

診療所における生物学的製剤の安全な使い方

近藤 正一 近藤リウマチ・整形外科クリニック
(2007年、第8回博多リウマチセミナー)

1. はじめに

現在我が国で使用できるRAに対する生物学的製剤はインフリキシマブ（商品名レミケード）とエタネルセプト（商品名エンブレル）の2剤である（表1）。

いずれもTNFに対する抗サイトカイン剤で強力な抗リウマチ効果を有するが、反面注射時反応や感染症などの重篤な副作用もあり、その使い方には十分な注意が必要となる^{1) 2) 3)}。

特に個人の診療所ではこの生物学的製剤を比較的安全に使うには以下の条件が必要と考える。

- ① 生物学的製剤に対する医師の研修
- ② 点滴ベッド、救急救命器具の準備
- ③ 合併症精査、副作用出現時の病診連携
- ④ 合併症、副作用に対するリスク管理
- ⑤ 生物学的製剤治療に対応できる看護師の育成

表1. 生物学的製剤の特徴

	レミケード (キメラ型TNF α 阻害剤)	エンブレル (ヒト型TNF α, β 阻害剤)
投与方法	2時間の点滴静注 2週後、4週後、そして 8週毎に1回	皮下注 毎週2回
注射時反応	予防薬を内服する	稀である
MTX併用	必要	必要なし
効果	翌日に出現	2週後位に出現
薬価	1バイアル 107,695円×2本/2ヶ月 2ヶ月毎に 64,617円(3割負担)	1バイアル 15,396円×9本/月 毎月 42,230円(3割負担)
問題点	長時間の外来診療となる	頻回の通院又は自己注射となる

2. 生物学的製剤に対する医師の研修

日本RA学会から呈示されたレミケード、エンブレルの使用ガイドライン⁴⁾がある。

表2. レミケードの使用ガイドライン

【対象患者】

メトトレキサート6mg/週以上の最高用量を3ヶ月以上継続して投与してもコントロール不良の関節リウマチ。

- 疼痛関節 ≥ 6 個
- 腫脹関節 ≥ 6 個
- CRP ≥ 2.0 mg/dlあるいはESR ≥ 28 mm/hr

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

- 末梢血白血球 $\geq 4000/\text{mm}^3$
- 末梢血リンパ球 $\geq 1000/\text{mm}^3$
- 血中 β -Dグルカン陰性

表3. エンブレルの使用ガイドライン

【対象患者】

推奨度AのDMARDs(リマチル、アザルフィジン、MTX)を3ヶ月以上継続して投与してもコントロール不良の関節リウマチ。

- 疼痛関節 ≥ 6 個
- 腫脹関節 ≥ 6 個
- CRP ≥ 2.0 mg/dlあるいはESR ≥ 28 mm/hr

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

- 末梢血白血球 $\geq 4000/\text{mm}^3$
- 末梢血リンパ球 $\geq 1000/\text{mm}^3$
- 血中 β -Dグルカン陰性

レミケードはMTX無効例のみだが(表2)、エンブレルはMTXのみでなく日本リウマチ財団ガイドライン推奨Aとされたリマチル、アザルフィジン無効例も対象患者になりややゆるやかになっている(表3)。

しかし、いずれもRA疾患活動性が高くコントロール不良例で、かつ日和見感染症の危険性が少ないRA患者となっている。また、生物学的製剤はその作用機序から感染症、悪性腫瘍などの重篤な副作用の危険があることから表4の如き禁忌例、慎重投与例が薬剤添付文書に記載されている。

表4. 生物学的製剤の禁忌例、慎重投与例

禁忌例	慎重投与例
重症感染症	感染症例
活動性結核	結核既往例
肺外結核症、カリニ肺炎の既往	脱髄疾患疑い、家族歴あり
生物学的製剤に過敏症	易感染例(糖尿病例)
悪性腫瘍	高齢者
脱髄疾患	重症の血液疾患(エンブレルのみ)
うっ血性心不全	小児、前回治療から14週以上経過例(レミケードのみ)

これに基づいてガイドラインでは表5の如き、生物学的製剤投与時の注意事項をあげている。特にレミケードについてはキメラ型抗体で点滴投与を行うため、アナフィラキシーショックに対する準備も求められている。

表5. 生物学的製剤投与時の注意事項

<p>感染症(特に結核・日和見感染症)のスクリーニングを 問診、ツ反、胸部X線・CTなど 胸部X線が即日撮影可能、専門医の読影可能 日和見感染症を治療できる INHの予防投与を(結核患者と接触、ツ反陽性、胸写異常陰影)</p>
<p>レミケード: 注射時反応(アナフィラキシーショックを含む)への緊急処置ができる環境 (気道確保、酸素、エピネフリン、ステロイド剤)で投与 エンブレル: 注射時反応は稀</p>

3. 点滴ベッド、救急救命器具の準備

レミケード使用時の注意事項にあり、アナフィラキシーショック時の気道確保、酸素、ステロイド剤、エピネフリンの準備が求められている。実際のレミケードによる重篤な注射時反応は0.3～0.8%くらいで多くはレミケード点滴を中止し、O₂吸入とステロイド剤で対応されている。従ってレミケード使用にあたっては最低でもアンビューバッグ、酸素ボンベ、ステロイド剤(ヒドロコルチゾン、商品名ソルコーテフ)、エピネフリン(商品名ボスミン)は常備しておく必要がある。

エンブレルについてはショック様の注射時反応は稀とされているが、必要な場合はレミケード投与時の対応に準じる。

4. 合併症精査、副作用出現時の病診連携

生物学的製剤導入時には胸写、ツ反、β-d グルカンなどの検査を行うが、これらの検査で異常を認めればRA専門病院、または呼吸器内科と病診連携を行う必要がある。特に胸写異常の場合は必ず胸部CTを依頼する。導入時にこのような病診連携を行っておくと副作用出現時の緊急な対応も依頼しやすい。また、DM、慢性気管支炎などの合併症を有する患者についても、合併症治療の主治医の了解を得る必要がある。

いずれにしても、生物学的製剤投与例ではレミケード5000例中⁵⁾⁶⁾6.2%、エンブレル3319例中⁷⁾4.2%に重篤な副作用が出現している。いずれも肺炎(表6)などの感染症がほとんどであり、緊急時の入院治療を依頼する病院を確保

しておく必要がある。

表 6. レミケード全例調査 (5000 例)

	細菌性肺炎	結核	カリニ肺炎*	間質性肺炎
発現例数	108 (2.2%)	14例 (0.3%)	22例 (0.4%)	25例 (0.5%)
平均年齢	63.5歳	66.1歳	64.0歳	62.9歳
重篤例	80例		全例	21例
平均投与回数	2.7回	3.4回	2.8回	2.8回
平均投与日数	72.1回	103.1日	70.0日	76.8日
臨床症状	咳・痰・熱が 85%に発現	肺炎例より 軽微	呼吸困難が ほぼ全例	呼吸困難が ほぼ全例
臨床検査上の 特徴	白血球増多 CRP上昇	白血球の 上昇軽微	PCR陽性 β-Dグルカン上昇	2/3の例で KL-6上昇
治療の概要	抗菌薬	抗結核薬	抗カリニ薬と パルス全例	ほぼ全例で パルス療法
転帰	106例が軽快	12例が軽快	全例が軽快	22例が回復

*正確には *Pneumocystis jirovecii* によるニューモシスティス肺炎

日経CME2006年10月号より

5. 合併症、副作用に対するリスク管理

導入時に生物学的製剤の適応例かを確認する必要があり、RA活動性、白血球数、リンパ球数、β-d グルカン、KL-6などの検査と結核に関する胸写、ツ反、既往歴などの検査、問診が必要となる。これらについてはチェックもれがないように表7の如きチェックシートを作成して確認していく。

表7. レミケード/エンブレル 開始前チェックシート		氏名	()
年	月	日	ID
<投与前検査>			
<input type="checkbox"/> 血沈	()		mm/H
<input type="checkbox"/> CRP	()		mg/dL
<input type="checkbox"/> WBC	()		/mm ³
<input type="checkbox"/> リンパ球	()		/mm ³
<input type="checkbox"/> 血中β-Dグルカン	()		pg/mL
<input type="checkbox"/> KL-6	()		U/mL
<input type="checkbox"/> ツベルクリン反応			
注射部位 ()	時間 ()	判定 ()	()
<input type="checkbox"/> 判定 (陰性 + 陽性 + 強陽性)			
発赤 (×)	mm	硬結 (無・有)	水疱 (無・有)
<input type="checkbox"/> 胸部X線 ()			
<input type="checkbox"/> 胸部CT (必要時)			
<問診>			
<input type="checkbox"/> 感染症			(無・有)
<input type="checkbox"/> 本剤 (およびタンパク製剤) 等に過敏症の既往			(無・有)
<input type="checkbox"/> 脱髄疾患の既往 (家族歴)			(無・有)
<input type="checkbox"/> アレルギー一歴			(無・有)
<input type="checkbox"/> 悪性腫瘍			(無・有)
<input type="checkbox"/> うっ血性心不全			(無・有)
<input type="checkbox"/> 妊婦			(無・有)
<input type="checkbox"/> 活動性結核			(無・有)
<input type="checkbox"/> 結核患者 (家族+職場) との接触歴 (過去2年)			(無・有)
<input type="checkbox"/> 結核感染歴			(無・有)
<input type="checkbox"/> 結核治療歴			(無・有)
<input type="checkbox"/> MTX投与	()		mg/週
<インフォームドコンセント>			
<input type="checkbox"/> パンフレット説明+同意			
<input type="checkbox"/> 初回投与日 ()			
<input type="checkbox"/> 緊急連絡先確認	①		
	②		

RAの日常診療に役立つ知識

表.8 レミケード投与 () 回目

年	月	日	ID	氏名	科
---	---	---	----	----	---

用診 (感染症状 → 無・有)
 投与前V.S (T _____ P _____ BP _____)
 体重 (_____ kg) → 投与量 (_____ mg)
 検尿
 採血
 誘発薬 (ボラファミン2mg・ゾルフェン200mg) → 内服時間 (_____)
 ↓
 診察
 DIV準備
 救急カート確認
 ↓
 投与前測定 (DIV管理, 状態観察, V.Sチェック)

	時間	T	P	BP	脈率	呼吸数 (回/分)	症状	備考
前								
投前						T		
15'						14		
30'						30		
45'						34		
1時						40		
1時30'						40		
2時						40		
2時30'						40		
3時						40		
3時30'						40		
4時						40		
4時30'						40		
5時						40		
5時30'						40		
6時						40		

↓
 抜針 (時間 _____ → T _____ P _____ BP _____)
 起床・帰宅 (時間 _____ → T _____ P _____ BP _____)
 治療副作用 (無・有)
 帰宅後指導 (生活上注意点, 発熱性過敏症)

実際の投与にあたってはレミケードは点滴のため表 8 の如きクリニカルパスを使用している。エンブレルは皮下注であり、簡単な問診による感染症・全身状態のチェックと体温測定で投与の可否を判断するのみである。

なお、これら生物学的製剤治療は長期継続となるため、一般の RA 検査に加えて、投与時のみならず 1 ヶ月後、3 ヶ月後そして半年毎の胸写、KL-6、β-d グルカンなどの定期的検査が必ず必要となってくる。これも忘れないようにチェックシートにしてカルテに綴じておく必要がある。

6. 生物学的製剤治療に対応できる看護師の育成

エンブレルは点滴管理が必要なため専属看護師をつけることとなるし、エンブレルも通院注射は週 2 回と頻回となるし、自己注射移行にも十分な指導が必要となり、専属の看護師を要す。

このように、生物学的製剤治療に対応できる看護師の育成が診療所では必要となってくる。その育成にはリウマチ専門看護師としての自覚と自負を持ってもらうことが大事で、その方法として新薬に対する研修 (治験コーディネーター研修、治験説明会への参加) や、コメディカルが参加できる九州リウマチ学会、福岡県リウマチケア研究会などへの発表、参加を促す。また、生物学的製剤投与専属となる看護師数の確保も必要となる。

実際の生物学的製剤投与のトレーニングでは表 7、表 8 などのチェックシートやクリニカルパスを利用して行う。

7. 生物学的製剤の安全な使い方

1) 適応例の選別

ガイドラインに適応した日和見感染症の可能性の低い例で、禁忌例、慎重投与例を除いた症例が比較的安全的な投与例となる。

例えば、生物学的製剤治療をはじめて経験する場合は表 9 の如き条件を満たす症例が安全で理想的である。

このような症例で治療経験を重ねてから適応症例を広げるのも 1 つの方法である。

表 9. 比較的安全的な生物学的製剤投与 RA 例

若年者 (40 ~ 50 歳以下)
 合併症 (感染症、DM、肺・腎・肝障害) がない
 ステロイド剤未投与か少量投与例
 ツ反陰性例

↓

発症早期で MTX 不応の疾患活動性が高い RA 例

2) 投与時の注意点

①レミケード

初回から前投与薬（例：ボラミン 2mg とブルフェン 200mg）を内服させて注射時反応の予防・軽減をはかる。さらに、注射時反応を避けるため可及的に点滴初期（30 分以内）の滴下速度を遅くする⁶⁾（4～7 液 / 分）。そして専属の看護師が頻回（15～30 分毎）にバイタルサインをチェックする。

また、患者観察のしやすい場所で点滴を行い、患者に異常を感じたらすぐに訴えるよう十分に指導しておく。

②エンブレル

初回注射時に注射後 20 分間院内で経過観察を行う。

また、注射来院時には毎回感染症（風邪など）の間診と体温など全身状態をチェックしてから注射投与する。自己注射例では体調不良時は自己注射しないか、医師に電話連絡して相談してから注射するよう指導しておく。

3) 維持療法時の注意

まずは体調不良（発熱、倦怠感、咳など）時には必ず医師に連絡するか、来院をするよう指導しておく。定期の診療時には特に感染症について充分チェックするが、定期的に胸写、KL-6、 β -d グルカンなどの検査も肺症状の訴えがなくても行う。

患者に対しても感染予防を徹底させる。マスクの使用、外出後の手洗い、うがい、人ごみを避けるなどの指導が大事で、特に冬期は十分に注意させる。

【文献】

- 1) 竹内勤：最近の関節リウマチ診療 .TNF 阻害製剤による治療 . 関節外科, 22 ; 60-66, 2003.
- 2) 小池竜司, 宮坂信之：インフリキシマブ：市販後調査結果と使用ガイドライン . Mebio, 23 : 40-51, 2006.
- 3) 亀田秀人, 竹内勤：エタネルセプト：使い方と市販後調査 . Mebio, 23 : 52-58, 2006.
- 4) 宮坂信之：関節リウマチ治療における新規生物製剤の治療方針の作成及びその検証に関する研究 . 平成 16 年度厚生労働科学研究（免疫アレルギー・治療研究事業）総括研究報告書, 2005 年 .
- 5) 矢野敏朗ら：管理不良関節リウマチのコントロール —薬物治療からのアプローチ . インフリキシマブの市販後調査から学んだこと . Modern Physician, 25 : 679-682, 2005.
- 6) レミケード市販後使用成績調査報告書, 田辺製薬, 2005 年 .
- 7) エンブレル適正使用情報 vol.5, ワイス・武田薬品, 2006 年 .
- 8) Cheifetz A, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab. A large center experience. Am. J. Gastroenterol., 98:1315-1324, 2003.