

関節リウマチ（RA）に対するアバタセプト使用ガイドライン

アバタセプトは、CTLA-4分子の細胞外ドメインとヒト免疫グロブリン IgG1 のFc領域からなる可溶性融合蛋白で、抗原提示細胞表面の CD80/86 に結合することで、T細胞の活性化を阻害し、抗リウマチ効果を示すT細胞選択的共刺激調節剤である。海外では米国、欧州で関節リウマチ治療薬として承認され、有効性及び安全性が報告されている¹⁾。本邦では2010年7月に承認された。日本人における有効性及び安全性に関する十分なデータは存在しないため、国内外の臨床試験および海外での市販後調査の成績を参考にして、ガイドラインを作成した。今後、市販後全例調査の結果に基づいて漸次改訂をする予定である。

【ガイドラインの目的】

アバタセプトは、関節リウマチ患者の臨床症状の改善・関節破壊進行抑制・身体機能の改善が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、国内外での臨床試験および海外での市販後調査の成績を基に、アバタセプト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】

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関節リウマチ患者。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。

- ・疼痛関節数 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

2. さらに、日和見感染に対する安全性を配慮して以下の3項目も満たすことが望ましい。

- ・末梢血白血球 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) 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メトトレキサート、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、生物学的製剤のインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、トシリズマブを指す。

【用法・用量】

- ・ 体重別の用量 [<60Kg で 500mg (2 バイアル)、60~100Kg で 750mg (3 バイアル)、>100Kg で 1000mg (4 バイアル)] を 1 バイアルあたり 10mL の日局注射用水 (日局生理食塩液も使用可) で溶解後、日局生理食塩液 (100mL) で希釈し、30 分かけて点滴静注する。
- ・ 初回投与後、2 週後、4 週後に投与し、以後 4 週間隔で投与を継続する。

【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、感染症の治癒を確認後に本剤の投与を行う。

- ・ 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、本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者には投与すべきではない。

【注意事項】

1. アバタセプトの本邦での臨床試験および海外での臨床試験と市販後調査において、重篤な有害事象では感染症が最多である²⁾。特に呼吸器感染はその頻度と生命予後への影響から重要であり、副作用対策の観点から、以下の項目に注意して投与を行う必要が有る。
 - ・ 胸部 X 線撮影が即日可能であり、呼吸器専門医、放射線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・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、肺結核を初めとする感染症の有無について総合的に判定する。その他、インターフェロン- γ 遊離試験キット (クオンティフェロン) は結核スクリーニングの補助的診断として有用である。結核感染リスクが高い患者では、アバタセプト投与開始 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) を少なくとも 6~9 ヶ月行なうことが望ましい。
 - ・ 重篤な感染症罹患歴を有する場合は、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本剤投与を考慮する。
 - ・ アバタセプト投与中に発熱、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 (フローチャート参照)。
 - ・ 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、65 歳以上の高齢者には肺炎球菌ワクチン接種も考慮すべきである。
 - ・ 本邦の関節リウマチ患者において、ニューモシスチス肺炎の合併が近年重要視されており、リスクが高い患者 (高齢、肺合併症、副腎皮質ステロイド投与、末梢血リンパ球減少など) では ST 合剤などの予防投与を考慮する。
 - ・ 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。
 - ・ 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。アバタセプトが有効な場合は、副腎皮質ステロイドの減量を進め、可能であれば中止することが望ましい。
 - ・ 本剤と TNF 阻害薬の併用では感染症および重篤な感染症のリスクを増加させることがあるため、併用をすべきではない³⁾。また、他の生物学的製剤との併用に関しては経験が少ないため併用を避けるべきである。
2. 慢性閉塞性肺疾患のある患者に本剤を投与する場合には、慢性閉塞性肺疾患の増悪や気管支炎を含む重篤な副作用が発現するリスクが増加する³⁾ため、十分に注意しながら投与する必要がある。
3. 本剤投与により、アナフィラキシーショックを含む重篤な infusion reaction が起こる可能性があることを考慮し、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など、緊急処置が直ちにできる環境が必要である。

4. ワクチンの予防接種に関しては、本剤投与中及び投与中止後 3 ヶ月間は、生ワクチン接種により感染する潜在的リスクがあるため、生ワクチン接種は行うべきではない。
5. B 型肝炎ウイルスの再活性化に関しては、生物学的製剤を含む抗リウマチ薬投与により増加する恐れがあるため、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無をスクリーニングする必要がある。
6. 手術後の創傷治癒、感染防御への影響に関しては経験が少なく確定はしていないが、創傷治癒が遅延したり、感染リスクが上昇したりする可能性がある。したがって本剤投与中に手術を施行する場合はアバタセプトの半減期（約 10 日）を考慮して、最終投与より一定間隔を空けて行うことが望ましい。手術後は創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。
7. アバタセプトは胎盤、乳汁への移行が確認されている。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、アバタセプト投与中は妊娠、授乳は回避することが望ましい。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した報告は存在しないが、意図せず胎児への暴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を行うことを推奨する。
8. 海外の臨床試験および市販後成績では、アバタセプトの投与により悪性腫瘍の発生頻度が経時的に増加することは認められていない⁴⁾が、長期的な影響に関しては国内の市販後調査などの検討が待たれるところである。現時点では、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避ける事が望ましい。

参考文献

- 1) Arthritis Rheum. 2005 Aug;52(8):2263-71
- 2) J Rheumatol. 2009 Apr;36(4):736-42
- 3) Arthritis Rheum. 2006 Sep;54(9):2807-16
- 4) Ann Rheum Dis. 2009 Dec;68(12):1819-26

一般社団法人日本リウマチ学会
JCR 調査研究委員会
生物学的製剤使用ガイドライン策定小委員会
委員長 竹内 勤
(2010. 9. 30)