

リウマチよきようなら  
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



最新情報



リウマチ教室

- 2023年4月23日 (金)
- 薬について
- 薬について
- 薬について

薬について

- 薬について
- 薬について
- 薬について

第196回城北リウマチ教室  
2024.7.4

<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

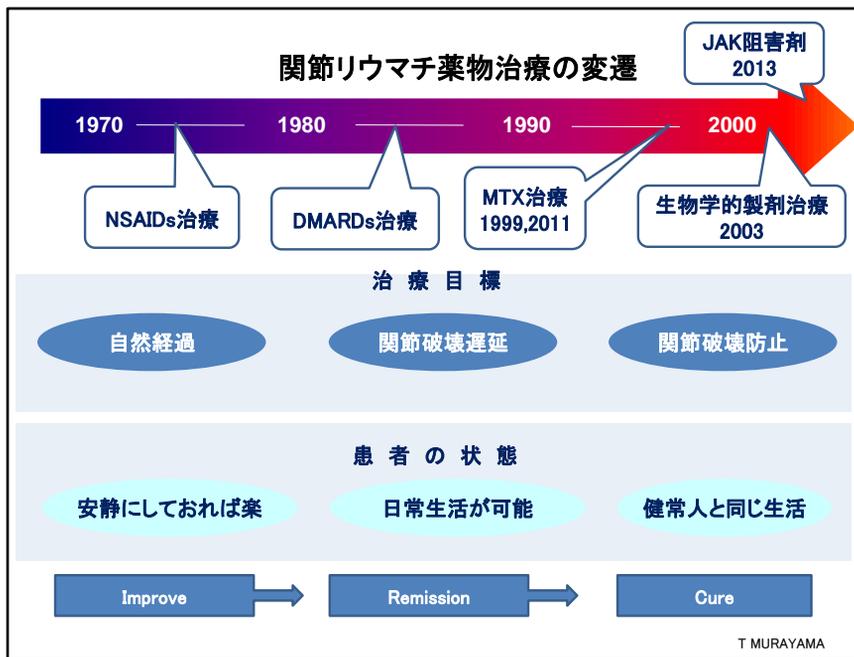
## 関節リウマチとはどんな病気でしょうか？

2

- 多発性関節炎  
四肢のあらゆる関節に腫脹、疼痛が出現
- 進行性の関節破壊(機能障害・能力障害)
- 全身性の炎症性疾患  
発熱、全身倦怠感、貧血、リウマチ肺、骨粗鬆症、  
血管炎、心疾患、神経障害、眼疾患など
- 働き盛りの壮年女性に多く発症  
最近では高齢発症の患者も増加
- 有病率は0.5~1.0%
- 予後  
自然経過では、
  - ・ 10%が完全寛解
  - ・ 10%が重度障害
  - ・ RA患者は罹病10年で50%の患者が失職
  - ・ 仕事が出来ても効率性は1/3~2/3低下
  - ・ RA患者の年収は健康人の1/2~1/4
  - ・ RA患者の直接医療費は一般平均の3倍
  - ・ 平均寿命は一般より10年短縮



関節リウマチは関節の腫れ、痛みとともに、進行するにつれて関節変形、運動制限が起こってくる病気です。また、関節機能障害だけでなく、免疫異常に伴う血管炎により内臓障害を患い生命の危機に遭遇することもあります。40、50代の働き盛りの女性に多く発症するといわれていましたが、最近では高齢で発症する患者さんも増えてきております。現在、全国で70、80万人の患者さんがこの病気で苦しんでおられます。自然経過では、完全寛解率は10%、重度障害に陥る率は10%、残り80%の方にも程度の差がありますが、何らかの障害を有しています。疫学調査ではRA患者さんの年収は健康人の1/2~1/4、発症10年で約半数が失職するといわれています。直接医療費も一般患者の約3倍かかるともいわれています。平均寿命も一般より10年短くなるといわれています。



1970年代は関節リウマチによる関節痛を軽減させるだけの本当に、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）だけの治療でした。1980年代は疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）と呼ばれる薬剤が使用できるようになり、関節リウマチの進行を少しでも遅らせることが可能となりました。治療目標は日常生活を何とか自立できるように維持することでした。日本でも金剤、ブシラミン、サラゾスルファピリジンなど多数の薬剤が使用できました。1999年に現在も関節リウマチ治療のアンカードラッグとして使用されているメトトレキサート（MTX）が使用可能となり、2003年には生物学的製剤が開始され健康人と同じ生活を送ることが可能となりました。また近年ではJAK阻害剤と呼ばれる新しい作用機序をもった経口剤も登場しています。

## 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 (boDMARDs)	バイオミメー 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>・ミゾリピン</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>・ウパバシチニブ</li> <li>・フィルゴチニブ</li> </ul> <p style="text-align: center;"><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> </ul>

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

ここではフェーズIIで使用される薬剤を紹介しておきます。

ひとつは、生物学的製剤です。現在、9種類のオリジナルな生物学的製剤が揃っています。

インフリキシマブの商品名はレミケード®、エタネルセプトはエンブレル®、アダリムマブはヒュミラ®、ゴリムマブはシンポニー®、セルトリスマブ・ペゴルはシムジア®、アバタセプトはオレンシア®、トシリズマブはアクテムラ®、サリルマブはケブザラ®、オゾラリズマブはナノゾラ®です。

それらに加えてバイオシミラーと呼ばれる類似品がインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブで使用可能です。

Jak 阻害薬は5種類が使用可能です。

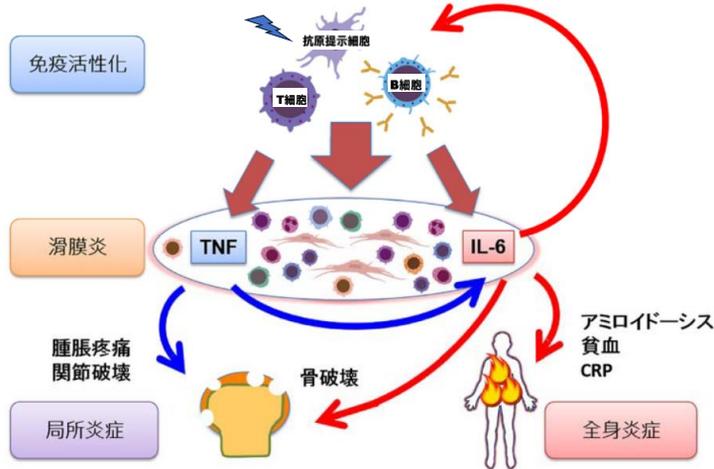
トファシチニブはゼルヤンツ®、バリシチニブはオルミエント®、ペフェシチニブはスマイラフ®、ウパバシチニブはリンヴォック®、フィルゴチニブはジセラ®です。

## 関節リウマチの病態

臨床リウマチ医のための基礎講座  
関節リウマチにおけるIL-6阻害治療

NTT西日本大塚病院アレルギーリウマチ膠原病内科  
大阪大学大学院医学系研究科神経免疫学アレルギー内科  
榎方 真

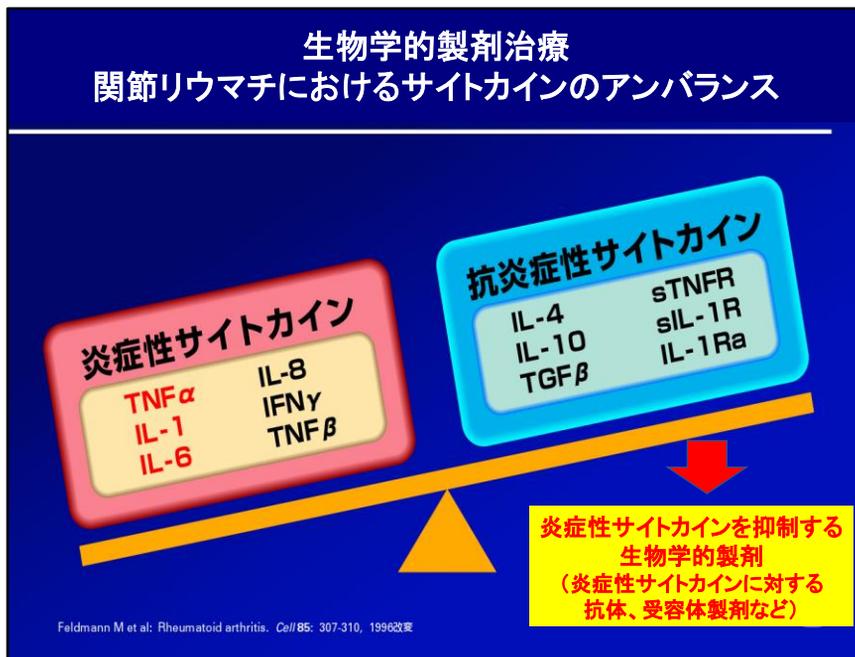
病原体（ウイルスやシトルリン化蛋白）



Ogata A et al Clin Rheumatol 2015;27:228-231を一部改変

関節リウマチの原因は未だ明らかになっておりませんが、喫煙やウイルス感染などの外部刺激により蛋白変性（シトルリン化蛋白）が産生されると、この変性蛋白に対する抗体産生を起こすような遺伝的要因を有する人では、このシトルリン化蛋白に対する抗体（抗CCP抗体など）が産生されます。このような異物蛋白が刺激となって体内の免疫機能が活発になりT細胞やB細胞から炎症性サイトカイン（TNF $\alpha$ やIL-6など）やリウマチ因子などの自己抗体が産生され関節炎や関節破壊が起こります。生物学的製剤はTNF $\alpha$ やIL-6などの炎症性サイトカインに対する抗体製剤や抗原提示細胞からT細胞への情報伝達を阻害する薬剤です。JAK阻害薬はTNF $\alpha$ やIL-6からの情報を細胞内でブロックし炎症性サイトカインの増幅を阻害します

## 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。

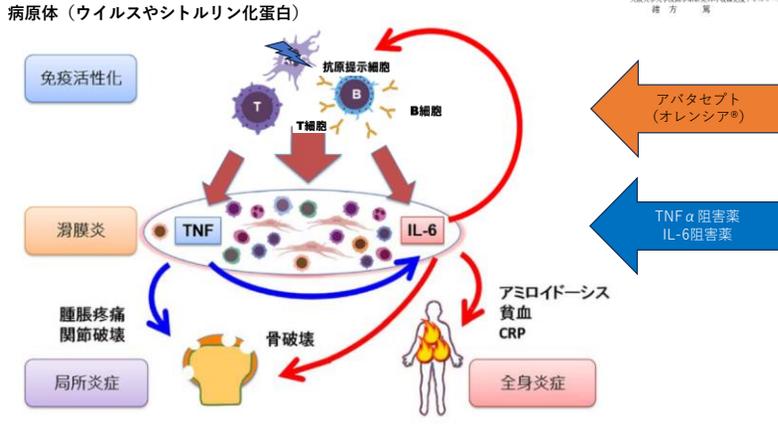
生物学的製剤は、最新のバイオテクノロジー技術を駆使して開発された新しい薬で、生物が産生した蛋白質を利用して作られています。

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。

# 関節リウマチの病態と生物学的製剤の作用点

Clin Rheumatol. 27: 228-231, 2015  
臨床リウマチ医のための基礎講座  
関節リウマチにおけるIL-6阻害治療

NTT西日本大病院アレルギーリウマチ膠原病内科  
大阪大学大学院医学系研究科呼吸器感染症アレルギー内科  
榎 芳 寛

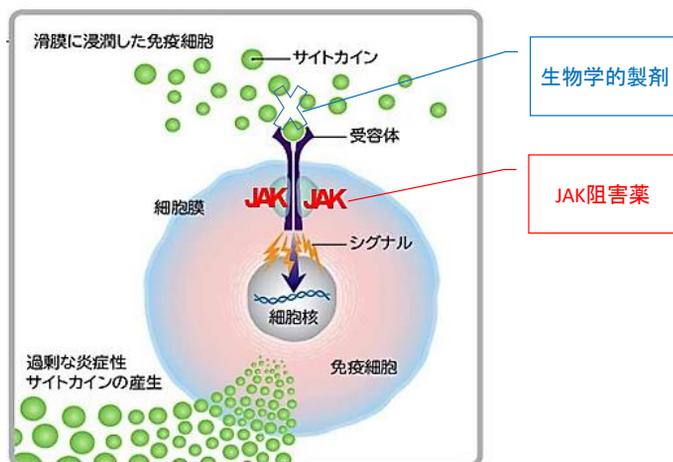


TNF α 阻害薬 (レミケード®, エンブレル®, ヒュミラ®, シンボニー®, シムジア®, ナノゾラ®)  
IL-6 阻害薬 (アクテムラ®, ケブザラ®)

Ogata A et al Clin Rheumatol 2015;27:228-231を一部改変

免疫細胞が活性化されるのをブロックするのがオレンシア®で、滑膜炎を惹起するTNF αやIL-6を阻害するのがTNF α阻害薬やIL-6阻害薬です。

## 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「ゼルヤンツ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。

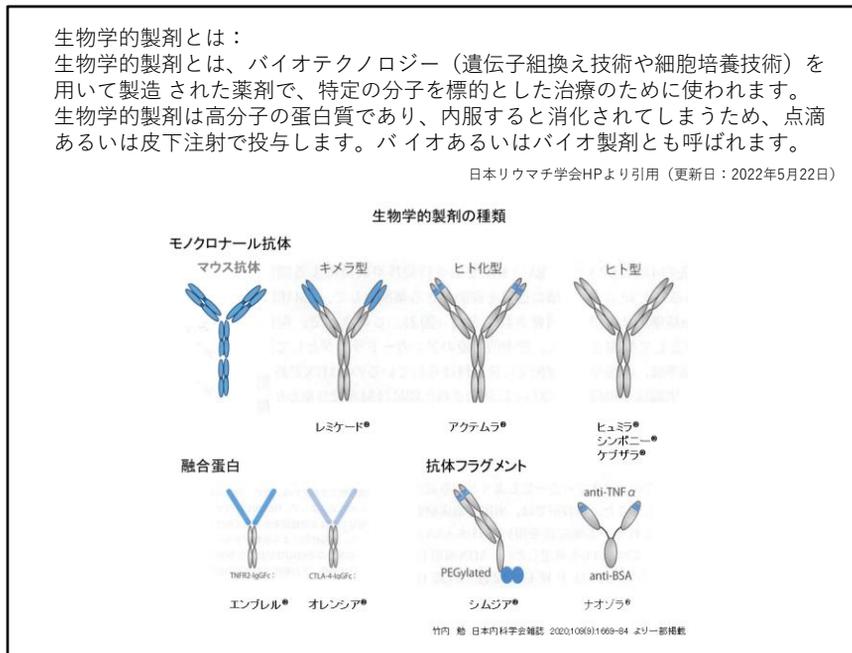
生物学的製剤は主に炎症性サイトカインに対する抗体製剤なので高分子であり注射製剤になります。

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。

## 生物学的製剤の比較

一般名 (商品名)	インフリキシマブ (レムケード)	アダリマブ (ヒュミラ)	ゴリマブ (シンボニー)	セトキシマブ・ ベグム(シムジア)	エタネルセプト (エンブレル)	オゾラズマブ (ナゾラ)	トリスマブ (アクテムラ)	サリルマブ (ケプセラ)	アバタセプト (オレンシア)
構造	モノ型 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 $\alpha$ 抗体	TNF受容体 IgGF $\alpha$ 融合蛋白	ナノボディ・抗ア ルブミン抗体 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, 0.2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。

## 生物学的製剤間での治療効果比較

Smolen JS and Aletaha D. Nat Rev Rheumatol 2015

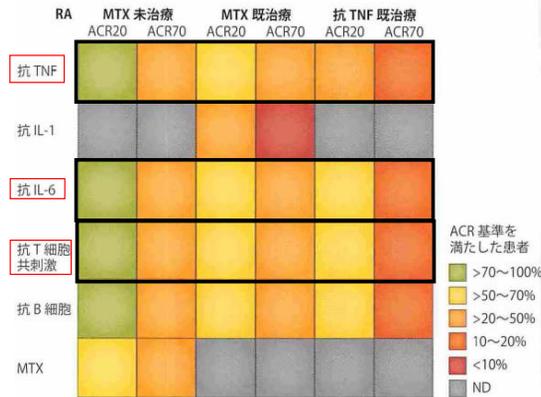


図1 RA患者において様々な治療薬に対する一般化したACR20およびACR70反応率。データはTNF阻害薬<sup>12,39,46,47,49,51-55,89</sup>、anakinra (抗IL-1)<sup>147</sup>、トシリズマブ (抗IL-6)<sup>42,64,93</sup>、アバタセプト (抗T細胞共刺激)<sup>23,42,44</sup>、リツキシマブ (抗B細胞)<sup>22,49,68</sup>およびMTX (生物学的製剤試験のMTX未治療対照群)の試験に基づく。ACR20およびACR70は、それぞれACR基準に基づく20%以上および70%以上の改善を表す。MTX: メトトレキサート、ND: 未施行。RA: 関節リウマチ。

このスライドは、抗TNF阻害薬、抗IL-6阻害薬、抗T細胞共刺激阻害薬の効果を比較したものです。

MTX未治療、MTX既治療（効果なし）、抗TND既治療（効果なし）に上記薬剤を投与した際の有効性（ACR20（20%有効性）、ACT70(70%有効性)）を色別で判定結果を表したものです。

抗TNF阻害薬、抗IL-6阻害薬、抗T細胞共刺激阻害薬の効果はいずれも同等であったという結果を表しています。

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 3 mg 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)	ゼルヤンツ <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
<b>ニューモシテリス肺炎</b>	0.4	0.18	0.2	0.3	0.1	0.19	0.3	0.5
<b>結核</b>	0.3	0.02	0.1	0.1	0.03	0.04	0.08	—
<b>間質性肺炎</b>	0.5	0.58	0.4	0.5	0.3	0.47	0.35	0.6
<b>悪性腫瘍</b>	0.4	0.22	0.5	0.2	0.2	0.27	0.2	0.2
<b>アナフィラキシー・過敏症</b>	0.5	0.01	0.1	0.1	0.1	0.1	—	—
<b>自己免疫疾患</b>	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) ゼ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。早期の発見・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、TNF $\alpha$ 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

上気道感染や鼻咽喉炎など、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**  
注射部位に紅斑、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TNF $\alpha$ の作用を抑制することで効果を発揮しますが、TNF $\alpha$ のはたらきが抑えられることで免疫能力(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、気管支炎などの軽度なものです。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。

##### 神経痛

神経を覆っている膜(髄鞘)が破壊される病気(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は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。

##### アレルギー

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

異なる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)由来の成分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、喘息様症状、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
ニューモシチス肺炎	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®薬動態学調査(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。

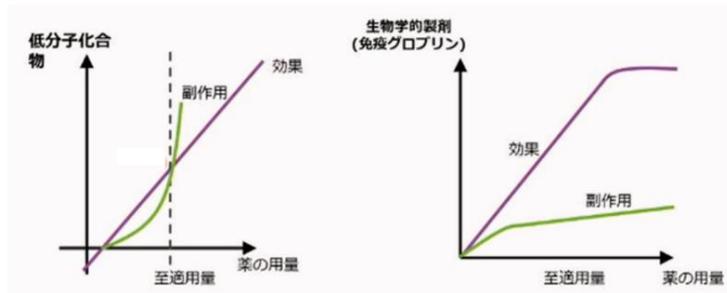
この副作用に関する記載は、生物学的製剤が認可される際に行われる臨床試験中に出現した有害事象の中で、「この生物学的製剤によるものでないことを証明できない」有害事象を列記しているだけです。

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

15  
佐藤伸一 診療と新薬 2017;54(9):865-872

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。

## 高価な生物学的製剤

bdMDARD・JAK阻害薬・MTXの薬価および患者負担額の一覧（体重50kgの患者自己負担額（3割負担）、2024年4月現在）

分類	薬剤名（商品名）	薬剤名（一般名）	投与経路	薬価*（円）	1か月薬価*（円）（28日）	1か月あたりの3割負担額*（円）	年間（52週）での3割負担額*（円）
bdMDARD (TNF阻害薬)	レミケード 100 (3mg/kg 1回/8週)		点滴	54,950	54,950	16,485	214,301
	レミケード 100 (6mg/kg 1回/8週)	IFX	点滴	54,950	82,425	24,728	321,458
	レミケード 100 (10mg/kg 1回/8週)		点滴	54,950	137,375	41,213	535,763
	インフリキシマブ BS 100 (3mg/kg 1回/8週)		点滴	20,727	20,727	6,218	80,835
	インフリキシマブ BS 100 (6mg/kg 1回/8週)	IFX BS	点滴	20,727	31,091	9,327	121,253
	インフリキシマブ BS 100 (10mg/kg 1回/8週)		点滴	20,727	51,818	15,545	202,088
	エンブレル 25 シリンジ (2回/週)		皮下	9,965	79,720	23,916	310,908
	エンブレル 25 ペン (2回/週)		皮下	9,334	74,672	22,402	291,221
	エンブレル 25 クリックワイズ用 (2回/週)		皮下	9,780	78,240	23,472	305,136
	エンブレル 50 シリンジ (1回/週)	ETN	皮下	20,567	82,268	24,680	320,845
	エンブレル 50 ペン (1回/週)		皮下	18,359	73,436	22,031	286,400
	エンブレル 50 クリックワイズ用 (1回/週)		皮下	19,771	79,084	23,725	308,428
	エタネルセプト BS 25 シリンジ (2回/週)		皮下	6,234	49,872	14,962	194,501
	エタネルセプト BS 25 ペン (2回/週)	ETN BS	皮下	5,881	47,048	14,114	183,481
	エタネルセプト BS 50 シリンジ (1回/週)		皮下	11,768	47,072	14,122	183,581
	エタネルセプト BS 50 ペン (1回/週)		皮下	11,227	44,908	13,472	175,141
	ヒュミラ 40 シリンジ (1回/2週)		皮下	51,553	103,106	30,932	402,113
	ヒュミラ 40 ペン (1回/2週)	ADA	皮下	48,988	97,976	29,393	382,106
	ヒュミラ 80 シリンジ (1回/2週)		皮下	101,554	203,108	60,932	792,121
	ヒュミラ 80 ペン (1回/2週)		皮下	95,070	190,140	57,042	741,544
	アダリムマブ BS 40 シリンジ (1回/2週)		皮下	24,475	48,950	14,685	190,905
	アダリムマブ BS 40 ペン [FKB] 「兼一三共」 [MA] (1回/2週)	ADA BS	皮下	22,633	45,266	13,580	176,537
	アダリムマブ BS 40 ペン [CTNK] (1回/2週)		皮下	25,310	50,620	15,186	197,418
	シンボニー 50 シリンジ (1回/4週)		皮下	110,649	110,649	33,195	431,531
	シンボニー 50 オートインジェクター (1回/4週)		皮下	106,324	106,324	31,897	414,664
	シンボニー 100 シリンジ (50mg×2) (1回/4週)	GOL	皮下	221,298	221,298	66,389	863,062
	シンボニー 100 オートインジェクター (50mg×2) (1回/4週)		皮下	212,648	212,648	63,794	829,327
	シムジア 200 シリンジ (1回/2週)		皮下	56,655	113,310	33,993	441,909
	シムジア 200 オートクリックス (1回/2週)	CZP	皮下	55,625	111,250	33,375	433,875
	オノゾラ 30 シリンジ (1回/4週)	OZR	皮下	111,422	111,422	33,427	434,544

2024年4月時点での生物学的製剤の薬価を示しております。

体重 50 Kg の患者の自己負担額が3割負担の方で、1か月で9,327円～66,389円、年間で80,835円～863,62円の負担となります。最安値はインフリキシマブのバイオシミラーでバイオシミラーは先行品に比べて安価となっています。現在、バイオシミラーのある製品は、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブのみです。

## 関節リウマチの状態が悪いほど医療費も高くなる

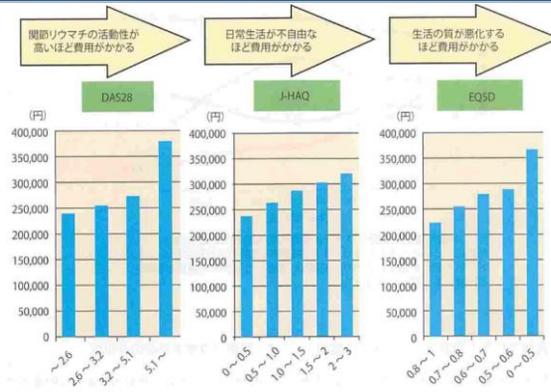


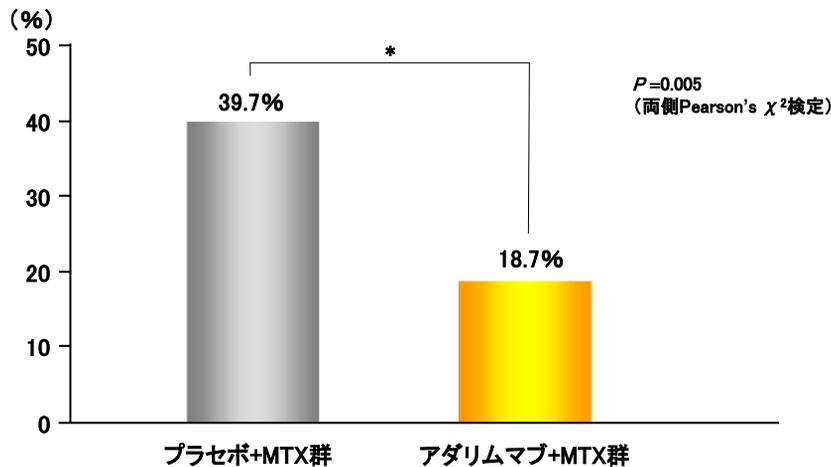
図6 各指標別にみた関節リウマチ患者1人あたりの1年間の自己負担費用 (文献5より引用改変)  
 DAS28 (Disease Activity Score) : 疾患活動性の指標。数字が大きいほど高疾患活動性  
 J-HAQ (Japanese version of health assessment questionnaire) : 身体機能障害の指標。数字が大きいほど機能障害が進行している。  
 EQ5D (EuroQol 5-dimensions) : 生活の質 (QOL) の指標。0が死亡、1が完全な健康を表す。  
 RA患者1人あたりの1年間の自己負担費は、疾患活動性悪化、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

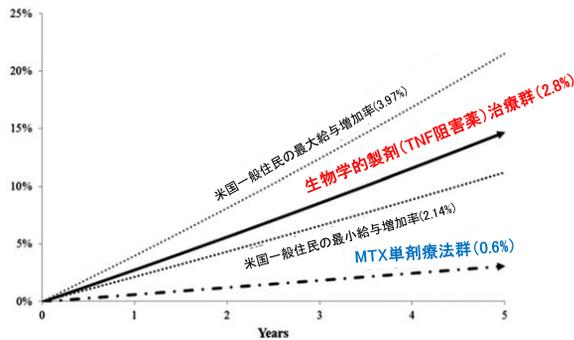


Figure 3. Cumulative regression-adjusted % growth in annual income for patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF or methotrexate monotherapy.

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。

## 寛解達成の有無による医療費(2年間)の比較

### Long-term clinical, functional, and cost outcomes for early rheumatoid arthritis patients who did or did not achieve early remission in a real-world treat-to-target strategy

Table 3 Two-year mean costs per patient by early remission status at 2, 3, and 6 months

	寛解群	非寛解群	P	Mean difference (95% Bca CI)
<b>2-month remission status</b>				
	n = 49	n = 196		
csDMARDs	€109.42 (69.31)	€189.35 (181.56)	<0.01	79.93 (50.26–112.66)
bdMARDs	€237.65 (1406.81)	€3954.25 (7947.93)	<0.01	3716.60 (2574.90–4900.85)
Total medication	€347.07 (1412.90)	€4143.60 (7934.56)	<0.01	3796.52 (2656.30–4980.43)
Consults	€1205.14 (351.08)	€1354.86 (348.730)	<0.01	149.71 (29.59–250.94)
Admissions	€129.91 (662.82)	€196.63 (1346.34)	0.62	66.72 (–206.65–335.77)
Total resource costs	€1335.06 (770.16)	€1551.49 (1407.34)	0.14	216.43 (–92.69–514.34)
<b>3-month remission status</b>				
	n = 69	n = 180		
csDMARDs	€110.18 (69.65)	€197.45 (186.65)	<0.01	87.27 (58.21–120.32)
bdMARDs	€570.57 (2589.90)	€4241.45 (8196.15)	<0.01	3670.87 (2383.90–4977.60)
Total medication	€680.76 (2595.60)	€4438.90 (8179.26)	<0.01	3758.14 (2473.77–5065.11)
Consults	€1171.31 (224.47)	€1380.51 (376.56)	<0.01	209.20 (136.72–283.32)
Admissions	€92.26 (560.04)	€214.11 (1403.89)	0.32	121.85 (–95.97–362.86)
Total resource costs	€1263.56 (626.04)	€1594.62 (1467.02)	0.01	331.06 (97.03–584.13)
<b>6-month remission status</b>				
	n = 127	n = 118		
csDMARDs	€133.81 (84.07)	€215.71 (219.23)	<0.01	81.90 (48.12–123.47)
bdMARDs	€1393.89 (4932.71)	€5336.85 (8842.59)	<0.01	3942.96 (2153.49–5679.11)
Total medication	€1527.70 (4933.35)	€5552.56 (8815.57)	<0.01	4024.87 (2232.16–5749.95)
Consults	€1234.87 (307.53)	€1427.07 (375.95)	<0.01	192.19 (108.03–275.52)
Admissions	€103.02 (726.73)	€271.11 (1623.98)	0.30	168.09 (–94.83–498.75)
Total resource costs	€1337.89 (847.40)	€1698.17 (1654.13)	0.04	360.28 (68.77–694.40)

Peter M, et al Clin Rheumatol 2019;38:2727–2736

早期（2～6か月）に寛解を達成した群と達成しなかった群では2年間の医療費に差が生じます。

早期に十分な医療を行うことの大切さも経済的な面からも言えると思います。

## 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区分ウ (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27万円未満の方)	57,600円	44,400円
⑤区分オ (世帯所得者) (世帯所得者が市区町村税地の非課税者等)	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	
	外単 (個人ごと)	外単・入院 (世帯)
①増設並み所得者 (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 (③および④以外の方)	14,000円	57,600円 [多額該当: 44,400円]
③世帯所得者	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。

## バイオシミラーって何ですか？



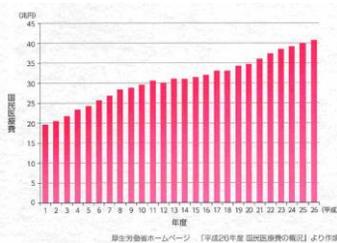
### 後発医薬品

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>

22

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。

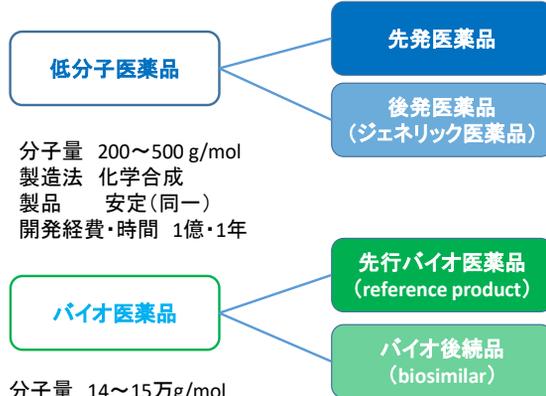
ジェネリック医薬品は同じ成分が含まれているのでたぶん効果は同じだろうと考え臨床試験は省かれています。一方、バイオシミラーは化学構造が先発品と少し異なっているため臨床試験が行われており効果が同じであることが証明されています。

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

## 高価な生物学的製剤

bDMARD・JAK阻害薬・MTXの薬価および患者負担額の一覧（体重50kgの患者自己負担額（3割負担）、2024年4月現在）

分類	薬剤名（商品名）	薬剤名（一般名）	投与経路	薬価* （円）	1か月薬価* （円）（28日）	1か月あたりの 3割負担額*（円）	年間（52週）での 3割負担額*（円）
bDMARD (TNF阻害薬)	レミケード 100 (3mg/kg 1回/8週)	IFX	点滴	54,950	54,950	16,485	214,301
	レミケード 100 (6mg/kg 1回/8週)		点滴	54,950	82,425	24,728	321,458
	レミケード 100 (10mg/kg 1回/8週)		点滴	54,950	137,375	41,213	535,763
	インフリキシマブ BS 100 (3mg/kg 1回/8週)	IFX BS	点滴	20,727	20,727	6,218	80,835
	インフリキシマブ BS 100 (6mg/kg 1回/8週)		点滴	20,727	31,091	9,327	121,253
	インフリキシマブ BS 100 (10mg/kg 1回/8週)		点滴	20,727	51,818	15,545	202,088
	エンブレル 25 シリンジ (2回/週)	ETN	皮下	9,965	79,720	23,916	310,908
	エンブレル 25 ペン (2回/週)		皮下	9,334	74,672	22,402	291,221
	エンブレル 25 クリックワイズ用 (2回/週)		皮下	9,780	78,240	23,472	305,136
	エンブレル 50 シリンジ (1回/週)		皮下	20,567	82,268	24,680	320,845
	エンブレル 50 ペン (1回/週)		皮下	18,359	73,436	22,031	286,400
	エンブレル 50 クリックワイズ用 (1回/週)		皮下	19,771	79,084	23,725	308,428
	エタネルセプト BS 25 シリンジ (2回/週)	ETN BS	皮下	6,234	49,872	14,962	194,501
	エタネルセプト BS 25 ペン (2回/週)		皮下	5,881	47,048	14,114	183,481
	エタネルセプト BS 50 シリンジ (1回/週)		皮下	11,768	47,072	14,122	183,581
	エタネルセプト BS 50 ペン (1回/週)	ADA	皮下	11,227	44,908	13,472	175,141
	ヒュミラ 40 シリンジ (1回/2週)		皮下	51,553	103,106	30,932	402,113
	ヒュミラ 40 ペン (1回/2週)		皮下	48,988	97,976	29,393	382,106
	ヒュミラ 80 シリンジ (1回/2週)		皮下	101,554	203,108	60,932	792,121
	ヒュミラ 80 ペン (1回/2週)	ADA BS	皮下	95,070	190,140	57,042	741,544
	アダリムマブ BS 40 シリンジ (1回/2週)		皮下	24,475	48,950	14,685	190,905
	アダリムマブ BS 40 ペン [FKB] [兼一三共] [MA] (1回/2週)		皮下	22,633	45,266	13,580	176,537
	アダリムマブ BS 40 ペン [CTNK] (1回/2週)	GOL	皮下	25,310	50,620	15,186	197,418
	シンボニー 50 シリンジ (1回/4週)		皮下	110,649	110,649	33,195	431,531
	シンボニー 50 オートインジェクター (1回/4週)		皮下	106,324	106,324	31,897	414,664
	シンボニー 100 シリンジ (50mg×2) (1回/4週)		皮下	221,298	221,298	66,389	863,062
	シンボニー 100 オートインジェクター (50mg×2) (1回/4週)	GZF	皮下	212,648	212,648	63,794	829,327
	シムジア 200 シリンジ (1回/2週)		皮下	56,655	113,310	33,993	441,909
	シムジア 200 オートクリックス (1回/2週)		皮下	55,625	111,250	33,375	433,875
	オノゾラ 30 シリンジ (1回/4週)	OZR	皮下	111,422	111,422	33,427	434,544

2024年4月時点での生物学的製剤の薬価を示しております。

体重 50 Kg の患者の自己負担額が3割負担の方で、1か月で9,327円～66,389円、年間で80,835円～863,62円の負担となります。最安値はインフリキシマブのバイオシミラーでバイオシミラーは先行品に比べて安価となっています。現在、バイオシミラーのある製品は、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブのみです。