

# 安全性情報-市販後における結核発病症例の検討-

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

薬価基準収載

ヒト型抗ヒトTNF $\alpha$ モノクローナル抗体製剤

# ヒュミラ<sup>®</sup>

&lt;皮下注射用アダリムマブ(遺伝子組換え)製剤&gt;

HUMIRA

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

## 1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療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。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[1.2、1.3、2.1、2.2、2.4、8.1-8.3、9.1.1、9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.5 参照]

### 1.2 感染症

#### 1.2.1 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[1.1、2.1、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

#### 1.2.2 結核

播種性結核(粟粒結核)及び肺外結核(胸膜、リンパ節等)を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン $\gamma$ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認

すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[1.1、2.2、8.3、9.1.2、11.1.2 参照]

1.3 脱髄疾患(多発性硬化症等)の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が、本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。[1.1、2.4、9.1.4、11.1.4 参照]

1.4 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。[5.1、5.3、5.4、5.6-5.10、5.12 参照]

〈関節リウマチを除く効能〉

1.5 本剤の治療を行う前に、適応疾患の既存治療を十分勘案すること。[5.2、5.4、5.6-5.10、5.12 参照]

〈関節リウマチ〉

1.6 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。[5.1 参照]

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

1.7 本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもとで使用すること。[5.4 参照]

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

1.8 本剤について十分な知識をもつ内科等の医師と診断及び治療に対して十分な連携をとり使用すること。[5.12 参照]

## 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

2.1 重篤な感染症(敗血症等)の患者[症状を悪化させるおそれがある。] [1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

2.2 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。] [1.1、1.2.2、8.3、9.1.2、11.1.2 参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [11.1.5 参照]

2.4 脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者[症状の再燃及び悪化のおそれがある。] [1.1、1.3、9.1.4、11.1.4 参照]

2.5 うっ血性心不全の患者 [15.1.4 参照]

詳細は添付文書を参照してください。また、添付文書の改訂にご留意ください。

## はじめに

平素は、ヒュミラ（一般名：アダリムマブ）につきまして、安全性情報の収集に格別のご高配を賜わり、厚く御礼申し上げます。

ヒュミラは2008年4月16日に製造販売承認を取得し、同年6月18日から発売を開始いたしました。ヒュミラ投与下で発病する「結核」は、製造販売後安全性上の重点調査項目の一つとして、各適応症での特定使用成績調査、また副作用等の自発報告において詳細な調査を実施しています。

今回、発売開始から2013年4月15日までに報告された結核症例を、安全性の観点から自主的に社外医学専門家からなるヒュミラ結核安全性検討委員会（以下「ヒュミラTb-SAB」）にて検討いただきました。主な集計結果、及びそれに基づくヒュミラTb-SABの提言をご報告いたします。

ヒュミラ投与下で発病する結核症例の減少、及び結核の重篤化の防止を目的とする適正使用の一助としてご活用をお願いいたします。

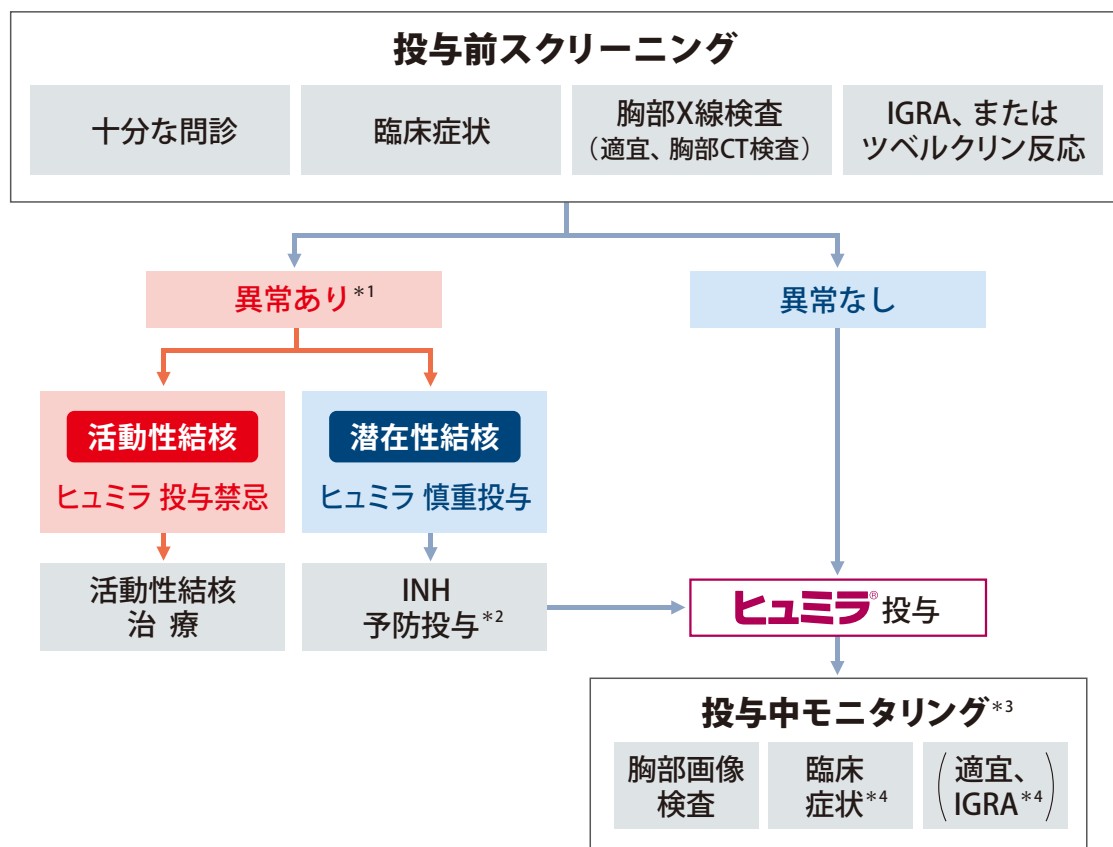
2015年3月

アッヴィ合同会社 医学統括本部

エーザイ株式会社 安全管理部

※本冊子では、日本国内で承認されたヒュミラの名称を有する医薬品を「ヒュミラ®」と記載いたします。

# 結核発病リスク低減のための ヒュミラ結核安全性検討委員会からの提言



\*1: 投与前スクリーニングで異常を示した症例、結核症が疑われる症例では、ヒュミラの投与を開始する際には呼吸器専門医との連携を考慮する。

\*2: 潜在性結核が疑われる症例では、ヒュミラ投与3週間前から抗結核薬 (INH) による治療<sup>注)</sup>を開始し、ヒュミラ投与開始後6~9ヵ月間はINH治療を継続する。

\*3: 投与期間に関わりなく結核が発病していることから、ヒュミラ投与中は結核の発病に継続して注意し、結核発病が疑われた場合、速やかに結核専門医と連携する。  
投与前スクリーニングで異常が認められない症例、またINH予防投与症例からも結核が発病している。このため、ヒュミラ投与中は全ての症例で結核発病に注意を要する。

\*4: リンパ節結核、腸結核、結核性腹膜炎等、胸部画像検査で異常所見を伴わない肺外結核が発病する可能性もあるため、モニタリングは胸部画像検査のみに偏ることなく、臨床症状の変化やIGRA (インターフェロン- $\gamma$  遊離試験)の結果にも適宜注意することが重要である。

注) 2007年4月に結核予防法が廃止され、結核対策は改正感染症法により進められている。この中で、従来のINH予防投与は「潜在性結核感染症の治療」と位置付けられている。

ヒュミラ結核安全性検討委員会 (ヒュミラTb-SAB)

千葉大学医学部附属病院 猪狩英俊

奈良小南病院 坂谷光則

大阪府結核予防会大阪病院 松本智成

東北大学加齢医学研究所 渡辺 彰

(五十音順)

## 検討症例

2008年6月18日～2013年4月15日の間に、ヒュミラ投与下で結核と報告された58例を対象とした。ヒュミラ Tb-SABにて患者背景、臨床検査値、画像所見(発病前、発病時、結核治療後)をレビューし、結核の診断名及び病変の特徴について検討した。

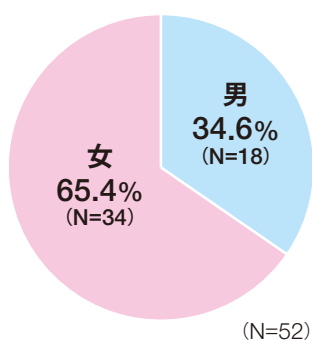
その結果、52例(87事象)が結核と診断され、6例\*が除外された。ヒュミラの適応症別には、関節リウマチ(以下「RA」)45例、乾癬5例、クローン病2例であった。

\*:「新規活動性結核の発病無し(陳旧性病変のみを含む)」3例、「アスペルギルス肺炎」、「リウマチ性胸膜炎疑い」、「結核菌以外の感染症」各1例と診断

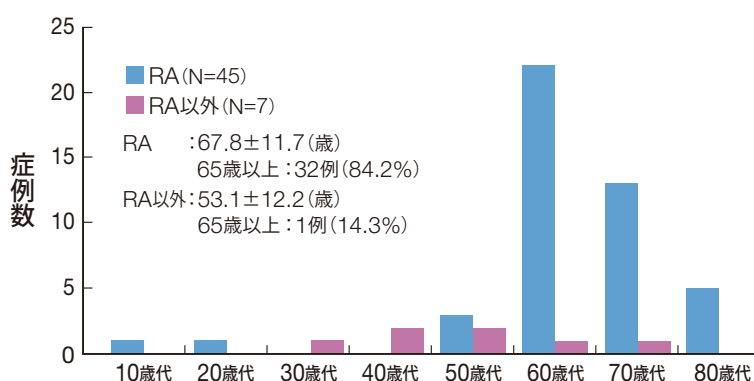
## 性別・年齢

一般的にRAは女性の比率が高く、今回の検討ではRA患者が多かったため、女性が65.4%を占めた。RAの平均年齢は67.8歳で84.2%が65歳以上の高齢者であった。一方、RA以外の適応症における平均年齢は53.1歳で高齢者比率は14.3%であった。

■ 性別



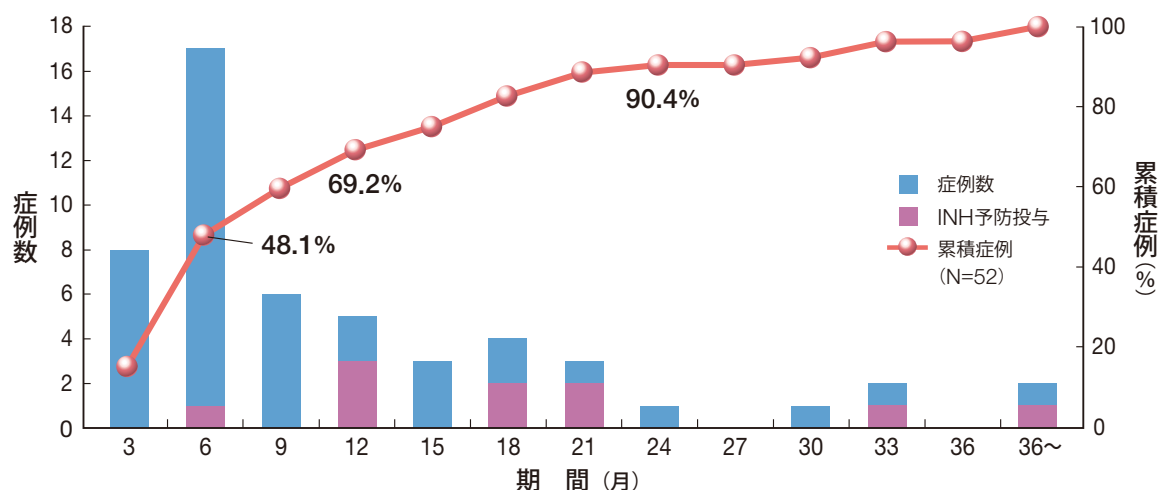
■ 年齢



## 発病までの期間

結核発病までの期間はヒュミラ投与開始から6ヵ月までに48.1%が、12ヵ月までに69.2%の症例が発病したが、12ヵ月以降の発病症例も30.8%報告された。最短は14日、最長は74ヵ月(治験期間の約45ヵ月を含む)であった。

■ 結核症例



## Message

ヒュミラ投与開始6ヵ月間は結核発病に特に注意を要しますが、それ以降も継続して注意をお願いします。

## 診断名

52例で結核87事象が発病した。その87事象の内訳は、肺結核が最も多く、次いで結核性胸膜炎、粟粒結核の順であり、全体の65.5%が肺外結核であった。

2013年に保健所を通じて新規に登録された結核症例における肺外結核の比率は22.1%であり、ヒュミラ投与下で発病する結核では肺外結核の比率が高い結果となった。

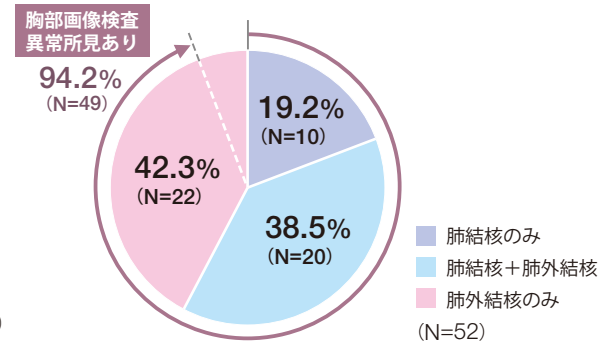
### ■ 診断名 (52例、87事象)

診断名		n	構成比	
肺結核		30	34.5%	
肺外結核	結核性胸膜炎	26	65.5%	29.9%
	粟粒結核	17		19.5%
	リンパ節結核	6		6.9%
	結核性腹膜炎	5		5.7%
	その他*	3		3.4%

\*：その他：腸結核、腎結核、女性性器結核

[参考] 2013年 新規登録結核患者数 肺結核：15,972件(構成比：77.9%)  
肺外結核：4,523件(構成比：22.1%)

### ■ 肺結核・肺外結核の比率



今回の検討では、22例の症例が肺外結核のみを発病したが、それらの症例のほとんどは結核性胸膜炎及び粟粒結核であり、胸部画像検査で異常所見が認められた。しかし、リンパ節結核、リンパ節結核+結核性腹膜炎、女性性器結核の3例は、胸部画像検査で異常所見は認められなかった。

### ■ 結核発病時に胸部画像検査で異常が認められなかった3例

No	年代性別	原疾患 合併症 既往歴	診断名	転帰	経過
1	60歳代女性	RA 無 無	リンパ節結核	軽快	本剤投与中に右頸部に複数のリンパ節腫脹を確認。MRIで悪性腫瘍も疑われたため、リンパ節生検を実施。病理所見は、「広範な乾酪壊死、類上皮細胞が取り囲み、Langhans型巨細胞の出現あり。抗酸菌染色、蛍光抗体法で少数の抗酸菌検出」その後のQFT(±)【投与前未実施】。抗結核薬投与にて、リンパ節は縮小。
2	50歳代女性	RA 胃腸障害、狭心症、貧血 外科手術	リンパ節結核 結核性腹膜炎	回復	本剤投与中に発熱があり、その後頸部リンパ節腫脹を確認。QFT(+)となり、リンパ節生検の組織の培養、PCRともに結核菌陽性。その後、腹水の培養からも結核菌陽性。
3	80歳代女性	RA 甲状腺機能亢進状態、陈旧性結核 虫垂炎、白内障	女性性器結核	軽快	本剤投与中に発熱を繰り返し、QFT(+)。中間尿、糞便、胃液、大腸洗浄液からは結核菌検出せず、子宮内膜の培養、PCRで結核菌陽性。

(社内資料：アツヴィ社内安全性データ)

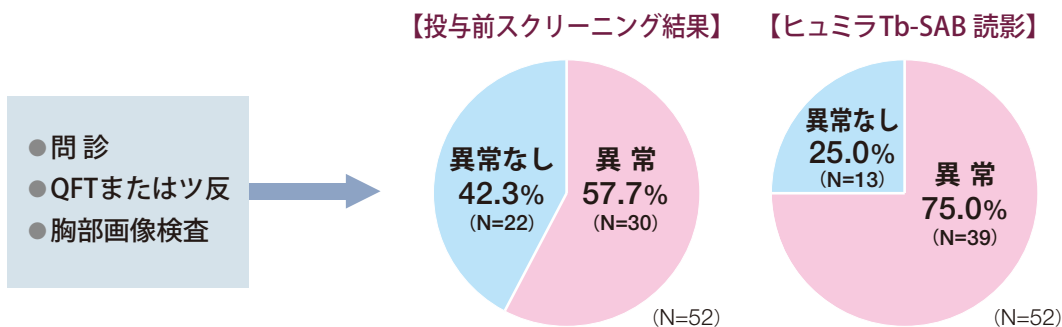
## Message

リンパ節結核、結核性腹膜炎、腸結核等の胸部画像検査で異常所見を伴わない肺外結核が発病する可能性もあるため、モニタリングは胸部画像検査のみに偏ることなく、臨床症状の変化やIGRAの結果にも適宜注意をお願いします。

## 投与前スクリーニング

投与前スクリーニングでは、57.7% (30例) で問診、QFT/ツ反、胸部画像検査のいずれかで異常が認められたが、42.3% (22例) では異常が認められなかった (未実施含む)。胸部画像検査をヒュミラTb-SABで読影した場合は、投与前スクリーニングでの異常例の検出を75.0% (39例) まで高めることができたが、一方で25.0%の症例は結核専門医であっても異常所見の検出は困難であった。

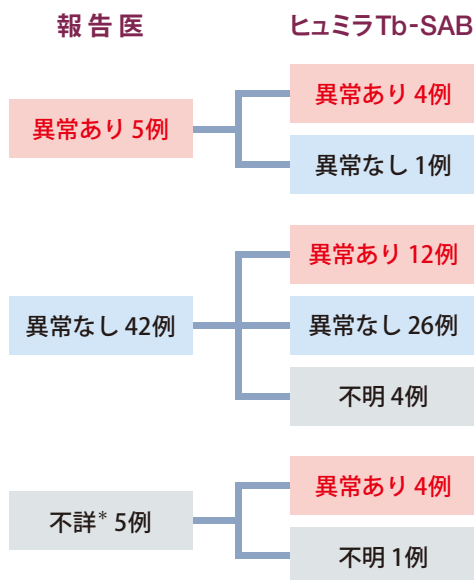
### ■ 投与前スクリーニング



### ■ 胸部画像所見の診断 (陳旧性結核)

ヒュミラTb-SABにおける胸部画像所見の読影では、報告医が「異常なし」または「不詳」とした47例中16例 (34.0%) が「異常あり (陳旧性結核)」と診断された。

### ■ 陳旧性結核の診断



\* : 不詳 : 報告医から胸部画像所見に関する結果やコメントが得られていない症例

### ■ 投与前スクリーニング陰性13例の概要

投与前スクリーニングで全て正常 (一部未実施) とされた13例の投与前スクリーニング実施状況を以下に示す。8例はQFT未実施、6例は胸部CT未実施であった。一方、No.1、No.2の症例は全ての検査を実施したが異常が認められなかった。

No	ツ反	QFT	胸部X線	胸部CT
1	陰性	陰性	異常なし	異常なし
2	陰性	陰性	異常なし	異常なし
3	未実施	陰性	異常なし	異常なし
4	未実施	陰性	異常なし	異常なし
5	陰性	陰性	異常なし	未実施
6	未実施	未実施	異常なし	未実施
7	陰性	未実施	異常なし	異常なし
8	陰性	未実施	異常なし	異常なし
9	陰性	未実施	異常なし	異常なし
10	陰性	未実施	異常なし	未実施
11	陰性	未実施	異常なし	未実施
12	陰性	未実施	異常なし	未実施
13	陰性	未実施	未実施	未実施
<b>未実施例</b>	<b>3例</b>	<b>8例</b>	<b>1例</b>	<b>6例</b>

### Message

問診、ツ反、胸部X線による投与前スクリーニングで異常が認められなかった症例からも結核が発病する可能性があります。必要に応じ、結核専門医との連携やIGRA (QFT等)、胸部CTの実施を推奨します。

## 【参考】投与前スクリーニングとINH予防投与

RA全例調査に登録された7,740例を対象に、問診、QFT、ツ反、胸部画像検査の結果から高リスク群、低リスク群、リスク無群に分類し、INH予防投与と結核発病との関連を検討した。登録7,740例中22例に結核発病が認められた。8例はRA全例調査又はRA長期調査の調査票で報告され、14例は調査期間外に発病したため自発報告等として収集された。22例の発病までの期間は平均54.5週（最長175週）であった。

- 高リスク群：問診で結核既往歴あり、QFT陽性、ツ反2+以上、胸部画像検査で陳旧性結核所見ありのいずれかに該当する症例
- 低リスク群：問診、胸部画像検査で問題はなかったが、QFT判定保留、またはツ反1+のいずれかに該当する症例
- リスク無群：上記検査で異常が認められない（未実施含む）症例

### ■投与前スクリーニングの結果

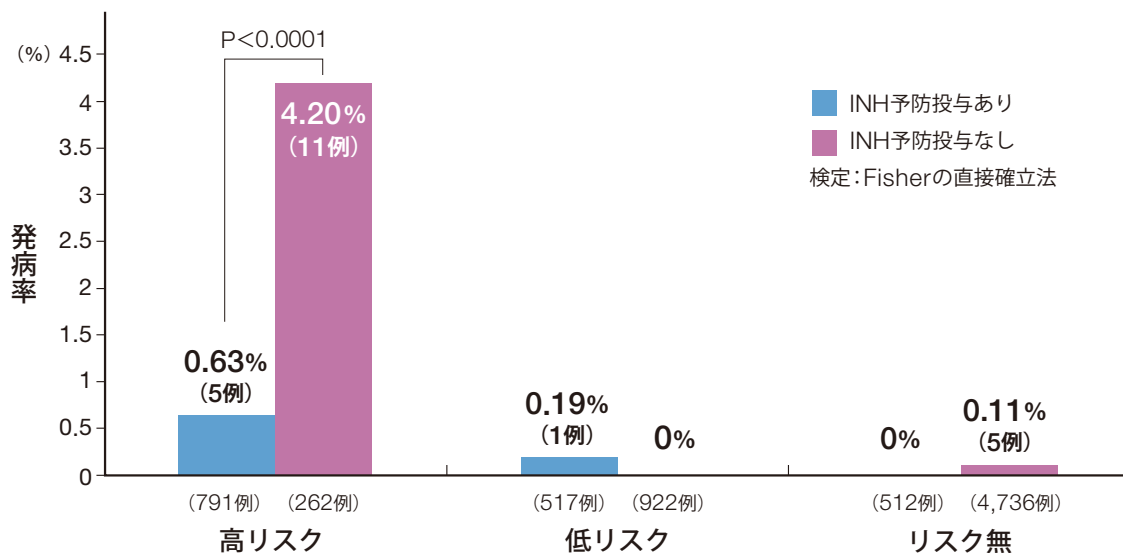
問診 (結核既往歴)	あり	346例
	なし	7,394例
QFT	陽性	44例
	判定保留	35例
	陰性	1,100例
	未実施	6,548例
ツ反	2+以上	611例
	1+	1,547例
	陰性	4,088例
	未実施	1,494例
胸部画像検査 (陳旧性結核)	あり	350例
	なし	7,206例
	未実施	184例

### ■リスク分類とINH予防投与

- 高リスク群 1,053例  
INH予防投与あり 791例 (75.1%)  
INH予防投与なし 262例 (24.9%)
- 低リスク群 1,439例  
INH予防投与あり 517例 (35.9%)  
INH予防投与なし 922例 (64.1%)
- リスク無群 5,248例  
INH予防投与あり 512例 (9.8%)  
INH予防投与なし 4,736例 (90.2%)

### ■リスク別INH予防投与と結核発病率の関係

高リスク群ではINH予防投与を行わない場合、結核発病率は4.20%であったが、INH予防投与では0.63%と有意に発病率が低値を示した。低リスク群、リスク無群ではINH予防投与の有無による有意な差は認められなかった。



### Message

ヒュミラ投与前には問診、QFTまたはツ反、胸部画像検査の投与前スクリーニングを必ず行ってください。潜在性結核が疑われる症例では、ガイドライン等に従い、ヒュミラ投与開始3週間前からINHによる治療を開始し、ヒュミラ投与開始後6～9か月間は治療を継続することが重要です\*。  
またINHの服薬コンプライアンスへの注意もお願いします。

\*：日本結核病学会 予防委員会・治療委員会。潜在性結核感染症治療指針。結核 88, 497-512, 2013

## INH予防投与例の概要

結核52例中10例はINH予防投与（潜在性結核感染症の治療）が行われていた。いずれの症例もINH投与終了後に結核が発病した。

No	年代	ツ反	QFT	家族歴	結核既往歴	陳旧性結核	INH投与期間(日)		INH用量	INH最終投与日から発病(日)
							ヒュミラ投与前	ヒュミラ投与中		
1	60歳代	1+	判定保留	有	有	有	14	251	300mg	351
2	70歳代	2+	陽性	有	無	無	12	211	300mg	317
3	70歳代	3+	未実施	無	有	無	15	153	300mg	183
4	60歳代	1+	未実施	不明	無	有	537	64	100mg	62
5	20歳代	3+	未実施	不明	無	無	35	224	300mg	127
6	60歳代	2+	未実施	無	無	無	0	100	300mg	445
7	70歳代	2+	未実施	無	無	無	16	227	300mg	712
8	40歳代	1+	未実施	無	無	無	24	251	不明	1985
9	60歳代	1+	陰性	無	無	無	52	268	300mg	59
10	30歳代	2+	陰性	無	無	無	359	0	300mg	552

### Message

INH予防投与症例からも結核を発病する可能性があります。INH予防投与の有無に関わらず、ヒュミラ投与中は全ての症例で結核発病に注意を払うようお願いします。

## 結核発病のリスク因子

RA及び乾癬の結核症例について、患者背景をそれぞれの全例調査症例と比較し、結核発病リスクを検討した。RAでは年齢（高齢者）及び生物学的製剤タイプが結核発病リスクとして示唆された。一方、乾癬についてのリスクは特定されなかった。

### RAリスク因子

	RA全例調査 (7733例)	RA結核症例 (45例)	P-value
性別(男)	17.5%	24.4%	N.S. *2
年齢(歳)	60.1±13.0歳	67.7±11.7歳	<0.0001 *1
高齢者(65歳以上)	41.4%	71.1%	<0.0001 *2
体重(kg)	53.1±10.5kg	50.1±9.7kg	N.S. *1
Stage(III+IV)	62.1%	66.7%	N.S. *2
Class(III+IV)	26.4%	35.7%	N.S. *2
罹病期間(年)	10.5±9.6年	10.4±9.4年	N.S. *1
合併症(あり)	62.0%	62.2%	N.S. *2
生物学的製剤使用歴(なし)	57.9%	73.3%	0.0364 *2
MTX併用	71.1%	77.8%	N.S. *2
経口ステロイド併用	67.4%	62.2%	N.S. *2

### 乾癬リスク因子

	乾癬全例調査 (734例)	乾癬結核症例 (5例)	P-value
性別(男)	76%	100%	N.S. *2
年齢(歳)	50.7±13.4歳	50.4±13.7歳	N.S. *1
高齢者(65歳以上)	15.2%	20.0%	N.S. *2
体重(kg)	68.9±15.3kg	67.5±12.6kg	N.S. *1
罹病期間(年)	15.0±9.8年	18.3±8.2年	N.S. *1
合併症(あり)	59.0%	80.0%	N.S. *2
生物学的製剤使用歴(なし)	80.2%	40.0%	N.S. *2
MTX併用	9.2%	0.0%	N.S. *2
経口ステロイド併用	5.3%	20.0%	N.S. *2
レチノイド併用	2.6%	20.0%	N.S. *2

検定：\*1：対応のないT検定、\*2：Fisherの直接確立法

### Message

今回の検討では、RAにおける結核発病リスクとして高齢者、生物学的製剤使用歴(なし)が示されました。

日本結核病学会\*では、珪肺、慢性腎不全の血液透析、2年以内の結核感染、陳旧性結核陰影、生物学的製剤、副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤、コントロール不良の糖尿病、低体重、喫煙、胃切除、医療従事者を結核発病リスクとして上げています。ヒュミラ投与症例では、生物学的製剤以外のリスクが加わる場合もあり、このような症例では特に結核の発病に注意をお願いします。

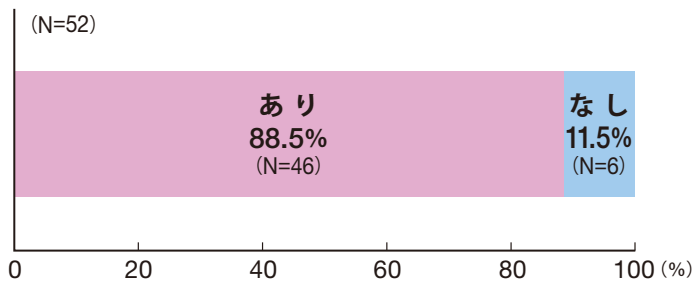
\*：日本結核病学会 予防委員会・治療委員会、潜在性結核感染症治療指針、結核 88, 497-512, 2013



## 結核発病時の初期症状

88.5% (46例)に何らかの初期症状が認められた。最も多い症状は発熱であり、65.4% (34例)であった。

### 初期症状の有無



### 5例以上に認められた初期症状

症状	例数	%
発熱	34	65.4
咳嗽	15	28.8
倦怠感	8	15.4
胸部痛	5	9.6

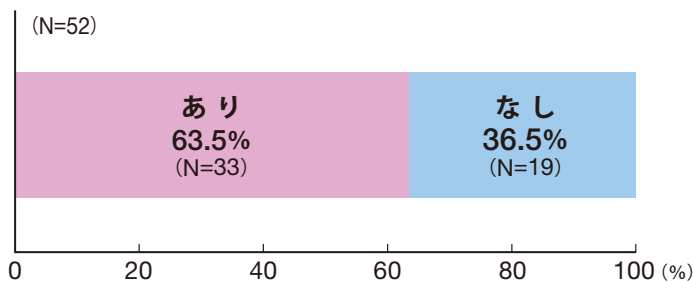
(重複あり)

## 結核発病時の検査所見

結核発病時のQFT及びツ反の実施率は、それぞれ63.5%、17.3%であった。陽性率はそれぞれ87.9% (29例)、66.7% (6例)であった。

### 発病時のQFT

#### QFT実施の有無



#### 結果の内訳 (N=33)

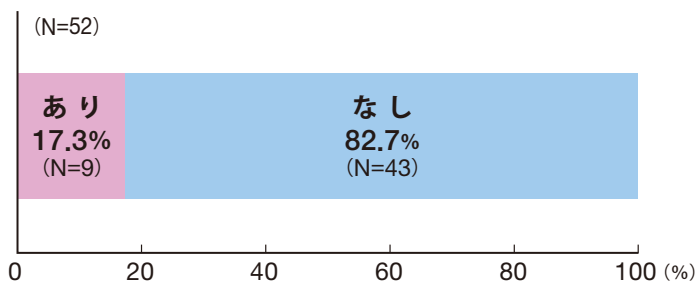
陽性	29 (87.9%)
陰性	3 (9.1%)
判定不可	1 (3.0%)

#### 投与前からの推移 (N=15)

上昇	11	陰性⇒陽性: 8例 保留⇒陽性: 3例
不変	3	陰性⇒陰性: 2例 陽性⇒陽性: 1例
その他	1	陰性⇒不可: 1例

### 発病時のツベルクリン反応

#### ツベルクリン反応実施の有無



#### 結果の内訳 (N=9)

陽性	1+	2	6 (66.7%)
	2+	2	
	3+	2	
陰性			3 (33.3%)

#### 投与前からの推移 (N=9)

陽転	4	陰性⇒陽性
不変	4	陰性⇒陰性: 2例 2+ ⇒ 2+: 1例 3+ ⇒ 3+: 1例
陰転	1	3+ ⇒ 陰性: 1例

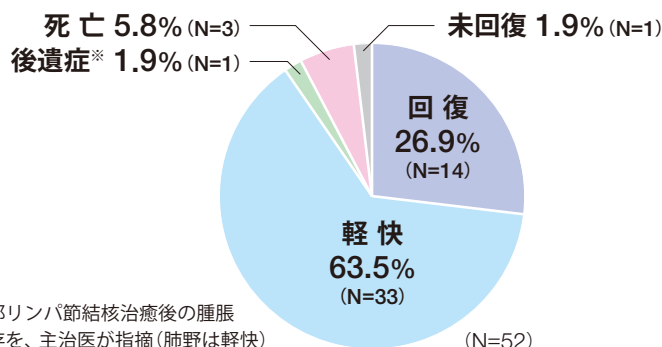
## Message

咳や微熱が2週間以上続く場合には、結核発病の可能性も念頭におき、胸部画像検査、喀痰等の結核菌に関する検査、及びIGRAなどの実施をお願いします。

ただし、結核発病の補助診断としてIGRAを用いる場合、高齢者など免疫が低下した症例では、偽陰性(結核を発病しているがIGRA陰性)の可能性もあるため、IGRAの結果判定には注意が必要です。

転 帰

52例中47例(90.4%)が回復・軽快した。死亡は3例で認められた。



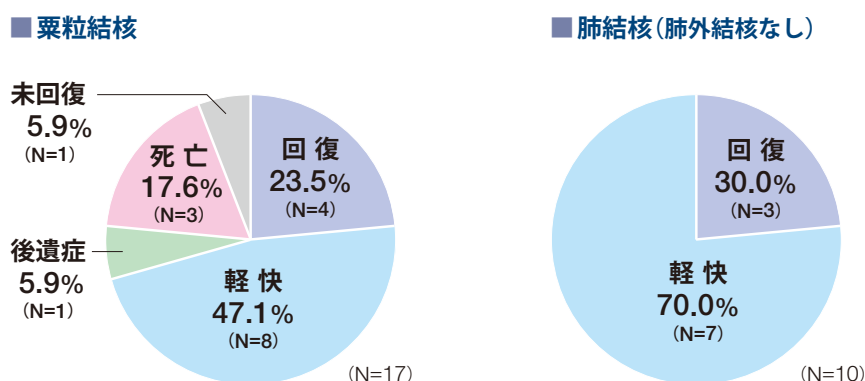
死亡症例の概要

No	年代性別	原疾患 合併症	既往歴	診断名	転帰	経 過
1	70歳代女性	RA 胃炎	無	粟粒結核 肺結核 結核性胸膜炎	死亡	本剤投与4ヵ月後、粟粒結核を発病。その後胃液、喀痰より結核菌の検出。結核発病時より、抗結核薬投与開始。結核発病時にDIC⇒ARDSあり、抗生剤、ステロイド、ダルテパリン開始。その後、多臓器不全を併発。発病40日後、死亡。  【ヒュミラTb-SABコメント】当初、食欲不振と胃潰瘍の症状が出現したが、特に結核は疑われなかった。その23日後に結核専門病院に転院、結核治療が開始されたが、結核とともに、DIC、ARDSを既に発症。また、冠動脈の石灰化があり、虚血性心疾患、心臓弁膜症も病態に影響したと考えられる。
2	80歳代女性	RA 無	人工膝関節置換術、悪性腫瘍、脳動脈瘤、大腸ポリープ、子宮頸癌(部分切除)	粟粒結核 肺結核 結核性胸膜炎	死亡	本剤投与3ヵ月後、活動性結核を発病。CTで粒状影あり、喀痰で結核菌陽性。発病18日後より、抗結核薬治療開始。発病24日後、ビリルビン上昇のため抗結核薬中止。発病34日後、肝不全(抗結核薬が原因)のため死亡。  【ヒュミラTb-SABコメント】抗結核薬で肝不全を発病したこと、また栄養状態の不良が転帰に影響したと考えられる。
3	60歳代女性	RA リベド血管炎	無	粟粒結核	死亡	本剤投与4ヵ月後、粟粒結核を発病。喀痰より結核菌を検出。抗結核薬4剤投与が開始されたが、6日後に肝機能異常出現し、抗結核薬が中止となる。その後、胸部画像所見の増悪を来し、EB、RFP再開するが、発病約1ヵ月後に死亡。剖検では、肝臓、脾臓、腎臓、腹膜、肺、腸間膜に白色結節。  【ヒュミラTb-SABコメント】投与前のIGRA陰性であったが、右肺石灰化病変、父親の結核歴から、結核の既往があったものと考えられる。本剤及びステロイド等により発症、抗結核薬でコントロール出来ずに死亡したと考える。

(社内資料:アッヴィ社内安全性データ)

## 粟粒結核と肺結核の転帰

粟粒結核、肺結核（肺外結核なし）と診断された17例と10例の転帰を比較した。肺結核症例は全例が回復・軽快しているのに対し、粟粒結核では17.6%が死亡した。



## 粟粒結核と肺結核の患者背景の比較

粟粒結核17例と肺結核（肺外結核なし）10例の患者背景を比較した。粟粒結核と肺結核の患者背景に差は認められなかった。

	粟粒結核 (17例)	肺結核 (10例)	P-value	
性別(男)	29.4%	70.0%	N.S.	*2
年齢(歳) [平均]	69.2歳	63.6歳	N.S.	*1
高齢者(65歳以上)	76.5%	70.0%	N.S.	*2
体重(kg) [平均]	52.1kg	53.5kg	N.S.	*1
合併症あり	64.7%	50.0%	N.S.	*2
生物学的製剤使用歴(なし)	88.2%	60.0%	N.S.	*2
MTX併用	70.6%	80.0%	N.S.	*2
経口ステロイド併用	58.8%	60.0%	N.S.	*2
免疫調整薬併用	5.9%	10.0%	N.S.	*2
投与開始から 発病までの期間 [平均]	286.6日 (58~939)	634.6日 (14~2236)	N.S.	*1
初期症状から治療開始 までの期間 [平均]	36.9日 (11~146)	30.4日 (1~161)	N.S.	*1

検定：\*1：対応のないT検定、\*2：Fisherの直接確立法

### Message

粟粒結核で死亡症例も報告されています。結核発病が疑われた場合、速やかに結核専門医との連携をお願いします。

#### 【粟粒結核とは】

結核菌が血行性に全身に播種し、多臓器に結核病変が形成される重症の結核症である。その診断の遅れは生命予後を不良とするため、不明熱、持続する咳嗽、倦怠感、胸痛等の臨床症状が現れた場合には、本症を念頭にいれて診療を行う必要がある。

# エーザイ



製造販売(輸入)元  
**アッヴィ合同会社**  
東京都港区芝浦3-1-21

販売元  
**エーザイ株式会社**  
〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10

プロモーション提携  
**EAファーマ株式会社**  
東京都中央区入船二丁目1番1号