

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

トシリズマブは、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。2008 年 4 月に本邦で RA の承認が得られたが、米国及び欧州においては現時点（2008 年 7 月）でいずれも申請中である。現在トシリズマブの市販後全例調査を実施中であるが、現時点ではその有効性及び安全性に関する十分なデータは存在しない。このため、現在までの国内外の臨床試験の成績を参考にして、以下のような暫定的なガイドラインを作成した。今後、市販後全例調査の結果に基づいて漸次改訂をする予定である。

【ガイドラインの目的】

トシリズマブは、関節リウマチ患者の臨床症状の改善・関節破壊進行の抑制・身体機能の改善に有効であることが本邦での臨床試験により証明された薬剤であるが、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、国内で実施された治験の結果を基に、トシリズマブ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とする。

【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

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 -D-グルカン陰性

註 1) 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メトトレキサート、サラゾスルファピリジン、プシラミン、レフルノミド、タクロリムス、生物学的製剤のインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブを指す。

【用法・用量】

- ・ 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。

【投与禁忌】

1. 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、感染症の治療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、感染症の悪化を見過ごす可能性がある。
- ・ 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本剤の投与がなされ、その急激な悪化により死亡した症例の報告¹⁾があり、CAEBV を伴う患者への本剤の投与は避けるべきである。
- ・ B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染者に対しては、安全性が確立されていないため投与すべきではない。

2. 本剤は、トシリズマブに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. 本邦での本剤の臨床試験において、感染症が最多の重篤有害事象である²⁾。特に、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、トシリズマブ投与中に発熱、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(フローチャート参照)。

1) 肺炎などの感染症

- ・ 胸部 X 線撮影が即日可能であり、呼吸器専門医、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。
- ・ 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、特に注意が必要である。
- ・ ショックあるいは呼吸困難を示した肺炎症例があり、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³⁾。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。
- ・ 本剤の長期投与例において、75 歳以上の高齢者にて重症肺炎症例がみられたことから、高齢者への本剤の使用は、利益が危険性を大きく上回ると判断される場合にのみ投与を検討する。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考慮すべきである。

2) 結核・非結核性抗酸菌症

- ・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、ツベルクリン反応が強陽性の患者については、定期的に胸部 X 線撮影を実施し、結核症状の発現に十分注意をする。
- ・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などでは、本剤投与開始 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）を少なくとも 6～9 ヶ月行うことが望ましい。
- ・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。

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、ステロイド薬投与、末梢血リンパ球減少など）では ST 合剤などの予防投与を考慮する。

4) 憩室穿孔

- ・本剤投与中に憩室穿孔を起こした症例の報告があり、憩室炎の既往・合併例には慎重な投与が必要である。

5) ウイルス性肝炎

- ・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、利益が危険性を大きく上回ると判断される場合には、慎重な経過観察を行いながら投与を実施する。

2. 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⁴⁾。必要に応じて、高脂血症治療ガイドラインにのっとり高脂血症治療薬の投与を行う。本事象により、心血管系の有害事象の頻度が上昇したとの報告は現時点ではない。一方、本剤が虚血性心疾患を合併している患者に投与された経験は少数例しかないが、そのような疾患の合併患者においては定期的な心電図の確認をしながら慎重に投与する。

3. 本邦では、本剤と他の DMARD との併用実績はない。海外では MTX を中心に本剤との併用した成績が報告されているが、副作用として肝機能検査異常の頻度が高くなることが知られている⁵⁾。本邦にて承認されている MTX の用量による結果は不明であるが、MTX との併用時においては定期的な肝機能検査を実施することが望ましい。

4. ステロイド薬は、感染症合併の危険因子であることが示されている。トシリズ

マブが有効な場合には減量を進め、可能であれば中止することが望ましい。

5 . 本剤投与により、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薬の投与など、緊急処置が直ちにできる環境が必要である。

6 . 手術後の創傷治癒に関しては例数が少なく確定はしていないが、創傷治癒が遅延する可能性がある。本剤の血中濃度が残っている間に手術が施行されると、感染があっても CRP が上昇しない可能性がある。従って、本剤投与中に手術を施行する場合には CRP に依存せず、白血球などの推移に注意して感染症をチェックする。

7 . 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、意図せず胎児への暴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うことを推奨する。

8 . 本剤の投与により悪性腫瘍の発生頻度が上昇するというデータは現時点で示されていない⁶⁾。今後、製造販売後の調査にて長期的な検討が待たれるところであるが、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。

参考文献

- 1) Ann Rheum Dis 2006: 65: 1667
- 2) Ann Rheum Dis 2008: 67(Suppl): 478
- 3) Mod Rheumatol 2008: 18(Suppl): 86
- 4) Arthritis Rheum 2004: 50 : 1761
- 5) Arthritis Rheum 2006: 54: 2817
- 6) Ann Rheum Dis 2007: 66(Suppl): 122

トシリズマブ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

