



www.printo.it/pediatric-rheumatology/JP/intro

薬物療法

版 2016

13. 生物学的製剤

ここ数年の間に、生物学的製剤と呼ばれる物質とともに新しい考え方が導入されました。医師はこの用語を生物工学によって製造された薬剤に用いますが、これらの薬剤は、メトトレキサートやレフルノミドとは異なり、主に特定の分子（腫瘍壊死因子すなわちTNF、インターロイキン1または6、T細胞受容体アンタゴニスト）を標的として働きます。生物学的製剤はJIAに典型的な免疫過程を遮断する重要な手段であると認められています。現在数種の生物学的製剤があり、そのほとんどがJIA に対して特別に使用を承認されています。

生物学的製剤はすべて非常に高価です。バイオシミラー（バイオ後発品）が開発されてきており、それによって特許失効後に低価格で同種薬品を入手することができるかもしれません。

一般に、すべての生物学的製剤は感染リスクの増加を伴います。したがって、患者（保護者）に対する情報やワクチン接種のような予防対策を強く要求することが重要です（弱毒化生ワクチンは治療開始前にのみ接種可能ですが、他のワクチンは治療中も接種できます）。生物学的製剤による治療を考慮している患者は結核の検査（ツベルクリン検査または精製ツベルクリン検査）も必須です。一般に、感染症が発症した場合には少なくとも一時的に生物学的製剤を中止すべきです。しかし休薬については個々の状況に基づいて必ず医師と相談してください。

腫瘍との関連可能性については「抗TNF薬」の項を参照

妊娠中の生物学的製剤の使用に関する情報は限られていますが、一般には休薬をお奨めします。この場合にも個々の状況に基づいて判断してください。

生物学的製剤の使用に伴うリスクは抗TNF療法の項で述べるものと同様ですが、まだ治療した患者数は少なく、観察期間も短いので、結論するのは早計です。一部の患者におけるマクロファージ活性化症候群のようなある種の合併症は、治療自体よりも基礎疾患（マクロファージ活性化症候群に関してはJIA）に関連すると思われる。休薬の原因となる注射時疼痛は主にアナキナラで、アナフィラキシー反応は主として静脈内投与で起こります。

13.1 抗TNF薬

抗TNF薬は選択的に炎症過程の必須メディエータであるTNFの作用を阻害します。抗TNF薬は単独でまたはメトトレキサートとの併用で使用され、ほとんどの患者で有効です。その効果は速やかに発現し安全性は少なくとも2～3年は良好であることが示されています（下記の「安全性」の項を参照）。しかし、潜在的な長期副作用を立証するためにさらに長いフォローアップが必要です。数種類の抗TNF薬を含め、JIAのための生物学的製剤は最も広く使用されており、使用法や投与頻度は多種多様です。エタネルセプトは週2回皮下に、アダリムマブは2週間毎

に皮下に投与され、そしてインフリキシマブ*は月に1回静脈内に点滴されます。その他の薬剤（例えば、ゴリムマブ*やセトリズマブ・ペゴル*）は研究中です。*日本では、小児に対する保険適応はありません。

一般に、抗TNF薬は、全身型JIAを除く大部分のJIAに適用されます。全身型JIAに対しては、抗IL-1薬（アナキンラおよびカナキヌマブや抗IL-6薬（トシリズマブ）のような他の生物学的製剤が通常使用されます。通常、持続性少関節炎は生物学的製剤で治療されません。他の第二選択薬と同様に、生物学的製剤も厳格な医学的管理の下に投与しなければなりません。

すべての薬剤は投与されている限り持続する強力な抗炎症作用を示します。主な副作用は、特に結核に対する、易感染性の亢進です。

重篤感染を示すエビデンスがあれば休薬すべきです。稀な例では、抗TNF薬による治療が関節炎以外の自己免疫疾患を伴うことも報告されています。これらの薬剤による治療が小児癌の発症率を高める可能性を示すエビデンスは得られていません。

数年前に、米国食品医薬品局はこれらの薬物の長期間使用に関連する腫瘍（特にリンパ腫）の増加の可能性について警告を発しました。このリスクが現実であるとの科学的エビデンスはありませんが、（成人におけると同様に）自己免疫疾患自体が悪性腫瘍の発生率を若干高めることが示唆されています。これらの薬剤の使用に伴うリスクと便益について、ご家族は医師と話し合うことが重要です。

抗TNF薬に関する経験は浅いので、真の長期安全性データはなお不足しています。次項では現在入手可能な抗TNF薬について説明します。

13.1.1 エタネルセプト

性状 エタネルセプトはTNF受容体遮断薬、すなわちTNFと炎症細胞上に存在するその受容体との結合を妨害する薬剤であり、それによって若年性特発性関節炎の基盤となる炎症過程を遮断あるいは抑制します。

投与量、投与方法： エタネルセプトは毎週（0.8 mg/kg、最大量50 mg/週）*あるいは週2回（0.4 mg/kg、最大量25 mg x 2回/週）を皮下投与します。患者ならびに家族は注射剤の自己投与について指導を受けることができます。

*小児に対する週1回投与は日本では認められていません。

副作用： 注射部位の局所反応（赤い斑点、かゆみ、腫脹）が起こることがありますが、通常症状は短期間であり中強度です。

12.4 主要な小児リウマチ性疾患適応症： メトトレキサートなどの他剤が奏効しない小児における多関節発症型の若年性特発性関節炎。また、JIAに随伴するブドウ膜炎で、メトトレキサートあるいは局所ステロイド療法で効果不十分な例の治療として（現時点で明確なエビデンスはないものの）使用されています。

13.1.2 インフリキシマブ

性状： インフリキシマブはキメラ型（本薬の一部がマウスタンパクに由来する）モノクローナル抗体です。モノクローナル抗体はTNFに結合して若年性特発性関節炎の基盤となる炎症過程を遮断あるいは抑制します。

投与量、投与方法： インフリキシマブは通常8週間毎に（一回当たり6 mg/kgを点滴）院内で静脈内に投与され、また副作用を低減するためにメトトレキサートと併用されます。

副作用： 点滴中にアレルギー反応が起こることがあり、その症状は容易に治療可能な軽度の反応（息切れ、発疹、痒み）から低血圧（血圧の低下）およびショックのリスクを伴う重篤なアレルギー症状にまで及びます。これらのアレルギー反応は初回点滴時に多く、これは分子内

の Maus 由来の部分に対する免疫感作に起因します。アレルギー反応を発症した場合には休薬します。低用量投与（1回当たり3 mg/kgの点滴）は有効ですが、通常有害作用の頻度は増加し、重篤になることもあります。

主要な小児リウマチ性疾患適応症： インフリキシマブの若年性特発性関節炎に対する使用は承認されておらず、オフラベルで使用されています（薬品ラベル上に若年性特発性関節炎に対する適応は表示されていません）。

13.1.3 アダリムマブ

性状： アダリムマブはヒト化モノクローナル抗体です。モノクローナル抗体はTNFに結合して若年性特発性関節炎の基盤となる炎症過程を遮断あるいは抑制します。

投与量、投与方法： 本薬は2週毎に皮下投与します（1回当たり24 mg/m²、最大量 40 mg/回）。通常、メトトレキサートと併用します。

副作用： 注射部位の局所反応（赤い斑点、かゆみ、腫脹）が起こることがありますが、通常症状は短期間であり中強度です。

主要な小児リウマチ性疾患適応症： メトトレキサートなどの他剤が奏効しない、多発性関節炎が持続する若年性特発性関節炎。また、JIAに随伴するブドウ膜炎で、メトトレキサートあるいは局所ステロイド療法で効果不十分な例の治療として（現時点で明確なエビデンスはないものの）使用されています。

13.2 その他の生物学的製剤

13.2.1 アバタセプト

性状： アバタセプトはTリンパ球と呼ばれる白血球の活性化に重要な分子（CTL4lg）を標的とする独特の作用機序を有する薬剤です。現在、本薬はメトトレキサート

あるいは他の生物学的製剤が奏効しない多発性関節炎を有する小児の治療に使用できます。

投与量、投与方法： アバタセプトは毎月1回院内で静脈内に投与され（一回当たり6 mg/kgを点滴）、また副作用を軽減するためにメトトレキサートと併用されます。同じ適応症でアバタセプトの皮下投与に関する臨床試験が実施されています。

副作用： 現在までに重大な副作用は観察されていません。

主要な小児リウマチ性疾患適応症： メトトレキサートあるいは抗TNF薬などの他剤が奏効しなかった小児における多関節発症型の若年性特発性関節炎*

*日本では、現在臨床試験を実施中。

13.2.2 アナキンラ

性状： アナキンラは天然分子（IL-1受容体アンタゴニスト）の遺伝子組み換えバージョンであり、IL-1の作用を抑制して炎症過程、特に全身的な若年性特発性関節炎およびクリオピリン関連周期性症候群（CAPS）のような自己免疫疾患における炎症過程を阻害します。

投与量、投与方法：

アナキンラは全身型若年性特発性関節炎患者に毎日皮下投与します（通常 1 – 2 mg/kg、低体重の小児では最大5 mg/kg、稀には毎日100 mg以上を点滴）。

副作用： 注射部位の局所反応（赤い斑点、かゆみ、腫脹）が起こることがありますが、通常症状は短期間であり中強度です。まれに治療中に重度の有害作用が発生します。これらにはJIA患者におけるある種の重症感染症（肝炎の数例）、およびマクロファージ活性化症候群の数例

が含まれます。

主要な小児リウマチ性疾患適応症： アナキンラはクリオピリン関連周期性症候群（CAPS）を有する2歳以後の患者に適応を持っています*。本薬はコルチコステロイド依存性の全身型若年性特発性関節炎*や他のある種の自己免疫疾患患者*において、しばしば、オフラベルで使用されます。日本では、成人・小児とも保険適応なし。

13.2.3 カナキヌマブ

性状： インターロイキン-1 (IL-1)と呼ばれる分子に特異的な第2世代モノクローナル抗体であり、炎症過程、特に全身的な若年性特発性関節炎およびクリオピリン関連周期性症候群（CAPS）のような自己免疫疾患における炎症過程を阻害します。

投与量、投与方法： 全身型若年性特発性関節炎患者では、毎月皮下投与します（投与ごとに4 mg/kg）。*CAPSでは、体重40kg以下の患者には1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを8週毎に皮下投与します。また、十分な臨床的効果（皮疹及び炎症症状の緩解）がみられない場合には適宜漸増しますが、1回最高用量は8mg/kg(体重40kg以下)または600mg(体重40kgを超える者)です。

副作用： 注射部位の局所反応（赤い斑点、かゆみ、腫脹）が起こることがありますが、通常症状は短期間であり中強度です。

主要な小児リウマチ性疾患適応症： 最近コルチコステロイド依存性の全身型若年性特発性関節炎患者*およびクリオピリン関連周期性症候群（CAPS）を有する小児。

*日本では、現在小児臨床試験を実施中。

13.2.4 トシリズマブ

性状： トシリズマブはインターロイキン-6 (IL-6)と呼ばれる分子の受容体に対する特異的なモノクローナル抗体であり、特に若年性特発性全身型関節炎における、炎症過程を阻害します。

投与量、投与方法： トシリズマブは病院内で静脈内投与されます。全身型JIAでは15日毎(日本では14日毎)に投与し、投与量は体重30 kg超では8 mg/kg、30 kg未満では12 mg/kg)*。通常メトトレキサートまたはコルチコステロイドと併用します。多関節型JIAでは、トシリズマブは4週毎に投与します(体重30 kg超では8 mg/kg、30kg未満では10 mg/kg) *。

*日本での投与量はいずれの体重でも1回8mg/kg。

副作用： 一般的なアレルギー反応が起こることがあります。治療に伴う他の重症有害作用はまれであり、JIA患者におけるある種の重症感染症（肝炎の数例）、およびマクロファージ活性化症候群の数例が含まれます。時に脂質レベルの変化、肝酵素（トランスアミナーゼ）の異常および血小板や白血球減少が観察されます。

主要な小児リウマチ性疾患適応症： 本薬については、現在、コルチコステロイド依存性の全身型若年性特発性関節炎患者およびメトトレキサートなどの他剤が奏功しなかった多関節型若年性特発性関節炎を有する小児における使用が承認されています。

13.3 入手可能な、あるいは研究中のその他の生物学的製剤

その他に、リロナセプト（抗IL-1皮下注射剤）*、リツキシマブ（抗CD20モノクローナル抗体静脈点滴注射剤）**、トファシチニブ（JAK-3阻害剤、錠剤）**などが、ある種の成人リウマチ性疾患には使用されていますが、小児ではこれらの薬剤の効果と安全性を評価する研究が進行中あるいは2 - 3年後に開始予定です。したがって、現時点では、これら薬剤の小児使用に関する情報は限られています。

日本では、*成人・小児とも保険適応なし、**小児では保険適応なし。