

インフリキシマブ BS点滴静注用 100mg 「NK」

インフリキシマブ(遺伝子組換え)[インフリキシマブ後続1]製剤

Infliximab BS for I.V. Infusion 100mg 「NK」

*注意-医師等の処方箋により使用すること

呼吸器疾患対策マニュアル

監修：亀田 秀人先生 (東邦大学医学部 内科学講座 膠原病学分野 教授)

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[1.2.1、1.2.2、1.4、2.1、2.2、2.4、8.2、8.7、9.1.1、9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.4 参照]

1.2 感染症**1.2.1 重篤な感染症**

敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症があらわれることがあるため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[1.1、2.1、9.1.1、11.1.1 参照]

1.2.2 結核

播種性結核(粟粒結核)及び肺外結核(髄膜、胸膜、リンパ節等)を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[1.1、2.2、8.2、9.1.2、11.1.2 参照]

1.3 本剤投与に関連する反応**1.3.1 Infusion reaction**

本剤投与中あるいは投与終了後2時間以内に発現するinfusion reactionのうち、重篤なアナフィラキシー(呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等)、痙攣があらわれることがある。本剤は緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤なinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[2.3、8.6、8.8、9.1.7、11.1.3、14.2.2 参照]

1.3.2 遅発性過敏症(再投与の場合)

本剤投与後3日以上経過後に重篤なものを含む遅発性過敏症(筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛等)があらわれることがある。再投与には遅発性過敏症の発現に備え、十分な観察を行うこと。[2.3、8.6、9.1.7、11.1.7 参照]

1.4 脱髄疾患の臨床症状及び/又は画像診断上の悪化が、本剤を含むTNF抑制作用を有する薬剤であらわれることがある。脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。[1.1、2.4、9.1.4、11.1.4 参照]

〈関節リウマチ〉

1.5 本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

1.6 本剤の治療を行う前に、既存治療薬(シクロスポリン等)の使用を十分勘案すること。また、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の治療経験を持つ眼科医と本剤について十分な知識を有する内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用すること。

〈乾癬〉

1.7 本剤の治療を行う前に、既存の全身療法(紫外線療法を含む)の使用を十分勘案すること。また、乾癬の治療経験を持つ医師と本剤について十分な知識を有する医師が連携をとり使用すること。

〈強直性脊椎炎〉

1.8 本剤の治療を行う前に、既存治療薬(非ステロイド性抗炎症剤等)の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用すること。

〈クローン病〉

1.9 本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

1.10 本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 重篤な感染症(敗血症等)の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.1、1.2.1、9.1.1、11.1.1 参照]

2.2 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.2 参照]

2.3 本剤の成分又はマウス由来の蛋白質(マウス型、キメラ型、ヒト化抗体等)に対する過敏症の既往歴のある患者[1.3.1、1.3.2、8.6、8.8、9.1.7、11.1.3、11.1.7、14.2.2 参照]

2.4 脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者[症状の再燃及び悪化のおそれがある。][1.1、1.4、9.1.4、11.1.4 参照]

2.5 うっ血性心不全の患者[15.1.2 参照]

生物学的製剤によって関節リウマチの治療は飛躍的に向上し、多くの症例で寛解を目指すことができるようになってきました。めざましい治療効果を示す生物学的製剤ですが、標的であるサイトカインは免疫の複雑なネットワークの中で重要な役割を演じているため、それらを抑制することで有害事象を生じる可能性があります。

例えばインフリキシマブ等の治療標的である腫瘍壊死因子 α (TNF α)は、宿主の感染防御免疫の中で大きな役割を担うマクロファージの遊走や活性化に関わるサイトカインです。特に一般細菌、抗酸菌、真菌(ニューモシスティス等)に対抗する初動システムとして重要です。

TNF阻害薬導入の初期には、国内外で結核が報告され、発見の難しい肺外結核を生じやすいことが特徴です。また、本邦ではニューモシスティス肺炎の発生も少なからず報告されています。この他、関節リウマチでは間質性肺炎を高頻度に合併します。そして生物学的製剤の導入後に間質性肺炎が発生または増悪し、その一部は重篤な経過を辿ったことが報告されています。ただし、生物学的製剤と間質性肺炎の直接的な関連性は不明で、多くの例では他の複数要因が関与して発生・進展するといわれています。

本邦での実態を明らかにするため2012年に行われた厚生労働省研究班(山中班)の多施設共同研究では、生物学的製剤の投与を受けた2,697人の関節リウマチ患者の予後を調査しています。その結果、患者全体で見れば生物学的製剤の投与による生命予後の悪化がないことが確認されました。注目すべき点として、死亡した38例の死因の中で、肺炎が21%、間質性肺炎が18%、その他の呼吸器疾患を合わせると47%に達しました。生物学的製剤による治療において肺合併症が大きな障害になっていることがあらためて示されました。

インフリキシマブのバイオ後続品である、インフリキシマブBS点滴静注用100mg「NK」(以下、本剤)が2014年11月に発売されました。本剤の国内第Ⅰ／Ⅱ相試験、海外第Ⅰ相パイロット試験及び第Ⅲ相試験において、結核、ニューモシスティス肺炎等の発症が報告されています。本剤の使用により、重篤な細菌感染症、肺外結核や粟粒結核を含めた結核症、ニューモシスティス肺炎、薬剤性肺障害や間質性肺炎の急性増悪等が発生することもあり、十分な注意と対策が必要です。適切な投与前のスクリーニング検査、治療中のモニタリング、発生した時のマネジメントが大変重要と考えられます。

この冊子では、インフリキシマブBS点滴静注用100mg「NK」を使用する際に必要な留意点や呼吸器の有害事象についてまとめました。ご活用いただけたら幸いです。

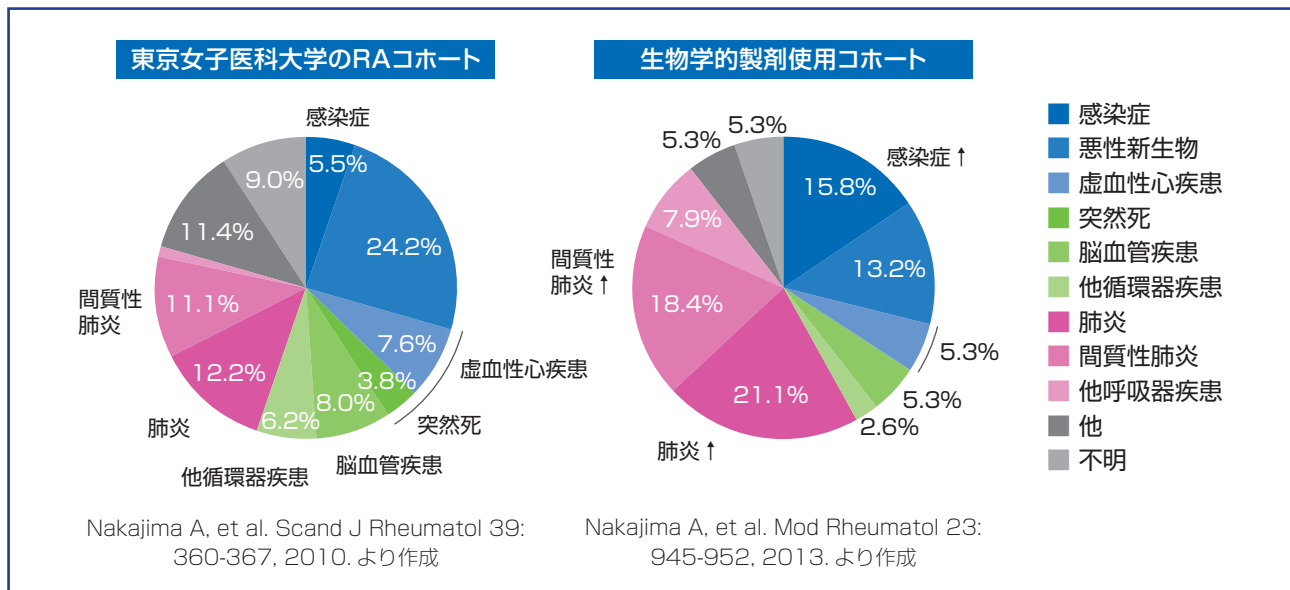
なお本冊子は、日本呼吸器学会発行の「炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患診療の手引き 第2版」を参考に構成しました。より詳しい内容につきましては、「炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版」を是非ご精読ください。

はじめに —この冊子について—	2
関節リウマチと呼吸器疾患	4
関節リウマチ患者の気道病変と間質性肺炎	5
インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「NK」 の呼吸器系副作用	6
インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「NK」 導入時のスクリーニング	8
細菌性肺炎	11
結核	16
ニューモシスティス肺炎 (PCP)	22
非結核性抗酸菌 (NTM) 症	25
薬剤性肺障害 (間質性肺炎)	29
合併症の早期発見と早期治療のための患者指導	32
他科との連携	33
地域連携	34
臨床試験概要	35
引用文献	37
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) (全文)	38
Drug Information	44

関節リウマチ患者の肺合併症

関節リウマチ(RA)患者では一般人と比較して肺炎や間質性肺炎等の肺合併症の発症頻度が高いことが知られています。また、RA患者では、肺炎、間質性肺炎、肺炎以外の感染症、その他の呼吸器疾患での死亡率が高いことが明らかにされています¹⁾が、生物学的製剤使用例ではこれらの原因による死亡率はさらに増加し、呼吸器に関連する疾患が死因の約半数を占めると報告されています²⁾(図1)。

図1 東京女子医科大学のRAコホートと生物学的製剤使用コホートの死因比較



関節リウマチ患者における感染症のリスク

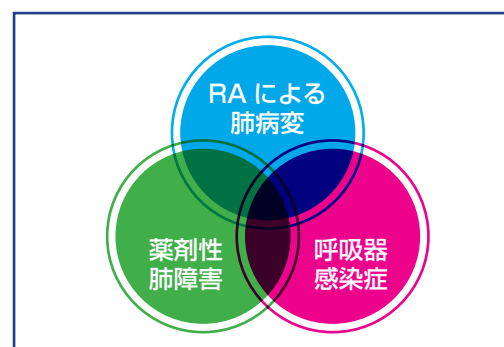
RA患者は、感染症にかかりやすいとされ、感染症罹患のリスク因子として①～④があげられています。

- ① 高齢
- ② RAの罹病期間
- ③ ステロイドの使用
- ④ 肺の基礎疾患あり

生物学的製剤の導入は、RA患者の生命予後を悪化させないことが明らかにされています²⁾が、導入に際しては呼吸器合併症への十分な留意が必要です。特に日本人では、循環器合併症の多い欧米人と比較して呼吸器合併症が多いことも知られています。

RAは、自己免疫性・全身性・炎症性疾患であり、RA患者の10～30%に何らかの間質性肺病変が認められます。RA患者では既存の肺病変を有する場合が少ないことから、RAの肺合併症の診断では既存の肺病変、呼吸器感染症、薬剤性肺障害の3者の鑑別が必要になります(図2)。ただし、この3者は相互に関連して病態を形成していると考えられ、鑑別が困難なことも少なくありません。

図2 RA患者の肺合併症の概念図



関節リウマチ患者の気道病変と間質性肺炎

気道病変と間質性肺炎は、RAという全身性の免疫性炎症性疾患の肺における現れと考えられています。気道病変の存在が生物学的製剤使用時の呼吸器感染症や薬剤性肺障害等の副作用発現にも影響を及ぼします。気道病変には、中枢気道病変としての気管支拡張症と、末梢気道病変としての細気管支炎があります。

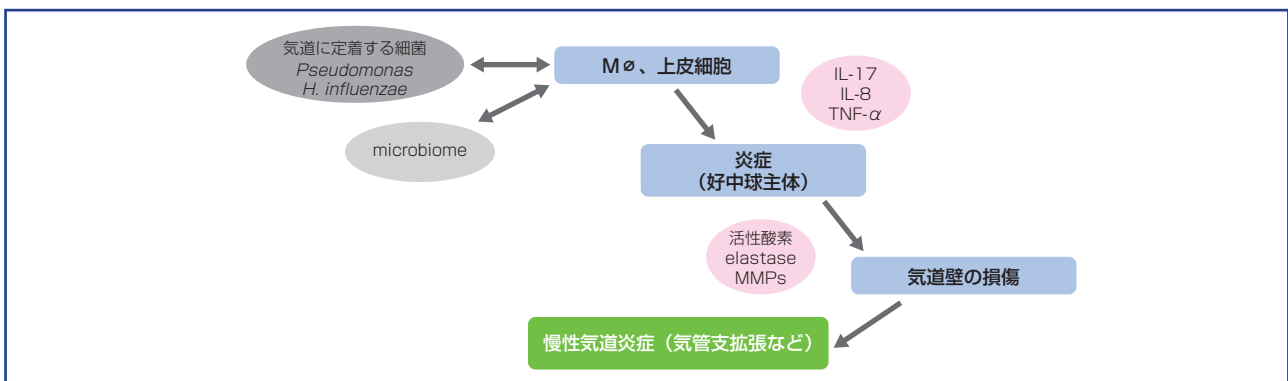
気管支拡張症

軽微な症状～無症状で、高分解能CT(high resolution CT : HRCT)によってのみ診断される気管支拡張まで含めると、気管支拡張症はRA患者の25～40%に認められます。わが国ではRA患者126例中41%で気管支壁の肥厚や径の拡張がみられたという報告³⁾があり、RA患者での気管支拡張症の発生頻度は、一般の人の20～40倍ともいわれています。

気管支拡張症の病態／診断

気管支拡張症は次のような機序で起こると考えられています。

図3 RAにおける慢性気道炎症の成立機序



炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版(日本呼吸器学会)p29, 2020.

McGuinnessらは、「HRCTで放射線診断学的には気管支の内径が伴行する肺動脈よりも太い場合、気管支拡張症と診断する」と定義しています⁴⁾。

末梢気道病変＝細気管支炎(末梢気道閉塞)

RA患者には末梢気道病変が多く、しばしば肺機能上の閉塞性パターンがみられます。この頻度はRAの病期や罹病期間等と相関するといわれています。HRCTで診断した細気管支炎の頻度は8～17%と報告され³⁾、剖検肺では61%と高い頻度が報告されています⁵⁾。

間質性肺炎(interstitial pneumonia : IP)

RA患者における間質性肺炎の合併率は20～30%で年間累積発生率は0.3～0.4%とされています。RA患者では間質性肺炎の合併率は一般の人の数十～数百倍高いこととなります。また、年齢とともに頻度が上昇します。

間質性肺炎は細菌性感染症、ニューモシスティス肺炎(PCP)、薬剤性肺障害等、様々な呼吸器疾患のリスク因子であることから、RAにおいて非常に重要な病態と考えられます。

間質性肺炎の診断

間質性肺炎の診断は、病理組織、胸部X線撮影、HRCT、肺機能検査により行われます。病理組織による診断は確実度が高く、胸部X線撮影は感度が低い、肺機能検査は特異度が低い、という特性があります。HRCTは、感度、特異度ともに高く、有用な方法です。

RA患者は活動性が低いので、呼吸困難を訴えることが少ないため、呼吸器疾患の発症に気付くのが遅れることがあります。新たな治療を始める時には胸部X線(必要に応じてHRCT)を撮影し、肺の基礎疾患の有無を確認しておくことが重要です。

インフリキシマブBS点滴静注用100mg「NK」の呼吸器系副作用

生物学的製剤で重要な呼吸器系の副作用は、呼吸器感染症(細菌性肺炎、結核、ニューモシスティス肺炎)と薬剤性肺障害(間質性肺炎を含む)です。インフリキシマブ(遺伝子組換え)[インフリキシマブ後続1]で行われた、海外第Ⅲ相試験⁶⁾と国内第Ⅰ/Ⅱ相試験⁷⁾で発現した有害事象のうち、呼吸器系の副作用の発現率を表1に示します。結核、肺炎、ニューモシスティス肺炎、間質性肺疾患は、頻度は低いものの海外及び国内の両臨床試験で報告されています。

表1 インフリキシマブ(遺伝子組換え)[インフリキシマブ後続1]の呼吸器系有害事象の発現率

表1-1 海外第Ⅲ相試験における治験薬との因果関係を否定できない呼吸器系有害事象

呼吸器系の有害事象	本剤(302例)*		標準製剤(300例)*	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
インフルエンザ様疾患	0	0	1	0.3
急性副鼻腔炎	1	0.3	1	0.3
気管支拡張症	1	0.3	0	0
気管支炎	6	2.0	7	2.3
気管支肺炎	0	0	1	0.3
慢性副鼻腔炎	1	0.3	0	0
播種性結核	2	0.7	0	0
潜伏結核	21	7.0	19	6.3
大葉性肺炎	1	0.3	0	0
鼻咽頭炎	11	3.6	6	2.0
咽頭炎	2	0.7	3	1.0
咽頭扁桃炎	1	0.3	0	0
肺炎	4	1.3	0	0
肺結核	1	0.3	0	0
気道感染	2	0.7	0	0
鼻炎	0	0	5	1.7
副鼻腔炎	1	0.3	0	0
気管炎	0	0	1	0.3
上気道感染	10	3.3	6	2.0
結核菌群検査陽性	1	0.3	1	0.3
呼吸困難	0	0	1	0.3
鼻出血	1	0.3	0	0
口腔咽頭痛	0	0	2	0.7
アレルギー性鼻炎	1	0.3	0	0

* 投与開始症例(本剤群300例及び標準製剤群302例)のうち標準製剤群の2例については、本剤を1回以上投与したため本剤群として集計しました。
MedDRA ver. 13.1
試験概要については35ページをご参照ください。

日本化薬株式会社 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験

表1-2 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験における治験薬との因果関係を否定できない呼吸器系有害事象

呼吸器系の有害事象	本剤(51例)		標準製剤(53例)	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
急性扁桃炎	1	2.0	0	0
気管支炎	3	5.9	3	5.7
インフルエンザ	1	2.0	1	1.9
鼻咽頭炎	9	17.6	13	24.5
咽頭炎	4	7.8	3	5.7
肺炎	0	0	3	5.7
クラミジア性肺炎	1	2.0	0	0
鼻炎	1	2.0	0	0
副鼻腔炎	2	3.9	0	0
上気道感染	1	2.0	0	0
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1	2.0	1	1.9
血中β-D-グルカン増加	3	5.9	3	5.7
間質性肺疾患	1	2.0	1	1.9
鼻漏	1	2.0	1	1.9
上気道の炎症	7	13.7	2	3.8
口腔咽頭痛	2	3.9	1	1.9

MedDRA ver. 16.0
試験概要については35ページをご参照ください。

日本化薬株式会社 承認時評価資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験

表2は、わが国でこれまでに行われた生物学的製剤5製剤の市販後全例調査の結果とその後の集計結果です。

表2【参考】生物学的製剤使用と肺感染症 一市販後全例調査⁸⁾

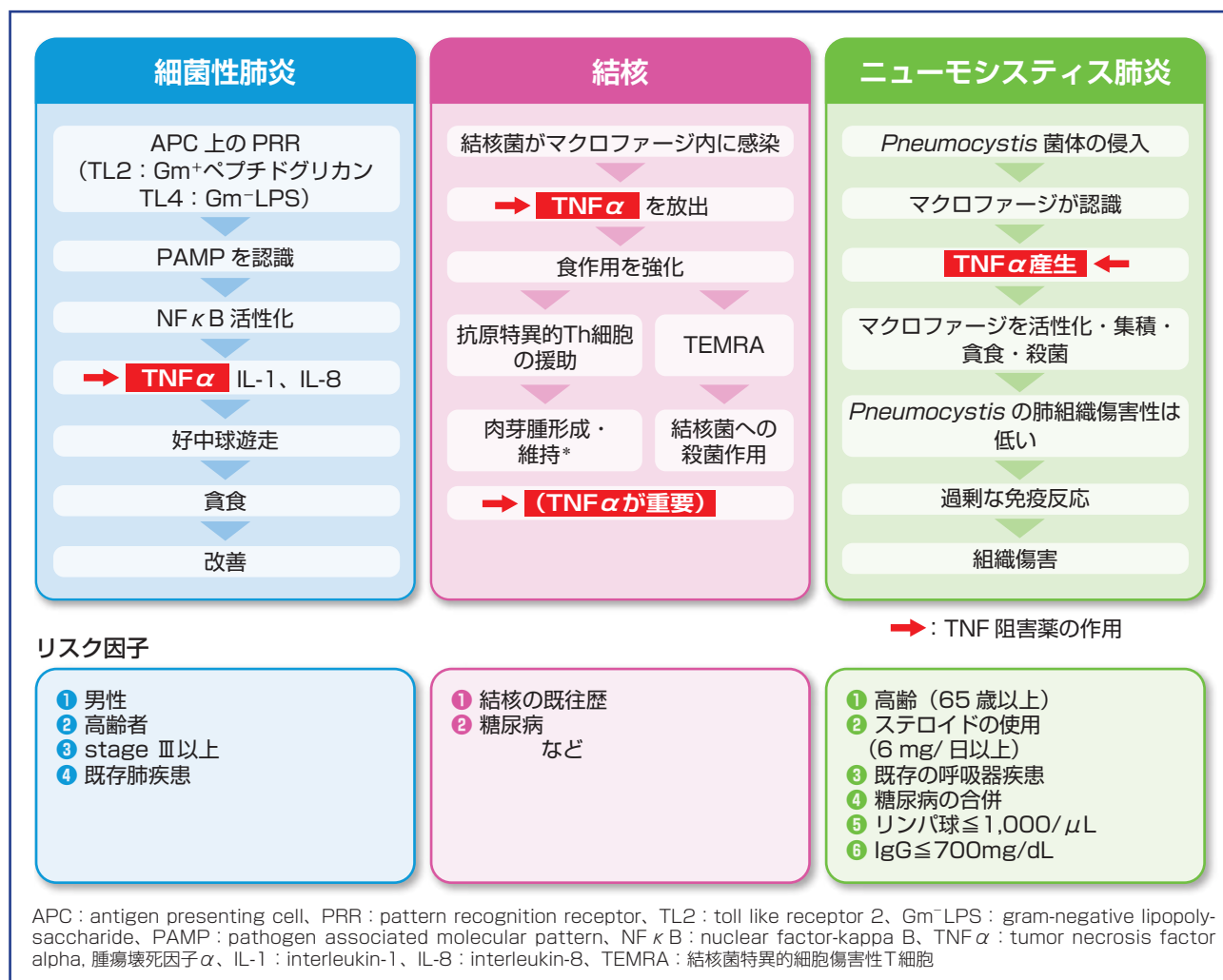
(母数)	肺炎		PCP		結核		NTM症		間質性肺炎		
	発症	死亡	発症	死亡	発症	死亡	発症	死亡	発症	死亡	
A	7,522	143	2	35	0	24	0	8	0	34	3
B	13,894	174	12	25	6	12	0	15	0	81	10
C	7,740	104	6	26	4	9	0	4	0	53	4
D	7,901	118	4	14	4	5	0	16	0	35	7
E	3,985	28	0	4	1	1	1	2	0	12	4
合計		567	24	104	15	51	1	45	0	215	28

徳田均. 分子リウマチ治療 6: 161-165, 2013.に追加改変

呼吸器感染症の発症後の経過

呼吸器感染症に罹患すると免疫機構が活性化され、防御機構が働くことにより、感染症は改善に向かいます。病原体により惹起される免疫反応の種類は異なります。図4に細菌性肺炎、結核、ニューモシスティス肺炎での防御メカニズムの概略を示します^{9,10)}。いずれの感染症においてもTNF α が重要な働きをしており、TNF阻害薬を投与すると防御機構が抑制され、その結果、副作用として感染症が発現しやすくなると考えられます。

図4 発症メカニズムとTNF α の関与



* TNF阻害薬を投与すると肉芽維持作用が破綻し、肉芽によって閉じ込められていた結核菌が、再増殖することによって再燃する。

文献9,10)より作成

インフリキシマブBS点滴静注用100mg「NK」 導入時のスクリーニング

導入時に問題となる呼吸器疾患

インフリキシマブBS点滴静注用100mg「NK」を導入する際には、スクリーニングとして呼吸器系副作用の発症リスクとなる以下の合併症の有無を検査しておくことが重要です。

- ①潜在性結核
- ②非結核性抗酸菌症
- ③気管支拡張症、細気管支炎
- ④間質性肺炎

インフリキシマブBS点滴静注用100mg「NK」の禁忌

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 重篤な感染症（敗血症等）の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 [1.1、1.2.1、9.1.1、11.1.1 参照]
- 2.2 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 [1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.2 参照]
- 2.3 本剤の成分又はマウス由来の蛋白質（マウス型、キメラ型、ヒト化抗体等）に対する過敏症の既往歴のある患者 [1.3.1、1.3.2、8.6、8.8、9.1.7、11.1.3、11.1.7、14.2.2 参照]
- 2.4 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者〔症状の再燃及び悪化のおそれがある。〕 [1.1、1.4、9.1.4、11.1.4 参照]
- 2.5 うっ血性心不全の患者 [15.1.2 参照]

特定の背景を有する患者に関する注意

- 感染症の患者又は感染症が疑われる患者
- 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者
- B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体またはHBs抗体陽性）
- 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者
- 間質性肺炎の既往歴のある患者
- 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者
- 本剤投与経験のある患者

COVID-19 については、学会による指針等を適宜参照してください。

呼吸器疾患の存在の有無のチェック：スクリーニング時のチェック項目¹⁾

スクリーニング検査として、必要な項目を以下に示します。

呼吸器系疾患のスクリーニング

- 結核の既往歴
- 家族歴
- その他の病歴(糖尿病、COPD、心不全、気管支拡張症、間質性肺炎の既往 等)
- 身体所見、胸部の聴診
- 一般臨床検査
採血：白血球数、リンパ球数、免疫グロブリン(IgG、IgA、IgM)、血中 β -D-グルカン濃度 等
- 胸部X線撮影
- IFN- γ 遊離試験(クオンティフェロン[®]TBゴールド、クオンティフェロン[®]TBゴールド プラス、T-スポット[®]TB)、またはツベルクリン反応

何らかの異常が認められた(疑われた)場合は、以下の検査の実施が望ましい

- 胸部高分解能CT(HRCT)撮像
- 酸素飽和度

表3 呼吸器系副作用のスクリーニングの主な検査項目

検査項目	特徴	判定基準/カットオフ値など
血液検査		
インターフェロン- γ 応答測定 クオンティフェロン [®] TBゴールド (QFT-3G) T-スポット [®] TB(T-SPOT)	BCGの影響を受けずに結核の診断が可能。2010年より第三世代のクオンティフェロン [®] TBゴールド(QFT-3G)が使用可能	QFT-3Gの判定基準： 0.35 IU/mL以上が陽性 ^a
β -D-グルカン	深在性真菌症、ニューモシスティス肺炎で高値真菌および <i>Pneumocystis jirovecii</i> に共通の成分であるため、菌種の特定には他の検査を併用する	カットオフ値： 31.1pg/mL ^b (ワコー法：和光純薬) 20pg/mL(MK法：日水製薬)
KL-6	ニューモシスティス肺炎や間質性肺炎で上昇	健常人の基準範囲105~401U/mL カットオフ値：500U/mL
FBS(空腹時血糖値) HbA1c	糖尿病の併存は細菌性肺炎、ニューモシスティス肺炎の発症リスクが上昇	
IgG	700mg/dL以下ではニューモシスティス肺炎の発症リスクが上昇	700mg/dL以上
白血球数/リンパ球数	日和見感染症の危険性が低い患者として右の項目を満たすことが望ましい	末梢血白血球数4,000/mm ³ 以上 末梢血リンパ球数1,000/mm ³ 以上
検尿/喀痰		
抗酸菌培養		
胸部X線 胸部CT	細菌性肺炎/結核/非結核性抗酸菌症/ニューモシスティス肺炎/間質性肺炎のスクリーニング CTはスクリーニングとして有用、できればHRCTが望ましい	
ツベルクリン反応	結核のスクリーニング	
問診/聴診		

a クオンティフェロン[®]TB ゴールドの使用指針(日本結核病学会予防委員会). Kekkaku 86: 839-844, 2011.

b Tasaka S, et al. Chest 131: 1173-1180. 2007.

KL-6はニューモシスティス肺炎や間質性肺炎で上昇しますが、 β -D-グルカンはニューモシスティス肺炎・肺真菌症で上昇しても間質性肺炎では上昇しません。こうした血清マーカーの特性を活用して感染症の鑑別診断に有用な情報を得ることができそうですが、偽陽性や偽陰性の問題があり、臨床情報を総合的に判断することが大切です。

呼吸器系副作用の早期発見・治療のためのモニタリング

生物学的製剤投与によって引き起こされる呼吸器感染症[肺炎、結核、ニューモシスティス肺炎、非結核性抗酸菌(NTM)症等]及び薬剤性肺障害は、生命に関わる副作用であり、RA治療において重大な問題となっています。早期の診断と的確な治療が求められます。肺炎球菌ワクチンの接種や抗結核薬、ST合剤の予防的投与により、生命予後が改善する可能性が示唆されています。

早期発見

呼吸器感染症や薬剤性肺障害を早期に発見するためには、先に述べたような適切なモニタリングが重要です。

生物学的製剤の重篤な副作用の発現に対する定期的な検査や、急に発症する可能性のある副作用に迅速に対応できるよう、胸部X線写真撮影が即日可能で呼吸器内科専門医、肺病変に精通したRA専門医、あるいは放射線科専門医による読影所見が得られる医療環境で、感染症専門医等と連携した対応が望ましい、とされています⁹⁾。

リスク因子

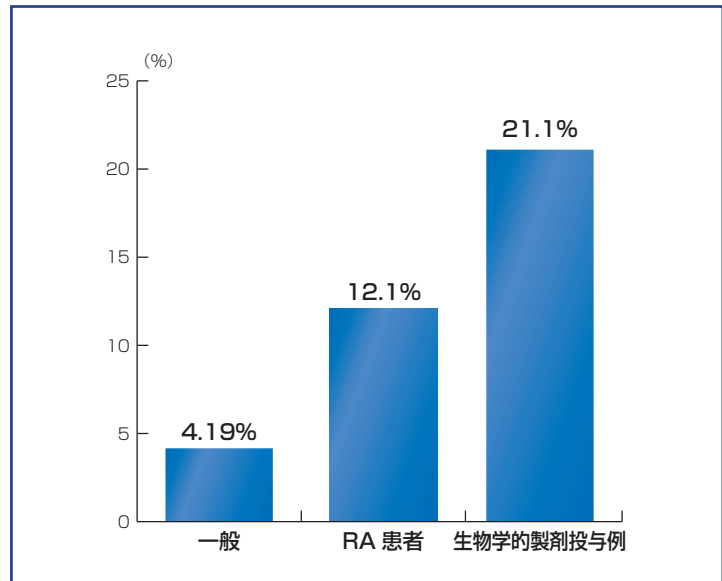
RA患者では、気管支拡張症が30～40%に、間質性肺炎が20～30%に認められます。これらの基礎疾患があると細菌性肺炎のリスクが増加することが明らかにされています。また、高齢、ステロイドの投与、糖尿病の併存も細菌性肺炎のリスク因子であることが示されています。生物学的製剤を開始する前に、これらのリスク因子の有無を把握しておくことが重要です。

インフリキシマブ投与例での細菌性肺炎のリスク因子

男性
高齢
stage III以上
既存肺疾患

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、日本リウマチ学会)

図5 生物学的製剤投与例における肺炎による死亡率²⁾



Nakajima A, et al. Mod Rheumatol 23: 945-952, 2013. より作成

関節リウマチ患者の細菌性肺炎の特徴

RA患者には基礎疾患として気道病変、間質性肺炎が大きく関わっているため、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌等に加えて、緑膿菌の頻度が高いと報告されています¹²⁾。また、TNF阻害薬投与例では、レジオネラ肺炎の発症リスクが高く、重症化しやすいことから、レジオネラ肺炎が注目されています。

生物学的製剤投与中のRA患者において想定される、肺炎の主な原因菌¹³⁾

肺炎球菌
インフルエンザ桿菌
黄色ブドウ球菌
モラクセラ
クレブシエラ
緑膿菌
MRSA
肺炎マイコプラズマ
レジオネラ
肺炎クラミジア
インフルエンザウイルス

青字：頻度が高いと報告されています。

炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版(日本呼吸器学会)p52-53, 2020.

診断

自覚症状として、発熱、咳嗽、喀痰、胸痛、呼吸困難、全身倦怠感等が認められます。これらの症状が認められ、胸部X線写真で区域性の浸潤影が認められれば、細菌性肺炎が疑われます。

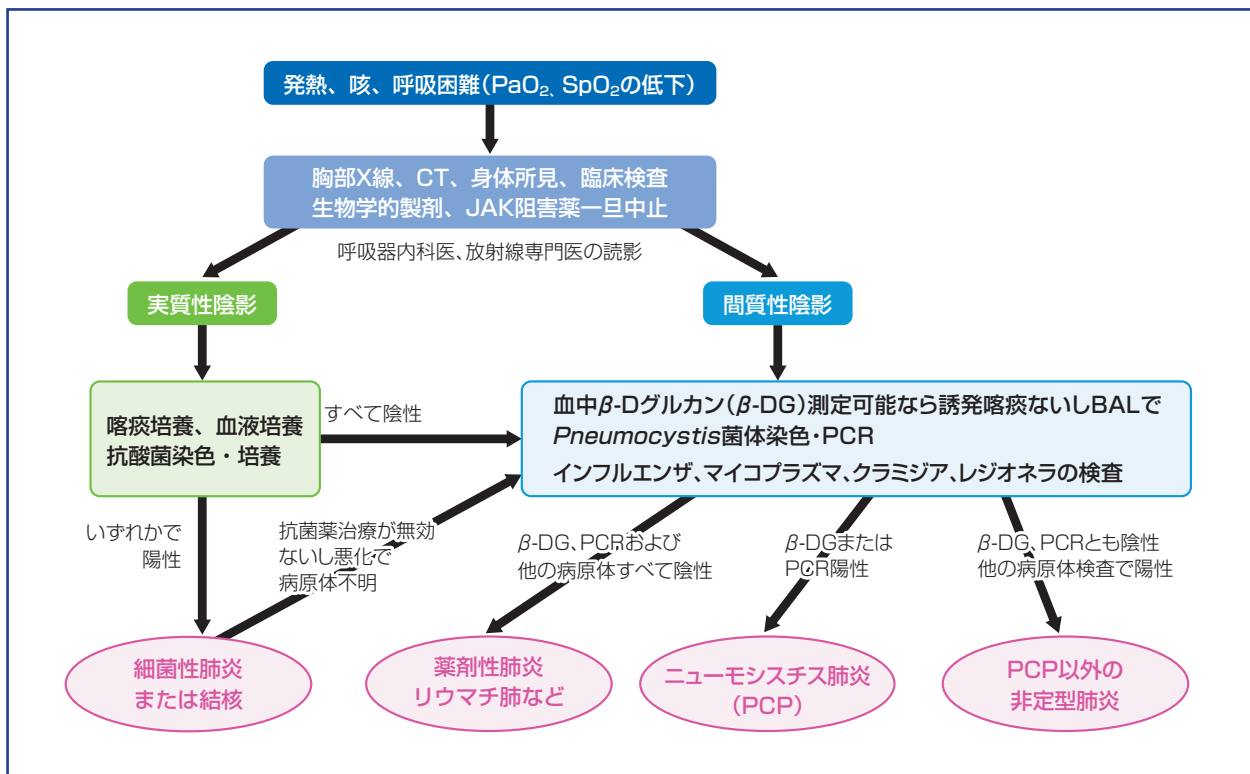
TNF阻害薬はTNF α の作用を抑制して、発熱や倦怠感等の症状を不顕性化するため、自覚症状が乏しいこともあるので注意が必要です。

他覚症状としては、呼吸数増加、脈拍増加、血圧低下、SpO₂低下、等の身体所見がみられます。胸部聴診では、coarse crackles、気管支呼吸音、呼吸音の減弱が認められます。

血液検査で白血球増多、CRP上昇が補助診断となります。

他の呼吸器疾患(間質性肺炎、結核、ニューモシスチス肺炎等)との鑑別が難しい場合には胸部CTが有用です。

図6 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¹⁴⁾



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、日本リウマチ学会)より転載

関節リウマチ患者の肺炎の治療¹³⁾

細菌性肺炎が疑われた場合、抗酸菌症(結核、非結核性抗酸菌症)、真菌症(ニューモシスティス肺炎等)、薬剤性肺炎、RA固有病変としての間質性肺炎等の可能性がないかを考慮します(図6)。

肺炎重症度の評価(表4)と敗血症評価を行い治療の場を判断してください。A-DROPスコアによる判断だけでなく、敗血症の有無についても評価してください。

抗菌薬選択の際は耐性菌リスクとともに肺炎の重症度も参考とし、重症度が高い場合は広域抗菌薬を選択してください。

表4 医療・介護関連肺炎の重症度評価(A-DROPスコア)¹⁵⁾

使用する指標	
A(Age)	男性70歳以上、女性75歳以上
D(Dehydration)	BUN 21mg/dL以上または脱水あり
R(Respiration)	SpO ₂ 90%以下(≒PaO ₂ 60Torr以下)
O(Orientation)	意識変容あり
P(Blood Pressure)	血圧(収縮期)90mmHg以下

軽症：上記5つの項目のいずれも満たさないもの

中等症：上記項目の1つまたは2つを有するもの

重症：上記項目の3つを有するもの

超重症：上記項目の4つまたは5つを有するもの

ただし、ショックがあれば1項目のみでも超重症とする

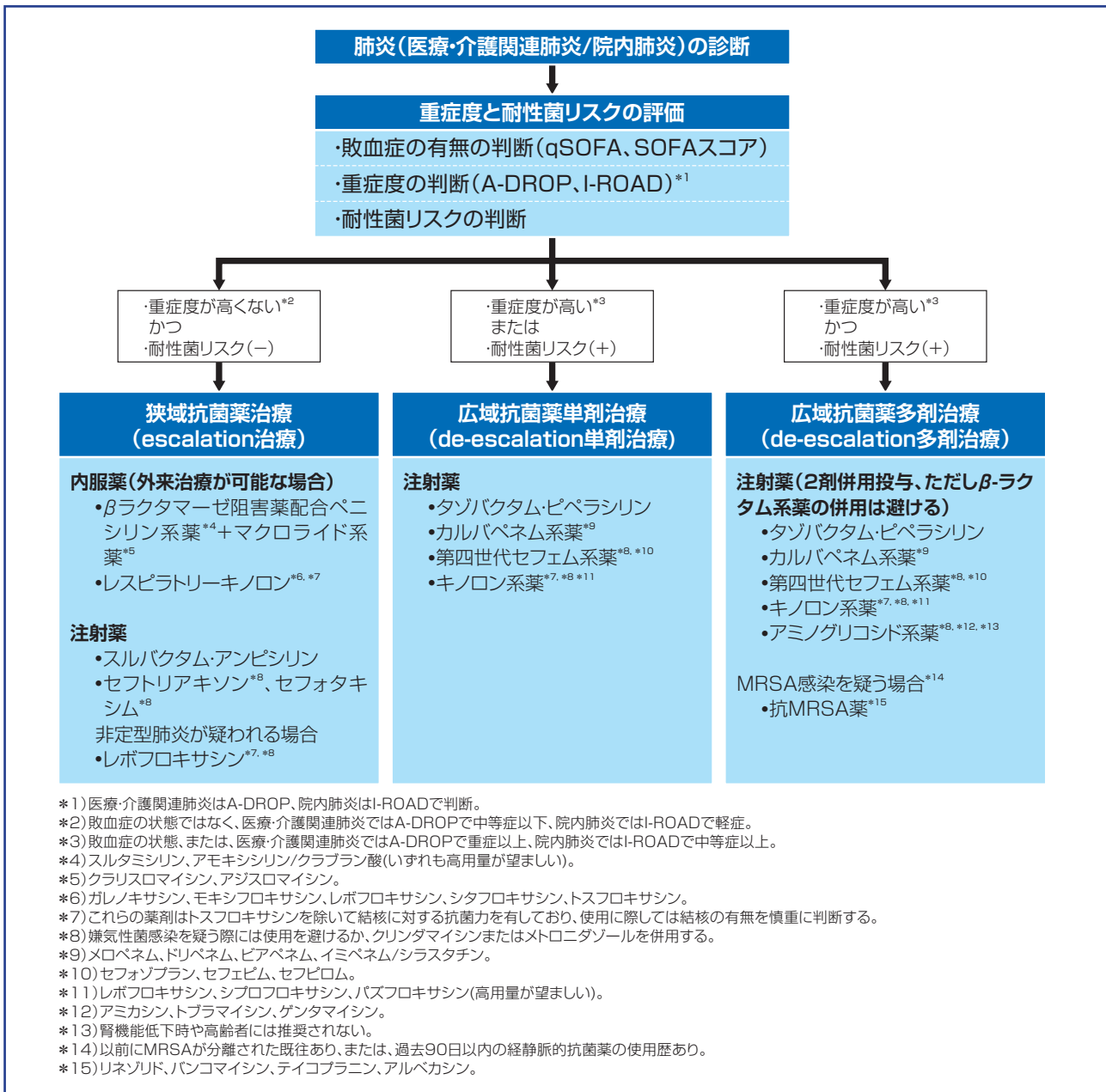
成人肺炎診療ガイドライン2017(日本呼吸器学会)p12, 2017.
成人市中肺炎診療ガイドライン(日本呼吸器学会)p12, 2007.

初期対応^{13, 15)}

まず肺炎の診断を行います。肺炎が強く疑われる場合は図7(次ページ)のようなエンピリック治療を行います。細菌性肺炎、非定型肺炎、抗酸菌症(結核、非結核性抗酸菌症)、真菌症(ニューモシスティス肺炎、アスペルギルス症、クリプトコッカス症など)、ウイルス感染症(インフルエンザウイルス、サイトメガロウイルスなど)などの感染症の可能性を考慮し、推定された病原体に応じた検査も同時に行います。エンピリック治療においては3日目に必ず効果判定を行います。治療の効果がない場合には抗菌薬の変更も考慮します。病原体検査で原因菌が判明した場合はそれに沿った抗菌薬に変更します。病原体検査が陰性の場合、できれば呼吸器内科医に相談のうえ、薬剤性肺炎やRAの気道病変および間質性肺炎の増悪、またはほかの感染症の可能性について考慮します。

一連の肺炎診療の流れは、日本呼吸器学会の『成人肺炎診療ガイドライン2017』にのっとって進めることが推奨されますが、プレドニゾロンやメトトレキサート、生物学的製剤が投与されている場合は非RA患者の肺炎とは異なる患者背景として捉える必要があります。具体的には、プレドニゾロン高用量投与症例や生物学的製剤投与例では抗酸菌、ニューモシスティス肺炎、真菌感染のリスクが高いことを考慮する必要があり、一般細菌感染でも難治化しやすく、膿胸などのリスクも高いです。陰影がすりガラス状陰影であればニューモシスティス肺炎を疑ってβ-D-グルカンを測定し、空洞影、結節影、抗菌薬不応の陰影があれば抗酸菌や真菌感染を疑います。

図7 医療・介護関連肺炎/院内肺炎のエンピリック治療

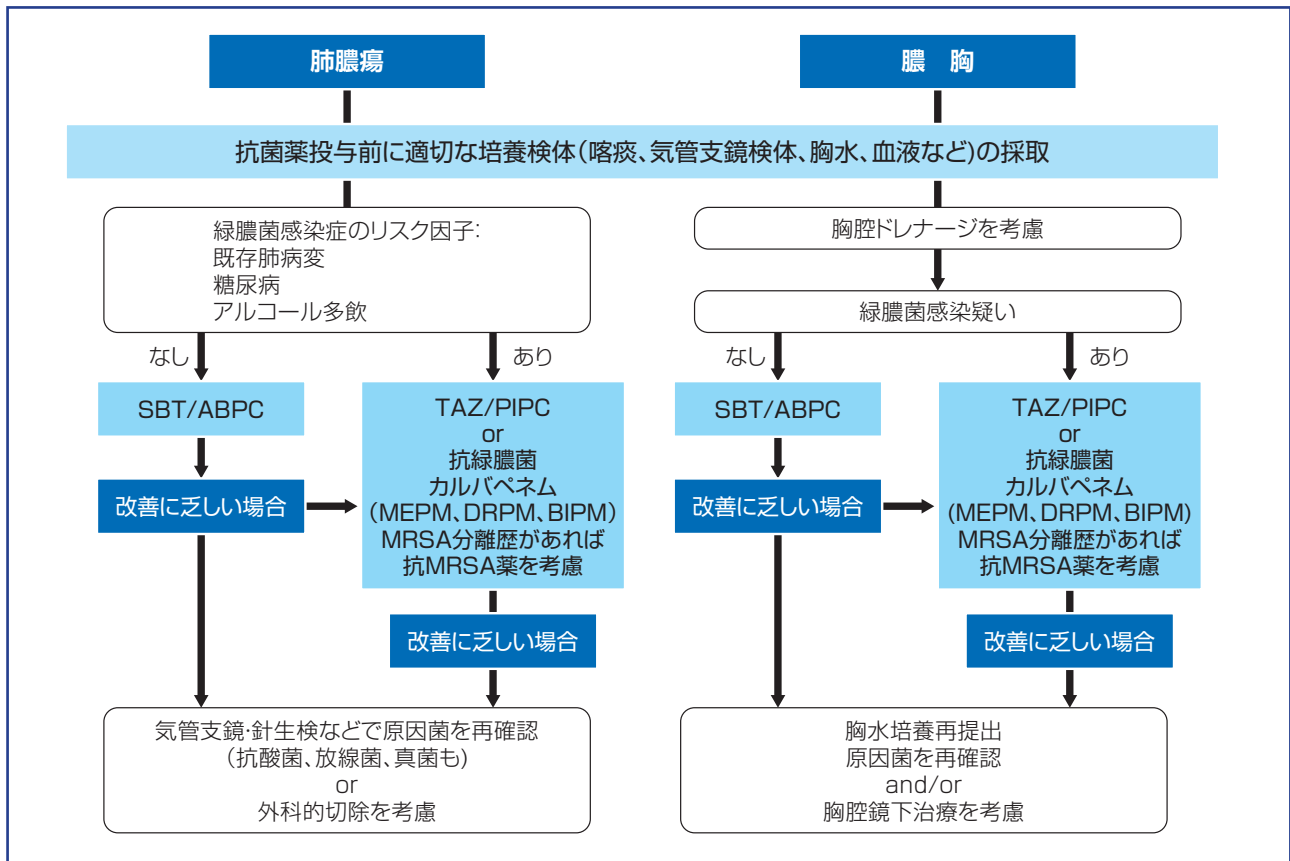


炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版(日本呼吸器学会)p51, 2020.

肺膿瘍、膿胸、気管支拡張症急性増悪の初期対応¹³⁾

臨床像と胸部CTでこれらの3疾患が疑われた場合、肺膿瘍、気管支拡張症急性増悪では抗菌薬投与前に喀痰の検査を行います。膿胸では胸水の検査を行います(図8)。

図8 RAの肺膿瘍、膿胸の対応フローチャート



炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版(日本呼吸器学会)p55, 2020.

細菌性肺炎の予防：ワクチン接種について

原因菌は肺炎球菌が多く、また、重症化しやすいため、高齢者、基礎疾患のある患者では肺炎球菌ワクチンの接種が推奨されます。ただし、風邪で熱がある等、体調が不安定な場合、間質性肺炎がある患者では接種は危険で、避けるべきとされています。

この他、帰宅時の手洗いとうがいの励行、インフルエンザワクチンの接種等も勧められます。生物学的製剤投与中は、発熱やCRPの上昇が抑制されることがあるため、感染症の発見が遅れる可能性があるため、軽微な症状でも主治医に相談するよう患者教育を徹底することも必要です。

感染終息後の生物学的製剤の再投与について¹³⁾

肺炎・肺膿瘍治療後に生物学的製剤の使用は可能とされています。しかし、既存肺疾患があり再投与で肺炎を繰り返した場合は投与を控えてください。膿胸症例でも膿胸腔が消失していれば再投与可能ですが、胸膜肥厚を伴った残存腔がある場合は慎重に投与してください。気管支拡張症の急性増悪例で治療後も咳嗽、喀痰が残存し、制御困難な慢性下気道感染症と判定される場合は、投与は慎重に行ってください。

本剤の海外第Ⅲ相試験では、本剤投与群において肺結核が1例、播種性結核が2例報告されています。国内第Ⅰ／Ⅱ相試験では結核の発現はありませんでした。

RA患者における結核併発率

2000年代初頭、わが国のRA患者の結核併発率は0.08% (4 / 5,044) と報告されています¹⁷⁾。2005年の一般人の結核罹患率 (人口10万人の集団から1年間に患者が新たに発生する数) は22.2で、この3～4倍に相当します。

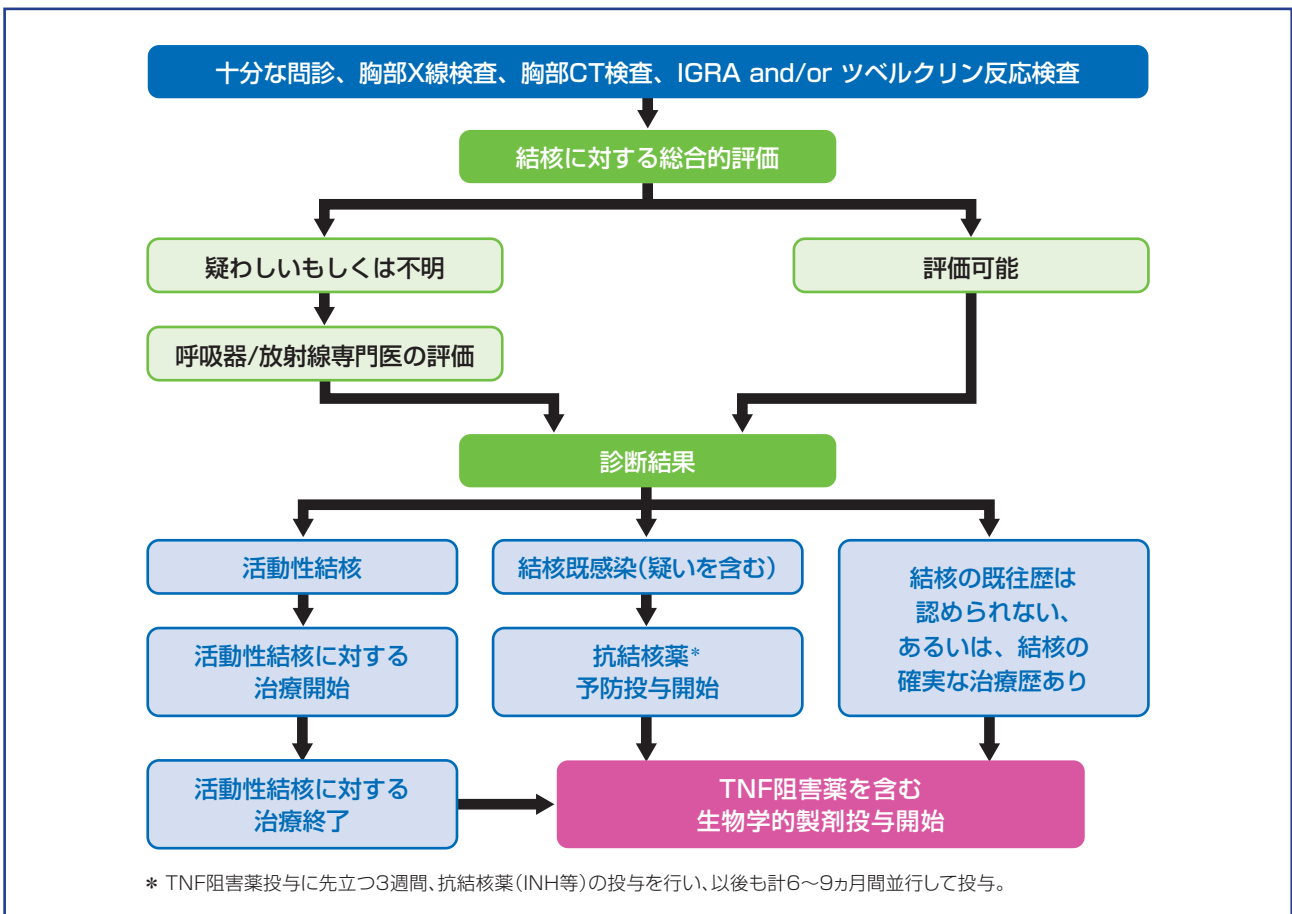
生物学的製剤使用者における結核発症

生物学的製剤使用による結核発症リスクは、臨床病態及び使用する生物学的製剤によって異なり、リスクの上昇は1.6～25.1倍と報告によって大きな差があります^{18,19)}。発症の時期は、生物学的製剤投与後3ヵ月以内に起こることが多く²⁰⁾、多くの場合再感染ではなく、既存の潜在性結核病巣からの再燃発症であると考えられています。

インフリキシマブ市販後全例調査

先行バイオ医薬品では市販後、RA患者において5,000例の全例調査が行われました。この調査では、登録1,000番までに結核が6例 (0.6%) 発症しました。2,000番以降で、スクリーニングで所見がみられた患者に抗結核薬の予防投与を行ったところ、2,000～5,000番での発症は3例 (0.1%) に激減し²¹⁾、スクリーニングと予防投与の重要性が示されました。

図9 生物学的製剤投与時の結核予防対策



リスク因子

結核発症のリスク因子として、結核の既往、家族歴、胸部X線あるいは胸部CT画像における陳旧性結核の所見、IGRA検査陽性、ツベルクリン反応の強陽性等があります。

スクリーニング

生物学的製剤投与前には、結核既往歴、家族歴、接触歴の確認、胸部X線検査、インターフェロン- γ 遊離試験キット(interferon-gamma release assay : IGRA)、ツベルクリン反応等により厳重なスクリーニングを行います。問診やスクリーニング検査で少しでも疑わしい所見がある場合には、胸部CT検査を行います。

インターフェロン- γ 遊離試験 (IGRA) について

インターフェロン- γ 遊離試験(IGRA)は、ツベルクリン反応とは異なり、過去のBCG接種や非結核性抗酸菌等の影響を受けにくいので、BCGを広範に接種しているわが国で有用性が高い検査です。現在、クオンティフェロン[®]TBゴールド(QFT-3G)、クオンティフェロン[®]TBゴールド プラス(QFT-Plus)、T-スポット[®]TB(T-SPOT)が健康保険に収載されています。

◆クオンティフェロン[®]TB ゴールド

〈参考〉QFT-3Gの判定法

1人の検体について、3個のIFN- γ の値が得られる

- ① IFN- γ (A) : TB特異抗原(ESAT-6、CFP 10、TB7.7)で刺激
 - ② IFN- γ (N) : 陰性コントロール(生理食塩水添加、無刺激)
 - ③ IFN- γ (M) : 陽性コントロール(マイトジェンで刺激 : 非特異的な刺激に対する個体の最大限の細胞性免疫反応)
- これらの測定値を次の式にあてはめ、表の基準にしたがって陽性/陰性等を判定する。

測定値 A (IU/mL) = IFN- γ (A) - IFN- γ (N)

測定値 M (IU/mL) = IFN- γ (M) - IFN- γ (N)

表5 クオンティフェロン[®]TB ゴールド(QFT-3G)の判定基準²²⁾

陽性コントロール 測定値 M	QFT 値 測定値 A	判定	解釈
不問	0.35以上	陽性	結核感染を疑う
0.5以上	0.1以上0.35未満	判定保留	感染リスクの度合いを考慮し、総合的に判断する
	0.1未満	陰性	結核感染していない
0.5未満	0.35未満	判定不可	免疫不全等が考えられるので、判定を行わない

(単位はいずれも IU/mL)

クオンティフェロン[®]TB ゴールドの使用指針 (日本結核病学会予防委員会). Kekkaku 86: 839-844, 2011.

◆クオンティフェロン[®]TB ゴールド プラス

〈参考〉QFT-Plusの判定法

1人の検体について、4個のIFN- γ の値が得られる

- ① IFN- γ (TB1) : TB1特異抗原(ESAT-6、CFP-10の長鎖ペプチド)で刺激
 - ② IFN- γ (TB2) : TB2特異抗原(ESAT-6、CFP-10の長鎖ペプチド、CFP-10の短鎖ペプチド)で刺激
 - ③ IFN- γ (N) : 陰性コントロール(生理食塩水添加、無刺激)
 - ④ IFN- γ (M) : 陽性コントロール(マイトジェンで刺激 : 非特異的な刺激に対する個体の最大限の細胞性免疫反応)
- これらの測定値を次の式にあてはめ、表の基準にしたがって陽性/陰性等を判定する。

TB1 値(IU/mL) = IFN- γ (TB1) - IFN- γ (N)

TB2 値(IU/mL) = IFN- γ (TB2) - IFN- γ (N)

Mitogen 値(IU/mL) = IFN- γ (M) - IFN- γ (N)

Nil 値(IU/mL) = IFN- γ (N)

表6 クォンティフェロン® TBゴールド プラス(QFT-Plus)の判定基準^{23, 24)}

Nil 値	TB1 値	TB2 値	Mitogen 値	結果	解釈
8.0以下	0.35以上かつNil値の25%以上	不問	不問	陽性	結核感染を疑う
	不問	0.35以上かつNil値の25%以上			
	0.35未満、あるいは 0.35以上かつNil値の25%未満		0.5以上	陰性	結核感染していない
8.0を超える	不問		0.5未満	判定不可	結核感染の有無について判定できない

(単位はいずれも IU/mL)

クォンティフェロン®TBゴールド プラス(QFT-Plus) 添付文書[2019年3月改訂(第2版)]
福島喜代康 他. Kekkaku 93: 517-523, 2018.

T-スポットの判定法

全血からPBMC層を分離し、細胞を洗浄後、検査に用いる細胞数が一定となるよう調整する。予め抗IFN- γ 抗体が固相化されたマイクロプレート上のウェルにPBMCを加え、結核菌特異抗原ESAT-6(パネルA)またはCFP10(パネルB)とともに反応させる。ウェルを洗浄後、2次抗体や基質を用いると、陽性の場合には円状の斑点(スポット)が形成される。

◆T-スポットの判定基準

1. 以下の計算式を用いて、(1)および(2)を算出する。

[(パネルAウェルのスポット数) - (陰性コントロールウェルのスポット数)] \times (1)[(パネルBウェルのスポット数) - (陰性コントロールウェルのスポット数)] \times (2)

2. 1で算出した(1)、(2)の数値を用いて、以下の判定基準にしたがって結果を判定する。

陽性：(1)および(2)の双方、あるいはいずれか一方が6スポット以上の場合

陰性：(1)および(2)の双方が5スポット以下の場合

判定保留：(1)および(2)の双方のスポット数の最大値が5~7になった場合

判定不可：陰性コントロールウェルのスポット数が10を超える場合、又は陽性コントロールウェルのスポット数が20未満となる場合

※結果が「判定保留」となった場合、「陽性」又は「陰性」の判定結果自体は有効であるが、数値が8以上又は4以下となった場合と比較して、結果の信頼性がやや低下する可能性がある。そのため、「判定保留」の場合には再検査を行うことが推奨される。

表7 日本におけるT-スポット® TB(T-SPOT)判定基準

		(2)CFP10			
		4以下	5	6,7	8以上
(1) ESAT-6	4以下	陰性	陰性・判定保留	陽性・判定保留	陽性
	5	陰性・判定保留	陰性・判定保留	陽性・判定保留	陽性
	6,7	陽性・判定保留	陽性・判定保留	陽性・判定保留	陽性
	8以上	陽性	陽性	陽性	陽性

生物学的製剤使用例におけるツベルクリン反応やIGRAでの偽陰性の可能性

RA患者ではDMARDsが使われるようになる以前からツベルクリン反応等が減弱するとされてきました。生物学的製剤を使用する症例では、ツベルクリン反応やIGRAで偽陰性が起こる可能性があります。IGRAはツベルクリン反応よりも感度が高いとされていますが、IGRAでも反応性の低下があると指摘されています。生物学的製剤使用中はツベルクリン反応やIGRAの感度が下がることに注意が必要です。

潜在性結核感染(LTBI)の治療

治療薬剤と期間

スクリーニング検査で一つでも陽性所見があれば、潜在性結核感染(LTBI)としてイソニアジド(INH)単独を6ヵ月間投与します。RA以外に糖尿病や腎疾患、その他の結核併発危険因子を有する場合は9ヵ月まで投与を延長します。

LTBI治療の考え方の原則については、日本結核病学会治療委員会が「潜在性結核感染症治療指針」を2013年に公表しています(表8)。

参考に、活動性結核の発病リスクを表9に示します。

活動性結核判明時の対処

スクリーニング検査等で活動性結核であることが判明したら、結核の治療を優先します。

なお、結核症と判明した場合、直ちに保健所への届け出を行う必要があります。

実地臨床においては入院の要否にかかわらず結核診療専門施設へ対応を依頼します。

治療は原則としてイソニアジド(INH)、リファンピシン(RFP)、エタンブトール(EB)、ピラジナミド(PZA)等による多剤併用化学療法です²⁵⁾(次ページ、図10)。

表8 LTBI(潜在性結核感染)の治療法^{9, 26)}

薬剤名	標準量 mg/kg/日	最大量 mg/body/日	投与期間 (月)	格付け*(エビデンス)**	
				HIV-	HIV+
イソニアジド	5	300	9	A(Ⅱ)	A(Ⅱ)
イソニアジド	5	300	6	B(Ⅰ)	C(Ⅰ)
リファンピシン	10	600	4	B(Ⅱ)	B(Ⅲ)

* A = 推奨、B = 代替方法として選択可、C = A および B を投与できない時に選択

** I = 無作為割付臨床試験、Ⅱ = 無作為割付でない、もしくは、ほかの集団で実施された臨床試験、Ⅲ = 専門家の意見

注：格付け、エビデンスはCDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. MMWR Recomm Rep 2000 ; 49 : 1-54 に拠る。

炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版(日本呼吸器学会)p69, 2020.

表9 感染者中の活動性結核発病リスク要因⁹⁾

対象	発病リスク	勧告レベル	備考
最近の結核感染(2年以内)	15	A	接触者健診での陽性者
胸部X線画像で線維結節影(未治療の陈旧性結核病変)	6~19	A	高齢者の場合には慎重に検討
生物学的製剤の使用	4.0	A	発病のリスクは薬剤によって異なる
副腎皮質ステロイド(経口)使用	2.8~7.7	B	用量が多く、リスクが高い場合には検討
その他の免疫抑制剤使用	2~3	B	
コントロール不良の糖尿病	1.5~3.6	B	コントロール良好であればリスクは高くない
低体重	2~3	B	
喫煙	1.5~3	B	

※発病リスクはリスク要因のない人との相対危険度

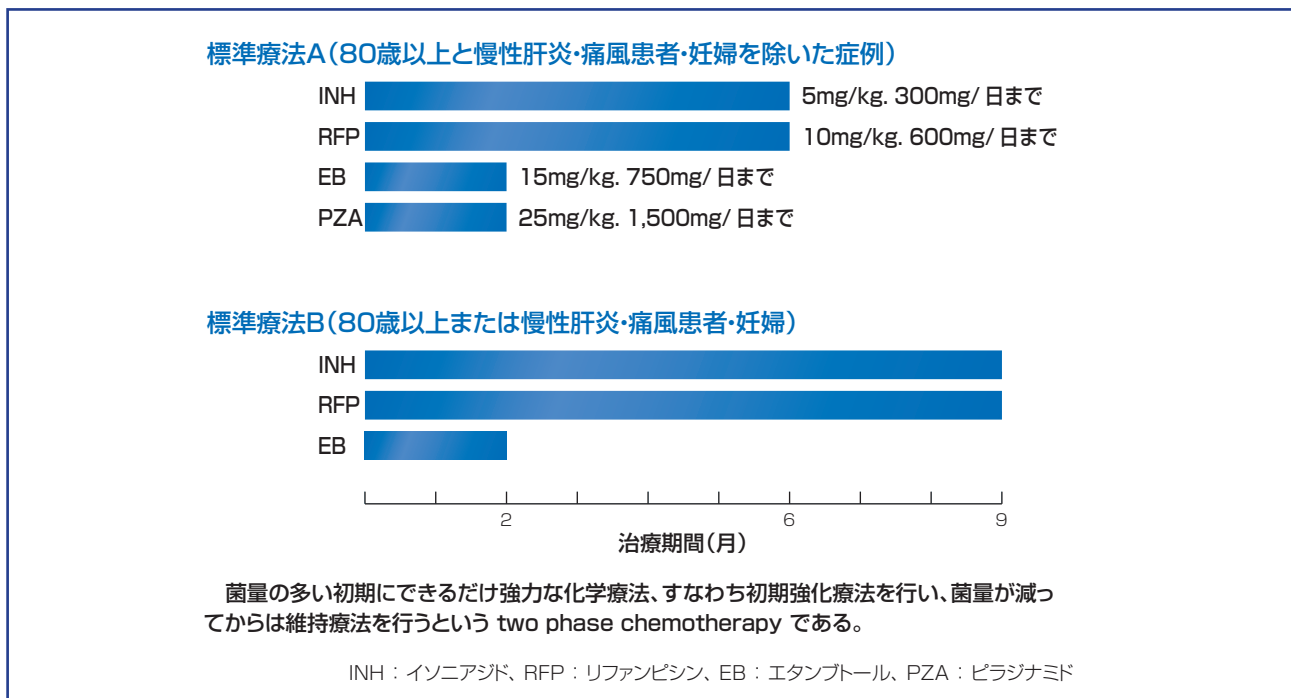
勧告レベル

A：積極的にLTBI治療の検討を行う

B：リスク要因が重複した場合に、LTBI治療の検討を行う

C：直ちに治療の考慮は不要

文献9)より一部を抜粋

図10 結核標準化学療法²⁵⁾

當間重人. 抗酸菌感染症「膠原病の肺合併症 診療マニュアル」(宮坂信之 編: 医薬ジャーナル社), p137-146, 2012.

生物学的製剤投与中のモニタリング

生物学的製剤投与中は、結核発症のハイリスクと考えられますので、注意深い観察が必要です。胸部X線撮影の目安は、投与前は必須ですが、投与3ヵ月以内に一度、以後症状がなくても年に1~2度が望ましいとされています。生物学的製剤を切り替える時にも同様です。

肺結核の初発症状は2週間以上続く咳と痰、微熱、倦怠感等です。生物学的製剤投与中は患者に予め話しておいて気を付けてもらうとともに、診察の都度、問診します。生物学的製剤投与中に併発する結核症の約半数は肺外結核(粟粒結核、結核性胸膜炎・腹膜炎、リンパ節結核等)で、高熱、胸痛、腹痛、リンパ節腫脹等の症状や所見にも気を付ける必要があります。

予後

速やかな確定診断に基づき適正治療が行われた場合、予後は良好です。

【参考】生物学的製剤使用時の感染症のリスク —日本リウマチ学会—

2020年2月現在、日本リウマチ学会は、関節リウマチの患者さんへインフリキシマブを投与する際の肺炎・重篤な感染症のリスク因子として以下をあげています。

	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	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

詳しくはP38をご参照ください。

併発結核治療の際の生物学的製剤及び副腎皮質ステロイド薬の投与継続について²⁶⁾

副腎皮質ステロイド薬の投与を中止すれば、急性副腎不全を生じるリスクが高く危険です。さらに、それまで抑制されていた免疫の強い発現を来し、過剰な生体反応(リバウンド)が起こってリウマチ自体の増悪を来すだけでなく、併発した結核の病態のparadoxical reaction(初期悪化等ともいわれましたが、免疫再構築症候群として考えられています)を招いて予後を不良にすることもあるので、投与を続けるべきと考えられています。

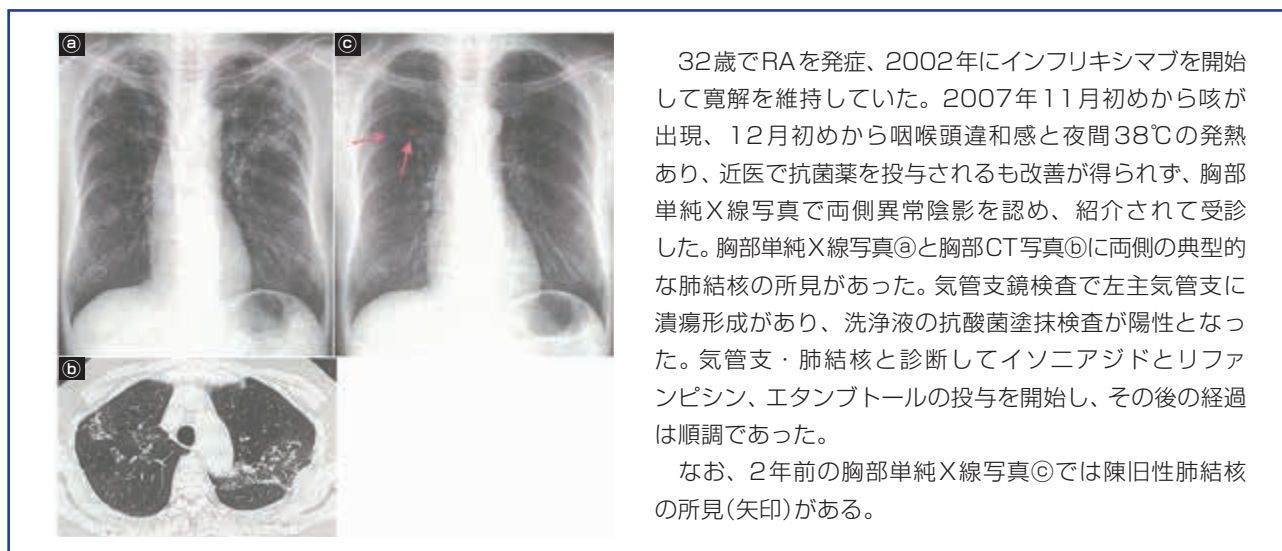
生物学的製剤については、特に結核免疫に対する強い抑制作用がある製剤であるから、結核併発の際にはすぐに中止すべきであるという意見が多く、実際、ほとんどが中止されています。しかし最近、副腎皮質ステロイド薬の場合と同様、生物学的製剤の中止によってリウマチの病態のリバウンドだけでなく、結核の病態の増悪を来すので継続すべきであるという考えを支持する報告もあります。今後の研究を待って再検討すべき問題とされています。

併発結核への治療終了後の生物学的製剤の再投与について²⁶⁾

結核の治療が終了した後、生物学的製剤を再投与することは、基本的に可能とされていますが、綿密な経過観察が必要です。

米国リウマチ学会は、結核の治療が終了した直後から生物学的製剤の投与再開を提案しています²⁶⁾。英国リウマチ学会は、結核治療終了後2ヵ月を置いてから生物学的製剤の投与再開を提案しています。しかし、個々の生物学的製剤の結核免疫抑制作用の強弱も勘案しながら、患者にとってのリスクとベネフィットを十分に検討することが必要です。再開前にはスクリーニングを行い、再開後は問診並びに画像診断を含む諸検査をより綿密に行うことが必要とされています。

図11 症例(59歳女性、RAに合併した気管支・肺結核例)の経過



炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版(日本呼吸器学会)p63, 2020.

ニューモシスティス肺炎(PCP)

ニューモシスティス肺炎(*Pneumocystis pneumonia*: PCP)の病態は、ニューモシスティスジロヴェシ(*Pneumocystis jirovecii*)が引き起こす宿主の免疫反応とされています。つまり、*Pneumocystis jirovecii*自体の組織障害性は低く、この菌が引き起こす宿主の過剰な免疫反応が病態の主体と考えられます。TNF阻害薬投与時には、肺泡マクロファージによる*Pneumocystis*の集積・貪食能の低下が引き起こされ、PCPが発症します。

RAにおけるPCPは、生物学的製剤導入後の市販後調査等の報告から、死亡率は約10～29%とされています²⁷⁾。比較的まれですが重要な合併症の一つと考えられています。

リスク因子

PCP発症のリスク因子として以下の項目があげられています²⁸⁾。

- 年齢(中央値、65歳 vs. 55歳; $P < 0.001$): HR = 3.77 (95% CI, 1.54-9.25)
- 肺疾患の併存(間質性肺炎、COPD、気管支拡張症など): HR = 2.54 (95% CI, 1.00-6.46)
- ステロイド薬(プレドニゾロン6mg/日以上): HR = 3.76 (95% CI, 1.37-10.3)

この他に、血清IgG濃度低値や糖尿病の合併もリスク因子と考えられています。また、複数のリスク因子を有する場合には、発症頻度が上昇することが報告されています²⁸⁾。

PCPの診断と検査

PCPの診断は、臨床症状、画像所見、 β -D-グルカン、PCR法を組み合わせ、総合的に行われます。

RAにおけるPCPの主な臨床症状として、乾性咳嗽、発熱、労作時の呼吸困難があげられます。ただし、発症早期あるいはステロイド薬を内服している症例では、これらの症状が乏しい場合もあり注意が必要です。

PCPが疑われれば、血液ガス分析、白血球数、CRP等の炎症反応、胸部X線撮影、HRCTを行います。PCPの精査、治療は専門施設にて行うことが望まれ、以下の場合には即日専門施設へ紹介します。

専門施設への紹介を要する症例

- PCPのリスク因子のある患者で
 - 非心原性の原因不明の低酸素血症を認める
 - あるいは
 - 胸部X線あるいはHRCTで両肺にびまん性のすりガラス陰影を認める

PCPの検査法

菌体の証明: 気管支肺胞洗浄液(BALF)や誘発喀痰等の肺由来の検体を用いて、ギムザ染色、ディフ・クイック染色(栄養体)、グロコット染色(嚢子)等を行います。リウマチ性疾患患者のPCPでは急速に呼吸不全が進行するため、気管支鏡等の侵襲的な検査が困難なこともしばしば見受けられます。

血清診断: β -D-グルカン(嚢子の細胞膜の主成分)は、PCPの補助診断として有用です。ただし、*Pneumocystis jirovecii*以外の真菌感染でも上昇することがあります。PCR検査は迅速に結果が得られる方法ですが、現在のところ保険未収載です。

表9 PCP診断における β -D-グルカンの感度と特異度及びカットオフ値

感度	92.3%
特異度	86.1%
カットオフ値(ワコー法)	31.1pg/mL(ワコー法)、20pg/mL(MK法)

Tasaka S, et al. Chest 131: 1173-1180, 2007.

スクリーニングとモニタリング

生物学的製剤使用前のスクリーニングでは、PCP発症リスク因子(高齢、肺病変の既存、ステロイドの併用等)の有無により、化学予防の実施を検討します。

化学予防について²⁷⁾

RA薬物療法の際のPCP発症予防は保険適用となっています。PCP治療後やハイリスクの患者には予防投薬を行うことが望ましいとされますが、具体的な適応や投薬期間等についてのコンセンサスはない状況です。生物学的製剤を使用中のRA患者のPCP発生頻度は0.2～0.4%とされ、ST合剤(スルファメトキサゾール+トリメトプリム)に対する耐性株出現の問題もあることから、生物学的製剤を使用している患者全員に予防投与をするのは現実的ではありません。

「リスク因子(高齢、肺病変の既存、ステロイドの併用等)がある場合は予防投与が望ましい」とされています²⁹⁾。化学予防レジメンを表11に示します。

表11 PCPの化学予防レジメン

薬剤	商品名	用法
第一選択薬 ST合剤(1錠中にスルファメトキサゾール 400mg・トリメトプリム 80mg)	バクタ®・バクトラミン®	1錠又は2錠を連日、又は1錠を週3回
第二選択薬 ペンタミジン	ベナンボックス®	300mgを6mLの無菌用水に希釈して、4週に1回吸入
第一、第二選択が継続できないとき ジアフェニルスルホン(ダブゾン)	レクチゾール®	200mgをpyrimethamine 75mg(本邦未発売)とホリナートカルシウム(ロイコボリン®) 25mgとともに週1回内服
第一、第二選択が継続できないとき アトバコン	サムチレール®	1回10mL(アトバコンとして1,500mg)を1日1回、食後に経口投与(連日)

小池竜司. 分子リウマチ治療 6 : 179-182, 2013. より改変

生物学的製剤使用中のモニタリング

*Pneumocystis jirovecii*感染をモニターする確実な方法は存在しませんが、現在、以下のような方法が用いられています。

- 胸部X線撮影
- HRCT
- SpO₂
- β-D-グルカン

PCPの発現時期²⁷⁾

インフリキシマブ先行バイオ医薬品の市販後調査では、PCPの発現時期は投与開始後1～2ヵ月後(1～3回投与後の間に集中し、第1回目の投与からPCP発症までの期間の中央値は9週(2～90週)であったと報告されています²⁹⁾。生物学的製剤を使用中にPCPを発症した24例では、全例が投与開始から3ヵ月前後で発症したと報告されています³⁰⁾。

本剤の国内第Ⅰ/Ⅱ相試験では本剤群1例と先行バイオ医薬品群1例にPCPが発現しています。発現日はそれぞれ84日目と83日目、持続期間は89日間と37日間で、いずれの症例も薬剤の投与を中止し、その後回復しています⁷⁾。

PCPの治療

抗菌療法の第一選択は、化学予防の場合と同様に、ST合剤(スルファメトキサゾール+トリメトプリム)、第二選択薬はペンタミジンです。主な薬剤を表12に示します。

軽症例を除いては、ステロイドを併用します。

表12 PCPの治療に用いられる薬剤²⁷⁾

薬品名	投与量(1日あたり)	主な副作用
スルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST合剤)	トリメトプリムとして 10~20mg/kg(3~4分割)	薬剤性過敏症候群(皮疹、発熱など)、アナフィラキシー様症状、骨髄抑制、悪心・嘔吐、下痢、肝機能障害、高カリウム血症など
ペンタミジン	4mg/kg(1日1回点滴)	悪心・嘔吐、QT延長、心室性不整脈、低血圧、高カリウム血症、低血糖、高血糖、白血球減少、血小板減少、肝機能障害など
アトバコン	1,500mg(2分割)	皮疹、悪心・嘔吐、下痢、頭痛、不眠など
副腎皮質ステロイド	プレドニゾン換算で0.5~1.0mg/kg(呼吸不全の程度によりメチルプレドニゾンのパルス療法も考慮)	高血糖、高血圧、骨粗鬆症、消化性潰瘍、動脈硬化、高脂血症、満月様顔貌、易感染性、無菌性骨壊死、白内障、緑内障、浮腫、低カリウム血症など

炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版(日本呼吸器学会)p92, 2020.

予後

PCP診断時に全身状態及び呼吸状態が不良な場合は、予後不良とされています。

わが国の生物学的製剤投与下でのRA-PCPの死亡率は、10~20%と報告されていますが、2009年に行われた多施設共同研究での死亡例は、24例中1例(死亡率4.2%)でした。専門施設が管理したことも影響していると考えられますが、PCPを早期に診断し、積極的に治療することにより、予後が改善する可能性が示されています³⁰⁾。

PCP終息後の生物学的製剤の再開について²⁷⁾

PCP終息後に生物学的製剤の再開が可能かについては、現時点でエビデンスはありません。ST合剤の予防内服は必須と考えられますので、予防内服が副作用なく安全に継続できることが確認できた時点で、リスク・ベネフィットを考慮して検討すべきとされています。

まとめ

生物学的製剤投与中に発症するPCPは、早期に適切な治療を行うことにより比較的速やかに改善することが明らかにされています。しかし、治療が遅れることで予後が悪化することから、PCPが少しでも疑われる場合には積極的に治療を行うことが重要です。PCPの発症リスク因子をもつRA患者では、生物学的製剤を投与する際にはST合剤の予防投与を行うことが望ましいとされています。

非結核性抗酸菌(NTM)症

関節リウマチ患者でのリスクの上昇

一般人口と比べて、RA患者では非結核性抗酸菌(non-tuberculous mycobacteria : NTM)症の発症リスクが高いと推測されていますが、生物学的製剤の使用によりさらにリスクが増すと懸念されています。日本の生物学的製剤全例市販後調査では、0.05～0.2%(観察期間6ヵ月)のNTM症の発症が報告されています³¹⁾。

NTMの診断と検査

NTMは環境中(水、土壌等)に広く存在していますが、一般に人から人への感染は起こらないとされています。NTM症の症状は、軽微なことが多く、無症状のこともあります。疾患が進行すると慢性咳嗽、痰、血痰、微熱、発汗、食思不振、倦怠感、体重減少等があらわれます。

診断には菌検査、画像診断が重要です。日本結核病学会・日本呼吸器学会が、2008年に肺NTM症の診断基準を発表しています³²⁾(表13)。

表13 肺非結核性抗酸菌症の診断基準(日本結核病学会・日本呼吸器学会基準)

A. 臨床的基準(以下の2項目を満たす)

1. 胸部画像所見(HRCTを含む)で、結節性陰影、小結節性陰影や分枝状陰影の散布、均等性陰影、空洞性陰影、気管支または細気管支拡張所見のいずれか(複数可)を示す。
但し、先行肺疾患による陰影が既にある場合は、この限りではない。
2. 他の疾患を除外できる。

B. 細菌学的基準(菌種の区別なく、以下のいずれか1項目を満たす)

1. 2回以上の異なった喀痰検体での培養陽性。
2. 1回以上の気管支洗浄液での培養陽性。
3. 経気管支肺生検または肺生検組織の場合は、抗酸菌症に合致する組織学的所見と同時に組織、または気管支洗浄液、または喀痰での1回以上の培養陽性。
4. 稀な菌種や環境から高頻度に分離される菌種の場合は、検体種類を問わず2回以上の培養陽性と菌種同定検査を原則とし、専門家の見解を必要とする。

以上のA、Bを満たす。

肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2008年(日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会、日本呼吸器学会、感染症・結核学術部会)
Kekkaku 83: 525-526, 2008.

NTMの検査法

細菌学的検査(培養、PCR法等)と免疫反応検査があります。免疫反応検査では、2011年にMAC(*Mycobacterium avium* complex)*特異的血清診断キット(キャピリア®MAC抗体ELISA)が保険適用となっています。感度84.3%、特異度100.0%と報告されており³³⁾、MAC診断に有用と期待されています。

わが国で主に見られる菌種

わが国では、70～80%がMACで、*Mycobacterium kansasii*が約10%とされています。稀に、迅速発育菌に分類され、予後不良とされている*Mycobacterium abscessus*が認められます。

* *M. avium*、*M. intracellulare*は性状が類似しており、一括して*M. avium* complex(MAC)と呼ばれます。

スクリーニングとモニタリング³¹⁾

発病のリスク因子

NTM症発症のリスク因子は、既存の気道病変と間質性肺炎の存在です。生物学的製剤投与前には、可能な限りHRCTを施行し、気道病変をチェックして、疑わしい例には複数回の検痰、もしくは気管支鏡検査等を行います。一度でも菌が証明された場合は、定着という判定であっても、慎重に経過を観察してください。

MAC症の血清診断法

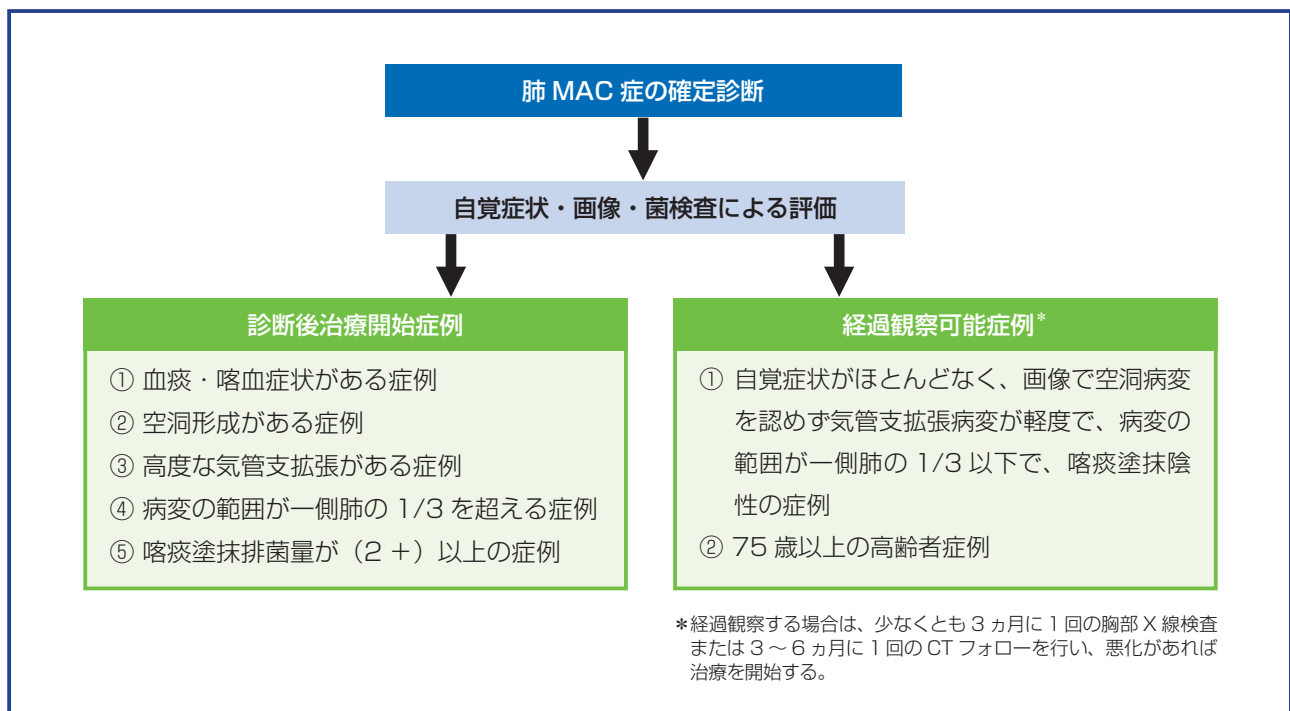
近年開発されたMAC症の血清診断法（抗GPL-core IgA抗体：キャピリア[®]MAC）は、感染と定着を高い感度と特異度で鑑別診断することができます³⁴⁾。RA患者においても有効であったことが報告されています³⁵⁾。

治療

治療の開始時期

肺MAC症の治療開始時期に関しては、診断基準合致は即治療開始ではないとされ、治療開始時期は別個に決めるべきとされています。一般論としては早期診断、早期治療がより望ましいと思われませんが、肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂には「副作用を考慮したうえで現行の化学療法をいつ開始するのが妥当なのかは明確な根拠がまだなく、臨床医の総合的な判断に依存する。以上の問題や外科適応も含め、治療全般に関して専門医へ一度相談しておくことが望まれる。」と記載されました。その後も日本結核病学会総会において多くの議論がなされています。その内容を踏まえ、現時点で妥当と思われる考え方を図12に示します。

図12 肺MAC症の治療開始時期判断のフローチャート



注意：上記の範疇にあてはまらない中間症例の場合、基本的には早期治療の対象症例と考えられる。

結核・非結核性抗酸菌症診療Q&A（日本結核病学会）p137, 2014.

肺MAC症の標準化学療法

肺MAC症の化学療法は、リファンピシン(RFP)、エタンブトール(EB)、クラリスロマイシン(CAM)の3剤による多剤併用療法が基本です(表14)。必要に応じてストレプトマイシン(SM)又はカナマイシン(KM)の併用を行います。最適治療期間は研究課題の一つとされていますが、菌陰性化後1年、あるいは治療経過が難渋する場合、さらに6~12ヵ月程度の延長を考慮します³⁴⁾。

インフリキシマブBS点滴静注用100mg「NK」の禁忌につきましては8ページをご参照ください。

表14 肺MAC症化学療法の用量と用法³⁶⁾

リファンピシン(RFP)	10 mg / kg(600 mg まで)/日 分1
エタンブトール(EB)	15 mg / kg(750 mg まで)/日 分1
クラリスロマイシン(CAM)	600~ 800 mg/日(15~ 20 mg / kg) 分1 または分2(800 mg は分2 とする)

ストレプトマイシン(SM)またはカナマイシン(KM)の各々 15 mg / kg 以下(1,000 mg まで)を週2回
または3回筋注

肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂(日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会
日本呼吸器学会感染症・結核学術部会) Kekkaku 87: 83-86, 2012.

肺*M. kansasii*症の標準化学療法

肺*M. kansasii*症は薬剤効果が最も高い肺非結核性抗酸菌症とされています。わが国の標準的化学療法の用法と用量を表15に示します。

表15 肺カンサシ症化学療法の用量と用法³⁶⁾

isoniazid (INH)	5 mg / kg (300 mg まで) / 日 分1
リファンピシン (RFP)	10 mg / kg (600 mg まで) / 日 分1
エタンブトール (EB)	15 mg / kg (750 mg まで) / 日 分1

結核よりも投与期間が長いのでこの投与量でも視力障害の発生に注意を要する

肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂(日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会
日本呼吸器学会感染症・結核学術部会) Kekkaku 87: 83-86, 2012.

なお、ここに示した治療法は一般人についてのガイドラインであり、RA患者においては既存の肺病変が広範囲にある、あるいは全身状態が不良である場合、異なる治療反応性も予想されますので、治療期間等は柔軟に考慮する必要があります³¹⁾。

RA患者におけるNTM症の予後

RA患者におけるNTM症の予後には、菌種、NTM病変の病型と広がり、既存の肺病変の有無とその広がり、副腎皮質ステロイド薬等の免疫抑制薬の投与、炎症の持続、全身症状等、様々な因子が関与すると考えられます。生物学的製剤の投与がその予後不良因子の一つである可能性はありますが、わが国では未だ証明されていません³¹⁾。

NTM症を合併している、あるいはその疑いがあるRA患者への投与³¹⁾

炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版には、「NTM症と確診されている場合、原則禁忌であるが、菌種がMACで、X線病型が結節・気管支拡張型であり、肺の既存病変が軽度、全身状態が良好、抗NTM治療が長期にわたって継続でき、治療反応性が良好であることが確認され、またRAの疾患活動性が高度で生物学的製剤の投与を強く必要とする場合に限り、リスク・ベネフィットバランスを十分検討したうえで生物学的製剤の開始を考慮してもよい。その場合呼吸器専門医の併診が望ましい。線維空洞型では禁忌である。疑い例については、より柔軟な対応でよい。」と記載されています。

NTM症発症後、感染終息後の再投与について³¹⁾

生物学的製剤使用中にNTMが発症した場合、生物学的製剤の投与をいったん中止することになりますが、その後NTM症の治療が終了後、生物学的製剤を再投与し、成功した症例の報告はいくつか存在します³⁷⁾。

同じく、炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版には、「病勢のコントロールに生物学的製剤が必須の症例で、良好なコンプライアンスを前提に適切な抗NTM療法を一定期間併用すれば、生物学的製剤の再開も一つの選択肢となり得る」と記載されています。

まとめ

生物学的製剤投与によりNTM症の発症が促進される可能性があり、生物学的製剤の治療開始前に、可能な限りHRCTでスクリーニングを行い、疑わしい患者には検痰等で定着あるいは発症の有無を確認しておく必要があります³¹⁾。

表 16 NTM症と生物学的製剤の投与に関する見解

スクリーニング検査で単なる定着と確認	生物学的製剤の投与は可能です。 発症リスクは高いと考えられ、その後の厳重な監視が必須です。
スクリーニング検査で発症を確認	生物学的製剤の投与は行わず、NTM症に対して抗菌化学療法を行います。 病状により経過観察の選択もあり得ます。
厳重な監視下(できれば呼吸器専門医の参加の下)発症の確認されたNTM症を持つRA患者で、RAの活動性の制御のためにどうしても生物学的製剤の投与が必要と判断される場合	以下の条件をすべて満たす場合に限り、投与を考慮してもよいとされています。 (生物学的製剤の開始時期はNTM症の十分な治療効果を見極めてからとします。) ・菌種：MAC、X線病型：結節・気管支拡張型、肺の既存病変が軽度、全身状態が良好(貧血、低アルブミン血症がない、BMI 18.5kg/m ² 以上) ・抗菌薬の服薬が安定的に継続できており、治療効果が良好 ・薬剤感受性検査でクラリスロマイシン耐性がない
生物学的製剤の投与中にNTM症を発症した場合	生物学的製剤を中止してNTM症の治療を行います。 薬剤、期間等は日本呼吸器学会・日本結核病学会のガイドラインに従います。
NTM症治療開始後の経過が順調で、生物学的製剤の再開がどうしても必要な場合	再開について若干の成功例はありますが、成功の条件、再開時期、どの生物学的製剤を用いるか等については定説はなく、さらなる検討が必要とされています。

薬剤性肺障害(間質性肺炎)

薬剤性肺障害は、「薬剤を投与中に起きる呼吸器系の障害の中で、薬剤との関連が認められるもの」と定義されています。わが国において、生物学的製剤投与による間質性肺炎の発生頻度は全例市販後調査で0.4～0.6%とされていますが、この中には既存の肺疾患の増悪やPCPが含まれている可能性があります³⁸⁾。また、インフリキシマブはMTXと併用するため、いずれが責任薬剤であるかを明らかにすることは難しいことが多いと考えられます。

リスク因子

薬剤性肺障害の非特異的リスク因子として以下があげられます。

- ・ 高齢
- ・ 既存の肺病変
- ・ 肺手術後
- ・ 呼吸機能の低下
- ・ 酸素投与
- ・ 腎障害の存在 等

メトトレキサートによる薬剤性肺障害のリスク因子としては、上記に加えて糖尿病、低アルブミン血症、RAの肺胸膜病変合併、抗リウマチ薬の投与歴等が報告されています³⁹⁾。

薬剤性肺障害の発症時の症状と発症時期³⁸⁾

先行バイオ医薬品の市販後調査によると、発症までの期間は平均69～97日間ですが、生物学的製剤投与後1週間前後で発症した症例や、200日間前後で発症した例も海外では報告されています⁴⁰⁾。発症時の症状としては、呼吸困難(32～86%)、咳嗽(31～38%)、発熱(25～44%)等がよくみられます。頻度は低いものの、胸痛、血痰等の症状も報告されています。

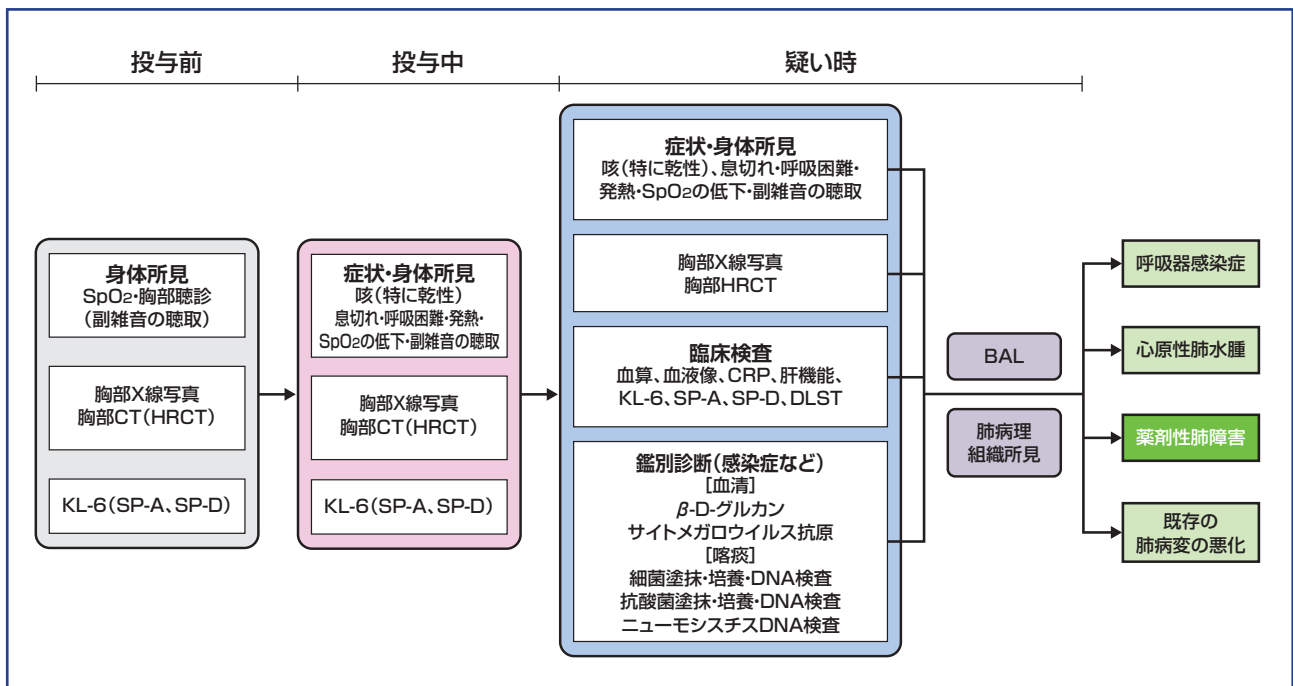
薬剤性肺障害の診断

薬剤性肺障害の診断は、①薬剤摂取と発症の時間的關係、②他原因の否定、によってなされます。

すべての薬剤は肺障害を起こす可能性があり、薬剤投与中のみならず投与終了後にも発生する可能性があります。新たな肺病変が出現した場合、薬剤性肺障害とともに、既存の肺病変の悪化、日和見感染症との鑑別が重要です⁴¹⁾(図13)。

薬剤投与中に出現する新たな肺陰影について、薬剤性肺障害の可能性が疑われた場合には、呼吸器専門医にコンサルトし、被疑薬の中止・変更についての検討を速やかに開始することが望まれます。

図13 薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート



スクリーニング

RA患者では、何らかの間質性肺病変が10～30%に認められるとされています。薬剤投与前の既存の肺病変や胸膜病変の有無、身体所見、検査所見を記録しておくことにより、肺障害のリスク評価や、軽微な初期変化を捉えるために役立ちます。初診時はもちろん、新規薬剤を追加する場合にも投与前のベースラインを評価しておくことが重要です。

薬剤性肺障害の検査

胸部画像検査

胸部X線撮影は、経過中や過去の画像との比較、胸水貯留の評価等に役立ちます。しかし、胸部X線撮影はわずかな初期変化の捕捉は困難なので、肺障害の早期発見にはHRCTが必要になります。新たな呼吸器症状が発症した場合には、薬剤投与前の画像所見と比較して判断します。

間質性肺炎のマーカー

現在わが国では、KL-6、肺サーファクタントタンパクのSP-DとSP-Aが間質性肺炎のバイオマーカーとして、保険適用が認められています。KL-6、SP-D、SP-Aは特発性肺線維症、過敏性肺炎、放射性肺炎等で上昇し、活動性の症例では高値になるとされています。薬剤性肺障害においてもこれらの指標が上昇することがあります。KL-6、SP-D、SP-Aはニューモシチス肺炎等でも上昇が認められます。SP-D、SP-Aは広範な肺野病変を伴う肺結核症、重症レジオネラ肺炎でも上昇することがあり、SP-Aは細菌性肺炎で軽度の上昇を示す傾向があるので注意が必要です。その他、呼吸機能検査(動脈血ガス分析、SpO₂等)、血液生化学検査、薬剤リンパ刺激試験(DLST)等の検査があります。

感染症の鑑別のための検査(迅速診断)

薬剤性肺障害を診断する上で、感染症の存在を否定することは重要です。特に症状が重い場合には、感染症との鑑別を早急に行う必要があり、表17のような迅速検査が有用です。

表17 感染症の鑑別のための迅速検査

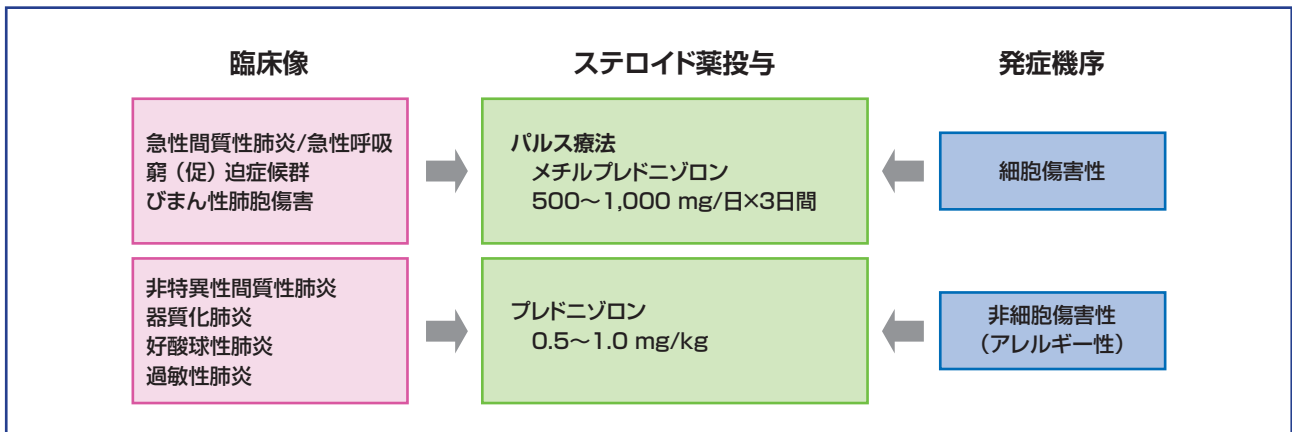
<p>喀痰を用いた検査(誘発喀痰を含む) 塗抹・培養検査：一般細菌、抗酸菌 核酸増幅検査：(PCR法)結核菌、非結核性抗酸菌、ニューモシチス (LAMP法)マイコプラズマ、クラミドフィラ、レジオネラ、百日咳菌 免疫クロマトグラフィー法(迅速診断キット)： インフルエンザ、アデノウイルス、呼吸器多核体ウイルス(RSV)、マイコプラズマ</p>
<p>BALF・血清を用いた迅速検査 血清β-D-グルカン値：ニューモシチス肺炎、肺真菌感染症(特に肺アスペルギルス症) シェルバイアル法、PCR法、アンチジェネミア法等：サイトメガロウイルス肺炎 血清中抗原の検出：肺クリプトコッカス症、肺アスペルギルス症 プロカルシトニン、プレセブシン：何らかの感染症</p>
<p>尿を用いた検査 尿中抗原の検出：レジオネラ肺炎、肺炎球菌性肺炎</p>

薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 2018(日本呼吸器学会、メディカルレビュー社) p18-19, 2018.より作成

治療³⁸⁾

生物学的製剤による薬剤性肺障害が疑われた場合、基本的には被疑薬の生物学的製剤を速やかに中止します。副腎皮質ステロイド薬等の薬物治療に関してはエビデンスはほとんどありませんが、生物学的製剤を中止しても改善が乏しい症例、又は呼吸不全を呈する症例に対しては副腎皮質ステロイド薬(プレドニゾン：0.5～1.0mg/kg/日)が投与されることが多いようです。重症呼吸不全例にはメチルプレドニゾン(1.0g/日×3日間)のパルス療法が行われることもあります(図14)。少数例ですが、免疫抑制薬の併用や免疫グロブリン大量静注療法等の報告もあります。

図 14 臨床像からみた薬剤性肺障害の治療の実際



薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 2018 (日本呼吸器学会、メディカルレビュー社) p48, 2018.

表 18 薬剤性肺障害重症度分類案

重症度	PaO ₂	治療*
軽症	≥ 80 Torr	被疑薬中止
中等症	60 Torr ≤ PaO ₂ < 80 Torr	ステロイド治療：プレドニゾン換算で0.5~1.0mg/kgで開始
重症	< 60 Torr (PaO ₂ /FiO ₂ < 300)	ステロイドパルス療法+ステロイド維持療法 治療抵抗例には免疫抑制薬やポリミキシンB固定化線維カラム療法
胸部HRCT画像で びまん性肺胞傷害を 疑う場合	—	ステロイドパルス療法+ステロイド維持療法 治療抵抗例には免疫抑制薬やポリミキシンB固定化線維カラム療法

※治療の対応は概略を示したもので、被疑薬中止やステロイドで速やかに反応する際には速やかに治療も軽減する。

金澤貴. 日本内科学会雑誌 96 : 1156-1162, 2007. より改変
薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 2018 (日本呼吸器学会、メディカルレビュー社) p48, 2018.

既存の間質性肺炎がある患者への生物学的製剤の投与について

生物学的製剤は、基本的には間質性肺炎の既往のある患者は「慎重投与」となっています。添付文書には「間質性肺炎が増悪または再発することがある」と記載されています。

間質性肺炎の既往のある患者に対しては、生物学的製剤による利益が危険性(既存の間質性肺炎の増悪や薬剤性肺障害の発症)を上回ると判断された場合に限って、十分なインフォームド・コンセントを得た上で、投与を考慮すべきであるとされています。

生物学的製剤と関連した間質性肺炎を発症した患者に対する再投与について

間質性肺炎を引き起こした生物学的製剤の再投与が安全に行えるというエビデンスはありません。したがって、原則的には同一薬剤の再投与は禁忌です。しかし、他系統の生物学的製剤は必ずしも禁忌とはなりません。同じ系統の異なった抗体製剤(例えば同じTNF阻害薬)の再投与の安全性については十分な知見が集積されていないので、慎重な配慮が必要です³⁸⁾。

合併症の早期発見と 早期治療のための患者指導

生物学的製剤投与中は発熱やCRPの上昇が抑制されるため、感染症の発見が遅れる可能性があります。細心な診察を行うとともに、軽微な症状であっても主治医に相談するよう患者教育を徹底する必要があります。

患者のセルフモニタリング

患者自らが、症状が発現した時点で早めに医療機関に相談することによって、重症化を防ぐことが可能です。そのためには、「この症状が出たら必ず病院に相談する」という患者指導を行っておく必要があります。例えば、次のような例が考えられます。

38℃以上の高熱
咳が続いて痰がからむ
いつもと同じ動作（仕事・家事）をしているのに呼吸が苦しくなる
いつもより唇の色が悪く、安静にしても改善しない
著しい倦怠感

感染予防の指導

外出後の手洗い、うがいの励行、人混みや空気の汚れている場所への外出はなるべく避ける、風邪を引いている人とは接触しない等、基本的な指導を行います。生物学的製剤を使用することにより、感染症にかかりやすくなっていることを理解してもらうことも重要です。

抗結核薬、ST合剤のアドヒアランス(予防投与も含む)

結核、ニューモシスティス肺炎等の治療及びハイリスク患者への予防投与において、良好なアドヒアランスを維持することは重要です。

治療の必要性とともに、薬剤の服用方法、必要な服用期間、薬剤の副作用等について説明が必要です。患者が副作用かもしれないと思った時に、速やかに相談するよう指導することも大切です。服薬の確認も、個々の患者の状況に応じた確認方法を相談して決めておくようにします。

表19は患者さまへの説明文の例です。

表19【参考】患者への説明文書の一例(イソニアジド内服例)⁹⁾

検査により、結核に感染していることが分かり、今後、発病する可能性がある程度あります(潜在性結核感染症といえます)。感染している人は発病を予防する薬を飲むことにより発病の可能性を減らすことができますので、結核の薬を飲むことをお勧めします。

結核に感染している、ということは、結核菌が体の中に入り、それに対する体の反応が起こっている、ということです。これは、結核を発病していることとは違います。発病とは、症状、X線、喀痰などの菌の検査などで異常があることですが、現在のあなたの状態は、発病ではありません。体の状態は正常ですし、他の人に結核菌を感染させる危険はありません。・・・(中略)・・・薬を飲むことをお勧めしますが、薬を飲まないで、診察およびX線検査で経過をみるという選択もあります。・・・(中略)・・・

使う薬は結核の薬です。通常、結核発病の治療の際には4種類の薬を使いますが、あなたのように感染しているだけで発病していない方には1種類の薬を使います。薬を飲む期間は6ヵ月以上です。この期間薬を飲むと発病の危険がおおよそ3分の2に減ります。つまり、薬を飲まないで15%発病する危険がある方の場合、薬を飲むと5%に減ります。

薬を飲みはじめたら、毎日忘れずに飲んでください。飲んだり飲まなかったりすると、薬の効きが悪くなります。ただし、・・・(中略)・・・肝臓が悪くなる、アレルギー反応が出る、その他の副作用の危険がありますが、多くの方は副作用を注意しながら薬を継続することができます。・・・(中略)・・・食欲がなくなったり、発熱、発疹、手のしびれ、呼吸困難、咳の増加、などの症状があったら外来に連絡して来てください。・・・(中略)・・・このLTBIの治療のためには医療費がかかりますが、保健所で手続きをすることにより公費による補助が受けられますので、窓口で支払う医療費を低くすることができます。・・・(後略)

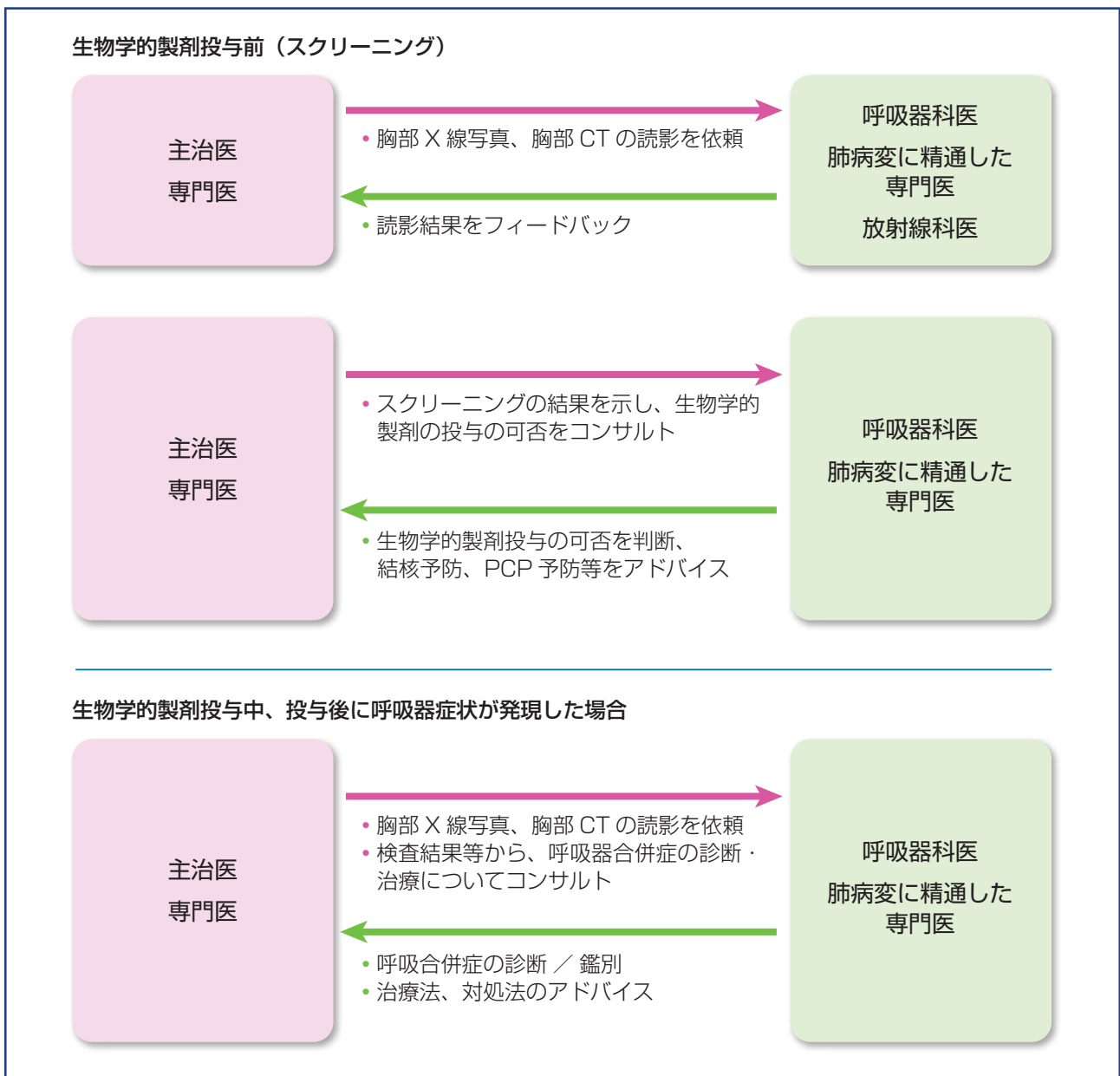
潜在性結核感染症治療指針(日本結核病学会予防委員会・治療委員会). Kekkaku 88: 497-512, 2013. より一部を抜粋

本剤の使用により、重篤な細菌感染症、肺外結核や粟粒結核を含めた結核症、ニューモシスティス肺炎、薬剤性肺障害や間質性肺炎の急性増悪等が報告されており、感染症（特に呼吸器感染症）には配慮が必要です。

本剤の治療にあたっては、個々の患者の呼吸器合併症の発症リスクを評価し、合併症が発症した時には迅速かつ適切に対処することが求められます。重篤な副作用の発現に対する定期的な検査や、急に発症する可能性のある副作用に迅速に対応できるよう、胸部X線撮影が即日可能で呼吸器内科専門医、放射線科専門医による読影所見が得られる医療環境で、感染症専門医等と連携した対応が望ましい、とされています。

本剤を含む生物学的製剤の導入前には、胸部X線撮影及び胸部CT検査を行い、呼吸器科医あるいは放射線科専門医に読影を依頼して、活動性結核、陳旧性結核の有無等を評価します。また、病歴（糖尿病、COPD、心不全、気管支拡張症、間質性肺炎等）、ツベルクリン反応、血中β-D-グルカン、インターフェロン-γ遊離試験等のスクリーニング結果について呼吸器科医にコンサルトして、生物学的製剤の投与の可否の判断を問い合わせることが望まれます（図15）。

図15 他科との連携の例



生物学的製剤による治療は、多くの場合外来での診療が可能です。しかし、生物学的製剤は、優れた効果が得られる反面、重篤な副作用が発現する可能性があることから、入院のバックアップのない状態での投与には不安があります。

バックアップ病院とその地域のクリニック（かかりつけ医）が連携して、安全かつ患者の利便性にも配慮した診療システムが全国各地で実現しています。以下に連携（RA 治療を例として）の概要を示します。

地域連携では、かかりつけ医は生物学的製剤を導入しようとしている RA 患者をバックアップ病院に紹介します。バックアップ病院では、以下の点を確認します。

- ①生物学的製剤の適応であるかを確認
- ②リスクを評価し、導入が可能かを判定
- ③リスク、かかりつけ医の要望、患者希望等を総合して、どの生物学的製剤を使用するかを決定
- ④導入前の RA の活動性を評価
- ⑤生物学的製剤の導入
- ⑥一次無効、早期の有害事象の有無を確認

これらを確認した後、バックアップ病院はかかりつけ医に逆紹介します。

かかりつけ医は、以降の生物学的製剤の投与を継続します。その際、バックアップ病院との定期的な連携を図ります。つまり、定期的に患者はバックアップ病院を受診して、リスクの評価と効果の判定を行い、RA の活動性と関節所見等、以下について確認します。

- ①生物学的製剤の効果判定
- ②有害事象のチェック
- ③生物学的製剤の有害事象発症リスクを増すような臓器障害等の出現チェック
- ④著効例における生物学的製剤の投与終了について検討
- ⑤有害事象による入院が必要になった際のかかりつけ医とバックアップ病院の連携

経過中に生物学的製剤による有害事象が生じた場合、バックアップ病院で有害事象の評価と加療を行います。

海外第Ⅲ相試験(臨床的有効性に関する同等性検証のための国際共同試験) (海外データ)⁶⁾

試験方法

目的: メトトレキサート(MTX)に効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象とした、本剤^{*1}と先行バイオ医薬品^{*2}の臨床的有効性に関する同等性検証

試験デザイン: 多施設共同(19カ国、100施設)無作為化二重盲検並行群間比較試験

対象: MTX単独療法で効果不十分な活動性関節リウマチ成人患者
 ▶1987年改訂ACR基準により活動性関節リウマチと診断され、腫脹関節数及び圧痛関節数がともに6関節以上、かつ、以下の①～③の3項目中少なくとも2項目に該当する患者
 ①朝のこわばりが45分以上持続 ②ESR>28mm/hr ③CRP>2.0mg/dL
 ▶関節リウマチの治療として生物学的製剤の投与歴がある患者は除外

症例数: 無作為割付症例数 606例[本剤群:302例、先行バイオ医薬品群:304例]
 投与症例数 602例[本剤群:300例、先行バイオ医薬品群:302例]

投与方法: 0週、2週、6週、以降8週ごとに54週まで、本剤又は先行バイオ医薬品3mg/kgを2時間かけて点滴静脈内投与し、MTX(経口又は非経口、12.5～25mg/週)、並びに葉酸(経口、5mg/週以上)を併用

評価項目: <主要評価項目>

- 30週時点のACR20改善率

<副次的評価項目>

- ACR20、ACR50及びACR70改善率、DAS28のベースラインからの変化量、EULAR改善基準による評価、ACRコアセット、関節破壊の進行、ACR20改善までの時間、SDAI及びCDAI、SF-36(QOL)、救済治療が必要となった被験者数、薬物動態(PK)、薬力学(PD)、安全性

解析手法: <主要評価項目>

- 正確二項検定による群間差の点推定値及び95%信頼区間を算出、群間差の95%信頼区間が[-0.15、0.15]の範囲内であれば、治療効果が同等であると判断

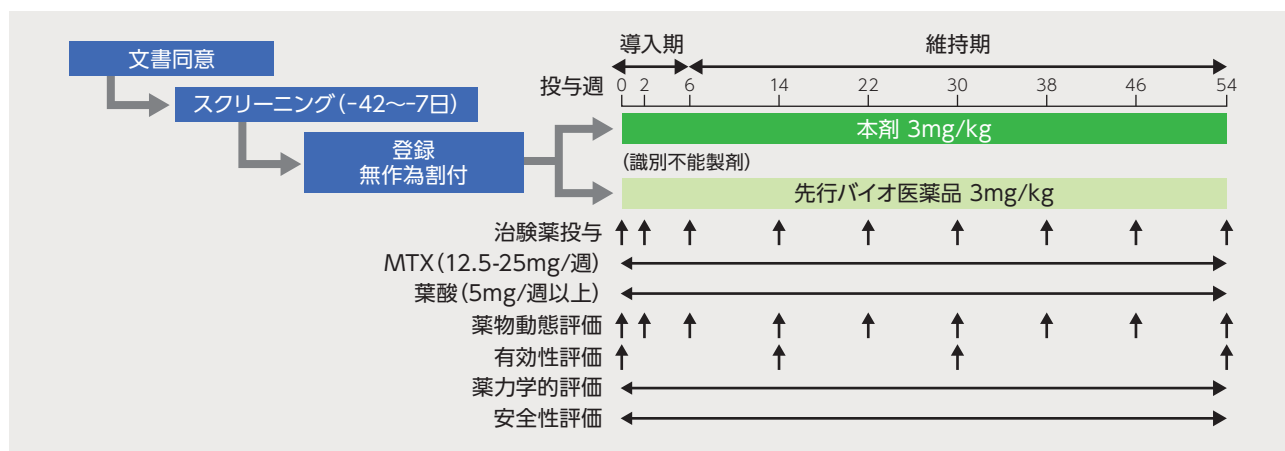
<副次的評価項目>

- ACR改善率等は正確二項検定、ACR20改善までの時間は生存時間解析(Kaplan-Meier曲線)、DAS28は共分散分析(ANCOVA)、EULAR改善基準は比例オッズモデルを用いて解析、その他データは、記述統計量(量的データ)又は度数(質的データ)により集計

*1 本剤:インフリキシマブ(遺伝子組換え)[インフリキシマブ後続1]製剤

*2 先行バイオ医薬品:EUで承認されたインフリキシマブ(遺伝子組換え)製剤

◆海外第Ⅲ相試験の試験デザイン



6) 承認時評価資料: 海外第Ⅲ相試験

本試験は、Celltrion, Inc.の資金提供により開発治験として実施された海外第Ⅲ相試験(PLANETRA試験)です。著者らは同社の社員や指導料などの謝金を受領したものを含みます。

国内第 I / II 相試験(PKパラメータにおける同等性検証試験)⁷⁾

試験方法

主要目的: メトトレキサート(MTX)に効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象とした、本剤^{*1}と先行バイオ医薬品^{*2}のPKパラメータにおける同等性の統計学的検証

副次目的: 本剤と先行バイオ医薬品の有効性、PK、PD及び安全性の比較検討

試験デザイン: 国内多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験

対象象: 活動性関節リウマチ患者(年齢: 20~75歳)

- ▶ 1987年改訂ACR基準により関節リウマチと診断され、罹病期間が1年以上で、腫脹関節数及び圧痛関節数がともに6関節以上、かつ、以下の①~③の3項目中少なくとも2項目に該当する患者
 - ①朝のこわばりが45分以上持続 ②ESR \geq 28mm/hr ③CRP \geq 2.0mg/dL
- ▶ MTX(経口6~16mg/週)を登録前12週間以上投与され、試験開始後も投与継続中の患者
- ▶ 関節リウマチの治療として生物学的製剤の投与歴がある患者は除外

症例数: 無作為割付症例数 108例

投与症例数 104例[本剤群: 51例、先行バイオ医薬品群: 53例]

投与方法: 0週、2週、6週、以降8週ごとに54週まで、本剤又は先行バイオ医薬品3mg/kgを2時間かけて点滴静脈内投与、MTX(経口、6~16mg/週)並びに葉酸(経口、5mg/週以内)を併用

評価項目: <主要評価項目>

- 本剤と先行バイオ医薬品のPKパラメータ[AUC τ (6-14週)及びCmax(6週)]の同等性の検証

<副次的評価項目>

- 有効性評価 … ACR20、ACR50、ACR70改善率、DAS28のベースラインからの変化量、EULAR改善基準による評価、ACRコアセット、関節破壊の進行、ACR20改善までの時間、SDAI及びCDAI、SF-36(QOL)、救済治療(Salvage retreatment)を必要とした被験者数

解析手法: <主要評価項目>

- 両群間の対数値の差の90%信頼区間が80%~125%の範囲の場合に、両剤は、PKにおいて同等であると判断

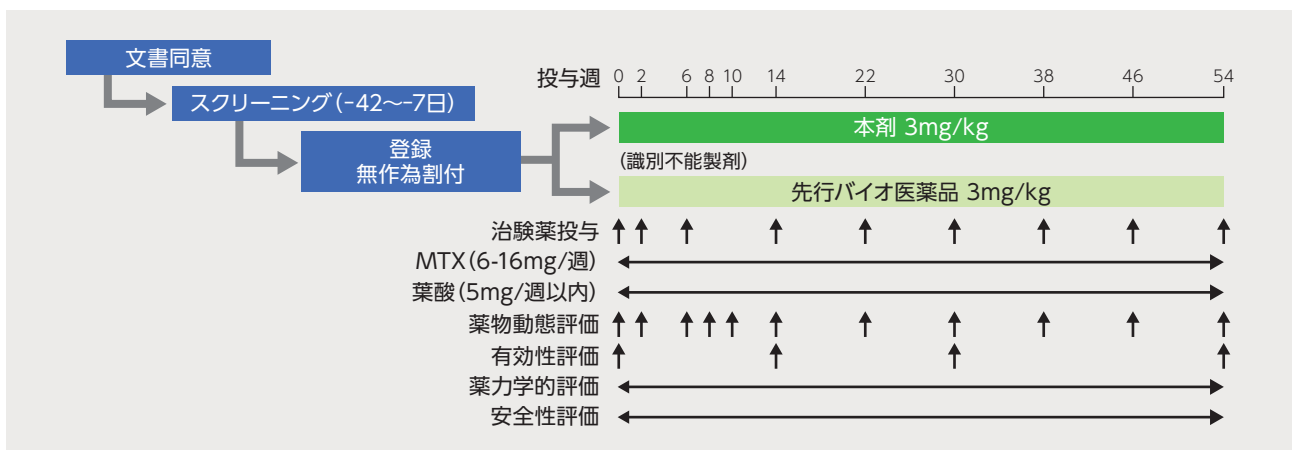
<副次的評価項目>

- ACR改善率等は正確二項検定、ACR20改善までの時間は生存時間解析(Kaplan-Meier曲線)、DAS28は共分散分析(ANCOVA)、EULAR改善基準は比例オッズモデルを用いて解析、その他データは、記述統計量(量的データ)又は度数(質的データ)により集計

*1 本剤: インフリキシマブ(遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続1] 製剤

*2 先行バイオ医薬品: EUで承認されたインフリキシマブ(遺伝子組換え) 製剤

◆国内第 I / II 相試験の試験デザイン



7) 承認時評価資料: 国内第 I / II 相試験

- 1) Nakajima A, et al. Scand Rheumatol 39: 360-367, 2010.
- 2) Nakajima A, et al. Mod Rheumatol 23: 945-952, 2013.
- 3) Mori S, et al. J Rheumatol 35: 1513-1521, 2008.
- 4) McGuinness G, et al. Radiol Clin North Am 40: 1-19, 2002.
- 5) 武村民子. 日胸 66: 470-484, 2007.
- 6) 日本化薬株式会社 承認時評価資料: 海外第Ⅲ相試験.
- 7) 日本化薬株式会社 承認時評価資料: 国内第Ⅰ / Ⅱ相試験.
- 8) 徳田均. 分子リウマチ治療 6: 161-165, 2013.
- 9) 潜在性結核感染症治療指針 (日本結核病学会予防委員会・治療委員会). Kekkaku 88: 497-512, 2013.
- 10) Komano Y, et al. Arthritis Rheum 61: 305-312, 2009.
- 11) 生物学的製剤の投与対象となる疾患患者 (宿主) の特性: 関節リウマチを中心に. 炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版 (日本呼吸器学会), 20-26, 2020.
- 12) 高柳昇 他. 日本呼吸器学会雑誌 45: 465-473, 2007.
- 13) 細菌感染症: 炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版 (日本呼吸器学会), 48-59, 2020.
- 14) 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. リウマチ学会)
- 15) 成人肺炎診療ガイドライン 2017 (日本呼吸器学会), 2017.
- 16) 高柳昇 他. 日本呼吸器学会雑誌 44: 906-915, 2006.
- 17) Yamada T, et al. Ann Rheum Dis 65: 1661-1663, 2006.
- 18) Solovic I, et al. Eur Respir J 36: 1185-1206, 2010.
- 19) Wallis RS, et al. Lancet Infect Dis 8: 601-611, 2008.
- 20) Keane J, et al. N Engl J Med 345: 1098-1104, 2001.
- 21) 渡辺彰. リウマチ科 37: 356-364, 2007.
- 22) クォンティフェロン®TB ゴールドの使用指針 (日本結核病学会予防委員会). Kekkaku 86: 839-844, 2011.
- 23) クォンティフェロン®TB ゴールド プラス (QFT-Plus) 添付文書 [2019年3月改訂 (第2版)]
- 24) 福島喜代康 他. Kekkaku 93: 517-523, 2018.
- 25) 當間重人. 抗酸菌感染症「膠原病の肺合併症 診療マニュアル」(宮坂信之 編: 医薬ジャーナル社), 137-146, 2012.
- 26) 抗酸菌感染症 a. 結核症: 炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版 (日本呼吸器学会), 60-72, 2020.
- 27) ニューモシスチス肺炎: 炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版 (日本呼吸器学会), 86-96, 2020.
- 28) Harigai M, Koike R, Miyasaka N. N Engl J Med 357: 1874-1876, 2007.
- 29) Komano Y, et al. Arthritis Rheum. 61: 305-312, 2009.
- 30) Kameda H. Intern Med 50: 305-313, 2011.
- 31) 抗酸菌感染症 b. 非結核性抗酸菌症: 炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版 (日本呼吸器学会), 73-85, 2020.
- 32) 肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2008年 (日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会、日本呼吸器学会感染症・結核学術部会) Kekkaku 83: 525-526, 2008.
- 33) Kitada S, et al. Chest 138: 236-237, 2010.
- 34) Watanabe M, et al. Mod Rheumatol. 21: 144-149, 2011.
- 35) Nakahara H, et al. Mod Rheumatol. 21: 655-659, 2011.
- 36) 肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂 (日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会日本呼吸器学会感染症・結核学術部会) Kekkaku 87: 83-86, 2012.
- 37) Mori S, et al. Clin Rheumatol 31: 203-210, 2012.
- 38) 間質性肺炎: 炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版 (日本呼吸器学会), 97-105, 2020.
- 39) Alarcon GS, et al. Ann Intern Med 127: 356-364, 1997.
- 40) Perez-Alvarez R, et al. Semin Arthritis Rheum. 41: 256-264, 2011.
- 41) 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 2018 (日本呼吸器学会、メディカルレビュー社), 2018.

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)(全文)

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⁾、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ヵ月未満の患者では、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、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、プシラミン、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。

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週後の投与以後、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、感染症の治療を確認後に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、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、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/news/140423.pdf>)および日本肝臓学会「B型肝炎治療ガイドライン」を参考に処置する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らんだが、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²³、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。手術後は創傷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^{21,23}、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. 带状疱疹(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/kekkaku-kansenshou/1/01-02-02.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え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 LBECO101 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.

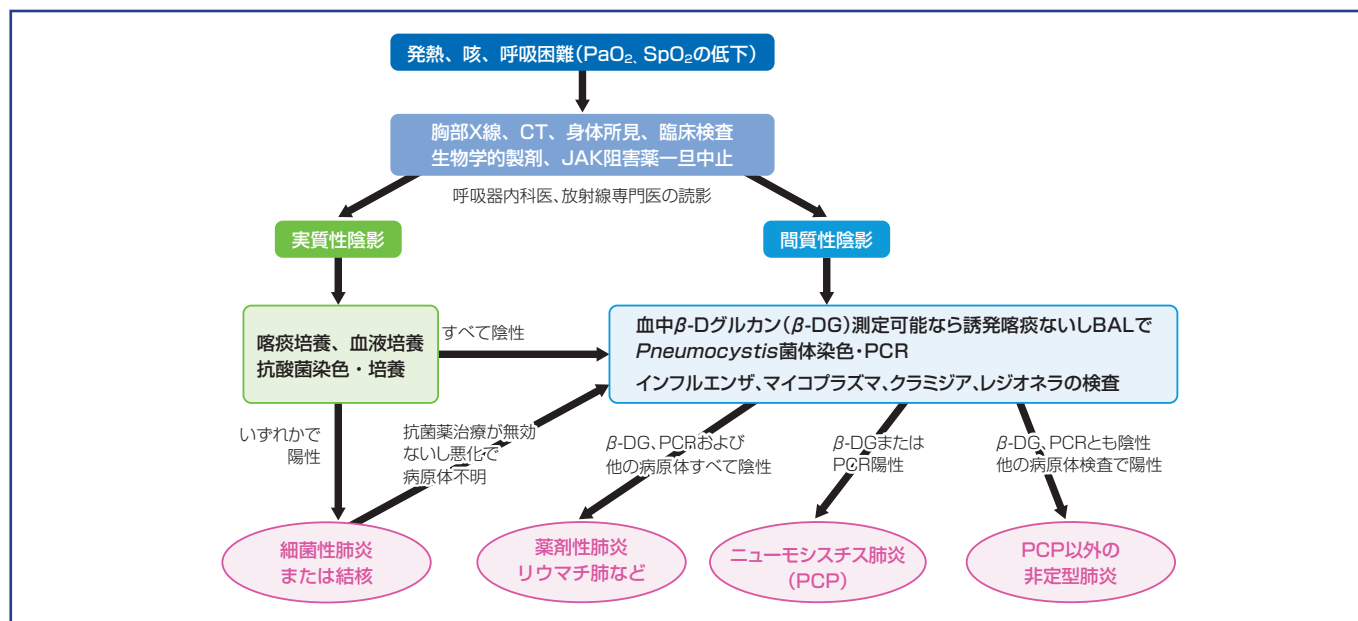
9. Takeuchi T, Yamanaka H, Tanaka Y, et al. Evaluation of the pharmacokinetic equivalence and 54-week efficacy and safety of CT-P13 and innovator infliximab in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2015;25:817-24.
10. Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi T, et al. Safety and efficacy 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-alpha blockers decreases complications? *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:341-7.
23. Ding T, Ledingham J, Luqmani R, et al. BSR and BHRP 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 J, 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

図 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



memo

A series of horizontal dotted lines for writing.

インフリキシマブ[®] BS点滴静注用 100mg「NK」

Drug Information

商品名	和名	インフリキシマブBS点滴静注用100mg「NK」	製造販売元	日本化薬株式会社	承認番号	22600AMX00758
	英名	Infliximab BS for I.V. Infusion 100mg 「NK」		販売開始	2014年11月	
一般名	和名	インフリキシマブ(遺伝子組換え)[インフリキシマブ後続1]	日本標準商品分類番号	87239	貯法	2~8℃に保存
	英名	Infliximab (Genetical Recombination) [Infliximab Biosimilar 1]		有効期間	60箇月	

1. 警告

(効能共通)

1.1 本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[1.2.1、1.2.2、1.4、2.1、2.2、2.4、8.2、8.7、9.1.1、9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.4参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症があらわれることがあるため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[1.1、2.1、9.1.1、11.1.1参照]

1.2.2 結核

播種性結核(粟粒結核)及び肺外結核(髄膜、胸膜、リンパ節等)を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[1.1、2.2、8.2、9.1.2、11.1.2参照]

1.3 本剤投与に関連する反応

1.3.1 Infusion reaction

本剤投与中あるいは投与終了後2時間以内に発現するinfusion reactionのうち、重篤なアナフィラキシー(呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等)、痙攣があらわれることがある。本剤は緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤なinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[2.3、8.6、8.8、9.1.7、11.1.3、14.2.2参照]

1.3.2 遅発性過敏症(再投与の場合)

本剤投与後3日以上経過後に重篤なものを含む遅発性過敏症(筋肉痛、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛等)があらわれることがある。再投与には遅発性過敏症の発現に備え、十分な観察を行うこと。[2.3、8.6、9.1.7、11.1.7参照]

1.4 脱髄疾患の臨床症状及び/又は画像診断上の悪化が、本剤を含むTNF抑制作用を有する薬剤であらわれることがある。脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。[1.1、2.4、9.1.4、11.1.4参照]

(関節リウマチ)

1.5 本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

(ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎)

1.6 本剤の治療を行う前に、既存治療薬(シクロスポリン等)の使用を十分勘案すること。また、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の治療経験を持つ眼科医と本剤について十分な知識を有する内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用すること。

(乾癬)

1.7 本剤の治療を行う前に、既存の全身療法(紫外線療法を含む)の使用を十分勘案すること。また、乾癬の治療経験を持つ医師と本剤について十分な知識を有する医師が連携をとり使用すること。

(強直性脊椎炎)

* 1.8 本剤の治療を行う前に、既存治療薬(非ステロイド性抗炎症剤等)の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用すること。

(クローン病)

1.9 本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用すること。

(潰瘍性大腸炎)

1.10 本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 重篤な感染症(敗血症等)の患者 [症状を悪化させるおそれがある。][1.1、1.2.1、9.1.1、11.1.1参照]
- 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。][1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.2参照]
- 本剤の成分又はマウス由来の蛋白質(マウス型、キメラ型、ヒト化抗体等)に対する過敏症の既往歴のある患者[1.3.1、1.3.2、8.6、8.8、9.1.7、11.1.3、11.1.7、14.2.2参照]
- 脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者 [症状の再燃及び悪化のおそれがある。][1.1、1.4、9.1.4、11.1.4参照]
- うっ血性心不全の患者 [15.1.2参照]

3.1 組成

成分・含量 (1バイアル中)	有効成分	インフリキシマブ(遺伝子組換え)[インフリキシマブ後続1]100mg
	添加剤	精製白糖: 500mg ポリソルベート80: 0.5mg リン酸水素ナトリウム水和物: 2.2mg リン酸水素ナトリウム二水和物: 6.1mg

本剤は、マウス骨髄腫由来細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

製剤の性状	白色の塊(凍結乾燥ケーキ)
pH(注射用水10mLに溶解)	6.9~7.5
浸透圧比(注射用水10mLに溶解)	0.5~0.7(生理食塩液に対する比)

3. 組成

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

- 関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)
- ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎
- 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
- * 強直性脊椎炎
- 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)
 - 中等度から重度の活動期にある患者
 - 外瘻を有する患者
 - 中等症から重度の潰瘍性大腸炎の治療(既存治療で効果不十分な場合に限る)

5. 効能又は効果に関連する注意

- (関節リウマチ)
 - 過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬(メトトレキサート製剤を含む)等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与を行うこと。また、メトトレキサート製剤に本剤を上乗せすることのリスク・ベネフィットを判断した上で使用すること。
 - (ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎)
 - 過去の治療において、他の薬物療法(シクロスポリン等)等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。
 - (乾癬)
 - 過去の治療において、既存の全身療法(紫外線療法を含む)等の適切な治療を行っても、皮疹が体表面積の10%以上に存在する場合、もしくは難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する場合に本剤の投与を行うこと。
 - (強直性脊椎炎)
 - 過去の治療において、他の薬物療法(非ステロイド性抗炎症剤等)等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p>	<p>〈クローン病〉 5.5 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法(5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等)等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。</p> <p>〈潰瘍性大腸炎〉 5.6 過去の治療において、他の薬物療法(5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等)等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。寛解維持効果は確認されていないため、寛解導入後は本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替えを考慮すること。</p>	<p>8.4 本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の間質性肺炎の症状があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう患者に説明すること。[9.1.5、11.1.5参照]</p> <p>8.5 本剤治療中は、生ワクチン接種を行わないこと。また、本剤の投与と生ワクチン接種との間隔は十分にあげることが望ましい。やむを得ず生ワクチン接種から本剤の投与まで十分な間隔をあけることができない場合には、リスク・ベネフィットを慎重に判断した上で使用すること。生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できない。</p> <p>8.6 本剤投与中はinfusion reactionに対する適切な薬剤治療(アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等)や緊急処置を直ちに実施できるよう十分な体制のもとで、投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、遅発性過敏症(3日以上経過後)があらわれることがあるので、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。[1.3.1、1.3.2、2.3、8.8、9.1.7、11.1.3、11.1.7、14.2.2参照]</p> <p>8.7 臨床試験における投与後3年間の追跡調査で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。慢性炎症性疾患のある患者に長期の免疫抑制剤を投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、本剤を含む抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因する明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。[1.1、15.1.4参照]</p> <p>8.8 本剤はマウス蛋白由来部分があるため、ヒトには異種蛋白であり、投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者群は、抗体が産生されなかった患者群に比べ、infusion reactionの発現が多い傾向にあり、また、本剤の血中濃度の持続が短くなる傾向がみられ、血中濃度が低下した患者では効果の減弱の可能性がある。[1.3.1、2.3、7.2、8.6、9.1.7、11.1.3、14.2.2、16.1.2-16.1.7、16.6.1参照]</p> <p>8.9 本剤を投与した患者において、乾癬が悪化又は新規発現したとの報告がある。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。</p>
<p>6. 用法及び用量</p>	<p>〈関節リウマチ〉 通常、インフリキシマブ(遺伝子組換え)[インフリキシマブ後続1]として、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週間の投与以後、効果が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。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。</p> <p>〈ペーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉 通常、インフリキシマブ(遺伝子組換え)[インフリキシマブ後続1]として、体重1kg当たり5mg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。</p> <p>〈乾癬〉 通常、インフリキシマブ(遺伝子組換え)[インフリキシマブ後続1]として、体重1kg当たり5mg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週間の投与以後、効果が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患者の状態に応じて段階的に行う。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。</p> <p>*〈強直性脊椎炎〉 通常、インフリキシマブ(遺伝子組換え)[インフリキシマブ後続1]として、体重1kg当たり5mg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6～8週間の間隔で投与を行うこと。</p>	<p>8. 重要な注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 感染症の患者又は感染症が疑われる患者 適切な処置と十分な観察が必要である。本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性がある。[1.1、1.2.1、2.1、11.1.1参照]</p> <p>9.1.2 結核の既感染者(特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者)又は結核感染が疑われる患者 (1) 結核の既感染者は、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的(投与開始後2ヵ月間は可能な限り1ヵ月に1回、以降は適宜必要に応じて)に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.2.2、2.2、8.8、11.1.2参照] (2) 結核の既往歴を有する場合及び結核が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。 ・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 ・結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者 ・インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査などの検査により、既感染が強く疑われる患者 ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者 [1.1、1.2.2、2.2、8.2、11.1.2参照]</p>
<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p>	<p>〈効能共通〉 7.1 本剤と他の生物学的製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。</p> <p>〈関節リウマチ〉 7.2 国内及び海外の臨床試験により、メトトレキサート製剤併用での有効性及び安全性が確認されている。国内臨床試験におけるメトトレキサート製剤の併用量は、8mg/週以上であり、メトトレキサート併用時の本剤に対する抗体の産生率は、メトトレキサート非併用時よりも低かった。なお、メトトレキサート製剤以外の抗リウマチ薬併用の有用性は確立していない。[8.8、16.1.3参照]</p> <p>7.3 初回、2週、6週投与までは10mg/kg等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること。10mg/kg等の高用量を初回投与から行うことにより、重篤な感染症の発現頻度が高まったとの報告がある。</p> <p>7.4 本剤による効果は、通常投与開始から14週以内に得られることが確認されている。14週以内に全く効果が得られない場合や、増量や投与間隔の短縮を行っても効果が得られない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。</p> <p>7.5 本剤とアバタセプト(遺伝子組換え)の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗TNF製剤とアバタセプト(遺伝子組換え)の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されており、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。</p> <p>〈乾癬〉 7.6 初回、2週、6週投与までは10mg/kg等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること。本剤による効果が全く認められない場合や、増量や投与間隔の短縮を行っても症状の改善が認められない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。</p> <p>〈クローン病〉 7.7 本剤を初回投与後、2週、6週と投与した後、臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。また、10mg/kgへの増量や投与間隔の短縮は、5mg/kg8週間隔投与による治療により効果は認められたものの、維持療法中に効果が減弱し、症状の再燃が認められた患者に対して行うこと。増量又は投与間隔の短縮を行っても効果が認められない場合には、他の治療法を考慮すること。</p> <p>〈潰瘍性大腸炎〉 7.8 本剤を初回投与後、2週、6週と投与した後、8週間時点で臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。</p>	<p>9.1.3 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体またはHBs抗体陽性) 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型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤を含む抗TNF製剤が投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。[8.3参照]</p> <p>9.1.4 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者 (1) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。脱髄疾患発現のおそれがある。[1.1、1.4、2.4、11.1.4参照] (2) 脱髄疾患の家族歴のある患者は、適宜画像診断等の検査を実施し、十分に注意すること。脱髄疾患発現のおそれがある。[1.1、1.4、2.4、11.1.4参照]</p> <p>9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者 定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[8.4、11.1.5参照]</p> <p>9.1.6 重篤な血液疾患(汎血球減少、再生不良性貧血等)の患者又はその既往歴のある患者 血液疾患が悪化するおそれがある。[11.1.9参照]</p> <p>9.1.7 本剤投与経験のある患者 Infusion Reaction、遅発性過敏症が発現する可能性がある。[1.3.1、1.3.2、2.3、8.6、8.8、11.1.3、11.1.7、14.2.2参照]</p> <p>9.5 妊婦 9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。本剤投与による生殖発生毒性試験は実施されていない(本剤がヒトTNFα特異的動物実験が実施できないため)。また、マウスTNFαと中和する抗体投与により、マウスを用いて検討された結果では、催奇形性、母体毒性、胎児毒性は認められていない。</p> <p>9.5.2 本剤は胎盤通過性があるとの報告がある。従って、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチンを接種する際には注意が必要である。</p> <p>9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。</p> <p>9.7 小児等 〈クローン病及び潰瘍性大腸炎〉 9.7.1 6歳未満の幼児等を対象とした国内臨床試験は実施していないため、これらの患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与し、副作用の発現に十分注意すること。 〈上記以外の効能〉 9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>9.8 高齢者 感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能(免疫機能等)が低下している。</p>
<p>8. 重要な注意</p>	<p>8.1 本剤は血中濃度が長期にわたり持続するため(5mg/kg投与時は少なくとも8～12週間)、この間には副作用の発現に注意すること。また、他の生物学的製剤との切り替えの際も注意すること。</p> <p>8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合(持続する咳、発熱等)には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.2参照]</p> <p>8.3 本剤を含む抗TNF製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.3参照]</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>11. 副作用</p> <p>11.1 重大な副作用 11.1.1 感染症(3.5%) 敗血症、肺炎(ニューモシスティス肺炎を含む)、真菌感染症、脳炎、髄膜炎(リステリア菌性髄膜炎を含む)、骨髄炎等の重篤な感染症(日和見感染症を含む)があらわれることがある。なお、死亡に至った症例の多くは、感染症によるものであった。[1.1、1.2.1、2.1、9.1.1参照]</p> <p>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するまで適切な処置を行うこと。</p>

11. 副作用

- 11.1.2 結核**(0.3%)
結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性がある。また、肺外結核(髄膜、胸膜、リンパ節等)もあらわれることがあることからその可能性も十分考慮した観察を行うこと。[1.1、1.2.2、2.2、8.2、9.1.2参照]
- 11.1.3 重篤なinfusion reaction**(0.6%)
ショック、アナフィラキシー(呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、尋麻疹等の重篤な副作用)、痙攣があらわれることがある。[1.3.1、2.3、8.6、8.8、9.1.7、14.2.2参照]
- 11.1.4 脱髄疾患**(0.1%)
多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等があらわれることがある。[1.1、1.4、2.4、9.1.4参照]
- 11.1.5 間質性肺炎**(0.5%)
発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤及びメトトレキサート製剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断(β -Dグルカンの測定等)を考慮に入れ、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。主としてメトトレキサート製剤併用時において、間質性肺炎を発現し致命的な経過をたどった症例が報告されている。[8.4、9.1.5参照]
- 11.1.6 肝機能障害**(0.1%)
AST、ALT、 γ -GTP、LDH等の著しい上昇を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがある。
- 11.1.7 遅発性過敏症**(0.6%)
筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚥下障害、尋麻疹、咽頭痛、頭痛等を伴う遅発性過敏症(3日以上経過後)があらわれることがある。[1.3.2、2.3、8.6、9.1.7参照]
- 11.1.8 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群**(0.4%)
抗dsDNA抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。
- 11.1.9 重篤な血液障害**(0.1%)
汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少、血球貪食症候群、血小板減少性紫斑病があらわれることがある。[9.1.6参照]
- 11.1.10 横紋筋融解症**(頻度不明)
脱力感、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満	頻度不明
精神・神経系	頭痛	浮動性めまい、感覚鈍麻、異常感覚	頭部不快感、体位性めまい、知覚過敏、失神、嗅覚錯乱、味覚異常、神経痛、不随意性筋収縮、片頭痛、振戦、運動過多、ジスキネジー、脳梗塞、協調運動異常、不眠症、不安、神経過敏、うつ病、感情不安定、多幸気分、錯乱、傾眠(眠気)	多発性神経障害、ニューロパシー、てんかん発作
血液		貧血(鉄欠乏性貧血、溶血性貧血)、カリウム減少、血小板数増加	リンパ節炎、脾腫、単球減少症、リンパ球減少症、リンパ球増加症、単球増加症、白血球増加症、好酸球増加症、好中球増加症、好酸球増加症、赤血球異常、低カリウム血症、好酸球数減少、骨髄球数増加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、アルブミン減少、クロール減少、ナトリウム減少、血沈亢進、リンパ球形態異常(異形リンパ球)、リンパ節症、後骨髄球数増加、尿酸増加、カリウム増加、CRP増加、ヘマトクリット減少	血性血小板減少性紫斑病
循環器		ほてり、潮紅、高血圧、低血圧、動悸、血圧低下、血圧上昇	血腫、蒼白、末梢性虚血、徐脈、不整脈、頻脈、心室性期外収縮、狭心症、心不全、心拍数増加	血管炎(IgA血管炎)
呼吸器	気道感染、咽喉頭炎	呼吸困難、気管支炎、咳嗽、鼻腔炎、副鼻腔炎	発声障害、咽喉絞扼感、鼻出血、胸膜炎、胸水、喘息、気管支痙攣、胸部X線(CT)異常、PaO ₂ 低下、KL-6増加、扁桃炎	間質性肺線維症
肝臓		ALP増加	脂肪肝、肝炎、胆嚢炎、肝腫大、高ビリルビン血症	
泌尿器	血尿(尿潜血)	尿路感染、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、EUN増加、尿沈渣	腎盂腎炎、排尿困難、尿中白血球陽性、頻尿、クレアチニン増加、尿中ウロビリノーゲン増加、膀胱炎	

	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	悪心	嘔吐、下痢、腹痛、便秘、胃腸炎	上腹部痛、嚥下障害、逆流性食道炎、腸閉塞、腸管狭窄、消化不良、胃腸管穿孔、胃炎、痔核、肛門周囲炎、憩室炎、腹部膨満、胃ポリープ、胃潰瘍、腹膜炎、腸胃不快感、腸炎、胃不快感、軟便、放屁	
皮膚	発疹(腫毒性皮膚疹、斑状丘状皮膚疹、小水疱性皮膚疹、そう痒性皮膚疹、湿疹、紅斑性皮膚疹、頭部靴擦癢、丘疹、血管炎性皮膚疹)	白癬、皮膚炎(脂漏性皮膚炎、水疱性皮膚炎、乾癬様皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎)、毛包炎、そう痒症、尋麻疹、紅斑(発赤)、多汗症	麦粒腫、せつ、皮膚真菌感染、皮膚裂傷、皮膚嚢腫、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚変色、皮膚剥脱、脱毛症、乾癬、斑状出血、点状出血、皮膚潰瘍、脂漏、過角化、光線過敏性反応、皮膚腫瘍、多毛症、アトピー性皮膚炎	
投与部位		口内炎、歯周病	口腔内潰瘍形成、歯痛、口唇炎、口腔内痛、齦歯、唾液腺炎、口渇、舌炎	
眼			眼内炎、涙器障害、角膜炎、眼瞼炎、視覚障害、眼痛、眼球乾燥、羞明、強膜炎、緑内障、眼圧上昇、眼脂、結膜炎、結膜充血、視野欠損、網膜静脈閉塞	
耳			耳痛、回転性めまい、耳鳴、耳不快感(耳閉感)、耳感染(外耳炎、中耳炎、迷路炎)	
筋・骨格系		関節痛、筋痛	関節腫脹、背部痛、筋骨格硬直、頸部痛、関節炎、骨痛、腱炎、筋力低下、滑液包炎、CK増加、筋骨格痛	皮膚筋炎、多発性筋炎
抵抗機構	自己抗体陽性(抗DNA抗体陽性、抗カルジオリピン抗体陽性、抗核抗体陽性)、ウイルス感染(帯状疱疹、単純ヘルペス、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ)	膿瘍	免疫グロブリン増加、爪周囲炎、限局性感染、サイトメガロウイルス抗原陽性、食道カンジダ症、蜂巣炎	ニューモシスティス症、サルモネラ症、サルコイドーシス、非結核性マイコバクテリア感染(非結核性抗酸菌症)、クリプトコッカス症
代謝		高コレステロール血症	糖尿病、高血糖、抗利尿ホルモン不適合分泌、コレステロール減少、トリグリセリド増加	
その他	発熱	悪寒、熱感、倦怠感、疲労、胸痛、疼痛、浮腫(末梢性浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、眼窩周囲浮腫、血管浮腫、咽頭浮腫)	腔感染、勃起不全、乳房肥大、龜頭包皮炎、不規則月経、腔出血、性器分泌物(白帯下)、無力症、不快感、胸部不快感、嚢胞、食欲不振、食欲亢進、過敏症、体重増加、体重減少、子宮平滑筋腫、リビドー減退、末梢腫脹	

11. 副作用

- 14.1 薬剤調製時の注意**
- 14.1.1 溶解方法**
本剤は用時溶解とすること。(溶解後3時間以内に投与開始をすること。)
- (1) ゴム栓をエタノール綿等で清拭した後、21-Gあるいはさらに細い注射針を用いて、1バイアル当たり10mLの日局注射用水(日局生理食塩水も使用可)を静かに注入すること。その際に陰圧状態でないバイアルは使用しないこと。
 - (2) バイアルを回転させながら緩やかに溶解し、溶解後は5分間静置すること。抗体蛋白が凝集するおそれがあるため、決して激しく振らず、長時間振り混ぜないこと。
 - (3) 蛋白製剤なので、溶解後の性状として、無色から淡黄色で、わずかに乳白色から乳白色をしている。変色、異物、その他の異常を認めたらものは使用しないこと。
 - (4) 溶解後の残液の再使用や保存は行わないこと。

14. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1.2 希釈方法
患者の体重当たりで計算した必要量を成人は約250mL、体重が25kg未満の小児は約50mL、25kg以上の小児は約100mLの日局生理食塩液に希釈すること。体重が100kgを超える患者に投与する場合には、希釈後のインフリキシマブ(遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続1] 濃度が4mg/mLを超えないよう、日局生理食塩液の量を調整すること。ブドウ糖注射液等を含め日局生理食塩液以外の注射液は用いないこと。日局生理食塩液で希釈する際は、溶解液を緩徐に注入し、混和の際も静かに行うこと。希釈後のインフリキシマブ(遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続1] 濃度は、0.4~4mg/mLとすること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与器具
本剤は無菌・バイロジェンフリーのインラインフィルター(ポアサイズ1.2ミクロン以下)を用いて投与すること。

14.2.2 投与経路及び投与速度
本剤は独立したラインにて投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと。また、原則、2時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。
なお、6週の投与以後、それまでの投与でinfusion reactionが認められなければ、点滴速度を上げて点滴時間を短縮することができる。ただし、平均点滴速度は1時間当たり5mg/kgを投与する速度を超えないこと(臨床試験において投与経験がない)。
また、点滴時間を短縮した際にinfusion reactionが認められた場合には、次回以降の投与では、点滴時間を短縮せずに投与すること。[1.3.1、2.3、8.6、8.8、9.1.7、11.1.3参照]

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤の臨床試験は、国内では62週間(1年)まで、海外では102週間(2年)までの期間で実施されている。また、本剤の長期使用に関する特定使用成績調査は2年間までの期間で実施されている。これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.2 150例の中程度から重度のうつ血性心不全の患者(左室駆出率35%以下で、NYHA心機能分類Ⅲ/Ⅳ度)に、プラセボ及び本剤5、10mg/kgを初回、2週後、6週後に3回投与した海外での臨床試験を実施した。その結果、本剤投与群、特に10mg/kg群において心不全症状の悪化及び死亡が高率に認められたとの報告がある。初回投与後28週時点において、10mg/kg群で3例、5mg/kg群で1例の死亡が認められ、プラセボ群では死亡例はなかった。また、症状悪化による入院は、10mg/kg群51例中11例、5mg/kg群50例中3例、プラセボ群49例中5例であった。さらに、1年後の評価における死亡例は、10mg/kg群で8例であったのに対し、5mg/kg群及びプラセボ群ではそれぞれ4例であった。[2.5参照]

15.1.3 乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身治療との併用に対する有効性と安全性は確立していない(使用経験がない)。

15.1.4 本剤の臨床試験及び臨床試験終了後3年間又は5年間の追跡調査において、悪性リンパ腫、乳癌、黒色腫、扁平上皮癌、直腸腺癌、基底細胞癌及び皮膚癌等が169例に報告されている。本剤投与と悪性腫瘍発現の関連性を検討するため、実際に悪性腫瘍が認められた例数並びに大規模なデータベースから抽出した同一背景を有する一般集団からの予測例数を表1~3に示した。この予測例数は、症例毎の性、年齢、追跡期間等よりNIH SEERデータベース(National Institute of Health (NIH) Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database) から推定した値を用いた。表1のクローン病患者での比較では、本剤投与群における悪性腫瘍の予測例数14.49例に対し観察例数は21例であった。一方、プラセボ群においては予測例数0.20例に対し観察例数は1例であった。[1.1、8.7参照]

表1. クローン病全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

クローン病全試験 ^a	プラセボ投与例		
	全例追跡期間(人・年)	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a. 悪性リンパ腫	97	0	0.01
b. 非黒色腫性皮膚癌	96	1	NA
c. 上記以外の悪性腫瘍	96	1	0.19
悪性腫瘍計(a+c) ^b	96	1	0.20
クローン病全試験 ^a	レミケード投与例		
	全例追跡期間(人・年)	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a. 悪性リンパ腫	4094	2	0.65
b. 非黒色腫性皮膚癌	4085	8	NA
c. 上記以外の悪性腫瘍	4055	19	13.85
悪性腫瘍計(a+c) ^b	4055	21	14.49

※a: 既に終了したクローン病試験の試験期間中及び3年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計
※b: NIH SEER databaseに含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

15. その他の注意

また、関節リウマチ患者での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数を表2に示した。本剤投与群では予測例数52.37例に対し観察例数は50例、プラセボ群では、予測例数13.61例に対し観察例数は10例であった。

表2. 関節リウマチ全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

関節リウマチ全試験 ^a	プラセボ投与例		
	全例追跡期間(人・年)	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a. 悪性リンパ腫	1626	0	0.46
b. 非黒色腫性皮膚癌	1611	6	NA
c. 上記以外の悪性腫瘍	1604	10	13.16
悪性腫瘍計(a+c) ^b	1604	10	13.61
関節リウマチ全試験 ^a	レミケード投与例		
	全例追跡期間(人・年)	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a. 悪性リンパ腫	6391	9	1.79
b. 非黒色腫性皮膚癌	6357	24	NA
c. 上記以外の悪性腫瘍	6343	41	50.80
悪性腫瘍計(a+c) ^b	6331	50	52.37

※a: 既に終了した関節リウマチ試験の試験期間中及び3年間又は5年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計
※b: NIH SEER databaseに含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

また、全臨床試験における悪性腫瘍の観察例数及び予測例数を表3に示した。本剤投与群の予測例数105.18例に対し観察例数は106例、プラセボ群では予測例数19.46例に対して観察例数が15例であった。

表3. 全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

全試験 ^a	プラセボ投与例		
	全例追跡期間(人・年)	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a. 悪性リンパ腫	2906	1	0.72
b. 非黒色腫性皮膚癌	2887	12	NA
c. 上記以外の悪性腫瘍	2877	14	18.75
悪性腫瘍計(a+c) ^b	2877	15	19.46
全試験 ^a	レミケード投与例		
	全例追跡期間(人・年)	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a. 悪性リンパ腫	17852	14	4.13
b. 非黒色腫性皮膚癌	17721	67	NA
c. 上記以外の悪性腫瘍	17720	92	101.30
悪性腫瘍計(a+c) ^b	17707	106	105.18

※a: 既に終了した試験の試験期間中及び3年間又は5年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計
※b: NIH SEER databaseに含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤はヒト及びチンパンジーのTNF α のみに結合能を有し、ラットやカンクイザル等の一般的に動物実験に使用される動物種のTNF α と結合しない。このため、がん原性試験は実施されていない。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: インフリキシマブ(遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続1]
本質: Infliximab (Genetical Recombination) [Infliximab Biosimilar] は、遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトTNF α モノクローナル抗体の可変部及びヒトIgG1定常部からなる。インフリキシマブ(遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続1] は、マウス骨髄腫(Sp2/O)細胞により産生される。インフリキシマブ(遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続1] は、214個のアミノ酸残基からなるL鎖2本及び450個のアミノ酸残基からなるH鎖2本で構成される糖タンパク質(分子量: 約149,000)である。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

100mg [1バイアル(20mL容器)]

詳細は添付文書をご参照ください。添付文書の改訂にご留意ください。

*2020年10月改訂

日本化薬 医薬品情報センター
0120-505-282 (フリーダイヤル)
日本化薬 医療関係者向け情報サイト
https://mink.nipponkayaku.co.jp/

製造販売元
(資料請求先)



日本化薬株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号