

# 関節リウマチ(RA)に対する TNF 阻害薬使用の手引き

(2023 年 3 月 22 日改訂版)

TNF 阻害薬は本邦では 2003 年より関節リウマチ(RA)の治療に導入され、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 ペゴルに加え、2022 年 11 月より新たにオゾラリズマブが発売され、現在 6 剤が使用可能となっている。

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た RA の治療目標を提言している<sup>1</sup>。

“目標達成に向けた治療(Treat to Target:T2T)<sup>2,3</sup>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<sup>4,5,6</sup>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、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。

本改訂では新たなバイオシミラー医薬品(アダリムマブ BS)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<sup>7,8,9</sup>。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<sup>10,11</sup>。

## 手引きの目的

TNF 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

- 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。  
なお、一部の TNF 阻害薬[アダリムマブ(BS を含む)とセルトリズマブ ペゴル]では、抗リウマチ薬の治療歴がない場合でも、関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者には投与が認められる。
- 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/mm<sup>3</sup> 以上
  - 末梢血リンパ球数 1000/mm<sup>3</sup> 以上
  - 血中 β-D-グルカン陰性

## 用法・用量<sup>註1)</sup>

---

### 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。ただし、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、MTX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。
- ・ 関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照したうえで、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。

### 4. ゴリムマブ

- ・ MTX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。
- ・ MTX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。
- ・ 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。
- ・ 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 400mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以後 1 回 200mg 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 400mg 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。

- ・ 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。
- ・ 関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照したうえで、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。

## 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

- ・ 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。

## 8. アダリムマブ BS

- ・ 40mg を2週に1回、皮下注射する。
- ・ なお、効果不十分な場合、1回80mg まで増量できる。
- ・ MTX 等の抗リウマチ薬と併用する場合は、80mg 隔週投与への増量はしないこと。
- ・ 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。
- ・ 関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照したうえで、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。

## 9. オゾラリズマブ

- ・ 1回30mg を4週間の間隔で皮下投与する。
- ・ 自己注射は未承認である。

註1) 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、アダリムマブ BS、ゴリムマブ、セルトリズマブ ペゴルおよびオゾラリズマブ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。
4. 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。本剤の投与に際しては感染症に留意し、治療中は十分な観察を行うこと。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<sup>12</sup>。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。

#### 1) 呼吸器感染症全般・肺炎などの感染症

- ・ 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うえで 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<sup>13,14,15</sup>。

	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 <sup>13</sup>	男性・高齢・stage III 以上・既存肺疾患	高齢・既存肺疾患・副腎皮質ステロイド併用
エタネルセプト <sup>14</sup>	高齢・既存肺疾患・副腎皮質ステロイド薬併用	高齢・既存肺疾患・非重篤感染症合併・class III 以上・副腎皮質ステロイド薬併用
アダリムマブ <sup>15</sup>	65 歳以上・間質性肺疾患の既往/合併 *・stage III 以上	65 歳以上・糖尿病の既往/合併・間質性肺疾患の既往/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/合併および胸部X線検査異常を含む

- ・ 特に抗酸菌感染症や真菌感染症を含む種々の呼吸器感染症に対するスクリーニング・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  $\gamma$  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。

- ・ 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、 $\beta$ -D-グルカン、KL-6 などの検査値の推移にも留意する。
- ・ 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/編）」等を参照のこと。

## 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  $\gamma$  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、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。
- ・ 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。
- ・ 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」<sup>16</sup>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、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)」等を参照のこと。

### 3) ニューモシスチス感染症・真菌感染症

- 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<sup>17</sup>、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。
- TNF 阻害剤使用時には侵襲性真菌感染症、レジオネラ感染症、リステリア感染症のリスクが上昇するという警告が米国 FDA より出されており、これらについても十分に留意すること。

### 4) 肝炎ウイルス感染症

- TNF 阻害薬の投与に先立って、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 TNF 阻害薬を投与する場合は、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、日本肝臓学会「B 型肝炎治療ガイドライン」を参考に対処する<sup>18</sup>。
- 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うことが望ましい。

## 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〔帯状疱疹(水痘)、麻疹、風疹、おたふくかぜ、BCG など〕は、TNF 阻害薬投与中は禁忌である。米国リウマチ学会(ACR)のワクチン接種ガイドライン<sup>19</sup>では、生ワクチン接種が必要な場合、接種前 1 回分の投与間隔と接種後4週間は TNF 阻害薬の投与を中断すると記載されている。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ヵ月頃までは生ワクチンを接種しないことが望ましい<sup>20</sup>。ただし、上述の ACR のワクチン接種ガイドラインによると、ロタウイルスワクチンについては、生後 6 ヶ月以内でも接種が可能と記載されている。
- 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<sup>®</sup>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)

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)のなかでも重篤なもの(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うことが望ましい。

### 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」<sup>4</sup>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。
- ・ 各薬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。
  - ◇ ACR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<sup>21</sup>(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<sup>22,23</sup>。
  - ◇ 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<sup>24</sup>。
  - ◇ フランス(CRI)では、エタネルセプトで15日、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブ ペゴル、ゴリムマブはすべて、4週の休薬を提案している<sup>25</sup>。
- ・ 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<sup>20,23,24</sup>。
- ・ オゾラリズマブは新規薬剤であり現在のところ記載はない。

### 5. 周産期・授乳期管理

- ・ TNF阻害薬の胎盤、乳汁への移行が確認されており<sup>註2)</sup>、胎児あるいは乳児に対する安全性は確立されていない。ただし現時点では動物実験およびヒトでの疫学研究において、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、リスクベネフィットを勘案し、状況により妊婦へ使用することが可能である<sup>註3)</sup>。

- TNF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。

註 2) 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きわめて少ないことが報告されている<sup>26,27</sup>。

註 3) オゾラズマブは現時点でヒトでの情報がなく、妊婦への投与は慎重な判断が必要である。なお、「妊娠と薬情報センター」への相談も可能である。

## 6. 悪性腫瘍への配慮

- 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

<sup>1</sup> 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。

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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。

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> Matsuno H, Tomomitsu M, Hagino A, et al. 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.

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> Dörner T, Kay J. Biosimilars in rheumatology: current perspectives and lessons learnt. *Nat Rev Rheumatol*



- 
- 2015;11:713-24.
- <sup>11</sup> Dörner T, Strand V, Cornes P, et al. The changing landscape of biosimilars in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2016;75:974-82.
- <sup>12</sup> 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.
- <sup>13</sup> 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.
- <sup>14</sup> Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. *J Rheumatol*. 2009 May;36:898-906.
- <sup>15</sup> 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.
- <sup>16</sup> 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.
- <sup>17</sup> Harigai M, Koike R, Miyasaka N, Pneumocystis Pneumonia under Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy Study Group. Pneumocystis pneumonia associated with infliximab in Japan. *N Engl J Med* 2007;357:1874-6.
- <sup>18</sup> 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](https://www.jsh.or.jp/lib/files/medical/guidelines/jsh_guidlines/B_v4.pdf)
- <sup>19</sup> Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2023;75:449-64.
- <sup>20</sup> 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.
- <sup>21</sup> 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.
- <sup>22</sup> 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.
- <sup>23</sup> 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.
- <sup>24</sup> 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.
- <sup>25</sup> Goëb V, Ardizzone M, Arnaud L, et al. Recommendations for using TNF  $\alpha$  antagonists and French Clinical Practice Guidelines endorsed by the French National Authority for Health. *Joint Bone Spine* 2013;80:574-81.
- <sup>26</sup> Wakefield I, Stephens S, Foulkes R, et al. The use of surrogate antibodies to evaluate the developmental and reproductive toxicity potential of an anti-TNF $\alpha$  PEGylated Fab' monoclonal antibody. *Toxicol Sci* 2011;122:170-6.
- <sup>27</sup> Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, et al. 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.

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  
(2022.3.22)

#### 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  
2022年10月 改訂第13版  
2023年3月 改訂第14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

