

関節リウマチ(RA)に対するアバタセプト使用の手引き

(2023年3月22日改訂版)

アバタセプトは、CTLA-4分子の細胞外ドメインとヒト免疫グロブリンIgG1のFc領域からなる可溶性融合蛋白で、抗原提示細胞表面のCD80/86に結合することで、T細胞の活性化を阻害し、抗リウマチ効果を示す薬剤である。海外では米国、欧州で関節リウマチ(RA)治療薬として承認され、有効性および安全性が報告されている¹。本邦では2010年に静注製剤、2013年に皮下注製剤が承認された。

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。

“目標達成に向けた治療(Treat to Target:T2T)^{3,4}の概念に基づいた日本リウマチ学会や欧米のガイドライン・リコメンデーション^{5,6,7}では、MTXを含む従来型経口抗リウマチ薬(csDMARD)で治療抵抗性のRA患者では、生物学的製剤を使用することが推奨されている。このような背景をふまえ、本手引きを従来通り、アバタセプト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

アバタセプトは、RA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、国内外での臨床試験および海外での市販後調査の成績を基に、アバタセプト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とする。

対象患者

- 過去の治療において、メトトレキサート(MTX)をはじめとする少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患活動性に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。
- さらに、日和見感染症に対する安全性を配慮して以下の3項目を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

用法・用量

1. 点滴静注製剤

- 体重別の用量[<60kgで500mg(2バイアル)、60~100kgで750mg(3バイアル)、>100kgで1000mg(4バイアル)]を1バイアルあたり10mLの日局注射用水(日局生理食塩液も使用可)で溶解後、日局生理食塩液(100mL)で希釈し、30分かけて点滴静注する。
- 初回投与後、2週後、4週後に投与し、以後4週間隔で投与を継続する。

2. 皮下注製剤

- ・ 投与初日に負荷投与 (loading dose)として点滴静注を行った後、同日中に 125mg を 1 日 1 回の皮下注射を行い、その後、週 1 回、皮下注射する。また、125mg を 1 日 1 回、週 1 回、皮下注射から開始することもできる。
- ・ アバタセプト点滴静注用製剤から皮下注製剤に切り替える場合、負荷投与は行わず、次に予定している点滴静注の代わりに初回皮下注射を行うこと。
- ・ 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。

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本剤の投与を行う。
2. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者には投与すべきではない。

注意事項

1. 感染症

- ・ アバタセプトの本邦での臨床試験および海外での臨床試験と市販後調査において、重篤な有害事象では感染症が最多である⁸。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、以下の項目に注意して投与を行う必要がある。
- ・ 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うえで本剤投与を考慮する。
- ・ 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。アバタセプトが有効な場合は、副腎皮質ステロイドの減量を進め、可能であれば中止することが望ましい。
- ・ 本剤と TNF 阻害薬の併用は感染症および重篤な感染症のリスクを増加させることがあるため、併用をすべきではない⁹。また、他の生物学的製剤との併用に関しては経験が少ないため併用を避けるべきである。

1) 呼吸器感染症全般・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施設での投与が望ましい。
- ・ 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。
- ・ 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/編)」等を参照のこと。

- 慢性閉塞性肺疾患のある患者に本剤を投与する場合には、慢性閉塞性肺疾患の増悪や気管支炎を含む重篤な副作用が発現するリスクが増加する⁹ため、十分に注意しながら投与する必要がある。

2) 結核・非結核性抗酸菌症

- 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 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。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/日に調節)を6~9ヵ月行う。
- 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。
- 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」¹⁰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。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)」等を参照のこと。

3) ニューモシスチス肺炎

- 本邦のRA患者において、ニューモシスチス肺炎の合併が近年重要視されており、リスクが高い患者(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。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。

4) 肝炎ウイルス感染症

- 本剤の投与に先立って、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、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、日本肝臓学会「B 型肝炎治療ガイドライン」を参考に処する¹¹。
- 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、本剤の開始を考慮してもよい。

2. ワクチン

- 呼吸器感染症予防のために、インフルエンザワクチンおよび新型コロナウイルス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。
- 生ワクチン〔帯状疱疹 (水痘)、麻疹、風疹、おたふくかぜ、BCG など〕は、本剤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 ヶ月頃までは生ワクチンを接種しないことが望ましい¹²。50 歳以上の患者に対しては帯状疱疹予防のための不活化ワクチンである乾燥組換え帯状疱疹ワクチン (シングリックス®筋注用) が使用可能であるが、リウマチ性疾患患者における安全性のエビデンスは十分ではないため、当該患者のリスクベネフィットに鑑みて使用を考慮すること。

3. Infusion reaction (投与時反応) への対策

- 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の投与など、緊急処置が直ちにできる環境が必要である。

4. 周術期管理

- 周術期における生物学的製剤の管理について、日本リウマチ学会の「関節リウマチ診療ガイドライン 2020」⁵ は「整形外科手術の周術期には生物学的製剤 (bDMARD) の休薬を推奨する (推奨の強さ: 弱い)」、「整形外科手術の周術期における bDMARD の継続は、手術部位感染 (SSI)、創傷治癒遅延のリスクを高める可能性があることから、術前後は休薬することを推奨する。休薬をする場合は RA の再燃に注意が必要である」としている。手術計画の立案に当たっては、この推奨について患者へ説明し、インフォームドコンセントを得る必要がある。
- 本剤の休薬期間のエビデンスは限られるが、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。術前休薬期間について定まったものはないが、目安として、海外のガイドラインにおける bDMARD の術前休薬期間をあげる。

- ◇ 米国リウマチ学会と米国股・膝関節学会との共同ガイドラインにおいては、人工膝および股関節全置換術の周術期の場合、それぞれのbDMARDの予定投与日以降を推奨している¹³(推奨の強さ:弱い)。これは半減期を超える期間の休薬で、薬物の血中濃度は安全域に低下していると考えられることや、インフリキシマブ、アバタセプトの休薬期間に関するエビデンスをもとにしている^{14,15}。
- ◇ 英国(BSR)でも同様に、少なくとも1投与間隔は休薬することを推奨している。感染のハイリスクの手術においては、半減期の3~5倍の休薬を推奨している¹⁶。
- ・ 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り、上記欧米のガイドラインでもそのように推奨されている^{13,16}。

5. 周産期・授乳期管理

- ・ ヒトにおける本剤の胎盤、乳汁への移行は不明であるが、動物実験において胎盤、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。動物実験において、催奇形性は認めなかったが、ラットにおいて200mg/kg(ヒトに125mgを皮下投与した場合の25倍のAUCに相当)で雌出生児に自己免疫様の所見が報告されている。ヒトへの限られた使用経験において、現時点では胎児への毒性および催奇形性の報告は存在しない¹⁷。本剤を投与中の妊娠計画はリスクベネフィットを十分に勘案し、可能であれば妊娠が判明次第、薬剤継続の可否を検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- ・ 本剤は分子量が大きく乳汁中にはほとんど分泌されないこと、分泌されていたとしても乳児における生体利用率は非常に低いこと、出産後は高率に疾患活動性が再燃すること、母乳栄養からうける母児のメリットは大きいことから、授乳中の使用は可能である。

6. 悪性腫瘍への配慮

- ・ 海外の臨床試験および市販後成績では、本剤の投与により悪性腫瘍の発生頻度が経時的に増加することは認められていない¹⁸。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事が望ましい。

参考文献

-
- ¹ Kremer JM, Dougados M, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:2263-71.
 - ² 厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業. 関節リウマチの寛解導入療法体系化に関する研究 平成 21 年度 総括・分担研究報告書. 2010.
 - ³ 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.
 - ⁴ 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.

-
- ⁵ 一般社団法人日本リウマチ学会編. 関節リウマチ診療ガイドライン 2020. 診断と治療社 2021.
- ⁶ Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2021;73:1108-23.
- ⁷ Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023;82:3-18.
- ⁸ Westhovens R, Kremer JM, Moreland LW, et al. Safety and efficacy of the selective costimulation modulator abatacept in patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: a 5-year extended phase IIB study. *J Rheumatol* 2009;36:736-42 .
- ⁹ Weinblatt M, Combe B, Covucci A, et al. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2807-16.
- ¹⁰ 日本結核病学会予防委員会・治療委員会. 潜在性結核感染症治療指針. *結核* 2013;88: 497-512.
- ¹¹ 一般社団法人日本肝臓学会編. B型肝炎治療ガイドライン(第4版). 2022.
https://www.jsh.or.jp/lib/files/medical/guidelines/jsh_guidlines/B_v4.pdf
- ¹² Kobayashi I, Mori M, Yamaguchi K, et al. Pediatric Rheumatology Association of Japan recommendation for vaccination in pediatric rheumatic diseases. *Mod Rheumatol* 2014 ;25:335-43.
- ¹³ Goodman SM, Springer BD, Chen AF, et al. 2022 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients with Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty *Arthritis Rheumatol* 2022;74:1464-73.
- ¹⁴ George MD, Baker JF, Winthrop K, et al. Timing of Abatacept Before Elective Arthroplasty and Risk of Postoperative Outcomes. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;71:1224-33.
- ¹⁵ George MD, Baker JF, Hsu JY, et al. Perioperative Timing of Infliximab and the Risk of Serious Infection After Elective Hip and Knee Arthroplasty. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:1845-54.
- ¹⁶ Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:e3-e42.
- ¹⁷ Kumar M, Ray L, Vemuri S, et al. Pregnancy outcomes following exposure to abatacept during pregnancy. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:351-6.
- ¹⁸ Simon TA, Smitten AL, Franklin J, et al. Malignancies in the rheumatoid arthritis abatacept clinical development programme: an epidemiological assessment. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1819-26.

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
(2023.3.22)

更新記録

2010年9月 関節リウマチ(RA)に対するアバタセプト使用ガイドライン初版策定

2014年6月 改訂第2版

2014 年 8 月 改訂第 3 版

2017 年 3 月 改訂第 4 版

2019 年 6 月 改訂第 5 版

2020 年 2 月 改訂第 6 版

2022 年 10 月 改訂第 7 版

2023 年 3 月 改訂第 8 版

