

乾癬性関節炎（関節症性乾癬、PsA）、強直性脊椎炎（AS）および X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA）に対するインターロイキン（IL）-17 阻害薬使用の手引き

現在 PsA、AS、nr-axSpA に対する IL-17 阻害薬としては、セクキヌマブ（SEC）^[1]、イキセキズマブ（IXE）^[2]、ブロダルマブ（BRD）^[3]の 3 剤が使用可能で、セクキヌマブはヒト型 IL-17A モノクローナル抗体製剤、イキセキズマブはヒト化抗 IL-17A モノクローナル抗体製剤、ブロダルマブはヒト型抗ヒト IL-17 受容体 A 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-17 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-17 阻害薬は、PsA、AS、nr-axSpA の臨床症状改善、身体機能の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したりすることがある。本手引きは、国内外の市販前後調査結果や使用成績報告をもとに、IL-17 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された。

【対象患者】

1) 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 正常上限値以上あるいは 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、アブレミラストである。

2) AS: 2 種類以上の NSAIDs を計 4 週間以上使用しても効果不十分である活動性 AS 患者 (Bath ankylosing spondylitis disease activity index [BASDAI] ≥ 4 ^[11] または ankylosing spondylitis disease activity score [ASDAS] ≥ 2.1 ^[12]) で、活動性を示す他覚的な所見 (他の原因によらない炎症反応上昇または AS の活動性を示す MRI 所見陽性 ^[13]) がある場合。

3) nr-axSpA: わが国における「X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の診断ガイドンス」^[7] に該当し、2 種類以上の NSAIDs を計 4 週間以上使用しても効果不十分である活動性 nr-axSpA 患者。活動性の目安は AS と同様である。

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。

- ・末梢血白血球数 4000/mm³ 以上
- ・末梢血リンパ球数 1000/mm³ 以上
- ・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】

下記の 3 薬剤は自己注射に移行が可能であるが、自己注射に移行する場合には患者の自己注射に対する適性を見極め、十分な指導を実施した後で移行すること。

1. セクキヌマブ^[1]

(PsA) 通常、セクキヌマブとして、1 回 300mg を、初回、1 週後、2 週後、3 週後、4 週後に皮下投与し、以降、4 週間の間隔で皮下投与する。また、体重により、1 回 150mg を投与することができる。

(体重 60kg 以下の患者では 1 回 150mg の投与を考慮すること)。

(AS/nr-axSpA) 通常、セクキヌマブとして、1 回 150mg を、初回、1 週後、2 週後、3 週後、4 週後に皮下投与し、以降、4 週間の間隔で皮下投与する。

2. イキセキズマブ^[2]

(PsA) 通常、イキセキズマブとして初回に 160mg を皮下投与し、2 週後から 12 週後までは 1 回 80mg を 2 週間隔で皮下投与し、以降は 1 回 80mg を 4 週間隔で皮下投与する。なお、12 週時点で効果不十分な場合には、1 回 80mg を 2 週間隔で皮下投与できる。

(AS/nr-axSpA) 通常、イキセキズマブとして 1 回 80mg を 4 週間隔で皮下投与する。

3. ブロダルマブ^[3]

(PsA/ AS/nr-axSpA) 通常、ブロダルマブとして 1 回 210mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。

※注意事項

・セクキヌマブ

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。

・イキセキズマブ

（共通）治療反応は、通常投与開始から 20 週以内に得られる。20 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。

（PsA）投与開始から 12 週以降に 2 週間隔投与で治療反応が得られた場合は、4 週間隔投与への変更を検討すること。なお 4 週間隔投与へ変更後に効果不十分となった患者に対する投与間隔短縮の有効性は確立していない。

・ブロダルマブ

（PsA）治療反応は、通常投与開始から 12 週以内に得られる。12 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。

（AS/nr-axSpA）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. 重篤な感染症（敗血症等）の患者

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、感染症の軽快を確認後に各製剤の投与を行うこと。

2. 活動性結核の患者

結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、各製剤を投与しないこと（既感染については【注意事項】参照）。

3. 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. 本邦および海外の臨床試験や市販後調査報告において、重大な副作用として重篤な感染症が報告されており、潜在結核・結核菌群検査陽性の報告もみられる^{[13]・[14]・[21]}。Th17/IL-17A経路は、粘膜皮膚バリア組織（消化管、呼吸器及び皮膚）において、細菌、寄生虫、真菌に対する主要な免疫監視機構を担っている^[22]。IL-17A阻害薬はこれら感染症に対する免疫応答に影響する可能性があるため、必要に応じて適切な検査および処置を行う。またIL-17A阻害により、好中球の産生及び遊走が抑制されて末梢血好中球数が減少するため、特にカンジダ感染症など真菌症の発現・増悪に注意する。そのため、胸部X線写真撮影が即日可能であり、呼吸器内科専門医/放射線科専門医による読影所見が得られ、日和見感染症を治療できる施設での投与が望ましい。

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/kekkaku-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）」^[23]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・AS/nr-axSpA 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. セクキヌマブ、イクセキズマブ、ブロダルマブの添付文書・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^[24]。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. セクキヌマブ、イクセキズマブ、ブロダルマブ投与においてアナフィラキシー等の重篤な過敏症が起きる可能性があることを十分に考慮し、その観察および対応の準備が必要である。

・緊急処置を直ちに実施できる環境：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. IL-17 阻害薬を含む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^[25]、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. IL-17阻害薬投与中に炎症性腸疾患（クローン病や潰瘍性大腸炎を含む）の悪化や新規発症が報告されている^[26]。IL-17の中和により炎症性腸疾患のリスクが上昇するメカニズムは不明であるが、IL-17 阻害薬投与前には炎症性腸疾患の家族歴や消化管症状の有無について問診をしっかりと行うこと、炎症性腸疾患の患者に投与する場合は観察を十分に行うこと望ましい。

6. 手術後の創傷治癒および感染防御に影響がある可能性がある。日本人関節リウマチ(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^[27-29]と、危険因子であるとする報告^[30-32]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、手術の必要性和共に、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・AS/nr-axSpA 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、セク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^[33]。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。

7. IL-17 阻害薬との間に明らかな因果関係は認められていないものの、臨床試験においてうつ病/うつ状態、自殺念慮/自殺企図の報告がある。乾癬、PsA、AS、SpA は独立したうつ病発症リスクと考えられており^[34-37]、疾患活動性との相関が報告されているため注意を要する^[38-40]。セクキヌマブ、イキセキズマブについてはうつ病/うつ状態と薬剤との関連がないことが報告されており^[41, 42]、むしろ TNF 阻害薬など抗リウマチ薬投与はわずかにうつ病/うつ状態を軽減するという報告もある^[40, 43]。なお、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ため、うつ病/うつ状態・自殺念慮/自殺企図の既往がある患者に投与する場合は経過を十分に観察すること。

8. ヒトにおける IL-17 阻害薬の胎盤、乳汁への移行は不明であるが、動物実験にての胎盤、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-17 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。

9. IL-17 阻害薬との因果関係は明らかではないが、臨床試験において悪性腫瘍の発現が報告されている。臨床試験における悪性腫瘍の発現率は一般の PsA・AS/nr-axSpA 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。

10. 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^[44]。

11. 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^[45]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 コセンティクス ノバルティスファーマ株式会社 2020 年 8 月改訂（第 11 版）
2. 医薬品インタビューフォーム トルツ イーライリリー株式会社 2020 年 9 月改訂（第 7 版）
3. 医薬品インタビューフォーム ルミセフ 協和キリン株式会社 2020 年 11 月改訂（第 3 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: 1441-1447.
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. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. J Rheumatol, 1994; 21: 2286-91.
12. Machado P, Landewé R, Lie E, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity score and improvement scores. Ann Rheum Dis, 2011; 70: 47-53.
13. Lambert RGW, Bakker PA, van der Heijde D, et al. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group. Ann Rheum Dis, 2016; 75: 1958–63.
14. コセンティクス皮下注 150mg 特定使用成績調査(CAIN457AJP02、尋常性乾癬および関節症性乾癬)の最終集計結果（再審査前） ノバルティスファーマ株式会社 2020 年 4 月 10 日作成
15. コセンティクス特定使用成績調査(CAIN457A1402、膿疱性乾癬)の中間集計結果 ノバルティスファーマ株式会社 2020 年 4 月 10 日作成

16. Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB, et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Res Ther*. 2016;21:111.
17. Fujita H, Ohtsuki M, Morita A, et al. Safety and effectiveness of secukinumab in psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis: Real-world evidence in Japan. *J Dermatol*. 2021;48:175-186
18. トルツ皮下注 80mg オートインジェクター トルツ皮下注 80mg シリンジ 市販直後調査結果概要のお知らせ（市販直後調査期間：2019 年 11 月 22 日～2020 年 5 月 21 日） 日本イーライリリー株式会社 2020 年 8 月作成
19. ルミセフ皮下注 210mg シリンジ 「再審査期間中に集積した副作用情報」第 6 回安全性定期報告より（対象期間：2019 年 7 月 4 日～2020 年 7 月 3 日） 協和キリン株式会社 2021 年 2 月作成
20. ルミセフ皮下注 210mg シリンジ -「市販直後調査」副作用収集状況のご報告結果概要のお知らせ-（収集期間：2020 年 11 月 27 日～2021 年 2 月 26 日） 協和キリン株式会社 2021 年 3 月作成
21. Elewski BE, Baddley JW, Deodhar AA, et al. Association of Secukinumab Treatment With Tuberculosis Reactivation in Patients With Psoriasis, Psoriatic Arthritis, or Ankylosing Spondylitis. *JAMA Dermatol*. Published online September 30, 2020. doi:10.1001/jamadermatol.2020.3257
22. Chiricozzi A, Krueger JG. IL-17 targeted therapies for psoriasis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013;22(8):993-1005.
23. 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.
24. 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.
25. 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. Online ahead of print.
26. Fauny M, Moulin D, Ferdinando D, et al. Paradoxical gastrointestinal effects of interleukin-17 blocks. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1132-1138.
27. 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.
28. 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.
29. Ito H, Tsuji S, Nakayama M, et al. Does Abatacept Increase Postoperative Adverse Events in Rheumatoid Arthritis Compared with Conventional Synthetic Disease-modifying Drugs? *J Rheumatol*. 2020;47:502-509.
30. 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.

31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Egeberg A, Thyssen JP, Wu JJ, et al. Risk of first-time and recurrent depression in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *BJD*. 2018;180:116-121.
35. Kamalaraj N, El-Hadda C, Hay P, et al. Systematic Review of Depression and Anxiety in Psoriatic Arthritis. *Int J Rheum Dis* . 2019;22:967-973.
36. Webers C, Vanhoof L, Leue C, et al. Depression in Ankylosing Spondylitis and the Role of Disease-Related and Contextual Factors: A Cross-Sectional Study. *Arthritis Res Ther* . 2019;21:215.
37. Parkinson JT, Foley ÉM, Jadon DR, et al. Depression in patients with spondyloarthritis: prevalence, incidence, risk factors. Mechanisms and management. *The Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1-17.
38. Zhao SS, Jones GT, Macfarlane GJ, et al. Association between comorbidities and disease activity in axial spondyloarthritis: results from the BSRBR-AS. *Rheumatology*. 2020;00:1-10.
39. Redeker I, Callhoff J, Hoffmann F, et al. The prevalence and impact of comorbidities on patients with axial spondyloarthritis: results from a nationwide population-based study. *Arthritis Research & Therapy*. 2020;22:210.
40. Chimenti MS, Fonti GL, Conigliaro P, et al. The burden of depressive disorders in musculoskeletal diseases: is there an association between mood and inflammation? *Ann Gen Psychiatry*. 2021;20:1.
41. Strober BE, Langley RGB, Menter A, et al. No Elevated Risk for Depression, Anxiety or Suicidality With Secukinumab in a Pooled Analysis of Data From 10 Clinical Studies in Moderate-To-Severe Plaque Psoriasis. *Br J Dermatol* . 2018 Feb;178(2):e105-e107.
42. Chiricozzi A, Romanelli M, Saraceno R, et al. No meaningful association between suicidal behavior and the use of IL-17A-neutralizing or IL-17RA-blocking agents. *Expert Opin Drug Safety*. 2016;15:1653-1659.
43. Genovese MC, Mysler E, Tomita T, et al. Safety of ixekizumab in adult patients with plaque psoriasis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: data from 21 clinical trials. *Rheumatology*. 2020;0:1-11.
44. 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.
45. 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.