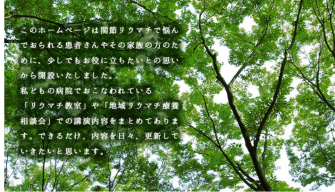


# 関節リウマチの薬物療法～生物学的製剤について～

リウマチよさようなら  
金沢城北病院  
リウマチ科

- はじめに
- プロフィール
- リウマチ教室
- 薬について
- ユニバーサルデザイン
- 診察案内

Q&A  
患者さんや  
ご家族さんへ  
の質問にお答えします



## 最新情報

・ リウマチ教室のお知らせ



## リウマチ教室

2024年4月2日（金）

- ・ 関節リウマチと免疫療法
- ・ 薬はコナン
- ・ 薬への対応
- ・ 薬はコナン

過去のリウマチ教室はこちら

## 薬について

- ・ 関節リウマチの患者さんのくらし
- ・ ナンゾ病による関節リウマチ治療を受ける患者さんへ
- ・ ネット上で治療する患者さんへ

第210回城北リウマチ教室  
2026.6.4

<http://www.jouhoku-rheumatism.com>  
リウマチ教室の予定とこれまでの講義  
内容が収録されています

城北病院リウマチ科  
村山 隆司

### リウマチ治療薬の種類

作用機序別	一般名	先行薬品	ジェネリック/BS
csDMARDs	メトトレキサート(MTX)	リウマトレックスcap	メトトレキサート錠、Cap
	タクロリムス(TAC)	プログラフCap	タクロリムスCap
	イグラチモド(IGU)	ケアラム錠	イグラチモド錠
<b>生物学的製剤</b>			
TNF阻害薬	インフリキシマブ(IFX)	レミケード	インフリキシマブBS
	エタネルセプト(ETN)	エンブレル	エタネルセプトBS
	アダリムマブ(ADA)	ヒュミラ	アダリムマブBS
	ゴリムマブ(GLM)	シンボニー	ゴリムマブBS
	セルトリズマブ・ベゴ(CZP)	シムジア	アクテムラBS
	オゾラリズマブ(OZR)	ナノゾラ	
IL-6阻害薬	トシリズマブ(TCZ)	アクテムラ	
	サリムマブ(SAR)	ケブザラ	
CTLA-4阻害薬	アパタセプト(ABT)	オレンシア	
<b>JAK阻害薬</b>			
	トファシチニブ(TOF)	ゼルヤンツ	
	バリシチニブ(BAR)	オルミエント	
	ペフィシチニブ(PEF)	スマイラフ	
	ウパダシチニブ(UPA)	リンヴォック	
	フィルゴチニブ(FIL)	ジセレカ	

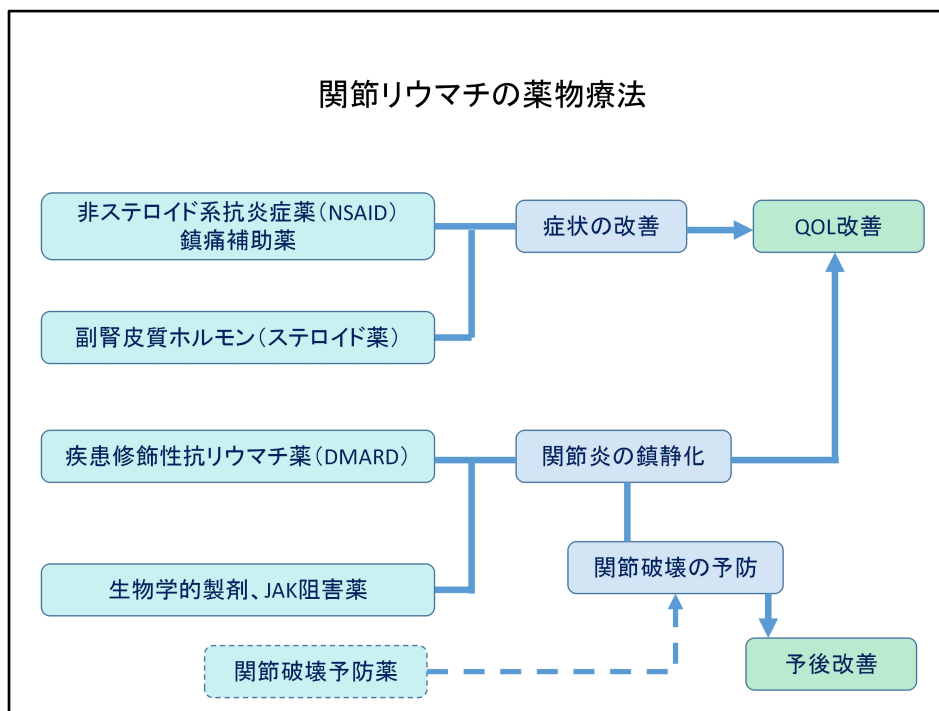
代表的なリウマチ治療薬の種類を挙げてあります。

これからお話しする講演の中で頻繁に出てくる薬剤ですので、ご自分に投与されている薬剤の作用機序別分類、一般名、商品名（先行品薬、ジェネリック/BS）

を覚えてください。

csDMARDsについては多数あるので私が頻用しているものに限りました。

他にはブシラミン（リマチル®）やサラゾスルファピリジン（アザルフィジンEN®）などがあります。



関節リウマチの薬物療法は作用機序からみて4種類に分類できます。第一は、一般的に炎症を抑制する非ステロイド系抗炎症薬です。いわゆる消炎鎮痛薬です。関節痛、関節の炎症症状に対する対症療法薬で、関節リウマチの経過を変える薬剤ではありませんが、疼痛緩和により日常生活が楽に暮らすことができます。最近では非ステロイド性抗炎症薬は腎障害や胃腸障害のある患者には使用できないため、鎮痛補助薬も使用され始めています。

第二は副腎皮質ホルモンです。強力な抗炎症作用を有し、症状を改善させますが、長期使用による多数の副作用が出現するため短期間の使用が望まれます。

第三は、作用機序にやや不明な点がありますが関節リウマチに特異的に作用し、効果を発揮する疾患修飾性抗リウマチ薬です。この中には作用機序が比較的はっきりしていて効果も確実なメトトレキサートを含む免疫抑制薬があります。

第四は、最近新しく関節リウマチの治療に使用されるようになった、特異的に炎症性サイトカインを抑制する生物学的製剤や免疫担当細胞内での情報伝達を特異的に阻害する細胞内伝達阻害薬（JAK阻害）です。これらは、関節炎を強力に鎮静化し関節破壊を予防し寛解状態にもっていける薬剤です。

また、関節リウマチの炎症反応は抑制しませんが関節リウマチの関節破壊の予防作用があるプラリア®（骨粗鬆症治療薬）も認可されています。

## 抗リウマチ薬の分類

抗リウマチ薬 Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs)			
合成抗リウマチ薬 (synthetic DMARDs)		生物学的抗リウマチ薬 (biological DMARDs)	
従来型合成 抗リウマチ薬 conventional synthetic DMARDs (csDMARDs)	標的合成 抗リウマチ薬 targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs)	バイオオリジナル 抗リウマチ薬 bio-original DMARDs <b>生物学的製剤</b> (boDMARDs)	バイオシミュラー 抗リウマチ薬 bio-similar DMARDs (bsDMARDs)
<ul style="list-style-type: none"> <li>・メトトレキサート</li> <li>・スルファサラジン</li> <li>・レフルノミド</li> <li>・注射金剤</li> <li>・ブシラミン</li> <li>・ミゾリビン</li> <li>・タクロリムス</li> <li>・イグラチモド</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・トファシチニブ</li> <li>・バリシチニブ</li> <li>・ペフェシチニブ</li> <li>・ウバダシチニブ</li> <li>・フィルゴチニブ</li> </ul> <p><b>JAK阻害薬</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・インフリキシマブ</li> <li>・エタネルセプト</li> <li>・アダリムマブ</li> <li>・ゴリムマブ</li> <li>・セルトリスマブ・ペゴル</li> <li>・アバタセプト</li> <li>・トシリズマブ</li> <li>・サリルマブ</li> <li>・オゾラリズマブ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・インフリキシマブBS</li> <li>・エタネルセプトBS</li> <li>・アダリムマブBS</li> <li>・ゴリムマブBS</li> <li>・アクテムラBS</li> </ul>

CLINICIAN vol65 No.668 810-817(2018)を一部改変

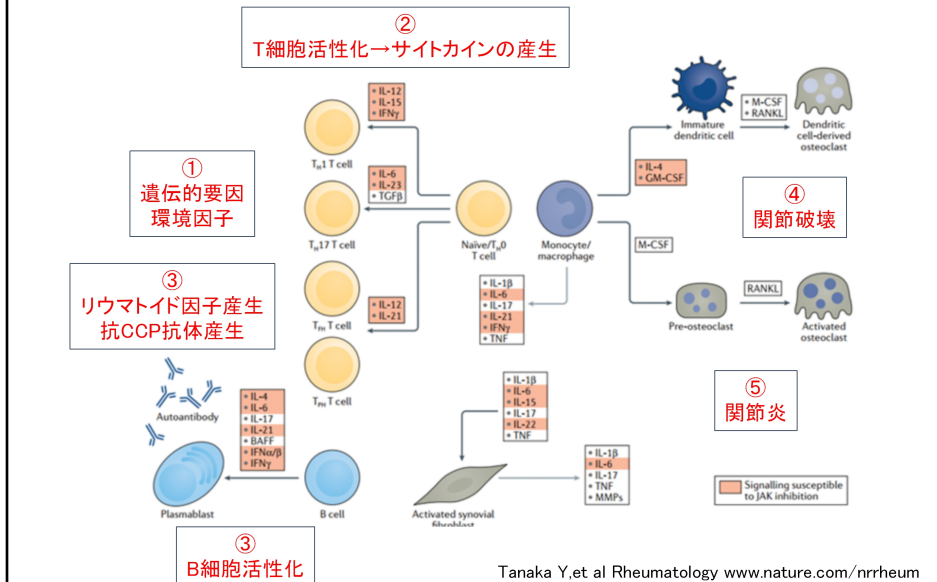
JAK阻害薬は合成の抗リウマチ薬で低分子化合物です。

生物学的製剤は現在、オリジナルのものが9種類（boDMARDs）、作用機序が似通っているバイオシミュラーが5種類あります。

インフリキシマブ（レミケード®）、エタネルセプト（エンブレル®）、アダリムマブ（ヒュミラ®）、ゴリムマブ（シンポニー®）セルトリスマブ・ペゴル（シムジア®）、アバタセプト（オレンシア®）、サリルマブ（ケブザラ®）、オゾラリズマブ（ナノゾラ®）です。

## RAに関するサイトカインと生物学的製剤の作用点

Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: a mechanisms-based approach



関節リウマチの発症機序は、

- ① 何らかの遺伝的要因と環境因子の刺激が契機となって、
- ② T細胞が活性化され、様々な炎症性サイトカインが産生され、
- ③ 次に、B細胞の活性化によりリウマトイド因子や抗CCP抗体が産生されます。
- ④ また、関節滑膜の増生により関節炎が、そして破骨細胞の活性化により関節破壊が起こります。

様々な炎症性サイトカインを抑制することで褐色に塗りつぶした炎症性サイトカインを阻害して抗体産生、関節炎、関節破壊を抑制します。

生物学的製剤はこれらサイトカインに対する抗体を作成し炎症性サイトカインの働きをブロックします。

## 生物学的製剤とは？

### ◆ 生物学的製剤とは？

生物学的製剤はヒトの炎症性サイトカインをネズミなどの動物に投与して炎症性サイトカインの抗体を作成します。  
このままでは動物の抗体のため、ヒトには投与することができません。  
これを高度な遺伝子組換え技術や細胞培養技術を用いてヒトのタンパクに置き換えた製剤です。

### ◆ どんな薬？

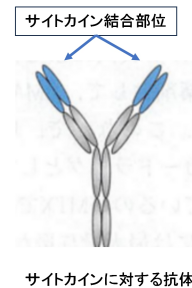
- ・ 体の中で炎症を起こす原因物質(サイトカイン)をピンポイントで抑える薬です
- ・ 従来の飲み薬より効果が強く、関節破壊を防ぐ力があります

### ◆ 期待できる効果

- ・ 痛み・腫れを和らげる
- ・ 病気の進行を抑える
- ・ 日常生活を楽にする

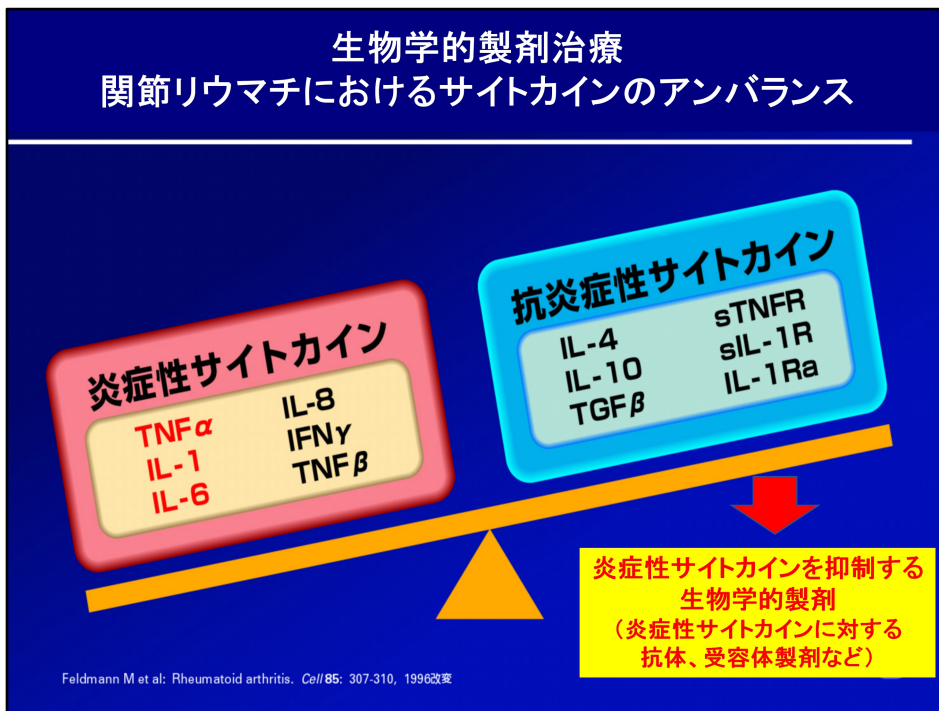
### ◆ 使い方注射

- ・ 自己注射 or 病院で皮下注射または点滴
- ・ 1~8週間に1回など、薬ごとに決まっています



生物学的製剤はヒトの炎症性サイトカインをネズミなどの動物に投与して炎症性サイトカインの抗体を作成します。  
このままでは動物の抗体のため、ヒトには投与することができません。  
これを高度な遺伝子組換え技術や細胞培養技術を用いてヒトのタンパクに置き換えた製剤です。

## 生物学的製剤治療 関節リウマチにおけるサイトカインのアンバランス



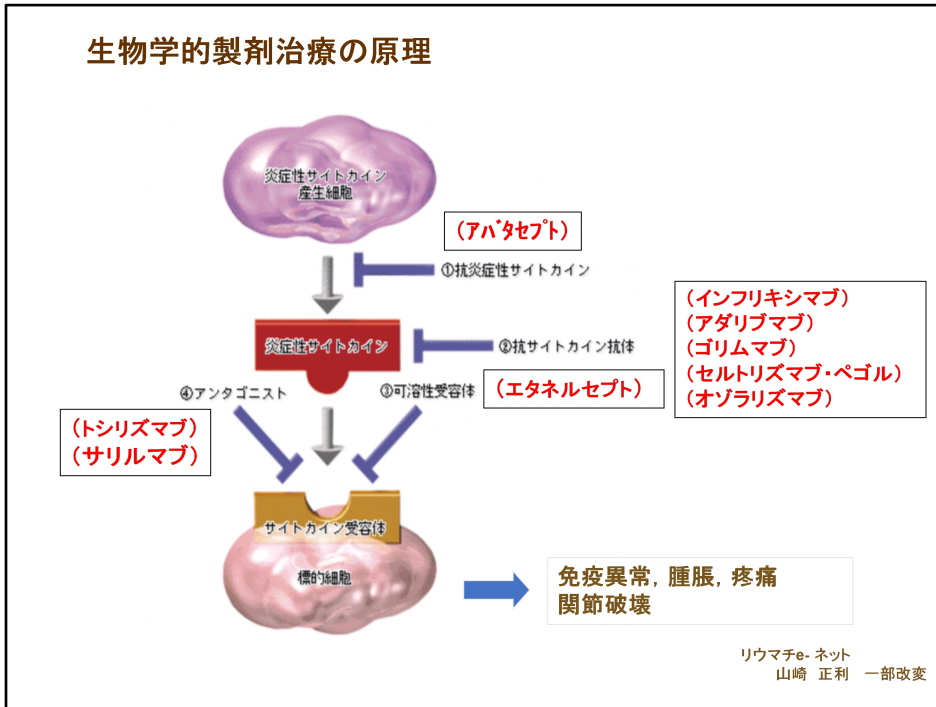
### 関節リウマチにおけるサイトカインのアンバランス

関節リウマチの病態にはサイトカインが深く関連しています。サイトカインは種類によって、炎症促進作用を有するものと抗炎症作用を有するものがあります。通常は相互にバランスが保たれているのですが、関節リウマチではそのバランスが崩れ、炎症性サイトカインが亢進し、関節滑膜の炎症を促進しています。このサイトカインの産生を制御する治療薬剤を生物学的製剤と呼びます。

生物学的製剤は、最新のバイオテクノロジー技術を駆使して開発された新しい薬で、生物が産生した蛋白質を利用して作られています。

生物学的製剤は関節リウマチの炎症、破壊の原因となる炎症性サイトカインの働きを抑える薬剤で、従来の治療薬にはない、絶大な効果をもたらしました。

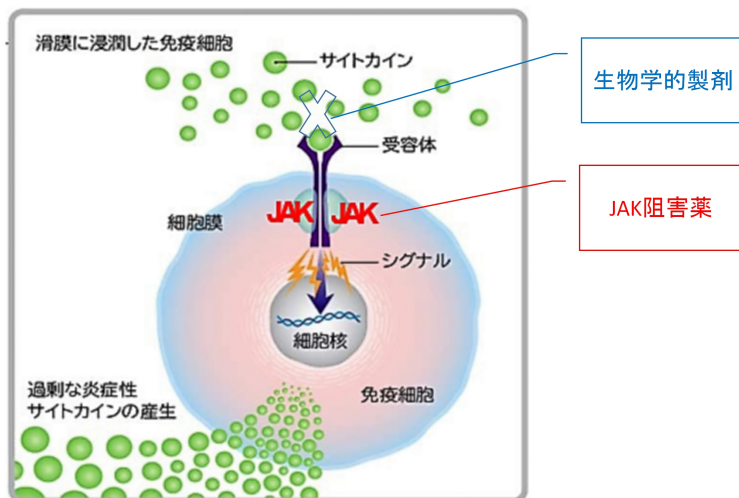
## 生物学的製剤治療の原理



### 抗サイトカイン療法の原理

近年、関節リウマチ (RA) の免疫異常、炎症 (関節腫脹、関節痛)、関節破壊には炎症性サイトカインが深く関わっていることが分かってきました。TNF  $\alpha$ 、IL-1、IL-6といわれるサイトカインです。こうしたRAに直接関係するサイトカインの働きを抑える薬が、抗サイトカイン療法といわれるものです。薬物としては生物学的製剤があります。マクロファージやリンパ球などの免疫担当細胞より産生されるサイトカインは標的細胞であるリンパ球、滑膜細胞、軟骨細胞に働き、異常な免疫反応、関節炎、関節破壊を引き起こします。抗サイトカイン療法とはこれら炎症性サイトカインの作用を各種段階で抑える目的で作成された製剤を投与する治療法です。現在は、抗サイトカイン抗体 (インフリキシマブ、アダリブマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ・ペゴル、オゾラリズマブ) や可溶性受容体 (エタネルセプト)、抗IL6受容体抗体 (トシリズマブ、サリルマブ)、抗T細胞調整剤 (アバタセプト) などの生物学的製剤が保険採用されています。

## 生物学的製剤とJAK阻害薬の作用点の違い



炎症性サイトカインの細胞内伝達様式

ファイザー製薬提供「ゼルヤン」を服用される患者さんとご家族の方へ」パンフより一部抜粋改変





生物学的製剤は炎症性サイトカインが免疫細胞のサイトカイン受容体に結合するのを防ぐことによって、またJAK阻害剤は免疫細胞の細胞内のシグナル伝達を阻害することによって免疫細胞が過剰な炎症性サイトカインが産生されるのを抑制します。

生物学的製剤は主に炎症性サイトカインに対する抗体製剤なので高分子であり注射製剤になります。

一方、JAK阻害剤は低分子化合物のため経口剤で細胞内に容易に取り込まれます。

## 生物学的製剤の比較

一般名 (商品名)	インフリキシマブ (レミケード)	アダリマブ (ヒュミラ)	ゴリマブ (シンボニー)	セタキシマブ・ ベヨル(シムジア)	エタネルセプト (エンブレル)	オゾラリズマブ (ナゾラ)	トリスマブ (アクテムラ)	サリルマブ (ケブザラ)	アバタセプト (オレンシア)
構造	キチ型 抗TNF $\alpha$ 抗体	完全ヒト型 抗TNF $\alpha$ 抗体	完全ヒト型 抗TNF $\alpha$ 抗体	ペグ化 抗TNF抗体	TNF受容体 IgGFc融合蛋白	ナノボディ・抗ア ルプミン抗体 融合蛋白	ヒト化抗IL-6 受容体抗体	ヒト型抗IL-6受 容体抗体	ヒト化CTLA-4 IgG1Fc融合蛋白
標的分子	可溶性TNF $\alpha$ 膜結合TNF $\alpha$	可溶性TNF $\alpha$ 膜結合TNF $\alpha$	可溶性TNF $\alpha$ 膜結合TNF $\alpha$	可溶性TNF $\alpha$ 膜結合TNF $\alpha$	可溶性TNF $\alpha$ 可溶性TNF $\beta$	可溶性TNF $\alpha$ 膜結合TNF $\alpha$	IL-6受容体	IL-6受容体	CD80/86
投与経路	点滴静注	皮下注射	皮下注射	皮下注射	皮下注射	皮下注射	点滴静注 皮下注射	皮下注射	点滴静注 皮下注射
投与頻度	0,2,6週後 4~8週毎	2週毎	4週毎	0,2,4週 以後、2~4週毎	週1~2回	4週毎	4週毎点滴 2週毎皮下注	2週毎	0,2,4週,以後 4週毎点滴 毎週皮下注
投与量	3~10mg/Kg	40~80mg	50~100mg	200mg~400mg	50 mg/週	30mg/週	8 mg/Kg 162mgsc/2w	150~200 mg	10 mg/Kg 125mg/w
MTX併用	必須	必須でない	必須でない	必須でない	必須でない	必須でない	必須でない	必須でない	必須でない
発売年	2003年	2008年	2011年	2013年	2005年	2022年	2008年	2018年	2010年

	TNF阻害剤(抗体製剤)		IL-6阻害剤
	TNF阻害剤(融合蛋白)		T細胞阻害剤

### 生物学的製剤の比較

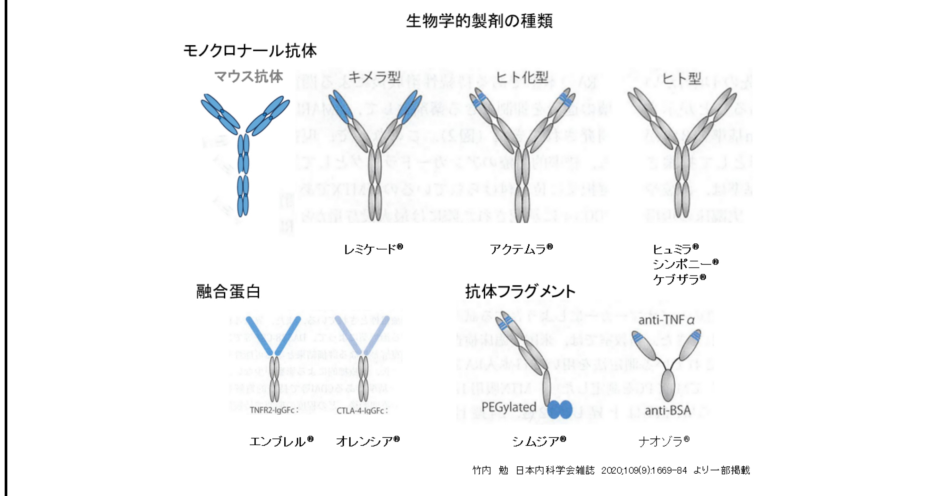
生物学的製剤は大きく分けてTNF阻害剤(抗体製剤と、融合蛋白製剤)、IL-6阻害剤、T細胞阻害剤に分類されます。

それぞれ9剤とも関節リウマチに著効しますが、阻害するサイトカインの種類、投与経路、投与間隔、メトトレキサート(MTX)との併用の有無などに違いがあります。有効性、有害事象においては同等と考えられます。1剤無効例に対して他の生物学的製剤にスイッチしても多くの症例で有効であることが示されています。いずれも高価な薬剤には違いありませんが、生物学的製剤の選択肢が広がったのは間違いありません。

生物学的製剤とは：

生物学的製剤とは、バイオテクノロジー（遺伝子組換え技術や細胞培養技術）を用いて製造された薬剤で、特定の分子を標的とした治療のために使われます。生物学的製剤は高分子の蛋白質であり、内服すると消化されてしまうため、点滴あるいは皮下注射で投与します。バイオあるいはバイオ製剤とも呼ばれます。

日本リウマチ学会HPより引用（更新日：2022年5月22日）



生物学的製剤は各種炎症性分子に対する抗体製剤ですが、製造過程で様々な手法で分子構造の異なった製剤が産生されています。モノクローナル抗体はマウスから炎症性サイトカインに対する抗体を産生しますが、マウス蛋白が残存する割合が多い順でキメラ抗体、ヒト化抗体、そして完全にヒト型になったものが作られています。さらに、ヒトのIg抗体のFc部分とTNF $\alpha$ 抗体の一部を融合した生物学的製剤、そして抗体製剤の一部を切り出した製剤まであります。マウス成分が少ない製剤ほど、抗薬物抗体ができにくく有効性が持続する傾向にあります。また、抗薬物抗体のできやすいキメラ型では抗薬物抗体ができないように免疫抑制剤であるメトトレキサートの併用が必要になってきます。

## バイオシミラーって何ですか？



### 後発医薬品

新薬の特許が切れてから別の会社で販売される医薬品

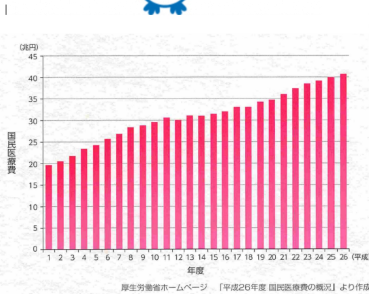
#### ・ジェネリック医薬品

同じ成分、たぶん同じ効き目の安価な医薬品

#### ・バイオシミラー

バイオ医薬品の本質であるアミノ酸配列は先行品と同一だが、細胞株や培養株が異なるため、糖鎖や不純物の割合など先行品と完全に一致しない製剤

バイオシミラーは患者さんの負担軽減だけでなく、年々増加し続ける国民医療費の削減にも貢献？？



<https://rheuma.jp/cure/medicine.html#d>

12

ある医薬品が開発・上市された後は、特許期間が満了すれば別の製造業者による類似医薬品の製造・販売が可能となります。化学合成される先行品と同一の低分子化合物は「ジェネリック（後発）医薬品」と呼ばれます。一方、バイオテクノロジーを応用して作成された先行品と同等/同質の品質、安全性、有効性を有する医薬品を「バイオシミラー（バイオ後続品）」と呼ばれます。有効性、安全性、先行品からの切り替えも懸念がないことが証明されています。バイオシミラーの薬価は先行品の70%程度であり、高額な医療費抑制が期待されています。

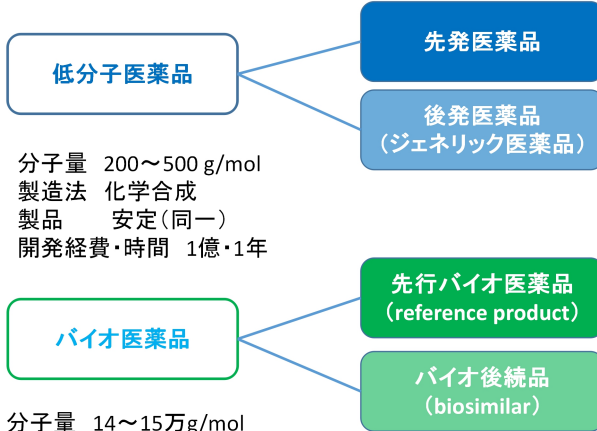
ジェネリック医薬品は同じ成分が含まれているのでたぶん効果は同じだろうと考え臨床試験は省かれています。一方、バイオシミラーは化学構造が先発品と少し異なっているため臨床試験が行われており効果が同じであることが証明されています。

今後、インフリキシマブ（レミケード®）、エタネルセプト（エンブレル®）、アダリムマブ（ヒュミラ®）、そして次々とバイオシミラーが上市されてくるものと思われます。

バイオシミラーは患者さんの負担軽減だけでなく、年々増加し続ける国民医療費の削減にも貢献することになります。

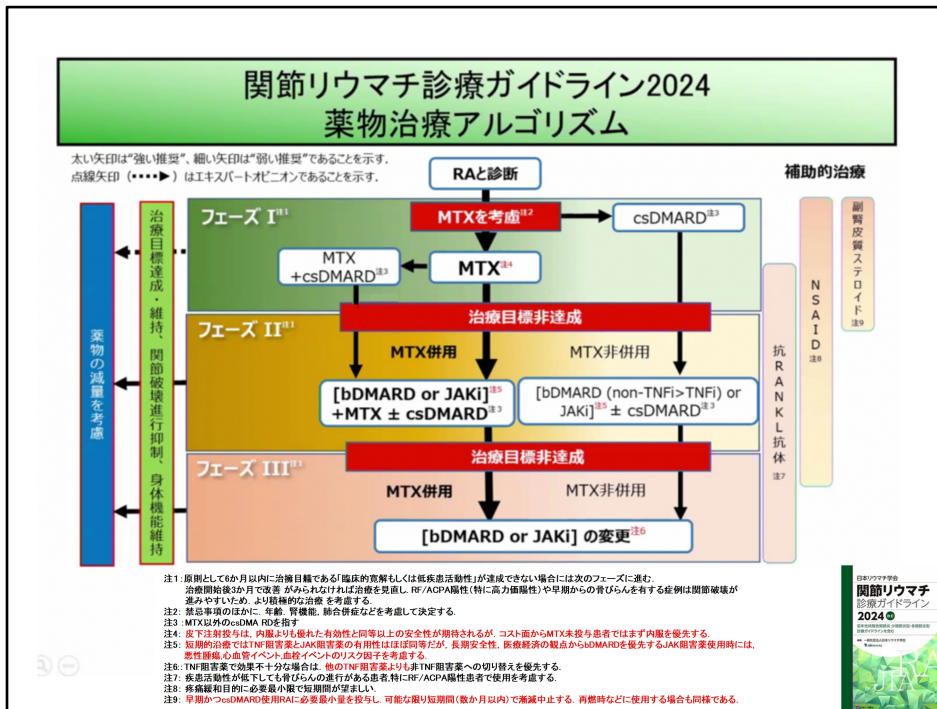
## バイオシミラー(biosimilar)

バイオ医薬品の本質であるアミノ酸配列は先行品と同一だが、細胞株や培養株が異なるため、糖鎖や不純物の割合など先行品と完全に一致しない製剤



分子量 200~500 g/mol  
製造法 化学合成  
製品 安定(同一)  
開発経費・時間 1億・1年

分子量 14~15万g/mol  
製造法 遺伝子導入・生産培養  
製品 不安定(糖鎖や不純物割合は不一致)  
開発経費・時間 50億~500億・5年



今年、新たな「関節リウマチ診療ガイドライン」が日本リウマチ学会（JCR）より発表されました。「薬物治療アルゴリズム」は2020年版と変わりはありませんが、注釈の一部が変更されています（赤字）。

このアルゴリズムの要点は、中央の太い矢印になります。

フェーズⅠでは関節リウマチ（RA）と診断されたらまず、メトトレキサート（MTX）で治療されます。MTXを十分量（12～16mg/週）を3～6か月使用しても目標（寛解か低疾患活動性）に達しない場合にはフェーズⅡに移行します。

フェーズⅡではMTXに併用して生物学的製剤（bDMARD）あるいはJAK阻害薬（JAKi）を加えます。MTXが何らかの理由で使用できない場合はMTX併用の必要のないbDMARDあるいはJAKiを使用します。現在、長期の安全性の資料がありJAKiより薬価が安いbDMARDが優先されます。フェーズⅡで目標達成ができない場合、フェーズⅢに移行します。

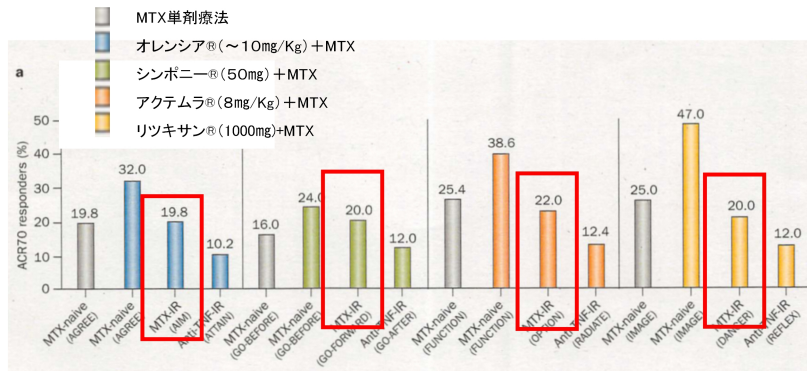
フェーズⅢでは作用機序の異なるbDMARDかJAKiにスイッチします。

## 生物学的製剤の有効性の比較

### Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges

Josef S. Smolen and Daniel Aletaha

どの生物学的製剤も効果は同等



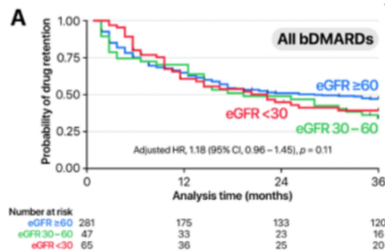
Smolen, J. S. & Aletaha, D. *Nat. Rev. Rheumatol.* **11**, 276–289 (2015); published online 17 February 2015; doi:10.1038/nrrheum.2015.8

例えばMTX不応性のRA患者（MTX-IR）に作用機序の異なった生物学的製剤を使用した場合、その有効性は各薬剤にて差がないことが判ります。尚、リツキサンはわが国では不採用です。

## 腎機能障害と生物学的製剤

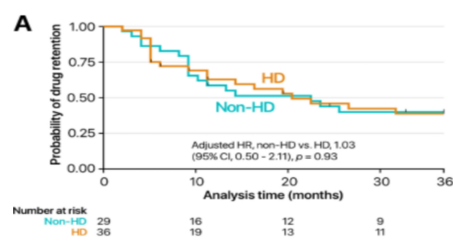
### Efficacy and safety of first-line biological DMARDs in rheumatoid arthritis patients with chronic kidney disease

腎機能別生物学的製剤継続率



eGFR ≥60 腎機能が正常  
eGFR 30-60 低～中程度腎機能低下  
eGFR <30 高度腎機能低下

透析患者と非透析患者の比較



HD: 透析患者  
Non-HD: 非透析患者

慢性腎不全患者でも生物学的製剤は使用可能であった

Yoshimura Y, et al. Ann Rheum Dis 2024;0:1-10

生物学的製剤は体の中にある抗体（蛋白）製剤ですから腎臓から排泄・代謝されることはありません。

従って、腎機能低下患者、透析に陥った重度の腎機能低下患者でも使用が可能です。

生物学的製剤は投与量と副作用の発現率には関連がない

Impact of trough serum level on radiographic and clinical response to infliximab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from the RISING study

	Double-blind period (14–54 weeks)		
	3 mg/kg (n = 99)	6 mg/kg (n = 104)	10 mg/kg (n = 104)
全有害事象	97 (98.0)	97 (93.3)	101 (97.1)
重篤な有害事象	7 (7.1)	5 (4.8)	9 (8.7)
中止に至った有害事象	7 (7.1)	9 (8.7)	5 (4.8)
感染症	56 (56.6)	57 (54.8)	67 (64.4)
重篤な感染症	3 (3.0)	2 (1.9)	5 (4.8)
中止に至った感染症	3 (3.0)	3 (2.9)	0 (0.0)
投与時反応	17 (17.2)	25 (24.0)	23 (22.1)
重篤な投与時反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Takeuchi T, et al Mod Rheumatol (2009) 19:478–487

生物学的製剤のレミケード®のデータですが、レミケードは体重当たり3mgから漸増し10mgまで増量が可能です。この試験では、各投与量においても有害事象の発生率には差が認められませんでした。

生物学的製剤は生体内にある免疫グロブリンの構造をしていますので低分子化合物のような臓器障害（血液障害、肝機能障害、腎機能障害など）の発生は原則、認められなくて免疫機能障害に伴う易感染が問題になります。

## 生物学的製剤の主な副作用(全例調査結果より)

	レミケード <sup>1)</sup> (N=5,000)	エンブレル <sup>2)</sup> (N=13,894)	アクテムラ <sup>3)</sup> (N=7,901)	ヒュミラ <sup>4)</sup> (N=7,740)	オレンシア <sup>5)</sup> (N=3,985)	シンボニー <sup>6)</sup> (N=5,137)	シムジア <sup>7)</sup> (N=2,579)	セルヤンツ <sup>8)</sup> (N=1548)
<b>発現例数(%)</b>								
<b>副作用</b>	28	26.73	38	24	15.4	15.03	14.7	26.9
<b>重篤な副作用</b>	6.2	4.58	7.5	4.5	2.5	4.96	5.1	5.7
<b>感染症</b>	18.4	8.68	10	7	5.9	6.46	5.6	12.3
<b>重篤な感染症</b>	8.6	2.40	3.6	2.4	1	2.3	2.9	3.6
<b>肺炎</b>	2.2	0.95	1.5	0.9	0.7	0.78	0.8	1.0
ニューモシテリス肺炎	0.4	0.18	0.2	0.3	0.1	0.19	0.3	0.5
結核	0.3	0.02	0.1	0.1	0.03	0.04	0.08	—
間質性肺炎	0.5	0.58	0.4	0.5	0.3	0.47	0.35	0.6
悪性腫瘍	0.4	0.22	0.5	0.2	0.2	0.27	0.2	0.2
アナフィラキシー・過敏症	0.5	0.01	0.1	0.1	0.1	0.1	—	—
自己免疫疾患	0.4	0.02	—	0.1	0.3	0.25	—	—

1) Ann Rheum Dis 2008;67:189-94  
 2) エンブレル適正使用情報(全例調査結果について)Vol.9  
 3) J Rheumatol 2014;41:15-23  
 4) Mod Rheumatol 2014;24(3) 390-98  
 5) オレンシア全例調査最終報告概要 2013年6月  
 6) シンボニー製造販売後調査(使用成績調査)最終報告Vol.1  
 7) 第6回シムジア使用成績調査中間結果報告  
 8) セルヤンツ適正使用情報Vol.7(中間報告)

生物学的製剤の主な副作用を表示します。

生物学的製剤は体内にある免疫グロブリンと同じ成分ですので、血液、肝臓、腎臓などの副作用はほとんどありません。心配な合併症としては免疫能の低下による感染症です。

そういった意味では、合成薬剤である疾患修飾性抗リウマチ薬よりは安全性の管理は容易です。

表にある結核や間質性肺炎、悪性腫瘍の発生頻度は特に多いものではありません。

## 生物学的製剤の副作用

ヤンセンファーマ株式会社、田辺三菱製薬  
2022.5作成パンフより抜粋

### シンポニー®の副作用

シンポニー®の治療により、以下の副作用があらわれる可能性があります。早期の発現・対応が重要ですので、少しでも「おかしいな」と感じることがありましたら、できるだけ早く医師または看護婦にご相談ください。

特に、TNFαのはたらきを抑える治療を受けると、細菌やウイルスなどの病原体に対する免疫力が低下するため、感染症にかかりやすくなる可能性があります。注意が必要です。

#### よくみられる副作用

##### 感染症

上気道感染や鼻咽頭炎など、風邪のような症状がみられることがあります。

##### 注射部位反応

注射部位に紅腫、かゆみ、じんましんなどの注射部位反応がみられることがあります。

#### 発現する可能性のある重要な副作用

##### 重篤な感染症

シンポニー®はTNFαの作用を抑制することで効果を発揮しますが、TNFαのはたらきが入り込むことで免疫力(体を病原体などから守る力)が低下して、感染症にかかりやすくなる可能性があります。副作用の多くは鼻咽喉炎(風邪の一種)、上気道感染、気管支炎などの軽症なものです。敗血症、肺炎、結核などの重篤な感染症や、真菌などの日和見感染症にかかりやすくなる可能性があります。

##### 脱髄症

神経を覆っている膜(髄鞘)が破壊される病変(脱髄疾患)が起こることがあります。代表的な疾患に多発性硬化症があります。脱髄疾患にかかっている方または既往のある方、あるいはご家族に脱髄疾患と診断されたことのある方がいる場合は、必ず医師に伝えてください。

##### 血液障害

血液中の白血球、好中球、血小板などが減少することがあります。

##### 間質性肺炎

発熱、咳、息苦しいなどの症状がみられたら、医師に伝えてください。

##### うつ血性心不全

うつ血性心不全が現れる、または症状が悪化させることがあります。

##### B型肝炎の再燃

B型肝炎ウイルスキャリアおよび既往感染の患者さんでは、B型肝炎が再燃することがあります。

##### 自己免疫疾患

異常な自己免疫反応により自己抗体が現れ、関節痛・筋肉痛・皮膚などの症状が現れることがあります。

##### 悪性腫瘍

本剤との因果関係は不明ですが、投与を受けた患者さんでは悪性腫瘍・悪性リンパ腫が生じるリスクが高くなる可能性があります。

##### アレルギー反応

呼吸困難、血圧低下、じんましん、吐き気などを生じるアナフィラキシーショックを含む重篤なアレルギー反応が起こることがあります。

##### ラテックスアレルギー

本剤の注射器の注射針カバーの素材には乾燥天然ゴム(ラテックス類植物質)が含まれているため、ラテックスに過敏な場合、まれにかゆみ、発赤、じんましん、むくみ、発熱、呼吸困難、胸痛症状、血圧低下、ショックなどのアレルギー症状を起こすことがあります。

シンポニー®  
(N=5,137)

副作用	15.03
重篤な副作用	4.96
感染症	6.46
重篤な感染症	2.3
肺炎	0.78
ニューモシスティス肺炎	0.19
結核	0.04
間質性肺炎	0.47
悪性腫瘍	0.27
アナフィラキシー・過敏症	0.1
自己免疫疾患	0.25

6) シンポニー®製造販売後調査(使用成績調査)最終報告Vol.1

生物学的製剤であるシンポニー®の患者さん向けパンフよりシンポニー®の副作用のページを抜粋したスライドです。他の生物学的製剤のパンフもほぼ、同様ですので代表して掲示しました。

先ず、これを見てたくさん、また怖い副作用が列記されていますね。びっくりしますよね。

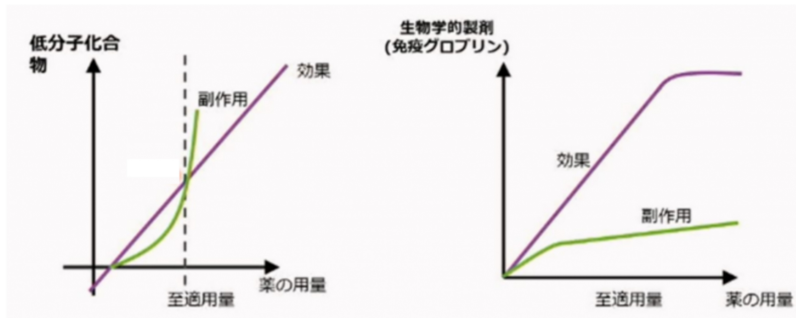
この副作用に関する記載は、生物学的製剤が認可される際に行われる臨床試験中に出現した有害事象の中で、「この生物学的製剤によるものでないことを証明できない」有害事象を列記しているだけです。

しかし、この生物学的製剤が認可された後、使用した関節リウマチ患者全員 of 全例調査が義務づけられています。その結果が右端の図表です。

確かに感染症は多いですが悪性腫瘍は5137人中の0.27% (138人) という結果で生物学的製剤を使用していないRA患者の発生数と大して変わらないことが判明しました。

しかし、調査期間が24週と短期間なのでその後の十分な調査が必要とこのことでパンフレットに記載されています。

## 低分子化合物と生物学的製剤 効果と副作用の関係



低分子化合物: メトレキサート、タクロリムス、ブシラミン、JAK阻害薬など内服薬

20  
佐藤伸一 診療と新薬 2017;54(9):865-

JAK阻害薬を含む低分子抗リウマチ薬では、投与量が増えるにしたがって効果も上がりますが、副作用も増え、最後は中毒域に達します。一方、生物学的製剤は標的となる炎症性サイトカインに十分量が結合するとそれ以上の用量の増加でもリスクは増大しません。生物学的製剤は体内にある抗体であるため原則として副作用としては、免疫機能低下によるものに限られます。

## 関節リウマチの状態が悪いほど医療費も高くなる

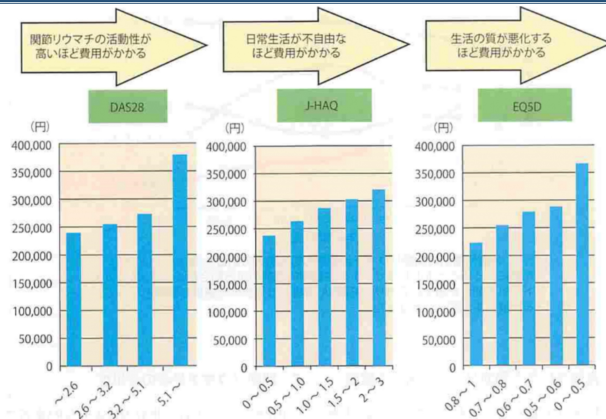


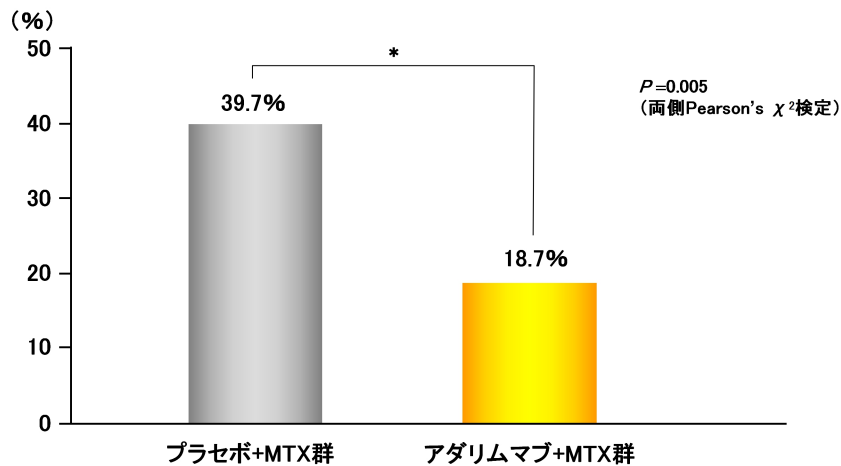
図6 各指標別に見た関節リウマチ患者1人あたりの1年間の自己負担費用【文献5より引用改変】  
 DAS28 (Disease Activity Score) : 疾患活動性の指標。数字が大きいくほど高疾患活動性  
 J-HAQ (Japanese version of health assessment questionnaire) : 身体機能障害の指標。数字が大きいくほど機能障害が進行している。  
 EQ5D (EuroQol 5-dimensions) : 生活の質 (QOL) の指標。0が死亡、1が完全な健康を表す。  
 RA患者1人あたりの1年間の自己負担費は、疾患活動性悪化、機能障害進行やQOL低下に伴い高額となるため、発症早期からきちんと疾患活動性を抑制することができれば、身体機能障害も進まず、生涯の医療費が軽減する可能性が示唆される。

日内会誌 2023;112(10):1890-1899

Mod Rheumatol 30 : 1-6, 2020.

疾患活動性 (DAS28) 、日常生活動作 (J-HAQ) 、生活の質 (EQ5D) が悪い状態が続くほど医療費の負担が高くなります。

## 離職者あるいは離職寸前者の割合(56週間)



※ ACR20未達、かつWISスコア悪化 あるいは>17、および医師の判断

Bejarano E, et al. Arthritis Rheum. 2008;59:1467-1474.

### 離職者あるいは離職寸前者の割合

早期RA患者における就労障害と離職に関する研究で、生物学的製剤であるアダリムマブを早期から使用すると、関節リウマチのために職を失う患者さんを生み出す確率が低下するのが理解できると思います。

これは、他の生物学的製剤でも同様の結果が得られると考えられます。

関節リウマチ患者さんは10年で約半数の患者さんが職を失うというデータもあり、高額な生物学的製剤治療ではありますが、失職の事態を防げることができると考えると、結果的には経済的にも有用な治療法と言えます。

## 生物学的製剤治療とMTX単剤療法における賃金・給与収入の年間増加率

### Assessment of income growth in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor therapy

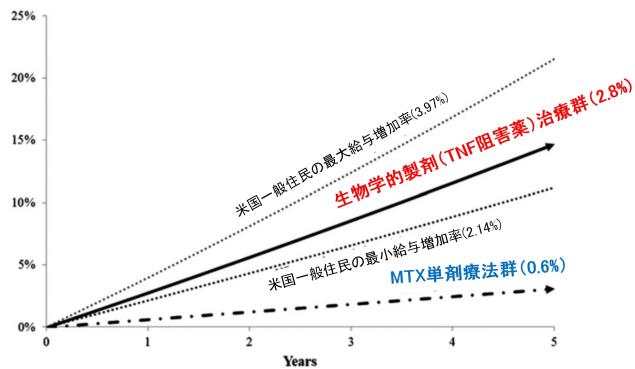


Figure 3. Cumulative regression-adjusted % growth in annual income for patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF or methotrexate monotherapy.

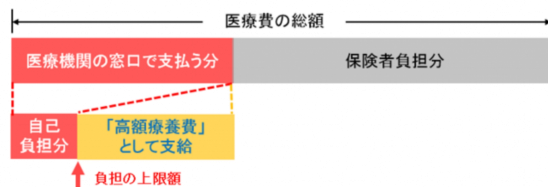
Bergman M. et al J M Econ 2015;18(1):37-44

生物学的製剤（この場合は、TNF阻害薬）で治療した関節リウマチ患者の賃金・給与収入の5年間にわたる増加率は米国の一般住民の増加率とは変わりありませんが、MTX単独で治療した群は米国一般住民の最小給与増加率よりはるかに低いものでした。

つまり生物学的製剤で治療した群は関節リウマチ炎症による労働生産性が維持されていたという結果でした。

## 高額療養費制度について教えてください

### 高額療養費制度とは



#### <70歳未満の方の場合>

所得区分	自己負担限度額	多額該当
①区分ア (標準報酬月額83万円以上の方) (報酬月額81万円以上の方)	252,600円 + (総医療費 - 842,000円) × 1%	140,100円
②区分イ (標準報酬月額53万円～79万円の方) (報酬月額51万5千円以上～81万円未満の方)	167,400円 + (総医療費 - 558,000円) × 1%	93,000円
③区分フ (標準報酬月額28万円～50万円の方) (報酬月額27万円以上～51万5千円未満の方)	80,100円 + (総医療費 - 267,000円) × 1%	44,400円
④区分エ (標準報酬月額26万円以下の方) (報酬月額22万円未満の方)	57,600円	44,400円
⑤区分オ (他所得者) (被保険者が市区町村住民税の非課税者等)	35,400円	24,600円

#### <70歳以上の方の場合>

被保険者の所得区分	自己負担限度額	
	外来 (個人ごと)	外来・入院 (世帯)
①現役並み所得者 (標準報酬月額28万円以上で高齢受給者証の負担割合が3割の方)	57,600円	80,100円 + (医療費 - 267,000円) × 1% [多額該当: 44,400円]
②一般所得者 ①および③以外の方	14,000円	57,600円 [多額該当: 44,400円]
③他所得者	Ⅱ (※1)	24,600円
	Ⅰ (※2)	15,000円

高額療養費制度とは、医療機関や薬局の窓口で1ヵ月間（1日～末日）に支払った額が一定額（負担の上限額）を超えた場合に、その超えた金額が、加入している医療保険から支給される制度です。医療費負担の上限額は、年齢や所得によって異なります。詳しくは加入している健康保険の担当窓口にお問い合わせください。

注意保険の適用となる医療費が対象となります。入院時の食費や差額ベッド代、先進医療にかかる費用などは、高額療養費の支給の対象になりません。また、月をまたいで合算することはできません。

次回の予告です

7月2日(木)PM 2時~3時

テーマ

関節リウマチの薬物療法

~JAK阻害薬について~

