

関節リウマチ(RA)に対する TNF 阻害薬使用ガイドライン

(2014 年改訂版)

TNF 阻害薬が関節リウマチ(RA)の治療に導入され、現在、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブペゴルの 5 剤が使用可能である。

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、バイオフリー、ドラッグフリー寛解の可能性も視野に入れた RA の治療目標を提言している¹⁾。

また、2008 年の米国リウマチ学会治療勧告(recommendation)²⁾や、2010 年の欧州リウマチ学会治療勧告³⁾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、本ガイドラインを従来通り、TNF 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。このたび、2012 年に米国リウマチ学会治療推奨(2012 ACR recommendations)が改訂されたこと⁴⁾、目標達成に向けた治療(Treat to Target : T2T)⁵⁾の世界的な取り組みが始まったことに加え、2011 年にゴリムマブが承認され、2012 年にアダリムマブが他の抗リウマチ薬の使用経験のない場合でも有用であるというエビデンスが示された。2013 年に欧州リウマチ学会議推奨(EULAR recommendation)が改訂されたこと⁶⁾事から、本ガイドラインを一部改訂した。

【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 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 disease activity)以上

のいずれかを認める場合も使用を考慮する。

2. 既存の抗リウマチ薬による治療歴のない場合でも、罹病期間が 6 ヶ月未満の患者では、DAS28-ESR が 5.1 超(high disease activity)で、更に予後不良因子 (RF 陽性、抗 CCP 抗体陽性又は画像検査における骨びらんを認める)を有する場合には、MTX との併用による使用を考慮する。

3. 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。

- ・末梢血白血球数 4000/mm³ 以上
- ・末梢血リンパ球数 1000/mm³ 以上
- ・血中 βD-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 MTX 6~16mg/週を指す。エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブおよびセルトリズマブペゴルの場合には、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、タクロリムスのいずれかを指す。

【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。
- ・6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、段階的に 10mg/kg までの増量と最短 4 週間まで投与間隔の短縮を行うことができる。但し、投与間隔を短縮する場合は 6mg/kg を上限とする。

2 エタネルセプト

- ・10-25mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25-50mg を 1 日 1 回、週に 1 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に移行すること。

3 アダリムマブ

- ・40mgを1日1回、2週間に1回、皮下注射する。
- ・なお、効果不十分の場合、1回80mgまで増量できる。ただし、メトレキサートなどの抗リウマチ薬を併用する場合には、80mg隔週への増量を行わないこと。
- ・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に移行すること。

4 ゴリムマブ

- ・メトレキサートを併用する場合:50mgを1日1回、4週間に1回、皮下注射する。なお、患者の症状に応じて、1回100mgを使用することができる。
- ・メトレキサートを併用しない場合:100mgを1日1回、4週間に1回、皮下注射する。

5 セルトリズマブペゴル

- ・1 回 400 mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以後 1 回 200 mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。
- ・なお、症状安定後には、1 回 400 mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。

- ・ 医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。

註 2)インフリキシマブは MTX と併用する。エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブおよびセルトリズマブペゴル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(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」(<http://www.ryumachi-jp.com/info/news110926.html>) 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²⁾。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、同感染患者には原則として投与すべきでない。

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、5 mm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)

I 度:心臓病を有するが、自覚的運動能力に制限がないもの

II 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

III 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

IV 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。

・日和見感染症を治療できる。スクリーニング時には問診・インターフェロン-γ 遊離試験キット(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。

- ・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活動性結核が認められたとの報告がある。TNF 阻害薬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^{8) 9)10)}。
- ・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。

	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 ⁸⁾	男性・高齢・stage III 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 ⁹⁾	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 III 以上・ステロイド薬併用
アダリムマブ ¹⁰⁾	65 歳以上・間質性肺炎の既往/合併*・stage III 以上	65 歳以上・糖尿病の既往/合併・間質性肺炎の既往/合併*・class III 以上

*:喘息・閉塞性肺疾患の既往/合併・その他非感染性の呼吸器疾患の既往/合併及び胸部X線検査異常を含む

・TNF 阻害療法施行中に肺炎を発症した場合は、通常の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、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¹¹⁾、高齢・既存の肺疾患・副腎皮質ステロイド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。

・副腎皮質ステロイド投与は、感染症合併の危険因子であることが示されている¹²⁾。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行なうことが望ましい。

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ことため 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^{註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を明らかに示した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行なうことを推奨する。

註 3) セルトリズマブペゴルは Fc 領域を有さないため胎盤通過に関与する FcRn 受容体の影響を受けず、胎盤通過が極めて少ないことが報告されている¹³⁾。

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) 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』報告書
- 2) Arthritis Rheum 2008; 59: 762
- 3) Ann Rheum Dis 2010; 69:964
- 4) Arthritis Care & Research 2012; 64(5):625
- 5) Ann Rheum Dis 2010; 69: 631
- 6) Ann Rheum Dis 2013; Published online: 25 October
- 7) Ann Rheum Dis 2006; 65: 983
- 8) Ann Rheum Dis 2008; 67: 189
- 9) Arthritis Rheum 2007; 56: S182
- 10) Mod Rheumatology ; Published online: 13 October 2011
- 11) N Engl J Med 2007; 357: 1874
- 12) Arthritis Rheum 2006; 54: 628
- 13) Toxicol Sci. 2011; 122: 170

一般社団法人日本リウマチ学会
調査研究委員会
生物学的製剤使用ガイドライン策定小委員会
委員長 竹内 勤
(2014.2.1)