

関節リウマチ (RA) に対する IL-6 阻害薬使用の手引き (2020年2月1日改訂版)

IL-6 阻害薬は、IL-6 のシグナル伝達を阻害することによって抗リウマチ効果を示す薬剤である。現在、トシリズマブとサリルマブの 2 剤が使用可能であり、いずれも IL-6 受容体に対する抗体活性を有する¹。

RA においては、これらの生物学的製剤の高い治療効果をもとに、治療目標が著しく変化して、「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」ことが世界的なコンセンサスとなった。本邦においても、厚生労働省の研究班において、臨床的寛解の維持を目標とした RA の治療目標を提言している²。

また、2008 年の米国リウマチ学会治療勧告 (recommendation)³、日本リウマチ学会の関節リウマチ診療ガイドライン 2014⁴、2016 年の欧州リウマチ学会治療勧告⁵では、RA 患者を早期に診断して速やかにメトトレキサート (MTX) の使用を開始すること、必要な患者には生物学的製剤を早期から使用することが推奨された。このような背景をふまえ、本手引きを従来通り、IL-6 阻害薬を安全かつ効果的に投与するためのものとして位置づける。

【手引きの目的】

IL-6 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-6 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】

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関節リウマチ患者。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。
 - ・ 疼痛関節数 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たさ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、日和見感染に対する安全性を配慮して以下の 3 項目も満たすことが望ましい。
 - ・ 末梢血白血球 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

註 1) 既存の抗リウマチ薬とは、メトトレキサート、サラゾスルファピリジン、ブシラミン、レフルノミド、タクロリムスのいずれかを指す。

【用法・用量】

1. トシリズマブ

1) 点滴静注用製剤

- ・ 一体重 1kg あたり 8mg を 100～250mL の日局生理食塩水に加え希釈し、4 週間隔で点滴静注する。
- ・ 投与開始時は緩徐に点滴静注を行い、患者の状態を十分に観察し、異常がないことを確認後、点滴速度を速め 1 時間程度で投与する。

2) 皮下注製剤

- ・ 162mg を 1 日 1 回、2 週間に 1 回、皮下注射する。
- ・ なお、効果不十分な場合には、1 週間に 1 回まで投与間隔を短縮できる。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。

2. サリルマブ

成人にはサリルマブとして 1 回 200mg を 2 週間間隔で皮下投与する。なお患者の状態により 1 回 150mg に減量すること

【投与禁忌】

1. 活動性結核を含む、重篤な感染症を合併している。

- ・ 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本剤の投与を行う。本剤は、CRP などの炎症マーカーや、発熱などの症状を著明に抑制するため、感染症の悪化を見逃す可能性がある。
- ・ 慢性活動性 EB ウイルス感染(CAEBV)を伴う関節リウマチ患者にトシリズマブの投与がなされ、その急激な悪化により死亡した症例の報告⁶があり、CAEBV を伴う患者への本剤の投与は避ける。

2. 薬剤過敏症を示した患者には投与すべきではない。

【注意事項】

1. 本邦でのトシリズマブの臨床試験、製造販売後全例調査最終解析結果^{7,8}において、感染症が最多の重篤有害事象である。本剤の投与に際しては慢性感染症（慢性副鼻腔炎、痔瘻など）に注意すること、治療中は十分な観察を行い、投与中に重篤な感染症が発現した場合は速やかに適切な処置を行い、感染症のコントロールができるまでは投与を中止すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感が出現した場合は、速やかに主治医に相談するよう指導すること。
2. 最終解析の結果から重篤感染症の危険因子として以下が認められた。

- ・ 本剤投与期間中の併用副腎皮質ステロイドが 5mg/日を超える場合（プレドニゾン換算）
- ・ 呼吸器系疾患の既往・合併
- ・ 罹病期間 10 年以上
- ・ 65 歳以上の高齢者

なお、呼吸器感染はその頻度と生命予後への影響から重要であり、副作用対策の観点から以下の項目に注意をして投与を行う必要がある。また、本剤投与中に発熱、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。フローチャートおよび「生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き（日本呼吸器学会）」等を参照のこと。

1) 肺炎などの感染症

- ・ 胸部 X 線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ることが望ましい。
- ・ IL-6 は、炎症性疾患、感染、悪性腫瘍などで高産生となることが知られている。IL-6 は、CRP などの炎症マーカーを上昇させるのみでなく、発熱、倦怠感といった症状とも関連する。従って、本剤の投与によって、感染症・悪性腫瘍に伴う IL-6 依存性の症状・検査所見の出現が抑制されるためにそれらの合併を見逃す可能性があり、特に臨床症候の変化に注意が必要である。
- ・ ショックあるいは呼吸困難を示した重症肺炎症例があり、前日まで症状がなくイベントの起きた日に来院し肺炎と診断されている⁹⁾。このような症例では、感染の早期の症状が抑制され、重症化して初めて診断された可能性がある。このため、本剤投与中には、軽微な感染症状でも主治医に相談するよう患者に指導する。
- ・ 上記の重篤感染症危険因子が重複する患者への本剤の使用は、治療上の有益性が危険性を大きく上回ると判断される場合にのみ投与する。また、本剤の特徴に関して、家族にも十分注意するよう指導する必要がある。
- ・ 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の接種も積極的に考慮すべきである。

2) 結核・非結核性抗酸菌症

- ・ スクリーニング時には、問診・インターフェロングamma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、肺結核を始めとする感染症の有無について総合的に判定する。
- ・ 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、5mm 以上の石灰化影）を有する患者、インターフェロングamma遊離試験あるいはツベルクリン反応が強陽性の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、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本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、本剤開始 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/日に調整) を 6 ~9 ヶ月行う。
 - 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、RA 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、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本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。「生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き (日本呼吸器学会編集)」等を参照のこと。
- 3) ニューモシスチス肺炎
- ニューモシスチス肺炎は、頻度は多くないが本邦関節リウマチ患者での合併が近年重要視されており、本剤投与中においても報告例が存在する。リスクが多い患者 (高齢、肺合併症、副腎皮質ステロイド投与、末梢血リンパ球減少など) では ST 合剤によるニューモシスチス肺炎の発症抑制を考慮する。
3. IL-6 阻害薬の投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染者 (キャリアおよび既往感染者) に対して本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、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」 (<http://www.ryumachi.jp.com/info/news140423.pdf>) 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¹⁰。C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染者 (キャリア) への本剤の投与例は少なく、一定の見解は得られていない。したがって、現時点ではキャリアへの投与は避けるのが望ましいが、治療上の有益性が危険性を大きく上回ると判断される場合には、IL-6 阻害薬の開始を考慮してもよい。
4. トシリズマブの製造販売後長期フォローアップ調査最終解析結果¹¹において、心機能障害の経時的な上昇は認められなかったが、虚血性心疾患・心不全などの重篤な心機能障害の発現 (0.41/100 人年) が認められている。発現例においては、心機能障害の既往・合併をもつ患者が多く含まれていた。このため、心機能障害の合併・既往のある患者に投与する場合には、必要に応じて循環器内科専門医にコンサルテーションし、あるいは心筋梗塞二次予防に関するガイドラインなどを参考にして慎重に管理する¹¹。また、長期フォローアップ調査の最終解析結果において、脂質異常症を発現した症例と発現しなかった症例の虚血性心疾患を含む心機能障害の発現率は同様であったが、本剤投与により、コレステロール、中性脂肪等の脂質系の検査項目の上昇がしばしば認められるため¹²、必要に応じて、日本動脈硬化学会動脈硬化性疾患予防ガイドラインなどにのっとり脂質異常症治療薬の投与を行うことが推奨される。

5. 肝機能障害の危険因子として、肝機能障害の既往・合併、MTX 併用、抗結核薬併用、BMI 値として 25kg/m^2 以上の肥満が認められたため、これらの患者では定期的に肝機能検査を実施することが望ましい。
6. 間質性肺炎の危険因子として、間質性肺炎の既往・合併、65 歳以上の高齢、喫煙歴が認められている。これらの患者の投与に際しては発熱、咳、呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線検査、CT 検査等を実施する。
7. 本剤投与中に消化管穿孔を起こした症例の報告がある。憩室炎の既往・合併例には慎重な投与が必要である。なお、消化管穿孔が疑われる症状が認められた場合には、腹部 X 線検査、CT 検査等を実施する。
8. 副腎皮質ステロイドは、感染症発症の重要な危険因子であることが示されており、本剤が有効な場合にはステロイド減量を進め、可能であれば中止することが望ましい。
9. IL-6 阻害薬投与により、アナフィラキシーショックを含む重篤な infusion reaction が起こる可能性があることを考慮し、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など、緊急処置が直ちにできる環境が必要である。
10. IL-6 阻害薬が血中に残っている間に手術が施行されると、術後 CRP 上昇が認められない、更に WBC 上昇も正常範囲に留まることが指摘されている。従って、本剤投与中に手術を施行する場合には CRP や白血球数に依存せず、局所症状に注意して手術部位感染(SSI)の早期発見に努める^{13,14}。また、手術後に創傷治癒が遅延する可能性がある。
11. ヒト IgG は胎盤、乳汁へ移行することが知られており、本剤も同様である。従って、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胎児への毒性および催奇形性についての報告は存在しないので、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行なうことを推奨する。また、トシリズマブの乳汁移行は極めて少ないことが報告されている¹⁵。
12. 製造販売後長期フォローアップ調査最終解析結果¹¹において IL-6 阻害薬の投与による悪性腫瘍発現への影響は示唆されていないが、本剤投与中に悪性腫瘍を認めた症例の報告があることから、現時点では、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避けるのが望ましい。
13. 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、トシリズマブ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¹⁶。

14. 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。
15. 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（Kekkaku Vol. 88, No. 5: 497-512, 2013）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。

文 献

1. Mihara M, Kasutani K, Okazaki M, et al. Tocilizumab inhibits signal transduction mediated by both mIL-6R and sIL-6R, but not by the receptors of other members of IL-6 cytokine family. *Int Immunopharmacol* 2005;5:1731-40.
2. 厚生労働省. 厚生労働省研究班「寛解導入療法の体系化に関する研究班」平成19-21年度総合報告書 2010.
3. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-84.
4. 日本リウマチ学会「関節リウマチ診療ガイドライン 2014」.
5. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016;75:3-15.
6. Ogawa J, Harigai M, Akashi T, et al. Exacerbation of chronic active Epstein-Barr virus infection in a patient with rheumatoid arthritis receiving humanised anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1667-9.

7. アクテムラ最終報告. アクテムラ点滴静注用 全例調査最終報告「関節リウマチ」「多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」.
8. Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. *Mod Rheumatol* 2010;20:222-32.
9. Fujiwara H, Nishimoto N, Hamano Y, et al. Masked early symptoms of pneumonia in patients with rheumatoid arthritis during tocilizumab treatment: a report of two cases. *Mod Rheumatol* 2009;19:64-8.
10. B型肝炎. B型肝炎治療ガイドライン 日本肝臓学会 肝炎治療ガイドライン作成委員会編.
11. アクテムラ長期フォローアップ. アクテムラ点滴静注用 長期フォローアップ調査最終報告「関節リウマチ」.
12. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1761-9.
13. Hirao M, Hashimoto J, Tsuboi H, et al. Laboratory and febrile features after joint surgery in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2009;68:654-7.
14. Momohara S, Hashimoto J, Tsuboi H, et al. Analysis of perioperative clinical features and complications after orthopaedic surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in a real-world setting: results from the multicentre TOcilizumab in Perioperative Period (TOPP) study. *Mod Rheumatol* 2013;23:440-9.
15. Saito J, Yakuwa N, Takai C, et al. Tocilizumab concentrations in maternal serum and breast milk during breastfeeding and a safety assessment in infants: a case study. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:1499-501.
16. 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.

一般社団法人日本リウマチ学会
ガイドライン委員会
RA 治療薬ガイドライン小委員会
委員長 川人豊
(2020.2.1)

更新記録

2008年7月 関節リウマチ(RA)に対するトシリズマブ使用ガイドライン初版策定

2010年7月 改訂第2版

2012年7月 改訂第3版
2013年6月 改訂第4版
2014年6月 改訂第5版
2014年11月 改訂第6版
2017年3月 改訂第7版
2018年8月 改訂第8版(関節リウマチに対するIL-6阻害薬使用ガイドラインに改訂)
2019年6月 改訂第9版
2020年2月 改訂第10版

生物学的製剤、JAK 阻害薬投与中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャート

