

既存治療で効果不十分な急性期川崎病に対するインフリキシマブの薬事承認と
使用の手引き

日本小児リウマチ学会薬事委員会

森 雅亮

日本小児循環器学会臨床試験委員会

三浦 大

日本小児リウマチ学会市販後調査委員会

武井 修治

本文：4,080 字

文献：6 点

連絡先：

〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 薬害監視学講座

森 雅亮

Tel: 03-3813-6111 (代)

Fax: 03-5803-0110

e-mail: mori.phv@tmd.ac.jp

はじめに

川崎病は、主として4歳以下の乳幼児に好発する、全身の血管炎を主症状とする原因不明の疾患である。国内の診断基準では、6つの主要症状（①5日以上続く発熱、②両側眼球結膜の充血、③口唇及び口腔所見、④不定形発疹、⑤四肢末端の変化、⑥急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹）のうち5つ以上の症状を伴う場合、又は6つの主要症状のうち4つの症状に加え、断層心エコー法若しくは心血管造影法により冠動脈瘤が確認され、他の疾患が除外された場合に川崎病と診断される¹⁾。川崎病の合併症として冠動脈の炎症による拡張や冠動脈瘤の形成等の冠動脈病変が引き起こされると、中には生涯にわたり抗血栓療法や運動制限が必要となる場合や、まれに冠動脈瘤破裂や心筋梗塞等により致命的な転帰に至る場合もある²⁾。

川崎病の急性期においては、静注用人免疫グロブリン（以下、「IVIG」）療法が標準的治療として位置付けられているが、初回IVIG療法では十分な効果が得られない患者も存在し、このような患者の約25%では冠動脈病変を合併するとの報告があり³⁾。最近の報告ではIVIG使用者のうち17.1%が治療不応であった⁴⁾。このような初回IVIG療法不応例に対する追加治療として、追加IVIG療法、副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬等が使用されているが、新たな治療選択肢の開発が望まれていた。

このような背景の下、日本小児リウマチ学会より「大量ガンマグロブリン治療に抵抗を示す重症川崎病」の適応に関する要望書が提出され、厚生労働省の「第6回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が高いと評価されたことを踏まえ、2010年12月に厚生労働省からインフリキシマブの本邦での発売元である田辺三菱製薬に対し同薬の開発要請がなされた。インフリキシマブの川崎病に対する臨床開発は「初回IVIG療法不応の川崎病患者」を対象に2012年より開始され、2015年12月に「既存治療で効果不十分な下記疾患 川崎病の急性期」の効能・効果が承認された。

インフリキシマブは、国内で行われた川崎病の臨床試験においても安全性および有効性に関する重大な懸念は認められていないものの、他効能では使用経験のない低年齢の患者が対象になること、また、投与時反応、感染症等の重篤な副作用を合併する可能性があることから、注意深く使用することが重要である。

本使用指針は、国内臨床試験時の選択基準等を踏まえたインフリキシマブの対象患者を示すとともに、インフリキシマブ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、各主治医が添付文書を遵守して適正に薬剤を使用することを目的に作成した。

川崎病に対するインフリキシマブ使用指針

<医師および医療施設の条件>

1. インフリキシマブのリスクを熟知し、副作用への対処が適切にできるように、①インフリキシマブの適正使用情報を e-learning により理解した, ②小児科専門医とする.
2. 他疾患へのインフリキシマブの投与において、重篤な結核・日和見感染症などの副作用により致命的な経過をたどることが知られているので、退院後に他院で経過観察される場合にも連携しながら十分な経過観察ができる施設、また、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施設で、かつ呼吸器内科専門医、放射線科専門医、感染症専門医などと連携した対応が十分可能な施設で使用されるべきである.

<対象患者>

1. 厚生労働省川崎病研究班作成の「川崎病（MCLS、小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群）診断の手引き（厚生労働省川崎病研究班作成改訂 5 版）」に基づき、川崎病と診断された患者
2. 年齢 1 歳以上の患者
 - ・ 国内臨床試験において、1 歳未満の乳児に対する使用経験が得られていないため、これらの患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与し、副作用の発現に十分注意すること.
3. 初回 IVIG 療法不応患者（疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合）
第 10 病日までに本剤を投与できる患者が望ましい（川崎病の症状が発現した日を第 1 病日とする）.
4. BCG 接種後 6 ヶ月以上、その他の生ワクチン接種後 3 ヶ月以上経過している患者がのぞましい
 - ・ 生ワクチン投与による感染症発現の可能性が否定できない

<用法・用量>

通常、体重 1kg 当たり 5mg を単回点滴静注する.

<投与禁忌>

1. 活動性結核を含む感染症を有する患者
 - ・ 症状を悪化させるおそれがある患者..
 - ・ 活動性 B 型肝炎、活動性 C 型肝炎を合併している患者及び B 型肝炎ウイルスキャリア又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体または HBs 抗体陽性）においては、インフリキシマブ投与に伴いウイルスの活性化および肝炎悪化が報告されており、投与すべきではない.
- ※IVIG投与後には、HBc抗体、HBs抗体が陽転化する可能性があるため、検査はIVIG治療前の血液サンプルで行うことが望ましい.
- ※B型肝炎ウイルスの母子感染の可能性がある場合は、投与を避けることが望ましい。

2. マウス由来の蛋白質（マウス型，キメラ型，ヒト化抗体等）に対する過敏症の既往のある患者.
3. 脱髄疾患（多発性硬化症等）を合併している患者又はその既往のある患者.
4. 悪性腫瘍を有する患者.
5. NYHA心機能分類^{*1}またはRoss心機能分類^{*2}がⅢ度～Ⅳ度のうっ血性心不全を有する患者
 - ・ Ⅱ度以下については，生物学的製剤による治療のリスク・ベネフィットを慎重に検討するとともに十分な経過観察を行う.

*1：NYHA (New York Heart Association) 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・狭心痛等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

*2：Ross 心機能分類⁵⁾

Ⅰ度： 無症状

Ⅱ度： 乳児：授乳中の軽い多呼吸または発汗
小児・学童：努力性呼吸

Ⅲ度： 乳児：授乳中の著明な多呼吸または発汗．心不全による体重増加不良と哺乳時間の延長
小児・学童：著明な努力性呼吸

Ⅳ度： 安静時の多呼吸・陥没呼吸・呻吟あるいは発汗

<注意事項>

1. 他領域でのインフリキシマブの市販後調査において，最も多く認められた有害事象は感染症であった．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．
 - ・ 胸部レントゲン検査が即日可能であり，呼吸器内科専門医，放射線科専門医による読影所見が得られることが望ましい．
 - ・ スクリーニング時には問診・インターフェロン- γ 遊離試験（クオンティフェロン，T-SPOT）またはツベルクリン反応・レントゲン検査を必須とし，必要に応じて胸部 CT 撮影などを行い，肺結核を始めとする感染症の有無について総合的に判定する．本剤の投与に緊急を要する場合には，少なくとも十分な問診，胸部レントゲン検査等を行うことにより，結核感染の有無を十分に確認すること．

※インターフェロン- γ 遊離試験は判定結果が得られるまで時間を要するため，IVIG 不

応を予測する Risk score が高い場合などで、インフリキシマブの適応が想定される場合には、事前に検査を実施しておくことが望ましい。

- ・ 本剤の治療を行った後に発熱、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・薬剤性肺障害などを想定した対処を行う。フローチャート（図1：日本リウマチ学会：関節リウマチ(RA)に対するTNF阻害薬使用ガイドライン（2015年3月12日改訂版）⁶⁾，一部改変）を参照のこと。
- 2. 本剤治療中は、生ワクチン接種を行わないこと。また、本剤の投与と生ワクチン接種との間隔は十分にあげることが望ましい。やむを得ず生ワクチン接種から本剤の投与まで十分な間隔をあげることができない場合には、リスク・ベネフィットを慎重に判断した上で使用すること（生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できない）。
- ・ BCG，MRワクチン等の生ワクチンの添付文書では、免疫抑制的な作用を持つ薬剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者、又は投与中止後6カ月以内の者を併用禁忌としている。
- 3. インフリキシマブ投与においてInfusion reaction(投与時反応)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ができる。
- ・ 本邦における市販後調査において、治験でインフリキシマブを使用し2年間以上の中断の後に再投与を行なった症例で重篤なInfusion reaction(投与時反応)の頻度が有意に高かった。再投与の際は特に厳重な準備とともに行なうことが望ましい。
- 4. TNF阻害薬はその作用機序より悪性腫瘍発生の頻度を上昇させる可能性が懸念され、全世界でモニタリングが継続されているが、現時点では十分なデータは示されていない。
- 5. 他疾患ではインフリキシマブの投与後には抗核抗体、抗dsDNA抗体が陽性化し、ループス様症候群を疑わせる症状が発現することが報告されている。川崎病を対象とした国内臨床試験では、ループス様症候群の発現はなかったが、抗dsDNA抗体の陽性化が多く認められており、注意が必要である。

最後に

本使用指針は、インフリキシマブが川崎病患児に適正に使用されることを目的に作成した。

引用文献

- 1) 厚生労働省川崎病研究班. 川崎病（MCLS，小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群）診断の手引き. 厚生労働省川崎病研究班作成改訂5 版. 日小児会誌. 106: 117, 2002
- 2) 日本川崎病研究会運営委員会. 日小児会誌. 107: 166-167, 2003 等
- 3) 加藤達夫. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）難治性川崎病

の治療ガイドライン作成に関する研究総括研究報告書, 2010)

- 4) 日本川崎病研究センター．第 23 回川崎病全国調査成績．
<http://www.jichi.ac.jp/dph/kawasakibyou/20150924/mcls23report1013.pdf>. 2015 年 9 月
- 5) Robert D. Ross, The Ross Classification for Heart Failure in Children After 25 Years:
A Review and an Age-Stratified Revision, *Pediatr Cardiol* (2012) 33:1295-1300
- 6) 関節リウマチ(RA)に対するTNF阻害薬使用ガイドライン (2015年3月12日改訂版) .
http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_tnf.pdf