

海外の RA 診断基準と薬物治療ガイドライン

末松 栄一

国立病院機構九州医療センター膠原病内科

(2010 年、第 11 回博多リウマチセミナー)

1. 2009ACR(アメリカリウマチ学会)/EULAR(ヨーロッパリウマチ学会)による関節リウマチ(RA)分類基準

1) ACR1987 分類基準の限界

ACR1987 分類基準は、罹病期間が平均 7.7 年の RA 患者 262 名から抽出された所見を基礎に作成されたため、早期 RA の診断が困難であることが指摘されていた。RA と診断されるまでの期間が長く(6 ヶ月で 50%, 2 年で 80%, 5 年でようやくほぼ 100%)り、その間に骨破壊が進行することが危惧されていた。新基準は、より早期の抗リウマチ薬による治療開始が必要な患者を同定することを目的に作成された。

【ACR1987 分類基準】²⁾

1. 少なくとも 1 時間以上持続する朝のこわばり(6 週以上持続)
2. 3 個以上の関節の腫脹(6 週以上持続)
3. 手関節(wrist)または中手指関節(MCP)または近位指関節(PIP)の腫脹(6 週以上持続)
4. 対称性関節の腫脹(6 週以上持続)
5. 皮下結節(リウマトイド結節)
6. リウマトイド因子(RF)の陽性
7. 手、指の X 線の変化

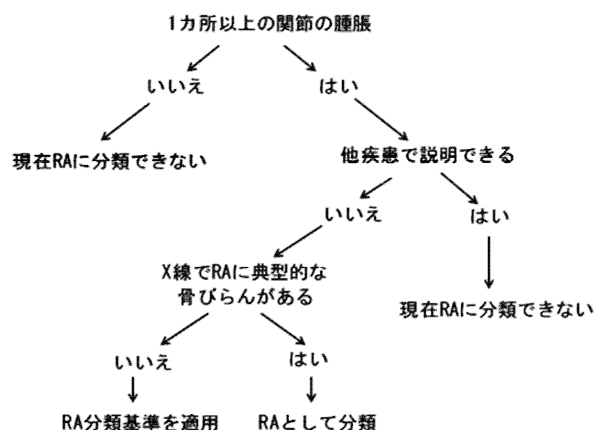
以上の 7 項目中、4 項目以上を満たすものを RA と診断する

2) 新基準作成のためのステップ

【Phase 1】 診断のカギとなる要素を抽出する作業であり、欧州の 9 つのコホートから 3115 例の炎症性関節炎症例の性、年齢、ESR、CRP、腫脹関節痛、疼痛関節痛など数 10 項目の因子の解析が行われた。この段階で関節病変が対称性であることは、MCP と手関節以外では診断に重要でないと判断され、除外された。また朝のこわばりも同様に外された。

【Phase 2】 ACRとEULARの20数人の専門家により、①少なくとも1関節以上に腫脹が存在すること、②RA以外の診断がより適切と考えられる徴候や症状がないこと、の2点が確認された。次に関節病変(数、パターン:小、中、大)、血清学的因子(RF、抗CCP抗体)、滑膜炎持続時間、急性期炎症反応の4つの領域とそれぞれに属する個々の分類を解析し、重要性を数値化した。

【Final Phase】 Phase 1とPhase 2の結果を総合して診断に至る重みに応じたスコア(点数)を設定した。



3) Classification Criteria and Algorithm

【Classification Scoring】

| | |
|------------------------------------|-----|
| 関節病変 | |
| 1 個の中・大関節の腫脹または圧痛 | 0 点 |
| 2～10 個の中・大関節の腫脹または圧痛 | 1 点 |
| 1～3 個の小関節の腫脹または圧痛 | 2 点 |
| 4～10 個の小関節の腫脹または圧痛 | 3 点 |
| 11 個(少なくとも 1 個以上の小関節を含む)以上の腫脹または圧痛 | 5 点 |
| 血清学的因子 | |
| RF, 抗 CCP 抗体ともに陰性 | 0 点 |
| RF, 抗 CCP 抗体の少なくとも 1 つが陽性で低力価 | 2 点 |
| RF, 抗 CCP 抗体の少なくとも 1 つが陽性で高力価 | 3 点 |
| 滑膜炎持続期間 | |
| 6 週間未満 | 0 点 |
| 6 週間以上 | 1 点 |
| 急性期炎症反応 | |
| CRP, ESR ともに正常 | 0 点 |
| CRP, ESR のいずれかが異常 | 1 点 |

(Hawker GA. ACR2009, Philadelphia)

- 中・大関節:肩関節, 肘関節, 股関節, 膝関節, 足関節
小関節:MCP 関節, PIP 関節, 第 2～第 5MTP 関節, 第 1IP 関節, 手関節
変形性関節症との鑑別のために DIP 関節, 第 1CMC 関節, 第 1MTP 関節は除外
- 血清学的因子:陰性=正常上限値以下, 陽性・低力価=正常上限値超・3 倍以下, 陽性・高力価=正常上限値の 3 倍超
- 滑膜炎持続期間:評価実施時に存在する滑膜炎に関して, 患者自身の申告に基づく滑膜炎症状(疼痛, 腫脹, 圧痛)の持続期間
- 炎症反応:正常/異常の基準値は各施設で採用しているものに準ずる

【診断】

スコアの合計が 6 点以上である症例は、「RA 確定例(definite RA)」と診断される。

【次のステップ】

この基準による RA 診断が実際の転帰と相関するか否かの検証。

「RA 疑い例(probable RA)」の基準(second cut-point)を設ける。

4) 新基準の問題点(日本リウマチ学会)³⁾

- 腫脹関節が1つで, かつ骨びらんがあれば, それだけでRAと診断することが可能
- 早期RAの診断にはきわめて有用であるが, 偽陽性が多く出る可能性あり
- 本基準を使用する医師は, 膠原病の鑑別診断と画像診断ができ, さらにメトトレキサート(MTX)の使用ができることが前提
ex 1;全身性エリテマトーデス, 皮膚筋炎, ベーチェット病などでみられる多発性あるいは乏関節炎をRAと誤診する可能性あり
ex 2;Bouchard結節の多発したOAをRAと誤診する可能性あり

- 誤診によりMTXの誤投与が起こる可能性あり→医療過誤の可能性

*早期診断及び MTX を用いた治療が可能なりウマチ専門医の使用が前提となっている。

欧州コホートを中心に作成された新基準が、日本を含むアジアの人種においても有効かどうか、今後十分検討する必要がある。現在、日本リウマチ学会は診断基準検証委員会を設置し作業を進めているので、近い将来に見解が明らかにされる予定である。しかし、世界的には今後の RA の診断は、新基準を用いる流れになることが予想される。また ACR1987 分類基準との併用をしないことが前提とされている。

2. EULAR2009:RAの薬物治療に関するRecommendation

EULARとして初めて、RA治療の包括的な勧告をまとめたものである。15項目から成りDMARDs, ステロイド剤, 生物学的製剤の各薬剤別に、使用開始, 併用薬, 切り替え, 減薬の基準を示している。特に早期からの積極的治療によって、できるだけ早く寛解を目指すという明確な治療目標 (Treat to Target) を示している点が注目される。次に目標を実現するための治療指針を提示している。具体的には、RAと診断されたらすぐにDMARDsを開始し、活動性のRAに対しては、最初からMTXを用いることを奨めている。ステロイド剤はDMARDsと併用で、初期に短期療法で有効となり得るとしている。寛解が維持された場合の薬剤減量についても、薬剤別に方針を提示している。この減薬の概念は、オランダで実施されたBeSt 試験の結果に基づいている。またエビデンスレベルと推奨グレードが記されている点も理解しやすい。

1) Treat to Target (T2T)

Treatment should be aimed at reaching a target of remission or low disease activity as soon as possible in every patients; as long as the target has not been reached, adjustment of the treatment should be done by frequent (every 1-3months) and strict monitoring.

RAの治療目標は炎症をできるだけ抑えて寛解を目指すことであり、身体機能の低下を防ぐことであるが、現実的にすべての患者が寛解に至ることは不可能であるので、関節破壊が進行しない程度の低疾患活動性の達成も、現実的な目標となり得るとしている。

2) エビデンスのレベル

| | |
|----|---|
| 1a | RCTs*の系統的論文レビュー, またはhigh quality RCTs |
| 1b | |
| 2a | コホート研究の系統的論文レビュー, コホート研究, またはlow quality RCTs |
| 2b | |
| 3a | 症例コントロール研究の系統的論文レビュー, またはコホート研究 |
| 3b | |
| 4 | 症例シリーズ |
| 5 | 専門医の意見 |

*randomized controlled trial

3) EULAR2009 Recommendation

| 勧告 | 項目 | 内容 | エビデンス レベル/推奨度 | |
|----|-----------------|--|------------------|---|
| | | | | |
| 1 | 治療開始 | RAの診断がつき次第、すぐにDMARDsによる治療を開始すべきである。 | 1a | A |
| 2 | Treat to Target | すべての患者において、治療目標は寛解または低疾患活動性を達成することである。目標に到達するまで、頻繁(1-3か月ごと)かつ厳密な観察をして治療方針の調整を行うべきである。 | 1b | A |
| 3 | DMARDsの第1選択 | 活動性のRA患者に対する最初の治療戦略にMTXを組み入れるべきである。 | 1a | A |
| 4 | DMARDsの代替選択 | MTX禁忌または不耐容の症例には、サラゾスルファピリジン、レフルノミド、注射金製剤を考慮する。 | 1a | A |
| 5 | 単剤と併用 | DMARDs未使用の患者に対しては、DMARDs併用ではなくDMARDs単剤を使用する。 | 1a- | A |
| 6 | ステロイド剤 | グルココルチコイドは、DMARDsとの併用で初期段階に短期的に使用すると有用である。 | 1a- | A |
| 7 | 生物学的製剤(1) | 最初のDMARDs治療で治療目標を達成できなかった場合、患者が予後不良因子(RF/抗CCP抗体陽性、早期からの骨びらん、急速進行性、高い疾患活動性)を保有しているなら、生物学的製剤が考慮されるべきである。予後不良因子がなければ、他のDMARDsへの変更を考慮する。 | | |
| 8 | 生物学的製剤(2) | MTXや他のDMARDsに十分反応しない患者には生物学的製剤が推奨される。現時点ではTNF阻害薬が開始されるがMTXを併用すべきである。 | 1a | A |
| | | | 4 | C |
| 1b | A | | | |
| 9 | TNF阻害薬治療抵抗性 | 最初のTNF阻害薬で十分な効果が得られない場合、他のTNF阻害薬か、別の生物学的製剤(アバタセプト、リツキシマブ、トシリズマブ)に切り替える。 | 1b | A |
| 10 | 難治性RA | 難治性の重症RA患者や、生物学的製剤/DMARDsが禁忌の患者に対しては、アザチオプリン、シクロスポリンA、シクロホスファミドの単剤または前述の1部の薬剤との併用療法を考慮する。 | 1a- | B |
| 11 | 治療戦略 | すべてのRA患者に対して、増量や多剤併用などの強力な薬物療法を検討すべきである。特に予後不良因子を持つ患者では有効性が期待できる。 | 1b | A |
| 12 | 減薬(1) | 寛解が維持されている場合には、グルココルチコイドを漸減すべきである。また生物学的製剤の減量も検討してよい。特にDMARDsと併用している場合には考慮する。 | 3b | B |
| | | | 1b | B |
| 13 | 減薬(2) | 長期間、寛解を維持している場合には、医師と患者の合意の上で、DMARDsを注意深く減量してよい。 | | |
| 14 | 予後不良患者 | 複数の予後不良因子を有するDMARDs投与歴がない患者に対しては、MTXと生物学的製剤の併用を考慮してもよい。 | 2b | C |
| 15 | その他 | 治療方針を決定する際には、疾患活動性だけでなく、骨破壊の進展度や合併症、安全性などについても考慮すべきである。 | 3b | C |

(Landewe R. EULAR2009, Copenhagen)

3. ACR2008:RAにおける生物学的製剤と他のDMARDsの使用に関するRecommendation

2002年にACRから診療ガイドラインが提唱されたが、その後新規生物学的製剤が登場し、薬剤の適応、安全性や有効性に関するデータが集積しつつあった。そこで2008年に統一したrecommendation(勧告)として発表された。今回はガイドラインではなく、勧告であり、治療法を強制するものではなく、選択肢として提示している。また DMARDs, 生物学的製剤に限ったものであり、NSAIDsやステロイド剤は含まれていない。作成の過程ではコア専門委員会が200以上の草案をつくり、タスクフォース委員会が提案された勧告の批評、評価を行っている。特徴の1つとして罹病期間、疾患活動性、予後不良因子の3つの指標を治療決定因子として明確に示し、それぞれの分類に複数の薬剤の選択肢を提示していることがあげられる。最終的には主治医の判断に委ねられている。また薬剤の投与禁忌、治療開始前モニタリング、追跡モニタリング等についても詳細に記述している。しかし全般的にかなり複雑であり、しかも日本で発売されていない薬剤が記載されていることや、逆に日本で使われている薬剤が含まれていないことなど、そのまま日本のRA診療に応用するには問題がある内容である。

1) 治療決定因子

- 罹病期間

DMARDs:6ヵ月未満, 6~24ヵ月, 24ヵ月超

生物学的製剤:3ヵ月未満, 3~6ヵ月, 6ヵ月超

- 疾患活動性

疾患活動性に関してはDAS28, SDAI, CDAI, RADAI, PAS or PASII, RAPID の6種類の指数がある。どれを用いても良いが、通常 DAS28ESR が用いられる。

低疾患活動性:DAS28ESR < 3.2

中等度疾患活動性:DAS28ESR 3.2 ≤ ≤ 5.1

高疾患活動性:DAS28ESR > 5.1

- 予後不良因子

身体機能制限(HAQ 等)

関節外症状(血管炎, 肺病変, シェーグレン症候群など)

RF 陽性または抗 CCP 抗体陽性

画像診断による骨びらん

以上 4 つうち、1 つあれば予後不良因子陽性

2) DMARDs の適応

| 罹病期間 | 6ヵ月未満 | | | |
|--------|-------------------|---------------------------------|---|------------------------------|
| 疾患活動性 | 低い | | 中等度または高い | |
| 予後不良因子 | あり | なし | あり | なし |
| 薬剤 | MTX LEF SSZ | MTX LEF SSZ HCQ MIN | MTX LEF MTX+HCQ MTX+SSZ MTX+SSZ+HCQ | MTX LEF MTX+HCQ SSZ |

MTX; methotrexate, LEF; leflunomide, SSZ; surfasalazine, HCQ; hydroxychloroquine, MIN; minocycline

| | | | | |
|--------|----------------------------------|--------------------------|---|--|
| 罹病期間 | 6～24 ヶ月 | | | |
| 疾患活動性 | 低い | | 中等度または高い | |
| 予後不良因子 | あり | なし | あり | なし |
| 薬剤 | MTX LEF SSZ MTX+SSZ+HCQ | MTX LEF SSZ HCQ | MTX LEF SSZ MTX+HCQ MTX+SSZ MTX+LEF MTX+SSZ+HCQ | MTX LEF SSZ MTX+HCQ MTX+SSZ MTX+LEF MTX+SSZ+HCQ SSZ+HCQ |

| | | | | |
|--------|--|------------------------------|--|---|
| 罹病期間 | 24 ヶ月超 | | | |
| 疾患活動性 | 低いまたは中等度 | | 高い | |
| 予後不良因子 | あり | なし | あり | なし |
| 薬剤 | MTX LEF SSZ MTX+HCQ MTX+LEF MTX+SSZ+HCQ | MTX LEF SSZ MTX+HCQ | MTX LEF MTX+HCQ MTX+SSZ MTX+LEF MTX+SSZ+HCQ | MTX LEF MTX+HCQ MTX+SSZ MTX+LEF MTX+SSZ+HCQ SSZ |

3) 生物学的製剤の適応

| | | | | | | | | | | | |
|------------|-----------|-------|---------------|--------------|-----------|-----|------------------------------|-----------|-----|-----|---|
| 罹病期間 | 6ヵ月未満 | | | 6ヵ月以上 | | | 6ヵ月以上 | | | | |
| 疾患活動性 | 低&中 | 高 | | 低 | 中 | 高 | 低 | 中&高 | | | |
| | | 3ヵ月未満 | 3≦ <6ヵ月 | MTX単独無効 | | | MTX併用療法が無効/ 他のDMARDs順次投与後 | | | | |
| 予後不良因子 | (-) & (+) | (-) | (+) | (-) & (+) | (-) & (+) | (-) | (+) | (-) & (+) | (-) | (+) | |
| 従来型DMARDs | ○ | ○ | | ○ | ○ | | | ○ | ○ | | |
| TNF阻害薬 | | | 抗TNF +MTX* | 抗TNF +MTX | | | ○ | ○ | | ○ | ○ |
| 他の生物学的製剤** | | | | | | | | | | ○ | |

*費用または保険の制約がない場合, **アバタセプトまたはリツキシマブ

4) DMARDs を投与している患者に対する、血算、肝トランスアミナーゼ、血清クレアチニン値の最適なモニタリング間隔に対する勧告

| 治療薬 | 治療期間に基づくモニタリング間隔 | | |
|--------------------------|------------------|-------|----------|
| | 3ヵ月未満 | 3～6ヵ月 | 6ヵ月超 |
| ヒドロキシクロロキン(未発売) | ベースライン後なし | なし | なし |
| レフルノミド (日本の添付文書) | 2～4週 | 8～12週 | 8～12週 |
| MTX (日本の添付文書) | 2～4週 | 8～12週 | 8～12週 |
| ミノサイクリン(保険未承認) | ベースライン後なし | なし | なし |
| サラゾスルファピリジン (日本の添付文書) | 2～4週 | 8～12週 | 8～12週 |
| | 2週 | 4週 | 3ヵ月(12週) |

5) 課題

ACR2008 recommendationは、疾患活動性が低く、発症6ヵ月未満、または6ヵ月以上で予後不良因子がなければMTXをはじめとする単独療法で、6ヵ月以上で予後不良因子があれば、MTXを中心とする単独、あるいは併用療法を奨めている。さらに活動性が高い場合には発症3ヵ月未満でもTNF阻害薬を推奨するなど、より積極的な薬物治療を勧告している。一方、感染症や肝障害がある場合、添付文書よりも広範囲に禁忌条件を設けている。DMARDs 治療抵抗性で疾患活動性があっても、recommendationに従うと、感染やツ反結果不明など、さまざまな理由によって投与を開始できない場合があることが指摘されている。

4. 日本におけるRAの診療ガイドライン⁵⁾

| | 一般名 | 市販名 | 抗リウマチ作用 | 推奨度 |
|-------|--------------|-----------------|---------|-----|
| 免疫調節薬 | 金チオリンゴ酸ナトリウム | シオゾール | 中 | B |
| | オーラノフィン | リドーラ | 弱 | B |
| | D・ペニシラミン | メタルカプターゼ | 中 | B |
| | サラゾスルファピリジン | アザルフィジン EN | 中 | A |
| | ブシラミン | リマチル | 中 | A |
| | ロベンザリット | カルフェニール | 弱 | |
| | アクタリット | オークル, モーバー | 弱 | B |
| 免疫抑制薬 | MTX | リウマトレックス, メトレート | 強 | A |
| | ミゾリビン | ブレディニン | 弱 | B |
| | レフルノミド | アラバ | 強 | A |
| | アザチオプリン | イムラン*, アザニン* | 弱 | |
| | シクロホスファミド | エンドキサン* | 弱 | |
| | シクロスポリン | ネオーラル* | 中 | |
| | タクロリムス | プログラフ** | 中 | |

(*保険未承認, **作成時未発売)

投与開始に関して:RA罹病期間が短いほど抗リウマチ薬の効果が高いことが示されており,早期からの導入(RAの診断より3ヵ月以内)が奨められる【推奨A】。

併用療法に関して:抗リウマチ薬併用療法はなお試験段階の治療法とみなすべきであり,今後のエビデンスの蓄積が望まれる【推奨C】。

5. RA に対する TNF 阻害療法施行ガイドライン^{6),7)}

【ガイドラインの目的】

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。本ガイドラインは,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ヵ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
- CRP2.0mg/dl 以上あるいは ESR28mm/hr 以上

これらの基準を満足し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。
- DAS28ESR が 3.2(moderate activity) 以上のいずれかを認める場合も使用を考慮する。

2) さらに日和見感染症の危険性が低い患者として以下の3項目も満たすことが望ましい。

- 末梢血白血球数 4000/mm³ 以上
- 末梢血リンパ球数 1000/mm³ 以上
- 血中β-D-グルカン陰性

註1) インフリキシマブの場合には,既存の治療とはメトトレキサート(MTX)6~8mg/週を指す。エタネルセプトの場合には,既存の治療とは本邦での推奨度 A の抗リウマチ薬である MTX, サラゾスルファピリジン, ブシラミン, レフルノミドと, 2005 年以降承認されたタクロリムスを指す。アダリムマブの場合には既存の治療とは本邦での推奨度 A の抗リウマチ薬である MTX, サラゾスルファピリジン, ブシラミン, レフルノミド, タクロリムス, 生物学的製剤であるインフリキシマブ, エタネルセプト, トシリズマブを指す。

【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。
- なお,6 週の投与以後,効果不十分また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(2009 年 7 月改訂)。

2) エタネルセプト

- 10–25mgを1日1回、週に2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隔週への増量を行わないこと。
- 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。

註2) インフリキシマブはMTXと併用する。エタネルセプト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。アダリムマブも単独使用が可能であるが、海外臨床試験においてMTXとの併用により有効性が増強し、単独投与時と安全性に差がないことが確認されている。

【投与禁忌】

1) 活動性結核を含む感染症を有している

- B型肝炎ウイルス(HBV)感染者に対しては、TNF阻害薬投与に伴いウイルスの活性化および肝炎悪化が報告されており、投与すべきではない。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。
- 非結核性抗酸菌感染症に対しては有効な抗菌薬が存在しないため、同感染患者には投与すべきでない。

2) 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。ただし、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、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の開始を考慮する。

3) 結核の既感染者。ただし、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、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の開始を考慮する。

4) 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

5) 悪性腫瘍、脱髄疾患を有する。

6) RAに対するトシリズマブ使用ガイドライン^{8),9)}

【ガイドラインの目的】

トシリズマブは、RA患者の臨床症状の改善・関節破壊進行の抑制・身体機能の改善に有効であることが本邦での臨床試験により証明された薬剤であるが、投与中に重篤な有害事象を合併する可能性がある。本ガイドラインは、国内で実施された治験の結果を基に、トシリズマブ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、各主治医が適正に薬剤を使用することを目的とする。

【対象患者】

既存の抗リウマチ薬(DMARD)^{註1)}通常量を3ヵ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(TNF阻害療法施行ガイドラインに準じる)。

註1) 既存の治療とは、本邦での推奨度Aの抗リウマチ薬であるMTX, サラズスルファピリジン, プシラミン, レフルノミド, タクロリムス, 生物学的製剤のインフリキシマブ, エタネルセプト, アダリムマブを指す。

【用法・用量】

- 体重1kgあたり8mgを100～250mlの日局生理食塩水に加え希釈し、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。

【投与禁忌】

- 1) 重篤な感染症を合併している。
 - 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、感染症の悪化を見逃す可能性がある。
 - 慢性活動性EBウイルス感染(CAEBV)を伴うRA患者に本剤の投与がなされ、その急激な悪化により死亡した症例の報告があり、CAEBVを伴う患者への本剤の投与は避けるべきである。
 - B型肝炎ウイルス(HBV)感染者に対しては、安全性が確立されていないため投与すべきではない。
- 2) 本剤は、トシリズマブに過敏症を示した患者には投与すべきではない。

参考文献

1. Wiles N et al. Estimating the incidence of rheumatoid arthritis. Trying to hit a moving target? Arthritis Rheum 42:1339-1346, 1999
2. Arnett FC et al. The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 31:315-324, 1988
3. 宮坂信之. アメリカリウマチ学会(ACR)とヨーロッパリウマチ学会(EULAR)との合同による関節リウマチ(RA)の新予備基準について. NEWS LETTER リウマチ 24:21, 2009
4. Saag KG et al. American collage of rheumatology 2008: recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 59:762-784, 2008
5. 三森経世. 抗リウマチ薬. 関節リウマチの診療マニュアル(改訂版)診断のマニュアルとEBMに基づく治療ガイドライン, 越智隆弘, 山本一彦, 龍 順之助編, 財団法人日本リウマチ財団, pp84-98, 2004
6. 日本リウマチ学会:関節リウマチ(RA)に対するTNF阻害療法施行ガイドライン(改訂版)
<http://www.ryumachi-jp.com/info/080201.html>
7. 日本リウマチ学会:関節リウマチ(RA)に対するアダリムマブ使用ガイドライン
http://www.ryumachi-jp.com/info/080724_ADA.html
8. 日本リウマチ学会: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
http://www.ryumachi-jp.com/info/080724_TCZ.html
9. Koike R et al. Mod Rheumatol 19:351-357, 2009