

## 生物学的製剤の使われ方は時代とともに変化してきました

### ●はじめに

日本で関節リウマチ治療薬として生物学的製剤が使われるようになったのは2003年です。それから12年、最初は1つしかなかった生物学的製剤の種類も、今はずいぶん増えて7種類になりました（バイオシミラーを含めると8製剤）。

関節リウマチに対する生物学的製剤の研究はたくさんあります。今回、私たちはそれぞれの生物学的製剤が発売された時期ごとに、当センターでどのような患者さんにその生物学的製剤が使用されたかを、時代を追って調べてみました。

### ●当センターにおいて「それぞれの生物学的製剤発売後最初の1年間」に投与を開始された関節リウマチ患者さんの特徴はこのように変わってきました

2003～2011年までに発売された6種類の生物学的製剤を、それぞれ発売後最初の1年間で当センターではどのような患者さんに投与されて、どのような効果が表れたのかを調べてみました。

#### <どのような患者さんに投与されていたの？>

それぞれの生物学的製剤の発売開始時期、投与された患者さんの状況数などを表1に示します。

それぞれの生物学的製剤を投与された患者さんの年齢は平均50～60歳、リウマチになってからの期間（平均罹病期間）は6～10年と、時代による違いはほとんどありませんでした。

また、併用された内服薬について調べましたが、メトトレキサート（リウマトレックス®など）は、2003年に発売されたレミケード®の時には平均7.6mg/週だった服用量が2011年のシンポニー®の時には平均9.5mg/週にまで増えていました。生物学的製剤導入前までにしっかりとメトトレキサートでの治療を試みられた方が増えていることがわかります。逆にステロイド薬（プレドニン®、プレドニゾロン®など）は、服用されている患者さんの割合は87.5%

表1 当センターで「生物学的製剤発売後最初の1年間」に投与を開始された関節リウマチ患者さんの特徴

生物学的製剤	発売時期	投与された患者さんの数	メトトレキサート併用割合 (%)	メトトレキサートの量 (mg/週)	プレドニゾロン併用割合 (%)	プレドニゾロンの量 (mg/日)
レミケード®	2003年7月	49	100	7.6	87.5	6.7
エンブレル®	2005年3月	50	59.5	8.4	85.4	7.0
アクテムラ®	2008年4月	62	69.5	9.0	78.0	6.0
ヒュミラ®	2008年6月	52	78.3	8.4	58.7	5.8
オレンシア®	2010年9月	40	86.8	8.5	65.0	5.8
シンポニー®	2011年9月	76	88.2	9.5	47.4	4.9

から47.4%にまで減り、使用されている方の服用量も平均7mg/日から5mg/日に減っており、ステロイドに頼らないリウマチ治療が試みられていることもわかりました。

### <過去に生物学的製剤を使った経験がある患者さんの割合>

2003年にはレミケード®以外に選択肢がありませんでしたが、その後選択肢が増え、1剤目に使った生物学的製剤で十分な効果が得られなかった場合には2剤目、3剤目として他の生物学的製剤を選択することができるようになりました。2005年に発売された2剤目の生物学的製剤であるエンブレル®を使用した患者さんのうち、過去に他の生物学的製剤を使ったことがある方は31%でしたが、2010年に発売された5剤目の生物学的製剤でT細胞共刺激阻害薬というこれまでと異なる種類のオレンシア®を使った患者さんの67.5%に他の生物学的製剤を使用した経験があり、より有用な薬剤を求めて治療を受けている現状がわかりました。

### <生物学的製剤を導入した時のリウマチの活動性>

2003年からしばらくの間、生物学的製剤は“疾患活動性の高い方にのみ”使用することが推奨されていました。その後生物学的製剤の安全性と有効性が明らかになるにつれ、より早期に導入し疾患活動性を抑えることで骨関節破壊の進展を抑えられることが明らかになってきました。

今回、当センターで各生物学的製剤を発売後1年以内に開始した関節リウマチ患者さんの疾患活動性を指標DAS28で評価したところ、時代とともに導入時の疾患活動性は低下してきていました。すなわち、中等度疾患活動性の方々にも使用されている現状がわかりました。皆様にご協力いただいているIORRA調査に参加していらっしゃるの方々全体の疾患活動性の変遷も併せてお示します(図1)。

### <それぞれの生物学的製剤で同じような効果があることがわかりました>

6種類の生物学的製剤は最初に投与されてからの半年間において、ほぼ同じような効果があることがわかりました。なかでも4種類ある「TNF $\alpha$  (リウマチの炎症物質の一つ)」を抑える製剤(レミケード®, エンブレル®, ヒュミラ®, シンボニー®)を使用した方の半年間のDAS28の変化をグラフにすると、どの薬剤でも同じような疾患活動性の改善がみられていました(図2)。

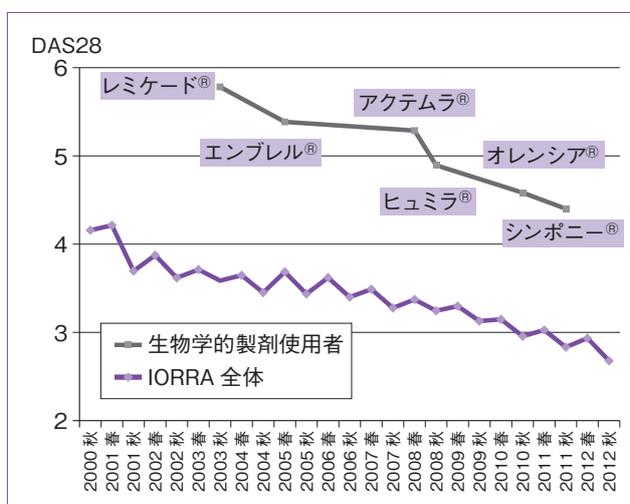


図1 IORRA全体と生物学的製剤を使用した患者さんの平均DAS28の推移

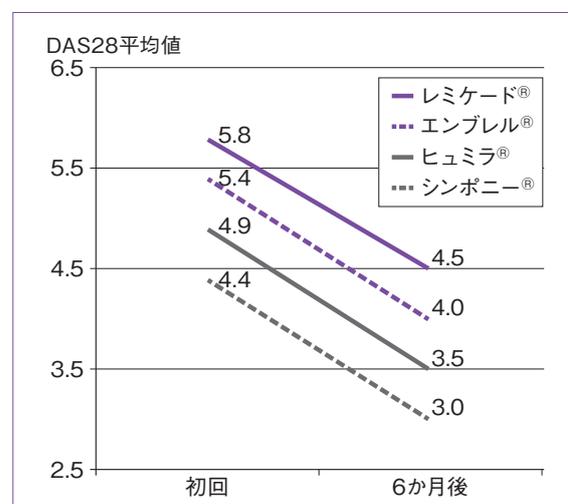


図2 抗TNF $\alpha$ 抗体製剤を使用した患者さんの半年間のDAS28推移

## ●最後に

2003～2012年にかけて、生物学的製剤は高疾患活動性のリウマチ患者さんから中疾患活動性の患者さんにも使われるように変化してきました。また、使用される患者さんの特徴が変わっても、どの生物学的製剤も同じように効果があることがわかりました。

担当医から生物学的製剤を勧められても『そんなに悪くないから生物学的製剤を使わなくてもいいです』と踏み切れなかった患者さんも担当医の先生にご相談されてはいかがでしょうか。

上記の内容を詳しく知りたい方は英語の論文をみることができます。興味ある方はご覧ください。  
<http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/14397595.2014.958274> (佐藤恵里)

## 「バイオシミラー」について

最近、「バイオシミラー」という耳慣れない言葉が使われるようになってきました。

バイオ＝生物学的製剤、シミラー＝類似、ですので、「生物学的製剤に類似した薬剤」というなまえ言葉ですが、「バイオシミラー」とは、生物学的製剤の後発医薬品の総称で、生物学製剤のジェネリック医薬品のようなものです。

のようなものとわざわざ書いたのには理由があり、バイオシミラーはジェネリック医薬品とは違う点があります。どちらも開発特許が切れた薬剤の後発医薬品で、先発薬より薬価が安く（約7割）設定されています。ジェネリック医薬品は、分子量の小さい化学薬品で、先発品と全く同じ化学構造をしていますから、効き目も同じだろうと仮定して「同じ成分、同じ効き目」と言っています。しかし、臨床研究（治験）をしていませんので、同じ効き目であることは科学的に証明されていません。だからジェネリック医薬品は「同じ成分、たぶん同じ効き目の安価な医薬品」と表現するのが正確です。

それに対して、バイオシミラーは分子量の大きな生物学的製剤の後発医薬品であり、化学構造は同一ではありませんがほぼ同じです。そして、有効性、安全性に対して臨床試験（治験）を行っていますから、効き目が同じであることは、科学的に証明されています。現在使用可能なインフリキシマブBS「NK」<sup>®</sup>の臨床研究には私も調整医師として参加し、有効性と安全性を確認しました。したがって、バイオシミラーは「ほとんど同じ成分、同じ効き目の安価な生物学的製剤」と言えます。

生物学的製剤は、関節リウマチ治療の切り札的存在で、2003年にレミケード<sup>®</sup>が発売されて以来、次々と発売されて、関節リウマチの患者さんの治療に大いに役立ってきました（表2）。症状も改善するし、骨破壊の進行も抑えます。ただし高価であることが最大の問題でした。この度、発売されたバイオシミラーの薬価はレミケード<sup>®</sup>の約67%になりましたので、薬剤費の負担はかなり減ります。薬剤の投与量にもよりますが、多くの場合、患者さんの自己負担額は減ります。当然のことながら、自己負担額以外は税金が使われる国民医療費が負担しているのですから、薬剤費が安くなれば、国民医療費の軽減につながります。

現時点ではレミケード<sup>®</sup>のバイオシミラーであるインフリキシマブBS「NK」<sup>®</sup>が発売されています。当センターでは、2014年11月28日の発売当日から採用し、すぐに使える体制を整えました。有効性も安全性も確認されていますので、一般的に投与に問題はないのですが、「や

表2 現在使用可能な生物学的製剤（7種類8製剤）

分類	TNF 阻害薬						抗 IL-6 受容体抗体	T細胞共刺激調節薬
一般名	インフリキシマブ	インフリキシマブ	エタネルセプト	アダリムマブ	ゴリムマブ	セルトリズマブ・ペゴル	トシリズマブ	アバタセプト
製品名	レミケード®	インフリキシマブ BS 「NK」®	エンブレル®	ヒュミラ®	シンボニー®	シムジア®	アクテムラ®	オレンシア®
発売年	2003	2014	2005	2008	2011	2013	2008	2010
販社	田辺三菱	日本化薬	ファイザー	アッヴィ	ヤンセン	UCB	中外製薬	ブリストル・マイヤーズ
			武田	エーザイ	田辺三菱	アステラス		
半減期	8～10日	8～10日	4日	10～20日	7～20日	11～13日	6日	10日
投与経路	静注	静注	皮下注	皮下注	皮下注	皮下注	静注・皮下注	静注・皮下注

はり今までどおりが良い」と考える患者さんもおられると思います。そこで、当センターでは、レミケード®をお使いの患者さんと医師が相談して、今まで通りレミケード®を使うか、インフリキシマブ BS 「NK」®（バイオシミラー）を使うかを判断することにしますので、担当医師に是非ともご相談ください。

国民医療は新しい薬剤や新しい技術の開発によって年々進歩しています。しかしながら、その反面として国民医療費が増大していることは皆さんもご承知だと思います。医療費を費用対効果（いわゆるコストパフォーマンス）で検証しようと言う動きがあり、今後はこの動きはますます大きくなると思われます。高価な生物学的製剤を有効に使うために、このバイオシミラーは一つの選択肢になると思います。

バイオシミラーは厳密には新薬ではありません。しかし新しい特徴を持った薬剤が次々と開発されていることは朗報です。関節リウマチに対する治療法は20年前では想像もできなかったほど良くなっていますが、5年後、10年後にはもっと素晴らしい薬剤も出てくるでしょう。関節リウマチの完治も不可能ではないかもしれません。ご期待ください。

（山中 寿）

膠原病リウマチ痛風センター HP (<http://www.twmu.ac.jp/IOR/>) より

センター便り2014年12月(<http://www.twmu.ac.jp/IOR/index/center-letter/745-201412.html>) もご参考にされて下さい。



皆さまの状態が少しでも良くなりますよう、私ども職員一同も力を尽くす所存です。

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターでは、IORRAで皆さまからいただいた調査結果を、日本の、世界のリウマチ患者さんがよりよい医療を受けられるための資料にしようと考えております。今後とも引き続き、皆さまのご協力をお願いいたします。 IORRA委員会

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター  
ホームページ <http://www.twmu.ac.jp/IOR> 上で  
過去のIORRAニュースをご覧いただけます。  
いつでもアクセスしてください。