



# 乾癬の治療： 非生物学的製剤

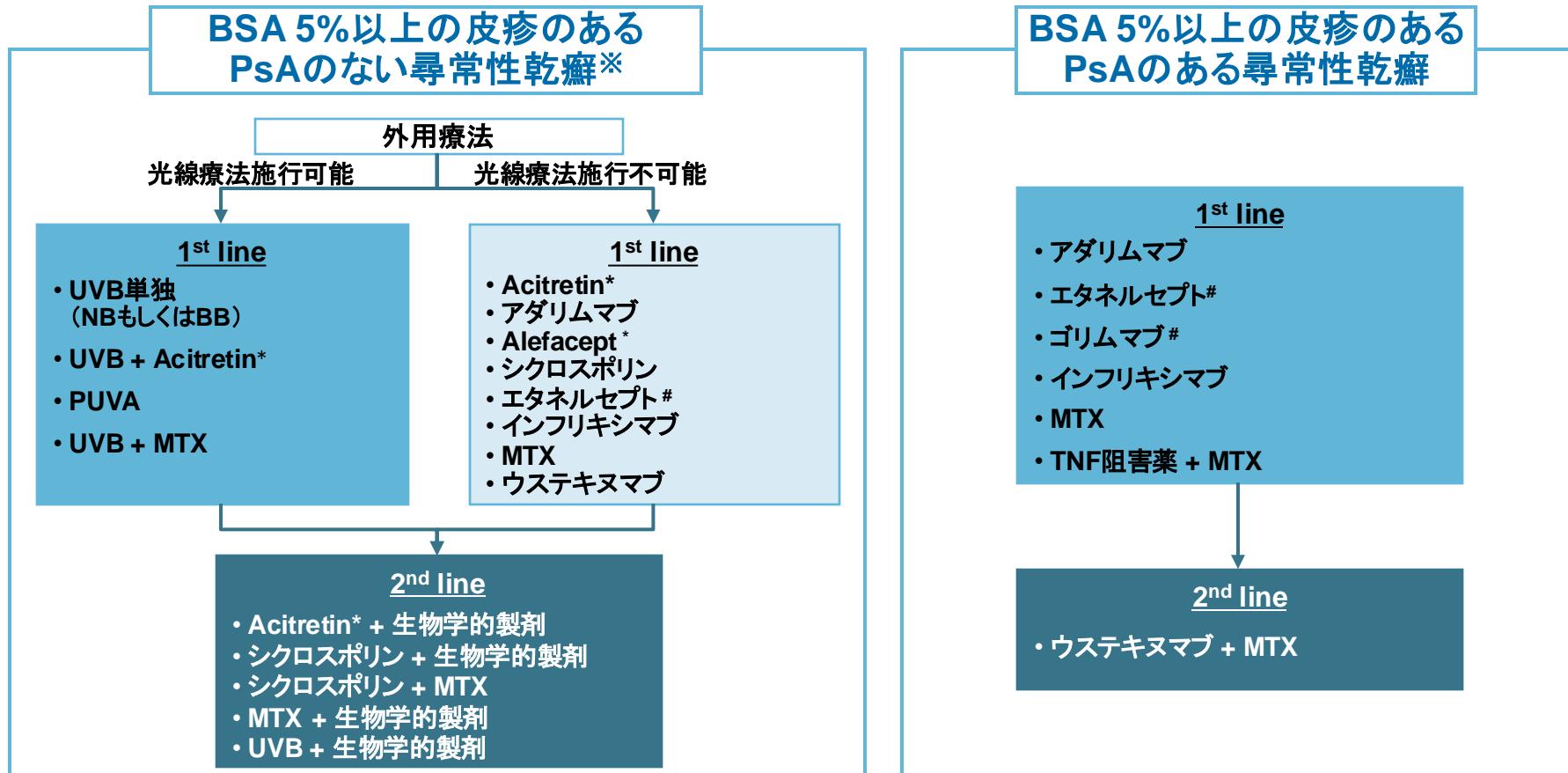
# M9: 乾癬の治療：非生物学的製剤

## 項目

- ガイドラインによる位置づけ
- 局所療法
- 保険適応外の外用薬
- 全身療法

# 米国のがイドラインにおける各薬剤の位置づけ

## AADガイドライン(米国:2011年版)

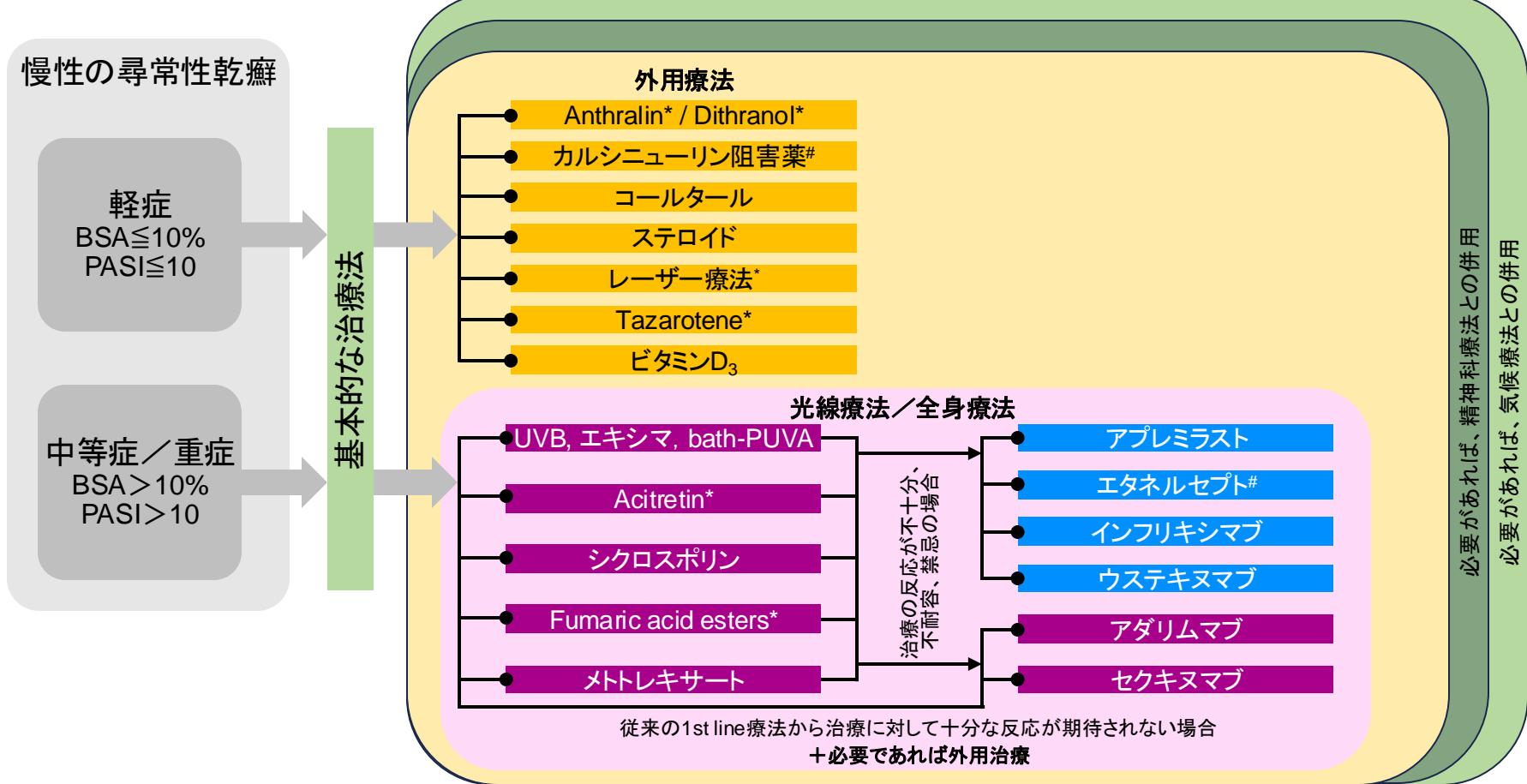


※ 成人男性のアルゴリズム、\*本邦においては未発売、#本邦では乾癬に対する適応なし

AAD: American Academy of Dermatology, BB: Broadband, BSA: Body Surface Area, MTX: Methotrexate (メトレキサート), NB: Narrowband, PUVA: Psoralen Ultraviolet A, PsA: Psoriatic Arthritis (乾癬性関節炎), UVB: Ultraviolet B, TNF: Tumor Necrosis Factor (腫瘍壞死因子)

# 欧洲のガイドラインにおける各薬剤の位置づけ②

## S3ガイドライン update 2018(ドイツ) [尋常性乾癬の治療方針]



BSA: Body Surface Area(体表面積), PASI : Psoriasis Area and Severity Index, PUVA: Psoralen Ultraviolet A(ソラレン長波長紫外線), UVB : Ultraviolet B

# 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- $\alpha$ 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）治療アルゴリズム

膿疱性乾癬（汎発型）の診断と重症度判定

全身炎症反応に対するプライマリケア

## I. 心・循環系、呼吸不全に対する治療

膿疱性乾癬関連ARDS/capillary leak症候群	
	推奨度
・副腎皮質ステロイド	[B]*
・その他の支持療法	[A]*

## II. 皮膚症状に対する治療

### 成人（非妊婦）に対する全身療法

	推奨度
・エトレチナート	[C1(B)*]
・シクロスボリン	[C1(B)*]
・メトレキサート+	[C1]
（併用療法）	
・エトレチナート+メトレキサート	[C1]
・シクロスボリン+メトレキサート	[C2]
・TNF- $\alpha$ 阻害薬	[C1]
・その他の生物学的製剤	[C1]*
・顆粒球単球吸着除去療法	[C1]

### 外用療法

	推奨度
・副腎皮質ステロイド	[C1]
・ビタミンD <sub>3</sub> *	[C1,C2]
・タクロリムス軟膏*	[C1,C2]

### 光線療法

	推奨度
・NB・UVB療法（慢性期）	[C1,C2]

## III. 関節症状に対する治療

### 皮疹治療に加えて

	推奨度
・メトレキサート	[B]
・TNF- $\alpha$ 阻害薬#	[B]*
・シクロスボリン	[C1]
・エトレチナート	[C1]
・スルファサラジン+	[C1]
・ウステキヌマブ+	[C1]*

### 妊婦・授乳婦症例に対する全身療法

	推奨度
・シクロスボリン	[C1]*
・副腎皮質ステロイド	[C1]*
・TNF- $\alpha$ 阻害薬**	[C1]*
・顆粒球単球吸着除去療法	[C1]

### 小児例に対する全身療法

	推奨度
・シクロスボリン	[C1]*
・エトレチナート	[C1,C2]*
・副腎皮質ステロイド	[C1,C2]*
・TNF- $\alpha$ 阻害薬**	[C1]*
・顆粒球単球吸着除去療法	[C1]

\* 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- $\alpha$ 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- $\alpha$ 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つて適用を考慮する

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

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.

# 局所療法

# 局所療法

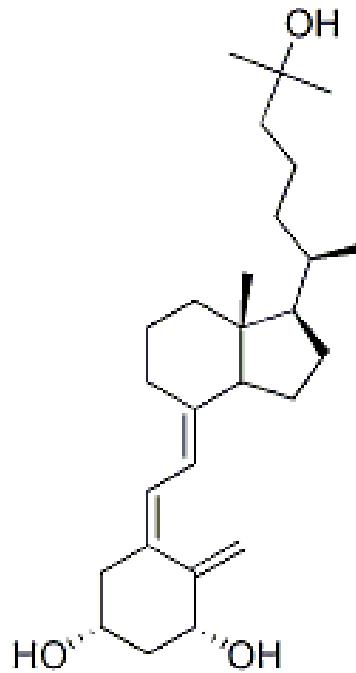
## ● 乾癬の局所療法

種類	一般名
活性型ビタミンD <sub>3</sub> 誘導体	カルシポトリオール、マキサカルシトール、タカルシトール
ストロンゲスト	0.05%クロベタゾールプロピオン酸エステル、0.05%ジフロラゾン酢酸エステル
ベリーストロング	0.1%モメタゾンフランカルボン酸エステル、0.05%ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、0.05%フルオシノニド、0.064%ベタメタゾンジプロピオン酸エステル、0.05%ジフルプレドナート、0.1%アムシノニド、0.1%ジフルコルトロン吉草酸エステル、0.1%酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン
合成副腎皮質ホルモン剤	ストロング 0.3%デプロドンプロピオン酸エステル、0.1%デキサメタゾンプロピオン酸エステル、0.12%デキサメタゾン吉草酸エステル、0.12%ベタメタゾン吉草酸エステル 0.025%ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、0.025%フルオシノロンアセトニド  ミディアム 0.3%プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル、0.1%トリアムシノロンアセトニド、0.1%アルクロメタゾンプロピオン酸エステル、0.05%クロベタゾン酪酸エステル、0.1%ヒドロコルチゾン酪酸エステル、0.1%デキサメタゾン  ウィーク 0.5%プレドニゾロン
外用配合剤 (活性型ビタミンD <sub>3</sub> 誘導体 / 合成副腎皮質ホルモン剤)	カルシポトリオール水和物 / ベタメタゾンジプロピオン酸エステル、マキサカルシトール / ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル

1. 古江 増隆ほか. 日皮会誌. 2009; 119(8):1515-34. より引用改変

2. 皮膚科臨床アセット10 ここまでわかった乾癬の病態と治療2012 古江 増隆総編集 中山書店 p226-230

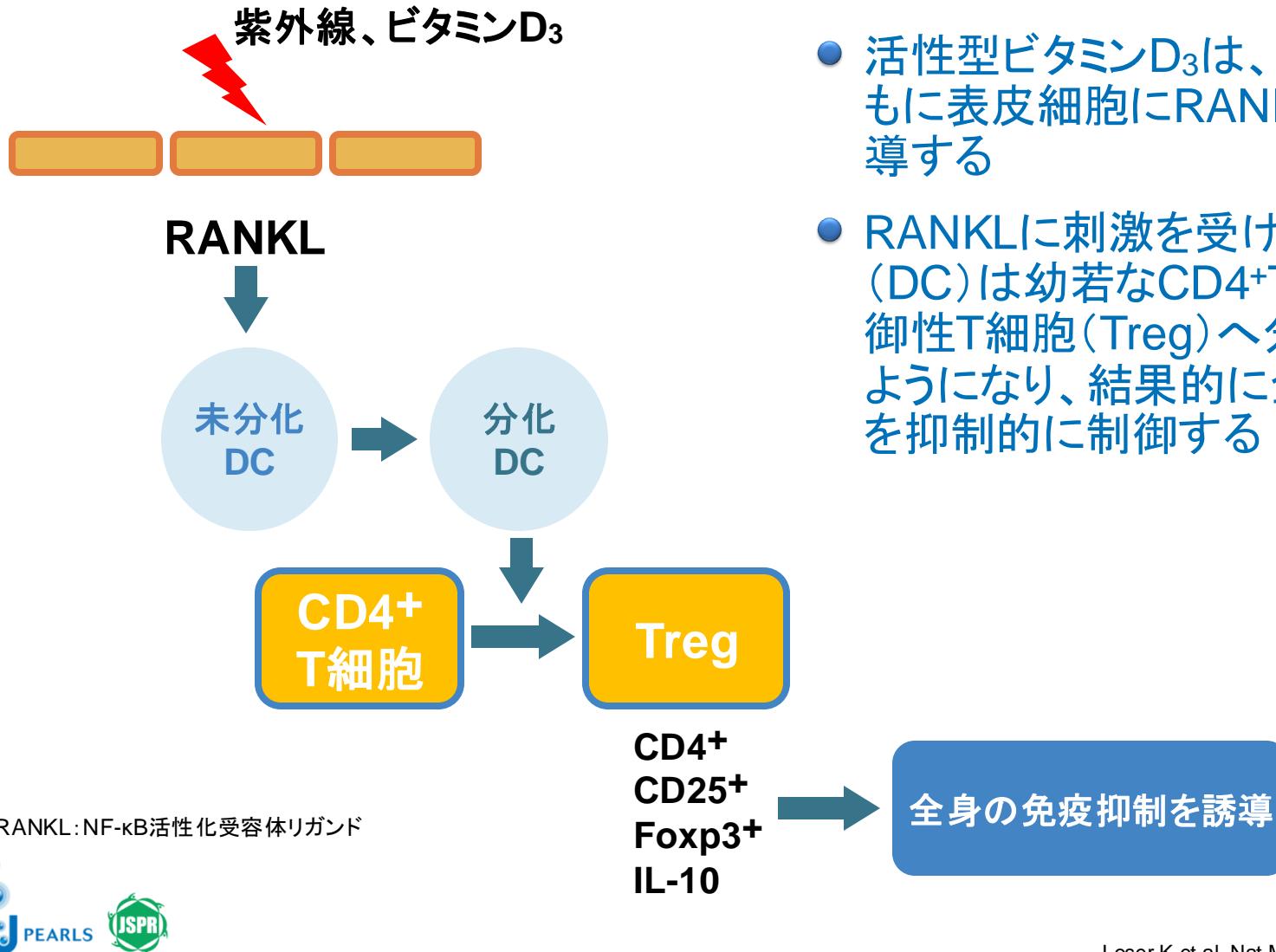
# 活性型ビタミンD<sub>3</sub>誘導体の構造式および作用機序



天然型活性型ビタミンD<sub>3</sub>の構造式<sup>1</sup>  
(1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>)

- 活性型ビタミンD<sub>3</sub>誘導体の構造式<sup>2</sup>  
細胞増殖抑制および分化誘導作用を保ちつつ、天然型の1 $\alpha$ ,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>と比べてカルシウム代謝への影響が非常に少ない活性型ビタミンD<sub>3</sub>誘導体が開発された
- 活性型ビタミンD<sub>3</sub>誘導体の作用機序<sup>2</sup>
  - 表皮角化細胞の細胞増殖抑制作用と分化誘導作用が考えられており、乾癬の皮疹に活性型ビタミンD<sub>3</sub>を外用した際にも、表皮角化細胞の増殖抑制作用やフィラグリン、インボルクリンなどの分化マーカーの発現誘導がみられる
  - 活性型ビタミンD<sub>3</sub>は、リンパ球や単球、樹状細胞などの免疫反応に関わる細胞の炎症性サイトカイン産生抑制など活性化抑制作用、アポトーシス誘導作用や制御性T細胞の誘導、リンパ球の皮膚へのホーミング抑制作用など、免疫反応を抑制する作用を有している

# 外用活性型ビタミンD<sub>3</sub>は表皮RANKL発現を介して免疫を抑制的に制御する



- 活性型ビタミンD<sub>3</sub>は、紫外線とともに表皮細胞にRANKL発現を誘導する
- RANKLに刺激を受けた樹状細胞(DC)は幼若なCD4<sup>+</sup>T細胞を制御性T細胞(Treg)へ分化させるようになり、結果的に全身の免疫を抑制的に制御する

# 活性型ビタミンD<sub>3</sub>の有効性

高濃度活性型ビタミンD<sub>3</sub>外用薬による乾癬の治療



Fast responderの例(左:治療前、右:治療2週間後)

## ● 活性型ビタミンD<sub>3</sub>外用薬の使い方

- 特に高濃度活性型ビタミンD<sub>3</sub>外用薬は、乾癬の皮疹に対してステロイド外用薬\*に匹敵する臨床効果を有しており、第一選択薬とされている
- 乾癬の皮疹に対する活性型ビタミンD<sub>3</sub>外用の効果が数日程度でみられるfast-responder(約40%)、効果発現に2~3か月を要するslow-responder(約40%)、効果がみられないnon-responder(約20%)に分かれるため、活性型ビタミンD<sub>3</sub>外用薬の効果判定は、2~3か月を外用したのちに行うべきである

\* ストロングからベリーストロングクラスのステロイド外用薬が該当

# 活性型ビタミンD<sub>3</sub>の安全性

## ● 外用部位の刺激症状

- ビタミンD<sub>3</sub>外用薬の副作用で最も頻度の高いのが外用部位の刺激で、皮疹の悪化や瘙痒の増強、皮疹周囲の紅斑や瘙痒の発現などがみられることがある。顔面など経皮吸収率が高い部位では特に刺激症状が現れやすい
- これらの刺激症状は特に外用早期にみられることが多く、外用を続けていると次第に軽快していくことが多いとされるため、外用回数を減らしたり、ステロイド外用薬を併用しながら継続できることもある
- 刺激症状の悪化傾向に続き、継続が困難な場合には、ビタミンD<sub>3</sub>外用薬の外用を中止して、ステロイド外用薬に変更するか、低濃度のものも含め他のビタミンD<sub>3</sub>外用薬に変更する

## ● 高カルシウム血症

- ビタミンD<sub>3</sub>外用薬が経皮的に吸収されると、カルシウム代謝に影響を及ぼす可能性がある。多量に外用する際には高カルシウム血症の発現に留意する必要がある
- 高濃度ビタミンD<sub>3</sub>外用薬には、各製剤ごとに外用量の制限があるが、紅皮症化した例や、エトレチナートを内服している例、ステロイド外用薬で皮膚萎縮がみられる例など、皮膚のバリア機能が低下した例では、経皮吸収が高まっているため、少量の外用でも高カルシウム血症が発現する可能性がある
- 腎機能が低下している例でも注意が必要である

# ステロイドの構造式および作用機序

## ● ステロイドの構造式<sup>1</sup>

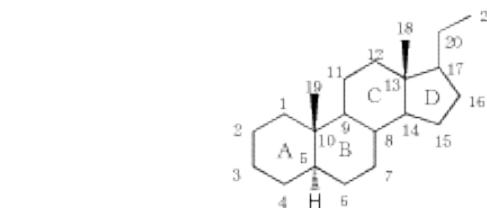
ステロイドは、ステロイド骨格と呼ばれる構造をもった化合物の総称で、生体内ステロイドには種々のステロイドホルモンや、胆汁酸、細胞膜の構成に重要な脂質であるコレステロールなどがある。

ステロイドホルモンは、その機能から、性ホルモン、糖質コルチコイド(グルココルチコイド)、

鉱質コルチコイド(ミネラルコルチコイド)などに分類されるが、糖質コルチコイドであっても

鉱質コルチコイドのような塩類代謝作用を弱いながらも持つ、機能による分類は一応の目安である。

病気の治療に用いられる「ステロイド」は、ステロイドホルモンを配合した薬品(ステロイド剤)のことであり、皮膚科でステロイドと言う場合は全て糖質コルチコイドである



ステロイドホルモン	A環	11位	17位	20位	21位
グルココルチコイド		$\beta\text{-OH}$ , $\alpha\text{-H}$ (or $=\text{O}$ )	$\alpha\text{-OH}$	$=\text{O}$	$-\text{OH}$
ミネラルコルチコイド		$\beta\text{-OH}$ , $\alpha\text{-H}$	$\alpha\text{-H}$	$=\text{O}$	$-\text{OH}$
エストロゲン		$\text{H}_2$	$\beta\text{-OH}$ , $\alpha\text{-H}$ (or $=\text{O}$ )		
アンドロゲン		$\text{H}_2$	$\beta\text{-OH}$ , $\alpha\text{-H}$		
プログステロン		$\text{H}_2$	$\alpha\text{-H}$	$=\text{O}$	

## ● ステロイドの作用機序<sup>2</sup>

ステロイドの作用は、生体内のほぼすべての細胞に存在するステロイド受容体に結合し、この複合体が抗炎症蛋白、サイトカインなどのDNAに結合して、それらの転写活性を調節することによって発揮される

# ステロイド外用薬の特性

- 乾癬を含む多くの炎症性皮膚疾患にきわめて効果的であるが、さまざまな細胞に作用するため、長期連用により、皮膚萎縮、毛細血管拡張などの局所副作用を引き起こす。一方、このような副作用のないビタミンD<sub>3</sub>外用薬は長期連用には優れているが、臨床効果が現れるのには、ステロイド外用薬に比べ時間を要することが知られている
- ステロイド外用薬は効果の強さによってウィークからストロンゲストの5段階のランクがあり、部位や重症度に合わせた使い分けも重要なポイントとなっている
- ストロンゲストが最も効果が強いが、局所副作用の頻度が高い。一般に乾癬治療ではベリーストロングまたはストロングのステロイド外用薬が用いられる
- ストロンゲストと呼ばれる最強のクラスでも、short contact therapyやweekend therapyなど副作用が出現しにくいような工夫が必要である

# ステロイドの安全性

- ステロイド外用薬による皮膚の副作用

1. 細胞増殖抑制ないし線維増生抑制によるもの

- 皮膚萎縮
- 皮膚線条
- ステロイド紫斑
- 毛細血管拡張
- ステロイド潮紅
- 星状偽瘢痕
- 創傷治癒遅延
- 乾皮症

2. ホルモン作用によるもの

- ステロイドアクネ
- 多毛

3. その他

- 酒さ様皮膚炎
- 接触皮膚炎
- ステロイド線内障

ステロイド外用薬の長期連用にて生じた皮膚萎縮とステロイド紫斑



乾癬でステロイド外用薬を長期連用した結果、皮膚の副作用が問題となった症例

# クロベタゾールプロピオン酸エステルシャンプー

- 効能・効果

頭部の尋常性乾癬、湿疹・皮膚炎

- 用法・用量

通常、1日1回、乾燥した頭部に患部を中心に適量を塗布し、約15分後に水又は湯で泡立て、洗い流す。

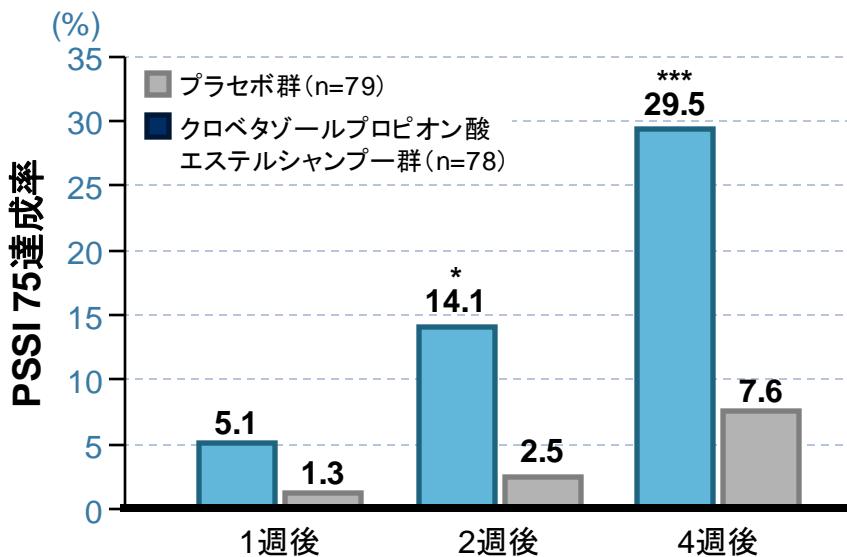
- 組成・性状

成分・含量(1g中)	日局クロベタゾールプロピオン酸エステルを0.5mg(0.05%)
添加物	エタノール、ヤシ油アルキルベタイン液、ポリオキシエチレンラウリルエーテル硫酸ナトリウム、塩化O-[2-ヒドロキシ-3-(トリメチルアンモニオ)プロピル]ヒドロキシエチルセルロース、pH調節剤
性状	無色～微黄色の半透明の粘性を有する液

# クロベタゾールプロピオン酸エステルシャンプー 有効性と安全性

対象：頭部面積に対する頭部の皮疹面積の割合が30%以上、PSSI合計スコアが6以上、全般重症度が「中等度」以上である16歳以上の尋常性乾癬患者157例

4週後のPSSI 75達成率(FAS)



\*: p<0.05, \*\*: p<0.001, 連続修正を伴ったピアソンの $\chi^2$ 検定(vs プラセボ群)

- 国内第Ⅲ相臨床試験では、因果関係が否定できない有害事象は、クロベタゾールプロピオン酸エステルシャンプー群では認められなかった。
- 国内第Ⅲ相臨床試験で比較的よくみられた有害事象(2例以上発現した有害事象)は、乾癬および鼻咽頭炎が各2.6%(2/78例)であった。

PSSI(Psoriasis Scalp Severity Index)：尋常性乾癬の頭部における各皮膚所見(紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑)の重症度及び頭部面積に対する頭部の尋常性乾癬の病変面積(%)をもとにスコア化した指標である。

全般重症度: GSS(Global Severity Score)。頭部の紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑の特徴と皮疹範囲から疾患の重症度を判定するための指標であり、「なし」、「ほぼなし」、「軽度」、「中等度」、「重度」、「極めて重度」の6段階で総合的に判定する。



# 活性型ビタミンD<sub>3</sub>誘導体/合成副腎皮質ホルモン 配合外用剤

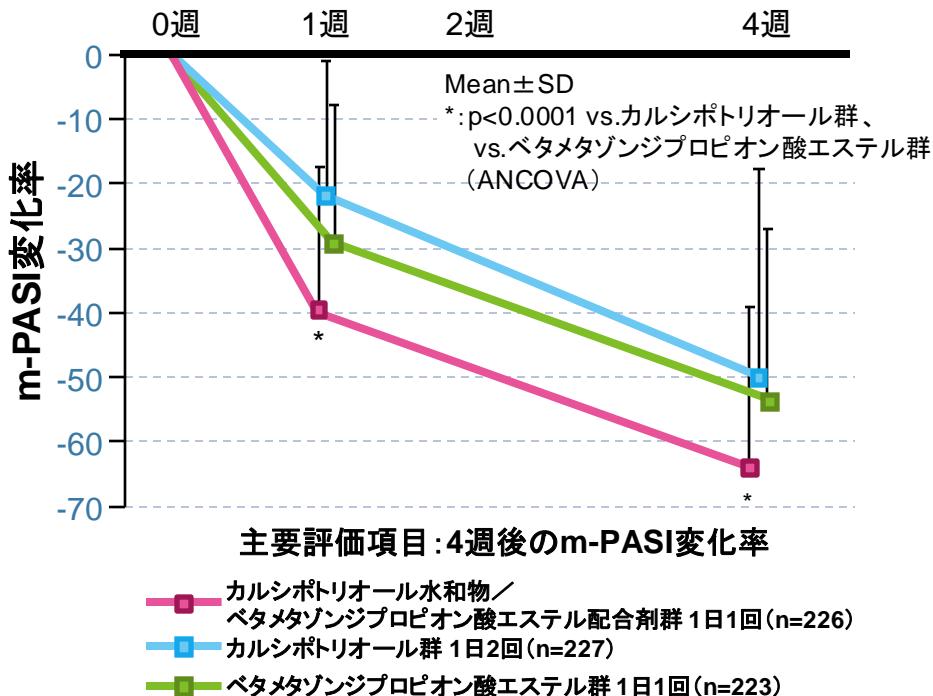
# 外用配合剤の特徴

- 外用配合剤は、製剤技術により、活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤とステロイドを均一かつ安定的に混合した製剤である。
- 外用開始4週目までは、それぞれ単剤での治療と比較し速やかな症状改善が期待できる。注意すべき副作用は、活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤・ステロイドと同様である。

# カルシポトリオール水和物／ベタメタゾンジプロピオン酸エステル配合剤 有効性と安全性

対象：上肢、体幹、下肢で1つ以上の皮膚部位にm-PASIスコア2以上の病変部があり、体幹及び四肢の病変部が体表面積の30%以下で、この部位における医師重症度全般評価が軽度、中等度、重度または非常に重度である尋常性乾癬患者676例

## m-PASI変化率の推移(最大解析対象:FAS)



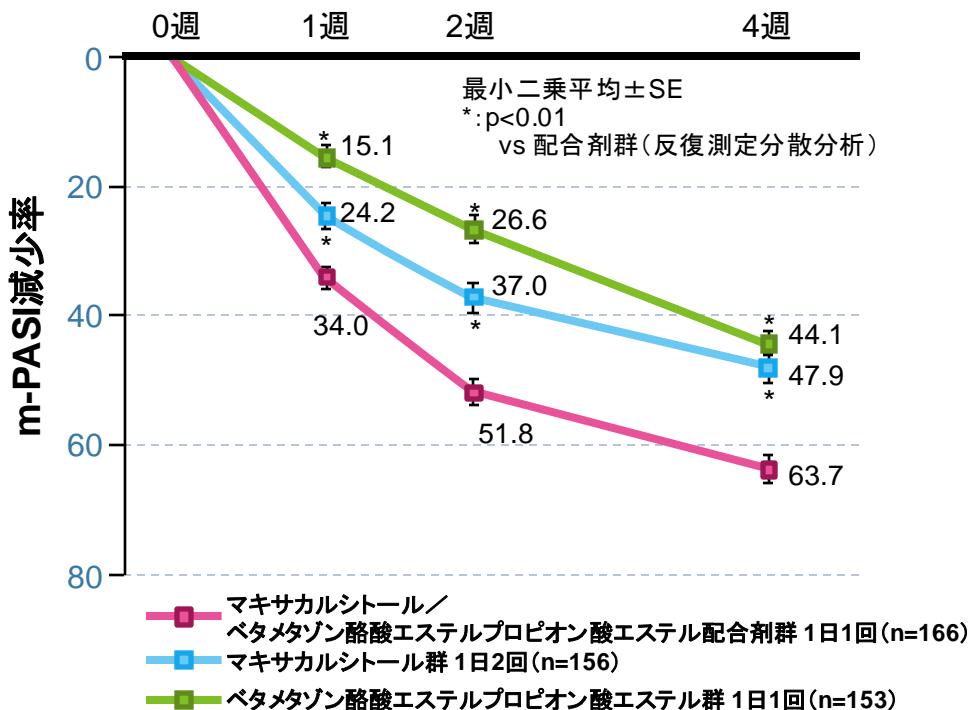
m-PASI(modified Psoriasis Area and Severity Index)は、頭部を除いた範囲の重症度を評価(0~64.8)するPASIの変法である。

- 国内臨床試験において、4.0%(9/226例)に副作用が認められた。
- 副作用の内訳は、毛包炎2件、末梢性浮腫、肝機能障害、単純ヘルペス、膿疱性発疹、挫傷、乾癬および皮膚色素脱失が各1件であった。

# マキサカルシトール／ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル配合剤 有効性と安全性

対象：体幹、上肢および下肢のBSAの合計が20%未満、PSI評価皮疹（手首足首を除く体幹、上肢、下肢に存在する皮疹面積が10 cm<sup>2</sup>以上、PSI合計スコアが15以上、かつ各皮疹所見（紅斑、浸潤／肥厚、鱗屑）のスコアがいずれも4以上）を有し、m-PASIが4.5以上である16歳以上の尋常性乾癬患者475例

m-PASI現象率の推移（最大解析対象：FAS）



- 主要評価項目である4週後のPSI合計スコアの最小二乗平均は、マキサカルシトール／ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル配合剤群、マキサカルシトール群、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル群でそれぞれ4.5、7.9、7.4であった。
- 国内臨床試験における安全性解析対象集団5.4% (9/166例)に副作用が認められた。
- 副作用の内訳は、血中コレチゾール減少4件 (2.4%)、肝機能異常、適用部位毛包炎、血中カルシウム増加、血中クレアチニン増加及び白血球数減少が各1件 (0.6%) であった。

主要評価項目：4週後のPSI合計スコア  
副次評価項目：4週後のmPASI減少率

m-PASI (modified Psoriasis Area and Severity Index) : 頭部を除いた範囲をの重症度評価(0~64.8)するPASIの変法である。

BSA (Body Surface Area) : 上肢及び下肢の(これも省く)体表面積に対する皮疹面積の割合である。

PSI (Psoriasis Severity Index) : 紅斑、浸潤／肥厚、鱗屑の重症度をスコア化した評価指標である。



## 外用薬混合の注意点

# 軟膏剤混合の問題点①

- 外用薬は皮疹の部位や症状に応じて他剤と併用されていることが多い、混合あるいは希釈して使用されることもある
- しかし、外用薬は「主薬」、「基剤」および「皮膚疾患」の3つの関係を検討して基剤や濃度が決定・開発されており、混合することは想定されていないため、皮膚科医師の20%が外用薬の混合により問題を経験していることが報告されている

## ◆ 基剤の問題

同じ性質の基剤同士を選択して混合すれば基剤の性質を損なう可能性が低い。混合後に著しい分離が確認された場合は避けるべきである。

軟膏剤の混合に際し、基剤が同じものあるいは性質の近いものを選択する目的で商品名を参考にしても基剤の特定は困難なことが多い。これは現在の日本薬局方では軟膏とクリームを明確に区別せずに、すべて軟膏剤としていることに起因している\*。

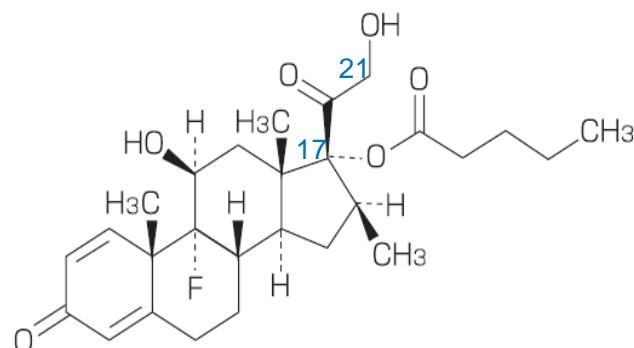
\* 第16改正薬局方からは「軟膏剤」と区別して「クリーム剤」が規定されている

# 軟膏剤混合の問題点②

## ◆ 主薬の安定性\*

外用薬中の主薬は基剤のpHに影響される。ステロイドは酸性で安定であり、逆に活性型ビタミンD<sub>3</sub>はアルカリ性で安定であるため、それぞれの基剤はステロイド外用薬では酸性、活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤ではアルカリ性となっている

- ① ステロイド: 混合によるステロイド含量低下の原因として、基剤pH変化などによるエステル転移が考えられる。



ベタメタゾン吉草酸エステルの構造式

代表的なステロイドであるベタメタゾン吉草酸エステルの構造式を示す。臨床に使用されているステロイドのうち混合において問題となるのはモノエステルタイプの17位にエステル基をもち、21位にOH基をもつものである。混合による刺激やpHがアルカリ性に傾くのに伴い、転移による加水分解を起こし含量が低下することが報告されている。

その代表として、ロコイド、ボアラ、リンデロン-V、リンデロン-VGと他のアルカリ性軟膏剤との混合により著しい含量の低下が確認されている。

\* 製剤により基剤の組成が異なるため、出典から引用して商品名を記載

# 軟膏剤混合の問題点③

## ◆ 主薬の安定性\*

- ② 活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤：活性型ビタミンD<sub>3</sub>は紫外線や過酸化物に弱いことが知られているが、ステロイド軟膏剤との混合ではあまり含有量に影響しないことが製薬会社の検討により示されている。しかし、活性型ビタミンD<sub>3</sub>軟膏剤は液滴分散法により調整されていることから、混合により液滴の合一が認められており、臨床効果への影響が懸念される。
- また、活性型ビタミンD<sub>3</sub>は安定性が弱く、pHが酸性に大きく偏っている軟膏剤と混合すると著しい含量低下を認める。ウレパールやサリチル酸ワセリンおよびマイアロン軟膏などがその例である。

## ◆ 皮膚透過性および臨床効果への影響

軟膏剤は混合後の基剤特性の変化に伴い、薬物透過性の変化が報告されており、治療効果に影響を与える可能性がある。一般に軟膏剤を同一の基剤で希釈した場合、皮膚透過量は主薬の溶解度に大きく影響される。すなわち、ステロイドがワセリン基剤に完全に溶解している軟膏剤では、ワセリンで2倍に希釈すると皮膚透過量は1/2になる。これに対し、溶解度を超えて結晶が析出している軟膏剤では、希釈しても基剤中に溶解しているステロイド濃度が変わらないかぎり皮膚透過量は変化しない。しかし、油脂性基剤に乳化性基剤を混合した場合では基剤の性質の変化に伴い、溶解度も変化するため皮膚透過量が大幅に変化することもある。

\* 製剤により基剤の組成が異なるため、出典から引用して商品名を記載

# 軟膏剤混合の問題点④

## ◆ 細菌汚染への影響

水を含む乳剤性基剤では防腐剤が配合されているが、混合による変色や異臭および細菌による汚染が認められている。軟膏剤に配合されている防腐剤は主にパラベン類であり、パラベン類の抗菌力はpHや界面活性剤などの多くの因子によって影響を受けるため、混合によりその抗菌力は影響を受けることが考えられる。

## ◆ 先発医薬品と後発医薬品\*

先発医薬品と後発医薬品で基剤のpHが異なることがあるため、混合に用いた外用薬を後発品に切り替えることにより、主薬の安定性に大きく影響することがあり、注意を要する。具体的には活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤とクロベタゾールプロピオン酸エステルの混合では、先発医薬品との混合では活性型ビタミンD<sub>3</sub>の含量低下はすぐには認められないが、後発医薬品の一部では24時間で急激に含量低下することが確認されている。切り替え時には基剤の情報などを確認する。pHが1変動することは予想以上に主薬の安定性に影響を与える。特にステロイド外用薬のボアラ、ロコイドおよびリンデロン-V、リンデロン-VGと活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤を混合する際には注意すべきである

\* 製剤により基剤の組成が異なるため、出典から引用して商品名を記載

# 軟膏剤のみかけのpH

- 一般にステロイドはアルカリ性状態では不安定であり、市販製剤のみかけのpHは弱酸性から中性の5.0～7.0に調整されている。高頻度で混合に使用される外用薬のみかけのpHを示す。アルカリ性の基剤の比率が高くなるとステロイドの安定性ばかりでなく、防腐剤のパラベン類の安定性にも影響する

商品名*	みかけのpH	基剤	分類
ウレパールクリーム10%	4.5～6.5	O/W型 乳剤性基剤	皮膚軟化剤 (腐食剤を含む)
ケラチナミンコーワ軟膏20%	4.4～6.14		
パスタロンクリーム10%	約7.4		
パスタロンクリーム20%	約6.5		
パスタロンソフト軟膏10%	約7.8	W/O型 乳剤性基剤	保湿剤
パスタロンソフト軟膏20%	約6.6		
ヒルドイドクリーム0.3%	7.8～8.0		
ヒルドイドソフト軟膏0.3%	5.4～5.5		
ザーネ軟膏0.5%	7.5～8.4	O/W型 乳剤性基剤	鎮痛、鎮痒、収斂、消炎剤
ボンアルファクリーム2μg/g	6.0～8.0		外用ビタミン製剤

\* : 製剤により基剤の組成が異なるため、出典から引用して商品名を記載した

# 配合変化例①

## ● タカルシトール水和物製剤(軟膏)と他剤との配合 (主薬含量が90%を下回るケース)

配合薬剤名* (販売会社名)	項目	試験開始時	2週間目	4週間目
フルメタ軟膏 (塩野義製薬)	外観 含量(%)	白色、におい無し <b>100.0</b>	白色、におい無し <b>91.4</b>	白色、におい無し <b>84.1</b>
ウレパール軟膏 (大塚製薬)	外観 含量(%)	乳白色、わずかにおい <b>100.0</b>	乳白色、わずかにおい <b>100.8</b>	乳白色、わずかにおい <b>86.3</b>
10%サリチル酸ワセリン軟膏 (東豊薬品)	外観 含量(%)	微帶黃白色、におい無し <b>100.0</b>	微帶黃白色、におい無し <b>86.8</b>	微帶黃白色、におい無し <b>87.5</b>

試験方法: 1. 配合比 ボンアルファ®ハイ軟膏20μg/g:配合薬剤=1:1  
2. 保存条件 25°C±2°C／60% RH±5% (包装形態:ポリスチレン製シャーレ)  
3. 含量 保存試料中のタカルシトール残存量(対開始時%で表示)をHPLC法により測定

\* 製剤により基剤の組成が異なるため、出典から引用して商品名を記載

# 配合変化例②

## ● マキサカルシトール軟膏の配合による変化(室温)

薬剤(A) *	混合する軟膏剤(B) *	配合比	2w	4w	8w	不可理由†	詳細
オキサロール軟膏 25μg/g	(後)5%サリチル酸ワセリン軟膏	1:1	×	×	×	混和不良	配合不適、4週間後:94.6% (A)、pH2.48
	(後)10%サリチル酸ワセリン軟膏	1:1	×	×	×	混和不良	配合不適、4週間後:93.7% (A)、pH2.38
	ジフラール軟膏0.05%	1:1	×	×	×	含量低下	2週間後:86.1% (A)、99.5% (B)
	ニゾラールクリーム2%	1:1	—	×	×	軟化	含量測定なし、4週間後:軟化
	パスタロンソフト軟膏 10%	1:1	—	×	×	分離	4週間後:ブリーディング‡、97.3% (A)
	フルメタ軟膏	1:1	×	×	×	分離	1週間後:ブリーディング‡、98.6% (A)、100.3% (B)
	(後)マイアロン軟膏 0.05%	1:1	×	×	×	含量低下	2週間後:84.9% (A)、100.0% (B)
	(後)マイセラ軟膏0.1%	1:1	○	×	×	液化	遮光、4週間後:表面液化
	ラミシールクリーム1%	1:1	—	×	×	軟化	含量測定なし、4週間後:軟化

○:配合可、×:配合不可、ー:データなし

\* 製剤により基剤の組成が異なるため、出典から引用して商品名を記載

† 主薬含量が90%未満になった場合や肉眼で水の分離が観察された場合を配合不可と判断、(後):診療報酬点数上評価される後発医薬品

‡ 油脂性基剤から低融点の液状油性成分が出ること。クリームなどの乳剤性基剤で乳化の破壊により、水が分離するのとは異なり、皮膚透過性や効果などに大きな影響がでることはない。ブリーディングは、ワセリン、亜鉛華軟膏や亜鉛華単軟膏など油脂性基剤では混合しない場合にも起こることがある。患者には事前に、油分がにじんでも、効果には影響しないなどの説明が必要。

# 配合変化例③

## ● カルシポトリオール軟膏の配合による変化(室温)

薬剤(A) *	混合する軟膏剤(B) *	配合比	2w	4w	8w	不可理由†	詳細
ドボネックス軟膏 50μg/g	アンテベート軟膏0.05%	1:1	×	×	×	含量低下	2週間後:85.3% (B)
	メサデルム軟膏0.1%	1:1	○	×	×	分離	含量測定なし、4週間後:分離
	ロコイド軟膏0.1%	1:1	×	×	×	分離、 含量低下	2週間後:分離、35.8% (B)

○:配合可、×:配合不可

\* 製剤により基剤の組成が異なるため、出典から引用して商品名を記載

†主薬含量が90%未満になった場合や肉眼で水の分離が観察された場合を配合不可と判断、(後):診療報酬点数上評価される後発医薬品

# 配合変化例④-1

## ● タカルシトール軟膏の配合による変化(室温)

薬剤(A) *	混合する軟膏剤(B) *	配合比	2w	4w	8w	不可理由†	詳細
ポンアルファ軟膏 2μg/g	アルメタ軟膏	1:1	○	×	×	含量低下	2週間後:94.8% (A), 4週間後:75.5% (A)
	キンダベート軟膏0.05%	1:1	○	×	×	含量低下	4週間後:87.0% (A)
	ゲーベンクリーム1%	1:1	×	×	×	基剤の不一致	空洞と水様粒子(鏡検)
	ケラチナミンコーワ軟膏 20%	1:1	×	×	×	含量低下	2週間後:86.4% (A), 4週間後:キメの粗さ目立つ
	ゲンタシン軟膏0.1%	1:1	×	×	×	含量低下	2週間後:87.3% (A)
	ザーネ軟膏0.5%	1:1	×	×	×	分離	2週間後:水分の分離
	(後)10%サリチル酸ワセリン軟膏	1:1	×	×	×	含量低下	2週間後:75.3% (A)
	ジフラール軟膏0.05%	1:1	×	×	×	含量低下	2週間後:73.4% (A)
	フルメタ軟膏	1:1	×	×	×	含量低下	2週間後:87.2% (A)
	プロパデルム軟膏0.025%	1:1	×	×	×	含量低下	2週間後:71.3% (A)
	ボアラ軟膏0.12%	1:1	○	×	×	含量低下	4週間後:87.1% (A)
	リンデロン-VG軟膏0.12%	1:1	○	×	×	含量低下	4週間後:85.1% (A)

○:配合可、×:配合不可

\* 製剤により基剤の組成が異なるため、出典から引用して商品名を記載

†主薬含量が90%未満になった場合や肉眼で水の分離が観察された場合を配合不可と判断、(後):診療報酬点数上評価される後発医薬品

# 配合変化例④ -2

## ● タカルシトール軟膏の配合による変化(室温)

薬剤(A) *	混合する軟膏剤(B) *	配合比	2w	4w	8w	不可理由†	詳細
ボンアルファハイ軟膏20μg/g	ウレパールクリーム10%	1:1	○	×	×	含量低下	4週間後:86.3% (A)
	(後)10%サリチル酸ワセリン軟膏	1:1	×	×	×	含量低下	2週間後:86.8% (A)
	フルメタ軟膏	1:1	○	×	×	含量低下	4週間後:84.1% (A)
	ロコイド軟膏0.1%	1:1	○	○	×	分離	8週間後:分離
	ロコイドクリーム0.1%	1:1	○	○	×	分離	8週間後:分離、102.1% (B)

○: 配合可、×: 配合不可

\* 製剤により基剤の組成が異なるため、出典から引用して商品名を記載

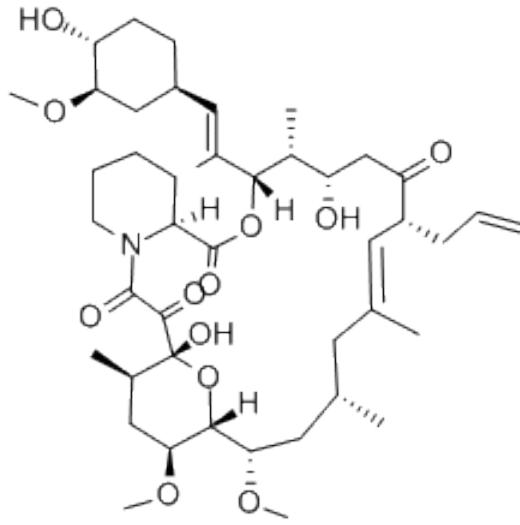
†主薬含量が90%未満になった場合や肉眼で水の分離が観察された場合を配合不可と判断、(後):診療報酬点数上評価される後発医薬品



## 保険適応外の外用薬\*

\* 肓疱性乾癬(汎発型)診療ガイドライン 2014: TNF- $\alpha$ 阻害薬を組み入れた治療指針等にて使用が推奨されている薬剤を示す

# タクロリムス\*の構造式および作用機序



タクロリムスの構造式<sup>1</sup>

- タクロリムス軟膏の作用機序とその特徴<sup>2</sup>
  - 主な作用機序はシクロスボリンと同様に細胞内でのカルシニューリン阻害であり、その結果、主にT細胞と肥満細胞のNF-AT(nuclear factor of activated T cells)という転写因子が最終的に抑制される
  - NF-ATはステロイドの標的転写因子の1つであるAP-1のように、細胞の増殖・分化にあまねく関与するものではないため、タクロリムスではステロイドにみられるような皮膚萎縮や毛細血管拡張などの局所副作用がほとんどない
  - タクロリムスは分子量が822.03と大きいため、表皮が肥厚し、角化の強い手掌足底や乾癬局面では吸収されにくく、効果も少ないが、顔面、頸部、間擦部など角質層が薄い部分の紅斑には、効果が期待できる
  - 保険適用はアトピー性皮膚炎のみである

\* 本邦では乾癬に対する適応なし

# 全身療法

# 全身療法の導入基準<sup>1</sup>

## ● 外用治療抵抗性の場合

- 痘変が広範囲に拡大した場合
- 角化や浸潤などが強く外用療法に抵抗する場合
- 頭皮や爪など、部位によって外用療法そのものに限界がある場合

## ● The rule of 10s (10の法則)<sup>2</sup>

- 皮疹が体表面積(BSA)の10%を超える
- PASIスコアが10を超える
- DLQIが10を超える

DLQI : Dermatology Life Quality Index, PASI : Psoriasis Area and Severity Index



# 経口全身療法

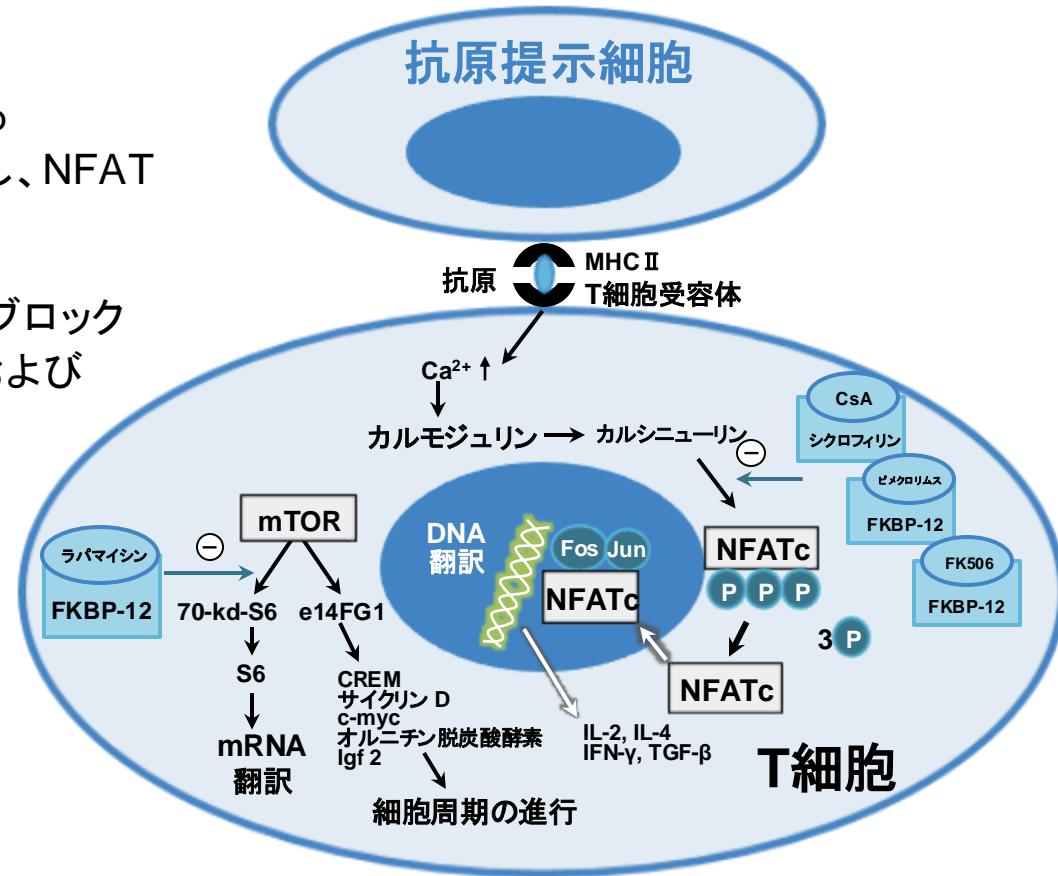
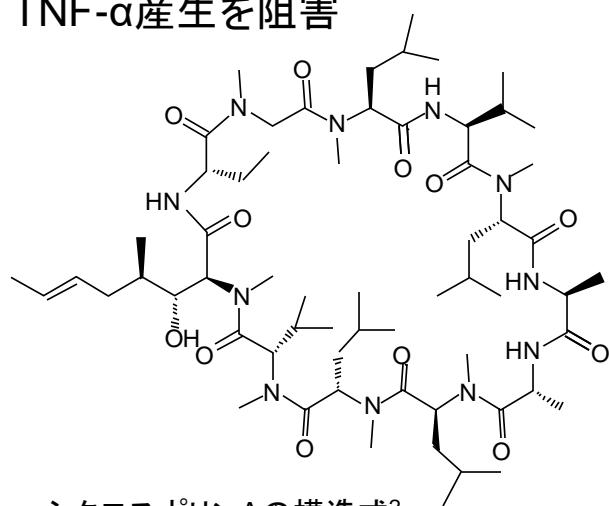
- シクロスボリン
  - T細胞の活性化を阻害する作用が主体の免疫抑制薬である
- 経口レチノイド
  - ビタミンAアナログ製剤で、表皮細胞の分化を抑制する  
海外ではアシトレチン\*、本邦ではエトレチナートである
- アプレミラスト
  - 細胞内cAMPを不活性化するホスホジエステラーゼ(PDE)4を阻害し、  
炎症性メディエーターの產生亢進を抑制する
- メトレキサート
  - 葉酸拮抗剤のひとつで、プリン基の合成を阻害することによって、DNA  
の合成および細胞複製を阻害する。このほか、特定のT細胞を抑制する

\* 本邦未承認

# シクロスボリンの構造式および作用機序

- 提唱されている作用機序<sup>1</sup>

- シクロスボリンはシクロフィリン(イソメラーゼ)と複合体を形成する
- 複合体はカルシニューリンを阻害し、NFATが核内に流入するのを妨げる
- T細胞受容体からサイトカインプロモーターへのシグナル伝達をブロック
- IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、GM-CSFおよびTNF-α産生を阻害



カルシニューリン阻害剤の細胞内作用メカニズム<sup>3</sup>

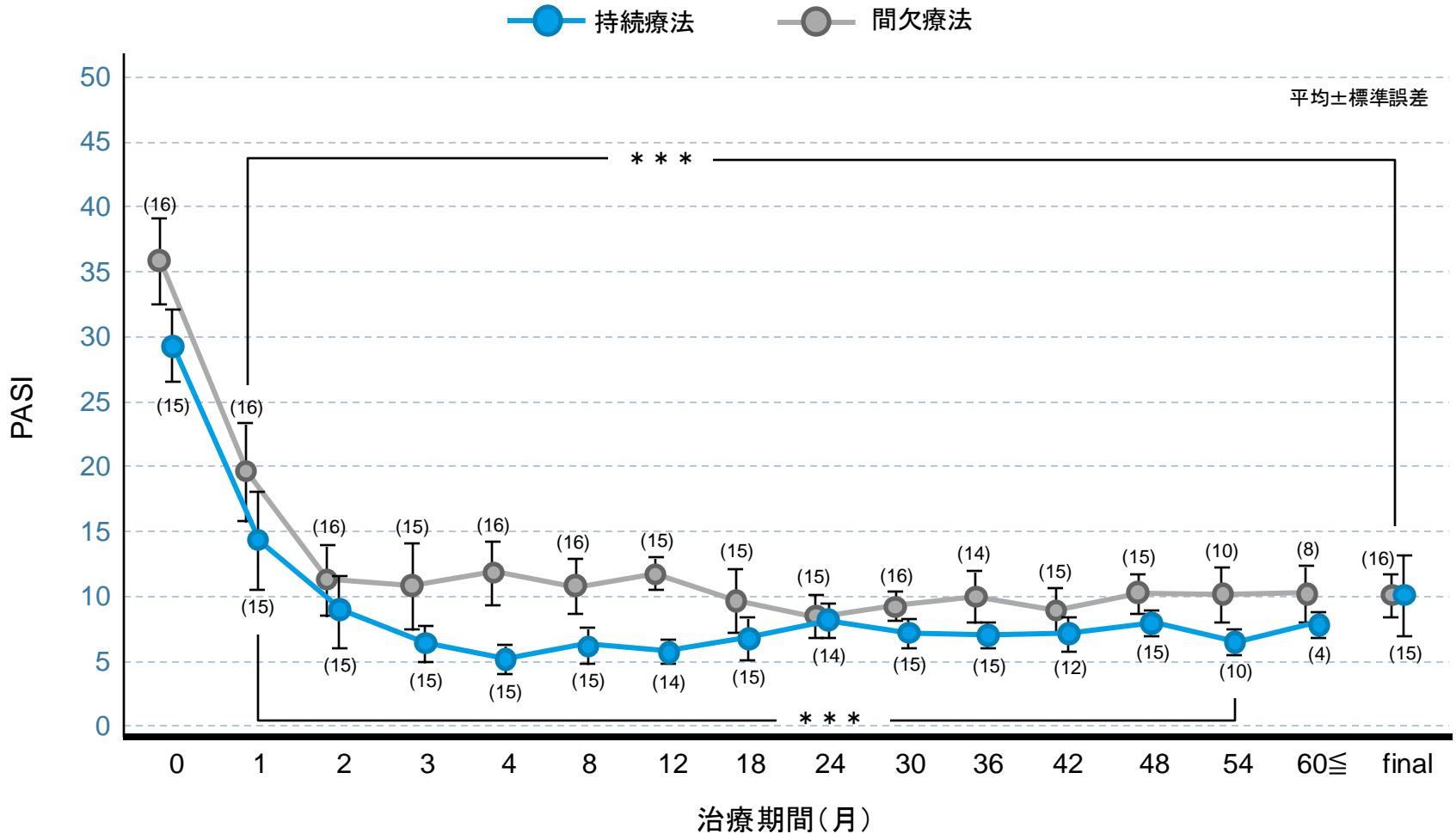
CREM: サイクリックAMP応答配列調節因子、CsA: シクロスボリンA、FKBP-12: 12kDa FK506結合蛋白、GM-CSF: 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、IL: インターロイキン、MHC: 主要組織適合性抗原、mTOR: 哺乳類ラパマイシン標的蛋白、NFAT: 活性化T細胞核内因子、TGF: トランスフォーミング成長因子、TNF: 肿瘍壞死因子

1. de Rie MA, Bos JD. Cyclic Immunosuppressive Drugs. In: van de Kerkhof P, editor. Textbook of Psoriasis, 2ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2003.

2. Chemical abstracts serviceより転載

3. Weischer M, et al. Exp Dermatol. 2007; 16:385-93.

# シクロスボリンの有効性



\*\*\*:p<0.001、( ):患者数

対象:PASIスコアが20を越え、かつ本邦のシクロスボリン治療ガイドラインの適用基準を満たす乾癬患者

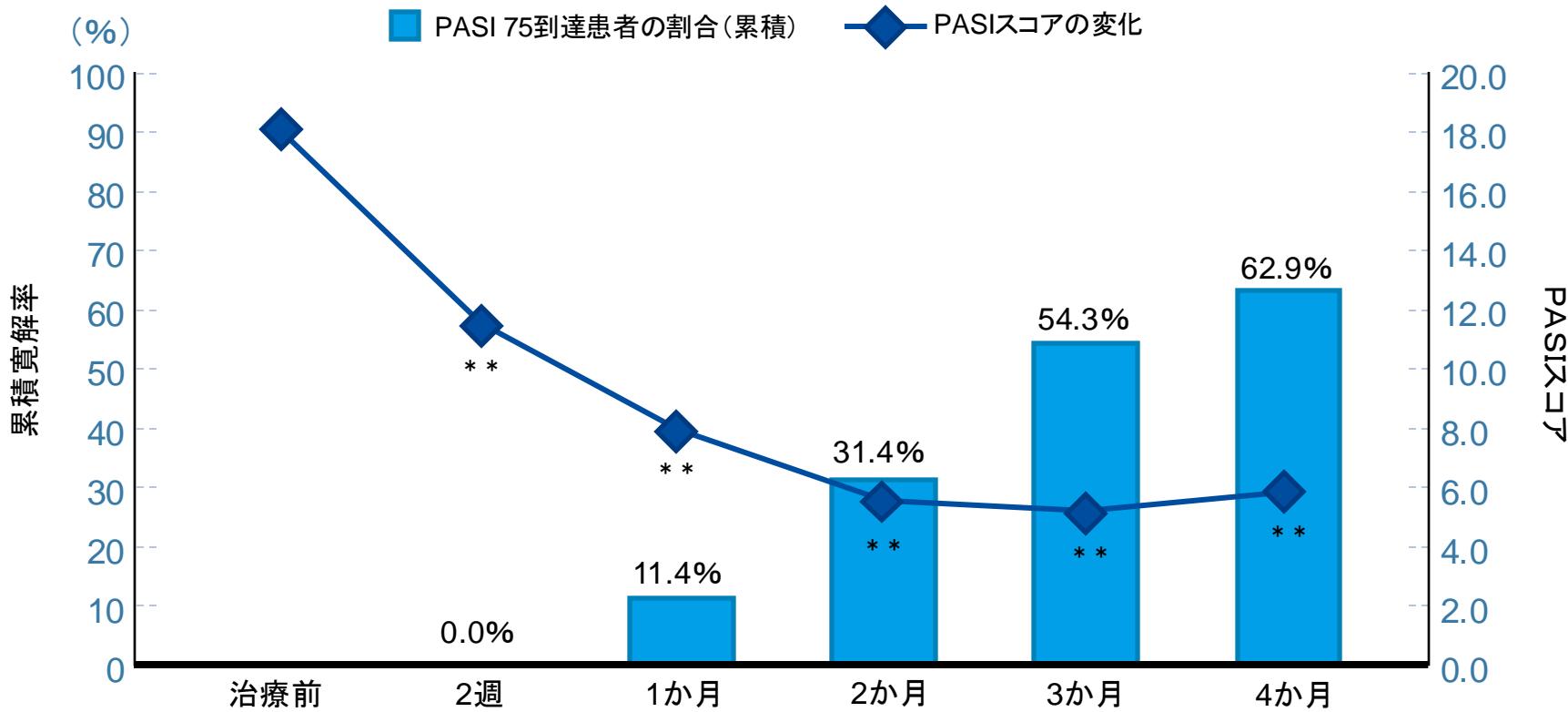
試験デザイン:ランダム化多施設比較試験。両群ともに初期用量はシクロスボリン3~5 mg/kg/日であり、寛解に達したのち、持続療法群では最低維持用量に達するまで2週間ごとに0.5~1.0 mg/kg/日を漸減し、持続用量は0.5~3.0 mg/kg/日とする。間欠療法群では中止できるまで2週間ごとに0.5~1.0 mg/kg/日を漸減し、再発の場合は、3~5 mg/kg/日を寛解に達するまで投与。

PASI: Psoriasis Area and Severity Index

Ohtsuki M, et al. J Dermatol. 2003; 30:290-8.

# シクロスボリンの有効性

## PASIスコアの変化および シクロスボリン療法による累積寛解率



\* p<0.005、\*\* p<0.001 vs. 投与前(Wilcoxon符号順位検定)

試験デザイン: 乾癬患者41例を対象にシクロスボリン3 mg/kg/日(分2)をPASI75を達成するまで投与

# 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. 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



# 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
- タクロリムス投与中の患者(プログラフ®)
- 妊婦、妊娠している可能性のある婦人または授乳婦
- ピタバスタチン投与中の患者(リバロ® )

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

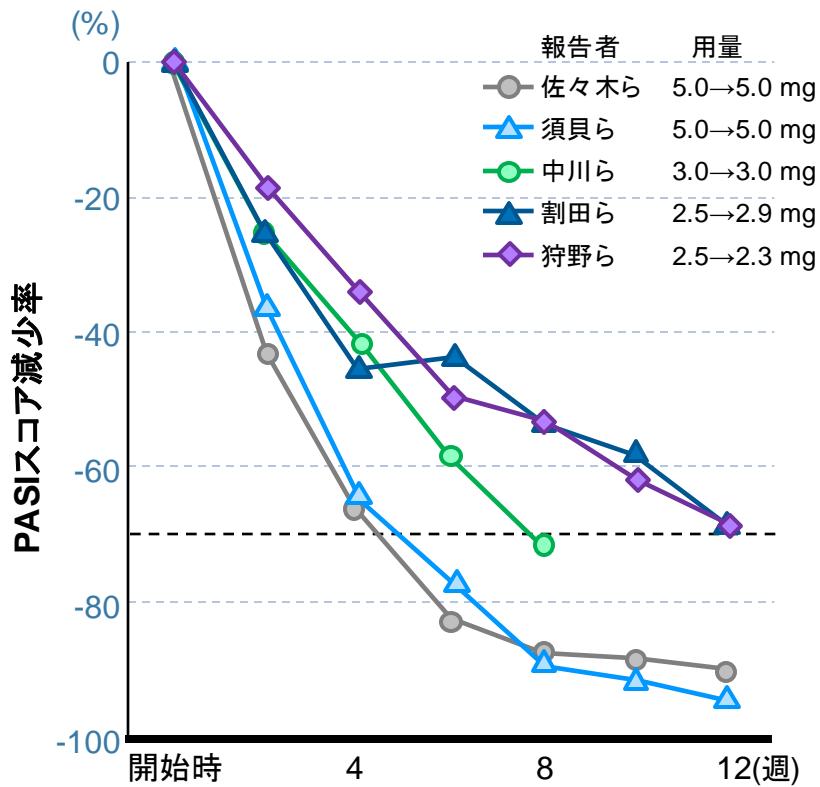
- 初期用量: 1.5~2.5 mg/kg/日
- 用法: 1日1回朝(食前もしくは食後)に投与する

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

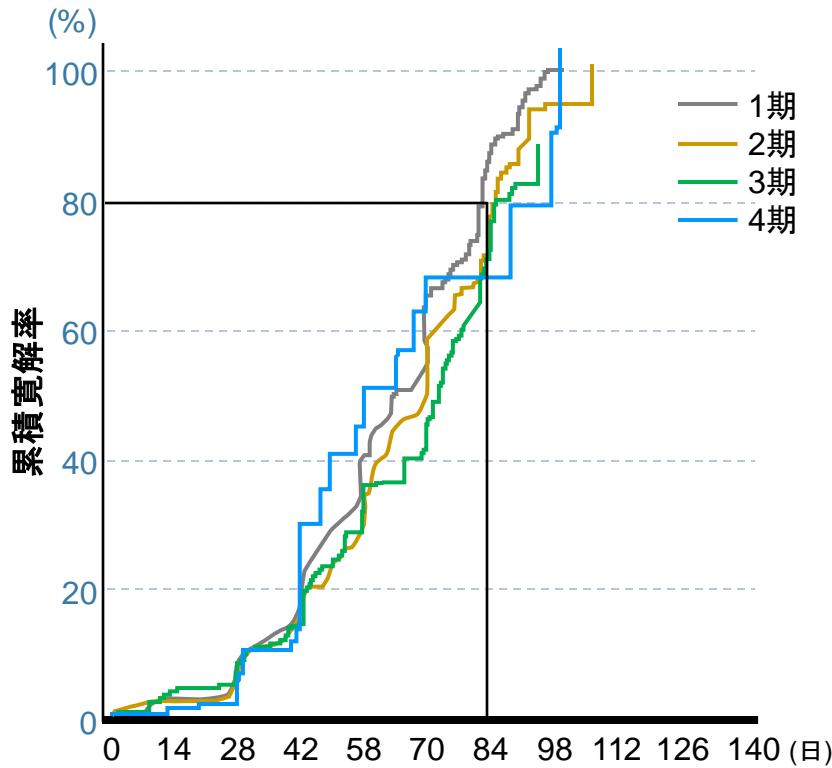
## PASIスコアの減少率



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。

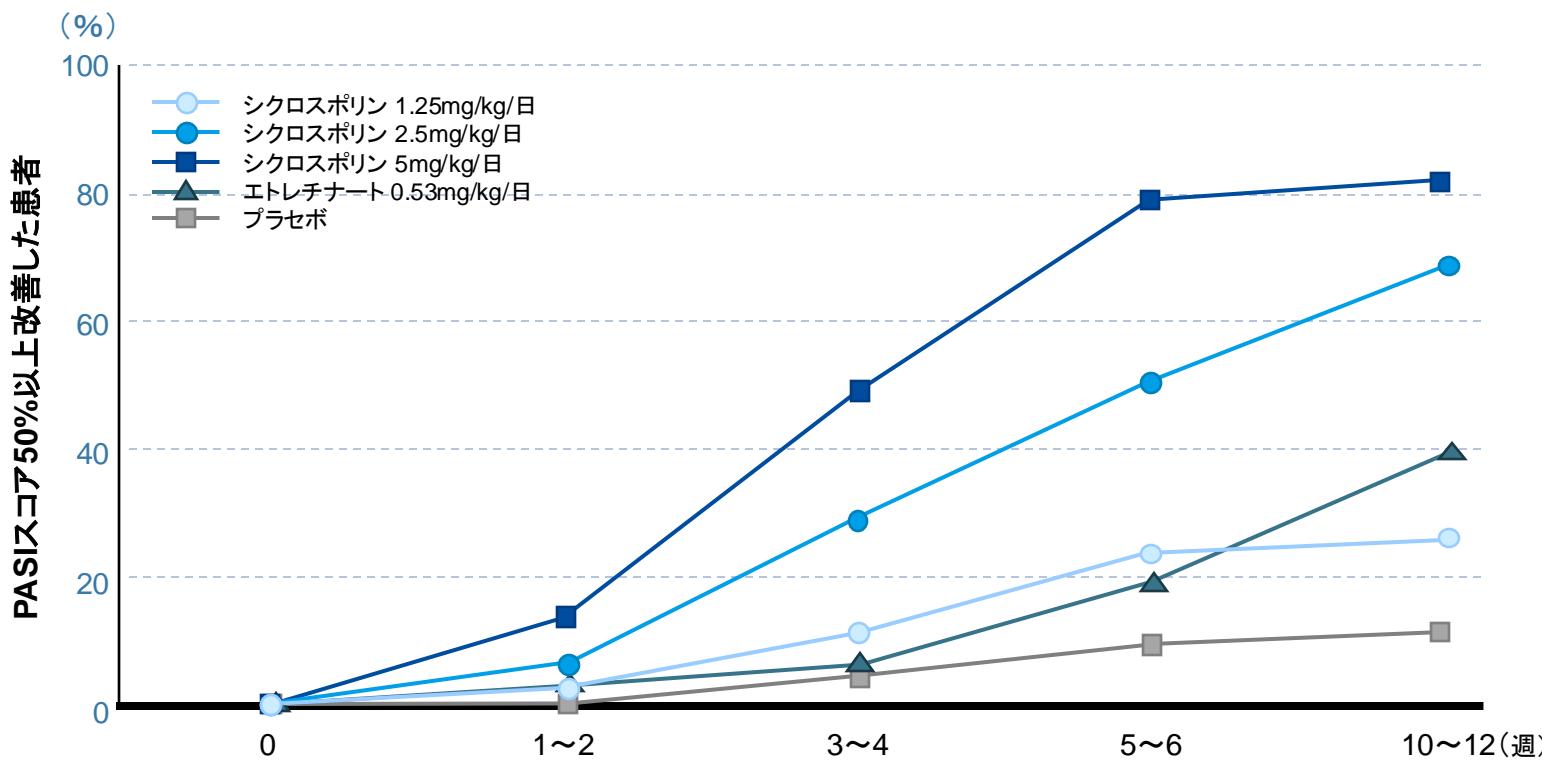
## 寛解導入率



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

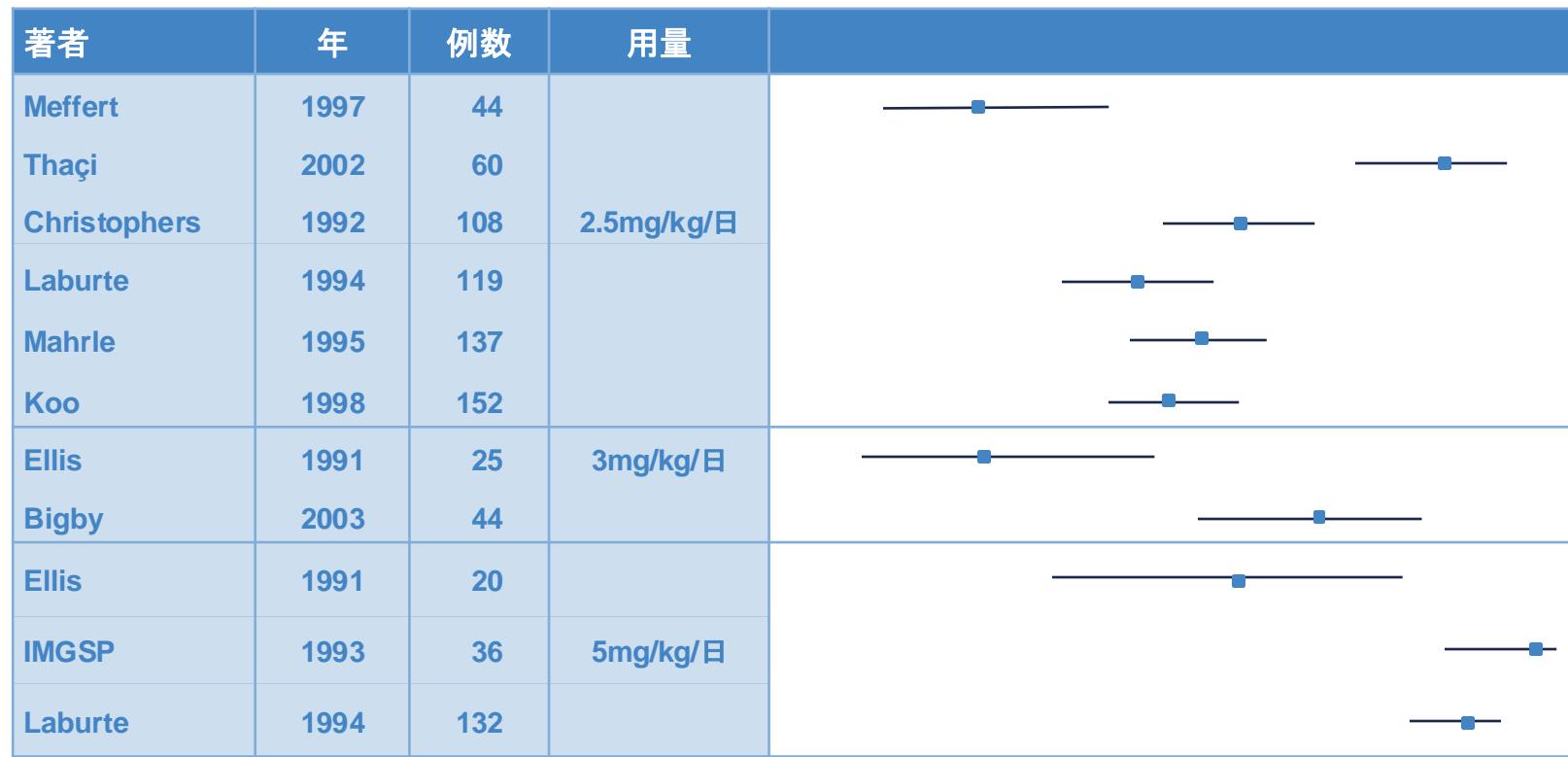
## 効果発現率



- 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 PASI 75の報告間比較



0    0.1    0.2    0.3    0.4    0.5    0.6    0.7    0.8    0.9    1.0  
— ■ — 臨床試験グループにおける患者の割合(青四角)と95%信頼区間(黒線)

# 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つた場合、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った場合は、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ている。」とされている。

ACE:アンジオテンシン変換酵素、ARB: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

## 血中モニタリング

- 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:放射性免疫検定、FPIA:蛍光偏光免疫測定、EMIT:均一酵素免疫測定、HPLC: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

## 血中モニタリング(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 $AUC_{0-12}$ および $AUC_{0-4}$ 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  $AUC_{0-4}$ (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)

平成28年度 医科診療報酬

AUC: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、 $\beta_2$ -microglobulin、尿蛋白、尿酸

肝機能:AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、 $\gamma$ -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D<sub>3</sub>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

BUN:血中尿素窒素、AST:アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT:アラニンアミノトランスフェラーゼ、  
ALP:アルカリホスファターゼ、GTP:グアノシン三リン酸、LDH: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

## 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。

# S3ガイドライン：経口全身療法 シクロスボリン（CSA）

## 使用上の注意

### 治療前

- ・疾患の客観的評価(PASI / BSA / PGA等; 関節炎)
- ・HRQoL(DLQI / Skindex-29 もしくはSkindex-17 等)
- ・病歴ならびに併存疾患(動脈性高血圧症、重篤な感染症、皮膚悪性腫瘍を含む悪性腫瘍、腎疾患、肝疾患)および、併用薬(薬物相互作用の有無)を確認すること
- ・2ヵ所の異なる場所において血圧を測定すること
- ・臨床検査(次スライド参照)
- ・避妊(注: プロゲステロン含有避妊薬の有効性が減弱する)
- ・各国のガイドラインに基づいた一般的な婦人科疾患のスクリーニング
- ・ワクチン接種を検討すること。感染症の発現状況(感染症が重篤化した場合、速やかに医師の診察を受けること)。  
薬物相互作用(治療に関わる他科医に情報を共有すること)。過度な日光への暴露を避けるため、日焼け止めを使用すること。

### 治療中

低用量のCSA(2.5~3mg kg/日)で合併症のない長期的な治療において、フォローアップの間隔は二ヶ月またはそれ以上に延長することができる。リスク因子がある患者ならびに增量する患者、または併用薬を服用しなければならない患者(薬物有害反応のリスクが上昇する)の場合は、より短い間隔でフォローアップを行う。間歇的もしくは短期での治療の場合は、より簡便なモニタリング(血圧およびクレアチニンレベルの定期的なチェック)でもよい。

- ・疾患の客観的評価(PASI / BSA / PGA等; 関節炎)
- ・HRQoL(DLQI や Skindex-29 もしくは Skindex-17 等)
- ・皮膚や粘膜(多毛症、歯肉の変化)、感染症、消化管や神経症状(振戦、知覚不全)および筋骨格 / 関節痛に関する臨床所見の確認
- ・日光の回避および日光からの保護についての繰り返しの勧奨
- ・併用薬の確認
- ・血圧測定
- ・臨床検査値(次スライド参照)
- ・避妊
- ・各国のガイドラインに基づいた一般的な婦人科疾患のスクリーニング
- ・クレアチニンが有意に上昇した場合、および / または治療が1年以上に及んだ患者には、クレアチニクリアランスの測定を行う(可能な場合、クレアチニンEDTAクリアランス)
- ・CSAレベルの決定は患者ごとに行なうことが推奨されている。

### 治療後

- ・特に多量投与が行われた患者もしくは自然の紫外線に暴露した患者に対しては、皮膚がんのフォローアップを行うべきである

# S3ガイドライン：経口全身療法 シクロスボリン（CSA）：推奨される臨床検査

検査項目	治療開始前	2週	4週	8週	12週	16週
全血球数*	○	○	○	○	○	○
肝酵素**	○	○	○	○	○	○
電解質***	○	○	○	○	○	○
血清クレアチニン	○	○	○	○	○	○
尿検査	○		○			○
尿酸値	○		○	○	○	○
妊娠テスト(尿)	○					
コレステロール、トリグリセリド	○****			○		○
マグネシウム*****				○		○
HBV/HCV	○					
HIV	○					

全ての検査が全患者に必要ということではない。治療歴、リスク、患者の特性を考慮する必要がある。  
患者の臨床兆候や、リスク、状態等に応じて、さらに具体的な検査が必要になることもある。

\* 赤血球、白血球、血小板 \*\* トランスマニナーゼ、AP、γGT、ビリルビン \*\*\* ナトリウム、カリウム \*\*\*\* 2週間前および治療開始日に実施(絶食下)することを推奨  
\*\*\*\*\* 筋挛縮の兆候がある場合のみ

# S3ガイドライン：経口全身療法 シクロスボリン（CSA）：推奨療法

Recommendation		Strength of Consensus	コメント
導入期の短い期間に使用する場合、推奨する	↑↑	Strong Consensus	エビデンス及びコンセンサスに基づく
長期投与期においては、患者を選んで投与することを提案する	↑	Strong Consensus	専門医の意見
長期投与期に継続して使用する場合においても、最長2年以内の投与とすることを提案する	↑	Consensus	専門医の意見
長期の投与が必要な場合は、腎臓専門医へのコンサルテーションを提案する	↑	Consensus	専門医の意見
リスク・ベネフィットの観点より、導入量として2.5 mg/kg / 日を最大4週間投与し、以降增量は最大5 mg/kg/回までとする。	↑	Weak Consensus	エビデンス及びコンセンサスに基づく

«参考»ネオーラル【用法・用量(乾癬)】

通常、1日量5 mg/kgを2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は1ヵ月毎に1日1 mg/kgずつ減量し、維持量は1日量3 ~5 mg/kgを標準とする。なお、症状により、適宜増減する。

# S3ガイドライン：経口全身療法 シクロスボリン（CSA）：併用療法

Recommendation		Strength of Consensus	コメント
Acitretin*	↓	Strong Consensus	専門医の意見:チトクロームP450の競合
アダリムマブ	↓	Consensus	専門医の意見:免疫抑制のリスク増大
エタネルセプト**	↓	Consensus	専門医の意見:免疫抑制のリスク増大
Fumaric acid ester*	○	Consensus	エビデンス無
インフリキシマブ	↓	Consensus	専門医の意見:免疫抑制のリスク増大
メトレキサート	↓	Weak Consensus	専門医の意見:免疫抑制のリスク増大
ウステキヌマブ	↓	Consensus	専門医の意見:免疫抑制の増大、毒性増加の事例

\*：本邦においては未発売、\*\*：本邦では乾癬に対して未承認

# 米国のシクロスボリン治療ガイドライン

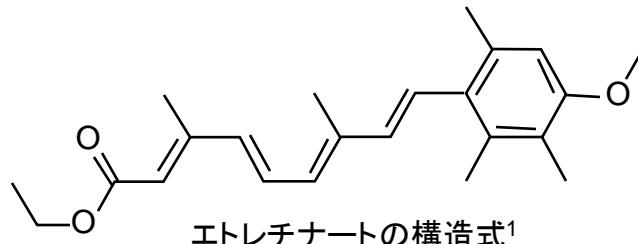
## ガイドライン要約

患者選択時の考慮事項	疾患の重症度／QOLに対する影響 次の治療期間までの間の再燃を受け入れる能力 必要なモニタリングを受ける意志	服用上の注意	小児患者の治療への使用は特にFDAの承認を受けていない: ただしアトピー性皮膚炎の小児で安全性が示されている 以前のPUVA曝露: 悪性黒色腫を除く皮膚癌のリスク上昇を防ぐため、 理想的には照射回数を200以下に制限 腎機能低下に関するリスク因子: 年齢>65歳、糖尿病、高血圧 C型肝炎: 慢性活動性C型肝炎患者における安全性は未知であるが、 免疫抑制は禁忌と仮定している。ただし、最近の研究で、 シクロスボリンがC型肝炎の治療薬である可能性が示されている 肝疾患: 薬物のクリアランスが予測不可能である可能性があり、 細心なモニタリングを必要とする
初期モニタリング	理学的検査 既往歴の検討 皮膚の診察 生検を実施し、シクロスボリン治療開始前に十分な治療を行うこと 血圧: 2回測定 ベースラインの臨床検査値: 血清クレアチニン(2回測定)、血清尿素窒素、CBC、 血清マグネシウム、カリウム、尿酸、脂質、肝酵素、 血清ビリルビン 標準推奨方法に従う悪性腫瘍スクリーニング ツベルクリン皮膚検査(>5 mmの反応を陽性とする)	服用に特に注意が必要	不活化ワクチンはおそらく安全であるが、効果が低下する可能性がある PUVAおよびUVBの併用 免疫抑制併用療法 PDRでは免疫抑制併用療法を用いないよう推奨しているが、 乾癬治療では実際的でない場合が多い 妊娠: クラスC:複数の研究で、早産のリスク上昇。重大な胎児奇形や欠損は報告されていない 授乳 悪性腫瘍(基底細胞癌を除く)の罹患・既往 腎機能異常
用量	推奨初期用量として2.5~6 mg/kg/日を1日2回に分けて投与 一定用量を4週間維持した後、1~2週間隔で 0.5~1 mg/kg/日ずつ調整 乾癬治療のための最大推奨量は6 mg/kg/日 補助療法でシクロスボリンの必要量を減らすことができる 用量の算出には、理想体重ではなく実際の体重を使う 1年を超える治療は推奨しない 治療の終了に際して漸減する必要はない	絶対禁忌	弱毒生ワクチン 定期モニタリングが不可能／意志がない コントロールされていない高血圧または重症の高血圧 重篤な感染症 免疫低下状態
治療中のモニタリング	血清クレアチニンと血圧: 毎月測定 他の臨床検査値モニタリング: CBC、尿酸、カリウム、脂質、肝酵素、血清ビリルビン、 マグネシウムを毎月測定		

CBC:全血球の数値、FDA:食品医薬品局、PDR:Physician's Desk Reference、

PUVA:Psoralen Ultraviolet A、QOL:Quality of Life、UVB:Ultraviolet B

# エトレチナートの構造式および作用機序



- エトレチナートとは<sup>2</sup>

- 現在本邦で乾癬に対し使用可能な唯一のレチノイド内服薬である。

- 受容体<sup>2</sup>

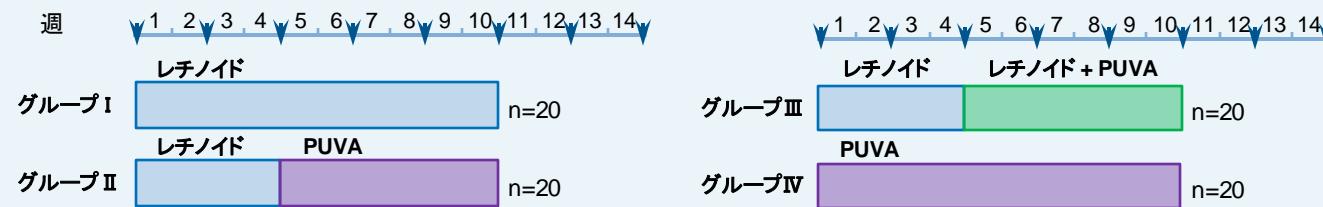
- レチノイドは、核内ホルモン受容体スーパー・ファミリーに属するレチノイド受容体に結合する。レチノイド受容体にはレチノイン酸受容体(RAR) $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ とレチノイド受容体X(RXR)  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ がある。
- 受容体に結合後、RARとRXRのヘテロダイマーあるいはRXRのホモダイマー形成により種々の標的遺伝子転写を制御する。

- 作用機序<sup>2</sup>

- 表皮細胞と炎症細胞に対する作用がある。  
表皮細胞に対する作用
  - ◆ 表皮細胞の増殖抑制
  - ◆ 表皮角化細胞の粘膜化: 分化型ケラチン(K1、K10)、過増殖型ケラチン(K6、K16)発現抑制、粘膜型ケラチン(K4、K13)、単層型ケラチン(K19)の発現増加
  - ◆ 角質細胞間接着の低下(デスマゾームのサイズと数の減少)
  - ◆ トランスグルタミナーゼ合成抑制

# エトレチナートの有効性

## 臨床試験スケジュールと患者数



対象: PUVA療法の対象となる重症乾癬患者80例

## 治療成績

投与期間 グループ	4週目				10週目				14週目			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
改善度(PASI)												
著効 100%(完全寛解)	0	0	0	0	3	5	13	4	2	5	12	5
有効 >75%	3	3	3	0	10	12	5	15	9	10	4	11
中等度 >50%	9	7	8	12	5	1	0	1	3	1	0	3
軽度 >25%	6	8	7	6	0	1	0	0	3	1	0	0
不变 <25%	2	2	2	2	0	1	1	0	1	2	3	1
Total	20	20	20	20	18*†	20	19†	20	18	19‡	19	20

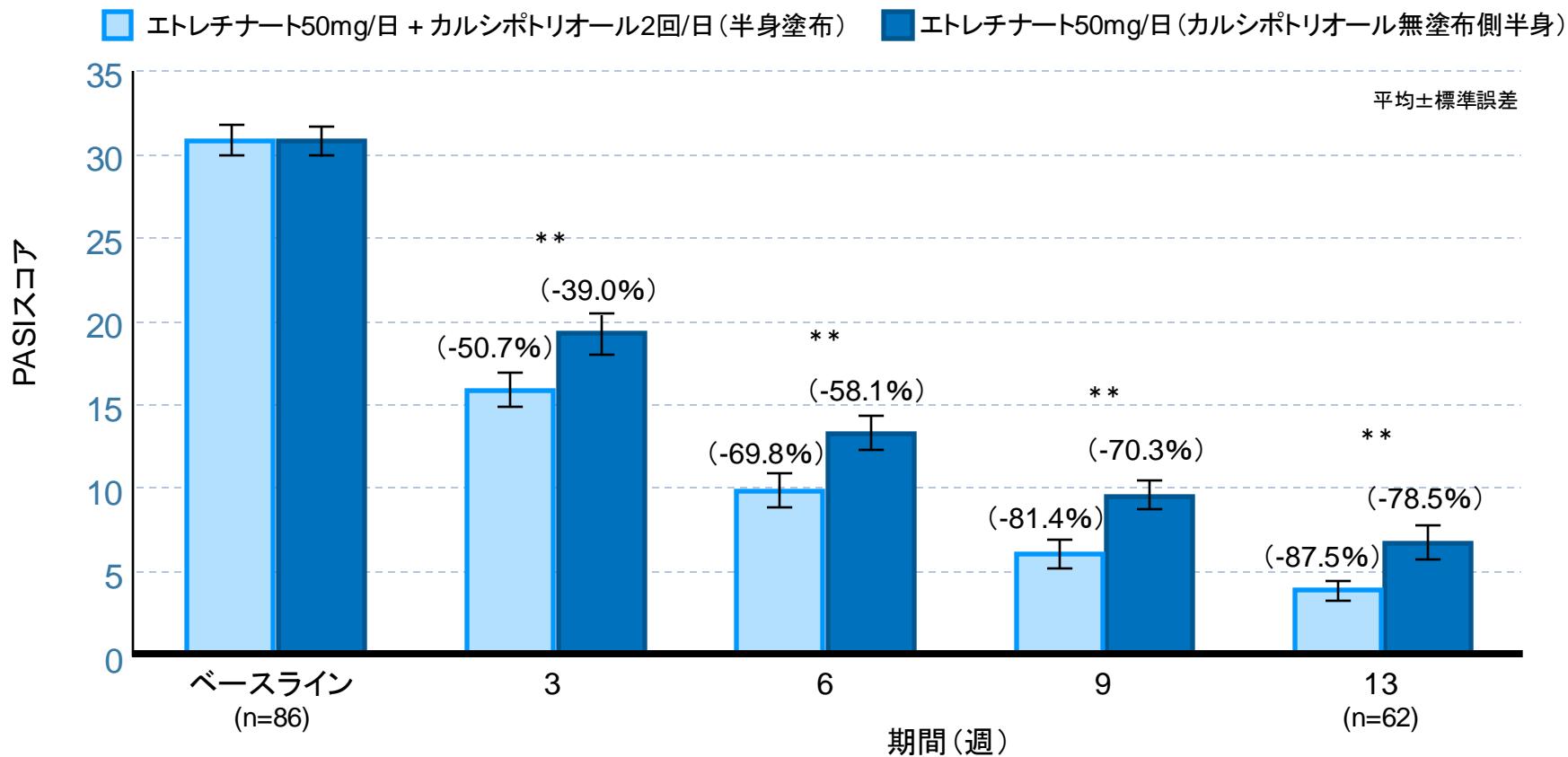
表中の数値は患者数を示す。

\* 1例の患者が重い爪周囲炎で中断、† 2例の患者が病状悪化のため中断、‡ 1例の患者が最終回の診察を受けず  
レチノイドの投与量

グループI: 初期用量50~60 mg/日、通常、その後減量。グループII: 初期用量50~60 mg/日、通常、その後減量し、5週目からPUVAに切替え。

グループIII: 初期用量50~60 mg/日、通常、その後減量し、5週目からPUVA併用。

# エトレチナートの有効性



対象: 性別を問わず18歳以上で中等症から重症( $PASI \geq 20$ )の乾癬患者、左右対称の病変が四肢の50%以上にひろがり、エトレチナートによる全身療法の適用基準を満たす

試験デザイン: 2週間のrun-in期(医薬品ではない皮膚軟化剤使用)の後、エトレチナート50 mgを投与し、カルシポトリオールを半身に塗布し、残りの半身は無塗布とし、9週継続した後、治療なしで4週観察

\*\* :  $p < 0.001$ 、同一患者におけるカルシポトリオール治療有無半身間比較、分散分析

# エトレチナートの用法・用量

## エトレチナートおよびAcitretin\*の推奨用量

適応症	初期用量(mg/kg/日)	維持用量(mg/kg/日)
エトレチナート		
全身性膿疱性乾癬	0.75～1.0	0.2～0.5
乾癬性紅皮症(単剤療法)	0.25～0.5	併用療法に移行
局面型乾癬(併用療法)	0.5～0.75	0.25～0.5
Acitretin*		
全身性膿疱性乾癬	0.75～1.0(1日2回)	0.125～0.25
乾癬性紅皮症(単剤療法)	0.25～0.4(1日2回)	併用療法に移行
局面型乾癬(併用療法)	0.25～0.5(1日2回)	0.125～0.25

\* 本邦未承認

<エトレチナートの本邦における用法・用量>

成人：寛解導入量40～50mg/日(分2～3)を2～4週間経口投与(1日最高用量は75mgまで)。以降は症状に応じて寛解維持量1日10～30mg/日(分1～3)を経口投与。

幼・小児：寛解導入量1.0mg/kg/日(分1～3)を2～4週間経口投与。以後は症状に応じて寛解維持量0.6～0.8mg/kg/日(分1～3)を経口投与。(年齢、体重、症状により適宜増減。)

# エトレチナートの安全性

## レチノイド経口薬に関する一般的な有害事象

器官	有害事象
皮膚粘膜	口唇炎 粘膜乾燥 皮膚剥離 びまん性脱毛症 爪ジストロフィー 皮膚のべとつき感/冷湿
筋肉	筋肉痛 筋痛
血清脂質	トリグリセリド上昇 コレステロール上昇 高比重リポ蛋白コレステロール減少
肝臓	肝酵素上昇
骨格	過骨症 靭帯石灰化

# エトレチナートの安全性

## エトレチナートの副作用

- 治療開始2週後ごろから、ビタミンA過剰症状である皮膚の剥脱、粘膜乾燥が認められる<sup>1</sup>
- 用量依存的に口唇炎、落屑、皮膚菲薄化、肝障害などが生じる<sup>1</sup>
- 長期内服で、骨・関節症状が出現<sup>1</sup>
- 催奇形性がある<sup>1</sup>
- 日本では、エトレチナートの半減期に合わせて、男性は6か月、女性は2年の避妊が必要。処方のたびに同意書が義務づけられている<sup>1</sup>
- 長期投与により、若年者では早期骨端閉鎖、関節腔の狭小化などの骨形成障害、成人では骨棘形成、靭帯石灰化、骨膜肥厚、骨粗鬆症が起こる<sup>2</sup>
- 従って、定期的に肝機能、血中脂質、骨X線検査、骨密度測定が必要である<sup>2</sup>

1. 炎症性角化症 乾癬 治療. 最新皮膚科学大系 第7巻 角化異常性疾患. 玉置邦彦(編). 東京, 中山書店 2002, p223  
2. 皮膚科臨床アセット10 ここまでわかった乾癬の病態と治療2012 古江 増隆総編集 中山書店 p234-236

# 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
- k. 粘膜の副作用に耐えるもの

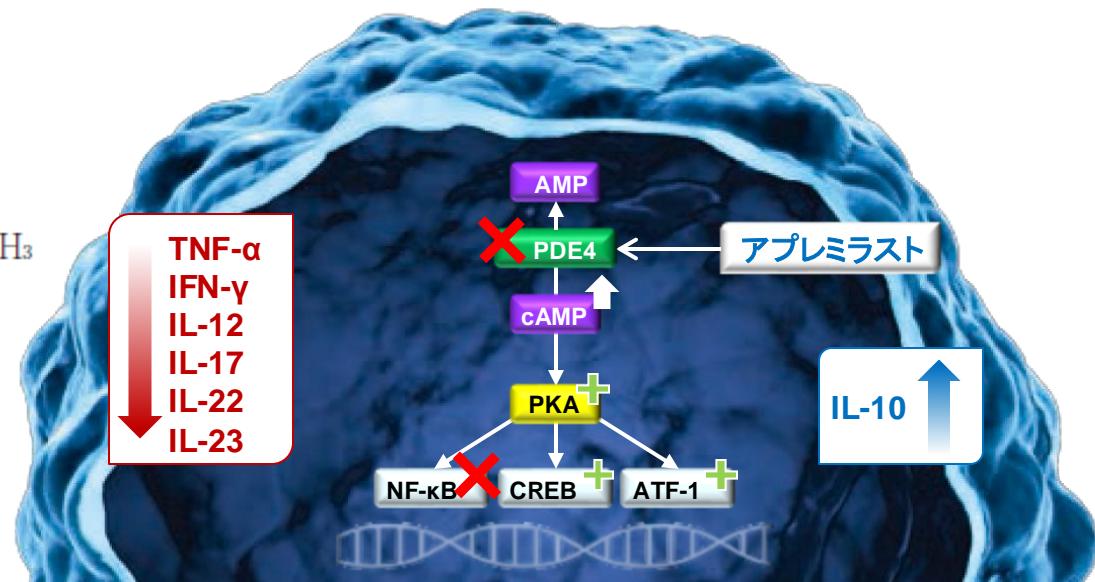
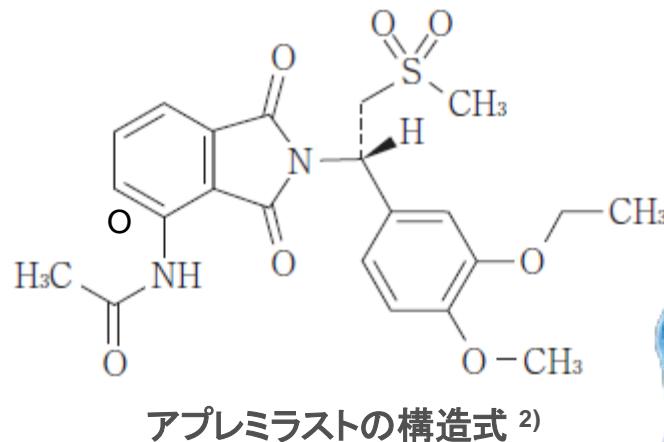
## 2. 投与法

- 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

# アプレミラストの構造式および作用機序<sup>1)</sup>



## ● 作用機序

- ホスホジエステラーゼ(PDE)4は、細胞内cAMPを加水分解する酵素である。cAMP濃度が低下すると、NF-κBなどの転写因子活性化をブロックしていたプロテインキナーゼA(PKA)活性が低下し、炎症性メディエーターの产生が亢進する
- アプレミラストはPDE4を阻害することで、細胞内cAMP濃度を上昇させ、PKAの活性化を生じ、その結果、転写因子であるNF-κBの抑制、CREBやATF1などの活性化を生じることにより抗炎症作用を発揮する
- 特にT細胞に対して、アプレミラストはIL-2、IL-5、IL-13、IL-17、TNF-α、IFN-γの产生を抑制することが*in vitro*で確認されている

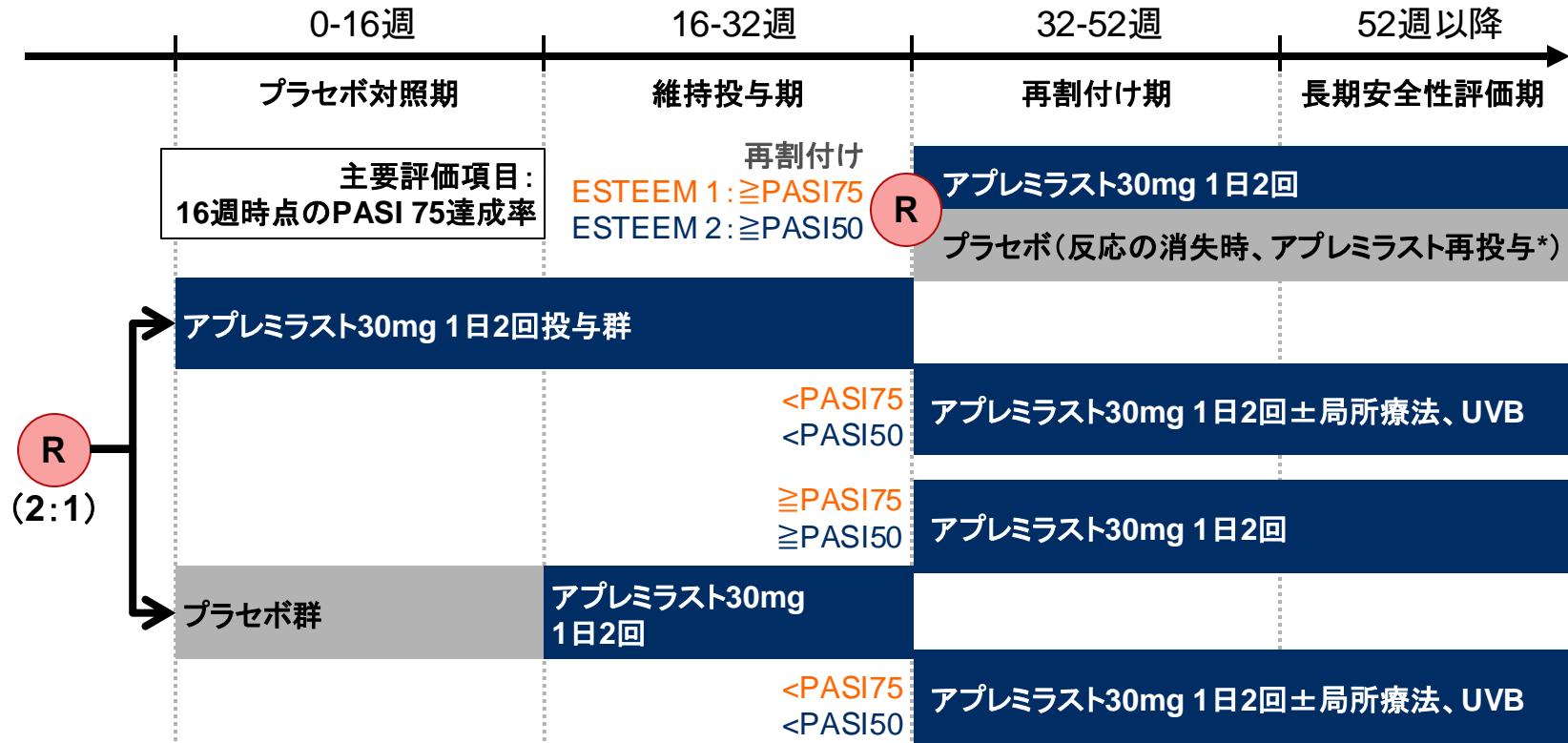
CREB : cAMP response element binding protein, ATF-1 : activating transcription factor 1

1) P. Schafer.: Biochemical Pharmacology., 83:1583–1590, 2012. より改変

2) オテズラ錠インタビューフォーム 2017年2月作成(第2版)

# アプレミラスト ESTEEM試験 試験デザイン

対象: BSA10%以上、PASIスコア12以上、sPGAスコア3以上の中等症～重症の局面型乾癬患者1,257例  
(ESTEEM 1試験:844例、ESTEEM 2試験:413例)



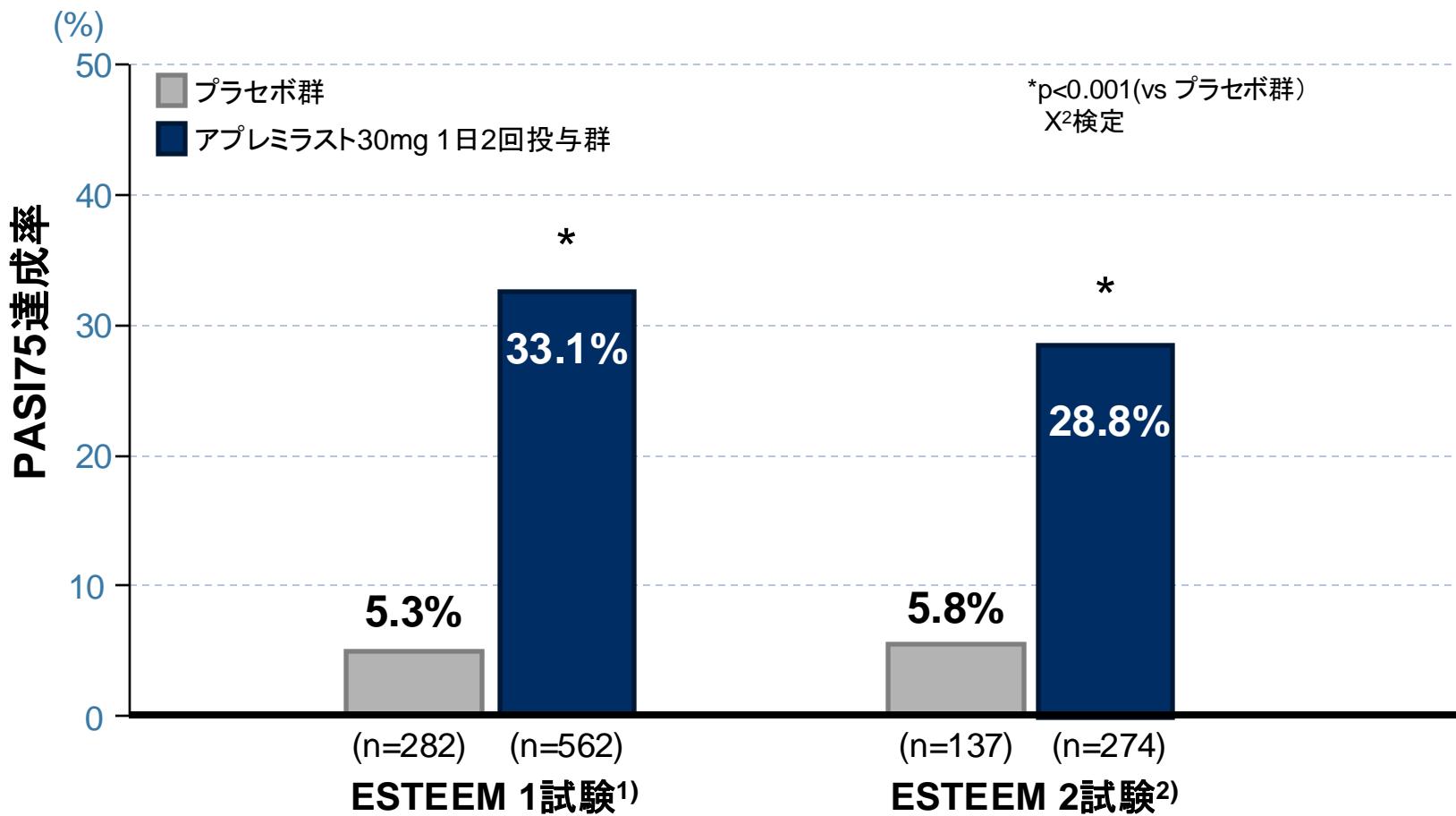
\*プラセボ群に再割付けされPASI 75 (ESTEEM1) 又はPASI 50 (ESTEEM 2) が消失した患者はアプレミラスト30mg 1日2回投与を再開。

1) Papp K., et al.: J Am Acad Dermatol., 73(1):37–49, 2015.

2) Paul C., et al.: Br J Dermatol., 173(6):1387–99, 2015.

# アプレミラスト ESTEEM試験 有効性（局面型乾癬）

## 16週におけるPASI 75達成率（LOCF解析）

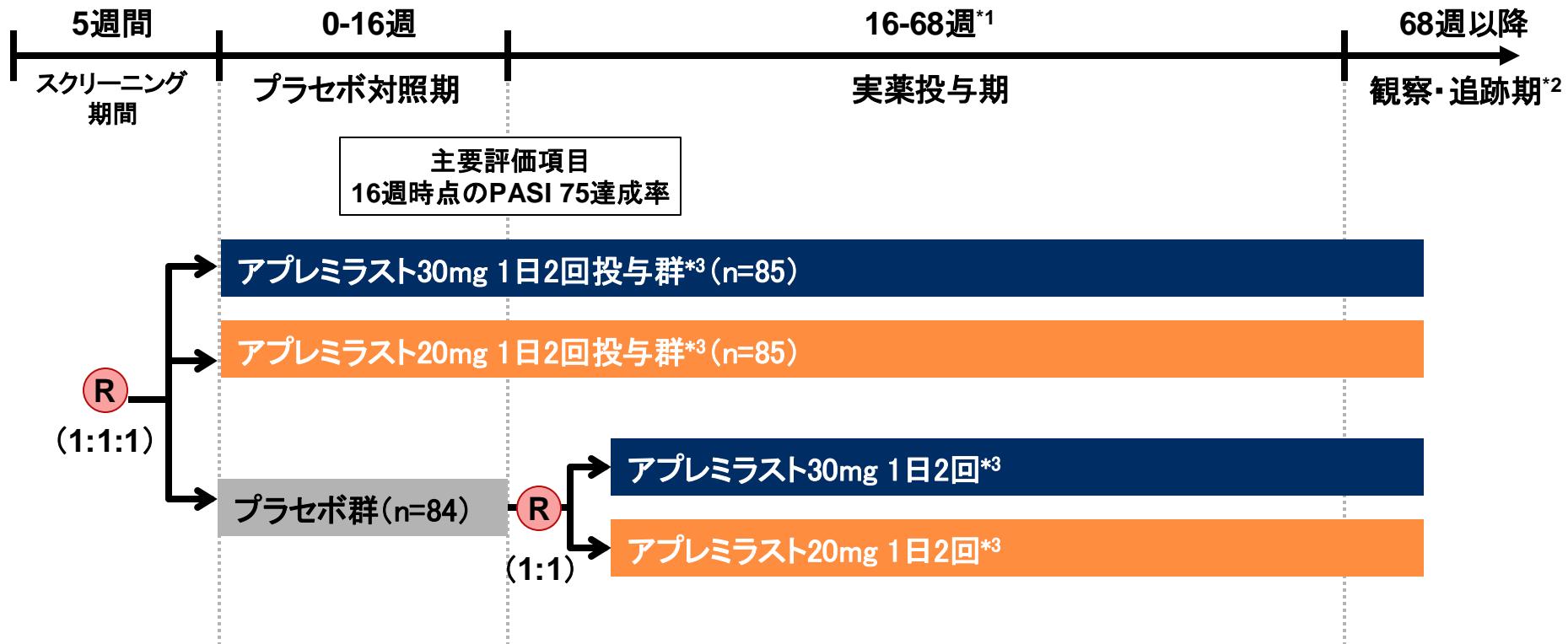


LOCF解析(last observation carried forward analysis) : 欠測データを直近の先行観測値で補完して解析する方法

1) Papp K., et al.: J Am Acad Dermatol, 2015; 73(1):37-49  
2) Paul C., et al.: Br J Dermatol, 2015; 173(6):1387-99

# アプレミラスト FREEDOM 試験デザイン（国内後期第Ⅱ相臨床試験）

対象: BSA10%以上及びPASIスコア12以上、局所療法で効果不十分な中等症～重症の20歳以上の日本人  
尋常性乾癬254例



\*1: 40週時にPASI50未達の患者は、局所療法及び/又は光線療法を追加

\*2: 試験治療を完遂または中止したすべての患者は4週間の観察・追跡期に移行

\*3: アプレミラストの投与開始時又はプラセボからアプレミラストへの投与切り替え時は、最初の6日間にアプレミラストを1日あたり10mgずつ漸増投与

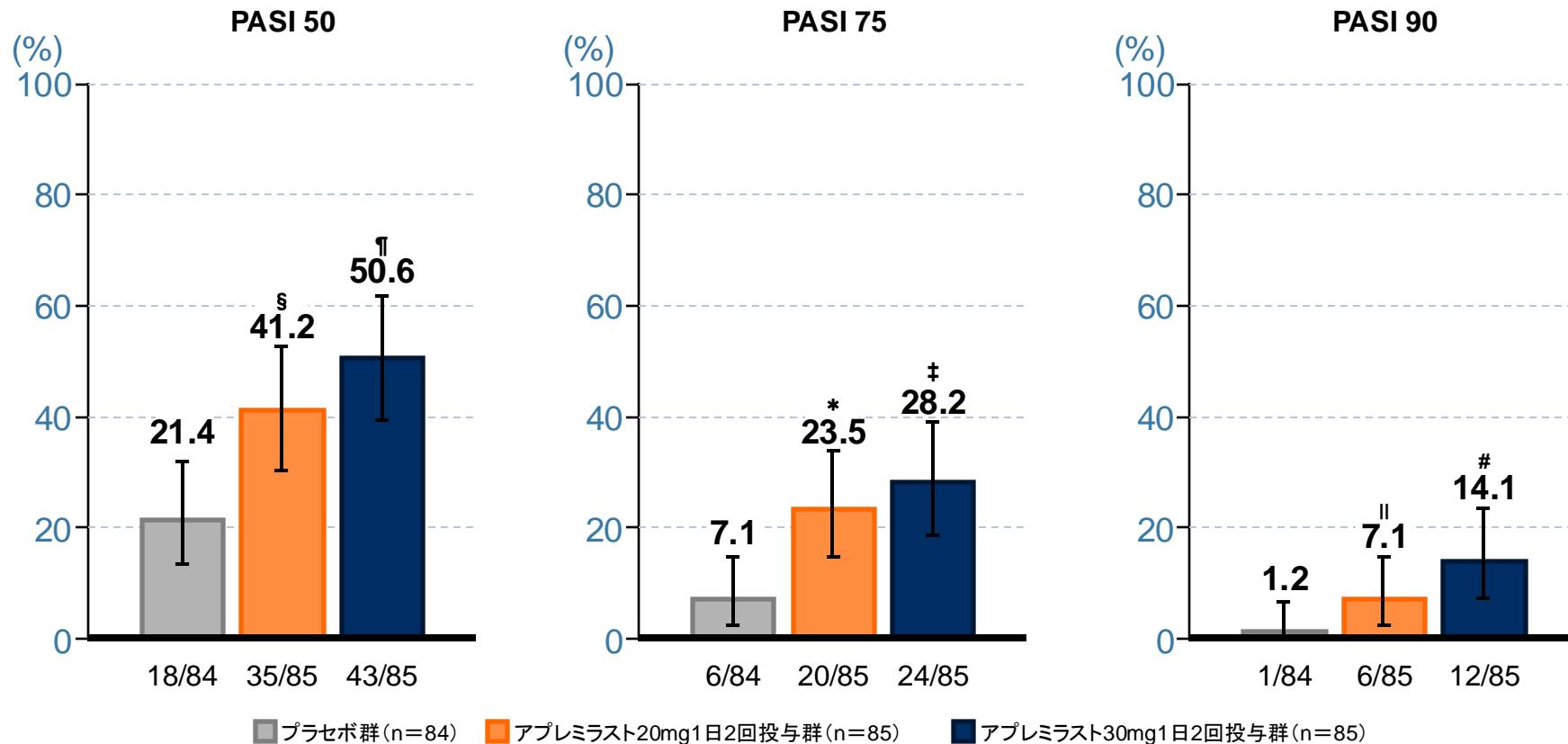
# アプレミラスト FREEDOM ベースラインの患者背景

	アプレミラスト 20 mg投与群 (n=85)	アプレミラスト 30 mg投与群 (n=85)	プラセボ群 (n=84)
年齢、歳	52.2 (12.5)	51.7 (12.7)	48.3 (12.0)
男性、n(%)	69 (81.2%)	71 (83.5%)	62 (73.8%)
BMI、kg/m <sup>2</sup>	25.8 (4.2)	24.9 (3.7)	24.7 (4.7)
体重、kg	71.2 (12.9)	70.1 (13.0)	68.5 (13.8)
乾癬の罹病期間、年	12.6 (10.6)	13.9 (9.2)	12.4 (9.4)
PASIスコア(0-72)	22.1 (9.6)	21.6 (8.9)	19.9 (8.9)
PASIスコアが20以上の患者、n(%)	41 (48.2%)	38 (44.7%)	28 (33.3%)
BSA、%	32.0 (17.5)	30.7 (16.1)	28.0 (15.4)
BSAが20%以上の患者、n(%)	54 (63.5%)	58 (68.2%)	51 (60.7%)
sPGAスコア=3(moderate)の患者、n(%)	46 (54.1%)	40 (47.1%)	49 (58.3%)
sPGAスコア=4(marked)の患者、n(%)	24 (28.2%)	25 (29.4%)	15 (17.9%)
sPGAスコア=5(severe)の患者、n(%)	1 (1.2%)	6 (7.1%)	4 (4.8%)
DLQIスコア(0-30)	7.4 (5.6)	7.4 (5.7)	7.5 (5.3)
そう痒、VAS(0-100mm)	49.9 (26.6)	53.1 (28.6)	57.1 (26.7)
生物学的製剤による前治療歴のある患者、n(%)	3 (3.5%)	2 (2.4%)	4 (4.8%)
従来の全身療法による前治療歴のある患者、n(%)	34 (40.0%)	26 (30.6%)	22 (26.2%)

特記がない限り数値は平均値(標準偏差)

BMI: Body-mass index, PASI: Psoriasis area and severity index, BSA: Body surface area, sPGA: static Physician's global assessment (0:clear ~ 5:severe), DLQI: Dermatology life quality index, VAS: Visual analog scale.

# アプレミラスト FREEDOM 16週のPASI 50/75/90

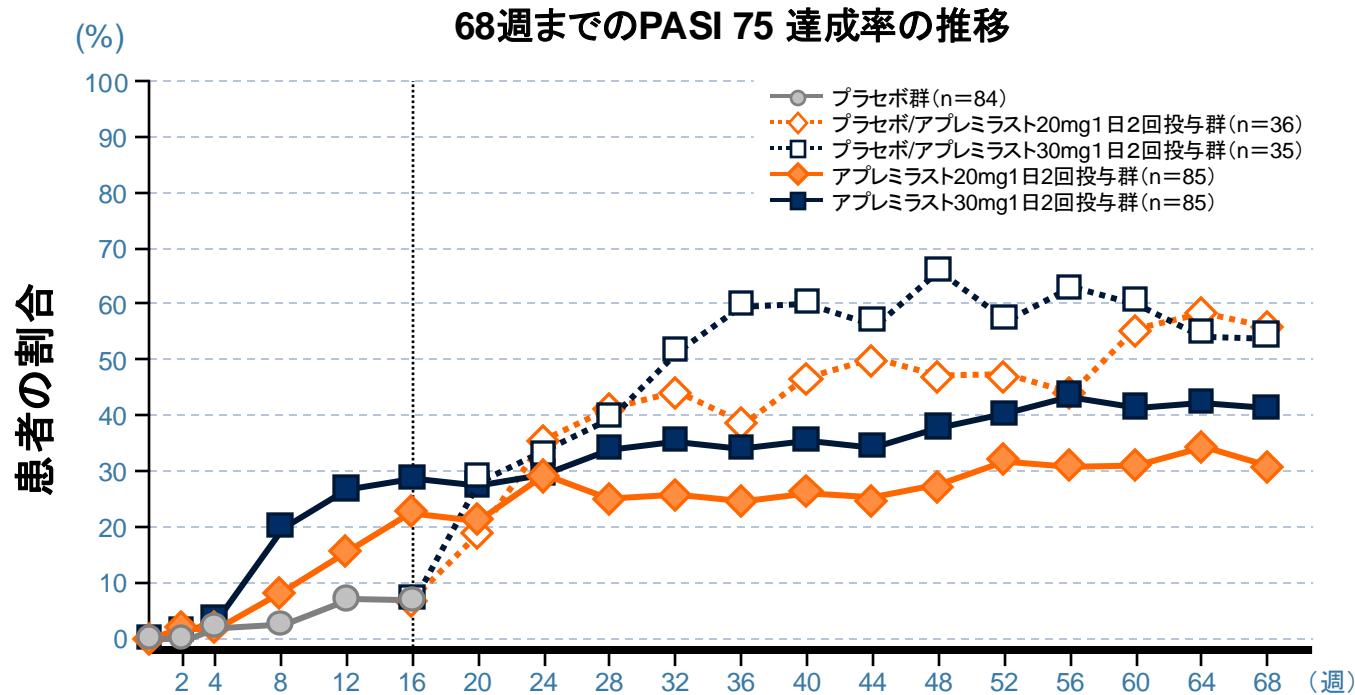


§ p=0.0057 vs. プラセボ群、¶p<0.0001 vs. プラセボ群、\*p=0.0032 vs. プラセボ群、‡p=0.0003 vs. プラセボ群

|| p=0.0556 vs. プラセボ群、#p=0.0016 vs. プラセボ群(両側 $\chi^2$ 検定)、

欠測値はLOCF解析で補完

# アプレミラスト FREEDOM 68週までの有効性



PASI 75を達成した患者数

週数	0	2	6	6	7	13	15	16	14	17	18	17	17	16	20	21	21	20
プラセボ群	0	2	2	6	7	12	14	18	21	21	20	23	20	22	21	19	19	19
プラセボ/アプレミラスト20mg1日2回投与群	1	2	7	13	18	25	21	22	21	22	21	23	27	26	26	29	26	26
プラセボ/アプレミラスト30mg1日2回投与群	0	3	17	23	23	29	30	29	30	29	32	34	37	35	36	36	35	35
アプレミラスト20mg1日2回投与群																		
アプレミラスト30mg1日2回投与群																		

# アプレミラスト FREEDOM 有害事象（16週および68週）①

	0-16週			0-68週	
	アプレミラスト 20 mg投与群 (n=85)	アプレミラスト 30 mg投与群 (n=85)	プラセボ群 (n=84)	アプレミラスト 20 mg投与群※ (n=121)	アプレミラスト 30 mg投与群※ (n=120)
有害事象	49(57.6)	44(51.8)	35(41.7)	94(77.7)	89(74.2)
重症の有害事象	4(4.7)	0(0.0)	1(1.2)	12(9.9)	2(1.7)
重篤な有害事象	4(4.7)	0(0.0)	0(0.0)	11(9.1)	2(1.7)
投与中止に至った有害事象	10(11.8)	6(7.1)	4(4.8)	19(15.7)	10(8.3)
死亡	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)
主な有害事象(各群いずれかで発生率が5%以上のもの)					
鼻咽頭炎	10(11.8)	10(11.8)	7(8.3)	28(23.1)	35(29.2)
下痢	7(8.2)	8(9.4)	1(1.2)	10(8.3)	12(10.0)
腹部不快感	1(1.2)	6(7.1)	1(1.2)	3(2.5)	8(6.7)
インフルエンザ	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	6(5.0)	3(2.5)
投与中止に至った有害事象(2例以上発生したもの)					
下痢	1(1.2)	1(1.2)	0(0.0)	1(0.8)	2(1.7)
乾癬	3(3.5)	4(4.7)	2(2.4)	5(4.1)	5(4.2)

※ 16週目までプラセボを投与されていた患者を含む

# アプレミラスト FREEDOM 有害事象（16週および68週）②

	0-16週			0-68週	
	アプレミラスト 20 mg投与群 (n=85)	アプレミラスト 30 mg投与群 (n=85)	プラセボ群 (n=84)	アプレミラスト 20 mg投与群※ (n=121)	アプレミラスト 30 mg投与群※ (n=120)
<b>臨床検査値異常<sup>§</sup>、n/m(%)</b>					
ALT>3×ULN、U/L	0/85(0.0)	1/85(1.2)	0/84(0.0)	1/121(0.8)	1/120(0.8)
AST>3×ULN、U/L	0/85(0.0)	1/85(1.2)	0/84(0.0)	1/121(0.8)	1/120(0.8)
総ビリルビン>1.8×ULN、mg/dL	1/85(1.2)	2/85(2.4)	1/84(1.2)	3/121(2.5)	2/120(1.7)
コレステロール>302mg/dL	0/85(0.0)	0/85(0.0)	1/84(1.2)	2/121(1.7)	1/120(0.8)
クレアチニン>1.7×ULN、mg/dL	0/85(0.0)	0/85(0.0)	0/84(0.0)	1/121(0.8)	0/120(0.0)
ヘモグロビン 男性<10.5、女性<8.5g/dL	0/85(0.0)	0/85(0.0)	1/84(1.2)	2/121(1.7)	1/120(0.8)
ヘモグロビン 男性>18.5、女性>17.0g/dL	0/85(0.0)	0/85(0.0)	0/84(0.0)	0/121(0.0)	1/120(0.8)
リンパ球<800 μL	2/85(2.4)	3/85(3.5)	2/84(2.4)	5/121(4.1)	0/120(0.0)
好中球<1000 μL	0/85(0.0)	0/85(0.0)	0/84(0.0)	0/121(0.0)	0/120(0.0)
血小板<7.5×10 <sup>4</sup> /μL	0/85(0.0)	0/85(0.0)	0/84(0.0)	0/121(0.0)	0/120(0.0)
血小板>60×10 <sup>4</sup> /μL	0/85(0.0)	0/85(0.0)	0/84(0.0)	0/121(0.0)	0/120(0.0)

ULN: upper limit of normal

※ 16週目までプラセボを投与されていた患者を含む

§ 全ての検査値は簡易検査によるものではない。またn/mは、1以上の異常値を示した患者数(n)/1以上の基準値を示した患者数(m)である。

# アプレミラストの用法・用量

- 消化管障害(恶心、下痢、嘔吐等)を軽減するために、漸増投与が必要である

通常、成人にはアプレミラストとして以下のとおり経口投与し、6日目以降はアプレミラストとして1回30mgを1日2回、朝夕に経口投与する。

1日目	2日目		3日目		4日目		5日目		6日目以降	
朝	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕
10mg	10mg	10mg	10mg	20mg	20mg	20mg	20mg	30mg	30mg	30mg

- 腎障害を有する患者へ投与する場合は、用量調整が必要な場合がある

## 《用法・用量に関する使用上の注意(抜粋)》

- (2) 重度の腎機能障害患者(Cockcroft-Gault式によるクレアチニクリアランス値が30mL/min未満)では、本剤の血中濃度が上昇する可能性があることから、本剤を30mg 1日1回投与する等、減量も考慮し、慎重に投与すること。なお、本剤30mg 1日1回投与とする場合、投与開始時は朝の用量のみ投与すること。

# アプレミラストの安全性

- 主な副作用として、消化器症状(恶心、下痢、嘔吐等)、頭痛がある
- 重症度はほとんどが軽症である
- 多くは内服開始2週間以内に発現するが、対症治療を必要とせず内服継続で軽快する
- 潜在性結核再活性化、重症感染症、心血管イベント、悪性リンパ腫の発生リスクは低いと考えられる
- 長期投与(156週)の報告においても、有害事象の増加傾向は認められず、また、新たな事象も確認されていない
- 特徴的な有害事象として、用量依存的に体重減少が見られるが、ほとんどが5%以内の減少であった
- 海外では少数ながらうつ病、自殺関連事象が報告されている。自殺関連事象については因果関係が否定されている。

# S3ガイドライン：経口全身療法 アプレミラスト（APR）

## 使用上の注意

### 治療前

- ・医師は患者をレジストリーへ登録することが推奨されている(可能であれば)
- ・疾患の客観的評価(PASI / BSA / PGA等; 関節炎)
- ・HRQoL(DLQI / Skindex-29 もしくはSkindex-17 等)
- ・病歴・臨床検査の確認:
  - 皮膚がんのチェック
  - 活動性・慢性の感染症の有無
  - 避妊・授乳のチェック
  - ワクチンの必要性に関するチェック
  - 過敏症、代謝・胃腸・腎臓の障害／機能障害、低体重に関するチェック
  - うつ病、不安に関するチェック
  - 併用薬の確認(アプレミラストは、CYP3A4を誘導する)
- ・妊娠検査を含む臨床検査の実施(次スライドを参照)

### 治療中

- ・疾患の客観的評価(PASI / BSA / PGA等; 関節炎)
- ・HRQoL(DLQIやSkindex-29もしくは Skindex-17 等)
- ・臨床検査:特に悪性腫瘍、感染症、避妊、うつ病、不安に留意すること
- ・治療歴または身体検査で必要とされた臨床検査
- ・避妊

### 治療後

- ・治療中止後の避妊期間に関する情報はSmPCに示されていない。半減期の5倍(5×9時間)の間、避妊を継続することが提案されている

BSA: Body surface area, DLQI : Dermatology Life Quality Index, PASI: Psoriasis area and severity Index, PGA : Physician's Global Impression,  
SmPC: summary of products characteristics

# S3ガイドライン：経口全身療法 アプレミラスト（APR）：推奨される臨床検査値

検査項目	治療開始前	病歴または身体検査で必要とされた場合のみ
全血球数*	○	(○)
ALT、AST	○	(○)
血清クレアチニン／eGFR	○	(○)
妊娠検査(尿)	○	(○)
HBV/HCV	任意	(○)
HIV	任意	(○)

全ての検査が全患者に必要ということではない。治療歴、リスク、患者の特性を考慮する必要がある。  
患者の臨床兆候が、リスク、状態等に応じて、さらに具体的な検査が必要になることがある。

\*ヘモグロビン、ヘマトクリット値、白血球、血小板

# S3ガイドライン：経口全身療法 アプレミラスト（APR）：重要な副作用

頻度	副作用
非常に頻繁	恶心、下痢、体重減少
頻繁	嘔吐、消化不良、排便回数増加、上腹部痛 胃食道逆流性疾患、食欲減退、上気道感染症、鼻咽頭炎、気管支炎、咳嗽、背部痛、倦怠感、不眠症、緊張性頭痛、片頭痛、うつ病
時折	過敏症、発疹
まれ	—
非常にまれ	—

# S3ガイドライン：経口全身療法 アプレミラスト（APR）：推奨療法

## 治療に関する推奨事項（尋常性乾癬）

Recommendation		Strength of Consensus	コメント
導入期や長期投与における2nd line の治療薬として使用することを提案する	↑	Strong Consensus	エビデンス及びコンセンサスに基づく

## 治療に関する推奨事項（乾癬性関節炎）

Recommendation		Strength of Consensus	コメント
1つ以上のcsDMARDへの効果が不十分な乾癬性関節炎患者で、TNF阻害薬が適応されない患者に対して、アプレミラストを提案する	↑	Strong Consensus	専門医の意見

csDMARD : conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs

# S3ガイドライン：経口全身療法 アプレミラスト（APR）：併用療法

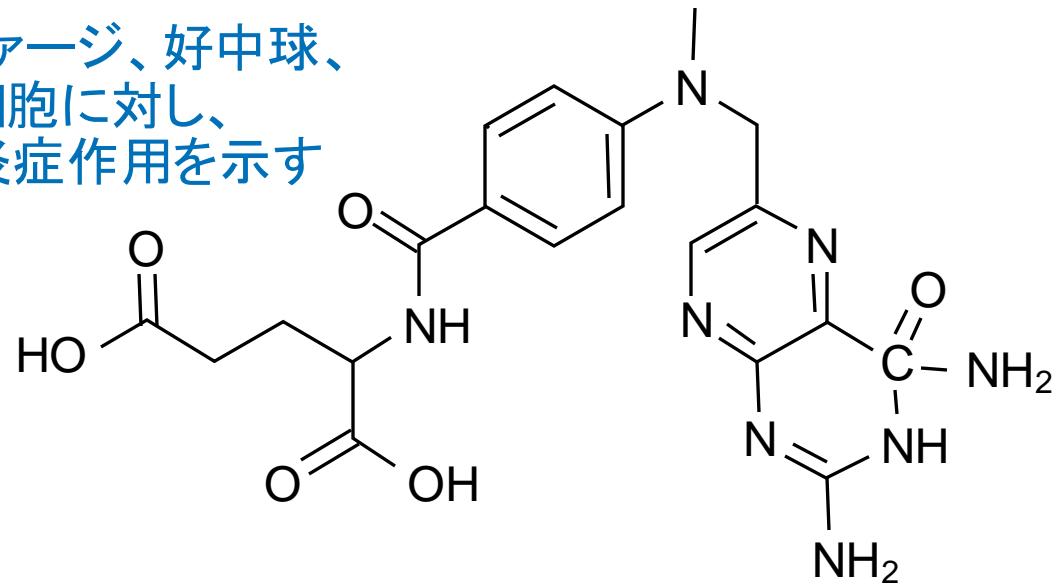
Recommendation	Strength of Consensus	コメント
Acitretin*	○ Strong Consensus	エビデンス無
アダリムマブ	○ Strong Consensus	エビデンス無
シクロスボリン	○ Strong Consensus	エビデンス無
エタネルセプト**	○ Strong Consensus	エビデンス無
Fumaric acid esters*	○ Strong Consensus	エビデンス無
インフリキシマブ	○ Strong Consensus	エビデンス無
メトレキサート	○ Strong Consensus	慢性局面型乾癬の患者において、このような併用による臨床的ベネフィットのエビデンスは無い。メトレキサートとアプレミラストが両剤の薬物動態に影響することなく同時投与できることを示した報告が1件ある
セクキヌマブ	○ Strong Consensus	エビデンス無
ウステキヌマブ	○ Strong Consensus	エビデンス無

\*: 本邦においては未発売、\*\*: 本邦では乾癬に対して未承認

# メトトレキサートの構造式および作用機序

## メトトレキサート(MTX)の作用機序<sup>2</sup>

- 葉酸代謝拮抗薬で、核酸合成に必要な活性葉酸を產生させるdihydrofolate reductase (DHFR)に作用し、チミジル酸合成およびプリン合成を阻害して細胞増殖を抑制する
- T 細胞、B細胞、マクロファージ、好中球、血管内皮細胞、線維芽細胞に対し、免疫抑制作用および抗炎症作用を示す



メトトレキサートの構造式<sup>1</sup>

# メトトレキサートの有効性

乾癬性関節炎患者を対象としたDMARDsまたはNSAIDsとプラセボ併用、あるいは他のDMARDs併用を対照とした比較対照試験のエフェクトサイズ

筆頭著者	N <sub>tt</sub> /N <sub>comp</sub>	平均用量	比較薬	腫脹関節数	疼痛	皮膚	ESR	医師包括的評価
Scarpa	16/19	10 mg/週 IM	NSAID	+ 0.33 (-0.34~1)	- 0.15 (-0.81~0.52)		- 0.30 (-0.97~0.37)	0.00 (-0.67~0.67)
Black	10/11	1~3 mg/kg/日	プラセボ	+++			++	
Willkens	16/21	10 mg/週 po	プラセボ	+++	++		++	+++
Spadaro	18/17	7.5~15 mg/週 po	CSA 3~5 mg/kg/日	0.14 (-0.53~0.80)	-0.02 <sup>†</sup> (-0.68~0.65)	PASI -0.41 (-1.08~0.26)	0.16 (-0.50~0.83)	++ 0.59 (-0.08~1.27)

エフェクトサイズの大きさを次のようにあらわす：+（エフェクトサイズ小、0.2~0.5）、++（エフェクトサイズ中、0.5~0.8）、+++（エフェクトサイズ大、0.8以上）。計算できる場合は、結果はエフェクト(95%CI)で表示。指標となる結果としてSDが他の試験より推定できる場合は、エフェクトサイズは+、++、+++のみで表示。

†:患者包括的評価

CSA:シクロスボリンA、DMARD:疾患修飾性抗リウマチ薬、ESR:赤血球沈降速度、IM:筋肉内、po:経口、N<sub>tt</sub>/N<sub>comp</sub>:治療を受けた患者数/比較薬の患者数、NSAID:非ステロイド性系抗炎症薬、PASI:Psoriasis Area Severity Index

# メトトレキサートの安全性

## 副作用と注意するべき点

- メトトレキサート(MTX)内服で出現する副作用には、用量依存性と非用量依存性の2つがある。
  - 用量依存性の副作用：肝毒性、嘔吐などの消化管粘膜障害、大球性貧血に代表される血液障害
  - 非用量依存性に副作用：間質性肺炎、リンパ腫などリンパ球増殖疾患、肝毒性は関節リウマチよりも乾癬に多く、一方、間質性肺炎は乾癬よりも関節リウマチに多く出現する
- 用量依存性の副作用は、葉酸の投与で一部抑制することができる。必ず葉酸5mg/週の併用を行う。MTX内服24時間後に行う
- 肝毒性の出現は、アルコール摂取の有無や糖尿病、肥満に左右されることが分かっている。一般血液検査ではMTXによる肝障害が発見できないことがある。MTXの肝毒性は用量依存性であり、以前は積算投与量1.5g間隔で肝生検が推奨されていた。近年、MTXの肝毒性は従来の報告よりも低いことが判明しており、投与リスクがなければ、積算投与量3.5～4.0gを超えた場合は、別の治療法を選択するよう勧告している
- B型肝炎キャリアでは、投与中止後に急性増悪が出現するため、注意が必要である

# S3ガイドライン：経口全身療法 メトトレキサート（MTX）

## 使用上の注意

### 治療前

- ・病歴の聴取
- ・疾患の客観的評価(PASI / BSA / PGA等; 関節炎)
- ・HRQoL (DLQI / Skindex-29 もしくはSkindex-17 等)
- ・臨床検査(次スライド参照)
- ・胸部X線
- ・避妊: 出産年齢の女性(月経後に投与開始)、男性
- ・スクリーニング検査で肝臓の異常が発見された場合、精査のために専門医に紹介すること

### 治療中

- ・疾患の客観的評価(PASI/BSA/PGA等;関節炎)
- ・HRQoL(DLQIやSkindex-29もしくは Skindex-17 等)
- ・併用薬の確認
- ・臨床検査(次スライド参照)
- ・避妊: 出産年齢の女性、男性
- ・毎週1回、MTX投与24時間後に葉酸5mgを服用すること

### 治療後

- ・中止後、女性も男性も少なくとも3ヵ月は避妊すべきである

BSA: Body surface area, DLQI : Dermatology Life Quality Index, PASI: Psoriasis area and severity Index, PGA : Physician's Global Impression

# S3ガイドライン：経口全身療法 メトトレキサート（MTX）：推奨される臨床検査

検査項目	治療開始前	1週後	最初の2ヵ月 2週ごとに実施	以降、 2~3ヵ月ごとに実施
全血球数*	○	○	○	○
肝酵素	○	○	○	○
血清クレアチニン	○	○	○	○
尿検査	○	○	○	○
妊娠検査(尿)	○			
HBV/HCV	○			
HIV	○			
血清アルブミン**	○	○	○	○
PIIINP(実施できる場合)	○		3ヵ月毎***	

全ての検査が全患者に必要ということではない。治療歴、リスク、患者の特性を考慮する必要がある。  
患者の臨床兆候や、リスク、状態等に応じて、さらに具体的な検査が必要になることもある。

\* 白血球数が3.0未満、好中球数が1.0未満、血小板数が100未満、または、肝酵素がベースライン値の2倍を超えた場合、本剤の減量もしくは本剤による治療を中止すること。

\*\* 必要に応じて実施(例:高アルブミン血症の兆候がある場合もしくは、血清アルブミンと高い結合親和性をもつ薬剤を服用する場合)

\*\*\* 必要に応じて、肝生検を行う。例:PIIINPが持続的に異常な患者(12ヵ月以上に渡り、少なくとも3つのサンプルで4.2 mcg/lを超える場合)

PIIINP: Procollagen III N-Terminal Peptide (Ⅲ型プロコラーゲンN末端ペプチド)

# S3ガイドライン：経口全身療法 メトトレキサート（MTX）：推奨療法

Recommendation		Strength of Consensus	コメント
導入期や長期投与において使用することを推奨する	↑↑	Strong Consensus	エビデンス及びコンセンサスに基づく
経口投与及び皮下投与が可能である。一般的には、開始用量として15 mg/週が使用されているが、患者の状況に応じて、5 mg/週～25 mg/週の範囲で調整が可能である	↑	Strong Consensus	専門医の意見

# S3ガイドライン：経口全身療法 メトトレキサート（MTX）：併用療法

Recommendation		Strength of Consensus	コメント
Acitretin*	↓	Strong Consensus	専門医の意見：肝毒性のリスク増大
アダリムマブ	↑	Consensus	専門医の意見：リウマチ領域において広く併用されている。低用量MTXの併用：MTX 7.5-10 mg/週の併用により、抗薬物抗体の産生を減少させ、アダリムマブのトラフ値を増大させる可能性がある
シクロスボリン	↓	Weak Consensus	専門医の意見：免疫抑制のリスク増大
エタネルセプト#	↑	Consensus	エビデンス（エタネルセプト単剤よりもMTXを併用することによるベネフィットがある）およびコンセンサスに基づく
Fumaric acid esters*	↓	Consensus	専門医の意見：免疫抑制のリスク増大
インフリキシマブ	↑	Consensus	専門医の意見：リウマチ領域において広く併用されている。低用量MTXの併用：MTX 7.5-10 mg/週の併用により、抗薬物抗体の産生を減少させ、インフリキシマブのトラフ値を増大させる可能性がある
ウステキヌマブ	○	Consensus	エビデンス無



## 膿疱性乾癬に適応をもつ医療機器 顆粒球吸着除去療法 (Granulocyte and monocyte adsorption apheresis : GMA)

# 血液成分吸着除去療法

## 血液成分吸着除去療法 (CAP)

活性化した白血球を吸着除去することにより治療効果を得ることを期待して開発された治療法<sup>1</sup>

遠心分離法  
(CFLA)

白血球吸着除去療法  
(LCAP)

顆粒球吸着除去療法  
(GCAP/GMA)

# 顆粒球吸着除去療法 (Granulocyte and monocyte adsorption apheresis : GMA) カラムの作用機序



GMAカラムの外観<sup>2</sup>

- 活性化した好中球は細胞表面に接着分子であるMac-1分子(インテグリンCD11b/CD18)を発現しており、iC3bなど活性化した補体がMac-1のリガンドの1つである<sup>1</sup>
- カラムに充填されているビーズの成分である酢酸セルロースアセテートは、補体を活性化し、その表面に吸着する作用を有する<sup>1</sup>
- 好中球表面のMac-1と酢酸セルロースビーズの表面に吸着された活性化補体の結合を介して、病的好中球が選択的に吸着除去される<sup>1,3</sup>
- 炎症性サイトカインを産生する活性化好中球が除去されることで、血中のサイトカインレベルが低下し炎症が沈静化する<sup>1,4</sup>

1. 皮膚科臨床アセット10 ここまでわかった乾癬の病態と治療2012 古江 増隆総編集 中山書店 p270-271

2. 厚生労働省 医療機器・体外診断薬部会 審議結果報告書(平成24年5月25日)

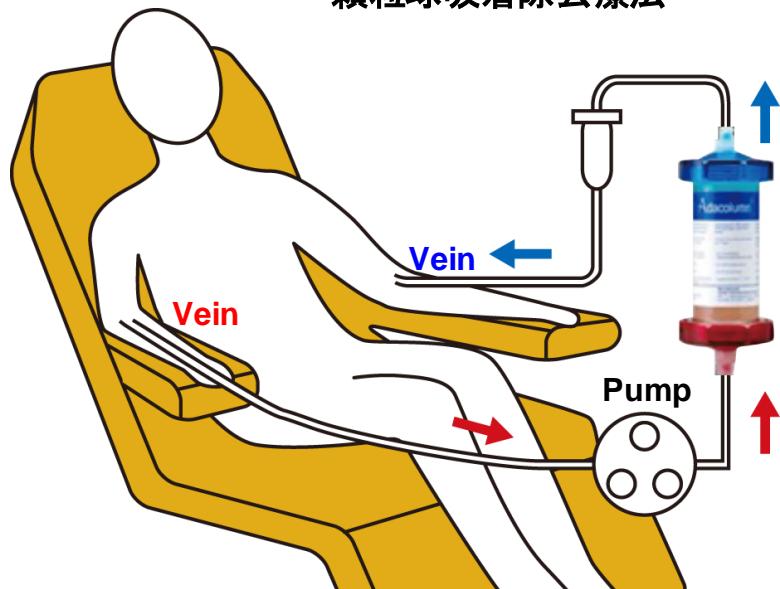
3. Kanekura T, et al. Ther Apher Dial. 2006;10:247-56.

4. Kashiwagi N, et al. Digest Dis Sci. 2002; 47:1334-41.

# GMA 治療法

- 膿疱性乾癬に適応を有するカラムは、末梢血中の顆粒球を中心とした白血球を吸着除去することで炎症反応を抑制し、病態を改善することを目的とした体外循環用カラム(吸着型血液浄化器)である<sup>1</sup>
- 1回の循環治療は流速30mL/分、60分間で、1クール治療(1回/週の治療を連続5回)を目安とする<sup>1</sup>

顆粒球吸着除去療法<sup>2</sup>



GMA:顆粒球吸着除去療法

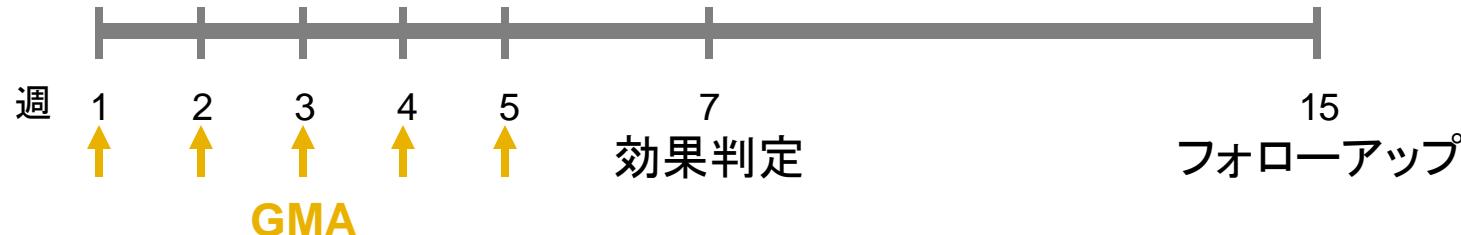
1. 厚生労働省 医療機器・体外診断薬部会 審議結果報告書(平成24年5月25日)

2. Ikeda S, et al. J Am Acad Dermatol. 2013; 4:609-17.

# GMA 有効性と安全性

中等症以上の膿疱性乾癬と診断された患者を対象とした国内多施設共同非盲検非対照試験  
試験の概要

- 対象: 中等症から重症の膿疱性乾癬を有する患者
- 目的: GMAの有効性および安全性を評価
- 症例数: 15例
- 評価項目: 重症度判定スコア(紅斑面積、膿疱を伴う紅斑面積、浮腫の面積など)、  
DLQI
- 治療法: 1回の治療における循環血液量を30mL/分、体外循環時間60分として、  
週1回連続5週間の治療を原則として行った



PEARLS JSPI DLQI : Dermatology Life Quality Index , GMA: 顆粒球吸着除去療法

Ikeda S, et al. J Am Acad Dermatol. 2013; 4:609-17.

# GMA 有効性と安全性

中等症以上の膿疱性乾癬と診断された患者を対象とした国内多施設共同非盲検非対照試験  
**患者背景**

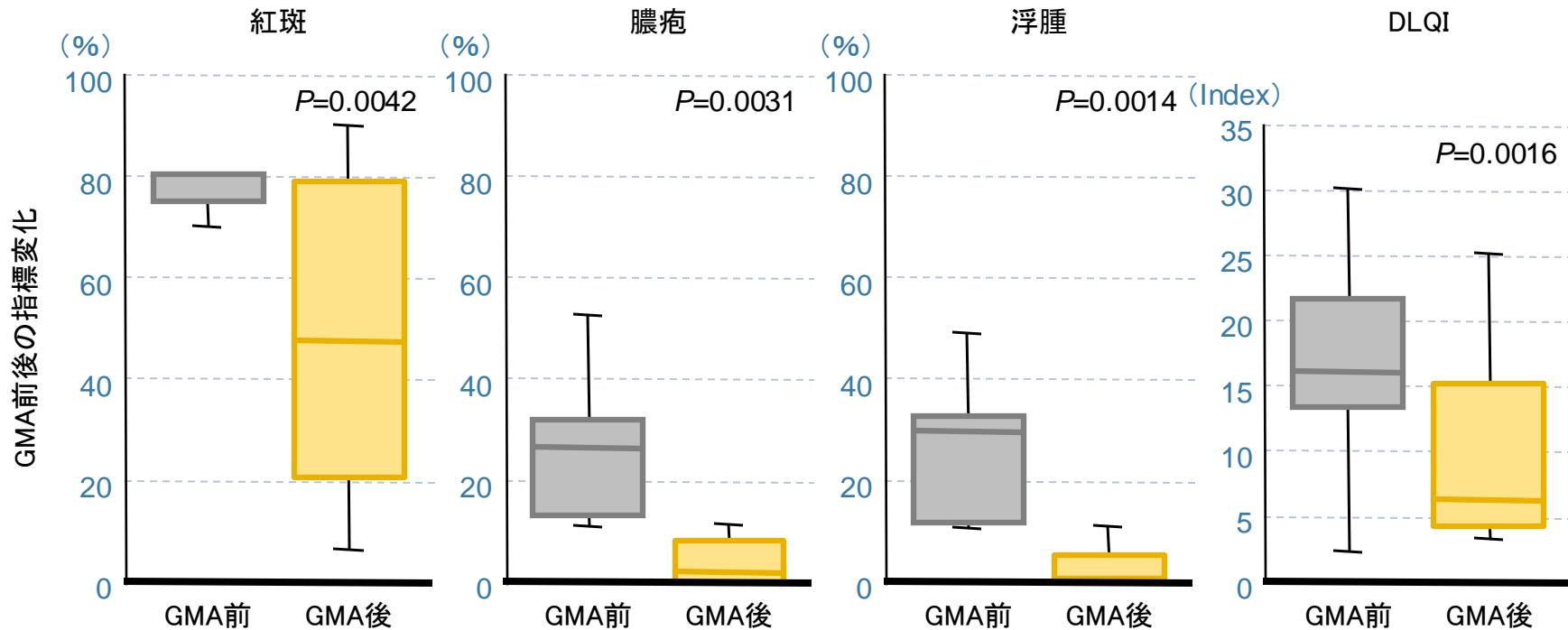
患者背景(n=15)	
男性/女性	11/4
年齢(年)、平均±標準偏差(範囲)	50.3 ± 12.9 (31–71)
体重(kg)、平均±標準偏差(範囲)	69.27 ± 11.10 (41.5–88.0)

前治療薬または併用薬	難治性の患者数	不耐性または投与を嫌がる患者数
エトレチナート	5	5
シクロスボリン	4	3
プレドニゾロン	5	2
メトレキサート	3	1
生物学的製剤	2	2

# GMA 有効性

中等症以上の膿疱性乾癬と診断された患者を対象とした国内多施設共同非盲検非対照試験

## 皮膚症状とDLQIの変化



平均±標準偏差  
検定方法: Wilcoxon符号順位検定

中等症以上の膿疱性乾癬と診断された患者を対象とした国内多施設共同非盲検非対照試験

### 副作用の発生件数 (n=15)

SOC*	事象	件数
神経系障害	頭痛	5
	めまい	5
	立ちくらみ	2
皮膚および皮下組織障害	合併症(類天疱瘡)の悪化	1
一般・全身障害および投与部位の状態	寒気	1
	脱力感	1
臨床検査	肺陰影	1
合計		16

\* SOC: 器官別大分類

16件中14件は同一例で発現

\*MedDRA/J 14.0

# GMA 有効性と安全性

難治性皮膚疾患患者を対象とした臨床研究

## 概要

- 対象: 難治性皮膚疾患患者
- 目的: GMAの有効性を評価
- 症例数: 44例
- 評価項目: 皮膚病変および関節症の変化、Mac-1発現
- 治療法: 1回の治療における循環血液量を1800mL(30mL/分)として、5日間間隔で5回または10回の治療を行った

5回目のGMA終了時に、症状の改善は認められるものの、まだ症状が残っている場合、さらに5回GMAを行った。



# GMA 有効性①

難治性皮膚疾患患者を対象とした臨床研究

## GMA療法の皮膚病変に対する効果

SOC*	著効	有効	やや有効	不变
<b>皮膚病変</b>				
掌蹠膿疱症(N=14)	2	7	3	2
ベーチェット病(N = 9)	2	3	2	2
壞疽性膿皮症(N=6)	3	1	2	
乾癬性関節症(N = 5)	2	1	2	
膿疱性乾癬(N = 4)	3	1		
Sweet症候群(N = 1)		1		
尋常性乾癬(N = 1)		1		
ライター病(N = 1)		1		
結節性紅斑(N = 1)		1		
アレルギー性皮膚脈管炎(N = 1)	1			
稽留性肢端皮膚炎(N = 1)				1
<b>小計(N = 44)</b>	<b>13</b>	<b>17</b>	<b>9</b>	<b>5</b>

\* SOC: 器官別大分類



GMA: 顆粒球吸着除去療法

Sakanoue M, et al. Ther Apher Dial. 2013; 5:477-83.

# GMA 有効性②

難治性皮膚疾患患者を対象とした臨床研究

## GMA療法の関節病変に対する効果

SOC*	著効	有効	やや有効	不变
<b>関節病変</b>				
掌蹠膿疱症(N = 10)	1	7	2	
乾癬性関節症(N = 5)	2	1	2	
ベーチェット病(N = 4)	4			
膿疱性乾癬(N = 1)	1			
アレルギー性皮膚脈管炎(N = 1)	1			
ライター病(N = 1)		1		
Sweet症候群(N = 1)				1
<b>小計(N = 23)</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>4</b>	<b>1</b>

\* SOC: 器官別大分類

# GMA 有効性と安全性

難治性皮膚疾患患者を対象とした臨床研究

## 有効性

### GMA療法の炎症性指標に対する効果

	GMA療法前	GMA療法後
WBC (/ $\mu$ L)	7,664 $\pm$ 728	6,674 $\pm$ 632*
好中球数 (/ $\mu$ L)	5,110 $\pm$ 702	4,178 $\pm$ 494*
CRP (mg/dL)	2.17 $\pm$ 1.26	1.14 $\pm$ 0.51
Mac-1 (MFI)	27.1 $\pm$ 6.66	17.9 $\pm$ 3.02*

\* GMA療法前と比較して有意差あり( $P < 0.05$ )

GMA療法前: 初回GMAを受ける前日

GMA療法後: 最後のGMAを受けた翌日

GMA: 顆粒球吸着除去療法、CRP: C反応性タンパク、MFI: 平均蛍光強度、WBC: 白血球数

平均  $\pm$  標準誤差

検定方法: Turkey - Kramer法

## 安全性

- 有害事象は発現しなかった。