバンドUVBなどの紫外線療法を使用し、**満足のいく治療効果が得られない患者**
- (ii) **上記治療の副作用が実際に発現**し、十分な用量の内服または照射ができない患者
- (iii) 上記治療は有用であるが、減量中止が困難なため長期にわたる**蓄積性副作用**が強く懸念される患者
- (iv) **上記治療の禁忌**となるような合併症等の存在により使用が困難な患者

第1選択: TNF- α 阻害薬

第2選択: IL-17阻害薬・グセルクマブ

第3選択: ウステキヌマブ

乾癬性関節炎 (関節症性乾癬)

- 高度のQOL低下
- 活動性: 中等症以上
- 末梢関節炎
(腫脹・疼痛関節数3以上、CRP1.5以上)
- 体軸関節炎
(BASDAI 評価4以上)

*上記いずれかに該当する

膿疱性乾癬 乾癬性紅皮症

膿疱性乾癬
インフリキシマブ、アダリムマブ、
セクキヌマブ、プロダルマブ、
イキセキズマブ、グセルクマブ、
リサンキズマブ、セルトリズマブペゴル

乾癬性紅皮症
インフリキシマブ、プロダルマブ、
イキセキズマブ、グセルクマブ、
リサンキズマブ、セルトリズマブペゴル

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BSA: Body Surface Area, CRP: C-Reactive Protein (C反応性タンパク), QOL: Quality of Life,
TNF: Tumor Necrosis Factor (腫瘍壊死因子)

日本皮膚科学会乾癬生物学的製剤検討委員会、大槻 マミ太郎 ほか: 日皮会誌. 2019; 129(9):1845-1864.より改変

「セクキヌマブ使用上の注意」日本皮膚科学会生物学的製剤安全性検討委員会より改変

適応疾患は2021年2月末現在 ※詳細は、各薬剤の添付文書をご確認ください

乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス 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、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、一般に生物学的製剤の使用は控えるべきである。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(New York Heart Association)分類Ⅲ度以上のうつ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。

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

- TNF- α 阻害薬では、既存の脱髓疾患の症状が再燃、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つたが、症状の再燃や悪化などはなかつたことが報告されている。

乾癬における生物学的製剤の使用ガイドンス 特に注意すべき患者①- i

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するため、**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。¹
- 生物学的製剤による治療中は細菌・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。**¹
- 高齢者、既存の肺疾患有する患者、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、スルファメトキサゾール・トリメトプリム(ST)合剤などの積極的な予防治療を考慮する。**¹
- 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、生物学的製剤による患者の利益が大きいと判断される症例では、治療を考慮してもよいが、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。**²⁻⁴

1. 日本皮膚科学会乾癬生物学的製剤検討委員会、大槻 マミ太郎 ほか: 日皮会誌. 2019; 129(9):1845-1864

2. 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.

3. 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.

4. 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.

乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス 特に注意すべき患者①- ii

1. 感染症の患者または感染症が疑われる患者(続き)

- IL-17阻害薬に特徴的な副作用として真菌感染症、とくにカンジダ症があげられる。皮膚および粘膜のカンジダ感染症が国内外で報告され、薬剤によっては用量依存性が示されている。IL-17は生体内で真菌防御に重要なサイトカインであり、IL-17やその受容体の遺伝子異常が慢性皮膚粘膜カンジダ症の原因となり得ることも示されている。口唇および口腔(食道)粘膜、外陰部などの症状には十分注意し、症状によっては口腔外科、耳鼻科、消化器内科、婦人科などと連携することが望ましい。カンジダ感染症が内臓臓器に及ぶ可能性は極めて低いと考えられるが、カンジダ感染が遷延する場合には、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**。

乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス 特に注意すべき患者②

2. 結核の既感染者、あるいは胸部画像所見で陳旧性肺結核に合致する陰影（石灰化像、索状影、胸膜肥厚など）を有する患者、ツベルクリン反応陽性の患者（発赤長径10mm以上を陽性と判定する）、インターフェロン- γ 遊離試験（クオンティフェロン検査またはT-スポット）陽性の患者^{1,2}
- 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)を内服する¹**。
 - 用 量：原則として、300mg/日（低体重者には5mg/kg/日）
 - 投与期間：通常6ヵ月間（糖尿病の合併や免疫抑制状態が想定される患者では9ヵ月間）
 - 予防治療終了後も結核が顕在化する可能性を否定できないため、**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検査またはT-スポット）を定期的に（2～6ヵ月毎など）検査し、必要に応じて再治療を行う^{1,2}**。
 - 生物学的製剤による治療中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ヵ月毎など）、必要に応じてクオンティフェロン検査またはT-スポットを行う^{1,2}**。
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クオンティフェロン検査またはT-スポットが鋭敏で有用である。
 - 治療開始前にツベルクリン反応やインターフェロン- γ 遊離試験などが陰性の患者においても、**開始後に活動性結核が現れることがあるため、治療中は結核の発現に十分注意する^{1,2}**。
 - 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¹**。

1. 日本皮膚科学会乾癬生物学的製剤検討委員会、大槻 マミ太郎 ほか: 日皮会誌. 2019; 129(9):1845-1864

2. Ohtsuki M, et al. J Dermatol. 2013; 40: 683-95.

乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス 特に注意すべき患者③

3. B型肝炎ウイルス(HBV)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/HBc抗体陽性例は、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た。生物学的製剤の使用を要する患者についても、**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¹**。

- HBs抗体およびHBc抗体のいずれかが陽性であった場合は、次にHBV-DNAの定量測定を行い、

HBV-DNA量20IU/mL以上：

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20IU/mL未満：

生物学的製剤の治療開始は可能だが、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抗体が陽性の場合は、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)、**HBV-DNA量が20IU/mL以上になった場合(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は肝臓内科医に相談のうえ慎重に判断し、決定し、核酸アナログによる治療を開始する。**

- 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量測定のすべてを行なうことは保険償還上認められていない。

1. 日本皮膚科学会乾癬生物学的製剤検討委員会、大槻 マミ太郎 ほか: 日皮会誌. 2019; 129(9):1845-1864

2. Ohtsuki M, et al. J Dermatol. 2013; 40: 683-95.

乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス 特に注意すべき患者④

4. 脱髓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、脱髓疾患の再燃および悪化、または発現のおそれがあるため、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- α 阻害薬以外の生物学的製剤では、前臨床試験成績および臨床試験における治療経験から、脱髓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、ウステキヌマブの市販後調査では、一定の頻度で間質性肺炎を発現した症例が報告されている。TNF- α 阻害薬では、血清マーカー(KL-6)が擬陽性となる可能性についても報告がある。IL-17阻害薬については、市販後調査で少数ながら間質性肺炎の報告がある。

TNF: Tumor Necrosis Factor (腫瘍壊死因子)

乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス 特に注意すべき患者⑤

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ブロダルマブではクローン病を対象とした臨床試験を行っているが、症状が悪化した患者が報告されている。
- IL-17阻害薬投与中の乾癬患者において、クローン病や潰瘍性大腸炎を含めた炎症性腸疾患の新規発症も、国内外で少数ながら報告されている。消化器症状が発現した場合はこれらの可能性も念頭におき、消化器内科医にコンサルトすることが望ましい。

乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス 特に注意すべき患者⑥

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- 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。
- 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。

TNF: Tumor Necrosis Factor (腫瘍壊死因子)

乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス 特に注意すべき患者⑦- i

8. 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- α 阻害薬使用ガイドラインでは、TNF- α 阻害薬による悪性腫瘍発生や再発転移リスク増大に関する十分なエビデンスが存在しないことから、併存する悪性腫瘍については使用禁忌から外れている⁷⁵⁾、各製剤の添付文書においても、また海外の乾癬ガイドラインにおいても、悪性腫瘍は禁忌の記載にはなっていない。
- 現在未治療、あるいは治療中の悪性腫瘍が併存する場合、患者の強い希望に加え、腫瘍治療の主治医からの十分な了解と協力が得られれば、悪化した乾癬に生物学的製剤の使用を考慮する状況も想定される。しかし、原則として悪性腫瘍に対する治療を優先し、治癒ないしは一定の治療効果が得られた時点で、腫瘍の主治療科とも連携のうえ生物学的製剤治療を慎重に検討すべきである。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。

TNF: Tumor Necrosis Factor (腫瘍壊死因子)

乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス 特に注意すべき患者⑦- ii

8. 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 (続き)

- 國際的に最も厳格なガイドラインによれば、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¹。2017年の改訂版では、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²。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³。
- 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³。

乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス 特に注意すべき患者⑧

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- 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。TNF- α 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- α 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 α 4インテグリン抗体:ナタリズマブ、悪性リンパ腫に使用される抗 CD20抗体:リツキシマブ、および乾癬治療薬として海外で用いられ現在は使用が中止されている抗CD11a抗体:エファリツマブなど)で、致死的な進行性多巣性白質脳症(progressive multifocal leukoencephalopathy; PML)の発症が報告されている。他の生物学的製剤で発症する危険性は極めて少ないが、注意が必要と考えられる。初発症状としては「歩行時のふらつき」、次いで「口のもつれ」や「物忘れ」が起こるとされ、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。

TNF: Tumor Necrosis Factor (腫瘍壊死因子)

乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス 特に注意すべき患者⑨

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ので、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。

乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス 特に注意すべき患者⑩- i

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- 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。
- 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。

TNF: Tumor Necrosis Factor (腫瘍壊死因子)

乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス 特に注意すべき患者⑩- ii

13. 高齢者(続き)

- 水痘帯状疱疹ワクチンは、2016年に50歳以上の帯状疱疹予防の適応が追加承認されている。重度の免疫抑制をもたらす可能性のあるJAK (Janus kinase) 阻害薬の国内試験(乾癬、関節リウマチ)において、帯状疱疹の発症頻度が高いことが示されており、生物学的製剤でも対策が必要な患者は少なくないと想定される。リウマチ治療ではワクチン接種についてのリコメンデーションが公表されており、その重要性は認識されるべきであるが、水痘帯状疱疹ワクチンは生ワクチンゆえに生物学的製剤治療中の接種は禁忌であることから、治療開始前に考慮することが望ましい。なお、水痘帯状疱疹ワクチンはこれまでの生ワクチンに加えて、国内で乾燥組換えのサブユニットワクチンも承認されたが、販売には至っていない。その位置づけ、生ワクチンとの使い分けについては販売開始後の検討が望まれる。

乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス 特に注意すべき患者⑪

14. 小児

- 生物学的製剤の小児への使用については安全性が確立されておらず、原則として治療を行うべきではない。しかし、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、膿疱性乾癬診療ガイドラインを参照し、症状軽快後は可能な限り他の薬剤に変更することが望ましい。
- 妊娠後期にTNF- α 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ヶ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を行うことが推奨される。

TNF: Tumor Necrosis Factor (腫瘍壊死因子)

乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス 特に注意すべき患者⑫

16. 手術患者

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

乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス

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) _____ 歳 (男・女) _____
 (□は必須項目)

〈インフォームドコンセント〉

パンフレットの説明・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

〈問診事項〉

生物学的製剤(およびタンパク製剤)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)

うつ血性心不全 () (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)

光線療法治療歴 (J/cm²) (回) (年) (無・有)

シクロスルホン治療歴 (mg/日 年) (無・有)

〈治療前検査項目〉

血液 / 尿検査

<input type="checkbox"/> WBC	(/μL)
<input type="checkbox"/> リンパ球	(/μL)
<input type="checkbox"/> CRP	(mg/dL)
<input type="checkbox"/> 血中β-Dグルカン	(pg/mL)
<input type="checkbox"/> KL-6	(U/mL)
<input type="checkbox"/> 抗核抗体	()
<input type="checkbox"/> 尿一般	()

感染症検査

<input type="checkbox"/> HBs抗原	(陰性・陽性)
<input type="checkbox"/> HBs抗体	(陰性・陽性)
<input type="checkbox"/> HBc抗体	(陰性・陽性)
<input type="checkbox"/> HBV-DNA定量(HBV検査陽性の場合)(検出感度未満・検出感度以上)	
<input type="checkbox"/> HCV抗体	(陰性・陽性)
<input type="checkbox"/> HIV抗体	(陰性・陽性)
<input type="checkbox"/> HTLV-I抗体	(陰性・陽性)

結核検査

ツベルクリン反応
 注射部位() 注射日(/) 判定日(/)

判定 (陰性・陽性 + / ++ / +++)
 発赤 (× mm) 硬結 (無・有)
 水疱 (無・有) 二重発赤 (無・有) 壊死 (無・有)

クオンティフェロン検査/T-SPOT検査 ()

画像検査

<input type="checkbox"/> 胸部X線 ()	()
<input type="checkbox"/> 胸部CT ()	()

CRP: C-Reactive Protein (C反応性タンパク), CT: Computed Tomography (コンピューター断層撮影), DNA: Deoxyribonucleic Acid (デオキシリボ核酸),

HBV: Hepatitis B Virus (B型肝炎ウイルス), HCV: Hepatitis C Virus (C型肝炎ウイルス), HIV: Human Immunodeficiency Virus (ヒト免疫不全ウイルス),

HTLV: Human T-cell Lymphotropic Virus (ヒトT細胞白血病ウイルス), KL: Sialylated Carbohydrate Antigen (シアル化糖鎖抗原), WBC: White Blood Cell (白血球)

乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス

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) _____ 歳 (男 · 女)

〈治療開始後1ヶ月〉

胸部X線 ()
胸部CT(必要時) ()
血中β-Dグルカン () pg/mL
CRP () mg/dL
WBC () /μL
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ヶ月〉

胸部X線 ()
胸部CT(必要時) ()
血中β-Dグルカン () pg/mL
CRP () mg/dL
WBC () /μL
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ヶ月〉

胸部X線 ()
胸部CT(必要時) ()
血中β-Dグルカン () pg/mL
KL-6 () U/mL
CRP () mg/dL
WBC () /μL
肝機能検査
抗核抗体 ()
クオンティフェロン検査 ()
T-スポット ()
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12ヶ月〉

胸部X線 ()
胸部CT(必要時) ()
血中β-Dグルカン () pg/mL
KL-6 () U/mL
CRP () mg/dL
WBC () /μL
肝機能検査
抗核抗体 ()
クオンティフェロン検査/T-SPOT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)

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

CRP: C-Reactive Protein (C反応性タンパク), DNA: Deoxyribonucleic Acid (デオキシリボ核酸), HBV: Hepatitis B Virus (B型肝炎ウイルス),

KL: Sialylated Carbohydrate Antigen (シアル化糖鎖抗原), WBC: White Blood Cell (白血球)

日本のガイドラインにおける 安全対策マニュアル

生物学的製剤治療時の結核予防対策¹⁻³

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

(*は必須項目、**どちらか一方を必須とする)

呼吸器／放射線専門医による画像評価と結核反応検査評価

疑わしいもしくは不明

呼吸器専門医の診察と評価

評価可能

診断結果

活動性結核

活動性結核に
対する治療開始

結核既感染(疑いを含む)

抗結核薬の
予防治療[#]開始

結核の既往歴は
認められない

#生物学的製剤開始に先立つ3週間、
抗結核薬(イソニアジド等)の内服を行い、
以後も計6~9ヶ月間並行して継続

生物学的製剤治療開始

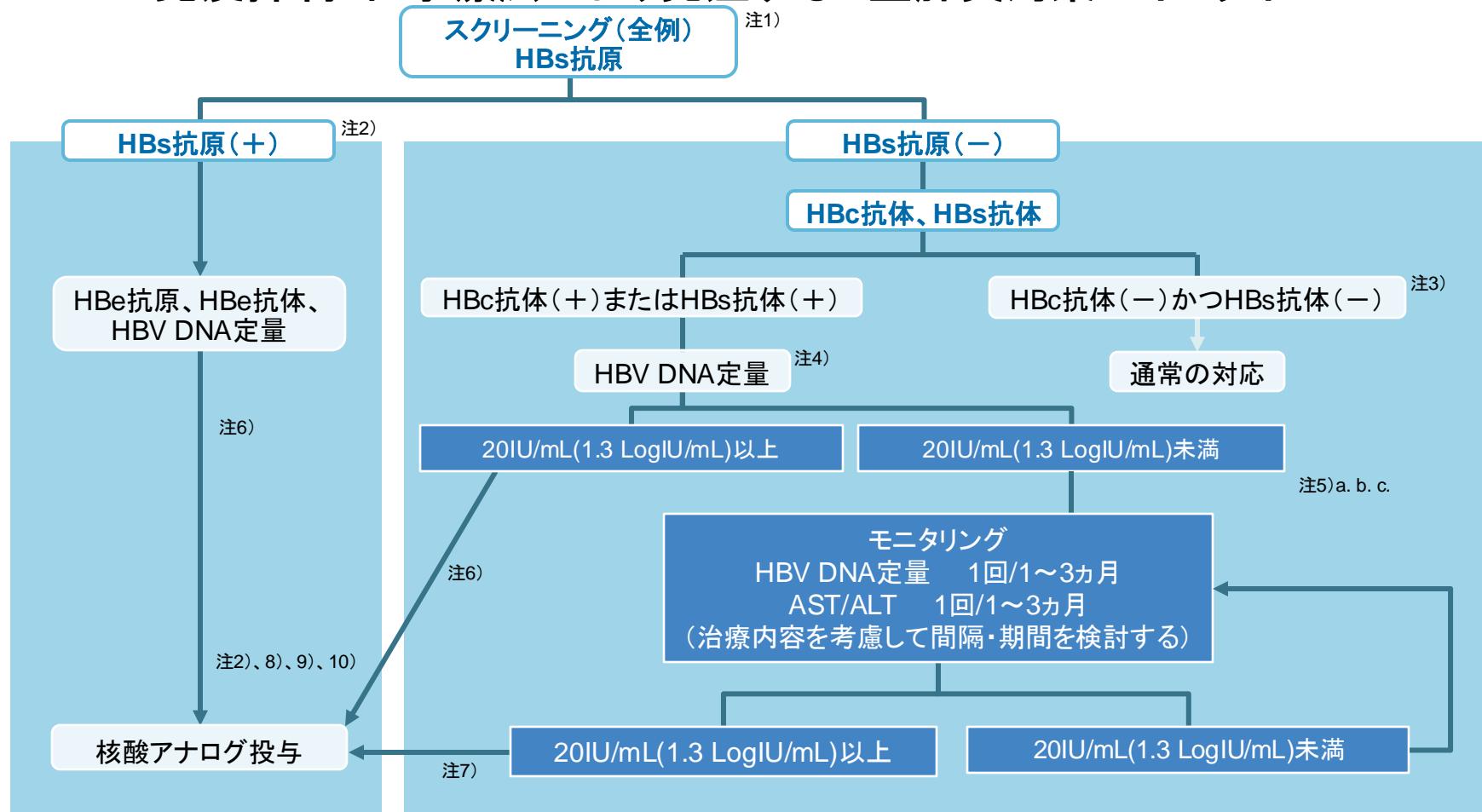
1. B型肝炎治療ガイドライン(第3版): 資料3 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン: 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会, 日本肝臓学会ホームページ2017.

2. 日本皮膚科学会乾癬生物学的製剤検討委員会, 大槻 マミ太郎 ほか: 日皮会誌. 2019; 129(9):1845-1864

3. Ohtsuki M, et al. J Dermatol. 2013; 40: 683-95.

日本ガイドラインにおける安全対策マニュアル

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



ALT: Alanine Aminotransferase (アラニンアミノトランスフェラーゼ), AST: Aspartate Aminotransferase (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ),
DNA: Deoxyribonucleic Acid (デオキシリボ核酸), HBV: Hepatitis B Virus (B型肝炎ウイルス)

日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編. B型肝炎治療ガイドライン(第3版). 2017年8月より引用改変

https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b

アクセス日: 2017年9月1日

日本ガイドラインにおける 安全対策マニュアル

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

補足: 血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部においてHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においてもHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および抑制療法においては、HBV再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注1) 免疫抑制・化学療法前に、HBVキャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。まずHBs抗原を測定して、HBVキャリアかどうか確認する。HBs抗原陰性の場合には、HBc抗体およびHBs抗体を測定して、既往感染者かどうか確認する。HBs抗原・HBc抗体およびHBs抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs抗体単独陽性(HBs抗原陰性かつHBc抗体陰性)例においても、HBV再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。

注2) **HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。すべての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。**

注3) 初回化学療法開始時にHBc抗体、HBs抗体未測定の再治療例および既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA定量検査などによる精査が望ましい。

注4) 既往感染者の場合は、リアルタイムPCR法によりHBV DNAをスクリーニングする。

注5) a. リツキシマブ(±ステロイド)、フルダラビンを用いる化学療法および造血幹細胞移植: 既往感染者からのHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。
b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的治療薬を併用する場合: 頻度は少ないながら、HBV再活性化のリスクがある。HBV DNA量のモニタリングは1~3か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。
c. 副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法: HBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後(中止を含む)少なくとも6か月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。なお、6か月後以降は、3か月ごとのHBV DNA量測定を推奨するが、治療内容に応じて高感度HBs抗原測定(感度 0.005 IU/mL)で代用することを考慮する。

注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始する。ことに、ウイルス量が多いHBs抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。

注7) **免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV DNA量が20 IU/ml(1.3 LogIU/ml)以上になった時点で直ちに核酸アナログ投与を開始する(20 IU/ml未満陽性の場合は、別のポイントでの再検査を推奨する)。**また、高感度HBs抗原モニタリングにおいて1 IU/mL未満陽性(低値陽性)の場合は、HBV DNAを追加測定して20 IU/ml以上であることを確認した上で核酸アナログ投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止するのではなく、対応を肝臓専門医と相談する。

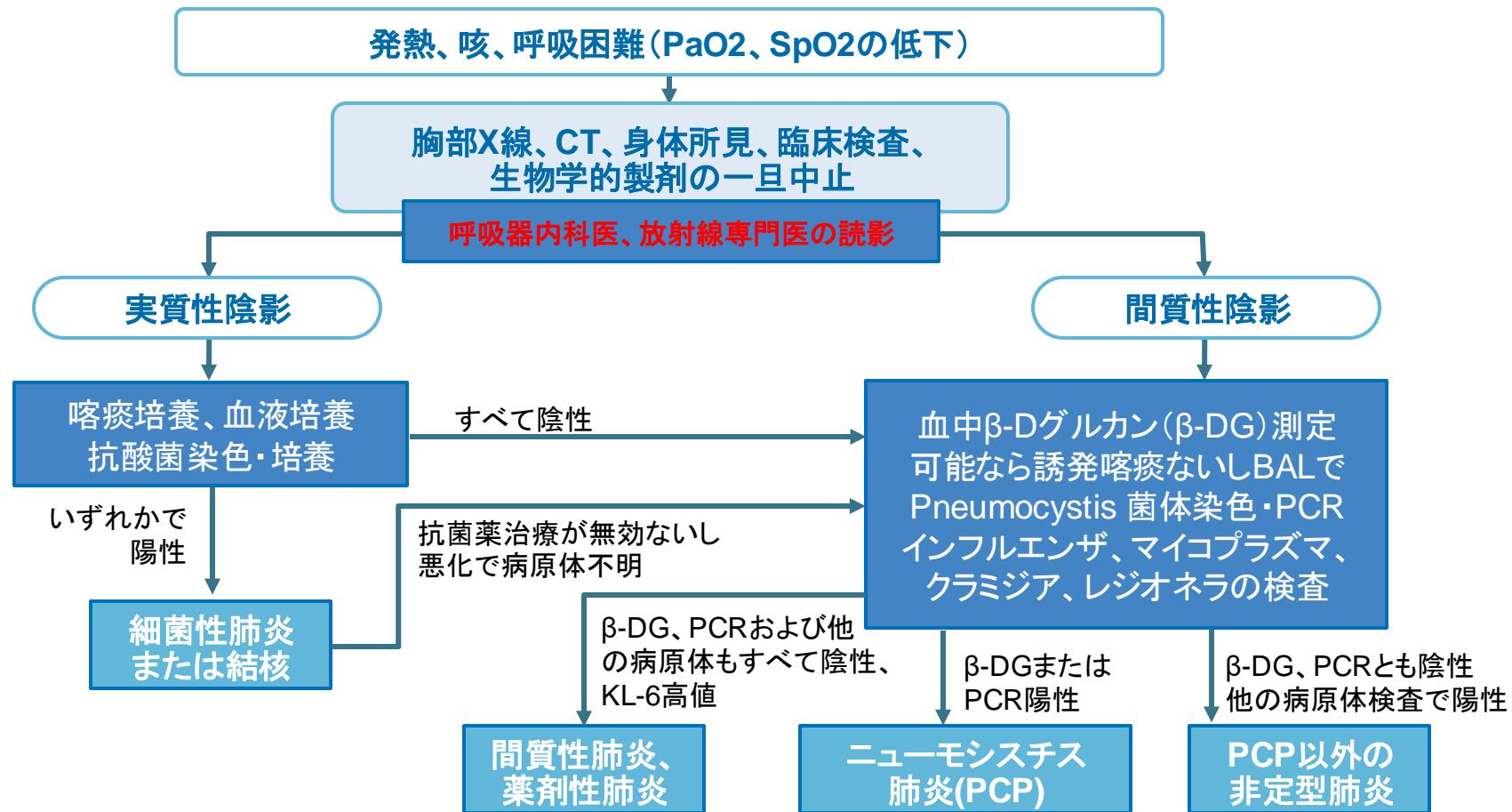
注8) 核酸アナログは薬剤耐性の少ないETV(エンテカビル)、TDF(テノホビル)、TAF(テノホビル・アラフェナミド)の使用を推奨する。

注9) 下記の①か②の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了が可能であるが、その決定については肝臓専門医と相談した上で行う。

①スクリーニング時にHBs抗原陽性だった症例では、B型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たしていること。②スクリーニング時にHBc抗体陽性またはHBs抗体陽性だった症例では、(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12か月間は投与を継続すること。(2)この継続期間中にALT(GPT)が正常化していること(ただしHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く)。(3)この継続期間中にHBV DNAが持続陰性化していること。(4)HBs抗原およびHBコア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。

注10) 核酸アナログ投与終了後少なくとも12か月間は、HBV DNAモニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV DNAが20 IU/ml(1.3 LogIU/ml)以上になった時点で直ちに投与を再開する。

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



β-DG: β-D Glucan (β-Dグルカン), BAL: Bronchoalveolar Lavage (気管支肺胞洗浄), PaO₂: Arterial O₂ Pressure (動脈血酸素分圧),
PCR: Polymerase Chain Reaction (ポリメラーゼ連鎖反応法), PCP: Pneumocystis Pneumonia (ニューモシスチス肺炎),
SpO₂: Saturation of Peripheral Oxygen (経皮的動脈血酸素飽和度)

乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス 併用療法①

1. 外用療法との併用

- 国内臨床試験では、生物学的製剤とステロイド外用薬/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つたが、併用の際は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。併用が必要な場合は、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。

シクロスボリン

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、重篤な感染症など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。

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ボリンを中止しても、悪化を認めることなく速やかにPASIスコアが減少しており、安全性においても特筆すべき問題は生じていない。セクキヌマブでも同様に、シクロスボリンからの直接切り替えが可能であることが示されている。しかし他の薬剤では、シクロスボ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、シクロスボリンを数週間(2~8週間程度)生物学的製剤と併用することは、薬剤の切り替えを円滑に行うための有用な手段として、欧米のガイドラインにも記載がある。

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。

エトレチナート

アシトレチン(本邦では未発売)との併用について、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、慎重に検討することが望ましい。

乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス 併用療法②

メトレキサート

米国のMTX治療ガイドラインでは、長期治療に伴う肝生検の施行が推奨されていたが、最近の欧米の推奨ではその必要性について言及されておらず、日本リウマチ学会による関節リウマチにおけるMTX診療ガイドラインにおいても、むしろ肝炎ウイルスのスクリーニングが必須と記載されている。

MTXの乾癬への適用が認められていなかったわが国では、2018年11月に厚生労働省薬事食品衛生審議会にて公知の妥当性ありと判断され、乾癬への処方が保険償還可能となっているが、リウマチ学会の診療ガイドラインに相当する安全対策マニュアルは存在しない。

関節リウマチに対するインフリキシマブの使用は、MTX単独で効果がない場合にそれと併用するように定められており、またインフリキシマブ単独で用いるよりも、MTXと併用したほうが効果は高いことが示されている。

乾癬においては、MTX併用による上乗せ効果が示されている生物学的製剤はTNF- α 阻害薬であるエタネルセプトのみであるが(ただし国内では乾癬への適応はない)、インフリキシマブにおいては、MTXと併用したほうが治療効果は持続し、継続率が高くなることが示されており、またアダリムマブにおいては、乾癬性関節炎(関節症性乾癬)におけるMTX併用で抗薬剤抗体出現が抑制され、アダリムマブの有効血中濃度が維持されるという報告がある。MTXを使用していた症例で生物学的製剤を導入した場合は、TNF- α 阻害薬開始時にMTXを中止する必要はないと考えられる。MTXをアダリムマブと併用する場合は、関節リウマチにおいてアダリムマブ80 mgへの增量との併用が承認されていないため、アダリムマブは保険上40 mgを使用することが求められる。

アプレミラスト

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。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。



膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2014年度版

膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 定義と診断に必要な主要項目

定義と診断に必要な主要項目

【定義】 膿疱性乾癬（汎発型）は、急激な発熱とともに全身の皮膚が潮紅し、無菌性膿疱が多発する稀な疾患である。病理組織学的にKogoj海綿状膿疱を特徴とする角層下膿疱を形成する。尋常性乾癬皮疹が先行する例としない例があるが、再発を繰り返すことが本症の特徴である。経過中に全身性炎症反応に伴う臨床検査異常を示し、しばしば粘膜症状、関節炎を合併するほか、まれに眼症状、二次性アミロイドーシスを合併することがある。

● 主要項目

- 1) 発熱あるいは全身倦怠感等の全身症状を伴う。
- 2) 全身または広範囲の潮紅皮膚面に無菌性膿疱が多発し、ときに融合し膿海を形成する。
- 3) 病理組織学的にKogoj海綿状膿疱を特徴とする好中球性角層下膿疱を証明する。
- 4) 以上の臨床的、組織学的所見を繰り返し生じること。ただし、初発の場合には臨床経過から下記の疾患を除外できること。

以上の4項目を満たす場合を膿疱性乾癬（汎発型）（確実例）と診断する。
主要項目2) と3) を満たす場合を疑い例と診断する。

膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン

診断の参考項目

診断の参考項目

● 重症度判定および合併症検索に必要な臨床検査所見

- 1) 白血球增多、核左方移動。
- 2) 赤沈亢進、C反応性蛋白(CRP)陽性。
- 3) 免疫グロブリン IgG 又はIgA上昇。
- 4) 低蛋白血症、低カルシウム血症。
- 5) 扁桃炎、抗ストレプトリジンO抗体(ASLO)高値、その他の感染病巣の検査。
- 6) 強直性脊椎炎を含むリウマトイド因子陰性関節炎。
- 7) 眼病変(角結膜炎、ぶどう膜炎、虹彩炎など)。
- 8) 肝・腎・尿所見:治療選択と二次性アミロイドーシス評価。

● 膿疱性乾癬（汎発型）に包括しうる疾患

- 1) 急性汎発性膿疱性乾癬(von Zumbusch型):膿疱性乾癬（汎発型）の典型例。
- 2) 疱疹状膿瘍疹:妊娠、ホルモンなどの異常に伴う汎発性膿疱性乾癬。
- 3) 稽留性肢端皮膚炎の汎発化:厳密な意味での本症は稀であり、診断は慎重に行う。
- 4) 小児汎発性膿疱性乾癬:circinate annular formは除外する。

一過性に膿疱化した症例は原則として本症に包含されないが、治療が継続されているために再発が抑えられている場合にはこの限りではない。

膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 除外項目

除外項目

● 除外診断

- 1) 尋常性乾癬が明らかに先行し、副腎皮質ホルモン剤などの治療により一過性に膿疱化した症例は原則として除外するが、皮膚科専門医が一定期間注意深く観察した結果、繰り返し容易に膿疱化する症例で、本症に含めた方がよいと判断した症例は、本症に含む。
- 2) circinate annular formは、通常全身症状が軽微なので対象外とするが、明らかに汎発性膿疱性乾癬に移行した症例は、本症に含む。
- 3) 一定期間の慎重な観察により角層下膿疱症、膿疱型薬疹(acute generalized exanthematous pustulosis:AGEPを含む)と診断された症例は除く。

膿疱性乾癬（汎発型）の重症度判定

A 皮膚症状の評価： 紅斑、膿疱、浮腫 (0~9)

B 全身症状・検査所見の評価： 発熱、白血球数、血清CRP、血清アルブミン (0~8)

○ 重症度分類： (点数の合計)	軽症 (0~6)	中等症 (7~10)	重症 (11~17)
---------------------	-------------	---------------	---------------

A 皮膚症状の評価(0~9)

評価項目	スコア			
	高度	中等度	軽度	なし
紅斑面積(全体) *	3	2	1	0
膿疱を伴う紅斑面積 **	3	2	1	0
浮腫の面積 **	3	2	1	0

* 体表面積に対する% (高度:75%以上、中等度:25以上75%未満、軽度:25%未満)

** 体表面積に対する% (高度:50%以上、中等度:10以上50%未満、軽度:10%未満)

B 全身症状・検査所見の評価(0~8)

評価項目	スコア		
	2	1	0
発熱 (°C)	38.5 以上	37 以上 38.5 未満	37 未満
白血球数 (/μL)	15,000 以上	10,000 以上 15,000未満	10,000 未満
CRP (mg/dL)	7.0 以上	0.3 以上 ~ 7.0 未満	0.3 未満
血清アルブミン (g/dL)	3.0 未満	3.0 以上 ~ 3.8 未満	3.8 以上

CRP: C-Reactive Protein (C反応性タンパク)

膿疱性乾癬（汎発性）診療ガイドライン 標準的乾癬治療の安全使用のために①

療法	治療上の制限／考慮すべき事項	安全への配慮
エトレチナート	異所性石灰化、過骨症モニター（長期内服、30g超の内服）。	<ul style="list-style-type: none"> ・催奇形性、高脂血症など。 （妊婦、授乳婦、パートナーは絶対禁忌） 服用中止後、女性は2年間、男性は半年間避妊。
シクロスボリン	<p>長期漫然投与の回避。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2年まで（英国、独） ・1年まで（米国） 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎毒性、高血圧*、免疫抑制、発癌など。 ・降圧薬はレニン・アンгиオテンシン系を抑制し、腎保護作用を有するアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）、アンギオテンシン変換酵素阻害薬（ACE-I）が推奨されている。 従来のカルシウム拮抗薬も腎保護作用を有するが、ニフェジビンは、歯肉肥厚を起こす可能性がある。 ・妊婦、妊娠の可能性がある婦人、授乳婦への投与は禁忌*。（* 海外ではclass C 薬剤に分類され必ずしも禁忌ではない） ・タクロリムス（プログラフ[®]）、ピタバスタチン（リバロ[®]）併用禁忌。 ・PUVA、レチノイドとの併用は原則として行なわない。
メトレキサート	<ul style="list-style-type: none"> ・危険因子チェック。 ・肝機能モニター。 ・間質性肺炎モニター。 ・葉酸投与による副作用軽減。 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝障害、骨髓抑制、催奇形性、免疫抑制、発癌、間質性肺炎など。 （妊婦、授乳婦、パートナーは絶対禁忌。血液透析中は禁忌） ・服用中止後、女性は1ヶ月、男性は3ヶ月の避妊。

膿疱性乾癬（汎発性）診療ガイドライン 標準的乾癬治療の安全使用のために②

療法	治療上の制限／考慮すべき事項	安全への配慮
PUVA	・200回/1000 Jを超えない。	・免疫抑制、発癌。 (発癌の危険性のために妊婦、授乳婦は禁忌) ・膿疱性乾癬に有効とする根拠はない。
Narrowband UVB		・特に制限はない。膿疱性乾癬に有効とする根拠はない。
TNF- α 阻害薬 ウステキヌマブ [#]	使用にあたって施設認定必要。	日本皮膚科学会生物学的製剤検討委員会「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」を参照。本ガイドラインでは妊婦、授乳婦、小児の膿疱性乾癬（汎発型）の使用報告例を述懐して推奨度を加えた。
顆粒球単球 吸着除去療法	顆粒球数 2,000/mm ³ 以下の患者、感染症を合併している患者あるいは合併が疑われる患者には使用しない。	肝障害、腎障害のある患者、アレルギー素因のある患者、抗凝固剤に対する過敏症の既往のある患者、赤血球減少(300万/mm ³ 以下)、極度の脱水(赤血球 600万/mm ³ 以上)のある患者、重篤な心血管系疾患のある患者、体温38°C以上の患者には慎重に適応する。

[#] 本邦では膿疱性乾癬に対する適応なし



シクロスボリンMEPCによる乾癬治療の ガイドライン2004年度版 他

日本のシクロスボリン治療ガイドライン

適応患者

1. 尋常性乾癬

- ① 皮疹が全身の30%以上またはPASIスコアが12以上におよぶもの
- ② 難治性の患者(①の基準を満たさなくてもよい)
 - ・ 従来の治療に抵抗性を示す患者
 - ・ QOLが障害されている患者
 - ・ 現在の治療効果に満足が得られない患者

2. 膿疱性乾癬

3. 乾癬性紅皮症

4. 乾癬性関節炎(関節症性乾癬)

関節症状が主体である場合は使用を控える

PASI: Psoriasis Area and Severity Index, QOL: Quality of Life

日本のシクロスボリン治療ガイドライン

禁忌・慎重投与

投与禁忌の患者

- ・ 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- ・ タクロリムス(プログラフ®)投与中の患者
- ・ 妊婦、妊娠している可能性のある婦人または授乳婦
- ・ ピタバスタチン(リバロ®)投与中の患者

2004年度版ガイドライン発行以降、シクロスボリン製剤の添付文書は改訂されています。

禁忌・慎重投与の項も改訂(スタチン製剤など)となっているため、シクロスボリン製剤の最新の添付文書をご確認ください。

日本のシクロスボリン治療ガイドライン

禁忌・慎重投与(続き)

慎重投与の患者

- ・サンディミュン[®]内用液またはカプセルから切り替えて本剤を使用する患者
- ・腎機能障害のある患者
- ・高血圧症の患者
- ・肝機能障害のある患者
- ・膵機能障害のある患者
- ・感染症のある患者
- ・悪性腫瘍またはその既往歴のある患者
- ・PUVA療法中の患者(または過去に施行経験のある患者)
- ・高齢者
- ・新生児(低出生体重児)または乳児

2004年度版ガイドライン発行以降、シクロスボリン製剤の添付文書は改訂されています。

禁忌・慎重投与の項も改訂(スタチン製剤など)となっているため、シクロスボリン製剤の最新の添付文書をご確認ください。

PUVA: Psoralen Ultraviolet A

日本のシクロスボリン治療ガイドライン

用法・用量

- 初期用量: 2.5~5mg/kg/日を目安とする。
- 用法: 原則として、1日量を2回に分けて経口投与する。
- 用量調節: 臨床症状を見ながら0.5~1mg/kg/日を目安に適宜増減を行うが、5.0mg/kg/日を越えない。副作用が発現した場合、またはシクロスボリンの血中濃度(トラフ値)が高値を持続し副作用の発現が懸念される場合は、0.5~1mg/kg/日を目安に適宜減量する。

初期用量2.5mg/kg/日(最大5mg/kg/日)、1クールを最大12週間として投与した結果、約70%の患者は、2クール以下で症状を1年間にわたってコントロールできたと報告されている。このことからシクロスボリンMEPCは寛解導入薬として使用し、寛解導入後は副作用を考慮して外用療法に切り替えることが望ましい。

一部の患者では、投与中止により再燃を繰り返すため長期投与が必要となる場合がある。

MEPC: Microemulsion Pre-Concentration

日本のシクロスボリン治療ガイドライン

用法・用量(1日1回投与法)

1日2回投与と同等の治療効果が期待でき、有効な1日用量を低用量に抑える方法。

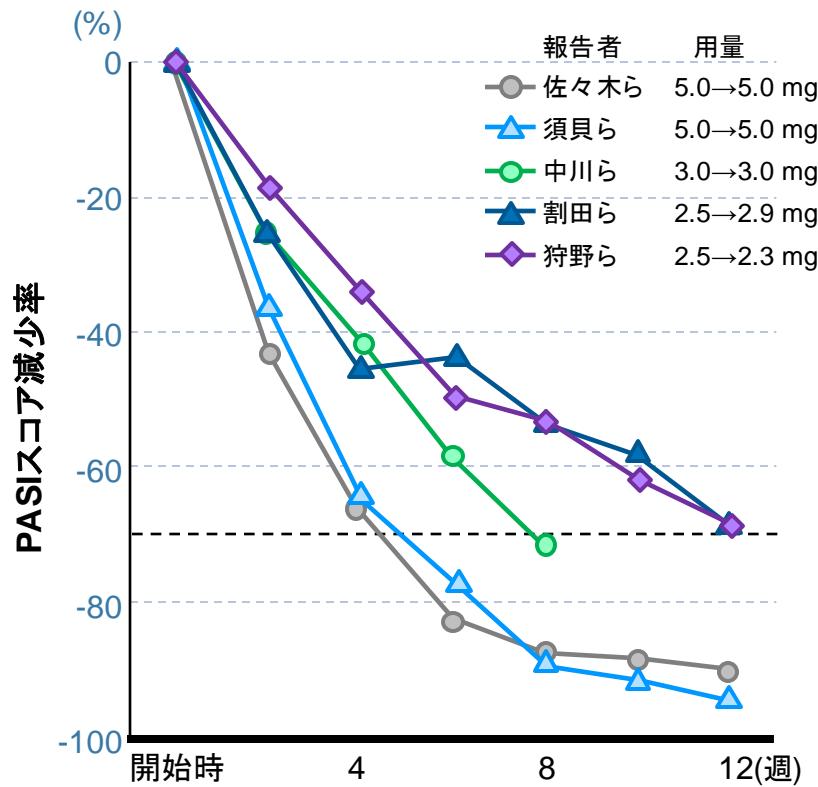
- 初期用量: 1.5~2.5 mg/kg/日。
- 用法: 1日1回朝(食前もしくは食後)に投与する。

食前投与の方が薬剤血中濃度は上昇し、有効性は高いとされている。

しかし、空腹時内服のために胃部不快感などの消化器系の症状や、急激な血中濃度上昇のために血圧上昇、頭痛や動悸などを訴えることがある。このような場合には、症例に合わせ、食前は避けて食後に投与する、または、服用時期を夕にする、などの方法が考えられる。

日本のシクロスボリン治療ガイドライン

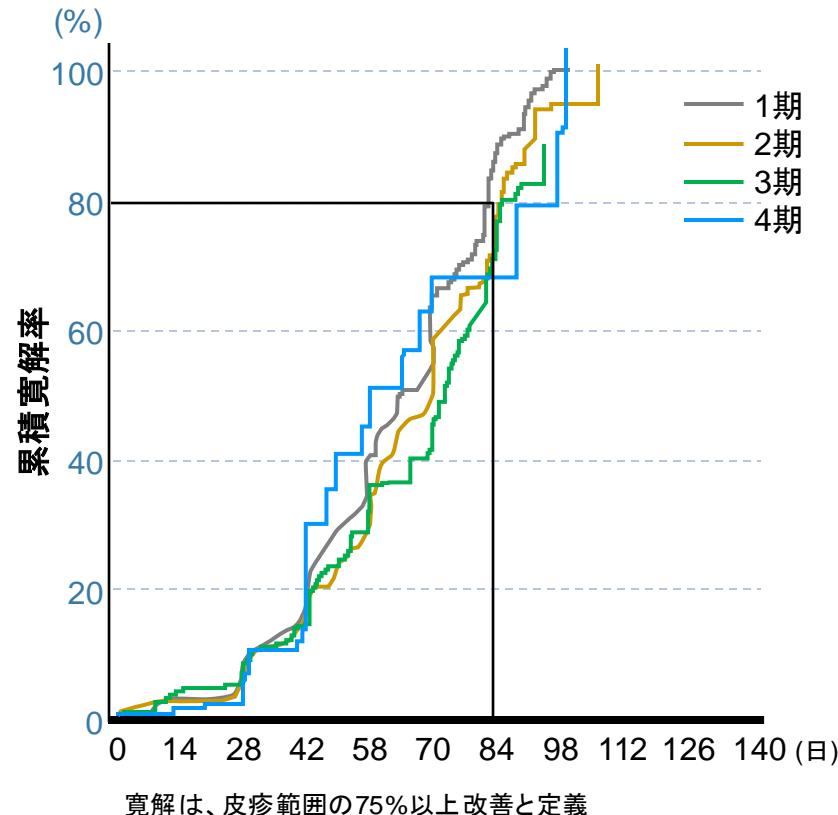
PASIスコアの減少率



初期用量から最終用量までの平均用量がほぼ同一に維持されている論文を選択

- パリのコンセンサス会議の検討でも、初期用量2.5~5.0mg/kg/日を12~16週間投与すると、80~90%の患者で速やかに皮疹の著明改善または完全消失が認められた。

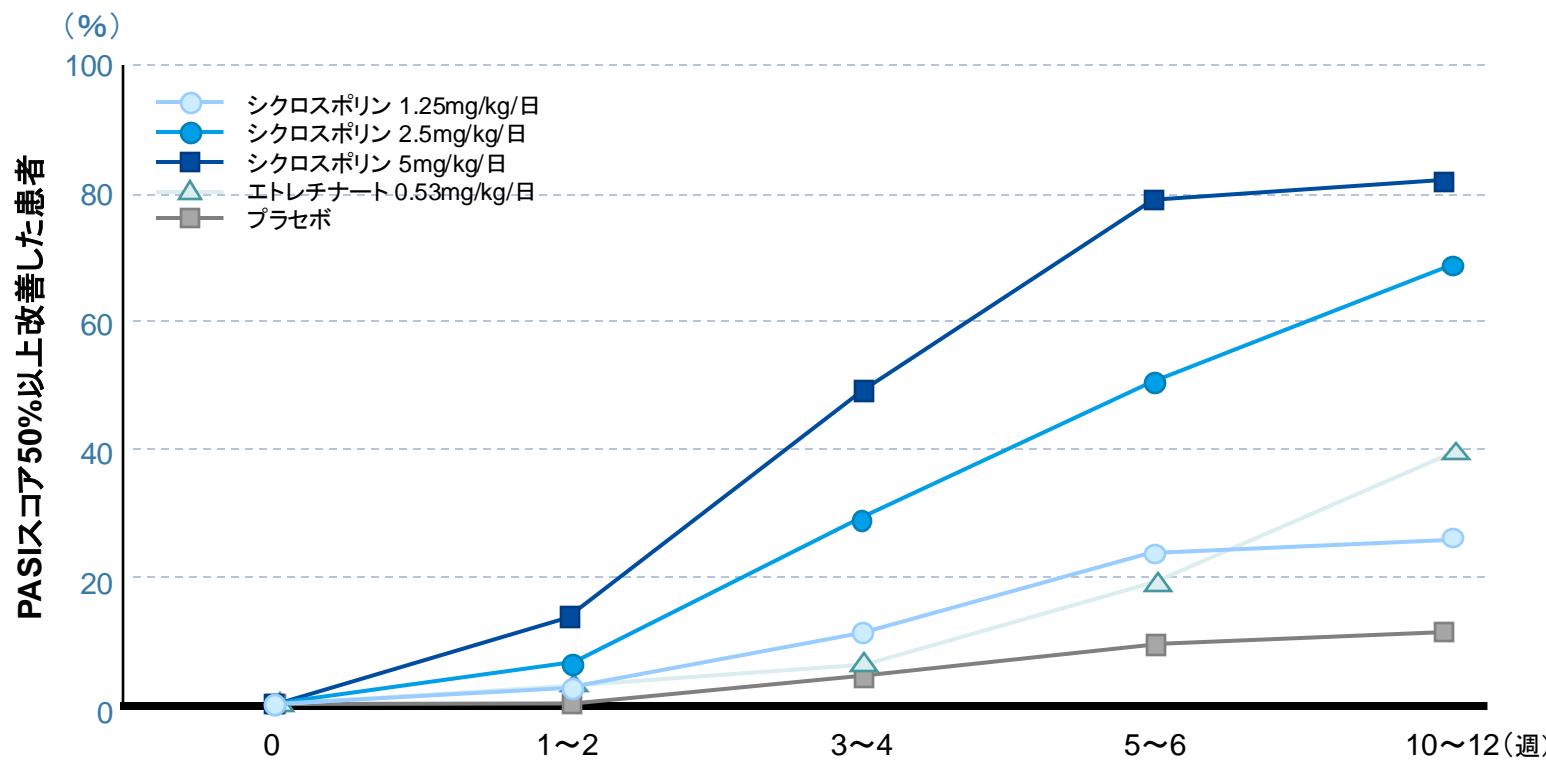
寛解導入率



寛解は、皮疹範囲の75%以上改善と定義

日本のシクロスボリン治療ガイドライン

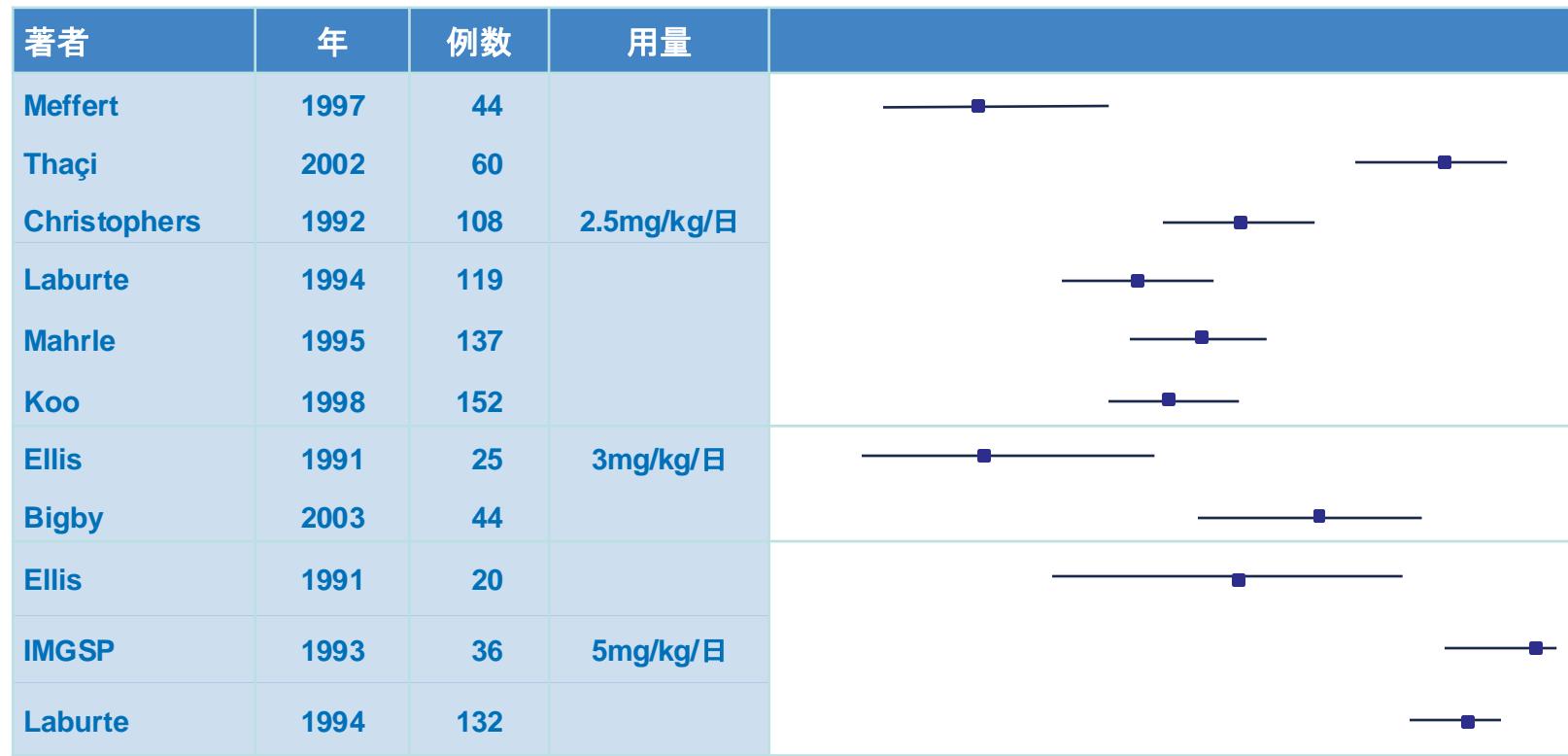
効果発現率



- メタアナリシスによるPASIスコア50%改善率は、投与10~12週後で2.5mg/kg/日投与群70%、5mg/kg/日投与群82%で、エトレチナート0.53mg/kg/日投与群の41%に比べて有意に優れ、用量依存的にPASIスコアを改善している。

シクロスボリンの奏効率（メタアナリシス）

シクロスボリン治療10～16週目における PASI75の報告間比較



日本のシクロスボリン治療ガイドライン

腎障害

- ① 腎障害を判断する指標は、血清クレアチニン値(以下S-Cr)が適切である。
 - ② 腎障害の多くは、用量調節または投与中止により可逆的に改善することから、S-Crが異常値を示した場合、または投与前値より30%以上上昇した時は、0.5～1mg/kg/日を目安に漸減し、場合によっては中止する。
 - ③ 投与中止後1ヵ月程度経過しても、S-Crの改善傾向がみられなかった場合、または1年以上の長期に継続投与した場合には、腎臓内科などの専門医に相談の上、腎機能の精査を行うことを考慮する。
-
- シクロスボリンによる腎障害は、糸球体の輸入細動脈の収縮作用による腎血流量の減少と間質・尿細管・細動脈病変が主要であるが、輸入細動脈の血管収縮は投与量と個体の感受性に、間質・尿細管病変は投与期間に依存する。

日本のシクロスボリン治療ガイドライン

腎障害(続き)

- S-Crが異常値を示した場合、または投与前値より30%以上上昇した場合は、0.5～1mg/kg日を目安に漸減し、場合によっては中止する。投与中止後1カ月程度経過してもS-Crの改善傾向がみられなかつた場合は、腎臓内科などの専門医専門医に相談の上、腎機能の精査を行うことを考慮する。
- 1年程度以上継続投与すると、慢性の腎障害のリスクは高くなる。
- 1年以上の長期に継続投与した場合には、腎臓内科などの専門医に相談の上、腎機能の精査を行うことが望ましい。

日本のシクロスボリン治療ガイドライン

血圧

- ① 経時的に測定し、臨床上問題があると判断した場合には、投与量を調節する。また、降圧薬を併用してもコントロールできない場合には、0.5～1mg/kg/日を目安に漸減し、場合によっては本剤の投与を中止する。
- ② 降圧薬は、チトクロームP450(CYP3A)の代謝に影響を及ぼさず、腎保護作用を有する薬剤(ACE- I、ARB、一部のカルシウム拮抗薬など)を用いることが望ましい。
 - パリのコンセンサスでは「カルシウム拮抗薬(ニフェジピン等)を併用することにより歯肉肥厚の発現率が増加するので併用を避けること」とされている。

ACE: Angiotensin Conversion Enzyme (アンジオテンシン変換酵素), ARB: Angiotensin Receptor Blocker (アンジオテンシン受容体遮断薬)

日本のシクロスボリン治療ガイドライン

シクロスボリンMEPCの血中濃度モニタリング

- 効果と副作用の指標として、血中濃度を参考に用量調節することが望ましい。投与開始早期(1~2週後)に測定し、その後は必要に応じて測定する。
- 用量の変更や薬剤の併用により血中濃度が変動する可能性がある場合は、必要に応じて測定する。
- 測定は全血でモノクローナル抗体を用いたRIA法、FPIA法、EMIT法、HPLC法を用いる。

RIA: Rdioimmunoassay (放射性免疫検定), FPIA: Fluorescence Polarization Immunoassay (蛍光偏光免疫測定),
EMIT: Enzyme-Multiplied Immunoassay Technique (均一酵素免疫測定), HPLC: High-Performance Liquid Chromatography (高速液体クロマトグラフィー)

日本のシクロスボリン治療ガイドライン

シクロスボリンMEPCの血中濃度モニタリング(続き)

- 血中濃度の指標
- ① C_0 [トラフ値:投与12(10~14)時間後の血中濃度]
200 ng/mLを超えないこと。移植領域において、効果および安全性の最も良い指標はAUC₀₋₁₂およびAUC₀₋₄であるが、一点で測定する場合は、下記の C_2 が指標になりうることが報告されている。
- ② C_2 (投与2時間後の血中濃度)。
- ③ AUC₀₋₄(投与4時間後までの血中濃度一時間曲線下面積)。
- 血中濃度測定は特定薬剤治療管理料として保険で認められている。
(投与開始月は750点/月、2カ月後以降は470点/月)

AUC: Area Under the Curve (曲線下面積)

日本のシクロスボリン治療ガイドライン

副作用の対策と検査項目

シクロスボリン血中濃度

腎機能: クレアチニンクリアランス (Ccr)、BUN、 β_2 -microglobulin、尿蛋白、尿酸

肝機能: AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、 γ -GTP、LDH、ビリルビン

脂 質: トリグリセリド、コレステロール

電解質: Na、K、Cl、Ca (活性型ビタミンD₃外用薬との併用時に
血清カルシウム値が上昇する可能性がある)、
Mg (腎機能低下時にMg低下が起こることがある)

膵機能: 血糖値、アミラーゼ

ALP: Alkaline Phosphatase (アルカリホスファターゼ), ALT: Alanine Aminotransferase (アラニンアミノトランスフェラーゼ),
AST: Aspartate Aminotransferase (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ), BUN: Blood Urea Nitrogen (血中尿素窒素),
GTP: Guanosine Triphosphate (グアノシン三リン酸), LDH: Lactase Dehydrogenase (乳酸脱水素酵素)

日本のシクロスボリン治療ガイドライン（補足）

生物学的製剤との切り替えの留意点

① シクロスボリンから生物学的製剤への切り替え。

シクロスボリンの中止による症状再燃が懸念される場合も多いため、そのような場合に限って、シクロスボリンを数週間減量しながら、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の1つとも考えられる。

② 生物学的製剤からシクロスボリンへの切り替え。

生物学的製剤治療において、一次無効や二次無効、および何らかの副作用が出現した場合や薬剤費負担の面から、他の生物学的製剤（作用機序が異なる製剤、投与方法や投与間隔が異なる製剤）へ切り替えることも考えられる。場合によっては、シクロスボリンを含む既存治療への切り替え、あるいはシクロスボリン治療を緊急避難的に施行したあと他の生物学的製剤へ切り替えを行う方法も考えられる。しかし、シクロスボリンへの切り替えについて、具体的な方法などは現在確立していない。



エトレチナートのガイドライン

エトレチナートの使用の概略

1. 適応

- a. 乾癬性紅皮症
- b. 汎発性膿疱性乾癬
- c. 重症難治性乾癬
- d. 出産年齢を超えた女性の乾癬
- e. 長期避妊可能な女性の乾癬
- f. 心血管系に障害のないもの
- g. 本人あるいは家族性の高リポタンパク血症のないもの
- h. 活動性肝障害のないもの
- i. 過剰の飲酒は避ける
- j. 少なくとも月1回の通院可能なものの
- k. 粘膜の副作用に耐えるもの

2. 投与法

- a. 初期量1mg/kg/日(標準量 50～75mg/日)
効果発現とともに維持量(10～25mg/日)まで漸減する
- b. 初期量0.2～0.5mg/kg/日(標準量 10～25mg/日)
効果と副作用を考え増減し、維持量を決めていく

3. 経過観察事項

- a. 臨床評価 最初の1か月は週1回、次の6か月は月1回、以後は2～3か月に1回
- b. 一般検査 最初の6か月は月1回、以後は2～3か月に1回
- c. X線検査 特に25歳以下では、2～3か月に1回
- d. 妊娠検査 妊娠可能な年齢の女性では、投与前および治療終了後1年間は月1回
- e. 眼科検査 2～3か月に1回