

関節リウマチ(RA)に対する TNF 阻害薬使用の手引き

(2020 年 2 月 1 日改訂版)

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、バイオフィリー、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、2010 年の欧州リウマチ学会治療勧告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 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、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。欧米では、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⁵、目標達成に向けた治療 (Treat to Target : T2T) の世界的な取り組みが始まったこと⁶ に加え、2016 年に欧州リウマチ学会の推奨 (EULAR recommendation) が改訂されている⁷。

本改訂ではバイオシミラー医薬品を追加した。バイオシミラー (BS) とはバイオ後続品であり、先行バイオ医薬品の特許満了後に、それらと同等の安全性、有効性を有する低薬価の医薬品として、開発されたものである。日本人を対象とした臨床研究においても、臨床的有効性と安全性の同等性は確認されている⁸⁻¹⁰。バイオ製剤は高分子化合物であり、先行バイオ医薬品と同一の分子構造を有する後続品を開発することは不可能であり、構造が完全に同一である低分子後発医薬品 (ジェネリック) とは根本的に異なる。BS の安全性、免疫原性プロファイルは市販後調査などにより十分に評価する必要がある^{11,12}。

【手引きの目的】

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、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 β D-グルカン陰性

註 1) インフリキシマブ、インフリキシマブ BS 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、エタネルセプト BS、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 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で移行すること。

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隔週への増量は行わないこと。
- ・ 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で移行すること。

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。

- ・ 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。

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。

6. インフリキシマブ BS

- ・ 通常、体重1kg 当たり3mg を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。
- ・ なお、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、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1回の体重1kg 当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば 10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mg とする。また、最短の投与間隔は4週間とする。

7. エタネルセプト BS

- ・ 本剤を、通常、成人にはエタネルセプト(遺伝子組換え)として 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。本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、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、インフリキシマブ BS は MTX と併用する。エタネルセプト、エタネルセプト BS、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. 活動性結核を含む重篤な感染症を有している。
 - ・ 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 TNF 阻害薬の投与を行う。
2. 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

3. 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(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、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、TNF 阻害薬による利益が危険性を上回ると判断された場合には TNF 阻害薬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、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 TNF 阻害薬投与を考慮する。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^{13,14}。
- ・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。
- ・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、TNF 阻害薬による利益が危険性を上回ると判断された場合には TNF 阻害薬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。

	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 阻害薬投与中に発熱、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。
 - ・ 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¹⁵、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 合剤によるニューモシスチス肺炎の発症抑制考慮する。
 - ・ 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¹⁶。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. 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/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¹⁷。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。
 3. インフリキシマブ、インフリキシマブ BS 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。
 4. 周術期における TNF 阻害薬の継続投与は手術後の創傷治癒、感染防御に影響がある可能性がある。日本人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の危険因子ではないとする報告^{18,19}と、危険因子であるとする報告²⁰⁻²²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2014」⁴は「生物学的製剤投与下における整形外科手術では SSI に注意することを推奨する(推奨の強さ:弱い)とし、「生物学的製剤投与は、手術部位感染 (SSI) の発生率を軽度上昇させる可能性があり、特に人工関節全置換術時はその可能性が高い」と結論している。また、生物学的製剤投与は、RA 患者の整形外科手術において、創傷治癒遅延の発生率を増加させるとのエビデンスは得られなかったことから、「生物学的製剤投与下における整形外科手術では創傷治癒遅延に注意することを推奨する(推奨の強さ:弱い)としている。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

術の必要性と共に、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、休薬によりRAの再燃が生じるおそれがあり、世界各国の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。TNF阻害薬以外の生物学的製剤に周術期の休薬の要否に関する明確なエビデンスはない。「関節リウマチ診療ガイドライン2014」では整形外科手術の周術期に生物学的製剤を休薬した群と継続した群を比較した試験に絞り込んだが、いずれも後方視的試験であり、「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(推奨の強さ:弱い)」としている。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。海外のガイドラインにおける術前休薬期間は、米国(ACR)では少なくとも1週間²、英国(BSR)では半減期の3-5倍²³、フランス(CRI)では無菌下のマイナー手術において少なくともインフリキシマブ、インフリキシマブBSで4週、エタネルセプトで1-2週、アダリムマブで3-4週の休薬を、また汚染された環境ではそれぞれ8週、2-3週、4-6週の休薬を提案している²⁴。ゴリムマブ、セルトリズマブペゴルについてはいずれも記載がみられない。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。

5. 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とエタネルセプトは胎盤通過性が極めて少ないことが報告されている^{25,26}。

6. 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。
7. 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、TNF 阻害薬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²⁷。
8. 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/kekaku-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。

9. 手引きは保険診療の規則とは必ずしも一致し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. 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.
2. 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.
3. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964-75.
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. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:625-39.
6. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631-7.
7. 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.
8. Matsuno H, Tomomitsu M, Hagino A, Shin S, Lee J, Song YW. Phase III, multicentre, double-blind, randomised, parallel-group study to evaluate the similarities between LBEC0101 and etanercept reference product in terms of efficacy and safety in patients with active rheumatoid arthritis inadequately responding to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2018;77:488-94.
9. Takeuchi T, Yamanaka H, Tanaka Y, et al. Evaluation of the pharmacokinetic equivalence and 54-week efficacy and safety of CT-P13 and innovator infliximab in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2015;25:817-24.

10. Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi T, et al. Safety and efficacy of CT-P13 in Japanese patients with rheumatoid arthritis in an extension phase or after switching from infliximab. *Mod Rheumatol* 2017;27:237-45.
11. Dorner T, Kay J. Biosimilars in rheumatology: current perspectives and lessons learnt. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:713-24.
12. Dorner T, Strand V, Cornes P, et al. The changing landscape of biosimilars in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2016;75:974-82.
13. Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:189-94.
14. Koike T, Harigai M, Ishiguro N, et al. Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: postmarketing surveillance report of the first 3,000 patients. *Mod Rheumatol* 2012;22:498-508.
15. Harigai M, Koike R, Miyasaka N, Pneumocystis Pneumonia under Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy Study G. Pneumocystis pneumonia associated with infliximab in Japan. *N Engl J Med* 2007;357:1874-6.
16. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006;54:628-34.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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- α blockers decreases complications? Rheumatology (Oxford) 2010;49:341-7.
23. Ding T, Ledingham J, Luqmani R, et al. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies. Rheumatology (Oxford) 2010;49:2217-9.
 24. Pham T, Claudepierre P, Deprez X, et al. Anti-TNF alpha therapy and safety monitoring. Clinical tool guide elaborated by the Club Rhumatismes et Inflammations (CRI), section of the French Society of Rheumatology (Societe Francaise de Rhumatologie, SFR). Joint Bone Spine 2005;72 Suppl 1:S1-58.
 25. Wakefield I, Stephens S, Foulkes R, Nesbitt A, Bourne T. The use of surrogate antibodies to evaluate the developmental and reproductive toxicity potential of an anti-TNFalpha PEGylated Fab' monoclonal antibody. Toxicol Sci 2011;122:170-6.
 26. Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, Saito H, Yamaguchi K. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. Ann Rheum Dis 2009;68:1793-4.
 27. 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

- | | |
|----------|-----------------------------------|
| 2006年4月 | 関節リウマチ(RA)に対するTNF阻害療法施行ガイドライン初版策定 |
| 2008年1月 | 改訂第2版 |
| 2010年9月 | 改訂第3版 |
| 2012年7月 | 改訂第4版 |
| 2014年2月 | 改訂第5版 |
| 2014年6月 | 改訂第6版 |
| 2015年3月 | 改訂第7版 |
| 2017年3月 | 改訂第8版 |
| 2018年8月 | 改訂第9版 |
| 2018年11月 | 改訂第10版 |

2019年6月 改訂第11版

2020年2月 改訂第12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

