



地方独立行政法人 神戸市民病院機構
神戸市立医療センター中央市民病院
Kobe City Medical Center General Hospital

研修医講義
2022.8.18



関節リウマチにおける生物学的製剤と JAK阻害薬の使い方

神戸市立医療センター中央市民病院
膠原病・リウマチ内科
大村 浩一郎

バイオとJak阻害の種類

• TNF阻害薬



アクテムラ

ケブザラ

• 抗IL-6阻害薬



オレンシア

• T細胞機能阻害薬



ゼルヤンツ

オルミエント

スマイラフ

リンヴォック

ジセレカ

• JAK阻害薬





関節リウマチの薬物治療史

- 抗TNF製剤
- 抗IL-6R製剤
- 抗T細胞製剤

バイオ製剤

バイオシミラー
(IFX, ETN, ADA)

2003年
レミケード

2008年
アクテムラ

2010年
オレンシア

2013年
シムジア

2005年
エンブレル

2008年
ヒュミラ

2011年
シンポニー

2018年
ケブザラ

1970年代

1980年代

1990年代

2000年代

2010年代

2020年代

1970年
ソオゾール

1987年
リマチル

1999年
リウマトレックス

2013年
ゼルヤンツ

2019年
スマイラフ

2020年
ジセレカ

1979年
メタルカプターゼ

1995年
アザルフィジン

2012年
ケアラム

2017年
オルミエント

2020年
リンヴォック

従来の抗リウマチ薬

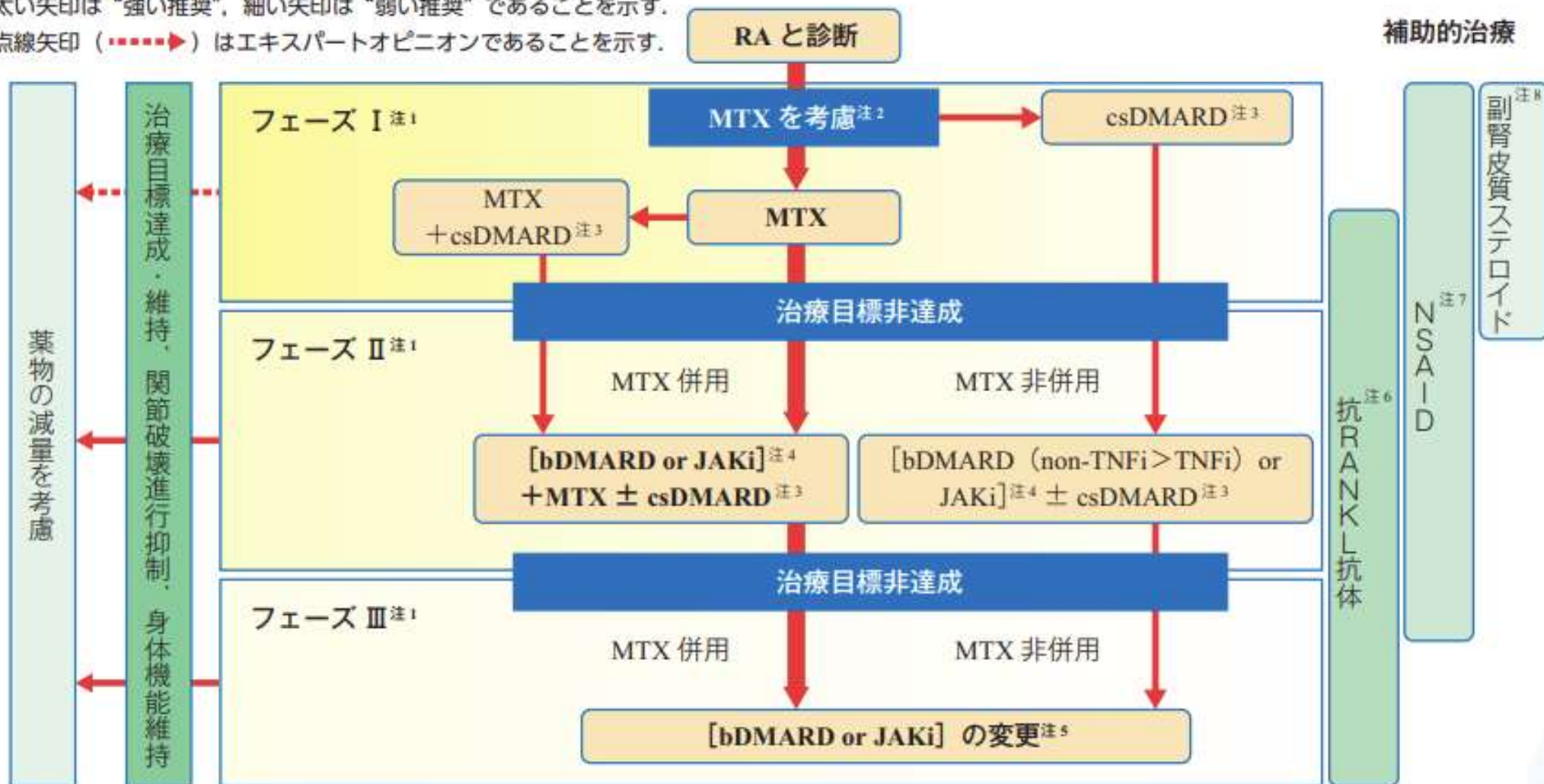
JAK阻害薬

NSAIDs & ステロイド

ルノワールの時代は
アスピリンのみ

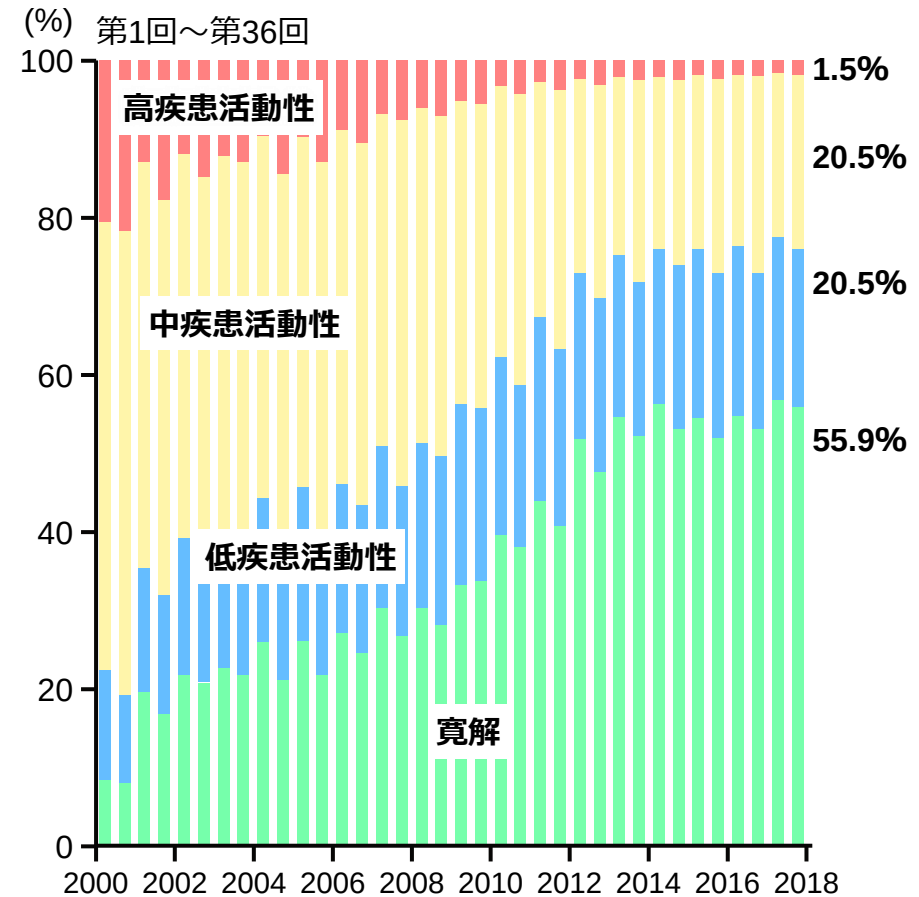
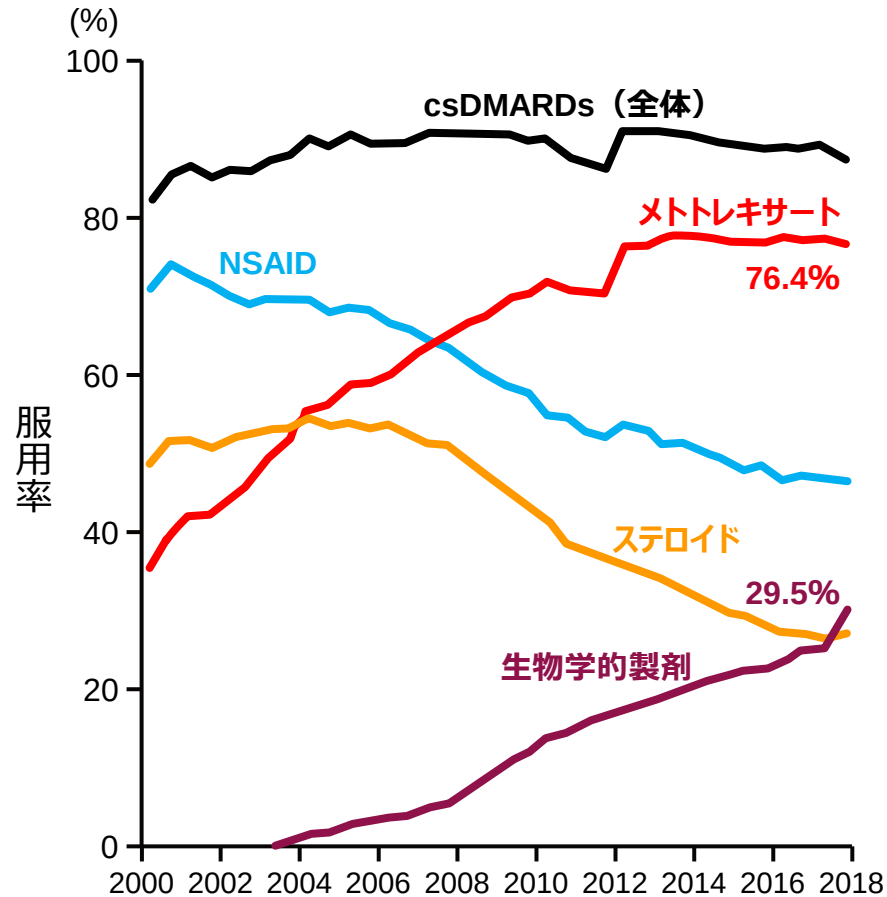
関節リウマチ診療ガイドライン 2020 薬物治療アルゴリズム

太い矢印は“強い推奨”，細い矢印は“弱い推奨”であることを示す。
点線矢印（----->）はエキスパートオピニオンであることを示す。



注4：長期安全性，医療経済の観点から bDMARD を優先する。

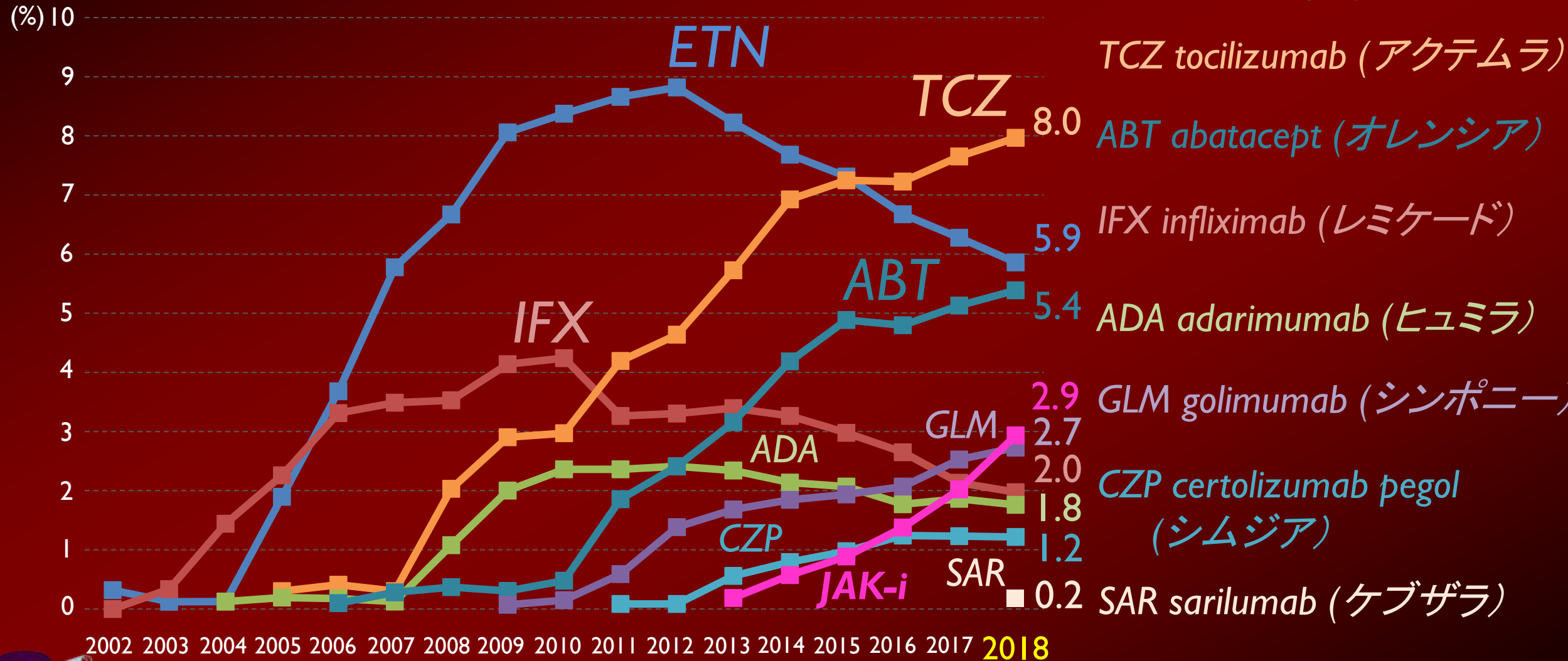
IORRAコホートにおける使用薬剤および寛解率の推移 関節リウマチ治療の進歩 IORRA2000～2018



対象：2000年～2018年に東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センターに通院中の全関節リウマチ患者（約6,000名）

方法：年2回、外来受診時に調査票を渡し、患者自身に記入してもらい、後に郵送で回収した。IORRAデータベースの内容は、患者の自己申告による記載項目（身体機能障害度・患者評価VAS、自覚症状、合併病態、検査、手術、入院、服用薬、副作用など）、医師評価項目（腫脹関節や疼痛関節などの関節所見、医師評価VAS）、臨床検査項目（DAS28による疾患活動性評価・有害事象評価など）を合わせた主要3ドメインからなる。疾患活動性の経年的変化を示す。

全国RA患者約1万例の Biologics/JAK-i (%/total)内訳の推移



First Bioに何を使うか？

バイオの種類と特徴

すべて覚える必要ありません

特徴のあるバイオから覚えていきましょう

	2003年7月	2005年6月	2008年4月	2008年6月	2010年9月	2011年7月	2013年2月	2013年3月	2013年6月	2014年11月
認可	2003年7月	2005年6月	2008年4月	2008年6月	2010年9月	2011年7月	2013年2月	2013年3月	2013年6月	2014年11月
クラス	抗TNFキメラ抗体	可溶性TNF受容体	ヒト化抗IL6R抗体	ヒト型抗TNF抗体	CTLA4-Ig	ヒト化抗TNF抗体	ペグ化抗TNF抗体	ヒト化抗IL6R抗体	CTLA4-Ig	抗TNFキメラ抗体
薬品名	レミケード	エンブレル	アクテムラ	シムラ	オレンシア	シムラ	シムラ	アクテムラ皮下注	オレンシア皮下注	インフリキシマブBS
一般名	infliximab	etanercept	tocilizumab	adalimumab	abatacept	golimumab	certolizumab pegol	tocilizumab	abatacept	infliximab biosimilar 1
メーカー	田辺三菱	ファイザー/武田	中外	エーザイ/アッヴィ	ブリストル/小野	ヤンセン/田辺三菱	UCB/アステラス	中外	ブリストル/小野薬品	日本化薬
製剤イメージ										
	粉末	プレフィルドシリンジ オートインジェクター	液剤	プレフィルドシリンジ	粉末	プレフィルドシリンジ	プレフィルドシリンジ	プレフィルドシリンジ オートインジェクター	プレフィルドシリンジ	粉末
投与頻度	1回/8週	1-2回/週	1回/4週	1回/2週	1回/4週	1回/4週	1回/2週	1回/2週	1回/週	1回/8週
投与方法	点滴2時間	皮下注射	点滴1時間	皮下注射	点滴30分	皮下注射	皮下注射	皮下注射	皮下注射	点滴2時間
標準投与量	3-10mg/Kg	25mg/body: 2回/週 50mg/body: 1回/週	8mg/Kg	40mg/30Kg以上	1000mg/100Kg未満 750mg/60-100Kg 500mg/60Kg未満	50-100mg/body	200mg/body	162mg/body	125mg/body	3-10mg/Kg
増量等	0.2, 0.6週, 以降8週間隔。 8週間隔であれば 10mg/Kgまで増量可。 間隔短縮の場合は 6mg/Kgまで増量可。4週 まで間隔短縮可。	増量は不可	増量は不可	MTX非併用下では、 80mg/Kgまで増量可	0.2, 4週以降、4週間隔	MTX併用下で50mgで開始し100mgまで増量可。MTX非併用下では100mgで開始。	400mgで0.2, 4週、以降200mgを2週間隔。安否すれば400mg/4週間隔も可。	増量は不可	増量は不可	0.2, 0.6週, 以降8週間隔。 8週間隔であれば 10mg/Kgまで増量可。 間隔短縮の場合は 6mg/Kgまで増量可。4週 まで間隔短縮可。
薬価	89,536/1V(100mg)	15,746/1V(25mg) 31,069/1V(50mg)	90,611/1V(400mg) 45,807/1V(200mg) 18,592/1V(80mg)	65,144/1V(40mg)	54,995/1V(250mg)	126,622/1V(50mg)	63,494/1V(200mg)	39,291/1V(AI) 39,143/1V(PFS)	27,947/1V(PFS)	58,814/1V(100mg)
通常投与量での自己負担額(参考)	2ヶ月(3割負担)で、 200mg x 1回 66Kg未満: 約5.4万円 - 99Kg未満: 約8.1万円 - 初回の月は倍額	2ヶ月(3割負担)で、 25mg or 50mg x 8回 約3.8万円 (25mg) 約7.5万円 (50mg)	2ヶ月(3割負担)で、 400mg x 2回 50Kg: 約5.4万円 60Kg: 約6.5万円 75Kg: 約8.2万円	2ヶ月(3割負担)で、 40mg x 4回 約7.8万円	2ヶ月(3割負担)で、 500mg x 2回 60Kg未満: 約6.6万円 100Kg未満: 約9.9万円 初回の月は倍額	2ヶ月(3割負担)で、 50mg x 2回 約7.6万円	2ヶ月(3割負担)で、 200mg x 4回 約7.6万円 初回の月は倍額	2ヶ月(3割負担)で、 162mg x 4回 約4.7万円	2ヶ月(3割負担)で、 125mg x 8回 約6.7万円 初回の月は倍額(負担投与をする場合)	2ヶ月(3割負担)で、 200mg x 1回 66Kg未満: 約3.6万円 - 99Kg未満: 約5.4万円 - 初回の月は倍額
入院	DPC包括評価対象	DPC包括評価対象	DPC包括評価対象	DPC包括評価対象	DPC包括評価対象	DPC包括評価対象	DPC包括評価対象	DPC包括評価対象	DPC包括評価対象	DPC包括評価対象
外来加算	外来化学療法加算 (350~430点)	在宅自己注射指導管理 (190点/月)	外来化学療法加算 (350~430点)	在宅自己注射指導管理 (100点/月)	外来化学療法加算 (350~430点)	なし	在宅自己注射指導管理 (100点/月)	在宅自己注射指導管理 (100点/月)	在宅自己注射指導管理 (190点/月)	外来化学療法加算 (350~430点)
MTX併用	必須	必須ではないが、併用の方が効果が高い	原則不要、併用も可	必須ではないが、併用の方が効果が高い	原則不要、併用も可	必須ではないが、併用の方が効果が高い	必須ではないが、併用の方が効果が高い	原則不要、併用も可	原則不要、併用も可	必須
効果発現	早い	早い	やや遅い	早い	早い	早い	早い	やや遅い	早い	早い
特徴	効果が強く、効果発現も早い	効果が強く、効果発現も比較的はやい。半減期が長く投与中止が速やかにできる。	効果は強いが、効果発現がやや遅い	効果が強く、効果発現も比較的はやい	効果が強く、効果発現も比較的はやい	効果が強く、効果発現も比較的はやい	効果が強く、効果発現も比較的はやい。脂盤を通過しにくい。	効果は強いが、効果発現も比較的はやい	効果が強く、効果発現も比較的はやい	薬剤費が安い。効果が強く、効果発現も比較的はやい
脂盤抑制	MTX併用で期待できる	MTX併用で期待できる	MTX併用なしでも期待できる	MTX併用で期待できる	MTX併用で期待できる	MTX併用で期待できる	MTX併用で期待できる	MTX併用なしでも期待できる	MTX併用で期待できる	MTX併用で期待できる
副作用	感染症 結核、B型肝炎 投与時反応	感染症 結核、B型肝炎	感染症 結核、B型肝炎 肺炎 (感染に気づきにくい。CRPは使用不能なのでWBCや臨床所見で判断)	感染症 結核、B型肝炎	感染症 結核、B型肝炎	感染症 結核、B型肝炎	感染症 結核、B型肝炎	感染症 結核、B型肝炎	感染症 結核、B型肝炎	感染症 結核、B型肝炎 投与時反応
長期投与	長期投与で効果が減弱すること(2次無効)がある。寛解すれば50%が投与中止(bio-free)が可能とされる	中止時の病勢悪化(リバウンド)に注意。半量維持も推奨される。	長期投与で効果が減弱が少ない。寛解すれば10%程度は全投与を中止(drug-free)が可能とされる	長期投与で効果が減弱が少ない。寛解すれば50%程度は投与中止(bio-free)が可能とされる	長期投与で効果が減弱が少ないとされる	長期投与で効果が減弱が少ないとされる	TNF阻害薬投与例でも高い有効性が期待される	長期投与で効果が減弱が少ない。寛解すれば10%程度は全投与を中止(drug-free)が可能とされる	長期投与で効果が減弱が少ないとされる	長期投与で効果が減弱すること(2次無効)がある。寛解すれば50%が投与中止(bio-free)が可能とされる
手術時期	投与期間の真ん中	前後1週間休薬	投与期間の真ん中	前後2週間休薬	投与期間の真ん中	投与期間の真ん中	投与期間の真ん中	投与期間の真ん中	前後1週間休薬	投与期間の真ん中
その他の適応	尋常性乾癬 関節症性乾癬 強直性脊椎炎 クローン病 潰瘍性大腸炎 ベーチェット病(眼)	若年性特発性関節炎	若年性特発性関節炎 キャッスルマン病	若年性特発性関節炎 関節症性乾癬 強直性脊椎炎 クローン病 潰瘍性大腸炎 ベーチェット病(眼)						クローン病 潰瘍性大腸炎

鉄則！

合併症のある患者、感染症が心配な患者、高齢者

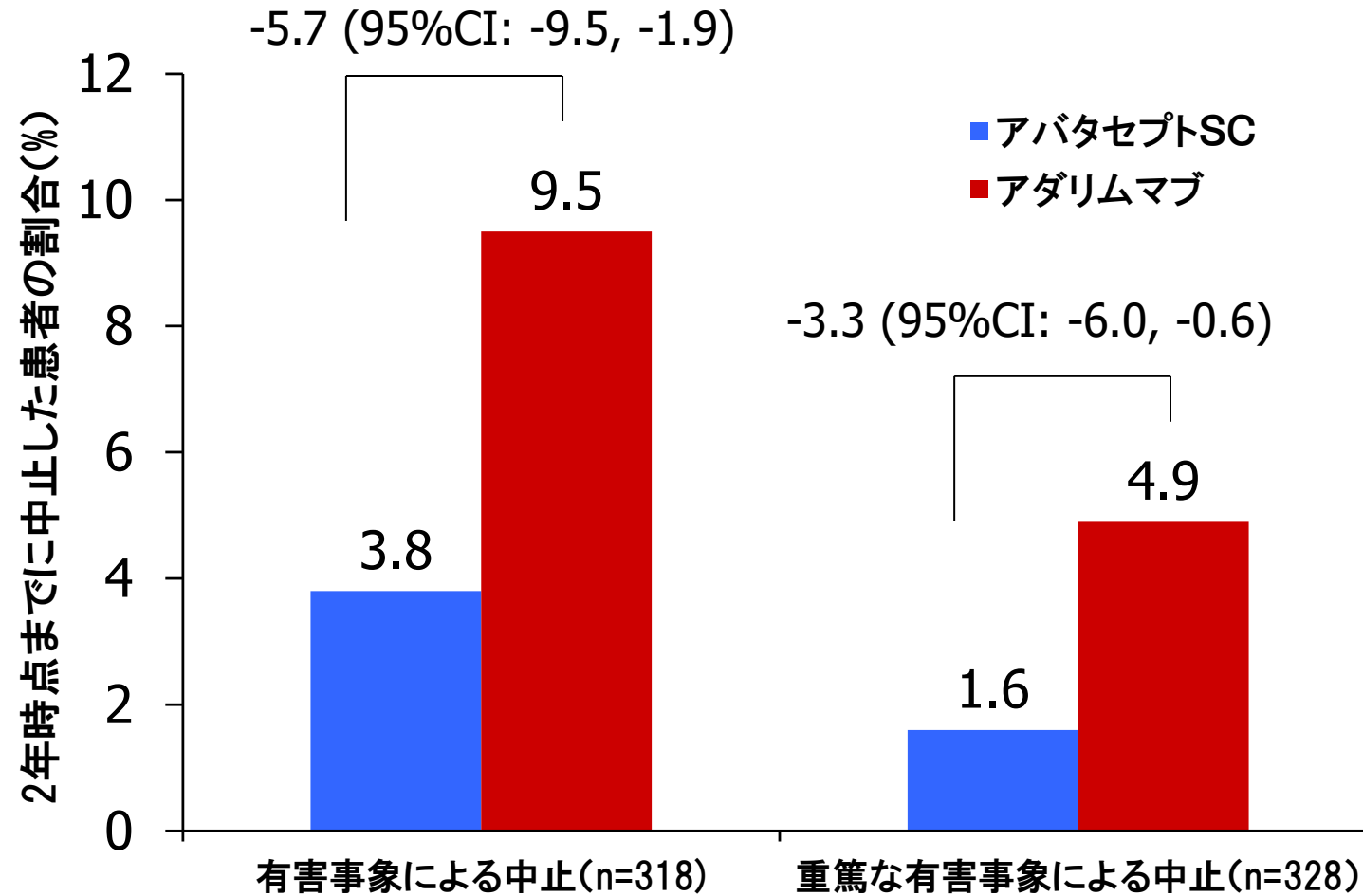
オレンシアの1択です

(次はシンポニー、エタネルセプト半量)

RA生物学的製剤の使用成績調査 安全性(全例調査)

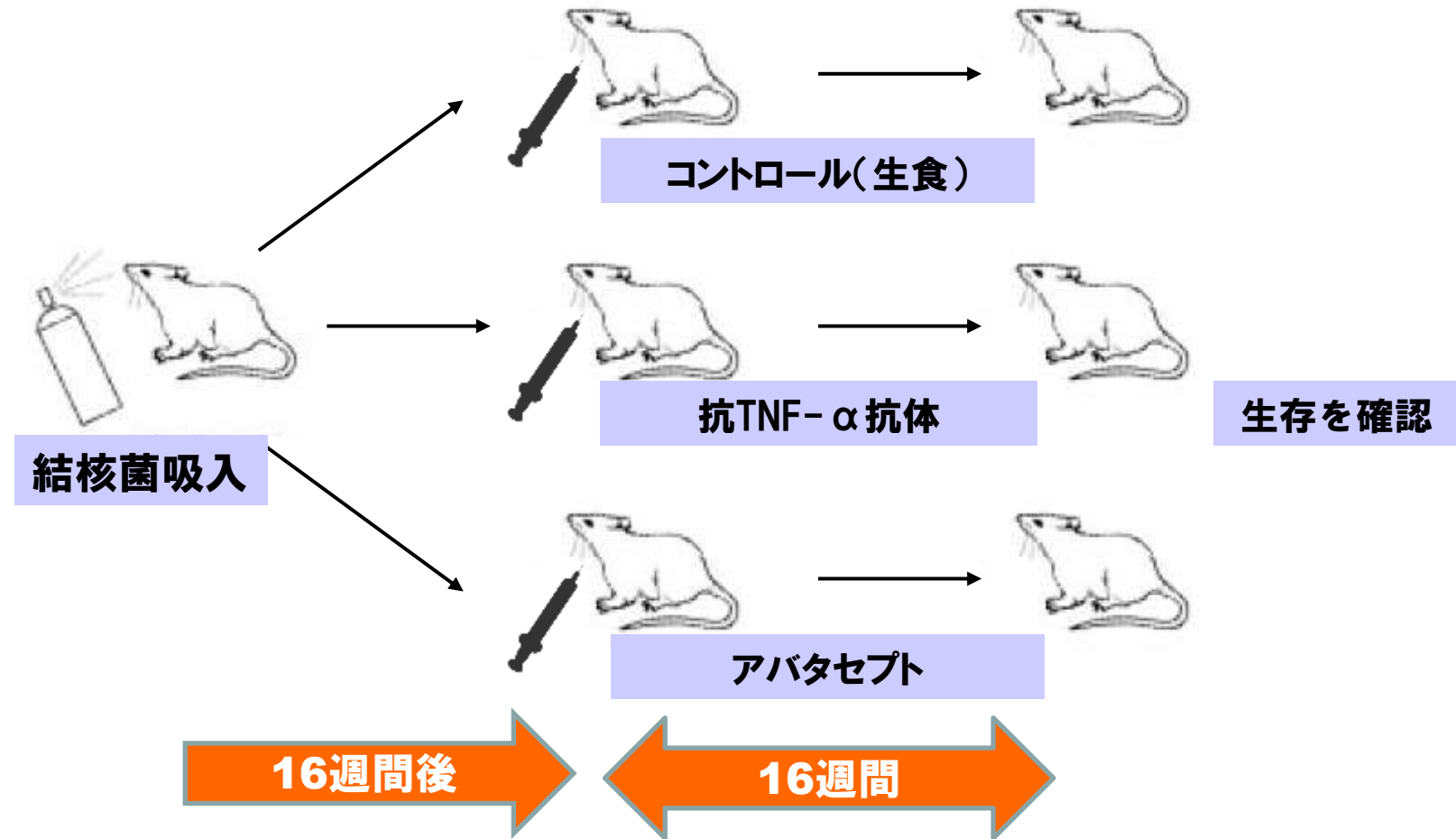
	IFX ¹⁾ (N=5,000)	ETN ²⁾ (N=13,894)	TCZ ³⁾ (N=7,901)	ADA ⁴⁾ (N=7,740)	ABT ⁵⁾ (N=3,985)	GLM ⁶⁾ (N=1,216)
平均年齢(歳)	55.1	58.1	58.7	60.1	61.3	62.0
平均罹病期間	9.9	9.4	10.4	10.5	10.3	10.9
生物学的製剤前治療歴	1.0	13.5	62.8	42.1	69.1	58.2
MTX併用あり (%)	100	55.9	55.8	71.1	67.0	80.7
Stage I + II (%)	28.4	29.7	35.1	37.9	36.9	41.6
Class I + II (%)	63.9	66.9	73.7	73.6	75.1	71.3
発現例数(%)						
有害事象	33.1	31.2	—	27.8	24.9	—
重篤な有害事象	8.5	6.2	—	6.1	4.1	—
副作用	28.0	26.7	38.0	24.0	15.3	16.3
重篤な副作用	6.2	4.6	7.5	4.5	2.5	4.3
感染症	18.4	—	10.0	7.0	5.9	7.4
重篤な感染症	4.0	2.4	3.6	2.4	1.0	1.8
結核	0.3	0.1	0.1	0.1	0.03	0.1

AMPLE試験（ADAとABTのhead-to-head RCT） 2年間の有害事象による中止率

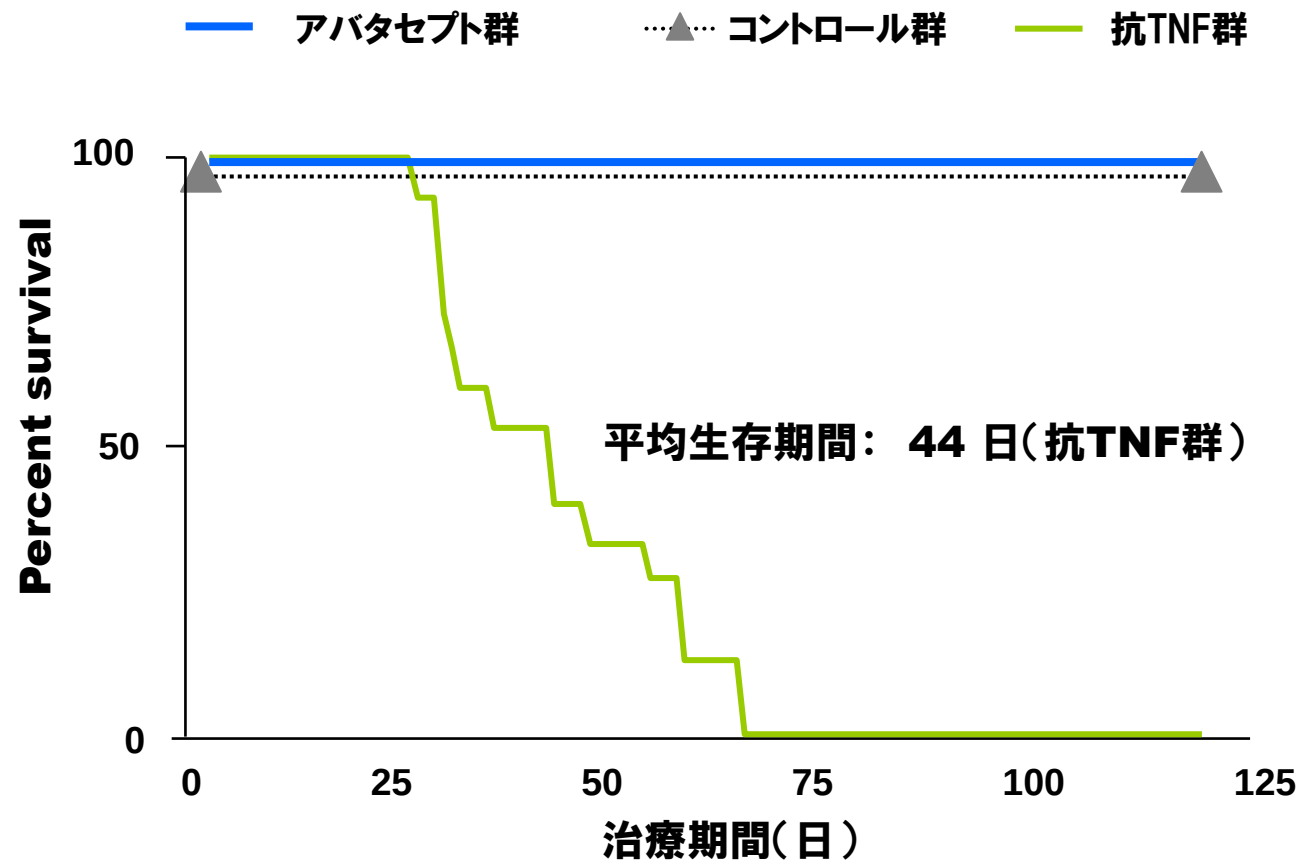


ITT解析

マウスの自然免疫への影響を調べる実験



結核菌感染マウスの生存曲線



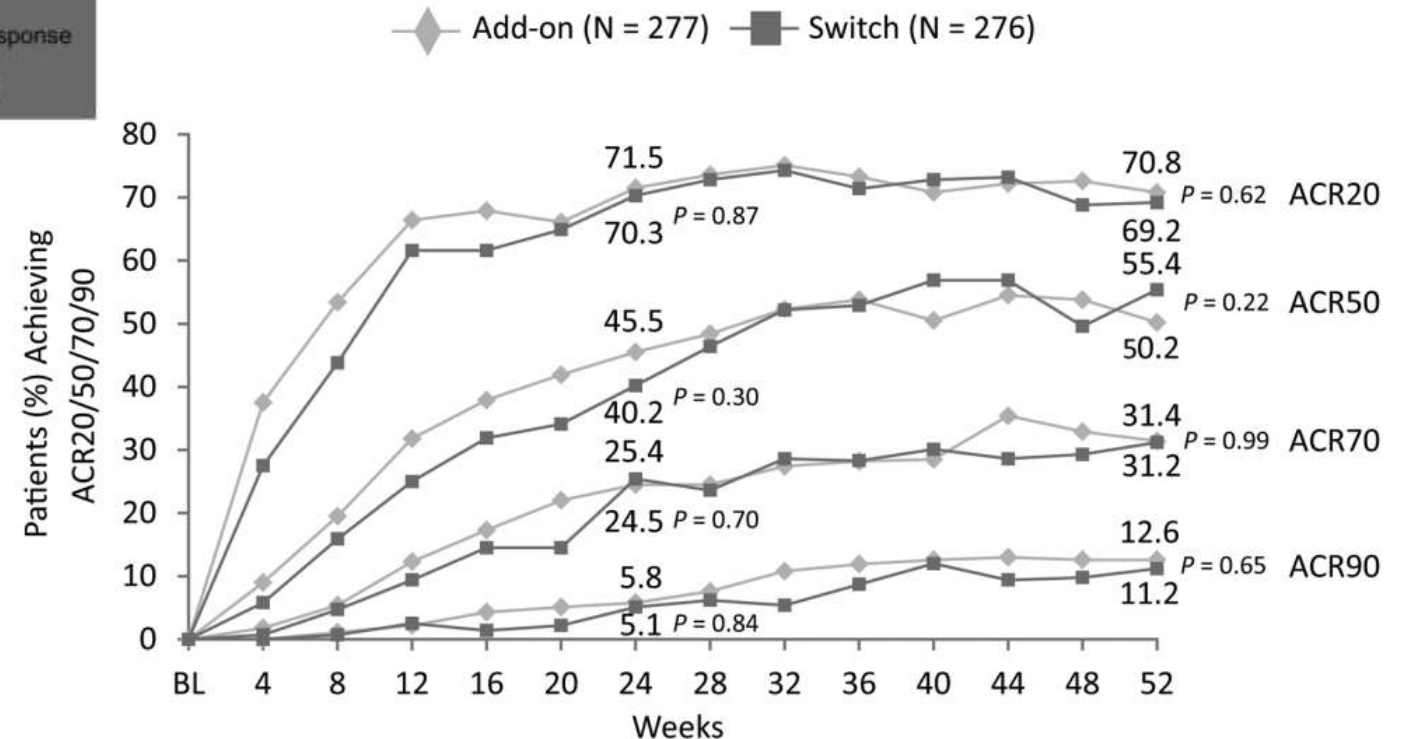
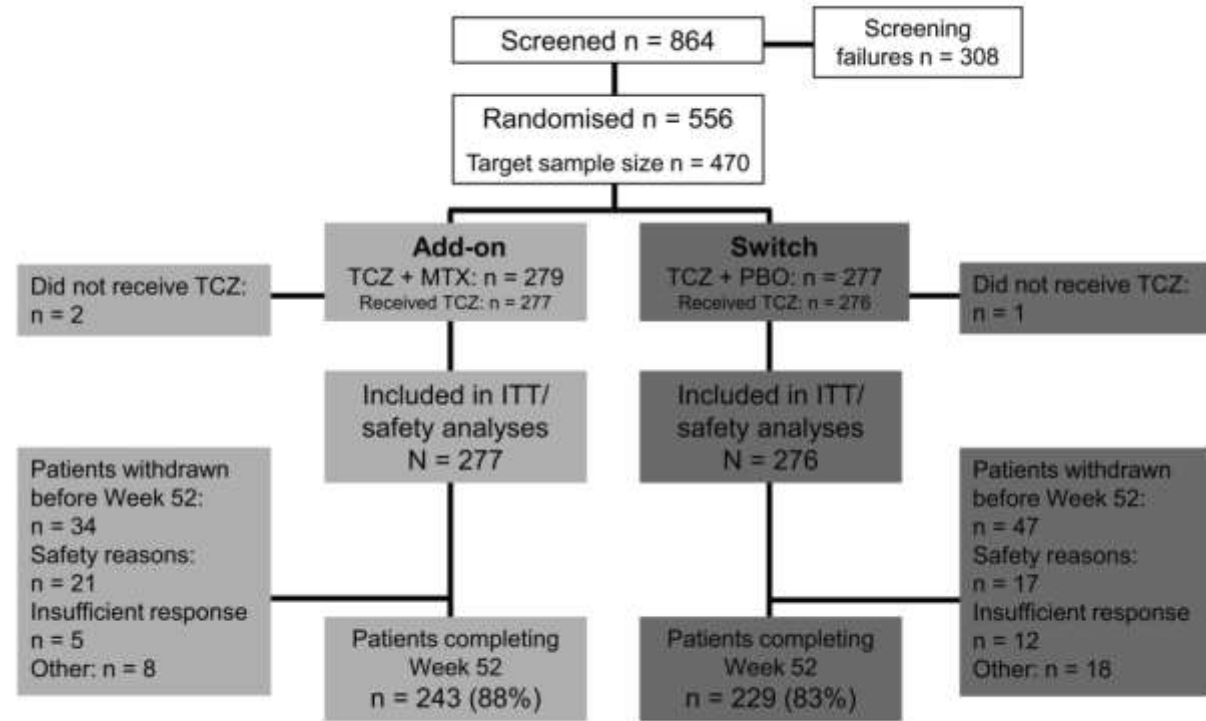
鉄則 2

MTXの使用困難例

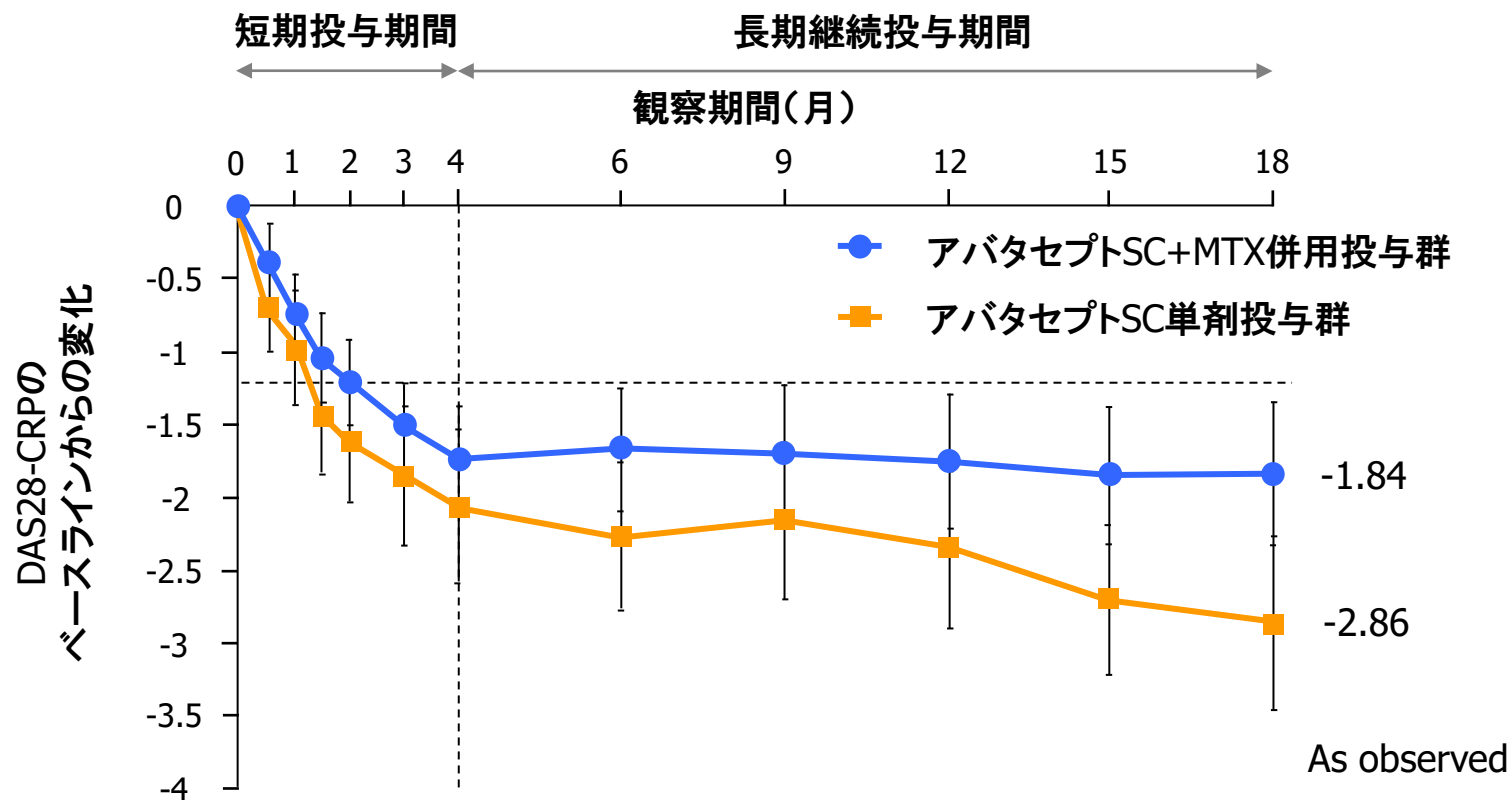
IL-6R阻害薬（アクテムラ、ケブザラ） or
オレンシアを優先

MTX-LPD既往であればリツキサン

アクテムラはMTX (-)でもほぼ同様の効果 by ACT-RAY試験

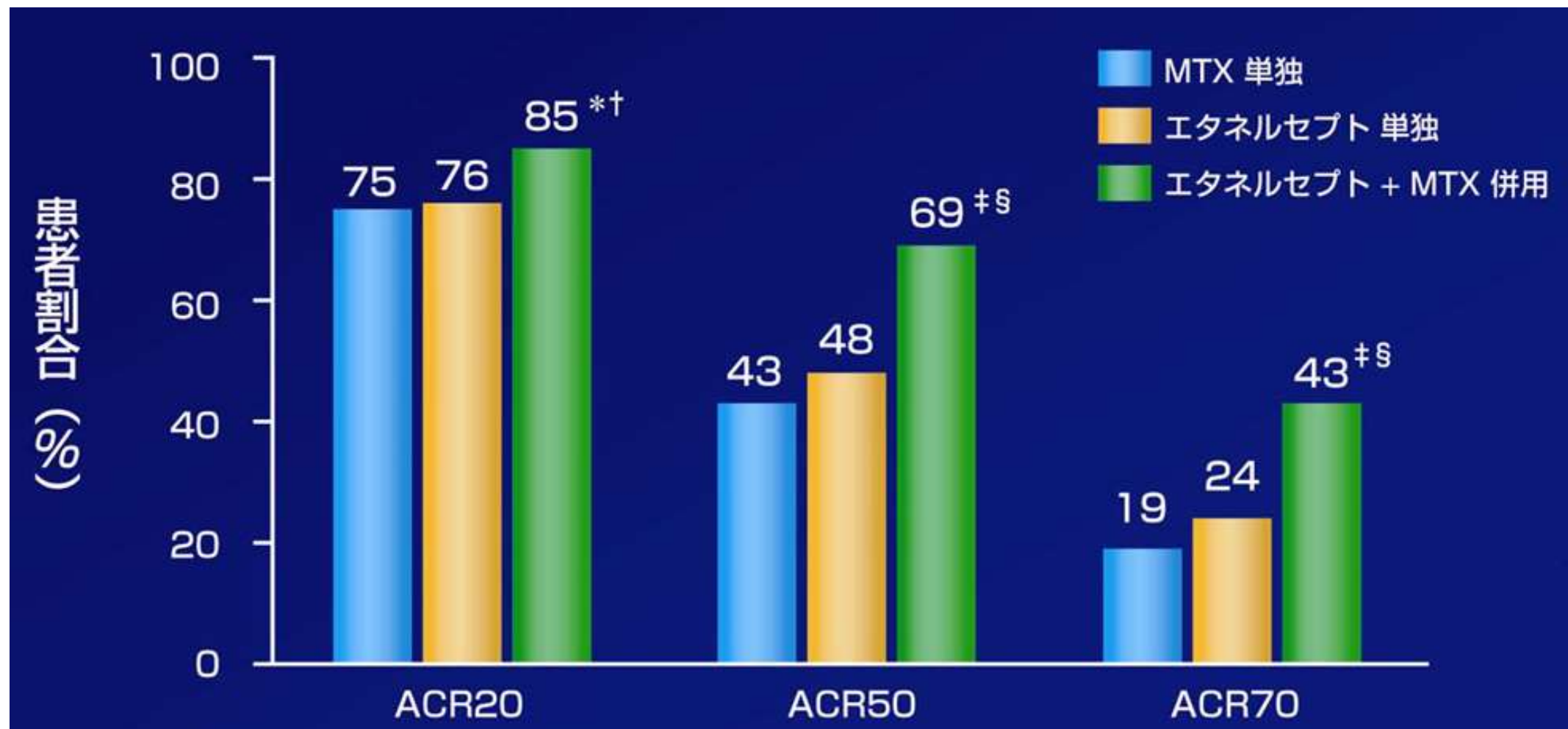


オレンシア皮下注のMTX併用の有無による比較 (ACCOMPANY試験)



観察期間(月)	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	9	12	15	18
アバタセプトSC+MTX併用投与群(n)	47	46	45	46	46	46	46	45	43	41	41	39
アバタセプトSC単剤投与群(n)	43	41	41	39	42	41	42	42	42	40	38	35

抗TNF製剤はMTX併用で有効性があがる (TEMPO試験)



鉄則 3

医療費を抑制したい場合

単純に一番安いバイオはインフリキシマブBS

(200mg/回、2ヶ月に1回点滴、3割負担で約9,000円/月)

次いでアクテムラ、

(162mg/回、2週に1回皮下注、3割負担で約19,500円/月)

半量処方でいくという方法もあり

エタネルセプトBS

(50mg/回、2週毎、3割負担で約8,300円/月)

鉄則 3.1

医療費を抑制したいが短期間なら高額払える場合

高額療養費制度の説明をして、適応可能なら、
むしろ高額な薬剤を選択することで患者負担を減らせる

(病院HP 膠原病・リウマチ内科の

「患者さんへのワンポイントアドバイス」3と4を参照)

69歳以下、年収770万円以下の患者の限度額は約8万円なので、

ヒュミラ 40mg 2週毎 3ヶ月分処方すると、約96,000円/回
で限度額を超え、4回目からは限度額は44,000円となり14,700
円/月の支出となる。高額薬は他にシムジア、シンポニー、オ
レンシア、JAK阻害薬

鉄則 4

自己注射できない場合

点滴薬 インフリキシマブ、アクテムラ、オレンシアの3択
内服薬 JAK阻害薬

鉄則 5

抗CCP抗体 (+++)の場合
オレンシア

抗CCP抗体 (-)の場合
IL-6R阻害薬 or TNF阻害薬 or JAK阻害薬

鉄則 6

IL-6R阻害薬（アクテムラ、ケブザラ）は
エキスパート向け

関節所見をとらない人は使ってはいけない
（CRP, ESR, MMP-3は指標になりません）

感染症に細心の注意を

鉄則 7

CRPが10mg/dLを超えるような関節炎は、
IL-6R阻害薬（アクテムラ、ケブザラ）

効果不十分ではアクテムラs.c.をweeklyに

附則 I

TNF阻害薬の使い分け ⇒ ほぼ好みです

それぞれの特徴

- ・インフリキシマブ^{BS} 最安
- ・インフリキシマブ 3 → 10mg/kgまで増量可
- ・エタネルセプト 半量でも効果あり。半減期短く安心感
- ・アダリムマブ 約15年連続売り上げ世界一
- ・シムジア 胎盤通らず、妊娠中使いやすい。肥満者も
- ・シンポニー 月1回で最も使いやすい。有効性にやや難
- ・オゾラリズマブ まもなく承認予定。有効性すごいかも

附則 2

- ・ ヒト化抗体、完全ヒト型抗体の差はほぼなし
完全ヒト型でも抗薬物抗体は結構できる
- ・ キメラ型（IFXとRTX）はややinfusion reaction多い
とはいえ重症infusion reactionは0.5%程度
（なおIFX再投与ではinfusion reaction 約30%）
- ・ Bio Freeの実績もあまり気にしない
深い寛解が得られればどの薬剤でも可能
同様に減量、投与間隔延長もどれでも可能

附則 3

- ・ 効果の強さはどのバイオでも50歩100歩
個人的意見としてオレンシアとシンポニーはやや弱い
IL-6R阻害薬は深い寛解が得られやすい印象
- ・ 効果発現の速さも50歩100歩
一般にオレンシアやアクテムラは効果発現が遅い
と考えられがちだが、アダリムマブと大差ない
- ・ アクテムラやシンポニーはあまり痛くないらしい

5種類のJAK阻害薬の使い分け（私見）

薬品名	特徴
トファシチニブ（ゼルヤンツ）	豊富なエビデンスと適応疾患
バリシチニブ（オルミエント）	強力、アトピー、Covid19肺炎、 円形脱毛症にも適応
ペフィシチニブ（スマイラフ）	併用薬、腎障害問題なし 初心者向けJAKi
ウパダシチニブ（リンヴォック）	最強。PsAにも適応。
フィルゴチニブ（ジセレカ）	帯状疱疹少なく、効果も強い



地方独立行政法人 神戸市民病院機構

神戸市立医療センター中央市民病院

Kobe City Medical Center General Hospital



ご清聴ありがとうございました

神戸市立医療センター中央市民病院