

関節リウマチ(RA)に対するIL-6 阻害薬使用の手引き

(2023年3月22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。

関節リウマチ(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、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、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

- 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. トシリズマブ

1) 点滴静注用製剤

- 体重 1kg あたり 8mg を 100~250mL の日局生理食塩液に加え希釈し、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

- ・ 200mg を 1 日 1 回、2 週間間隔で皮下注射する。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。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 RA 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⁸があり、CAEBV を伴う患者への本剤の投与は避ける。
2. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に投与すべきではない。

注意事項

1. 感染症

- ・ 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^{9,10}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。
- ・ 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、IL-6 阻害薬が有効な場合には副腎皮質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。

1) 呼吸器感染症全般・肺炎などの感染症

- ・ 市販後調査の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(プレドニゾロン換算)
 - ◇ 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

- ・ 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。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/編)」等を参照のこと。
- ・ 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。
- ・ 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。したがって、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¹⁾。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。

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 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、肺結核をはじ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 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、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。
- ・ 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」¹²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

- ・ ニューモシスチス肺炎は、頻度は多くないが本邦RA患者での合併が重要視されており、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、日本リウマチ学会によるおよび日本肝臓学会「B型肝炎治療ガイドライン」を参考に処置する¹³。
- ・ 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、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の接種も積極的に考慮すべきである。
- ・ 生ワクチン〔带状疱疹(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ヵ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。

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ヵ月頃までは生ワクチンを接種しないことが望ましい¹⁴。

- ・ 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. 心血管疾患への対策

- ・ 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¹⁵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。
- ・ トシリズマブの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¹⁶、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¹⁷」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。

4. 肝機能障害への対策

- ・ 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/m²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。

5. 間質性肺疾患への対策

- ・ 間質性肺疾患の危険因子として、間質性肺疾患の既往・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。

6. 消化管合併症への対策

- ・ 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。

7. Infusion reaction(投与時反応)への対策

- 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。

8. 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」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¹⁸ (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^{19,20}。
 - 英国 (BSR) でも同様に、静注1か月毎の場合は少なくとも4週皮下注毎週投与の場合は少なくとも2週の休薬を推奨している。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²¹。
- ※ 米英ではトシリズマブ皮下注は毎週投与が標準治療である点に注意。
- IL-6 阻害療法中は、一定の期間休薬していても、術後 CRP の上昇は抑制されていることも多く、CRP の推移だけでなく、創部の観察を含め、より慎重な経過観察を行う必要がある。
- 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^{18,21}。

9. 周産期・授乳期管理

- ヒトにおけるトシリズマブ、サリルマブの胎盤、乳汁への移行は不明であるが、動物実験においてトシリズマブの胎盤への移行およびサリルマブの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。動物実験および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^{22,23}。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。

- IL-6 阻害薬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。

10. 悪性腫瘍への配慮

- 製造販売後長期フォローアップ調査最終解析結果 15 において本剤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。

参考文献

- Mihara M, Kasutani K, Okazaki M, et al. Tocilizumab inhibits signal transduction mediated by both mL-6R and sIL-6R, but not by the receptors of other members of IL-6 cytokine family. *Int Immunopharmacol* 2005;5:1731-40.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 中外製薬. アクテムラ®点滴静注用 80mg, 200mg, 400mg 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」. 2013.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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
- 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.

-
- ¹⁵ 中外製薬. アクテムラ®点滴静注用 80mg, 200mg, 400mg 長期フォローアップ調査最終報告「関節リウマチ」. 2013.
- ¹⁶ 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.
- ¹⁷ 一般社団法人日本動脈硬化学会編. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版. 2022.
- ¹⁸ 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.
- ¹⁹ 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.
- ²⁰ 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.
- ²¹ Holroyd CR, Seth R, Bukhari M et al. The British Society for Rheumatology biologicDMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:e3-e42.
- ²² Nakajima K, Watanabe O, Mochizuki M, et al. Pregnancy outcomes after exposure to tocilizumab: A retrospective analysis of 61 patients in Japan. *Mod Rheumatol* 2016;26:667-71.
- ²³ Mizutani S, Okunishi Y, Tamada T, et al. A Woman with Rheumatoid Arthritis who Successfully Delivered a Healthy Child with Continuous Administration of Sarilumab Throughout Pregnancy. *Intern Med* 2023;62:633-6.

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

- 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
- 2022 年 10 月 改訂第 11 版
- 2023 年 3 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

