

# RA に対する生物学的製剤投与時のリスク管理

生野 英祐 生野リウマチ整形外科クリニック

(2008年、第9回博多リウマチセミナー)

## はじめに

生物学的製剤の高い有効性によりRA（関節リウマチ）の治療成績が著しく向上したのみならず、抗TNF治療およびMTX（メトトレキサート）によるRA患者の生命予後も改善している。現在、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）が認可され実際の臨床の場でも用いられるようになった。しかしながらその一方で重篤な有害事象についても報告されるようになった。これらの生物学的製剤は投与経路が異なることから有害事象を避けるには正しい手順によって用いられることが各々の薬剤で望まれる<sup>1)</sup>。(表1)本稿では関節リウマチにおける生物学的製剤をより安全に有効に用いるためのリスク管理について述べる。

表1 生物学的製剤の使用ガイドライン

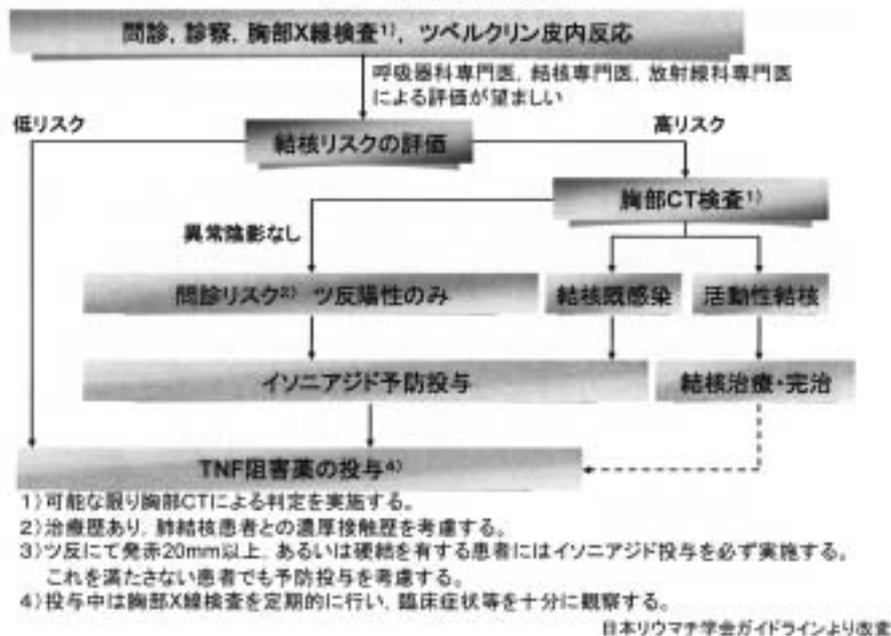
【レミケードの場合】
メトトレキサート6mg/週以上を3ヶ月以上継続して投与してもコントロール不良の関節リウマチ患者
【エンブレルの場合】
推奨度AのDMARDs（リマチル・アザルフィジン・MTX）を3ヶ月以上継続して投与してもコントロール不良の関節リウマチ患者
以下の3項目を満たす
1. 圧痛関節6個以上
2. 腫脹関節6個以上
3. CRP2.0mg/dlあるいはESR28mm/時以上
さらに日和見感染症の危険性が低い患者として以下の3項目も満たす
1. 抹消血白血球 $\geq 4,000/m^3$
2. 抹消血リンパ球数 $\geq 1,000/m^3$
3. 血中 $\beta$ -Dグルカン陰性

日本リウマチ学会ガイドラインより改変

## 1. エンブレルのリスク管理

エンブレルは皮下注であるために起こる注射部位反応を時に経験する。注射部位を同一部位の注入を避け、自己注射に移行後の針事故や針注射筒の管理、回収などは注意すべきで、著者の施設では、すべての使用患者における針、注射筒の保持数を把握している。注射針や筒の誤った管理がされないように自己注射移行後も患者教育は必要である。事前の問診から稀なケースであるが投与中の問題としてループス様症状や脱髄性疾患増悪、うっ血性心不全の増悪がある。また、脱髄性疾患の合併患者やうっ血性心不全の患者については、日本リウマチ学会におけるガイドラインに沿って用いればその可能性は極めて少ないと思われる<sup>2)</sup>。高血圧症の一時的な増悪や虚血性心疾患の患者については慎重投与が望まれる。生物学的製剤における結核や深在性真菌症などの感染症の問題についてはレミケードと共通した重要な問題である。その予防や対処についてはあわせて後記する。

図1 結核のリスク評価



## 2. レミケードのリスク管理

レミケードはキメラ型抗体（マウス由来の蛋白が25%）であるためヒト抗キメラ抗体（HACA）出現防止にMTXの併用が必要不可欠である。MTX6mg/週以上を3カ月以上継続して投与してもコントロール不良のRA適応例について投与される。稀にアナフィラキシー様症状を呈するため、前投与薬の処方、内服の確認が必要である。当クリニックでは点滴投与中のモニタリングを施行し、緊急時に対し表2のような救急セットを用意している。

表2

	
モニター	救急セット
アプロロン 硫酸アトロピン エホチール セルシン ソル・コーテフ100mg ソル・メドロール40mg カロナール錠 ジルテック錠	チューブ(6.5 6.0) スタイレット エアウェイ 口腔内吸引チューブ 気管内吸引チューブ ラリゲルマスク

投与方法は2時間半かけて点滴静注した後30分間の経過観察をしている。投与量の問題で有効期間が短い症例を時に経験するが、このような症例にはレミケード投与前に生食100ml十コハク酸ヒドロフルチゾンナトリウム（ソル・コーテフ）100mgを点滴静注することにより有効期間の延長とアナフィラキシー様症状の出現予防が期待される。投与中の発熱などについてはカロナールの投与で対処しているが症例は少ない。アナフィラキシーショック時にはプロトコルに沿った手順で治療にあたることは重要である。また、75歳以上の高齢者については投与の適応となることが少ないと思われるが、施行時には血圧の変動や感染症の予防が若年層より注意深い観察が必要である。尚、レミケードの投与中止後、生物学的製剤のスウィッチングについては本邦の各施設から報告が重ねられたうえで考慮すべきと思われる<sup>3)</sup>。

### 3. 生物学的製剤の感染症リスク管理

TNF 阻害薬治療に伴う感染症の発症には高齢者、男性、罹病期間、身体機能障害、ステロイド使用、糖尿病、肺疾病などが関与している事がわかっている。投与前に十分な問診が慣用である。ツベルクリン反応は必要であるが、実際の臨床では陰性であるから問題ないということはない。本邦においては60歳以上の50%は結核に被爆している可能性があり、このことから著者の施設では35歳以上の症例にイソニアジド（イスコチン）200～300mg/日を生物学的製剤投与1ヶ月前より開始し、発症中央値の6～8ヶ月間予防投与している。胸部X線写真については投与前のみならず投与開始後も6ヶ月毎の観察が必要である<sup>4)</sup>。イスコチンの投与中には肝機能障害について留意する必要がある。

真菌に対する $\beta$ -D グルカン値の測定についても投与前、投与中に経過をみる必要がある<sup>5)</sup>。一般には20pg/ml以下が正常とされているが、有意な上昇については留意すべきと考える。深在性真菌症の可能性がある場合、バクターの投与を考慮すべきであるが、病診あるいは診診連携によって否定しておくことも重要である。著者は $\beta$ -D グルカン値の経過を6ヶ月毎に施行しているが、上昇することによって生物学的製剤を投与中止した症例の経験は未だない。同様に間質性肺炎のマーカーとなるKL-6値も個々の症例によって値が異なるため投与前、投与中に定期的に検査し、胸部レントゲンも同様に施行する<sup>6)</sup>。

### 4. 個々の症例におけるリスク管理

誘癌性と生物学的製剤については抑制する説や誘発する説がある。MTXにみられるリンパ腫のように有害事象の人種差間が知られるようになってきた。現在レミケードについては遺伝子多型性のマイクロアレイを用いて我が国でも厚生労働省研究班による研究が進められている。臨床上、今後症例を重ねてリスク管理すべきと考えるが、今日すべきことは投与前の可能性について患者に十分な説明を行うことが必要である。このことは催奇形性についても同様で、エンブレル単独の場合でのmothers riskは低いとされているが、本邦での報告が蓄積されていくことが重要と思われる。また、腎機能低下を伴うRA患者における生物学的製剤の安全性は不明である。レミケードについては透析患者に対する投与1～2年間有害事象の発現はなかったとの報告<sup>7)</sup>があり、エンブレルについても透析前後で血中エタネルセプト濃度に変化はみられず、エンブレルは透析によって除去されないという事を示唆した報告<sup>8)</sup>もみられる。赤井は、腎疾患を有するRA患者の治療法とその注意点として生物学的製剤投与の安全性、適正投与量については更に慎重な検討が必要であると強調している<sup>9)</sup>。高齢者における適正投与量とともに今後の課題のひとつであると思われる。

## 5. 併用薬剤に関するリスク管理

結核の予防投与として用いるイソニアジドは MAO (Monoamine Oxidase、モノアミン酸化酵素) 阻害作用を有する薬剤である。MAO 阻害剤は蓄積したノルアドレナリンの遊離を促進する結果として高血圧発作 (動悸・頭痛・発汗・血圧上昇など) を起こすことがある。イスコチン服用中にチラミン含有食品を摂取すると高血圧発作を誘発する可能性が示唆されている。チラミン含有食品としてビールやチーズなどが知られており、患者の趣向性にも留意する必要がある<sup>10)</sup>。また、ヒスチジンを含有する食品とも相互作用をおこすことが知られている。イスコチンはヒスタミンの代謝を阻害するために鮮度の低い赤身魚を同時に摂取すると体内でヒスタミンが蓄積し、ヒスタミン中毒が発現する可能性がある。具体的には干物のいわしやツナバーガーなどにヒスタミンは多く含まれているがイスコチンを投与する際には上記のような食物の摂取について患者に説明すべきと思われる。

## おわりに

日常診療における RA に対する生物学的製剤のリスク管理について述べた。

感冒、抜歯、火傷、虫刺されなど患者側が「この程度なら大丈夫」と思われるような感染についても注意が必要である。足底のベンチ形成など医師側が観察することも患者教育とともに忘れてはならない。生物学的製剤の投与期間が長くなり経過が順調であることにより患者側、医療側に不注意が生ずることを常に留意すべきであると考えられる。また、緊急時の病診・診診連携は確実に確保し、定期的な検査や胸写は関節症状に対する有効性・効果持続性を向上させるのみならず、早期の有害事象の発見・予防に必要不可欠なものである。

## 【文献】

- 1) 竹内 勤. 生物学的製剤使用のためのガイドライン. 日本臨床. 63 (1): 444-7, 2005.
- 2) 山村 昌弘. 治療経過のモニタリング—治療効果の評価と有害事象の検出の方法、および治療反応性の予測—. 日本臨床. 65 (7): 1269-1275, 2007.
- 3) Vollenhoven RV, Harju A, Brannemark S, et al. Treatment with infliximab (Remicade) when etanercept (Enbrel) has failed or vice versa: data from the STURE registry showing that switching tumour necrosis factor  $\alpha$  blockers can make sense. *Ann Rheum Dis.*, 62: 1195-1198, 2003.
- 4) 岳野 光洋, 村上 修司, 石ヶ坪 良明. TNF 阻害薬の臨床—我が国における臨床成績を中心に—主な副作用とその対策 感染症. 日本臨床, 65 (7): 1308-1313, 2007.
- 5) 大林 民典. 血中 (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D グルカン測定 of 診断的意義. 日胸, 61 (1): 28-37, 2002.
- 6) 小池 竜司, 針谷 正祥. TNF 阻害薬の臨床—我が国における臨床成績を中心に—主な副作用とその対策 感染症 細菌性肺炎、ニューモシスチス肺炎. 日本臨床, 65 (7): 1314-1320, 2007.
- 7) Singh, R., Cuchacovich, R., Huang, W., et al.: infliximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis on hemodialysis. *J. Rheumatol.*, 29: 636-637, 2002.
- 8) Don, B.R., Spin, G., Nestorov, I., et al.: The pharmacokinetics of etanercept in patients with end-stage renal disease on haemodialysis. *J. Pharmacy Pharmacol.*, 57: 1407-1413, 2005.
- 9) 赤井 靖宏. 腎疾患を有する RA 患者の治療法とその注意点. 臨床リウマチ. 19: 217-221, 2007.
- 10) 福岡県薬剤師会 薬事情報センター編. 飲食物・嗜好品とくすりの相互作用. 2005.