

第 100 回 『ケブザラ皮下注』

旭化成ファーマ株式会社 フカサワ様

関節リウマチは自己免疫性疾患の一つで、主に手の指や足の指などの関節に炎症が起こり、腫れや痛みを生じる疾患である。国内における患者数は 70 万人以上と推定されており、発症のピークは 30~40 代、さらに女性に多く発症するとされる。原因ははっきりとは解明されていないが、遺伝的要因と喫煙や歯周病などの環境要因が重なって発症すると考えられている。

関節リウマチは発症から 2 年以内に急速に症状が進むことがわかってきている。そのため、早期発見・早期治療が重症化を抑えて運動機能を保つ上で非常に重要となる。かつての治療の中心は抗炎症剤と金製剤だったが、1990 年代に入ってからこれまでの 20 年間で多くの新しい抗リウマチ薬が開発された。1999 年に登場したリウマトレックスを始め、2003 年以降も多くの生物学的製剤が順次国内での使用が開始され、関節リウマチの薬物治療は急速に発展している。

今回の題材であるケブザラは、皮下注射型の関節リウマチの治療薬であり、日本では 2018 年 2 月に発売された。MTX などの既存治療で効果不十分な関節リウマチの治療に用いられる。ケブザラは、関節液中や血液中に過剰に存在している IL-6 という物質の代わりに受容体に結合することで、IL-6 の働きを抑え、関節の腫れや痛みを改善し、関節破壊の進行を抑制することが期待されている。

【効能・効果】

既存治療で効果不十分な関節リウマチ

【用法・用量】

通常、成人にはサリルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 200mg を 2 週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態により 1 回 150mg に減量すること。

【警告】

1. 感染症

本剤投与により、敗血症、肺炎等の重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤は IL-6 の作用を抑制し治療効果を得る薬剤である。IL-6 は急性期反応（発熱、CRP 増加等）を誘引するサイトカインであり、本剤投与によりこれらの反応は抑制されるため、感染症に伴う症状が抑制される。そのため感染症の発見が遅れ、重篤化することがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し問診を行うこと。症状が軽微であり急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数の変動に注意し、感染症が疑われる場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。

2. 治療開始に際しては、重篤な感染症等の副作用があらわれることがあること及び本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含めて患者に十分説明し、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本剤を投与すること。

3. 本剤の治療を行う前に、関節リウマチの既存治療薬の使用を十分勘案すること。

4. 本剤についての十分な知識と関節リウマチ治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

【禁忌】

1. 重篤な感染症を合併している患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕
2. 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【慎重投与】

1. 感染症を合併している患者又は感染症が疑われる患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕
2. 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部 X 線上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させる可能性が否定できないので、胸部 X 線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。〕
3. 易感染性の状態にある患者〔感染症を誘発するおそれがある。〕
4. 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪 又は再発することがある。〕
5. 腸管憩室のある患者
6. 白血球減少、好中球数減少又は血小板減少のある患者〔白血球減少、好中球数減少、血小板減少が更に悪化するおそれがある。〕
7. 高齢者

【副作用】

国内における関節リウマチ患者を対象とした臨床試験における安全性解析対象症例 325 例中、副作用は 217 例（66.8%）に発現し、主な副作用は、鼻咽頭炎 43 例（13.2%）、好中球減少症 40 例（12.3%）、注射部位紅斑 28 例（8.6%）、口内炎 17 例（5.2%）等であった。（承認時）

なお、重大な副作用は、感染症、無顆粒球症、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、腸管穿孔、ショック、アナフィラキシー、間質性肺炎、肝機能障害である。

【作用機序】

IL-6 高値は関節リウマチ患者の滑液にみられ、関節リウマチの特徴である病的炎症及び関節破壊の両方に重要な役割を果たしている。IL-6 は、関節リウマチ患者の全身性炎症、滑膜炎及び骨びらんにつながる T 細胞、B 細胞、単核細胞及び破骨細胞の遊走や活性化などの多様な生理的プロセスに関与している。本剤は可溶性及び膜結合型 IL-6 受容体 α サブユニット（IL-6R α ）に特異的に結合し、IL-6 を介するシグナル伝達を阻害する。

【特徴】

- 可溶性及び膜結合型 IL-6 受容体 α サブユニットに特異的に結合するヒト IgG1 のヒト型抗ヒト IL-6 受容体モノクローナル抗体製剤
- オートインジェクターとシリンジの 2 種類のデバイスがあり、オートインジェクターは皮膚に押し当てることで注射が可能
- MTX との併用は不要
- アクテムラよりもヒト化抗体の割合が高いため、SE リスクが低い

【考察】

従来、抗ヒト IL-6 受容体モノクローナル抗体製剤はアクテムラのみだったが、完全ヒト化抗体として安全性が高いケブザラが新たに承認を得たことでリウマチ患者の治療の選択肢が広がった。ただし、現在適応は「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」のみであるため、リウマチ以外にも適応があるアクテムラの後続品として置き換えることはできない。今後新たに適応が増えるのか注目していきたい。

ケブザラに限らず生物学的製剤はその高い有効性がゆえに、従来の抗リウマチ薬に比べ薬剤費が高価であり患者の経済的負担も大きい。とはいえ、関節リウマチは発症後 2 年以内で関節破壊が急速に進行するため、早期発見・早期治療が重要で、既存治療で効果不十分だった場合はできる限り早く生物学的製剤を導入するといった治療指針が広く受け入れられている。より多くの患者がこれらの薬剤を選択できるよう、高額療養費制度などの支援制度や補助制度についても知っておく必要があると感じた。

【質疑応答】

Q) 2 週間に 1 回の投与だが、注射し忘れた場合はどう対応したらよいのか。

A) 打ち忘れて 3 日以内であれば、できるだけ早い時点で注射すること。打ち忘れて 4 日以上経過していたら主治医に相談。また、1 日の中で特定の時間に注射するなどの決まりはないため、室温に戻すのに十分な時間がとれるよう考慮すること。

以上