

関節リウマチ（RA）に対する TNF 阻害療法施行ガイドライン（改訂版）

本邦では現時点（2008年1月）ではインフリキシマブ、エタネルセプトの2種が使用可能である。この2剤は、日本における市販後全例調査によって有効性及び安全性のプロファイルが明らかとなったため、そのエビデンスに基づき、以下のように改訂する。

【ガイドラインの目的】

TNF 阻害薬は、関節リウマチ患者の臨床症状改善・関節破壊進行抑制・身体機能の改善が最も期待できる薬剤であるが、投与中に重篤な有害事象を合併する可能性がある。本ガイドラインは、国内外の市販前後調査結果や使用成績報告をもとに、TNF 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、各主治医が適正に薬剤を使用することを目的に作成した。

【対象患者】

1. 既存の抗リウマチ薬（DMARD）^{註1} 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RA患者。コントロール不良の目安として以下の3項目を満たす者。
 - ・ 圧痛関節数 6 関節以上
 - ・ 腫脹関節数 6 関節以上
 - ・ CRP 2.0mg/dl 以上あるいは ESR 28mm/hr 以上これらの基準を満足しない患者においても、
 - ・ 画像検査における進行性の骨びらんを認める
 - ・ DAS28-ESR が 3.2 (moderate activity) 以上のいずれかを認める場合も使用を考慮する。
2. さらに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。
 - ・ 末梢白血球数 4000/mm³以上
 - ・ 末梢血リンパ球数 1000/mm³以上
 - ・ 血中 -D-グルカン陰性

註1) インフリキシマブの場合には、既存の治療とはメトトレキサート（MTX）6～8mg/週を指す。エタネルセプトの場合には、既存の治療とは本邦での推奨度 A の抗リウマチ薬である、MTX、サラゾスルファピリジン、ブシラミン、レフルノミドと、2005年以降承認されたタクロリムスを指す。

【用法・用量】^{註2}

1. インフリキシマブ
 - ・ 生理食塩水に溶解し、体重 1kg あたり 3mg を緩徐に(2 時間以上かけて)点滴静注する。
 - ・ 初回投与後、2 週後、6 週後に投与し、以後 8 週間隔で投与を継続する。
2. エタネルセプト
 - ・ 10 - 25mg を 1 日 1 回、週に 2 回、皮下注射する。
 - ・ 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。

註2) インフリキシマブは MTX と併用する。エタネルセプトは単独使用が可能であるが、MTX との併用で有効性の向上と同等の安全性が確認されている。

【投与禁忌】

1. 活動性結核を含む感染症を有している。
 - ・ B型肝炎ウイルス(HBV)感染者に対しては、TNF阻害薬投与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、投与すべきではない¹⁾。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、TNF阻害療法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。
 - ・ 非結核性抗酸菌感染症に対しては有効な抗菌薬が存在しないため、同感染患者には投与すべきでない。
2. 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、5mm 以上の石灰化影）を有する。ただし、本剤による利益が危険性を上回ると判断された場合には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本剤の開始を考慮する。
3. 結核の既感染者。ただし、本剤による利益が危険性を上回ると判断された場合には、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本剤の開始を考慮する。
4. NYHA 分類 III 度以上のうっ血性心不全を有する。II 度以下は慎重な経過観察を行う。

NYHA (New York Heart Association) 心機能分類 (1964 年)

 - 度：心臓病を有するが、自覚的運動能力に制限がないもの
 - 度：心臓病のため、多少の自覚的運動能力の制限があり、通常の運動によって、疲労・呼吸困難・動悸・狭心痛等の症状を呈するもの
 - 度：心臓病のため、著しい運動能力の制限があり、通常以下の軽い運動で症状が発現するもの
 - 度：心臓病のため、安静時でも症状があり、最も軽い運動によっても、症状の増悪がみられるもの
5. 悪性腫瘍、脱髄疾患を有する。

【注意事項】

1. 本邦および海外の TNF 阻害薬の市販後調査において、重篤な有害事象は感染症が最多である特に結核・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。
 - ・ 胸部 X 線写真撮影が即日可能であり、呼吸器内科医、放射線専門医による読影所見が得られることが望ましい。
 - ・ 日和見感染症を治療できる。スクリーニング時には問診・ツベルクリン反応・胸部 X 線撮影を必須とし、必要に応じて胸部 CT 撮影などを行い、肺結核を初めとする感染症の有無について総合的に判定する。結核感染リスクが高い患者では、TNF 阻害薬開始 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。
 - ・ 重篤な感染症罹患歴を有する場合は、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本剤投与を考慮する。本邦における市販後全例調査において、以下のような感

染症リスク因子が明らかになっている²⁾³⁾。

	肺炎のリスク因子	重篤な感染症のリスク因子
インフリキシマブ	男性・高齢・stage 以上・既存肺疾患	高齢・既存肺疾患・ステロイド薬併用
エタネルセプト	高齢・既存肺疾患・ステロイド薬併用	高齢・既存肺疾患・非重篤感染症合併・class 以上・ステロイド薬併用

- ・ TNF 阻害療法施行中に肺炎を発症した場合は、通常の市中肺炎とは異なり結核・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（フローチャート参照）。
 - ・ 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。
 - ・ 本邦での市販後全例調査において、ニューモシスチス肺炎の多発が報告されており⁴⁾、高齢・既存の肺疾患・ステロイド薬併用などの同肺炎のリスク因子を有する患者ではST合剤などの予防投与を考慮する。
 - ・ ステロイド薬投与は、感染症合併の危険因子であることが示されている⁵⁾。TNF阻害療法が有効な場合は減量を進め、可能であれば中止することが望ましい。
2. インフリキシマブ投与において 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剤の投与ができる。
 - ・ 本邦における市販後調査において、治験でインフリキシマブを使用し2年間以上の中断の後に再投与を行なった症例で重篤な Infusion reaction（投与時反応）の頻度が有意に高かったため、長期間の中断や休薬の後の再投与は特に厳重な準備とともに進めようことが望ましい。
3. 手術後の創傷治癒、感染防御に影響がある可能性があり、外科手術は TNF 阻害薬の最終投与より2～4週間（インフリキシマブでは半減期が長いので4週間）の間隔の後に行なうことが望ましい。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。
4. TNF 阻害薬の胎盤、乳汁への移行が確認されており、胎児あるいは乳児に対する安全性は確立されていないため、投与中は妊娠、授乳は回避することが望ましい。ただし現時点では動物実験およびヒトへの使用経験において、児への毒性および催奇形性の報告は存在しないため、意図せず胎児への曝露が確認された場合は、ただちに母体への投与を中止して慎重な経過観察のみ進めようことを推奨する。

5. TNF 阻害薬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、全世界でモニタリングが継続されているが、現時点では十分なデータは示されていない。今後モニタリングを継続するとともに、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。

参考文献

- 1) Ann Rheum Dis 2006; 65: 983
- 2) Ann Rheum Dis 2008; 67: 189
- 3) Arthritis Rheum 2007; 56: S182
- 4) N Engl J Med 2007; 357: 1874
- 5) Arthritis Rheum 2006; 54: 628

有限責任中間法人 日本リウマチ学会
リウマチ性疾患治療薬検討委員会
委員長 宮坂信之
(2008.2.1)

TNF阻害療法施行中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャート

