

表 題 乾癬患者に対する生物学的製剤 6 剤の drug survival
～自治医科大学附属病院皮膚科における 315 例の検討

論文の区分 論文博士

著 者 名 岸本 恵美

所 属 自治医科大学 皮膚科学

2021年1月25日申請の学位論文

紹介教員 地域医療学系 専攻 皮膚科学

職名・氏名 教授・小宮根真弓

目次

はじめに.....	4
乾癬とは.....	5
乾癬の病態.....	10
乾癬の治療～生物学的製剤の登場とそれ以前、それ以降.....	13
研究の動機と背景.....	16
方法.....	21
対象患者.....	21
Drug survival.....	21
統計分析.....	22
結果.....	23
患者背景.....	23
投与量.....	25
Drug survival.....	26
治療中止の予測因子.....	31
中止理由.....	31
考察.....	33

おわりに.....	41
参考文献.....	43

はじめに

乾癬は、古くは古代ギリシアにも記載がみられる今日まで皮膚科の代表的な疾患である。しかしながら「原因不明」で「一生治らない」病気と説明されることが多かった。それが今世紀に入ってから飛躍的に病態の解明が進み、「インターロイキン（以下 IL）-17A により引き起こされる」、「治療可能」な疾患となった。

生物学的製剤とは、一般にはワクチンや血液製剤など生物由来の医薬品全般のことを指す用語だが、遺伝子組み換え技術をはじめとするバイオテクノロジーにより作成された薬剤も含む。リウマチ・乾癬領域では主にこの意味で使われている。乾癬の治療に用いられる生物学的製剤は、病態形成に関与するサイトカインやサイトカイン受容体に対するモノクローナル抗体である。生物学的製剤の開発過程において、効果の有無により乾癬の病態維持に重要なサイトカインが次々と解明された。生物学的製剤の開発登場によりパラダイムシフトといわれるような劇的な流れで乾癬の病態解明と治療法開発が進み、従来の薬剤では到達し得なかった治療効果が得られるようになった。

その一方で、生物学的製剤の使用頻度が高まるにつれ、生物学的製剤の限界も認識されるようになった。一次無効（はじめから効果が乏しい）や二次無効（いったん効果を認めたが継続中に効果が減弱する）、特有の有害事象の発生、その他さまざまな理由で薬剤を中止または変更せざるを得ない症例は日常的に経験する。さらに現在までに生物学的製剤のラインナップ

も増えており、新規導入する際にはどの薬剤を使うべきか選択を迫られるようになった。そのような実臨床の中で、一体どのような薬剤が継続しやすい薬剤であるのかを検討したのが本研究である。

この論文では、最初に乾癬の基本的な事項を説明した後、本研究の動機・背景、研究内容、考察の順で述べる。

乾癬とは

乾癬は、表皮角化細胞の過増殖と角層下の好中球の浸潤を組織学的特徴とする皮膚科の代表的な疾患の一つである。

本邦における有病率は、レセプト情報データベースを活用した 2015 年の報告によれば 0.34%¹⁾ であり、欧米における有病率は、概してアジア圏より高く 1.5%~2%程度と報告されている²⁾。小児に比べて成人での発症が多いが、どの年齢層でも発症する。本邦では 30 歳代での発症が最も多い³⁾。男女比は世界的には男：女 = 1 : 1 ~ 1.5 : 1 という報告が多数だが、本邦では男：女 = 2 : 1 である³⁾。

「乾癬」といえば通常は皮膚の乾癬を示すが、正式な病名は尋常性乾癬である。尋常性乾癬はその名の通り“普通”の乾癬で、皮膚病変を有し、乾癬の大部分を占める病型である。海外では plaque psoriasis (局面型乾癬) と称されることが多い。乾癬は皮膚病変に加えて関節炎を

合併することも多く、乾癬性関節炎と称される。本邦では分類として、尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬に分けられることが多いが、実は尋常性乾癬と乾癬性関節炎はそれぞれが完全に独立した疾患ではない。皮膚のみに病変がある場合は尋常性乾癬、皮膚の乾癬（局面型乾癬）に加えて乾癬性関節炎を合併する場合は乾癬性関節炎と診断することが一般的である。他方、膿疱性乾癬は、前二者とは独立した疾患として扱われている。膿疱性乾癬は限局型と汎発型に分けられ、海外においては病変が手足に限局する掌蹠膿疱症なども含まれるが、本邦では膿疱性乾癬といえば全身に皮疹が認められる汎発型を指すことが多い。その中で急性の経過で全身に皮疹が認められる病型が汎発性膿疱性乾癬（Generalized Pustular Psoriasis、以下GPP）であり、最も一般的な病型である。GPPは急激な発熱とともに全身の皮膚が潮紅し、無菌性膿疱が多発する稀な疾患で、尋常性乾癬や乾癬性関節炎と異なり指定難病対象疾病となっている。発症の前後に尋常性乾癬の典型的皮疹を伴う症例と伴わない症例に分類される。最近の研究で、尋常性乾癬を伴わない症例の多くは、IL-36受容体拮抗因子欠損症（Deficiency of Interleukin Thirty-six Receptor Antagonist、DITRA）であることが解明された^{4),5)}。

乾癬の典型的な皮膚病変は、銀白色の鱗屑を付す境界明瞭な紅斑であり、体表の様々な部位に出現する。好発部位は頭皮や臀部、肘頭、膝蓋などであるが、全身いずれの部位にも生じ得る。皮疹の分布や範囲、個疹の大きさは個人差が大きく、また搔痒に関しても全く痒みを自覚しない症例から激しい搔痒を訴える症例までさまざまである。典型的な皮疹を有する症例で

あれば皮膚科専門医の診察で容易に診断できるが、臨床像は多彩であるため、診断のために皮膚生検を要する場合もある。

乾癬には爪病変の合併も多く、爪甲の点状陥凹、爪甲剥離、爪下角質増殖などの変化を伴う。15~79%での合併が報告されており、乾癬性関節炎では合併する割合が高い⁶⁾。

乾癬性関節炎については、2019年の海外のメタアナリシスによると乾癬患者の4人に1人が乾癬性関節炎を伴うと報告されており⁷⁾、また本邦においては2016年の調査で乾癬性関節炎の有病率が15.3%と報告されている⁸⁾。乾癬性関節炎は、関節付着部に炎症が起こる付着部炎が一次的な病態として考えられている⁹⁾。典型例では、手指や足趾がソーセージ様に腫れる指趾炎や、足首や足底の腫脹や痛みを伴うアキレス腱や足底腱膜の炎症が起こる。一次的な病態が付着部炎であっても、進行すれば関節自体にも炎症がおよび、関節の変形へとつながる。

仙腸関節や脊椎を主な病変部位とする体軸性の乾癬性関節炎もある。乾癬性関節炎においても皮膚同様に症状が多彩であり、鑑別すべき疾患として、関節リウマチ、痛風、変形性関節症や乾癬性関節炎以外の脊椎関節炎などが挙げられる。乾癬性関節炎の診断基準は世界的にみても統一されたものは作成されていないため、臨床症状や画像所見を参考にしながら経験を積んだ医師の診察により診断が下されることが一般的である。

乾癬の皮膚症状と関節症状の発症時期については、大半の症例が皮膚症状先行であり、同時発症がそれに続き、関節炎先行例は1割程度とされている¹⁰⁾。近年では関節エコーの普及や

疾患の啓蒙により、関節症状のみで乾癬性関節炎が疑われる患者も増えたが、以前は若年性特発性関節炎やリウマチ因子/抗環状シトルリン化ペプチド（CCP）抗体陰性の関節リウマチ（seronegative RA）として診断加療されながら、皮膚病変が出現して初めて乾癬性関節炎と診断される症例も少なくなかった。稀ではあるが、関節症状が出現したのち10年以上を経て初めて皮膚症状が現れる症例もある。

乾癬は heterogeneous な疾患であり、軽症から重症までさまざまな症例が混在する。皮膚病変だけをみても、生涯を通じて限局した部位に少数の皮疹だけが存在する軽症例から、体表面積の9割以上を乾癬の紅斑が占める乾癬性紅皮症という最重症型まである。乾癬性関節炎の場合も、時々手指の痛みを自覚する程度の軽症例から、急激に発症し急速に関節変形が起こる重症例までさまざまである。乾癬性関節炎においては、皮膚病変と関節炎の重症度が乖離している症例もある。

さらに、中等症から重症の乾癬患者においては、メタボリックシンドローム¹¹⁾や心血管イベント¹²⁾の合併が多いことが知られており、近年では乾癬は皮膚や関節だけにとどまらない全身性炎症性疾患として認識されている。乾癬は心血管障害による死亡の独立したリスクであることも報告されている¹³⁾。乾癬患者に肥満が多いことも指摘されており、脂肪細胞から分泌される生理活性物質（アディポサイトカイン）の分泌異常も乾癬の重症化、合併症の悪化に関わっている。例えば、乾癬の病態形成に重要なサイトカインである腫瘍壊死因子

(Tumor Necrosis Factor、以下 TNF) - α は、アディポサイトカインのひとつである。肥満により脂肪細胞から分泌される TNF- α は乾癬自体を悪化させるとともにインスリン抵抗性をもたらし、糖尿病発症のリスクとなる^{14),15)}。さらに、生物学的製剤が上市される以前のデータにはなるが、光線療法や内服療法が必要な重症乾癬患者の平均寿命は一般の平均寿命より6年短いという英国の大規模調査による有名なデータもある¹⁶⁾。

乾癬は、皮膚という目に見える臓器における病変が主であるため、たとえ罹病範囲が小さかったとしてもそれが露出部位であればストレスは非常に大きい。また乾癬の読みが“感染”を連想させ、うつる病気なのではないかと他人に思われることを恐れて社会活動が制限されていることも多い。今日では患者会の地道な活動や報道機関/製薬会社の啓蒙行為により、以前に比べれば社会における疾患の認知や理解が進んでいるが、いまだ十分とは言いがたい。中等症から重症の乾癬患者ではうつ病の合併率が高いことも報告されている¹⁷⁾。

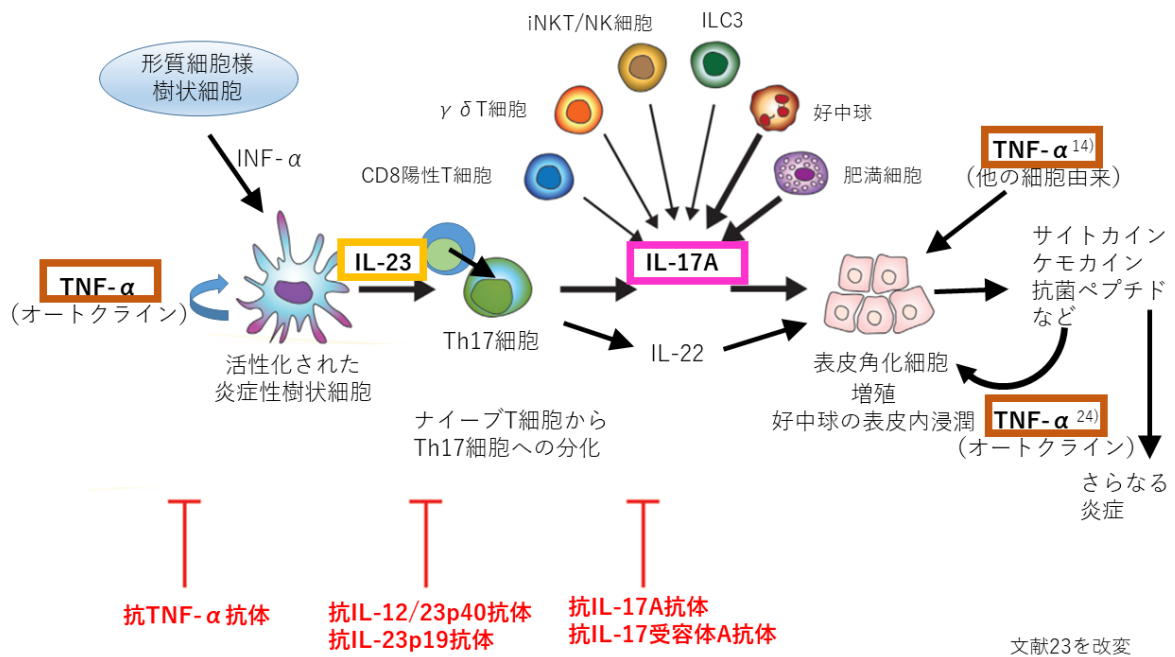
このように中等症から重症の乾癬患者は、見た目や痒み、関節の痛みという疾患そのもの苦痛に加えて、他人からの偏見、命にも関わる重大な合併症のリスクという何重もの重荷を背負っている。近年その治療は大きく進歩しているが、慢性疾患であることは昔と変わらない。そのため、乾癬を診療する医療者は、疾患そのもののコントロールだけでなく、合併症の管理に加えて、患者が感じている身体的及び精神的な負荷の軽減に注力することが任務と言える。

乾癬の病態

乾癬は、遺伝的因子に肥満、喫煙、外傷、感染症などの環境因子が重なって発症する多因子疾患である。

歴史的には、1960年代までは乾癬は表皮角化細胞の異常と捉えられていた。1961年に乾癬の病変皮膚表皮では健常人の表皮と比べ、ターンオーバー時間が約7~8倍短縮していると報告された¹⁸⁾。その後1970年代にシクロスポリンが開発され、シクロスポリンの投与で乾癬の皮疹が軽快した症例が報告されたことなど^{19),20)}によりT細胞の関与が明らかになった。そして2000年以降、生物学的製剤の開発の過程で、病態維持に重要なサイトカインはTNF- α 、IL-23、IL-17であり、Th17系の疾患であることが明らかにされた^{21),22)}。今日では、乾癬の病変は、表皮角化細胞と免疫系の細胞（自然免疫と獲得免疫の双方）との相互作用によって形成されると理解されている²²⁾。模式化した病態と生物学的製剤の標的となる部位を以下に示す（図1）。

図1 乾癬の病態と生物学的製剤の標的となる部位



乾癬の病態形成と維持に重要な役割を果たす IL-17 を産生する細胞は複数知られている

が、主たる細胞は Th17 細胞である。乾癬の免疫反応は、まずは形質細胞様樹状細胞から産生されるインターフェロン (Interferon、以下 IFN) - α によって始まると考えられている。

IFN- α 刺激によって炎症性樹状細胞から TNF- α や IL-23 が産生され、IL-23 はナイーブ T 細胞から Th17 細胞への分化を誘導する。Th17 細胞から分泌される IL-17A や IL-22 によ

って表皮角化細胞の増殖や炎症が亢進し、乾癬の病変を形成する。IL-17A は表皮角化細胞に

作用し、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-36、顆粒球コロニー刺激因子 (Granulocyte-

Colony Stimulating Factor、G-CSF)、血管内皮細胞増殖因子 (Vascular Endothelial Growth

Factor、VEGF)、CC Chemokine Ligand 20 (CCL20)、抗菌ペプチドなどを産生させ、さ

らに炎症を促進させる^{25,26)}。炎症性樹状細胞は TNF- α をオートクライン因子としてさらに

自己活性化することも報告されている²⁷⁾。IL-22 や TNF- α は IL-17 の効果を増幅させると考えられている^{25),26)}。

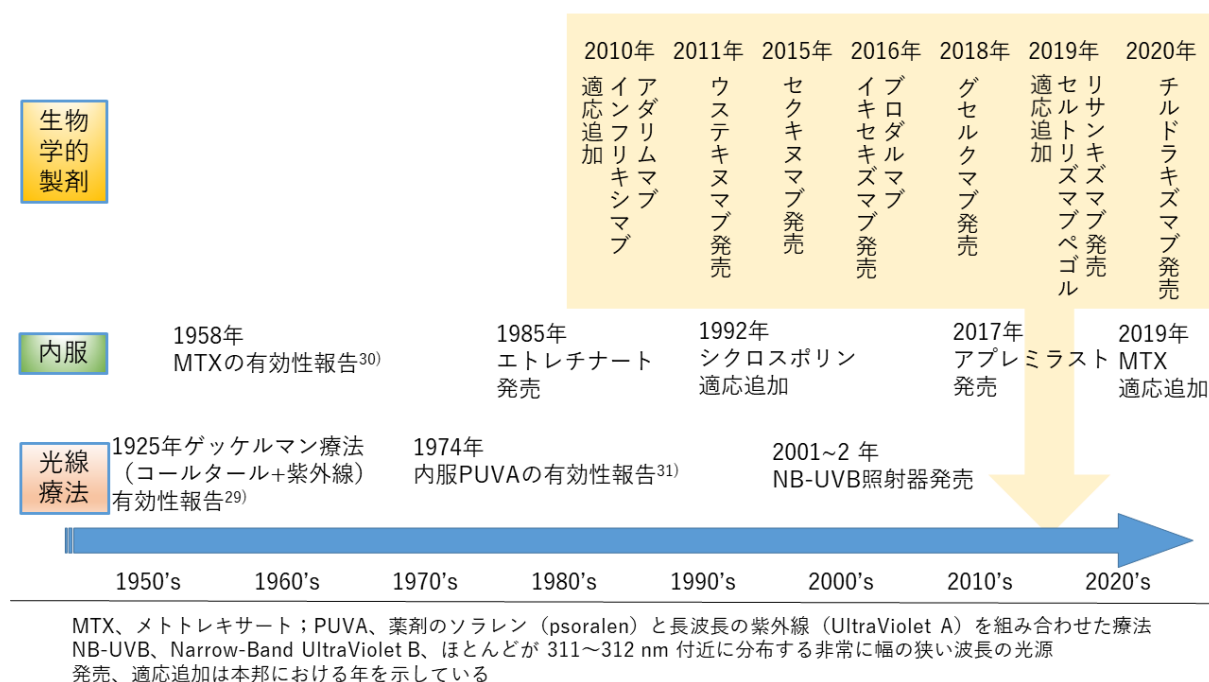
乾癬発症のきっかけとなる、つまり形質細胞様樹状細胞による IFN- α 産生を促すような乾癬の発症最初期の免疫反応が一体何を契機に始まるのかについては、まだ完全には解明されていないが、いくつかの自己抗原との関連が示唆されている。その一つとして、乾癬の表皮で発現が亢進している抗菌ペプチドが挙げられる。抗菌ペプチドは、外界とのバリアを担う表皮角化細胞が侵入病原性微生物に対して産生するペプチドで、自然免疫系の生体防御機構の一端である。乾癬の発症に関連する抗菌ペプチドとして重要なものの一つが LL-37 で、この LL-37 は障害された表皮角化細胞から分泌されるが、自己 DNA と結合すると形質細胞様樹状細胞からの IFN- α 産生を促進することが報告された²⁸⁾。

本来 Th17 細胞が産生する IL-17 や IL-22 は、皮膚では細菌や真菌に対する防御反応を担っている。皮膚の真菌感染症においても、これらのサイトカインが真菌排除のために抗菌ペプチドを産生させたり、好中球を遊走させたり、真菌に感染した表皮角化細胞を早期に脱落させるために増殖を早めたりして、表皮の過増殖と表皮内への好中球の浸潤が起こる。実際乾癬と真菌感染症は組織学的に酷似していて興味深いのが、乾癬の完全な病態解明には今後の研究を待つ必要がある。

乾癬の治療～生物学的製剤の登場とそれ以前、それ以降

本邦の乾癬の治療における生物学的製剤の使用は2010年に承認された2剤のTNF阻害薬が嚆矢である。TNF阻害薬はそれ以前に炎症性腸疾患やリウマチ領域などで使用され、有効性が数多く報告されていたが、乾癬治療に対するインパクトも非常に大きいものであった。生物学的製剤の登場以前は、全身療法が必要とされる中等度から重症の乾癬に対しての主な治療選択肢は、光線療法と内服療法（エトレチナート、シクロスポリン）だけであり（図2）、いずれの治療においても十分な効果が得られない症例が存在した。

図2 乾癬の治療の流れ（光線療法、内服療法、生物学的製剤）



また、上記治療による効果が十分にあったとしても、長期の治療には限界があった。光線療法は、皮膚悪性腫瘍の発生の懸念より照射線量に限界があり、頻回の来院が必要であるため遠方在住や多忙な患者には向かない。シクロスポリンは、その腎毒性より生涯にわたって持続投

与可能な薬剤ではない。エトレチナートは、催奇形性という重大な副作用があるため若い年代には使いにくい上に、口唇炎や皮膚の菲薄化などの患者の quality of life (以下 QOL) を下げるような副作用もある。2017 年には選択的ホスホジエステラーゼ 4 阻害薬であるアプレミラストが本邦でも承認され、臓器障害の少ない薬剤であることより乾癬の内服薬としては比較的
安全に長期投与ができる薬剤の登場となった。ただし、著効する例は 3 割程度であるとともに薬価が高く、当科で検討した 1 年間の drug survival は約 50% ほどであり³²⁾、残念ながらすべての乾癬患者に福音をもたらしたとは言えない。さらに、メトトレキサート (methotrexate、以下 MTX) が 2019 年に公知申請により本邦でも乾癬に追加承認された。乾癬性関節炎に有効な内服薬の承認は非常に歓迎すべきことであるが、注意すべき副作用が多いことより現時点では日本皮膚科学会により承認された施設のみでの使用に限られている。

生物学的製剤は、標的となるサイトカインで分けると、TNF 阻害薬、IL-12/23 阻害薬、IL-17 阻害薬、IL-23 阻害薬に分類される。現在までに TNF 阻害薬のアダリムマブとインフリキシマブ、セルトリズマブペゴル、IL-12/23 阻害薬のウステキヌマブ、IL-17 阻害薬のセクキヌマブ、ブロダルマブ、イキセキズマブ、IL-23 阻害薬のグセルクマブ、リサンキズマブ、チルドラキズマブの 10 種類の薬剤が本邦で承認されている (表 1)。

表1 乾癬に保険適応のある生物学的製剤（2021年1月現在）

薬剤名 (商品名)	TNF 阻害薬			IL-12/23 阻害薬	IL-17 阻害薬			IL-23 阻害薬		
	インフリキシマブ (レミケード®)	アダリムマブ (ヒュミラ®)	セルトリズマブペ ゴル(シムジア®)	ウステキスマブ (ステラーラ®)	セクキスマブ(コ センチクス®)	プロダルマブ (ルミセフ®)	イクセキズマブ (トルツ®)	グセルクマブ (トレムフィア®)	リサンキズマブ (スキリージ®)	チルドラキズマブ (イルミア®)
発売年月	2010年1月 (追加承認)	2010年1月 (追加承認)	2019年12月 (追加承認)	2011年3月	2015年2月	2016年9月	2016年11月	2018年5月	2019年5月	2020年9月
投与量/間隔	0,2,6週 その後8週ごとに 5mg/kg 静脈投与	初回80mg、 その後2週ごとに 40mg皮下投与	2週ごとに 400mgを 皮下投与	0,4週 その後12週ごとに 45mg皮下投与	0,1,2,3,4週 その後4週ごとに 300mg皮下投与	0,1,2週 その後2週ごとに 210mg皮下投与	初回160mg、 2~12週は2週ご とに80mg、 その後4週ごとに 80mg皮下投与	0,4週 その後8週ごとに 100mg皮下投与	0,4週 その後12週ごとに 150mg皮下投与	0,4週 その後12週ごとに 100mg皮下投与
維持期の 投与間隔	8週	2週	2週	12週	4週	2週	4週	8週	12週	12週
1年目の 接種回数	9回	26回	52回	4回	32回	27回	17回	7回	4回	4回
増量/減量	間隔短縮/増量可	増量可	間隔延長/減量可	増量可	減量可	(-)	間隔短縮可	(-)	減量可	(-)
自己注射	×	○	○	×	○	○	○	×	×	×
適応症	尋常性乾癬 関節症性乾癬 膿疱性乾癬 乾癬性紅皮症	尋常性乾癬 関節症性乾癬 膿疱性乾癬	尋常性乾癬 関節症性乾癬 膿疱性乾癬 乾癬性紅皮症	尋常性乾癬 関節症性乾癬	尋常性乾癬 関節症性乾癬 膿疱性乾癬	尋常性乾癬 関節症性乾癬 膿疱性乾癬 乾癬性紅皮症	尋常性乾癬 関節症性乾癬 膿疱性乾癬 乾癬性紅皮症	尋常性乾癬 関節症性乾癬 膿疱性乾癬 乾癬性紅皮症	尋常性乾癬 関節症性乾癬 膿疱性乾癬 乾癬性紅皮症	尋常性乾癬
1年目の 自己負担額†	420856円‡ (体重50kg)	288546円‡	298710円‡	379200円§	296056円§	291593円§	297544円§	465000円§	335700円§	335712円‡

† 年収約370~770万円の70歳未満の患者が高額療養費制度を利用し、通常量で投与され、自己注射可能な薬剤は3か月ごとに通院し、自己注射用デバイスを使用した場合
(‡薬価より著者が計算、§それぞれの製薬会社が作成したホームページや冊子の情報により作成)

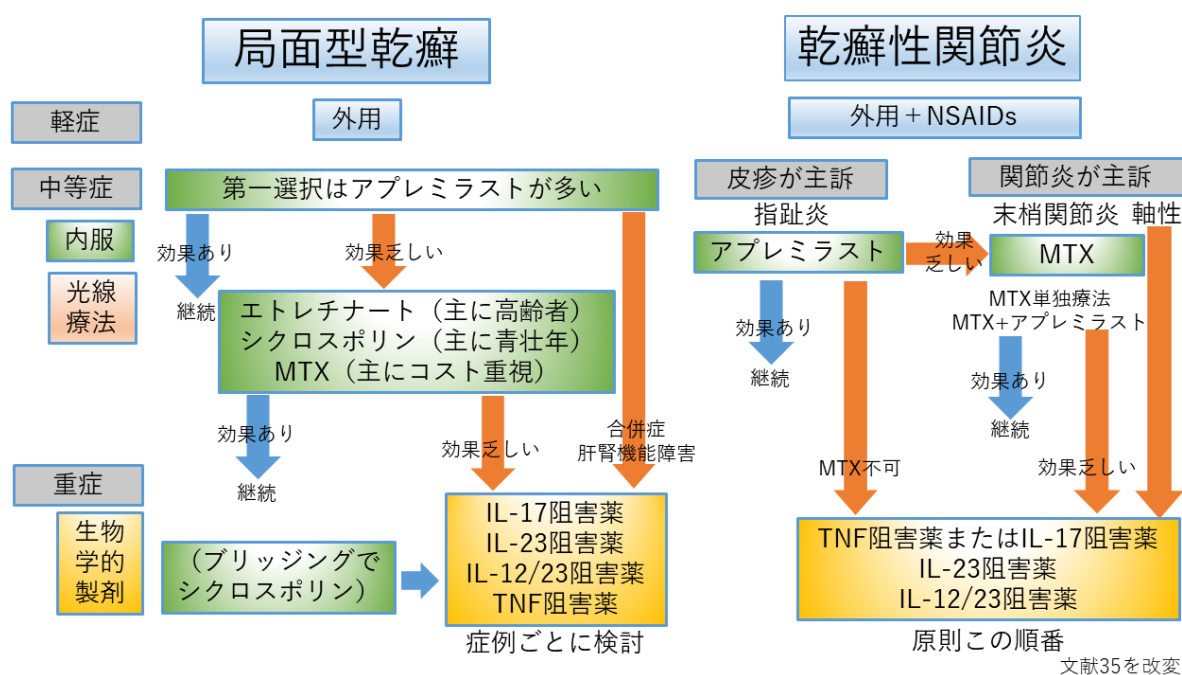
すべての薬剤が尋常性乾癬に、チルドラキズマブ以外の 9 剤が関節症性乾癬（現在では乾癬による関節炎は「乾癬性関節炎」と称されることが多いが、保険病名は「関節症性乾癬」となっている）に、ウステキヌマブとチルドラキズマブを除く 8 剤が膿疱性乾癬に適応を有している。インフリキシマブについてはバイオシミラー（バイオ医薬品の後発品をバイオシミラーとし、化学合成医薬品の後発品であるジェネリック医薬品と区別をしている³³⁾）も発売されている。生物学的製剤は、免疫抑制作用があることより、特に TNF 阻害薬による結核と B 型肝炎ウイルス既感染症例の再燃には注意が必要であり、また IL-17 阻害薬についても重症度は低いがかンジダ感染症の合併に注意が必要である。そのほかにも安全性について留意すべき事項が多く、皮膚科における乾癬への生物学的製剤の導入は、日本皮膚科学会による生物学的製剤承認施設における治療導入が求められている。

研究の動機と背景

前述のように、中等症から重症の乾癬に対する治療は主に内服療法と生物学的製剤となる。乾癬の重症度については、臨床的には「10 のルール」を用いることが多い³⁴⁾。これは Body Surface Area involved（BSA：体表面積における乾癬の皮疹の割合で 0~100%で示される）> 10%、Psoriasis Area and Severity Index score（PASI スコア：乾癬の最も頻用されている皮疹のスコアで最低点 0、最高点 72 点、点数が高い方が重症）> 10 点、Dermatology Life Quality

Index score (DLQI スコア：皮膚疾患における QOL を評価するスコアで最低点 0 点、最高点 30 点、点数が高い方がより QOL が損なわれている) > 10 点のいずれか当てはまる症例を重症の乾癬と定義するもので、臨床皮膚科医は常にこれらのスコアを厳密に測定しているわけではないが、上記を念頭に重症度を判断している。関節症状においては、非ステロイド性抗炎症薬 (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs、以下 NSAIDs) を定期的に内服してもコントロールが難しい症例は全身療法の適応となることが多い。ただし、どの個人にどの薬剤が一番効くのかを示すような臨床的特徴やバイオマーカーは現在までに示されておらず、患者背景や疾患の重症度などを考慮して個別に治療戦略を立てることが必要である。当科における局面型乾癬と乾癬性関節炎に対する治療の流れを図 3 に示した³⁵⁾。

図 3 当科における乾癬の治療の流れ



一般には、軽症例では皮膚症状に対しては外用療法、関節炎を伴う場合は外用療法に加え

て NSAIDs 内服が基本であり、中等症以上で光線療法、内服療法、生物学的製剤が適応となる。もちろんその場合も外用療法は適宜併用する。現在本邦で乾癬に使用可能な内服薬 4 剤（エトレチナート、シクロスポリン、アプレミラスト、MTX）はそれぞれに利点もあり、うまく使用できれば非常に有用な薬剤であるが、いずれも万能な薬剤ではなく、これらの効果が乏しい場合、または合併症や副作用などにより使用ができない場合は、生物学的製剤の適応となる。生物学的製剤は、免疫抑制作用を有するために必要な検査や安全面での特有な懸念事項はあるものの、標的分子への特異性が高く、生体内の一般的なたんぱく質の代謝経路で分解排泄されるため、化学合成された低分子製剤が代謝されるときに比べて臓器に与える影響は小さい。そのため内服薬導入が困難である肝機能障害、腎機能障害患者にも導入を考慮できる薬剤である³⁴⁾。

日本皮膚科学会の「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス（2019 年版）」における尋常性乾癬および関節症性乾癬に対する生物学的製剤の対象患者として以下が挙げられている。「①紫外線療法を含む既存の全身療法で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積（Body Surface Area ; BSA）の 10%以上に及ぶ患者 ②既存治療抵抗性の難治性皮疹または関節症状を有し、QOL が高度に障害されている患者」³⁶⁾。前述されている通り、原則は紫外線療法や内服療法で効果が不十分であった患者が生物学的製剤の適応となるが、皮疹が全身に及ぶ紅皮症の症例や急速な関節破壊が進んでいる乾癬性関節炎の重症例では、内服療法を経ずに生

物学的製剤の適応となる場合もある。

2010年以降、現在までに使用可能な生物学的製剤は増え続けている。本来、第一選択薬の効果と安全性が高く、長期継続されることが理想的であるが、実際には選択された薬剤が種々の理由で中止され、薬剤の変更（バイオスイッチ）が行われることも少なくない。患者によっては複数回のバイオスイッチが行われている。生物学的製剤の効果と安全性については数々の臨床試験において十分に検討されており、また一定の条件を満たした場合（PASIスコアで9割以上の改善など）の継続率も多くの薬剤で高く安定していることが報告されている^{37)~42)}。ただし、臨床試験で長期の安定した継続率が報告されている薬剤であっても、実臨床における継続率は臨床試験のそれとは一致していない。なぜならば、臨床試験の主な評価項目は効果と安全性であるが、実臨床において薬剤の継続に影響を与える因子は、それらのみならず、利便性、コストパフォーマンス、患者満足度、患者の都合や医師の好みなど多岐にわたっているからである。

Drug survival はリウマチ領域で生物学的製剤に対して使われ始めた語句で、患者がある薬剤を継続している期間と定義され、生存分析を用いて検討する方法である⁴³⁾。対応する日本語訳がなく、カタカナ表記も定着しているとは言い難いため、ここでは「drug survival」と英語表記のままとした。長期薬物治療が必要な慢性疾患の治療薬（主に生物学的製剤）に対して使われる。近年では、実臨床において、生物学的製剤の長期にわたる治療の成功を評価

するのに有用な方法だと受け止められている⁴⁴⁾。コックス回帰分析を用いたハザード比の推定により、drug survival に影響を与える因子も検討できる。

過去の実臨床における研究では、多くの研究で、ウステキヌマブが TNF 阻害薬と IL-17 阻害薬に比べて高い drug survival rate を有していたと報告されている^{45)~52)}。薬剤の継続に影響を与える予測因子は、報告によってさまざまであるが、2019 年のメタ解析によれば、性別（女性）と肥満は薬剤中止の予測因子に、乾癬性関節炎の合併は継続の予測因子になっていたと報告されている⁵³⁾。投与量増量が drug survival に影響を与えることも報告されている⁵⁴⁾。

そこで、本研究では、本邦で乾癬に生物学的製剤が使用可能になって以来、当科において乾癬患者に対して投与された生物学的製剤のうち、先行の 6 剤（TNF 阻害薬のアダリムマブ、インフリキシマブ、IL-12/23 阻害薬のウステキヌマブ、IL-17 阻害薬のセクキヌマブ、ブロダルマブ、イクセキズマブ）の drug survival を明らかにすること、さらにそれらの生物学的製剤の継続に関わる予測因子があるかどうかを検討することを計画した。実臨床における薬剤の継続状態を検討することで薬剤の特徴をより明確にし、薬剤選択の一助とすることを意図した。前述のごとく、過去の drug survival の報告においては、主に TNF 阻害薬との比較でウステキヌマブの優位性が示されていたが、国内の報告は 3 報と少なく^{55)~57)}、また海外を含めてもセクキヌマブ、ブロダルマブ、イクセキズマブとの比較の報告はごく少数で

あったため、それらの薬剤も含めた drug survival の検討は有意義であると考えた。さらに、過去に報告されていない GPP における drug survival を明らかにすることで、GPP に対する生物学的製剤投与の実際についても検討を加えることを計画した。

方法

対象患者

自治医科大学附属病院皮膚科において、通院及び入院加療した中等症から重症の乾癬患者で、2010年1月1日から2018年11月21日までの間にアダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ、セクキヌマブ、ブロダルマブ、イキセキズマブを投与された日本人患者を対象とし、後方視的にカルテから情報を抽出した。すべての患者は、経験を積んだ皮膚科医によって臨床的および組織学的に乾癬と診断された患者であった。この研究には、期間中少なくとも1回の投与を受け、かつ少なくとも1回のフォローアップに来院した患者をすべて含んだ。すべての患者が日本皮膚科学会の「乾癬における生物学的製剤の使用ガイドンス（2019年版）」³⁰⁾における生物学的製剤の対象患者の基準を満たしており、すべての患者が16歳以上であった。この研究は、自治医科大学附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て行った。

Drug survival

Drug survival は各薬剤の開始から中止までの期間と定義し、日数で計算した⁴⁵⁾。中止日は、

何らかの理由で治療を中止した日、または何らかの理由で他剤に変更した日と定義した。患者が自己判断で通院を中止した場合には、最終来院日を中止日とした。患者が第 1 剤目の生物学的製剤を治験で導入され、治験終了後そのまま上市された同薬剤を継続した場合や、他院で導入された第 1 剤目の生物学的製剤を当院でも同様に継続した場合は、患者は過去に生物学的製剤の投与歴のない患者（バイオナীব）として扱った。薬剤の投与間隔が一定以上開いた場合（投与間隔が 2～4 週のアダリムマブ、セクキヌマブ、ブロダルマブ、イクセキズマブでは 3 か月以上、8 週のインフリキシマブでは 4 か月以上、12 週のウステキヌマブでは 6 か月以上）、別々の治療コースとして扱った。つまり、投与間隔の短い薬剤では 6 回以上、投与間隔が長い薬剤では 2 回以上投与すべき治療日を続けてスキップした場合は中止とカウントした。例えばアダリムマブ投与患者が何らかの理由で 4 か月通院を中断し、その後アダリムマブを再開した場合は 2 回の治療コースとカウントした。また、当院では当時バイオシミラー投与例はわずかでバイオシミラーのみで治療した症例は無かったため、過去の報告⁵⁾と同様に、インフリキシマブで治療した患者のうち、先発品とバイオシミラー間のスイッチをした患者もインフリキシマブ患者の中を含めた。すべての薬剤において、治験で薬剤が投与されていた期間は継続期間に含めなかった。

統計分析

各薬剤の分類変数の群間比較はカイ二乗検定、連続変数の群間比較は一元配置分散分析に

より行った。Drug survival は Kaplan-Meier 法で求め、薬剤間の drug survival はログ・ランク検定を用いて比較した。また治療中止の予測因子はコックス回帰分析（強制投入法）を用い、その際の予測因子として、性別、乾癬の病型、生物学的製剤の投与歴がないこと（バイオナীব）、投与間隔を共変量として設定した。p<0.05 を統計学的有意差ありとみなした。検定の多重性を考慮し、P 値の補正には Tukey-Kramer 法を用いた。統計分析は IBM SPSS version 22.0 ソフトウェアを用いて行った。

結果

患者背景

205 名の患者の合計 315 治療例が得られた。315 治療例の内訳は、アダリムマブ 103 例、インフリキシマブ 70 例、ウステクヌマブ 66 例、セクキヌマブ 38 例、ブロダルマブ 12 例、イクセキズマブ 26 例であった。70 名のインフリキシマブ治療患者のうち、1 名だけはバイオシミラーで開始し、4 回投与後に効果不十分でインフリキシマブにスイッチした患者であった。

患者背景は表 2 に示す。年齢、男女比、Body Mass Index（以下 BMI）は 6 剤の薬剤間で差がなかった。ブロダルマブ治療患者は全例が非ナীব（過去に 1 剤以上の生物学的製剤の治療歴がある患者）であった。インフリキシマブ治療患者は他の 6 剤に比べて有意にバイオナ

イープの割合が高かった。アダリムマブ治療患者はセクキヌマブ治療患者に比べて有意にバイオナイープの割合が高かった。アダリムマブ治療患者とインフリキシマブ治療患者では他の薬剤治療患者に比べて乾癬性関節炎の患者の割合が有意に高かった。また、セクキヌマブ治療患者ではウステキヌマブ治療患者に比べて乾癬性関節炎の患者の割合が有意に高かった。

表2 患者背景

	アダリムマブ (n=103)	インフリキシ マブ(n=70)	ウステキヌマ ブ(n=66)	セクキヌマブ (n=38)	プロダルマブ (n=12)	イキセキズマ ブ(n=26)
平均年齢±SD、 歳	49.2 ± 15.5	47.9 ± 12.8	50.1 ± 16.1	52.2 ± 15.2	53.8 ± 18.1	50.5 ± 17.5
性別 (男性)、 症例数 (%)	63 (61)	54 (77)	48 (73)	31 (82)	7 (58)	18 (69)
治療期間の中央値 (四分位範囲)	574 (182-1063)	447.5 (137.5-1111)	809 (371-1720)	532 (178.75- 722.75)	257.5 (143.5- 390.25)	318.5 (94.75-535.5)
BMI、平均±SD	25.2 ± 4.3 (n=92)	25.5 ± 4.2 (n=66)	25.5 ± 4.7 (n=53)	25.2 ± 2.8 (n=34)	25.0 ± 3.2 (n=10)	24.8 ± 3.7 (n=21)
バイオナイープ、 症例数 (%)	69 (67)	57 (81)	37 (56)	15 (39)	0 (0)	13 (50)
PsA の合併、 症例数 (%)	60 (58)	39 (56)	9 (13)	13 (34)	3 (25)	8 (31)
GPP、 症例数 (%)	5 (4.9)	10 (14)	2 (3.0)	5 (13)	0 (0)	3 (12)
augmentation therapy、症例数 (%)	72 (70)	21 (30)	52 (79)	N/A	N/A	N/A
過去の生物学的 製剤治療歴 0	71	57	38	15	0	13

1 剤	23	10	18	12	7	3
2 剤	8	3	6	8	1	3
3 剤	0	0	4	2	1	5
4 剤以上	1	0	0	1	3	2
中止後の治療 なし（継続）	47	21	39	21	10	19
アダリムマブ	1	17	5	3	0	1
インフリキシマブ	9	1	2	0	0	0
ウステキヌマブ	11	8	7	3	0	1
セクキヌマブ	7	7	6	1	0	0
ブロダルマブ	3	0	1	3	0	3
イクセキズマブ	1	1	3	4	1	0
グセルクマブ	5	1	1	0	0	1
その他	19	14	2	3	1	1

BMI、Body Mass Index；PsA、Psoriatic arthritis 乾癬性関節炎；GPP、generalized pustular psoriasis、汎発性膿疱性乾癬；N/A、該当なし

投与量

全ての患者は日本で承認されている用法用量で治療されていた。1 回当たりの投与量増量や投与間隔の短縮を augmentation therapy と称するが、研究対象の 6 剤のうち、本邦で添付文書上 augmentation therapy が認められている薬剤はアダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブの 3 剤であった。それら 3 剤の治療患者のうち、アダリムマブ 70% (72/103)、インフリキシマブ 30% (21/70)、ウステキヌマブ 78.9% (52/66) の患者は通常量での効果不十分または二次無効のために augmentation therapy を受けていた。セクキヌマブ、ブロダルマブ、イクセキズマブ治療患者に augmentation therapy を受けた患者はいなかった。セク

キヌマブは、体重 60 kg以下の患者では通常量の半量の 1 回 150 mgの投与量を考慮できるが、本研究では体重に関わらず全例が通常量の 1 回 300 mgで投与を受けていた。

Drug survival

全 315 例の生物製剤 6 剤の drug survival を図 4 に示した。ウステキヌマブが最も drug survival の優れた薬剤であった。ウステキヌマブの drug survival は、インフリキシマブに比べて有意に優れていた ($p=0.015$)。GPP を除いた尋常性乾癬、乾癬性関節炎のみの 290 例の drug survival を図 5 に示した。GPP を除いた検討でもウステキヌマブの drug survival が優れている傾向にはあったが、いずれの薬剤とも統計学的有意差はなかった。バイオナীব患者 (図 6) と非ナীব患者 (図 7) の drug survival を比べたところ、バイオナীব患者で drug survival rate が高い傾向にはあったが、ブロダルマブを除く 5 剤において (ブロダルマブは全例が非ナীব患者であった)、統計学的にバイオナীব患者と非ナীব患者で有意な差はなかった。バイオナীবの患者の中で製剤間の差を比較したところ、ウステキヌマブはインフリキシマブに比べて有意に drug survival rate が高かった ($p=0.045$) が、非ナীব患者においては製剤間の drug survival に有意な差はなかった。

図4 生物学的製剤6剤の drug survival (315例)

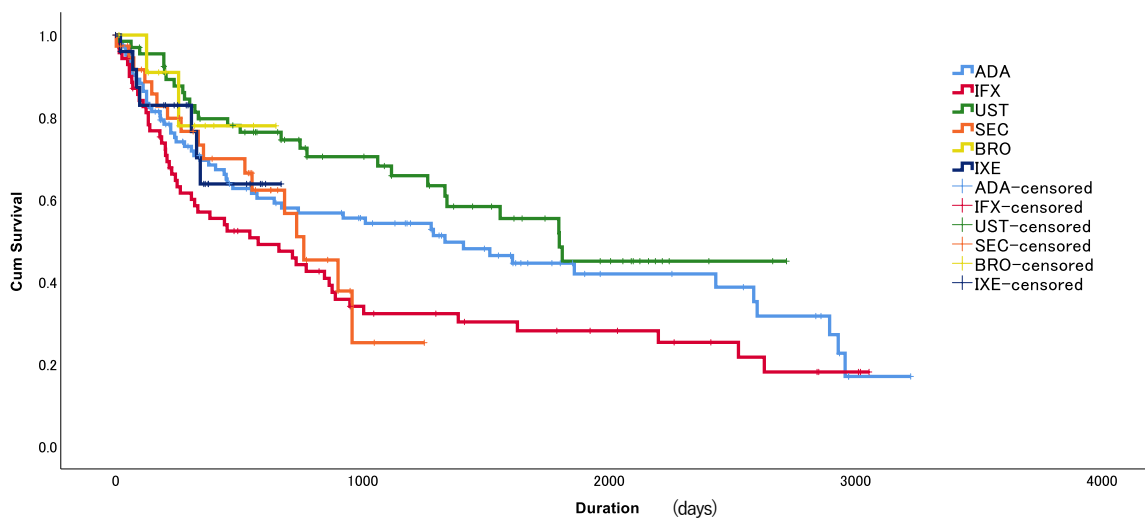


図5 GPPを除いた尋常性乾癬、乾癬性関節炎のみの drug survival (290例)

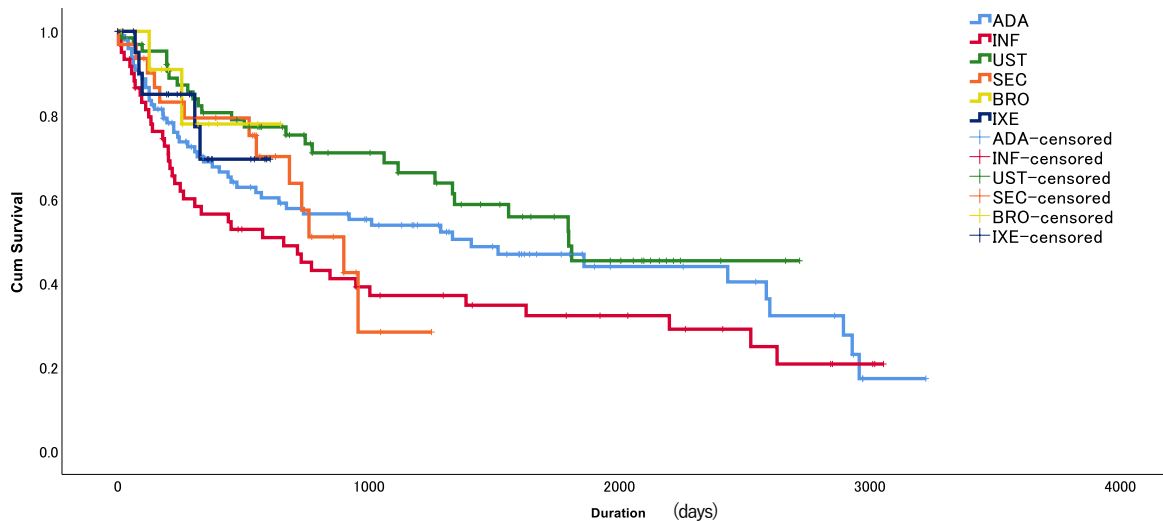


図6 バイオナーブ患者における6剤の drug survival

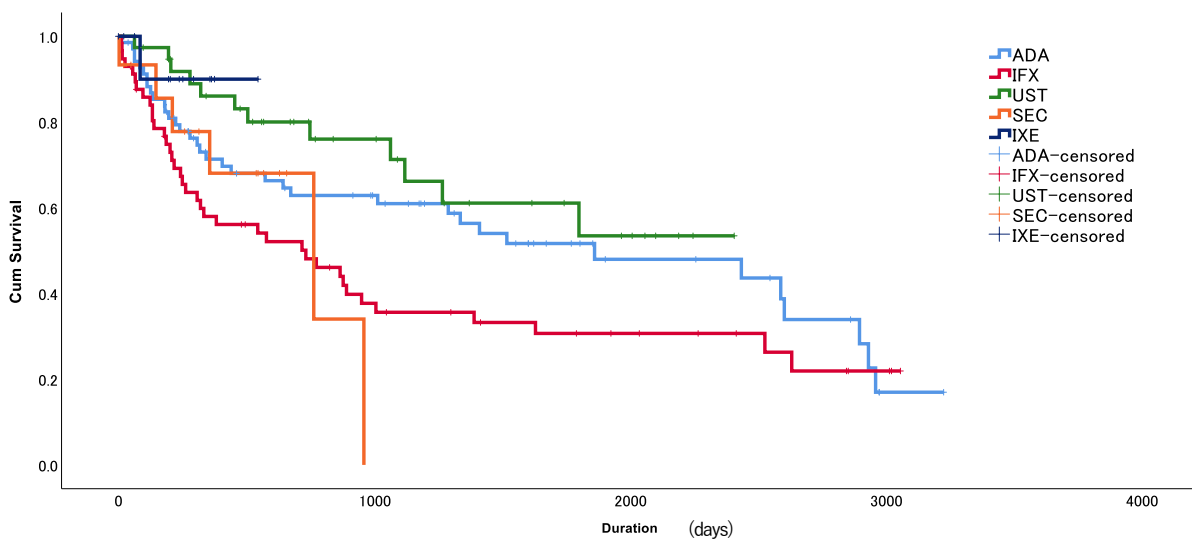
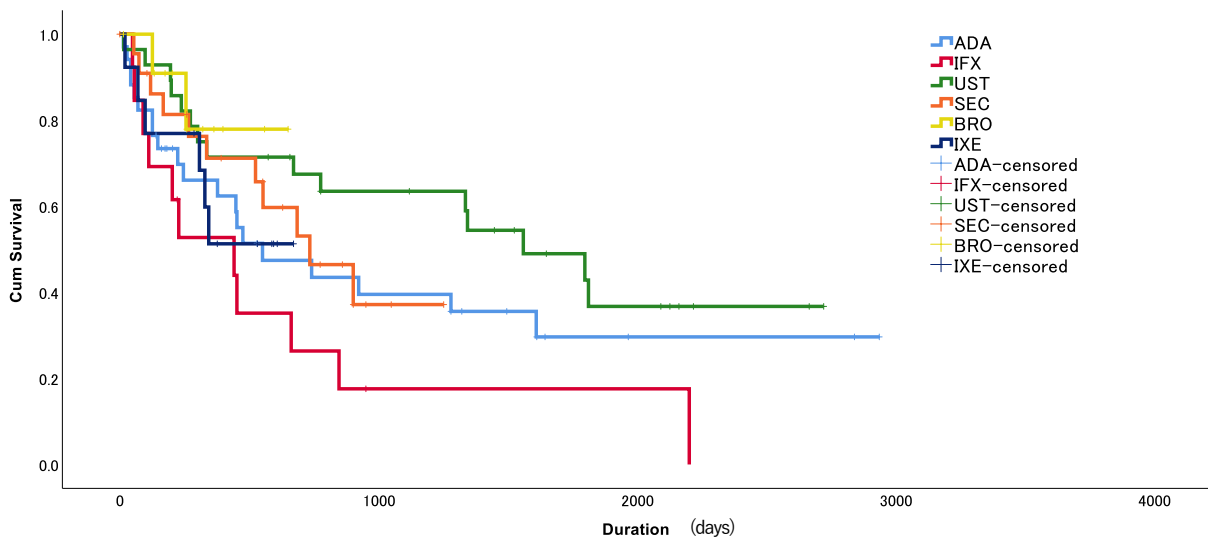


図7 非ナীব患者における6剤の drug survival



augmentation therapy については、アダリムマブとウステキヌマブでは、通常量投与(regular dose therapy) 群と augmentation therapy 群で drug survival に有意な差を認めなかったが、インフリキシマブでは augmentation therapy 群で有意に drug survival が優れていた (表3)。表4に各薬剤の1年ごとの drug survival を示した。

表3 アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブにおける regular dose therapy と augmentation therapy の drug survival の比較

	アダリムマブ (n=103)		インフリキシマブ (n=70)		ウステキヌマブ (n=66)	
	推定値	n	推定値	n	推定値	n
regular dose therapy		31		49		14
drug survival rate at year-1	0.540	13	0.450	21	0.851	11
drug survival rate at year-2	0.499	12	0.384	17	0.677	7
drug survival rate at year-3	0.499	10	0.191	7	0.58	6
drug survival rate at year-5	0.333	5	0.191	4	0.464	4
drug survival rate at year-8	0.333	2	0.127	1		
augmentation therapy		72		21		52
drug survival rate at year-1	0.758	48	0.849	16	0.782	38
drug survival rate at year-2	0.612	36	0.626	11	0.761	31
drug survival rate at year-3	0.56	31	0.626	10	0.705	23
drug survival rate at year-5	0.492	13	0.5	8	0.439	9
drug survival rate at year-8	0.245	4	0.322	2		

表4 各薬剤の1年ごとの drug survival

	アダリムマブ (n=103)			インフリキシマブ (n=70)			ウステキヌマブ (n=66)			セクキヌマブ (n=38)			プロダルマブ (n=12)			イキセキズマブ (n=26)		
	EST	S.E.	n	EST	S.E.	n	EST	S.E.	n	EST	S.E.	n	EST	S.E.	n	EST	S.E.	n
1年	0.695	0.047	61	0.569	0.061	37	0.796	0.05	49	0.699	0.08	21	0.779	0.141	3	0.638	0.114	8
2年	0.579	0.051	48	0.458	0.062	28	0.745	0.055	38	0.566	0.096	10						
3年	0.542	0.052	41	0.322	0.059	17	0.681	0.062	29	0.252	0.127	1						
4年	0.48	0.055	30	0.302	0.059	14	0.583	0.07	21									
5年	0.445	0.056	18	0.28	0.059	12	0.450	0.08	13									
6年	0.419	0.059	14	0.28	0.059	11	0.453	0.08	6									
7年	0.387	0.062	11	0.216	0.061	6	0.453	0.08	2									
8年	0.271	0.072	6	0.18	0.6	3												

EST、estimate、推定値；S.E.、standard error、標準誤差

治療中止の予測因子

GPP であることは、治療中止の予測因子であった（ハザード比 1.81、95%信頼区間 1.11-2.94、 $p=0.016$ ）。性別、乾癬性関節炎の合併、バイオナীব患者であること、投与間隔が短いことは drug survival に影響を与える因子ではなかった（表 5）。

表 5 薬剤中止リスクのハザード比

リスク因子	ハザード比	95% 信頼区間	P 値
GPP vs PsO、PsA	1.81	1.11-2.94	0.016
男性 vs 女性	0.76	0.54-1.08	0.12
PsA 合併 vs PsA なし	1.07	0.76-1.51	0.71
バイオナীব vs 非ナীব	0.78	0.56-1.08	0.14
投与間隔 4 週以下 vs 8 週以上	0.93	0.67-1.27	0.64

GPP、generalized pustular psoriasis、汎発性膿疱性乾癬； PsO、plaque psoriasis、局面型乾癬； PsA、psoriatic arthritis、乾癬性関節炎

中止理由

各薬剤の中止理由について表 6 に示した。研究期間中の薬剤の中止は、アダリムマブ 54%、インフリキシマブ 70%、ウステキヌマブ 41%、セクキヌマブ 45%、ブロダルマブ 17%、イクセキズマブ 27%であった。最も多い中止理由は効果不十分で、有害事象がそれに続いた。

表 7 に GPP 患者における中止理由を示した。

表6 各薬剤の中止理由

	アダリムマブ (n=103)	インフリキシ マブ(n=70)	ウステキヌマ ブ(n=66)	セクキヌマブ (n=38)	プロダルマブ (n=12)	イキセキズマ ブ(n=26)	
継続	47 (46)	21 (30)	39 (59)	21 (55)	10 (83)	19 (73)	
中止	56 (54)	49 (70)	27 (41)	17 (45)	2 (17)	7 (27)	
中 止 理 由	効果不十分	33 (32)	28 (40)	17 (25)	12 (31)	1 (8.3)	5 (19)
	有害事象	13 (13)	11 (16)	4 (6)	1 (2.7)	1 (8.3)	0 (0)
	感染症	0	3	2	0	1	0
	悪性腫瘍	5	0	0	0	0	0
	間質性肺炎	1	0	1	0	0	0
	その他	7	8	1	1	0	0
	患者都合	1(0.97)	1(1.4)	2 (3)	2 (5.1)	0	1(3.8)
	転院	3 (2.9)	2 (2.9)	4 (6)	1 (2.7)	0	0
	通院中断	3 (2.9)	0	0	1 (2.7)	0	0
	軽快	2 (1.9)	3 (4.3)	0	0	0	1 (3.8)
	その他	1 (0.97)	4(5.7)	0	0	0	0

数字は症例数、カッコ内はパーセント

表7 GPP 患者における各製剤の中止理由

	アダリムマブ (n=5)	インフリキシ マブ (n=10)	ウステキヌマ ブ(n=2)	セクキヌマブ (n=5)	プロダルマブ (n=0)	イキセキズマ ブ(n=3)
継続	1	1	1	1	0	1
中止	4	9	1	4	0	2
中 止 理 由	効果不十分	0	5	1	4	1
	有害事象	2	1	0	0	0
	軽快	1	3	0	0	1
	転院	1	0	0	0	0

数字は症例数

考察

研究の対象となった生物学的製剤 6 剤は、本邦においては、2010 年から 2016 年にかけて承認、発売された薬剤である。2010 年に抗 TNF- α モノクローナル抗体のアダリムマブとインフリキシマブが、2011 年に抗 IL-12/23p40 モノクローナル抗体のウステキヌマブが、2015 年に抗 IL-17A モノクローナル抗体のセクキヌマブが、2016 年に抗 IL-17 受容体 A モノクローナル抗体のプロダルマブと抗 IL-17A モノクローナル抗体のイキセキズマブが中等症から重症の乾癬に使用可能となっている。

この研究では、自治医科大学附属病院皮膚科における上記 6 剤の drug survival のデータを示した。過去の報告と同様に、ウステキヌマブがほかの薬剤に比べて優れた drug survival を有していた。2つのシステマティックレビューを含む過去の研究の多くが、ウステキヌマブは TNF 阻害薬であるアダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト（エタネルセプトは本邦では乾癬に承認されていない）と比べて優れた drug survival を有していたと報告している⁴⁵⁾⁻⁵⁰⁾。IL-17 阻害薬の drug survival を TNF 阻害薬やウステキヌマブと比べている報告は少数しかなかった。デンマークの The DERMBIO registry からの報告では、ウステキヌマブの drug survival がセクキヌマブ、アダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプトに比べて優れていたと報告されており⁵¹⁾、スロベニアの Slovenian National Registry からの研究では、ウステキヌマブの drug survival はアダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト、イキセキズ

マブに比べて優れていたと報告されている⁵²⁾。オーストリアの The Austrian Psoriasis Registry による報告では、アダリムマブ、エタネルセプト、セクキヌマブ、イクセキズマブと比較してウステキヌマブの drug survival の優位性が報告されている⁵⁸⁾。我々の研究では、全例の検討において、ウステキヌマブの drug survival rate はインフリキシマブに比べて有意に高かった。

drug survival における薬剤の中止は、あらゆる理由による中止を含めているので、疾病の軽快による中止も含むことになる。過去の報告では、リウマチ領域においては、寛解した症例割合を明示したうえで全体の drug survival を求めている報告⁵⁹⁾や、寛解による中止を除いた drug survival を別に求めている報告⁶⁰⁾が見られた。皮膚科領域における 1000 例以上の大規模研究では、寛解における中止を除いて検討している報告はなかったが、すべての理由による中止を含めた drug survival と効果不十分による中止例のみの drug survival とを別々に検討していた報告と^{51), 61)}、寛解例を分けずにすべての理由による中止を含めた drug survival のみを検討していた報告^{45), 52), 58)}があった。上記 5 つの報告において中止理由として寛解症例の数や割合が明記されていた報告は、完全寛解による中止例 2 例（全例 1848 例、中止例 544 例）という 1 報告⁵⁸⁾のみで、その他の報告には記載がない^{45), 51), 61)}か、少数の「その他」に分類されていた⁵²⁾。当研究においては、寛解による中止例は局面型乾癬では 1 例のみ（0.3%、1/315）であったが、GPP においては 5 例（20%、5/25）と割合が高かった。さらに本邦では、ウステキヌマブのみが研究対象の 6 剤のなかで唯一 GPP に承認されていない。そのため、GPP を除い

た drug survival を別に求めた。その結果、GPP を除いた 290 例における検討でもウステキヌマブの drug survival が最も優れている傾向にあったが、いずれの薬剤とも統計学的な有意差は認められなかった。

本研究では、GPP が薬剤中止の予測因子であることを報告した。我々の研究には、13 名の GPP 患者の 25 治療例が含まれていた。25 治療例のうち、研究期間の終了時にいずれかの生物学的製剤の投与を続けていたのは 5 例であった。中止 20 治療例のうち、軽快したことにより生物学的製剤を中止した患者は 5 例で、1 例はシクロスポリンに、2 例は外用療法に変更しており、1 例は治療を中止して経過観察のみ、1 例は寛解して通院をやめていた。生物学的製剤による治療を中止した割合は GPP80% (20/25)、局面型乾癬 48% (138/290) であり、中止例のうち効果不十分で中止した症例の割合は、GPP 55.0% (11/20)、局面型乾癬 61.6% (85/138)であった。一般に生物学的製剤使用の乾癬患者において、寛解後の完全な生物学的製剤中止の成功例は多くはない。本研究では、GPP の中止例の半数以上が効果不十分による中止であった一方、症状の軽快により生物学的製剤を中止した一部の患者では中止後も寛解が維持されていた。GPP の診断や分類、治療方針は国ごとに状況が異なり、過去に GPP と局面型乾癬の drug survival を比べた報告は見つからなかった。GPP 患者における生物学的製剤の drug survival を検討した研究は調べ得た限り 1 報告⁶²⁾で、その報告によれば GPP に対して生物学的製剤が使用された 93 治療例を対象とした生物学的製剤全体 (TNF 阻害薬、IL-

12/23 阻害薬、IL-17 阻害薬、IL-23 阻害薬) の5年の drug survival rate は約20%であった。

研究期間中に生物学的製剤を中止した割合は53.7% (50/93)、中止例における効果不十分例は44.7% (21/50)であり、寛解による中止例は1例のみで当科の報告より少なかった。当科において寛解を続けてる少数の患者の存在は、GPP の heterogeneity を示唆しているのかもしれないが、GPP は稀な疾患であり、GPP 患者の大規模な報告は少ないため、GPP 患者に対する生物学的製剤の効果や最適な使用方法についてはさらなる研究が必要である。drug survival を検討するに当たって、中止理由はカルテから抽出できるが、継続理由 (例えば「皮疹がすべて消えたわけではないが費用対効果に満足している」や「通院が楽なので取り敢えず続けている」など) が詳細にカルテに記載されていることは稀である。また、当科の外来診療において PASI スコアが記録されていない患者来院日もあり、効果と drug survival の関係については検討することができなかつたため、本研究でウステキヌマブにおいて drug survival が優れていた理由は不明である。ウステキヌマブの特徴として、安全性の高さと投与間隔の長さが挙げられる。ウステキヌマブの維持期における投与間隔は12週で6剤の中ではもっとも長く、自己注射の必要がないことから利便性が高いと言える。ただし、本研究においては投与間隔の長短は drug survival に影響をあたえる因子ではなかつた。また、ウステキヌマブと IL-17 阻害薬、IL-23 阻害薬との drug survival の比較をした研究⁶¹⁾では、IL-23 阻害薬のグセルクマブとリサンキズマブがウステキヌマブより優れた drug survival を有し、セクキヌマブは

ウステキヌマブの drug survival より劣っていたことが報告されている。この報告においては、ウステキヌマブ（維持期の投与間隔 12 週間）より投与間隔が短いグセルクマブ（維持期の投与間隔 8 週間）の drug survival の方が優れていた。

安全性に関しては、ウステキヌマブは TNF 阻害薬や IL-17 阻害薬と比べて注意すべき特有の有害事象が少なく、本研究においてもアダリムマブとインフリキシマブに比べてウステキヌマブの有害事象での中止例の割合は少なかった。さらに、TNF 阻害薬との差に関していえば、TNF 阻害薬は抗薬物抗体の出現率が他の薬剤に比べて高く、ウステキヌマブに比べて二次無効が多かった可能性もある。

セクキヌマブの 3 年目の drug survival はアダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブと比較して最も劣っていた。ただしセクキヌマブの 1 年目の drug survival はそれら 3 剤と同等かまたは優れてさえいた。いくつかの過去の研究においても我々のデータと同じく、セクキヌマブの drug survival が劣っていたことが報告されている^{51),58),63),64)}。ある報告では、セクキヌマブは TNF 阻害薬やウステキヌマブよりも後から発売されたため、セクキヌマブ治療患者には TNF 阻害薬やウステキヌマブで効果が乏しかった治療の難しい患者が多く含まれていると指摘していた⁶⁵⁾。しかし我々の研究ではセクキヌマブ治療患者においてバイオナীবと非ナীবで drug survival に差はなかった。Egeberg からも同じようにバイオナীবにおいてもセクキヌマブの drug survival rate が低かったことを報告しており⁵¹⁾、また興味深い

ことに、我々の研究で得たセクキヌマブの survival curve の形が Egeberg らのセクキヌマブの survival curve の形とよく似ていた。いくつかの研究においてはセクキヌマブの drug survival rate はそれほど低くないと報告されている^{65),66)}が、我々の研究での最長 3 年の治療期間と比べて、それらのセクキヌマブの治療期間は 12 か月と 18 か月と短いものであったため、セクキヌマブの長期の drug survival がどの程度であるかについて明らかにするためには今後の症例の蓄積が必要である。

セクキヌマブの drug survival rate が最初の 1 年では高いものの、その後低くなってしまいう理由は不明である。セクキヌマブの臨床試験のデータでは、多くの症例で 5 年間以上効果が安定して持続していることが示されている⁴⁰⁾。実臨床との差は、drug survival が効果と安全性だけでなく、コストや利便性、患者満足度など様々な因子に影響を受けることに起因していると考えられる。セクキヌマブは、導入時には 1 週間ごとに 5 回連続投与という高用量の初期投与量を有する薬剤で、治療初期に迅速な効果を発揮する薬剤である。導入時に速やかな寛解を得られることが多いが、そのことで薬剤に対する期待が高まり、特に初期に効果が高い患者の場合、少しの再燃でも落胆しそれが早めの薬剤中止につながった可能性があるのではないかと推察した。本研究でセクキヌマブを中止した 17 例のうち、6 例は一次無効で中止した一方で、6 例は導入後 4~8 週の早期に効果を認めたのちに再燃して中止している患者であった。これら再燃により中止した 6 例のうち、4 例では導入時よりも症状が改善してい

るにも関わらず、再燃を認めたのち比較的早い段階（1～3 か月以内）でセクキヌマブから他剤へのスイッチを決めていた。Augustin らは、セクキヌマブの治療を継続することで効果が再び認められるようになった症例があることを報告している⁶⁷⁾。当科においても同様の症例を経験し、再燃があったとしても軽微な場合はしばらくセクキヌマブの投与を継続してみることも試みてよいのではないかと考えている。一方で、セクキヌマブは1週間ごとの5連続投与の後は4週間ごとの維持投与となるが、その維持期において効果が減弱する症例が複数あり、セクキヌマブの投薬量や投与方法は長期の使用に最適化されていないのではないかと推測している。

ブロダルマブは2016年11月に世界に先駆けて本邦で最初に承認された薬剤である。本研究において、ブロダルマブは最初の約2年間の drug survival はウステキヌマブに匹敵するものであった。症例数が少なく、観察期間も短いという limitation はあるが、研究期間においては、ブロダルマブは優れた drug survival を有していた。ブロダルマブの survival curve は、全例が非ナীব症例であるにも関わらずウステキヌマブの survival curve と類似していた。

研究時には IL-23 阻害薬はまだ1剤目のグセルクマブが発売されたばかりであり、IL-23 阻害薬を研究に含めることができなかった。その後現在までに IL-23 阻害薬は3剤に増え、IL-17 阻害薬と IL-23 阻害薬の皮膚症状への効果は TNF 阻害薬よりも優れていることが示されつつある⁶⁸⁾⁻⁷⁰⁾。両者の特徴として、IL-17 阻害薬は即効性と関節炎への効果が挙げられ、

IL-23 製剤はウステキヌマブと同様に安全性と利便性が挙げられる。抗 IL-12/23p40 抗体であるウステキヌマブは、本研究でも示した通り drug survival の優れた使いやすい薬剤であるが、今後の新規導入は抗 IL-23p19 抗体に移行していくと思われる。乾癬は当初 Th1 系の疾患であると考えられていたため Th1 系の重要なサイトカインである IL-12 (p35 と p40 のサブユニットから成る) p40 のモノクローナル抗体であるウステキヌマブが開発され効果が確認された。のちに、p40 は IL-12 と IL-23 の共通サブユニットであることが判明し⁷¹⁾、乾癬の病態維持に重要なサイトカインは IL-12 ではなく IL-23 であることが明らかにされた経緯がある⁷²⁾。そのため現在では、新規導入する患者には IL-23 (p19 と p40 のサブユニットから成る) p19 のモノクローナル抗体を用いることが主流になっている。

IL-17 阻害薬や IL-23 阻害薬での治療例が十分に蓄積した際には、即効性のある IL-17 阻害薬と利便性の高い IL-23 阻害薬のいずれの drug survival が優れているのかを明らかにできれば興味深い。薬剤ごとの差というと、つい通院間隔や投与期間に目が行きがちであり、それについては同じ標的の薬剤間ではそれほど違いがないように見えるが、実は 1 回の投与に 2 本注射が必要な薬剤もあり、1 年間の接種回数 (何度針を刺すか) は薬剤ごとにより異なっている。同様に平均的な年収の患者においての 1 年目の自己負担額にも差が見て取れる (p.15 表 1)。薬効以外にもこのような差がある中で、長期の投与において、いずれの薬剤が優れた継続性を持つのか、またその継続性に最も関与している因子は何か、今後も検討を続ける予定

である。

おわりに

生物学的製剤が使用できるようになり、乾癬の治療は新しい時代に入った。ただし臨床現場においては、どの生物学的製剤を用いても症状を寛解させることができない治療難渋例が明らかに存在する。実際そのような症例は、喫煙者であったり、メタボリックシンドロームを合併していたりと乾癬を悪化させる要因を複数有している例が多い。それらの合併症や生活習慣までを一挙に解決できる薬剤があるわけではなく、長期的な視野で治療していくために医師と患者との信頼関係がますます重要になっていると感じている。治験ではアウトカムが細かく設定され、薬の効果や安全性については大きく喧伝される昨今であるが、皮膚所見だけを見ても二人として同じ症状の患者はいないのであるから、集団としての効果や安全性を偏重せず、それらを前提に目の前の一人一人の患者の個々の臨床症状と向き合うことが乾癬の専門外来担当医としての存在意義であると感じている。もともと生物学的製剤の drug survival を検討することを計画した際も、医療者が判断する治療の成功と患者が感じる満足度の乖離に興味をもったことからだった。過去の報告同様に当科においても安全性と利便性の高いウステキヌマブの drug survival が優れていたことは納得できる結果であった。効果の高い治療が開発されているとはいえ、乾癬は基本的には治療の継続が必要であるため、効果と安全性の

高さに加えて持続しやすい薬剤を選択することが非常に重要である。今後も患者満足度の高い治療を目指して日々の診療に当たると共に、皮膚所見の詳細な検討から乾癬の病態解明につながる糸口を見つけたいと思っている。また、今回の検討は、一施設の大学病院での研究であり、症例数も限られ、また少数の医師による薬剤選択という limitation があるため、今後は多施設共同の研究や患者登録システムなどの構築を計画し、対象を拡大して本邦のより一般的な傾向を検討したい。

参考文献

- 1) Kubota K, Kamijima Y, Sato T, Ooba N, Koide D, Iizuka H, Nakagawa H. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database. *BMJ Open*. 5: e006450, 2015
- 2) Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM; Global Psoriasis Atlas. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 369: m1590, 2020
- 3) Ito T, Takahashi H, Kawada A, Iizuka H, Nakagawa H. Japanese Society For Psoriasis Research. Epidemiological survey from 2009 to 2012 of psoriatic patients in Japanese Society for Psoriasis Research. *J Dermatol*. 45: 293-301, 2018
- 4) Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, Puel A, Pei XY, Fraitag S, Zribi J, Bal E, Cluzeau C, Chrabieh M, Towne JE, Douangpanya J, Pons C, Mansour S, Serre V, Makni H, Mahfoudh N, Fakhfakh F, Bodemer C, Feingold J, Hadj-Rabia S, Favre M, Genin E, Sahbatou M, Munnich A, Casanova JL, Sims JE, Turki H, Bachelez H, Smahi A. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med*. 365: 620-628, 2011.

- 5) Sugiura K, Takemoto A, Yamaguchi M, Takahashi H, Shoda Y, Mitsuma T, Tsuda K, Nishida E, Togawa Y, Nakajima K, Sakakibara A, Kawachi S, Shimizu M, Ito Y, Takeichi T, Kono M, Ogawa Y, Muro Y, Ishida-Yamamoto A, Sano S, Matsue H, Morita A, Mizutani H, Iizuka H, Muto M, Akiyama M. The Majority of Generalized Pustular Psoriasis without Psoriasis Vulgaris Is Caused by Deficiency of Interleukin-36 Receptor Antagonist. *J Investigat Dermatol.* 133: 2514-2521, 2013.
- 6) Bardazzi F, Starace M, Bruni F, Magnano M, Piraccini BM, Alessandrini A. Nail Psoriasis: An Updated Review and Expert Opinion on Available Treatments, Including Biologics. *Acta Derm Venereol.* 99: 516-523. 2019
- 7) Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, Gottlieb AB, Gisondi P, Wu JJ, Thyssen JP, Egeberg A. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol.* 80: 251-265.e19, 2019
- 8) Yamamoto T, Ohtsuki M, Sano S, Igarashi A, Morita A, Okuyama R, Kawada A; Working Group of the Epidemiological Survey in the Japanese Society for Psoriasis Research. Prevalence and current therapies of psoriatic arthritis in Japan: A survey by the Japanese Society of Psoriasis Research in 2016. *J Dermatol.* 44: e121, 2017

- 9) McGonagle D, Tan AL, Watad A, Helliwell P. Pathophysiology, assessment and treatment of psoriatic dactylitis. *Nat Rev Rheumatol.* 15: 113-122, 2019
- 10) 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. 乾癬性関節炎診療ガイドライン 2019. *日皮会誌*: 129: 2675-2733, 2019
- 11) Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol.* 68: 654-662, 2013
- 12) Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc.* 2: e000062, 2013
- 13) Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J.* 31:1000-1006, 2010
- 14) Liu C, Feng X, Li Q, Wang Y, Li Q, Hua M. Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine.* 86: 100-109, 2016
- 15) Borst SE. The role of TNF-alpha in insulin resistance. *Endocrine.* 23: 177-182, 2004

- 16) Abuabara K, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K. *Br J Dermatol.* 163: 586-592, 2010
- 17) Dowlatshahi EA, Wakkee M, Arends LR, Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol.* 134: 1542-1551, 2014
- 18) Rothberg S, Crouse RG, Lee JL. Glycine-C-14-incorporation into the proteins of normal stratum corneum and the abnormal stratum corneum of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 37:497-505, 1961
- 19) Mueller W, Herrmann B. Cyclosporin A for psoriasis. *N Engl J Med.* 301: 555, 1979
- 20) De Panfilis G, Manara GC, Ferrari C, Torresani C, Zucchi A, Devoto RM. Further characterization of the "incipient lesion of chronic stationary type psoriasis vulgaris in exacerbation". The CD4-positive lymphocytes are the prominent cell population infiltrating the dermis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 146: 26-30, 1989
- 21) Blauvelt A. T-helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis. *J Invest Dermatol.* 128: 1064-1067, 2008

- 22) Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 129: 1339-50, 2009
- 23) Brembilla NC, Senra L, Boehncke WH. The IL-17 Family of Cytokines in Psoriasis: IL-17A and Beyond. *Front Immunol.* 9: 1682, 2018
- 24) Banno T, Gazel A, Blumenberg M. Effects of tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha) in epidermal keratinocytes revealed using global transcriptional profiling. *J Biol Chem.* 30: 32633-42, 2004
- 25) Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 140: 645-653, 2017
- 26) Mercurio L, Failla CM, Capriotti L, Scarponi C, Facchiano F, Morelli M, Rossi S, Pagnanelli G, Albanesi C, Cavani A, Madonna S. Interleukin (IL)-17/IL-36 axis participates to the crosstalk between endothelial cells and keratinocytes during inflammatory skin responses. *PLoS One.* 15: e0222969, 2020
- 27) Kunze A, Förster U, Oehrl S, Schmitz M, Schäkel K. Autocrine TNF- α and IL-1 β prime 6-sulfo LacNAc⁺ dendritic cells for high-level production of IL-23. *Exp Dermatol.* 26: 314-316, 2017

- 28) Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, Wang YH, Homey B, Cao W, Wang YH, Su B, Nestle FO, Zal T, Mellman I, Schröder JM, Liu YJ, Gilliet M. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature*. 449:564-569, 2007
- 29) Sekhon S, Jeon C, Nakamura M, Afifi L, Yan D, Wu JJ, Liao W, Bhutani T. Review of the mechanism of action of coal tar in psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 29: 230-232, 2018
- 30) Edmundson WF, Guy WB. Treatment of psoriasis with folic acid antagonists. *AMA Arch Derm*. 78: 200-2003, 1958
- 31) Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tanenbaum L, Pathak MA. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. *N Engl J Med*. 291: 1207-1211, 1974
- 32) Kishimoto M, Komine M, Kamiya K, Sugai J, Ohtsuki M. Drug survival of apremilast in a real-world setting. *J Dermatol*. 46: 615-617, 2019
- 33) 岸本恵美、大槻マミ太郎. 生物学的製剤. 乾癬・掌蹠膿疱症 病態の理解と治療最前線 (山本俊幸編集) . 中山書店, pp197-203, 2020
- 34) Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol*. 152: 861-867, 2005
- 35) 岸本恵美、大槻マミ太郎. 乾癬におけるアプレミラスト使用時のコツと注意点. *J Visual Dermatol*. 18: 992-997, 2019

- 36) 日本皮膚科学会乾癬生物学的製剤検討委員会. 乾癬における生物学的製剤の使用ガイド
ンス (2019 年版) . *日皮会誌* 129, 1845-1864, 2019
- 37) Reich K, Wozel G, Zheng H, van Hoogstraten HJ, Flint L, Barker J. Efficacy and
safety of infliximab as continuous or intermittent therapy in patients with moderate-to-
severe plaque psoriasis: results of a randomized, long-term extension trial (RESTORE2).
Br J Dermatol. 168: 1325-1234, 2013
- 38) Gordon K, Papp K, Poulin Y, Gu Y, Rozzo S, Sasso EH. Long-term efficacy and safety of
adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3
years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad*
Dermatol. 66: 241-51, 2012
- 39) Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary PO, Wasfi Y, Chan D, Hsu MC, You Y,
Poulin Y, Korman N, Prinz JC, Reich K. Long-term efficacy and safety of ustekinumab,
with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results
from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br J Dermatol.* 172: 1371-1383,
2015
- 40) Bissonnette R, Luger T, Thaçi D, Toth D, Lacombe A, Xia S, Mazur R, Patekar M, Charef
P, Milutinovic M, Leonardi C, Mrowietz U. Secukinumab demonstrates high sustained

efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis

through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol*

Venereol. 32: 1507-1514, 2018

41) Papp KA, Reich K, Paul C, Blauvelt A, Baran W, Bolduc C, Toth D, Langley RG, Cather J,

Gottlieb AB, Thaçi D, Krueger JG, Russell CB, Milmont CE, Li J, Klekotka PA, Kricorian

G, Nirula A. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study

of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 175:

273–286, 2016

42) Leonardi C, Maari C, Philipp S, Goldblum O, Zhang L, Burkhardt N, Ball S, Mallbris L,

Gonzalez P, Fernández-Peñas P, Puig L. Maintenance of skin clearance with ixekizumab

treatment of psoriasis: Three-year results from the UNCOVER-3 study. *J Am Acad*

Dermatol. 79: 824-830.e2, 2018;

43) van den Reek JMPA, Kievit W, Gniadecki R, Goeman JJ, Zweegers J, van de Kerkhof

PCM, Seyger MMB, de Jong EMGJ. Drug Survival Studies in Dermatology: Principles,

Purposes, and Pitfalls. *J Invest Dermatol.* 135: 1-5, 2015;

- 44) Costanzo A, Malara G, Pelucchi C, Fatiga F, Barbera G, Franchi A, Galeone C. Effectiveness End Points in Real-World Studies on Biological Therapies in Psoriasis: Systematic Review with Focus on Drug Survival. *Dermatology*. 234: 1-12. 2018
- 45) Menter A, Papp KA, Gooderham M, Pariser DM, Augustin M, Kerdel FA, Fakharzadeh S, Goyal K, Calabro S, Langholff W, Chavers S, Naessens D, Sermon J, Krueger GG. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 30: 1148-1158, 2016
- 46) Vilarrasa E, Notario J, Bordas X, López-Ferrer A, Gich IJ, Puig L. ORBIT (Outcome and Retention Rate of Biologic Treatments for Psoriasis): A retrospective observational study on biologic drug survival in daily practice. *J Am Acad Dermatol*. 74: 1066-1072, 2016
- 47) Roche H, Bouiller K, Puzenat E, Deveza E, Roche B, Pelletier F, van de Laak A, Dupond AS, Nardin C, Aubin F. Efficacy and Survival of Biologic Agents in psoriasis: A practical real-life 12-year experience in a French dermatology department. *J Dermatolog Treat*. 31: 1-17, 2018

- 48) Torres T, Filipe P, Basto AS, Fernandes JC, Ferreira A, Rosmaninho A, Pereira M, Leite L, Navarro JL, Coelho R, Ferreira P, Selores M. The DRAGON study: biologic DRug survival in Portuguese psoriasis patients. *Eur J Dermatol.* 28: 685-687, 2018
- 49) No DJ, Inkeles MS, Amin M, Wu JJ. Drug survival of biologic treatments in psoriasis: a systematic review. *J Dermatolog Treat.* 29: 460-466, 2018
- 50) Lin PT, Wang SH, Chi CC. Drug survival of biologics in treating psoriasis: a meta-analysis of real-world evidence. *Sci Rep.* 8: 16068, 2018
- 51) Egeberg A, Ottosen MB, Gniadecki R, Broesby-Olsen S, Dam TN, Bryld LE, Rasmussen MK, Skov L. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 178: 509-519, 2018
- 52) Lunder T, Zorko MS, Kolar NK, Suhodolcan AB, Marovt M, Leskovec NK, Marko PB. Drug survival of biological therapy is showing class effect: updated results from Slovenian National Registry of psoriasis. *Int J Dermatol.* 58: 631-641, 2019
- 53) Mourad A, Straube S, Armijo-Olivo S, Gniadecki R. Factors Predicting Persistence of Biologic Drugs in Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Br J Dermatol.* 181: 450-458, 2019

- 54) Kamiya K, Karakawa M, Komine M, Kishimoto M, Sugai J, Ohtsuki M. Results of a retrospective study on the efficacy and safety of adalimumab 80 mg administered every other week in patients with psoriasis at a single Japanese institution. *J Dermatol.* 46: 199-205. 2019
- 55) Umezawa Y, Nobeyama Y, Hayashi M, Fukuchi O, Ito T, Saeki H, Nakagawa H. Drug survival rates in patients with psoriasis after treatment with biologics. *J Dermatol.* 40: 1008-1013, 2013
- 56) Bayaraa B, Imafuku S. Sustainability and switching of biologics for psoriasis and psoriatic arthritis at Fukuoka University Psoriasis Registry. *J Dermatol.* 46: 389-398, 2019
- 57) Ohata C, Ohyama B, Nanri A, Shintani T, Nakama T. A retrospective observational study on biological drug treatment in a daily practice serving patients with psoriasis in Japan. *J Dermatolog Treat.* 30: 45-48, 2019
- 58) Graier T, Salmhofer W, Jonak C et al. Biologic drug survival rates in the era of anti-IL-17 antibodies: a time period-adjusted registry analysis. *Br J Dermatol.* doi: 10.1111/bjd.19701. Epub ahead of print, 2020
- 59) Narongroeknawin P, Chevairakul P, Kasitanon N et al. Thai Rheumatism Association. Drug survival and reasons for discontinuation of the first biological disease modifying

- antirheumatic drugs in Thai patients with rheumatoid arthritis: Analysis from the Thai Rheumatic Disease Prior Authorization registry. *Int J Rheum Dis.* 21: 170-178, 2018
- 60) Ebina K, Hashimoto M, Yamamoto W et al. Drug tolerability and reasons for discontinuation of seven biologics in 4466 treatment courses of rheumatoid arthritis-the ANSWER cohort study. *Arthritis Res Ther.* 21: 91. doi: 10.1186/s13075-019-1880-4, 2019
- 61) Torres T, Puig L, Vender R et al. Drug Survival of IL-12/23, IL-17 and IL-23 Inhibitors for Psoriasis Treatment: A Retrospective Multi-Country, Multicentric Cohort Study. *Am J Clin Dermatol.* doi: 10.1007/s40257-021-00598-4. Epub ahead of print, 2021
- 62) Kromer C, Loewe E, Schaarschmidt ML et al. Drug survival in the treatment of generalized pustular psoriasis: A retrospective multicenter study. *Dermatol Ther.* 34: e14814, 2021
- 63) Lee EB, Amin M, Egeberg A, Wu JJ. Drug survival of secukinumab for psoriasis in a real-world setting. *J Dermatolog Treat.* 30: 150-151, 2019
- 64) Egeberg A, Bryld LE, Skov L. Drug survival of secukinumab and ixekizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 81: 173-178, 2019

- 65) van den Reek JMPA, van Vugt LJ, van Doorn MBA, van der Kraaij GE, de Kort WJA, Initial Results of Secukinumab Drug Survival in Patients with Psoriasis: A Multicentre Daily Practice Cohort Study. *Acta Derm Venereol.* 98: 648-654, 2018
- 66) Torres T, Balato A, Conrad C, Conti A, Dapavo P, Ferreira P, Gaiani F, Leite L, Malagoli P, Mendes-Bastos P, Megna M, Messina F, Nidegger A, Odorici G, Piaserico S, Prignano F, Ribero S, Ricceri F, Tonini A, Valério J, Chiricozzi A. Secukinumab Drug Survival in Patients with Psoriasis: A multicenter, real-world, retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 81: 273-275, 2019
- 67) Augustin M, Thaci D, Eyerich K, Pinter A, Radtke M, Lauffer F, Mrowietz U, Gerdes S, Pariser D, Lebwohl M, Sieder C, Melzer N, Reich K. Continued treatment with secukinumab is associated with high retention or regain of response. *Br J Dermatol.* 182: 67-75, 2020
- 68) A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, Li S, Kimball AB. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 76: 405-417, 2017

- 69) Reich K, Gooderham M, Thaçi D, Crowley JJ, Ryan C, Krueger JG, Tsai TF, Flack M, Gu Y, Williams DA, Thompson EH, Paul C. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 394: 576-586, 2019
- 70) Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, Nash P, Liu Leage S, Li L, Tahir H, Gooderham M, Krishnan E, Liu-Seifert H, Emery P, Pillai SG, Helliwell PS; SPIRIT H2H study group. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis*. 79: 123-131, 2020
- 71) Oppmann B, Lesley R, Blom B, Timans JC, Xu Y, Hunte B, Vega F, Yu N, Wang J, Singh K, Zonin F, Vaisberg E, Churakova T, Liu M, Gorman D, Wagner J, Zurawski S, Liu Y, Abrams JS, Moore KW, Rennick D, de Waal-Malefyt R, Hannum C, Bazan JF, Kastelein RA. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity*. 13: 715-25, 2000
- 72) Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 129: 1339-1350, 2009