



生物学的製剤の安全性

M13: 生物学的製剤の安全性

項目

- 乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル
- 感染症
- 結核
- ウィルス性肝炎(B型・C型)
- 悪性腫瘍
- 心血管系疾患リスク
- ワクチンへの反応
- 抗薬物抗体および抗核抗体の形成

安全性データの読み方 よく使用される用語

患者年

追跡期間の年数の間にX名の患者

有害事象が発現
するまでに必要な
症例数
(number
needed to
harm: NNH)

対照薬で治療する同じ人数の患者での観察と比較するために、1つ以上の有害事象の発現を観察するために実薬での治療が必要な患者数



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)

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)
脱髓疾患の既往(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)
シクロスルピリン治療歴 (mg/日 年) (無・有)

〈治療前検査項目〉

血液 / 尿検査
WBC (/ μL)
リンパ球 (/ μL)
CRP (mg/dL)
血中β-Dグルカン (pg/mL)
KL-6 (U/mL)
抗核抗体 ()
尿一般 ()

感染症検査

HBs抗原 (陰性 · 陽性)
HBs抗体 (陰性 · 陽性)
HBc抗体 (陰性 · 陽性)
HBV-DNA定量(HBV検査陽性の場合)(検出感度未満・検出感度以上)
HCV抗体 (陰性 · 陽性)
HIV抗体 (陰性 · 陽性)
HTLV-I抗体 (陰性 · 陽性)

結核検査

ツベルクリン反応
 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

胸部X線 ()
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ドンス

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)

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っ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ダンス 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。
- 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。**
- 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。**
- 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。**

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。**

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ふ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。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。今後実臨床において、悪性腫瘍の摘出後5年を経過していない症例に生物学的製剤治療を導入する場合も想定されるが、既に述べたように腫瘍の主治療科との十分な連携が必須である。
- 紫外線療法を長期にわたって頻回に施行している患者では、皮膚癌発生のリスクが高まることが指摘されている。紫外線療法を長期間施行後に生物学的製剤を使用する場合は、皮膚癌の発生について絶えず、注意深く観察することが望ましい。

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。

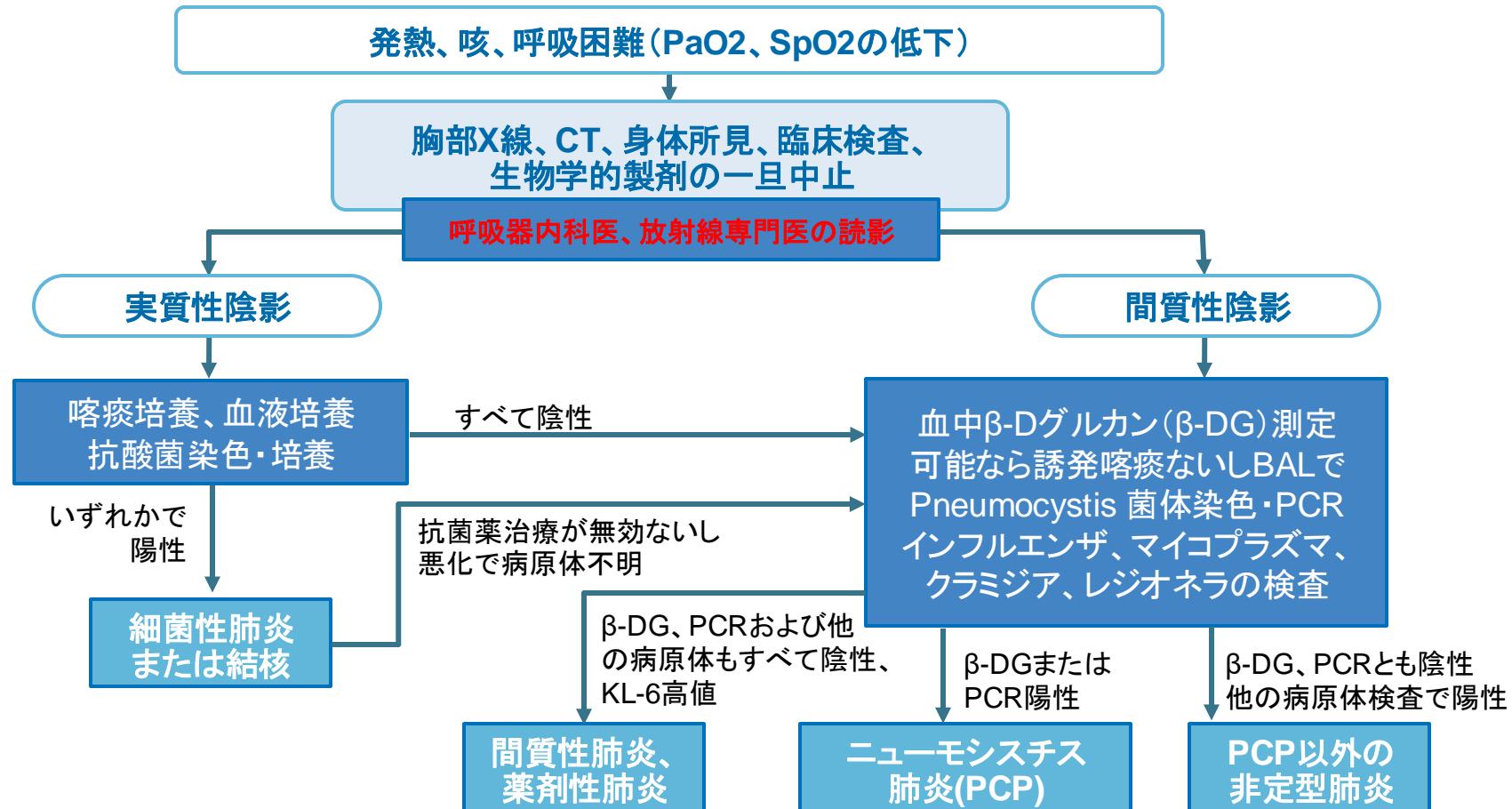
TNF: Tumor Necrosis Factor (腫瘍壊死因子)

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。

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)

間質性肺炎が疑われる場合

治療中に、患者に予想外の発熱、息切れ・呼吸困難、乾性咳がみとめられた場合、速やかに呼吸器内科医のコンサルテーションを受けることが望ましい

間質性肺炎の主な症状

- 咳(特に乾性咳、空咳)、呼吸困難、発熱
 - 呼吸困難が高度の場合は、頻呼吸、補助呼吸筋の使用がみられる
 - 胸部で捻髪音(fine crackles)を聴取することがある

検査

- 血液検査(LDH、CRP、KL-6、SP-D)
 - 白血球数(特に好酸球)の増加、肝機能障害や低酸素血症などがみられる
 - LDH、CRP、KL-6、SP-Dなどのびまん性肺疾患の診断に用いられる血清マーカーが有用である
- 画像検査(胸部X線、胸部CT)
 - 胸部CT とくにHRCT が重要である
- 動脈血ガス分析

CRP: C-reactive protein (C反応性蛋白), CT: Computed tomography (コンピューター断層撮影法), HRCT: High-resolution CT (高分解能CT),
KL: Sialylated carbohydrate antigen (シアル化糖鎖抗原), LDH: Lactate dehydrogenase (乳酸脱水素酵素),
SP-D: Pulmonary surfactant protein D (肺サーファクタント蛋白D)

生物学的製剤に関する 間質性肺炎の発現頻度と予後 (RA)

● 間質性肺炎の発現頻度¹⁻⁴

- 関節リウマチに対して生物学的製剤(インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、トリソリズマブ)を投与した場合の間質性肺炎の発現頻度は、0.4~0.58%と報告されている。

● 間質性肺炎のリスク因子

- 高齢者、間質性肺炎の既往・合併、喫煙歴²
- 間質性肺炎の既往については、本邦では34.0~63.0%に^{3,4}、スペイン(BIOGEAS)では38%⁵に認められた。

	症例数	年齢(歳)	MTX使用	間質性肺炎の既往	発症までの期間(日)
インフリキシマブ	34	63.5±8.8*	全例	3 (9%)	69±35 (21 ~ 153)
エタネルセプト	81	66.0±8.0	21 (25.9%)	51 (63.0%)	92±53 (6 ~ 194)
アダリムマブ	53	69.2±8.4	36 (67.9%)	18 (34.0%)	97±42 (23 ~ 188)
トリソリズマブ	35	67.2(48 ~ 84) **	9 (25.7%)	21 (60.0%)	79 (11 ~ 97)

* 標準偏差 ** 範囲

● 間質性肺炎の予後⁵

- スペイン(BIOGEAS)における調査では、死亡率29~32%と報告されている。
- 予後不良因子としては、高齢(65歳以上)、生物学的製剤投与開始から間質性肺炎発症までの期間が長いこと、既存の間質性肺炎、免疫抑制薬の併用など

BIOGEAS Registry (Study Group on Autoimmune Diseases of the Spanish Society of Internal medicine):

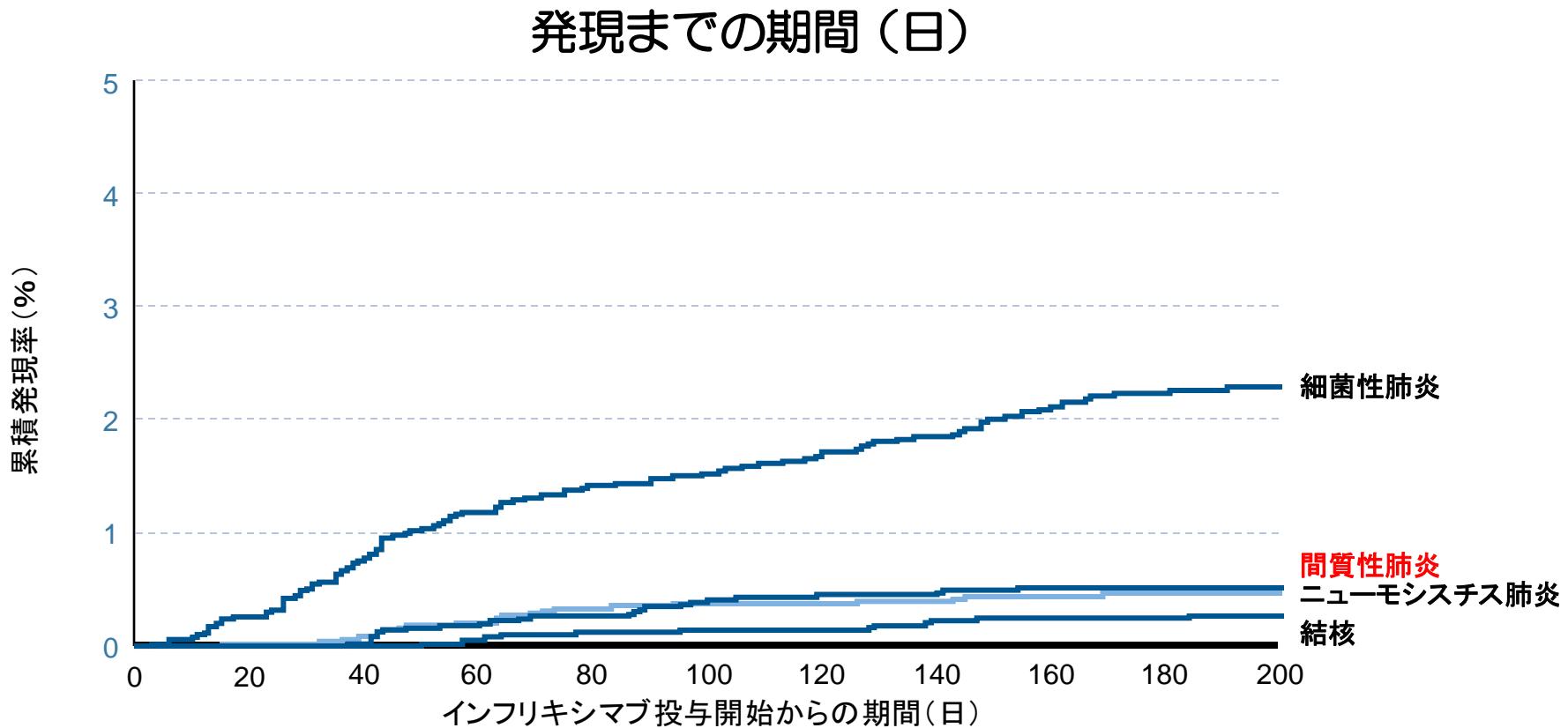
スペイン内科学会の自己免疫疾患研究グループが主導する、従来の治療法に反応しなかった全身性自己免疫疾患患者での生物学的製剤での治療(適応外使用)に関するレジストリ研究

1. Takeuchi T, et al. Ann Rheum Dis. 2008; 67:189-94.

2. Koike T, et al. Ann Rheum Dis. 2011; 70:2148-51. 3. Koike T, et al. Mod Rheumatol. 2011; 21:343-51.

4. Koike T, et al. Mod Rheumatol 2014; 24:390-8. 5. Perez-Alvarez R, et al. Semin Arthritis Rheum. 2011; 41:256-64.

インフリキシマブ（関節リウマチの製造販売後調査結果） 間質性肺炎の発現頻度と時期



関節リウマチに対する製造販売後調査の登録症例5,000例中25例(0.5%)が間質性肺炎を発現した。

間質性肺炎を発現した患者の平均年齢は62.9歳(範囲:40~77歳)、発現までの平均期間は2.8回投与後。

生物学的製剤に関する 間質性肺炎の治療（RA）

● 間質性肺炎の治療

- 基本的に、被疑薬である生物学的製剤の投与を速やかに中止する。
- 生物学的製剤を中止しても改善が乏しい場合、呼吸不全を呈する症例に対しては、副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン 0.5～1.0mg/kg/日）の投与や、重症呼吸不全例ではメチルプレドニゾロン1.0g/日 × 3日間パルス療法を行うことがある。

● 生物学的製剤の再投与

- 間質性肺炎の既往は重要な発症リスク因子かつ予後不良因子であることから、生物学的製剤の再投与にあたっては、リスクベネフィットを十分に勘案の上、投与を考慮すべきである。
- 再投与を行う場合は、間質性肺炎の早期発見のために、咳、呼吸困難などの症状、定期的な血清マーカー（KL-6、SP-Dなど）の測定、必要に応じて胸部単純X線検査に加えて胸部CT撮影も積極的に考慮する。



生物学的製剤の安全性 感染症

アダリムマブ

各種炎症性疾患における重篤な感染症のリスク

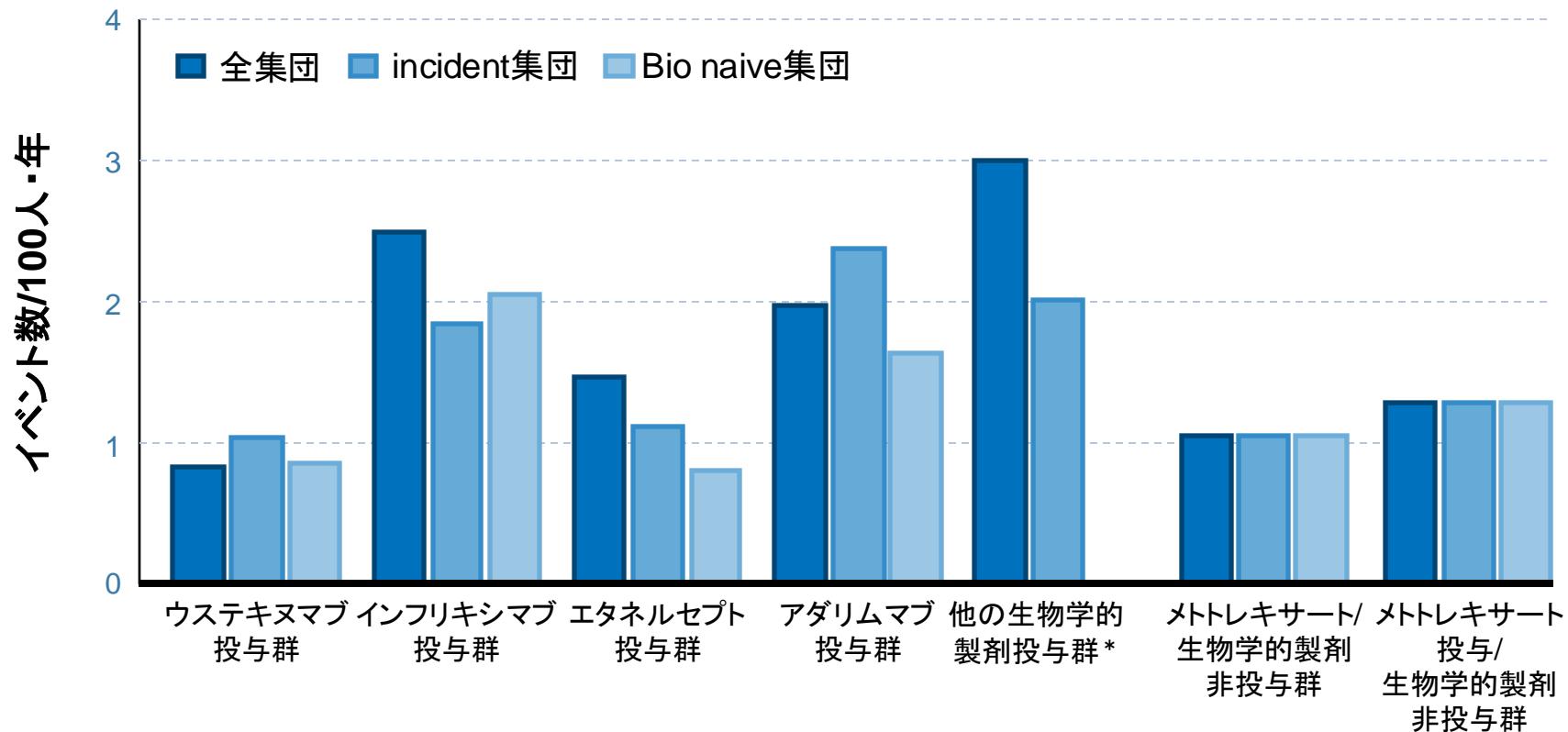
注目すべき重篤な有害事象(イベント数/100 患者・年)

	関節リウマチ	乾癬性 関節炎	強直性 脊椎炎	若年性 特発性 関節炎	乾癬	クローン病
n	12,345	837	1,641	171	1,819	2,228
曝露量(患者・年)	18,284.3	997.5	1,255.2	398.4	2,424.7	2,373.7
重篤な感染症	4.65	2.81	1.11	2.76	1.32	5.18
- 結核	0.29	0.30	0	0	0.12	0.13
- 日和見感染	0.09	0	0	0	0	0.08
- ヒストプラスマ症	0.03	0	0	0	0	0

- 臨床試験36件でアダリムマブの総投与患者数は19,041例であった
- 関節リウマチでは重篤な有害事象の累積発現率は経時的に安定しており、最頻出は感染症であった。また、その他炎症性疾患における重篤な有害事象の発現率は、関節リウマチと同様か低かった。

重篤な感染症の発現リスク (PSOLAR)

各製剤の重篤な感染症の累積発生率(イベント数/100人・年)



全集団: 登録前または登録後に生物学的製剤を投与された集団

Incident集団: 登録時または登録後に生物学的製剤を投与されたが、以前に別の製剤を投与された可能性がある集団

Bio naive集団: 登録時または登録後に初めて生物学的製剤を投与され、以前に別の製剤を投与されたことがない集団

* 他の生物学的製剤(alefacept, efalizumab, ゴリムマブ、その他の生物学的製剤)

エタネルセプト、メトレキサート、ゴリムマブ: 日本では乾癬の適応なし

alefacept, efalizumab: 本邦未承認

PSOLAR: Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry

重篤な感染症の発現状況 (PSOLAR) ①

重篤な感染症の累積発生率(イベント数/100人・年) および患者数(全集団)

感染症および 寄生虫症*	人数 (%) [95% CI]						
	ウステキヌマブ (5,923人・年)	インフリキシマブ (2,253人・年)	エタネルセプト (3,750人・年)	アダリムマブ (5,173人・年)	メトレキサート/ 生物学的製剤非 投与群 (3,800人・年)	メトレキサート 投与/ 生物学的製剤非 投与 (1,246人・年)	合計 (22,311人・年)
全体	49 (0.83) [0.61-1.09]	56 (2.49) [1.88-3.23]	55 (1.47) [1.10-1.91]	102 (1.97) [1.61-2.39]	40 (1.05) [0.75-1.43]	16 (1.28) [0.73-2.09]	323 (1.45) [1.29-1.61]
肺炎	11 (0.19) [0.09-0.33]	10 (0.44) [0.21-0.82]	10 (0.27) [0.13-0.49]	20 (0.39) [0.24-0.60]	8 (0.21) [0.09-0.41]	2 (0.16) [0.02-0.58]	61 (0.27) [0.21-0.35]
蜂巣炎	11 (0.19) [0.09-0.33]	9 (0.40) [0.18-0.76]	14 (0.37) [0.20-0.63]	10 (0.19) [0.09-0.36]	5 (0.13) [0.04-0.31]	3 (0.24) [0.05-0.70]	53 (0.24) [0.18-0.31]
敗血症	2 (0.03) [0.00-0.12]	4 (0.18) [0.05-0.45]	1 (0.03) [0.00-0.15]	7 (0.14) [0.05-0.28]	6 (0.16) [0.06-0.34]	2 (0.16) [0.02-0.58]	23 (0.10) [0.07-0.15]
憩室炎	1 (0.02) [0.00-0.09]	5 (0.22) [0.07-0.52]	4 (0.11) [0.03-0.27]	5 (0.10) [0.03-0.23]	1 (0.03) [0.00-0.15]	1 (0.08) [0.00-0.45]	17 (0.08) [0.04-0.12]
尿路感染症	3 (0.05) [0.01-0.15]	1 (0.04) [0.00-0.25]	3 (0.08) [0.02-0.23]	4 (0.08) [0.02-0.20]	3 (0.08) [0.02-0.23]	0 (0.00) [0.00-0.24]	15 (0.07) [0.04-0.11]
膿瘍	3 (0.05) [0.01-0.15]	3 (0.13) [0.03-0.39]	3 (0.08) [0.02-0.23]	5 (0.10) [0.03-0.23]	0 (0.00) [0.00-0.08]	0 (0.00) [0.00-0.24]	14 (0.06) [0.03-0.11]
皮膚障害	4 (0.07) [0.02-0.17]	4 (0.18) [0.05-0.45]	0 (0.00) [0.00-0.08]	3 (0.06) [0.01-0.17]	1 (0.03) [0.00-0.15]	1 (0.08) [0.00-0.45]	14 (0.06) [0.03-0.11]
気管支炎	2 (0.03) [0.00-0.12]	2 (0.09) [0.01-0.32]	3 (0.08) [0.02-0.23]	4 (0.08) [0.02-0.20]	1 (0.03) [0.00-0.15]	1 (0.08) [0.00-0.45]	13 (0.06) [0.03-0.10]
腎盂腎炎	0 (0.00) [0.00-0.05]	3 (0.13) [0.03-0.39]	0 (0.00) [0.00-0.08]	6 (0.12) [0.04-0.25]	2 (0.05) [0.01-0.19]	0 (0.00) [0.00-0.24]	11 (0.05) [0.02-0.09]

*すべてのコホートを合わせて4回以上発現した重篤な感染症を示した。

エタネルセプト、メトレキサート:日本では乾癬の適応なし、PSOLAR:Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry

Kalb RE, et al. JAMA Dermatol. 2015; 151:961-9.

重篤な感染症の発現状況 (PSOLAR) ②

重篤な感染症の累積発生率(イベント数/100人・年) および患者数(全集団)

感染症および 寄生虫症*	人数 (%) [95% CI]						
	ウステキヌマブ (5,923人・年)	インフリキシマブ (2,253人・年)	エタネルセプト (3,750人・年)	アダリムマブ (5,173人・年)	メトレキサート/ 生物学的製剤非 投与群 (3,800人・年)	メトレキサート 投与/ 生物学的製剤非 投与 (1,246人・年)	合計 (22,311人・年)
大腸炎	2 (0.03) [0.00-0.12]	1 (0.04) [0.00-0.25]	0 (0.00) [0.00-0.08]	2 (0.04) [0.00-0.14]	4 (0.11) [0.03-0.27]	0 (0.00) [0.00-0.24]	9 (0.04) [0.02-0.08]
胃腸炎	1 (0.02) [0.00-0.09]	1 (0.04) [0.00-0.25]	2 (0.05) [0.01-0.19]	3 (0.06) [0.01-0.17]	1 (0.03) [0.00-0.15]	1 (0.08) [0.00-0.45]	9 (0.04) [0.02-0.08]
虫垂炎	2 (0.03) [0.00-0.12]	0 (0.00) [0.00-0.13]	1 (0.03) [0.00-0.15]	3 (0.06) [0.01-0.17]	0 (0.00) [0.00-0.08]	2 (0.16) [0.02-0.58]	8 (0.04) [0.02-0.07]
骨髓炎	1 (0.02) [0.00-0.09]	1 (0.04) [0.00-0.25]	3 (0.08) [0.02-0.23]	0 (0.00) [0.00-0.06]	1 (0.03) [0.00-0.15]	0 (0.00) [0.00-0.24]	6 (0.03) [0.01-0.06]
創傷感染	1 (0.02) [0.00-0.09]	0 (0.00) [0.00-0.13]	4 (0.11) [0.03-0.27]	0 (0.00) [0.00-0.06]	1 (0.03) [0.00-0.15]	0 (0.00) [0.00-0.24]	6 (0.03) [0.01-0.06]
インフルエンザ	0 (0.00) [0.00-0.05]	0 (0.00) [0.00-0.13]	1 (0.03) [0.00-0.15]	3 (0.06) [0.01-0.17]	1 (0.03) [0.00-0.15]	0 (0.00) [0.00-0.24]	5 (0.02) [0.01-0.05]
髄膜炎	0 (0.00) [0.00-0.05]	1 (0.04) [0.00-0.25]	0 (0.00) [0.00-0.08]	3 (0.06) [0.01-0.17]	0 (0.00) [0.00-0.08]	0 (0.00) [0.00-0.24]	5 (0.02) [0.01-0.05]
壊死性筋膜炎	0 (0.00) [0.00-0.05]	1 (0.04) [0.00-0.25]	1 (0.03) [0.00-0.15]	2 (0.04) [0.00-0.14]	0 (0.00) [0.00-0.08]	0 (0.00) [0.00-0.24]	4 (0.02) [0.00-0.05]
ウイルス感染症	0 (0.00) [0.00-0.05]	1 (0.04) [0.00-0.25]	0 (0.00) [0.00-0.08]	3 (0.06) [0.01-0.17]	0 (0.00) [0.00-0.08]	0 (0.00) [0.00-0.24]	4 (0.02) [0.00-0.05]
帯状疱疹	0 (0.00) [0.00-0.05]	1 (0.04) [0.00-0.25]	1 (0.03) [0.00-0.15]	2 (0.04) [0.00-0.14]	0 (0.00) [0.00-0.08]	0 (0.00) [0.00-0.24]	4 (0.02) [0.00-0.05]

*すべてのコホートを合わせて4回以上発現した重篤な感染症を示した。

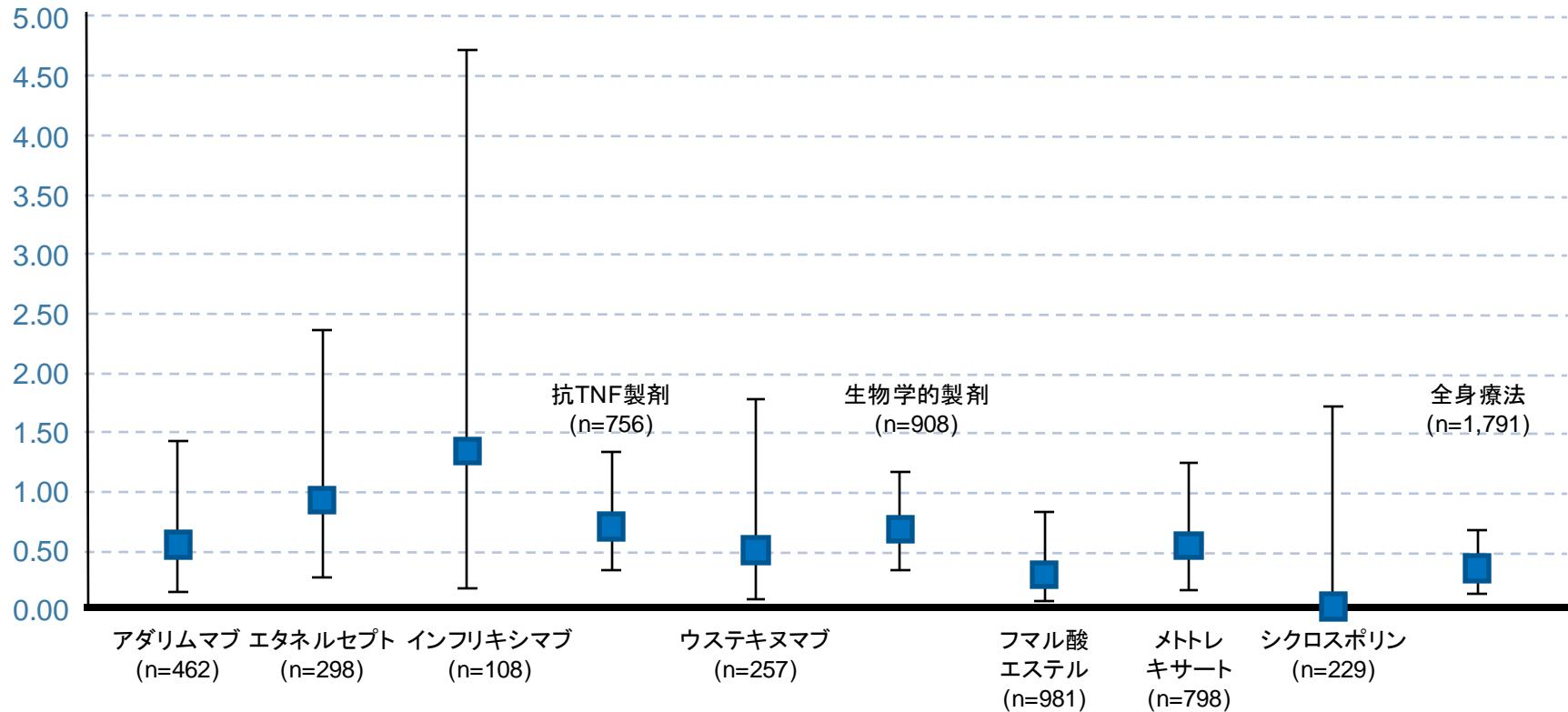
エタネルセプト、メトレキサート:日本では乾癬の適応なし、PSOLAR:Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry

Kalb RE, et al. JAMA Dermatol. 2015; 151:961-9.

重篤な感染症の発現リスク (PsoBest)

全身療法を施行している乾癬患者2,444名を対象とし、感染症、悪性腫瘍、主要心血管イベントに注目して乾癬治療薬の安全性を検討したドイツの観察研究 (PsoBest)

重篤な感染症の発現率(100人・年)



エタネルセプト、フルマ酸エスティル、メトトレキサート:日本では乾癬の適応なし

PsoBest: 中等症から重症乾癬に対する全身療法の長期における有効性と安全性を評価するために2008年より開始されたドイツのレジストリ

Reich K, et al. Arch Dermatol Res. 2015; 307:875-83.

感染症の発現リスク (BIOBADADERM)

BIOBADADERMに登録された2,153名(観察期間 7,867.5人・年)を対象に、感染症ならびに重篤な感染症のリスク、非生物学的製剤と比較した場合のリスクについて検討した

感染症の発生率(イベント数 /1,000人・年)および メトトレキサートと比較した発生率の調整リスク比¹

	人・時	Failures	発生率 (95% 信頼区間)	リスク比 (95% 信頼区間)	調整リスク比 (95% 信頼区間)
エタネルセプト	1,228.6	183	148.9 (128.9-172.2)	1.23 (0.94-1.62)	1.34 (1.02-1.76) ^{2,5}
インフリキシマブ	264.2	56	211.9 (163.1-275.4)	1.63 (1.09-2.44) ⁵	1.71 (1.10-2.65) ⁵
アダリムマブ	1,329.7	195	146.6 (127.4-168.7)	1.22 (0.89-1.66)	1.27 (0.92-1.75) ³
ウステキヌマブ	1,194.0	138	115.6 (97.8-136.6)	0.91 (0.62-1.34)	0.93 (0.64-1.36) ⁴
メトトレキサート	1,149.4	130	113.1 (95.2-134.3)	1.00	1.00
シクロスボリン	250.6	43	171.6 (127.3-231.4)	1.57 (1.17-2.12) ⁶	1.58 (1.17-2.15) ⁶
acitretin	526.8	34	64.5 (46.1-90.3)	0.6 (0.42-0.86) ⁶	0.6 (0.44-0.83) ⁶
エタネルセプト/ メトトレキサート併用	284.7	31	105.7 (73.0-153.1)	1 (0.50-1.99)	1.02 (0.52-1.99) ²
インフリキシマブ/ メトトレキサート併用	225.6	25	104 (68.5-158.0)	1.12 (0.59-2.11)	1.23 (0.68-2.23)
アダリムマブ/ メトトレキサート併用	472.9	91	195.6 (157.7-242.6)	2.04 (1.28-3.26) ⁶	2.13 (1.23-3.67) ^{3,6}
ウステキヌマブ/ メトトレキサート併用	340.2	56	173.2 (132.0-227.3)	1.39 (0.96-2.02)	1.56 (1.08-2.25) ^{4,5}

¹ 年齢、性、メトトレキサートと比較した各薬剤の傾向スコアで調整、² 1に加えてベースラインのPASI(Psoriasis Area Severity Index)および乾癬性関節炎で調整

³ 2に加えて罹病期間で調整、⁴ 3に加えて糖尿病と結核の病歴で調整、⁵ $p < 0.05$ 、⁶ $p < 0.01$

メトトレキサート、エタネルセプト:日本では乾癬の適応なし、acitretin:日本では未承認

BIOBADADERM:the Spanish Registry of Adverse Events for Biological Disease

スペイン皮膚・性病科学会主導による乾癬治療における生物学的製剤の長期の安全性リスクを検討するためのレジストリ

重篤な感染症の発現リスク (BIOBADADERM)

BIOBADADERMに登録された2,153名(観察期間 7867.5人・年)を対象に、感染症ならびに重篤な感染症のリスク、非生物学的製剤と比較した場合のリスクについて検討した

重篤および致死性の感染症の発生率(イベント数/1,000人・年)および メトトレキサートと比較した発生率の調整リスク比¹

	人・時	Failures	発生率 (95% 信頼区間)	リスク比 (95% 信頼区間)	調整リスク比 (95% 信頼区間)
エタネルセプト	1,228.6	2	1.6 (0.4-6.5)	0.17 (0.03-0.91) ⁵	0.24 (0.04-1.29) ²
インフリキシマブ	264.2	5	18.9 (7.9-45.5)	1.27 (0.49-3.31)	2.52 (0.83-7.69)
アダリムマブ	1,329.7	13	9.8 (5.7-16.8)	0.92 (0.46-1.84)	1.29 (0.72-2.32) ³
ウステキヌマブ	1,194.0	7	5.9 (2.8-12.3)	0.59 (0.12-2.87)	0.75 (0.18-3.13) ⁴
メトトレキサート	1,149.4	11	9.6 (5.3-17.3)	1	1
シクロスボリン	250.6	5	20 (8.3-47.9)	2.21 (1.02-4.81) ⁵	3.12 (1.11-8.77) ⁵
acitretin	526.8	4	7.6 (2.8-20.2)	0.8 (0.33-1.91)	0.82 (0.35-1.92)
エタネルセプト/ メトトレキサート併用	284.7	2	7 (1.8-28.1)	0.37 (0.11-1.3)	0.56 (0.15-2.1)
インフリキシマブ/ メトトレキサート併用	225.6	2	8.9 (2.2-35.4)	2.11 (0.64-6.95)	3.4 (0.76-15.21)
アダリムマブ/ メトトレキサート併用	472.9	11	23.3 (12.9-42)	2.5 (0.7-8.89)	3.28 (0.8-13.46) ³
ウステキヌマブ/ メトトレキサート併用	340.2	3	8.8 (2.8-27.3)	1.05 (0.24-4.52)	1.63 (0.43-6.13) ⁴

¹ 年齢、性、メトトレキサートと比較した各薬剤の傾向スコアで調整、² 1に加えてベースラインのPASI(Psoriasis Area Severity Index)および乾癬性関節炎で調整

³ 2に加えて罹病期間で調整、⁴ 3に加えて糖尿病と結核の病歴で調整、⁵ P < 0.05

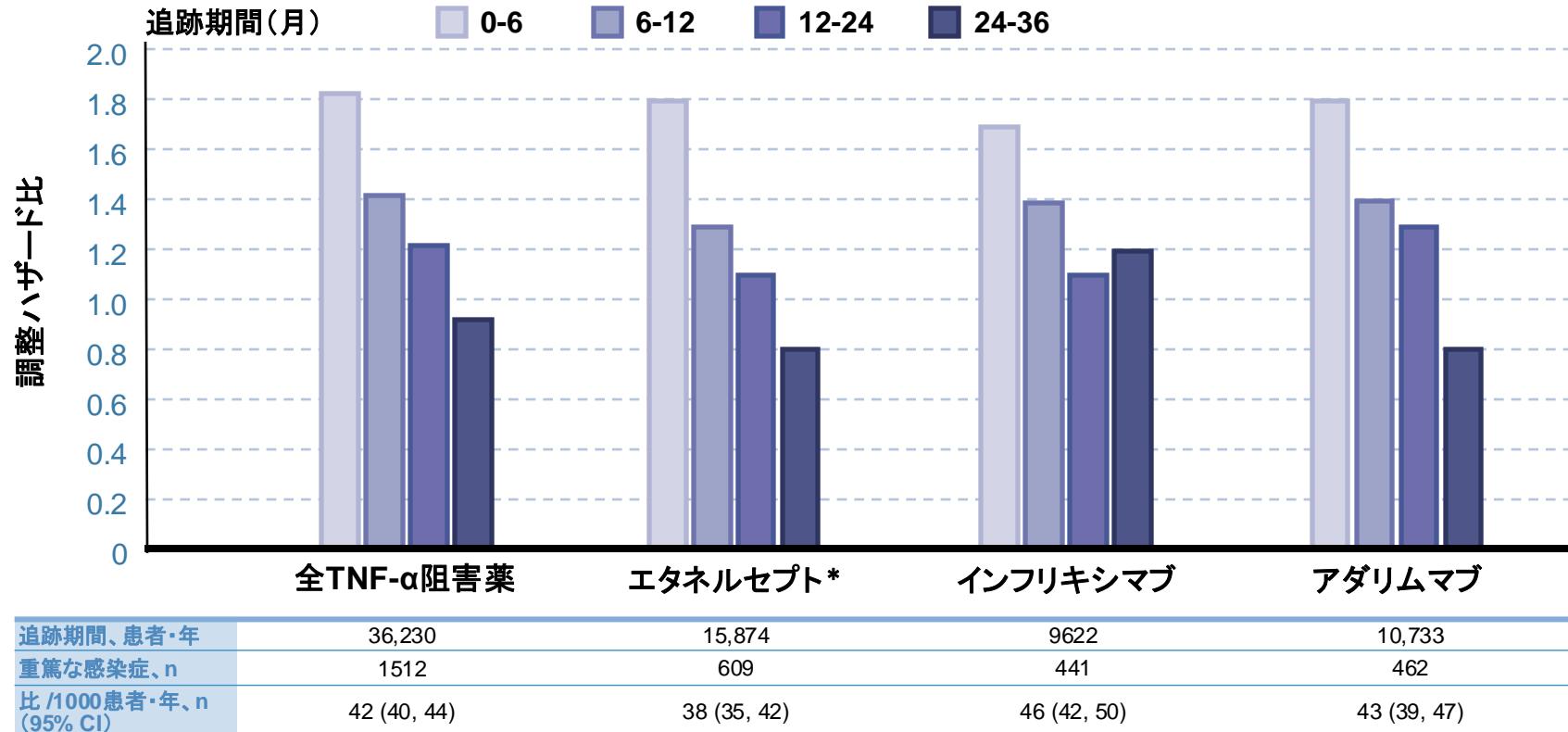
メトトレキサート、エタネルセプト:日本では乾癬の適応なし、acitretin:日本では未承認

BIOBADADERM:the Spanish Registry of Adverse Events for Biological Disease

スペイン皮膚・性病科学会主導による乾癬治療における生物学的製剤の長期の安全性リスクを検討するためのレジストリ

アダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト* 重篤な感染症のリスク (RA)

TNF-α阻害薬コホート対DMARDコホートでの重篤な感染症†のリスク



- TNF-α阻害薬による重篤な感染症のリスクは治療開始後6ヶ月間増加した(RA)

* 本邦では乾癬に対する適応なし

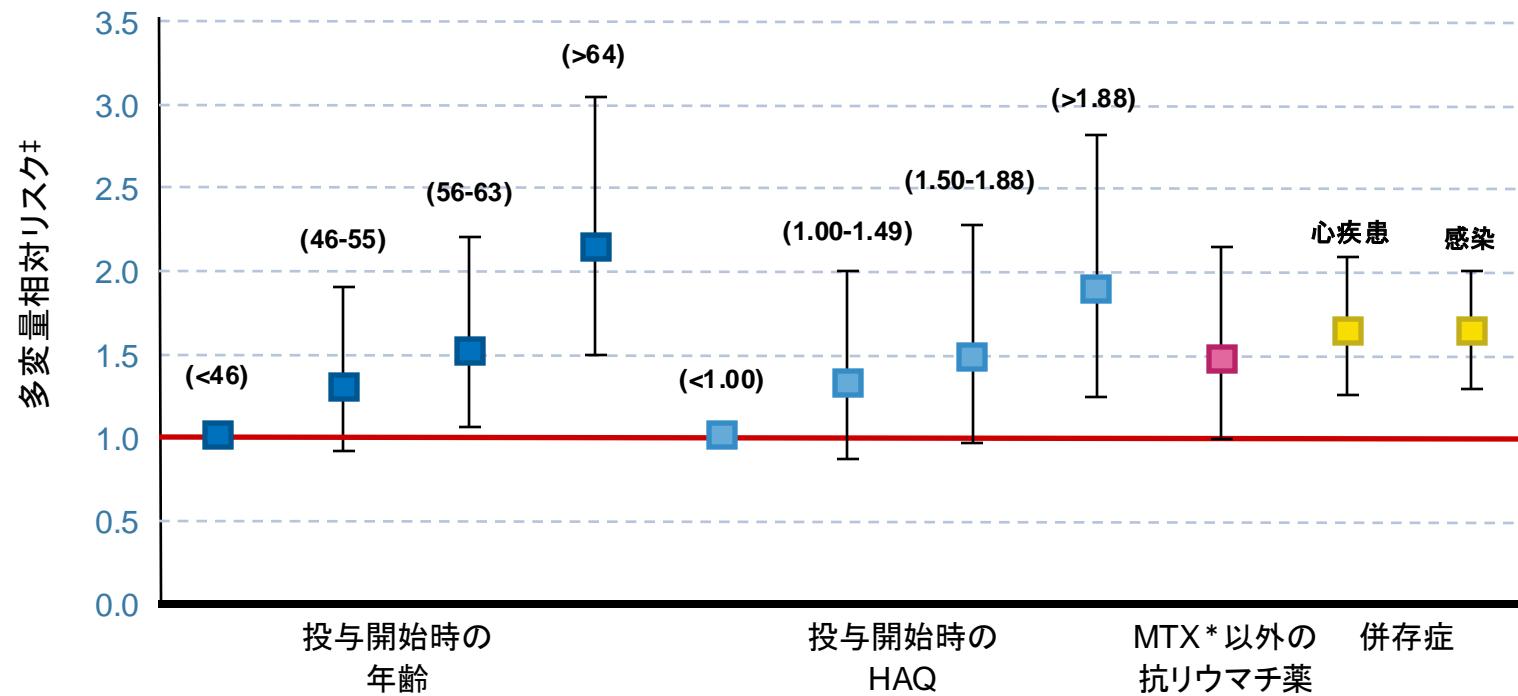
† 重篤な感染症の定義：抗生物質(IV)投与または入院が必要、あるいは転帰が死亡

CI: 信頼区間、DMARD: 疾患修飾性抗リウマチ薬、RA: 関節リウマチ、TNF: 腫瘍壞死因子

アダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト* 感染症のリスク (RA)

4,167名のRA患者に関する7,776患者・年の追跡調査

ARTIS†: 初回抗TNF- α 療法での感染症による入院の予測変量



* 本邦では乾癐に対する適応なし

† ARTIS: Antirheumatic Therapies In Sweden(スウェーデン生物学的製剤レジストリ)

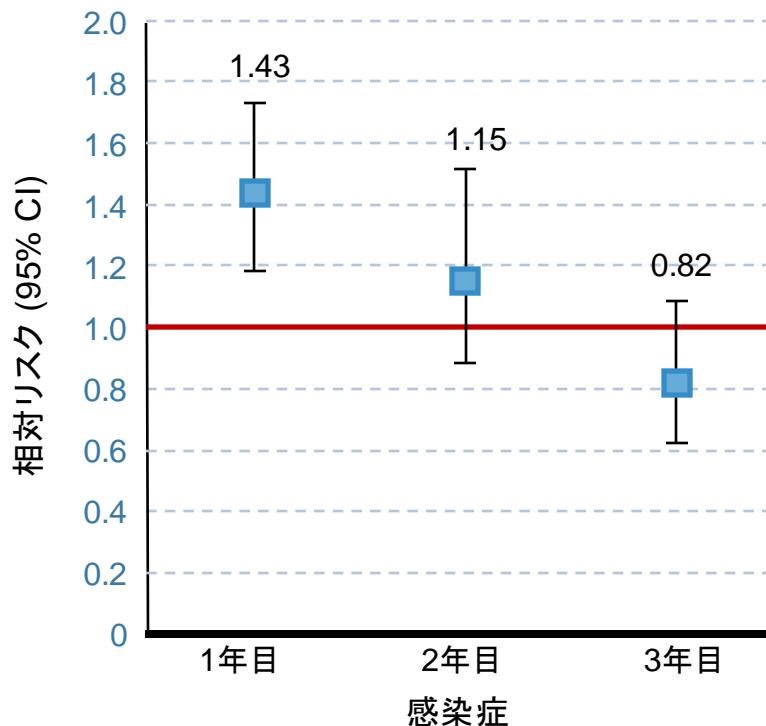
‡ 性別、年齢、DAS28、RAの継続期間、HAQ、MTX以外の抗リウマチ薬の使用、投与前の併存症(COPD、糖尿病、心疾患、感染)について補正した多変量モデル。「年齢」、「HAQ」および「MTX以外の抗リウマチ薬」のみが意味のある予測変量として残った

COPD: 慢性閉塞性肺疾患、DAS: 疾患活動性スコア、HAQ: 健康関連質問票、
MTX: メトレキサート、RA: 関節リウマチ、TNF: 肿瘍壞死因子

アダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト* 感染症のリスク (RA)

4,167名のRA患者に関する7,776患者・年の追跡調査

ARTIS†:初回抗TNF- α 療法での感染症による入院リスク



TNF- α 阻害薬開始 (n=2,692)	1年目	2年目	3年目
呼吸器	1.24	1.45	0.68
肺炎	1.11	1.31	0.59
胃腸	1.03	0.13	0.94
皮膚/軟部組織	0.57	1.01	0.82
関節	1.26	0.17	1.42
敗血症	1.07	0.71	0.62

初めてTNF- α 阻害薬投与を受けた患者数‡:2,692
感染症発現件数:261
感染発現割合粗率:5.4/100患者・年

- TNF- α 阻害薬投与は、感染症による入院リスクの軽～中程度上昇と関連するが、投与期間の延長に伴い関連は消失する。

* 本邦では乾癬に対する適応なし

† ARTIS: Antirheumatic Therapies In Sweden(スウェーデン生物学的製剤レジストリ)

‡ インフリキシマブ 64%、エタネルセプト* 40%、アダリムマブ 13%(17%が2種類以上のTNF- α 阻害薬の投与を受けた)

CI:信頼区間、DMARD:疾患修飾性抗リウマチ薬、RA:関節リウマチ、TNF:腫瘍壞死因子



生物学的製剤の安全性 結核

結核

- 生物学的製剤投与中に結核が発現する恐れがあるため、十分に注意しながら生物学的製剤を投与すべきである
- 生物学的製剤投与中は結核発現のリスクが増大するため、投与前検査および投与中の定期検査が必要である
- 結核の発現は肺だけにとどまらないため、肺結核のみならず肺外結核についても十分な注意が必要である
- 詳細は乾癬の全身療法に関する日本の使用指針・ガイドラインを確認すること

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, 2}

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

生物学的製剤治療開始

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

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.

肺外結核

- 一般的に結核菌は、血液やリンパ液によって、または、気管支や腸管などを通って、全身のどこにでも拡がることが可能である
 - 2010年の結核疫学データによると、新登録結核患者は23,261例（人口10万対率 18.2）であり、このうち4,933例が肺外結核であった¹
 - 肺外結核の主な病類（重複あり）は、胸膜（3,959例）、他のリンパ節（1,158例）、粟粒（598例）、腸（330例）、脊椎（239例）、他の臓器（171例）、他の骨関節（159例）、腹膜（154例）、髄膜（138例）であった¹
- 結核の罹患率低下に伴い、結核の診断の難度が増すことが懸念されている²
- 1999年～2004年の結核の病理解剖例1,725例を対象に正診率を調査²
 - 結核病類によって正診率に幅がみとめられた
 - 肺結核429例中239例（55.7%）
 - 肺外結核：粟粒結核 62/283例（21.9%）、結核性髄膜炎 14/19例（73.7%）、結核性胸膜炎 8/15例（53.3%）

肺外結核の発現頻度

生物学的製剤投与時の結核発現例における肺外結核の占める割合(製造販売後調査結果)

- インフリキシマブ(関節リウマチ)¹

- 結核発現例数: 115例
- 肺外結核例: 55例(播種性結核19例; 結核性胸膜炎14例; 結核性腹膜炎13例; リンパ節結核5例; 胸水、結核性心膜炎、結核性髄膜炎、骨結核各1例)
- 結核発現例での肺外結核の割合: 47.8%

- インフリキシマブ(クローン病)¹

- 結核発現例数: 25例
- 肺外結核例: 9例(播種性結核7例; 結核性腹膜炎、結核性髄膜炎各1例)
- 結核発現例での肺外結核の割合: 36.0%

- アダリムマブ(関節リウマチ)²

- 結核発現例数: 9例(予防内服投与あり1例)
- 肺外結核例: 4例(結核性胸膜炎2例、粟粒結核1例、リンパ節+結核性腹膜炎1例)
- 結核発現例での肺外結核の割合: 44.4%

症状に応じた画像検査と同時に、菌の培養より鋭敏で迅速なQFT検査またはT-スポット、およびPCR検査なども活用することが望ましい



PCR: Polymerase chain reaction (ポリメラーゼ連鎖反応),
QFT: QuantiFERON (クオンティフェロン)

1. レミケード適正使用情報(結核のリスクマネジメント). 2012年5月.
2. ヒュミラ 適正使用情報 vol. 7 (7,740例最終報告概要) 2012年6月.

結核検査、スクリーニング、モニタリング 結核スクリーニング検査

	ツベルクリン反応 (TST)	IGRA	
		QFT-3G	T-SPOT
感度	0.74	0.70~0.84	0.81~0.90
特異度	0.81	0.79~0.994	0.59~0.93
以前受けたBCGワクチンの影響を受けるか?	はい	いいえ	いいえ

日本結核病予防委員会. 結核. 2014; 89:717-25.より改変

- 関節リウマチをはじめとする免疫が関係した炎症性疾患ではTSTなどの皮膚反応が減弱することが報告されている¹
- DMARDsなどの免疫調整薬が使用されている患者では、TSTやIGRAで偽陰性が起こる可能性がある²⁻⁴
- 糖尿病におけるIGRAの診断特性については、影響を受けないとの報告がある⁵

BCG: Bacille de calmette et guerin (ウシ型弱毒結核菌ワクチン)、IGRA: インターフェロン- γ 遊離測定、QFT: クォンティフェロン

1. Andrianakos AA, et al. Ann Rheum Dis. 1977; 36:13-20.
2. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Thorax. 2005; 60:800-5.
3. Mow WS, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004; 2:309-13.
4. Singh JA, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012; 64:625-39.
5. Walsh MC, et al. Int J Tuberc Lung Dis. 2011; 15:179-84, i-iii.

結核検査、スクリーニング、モニタリング TNF阻害薬を投与中の患者に対する ツベルクリン反応の基準

ツベルクリン反応	予防投与が推奨される患者の特徴
0 - 4 mm*	重大な免疫抑制(他の免疫抑制薬と併用の抗TNF療法など)があり、さらに重大な結核の進行のリスクがある患者 <ul style="list-style-type: none">胸部X線にてFibronodular disease みとめられる最近、家庭内で活動性結核患者との接触があった
5 - 9 mm	疫学的な危険因子があり、抗TNF療法を受ける患者 <ul style="list-style-type: none">結核まん延国での出生職業上の暴露を受ける可能性が高い(医療従事者など)胸部X線にて異常がみとめられる活動性結核患者との接触が判明している
10 mm	その他すべての抗TNF療法を受ける患者

* 潜在性感染患者に対する治療の決定には、個別に呼吸器科専門医に相談すべきである。

TNF: Tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子)

結核検査、スクリーニング、モニタリング クォンティフェロン（QFT）検査 (インターフェロン-γ遊離試験キット)

● QFT-3G

- 試験管内で全血を3種類の結核菌特異抗原(ESAT-6、CFP-10、TB7.7)で刺激し、リンパ球から遊離したIFN- γ をELISA法にて測定する。
- TSTでは、BCG既接種者は陽性となる場合があるが、QFTでは、BCG既接種者であっても結核に感染していなければ、QFT-3Gは陽性にはならない。

陽性コントロール 測定値M	QFT値 測定値 A	判定	解釈
不問	≥ 0.35	陽性	結核感染を疑う
0.5以上	≥ 0.1 、 < 0.35	判定保留	感染リスクの度合いを考慮し、総合的に判断する
	< 0.1	陰性	結核感染していない
0.5未満	< 0.35	判定不可	免疫不全等が考えられるので、判定を行わない

単位はいずれもIU/mL

BCG: Bacille de calmette et guerin (ウシ型弱毒結核菌ワクチン), ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay (酵素結合免疫測定法),
IFN: Interferon (インターフェロン), TST: Tuberclu skin test (ツベルクリン反応)

結核検査、スクリーニング、モニタリング T-SPOT (インターフェロン-γ遊離試験キット)

● T-SPOT

- 全血から分離させた末梢血単核球(PBMC)において、結核菌特異蛋白刺激によって遊離したインターフェロン(IFN)- γ 産生T細胞数の測定

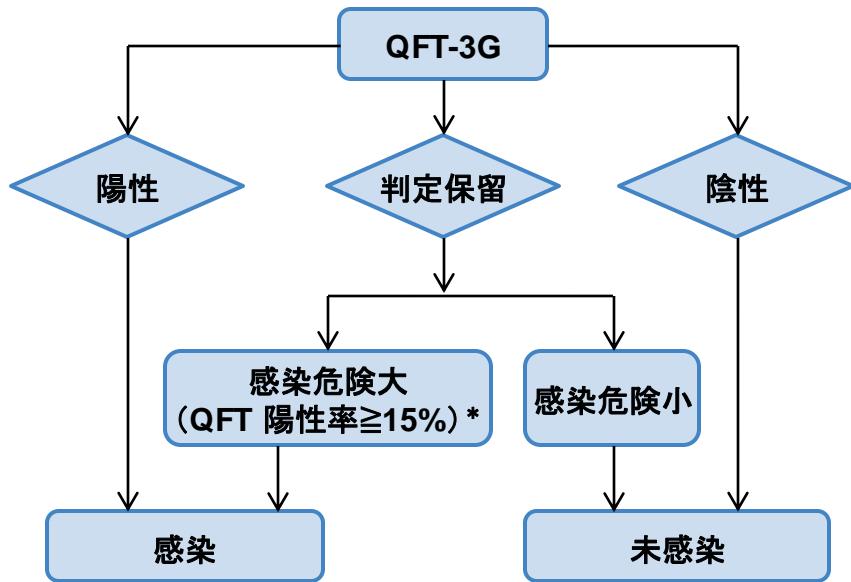
● 判定基準

判定	陰性コントロール値	特異抗原の反応値: 高いほう	陽性コントロール値
陽性	10 spot以下	8 spot以上	不問
陽性・判定保留	10 spot以下	6、7 spot	不問
陰性・判定保留	10 spot以下	5 spot	不問
陰性	10 spot以下	4 spot以下	
判定不可	10 spot超	不問	不問
	10 spot以下	5 spot未満	20 spot未満

判定保留:「陽性」または「陰性」の判定結果自体は有効だが、数値が8以上または4以下となった場合と比較して、信頼性がやや低下する可能性があるため、再検査を推奨。「判定保留」による再検査の結果が再度「判定保留」となった場合は、他の診断方法を用いるか、臨床的・医学的症状や患者背景を考慮のうえ、医師による総合的な判断のもとで、結核菌感染の診断を行う。

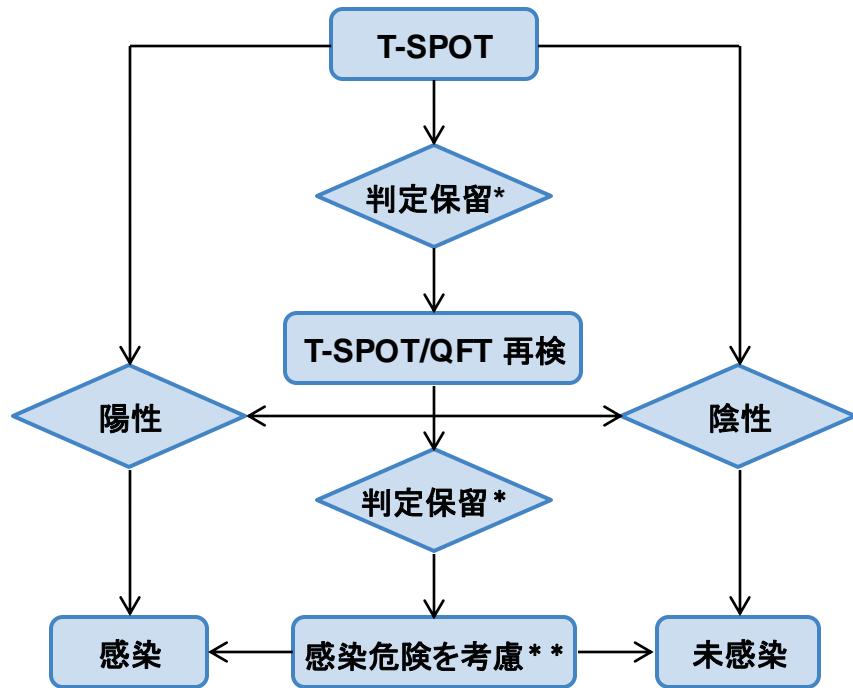
結核検査、スクリーニング、モニタリング インターフェロン- γ 遊離試験キットの判定フロー

QFT-3Gの判定フロー図



* QFT 陽性率15% 以上またはそれに相当する感染危険がある場合

T-SPOTの判定フロー図

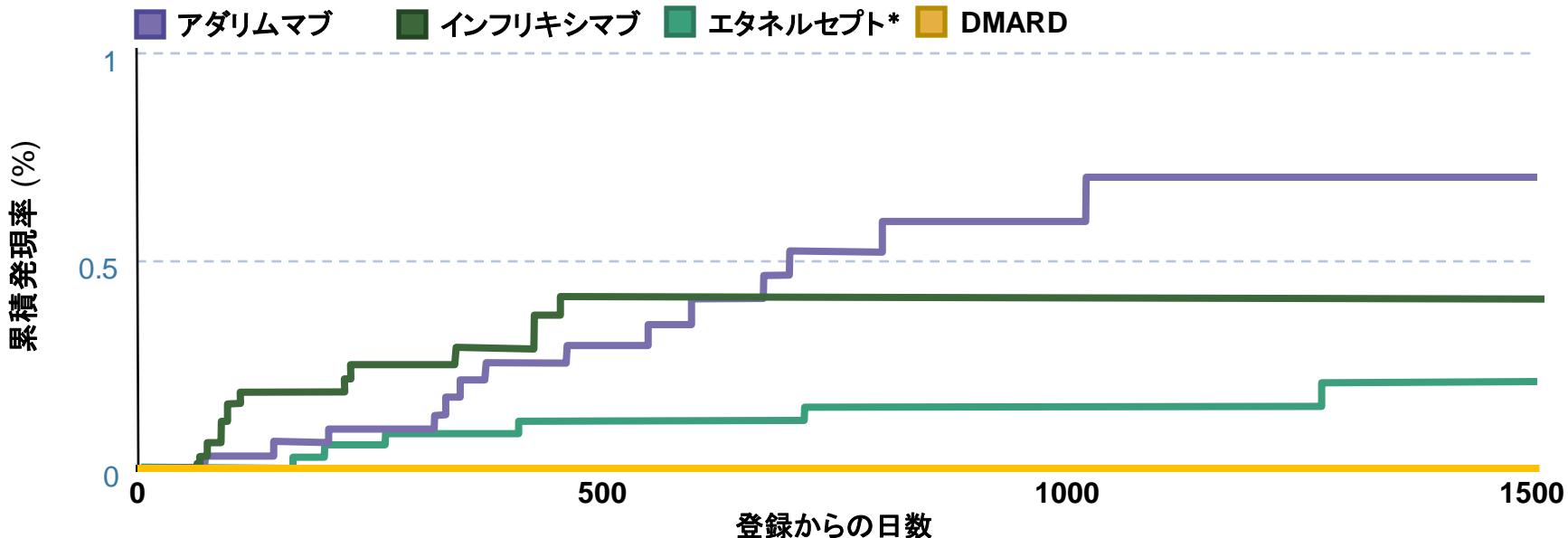


* 陽性・判定保留または陰性・判定保留

** T-SPOT で再検査を行って、再度「判定保留」であった場合には、総合的に診断する。QFT を用いた場合には陽性率15%以上またはそれに相当するリスクの場合のみ感染として取り扱う。

アダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト* 結核のリスク (RA)

初回抗TNF- α 療法での結核の累積発現率 BSRBR†の結果



薬剤	登録(試験への組み入れ)	1年(365日)	2年(730日)	3年(1095日)	4年(1460日)
DMARD	3232	2652	1839	742	213
エタネルセプト*	3913	3474	3051	2363	1020
インフリキシマブ	3295	2694	1918	1392	918
アダリムマブ	3504	2457	1531	729	247

表中の数字は、特定の追跡期間での追跡可能な患者数を示す

* 本邦では乾癬に対する適応なし

† BSRBR: British Society for Rheumatology Biologics Register(英国リウマチ学会レジストリ)



DMARD: Disease-modifying antirheumatic drug (疾患修飾性抗リウマチ薬), RA: Rheumatoid arthritis (関節リウマチ),
TNF: Tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子)

Dixon WG, et al. Ann Rheum Dis. 2010; 69:522-8.

アダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト* RA、脊椎関節炎、炎症性大腸炎、乾癬、 ベーチェット病における結核リスク

RATIO – フランスにおける抗TNF療法患者の結核リスクを調べる 大規模な3年間の全国的前向き研究

最後に受けた治療法	確認された結核症例数(n)	投与患者数(n)	SIR†(95% CI)	p†,‡
インフリキシマブ	35	17,890	18.6 (13.4–25.8)	< 0.0001
アダリムマブ	28	10,388	29.3 (20.3–42.4)	< 0.0001
エタネルセプト*	5	29,433	1.8 (0.7–4.3)	0.20

- 抗TNF療法の1年目に結核リスクが上昇した
- すべての結核症例で、抗TNF療法を開始する前に正しい予防投与を受けていなかった

* 本邦では乾癬に対する適応なし

† フランスの一般集団におけるリスクと比較した結核リスク

‡ 多変量解析ステップワイズ法

アダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト* リウマチ性疾患者における結核リスクとの取り組み BIOBADASER†レジストリ：地域結核対策勧告の実施効果

投与開始	患者・年	症例数	IR / 100,000 (95%CI)	一般集団と 比較したIRR (95%CI)	TNF阻害薬の 投与を受けていない RA患者と比較した IRR (95%CI)
2002年3月‡以前	8,671	41	472 (384-642)	19 (11-32)	5.8 (2.5-15.4)
2002年3月‡～2006年1月	8,717	15	172 (103-285)	7 (3-13)	2.4 (0.8-7.2)
- 100%の遵守	4,546	2	43 (11-175)	1.8 (0.28-7.1)	ND
-100%未満の遵守	4,170	13	311 (181-536)	13 (6-25)	4.8 (1.04-44.3)
2003年9月§以降					
- インフリキシマブ	1,303	5	383 (159-921)	ND	ND
-エタネルセプト*	1,740	2	114 (28-459)	ND	ND
- アダリムマブ	565	1	176 (24-1,254)	ND	ND

* 本邦では乾癬に対する適応なし

† BIOBADASER: Base de Datos de Productos Biologicos de la Sociedad Espanola de Reumatologia(スペインのTNF阻害薬使用患者のレジストリ)

‡ 2002年2月にSpanish Society of Reumatology(SER)と保健医療局より勧告が発表された

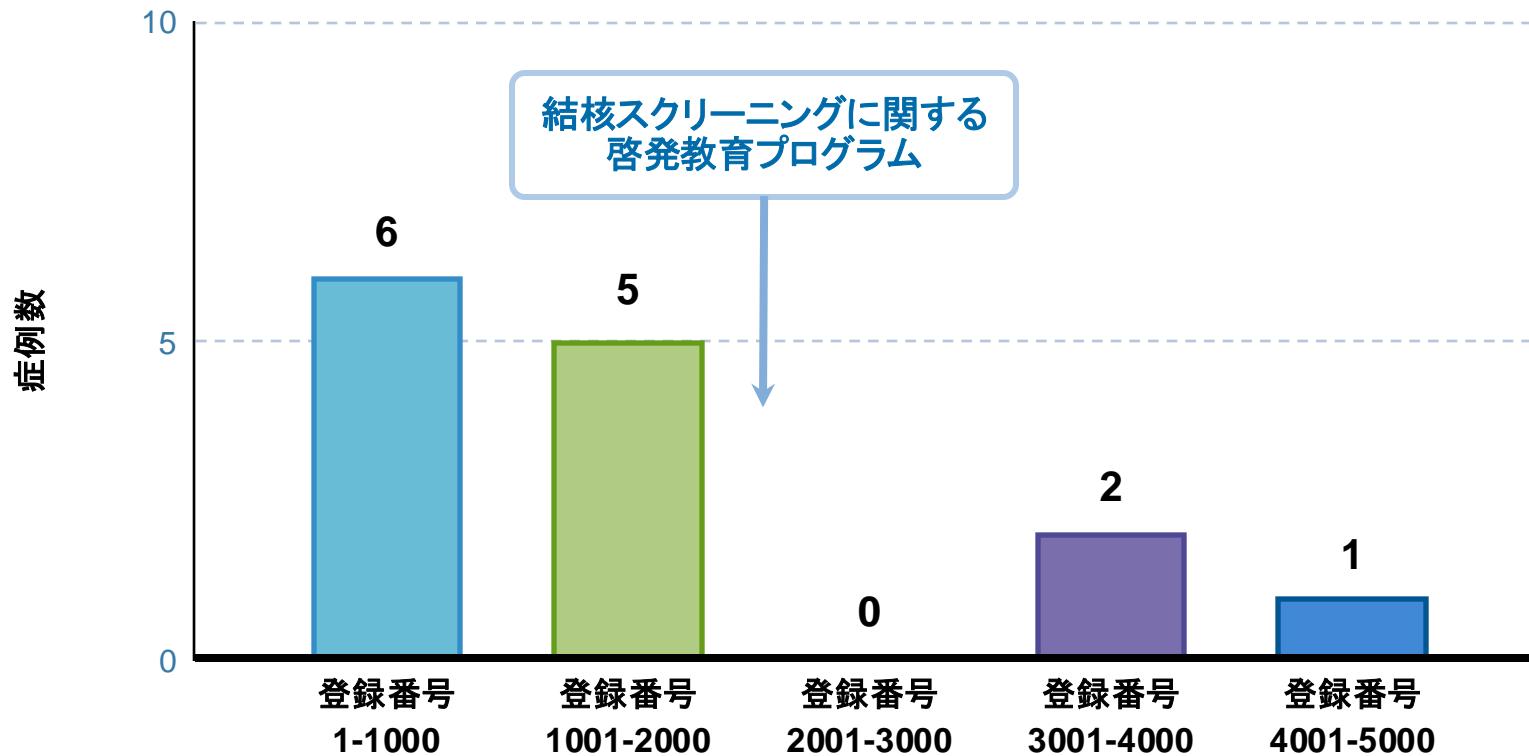
§ 2003年9月より3剤すべての使用が可能となった



CI: Confidence Interval (信頼区間), IR: Incidence rate (発現割合), IRR: Incidence rate ratio (発現割合比), ND: Not detectable (データなし), RA: Rheumatoid arthritis (関節リウマチ)

Gomez-Reino JJ, et al. Arthritis Rheum. 2007; 57:756-761.

日本におけるインフリキシマブ製造販売後調査の結果 (RA) 結核発現症例数



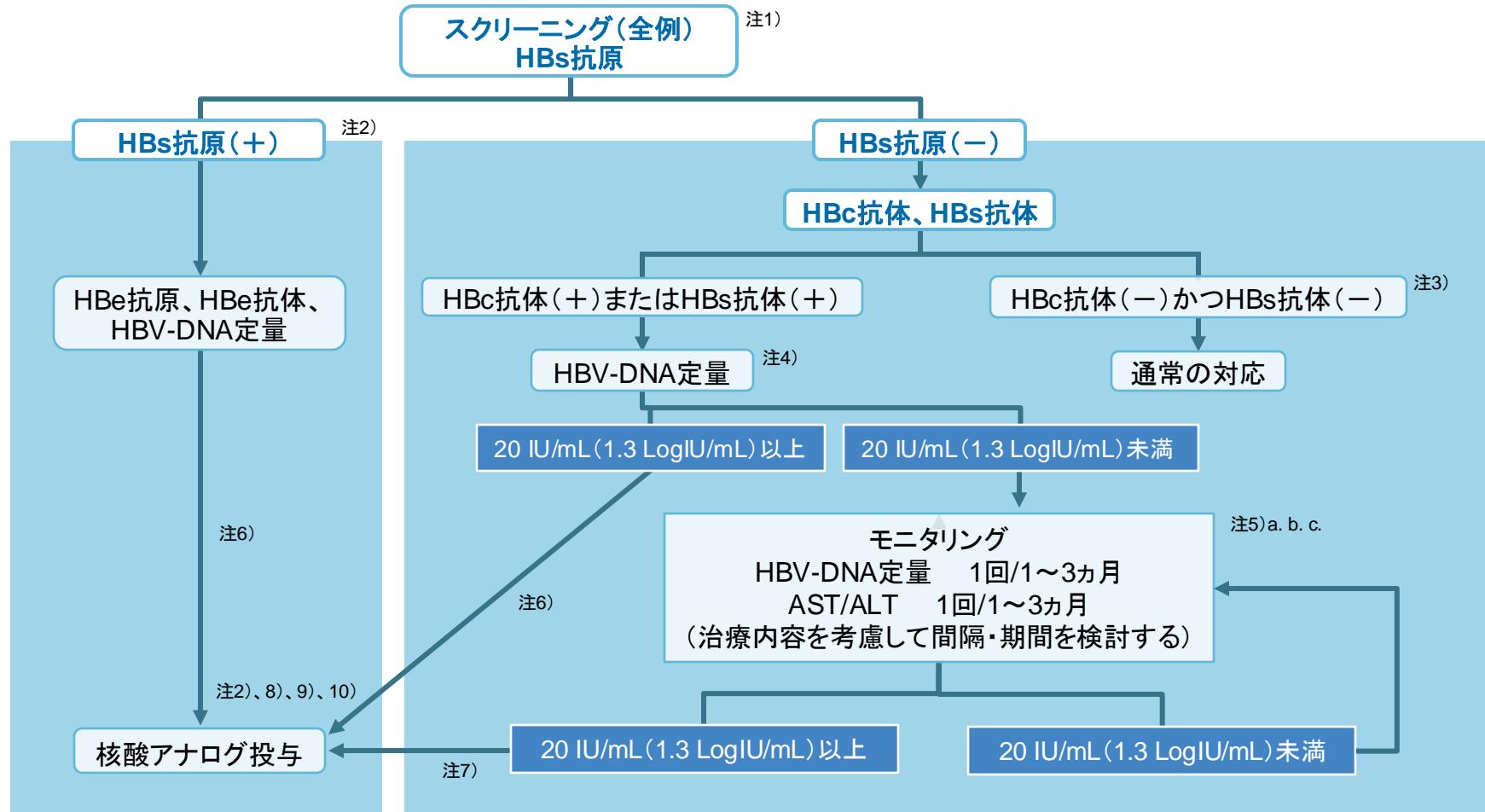
RA: 関節リウマチ



生物学的製剤の安全性 ウイルス性肝炎（B型肝炎・C型肝炎）

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)

日本の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体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免疫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。また、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(土ステロイド)、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ヶ月の間、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ヶ月ごとを目安とし、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ヶ月間は、月1回のHBV-DNA量のモニタリングが望ましい。なお6ヶ月以降は、3ヶ月ごとの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ヶ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HBcアゴン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ヶ月間は、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量が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。

B型肝炎と生物学的製剤療法

- TNFは、B型慢性肝炎患者の血清および肝細胞で増加がみられる¹
- TNFは、B型肝炎のウイルス除去を促進する²
- 抗TNF療法のみでB型肝炎を再発する可能性がある^{3,4}
- IL-12、IL-23、IL-17のB型肝炎に対する作用は明らかではないが、感染例への投与によりHBVの活性化が起こったとの報告がある⁵

TNF: Tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子)

1. Marinos G, et al. Gastroenterology. 1995; 108:1453-63.
2. Herbein G, O'Brien. Proc Soc Exp Biol Med. 2000; 223:241-57.
3. Esteve M, et al. Gut. 2004; 53:1363-5.
4. Ostuni P, et al. Ann Rheum Dis. 2003; 62:686-7.
5. Chiu HY, et al. Br J Dermatol. 2013;169:1295-303.

C型肝炎患者に対するTNF阻害薬①

- TNFはHBV感染におけるその防御作用とは対照的に、HCV感染ではその病因となると考えられており、肝細胞アポトーシスを誘発し、肝臓の炎症を持続させる
 - 血清TNF濃度が高いHCV感染患者におけるインターフェロン治療の有効性は低い
- 化学療法や従来の免疫抑制薬による治療を受けているHCV感染患者において、HCV感染が増悪することは少ない
 - HCV感染未治療患者におけるTNF阻害薬の作用に関する研究でもHCVウイルス量が著明に上昇することはまれである
- TNF阻害薬を投与された多くの患者ではウイルス量が低下し、場合によってはウイルスが排除される
 - HCVに対する治療においてインターフェロン / リバビリンと併用するアジュバント療法としてエタネルセプト*を投与する治験ではウイルス排除率が倍増し、明らかな副作用は認められなかった
 - TNF阻害薬によるHCV陽性患者に対する治療では主にエタネルセプト*が用いられているが、インフリキシマブとアダリムマブ両剤を投与された患者でも同様にHCVウイルス量の改善が認められている

* 本邦では乾癬の適応なし

HBV: Hepatitis B virus (B型肝炎ウイルス), HCV: Hepatitis C virus (C型肝炎ウイルス),

TNF: Tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子)

C型肝炎患者に対するTNF阻害薬②

- 110例以上のHCV感染患者におけるTNF阻害薬の投与に関する報告も考慮すると、HCV感染患者へのTNF阻害薬投与は、HBV感染患者へのTNF阻害薬投与よりも安全であると推測される¹
- ただし、現時点ではHCV陽性患者に対する生物学的製剤の使用は慎重に行うことが必要である¹
 - これまでの研究では主にウイルス量と肝機能パラメーターの測定に基づいて安全性を推測しているがこれで十分であるかも確定していない
 - TNF阻害薬が肝組織像または肝線維化のマーカーに及ぼす影響について評価した研究は不十分である
 - 進行した肝疾患患者でのTNF阻害薬の安全性についても未知である
- 慢性C型肝炎患者に対する抗TNF療法を考慮する場合、注意が必要である
 - C型肝炎患者に対する抗TNF療法で、混合性クリオグロブリン血症の発現を促進したとの報告がある²
 - 臨床学的およびウイルス学的データを注意深く観察(主にALTおよびウイルス血症)³

ALT: Alanine aminotransferase (アラニントランスフェラーゼ), HBV: Hepatitis B virus (B型肝炎ウイルス), HCV: Hepatitis C virus (C型肝炎ウイルス), TNF: Tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子)

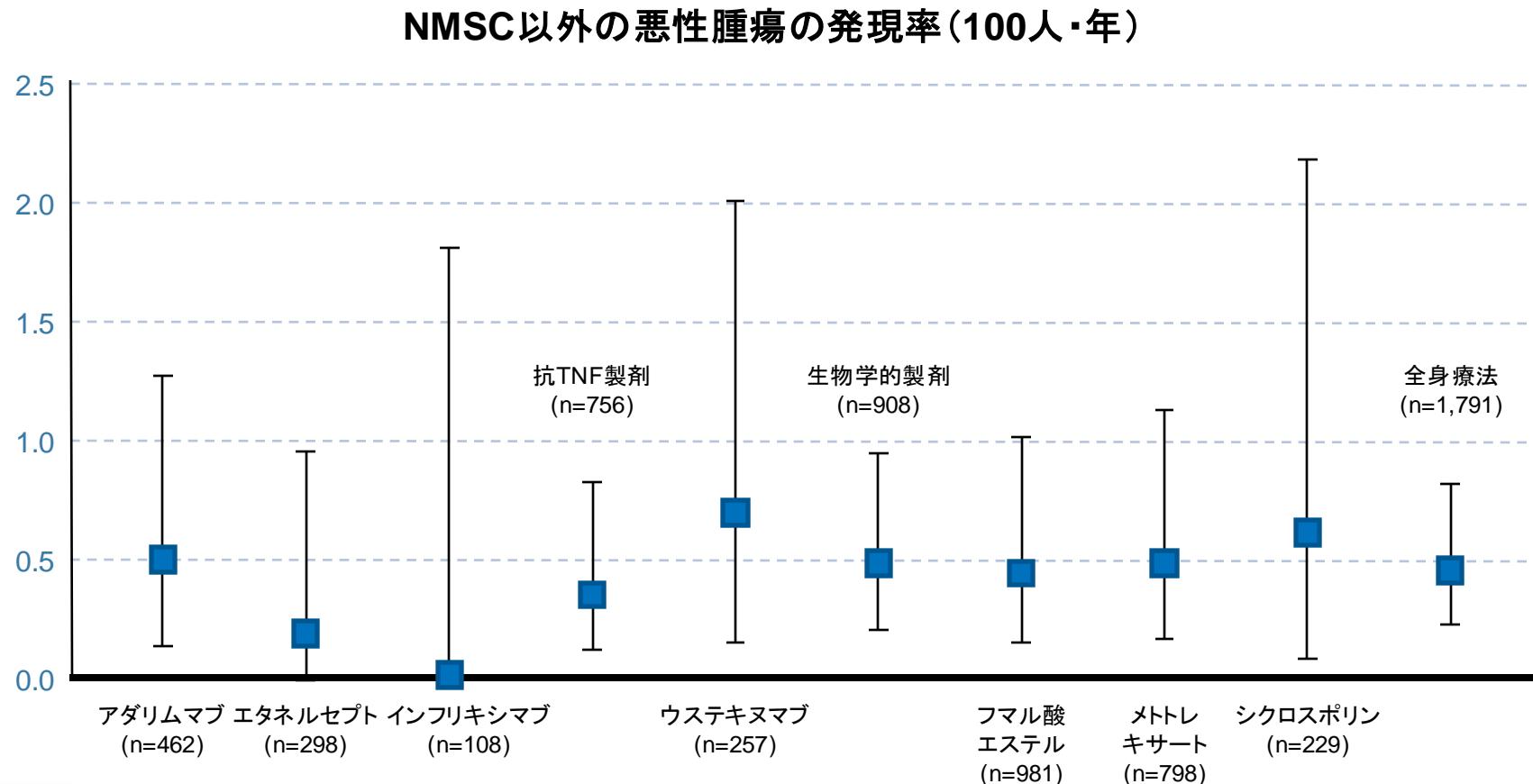
1. Shale MJ, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2010; 31:20-34.
2. Vaouloup C, et al. Eur Cytokine Netw. 2006; 17:290-3.
3. Ferri C, et al. J Rheumatol. 2008; 35:1944-9.



生物学的製剤の安全性 悪性腫瘍

乾癬治療による悪性腫瘍発現リスク NMSC以外の悪性腫瘍 (PsoBest)

全身療法を施行している乾癬患者2,444名を対象とし、感染症、悪性腫瘍、主要心血管イベントに注目して乾癬治療薬の安全性を検討したドイツの観察研究 (PsoBest)



NMSC: 非黒色腫皮膚癌 (non-melanoma skin cancer)

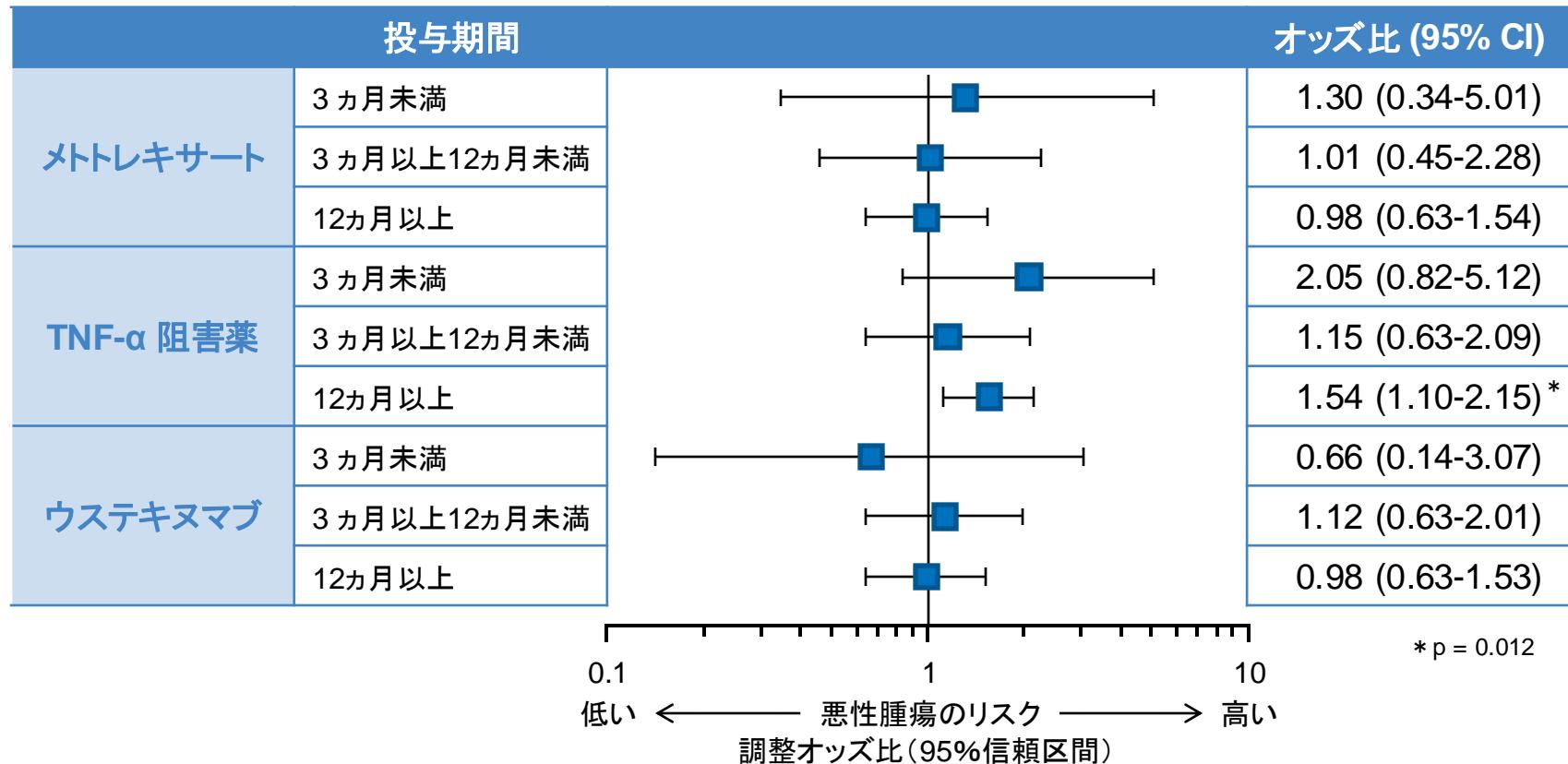
エタネルセプト、フルマ酸エスチル、メトトレキサート: 日本では乾癬の適応なし

PsoBest: 中等症から重症乾癬に対する全身療法の長期における有効性と安全性を評価するために2008年より開始されたドイツのレジストリ

Reich K, et al. Arch Dermatol Res. 2015; 307:875-83.

乾癬治療による悪性腫瘍発現リスク NMSC以外の悪性腫瘍 (PSOLAR)

12カ月以内の発現リスク(一次解析)



メトレキサート: 日本では乾癬の適応なし

NMSC: 非黒色腫皮膚癌 (non-melanoma skin cancer)、PSOLAR: Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry

IL-12およびIL-23における腫瘍免疫拮抗作用

げっ歯類モデル

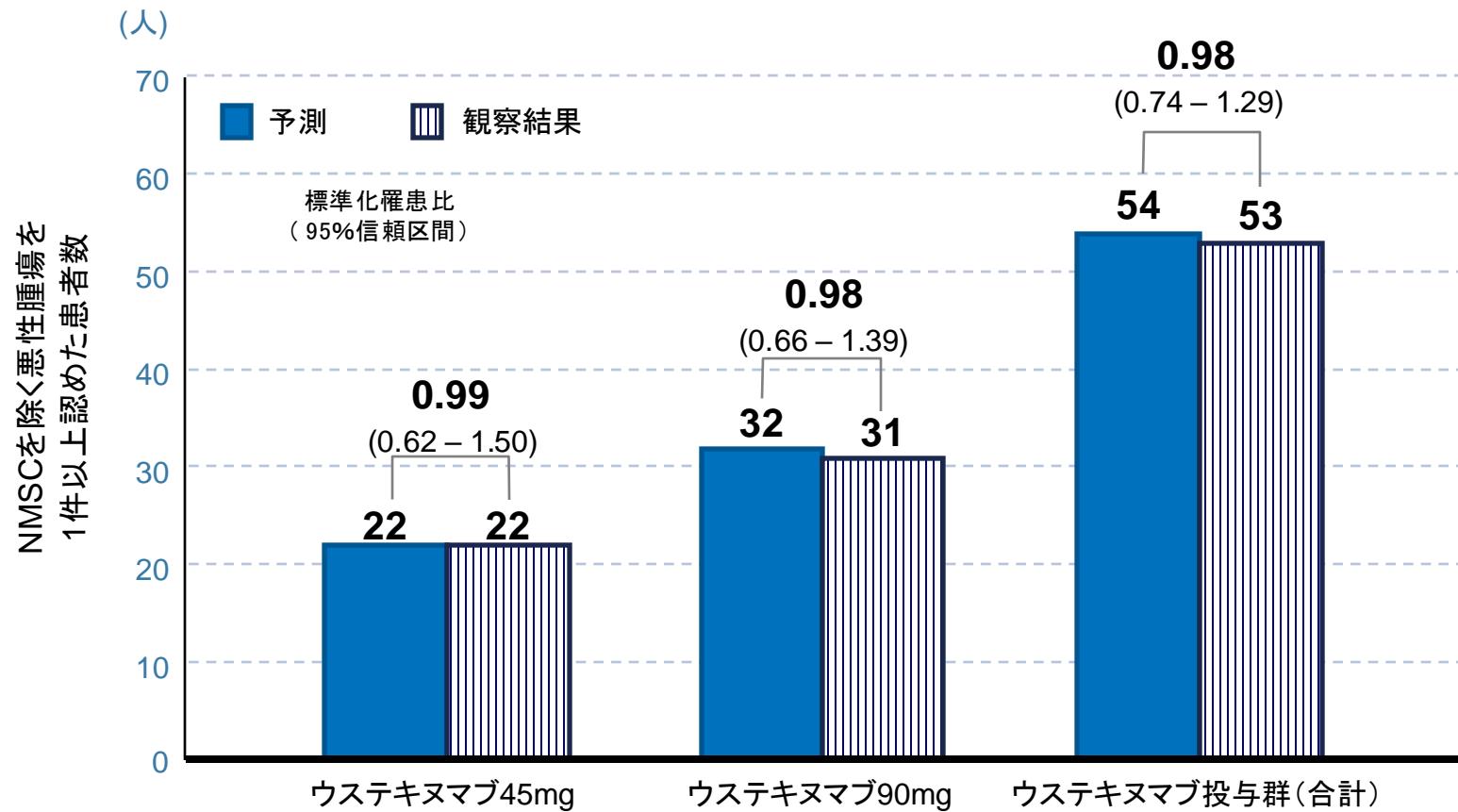
IL-12	IL-23
<ul style="list-style-type: none">抗腫瘍免疫反応血管新生の抑制腫瘍の発生および増殖の抑制	<ul style="list-style-type: none">炎症反応血管新生の誘導T細胞の抗腫瘍反応抑制腫瘍の発生および増殖の促進

主要な効果はモデルによってばらつきがある

- げっ歯類モデルによる癌原性試験では有益な情報は得られなかった(ウステキヌマブに交叉性がなかった)
- 靈長類モデルによる毒性試験では、前腫瘍性変化または腫瘍性変化は認められなかった
- 遺伝子欠損患者(IL-12p40またはIL-12R β 1欠損)
 - 悪性腫瘍報告1件-食道腺癌
 - リンパ腫の報告なし

ウステキヌマブにおける安全性解析 NMSC以外の悪性腫瘍発現リスク

SEERデータベースとの悪性腫瘍(NMSC以外)の発現リスク比較



NMSC: 非黒色腫皮膚癌(non-melanoma skin cancer)

† 予測値は、アメリカ一般集団の大規模データベースであるSEER(Surveillance, Epidemiology, and End Results)から算出した。算出にあたっては、ウステキヌマブ投与群と年齢・性別・人種を調整した

アダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト* リンパ腫リスク (RA)

RA患者18,572名の追跡調査(中央値1.25年)

NDB†: RAのアウトカムに関する長期研究

投与群	リンパ腫		SIR (95%CI)	リスク 患者数
	実測値	予測値		
インフリキシマブまたは インフリキシマブ + エタネルセプト *	9	3.4	2.6 (1.4-4.5)	6,465
エタネルセプト*または エタネルセプト* + インフリキシマブ	8	2.1	3.8 (1.9-7.5)	3,381
インフリキシマブ	6	2.7	2.2 (1.0-4.9)	5,233
エタネルセプト*	5	1.4	3.5 (1.5-8.4)	2,149
インフリキシマブ + エタネルセプト*	3	0.7	4.3 (1.4-13.2)	1,232

- RAではリンパ腫が増加する。SIRは抗TNF療法で最大であるが、療法間の差は微少であり、投与群間の信頼区間は重複している。抗TNF療法で観察されるリンパ腫の増加は、リンパ腫リスクの高い患者が優先的に抗TNF療法を受けるという偏りの反映とも考えられる

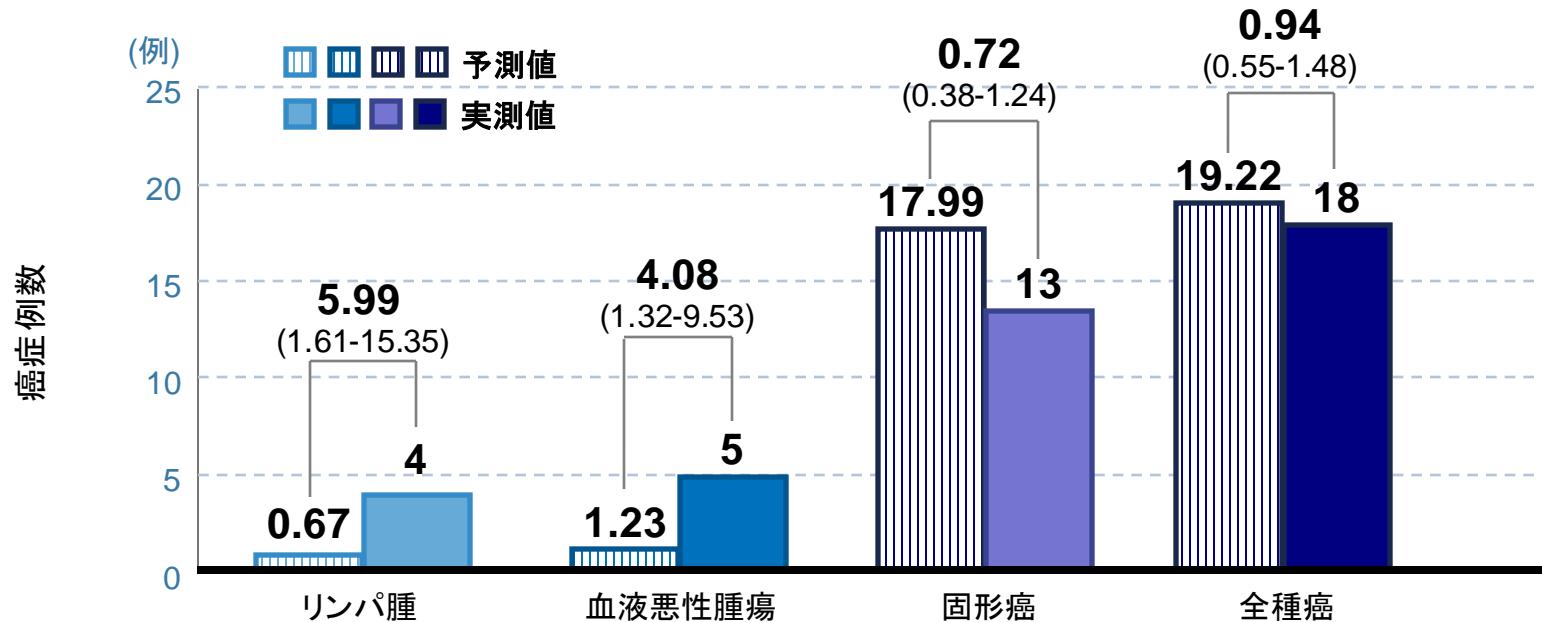
* 本邦では乾癬に対する適応なし

† NDB: National Data Bank for Rheumatic Disease (米国全国リウマチ性疾患データバンク)

CI: Confidence Interval (信頼区間), RA: Rheumatoid arthritis (関節リウマチ), SIR: Standardized incident ratio (標準化罹患比),
TNF: Tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子)

アダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト* 悪性腫瘍リスク (RA)

LORHEN†レジストリ:
TNF阻害薬を投与されたRA患者(n=1,064)における発癌率を
同地域内的一般集団における発癌率予測値と比較したSIR (95%CI)



- 全般的な発癌リスクは上昇しないが、リンパ腫および血液癌のリスクが有意に高い
- 発癌のリスク因子は男性および年齢>65歳

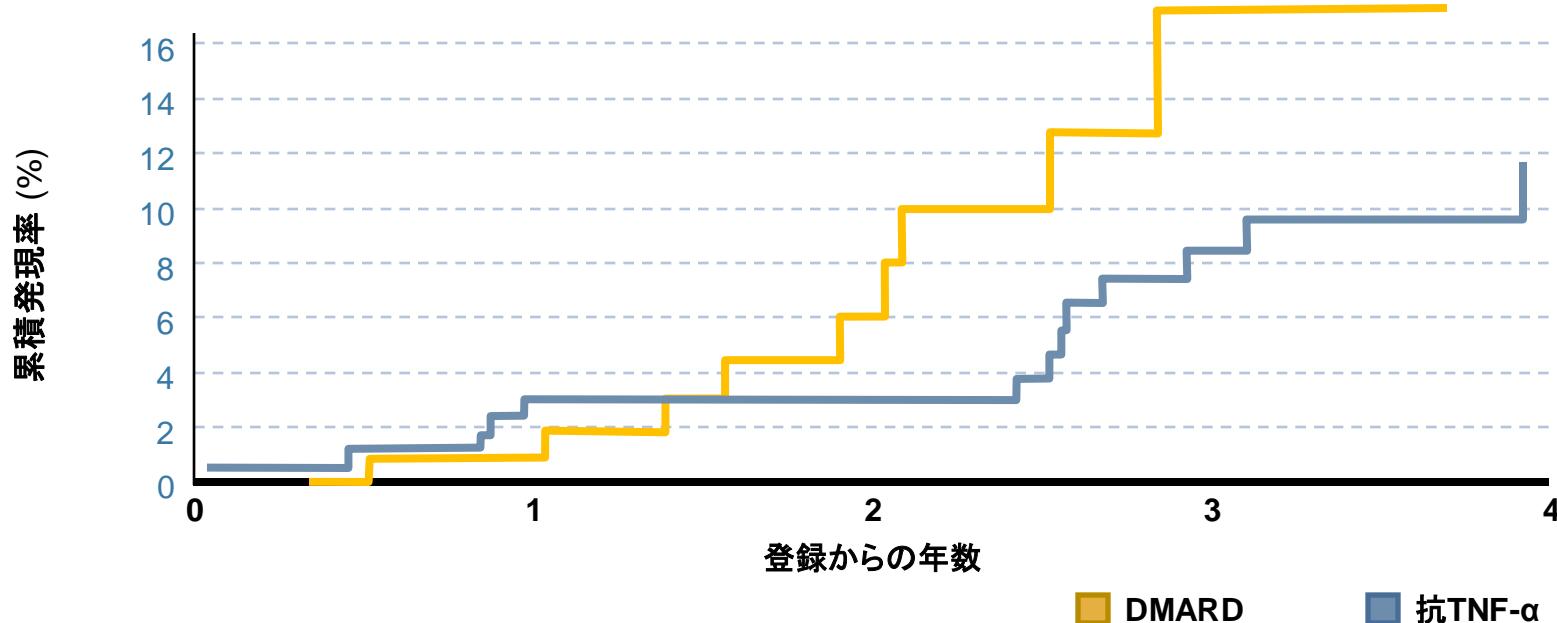
* 本邦では乾癬に対する適応なし

† LORHEN: Lombardy Rheumatology Network (イタリア・ロンバルディアリウマチネットワーク: 生物学的製剤の投与を受けたRA患者を対象としたレジストリ)

CI: Confidence Interval (信頼区間), RA: Rheumatoid arthritis (関節リウマチ), SIR: Standardized incident ratio (標準化罹患比),
TNF: Tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子)

アダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト 悪性腫瘍の既往歴があるRA患者での がん発現に対する抗TNF- α 療法の影響

BSRBR[†]: 悪性腫瘍の病歴のある患者での悪性腫瘍の累積発現率



英国のリウマチ専門医が悪性腫瘍の既往歴があるRA患者が
抗TNF療法を受ける選択をした場合、それによって追跡期間中の
悪性腫瘍の発現率の増加につながっていないことを示した

* 本邦では乾癬に対する適応なし

† BSRBR: British Society for Rheumatology Biologics Register(英国リウマチ学会生物学的製剤レジストリ)



DMARD: Disease-modifying antirheumatic drug (疾患修飾性抗リウマチ薬), RA: Rheumatoid arthritis (関節リウマチ),
TNF: Tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子)

Dixon WG, et al. Arthritis Care Res. 2010; 62:755-63.



生物学的製剤の安全性 心血管系疾患リスク

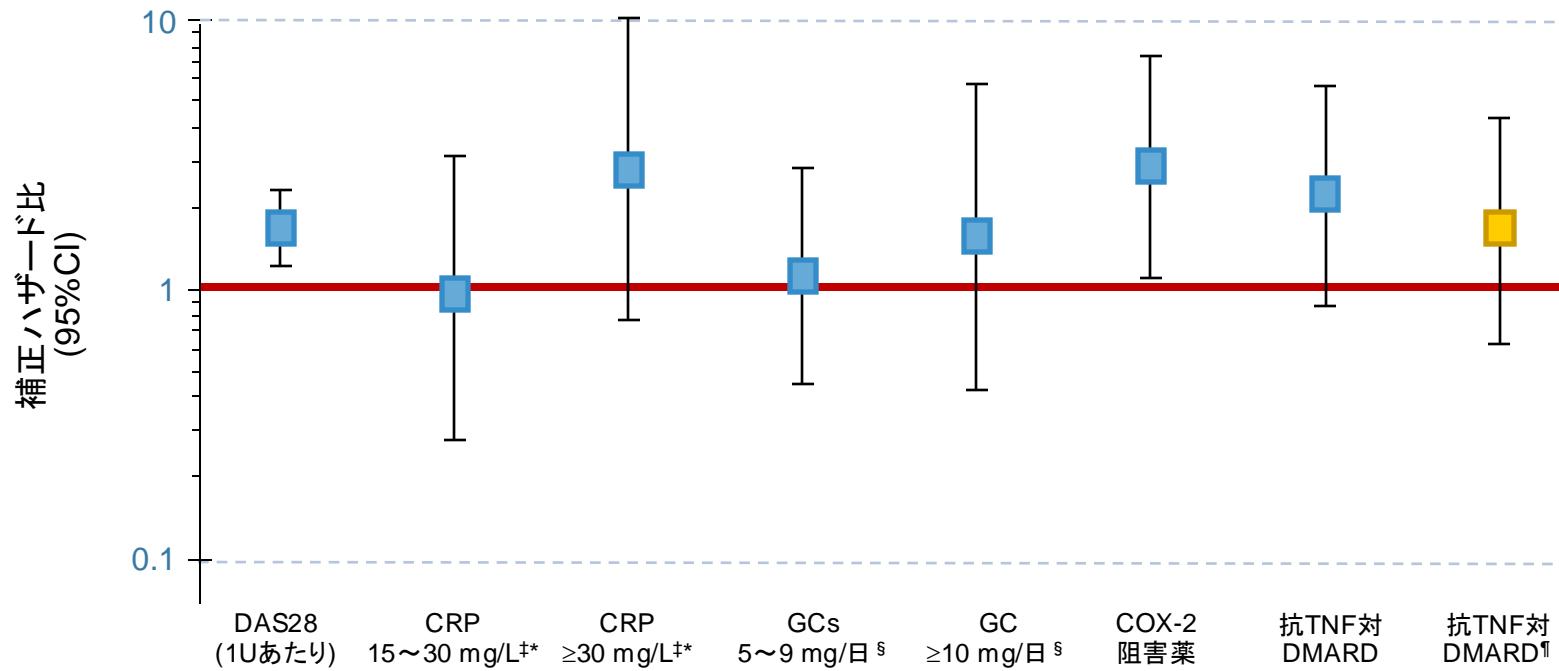
関節リウマチ患者におけるTNF- α の阻害は、心不全を助長する？ 予防する？

- 重症関節リウマチ患者、なかでも疾患活動性が高い患者は、心不全の発症リスクが高い
- COX-2阻害薬またはグルココルチコイドを投与すると、このリスクがさらに高まる
- TNF阻害薬にリウマチ性疾患の炎症を軽減する効果がある場合、心不全リスクに関してリスクを上回るベネフィットをもたらすと考えられる
- 心へのリスク因子およびリウマチ性疾患と心疾患の両方に効果的な治療法のスクリーニングが重要である

COX: Cyclooxygenase (シクロオキシゲナーゼ), TNF: Tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子)

アダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト* 心不全発症リスク (RA)

生物学的製剤(n=2,757)または従来のDMARD(n=1,491)を投与されたRA患者
追跡調査中の心不全発症に関する特性別のハザード比†



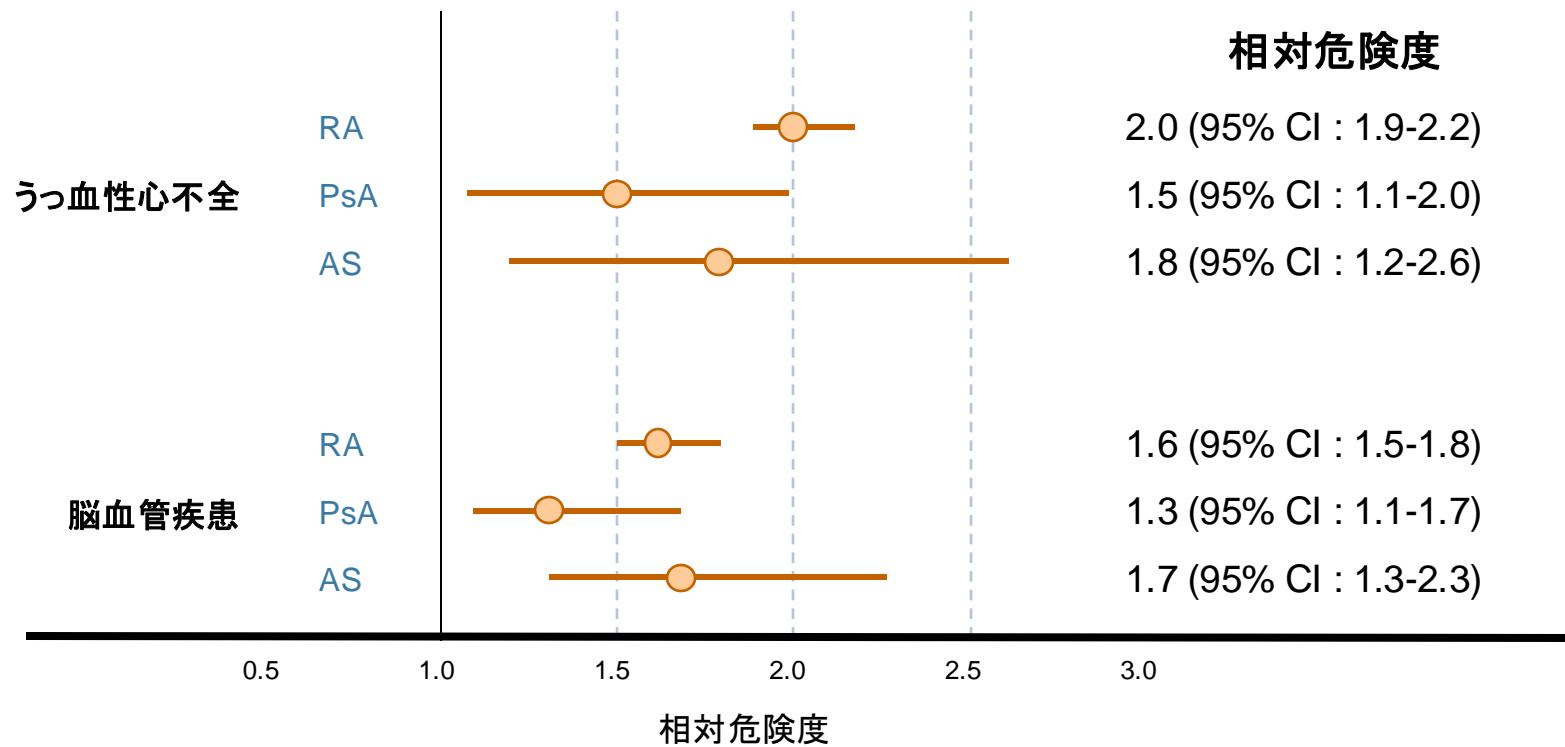
* 本邦では乾癐に対する適応なし、† 年齢、性別、他の脳血管障害、ベースラインでのBMIに関してマッチさせた

‡ CRP対15 mg/L、§ GC対<5 mg/日、¶ 多変量解析

CI: Confidence Interval (信頼区間), COX: Cyclooxygenase (シクロオキシゲナーゼ), CRP: C-reactive protein (C反応性タンパク),
DAS: Disease Activity Score (疾患活動性スコア), DMARD: Disease-modifying antirheumatic drug (疾患修飾性抗リウマチ薬),
GC: Glucocorticoid (グルココルチコイド), RA: Rheumatoid arthritis (関節リウマチ), TNF: Tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子)

心血管系疾患のリスク (炎症性疾患：RA、PsA、AS)

US PharMetrics
Patient-Centric Databaseのデータを分析



AS:強直性脊椎炎、CI:信頼区間、PsA:乾癬性関節炎、RA:関節リウマチ



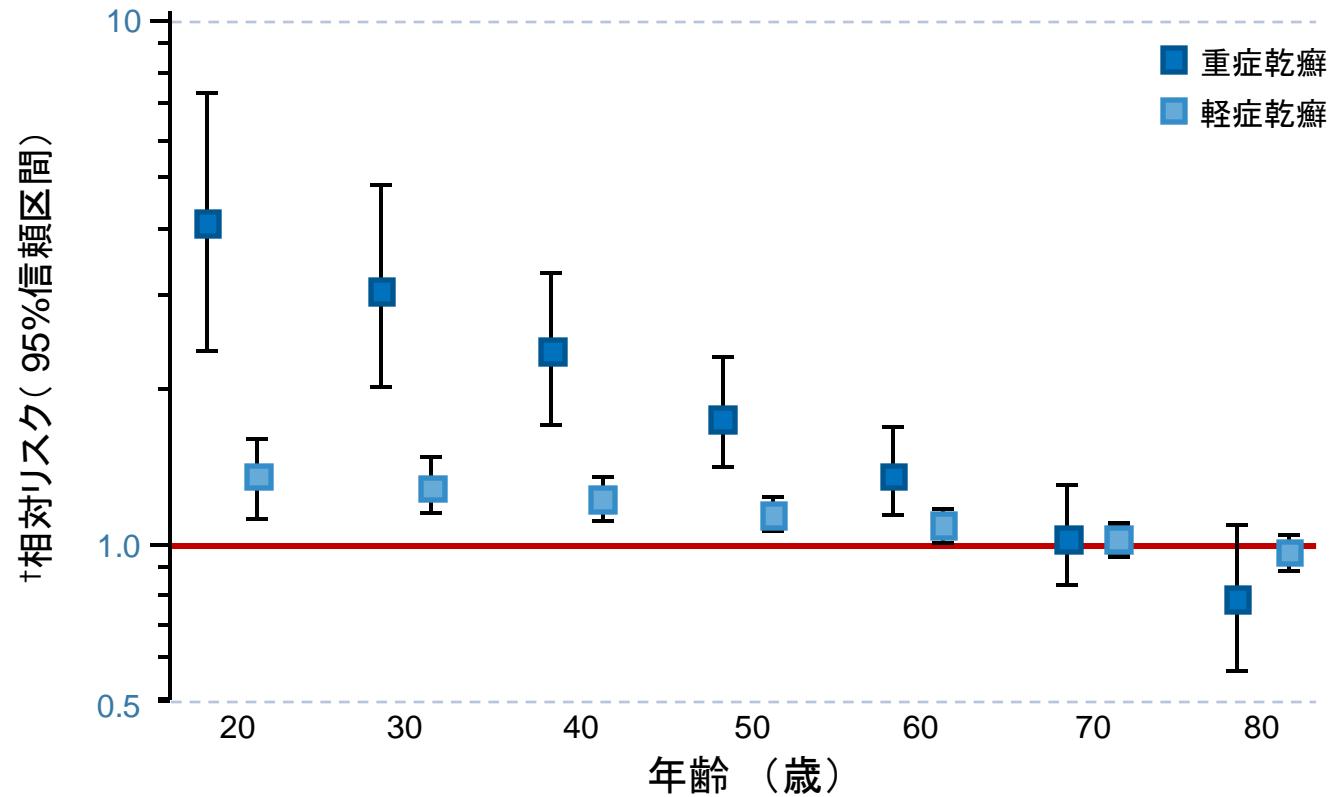
AS: Ankylosing spondylitis (強直性脊椎炎), CI: Confidence Interval (信頼区間), PsA: Psoriatic arthritis (乾癬性関節炎),
RA: Rheumatoid arthritis (関節リウマチ), SIR: Standardized incident ratio (標準化罹患比)

Han C, et al. J Rheumatol. 2006; 33:2167-72.より改変

乾癬患者の心筋梗塞リスクに関する検討

軽症乾癬患者*127,139名および重症乾癬患者**3,837名、非乾癬患者(コントロール群)556,995名を対象として心筋梗塞の発症リスクを検討した追跡調査

【年齢別心筋梗塞発症リスク】



* 乾癬の診断を受け、重症の定義に合致しない患者を軽症乾癬患者と定義した。

** 乾癬の診断を受け、PUVA療法、光線療法、メトレキサート(国内適応外)、アザチオプリン(国内適応外)、シクロスボリン、経口レチノイド、ヒドロキカルバミド(国内適応外)、モフェチル(国内適応外)を投与中の患者を重症乾癬患者と定義した。

† 高血圧、糖尿病、心筋梗塞の既往歴、脂質異常症、年齢、性別、喫煙、乾癬×年齢(相互作用項)などで補正を行った。

乾癬と心血管系疾患発症リスクに関する検討

乾癬患者3,236名と非乾癬患者(コントロール群)2,500名における心血管系疾患のリスクファクターおよび血管疾患のリスクを検討

コントロール群と比較した乾癬患者の心血管系疾患リスク

疾患名	オッズ比*
	(95%信頼区間)
動脈硬化	2.18 (1.59-3.01)
虚血性心疾患	1.78 (1.51-2.11)
脳血管疾患	1.70 (1.33-2.17)
末梢血管疾患	1.98 (1.38-2.82)
あらゆる血管疾患	1.91 (1.64-2.24)

*年齢、性別、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙歴で調整

心血管系イベント発現リスクに対する治療の影響

デンマークレジストリデータを用い、心血管系イベントの発現リスクを治療法ごとに検討した

イベント発生率(イベント数/1,000人・年)およびハザード比

	生物学的製剤 n=1,137	メトレキサート n=3,564	シクロスボリン n=244	レチノイド n=756	その他の治療 n=3,961
複合エンドポイント(心血管関連死、心筋梗塞)					
イベント発生率	4.16 (2.30-7.51)	6.28 (4.78-8.27)	6.08 (1.96-18.85)	18.95 (12.99-27.63)	14.63 (12.13-17.64)
年齢・性別・投与期間による 調整ハザード比	0.64 (0.35-1.21) <i>p</i> = 0.17	0.60 (0.43-0.84) <i>p</i> = 0.002	0.79 (0.25-2.47) <i>p</i> = 0.66	1.55 (1.02-2.35) <i>p</i> = 0.04	Reference
上記 + 併存疾患・併存疾患への 薬物治療による調整ハザード比	0.58 (0.30-1.10) <i>p</i> = 0.10	0.53 (0.34-0.83) <i>p</i> = 0.005	1.06 (0.26-4.27) <i>p</i> = 0.93	1.80 (1.10-2.96) <i>p</i> = 0.02	Reference
明確な併存疾患有さない*患者 における年齢・性別・投与期間に による調整ハザード比	0.64 (0.32-1.29) <i>p</i> = 0.21	0.48 (0.29-0.79) <i>p</i> = 0.004	1.25 (0.31-5.08) <i>p</i> = 0.75	1.82 (1.03-3.22) <i>p</i> = 0.04	Reference
全死亡					
イベント発生率	4.14 (2.94-7.48)	7.34 (5.70-9.46)	8.08 (3.03-9.46)	21.45 (15.08-30.50)	23.96 (20.55-27.93)
年齢・性別・投与期間による 調整ハザード比	0.52 (0.28-0.96) <i>p</i> = 0.04	0.49 (0.37-0.66) <i>p</i> = <0.001	0.86 (0.32-2.33) <i>p</i> = 0.77	1.26 (0.86-1.85) <i>p</i> = 0.24	Reference
上記 + 併存疾患・併存疾患への 薬物治療による調整ハザード比	0.47 (0.25-0.88) <i>p</i> = 0.02	0.56 (0.42-0.76) <i>p</i> = <0.001	1.09 (0.40-2.97) <i>p</i> = 0.31	1.38 (0.93-2.04) <i>p</i> = 0.11	Reference

*Charlson併存疾患指数=0・ベースラインでの冠動脈疾患に対する薬物治療なしと定義

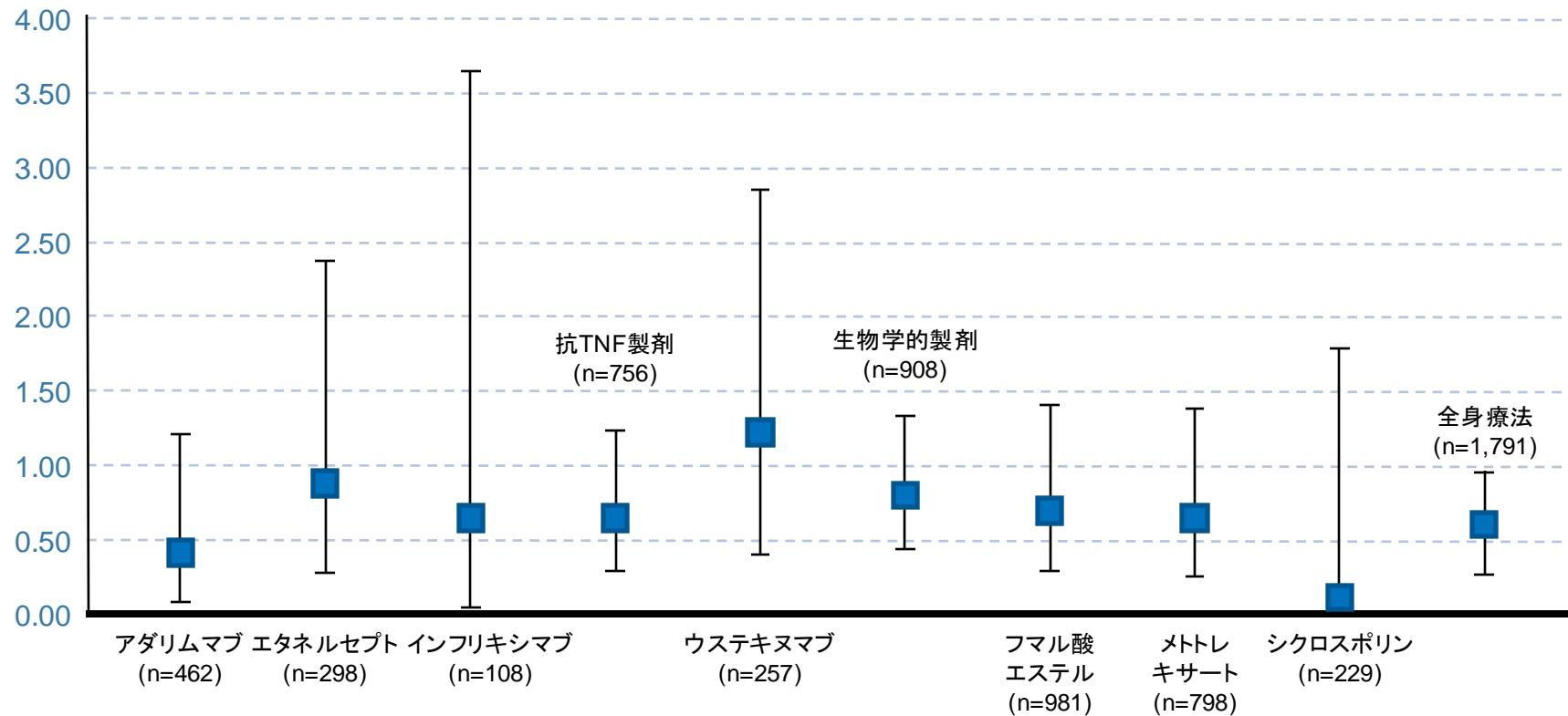
その他の治療:外用療法、光線療法などを含む、メトレキサート:日本では乾癬の適応なし

(95%信頼区間)

心血管系イベント発現リスクに対する治療の影響

全身療法を施行している乾癬患者2,444名を対象とし、感染症、悪性腫瘍、主要心血管イベントに注目して乾癬治療薬の安全性を検討したドイツの観察研究(PsoBest)

主要心血管イベント発現率(100人・年)

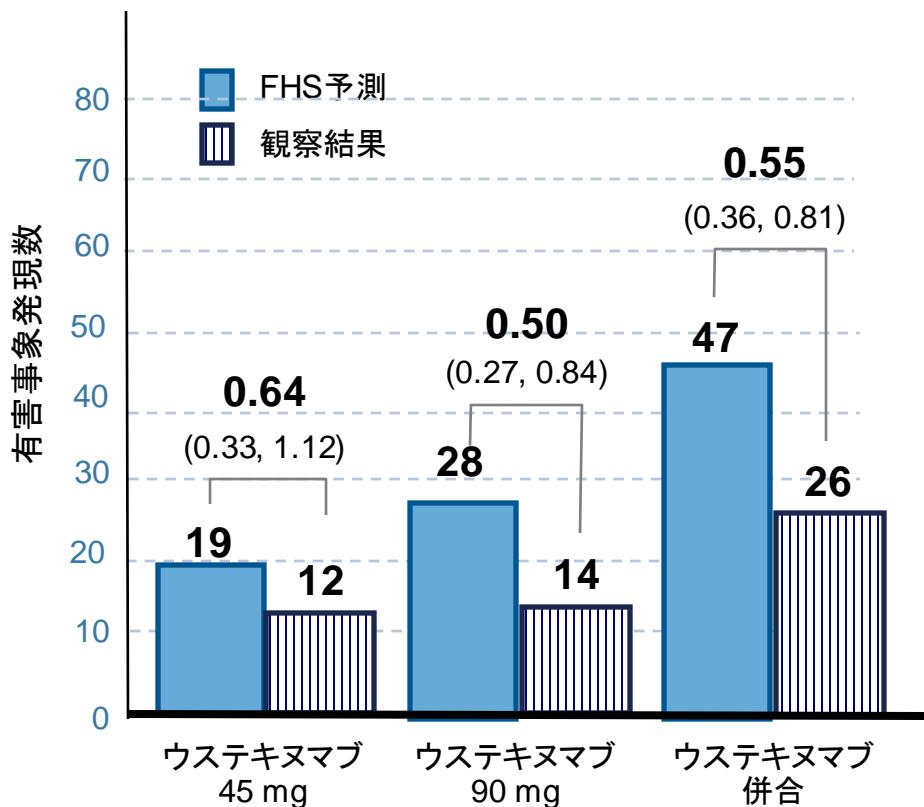


主要心血管イベント: 心血管障害に伴う不可逆的な心筋梗塞、心不全、心血管死、急性冠動脈症候群、片麻痺虚血性脳卒中、脳卒中
エタネルセプト、フルマ酸エスチル、メトレキサート: 日本では乾癬の適応なし

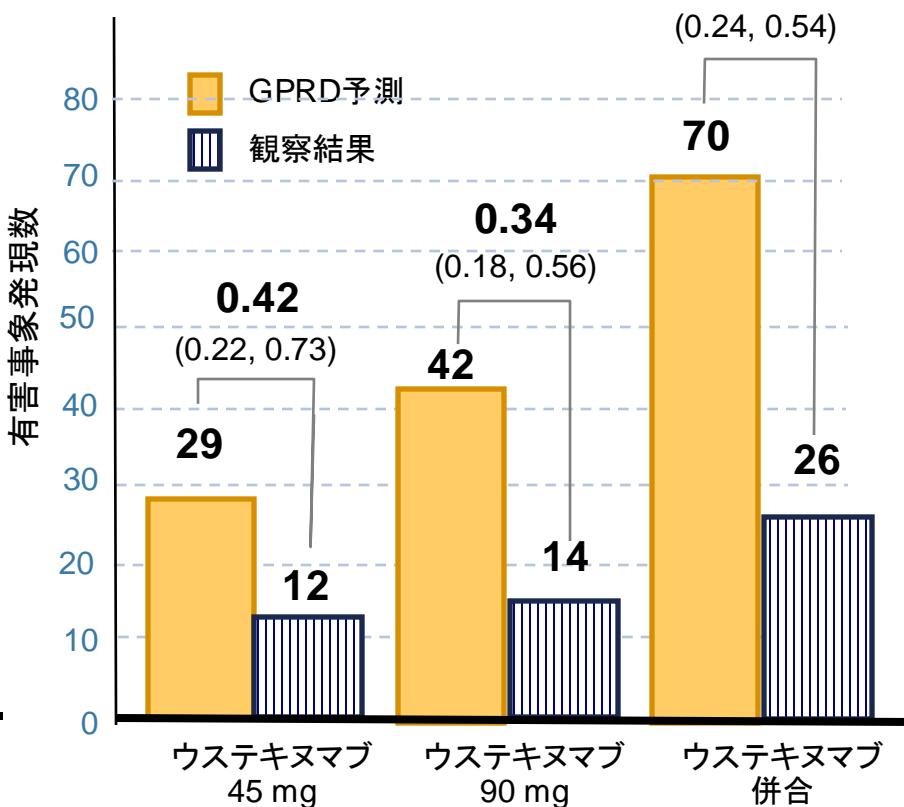
PsoBest: 中等症から重症乾癬に対する全身療法の長期における有効性と安全性を評価するために2008年より開始されたドイツのレジストリ

ウステキヌマブ 心血管系有害事象の発現リスク

FHS*データベースと比較した
イベント発症数(4年間)



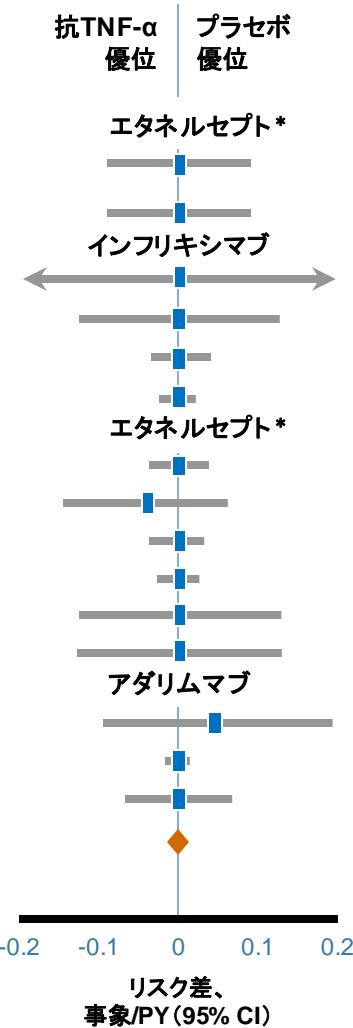
GPRD†データベースと比較した
イベント発症数(4年間)



* FHS: Framingham heart Study (フラミンガム研究)

† GPRD: General Practice Research Database (英国一般診療研究データベース)

生物学的製剤で治療を受けた患者でのMACEのリスク（プラセボ対照期間）

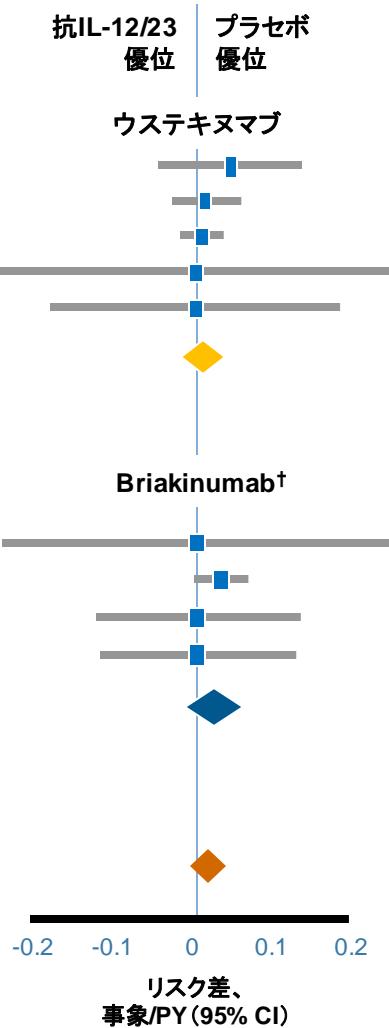


プラセボと比較して、抗IL-12/IL-23抗体製剤療法または抗TNF- α 療法を受けた患者でのMACEの発現率に有意な差はみとめられなかった。本試験では有意差を検出するための検出力が不足である可能性がある。

* 本邦では乾癬に対する適応なし、† 本邦未承認

CI: Confidence Interval (信頼区間), IL: Interleukin (インターロイキン), MACE: Major adverse cardiovascular events (重大な心血管系有害事象), PY: Patient-year (患者・年), TNF: Tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子)

Ryan C, et al. JAMA. 2011; 306:864-71.

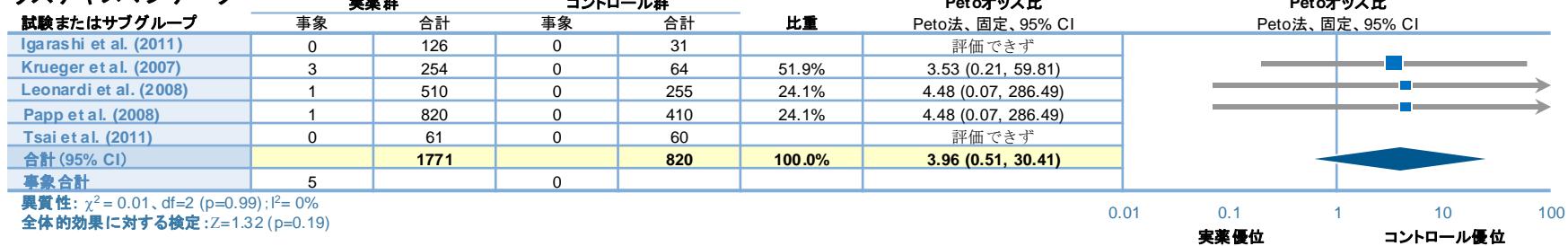


抗IL-12/23p40製剤で治療を受けた患者でのMACEのリスク（プラセボ対照期間）

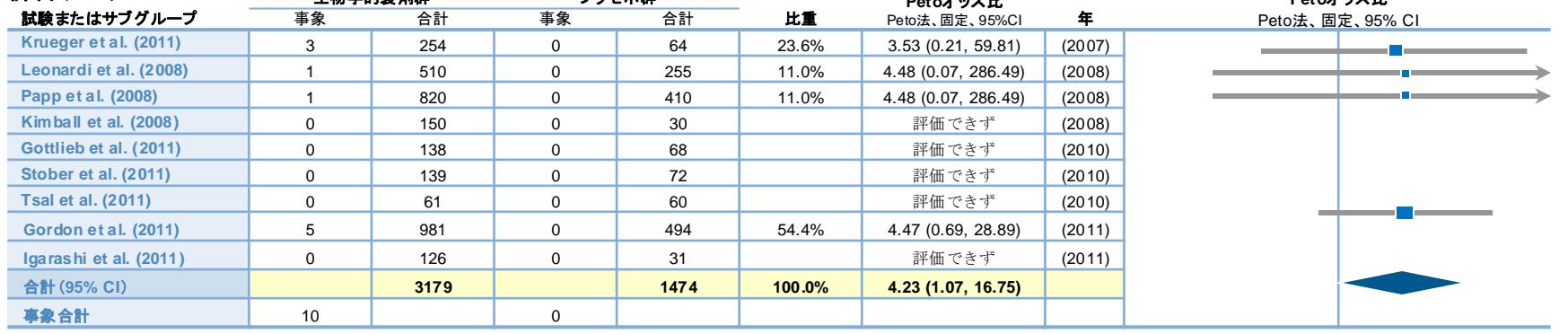
Briakinumab* データ



ウステキヌマブデータ



併合データ



* 本邦未承認



CI: Confidence Interval (信頼区間), IL: Interleukin (インターロイキン), MACE: Major adverse cardiovascular events (重大な心血管系有害事象)

Tzellos T, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013; 27:622-7.

抗IL-12/23p40製剤で治療を受けた患者でのMACEのリスク（プラセボ対照期間）

Briakinumab* データ

試験またはサブグループ

Gordon et al. (2011)

Gottlieb et al. (2011)

Kimball et al. (2008)

Stober et al. (2011)

合計 (95% CI)

事象合計

異質性: 該当なし

全体的效果に対する検定: Z=2.05 (p=0.04)

実験群

コントロール群

Petoオッズ比

Petoオッズ比

Peto法、固定、95% CI

プラセボ群と比較して抗IL-12/23p40製剤の治療を受けた患者で
MACEを発現するリスクが高くなる可能性が示唆された
(OR = 4.23, 95% CI: 1.07–16.75, p=0.04)

ウステキヌマブデータ

試験またはサブグループ

Igarashi et al. (2011)

Krueger et al. (2007)

Leonardi et al. (2008)

Papp et al. (2008)

Tsai et al. (2011)

合計 (95% CI)

事象合計

異質性: $\chi^2=0.01$, df=2 (p=0.97)

全体的效果に対する検定: Z=2.05 (p=0.04)

実験群

コントロール群

比重

Petoオッズ比

Peto法、固定、95% CI

評価できず

これらすべてのランダム化試験は主に有効性を検討するためにデザインされているため、治療期間が短く(12~20週)、患者の平均年齢が50歳未満であるため本メタアナリシスには限界がある

併合データ

試験またはサブグループ

Krueger et al. (2011)

Leonardi et al. (2008)

Papp et al. (2008)

Kimball et al. (2008)

Gottlieb et al. (2011)

Stober et al. (2011)

Tsal et al. (2011)

Gordon et al. (2011)

Igarashi et al. (2011)

合計 (95% CI)

事象合計

事象

合計

事象

合計

比重

Peto法、固定、95%CI

年

評価できず

(2008)

評価できず

(2010)

評価できず

(2010)

評価できず

(2010)

評価できず

(2011)

評価できず

(2011)

異質性: $\chi^2=0.02$, df=3 (p=1.00); $I^2=0\%$

全体的效果に対する検定: Z=2.05 (p=0.04)

Petoオッズ比

Peto法、固定、95% CI

評価できず

(2008)

評価できず

(2010)

評価できず

(2010)

評価できず

(2010)

評価できず

(2011)

評価できず



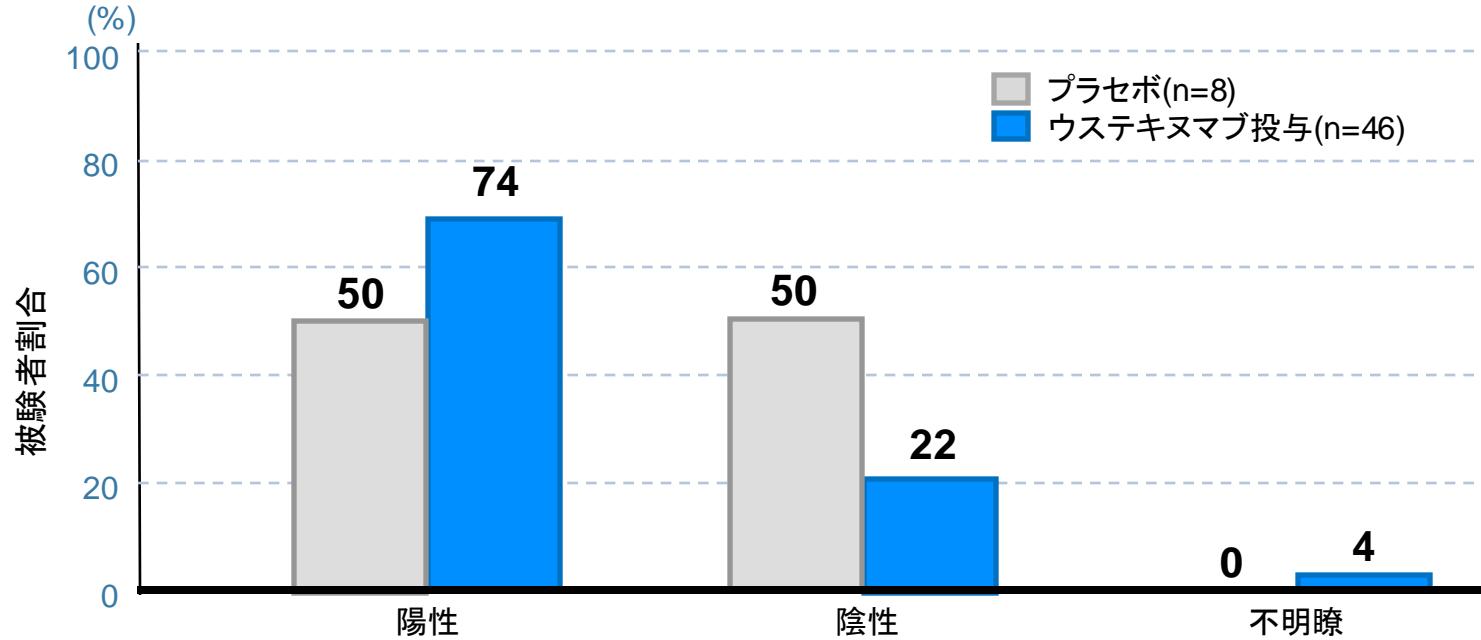
生物学的製剤の安全性 ワクチンへの反応

アダリムマブ、エタネルセプト* ワクチン

- アダリムマブ投与を受けたリウマチ患者での、23価肺炎球菌ワクチンおよびインフルエンザ3価ウィルスワクチンに対する抗体反応はプラセボ投与患者と同等¹
- エタネルセプト* 投与を受けた乾癬性関節炎患者では、肺炎球菌多糖類ワクチンに対して有効なβ細胞免疫応答を得ることができたが、全体的な力価はやや低く、少数の患者ではエタネルセプトの投与を受けていない患者と比較して力価が2倍に上昇した²

* 本邦では乾癬に対する適応なし

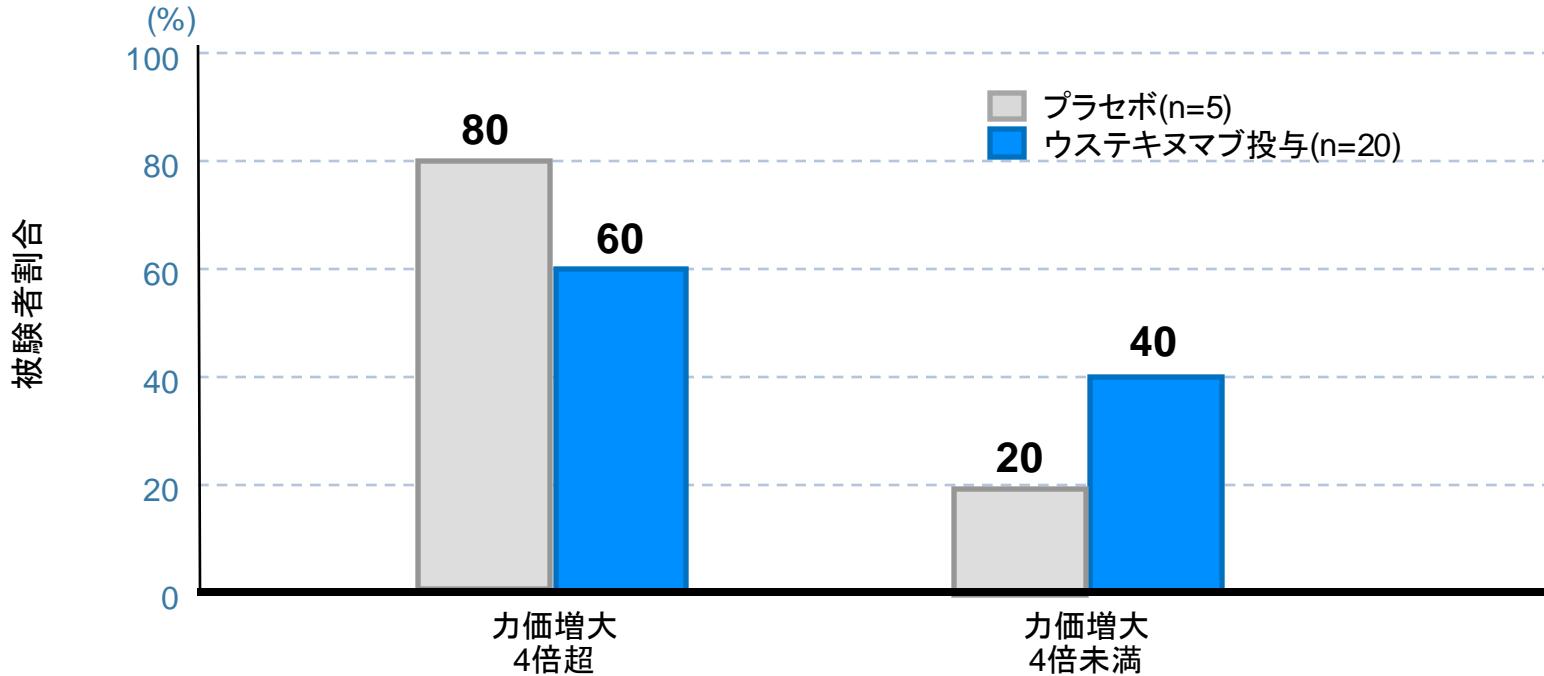
ウステキヌマブ：肺炎球菌ワクチンへの反応(T細胞依存性) 肺炎球菌ワクチンに対する反応



- 局面型乾癬患者への第1相単回(静脈および皮下投与試験)、ならびに多発性硬化症*患者への単回皮下投与試験
- 3日目に肺炎球菌多価ワクチンによるワクチン接種
- エンドポイント：4週間時点で評価可能サンプルに、12の血清型のうち6種以上の力価の上昇が認められた被験者の割合

* 本邦では多発性硬化症に対する適応なし

ウステキヌマブ：ワクチンへの反応(T細胞依存性) 破傷風トキソイドに対する反応



- 局面型乾癬に対する第1相単回皮下投与試験および多発性硬化症*に対する第1相単回皮下投与試験
- 3日目に破傷風トキソイドのワクチン接種
- エンドポイント：4週間時点で評価可能サンプルに4倍超の力値増大を認めた被験者の割合

* 本邦では多発性硬化症に対する適応なし



生物学的製剤 抗薬物抗体および抗核抗体の形成

乾癬治療における抗薬剤抗体の形成

各生物学的製剤に対する薬剤抗体の產生率

薬剤	タイプ	標的	国内	海外
インフリキシマブ	キメラ型抗体	TNFα	22.9% ¹	26.5% ²
アダリムマブ	ヒト型抗体	TNFα	11.6% ³	8.8% ⁴
ウステキヌマブ	ヒト型抗体	IL-12/23p40	6.5% ⁵	3.8-5.4% ⁶
セクキヌマブ	ヒト型抗体	IL-17A	0.7% ⁷	0.6% ⁷
プロダルマブ	ヒト型抗体	IL-17RA	1.7% ⁸	2.7% ⁸
イキセキズマブ	ヒト化抗体	IL-17A	11.0% ⁹	9.0~17.3% ⁹
グセルクマブ	ヒト型抗体	IL-23p19	0~7.2% ¹⁰	5.3~9.0% ¹¹
リサンキズマブ	ヒト化抗体	IL-23p19	22.4~31.0% ¹²	24.4% ¹²

- 抗薬剤抗体が產生された患者では、Infusion reactionが多い傾向がみられた（インフリキシマブ）
- 抗薬剤抗体が中和活性を有する場合、臨床効果の減弱がみられる場合がある

1. レミケード® インタビューフォーム 2017年5月(第26版). 2. Reich K, et al. Lancet. 2005; 366:1367-74.

3. ヒュミラ® 添付文書 2017年7月(第25版). 4. Menter A, et al. J Am Acad Dermatol. 2008; 58:106-15. 5. ステラーラ® 添付文書 2017年3月(第7版).

6. Papp KA, et al. Br J Dermatol. 2013; 168:844-54. 7. コセンティクス® インタビューフォーム 2016年11月(第7版).

8. ルミセフ® インタビューフォーム 2017年10月(第2版). 9. トルツ® インタビューフォーム 2016年11月(第2版).

10. トレムフィア® インタビューフォーム 2018年5月(第2版). 11. R.G. Langley et al. Br J Dermatol. 2018; 178:114-123.

12. スキリージ® インタビューフォーム 2019年3月(第1版).

生物学的製剤の投与による抗核抗体の形成

- 生物学的製剤投与中に、抗核抗体の陽性化がみられることがある¹
 - アダリムマブ投与患者の11.9%に抗核抗体が形成された。
(対照群では8.1%)¹
 - インフリキシマブ投与患者の22~25%に抗核抗体(プラセボ群2.3%)、
3.8%(プラセボ群2.1%)に抗ds-DNA抗体が形成された²
 - ウステキヌマブ、IL-17阻害薬での報告はほとんどない。
 - 陽性化によっても、ループス様症候群を新規発現することはまれであるが、関節痛や筋肉痛、皮疹などの症状が現れた場合は、生物学的製剤の投与中止を検討する。