

当院における乾癬に対する 生物学的製剤継続率の検討

竹内 周子

帝京大学医学部皮膚科学講座

Key words : psoriasis, Biologics, Drug survival

乾癬、生物学的製剤、継続率

背景・目的：乾癬（尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）

において生物学的製剤は、皮疹の重症度、QOL 障害度の高い患者に投与される。

しかし、生物学的製剤を投与しても半年以内に効果が減弱し、中止、あるいは他の生物学的製剤への変更を余儀なくされることも少なくない。継続率を規定する因子として重症度、体重、遺伝子を含む患者特性、投与薬剂量、抗薬剤抗体の出現などが知られている。

対象・方法：帝京大学附属病院皮膚科受診患者のうち、病歴、臨床症状、組織学的所見から尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬のいずれかに診断され、2010年5月～2017年6月に生物学的製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ、ウステキヌマブ、セクキヌマブ）を投与開始された患者を対象とした。

結果：150人が対象となった。全病型の naïve 群、尋常性乾癬の naïve+switch 群では、全病型の naïve+switch 群とほぼ同様の結果がみられ、ウステキヌマブ、セクキヌマブの継続率が高い傾向がみられた。全病型の naïve+switch 群の COX 比例ハザード回帰では、セクキヌマブがインフリキシマブに比べて有意に継続率が高かった。全病型において、switch 群ではアダリムマブとセクキヌマブの1年継続率が高い傾向があったが、naïve 群より継続率が若干低下する傾向がみられた。ウステキヌマブ、アダリムマブは増量することにより継続率が高まり、インフリキシマブは既報告と同様継続率は低い傾向が見られた。

結論：今回、当院での乾癬に対する生物学的製剤の1年継続率について後ろ向きに調査を行った。セクキヌマブ、ウステキヌマブの1年継続率が高い傾向があった。全病型のnaïve+switch群では、セクキヌマブがインフリキシマブに比べて統計学的に有意に継続率が高かった。また、アダリムマブ、ウステキヌマブは増量群で1年継続率が高い傾向があった。今後、より症例数を増やし、長期的な検討が必要とされる。

はじめに

乾癬は、厚い鱗屑と境界明瞭な紅斑が全身に多発する慢性かつ難治性の炎症性皮膚疾患である。発生機序は長らく解明されていなかったが、近年少しずつ明らかになってきている¹⁾。病型は尋常性乾癬(Psoriasis vulgaris, 以下 PsV と略記)、関節炎を伴う乾癬性関節炎(Psoriatic arthritis, 以下 PsA と略記)、発熱などの全身症状と膿疱を呈する膿疱性乾癬(Generalized pustular psoriasis, 以下 GPP と略記)などに分けられており、尋常性乾癬が90%以上を占める。日本での患者数は人口比では0.34%、男女比は1.44:1と男性に多い傾向がある²⁾。治療法は、副腎皮質ステロイドや活性型ビタミンD₃外用剤などの外用療法、光線療法、内服療法(シクロスポリン、エトレチナート、アプレミラスト、メトトレキサート)があるが、2010年以降、既存治療で効果不十分な重症例に対して、抗TNF- α 抗体であるアダリムマブ(Adalimumab, 以下 ADA と略記)やインフリキシマブ(Infliximab, 以下 IFX と略記)、抗IL-12/23抗体であるウステキヌマブ(Ustekinumab, 以下 UST と略記)、抗IL-17A抗体であるセクキヌマブ(Secukinumab, 以下 SEC と略記)といった生物学的製剤による全身療法が可能となり、高い治療効果を示している^{3) 4)}。

背景

乾癬において生物学的製剤は、皮疹の重症度、QOL 障害度の高い患者に投与される⁵⁾。しかし、生物学的製剤を投与しても半年以内に効果が減弱し、中止、あるいは他の生物学的製剤への変更を余儀なくされることも少なくない⁶⁾。継続率を規定する因子として重症度、体重、遺伝子を含む患者特性、投与薬剂量、抗薬剤抗体の出現などが知られている⁵⁾。また、薬剤継続率は、効果、安全性、医療費を患者が負担できるかどうかという経済的な面での問題、投与間隔や方法などの利便性、患者満足度などを含めた総合的な要因で決定される。しかしながら、実臨床における生物学的製剤継続率の論文は日本の施設におけるものは少ない⁷⁾⁸⁾⁹⁾。今回我々は当科において生物学的製剤投与中または投与歴のある乾癬患者を対象に生物学的製剤の投与開始から1年間における薬剤継続率を検討した。

方法

1) 対象

帝京大学附属病院皮膚科受診患者のうち、病歴、臨床症状、組織学的所見から PsV、PsA、GPP のいずれかに診断され、2010年5月～2017年6月に生物学的製剤を投与開始された患者を対象とした。この研究は帝京大学倫理委員会の承認を受けている（「帝医倫 18-162 号」承認済み）。

各群の病型、性別、年齢、生物学的製剤投与開始時の皮疹重症度を示す psoriasis area and severity index (以下 PASI)、身長、体重、罹患期間、これまでの生物学的製剤使用歴のデータをカルテから後ろ向きに収集した。PASI とは乾癬の皮疹の重症度の指標であり、全身を頭部、体幹、上肢、下肢の 4 領域に分けて、各領域について紅斑、浸潤、落屑の程度及び病巣範囲の程度を点数化した皮疹重症度スコアである。PASI スコアは診察時に評価した。身長、体重については問診にて聴取した。治療内容（生物学的製剤の投与量、投与間隔）の変化はカルテ記載から情報を収集した。生物学的製剤投与が初めての症例はバイオ naïve、2 剤目以降の症例はバイオ switch とした。

病型、生物学的製剤投与歴、生物学的製剤投与量等で分け Kaplan-Meier method による生存曲線を推定した。全病型の 4 剤 4 群に関しては、生存曲線が統計学的に有意な差がみられるかについて解析を行った。

2) 生物学的製剤の投与方法

生物学的製剤のうち、IFX は静脈注射、その他の製剤は皮下注射で投与した。IFX は基本的に体重 1 kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし、初回投与後 2 週、6 週、以後 8 週間の間隔で投与した。効果不十分であれば投与量の増量や投与間隔の短縮を行った。ADA は初回 80mg、以後 40mg を 2 週間ごとに投与と

し、効果不十分であれば、80mg まで増量した。UST は初回と、その 4 週後に 45mg を投与し、以後 12 週間ごとに投与し、効果不十分であれば 90mg に増量した。SEC は 300mg を 0~4 週まで 5 週連続で 1 週間ごとに投与し、それ以降は 4 週ごとに投与した。

3) 統計的解析

様々な条件で Kaplan-Meier method により各生物学的製剤の生存曲線を推定した。それぞれの生物学的製剤投与患者総数を 1.0 とし、途中で中止または変更した患者をイベントありとした。除外条件は、症状安定し中止した場合 (3 名)、開始後早期に他の疾患で死亡した場合 (1 名)、転居のため途中で中止した場合 (1 名) とした。

全病型の 4 剤 4 群に関しては、Kaplan-Meier method で推定した生存曲線が統計学的に有意な差があるか COX 比例ハザード回帰モデルで解析した。それ以外の群に関しては、症例数が少なく統計学的解析が困難であった。各生物学的製剤に対して、病型比、性別、年齢、投与開始時 PASI、身長、体重、罹患期間、生物学的製剤使用歴の項目に分け、各項目に対して連続変数は一元配置分散分析、カテゴリカル変数は Fisher の正確検定もしくはカイ 2 乗検定を使用し P 値を求め、P 値 \leq 0.15 のとき、その項目によって偏りが生じていると判断して COX 比

例ハザード回帰モデルの調整因子として組み込むこととした。COX 比例ハザード回帰モデルの有意水準を 0.05 とした。解析は EZR を用いた。

結果

乾癬患者 150 名が対象となった。150 人の内訳は、IFX 26 名、ADA 55 名 (40mg 32 名、80mg 23 名)、UST 30 名 (45mg 16 名、90mg 14 名)、SEC 39 名であった (表 1)。また、病型における各生物学的製剤の割合を円グラフにした (図 1)。各病型とも ADA の割合が高く、PsA に関しては、ADA の割合が 51% であった。

1. 全病型 4 剤 4 群における各生物学的製剤の 1 年継続率

全病型 4 剤 4 群における各生物学的製剤の 1 年継続率を示す (図 2-1)。**継続率は UST>SEC>ADA>IFX の順に高い傾向があった。**Kaplan-Meier 法で推定した生存曲線が統計学的に有意な差があるか COX 比例ハザード回帰で解析した。病型比、性別、年齢、身長、体重、罹患期間、生物学的製剤歴を調整因子とした。COX 比例ハザード回帰の調整後は、**継続率は SEC>UST>ADA>IFX の順に高い傾向があった。**また、 p 値 <0.05 で SEC が IFX よりも有意に継続率が高かった。解析結果を示す (表 2)。

2. 全病型のバイオ naïve 群と、バイオ switch 群の各生物学的製剤の 1 年継続率

全病型におけるバイオ naïve 群、バイオ switch 群の各生物学的製剤の 1 年継続率を示す (図 2-2a, b)。継続率はバイオ naïve 群では UST>SEC>ADA>IFX、バイオ switch 群では SEC>ADA の順に高い傾向があった。全病型のバイオ naïve 群では、全病型バイオ naïve+switch 群とほぼ同じ傾向がみられた。全病型のバイオ switch 群では、SEC と ADA はバイオ naïve 群より継続率が若干低下する傾向がみられた。IFX と UST は n 数が少なく評価は困難であった。

3. 病型別 (PsV と PsA) におけるバイオ naïve+switch 群の各生物学的製剤の 1 年継続率

病型別 (PsV と PsA) におけるバイオ naïve+switch 群の各生物学的製剤の 1 年継続率を示す (図 2-3a, b)。PsV のバイオ naïve+switch 群では、継続率は UST>SEC>ADA>IFX の順に高い傾向があった。PsA のバイオ naïve+switch 群では IFX>SEC>ADA>UST の順に高い傾向があった。PsV のバイオ naïve+switch 群の結果は全病型と同様であった。PsA では、ADA、SEC、IFX の 3 剤の継続率にあまり差はみられなかった。UST は PsA 患者には効果の面であまり投与されないため症

例数が少なく評価が困難であった。

また、各病型におけるバイオ naïve 群、バイオ switch 群各々の解析は、症例数が少なく評価が困難であった。

4. ADA と UST を投与量別 (ADA:40mg 80mg, UST:45mg 90mg) に分けた場合の各

生物学的製剤の 1 年継続率

ADA と UST を投与量別 (ADA:40mg 80mg, UST:45mg 90mg) に分けた場合の患者内訳 (表 3)、各生物学的製剤の 1 年継続率を示す (図 3)。継続率は UST 90mg>SEC>ADA 80mg>ADA 40mg>IFX>UST 45mg の順に高い傾向があった。ADA, UST とともに増量群のほうが通常量の群よりも 1 年継続率が高い傾向にあった。UST 90 mg の打ち切り数は 0 であったため、イベントが 0 であることから統計学的解析は困難であった。

各生物学的製剤の脱落理由を示す (表 4)。いずれの薬剤も効果不十分が最も多く、一次無効、二次無効ともに見られた。IFX では infusion reaction、paradoxical reaction が見られた。ADA、UST には間質性肺炎が見られた。UST 90mg 群では脱落者はいなかった。

考察

今回比較検討した生物学的製剤 4 剤 4 群の 1 年継続率は、**継続率は UST>SEC>ADA>IFX の順に高い傾向があった**。病型比、性別、年齢、身長、体重、罹患期間、生物学的製剤履歴で調整した COX 比例ハザード回帰での調整後は、**継続率は SEC>UST>ADA>IFX の順に高い傾向があり**、さらに IFX に対して SEC は P 値=0.004 で有意に 1 年継続率が高かった。調整後の値は、薬剤自体の有効性、安全性、利便性をより直接的に反映したものと考えられる。実際には、体重など今回調整した要素も含めて薬剤を選択するため、解釈には注意が必要である。いずれにしても、SEC と UST の継続率はともに**高い傾向があった**。全病型のバイオ naïve 群、PsV のバイオ naïve+switch 群では、全病型のバイオ naïve+switch 群とほぼ同様の結果がみられた。これは、対象患者の中で PsV、バイオ naïve の割合が高いためと考えられる。全病型において、バイオ switch 群では、ADA と SEC の 1 年継続率が高い**傾向にあった**が、バイオ naïve 群より継続率が若干低下する傾向がみられた。また、IFX と UST は switch 例自体が少なかったため、n 数が少なく評価は困難であった。switch 数が少ない理由として、IFX は最初に乾癬に対して使用可能となった生物学的製剤であるが、静脈注射であることや安全性の面から、UST は速効性と長期的な効果の面から、またより高い有効性と安全性を示す新規の薬剤の登場により IFX、UST とともに switch 先の薬剤として選

ばれにくいためと考えられる。

PsA では、ADA、SEC、IFX の 3 剤の継続率にあまり差はみられなかった。PsA に関しては抗 IL-12/23 抗体 (UST) よりも抗 TNF- α 抗体や抗 IL-17A 抗体の方が効果が高いことが示されており、UST は PsA にはあまり投与されない。

ADA と UST は、増量群の方が通常量の群に比べて 1 年継続率が**高い傾向が見られた**。臨床試験において用量が多いほど効果が高いことが示されている。ADA に関しては、16 週、24 週時点での ADA の PASI 75/90 達成率は、40mg (初回のみ 80 mg) 投与の場合それぞれ 62.8/39.5%、69.8/44.2%、80mg 投与の場合それぞれ 81.0/61.9%、81.0/66.7%である¹⁰⁾。増量群の有効性の高さが高い継続率の一つの要因と考えられる。

海外の研究では、生物学的製剤の継続率は UST が最も高く、SEC が最も低いことが知られている¹¹⁾。UST は安全性が高いことで知られ、また投与間隔が維持期では 12 週毎と長いことから続けやすいと考えられ、海外の研究と同様、本研究でも UST は継続率が高かったと考えられる。IFX は静脈注射であること、infusion reaction や二次無効のために継続率が低くなりやすいと考えられる。SEC は海外の研究で、特に PsA では期待通りの効果が得られなかった場合、すでに確立された治療法である ADA に早期にスイッチする傾向にあるとされている¹¹⁾。また、本研究では投与量は同量であるのに関わらず、海外の研究に比べて **SEC の**

継続率が高い傾向がみられた。これに関しては、体重の違いに関する可能性が考えられる。実際、投与 12 週後 PASI90 達成率患者の割合が、60-70kg では 75.9%、80 kg 超では 45.8%との報告がある¹²⁾。海外の研究報告の SEC 投与患者の平均体重は $93.6 \pm 22\text{kg}$ であり¹¹⁾、本研究における SEC 投与患者の平均体重は $63.4 \pm 14\text{kg}$ でありこのことを裏付ける。

当院の継続率はこれまでの報告に比べて継続率が高い傾向がみられた。病型、体重などの患者背景、患者の希望により、適切な生物学的製剤を選択することが高い継続率に寄与している可能性が考えられた。

本研究で、4 剤 4 群での統計学的解析の検討では、1 年継続率の有意差は SEC と IFX の間でしか見られなかった。COX 比例ハザード回帰モデルの解析結果で 95%信頼区間が広く出ており、症例数が少ないことがその一因と考えられる。

本研究の限界としていくつかの点が挙げられる。まず、単一施設のみでの調査であることである。治療選択の方法が他施設との比較で違いがある可能性があり、選択の違いが継続率に影響を及ぼすことが考えられる。次に、後ろ向き研究であるため、データの欠損が少なからずあることである。さらに、対象となる患者数が少ないことである。乾癬の有病率、また生物学的製剤を投与する患者は比較的重症であることを考えると症例数は少なくないが、統計学的解析をするには少ない。今後、症例数を増やし、長期的に見ていくことで統計学的に

もより差が出る可能性がある。

今回、当院で使用している乾癬に対する生物学的製剤の1年継続率について後ろ向きに調査を行った。SEC, UST の1年継続率が高い傾向がみられた。4剤4群のCOX 比例ハザード回帰では、SECがIFXよりも有意に継続率が高かった。また、ADA, USTは増量群で1年継続率が高い傾向があった。今後、症例数を増やし、長期に渡り観察していくことが必要である。

〔利益相反〕 本研究に関して、開示すべき利益相反関連事項はない。

謝辞: 稿を終えるにあたり、ご指導とご校閲を賜りました帝京大学医学部皮膚科学講座の多田弥生教授に心より謝意を表します。また、直接ご指導頂きました帝京大学医学部皮膚科学教室の鎌田昌洋准教授に深謝致します。データの収集などに関する御協力を頂きました帝京大学医学部皮膚科学講座講座員の先生方、統計に関するご相談をさせていただきました安藤宗司先生に心からの御礼を申し上げます。

参考文献

- 1) 多田弥生. Bench と Bedside を行き来するうちにわかってきた乾癬の病態.
臨床皮膚 2014; 56(8): 1141-1151
- 2) 唐川大, 朝比奈昭彦. 乾癬と疫学. 皮膚臨床 2018; 60(10): 1467-1472
- 3) Kamata M, Tada Y. Safety of biologics in psoriasis Journal of
Dermatology 2018; 45: 279-286
- 4) Kamata M, Tada Y. Efficacy and Safety of Biologics for Psoriasis and
Psoriatic Arthritis and Their Impact on Comorbidities:A Literature
Review Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 1690
- 5) 大槻マミ太郎, 佐伯秀久, 照井正, 他. 日本皮膚科学会マニュアル 乾癬に
おける生物学的製剤の使用ガイドンス (2019年版). 日皮会誌 2019; 129:
1845-1864
- 6) 伊藤圭. バイオスイッチ 11 症例を含むインフリキシマブ投与 45 例およびウ
ステキヌマブ投与 45 例の乾癬に対する使用経験. 皮膚病診療 2014: 36(4):
357-363
- 7) Bayaraa B, Imafuku S. Sustainability and switching of biologics for
psoriasis and psoriatic arthritis at Fukuika University Psoriasis
Registry. J Dermatol 2019; 46: 389-398

- 8) Kishimoto M, Komine M, Kamiya K, et al. Drug survival of biologic agents for psoriatic patients in a real-world setting in Japan. *J Dermatol* 2020; 47: 33-40
- 9) Umwzawa Y, Nobeyama Y, Hayashi M, et al. Drug survival rates in patients with psoriasis after treatment with biologics. *J Dermatol* 2013; 40: 1008-1013
- 10) Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, et al. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. *J Dermatol* 2010; 37: 299-310
- 11) Egeberg A, Ottosen MB, Gniadecki R, et al. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2018; 178(2):509-519.
- 12) ノバルティスファーマ株式会社, マルホ株式会社. コセンティクス医薬品インタビューフォーム. 2020. p. 28-55.

表 1: 全病型における対象の内訳を示す。年齢、開始時 PASI、身長、体重、罹患期間、生物学的製剤使用歴の数値は平均±標準偏差である。連続変数は一元配置分散分析、カテゴリカル変数は Fisher の正確検定またはカイ 2 乗検定を使用した。

表 2: 全病型, バイオ naïve+switch における COX 比例ハザード回帰の解析結果を示す。Treatment [T. SEC] の p 値<0.05 であり有意差があることが分かる。

表 3: 全病型 (用量別) における対象の内訳を示す。年齢、開始時 PASI、身長、体重、罹患期間、生物学的製剤使用歴の数値は平均±標準偏差である。連続変数は一元配置分散分析、カテゴリカル変数は Fisher の正確検定またはカイ 2 乗検定を使用した。

表 4: 各製剤の脱落理由を示す。いずれの製剤も、効果不十分の割合が高かった。

図 1: 病型における各生物学的製剤の割合を示す。

図 2-1: 全病型, バイオ naïve+switch における生物学的製剤の 1 年継続率を示す。

継続率は UST>SEC>ADA>IFX の順に高い傾向があった。COX 比例ハザード回帰の調整後は、継続率は SEC>UST>ADA>IFX の順に高い傾向があった。SEC は IFX に対して有意に継続率が高かった。

図 2-2a: 全病型, バイオ naïve における生物学的製剤の 1 年継続率を示す。継続率は SEC>UST>ADA>IFX の順に高い傾向があった。

図 2-2b: 全病型, switch における生物学的製剤の 1 年継続率を示す。継続率は SEC>ADA の順に高い傾向があった。

図 2-3a: PsV における生物学的製剤の 1 年継続率を示す。継続率は UST>SEC>ADA>IFX の順に高い傾向があった。

図 2-3b: PsA における生物学的製剤の 1 年継続率を示す。継続率は IFX>SEC>ADA の順に高い傾向があった。

図 3: 全病型(用量別)における生物学的製剤の 1 年継続率を示す。継続率は UST90 mg>ADA80 mg>SEC>UST45 mg>ADA40 mg>IFX の順に高い傾向があった。ADA、UST とともに増量群の継続率が高い傾向が見られた。

Background: In psoriasis including psoriasis vulgaris, psoriasis arthritis, pustular psoriasis, and psoriatic erythroderma, biologics are administered to patients with severe skin lesion and/or severely impaired quality of life. However, in many cases, those biologics are discontinued or switched to another one due to its effectiveness wearing off or other reasons. Severity of the disease, body weight, patient's characteristics including genes, dose of the drug, anti-drug antibody (immunogenicity), etc. are known as factors contributing to their drug survival.

Methods: All patients who were diagnosed with psoriasis vulgaris, psoriasis arthritis, or pustular psoriasis at our hospital, and initiated biologics (infliximab, adalimumab, ustekinumab, secukinumab) from May 2010 to June 2017 were included in this study. The data were collected from the patients' chart and analyzed retrospectively.

Results: One hundred fifty patients were included in this study. In all types of bio-naïve group, all types of bio-naïve+switch group, and psoriasis vulgaris bio-naïve+switch group, there was a tendency that drug survival of ustekinumab and secukinumab was high. The cox

proportional hazard model for all types of bio-naïve+switch groups showed that drug survival of secukinumab had a significantly higher than infliximab. In all disease types, there was a tendency that the drug survival of adalimumab and secukinumab was high in bio-switch group although those drug survival in bio-switch group tended to be slightly low compared with that in bio-naïve group. Adalimumab and ustekinumab had a high survival rate in the increased dose group. Infliximab showed a trend to be low drug survival in comparison with other biologic agents as in the previous literature.

Conclusion : We retrospectively investigated the one-year drug survival of biologics for psoriasis in our hospital. Secukinumab and ustekinumab had a high survival rate. In all types of bio-naïve+switch groups, drug survival of secukinumab had a significantly higher than infliximab. In addition, there was a tendency that adalimumab and ustekinumab had a high survival rate in the increased dose group. A larger and longer study is required in order to assess the drug survival of biologics in psoriasis more precisely.

表1 全病型における対象の内訳

	IFX	ADA	UST	SEC	P 値
患者数 (人)	26	55	30	39	
病型比 PsV (naïve: switch)	14(14:0)	33(28:5)	27(26:1)	24(15:9)	0.009684
PsA (naïve: switch)	6(6:0)	19(17:2)	2(1:1)	10(4:6)	
GPP (naïve: switch)	6(5:1)	3(1:2)	1(1:0)	5(1:4)	
性別 (男性 : 女性)	21:5	46:9	17:13	26:13	0.1175
年齢 (歳)	48.2 ± 15	50.5 ± 13.5	54.6 ± 18.7	55.5 ± 14.5	0.122
開始時PASI	19.4 ± 11.8	15.2 ± 10.2	12.8 ± 8.1	15.4 ± 12	0.247
身長 (cm)	167 ± 7.8	167.5 ± 8.1	161.9 ± 9	164.5 ± 9.9	0.046
体重 (kg)	67.3 ± 12.3	74.8 ± 17.5	61.4 ± 15.2	63.4 ± 14	0.00436
罹患期間 (年)	11.3 ± 9.4	11.4 ± 10.4	9.3 ± 7.7	16.6 ± 14.4	0.0542
生物学的製剤使用歴 (剤)	0.04 ± 2.0	0.15 ± 0.4	0.1 ± 0.4	0.59 ± 0.72	0.000006

IFX, Infliximab; ADA, Adalimumab; UST, Ustekinumab; SEC, Secukinumab

PsV, psoriasis vulgaris; PsA, psoriasis arthritis; GPP, generalized pustular psoriasis;

PASI, Psoriasis Area Severity Index

●年齢、開始時PASI、身長、体重、罹患期間、生物学的製剤使用歴の数値は平均±標準偏差

●連続変数は一元配置分散分析

カテゴリカル変数はFisherの正確検定、カイ2乗検定を使用した。

●PASI：乾癬の皮疹の重症度の指標。全身を頭部、体幹、上肢、下肢の4領域に分けて、各領域について紅斑、浸潤、落屑の程度及び病巣範囲の程度を点数化し評点される。

表2 全病型, バイオ naïve+switchにおけるCOX比例ハザード回帰の解析結果

	ハザード比	95%信頼区間下限	95%信頼区間上限	P値
治療薬剤 (基準 IFX)				
ADA	0.49600	0.168500	1.4600	0.203200
UST	0.23030	0.040400	1.3130	0.098190
SEC	0.05385	0.007154	0.4054	0.004558
年齢	1.00000	0.964300	1.0380	0.979300
生物学的製剤使用回数	4.37400	1.285000	14.9000	0.018250
体重	0.99300	0.956100	1.0310	0.714900
罹患期間	0.97850	0.934800	1.0240	0.350900
身長	0.98670	0.923400	1.0540	0.691700
性別 (基準 女性)				
男性	1.25000	0.408300	3.8290	0.695700
病型 (基準 GPP)				
PsA	0.27060	0.070480	1.0390	0.056860
PsV	0.24800	0.081200	0.7574	0.014370

表3 全病型（用量別）における対象の内訳

	IFX	ADA40mg	ADA80mg	UST45mg	UST90mg	SEC	P 値
患者数（人）	26	32	23	16	14	39	
病型比							0.0104
PsV	14	23	10	13	14	24	
PsA	6	8	11	2	0	10	
GPP	6	1	2	1	0	5	
性別（男性：女性）	21:5	25:7	21:2	12:4	5:9	26:13	0.0383
年齢（歳）	48.2 ± 15	52.1 ± 12.5	46.8 ± 14.7	60.3 ± 19.6	54.9 ± 18.8	55.5 ± 14.5	0.0246
開始時PASI	19.4 ± 11.8	19.9 ± 12.1	11 ± 5.4	13.6 ± 9.2	12.7 ± 8	15.4 ± 12	0.0782
身長（cm）	167 ± 7.8	166.6 ± 7.2	169.4 ± 9.9	161.9 ± 8.9	161.8 ± 9	164.5 ± 9.9	0.107
体重（kg）	67.3 ± 12.3	71.6 ± 14.3	77.8 ± 18.7	56.5 ± 16.2	61.4 ± 15.2	63.4 ± 14	0.00392
罹患期間（年）	11.3 ± 9.4	12.3 ± 11.8	10.2 ± 8.2	9.7 ± 8.1	8.9 ± 7.3	16.6 ± 14.4	0.154
生物学的製剤使用歴（剤）	0.04 ± 2.0	0.13 ± 0.34	0.17 ± 0.49	0.19 ± 0.54	0	0.59 ± 0.72	0.00003

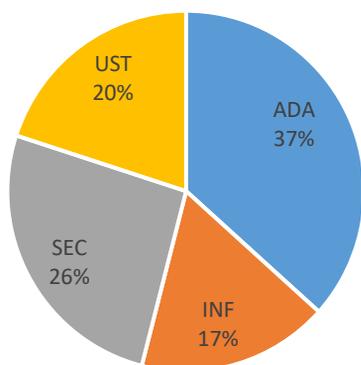
●年齢、開始時PASI、身長、体重、罹患期間、生物学的製剤使用歴の数値は平均 ± 標準偏差

*連続変数は一元配置分散分析
カテゴリカル変数はFisherの正確検定、カイ2乗検定を使用した。

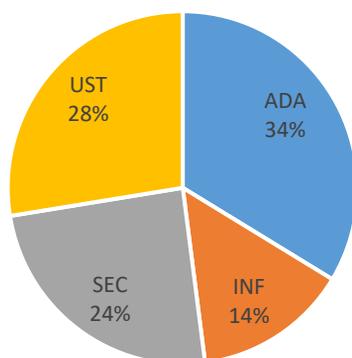
表4 各製剤の脱落理由

IFX（10/26名）	効果不十分（一次無効3名、二次無効3名） 来院せず（2名） Infusion reaction、paradox reaction(各1名)
ADA 40mg（10/32名）	効果不十分（一次無効1名、二次無効2名） 間質性肺炎（2名） 来院せず（2名） 手術のため中止、肝機能障害、肺癌、手のしびれ増悪（各1名）
ADA 80mg（4/23名）	効果不十分（一次無効1名、二次無効2名） 顎関節炎（1名）
UST 45mg（5/16名）	効果不十分（一次無効1名、二次無効2名） 間質性肺炎（1名） 来院せず（1名）
UST 90mg（0/14名）	脱落なし
SEC（7/39名）	効果不十分（一次無効3名、二次無効2名） 間質性肺炎疑い（1名） 来院せず（1名）

(a) All (PsV, PsA, GPP) 150人



(b) PsV 98人



(c) PsA 37人

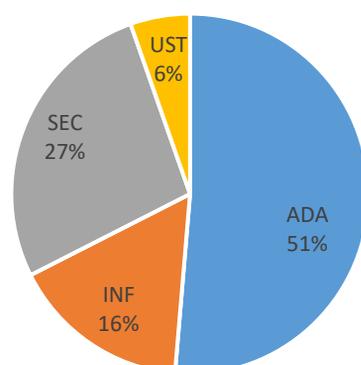


図1 病型における各生物学的製剤の割合

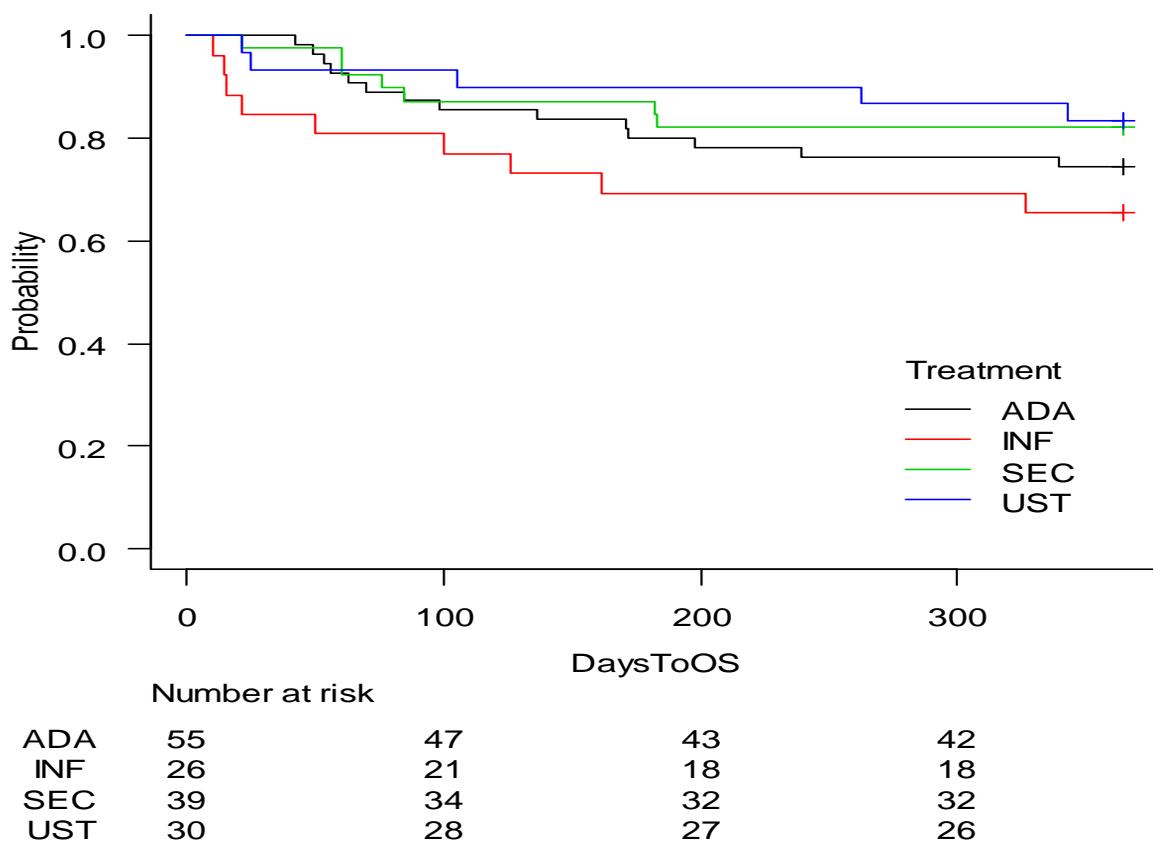


図2-1 全病型, Bio-naïve + switch

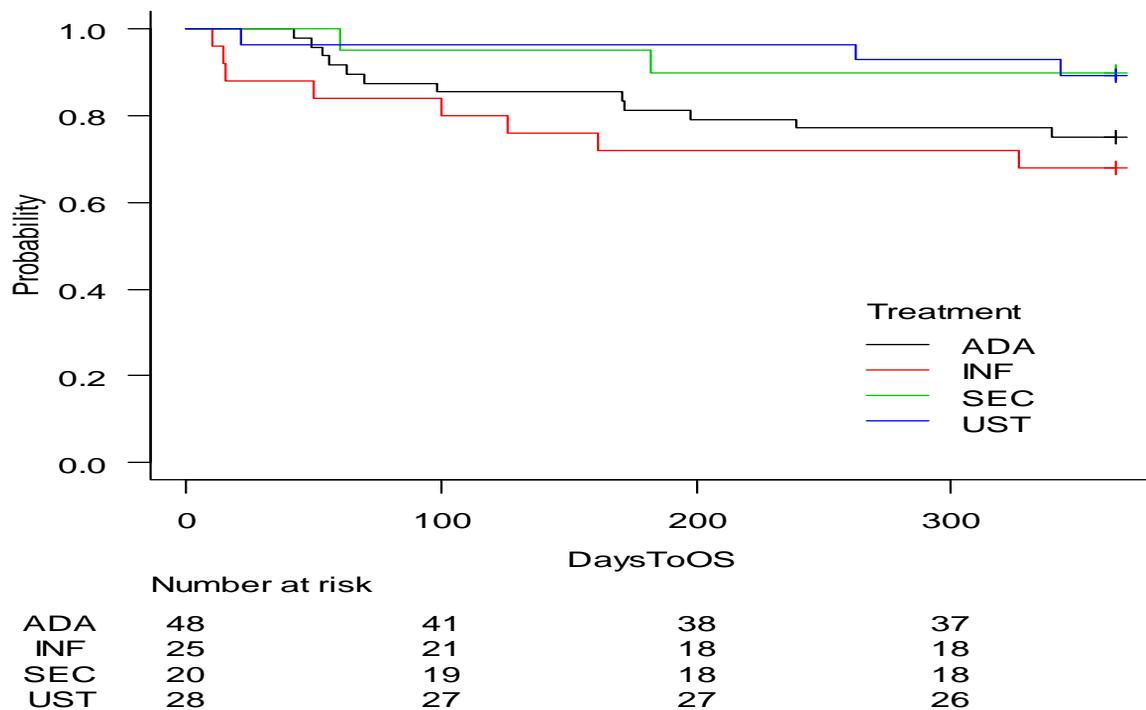


图2-2a 全病型, Bio-naive

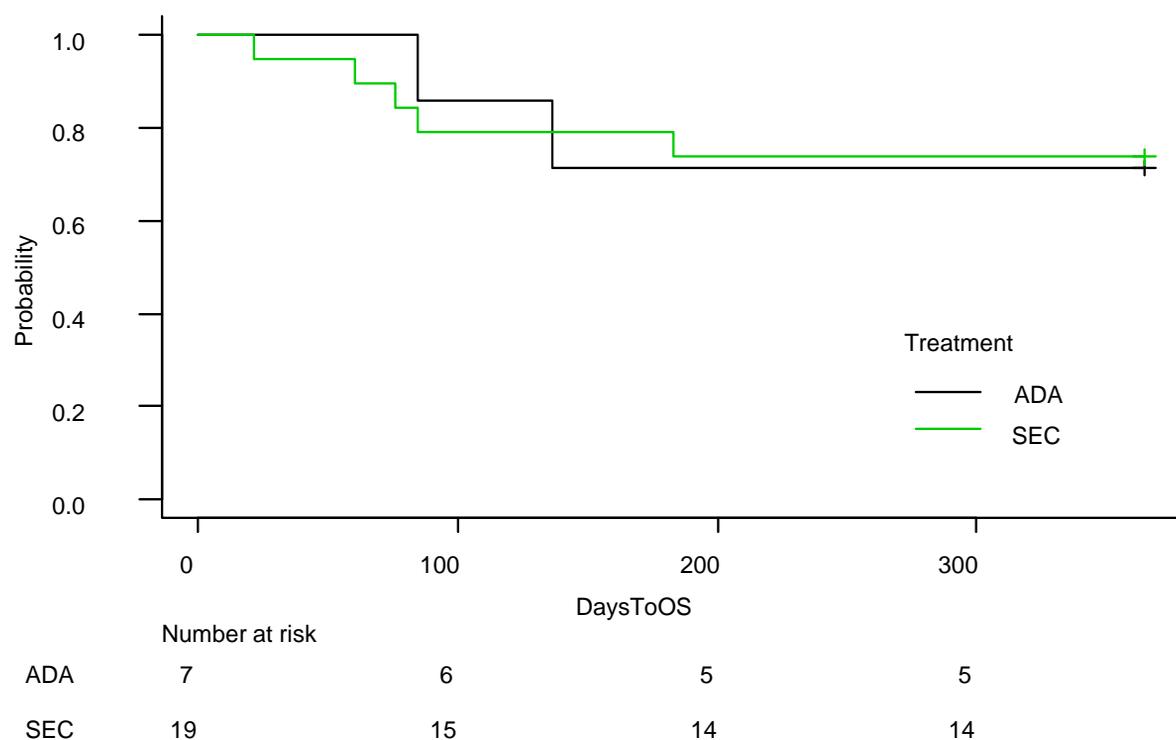
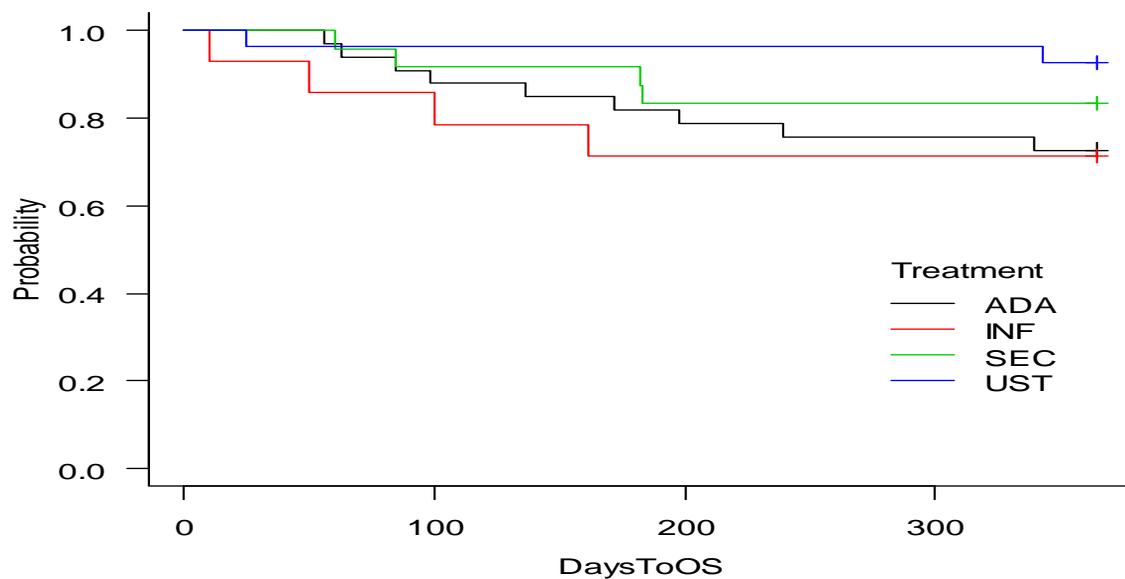
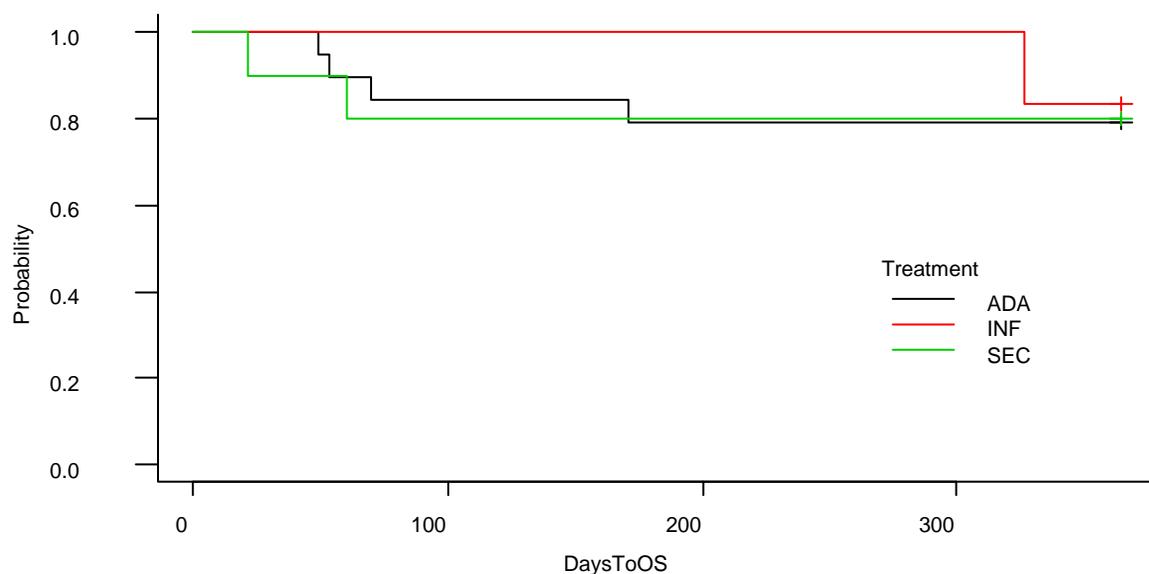


图2-2b 全病型, Bio-switch



	Number at risk			
	0	100	200	300
ADA	33	29	26	25
INF	14	12	10	10
SEC	24	22	20	20
UST	27	26	26	26

☒ 2-3a PsV, Bio-naïve + switch



	Number at risk			
	0	100	200	300
ADA	19	16	15	15
INF	6	6	6	6
SEC	10	8	8	8

☒ 2-3b PsA, Bio-naïve + switch

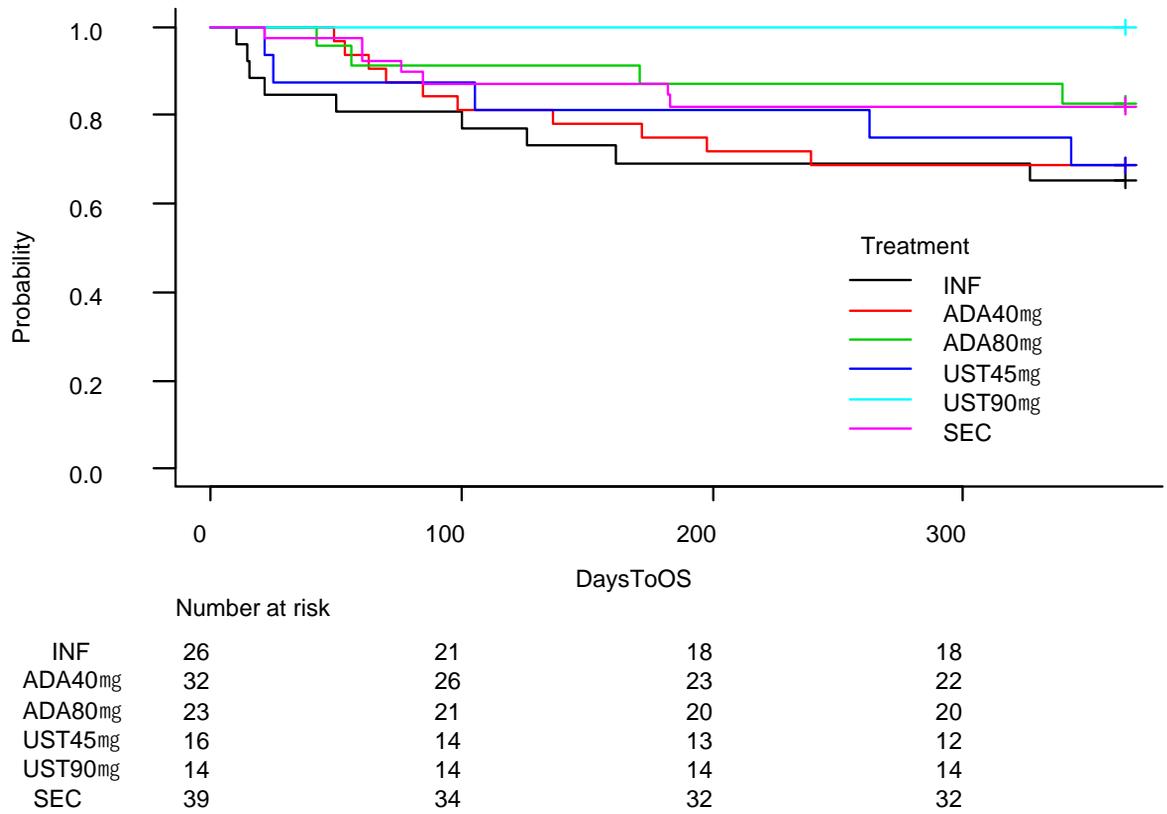


図3 全病型 (用量別)