

乾癬性関節炎（関節症性乾癬、PsA）に対する IL-12/23 阻害薬および IL-23 阻害薬使用の手引き

IL-12/23 および IL-23 阻害薬が既存治療抵抗性の乾癬性関節炎（PsA）治療に導入され広く使用されるようになっている。PsA に対する IL-12/23 阻害薬としては、ウステキヌマブ（UST）^[1]、IL-23 阻害薬としてはグセルクマブ（GUS）^[2]、リサンキズマブ（RIS）^[3]の2剤が使用可能で、UST はヒト型抗 IL-12/23p40 モノクローナル抗体製剤、GUS はヒト型抗 IL-23p19 モノクローナル抗体製剤、RIS はヒト化抗 IL-23p19 モノクローナル抗体製剤である。

関節リウマチ（RA）では治療開始時に到達目標を明確にして「全ての患者において臨床的寛解、もしくは、少なくとも低疾患活動性を目指す」という目標達成型の治療（Treat to Target; T2T）が世界的なコンセンサスとなっている^[4]。PsA や AS を含めた脊椎関節炎（spondyloarthritis; SpA）においても、T2T の概念のもと臨床的寛解を目標として生物学的製剤が用いられるようになっている^[5]。

日本皮膚科学会と厚労省研究班で提言された「乾癬性関節炎診療ガイドライン 2019」^[6]や日本脊椎関節炎学会と厚労省研究班が合同編集した「脊椎関節炎診療の手引き 2020」^[7]では、脊椎関節炎の診断や治療が遅れると、不可逆的な関節の障害をもたらして患者の QOL を損なうとされる。このような背景をふまえ、本手引きは IL-12/23 阻害薬および IL-23 阻害薬を安全かつ効果的に投与するための目安として位置づけられる。

【手引きの目的】

IL-12/23 および IL-23 阻害薬は PsA の臨床症状改善、身体機能改善が期待できる薬剤であるが、治療効果が十分でなかったり、投与中に重篤な有害事象を合併することがある。本手引きは、国内外の製造販売前後調査結果や使用成績報告をもとに、IL-12/23 および IL-23 阻害薬投与中の有害事象の予防・早期発見・治療のための対策を提示し、各主治医が添付文書を遵守して適正に薬剤を使用することを目的に作成した。

対象患者

PsA：非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）や合成抗リウマチ薬（sDMARDs）（註1）などの既存治療薬通常量を3ヶ月以上継続して使用してもコントロール不良の PsA 患者。コントロール不良の目安として、以下3項目を満たす者。

1. 圧痛関節数3関節以上
2. 腫脹関節数3関節以上
3. CRP 正常上限値以上、または、ESR $\geq$ 28mm/1 h

これらの基準を満たさない患者においても、

1. 画像検査における進行性の骨びらん・骨新生を認める
2. 中等度以上の疾患活動性 [例えば psoriatic arthritis disease activity score [PASDAS] $\geq$ 3.2^[8]、または disease activity index for psoriatic arthritis [DAPSA] $>$ 14^[9]等]を認める、あるいは minimal disease activity (MDA)^[10]を満たしていない患者

註 1) 本邦で PsA に承認されている sDMARDs はメトトレキサート、シクロスポリン A、アプレミラストである。

なお、何れの疾患においても日和見感染症の危険性が低い患者として以下の 3 項目も満たすことが望ましい。

1. 末梢血白血球数 4000/mm³ 以上
2. 末梢血リンパ球数 1000/mm³ 以上
3. 血中 β -D-グルカン陰性

また、忍容性に問題があり、NSAIDs や sDMARDs が使用できない場合も使用を考慮する。

【用法・用量】

1. ウステキヌマブ^[1]

通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 1 回 45mg を皮下投与する。初回投与及びその 4 週後に投与し、以降 12 週間隔で投与する。ただし、効果不十分な場合には 1 回 90mg を投与することができる。（注意：本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。本剤による治療反応が得られない場合、投与開始から 28 週以内には増量を含めて治療計画を再考すること。また、増量を行っても十分な治療反応が得られない場合、本剤の投与継続を慎重に再考すること）

2. グセルクマブ^[2]

通常、成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として、1 回 100mg を初回、4 週後、以降 8 週間隔で皮下投与する。（注意：本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。本剤の治療反応は、通常投与開始から 16 週以内に得られる。16 週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること）

3. リサンキズマブ^[3]

通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 150 mg を初回、4 週後、以降 12 週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて 1 回 75 mg を投与することができる。（注意：投与毎に注射部位を変えること。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常がある部位、乾癬の部位には注射しないこと。本剤による治療反応は、通常投与開始から 16 週以内に得られる。16 週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。）

【投与禁忌】

1. 活動性結核を含む重篤な感染症を有している。

明らかな活動性を有している感染症を保有する患者においては、その種類に関係なく感染症の治療を優先し、感染症の治癒を確認後に生物学的製剤の投与を行う。

2. 各製剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者

【注意事項】

1. 本邦および海外の生物学的製剤の市販後調査において、重篤な有害事象は感染症が報告されている。

結核・敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症のスクリーニング・副作用対策の観点から、以下の項目が重要である。

【スクリーニング】

・問診、インターフェロン- γ 遊離試験（クオンティフェロン®、T-SPOT®）またはツベルクリン反応、胸部 X 線撮影または胸部 CT 撮影、 β -D-グルカン、B 型肝炎関連項目（第 2 項参照）、C 型肝炎関連項目を必須とし、感染症の有無について総合的に判定する。

【結核の既往（疑い含む）および潜在性結核患者、無症状病原体保有者】

・結核の既感染者、胸部 X 線写真で陳旧性肺結核に合致する陰影（胸膜肥厚、索状影、5 mm 以上の石灰化影）を有する患者、インターフェロン- γ 遊離試験あるいはツベルクリン反応が強陽性の患者、結核患者との濃厚接触歴を有する患者は潜在性結核を有する可能性があるため、必要性およびリスクを十分に評価し慎重な検討を行った上で、生物学的製剤による利益が危険性を上回ると判断された場合には、原則として抗結核薬を投与したうえで生物学的製剤の開始を考慮してもよい。

・潜在性結核の可能性が高い患者では、生物学的製剤開始 3 週間前よりイソニアジド（INH）内服（原則として 300mg/日、低体重者には 5mg/kg/日に調節）を 6～9 ヶ月行なう。

・結核の無症状病原体保有者への対応については、厚生労働省健康局結核感染症課長通知（平成 19 年 6 月 7 日健感発第 0607001 号）を参照すること。（同内容は厚生労働省ホームページ「感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について 2 結核」の項 <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-02-02.html> に掲載。）すなわち、結核の無症状病原体保有者と診断し、結核医療を必要とすると認められる場合は“潜在性結核感染症”として、感染症法（平成 10 年法律第 114 号）第 12 条第 1 項の規定による事項を最寄りの保健所に直ちに届出なければならない。

・スクリーニング時にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者や、抗結核薬による予防投与がなされていた患者からも、投与後に活動性結核が認められたとの報告がある。生物学的製剤による治療期間中は結核の発現に留意し、患者観察を行う。

【感染症リスクの高い患者】

・感染症のリスク因子の存在や全身状態について十分に評価した上で生物学的製剤投与を考慮する。高齢者、肺疾患を有する患者、合併症などによりステロイドを服用している患者など、重篤な感染症を発症するリスク因子を有する患者^[11,12]には、ST 合剤などの積極的な予防投与を考慮すること。

・感染症リスクの高い患者では、発熱や呼吸困難などの症状出現に留意するほか、胸部画像所見の推移や血中リンパ球数、 β -D-グルカン、KL-6 などの検査値の推移にも留意する。

・生物学的製剤投与中に発熱、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・薬剤性肺障害・原疾患に伴う肺病変などを想定した対処を行う。「炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患診療の手引き 第 2 版（日本呼吸器学会 炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患診療の手引き 第 2 版作成委員会 編集）」^[13]等を参照のこと。

・非結核性抗酸菌感染症に対しては確実に有効な抗菌薬が存在しないため、同感染患者には原則として投与

すべきでないが、患者の全身状態、PsA の活動性・重症度、菌種、画像所見、治療反応性、治療継続性等を慎重かつ十分に検討したうえで、生物学的製剤による利益が危険性を上回ると判断された場合には生物学的製剤の開始を考慮してもよい。その場合には一般社団法人日本呼吸器学会呼吸器専門医との併診が望ましい。

・呼吸器感染症予防のために、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。

2. ウステキヌマブ、グセルクマブ、リサンキズマブの添付文書・インタビューフォームには記載がないが、他の生物学的製剤同様 B 型肝炎ウイルス(HBV)感染者（キャリアおよび既往感染者）に対しては、日本リウマチ学会による「B 型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言」および日本肝臓学会「B 型肝炎治療ガイドライン」を参考に対処する^[14]。C 型肝炎ウイルス(HCV)感染者に対しては、一定の見解は得られていないが、生物学的製剤開始前に感染の有無に関して検索を行い、陽性者においては慎重な経過観察を行なうことが望ましい。

3. ウステキヌマブ、グセルクマブ、リサンキズマブ投与において Infusion reaction(投与時反応)の中でも重篤なもの(アナフィラキシーショックを含む)が起きる可能性があることを十分に考慮し、その準備が必要である。

・緊急処置を直ちに実施できる環境:点滴施行中のベッドサイドで、気道確保、酸素、エピネフリン、副腎皮質ステロイドの投与ができる。

4. 生物学的製剤の投与により乾癬の皮疹など通常生物学的製剤が有効である病態が増悪あるいは新規に出現する paradoxical reaction が報告されており^[15, 16]、出現時には皮膚科などの当該診療科と連携して投与継続の可否を含めた治療方針を検討することが望ましい。

5.手術後の創傷治癒、感染防御に影響がある可能性がある。日本人 RA における後ろ向き調査では周術期に休薬を行っても TNF 阻害薬は手術部位感染（SSI）の危険因子ではないとする報告^[17-19]と、危険因子であるとする報告^[20-22]がある。日本リウマチ学会の「関節リウマチ診療ガイドライン 2020」^[4]は「併存症を有する RA 患者に対して整形外科手術を行う場合、手術部位感染、創傷治癒遅延、死亡の発生が増える可能性があり、特に注意し観察治療を行うことを推奨する。」と結論している。しかし、これらの SSI および創傷治癒遅延に関する論文の中に前向き試験はほとんどなく、いずれの報告も手術件数自体が少ないため十分なエビデンスがあるとはいえない。また SSI の定義は論文によって統一されておらず、創傷治癒遅延と表層感染との区別も曖昧であることから、発生率の扱いには留意が必要である。手術計画の立案に当たっては以上の様な状況を踏まえ、手術の必要性と共に、手術部位感染については、対立する意見の存在を十分に患者へ説明し、インフォームドコンセントを得る必要がある。

また、生物学的製剤休薬により PsA の再燃が生じるおそれがある。世界各国の RA 診療ガイドラインでは半減期を考慮した休薬を推奨している。本邦の「関節リウマチ診療ガイドライン 2020」^[4]では「整形外科手術

の周術期には生物学的製剤の休薬を推奨する(条件付き)(推奨の強さ：弱い)」としている。しかし、生物学的製剤の休薬と継続を比較した研究は TNF 阻害薬に関する研究のみであり、また休薬の定義が明らかでないものが多いと記載されている。これらのことから、現段階では薬剤の投与間隔、投与量、半減期などを考慮して決定することが望ましい。米国(ACR)の抗リウマチ薬投与中患者に対する関節手術ガイドライン 2017 では、ウステキヌマブについて通常の投与間隔プラス 1 週間を推奨している^[23]。一方で休薬期間が長すぎると疾患の再燃の危険がある。手術後は創がほぼ完全に治癒し、感染の合併がないことを確認できれば再投与が可能である。

なお、寛解持続後の休薬については再燃のリスクとコストなどを十分に検討して、患者との合意を形成した上で慎重に判断するが、現時点では最小有効量への漸減を試みるのが現実的である^[24]。

6. ヒトにおけるウステキヌマブ、グセルクマブ、リサンキズマブの胎盤、乳汁への移行は不明であるが、動物実験にて胎盤、乳汁への移行が確認されており^[1-3]、胎児あるいは乳児に対する安全性は確立されていない。動物実験およびヒトへの限られた使用経験において、現時点では胎児への毒性および催奇形性の報告は存在しない。本剤を投与中の妊娠計画はリスクベネフィットを十分に勘案し、可能であれば妊娠が判明次第、薬剤継続の可否を検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、IL-12/23 阻害薬は分子量が大きく乳汁中にはほとんど分泌されないこと、分泌されていたとしても乳児における生体利用率は非常に低いこと、出産後は高率に疾患活動性が再燃すること、母乳栄養からうける母児のメリットは大きいことから、授乳中の使用は可能である。

7. ウステキヌマブ、グセルクマブ、リサンキズマブ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た。臨床試験における悪性腫瘍の発現率は一般の PsA 患者で報告されている発現率と同程度であるが、現時点では因果関係を判断するのに十分なデータが示されていないため、使用中は悪性腫瘍の発現には注意すること。悪性腫瘍の既往歴・治療歴を有する患者、前癌病変(食道、子宮頸部、大腸など)を有する患者への投与は慎重に検討すべきである。

8. 帯状疱疹(水痘)、麻疹、風疹、おたふくかぜ、BCG などの生ワクチン接種は、生物学的製剤投与中は禁忌である。また、生ワクチン接種は、本剤投与中止後、3～6 ヶ月の間隔を空けることが望ましい。接種に際しては併用薬剤や年齢・肝、腎機能障害など患者背景を考慮する必要がある。特に妊娠後期に本剤を投与した場合は、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 か月頃までは生ワクチンを接種しないことが望ましい^[25]。

9. 手引きは保険診療の規則とは必ずしも一致しえないため検査や治療については保険診療の規則に留意すること。特に、 β -D-グルカン、インターフェロン- γ 遊離試験(クオンティフェロン、T-SPOT)、KL-6、CT、心電図、INH 等による潜在性結核感染症治療、ST 合剤によるニューモシスチス肺炎の発症抑制などの保険適応については注意されたい。潜在性結核感染症の治療については日本結核病学会の潜在性結核感染症

治療指針^[26]を、また、その公費負担の適応については感染症法第 37 条および厚生労働省健康局結核感染症課長通知（平成 19 年 8 月 1 日健感発第 0801001 号）を参考に検討すること。ST 合剤によるニューモシスチス肺炎の発症抑制については、厚生労働省保険局医療課長通知（平成 24 年 2 月 1 日保医発 0201 第 2 号）を参考に治療と公費負担の適用について検討すること。

日本リウマチ学会・日本脊椎関節炎学会 合同作成委員会
一般社団法人日本リウマチ学会代表 RA 治療薬ガイドライン小委員会 委員長 川人豊
日本脊椎関節炎学会代表 脊椎関節炎治療薬使用の手引き作成委員会 委員長 亀田秀人
(2021.9.24)

文献

1. 医薬品インタビューフォーム ステラーラヤンセンファーマ株式会社 2020 年 3 月改訂（第 14 版）
2. 医薬品インタビューフォーム トレムフィアヤンセンファーマ株式会社 2020 年 9 月改訂（第 5 版）
3. 医薬品インタビューフォーム スキリージ アッヴィ合同会社 2020 年 5 月改訂（第 14 版）
4. 日本リウマチ学会「関節リウマチ診療ガイドライン 2020」.
5. Smolen JS, Schoels M, Braun J, et al: Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. Ann Rheum Dis, 2018; 77: 3–17.
6. 日本皮膚科学会乾癬性関節炎診療ガイドライン作成委員会, 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 乾癬性関節炎研究班 「乾癬性関節炎診療ガイドライン 2019」
7. 日本脊椎関節炎学会, 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究班 「脊椎関節炎診療の手引き 2020」
8. Helliwell PS, FitzGerald O, Fransen J, et al. The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis (GRACE project). Ann Rheum Dis, 2013; 72: 986-91.
9. Schoels M, Aletaha D, Funovits J, et al. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis, 2010; 69: 1441-47.
10. Gossec L, McGonagle D, Korotaeva T, et al: Minimal Disease Activity as a Treatment Target in Psoriatic Arthritis: A Review of the Literature. J Rheumatol, 2018; 45: 6-13.
11. Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis, 2008; 67: 189-94.
12. Koike T, Harigai M, Ishiguro N, et al. Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: postmarketing surveillance report of the first 3,000 patients. Mod Rheumatol, 2012; 22: 498-508.
13. 日本呼吸器学会 炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第 2 版作成委員会 編. 炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第 2 版.

14. 日本肝臓学会 肝炎治療ガイドライン作成委員会 編. B型肝炎治療ガイドライン.
15. Toussiroit É, Aubin F. Paradoxical reactions under TNF- α blocking agents and other biological agents given for chronic immune-mediated diseases: an analytical and comprehensive overview. *RMD Open*, 2016; 2: e000239.
16. Murphy MJ, Cohen JM, Vesely MD, Damsky W. Paradoxical eruptions to targeted therapies in dermatology: a systematic review and analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Dec 8;S0190-9622(20)33154-6.
17. Kubota A, Nakamura T, Miyazaki Y, Sekiguchi M, Suguro T. Perioperative complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics. *Mod Rheumatol*, 2012; 22: 844-8.
18. Kubota A, Sekiguchi M, Nakamura T, Miyazaki Y, Suguro T. Does use of a biologic agent increase the incidence of postoperative infection in surgery for rheumatoid arthritis after total joint arthroplasty? *Mod Rheumatol*, 2014; 24: 430-3.
19. Ito H, Tsuji S, Nakayama M, Mochida Y, Nishida K, Ishikawa H, Kojima T, Matsumoto T, Kubota A, Mochizuki T, Sakuraba K, Matsushita I, Nakajima A, Hara R, Haraguchi A, Matsubara T, Kanbe K, Nakagawa N, Hamaguchi M, Momohara S; JOSRA Consortium. Does Abatacept Increase Postoperative Adverse Events in Rheumatoid Arthritis Compared with Conventional Synthetic Disease-modifying Drugs? *J Rheumatol*. 2020 Apr;47(4):502-9.
20. Momohara S, Kawakami K, Iwamoto T, et al. Prosthetic joint infection after total hip or knee arthroplasty in rheumatoid arthritis patients treated with nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol*, 2011; 21: 469-75.
21. Suzuki M, Nishida K, Soen S, et al. Risk of postoperative complications in rheumatoid arthritis relevant to treatment with biologic agents: a report from the Committee on Arthritis of the Japanese Orthopaedic Association. *J Orthop Sci*, 2011; 16: 778-84.
22. Kawakami K, Ikari K, Kawamura K, et al. Complications and features after joint surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tumour necrosis factor-alpha blockers: perioperative interruption of tumour necrosis factor-alpha blockers decreases complications?. *Rheumatology (Oxford)*, 2010; 49: 341-7.
23. Goodman SM, Springer B, Guyatt G, et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons guideline for the perioperative management of antirheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplasty. *Arthritis Care Res* 2017; 69: 1111-24.
24. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*, 2020; 79: 700-12.
25. Kobayashi I, Mori M, Yamaguchi K, et al. Pediatric Rheumatology Association of Japan recommendation for vaccination in pediatric rheumatic diseases. *Mod Rheumatol*, 2015; 25: 335-43.
26. 日本結核病学会の潜在性結核感染症治療指針. *Kekkaku*. 2013;88:497-512.