

レミケードの投与方法とリスクマネジメント

宮村 知也 国立病院九州医療センター 膠原病内科
(2004 年、第 5 回博多リウマチセミナー)

はじめに

関節リウマチ (RA) の病態が明らかになるとともに、RA の病態を進展増悪させる鍵となる分子を制御することによる治療法が開発されてきた。インフリキシマブ (レミケード) は、RA の発症および増悪において重要な役割を果たす腫瘍壊死因子 α (TNF α) に結合してその作用を中和するキメラ型モノクローナル抗体である。インフリキシマブは、1999 年に米国で、2000 年には欧州で承認され、我が国においても 2003 年 7 月に承認された。このような分子標的から開発された薬剤は、分子標的が不明なままに開発されてきた従来の抗リウマチ薬とは 180 度異なり、ピンポイントに疾患を制御しうる薬剤である。それだけに、従来の抗リウマチ薬とは異なった特性があり、適応の選択、患者への説明、さらには副作用のモニタリングには十分な注意が必要である。今回はインフリキシマブの実際の使い方、およびその副作用の注意すべき点について述べる。

インフリキシマブの RA における臨床効果

抗 TNF- α 抗体は、TNF α を異種動物 (通常マウス) に免疫し、その動物が産生した抗体分子 (IgG) から作製される。異種蛋白であるため、そのままヒトに投与すると免疫原となってアレルギー反応を起こしたり、網内系などで処理され生体内での寿命が低下する。そこで臨床応用するにあたり、異種蛋白をなるべく少なくするため、ヒト TNF α 分子をマウスに免疫して作製された抗ヒト TNF α 抗体 (IgG) のうち V 領域のみを残し、C 領域をヒト IgG に置換したキメラ抗体 (インフリキシマブ) が開発された (図 1)。抗 TNF α 抗体の主な作用機序は、標的分子である TNF α に特異的に結合し、その生物学的作用を阻害 (中和) することである。そのほかに、単球などの TNF α 産生細胞の表面に発現された膜型 TNF α 分子とも結合し、これら産生細胞を傷害して TNF α 産生を抑制している可能性なども指摘されている (図 2)。

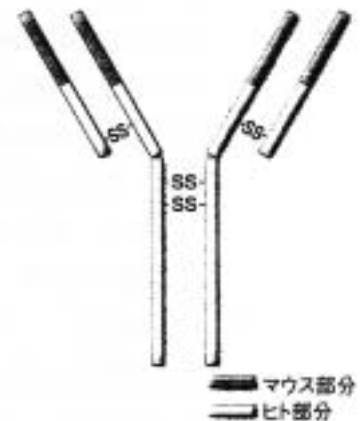


図1 インフリキシマブ

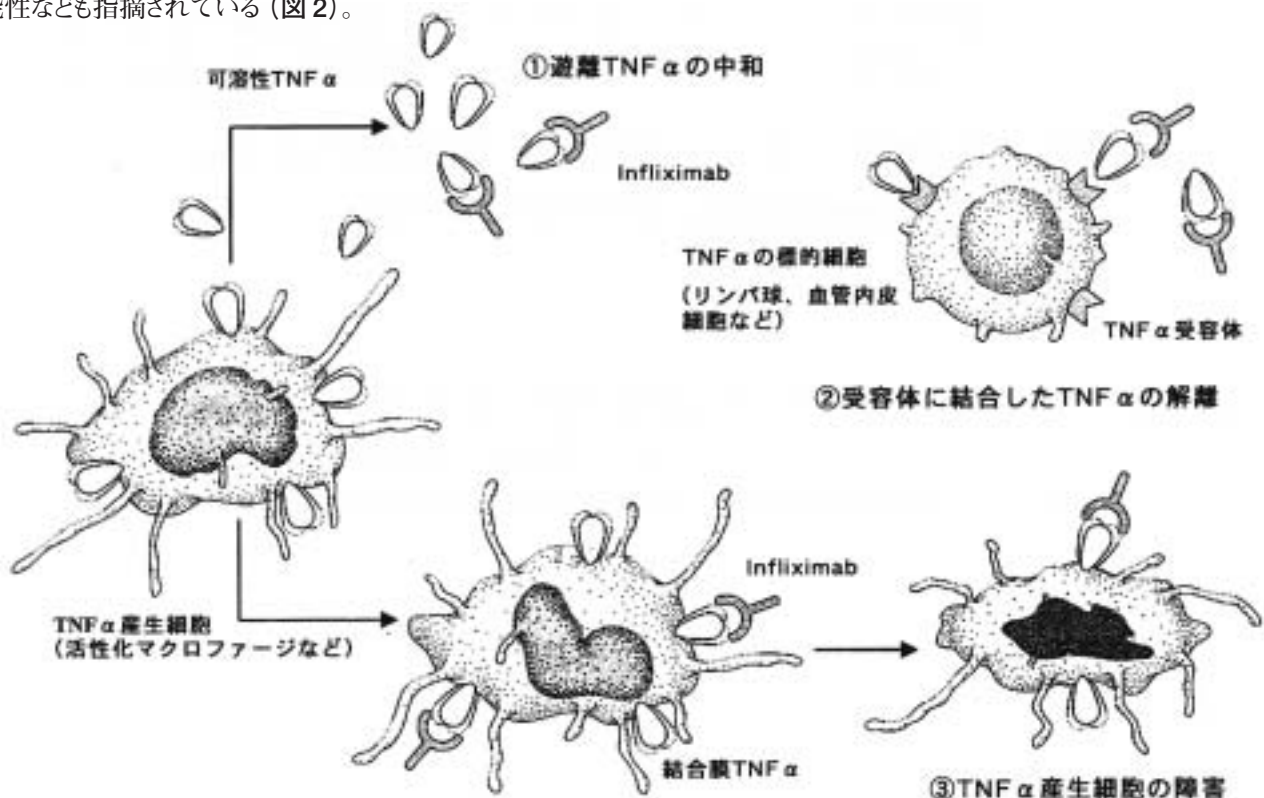


図2 インフリキシマブ作用機序

インフリキシマブは第Ⅱ相試験で、4週後にプラセボ群より有意に改善したが、中止後4～8週で再燃した。反復投与で再燃は抑えられたが、抗キメラ抗体 (HACA) が約 17% に出現し、インフリキシマブの作用を中和して効果が減弱した。この中和抗体産生は、メトトレキサート (MTX) 併用で抑制され、優れた臨床効果が得られた。さらに、両者の併用は MTX 無効例の治療にも有効であることがわかった。すなわち、3ヵ月以上の MTX 療法 (7.5～15mg/週) にもかかわらず活動性があると判定された RA 患者を対象に、インフリキシマブ併用群と MTX 単独で継続するプラセボ投与群で比較された。その結果、投与量 (3または 10mg/kg)、投与方法 (4週ごとまたは 8週ごと投与) に関わらず、両者の併用が有効であることが示された。さらにインフリキシマブ併用群は、投与量、投与方法に関係なく、プラセボ群より 1年後の骨破壊抑制効果が有意に優れていた。以上よりインフリキシマブは、MTX 無効例に対して、MTX と併用投与することで、1999年に米国で、2000年には欧州で承認された。国内でも第Ⅲ相試験 (MTX 単独療法と MTX とインフリキシマブの併用療法の二重盲検試験) が終了し、2003年7月承認された。

インフリキシマブ投与の実際

1. 投与方法

前述のように、インフリキシマブは、MTX 抵抗性 RA に対し、劇的な抗炎症効果と免疫異常を是正することにより関節破壊の進行を阻止するが、抗キメラ抗体の産生抑制のため、MTX との併用を必須とする。したがって、対象症例は MTX 6mg/週以上を 3ヵ月以上継続投与し制御不良の RA 症例に限定される。インフリキシマブは、3mg/kg を生理食塩水 (当院においては 500ml) に溶解し、2時間以上かけて点滴静注する。また、当院においては投与中の 2時間および投与終了後 3時間は 30 分ごとにバイタルサインのチェックを行っている。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。

2. 適応

以下の要件の両者を共に満たす患者が適応と考えられる (表 1)。

- (1) RA の疾患活動性が高いために、他の DMARD (メトトレキサート製剤を含む) を用いても十分な臨床の有効性が得られないこと。

RA の活動性が高いことを示すひとつの基準として、疼痛関節 6個以上、腫脹関節 6個以上、CRP 2.0mg/dl あるいは ESR 28mm/hr 以上、をすべて満たすことがあげられる。一般的に上記 3項目をすべて満たす患者は通院中の RA 患者の約 5～7% と推察される。

表 1 インフリキシマブ使用マニュアル (市販後全例調査版)

【対象患者】 メトトレキサート (リウマトレックス) 8mg/週以上の最高用量を 3ヵ月以上継続して投与してもコントロール不良の RA (以下の 3項目を満たす)。 ・疼痛関節 ≥ 6個 ・腫脹関節 ≥ 6個 ・CRP ≥ 2.0mg/dl あるいは ESR ≥ 28mm/hr さらに、日和見感染症に危険が低い患者として以下の 3項目も満たす。 ・末梢白血球 ≥ 4000/mm³ ・末梢血リンパ球 ≥ 1000/mm³ ・血中 β-D グルカン陰性
【投与禁忌】 1. 感染症を有している。 2. 過去 6ヵ月以内に重篤な感染症の既往を有する。 3. 胸部 X 線写真で陈旧性肺結核症に合致する陰影 (胸膜肥厚、索状影、5mm 以上の石灰化影) を有する。ただし、本剤による利益が安全性を上回ると判断された場合には、抗結核薬の投与を行った上で本剤の開始を考慮する。 4. 肺結核の既感染者。ただし、本剤による利益が安全性を上回ると判断された場合には、抗結核薬の投与を行った上で本剤の開始を考慮する。 5. 肺外結核症。カリニ肺炎の既往を有する。 6. うっ血性心不全を有する。 7. 悪性腫瘍、臓器疾患を有する。
【注意事項】 1. 感染症 (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 線撮影が即日可能であり、呼吸器内科医、放射線科専門医による読影所見が得られる。 ・日和見感染症を治療できる。 スクリーニング時は問診、ツベルクリン反応、胸部 X 線撮影、胸部 CT 検査などを行い、総合的に判定する。 2. Infusion reaction 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：点滴施行中のベットサイドで気道確保、酸素、エピネフリン、副腎皮質ステロイド剤の投与ができる。

(2) 生物製剤投与による副作用発現の危険性が低いこと。

- 1) 潜在的感染症の再発や日和見感染症の誘発の危険性が低いことを慎重な病歴の聴取と適切な診察・検査により確認する。結核有病率の高い日本では特に結核の既往に注意する必要がある。既感染者は利益が安全性を上回ると判断された場合に限り、適切な処置の上で投与すると共に慎重にモニタリングを行うことが勧められる。
- 2) うっ血性心不全、悪性腫瘍、脱髄疾患を有する患者は投与すべきではない。

3. 限界

インフリキシマブは、RAの一部の病態を改善させ、進行を抑制する薬剤であるが、RAを治癒に導く薬剤ではない。したがって、以下の点を認識し、患者に説明する必要がある。

- (1) RAの経過中に生じた関節破壊の修復は期待できない。
- (2) 関節破壊の結果として生じた疼痛や機能障害を改善させる効果はない。
- (3) 薬剤の開始後は継続的な投与が必要になる可能性が高い。

インフリキシマブの臨床上的問題点

1. 副作用

A. 短期的副作用 (Infusion Reaction)

インフリキシマブでは点滴投与に関連する一過性の頭痛や嘔気などの症状を生じることがある（頻度 16～20%）が軽度であり、概して点滴の一時中止もしくは点滴速度を遅くすることで軽快する。稀に生じるアナフィラキシーショック（頻度＜1%）には十分な注意を要する。重度のアナフィラキシー症状出現時には、エピネフリン、ステロイドの投与を行う。また、インフリキシマブ投与時に何らかの infusion reaction を来した患者においては、次回投与時よりジフェンヒドラミン、アセトアミノフェンにより予防を行うことが推奨される。

b. 中長期的副作用

注意すべき副作用は、感染症、脱髄性疾患、骨髄抑制（再生不良性貧血）、悪性腫瘍（特に悪性リンパ腫）、自己免疫疾患（特にループス様皮疹）、心不全の6つであるが、実際に問題になっているのは感染症である。

国内の臨床試験の段階では、重篤な感染症の頻度は低かったが、死亡例（555例中3例）や眼内炎による眼球摘出例（同1例）などの報告がある。最近、カリニ肺炎、リステリア感染症、ヒストプラズマ感染症、真菌症（カンジダ、アスペルギルス）などの種々の日和見感染症が報告されており、これらによる死亡例もある。特に注意すべき感染症として結核があげられる。インフリキシマブ使用例にみられた70例の結核患者に関する報告によると、米国人の一般的な結核の発症頻度は年間6.2人/10万であるのに対し、インフリキシマブ使用例では24.4と約4倍多く、さらに、肺外結核が40例（57%）で、そのうち17例（24%）は播種型であり、死亡例もあった。発症時期は、過半数がインフリキシマブ使用開始後12週以内に発症し、28週以内に90%が発症したが、それ以降でもみられた。多くは中高年者（平均年齢57歳）であることから再活性化と推定されている。ただし、同じ抗TNF α 療法であるEtanerceptでは、現在のところ結核の頻度が増加するという成績は乏しい。結核発症に対する両者の違いは、その作用点の差から説明されようとしている。TNFレセプターにはTNFR1（p55）とTNFR2（p75）の2種類が存在する。インフリキシマブはTNFR1およびTNFR2の両者を阻害するが、Etanerceptはその作用機序としてTNFR2のみを阻害する。結核症においては、肉芽腫形成にTNFR1が重要な働きをしており、その部位を阻害することにより、結核の再活性化、播種を来す可能性が示唆されている。さらに、インフリキシマブにおいては、TNF α 産生細胞の障害やMTXの併用の点からも結核の発症により強い影響を与える可能性が考えられている。米国ではインフリキシマブ使用前には胸部X線、ツベルクリン反応などで結核の既往を確認して使用するよう勧告されており、ツベルクリン反応において硬結5mm以上の場合は、あらかじめ抗結核剤の予防投与後にインフリキシマブを開始することが推奨されている。日本同様に結核の罹患率の高いスペイン（21人/10万）の報告では、インフリキシマブの使用により結核の発症率が10万人に対し1000以上に上昇したと報告されている。日本の結核の罹患率はさらに高く（34人/10万）、注意が必要である。

脱髄性疾患の悪化が報告されているが頻度は少なく、因果関係は不明である。悪性腫瘍（特に悪性リンパ腫）が臨床試験中にも認められたが、その頻度は約3%で、一般に認められる頻度と同等であり、FDAは関連不明としている。

自己免疫現象として、治験中に抗核抗体、抗2本鎖DNA抗体とともに関節炎、胸膜炎が出現し、全身性エリテマトーデス（SLE）と診断された1例が報告されたが、実際にSLEを発症することはほとんどない（0.6%）。

心不全についての因果関係は不明であるが、悪化させる可能性から、心不全のある症例にはインフリキシマブは禁忌とされている。

いずれにせよ長期的安全性は確立されておらず、感染症をはじめ有害事象には注意して使用し、症例が集積されてから評価する必要がある。

2. 投与中止のタイミング

インフリキシマブを一旦投与開始した後に、何時まで投与を施行すべきかについては、未だ一定の見解は得られていない。この点を考える上では、患者の状態により二つに分けて考慮すべきと考えられる。

まず、第一のインフリキシマブ無効の症例であるが、ATTRACT試験などの大規模臨床試験において、治療効果は約26週くらいまでは徐々にHAQ、ACR20などの改善を認めることより、投与開始後、約半年後に有効、無効の判定を行う必要があると考える。その後無効症例については他のDMARDsへの変更を考慮すべきであるが、インフリキシマブによる、骨破壊抑制効果の点においては未だ意見の分かれるところである。

次に、インフリキシマブが有効でRA活動性が消失した症例であるが、何時までインフリキシマブの投与を継続すべきかについては未だ一定の見解はない。今後、多数の症例解析により、この点については議論される必要があると考える。

3. 社会経済学的問題点

インフリキシマブなど抗サイトカイン療法は、投与方法と費用が、実際の使用上問題となる。インフリキシマブの投与方法は点滴静注であり、1回あたり約2時間を要する。当院においては、その副作用の観点からもクリティカルパス（表2）を用いた短期の入院加療にて行っているが、どの時点より外来の治療に変更するかは検討中である。また、インフリキシマブは、100mgバイアルが1本113,190円である。RAの適応は、1回投与量が3mg/kgであり、1回に2～3バイアル使用することになり、1回あたりの費用は約23～34万円となる。3割負担でも本剤による治療1回あたりの支払いは約8～11万円となる。2ヵ月に1回とはいえ、他の薬剤や検査費用も加わり、患者の負担は相当なものになる。

おわりに

インフリキシマブなどの抗TNF α 療法は、従来のDMARDsにないスピードで患者の臨床症状や検査所見を改善するだけでなく、骨破壊抑制効果も有する。近年発表されたACRのガイドラインで、RAの治療はDMARDs早期使用という点で大きく進歩した。そこではインフリキシマブなどの生物製剤は、少なくとも1つ以上の抗リウマチ薬（MTXを含む）が無効であった後に使用するとされている。しかし、生物製剤はRAの治療手段を大きく変貌させうる薬剤であるが、RAを治癒に導く特効薬ではなく、RAの関節破壊を回復させる夢の治療法でもない。効果に関する過大な期待は禁物であると同時に、感染症をはじめとする副作用、長期的な安全性、医療経済学的問題にも十分な配慮の上に投与すべき薬剤であると考えられる。

表2 関節リウマチ患者に対するInfliximab投与のクリティカルパス(初回投与)

関節リウマチ患者に対するレミケード初回投与のCP No. 1					サイン	
職員用		患者名	様	主治医	担当医	
		入院前日	2日目	3日目	4日目	
日時	/		/	/	/	
到達目標	入院時検査が終了する。		レミケードを投与に対し十分な理解が得られる。		レミケード投与が可能であることが確認できる。	
治療 薬剤	持参薬確認 □リウマトレックス内服の確認					
検査 処置	□X-P(胸部・手は必ず) □ECG □胸部CTの確認 体重測定 (kg) レミケード (mg) (3mg/kg)		□採血・検尿 □ツベルクリンテスト (/)		□ツベルクリン判定 (/) (X) 硬結 (+ ・ -) (mm) 発赤 (+ ・ -)	
安静度 清潔	院内フリー 入浴・シャワー・ベットバス		院内フリー	院内フリー	院内フリー	
食事 栄養管理	□常食 □治療食 □その他 ()					
観察項目	関節症状		関節症状	関節症状	関節症状	
説明指導	□入院時オリエンテーション □入院療養計画書 □治療説明 □レミケードパンフレットの交付				□承諾書の確認	
バリアンス	有 ・ 無		有 ・ 無	有 ・ 無	有 ・ 無	

国立病院九州医療センター 2003年10月作成

関節リウマチ患者に対するレミケード初回投与のCP No. 2						サイン	
職員用		患者名	様	主治医	担当医		
		5日目(治療前)	5日目(治療中・治療後)	6日目	7日目	8日目	
日時	/		/	/	/	/	
到達目標	レミケードを投与に伴う急性期反応が出現しない。		レミケード投与に伴う副作用を認めない。		退院後の生活上の注意を十分に理解できる。		
治療 薬剤	前処置(9:30) □ボラミン(2mg) 1T □ブルフェン(100mg) 2T		レミケード投与 10:00~ □生食500ml +レミケード (mg) (250ml/H DIV) 輸液ポンプ使用		□退院時処方		
検査 処置			バイタルサイン測定 別紙バイタルサイン使用 (投与中2時間、投与終了後3時間) 副作用発現時には対応表参照 □レミケード終了後は生食ロック		□採血・検尿 □副作用出現無ければ 輸液計		□退院
安静度 清潔	院内フリー		病棟内	院内フリー	院内フリー	院内フリー	
食事 栄養管理							
観察項目	関節症状		関節症状 アナフィラキシー症状	関節症状 頭痛・悪心・嘔吐感・ 倦怠感	関節症状 頭痛・悪心・嘔吐感・ 倦怠感	関節症状 過敏性過敏症	
説明指導						□次回入院時の説明 □退院後生活の説明	
バリアンス	有 ・ 無		有 ・ 無	有 ・ 無	有 ・ 無	有 ・ 無	

国立病院九州医療センター 2003年10月作成

表2 関節リウマチ患者に対する Infliximab 投与のクリティカルパス（第2回目以降）

関節リウマチ患者に対するレミケード2回目以降投与のCP						サイン	
職員用	患者名	様	主治医	担当医		Dr	Ns
日時	入院当日	2日目（治療前）	2日目（治療中・治療後）	3日目	4日目		
	/	/	/	/	/		
到達目標	入院時検査が終了する。	レミケードを投与に伴う急性期反応が出現しない。		レミケード投与に伴う副作用を認めない。	退院後の生活上の注意を十分に理解できる。		
治療 薬剤		前処置(9:30) □ボラミン(2mg) 1T □ブルフェン(100mg) 2T	レミケード投与 10:00～ □生食500ml +レミケード (mg) (250ml/4 Div) 輸液ポンプ使用	□退院時処方			
検査 処置	□X-P(胸部・手は必ず) □採血・検尿 □ECG 体重測定 (kg) レミケード (mg) (3mg/kg)		バイタルサイン測定 別紙バイタルサイン使用 (投与中2時間、投与終了後3時間) 副作用発現時には対応表参照 □レミケード終了後生食ロック □15:00副作用無ければ抜針	□採血・検尿	□退院		
安静度 清潔	院内フリー	院内フリー	病棟内	院内フリー	院内フリー		
食事 栄養管理	□常食 □その他 ()						
観察項目	関節症状	関節症状	関節症状 アナフィラキシー症状	関節症状 頭痛・悪心・嘔吐感・倦怠感	関節症状 頭痛・悪心・嘔吐感・倦怠感		
説明指導	□入院時オリエンテーション □入院療養計画書 □治療説明				□次回入院時の説明 □退院後生活の説明		
バリエーション	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無		

国立病院九州医療センター 2003年10月作成

国立病院九州医療センター 2003年10月作成

【文 献】

- 1) Choy EH, Panayi GS.: Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis.; N Engl J Med. 2001 Mar 22 ; 344 (12) : 907-16.
- 2) Elliot MJ, Maini RN, Feldmann M, et al.: Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha.; Arthritis Rheum. 1993 Dec; 36 (12):1681-90.
- 3) Sca10ll BJ, Moore MA, Trinh H, et al: Chimeric anti -TNF-alpha monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-alpha and activates immune effector functions.; Cytokine. 1995 Apr; 7 (3) : 251-9.
- 4) Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al: Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group.; Lancet. 1999 Dec 4;354 (9194) :1932-9.
- 5) Lipsky PE ,van der Heijde DM, St Clair EW, et al: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor. Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group.; N Engl J Med. 2000 Nov 30;343 (22) :1594-602.
- 6) Keane J, Gershon S, Wise RP, et al: Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent.; N Engl J Med. 2001 Oct 11;345 (15) :1098-104.
- 7) Taylor PC.: Anti-TNFalpha therapy for rheumatoid arthritis: an update.; Intern Med. 2003 Jan;42 (1) :15-20.
- 8) Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al: Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management.; Lancet Infect Dis. 2003 Mar;3 (3) :148-55.
- 9) Cheifetz A, Smedley M, Martin S, et al: The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience.; Am J Gastroenterol. 2003 Jun; 98 (6) :1315-24.
- 10) Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, et al : Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk : a multicenter active-surveillance report. ; Arthritis Rheum. 2003 Aug ; 48 (8) : 2122-7.