

1

NSAIDsの使用法とその注意点は何か？

Overview

JIA初期診療の手引きで紹介されているNSAIDsはイブプロフェン（ブルフェン[®]）とナプロキセン（ナイキサン[®]）の2剤のみです。消化管障害の副作用に注意が必要です。

NSAIDsとはどのような薬か？

NSAIDsは、抗炎症、鎮痛、解熱作用を有する、ステロイド構造をもたない薬剤の総称です。NSAIDsは細胞膜リン脂質から遊離したアラキドン酸が代謝される過程において、主にシクロオキシゲナーゼ（COX）を阻害し炎症に関連するプロスタグランジンの産生を抑制することで効果を発揮します。COXはCOX-1とCOX-2に分けられ、COX-1は生体内に広く発現し臓器の恒常性維持に働く一方、炎症病態には主にCOX-2が関係していると考えられています。選択的COX-2阻害薬は消化管障害の副作用軽減に有用とされています。

NSAIDsのJIAへの適応について

関節リウマチではさまざまな種類のNSAIDsが用いられ、代表的なものとしてロキソプロフェン（ロキソニン[®]）、ジクロフェナク（ボルタレン[®]）、セレコキシブ（セレコックス[®]）などがあげられます¹⁾。しかしながら、本邦ではJIAに対して適応のあるNSAIDsは無く、「関節痛および関節炎」に対して適応のあるイブプロフェンとナプロキセンの2剤のみがJIA初期診療の手引きで紹介されています²⁾（巻末治療薬一覧参照）。また、副作用の軽減から有用とされる選択的COX-2阻害薬に関しても、小児では適応が無く使用される頻度は少ないです³⁾。

全身型JIAでは発症初期の段階で他疾患の鑑別を進

めながらNSAIDsを使用する場合があります。しかしながら、全身型JIAは副腎皮質ステロイドによる治療が重要であり、副腎皮質ステロイド投与後に炎症病態が鎮静化し、関節症状も無くなるようであればNSAIDsは早期に中止を検討します。

関節型JIAにおいても、発症初期の段階から鑑別診断を進めながらNSAIDsを使用します。病勢が弱い場合はNSAIDs単独で関節炎が鎮静化することもあります。多くの例では不十分であり次の段階の治療を加える必要があります。

NSAIDsの副作用

NSAIDs投与中の副作用として、消化管障害、腎障害、出血傾向が起こり得ます³⁾。このなかでも、JIA患者さんでは副腎皮質ステロイドと併用する場合も多いため、特に消化管障害に注意が必要です。NSAIDsによる消化管障害の予防で小児における確立した方法はありませんが、空腹時の投与を避けるよう気を付けたり、薬剤投与が長期に及ぶ場合は胃粘膜保護剤や胃酸分泌抑制薬を併用する場合があります。

患者さんへの説明・指導のコツ

NSAIDsを長期に内服している場合は特に消化管障害に注意する必要があります。腹痛や黒色便などが続く場合は早めに受診するように指導しましょう。

文献

- 1) 「関節リウマチ診療ガイドライン2020」（一般社団法人日本リウマチ学会/編），診断と治療社，2021
- 2) 「若年性特発性関節炎初期診療の手引き2015」（一般社団法人日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会/編），メディカルレビュー社，2015
- 3) 「メディカルスタッフのためのライフステージに応じた関節リウマチ患者支援ガイド」（厚生労働科学研究費補助金 免疫・アレルギー疾患政策研究事業「ライフステージに応じた関節リウマチ患者支援に関する研究」研究班/編），2021

Q
2副腎皮質ステロイドの使用法と
その注意点は何か？

Overview

副腎皮質ステロイドはJIAのうち、特に全身型の治療で中心となる薬剤です。漫然とした投与を避け、副作用を最小限に抑えることが重要です。

副腎皮質ステロイドとはどのような薬か？

副腎皮質ステロイドは、コルチゾールを代表とする副腎皮質で産生されるホルモンの一種です。副腎皮質ステロイドはほぼすべての細胞内に存在するステロイドホルモン受容体と結合後、細胞の核内へ移行して転写調節因子として働き、糖、タンパク質、脂質の代謝、さらに免疫抑制や抗炎症作用など幅広い生理活性を発揮します。副腎皮質ステロイドのうち、JIAにおいては主にプレドニゾン（PSL）、メチルプレドニゾン（mPSL）の2種類が用いられます。

副腎皮質ステロイドのJIAへの適応について

全身型JIAでは副腎皮質ステロイドによる治療が中心となり、寛解導入としてmPSLパルス療法を行います¹⁾。mPSL 30 mg/kg/日（最大投与量 1,000 mg/日）経静脈投与を1日1回、3日間連続を1クールとし、1週間ごとに2～3クール行います。過凝固による血栓形成を予防するため、ヘパリンを併用する場合があります。また*Pneumocystis jirovecii*の感染予防のため必要に応じてST合剤の予防投薬を行います。mPSLパルス間、および終了後の後療法としてPSL 0.7～1.0 mg/kg/日（最大投与量 30～40 mg/日）を投与します。その後は病勢をみながら目安として2週間ごとにPSL投与量の10%ずつを減量していき、約1年～1年半かけて漸減中止を目指します¹⁾。

関節型JIAではMTX（リウマトレックス[®]）が治療の中心となり、副腎皮質ステロイドは日常生活が高度に障害されている例に限り使用することが望ましいと考えられています¹⁾。PSL内服として0.1～0.2 mg/

kg/日（初期最大量 15 mg/日程度）で使用し、MTXの効果がみられ次第、速やかに漸減中止します²⁾。

海外では関節型JIAに対して、関節内への副腎皮質ステロイド注射が勧められていますが、小児では鎮静が必要となることが多く、関節内感染のリスクがあることから、本邦で行われることはまれです。また、関節リウマチにおいて適応のあるデキサメタゾンパルミチン酸エステル（リメタゾン[®]）は全身型JIAでマクロファージ活性化症候群を併発した際に使用される場合があります（社会保険診療報酬支払基金で適応外使用算定可）¹⁾。

副腎皮質ステロイドの副作用と注意点

副腎皮質ステロイドは前述したように幅広い作用を有するため、長期投与によるさまざまな副作用が問題となります。代表的な副作用と評価、対応策を表に示

表 副腎皮質ステロイドの副作用と評価、対応策

| 副作用 | 評価・対応策 |
|--------------------------|---|
| 易感染性 | マスク・手洗いなど感染症対策、抗菌薬の予防内服 |
| 消化管障害 | 胃粘膜保護剤や胃酸分泌阻害薬の投与 |
| 高血糖 | 血糖、HbA1cの定期的評価 |
| 骨粗鬆症、大腿骨頭壊死 | 運動、骨密度の定期的評価、ビタミンD製剤の内服 |
| 高血圧 | 血圧測定、降圧薬の投与 |
| 食欲亢進、中心性肥満、脂質異常症、皮膚線条、ざ瘡 | 体重測定、血液検査、栄養指導 |
| 白内障、緑内障 | 定期的な眼科受診 |
| 血栓症 | mPSLパルス療法時にヘパリン併用 |
| 精神症状 | 副腎皮質ステロイド減量、心理療法、児童精神科への相談 |
| 成長障害（低身長） | 副腎皮質ステロイド減量、成長曲線の定期的評価 |
| 副腎不全 | 発熱時などのストレス時の対応を指導（内服が困難な場合は点滴投与）、自己判断で副腎皮質ステロイドを中止しないよう指導 |

します。JIA では特に全身型 JIA において副腎皮質ステロイドの長期投与が必要となるため、これらの副作用を定期的に評価し、対応していく必要があります。

副腎皮質ステロイドは、長期間使用している場合の急な中断は、反跳現象だけではなく、副腎不全をきたし非常に危険な病態（ステロイド離脱症候群）をきたす可能性があります。

患者さんへの説明・指導のコツ

副腎皮質ステロイドの投与中に生じ得る副作用，対応方法に関して事前に十分説明しましょう。特に，副

腎不全は重篤となるため，発熱時などストレス時の対応について医師とあらかじめ相談すること，自己判断で薬剤を中止しないこと，また内服が困難な場合は早めに相談するように指導しましょう。

文献

- 1) 「若年性特発性関節炎初期診療の手引き 2015」(一般社団法人日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会 / 編), メディカルレビュー社, 2015
- 2) 「成人診療科医のための 小児リウマチ性疾患移行支援ガイド」(厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業), 羊土社, 2020

Q

3

MTX の使用法とその注意点は何か？

Overview

MTX (リウマトレックス[®]) はJIAのうち、特に関節型の治療で中心となるDMARDsです。週に1回だけ内服すること、消化管障害の副作用が強く出る場合があること、また小児では脱カプセルによる薬剤への曝露を避けるため製剤自体の取り扱いにも注意が必要です。

DMARDsとはどのような薬か？

DMARDs (疾患修飾性抗リウマチ薬) は免疫担当細胞や免疫物質に作用することでJIAの疾患活動性を抑制および調整する薬の総称です。

MTXとはどのような薬か？

MTXは葉酸代謝拮抗薬に分類され、葉酸と類似した化学構造をもち、複数の葉酸代謝に関係する酵素を阻害します。その結果、細胞の核酸を構成するプリン、ピリミジンの産生が低下し、免疫細胞の増殖が抑制されることで免疫抑制と抗炎症作用を発揮します。MTXは関節リウマチ (RA)、また関節型JIAの両者において治療の中心となる薬剤として用いられています。

MTXのJIAへの適応について

本邦において、MTXは2008年に関節症状を伴うJIAに対して保険適用となり使用されています。海外で用いられている皮下注射製剤は、本邦ではRAに2022年9月に保険適用となりましたが、JIAでは経口薬のみが認可されています。

全身型JIAでは関節炎が慢性化する場合にMTXが併用されることがありますが、効果は限定的とされており使用される頻度は少ないです¹⁾。

関節型JIAにおいては、NSAIDs単独で関節炎の改善が不十分な場合にMTXを追加します。RAでは分割投与が行われることが多いですが、小児では成人に比

べ腎からの排泄が早いなど特有の薬物動態をとることから、10 mg/m²/週、特定の曜日を決め週1回のみ投与します¹⁾。朝食空腹時の投与が食後投与よりもbio-availability (生物学的利用能) が高く、効果的と考えられています¹⁾。また、効果発現までに1~3カ月を要すること、成人の上限投与量である16 mg/週を超えないことにも注意します²⁾。

MTX投与前のスクリーニング、副作用

MTX開始前に肝炎ウイルス、結核の有無をスクリーニングします。一般血液検査、尿検査、胸部X線に加え、B型肝炎 (HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体)、C型肝炎 (HCV抗体) の評価を行います。また、結核に関してはインターフェロンγ遊離試験 [クオンティフェロン[®]TBゴールドプラス (QFT-4G) もしくはTスポット[®].TB (TSPT)], またはツベルクリン反応を検査します²⁾。

MTXの副作用として、骨髄抑制、肝機能障害、消化管障害 (嘔気、嘔吐、食思不振、口内炎) に注意する必要があります。RAではMTX治療中に間質性肺炎 (MTX肺炎) やリンパ増殖性疾患の合併が生じ得ることが知られていますが、小児での発症はまれと考えられています。MTX開始後6カ月程度は2~4週ごと、その後は4~12週ごとに血液検査を行い²⁾、副作用の早期発見に努めます。また、小児においても消化管障害の影響でMTXの内服が困難となる例がしばしばみられます。消化管障害が強い場合、MTX投与量の25~50%の葉酸製剤 (フォリアミン[®]) をMTX内服24~48時間後に1回内服します¹⁾。葉酸をMTXと同時に内服したり、指示量よりも多く飲んでしまうとMTXの効果が弱まってしまうため注意が必要です。その他の対策として、MTXの内服を平日ではなく週末に内服させることで、日常生活への影響を少なくできる場合があります。

MTX製剤の取り扱いにおける注意点

MTX製剤は散剤やシロップ剤が無いため、小児では錠剤を粉砕したり、カプセル剤を外して（脱カプセル）内服させる場合があります。MTXへの不必要な曝露を避けるため、粉砕や脱カプセルは原則、薬局で処理してもらいようにします。また、内服したMTXはおよそ8時間以内に体外に排泄されるため、内服後半日程度は尿、便の取り扱いに気を付け、介助者への曝露を最小限にすることも重要です³⁾。

患者さんへの説明・指導のコツ

MTXの効果が弱まってしまう可能性があるため、サプリメントとして自己判断で葉酸を内服しないように指導しましょう（第1部 第5章 Q5 参照）。

文献

- 1) 「若年性特発性関節炎初期診療の手引き 2015」（一般社団法人日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会 / 編），メディカルレビュー社，2015
- 2) 「関節リウマチにおけるメトトレキサート（MTX）使用と診療の手引き 2023年版」（日本リウマチ学会MTX診療ガイドライン小委員会 / 編），羊土社，2023
- 3) 「日本小児リウマチ学会．メトトレキサート（MTX）を安全に服用するために」 <http://www.praj.jp/guideline/MTXExpoMeasure.pdf>（2023年6月閲覧）

Q
4

MTX 以外の従来型合成抗リウマチ薬の薬剤について知っておくべき知識は何か？

Overview

従来型合成抗リウマチ薬 (csDMARDs) のうち、MTX (リウマトレックス[®]) とタクロリムス (プログラフ[®]) *は JIA の治療で使用されます。

* 社会保険診療報酬支払基金で適応外使用算定認可

csDMARDsの種類と副作用 (表)

MTX の主な副作用に関しては第1部 第4章 Q3 を参照してください。タクロリムスの主な副作用として、高血圧、腎障害、耐糖能異常があります¹⁾ (巻末治療薬一覧参照)。

患者さんへの説明・指導のコツ

csDMARDs は効果が出るまでに 1～2 カ月以上かかる場合もありますので、あまり効果を感じられなくても副作用がなければ服用を続けるよう指導しましょう。また、服用中に体調に異常を感じた際の対応を、医師と事前に相談するよう指導しましょう。原疾患、薬剤の副作用、感染症などが原因の可能性がありますので、必要に応じ、受診するように伝えましょう。

csDMARDsとはどのような薬か？

csDMARDs は、生物学的製剤 (bDMARDs) や JAK 阻害薬である分子標的合成抗リウマチ薬 (tsDMARDs) 以外の抗リウマチ薬を指します。共通した特徴として、効果発現まで 1～2 カ月以上を要することが多いです¹⁾。

関節リウマチではさまざまな種類の csDMARDs が使用されていますが、現在 JIA で使用できるのは MTX²⁾ とタクロリムスです。MTX は保険適用がありますが、タクロリムスは社会保険診療報酬支払基金で適応外使用が認定されています。

文献

- 1) 「メディカルスタッフのための ライフステージに応じた関節リウマチ患者支援ガイド」(厚生労働科学研究費補助金 免疫・アレルギー疾患政策研究事業「ライフステージに応じた関節リウマチ患者支援に関する研究」研究班/編), 2021
- 2) 「若年性特発性関節炎初期診療の手引き 2015」(一般社団法人日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会/編), メディカルレビュー社, 2015

表 主な従来型合成抗リウマチ薬 (csDMARDs) とその副作用

| | 一般名 | 先発薬剤名 | 主な副作用 |
|-------|----------------|-------------------------|---|
| 免疫抑制薬 | メトトレキサート (MTX) | リウマトレックス [®] | 消化管障害 (嘔気, 嘔吐, 食思不振, 口内炎), 骨髄抑制 (血球減少症), 肝機能障害, 間質性肺炎, リンパ増殖性疾患 |
| | タクロリムス | プログラフ [®] | 高血圧, 腎障害, 耐糖能異常 |
| | レフルノミド | アラバ [®] | 肝障害, 皮疹, 間質性肺炎, 脱毛 |
| | ミゾリピン | ブレディニン [®] | 高尿酸血症 |
| 免疫調整薬 | サラゾスルファピリジン | アザルフィジン [®] EN | 皮膚粘膜障害, 骨髄抑制, 肝障害 |
| | ブシラミン | リマチル [®] | 蛋白尿 (膜性腎症), 間質性肺炎 |
| | イグラチモド | ケアラム [®] | 肝障害, 胃腸障害 |
| | D-ペニシラミン | メタルカプターゼ [®] | 皮疹, 腎障害, 間質性肺炎 |

JIA において MTX のみ保険適用あり。タクロリムスは社会保険診療報酬支払基金で適応外使用算定認可。

Q
5

生物学的製剤について 知っておくべき知識は何か？

Overview

全身型JIAではトシリズマブ、カナキヌマブが適応を有しています。関節型JIAではトシリズマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、アバタセプトが使用され、また全身型JIAで関節炎のみ残存する場合もこれらの薬剤は適応となります。

生物学的製剤とはどのような薬か？

遺伝子組み換え技術などを用いて作られた薬剤で、特定の分子を標的とした治療薬です。基本的には従来型合成抗リウマチ薬（csDMARDs）や副腎皮質ステロイドで効果がないJIAに使用されます。生物学的製剤（bDMARDs）は高分子のタンパクであり、内服すると消化管で消化されてしまいます。そのため点滴あるいは皮下注射で投与されます。

bDMARDsのJIAへの適応について

2023年6月現在、全身型JIAに使用できるbDMARDsは、①IL-6阻害薬であるトシリズマブと②IL-1阻害薬であるカナキヌマブがあります。関節型JIAに使用できる薬剤としては、①TNF阻害薬のエタネルセプトとアダリムマブ、②トシリズマブ、③T細胞選択的共刺激調節薬のアバタセプトがあります。全身型JIAで関節炎のみ残存する場合もこれらの薬剤は適応となります。

関節リウマチでは適応があっても、JIAでは承認されていない製剤や用量もあり、その使用には注意が必要です。具体的には、トシリズマブ皮下注射剤、アバタセプト皮下注射剤、エタネルセプト50mg製剤、そしてアダリムマブ80mg製剤はJIAでは承認されていません^{1~3)}。IL-17阻害薬であるセクキヌマブ（コセンティクス[®]）は関節症性乾癬に対して6歳以上の小児適応を有しますが、JIAという病名としては適応を有していません。

bDMARDsの種類と副作用

小児に使用できるbDMARDsの一覧を表にあげます。

bDMARDsの共通する重要な副作用として感染症があります。投与開始後だけでなく、開始前から潜在的に存在する感染症にも注意が必要で、導入前に結核や肝炎ウイルスのスクリーニングが必要です（第1部第4章Q3参照）。また、定期的な血液・尿検査、胸部X線、結核の確認を行う必要があります。

禁忌としては、①重篤な感染症や②活動性結核の患者、③使用する生物学的製剤の成分に対し過敏症の既往のある患者で、それに加えてTNF阻害薬には④脱髄疾患およびその既往歴と⑤うっ血性心不全の患者があります。慎重投与としては、汎血球減少や再生不良性貧血などの重篤な血液疾患またはその既往を有する患者（トシリズマブ、TNF阻害薬）、間質性肺炎の既往歴のある患者、腸管憩室のある患者（トシリズマブ）などがあります¹⁾。

バイオシミラーについて

バイオシミラー（BS）とは、すでに承認された生物学的製剤と同等・同質の品質、安全性、有効性を有する後発医薬品です。先発薬品よりも安価であるため、患者さんの経済的な負担の軽減や、医療費の抑制にもつながります。2023年6月現在、JIAに適応を有するBSとしてはエタネルセプトとアダリムマブがそれぞれ3種類あります。エタネルセプトBSのなかには剤型の違い（シリンジ製剤やオートインジェクター製剤）でJIAの適応の有無が異なっていること、アダリムマブBSのなかには同じ成分あたりの薬液量が2倍となっているものがあり、その使用と患者さんに説明する際には注意が必要です^{1, 2)}。

患者さんへの説明・指導のコツ

生物学的製剤は比較的新しい薬で、これまでの薬よりも早くしっかりと病勢を抑え、関節破壊を抑えるこ

とが期待できます。投与中に体調に異常を感じた際の対応を、医師と事前に相談するよう指導しましょう。注意すべき副作用として感染症があります。まずは服用を中止し、必要であれば受診するように伝えましょう。

文献

- 1) 「若年性特発性関節炎 (JIA) における生物学的製剤使用の手引き 2020年版」(厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業), 羊土社, 2020
- 2) 「メディカルスタッフのための ライフステージに応じた関節リウマチ患者支援ガイド」(厚生労働科学研究費補助金 免疫・アレルギー疾患政策研究事業「ライフステージに応じた関節リウマチ患者支援に関する研究」研究班/編), 2021
- 3) 「成人診療科医のための 小児リウマチ性疾患移行支援ガイド」(厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業), 羊土社, 2020

表 小児に使用できる生物学的製剤 (2023年6月時点)

| | 適応 | 一般名 | 先行バイオ医薬品 | バイオシミラー |
|------------------------------------|----------------------------|---------|---|--|
| | | | 製品名 | 製品名 |
| IL-6 阻害薬 | 全身型 JIA 多関節に活動性を有する JIA | トシリズマブ | アクテムラ® 点滴静注用 80 mg アクテムラ® 点滴静注用 200 mg アクテムラ® 点滴静注用 400 mg | なし |
| TNF 阻害薬 | 多関節に活動性を有する JIA | エタネルセプト | エンブレル® 皮下注用 10 mg エンブレル® 皮下注用 25 mg | エタネルセプト BS 皮下注用 10 mg 「MA」 |
| | | | | エタネルセプト BS 皮下注用 25 mg 「MA」 |
| | | | | エタネルセプト BS 皮下注 10 mg シリンジ 1.0 mL 「日医工」 |
| | | | | エタネルセプト BS 皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL 「日医工」 |
| | | | | エタネルセプト BS 皮下注 10 mg シリンジ 1.0 mL 「TY」 |
| | | | | エタネルセプト BS 皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL 「TY」 |
| | | アダリムマブ | ヒュミラ® 皮下注 20 mg シリンジ 0.2 mL ヒュミラ® 皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL ヒュミラ® 皮下注 40 mg ペン 0.4 mL | アダリムマブ BS 皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL 「FKB」 |
| | | | | アダリムマブ BS 皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL 「FKB」 |
| | | | | アダリムマブ BS 皮下注 40 mg ペン 0.8 mL 「FKB」 |
| | | | | アダリムマブ BS 皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL 「第一三共」 |
| | | | | アダリムマブ BS 皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL 「第一三共」 |
| | | | | アダリムマブ BS 皮下注 40 mg ペン 0.8 mL 「第一三共」 |
| | | | | アダリムマブ BS 皮下注 20 mg シリンジ 0.2 mL 「MA」 |
| | | | | アダリムマブ BS 皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 「MA」 |
| アダリムマブ BS 皮下注 40 mg ペン 0.4 mL 「MA」 | | | | |
| | | | | |
| T 細胞選択的共刺激調節薬 | 多関節に活動性を有する JIA | アバタセプト | オレンシア® 点滴静注用 250 mg | なし |
| IL-1 阻害薬 | 全身型 JIA | カナキヌマブ | イラリス® 皮下注射液 150 mg | なし |
| IL-17 阻害薬 | 関節症性乾癬 | セクキヌマブ | コセンティクス® 皮下注 75 mg シリンジ コセンティクス® 皮下注 150 mg ペン コセンティクス® 皮下注 300 mg ペン | なし |

Q
6

在宅自己注射の患者さんへの指導について知っておくべき知識は何か？

Overview

JIAに対して保険適用されている生物学的製剤のうち、自己注射可能な皮下注製剤はエタネルセプトとアダリムマブの2種類です。使用方法については各製剤のメーカーが作成している患者さん向けのガイドブックも参照してください。

自己注射に関する基礎知識

既存治療で効果が不十分な関節型JIAにおいて、事前に十分な指導を受けたくうえで生物学的製剤の自己注射を行うことが認められています。乳幼児期のJIA患者さんでは主に保護者が薬剤の投与を行います。移行期のJIA患者さんの場合、自己注射や薬の管理について家族の管理から自己管理へ移行するための支援が求められます¹⁾。また、在宅自己注射は、点滴静注や医療機関での皮下注射と比較して、患者さん自身や家族で注射することへの不安感から不適切な方法による注射や自己中断が懸念されます。医療スタッフには疾患に関する知識や注射手技の再確認とともに移行段階の特徴を踏まえた支援や働きかけが必要です。自己注射の指導、手技の再確認には各製剤のスターターキットや自助具を活用することが有効です。

2023年6月現在、本邦において関節型JIAに対して承認されている生物学的製剤のうち、自己注射可能なものはエタネルセプトとアダリムマブの2種類です²⁾。エタネルセプトは週2回、アダリムマブは2週に1回の投与を行います。いずれもバイオシミラーが承認されていますが、種類によっては同じ成分量(mg)に対して投与する液量が異なるため、薬剤変更時には投与方法の確認を行うことが重要です(第1部第4章Q5参照)。また、体重によって投与量が異なるため(エタネルセプトは体重あたりの投与量の設定、アダリムマブは体重に応じた段階的な投与量の設定)、注意が必要です。

生物学的製剤は、一般に、高温な場所や凍結した状

態では変性する可能性があります。そのため、注射薬は常温ではなく冷蔵庫で保管します。冷凍庫や高温多湿の場所には置かないように指導しましょう。冷蔵庫の中でも低温になりやすい場所では凍結する場合があります。使い終わったシリンジや針カバーは再利用せずに、医療廃棄物容器にすぐに廃棄します。医療廃棄物容器は各製剤のメーカーから入手することができます。

注射する部位は、脂肪の厚い腹部や大腿部から選びます。家族が注射する場合に注射の部位として上腕部を選ぶこともできますが、やせている患者さんで皮下脂肪が少ない場合は適しません。また、注射する場所は前回とは違う場所に注射します。注射部位の消毒には通常、消毒用エタノールなどを含むアルコール綿を使用します。患者さんがアルコールに対する過敏症を有する場合は、クロルヘキシジングルコン酸塩などアルコールを含まない消毒薬を使用します。

患者さんへの説明・指導のコツ

エタネルセプトやアダリムマブの使用は感染症のリスクを高めるため、風邪のような症状がある場合、注射部位の発赤や疼痛が生じた場合などは必ず医師に連絡するように伝えましょう。医師以外の医療スタッフが、医師とあらかじめ確認する項目や方法を定めたくうえで、モニタリングすることも有効と考えられます。

注射に伴う痛みを和らげるには、一般に、次のような方法があげられています：薬液が冷たいことで痛みを感じることもあるため、注射の前に薬液を常温に戻す。脂肪の厚い部分に注射する。針を刺す時間が長いと痛みを感じやすいため、すばやく針を刺す。注射時の痛みで困っている場合は注射する部位をあらかじめ冷やす。

文献

- 1) 「成人診療科医のための小児リウマチ性疾患移行支援ガイド」(厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業)、羊土社、2020
- 2) 「若年性特発性関節炎(JIA)における生物学的製剤使用の手引き 2020年版」(厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業)、羊土社、2020

Q
7内服や注射薬の投与を忘れたときの
対応は何か？

Overview

内服や自己注射を忘れたときの対応は薬の種類やそれに気付いたタイミングによって異なります。また、忘れた理由として服薬アドヒアランス不良と関連がある場合には注意が必要です。患者さんが医師からどのような指導を受けているか、患者さんと確認することも重要です。

内服や注射を忘れたときの対応に関する
基本的な考え方

内服や自己注射を忘れたときの対応はそのタイミングによって異なりますが、副腎皮質ステロイドを除いて、基本的には1回分や1日分を服用しなくてもJIAの病状への影響は少ないと考えられます。一方、服用を忘れたからといって次の服用時間に2回分を1度に服用してはいけません。自己判断で量を調節しないようにも指導しましょう。JIAに用いられる主な薬剤の対応方法を以下に記載しましたが、施設において内服や自己注射を忘れたときの対応方法があらかじめ定められている場合にはそれを優先してください。そのような取り決めがない場合でも服用を忘れたときの対応方法について医師に確認しておきましょう。

一般に、患者さんが薬物治療の重要性を理解できていない場合や副作用を懸念して服薬を拒否する場合には服薬アドヒアランスが不良となり、飲み忘れや不規則な服用の原因となります。特に、生活環境の変化や副作用の経験は服薬アドヒアランスに強く影響を及ぼします。移行期においては服薬の自己管理を支援しながら、治療の重要性を継続的に指導することが重要と考えられます。

患者さんへの説明・指導のコツ

1) 副腎皮質ステロイド

飲み忘れによる病状や体調への影響が比較的大きい

ため、怠薬しないように日頃から指導することが重要です。また、服用時間によって用量が異なることがあるので、飲み量を間違えないように注意喚起します。飲み忘れに気付いた際にはすぐに服用します。時間が経っても同日中に内服するように指導しましょう¹⁾。

2) NSAIDs

飲み忘れたことに気付いたタイミングが服用時間と近い場合は、気付いたときに服用することができます。気付くのが遅くなった場合には、忘れた分は飲まないで1回分を空けて、次の内服時間に1回分を服用します。NSAIDsには1日の服用回数が少ないものもありますが、小児には使用できない場合があります。

3) MTX

小児では、10 mg/m²/週、週1回、朝空腹時の1回投与が最適と考えられています（第1部 第4章 Q3 参照）。休薬日があること、および、内服タイミングが食前として指示されている場合が多いことから²⁾、飲み忘れに気付いたときの対応は他の薬と大きく異なります。飲み忘れに気付いた場合、その分は服用せずに翌週の指示された曜日から服用することが望ましいと考えられますが¹⁾、対応方法については事前に医師とよく相談しておくことが重要です。

4) 生物学的製剤の自己注射

忘れたことに気付いたときに1回分を注射します。その後は、指示された間隔を空けてから次の注射を行います。ただし、薬剤によって注射の間隔が異なること、および、体重に応じた投与量が設定されていることに注意が必要です。

文献

- 1) 「メディカルスタッフのための ライフステージに応じた関節リウマチ患者支援ガイド」(厚生労働科学研究費補助金 免疫・アレルギー疾患政策研究事業「ライフステージに応じた関節リウマチ患者支援に関する研究」研究班/編), 2021
- 2) 「成人診療科医のための 小児リウマチ性疾患移行支援ガイド」(厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業), 羊土社, 2020

Q
8体調不良時や手術を受ける際の
対応は何か？

Overview

JIA患者さんが体調不良時や手術を受ける際に、治療薬を休薬もしくは継続すべきかどうかは治療薬の種類により異なります。特に体調不良時は、原因によっても対応が変わってきます。いずれにおいても、普段から緊急時の対応に関して医師とよく相談しておくことが重要です。

体調不良時や手術の際の基本的な考え方

1) NSAIDsとアセトアミノフェン

NSAIDsやアセトアミノフェン（カロナール[®]）は原則として休薬する必要はありません。しかし、水痘やインフルエンザウイルス感染症を合併した場合は、ライ症候群の予防のため15歳未満にはNSAIDsを投与しないことが原則とされています¹⁾。

2) csDMARDs

感染症合併時は、サラゾスルファピリジン（アザルフィジン[®]EN）等の免疫調整薬は継続し、MTX（リウマトレックス[®]）やタクロリムス（プログラフ[®]）などの免疫抑制薬は休薬することが多いです。原疾患の病勢や合併症の程度などにより個別の対応が望ましいので、あらかじめ医師と相談しておくとい良いでしょう。

手術前後は、関節リウマチではMTXを含む従来型合成抗リウマチ薬（csDMARDs）は原則として継続が推奨されています。しかし、出血量が比較的多い手術では、一時的に急激な体液量の変動をきたして通常よりMTXの血中濃度が高くなる可能性があるため、手術前後（手術当週）は休薬を考慮するよう示されています²⁾。JIAでも同様に、手術前後は原則として継続、出血量が多い手術では休薬することが望ましいといえます。

3) 生物学的製剤

生物学的製剤（bDMARDs）は、感染症合併時には休薬が必要です。特に、トシリズマブ（アクテムラ[®]）は感染症合併時にも発熱などの症状が乏しくCRPの上昇が目立たない場合があるため注意が必要です。

手術に関しても、術後感染症、創傷治癒遅延のリスクを高める可能性があることから、術前後はbDMARDsの休薬が推奨されています²⁾。しかし、長期の休薬はJIAの再燃を引き起こす可能性があるため、休薬と再開のリスクとベネフィットを考慮する必要があります。

4) 副腎皮質ステロイド

生体内では、平常時に副腎皮質ステロイドとしてコルチゾールが分泌されていますが、傷や感染症、手術侵襲等があるときには分泌量が増加し、これらのストレスに対処します。副腎皮質ステロイド長期投与患者では、副腎皮質機能の低下によりこの分泌量の増加が認められず、重篤な急性副腎不全（副腎クリーゼ）に陥ることがあります³⁾。そのため、体調不良時や手術を受ける際のいずれも休薬はせず、継続投与あるいは急性期補充療法（ステロイドカバー）を行います。ステロイドカバーについては「JIA初期診療の手引き」⁴⁾を参考に検討するとよいでしょう。

患者さんへの説明・指導のコツ

体調不良時や手術を受ける際の治療薬の休薬や継続については、医師とよく相談し、具体的に決めておくとい良いでしょう。例えば、「食事をしっかり摂れているときは休薬せずに様子をみてよい」、「38.5℃を超えたらただちに受診する」など、できるだけ具体的な指示があると安心できます。

また、患者さんにガイドライン等の内容を単に伝えるのではなく、医師の指示の根拠をガイドラインを例にあげて説明できるようになることが理想です。

文献

- 1) 「医薬品等安全性情報 No.151」, 厚生省, 1998年12月
- 2) 「関節リウマチ診療ガイドライン2020」(一般社団法人日本リウマチ学会/編), 診断と治療社, 2021
- 3) Jabbour SA: Med Clin North Am, 85: 1311-1317, 2001
- 4) 「若年性特発性関節炎初期診療の手引き2015」(一般社団法人日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会/編), メディカルレビュー社, 2015

Q
9

旅行の際に知っておくべき内服薬や注射薬の注意点は何か？

Overview

海外への医薬品の持ち込みは渡航先の国によってルールが異なる場合があります。英文での診断書や証明書なども必要になる場合があるため、事前に情報収集し、早めに準備することが重要です。

かわらず、一度に持参できる医薬品の数量に上限がある場合があるため、事前に確認することが重要です。海外旅行中に医薬品が不足した場合には、日本から医薬品の郵送は認められないことがあります。各国の医薬品の持ち込み・持ち出しのルールを確認し、必要な手続きを行うよう説明しましょう¹⁾。

旅行前準備について

旅行中の体調不良や不慮の事故などに備えて、お薬手帳やお薬情報のコピーを携帯するとよいです。旅行中に受診が必要となる場合は診療情報提供書が、海外に医薬品を持参する場合には、英文による医師の診断書などが必要になることがあります。その際、製剤名および自己注射器（針）であることを記載してもらいましょう。海外に医薬品を持参する際、医薬品を病院や薬局で交付された本来の容器のまま持参する必要があります。他の容器に移し替えると、渡航先の国によっては持ち込めないことがあります。一包化している場合は、それぞれの薬の証明がしづらいため控えたほうがよいでしょう。粉薬は、海外では違法薬物の疑いを掛けられる恐れがあるため、他の剤形の医薬品に変更できないか検討する必要があります。

また、医薬品は渡航先の国によっては、滞在期間に

薬の保管方法について

第1部 第4章 Q10 で詳しく述べますが、内服薬の多くはPTP包装であれば直射日光や湿気を避け、室温（1～30℃）で保存していれば、旅行中に持ち歩いても問題はありません（表1）。苛酷試験については巻末治療薬一覧をご参照ください。

皮下注射製剤の生物学的製剤は、温度と光の影響を強く受けます（表2）。遮光することがとても重要です。薬の外箱あるいは遮光袋に入れて持参する必要があります。温度に関しては、それぞれの医薬品で成分の残存率に影響しない条件の範囲であれば、室温での保管も可能です。

いずれの医薬品も凍結を避けて保管しなくてはなりません。飛行機の貨物室は気温が低く凍結する恐れがありますので、飛行機に乗る際はスーツケースには入れず、手荷物として機内に持ち込む必要があります。

表1 代表的なDMARDs（内服）の保存条件と製剤安定性試験の結果

| 医薬品名 | 通常の保存条件 | 加速試験* |
|------------------------------|---------|---------------------------------|
| メトトレキサート (リウマトレックス®) | 室温保存 | 残存率 99.1% |
| タクロリムス (プロGRAF® カプセル1 mg) | 室温保存 | 該当なし 参考：有効成分の加速試験は「変化を認めず安定」 |
| サラゾスルファピリジン (アザルフィジン® EN) | 室温保存 | 変化なし |
| イグラチモド (ケアラム®) | 室温保存 | 変化なし |

* 加速試験：通常の貯蔵方法で長期間保存した場合の化学的変化を予測、および流通時に起こり得る貯蔵方法の短期的な逸脱の影響を評価するための試験

製薬会社各社インタビューフォームを参考に作成

表2 代表的な生物学的製剤（皮下注射）の保存条件と製剤安定性試験の結果

| 医薬品名 | 保存条件 | 加速試験 | 苛酷試験 |
|---|------------|---|---|
| エタネルセプト10 mg (エンブレル®皮下注用10 mg) | 2～8℃ | 25℃/暗所/無包装/12カ月： 規格内 | 該当資料無し |
| エタネルセプト25 mg (エンブレル®皮下注用25 mg) | 2～8℃ | 25℃/暗所/無包装/3カ月： 規格内 25℃/暗所/無包装/6カ月： 規格を逸脱 | 40℃/暗所/無包装/6週間：規格内 25℃/無包装/200 W・時間/m ² および120万 lx・時間：規格内 |
| エタネルセプト後続1 (エタネルセプトBS皮下注用10 mg「MA」, 25 mg「MA」) | 2～8℃ | 25℃/60%RH/暗所/無包装/ 12カ月：規格内 | 40℃/75%RH/暗所/無包装/2カ月：規格内 25℃/無包装/200 W・時間/m ² および120万 lx・時間：規格を逸脱 |
| エタネルセプト後続2 (エタネルセプトBS皮下注10 mg シリンジ1.0 mL「TY」, 25 mgシ リンジ0.5 mL「TY」) | 2～8℃ | 25℃/60%RH/暗所/無包装/ 6カ月：規格内 | 40℃/75%RH/暗所/無包装/28日間：規格内 (10 mg), 14日までは規格内, 28日では規格を 逸脱(25 mg) 5℃/無包装/200 W・時間/m ² および120万 lx・時間：規格を逸脱 5℃/遮光/200 W・時間/m ² および120万 lx・ 時間：規格を逸脱 |
| エタネルセプト後続3 (エタネルセプトBS皮下注10 mg シリンジ1.0 mL「日医工」, 25 mgシリンジ0.5 mL「日医工」) | 2～8℃ | 25℃/60%RH/箱包装(遮光)/ 6カ月：3カ月までは規格内, 6カ 月では規格を逸脱(10 mg), 規 格内(25 mg) | 40℃/75%RH/箱包装(遮光)/28日間：規格内 (10 mg), 14日間まで規格内, 28日では規格を 逸脱(25 mg) 5℃/無包装/200 W・時間/m ² および120万 lx・時間：規格を逸脱 5℃/包装(遮光) 200 W・時間/m ² および120 万 lx・時間：規格内 |
| アダリムマブ (ヒュミラ®皮下注20 mgシリンジ 0.2 mL, 40 mgシリンジ0.4 mL, 20 mgペン0.2 mL, 40 mgペン0.4 mg) | 2～8℃ | 25℃/60%RH/遮光/無包装/ 6カ月：規格を逸脱 (参考) 9～15℃/遮光/無包装/ 5日間：規格内 15～25℃/遮光/無包装/ 2日間：規格内 26～30℃/遮光/無包装/ 12時間：規格内 | 40℃/75%RH/遮光/無包装/6カ月：規格を 逸脱 |
| アダリムマブ後続1 (アダリムマブBS皮下注20 mg シリンジ0.4 mL「FKB」, 40 mg シリンジ0.8 mL「FKB」, 40 mg ペン0.8 mL「FKB」) | 2～8℃ 遮光 | 25℃/60%RH/暗所/無包装/ 3カ月：規格内 25℃/60%RH/暗所/無包装/ 6カ月：規格を逸脱 | 40℃/75%RH/暗所/無包装/1カ月：規格を 逸脱 5℃/無包装/200 W・時間/m ² および120万 lx・時間：規格を逸脱 5℃/包装(遮光) 200 W・時間/m ² および120 万 lx・時間：規格内 |
| アダリムマブ後続2 (アダリムマブBS皮下注20 mg シリンジ0.4 mL「第一三共」, 40 mgシリンジ0.8 mL「第一三共」, 40 mgペン0.8 mL「第一三共」) | 2～8℃ 遮光 | 25℃/無包装/6カ月：規格を 逸脱 | 40℃/無包装/3カ月：規格を逸脱 5℃/無包装/200 W・時間/m ² および120万 lx・時間：規格を逸脱 5℃/箱包装/200 W・時間/m ² および120万 lx・時間：規格内 |
| アダリムマブ後続3 (アダリムマブBS皮下注20 mg シリンジ0.2 mL「MA」, 40 mg シリンジ0.4 mL「MA」, 40 mg ペン0.4 mL「MA」) | 2～8℃ 遮光 | 25℃/60%RH/暗所/無包装/ 6カ月：規格を逸脱 | 40℃/暗所/無包装/1カ月：規格を逸脱 25℃/60%RH/無包装/200 W・時間/m ² およ び120万 lx・時間：規格を逸脱 25℃/60%RH/箱包装/200 W・時間/m ² およ び120万 lx・時間：規格内 |

* 200 W・時間/m²とは総紫外線エネルギーを表し、近紫外線ランプ200 W・時間で3日間照射したエネルギーである。

120万 lx・時間とは総照度を表し、1,000 lx (JIS照度基準【自宅の勉強読書】) で1,200時間照射 (24時間照射し続けた場合に50日) に
該当する。

製薬会社各社インタビューフォームを参考に作成

薬品保冷用の保冷剤を持ち込む場合は、外装で薬品保冷用とわかるもの、あるいは薬剤が保冷を必要とする旨が記載された医療機関からの証明書（海外渡航の場合は英文）が必要となります。インスリン注射を除く自己使用注射器の機内持ち込みを禁じている場合もありますので、事前に搭乗する予定の航空会社に問い合わせるとよいでしょう。

患者さんへの説明・指導のコツ

旅行前はお薬手帳やお薬情報のコピーなど、必要に応じて英文での準備が必要になりますので、早めの準備

をお勧めしましょう。海外渡航の場合は、渡航先の国や利用する航空会社によってルールが異なりますので、情報収集の方法を説明できるようにしておきましょう。旅行中の交通機関での薬の保管方法についてアドバイスできるようにしましょう。

文献

- 1) 「厚生労働省．海外渡航先への医薬品の形態による持ち込み・持ち出しの手続きについて」https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/yakubuturanyou/index_00005.html（2023年6月閲覧）
- 2) 製薬会社各社添付文書，インタビューフォーム
- 3) 航空会社各社ホームページ

Q
10

災害時に備えて知っておくべき 内服薬や注射薬の注意点は何か？

Overview

災害時に備え、普段からお薬手帳や治療薬をすぐに持ち出せるように準備しておきます。JIAでは副腎皮質ステロイドの休薬により副腎クリーゼを生じる可能性があります。災害時に薬を切らさないように、防災マップなどで事前に緊急時の医療救護所を把握しておくことも重要です。

お薬とお薬手帳の準備について

災害時に備えて1週間程度のお薬や、お薬手帳などの情報はすぐに持ち出せるようにしておくことが大切です。携帯電話は災害時に使用できなくなることもあるので、お薬情報のコピーなどを準備しておくといでしょう。

薬の保管方法について

災害時に薬を持ち出せた場合でも、家屋が損壊したり、停電が長く続いたりした場合、普段と同じ状態で薬を保存することが難しくなります。内服薬の多くはPTP包装であれば直射日光や湿気を避け、室温（1～30℃）で保存していれば成分の残存率に問題はありませぬ（第4章Q9表1、巻末治療薬一覧）。しかし、PTP包装から出した状態（裸錠）や一包装された状態では、成分が変化する可能性があります。普段から裸錠の状態でも長く保管しないことや、一包装された内服薬は乾燥剤と共に保管するなどの指導が必要です。

一方、皮下注射製剤の生物学的製剤は温度だけでなく、光の影響も強く受けます（第4章Q9表2）。各製剤で条件が異なるため、成分の残存率に影響しない条件の範囲を把握しておいた方がよいでしょう。

薬の中断について

災害時に薬を持ち出せなかった場合は、一時的に治

療が中断してしまうことがあります。一般的に考えると、効果の発現が緩やかなものや投与間隔が長いものに関しては、多少間隔が開いても病勢に大きく影響することはないと考えられます。例えば、MTX（リウマトレックス®）や従来型合成抗リウマチ薬（csDMARDs）は効果が現れるのには数週間程度かかります。したがって、1～2週の間断で病気がすぐに悪化することは通常ありません。同様に、投与間隔が1～数週間である生物学的製剤を使用中の場合も、1～2週の間断で病勢に大きな変化を与えることはないでしょう。

一方、NSAIDsや副腎皮質ステロイドなどの即効性がある薬は、服用間隔が開いてしまうと、痛みや炎症が出現するかもしれません。特に副腎皮質ステロイドを長期間使用している場合の急な中断は、数日間であっても病状がかえって悪化するだけでなく、副腎クリーゼに陥る可能性もあります。

中断前の病勢や災害時のストレス、環境の変化により、中断後早期にJIA症状の悪化がみられる可能性も考えられますので、災害時に医療支援を受けることのできる医療救護所を知っておくといでしょう。

患者さんへの説明・指導のコツ

災害に備え、お薬やお薬の情報に関する準備だけでなく、保管方法についても指導しましょう。注射薬は、冷蔵できなかった日時と、およその温度を記録し、使用前にかかりつけ医または薬剤師に相談するように説明しましょう。

副腎皮質ステロイドを災害時に持ち出せなかった場合は、医療支援が速やかに受けられるよう、困っていることを周囲に伝えられるように指導しましょう。お住まいの近くの医療救護所について、市区町村から発行されている防災マップやホームページなどで平時から把握するように勧めましょう。

4