

# 非感染性ぶどう膜炎に対する TNF 阻害薬使用指針および 安全対策マニュアル(改訂第2版, 2019年版)

日本眼炎症学会 TNF 阻害薬使用検討委員会<sup>†</sup>

## I 使用指針の目的

2007年にインフリキシマブが Behçet(ベーチェット)病による難治性網膜ぶどう膜炎に、また2016年にアダリムマブが非感染性ぶどう膜炎の治療薬として認可された。これら腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor: TNF)阻害薬は優れたぶどう膜炎抑制効果が期待できる薬剤であるが、使用中は重篤な感染症をはじめとした有害事象に対して留意が必要な薬剤である。本使用指針は関節リウマチなどの市販後調査結果や使用成績報告<sup>1)2)</sup>、さらには他領域における使用経験<sup>3)4)</sup>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た。ぶどう膜炎の治療に精通した眼科専門医が、添付文書に記載されている注意事項を遵守して適正に使用することを目的に作成したものである。

## II 医師および医療施設の条件

これまでベーチェット病に対するインフリキシマブの使用に関しては医師および医療施設に条件を設けてこなかったが、それはインフリキシマブの適応症がベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎に限られていたこと、投与方法が点滴静注であることから、自ずと使用する医師および医療施設は限定されていたためである。しかし、アダリムマブが非感染性ぶどう膜炎に対して適応となるにあたり、対象が非感染性ぶどう膜炎患者と幅広く、しかも投与方法が皮下注射のため比較的安易に導入される可能性が想定されることから、使用に関して何らかの条件が必要と判断した。その理由は、アダリムマブがインフリキシマブ同様に感染症などに対するリスク

管理が必要な薬剤であり、導入前のスクリーニング検査、使用中の定期検査・観察が欠かせない薬剤であることによる。これを機にインフリキシマブを含めて TNF 阻害薬の使用に関しては、以下の条件を満たすことを求めることとした。

### 1. 医師基準

以下の2項目を満たすものとする。

- ① 日本眼科学会の定める眼科専門医の資格を有し、かつ日本眼炎症学会の会員であること。ぶどう膜炎の診療に十分な経験のある眼科医であること。
- ② 日本眼炎症学会の定める e ラーニング講習を修了したもの。TNF 阻害薬の使用にはある一定の知識の習得が求められる。

たとえ治療の導入や管理が他科(膠原病内科など)で行われる場合であっても、眼科的適応やその後の治療継続の可否などを眼科医が判断する際には、その眼科医は上記医師基準を満たす必要がある。

### 2. 施設基準

以下のいずれかが求められる。

- ① ぶどう膜炎の治療に TNF 阻害薬を導入予定の施設は、以下の要件を満たし、日本眼炎症学会に登録された施設であることとする。なお、導入施設として登録した施設は、その後の維持療法の施行も認められる。

#### 【施設要件：導入施設】

- ・重篤な副作用の発現などに対する定期的な検査や、投与時に急速に発症する可能性のある副作用に迅速に対応できること
- ・呼吸器疾患、感染性疾患について対応が十分可能

†：日本眼炎症学会 TNF 阻害薬使用検討委員会

委員長：後藤 浩(東京医科大学臨床医学系眼科学分野)  
委員：南場 研一(北海道大学大学院医学研究院眼科学教室)  
          蕪城 俊克(東京大学大学院医学系研究科眼科学教室)  
          毛塚 剛司(東京医科大学臨床医学系眼科学分野)  
          園田 康平(九州大学大学院医学研究院眼科学分野)  
          高瀬 博(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科眼科学分野)  
          大黒 伸行(地域医療機能推進機構大阪病院眼科)  
          大野 重昭(北海道大学大学院医学研究院眼科学教室)  
          水木 信久(横浜市立大学医学部眼科学教室)

転載問合せ先：日本眼炎症学会 〒169-0075 東京都新宿区高田馬場2-4-7

スタッフルームタケムラ有限会社内

E-mail: jois\_sec@staffroom.jp

であること

- ・ TNF 阻害薬の使用に精通した内科医との連携ができること
- ② TNF 阻害薬の維持療法に関しては、導入後に良好なコントロールが得られており、かつ、感染症を含めた副作用の発現がみられていない症例に限り、維持療法施設において TNF 阻害薬の使用を行ってもよい。ただし、TNF 阻害薬の維持療法施設は以下の要件を満たし、日本眼炎症学会に登録された施設であることとする。加えて、使用中は定期的な血液検査などによるモニタリングを行い、感染症を含めた副作用の兆候があれば速やかに内科医へコンサルトすることが必須条件である。

#### 【施設要件：維持療法施設】

- ・ 日常診療において、導入施設との連携が的確に行われていること
- ・ 緊急時には導入施設と連携し、迅速な対応が可能であること
- ・ 維持療法施設での治療開始後も、導入施設において定期的な経過観察を並行して実施可能であること

### III 対象患者

#### 1. インフリキシマブ

既存治療で効果不十分なベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎。

#### 2. アダリムマブ

既存治療で効果不十分な非感染性の中間部、後部または汎ぶどう膜炎。

#### 【注 意】

- ・ アダリムマブの臨床試験では原因疾患による有効性の差異などについては示されていない。ベーチェット病、Vogt-小柳-原田病、サルコイドーシスについては、それぞれの有用性に関する報告が散見されるが<sup>5)~7)</sup>、今後のエビデンスの蓄積が待たれるところである。
- ・ TNF 阻害薬を感染性ぶどう膜炎に使用すると、病状が悪化あるいは重篤な転帰を辿る可能性があるので使用しない。
  - 鑑別すべき感染性ぶどう膜炎：
    - ・ 結核性ぶどう膜炎
    - ・ 梅毒性ぶどう膜炎
    - ・ 眼トキソプラズマ症
    - ・ ヘルペスウイルスぶどう膜網膜炎(急性網膜壊死など)
    - ・ サイトメガロウイルス網膜炎
    - ・ 細菌性・真菌性眼内炎
- ・ 眼内リンパ腫を早期に鑑別することは難しいが、TNF 阻害薬の使用中にその可能性が疑われた場合

には、速やかに投与を中止し硝子体生検を含めた眼内液の検索などによる診断を行うことが必要である。

### IV 用法・用量ならびに治療方法に関する注意事項

TNF 阻害薬はいずれも結核や B 型肝炎ウイルス感染症などの各種感染症に十分な注意が必要な薬剤である。導入時には入念なスクリーニング検査を行うとともに、導入後も TNF 阻害薬使用中は定期的な血液検査などによるモニタリングを継続し、TNF 阻害薬に関する知識を有する内科医と連携して使用することが望ましい。

#### 1. インフリキシマブ

体重 1 kg あたり 5 mg 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。

6 週目の投与以降、それまでの投与で投与時反応が認められなければ、点滴速度を上げて点滴時間を短縮することが可能である。ただし、平均点滴速度は 1 時間あたり 5 mg/kg を投与する速度を超えないよう注意する。

原則として併用薬に関する制限はない。

#### 【インフリキシマブの投与時反応<sup>8)</sup>に関する注意事項】

- ・ インフリキシマブの投与において、重篤な投与時反応(アナフィラキシー様症状を含む)が起こる可能性があることを十分に考慮し、緊急処置を直ちに実施できる体制、すなわち投与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による治療が可能な体制を整える必要がある。
- ・ 蕁麻疹、微熱、頭痛など軽度の投与時反応が生じた場合には点滴速度を遅くして経過を注意深く観察する。場合によっては点滴を中止し、アセトアミノフェンや抗ヒスタミン薬を投与する。症状が改善されなければ副腎皮質ステロイド薬などの静脈内注射が必要になる場合がある。
- ・ 投与時反応が生じた後もインフリキシマブ治療を継続する場合は、次の点滴の際にアセトアミノフェン、抗ヒスタミン薬や副腎皮質ステロイド薬などの前投与および点滴速度を遅くするなどの対処が必要である。
- ・ 本剤投与後 3 日以上経過した後に遅発性過敏症(筋肉痛、発疹、発熱、関節痛など)が生じることもある。
- ・ 長期中断後の再投与の際には重篤な投与時反応が生じやすいため、厳重な準備をして行う。

#### 2. アダリムマブ

初回到 80 mg を皮下注射し、初回投与 1 週後以降は、40 mg を皮下注射する。初回投与 3 週後以降は 40 mg を 2 週に 1 回皮下注射する。

投与ごとに注射部位を変える。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(傷、発疹、発赤、硬結などの部位)、乾癬の部位には注射しない。

自己投与の適用については医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認したうえで、医師の管理指導のもとに実施する。また、適用後、感染症など本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行う。

自己注射開始後も2~3か月ごとの眼所見、全身所見のモニタリングは必須であり、その間も眼および全身の自覚症状の変化があれば、直ちに受診するよう指導する。

アダリムマブの使用中的サルコイドーシスの悪化(皮膚、肺または眼症状)が報告されている<sup>9)</sup>。因果関係は不明であるが、サルコイドーシス患者に投与する場合には慎重に経過観察を行う必要がある。

### V 導入前のスクリーニング検査

TNF 阻害薬の導入前には重大な感染症に罹患していないことを確認する必要がある。スクリーニング検査は必須である(巻末のスクリーニングチェックリスト参照)。特に以下の疾患について除外すべきである。

- ・結核
- ・B型肝炎

検査項目に陽性の所見がある場合、TNF 阻害薬導入の可否につき内科医と十分な検討を行うこと。また、すでに副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬を投与中の場

表 1 NYHA 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・狭心痛など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

合、結果が偽陰性となることがあるので、その後も必要に応じて検査を行う。

### VI 投与禁忌

以下の状態ではTNF 阻害薬の投与は禁忌とされるが、眼科単独での判断が難しい場合もあり得るので、内科医との連携により判断すべきである。

- ① 活動性結核を含む重篤な感染症を有している。  
重篤な感染症を保有する患者においては、その原因によらず感染症の治療を優先し、感染症の治療を確認後にTNF 阻害薬の投与を行う。
- ② NYHA(New York Heart Association)分類(表1) 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)。
- ③ 現在、悪性腫瘍を治療中の患者。
- ④ 脱髄疾患(多発性硬化症など)およびその既往歴のある患者<sup>10)~12)</sup>。

TNF 阻害薬では既存の脱髄疾患の症状が再燃、または悪化するおそれがあることが知られている。

### VII 副作用が発現しやすい患者への注意事項および安全対策マニュアル

#### 1. 感染症の患者または感染症が疑われる患者

感染症患者においては症状を悪化させる可能性があるため、感染症治療を最優先する。

感染症のリスク因子の存在や全身状態について十分に評価したうえでTNF 阻害薬投与を考慮する。本邦における関節リウマチの市販後全例調査において、表2のような感染症リスク因子が明らかになっている<sup>12)</sup>。

TNF 阻害薬による治療中には細菌・真菌・原虫・ウイルス感染に十分注意し、必要に応じて適切な検査および処置を行う。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(PCP)などを想定した対処を行う(図1のフローチャート参照)。高齢者、既存の肺疾患を有する患者、合併症などにより副腎皮質ステロイド全身治療を併用している患者など、重篤な感染症発症のリスク因子<sup>13)</sup>を有する場合には、スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤(ST 合剤)などの積極的な予防治療を考慮する。

TNF 阻害薬投与期間中は、生ワクチン接種を行わな

表 2 感染症リスク因子

	肺炎のリスク因子	重篤な感染症のリスク因子
インフリキシマブ	男性・高齢・stage III以上・既存肺疾患	高齢・既存肺疾患・副腎皮質ステロイド薬併用
アダリムマブ	65歳以上・間質性肺炎の既往/合併*・stage III以上	65歳以上・糖尿病の既往/合併・間質性肺炎の既往/合併*・class III以上

\*：喘息・閉塞性肺疾患の既往/合併・その他非感染性の呼吸器疾患の既往/合併および胸部X線検査異常を含む。



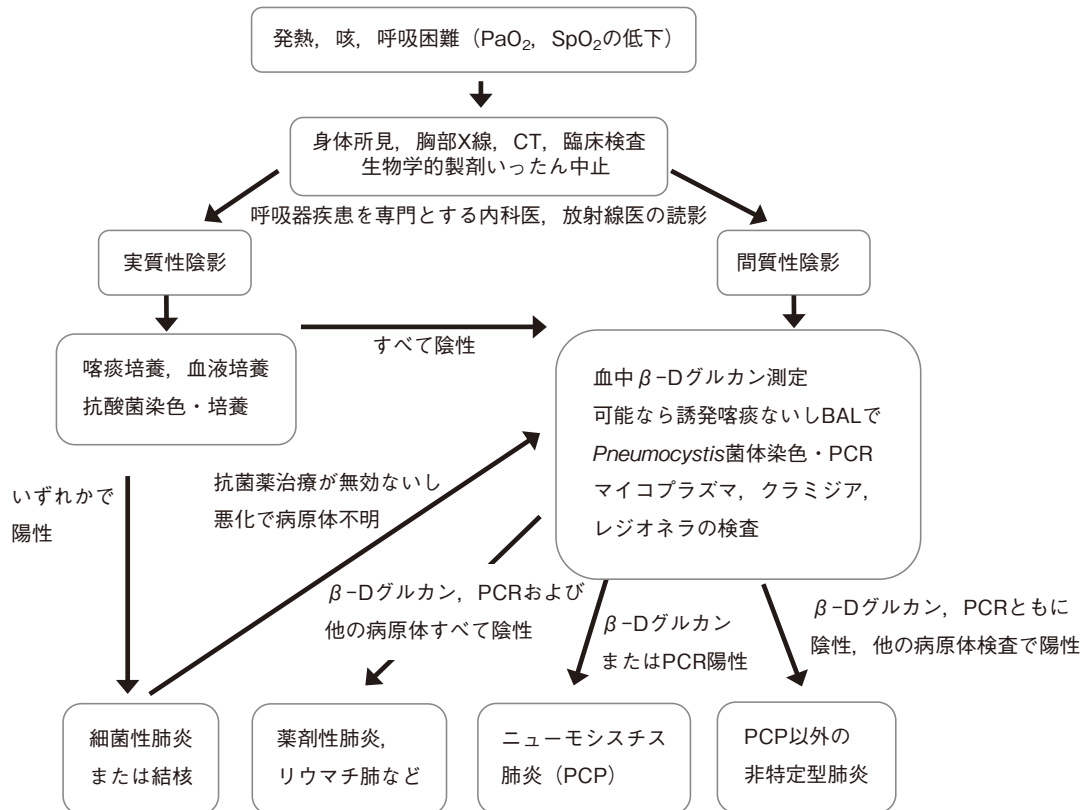


図 1 生物学的製剤投与中における発熱, 咳, 呼吸困難に対するフローチャート。

BAL: bronchoalveolar lavage (気管支肺胞洗浄), CT: computed tomography, PaO<sub>2</sub>: 動脈血酸素分圧, PCR: polymerase chain reaction, SpO<sub>2</sub>: 動脈血酸素飽和度。

(文献3より許可を得て転載のうえ改変)

いこと。新たに生ワクチン接種をする場合には TNF 阻害薬との間隔を十分にあげ、リスク・ベネフィットを勘案し慎重に判断する。

インフルエンザワクチンや肺炎球菌ワクチンなどの不活化ワクチンは、積極的に投与し感染の予防に努めることが望ましい。

## 2. 結核の既感染者あるいは感染歴の疑いのある患者

結核の既感染者、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, 5 mm 以上の石灰化影)を有する患者、インターフェロン- $\gamma$ 遊離試験(Quantiferon<sup>®</sup> TB-Gold, T スポット<sup>®</sup>. TB など。以下, IGRA 検査)あるいはツベルクリン反応が強陽性の患者は潜在性結核を有する可能性があるため、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うえで、TNF 阻害薬による利益が危険性を上回ると判断された場合には TNF 阻害薬の開始を考慮してもよい。

潜在性結核の可能性が高い患者では、TNF 阻害薬開始 3 週間よりイソニアジド (INH) 内服 (原則として 300 mg/日, 低体重者には 5 mg/kg/日に調節) を 6~9 か月行う。

結核感染歴のスクリーニング時に陰性、あるいは抗結核薬による予防投与後において活動性結核が認められたとの報告がある。TNF 阻害薬による治療中には結核症

状の発現に十分注意し、胸部画像検査や必要に応じて IGRA 検査も行う。

関節リウマチでの市販後調査結果では、TNF 阻害薬投与後に発現した結核の半数が肺外結核<sup>1)</sup>であった。内科医と連携し、肺外結核の発症にも注意する。

## 3. 肝炎ウイルス感染者

### 1) B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染者 (キャリアーおよび既感染者)

HBs 抗原陽性 (キャリアー) に免疫抑制薬 (生物学的製剤含む) を投与するとウイルスの活性化により重症肝炎を生じる可能性があるため、必ず内科医で肝臓疾患を専門とする医師に相談する。しかし、HBs 抗原陰性であっても、HBs 抗体あるいは HBe 抗体陽性例 (既感染者) に対して免疫抑制薬の使用によって B 型肝炎ウイルスの再活性化を起し、重症肝炎が発症することが報告<sup>14)15)</sup>されている。日本肝臓学会より、「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」が作成され、免疫抑制・化学療法施行患者のすべての症例に HBs 抗原および HBs 抗体, HBe 抗体の測定が必要とされている<sup>16)</sup>。既感染者に TNF 阻害薬を使用する場合には、あらかじめ内科医で肝臓疾患を専門とする医師に相談する。一般的には治療開始後および治療内容の変更後少なくとも 6 か月間は、月 1 回の HBV DNA 量のモニ

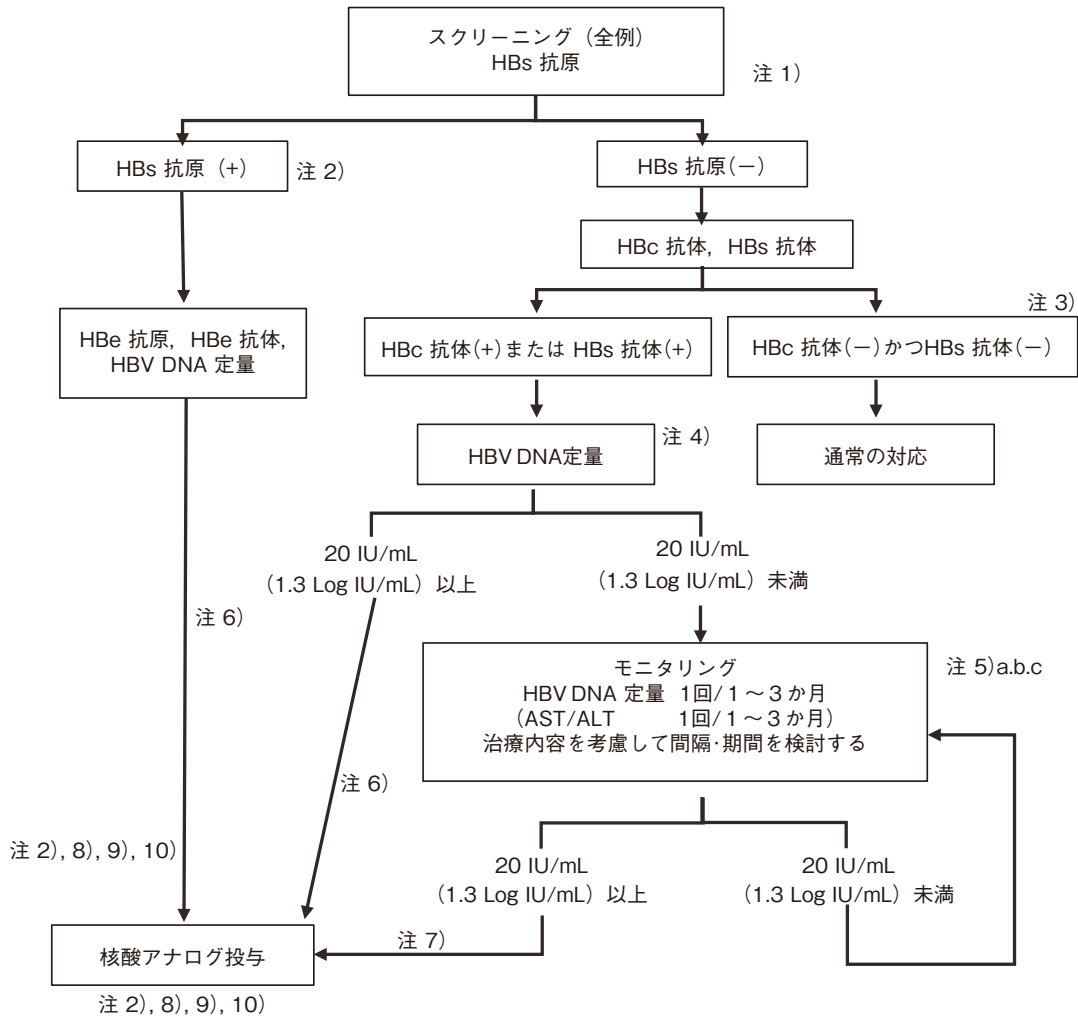


図 2 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン。

補足：血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs 抗原陽性あるいは HBs 抗原陰性例の一部において B 型肝炎ウイルス (HBV) 再活性化により B 型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においても HBV 再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および免疫抑制療法においては、HBV 再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注 1) 免疫抑制・化学療法前に、HBV キャリアーおよび既往感染者をスクリーニングする。まず HBs 抗原を測定して、HBV キャリアーかどうか確認する。HBs 抗原陰性の場合には、HBc 抗体および HBs 抗体を測定して、既往感染者かどうか確認する。HBs 抗原・HBc 抗体および HBs 抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs 抗体単独陽性 (HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陰性) 例においても、HBV 再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。

注 2) HBs 抗原陽性例は内科医で肝臓疾患を専門とする医師にコンサルトすること。また、すべての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたっては内科医で肝臓疾患を専門とする医師にコンサルトするのが望ましい。

注 3) 初回化学療法開始時に HBc 抗体、HBs 抗体未測定 of 再治療例およびすでに免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA 定量検査などによる精査が望ましい。

注 4) 既往感染者の場合は、リアルタイム PCR 法により HBV DNA をスクリーニングする。

注 5)

- a. リツキシマブ・オピヌツズマブ (±副腎皮質ステロイド)、フルダラピンをを用いる化学療法および造血幹細胞移植：既往感染者からの HBV 再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも 12 か月の間、HBV DNA を月 1 回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。
- b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的治療薬を併用する場合においても頻度は少ないながら、HBV 再活性化のリスクがある。HBV DNA 量のモニタリングは 1~3 か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。

図 2 つづき.

- c. 副腎皮質ステロイド薬, 免疫抑制薬, 免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法においても, HBV 再活性化のリスクがある. 免疫抑制療法では, 治療開始後および治療内容の変更後(中止を含む)少なくとも 6 か月間は, 月 1 回の HBV DNA 量のモニタリングが望ましい. なお, 6 か月以降は 3 か月ごとの HBV DNA 量測定を推奨するが, 治療内容に応じて高感度 HBs 抗原測定(感度 0.005 IU/mL)で代用することを考慮する.
- 注 6) 免疫抑制・化学療法を開始する前, できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始する. 殊に, ウイルス量が多い HBs 抗原陽性例においては, 核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており, 免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい.
- 注 7) 免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に, HBV-DNA が 20 IU/mL (1.3 Log IU/mL) 以上になった時点で直ちに核酸アナログ投与を開始する (20 IU/mL 未満陽性の場合, 別のポイントでの再検査を推奨する). また, 高感度 HBs 抗原モニタリングにおいて 1 IU/mL 未満陽性(低値陽性)の場合は, HBV DNA を追加測定して 20 IU/mL 以上であることを確認したうえで核酸アナログ投与を開始する. 免疫抑制・化学療法中の場合, 免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止するのではなく, 対応を内科医で肝臓疾患を専門とする医師と相談するのが望ましい.
- 注 8) 核酸アナログは薬剤耐性の少ない ETV, TDF, TAF の使用を推奨する.
- 注 9) 下記の(1)か(2)の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了が可能であるが, その決定については内科医で肝臓疾患を専門とする医師と相談したうえで行う.
- (1) スクリーニング時に HBs 抗原陽性であった症例では B 型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たしていること.
  - (2) スクリーニング時に HBc 抗体陽性または HBs 抗体陽性であった症例では,
    - ① 免疫抑制・化学療法終了後, 少なくとも 12 か月間は投与を継続すること.
    - ② この継続期間中に ALT (GPT) が正常化していること(ただし HBV 以外に ALT 異常の原因がある場合は除く).
    - ③ この継続期間中に HBV DNA が持続陰性化していること.
    - ④ HBs 抗原および HB コア関連抗原も持続陰性化することが望ましい.
- 注 10) 核酸アナログ投与終了後少なくとも 12 か月間は, HBV DNA モニタリングを含めて厳重に経過観察する. 経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく. 経過観察中に HBV DNA 量が 20 IU/mL (1.3 Log IU/mL) 以上になった時点で直ちに投与を再開する.
- (文献 16 より許可を得て転載のうえ改変)

タリングが望ましい. なお, 6 か月以降は 3 か月ごとの HBV DNA 量測定を推奨する. HBV DNA 量が 20 IU/mL (1.3 Log IU/mL) を超える場合には抗ウイルス薬投与が必要となることを理解しておくべきである [図 2 参照. 日本肝臓学会: B 型肝炎治療ガイドライン(第 3.1 版)].

## 2) C 型肝炎ウイルス(HCV)感染者(キャリアーおよび既感染者)

C 型肝炎ウイルスについては一定の見解は得られていないが, 現在, 経口抗ウイルス薬により高い有効性・安全性で HCV の排除が可能となっている. したがって, TNF 阻害薬開始前に感染の有無に関して検索を行い, HCV 抗体および HCV-RNA がいずれも陽性である HCV キャリアーは内科医で肝臓疾患を専門とする医師に抗ウイルス薬治療の適応につき相談する. なお, HCV 抗体陽性でも HCV-RNA 陰性の場合既感染者と判断され, HCV の場合 HBV とは異なり TNF 阻害薬の投与に際し何ら問題はない.

## 4. 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者, およびその家族歴のある患者<sup>10)~12)</sup>

TNF 阻害薬は脱髄疾患の再燃および悪化, または発現のおそれがあるため, 使用する場合には適宜, 神経学的評価や画像診断などの検査を行い, リスク・ベネ

フィットを慎重に評価したうえでその適用の妥当性を検討し, 治療開始後は慎重に経過観察を行う.

## 5. 悪性腫瘍の既往歴あるいは治療歴を有する患者, および前癌病変を有する患者

悪性腫瘍に対する TNF 阻害薬の影響については現時点では結論が出ていないが, 悪性腫瘍の既往歴・治療歴を有する患者については, リスク・ベネフィットを慎重に検討し, TNF 阻害薬治療中は新たな悪性腫瘍の発生に注意する.

海外では悪性腫瘍の治療後 5 年以上が経過し, 再発および転移がないことが確認されていれば TNF 阻害薬の治療が可能であると報告されている<sup>17)</sup>.

## 6. 先天性あるいは後天性免疫不全症候群, または他の全身性免疫抑制薬治療によって免疫力の低下した患者

他の免疫抑制薬治療と TNF 阻害薬の併用により感染症のリスクを上昇させる可能性があるため, リスク・ベネフィットを考慮し, 治療開始後は感染症の発現に注意する.

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)キャリアーに関しては慎重に投与し, 治療開始後は十分な経過観察を行う<sup>18)</sup>.

## 7. 高齢者

一般に高齢者では生理機能(免疫機能など)が低下して

付表 TNF 阻害薬導入前スクリーニングチェックリスト

インフォームドコンセント・問診
<input type="checkbox"/> パンフレット説明・同意
<input type="checkbox"/> 腫瘍の既往
<input type="checkbox"/> 心不全の既往
<input type="checkbox"/> 感染症の既往
<input type="checkbox"/> 結核患者との接触歴
<input type="checkbox"/> 妊娠の有無・育児希望の有無
治療前スクリーニング検査：血液・尿一般
<input type="checkbox"/> WBC
<input type="checkbox"/> リンパ球数
<input type="checkbox"/> CRP
<input type="checkbox"/> KL-6(MTX 併用時に必須)
<input type="checkbox"/> 抗核抗体
<input type="checkbox"/> 尿一般
治療前スクリーニング検査：感染症関連
<input type="checkbox"/> HBs 抗原
<input type="checkbox"/> HBs 抗体
<input type="checkbox"/> HBc 抗体
<input type="checkbox"/> HCV 抗体
<input type="checkbox"/> HIV 抗体
<input type="checkbox"/> 血中 $\beta$ -D グルカン
<input type="checkbox"/> 梅毒(RPR, TPHA)
治療前スクリーニング検査：結核検査
<input type="checkbox"/> ツベルクリン反応
<input type="checkbox"/> インターフェロン- $\gamma$ 遊離試験(QuantiFeron <sup>®</sup> TB-Gold, T スポット <sup>®</sup> , TB など)
<input type="checkbox"/> 胸部 X 線, 胸部 CT
内科医との連携
<input type="checkbox"/> 投与開始前受診

いるので十分な観察を行い、感染症などの副作用の発現に留意する。高齢者に TNF 阻害薬を投与すると一般成人と比較して感染症のリスクが上昇するとの報告<sup>1)</sup>があるため、高齢者に使用する場合には十分な経過観察を行い、感染症の発現に留意する。

呼吸器感染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。なお、TNF 阻害薬治療中にインフルエンザワクチンを接種してもワクチン接種抗体価産生に影響しないことが報告されている<sup>19)</sup>。

### 8. 小 児

生物学的製剤の小児への使用については安全性が確立されておらず、原則としては使用すべきではない。ただし、有効な治療法がなく、リスク・ベネフィットを勘案して患者の利益が大きいと判断される症例には慎重に投与し、投与開始後は十分な経過観察を行う。

### 9. 妊婦、産婦、授乳婦など

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊婦または妊娠している可能性のある患者には、使用上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

TNF 阻害薬の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性がある。特に妊娠後期に TNF 阻害薬を投与した場合は、乳児の生ワクチン接種で感染のリスクが高まる可能性があるため、少なくとも生後 6 か月頃までは生ワクチンを接種しないことが望ましい<sup>20)</sup>。

授乳中の投与に関する安全性は確立していない。授乳中の患者に投与する際には授乳を中止させる。

### 10. 手術患者

低侵襲な内眼手術に関しては、本治療法により術後炎症の抑制や軽減に寄与することが期待でき、必ずしも休薬の絶対適応ではなく、状況により考案する。

外眼手術や侵襲の多い他臓器の手術に関しては、手術後の創傷治癒や感染防御に影響がある可能性を考慮し、手術時期や休薬を検討する必要がある。しかし、現時点では明確なエビデンスはなく、休薬によるぶどう膜炎の再燃も懸念されるため、リスクとベネフィットを考慮したうえで慎重に検討する。

関節リウマチにおいては休薬により再燃のおそれがあるため、世界各国のガイドラインでは術前の半減期(インフリキシマブ：約 8~9.5 日, アダリムマブ：約 14 日)を考慮した休薬を推奨している。術前休薬期間は、米国(American College of Rheumatology : ACR)では少なくとも 1 週間<sup>21)</sup>、英国(British Society for Rheumatology : BSR)では半減期の 3~5 倍<sup>22)</sup>、フランス(Club Rhumatismes et Inflammation : CRI)では無菌下のマイナー手術において少なくともインフリキシマブで 4 週, アダリムマブで 3~4 週の休薬を、また汚染された環境ではそれぞれ 8 週, 4~6 週の休薬を推奨している<sup>23)</sup>。

TNF 阻害薬使用後にループス様症候群が発現し、さらに抗核抗体および抗二本鎖 DNA(dsDNA)抗体陽性となった場合は、治療を中止する(TNF 阻害薬治療により抗核抗体・抗 dsDNA 抗体の陽性化およびループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある)。

## VIII おわりに

この指針は、日本眼科学会関連学会である日本眼炎症学会「TNF 阻害薬使用検討委員会」で作成した。医療は本来医師の裁量に基づいて行われるものであり、医師は個々の症例に最も適した診断と治療を行うべきである。日本眼科学会および日本眼炎症学会は、本指針を用いて行われた医療行為により生じた法律上のいかなる問題に対しても、その責任義務を負うものではない。

付記：なお、指針の内容については今後、若干の改訂が行われるかもしれませんが、大筋はここに掲載された通りとなります。



利益相反：園田康平(カテゴリー P)

## 文 献

- 1) **Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, et al** : Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 67 : 189-194, 2008.
- 2) **Koike T, Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Takei S, Takeuchi T, et al** : Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients : postmarketing surveillance report of 7740 patients. *Mod Rheumatol* 24 : 390-398, 2014.
- 3) 日本リウマチ学会生物学的製剤使用ガイドライン策定小委員会：関節リウマチ(RA)に対する TNF 阻害薬使用ガイドライン(2018 年 8 月 14 日改訂版). [https://www.ryumachi-jp.com/info/guideline\\_tnf.pdf](https://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_tnf.pdf)
- 4) 日本皮膚科学会生物学的製剤検討委員会：乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル(2011 年版). [https://www.dermatol.or.jp/modules/news/index.php?content\\_id=26](https://www.dermatol.or.jp/modules/news/index.php?content_id=26)
- 5) **Fabiani C, Vitale A, Emmi G, Vannozzi L, Lopalco G, Guerriero S, et al** : Efficacy and safety of adalimumab in Behçet's disease-related uveitis : a multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol* 36 : 183-189, 2017.
- 6) **Couto C, Schlaen A, Frick M, Khoury M, Lopez M, Hurtado E, et al** : Adalimumab treatment in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ocul Immunol Inflamm* 26 : 485-489, 2018.
- 7) **Erckens RJ, Mostard RL, Wijnen PA, Schouten JS, Drent M** : Adalimumab successful in sarcoidosis patients with refractory chronic non-infectious uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 250 : 713-720, 2012.
- 8) **Sandborn WJ, Hanauer SB** : Infliximab in the treatment of Crohn's disease : a user's guide for clinicians. *Am J Gastroenterol* 97 : 2962-2972, 2002.
- 9) アダリムマブ(遺伝子組み換え)医薬・生活衛生局医薬品審査報告書(2016 年 09 月 28 日). p24-25. [http://www.pmda.go.jp/drugs/2016/P20161018002/112130000\\_22000AMX01598\\_A100\\_1.pdf](http://www.pmda.go.jp/drugs/2016/P20161018002/112130000_22000AMX01598_A100_1.pdf)
- 10) **The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group** : TNF neutralization in MS : results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. *Neurology* 53 : 457-465, 1999.
- 11) **van Oosten BW, Barkhof F, Truyen L, Boringa JB, Bertelsmann FW, von Blomberg BM** : Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody cA2. *Neurology* 47 : 1531-1534, 1996.
- 12) **Robinson WH, Genovese MC, Moreland LW** : Demyelinating and neurologic events reported in association with tumor necrosis factor alpha antagonism : by what mechanisms could tumor necrosis factor alpha antagonists improve rheumatoid arthritis but exacerbate multiple sclerosis? *Arthritis Rheum* 44 : 1977-1983, 2001.
- 13) **Wolfe F, Caplan L, Michaud K** : Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia : associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 54 : 628, 2006.
- 14) **Hui CK, Sun J, Au WY, Lie AK, Yueng YH, Zhang HY, et al** : Occult hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell donors in a hepatitis B virus endemic area. *J Hepatol* 42 : 813-819, 2005.
- 15) **Kawatani T, Suou T, Tajima F, Ishiga K, Omura H, Endo A, et al** : Incidence of hepatitis virus infection and severe liver dysfunction in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies. *Eur J Haematol* 67 : 45-50, 2001.
- 16) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会：B 型肝炎治療ガイドライン(第 3.1 版：2019 年 3 月改訂) [http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh\\_guidelines/hepatitis\\_b](http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b)
- 17) **Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al** : 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64 : 625-639, 2012.
- 18) **Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, Weisman MH, Reveille JD** : The use of anti-tumor necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 67 : 710-712, 2008.
- 19) **Hua C, Barnetche T, Combe B, Morel J** : Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor  $\alpha$ , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis : a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 66 : 1016-1026, 2014.
- 20) **Kobayashi I, Mori M, Yamaguchi K, Ito S, Iwata N, Masunaga K, et al** : Pediatric Rheumatology Association of Japan recommendation for vaccination in pediatric rheumatic diseases. *Mod Rheumatol* 25 : 335-343, 2015.
- 21) **Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al** : American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 59 : 762-784, 2008.



- 22) **Ding T, Ledingham J, Luqmani R, Westlake S, Hyrich K, Lunt M, et al** : BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies. *Rheumatology (Oxford)* 49 : 2217, 2010.
- 23) **Pham T, Claudopierre P, Deprez X, Fautrel B, Goupille P, Hilliquin P, et al** ; **Club Rhumatismes et Inflammation, French Society of Rheumatology** : Anti TNF $\alpha$  therapy and safety monitoring. Clinical tool guide elaborated by the Club Rhumatismes et Inflammations (CRI), section of the French Society of Rheumatology. *Joint Bone Spine* 72 (Suppl 1) : S1-58, 2005.
-