

# Pharmacotherapy Seminar

## 薬物療法セミナー(11)

### Rheumatoid Arthritis

#### 関節リウマチ

(株) スギ薬局

DI 室

2021年 1月

## Key words

- ① RA 治療の第一選択薬は MTX である。
- ② RA 治療は DAS28 : 2.6 を目指す。
- ③ 抗リウマチ薬には抗炎症作用が殆どないので NSAIDs を併用するのが原則である。

## 1. 関節リウマチとは

関節リウマチ (RA : Rheumatoid Arthritis) は全身の滑膜関節の慢性・持続性・骨破壊性の多発関節炎を特徴とする全身性疾患である。RA では、関節のみの症状にとどまらず、全身症状やさまざまな臓器病変 (関節外症状) の合併を認め、リウマトイド因子などの自己免疫異常を認める**全身性自己免疫疾患**である。

我国の患者数は 70 万~100 万人 (有病率 0.6~1%) といわれ、男女比は約 1:3 であり、30~50 歳代に好発する。

・**全身性自己免疫疾患** : 免疫システムの機能が不良となって、体が自分の組織を攻撃してしまう。「慢性関節リウマチ」の呼称は、「関節リウマチ」となった (2009.7)。

## 2. RA 診療ガイドライン

### (1) 関節リウマチ診断基準の改訂 (2012 年)

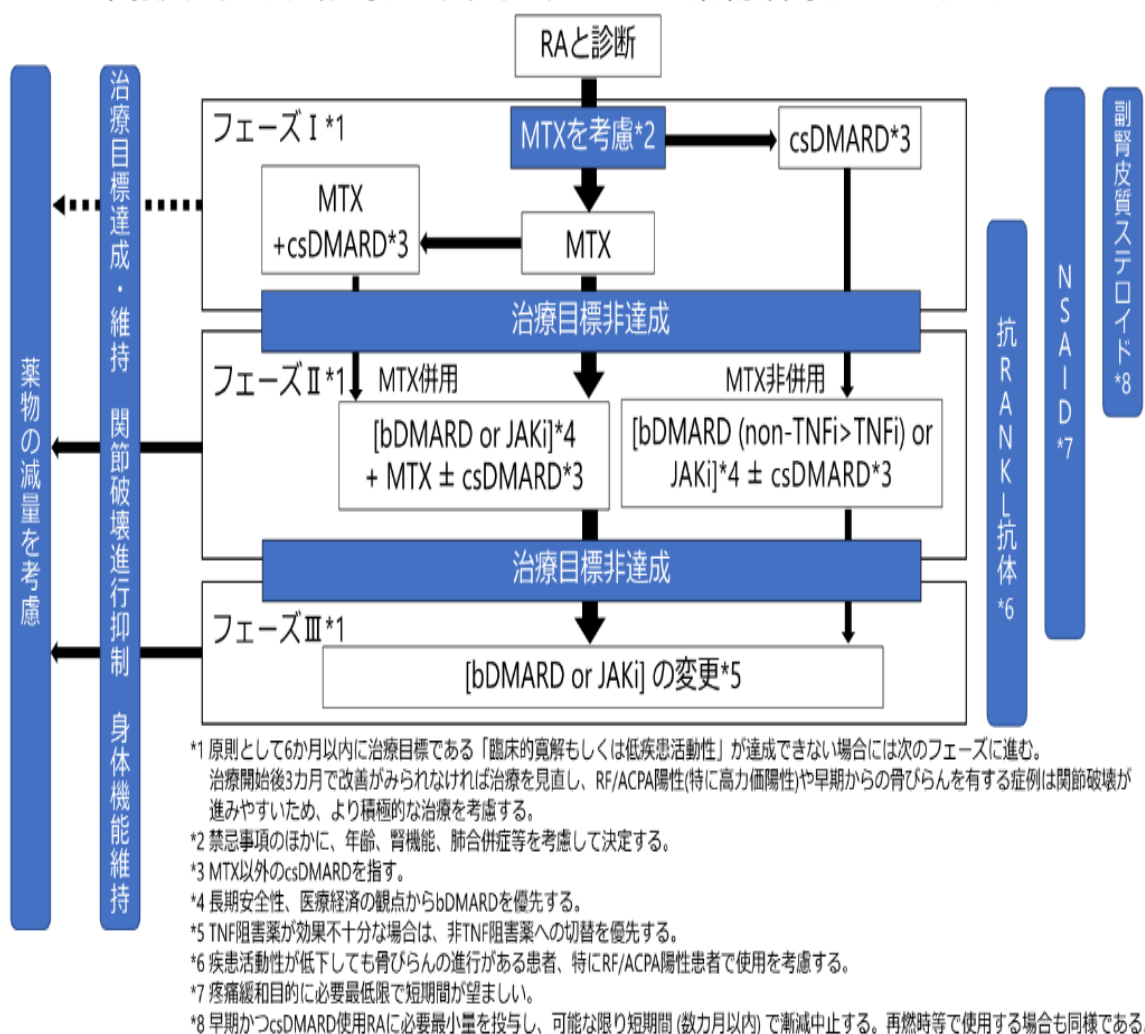
日本リウマチ学会は、米国リウマチ学会 (ACR) / 欧州リウマチ学会が合同で 23 年ぶりに改訂した関節リウマチ新診断基準の導入を正式に決めた (2012 年 1 月)。**発症早期の RA 患者**を対象とした基準となった。これまでの基準 (1987 年) は罹病期間が約 8 年の患者を基準に作成されたものである。発症早期の患者に当てはまらなると長年問題視されていた。**新基準は早期から強力な治療を行う治療方針**となった。

(2) 日本リウマチ学会 : 「**関節リウマチ診療ガイドライン 2014**」 (2014 年 10 月発行)  
2014 ガイドライン (GL) は、エビデンスに加え、患者の価値観や希望も考慮する **GRADE** (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evolution) システムを用いた。全体で 88 のクリニカルクエスチョンから 38 の推奨文案を作成し、患者や専門家を含むパネル会議で合意形成を行い**推奨度 (強・弱 : 医師)**を決めた。日本リウマチ友の会の会員 2,222 名に郵送でアンケートを実施し (回収率 66.8%)、患者の価値観の反映として**同意度 (5 点満点 : 患者) は 4.0 以上を推奨として採用した**。  
患者の意向を反映させた世界的にも画期的な GL と言われている。

(3) 日本リウマチ学会：「**関節リウマチ診療ガイドライン 2020**」（2021年4月発行）  
 我国では6年ぶりにガイドラインが改訂された。関節リウマチ診療ガイドライン 2020 は  
 治療方針、55の臨床的クエスチョンと推奨、2つのQ&Aから構成されている。

① 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

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



## ② 関節リウマチ診療ガイドライン 2020 推奨

(条件付き) : GL のそれぞれの推奨において「パネル会議での意見」に説明がある。

### MTX

#### 推奨 1・MTX 1

疾患活動性を有する RA 患者に MTX 投与を推奨する。

#### 推奨 2・MTX 2

MTX 使用 RA 患者に葉酸の投与を推奨する。

#### 推奨 3・MTX 3

MTX で効果不十分な RA 患者に、MTX と csDMARD の併用療法を推奨する (条件付き)。

### csDMARD

#### 推奨 4・csDMARD 1

MTX が使えないまたは効果不十分な RA 患者に、MTX 以外の csDMARD の使用を推奨する (条件付き)。

#### 推奨 5・csDMARD 2

bDMARD または JAK 阻害薬と csDMARD 併用で寛解または低疾患活動性を維持している RA 患者に、csDMARD の減量を推奨する (条件付き)。

### NSAID

#### 推奨 6・NSAID

RA 患者に疼痛軽減目的で NSAID 使用を推奨する (条件付き)。

### ステロイド

#### 推奨 7・ステロイド

疾患活動性を有する早期 RA 患者に、csDMARD に短期間の副腎皮質ステロイド投与の併用を推奨する (条件付き)。

### bDMARD

#### 推奨 8・bDMARD 1

csDMARD で効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有する RA 患者に、TNF 阻害薬の併用を推奨する。

#### 推奨 9・bDMARD 2

csDMARD で効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有する RA 患者に、非 TNF 阻害薬の併用を推奨する。

#### 推奨 10・bDMARD 3

MTX が使えないまたは MTX を含む csDMARD で効果不十分の中等度以上の疾患活動性を有する RA 患者に、TNF 阻害薬単剤投与を推奨する (条件付き)。

推奨 11・bDMARD 4

MTX が使えないまたはMTX を含むcsDMARD で効果不十分の中等度以上の疾患活動性を有するRA 患者に、非TNF 阻害薬単剤投与を推奨する（条件付き）。

推奨 12・bDMARD 5

MTX で効果不十分、かつ、中等度以上の疾患活動性を有するRA 患者に、MTX に追加してbDMARD を併用する場合、非TNF 阻害薬（T 細胞選択的共刺激調節薬）とTNF 阻害薬を同等に推奨する。

推奨 13・bDMARD 6

MTX が使えないまたは効果不十分、かつ、中等度以上の疾患活動性を有するRA 患者に、MTX を併用せずにbDMARD を投与する場合、TNF 阻害薬よりも非TNF 阻害薬（IL-6 阻害薬）を推奨する。

推奨 14・bDMARD 7

TNF 阻害薬が効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有するRA 患者に、他のTNF 阻害薬よりも非TNF 阻害薬への切替えを推奨する（条件付き）。

推奨 15・bDMARD 8

TNF 阻害薬で寛解を維持している RA 患者に、TNF 阻害薬の減量を推奨する（条件付き）。

推奨 16・bDMARD 9

IL-6 阻害薬で寛解または低疾患活動性を維持しているRA 患者に、IL-6 阻害薬の減量を推奨する（条件付き）。

推奨 17・bDMARD 10

T 細胞選択的共刺激調節薬で寛解または低疾患活動性を維持しているRA 患者に、T 細胞選択的共刺激調節薬の減量を推奨する（条件付き）。

## JAKi

推奨 18・JAKi 1

MTX で効果不十分なRA 患者に、JAK 阻害薬単剤投与を推奨する（条件付き）。  
使用にあたっては、長期安全性が十分に確立されていないことを考慮する。

推奨 19・JAKi 2

MTX で効果不十分なRA 患者に、JAK 阻害薬とMTX の併用投与を推奨する（条件付き）。  
JAK 阻害薬の使用にあたっては、長期安全性が十分に確立されていないことを考慮する。

推奨 20・JAKi 3

MTX で効果不十分なRA 患者に、JAK 阻害薬とMTX の併用投与と、TNF 阻害薬とMTX の併用投与をともに推奨する（条件付き）。JAK 阻害薬の使用にあたっては、長期安全性が十分に確立されていないことを考慮する。

#### 推奨 21・JAKi 4

bdMARD で効果不十分なRA 患者に，JAK 阻害薬とMTX の併用投与を推奨する（条件付き）。JAK 阻害薬の使用にあたっては，長期安全性が十分確立されていないことを考慮する。

#### 推奨 22・JAKi 5

JAK 阻害薬で寛解または低疾患活動性を維持しているRA 患者に，JAK 阻害薬の減量を推奨する（条件付き）。

### denosumab

#### 推奨 23・denosumab

骨びらんを伴い疾患活動性を有するRA 患者に，骨びらんの進行抑制目的に，DMARD への上乗せとして抗RANKL 抗体の投与を推奨する（条件付き）。

### バイオ後続品

#### 推奨 24・バイオ後続品 1

既存治療で効果不十分の中または高疾患活動性を有するRA 患者に，先行バイオ医薬品同様にバイオ後続品投与を推奨する。

#### 推奨 25・バイオ後続品 2

先行バイオ医薬品を使用中のRA 患者において，バイオ後続品投与への切替えを推奨する（条件付き）。

### 高齢者

#### 推奨 34・高齢者 1

RA と診断された高齢患者で予後不良因子を有する場合，安全性に十分配慮したうえでMTX の使用を推奨する（条件付き）。

#### 推奨 35・高齢者 2

MTX を含めたcsDMARD が十分量投与され効果不十分な高齢RA 患者において，安全性に十分配慮したうえで，分子標的薬投与を推奨する（条件付き）。使用にあたっては，長期安全性の確立が不十分であることを考慮する。

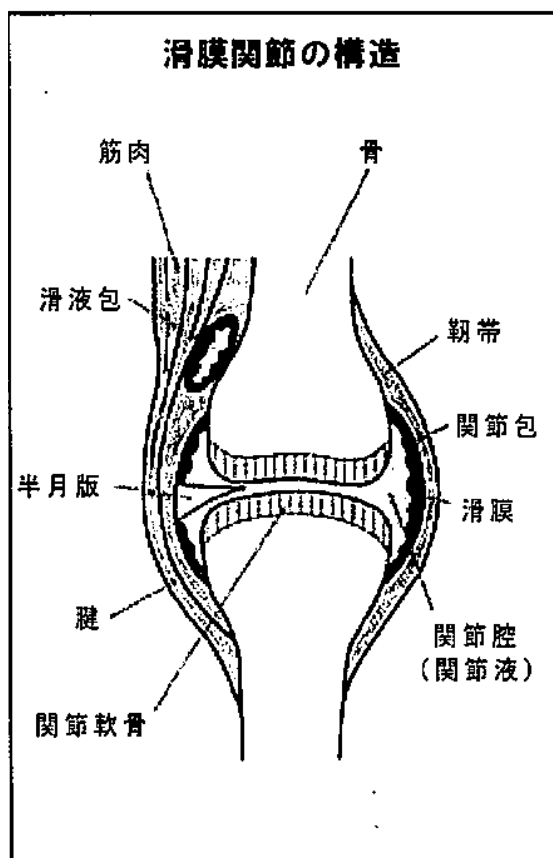
#### 推奨 36・高齢者 3

疾患活動性を有する高齢早期RA 患者に，csDMARD と短期間の副腎皮質ステロイドの併用を推奨する（条件付き）。

### 3. 滑膜の炎症

RA の初発病変は関節滑膜の炎症であり、**滑膜炎**と呼ばれる。「滑膜炎が発症すると、滑膜細胞は増殖して**パンヌスと呼ばれるに肉芽組織を形成**し、軟骨、骨、軟部組織を破壊しながら**増殖**していき、関節の変形をきたす。**関節腔を占めたパンヌスは線維性組織および骨組織に置き替わって可動性が消失し、関節の強直をきたす**。パンヌスから分泌されるマトリックスプロテアーゼ (MMP) が重要な役割を果たしている。」

RA の滑膜細胞からは、プロスタグランジン、TNF (腫瘍壊死因子)  $\alpha$ 、IL (インターロイキン) -1、IL-6、IL-8 などの**炎症性サイトカイン** (細胞という意味のサイトと、作動因子という意味のカインの造語であり、サイトカインとは細胞が産生する蛋白で、それに対するレセプターを持つ細胞に働き、細胞の増殖・分化・機能発現を行うもの) が分泌され、**炎症の活発化、滑膜細胞の増殖、破骨細胞の分化活性化**、など RA の病態に大きな役割をしている。**TNF $\alpha$**  はこれらの**サイトカインの上流に位置**し、炎症を惹起するだけでなく、IL-1、IL-6 の活性化を誘導する。近年、モノクローナル抗 TNF $\alpha$  抗体、抗 IL-6 レセプター抗体、IL-1 レセプターアンタゴニストなどが RA の治療薬として効果が報告されている。**MMP-3** : 滑膜炎組織から産生され、軟骨の破壊に関与している。リウマチの勢いを判断する指標となる。



#### 4. 関節症状

全身の大小の滑膜関節が障害され、対称性、多発性の関節炎を呈する。軟骨、骨を破壊しながら進行し、関節の変形をきたして機能障害を残す。手の関節炎はRAで最も高頻度で、障害の程度も大きい部位である。発症の初期から朝起床時に手のこわばりを訴えることが多い。手指の近位指節骨間関節、中手指節骨間関節および手関節は、RAの好発部位である。自発痛とともに、関節の腫脹と圧痛および運動時痛を認め、可動域制限をきたす。関節炎が持続進行すると、手指の尺側偏位、スワンネック変形などをきたして可動性が消失する。肘、肩、股、膝、足、足趾の関節は滑膜関節であり、すべてRAの障害関節となる。足趾は変形しやすく、外反母趾などになる。膝関節は頻度が高く、関節水腫や膝後方の関節包に滑液が貯留して嚢腫を形成する。頸椎はRAで高頻度に障害され、第一頸椎（環椎）と第二頸椎（軸椎）の間は好発部位である。環軸椎の亜脱臼によって頸部の運動時痛、四肢のしびれ感や運動障害の原因となる。（手の障害：服薬介護の必要）

#### \* DAS28 について； Disease Activity Score（病気活動指数の意味）

関節リウマチの活動性を、ひとつのマーカー、ひとつの所見のみで表すことはできない。そこで腫脹関節数、圧痛関節数、ESR（血沈）/CRP（C Reactive Protein）、患者全般性評価（VAS）の4項目によって疾患の活動性を評価する DAS/DAS28 が開発された。そして DAS/DAS28 を低く抑えることが、骨破壊の予防につながるとされている。

血沈を用いる式  $DAS(ESR) = 0.56 \times \sqrt{(1)} + 0.28 \times \sqrt{(2)} + 0.70 \times LN(4) + 0.014 \times (3)$

- (1)Ritchie 関節指数(圧痛関節数)
- (2)腫脹関節数(swollen28)
- (3)患者による全般健康状態(VAS 法)
- (4)血沈(ESR)

DAS には 44 関節と 28 関節をしらべる 2 種類がある。一般的には DAS28 が使われる。

赤沈を使った DAS28 の場合

- 5.1 以上：症状がかなり強い
- 5.1 ~ 3.2：症状がますます強い
- 3.2 ~ 2.6：症状が落ち着いている
- 2.6 以下：寛解（病気の進行が停止している）

表1 ●関節リウマチにおける疾患活動性の指標  
（カッコ内は点数の範囲）

	DAS28 (0.49~9.07)	SDAI (0~100)	CDAI (0~76)
寛解	<2.6	≦3.3	≦2.8
低疾患活動性	<3.2	≦11	≦10
中等度疾患活動性	<5.1	≦26	≦22
高疾患活動性	≧5.1	>26	>22

疾患活動性の指標には、DAS28 (Disease Activity Score 28)、SDAI (Simplified Disease Activity Index)、CDAI (Clinical Disease Activity Index) などがある。それぞれ、全身の関節の疼痛や腫脹、患者の自覚症状、血液検査データから計算されるが、最も使われているのが DAS28 である。関節リウマチの治療目標は、寛解であり、これらの指標を低疾患活動性以下に保つように治療が行われている。



**DAS28 の 2.6 を目指して治療**がおこなわれる。

(世界的に専門医の 60%が実施している程度と報告された。2010 年世界 RA 学会調査)

**VAS:** Visual analog scale

## 5. 関節外症状

RA は関節症状だけでなく、全身症状（発熱、体重減少、全身倦怠感、易疲労感）や皮下結節（リウマトイド結節）、血管炎（紫斑、皮膚潰瘍、壊疽など）、眼症状（強膜炎、乾燥性角結膜炎）、肺病変（間質性肺炎、胸膜炎、肺内リウマトイド結節）、二次性アミロイドーシス（蛋白尿、腎不全、消化管障害：下痢と便秘、下血）など、さまざまな関節外症状があり、これらは生命予後に影響を及ぼす要因となる。

## 6. 検査値異常

RA は全身性炎症であり、炎症反応が高値を示す。赤沈値、CRP は RA の疾患活動性の指標として重要である。白血球増多、血小板増多、正球性貧血（MCV：平均赤血球容積は赤血球の大きさをあらわす指標で、MCVの値により貧血を3つのグループに分類し、80以下であれば小球性貧血、80～100であれば正球性貧血、100以上であれば大球性貧血）が認められることが多い。

RA は免疫異常や自己抗体が検出される自己免疫疾患である。リウマトイド因子（RF；IgG のFc部分に対する自己抗体）はRA患者の70～80%に検出される。

抗CCP（Cyclic Citrullinated Peptide: CCP）抗体はRAにおいて高い感度（60～80%）と高い特異度（95%）を示す。抗CCP抗体はまた、骨破壊進行の予測因子となり、新基準では、血清学的検査としてRFに抗CCP抗体検査が加わった（2012年1月）。

### \*RAに重要な4つの検査値

- 炎症性： ① **赤沈値**：赤血球沈降速度：組織の崩壊、炎症  
② **CRP**：C Reactive Protein：炎症で血液中に増加する蛋白
- 免疫性： ③ **リウマトイド因子**：自己抗体  
④ **抗CCP抗体**：骨破壊進行予測因子

## 7. 薬物療法の変遷

① 90年代まで、関節リウマチの治療は早期に症状緩和のためにNSAIDsなどを用い、抗リウマチ薬（DMARDs）は病状が悪化した後に投与されていた。

② RAによる腫脹や疼痛に対して、従来から**アスピリン**が使用されてきた。副作用を回避しようと種々の**NSAIDs**が開発された。NSAIDsは炎症を引き起こす**COX-2**（cyclooxygenase2）を抑えるのみでなく、生理作用に働く**COX-1**まで抑えていることが判明した。

③ 新たに開発された**COX-2阻害薬**が従来のNSAIDsを上回る消炎鎮痛効果をもっていな

いこと、消化管障害の副作用の軽減は期待されるが、高価なことが指摘されている。

我国の COX-2 阻害薬には、セレコキシブ（セレコックス）、メロキシカム（モービック）、エトドラク（ハイペン / オステラック）などがある。

④ **副腎皮質ホルモン**は、1949 年米国リウマチ学会において画期的治療薬として報告された。種々の副作用があるが、現在、RA 治療の大きな柱として使用されている。

⑤ 疾患修飾性抗リウマチ薬（**disease modifying antirheumatic drugs : DMARDs**）としての最初の薬剤は**金製剤**といわれ、1929 年に報告された。30 年以上後の 1965 年に D-ペニシラミンを用い以来、次々と DMARDs が開発され、RA の長期経過改善が期待されてきた。DMARDs はリウマチ炎症の寛解をもたらすが、**関節破壊の経過を抑制していない**ことが認識された。

⑥ こうした背景の中で 1999 年（海外では 80 年代後半）にメトトレキサート（methotrexate : **MTX**）は重篤な副作用に対する注意が必要であるが、従来の抗リウマチ薬に比較して明らかに優れた効果が認められている。2011 年 2 月に欧米並みの投与量が認められ、MTX は我国における RA 治療の第一選択薬として正式に認められた。

⑦ 近年、RA の免疫学的病態形成における細胞や活性因子に対してモノクロナル抗体を用いて抑制し、完治を目標とした**抗体医薬品である生物学的製剤**が 2003 年（海外では 90 年代後半）に登場した。8 製剤が薬価収載されている。**関節破壊の進行を抑制**することが報告され、適応症に記載されるようになった。結核などの感染症の再興があり注意を要する。**経口分子標的薬**であるヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬が登場した。

・ RA 薬物療法変遷のまとめ : NSAIDs →ステロイド →DMARDs (MTX)  
→生物学的製剤 : 抗体医薬品

NSAIDs やステロイドの対症療法から MTX や生物学的製剤による**関節破壊防止へと原因療法に近づいてきた**。

#### < 欧州リウマチ学会によるレコメンデーション (EULAR 2016 update) >

(引用 : 田中良哉 CareNet 2018.9.5)

田中 良哉・産業医科大学医学部教授は、RA の新治療戦略について「リウマチ患者の関節は（炎症を起こしているから）腫れていて触ると熱い。一度変形した関節は二度と元に戻らない。また、**患者の半分近くがドライアイ・ドライマウスを抱えており、肺病変も起こりうる。関節だけでなく、全身症状を伴うからこそ、適切な治療が必要**」と強調した。

わが国における **RA の治療指針は、欧州リウマチ学会によるレコメンデーション (EULAR 2016 update) にほぼ準拠**している。RA の診断後

##### ①Phase I :

DMARDs である **MTX**、MTX 禁忌の場合は**レフルノミド**（アラバ）、**サラゾスルファピリジン**（アザルフィジン）を（単剤/併用）と短期間のステロイド剤併用を開始し、3 ヶ月以内の改善および 6 ヶ月以内の治療目標達成（寛解または低疾患活動性）の場合は治療継続、効果不

十分・副作用などで達成できなかった場合は、Phase II へと進む。

## ②Phase II

**別の DMARDs への変更・追加とステロイドの併用療法**を行うが、予後不良因子（自己抗体高値、高疾患活動性、早期の骨びらん・関節破壊出現など）がある場合、または DMARDs の併用に不応の場合は、**生物学的製剤と JAK 阻害薬のいずれかを使用**する。それでも治療目標を達成できない場合には、Phase III へ移行する。

## ③Phase III

**生物学的製剤の変更、JAK 阻害薬への切り替え、2 剤目の TNF 阻害薬の追加**などが検討される。

## <薬剤各論>

### 8. NSAIDs

#### 1) 目的

慢性の関節に伴う**疼痛、腫脹を主訴とする RA では使用**される。**速やかに鎮痛効果は得られるが、抗炎症作用の発現には 1～2 週間を要する**。RA では炎症の程度を軽減させても、その進行を阻止し関節破壊を防止する作用はない。RA の適応が認められた NSAIDs は、COX-1、COX-2 に分類され、副作用の発現に相違があるが、RA に対する効果は基本的に変わらない。血中濃度半減期や副作用の頻度・種類に差異がある。

#### 2) 使い方の基本

関節炎の程度が強い場合にはジクロフェナク Na やインドメサシンなど、より強い消炎効果を有する薬剤を試みる。QOL を上げることや、朝のこわばりを軽減させる目的に、これらの坐剤の適時併用が行われている。坐剤は経口投与時のような直接的な胃腸障害がなく好んで使用されている。しかし、**近年の研究によると、坐剤の方が胃腸障害が多いとする報告がある**。これは速やかに下大静脈から全身に分布することによるといわれている。

#### 3) 副作用とその危険因子およびその対策

胃腸障害は、高齢者、消化性潰瘍や消化管出血の既往のあるもの、ステロイド薬服用者、心・血管病変の合併者、煙草やアルコールの嗜好者などで発症のリスクが高くなる。このような症例では食直後の服用を励行させ、NSAIDs 誘発性胃潰瘍に対する**有効性のエビデンスが示されているミソプロストール（サイトテック）などの胃腸薬を併用**する。また、高用量の H2 ブロッカーも有用との報告もあるが、プロトンポンプ阻害薬（タケプロン、ネキシウム：NSAIDs 服用時の消化性潰瘍の適応あり）のほうがより高い効果を有することが証明されている。さらに **COX-2 選択的阻害薬は胃腸障害の合併率が有意差をもって低いこと**が欧米の数多くのトライアルで示されている。**心筋梗塞など血栓形成性の疾患を誘発**する可能性が指摘されている。

#### \* COX2 選択的阻害薬

NSAIDs は、アラキドン酸カスケードにおいて、シクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害し、

プロスタグランジン (PG) やトロンボキサン A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) を抑制することで、鎮痛や炎症などの薬理作用を発揮する。この COX (Cyclooxygenase) に、「COX-1」と「COX-2」という 2 つのアイソザイムが存在し、COX-1 は、細胞に恒常的に存在し、胃粘膜保護、腎機能維持、血小板凝集に関連する PG を産生し、主に生体を守る機能を有している。これに対して **COX-2 は、炎症部位において各種サイトカインなどの刺激によって誘導され、主に炎症や疼痛に関与する PG を産生する。** 抗炎症作用を目的として NSAIDs 使用する場合には、COX-2 のみを選択的に阻害する薬剤が理想的と考えられ、実際、COX-2 選択性が高い薬剤では、胃腸障害の副作用 (COX-1 阻害が原因と考えられる) が発現しにくいことが明らかになっている。

COX-2 阻害の選択性が高いもの

セレコキシブ (セレコックス)、メロキシカム (モービック)、  
エトドラック (ハイペン)

## 9. ステロイド薬

### 1) RA 治療におけるステロイド薬の位置づけ

ステロイド薬は RA の炎症を迅速かつ効果的に抑制し、活動性の病変を有する RA 患者の QOL を著明に改善する。しかし、ステロイド薬を長期・大量投与に投与しても RA を根治することは不可能で、一度投与を開始するとその効果が顕著であるために患者に依存性が生じ、中止しにくくなる。その結果、長期連用に陥り、副作用やそれに基づく合併症から生命予後に影響を及ぼす病態に至ることもある。一方、**ステロイド薬の少量投与 (プレドニン換算で 10mg/日以下) は関節の破壊を抑制し、その投与を中止することが関節の障害を増強させるとの報告もされている。** また、メトトレキサートをはじめとする新たな疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) との併用により、**以前に比較してステロイド薬からの離脱が必ずしも困難でなくなってきた**とする意見もある。

ステロイド薬は内服による全身的投与と関節腔内注入にて行われる。

ステロイド薬の投与でなければ改善できない重篤な病態を有する症例に、血管炎や臓器病変を伴う重症の RA や悪性関節リウマチ (MRA) や発熱などの全身症状や多関節の激しい滑膜炎を有する RA (急速進行型 RA) などがある。

### 2) 用法用量

#### 内服

相対的適応例においては妊娠や副作用にて NSAIDs や DMARDs を使用できない場合を除いて、これらの薬剤との併用を原則とし、**プレドニン換算で 10mg/日以下をめどに日常生活を維持するのに必要最低限の量**を投与する。DMARDs などの効果が発現し、目的とする効果が得られた場合には減量する。急速な減量は病態の再燃や、副腎クリーゼを誘発する可能性もあるので漸減する。通常、**1~2 ヶ月ごとにプレドニン換算で 1mg/日をめど**とする。RA における治療ではステロイド薬の消炎効果を目的とし、隔日投与では満足のいく結果が得ら

れず非投与日に悪化することがある。また、下垂体-副腎機能の抑制防止に考慮した朝 1 回の投与にこだわらず、患者の生活リズムに応じた分割投与を考慮する。**絶対的適応の症例にはプレドニン換算で 30~60mg/日を投与する。通常 2~4 週間初回量を継続し、改善が得られれば 2 週をめぐり 10%ずつ減量する。**関節症状のみとなったら 5~10mg/日を維持量とし、病態が安定しているようであれば関節炎の活動性を評価しながら 1~2 ヶ月ごとに 1 mg ずつ減量する。

(参考)

**生物学的半減期：** プレドニン：12~18hr (漸減療法に適している)

リンデロン：36~54hr (水・Na の貯留が少ない)

### 関節腔内注入

活動性の高い関節が 1 個から数個に限定され、その病変のために QOL が著しく障害されているときや、特定の関節が問題となって効果的にリハビリテーションが行えないときに関節腔内注入を実施する。関節注入用ステロイド薬は**局所親和性が高く、全身に吸収された場合に直ちに不活化されるものが望ましい (例えばトリアムシノロンアセトニド：ケナコルト A)**。種々のステロイド薬が用いられているが、デキサメサゾン (デカドロン)・ベタメタゾン (リンデロン) は抗炎症作用が強く Na 貯溜作用が弱いものの長期連用で副腎を萎縮させやすく、トリアムシノロンアセトニド (ケナコルト A) が多用されている。用量はトリアムシノロンアセトニドでは小関節には 1~2 mg, 大関節には 10~20mg をめぐりとする。頻回の関節注入は関節破壊につながり、**注射間隔は同一関節につき 2~4 週間以上の間隔をあける**ことを原則とし、できれば 3 ヶ月以上あけることが好ましい。また、注射後、1~2 日は激しい運動を避け、**当日は感染予防のために入浴を避ける**ことが望ましい。滑液が貯留している場合には、ステロイドの注人前に吸引するとより効果が持続するとされている。

### 3) 副作用とその対策

少量のステロイドでも長期投与により種々の副作用が出現する。消化性潰瘍は NSAIDs と併用する場合にその発症頻度が高くなる。白内障、特に緑内障は投与量より患者の体質的素因にその発症が規定されるとの報告もあり、眼科的な検査も実施する。**RA は疾患自体が骨粗鬆症を進行させ、ステロイド薬の投与はこれを促進**するとされている。高齢者、閉経後の女性ではこの点に留意し、1 日 1,500mg 以上のカルシウムや 400~800IU のビタミン D の摂取、さらに適度の運動がその予防に必要とされている。また、**ビスホスホネート製剤はステロイド誘発性骨粗鬆症に有効であることが証明**されている。ステロイド薬は軟骨骨基質合成能の抑制やアポトーシスの誘導により軟骨細胞の壊死を誘導し、高度な骨破壊を有する関節には無効な事も多いとされ、このような症例には週に 1 回、25mg のヒアルロン酸 Na 製剤を 5 回連続膝関節内に注人する治療も考慮する。

## 10. 抗リウマチ薬

### 1) RAにおける抗リウマチ薬の位置づけ

抗リウマチ薬は疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）とも呼ばれ、**炎症自体を抑える作用はもたないがRAの免疫異常を修飾（調節）することによって、RAの活動性をコントロールする薬剤**である。抗リウマチ薬は、その作用機序から免疫調節薬と免疫抑制薬に分類される。**免疫調節薬**（immunomodulators）とは正常の免疫能には影響せずに異常な免疫機能を正常化する薬剤、**免疫抑制薬**（immunosuppressants）とはすべての免疫機能を非特異的に抑制する薬剤とされるが、それらの作用機序にはなお不明な点が多い。

近年、抗リウマチ薬にはRAを寛解に導く効果があり、また関節破壊の進行を防止する（あるいは少なくとも抑制する）作用が明らかにされた。特に骨びらんが出現する以前、またRA罹病期間が短いほど抗リウマチ薬の効果が高いことが示されており、**早期からの導入（RAの診断より3ヵ月以内）が勧められる**。現在では事実上すべてのRA患者が抗リウマチ薬療法の適応とみなされる。**抗リウマチ薬自身には抗炎症作用はないかあっても乏しいため、非ステロイド抗炎症薬と併用して用いるのが原則**である。すなわち速効性があり疼痛をコントロールする非ステロイド抗炎症薬と、遅効性だが炎症と免疫異常をコントロールする抗リウマチ薬との組み合わせにより治療効果を上げることができる。しかし、抗リウマチ薬によっては非ステロイド抗炎症薬との併用で**副作用が増強される可能性がある**ので、慎重投与が必要である。

### 2) 抗リウマチ薬の特徴

#### レスポonderとノンレスポonder

**抗リウマチ薬の効果は個体差が大きく**、ある薬剤がある症例に有効でも（レスポonder）、他の症例には無効（ノンレスポonder）である。抗リウマチ薬の有効率は30～70%とされ、レスポonderとノンレスポonderを投与前に区別することは現在のところ不可能である。

#### 効果発現の遅効性

抗リウマチ薬は遅効性であり、多くは効果発現まで2～3ヵ月を要する。したがって、ある抗リウマチ薬を開始したら**最低3ヵ月は投与を続け**、3ヵ月続けても効果がみられないときは他の薬剤に変更すべきである。

#### エスケープ現象

抗リウマチ薬の投与を続けRAがよくコントロールされていても、**治療を変えないのに再び活動性が亢進してくることがあり、エスケープ現象**とよばれる。この場合、一般には他剤に変更するが、しばらく併用するとよいとの説もある。

### 3) 抗リウマチ薬の種類

薬剤	市販名	抗リウマチ作用
<b>免疫調節薬</b>		
金製剤		
金チオリンゴ酸ナリウム	シオゾール注	中
オーラノフィン	リドーラ	弱
Dペニシラミン	メタルカプターゼ	中
サラゾスルファピリジン	アザルフィジン EN	中
ブシラミン	リマチル	中
ロベンザリット	カルフェニール	弱
アクタリット	オークル、モーバー	弱
イグラチモド	コルベット、ケアラム	MTX 上乗せ効果
<b>免疫抑制薬</b>		
メトトレキサート (MTX)	<b>リウマトレックス</b>	<b>強</b>
ミゾリピン	ブレディニン	弱
レフルノミド	<b>アラバ</b>	<b>強</b> MTX 不応性
アザチオプリン	イムラン	弱
シクロホスファミド	エンドキサン	弱
タクロリムス	プログラフ	中
シクロスポリン	(サンディミュン、ネオラール)	中

生物学的製剤：7成分

( ) は保険適応なし

<DMARDs 最新の細分化：JAMA(2018, 320:1360-1372) RA の診断と治療>

(引用：仲田 和正 Medical Tribune 2018.11.19)

DMARDs は synthetic DMARDs (sDMARDs) と biological DMARDs (bDMARDs) の2つに分け、さらに前者は csDMARDs と tsDMARDs に、後者は boDMARDs と bsdMARDs、の計4種類に分けられる。

#### A. synthetic DMARDs (sDMARDs)

##### ①csDMARDs: conventional synthetic DMARDs

従来の合成 DMARDs である。MTX (リウマトレックス)、サラゾスルファピリジン (アザルフィジン)、レフルノミド (アラバ) などである。JAMA 総説には日本国内で使用されている金製剤 (シオゾール、オーラノフィン) やメタルカプターゼ、リマチル、オークル、イグラチモド (ケアラム、コルベット) などは記載されていない。

##### ②tsDMARDs: targeted synthetic DMARDs

経口 JAK 阻害薬であり、トファシチニブ (ゼルヤンツ)、バリシチニブ (オルミエント)、ペフィシチニブ (スマイラフ) がある。

#### B. biological DMARDs (bDMARDs)

##### ③boDMARDs: biologic originator DMARDs

従来使われてきた元祖バイオ製剤：生物学的製剤のことである。エタネルセプト (エンブレル)、インフリキシマブ (レミケード)、アダリムマブ (ヒュミラ)、ゴリムマブ (シンポニー)、セルトリズマブ (シムジア)、トシリズマブ (アクテムラ)、

サリルマブ（ケブザラ）、リツキシマブ（リツキサン）、アバタセプト（オレンシア）などである。

リツキサンは結核を発症しないので便利であるが国内ではリウマチ薬として承認されていない。バイオの中で**結核が再発しないのはリツキサンとオレンシア**である。

#### ④bsDMARDs: **biosimilar DMARDs**

海外の bsDMARDs は次の 4 製剤である。エタネルセプト BS（エンブレル GE）、インフリキシマブ BS（レミケード GE）、アダリムマブ BS（ヒュミラ GE）、リツキシマブ BS（リツキサン GE）である。

### 4) 抗リウマチ薬の使い方

#### ① メトトレキサート（MTX、リウマトレックス Cap）

2014GL：（医師：推奨度 / 患者：同意度）

- (1) **MTX 以外の抗リウマチ薬（DMARDs）不応 RA 患者には MTX の投与を推奨する。**  
（強い/5.0）
- (2) MTX 不応 RA 患者に対して DMARDs 追加併用を推奨する。ただしリスクとベネフィットを考慮する。  
（弱い/4.17）
- (3) MTX1 回投与も分割投与もいずれも推奨する。  
（弱い/4.39）
- (4) MTX 投与時には葉酸併用を推奨する。  
（弱い/4.89）
- (5) 周術期に MTX を休薬することを推奨しない。  
（弱い/4.78）

a. 免疫抑制薬（葉酸代謝阻害薬）である MTX の RA に対する有効性は、短期的にも長期的にも多くの無作為対照試験およびメタ分析で確認されており、**最もエビデンスの明確な薬剤といえる。MTX はX線所見の進行を抑制するという報告**がなされているが、一方で骨破壊の抑制は他の抗リウマチ薬と差がないとする報告もある。少なくともアザチオプリン（イムラン）との比較では抑制効果が認められている。MTX はまた、種々の抗リウマチ薬のなかでは最も耐用性がよく、3年以降も50%以上の患者が服用を続けている。これは、MTX の効果の高さと副作用の頻度の低さを反映するものである。

b. 通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして6mgとし、1週間単位の投与量を**1回又は2~3回に分割して経口投与する**。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。**1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する**。これを**1週間ごとに繰り返す**。患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、**1週間単位の投与量として16mgを超えないようにする**。しかし、10mg/週以上で効果を認める例が少なくない（上限は8mg/週迄であった）、**上限16mg/週に改訂された**。効果発現までの期間は比較的短く、**2~4週で効果が現れる**。

c. MTX の成人における用法の上限は、8mg/週から16mg/週に改訂（2011/2/23）。

この改訂は、日本リウマチ学会が実施した複数のコホート研究の結果、MTXを必要に応じて週16mgまで増量することにより有効性が向上し、安全性も保たれたことを受けたものである。また、従来、用法用量の**条件にあったNSAIDsや他のDMARDsで効果不十分なRAに限って使用する**といった条件も削除された。こうしたことによって、**我国においてもMTXはRA**



治療の第一選択薬として正式（公式）に認められたことになる。

d. MTX の禁忌の中の一つに結核がある。疑わしい陰影ある場合や結核治療歴のある場合は、抗結核薬を投与した上で MTX を投与する。

e. 副作用として、胃腸障害、口内炎、脱毛、肝機能障害があり、より重篤で致命的なものとして低頻度ながら間質性肺炎（MTX 肺炎）（0.5～5%）、骨髄障害（1～2%）、リンパ腫の発生がある。骨髄抑制、慢性肝疾患、腎障害、胸膜水のある症例、妊婦、授乳婦への投与は禁忌である。副作用への早期対策として、月1回の定期的な臨床検査を行い、副作用の初期症状（口内炎、咽頭炎、乾性咳嗽・息切れなど）に留意し、異常がみられた場合には、速やかな投与中止および適切な加療を行う必要がある。MTX 肺炎はステロイド大量療法が奏効する。

f. 葉酸（フォリアミン錠・散・注射）またはフォリン酸（ロイコボリン錠・注射：代謝されて体内で活性型葉酸になる）によって MTX の効果を減じることなく MTX の一部の副作用（消化器症状、口内炎、肝機能障害などの toxic side effect）を軽減できるという報告がある。これらの副作用が懸念される場合には葉酸 5mg の週1回投与で MTX 投与の 24～48 時間後が勧められる。

## ② サラゾスルファピリジン（SASP、アザルフィジン EN 腸溶錠）

2014GL：（推奨度 / 同意度）：（強い/4.5）

SASP の RA における有用性は多くの無作為対照試験およびメタ分析で確認されている。特に早期で比較的軽症の RA での有用性が強調されている。効果発現は 1～2 ヶ月とより速やかである。また、SASP の骨破壊抑制効果が報告されているが明らかでないとする報告もある。SASP は、T 細胞、マクロファージに作用し、それらの細胞からのサイトカイン産生を抑制し、RA 患者の異常な抗体産生を抑制する。SASP の抗リウマチ薬としての特徴は速効性にあると考えられ、比較的早期で軽症～中等症の RA がよい適応と考えられる。

## ③ 注射金剤（金チオリンゴ酸ナトリウム：GST、シオゾール）

2014GL：（推奨度 / 同意度）：（弱い/4.3）

注射金剤 GST は最も古くから使用されている抗リウマチ薬であり、その有用性は種々の抗リウマチ薬が開発された現在でも高く評価されている。GST による骨破壊の抑制効果は MTX と同等と考えられる。筋注投与という煩雑さのために使用頻度はかつてに比べて減少しつつあるものの、なお抗リウマチ薬としての価値は失われておらず、中等症以上の RA 症例が本剤の適応と考えられる。本剤は寛解後に投与を中止すると再燃することが多く、いったん再燃すると投与を再開しても再度の効果は得られにくい。

#### ④ レフルノミド (LFM、アラバ錠)

**2014GL : (推奨度 / 同意度) : (弱い/4.3)**

LFMは免疫抑制薬 (ピリミジン代謝阻害薬)で、米国では1999年にRAで認可され、わが国では2003年に承認された。海外で既に数多くの臨床試験が実施され (メタ分析を含む)、抗リウマチ薬としての明確なエビデンスがある。LFMの有効性はMTXとほぼ同等と考えられる。**本剤はMTXの効果不十分か副作用で使用できない比較的重度の症例が適応と考えられる。間質性肺炎 (肺胞と肺胞の間に炎症、所謂、肺胞の壁に炎症) の発症または増悪が報告され、死亡例がある**

LFMの治療の開始は、間質性肺炎・肺線維症、日和見感染による肺炎の合併または既往の有無を胸部X線などで確認し、投与の可否を慎重に判断することが警告として追加された。LFMは腸肝循環によって胆汁から排胆された活性型代謝物が活性型のまま再吸収されるために半減期が15~18日と長いことが特徴である。そのため、重篤な副作用が出現した場合はコレステラミン (吸着剤) 投与によって半減期を短縮する処置が必要となる (コレステラミンの効能・効果に「レフルノミドの活性代謝物の体内からの除去」が追加で承認された)。

#### ⑤ ブシラミン (リマチル錠)

**2014GL : (推奨度 / 同意度) : (弱い/4.2)**

本剤はGSTやD-PCと同等の効果が期待でき、わが国で最も使用頻度の高い抗リウマチ薬の一つである。GST無効例にブシラミンを投与して改善を認めた報告がある。**効果発現は1~3ヵ月。比較的早期で症状と炎症反応が中等度以上の症例が適応と考えられる。**

#### ⑥ イグラチモド (ケアラム錠、コルベット錠)

**2014GL : (推奨度 / 同意度) : (弱い/4.0)**

わが国で開発された新しい抗リウマチ薬 (免疫調節薬)で、国内治験でMTX効果不十分例に対する上乘せ効果やSASPに対する非劣性が示され承認となり、発売となった (2012/9/22)。本剤による肝機能障害の頻度が比較的高いので、漸増法により肝機能障害出現率を減少させる。市販後調査から間質性肺炎による死亡例があり、注意喚起がされた (2015.12.)。

#### ⑦ タクロリムス (プログラフ Cap)

**2014GL : (推奨度 / 同意度) : (弱い/4.2)**

#### \* テトラサイクリン (tetracyclin)

近年、テトラサイクリン誘導体 (ミノサイクリン : ミノマイシン錠・Cap) のRAに対する有用性がいくつかの対照試験によって報告されている。効果はさほど高いものではなく、臨床的なパラメーターの改善が認められている。まだ試験全体の症例数が少なく、RA治療における位置付けは今後の課題といえる。**保険適応はない。**

## 11. 生物学的製剤

2014GL : (推奨度 / 同意度) :

(1) 製剤全て (強い/4.5 以上)

(2) 周術期には生物学的製剤の休薬を推奨する。(弱い/4.59)

RA の病態に深く関与するサイトカインなどを選択的に抑制することを目的として遺伝子工学的技術を駆使して開発された抗体ないしは融合蛋白で、いずれも注射薬である。生物学的製剤は有効性が高い。生物学的製剤は高価で、治療経費について、患者に説明し、同意を得てから投与を開始すべきとされている。

< 我国の RA 治療用生物学的製剤 : 遺伝子組み換え製剤 >

### ① インフリキシマブ (レミケード点滴静注)・田辺三菱 (2003 年)

点滴静注、TNF $\alpha$  阻害 : 炎症の指揮官、**MTX 必須併用** : 中和抗体産生抑制のため

**抗結核薬の併用** : 結核の再燃、**感染症の増悪に注意**

投与方法 : 初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与。

追加用法 : 8 週間の間隔を 4 週に短縮可能、3mg/kg $\rightarrow$ 10mg/kg に増量可、

短縮は、6mg/kg 増量可。「**関節破壊の抑止効果**」追加適応 (2009.7)。

最も実績があり、依然、国内での販売量が最も多い製剤である。

増量・投与期間短縮での効果増大も証明されている。

### ② エタネルセプト (エンブレル皮下注、ペン)・ワイス (2005 年、2013.6) : TNF $\alpha$ 阻害、自己注可、MTX 併用可。

唯一の**抗体製剤ではない TNF 阻害剤**であると共に、免疫原性の低さも確認されている。安全性も高い。臨床効果は MTX 併用のほうが高い。

### ③ トシリズマブ (アクテムラ点滴静注・2008 年、皮下注シリンジ・2013.5 薬価収載) 中外 : 抗 IL6 レセプター、MTX 併用可。自己注可。

IL-6 は肝細胞に作用して CRP (C-reactive protein) や ESR (赤血球沈降速度) を増悪させるため、本剤は CRP と ESR を劇的に改善させる。臨床的評価は他の製剤より良くなる傾向となるが、骨・軟骨破壊を抑制する意味するものではない。

MTX 非併用でも併用と同等の効果を発揮するので、MTX を使えない場合に使用される。唯一の国産 IL-6 阻害剤であり、臨床成績は良い。単剤でも優れ、ファーストからの使用も検討できる。効果発現は TNF $\alpha$  阻害よりやや遅れる。2 週間投与であるが効果不十分な場合には 1 週間間隔投与が追加承認された。

### ④ アダリムマブ (ヒュミラ皮下注)・アボット(2008 年) : TNF $\alpha$ 阻害、自己注可

MTX 併用可。ヒト型抗 TNF $\alpha$  抗体で有効性は高い。

世界的には、最も販売量が多い。十分量の MTX との併用で高い効果が期待できる。

⑤ **アバタセプト（オレンシア点滴静注 2010.9・皮下注シリンジ・2013.8.27 発売）**

ブリistolマイヤーズ、**自己注可**：**CD80/CD86 抗原提示細胞と T 細胞間の共刺激シグナル阻害**。RA の発症に関する T 細胞の活性化、サイトカイン産生を抑制する T 細胞選択的共刺激調節剤。MTX 併用可。皮下注はニードルガード付きのプレフィルドシリンジを採用し、針刺しによる感染リスクを軽減。**投与初日は点滴静注し、同日中に皮下注剤 125mg を投与し、その後週 1 回皮下投与。**

CD80/86 からの共刺激シグナルを阻害は、より上流での作用点と考えられるが、RA では効果発現に時間を要する可能性がある。

有害事象や感染症が最も低く、感染症を誘導する副作用が他の生物学的製剤に比べて少なく、高齢で副作用や感染症発症が問題になる患者に用いられる。安全性が高い。

⑥ **ゴリムマブ（シンボニー皮下注）・ヤンセン、田辺三菱（2011.9）：TNF $\alpha$  阻害**

ヒト型抗ヒト TNF $\alpha$ モノクローナル抗体、MTX 併用の義務はない。MTX 併用の方が有効率高い。4 週に 1 回投与の利便性の高い皮下注製剤である。**自己注可**（2018.4.1）

⑦ **セントリズマブペゴル（シムジア皮下注 200mg シリンジ）・アステラス（2013.3）：**

TNF $\alpha$  阻害、ペグヒト化抗ヒト TNF $\alpha$ モノクローナル抗体 Fab'断片製剤。

ヒト化抗 TNF $\alpha$  抗体の抗原結合フラグメントをポリエチレングリコール(PEG)という高分子重合体（これにより炎症部位への集積、作用の持続が期待される）と結合させた化合物。MTX 併用可、医師の判断で**自己注可**。ペゴル化された Fab 領域のみという特徴的な構造を持つ。ローディング（投与量を増し血中濃度を上げる）にて速効性も期待できる。

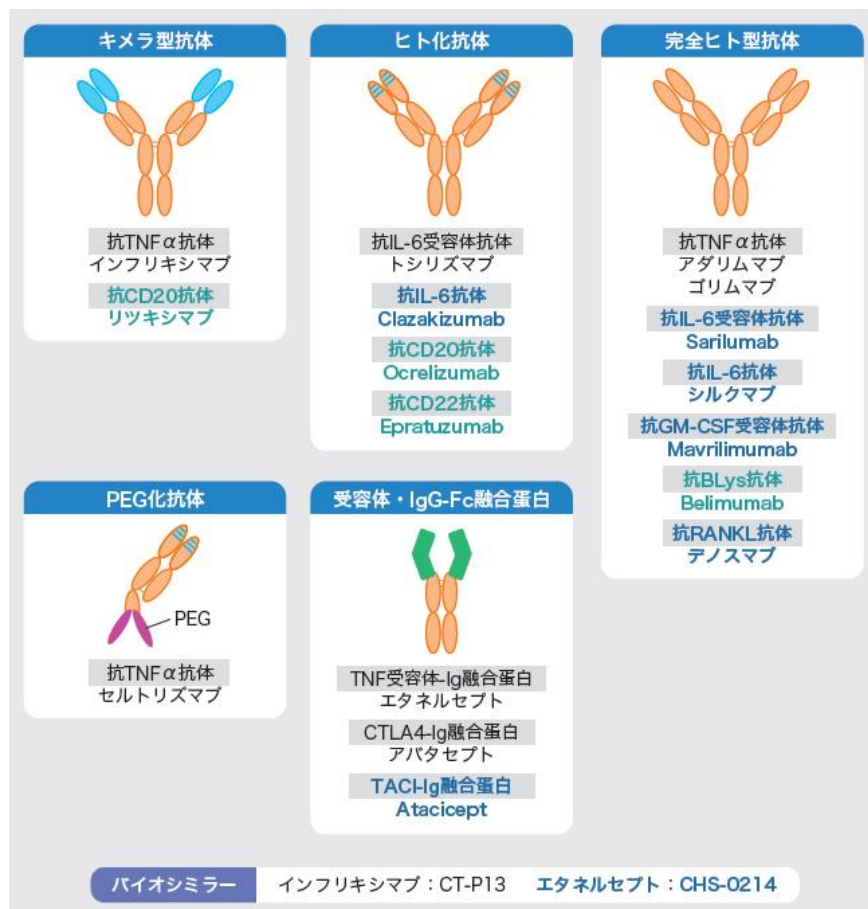
⑧ **サリルマブ（ケブザラ皮下注 150mg・200mg シリンジ）・サノフィ（2018.2.5 発売）：**

完全ヒト型抗 IL-6 受容体モノクローナル抗体、IL-6 シグナル伝達経路を介して関節リウマチの炎症を阻害する。IL-6 は、関節リウマチ患者の血清中及び滑液中に最も多くみられるサイトカインで、IL-6 のレベルは疾患活動性及び関節破壊と相関する。IL-6 を標的とする製剤として、アクテムラに続く 2 剤目となる。

1 回 200mg を 2 週間間隔で皮下投与するが、状態により 1 回 150mg 投与することができる。**自己注可**（2018.12.3）。

)

\* リウマチ性疾患に対する生物学的製剤（開発中含む）（Medical Tribune 2016. 12. 31）



リツキシマブ（リツキサ：リンパ腫用薬）；RAに未承認薬・適応外薬検討会議で検討中。

シルクマブ；RA承認申請2016年10月

デノスマブ（プラリア：骨粗鬆症用薬）；RA承認申請2016年9月

<生物学的製剤7剤の使い分け>（引用：長瀬隆二 杉岡記念病院 骨関節センター）

RAにおいて、MTXなどの抗リウマチ薬を上限まで増量しても十分な改善が得られない場合、生物学的製剤の使用が考慮される。現在どの生物学的製剤から使い始めても効果的に治療ができると考えられている。使い分けの判断基準は、**投与法が患者に適したものを選択**される。現在どの生物学的製剤から使い始めても効果的に治療ができると考えられている。使い分けの判断基準は、**投与法が患者に適したものを選択**される。もう一つの選択基準は、**MTXが使用できるか**。MTXの副作用や妊娠を希望する患者にはMTXを使用できない。一般に**TNF- $\alpha$ 阻害薬はMTXと併用した時に最大の効果**を引き出せると言われている。

① ACR recommendation (American College of Rheumatology：アメリカリウマチ学会) MTXを含む治療が効果不十分の場合、TNF阻害薬もしくは非TNF阻害薬の選択となる。**TNF阻害薬**が無効の場合、**オレンシア**、さらに**アクテムラ**へ変更する。もしくは**非TNF阻害薬**

が無効の場合は、**TNF 阻害薬への変更**となる。

切り替えのタイミングは TNF 阻害薬投与にて中等度疾患活動性が 3 ヶ月間続いた場合、他の TNF 阻害薬あるいは非 TNF 阻害薬に切り替える。非 TNF 阻害薬（オレンシア・アクテムラ）の投与では、少なくとも中等度疾患活動が 6 ヶ月間続いた場合、TNF 阻害薬に切り替える。

- ② TNF 阻害薬を含めて、単剤で完全に骨・軟骨破壊を抑制することは困難であり、リンパ球、繊維芽細胞、B 細胞、マクロファージに作用する **MTX の併用**が望ましい。
- ③ MTX+生物学的製剤は、関節破壊予防効果には極端な差は認められない。製剤の使い分けの判断は困難である。
- ④ 特に結核においては、**TNF 阻害薬**はマクロファージの細胞膜を障害する事により潜在性結核の再発を来す可能性があるため、**抗結核薬の併用**が必要となる。
- ⑤ B型肝炎ウイルスの再活性化は、理論的には**TNF 阻害薬による再活性化の可能性**がある。感染した肝細胞には TNF レセプターが発現しており、TNF が感染した肝細胞を攻撃する。TNF 阻害薬を使用した場合、この自然免疫システムが働かなくなり、再活性化の可能性が生ずる。

#### ⑥ 胎盤通過性

現在までの報告では、妊娠前または妊娠第 1 三半期の TNF 阻害薬使用を主に問題としており、妊娠第 2 または第 3 三半期における TNF 阻害薬使用の経験が少ないことから、妊娠中の患者に対する安全性を確定できない。

- a. FDA は、妊娠中のレミケード、エンブレル、ヒュミラなどの TNF 阻害薬使用をカテゴリー「B：人での危険性の証拠はない（実証されていない）」に分類しており、これは動物実験で胎児にリスクがないことが示されたことを意味している（しかし、ヒト型モノクローナル抗体は、動物においては確認できない）。
- b. 抗体製剤は、FcRn レセプター（neonatal Fc receptor）を介して胎盤を通過していく。したがって、Fc がある抗体製剤は胎盤通過性が高い。臍帯血/母親血清での薬物濃度比を見た場合、**レミケード**は 160%、**ヒュミラ**は 179%と臍帯血で高い。**レミケード**及び**ヒュミラ**は、妊娠後期には胎盤を多量に通過し、胎児が母体と同等の血中濃度に曝露されることが知られている。一方、Fc を持たない**シムジア**は**胎盤通過性が低く**、上記の濃度比は 3.9%である。
- c. 可溶性 TNF 受容体である**エンブレル**は**胎児中濃度が低い**事が証明され、通過量のはるかに少ないと考えられている。

- d. **オレンシア**や**アクテムラ**は動物でのデータしかないため、カテゴリー「C：危険性を否定することができない」に分類されている。
- e. **シンボニー**はIgG1モノクローナル抗体であり、IgG抗体は胎盤通過性があることが知られている。本剤の投与を受けた患者から産まれた乳児においては、感染のリスクが高まる可能性がある
- f. **MTX** は、FDA ではカテゴリー「X」に分類され、明らかに胎児奇形を発生させ、禁忌である。MTX を投与中のRA患者が妊娠を希望した場合には、**女性でも男性でも妊娠計画の少なくとも3ヵ月前にはMTXを中止することが必要となる**。妊娠を希望される患者に対して生物学的製剤を投与する場合には、胎盤通過性の有無も、選択理由のひとつとなる。

### <生物学的製剤7剤の活動性からの使い分けポイント>

- ① 超早期RAで、サイトカイン間での相互 positive feedback が起こる（RAの活動性が高い場合）前であれば、**オレンシア**投与にて上流をブロック。
- ② 活動性の高いRAであれば、全ての製剤が使用可能であるが、以下の項目が参考となる
  - a. 高齢者や合併症があり安全性を考慮する場合、**オレンシア**や**エンブレル**。
  - b. MTX 使用不可であればレミケードは除外、MTX の大量投与が可能であれば**ヒュミラ**の効果が期待可能。
  - c. 患者さんが望む投与経路、点滴か皮下注か。
  - d. 活動性が著明に高い場合、速やかに血液検査を改善させるなら**アクテムラ**、速効性なら**レミケード**や**シムジア**も有望。
  - e. 妊娠の可能性があるなら、胎盤通過性の低い**シムジア**や**エンブレル**が候補だが、あくまでも安全性を保証するものではない
  - f. 利便性であれば、月1回皮下製剤（医療機関で）の**シンボニー**など
- ③ 活動性を抑えられない場合、switch を考慮する
  - a. TNF 阻害剤であれば、**エンブレル**や**シムジア**への switch は理論的には効果が期待できる
  - b. 非TNF 阻害剤であれば、**オレンシア**、**アクテムラ**
  - c. 生物学的製剤で効果がなければ、**ゼルヤンツ錠**を考慮
- ④ 活動性が抑えられた場合、より安全で、より間隔を空けても抗体が出来にくい製剤に switch をする方法も考えられる。
- ⑤ 補足
  - a. MTX は、16mg まで投与が認められているが、年齢・体重・腎機能を考慮しながら、慎重な投与が必要となる。
  - b. TRAP-5b などの計測による**破骨細胞の評価**、インターロイキン-2 レセプター（sIL-2R）測定による悪性リンパ腫などの監視も平行して行う。

## 1) 抗 TNF- $\alpha$ 治療薬 インフリキシマブ（レミケード静注）：レミケード外来

インフリキシマブはマウス・ヒトキメラ型抗 TNF- $\alpha$ モノクローナル抗体であり、わが国ではじめて RA に適応が認められた生物学的製剤である。（キメラ：ギリシャ語、頭ライオン、尾：へび。TNF：壊死因子、炎症の指揮官）

a. 投与方法： 既存治療で十分な臨床的効果が得られない例に対して、メトトレキサート製剤（原則として週 6mg 以上、中和抗体産生抑制のために併用）の投与を継続しながら投与する。**メトトレキサートを併用しないことは、抗体産生により本剤の投与が不可能となるため認められていない。**投与量は体重に応じて換算し、3 mg/kg を 2 時間開けて緩徐に**点滴静注**する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週開の間隔で投与を行う。追加用法として 8 週間隔を 4 週間に短縮が認められた。8 週間間隔の場合は 3mg/kg が 10mg/kg まで増量が可能となった。4 週間間隔の場合の増量は 6mg/kg までとなった。

なお、追加適応として、**関節リウマチの関節破壊の抑止効果が認められた。**

b. 投与前には下記の禁忌例でないことを適切な方法により確認したうえ、必要に応じて適切な処置を行う。特に**結核の有無を慎重に検討する**必要があり、**既感染者および検査により結核が疑われる患者に対しては抗結核薬による治療が必須**である。投与時には毎回全身状態を確認し、急性感染症の罹患時には投与を中断する。なお、メトトレキサート製剤以外の抗リウマチ薬との併用は十分なエビデンスがない。

c. 薬剤の効果： インフリキシマブは、海外臨床試験成績によると RA に伴う関節炎を速やかに抑制して症状を改善させ、**骨破壊の進行を抑制する。臨床効果がメトトレキサートより優れている**ことが複数のランダム化二重盲検プラセボ対照試験により示されている。海外の臨床試験成績では、3 mg/kg と 10mg/kg の 2 用量、0, 2, 6 週以降に 4 週毎と 8 週毎の 2 投与間隔について検討され、これらの組み合わせによる 4 つの投与方法についてのエビデンスがあるが、国内では 3 mg/kg を 8 週毎に投与する方法のみが承認されたが、**4 週毎の投与が、その後追加承認された。**

d. **禁忌**は、重篤な感染症を有する。活動性結核を有する。マウス由来蛋白に対する過敏症。脱髄疾患およびその既往を有する。うっ血性心不全。

副作用は、短期的副作用：インフリキシマブでは点滴投与に関連する一過性の頭痛や嘔気などの症状を生じることがある（頻度 16～20%）が軽度である。稀に生じるアナフィラキシーショック（頻度＜1%）に注意する。

e. 中長期的副作用：**感染症**、稀に**心不全の増悪**、脱髄疾患（有髄神経の髄鞘が障害されることで起こる疾患であり、神経伝導速度が遅くなり、多彩な神経症状が引き起こされる）に注意する。なかでも感染症に対する注意が必要で、**特に結核の再燃が注目**されている。インフリキシマブ開始後に結核を発症した例の 56%が肺外結核、24%が播種性結核で重症例が多いこと、ならびに多くの例が投与開始後 5 回目までに発症していることは注目に値する。わが国における結核罹患率は、他の先進国に比べて高いことから、これらの薬剤投与による結核の再燃については十分に注意する必要がある。また、感染症については、結核



のみに目を奪われるべきではない。本剤投与患者の感染症による死亡原因を検討した場合、いわゆる一般細菌による敗血症がほとんどを占めている。結核やカリニ肺炎、リステリア症などの日和見感染症についても注目すべきであるが、全体に占める割合としては、一般細菌によるものが多いという事を念頭に治療にあたるべきである。**うつ血性心不全例、脱髄疾患の既往がある例は再燃、悪化の可能性**があり、投与すべきでない。

【効能・効果】

**関節リウマチ**（関節の構造的損傷の防止を含む）

**ベーチェット病**による難治性網膜ぶどう膜炎、尋常性**乾癬**、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、強直性脊椎炎、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病、**川崎病**の急性期、**クローン病**、**潰瘍性大腸炎**

## 2) 抗 TNF- $\alpha$ 治療薬 アダリムマブ（ヒュミラ皮下注）：自己注可

完全ヒト化抗 TNF- $\alpha$  抗体アダリムマブは点滴静注で活動性 RA に対して高い有効性を示すことが示されている。米国では 2002 年 12 月に適応が承認され、わが国でも 2008 年に皮下注射剤が発売された。**MTX の併用を必要としない**。自己注が可能である。1 回 40mg を 2 週に 1 回皮下注。1 回 80mg まで増量可能である。若年性特発性関節炎の追加適応をヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8ml、ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4ml で取得した（2011.7.1）。RA における**関節の構造的損傷の防止**という効能が追加承認された（2012.8.10）。

【効能・効果】

**関節リウマチ**、尋常性**乾癬**、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、腸管型**ベーチェット病**、**クローン病**、**潰瘍性大腸炎**

## <RA 治療におけるバイオフリー寛解の達成>

（引用：産業医科大学第一内科学講座 教授 田中 良哉 Medical Tribune）

免疫異常を是正し疾患活動性を制御することを目的に、メトトレキサート（MTX）などの合成抗リウマチ薬と腫瘍壊死因子（TNF）やインターロイキン（IL）-6などを標的としたバイオ抗リウマチ薬が使用されており、**寛解導入は全ての RA 患者が達成すべき目標**となった。

①TNF 阻害薬の治療継続により、**10 年間にわたって関節の構造異常や機能障害が進展しない**ことが示され、長期予後の改善が新たな目標となった。

②現実には、バイオ抗リウマチ薬に対する患者の**経済的負担**や**長期の安全性**を考慮すると、寛解維持後にバイオ抗リウマチ薬をいつまで投与するか、減量や休薬の可能性やタイミングについては明らかにされていなかった。

③わが国では、Remission Induction by Remicade in RA Study（RRR）研究や HUMIRA discontinuation without functional and radiographic damage progression following sustained remission in rheumatoid arthritis（HONOR）研究などにより、**生物学的製剤により寛解導入後に治療薬を休薬できる可能性**を世界に先駆けて提唱してきた。

④RRR 研究では、平均罹病期間 6 年の RA 患者に TNF 阻害薬であるインフリキシマブと MTX の併用によって低疾患活動性を 24 週以上持続した後、インフリキシマブを休薬した。休薬 1 年後に 102 例中 44 例 (43%) が寛解基準を満たした。多変量解析によりインフリキシマブ休薬 1 年後の反応性を予測する因子として「休薬時の DAS28 値」が同定され、カットオフ値は 2.2 と算出された (2.6 以下：寛解：治療の目標)。すなわち、バイオ抗リウマチ薬を休薬しても寛解 (バイオフィリー寛解) を維持するには、「深い寛解を一定期間維持すること」が必要で、「発症早期」「休薬前のステロイド薬非使用」なども休薬の条件であることが分かった

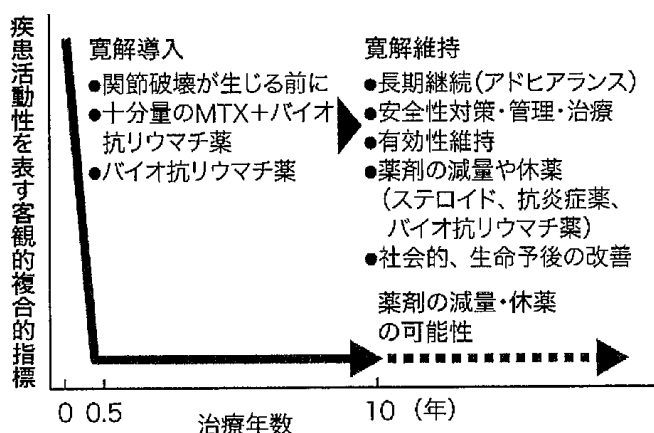
⑤バイオ抗リウマチ薬の休薬の可能性については、グローバルでも真剣に議論されるに至った。2016 年にフランクフルトで開催された代表者円卓会議では、寛解後に休薬する薬剤は、順にステロイド薬、抗炎症薬、バイオ抗リウマチ薬、合成抗リウマチ薬であるとのコンセンサスが得られた。また、抗リウマチ薬の休薬の条件として、

「標準的な寛解基準を満たす」「少なくとも 6 カ月以上または 3 回連続外来受診で寛解を維持」「同じ薬剤を同量で少なくとも 6 カ月以上維持」「ステロイド薬を用いずに寛解を維持」の 4 点が挙げられた。さらに、「抗環状シトルリン化ペプチド (CCP) 抗体陰性」「深い寛解」「超音波での滑膜炎所見がない」などが、抗リウマチ薬の休薬後寛解の機会と関連性があると付記された。

⑥バイオ抗リウマチ薬の休薬に比べて、薬剤の減量や投与間隔の延長を行った方が再燃は少ないという意見がある。後者では抗製剤抗体が出現しやすくなるとの意見や危惧もある。2016 年に改訂された「欧州リウマチ学会の治療アルゴリズム」においても「ステロイド薬非使用でも寛解が維持されれば、バイオ抗リウマチ薬の休薬を考慮できる」と明記された。

⑦バイオフィリー寛解の維持は、その先にある薬剤フリー寛解の可能性を示唆するもので、休薬という新たな治療体系を構築できれば、医療経済問題の克服にも資するものと期待される。

〈図〉抗リウマチ薬を用いた関節リウマチの治療戦略



(田中良哉氏提供)

## 12 ヤヌスキナーゼ阻害剤 (経口分子標的薬)

### 1) ゼルヤンツ錠 5mg (トファシチニブクエン酸塩：ファイザー) (2013.7 発売)

2014GL：評価対象に含まれていない。

**\* ヤヌスキナーゼ (JAK : Janus Kinase) :** タンパク質チロシンキナーゼである。JAK Pathway は、免疫反応および炎症反応を制御する一連の重要なサイトカイン (インターロイキンなど) が活性化する細胞内シグナル伝達経路である。過剰な JAK のシグナル活性化が関節リウマチの中心的な役割を担っていると考えられている。

a. 特異的なサイトカインが細胞表面の受容体に結合すると、その受容体の細胞内領域に会合する JAK が活性化し細胞核にシグナルを伝達して、遺伝子転写およびサイトカインや免疫メディエーターの産生を惹起する。RA ではサイトカイン発現の制御が崩れ、その結果として JAK Pathway のシグナル伝達が過剰に活性化され、慢性的な炎症および組織破壊が引き起こされる。この JAK を介した pathway は、炎症性サイトカインネットワークにおけるハブとして機能する。

b. チロシンキナーゼである Jak を標的とした阻害薬の RA に対する高い有効性が報告されている。Jak ファミリーには Jak1, Jak2, Jak3 と Tyk2 が存在し炎症性サイトカインのシグナル伝達には必須である。JAK2 はエリスロポエチンの産生にも関与しているため抑えすぎると貧血になる可能性がある。

ファイザー社は世界初の RA 治療薬 Jak 阻害剤 Xeljanz (トファシチニブ) の FDA 承認を得た (2012. 11. 5)。我が国では 2013 年 7 月 30 日に発売となった。

ゼルヤンツは JAK1、JAK2、JAK3 を阻害し、Tyk2 も弱いながらも阻害する。

臨床リウマチ, 26 : 330~332, 2014

331

表 サイトカイン受容体分子と、JAK を介したシグナル伝達によって発揮される機能

受容体分子	Common γ 鎖	I 型 IFN 受容体	gp130	II 型 IFN 受容体	p40	IL-3 受容体 ホルモン受容体
会合する JAK	JAK1 JAK3	JAK1 TYK2	JAK1 JAK2 TYK2	JAK1 JAK2	JAK2 TYK2	JAK2 JAK2
結合するサイトカイン	IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21	IFN $\alpha$ IFN $\beta$ など	IL-6, IL-11 IL-27, G-CSF	IFN $\gamma$	IL-12 IL-23	IL-3, IL-5 EPO, TPO GH, PRL
RA の病態に関わる機能	炎症	炎症	炎症	炎症	炎症 Th17細胞の 分化・増殖	
有客事象に関連する機能	CD8, NK 細胞の分化	抗ウイルス 抗腫瘍	T細胞の分化	抗ウイルス		赤血球形成, 血小板産生, 乳汁分泌

c. 経口の分子標的薬である。我国の添付文書の効能効果には次のようにされている。「MTX などの抗リウマチ薬で治療しても症状が残る場合に、1 回 5mg を 1 日 2 回経口投与する。

1錠（5mg）で2,611.5円。流通管理品目。**全例調査対象。**

d. **臨床成績**：6つのグローバルな第Ⅲ相臨床試験が実施された。わが国も参加した MTX 治療抵抗性 RA 例対象の MTX 併用試験では、トファシチニブ（10mg を 1 日 2 回投与）による臨床的効果だけでなく、プラセボ群（プラセボ+MTX）に対して関節破壊の有意に高い抑制効果が示された。MTX 治療抵抗性 RA 例を対象に、MTX にプラセボ、トファシチニブ、TNF 阻害薬アダリムマブ（ヒュミラ皮下注）のいずれかを投与する比較試験では、**ヒュミラ皮下注と同等のゼルヤンツ錠の臨床効果が確認**された。トファシチニブ単独使用でも迅速で高い臨床効果が得られた。TNF 阻害薬抵抗性例にも有効であることが他の試験で示された。**MTX 未投与、MTX 抵抗性、TNF 阻害薬抵抗の RA 患者に対して、単剤または MTX と併用することで、TNF 阻害薬と同等の治療効果が得られる**薬剤である。

これまで 50 人以上の RA 患者にトファシチニブを投与した国立病院機構相模原病院リウマチ科では、有効例は 2～4 週間で痛みや腫れが改善するなど、ステロイド並みの効果発現の速さを実感していると報告されている（日経メディカル 2016.1.28）。

e. **副作用・安全性**：各臨床試験に共通する主な有害事象は、鼻咽頭炎を初めとする感染症、肝機能値異常、脂質異常症、好中球減少、貧血などである。好中球数は用量依存的に減少し、脂質異常症は用量依存的に増加していた。FDA は、トファシチニブと Bio、アザチオプリンやシクロスポリンなどの免疫抑制薬の併用を禁じた。**重篤な感染症（結核など）や悪性腫瘍の発症**には注意すべきであると指摘し、トファシチニブの長期の安全性に関するエビデンスの蓄積が必要だとしている。FDA 諮問委員会は安全性に疑問を持ったため、モニタリングと臨床試験の実施を求めた。本剤のラベルには、月 1 回の血液検査及び 3 ヶ月 1 回の精密検査が求められている。**最も多かった副作用は感染症の出現**であった。

尋常性乾癬・脱毛症に 2 ヶ月（10mg/day）で効あり、8 ヶ月で脱毛が完全に改善した（15mg/day）

f. トファシチニブ全例**市販後調査**の中間報告：**有害事象報告**

（第 62 回日本リウマチ学会 2018. 4. 26～28：Medical Tribune 2018. 6. 6）

トファシチニブの PMS は、MTX を 3 カ月以上使用しても効果不十分な RA 患者に、トファシチニブを単独または MTX と併用した場合の全有害事象の発現を **3 年間追跡**した 3,508 例が対象で、対照群として MTX 高用量群、生物学的製剤+MTX 併用群などが設定されたが、今回はトファシチニブ投与群の解析結果のみ発表された。

**投与中止となったのは 22.9%**（802 例）で、その主な理由は有害事象（316 例）および効果不十分（296 例）であった。

**有害事象（33.6%、3,508 例中 1,178 例）で最も多かったのは、感染症および寄生虫症（12.7%）**で、重篤な有害事象も同様であった（3.5%、123 例）。

副作用の発現が 1%を超えたのは**重篤な感染症（3.3%）**と**脂質増加および脂質異常症（1.7%）**であり、その他はいずれも 1%以下であった

**悪性腫瘍の発現は 1.65%（58 例 66 件）**であり、うち血液悪性腫瘍はびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 0.11%（4 例）、リンパ腫 0.06%（2 例）、リンパ増殖性疾患 0.06%（2 例）

であった。悪性腫瘍の発現を経時的に見ると、100人・年当たり0.90～1.79であったが、各観察時点でばらつきがあったため、さらなるデータの蓄積が必要であるとされた

(Medical Tribune 2018.5.16)

g. **米国リウマチ学会の RA 治療ガイドライン**が3年ぶりに改訂された。今改訂の目玉の1つが JAK 阻害薬**トファシチニブの位置付けを明示**した。発症6カ月以上で抗リウマチ薬 (DMARD) 単剤不応例への治療選択肢の1つとしてトファシチニブを、従来型の DMARD の併用療法や腫瘍壊死因子 (TNF)  $\alpha$  阻害薬などの**生物学的製剤 (注射薬) と並んで推奨**した。

\* トファシチニブによる**発毛**

米国、25歳男性、治療抵抗性の**尋常性乾癬**にトファシチニブによる治療を行った結果、尋常性乾癬だけでなく、頭髪や眉毛、体毛の**発毛**が観察された。(MTPPro 2014.6.23)

\* トファシチニブで難治の尋常性白斑が改善

米国、50代女性、**尋常性白斑**に対して1回5mgの隔日投与、5ヵ月間で、顔、手の白斑がほぼ消失した。(MTPPro 2015.7.2)

\* トファシチニブ、初の1日1回投与製剤を申請

米ファイザー社は、ゼルヤンツの**徐放性製剤**をFDAに申請した。

(臨床ニュース m3.com 2015.7.20)

2) **オルミエント錠** 2mg、4mg (バリシチニブ：日本イーライリリー) (2017.9 発売)

a. 2剤目の JAK 阻害薬が登場する。「既存治療で効果不十分な関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)」を効能・効果とする。**選択的 JAK1 及び JAK2 阻害薬**である。4mg を1日1回投与。患者の状態に応じて2mgに減量することができる。

**JAK3 を抑え**ると CD8、NK 細胞の分化も抑制してしまうので、**免疫機能が落ちる可能性**がある。

b. **臨床成績**：バリシチニブ単剤投与、プラセボ投与、腫瘍壊死因子 (TNF)  $\alpha$  阻害薬アダリムマブ (ヒュミラ皮下注) 投与および MTX 併用アダリムマブとの比較試験 (RA-BEGIN 試験) において、バリシチニブ単剤投与で**有意に MTX 併用アダリムマブよりも高い効果**が示した。52週時に主要基準の全7項目でバリシチニブは**アダリムマブに比べ有意な改善**を示し、安全性も同等であった。注射薬の生物学的製剤より優越性を初めて示した経口薬である。(Medical Tribune 2017.2.22)

c. バリシチニブ長期継続試験

(第62回日本リウマチ学会 2018.4.26～28：Medical Tribune 2018.5.23)

バリシチニブの3つの第Ⅲ相臨床試験 (RA-BEGIN 試験、RA-BEAM 試験、RA-BUILD 試験) の完了被験者を組み入れた長期継続試験 RA-BEYOND では、**X線画像**を基に各関節を評価する

modified total sharp score (mTSS) を用いて、バリシチニブ投与による**関節破壊抑制効果**を評価した。試験期間は7年間で、**開始2年後**の日本人のサブ解析(約400例)を含む結果について発表された。

3つの第Ⅲ相臨床試験のうち、RA-BEGIN試験は抗リウマチ薬(DMARD)による治療を受けていない患者をメトトレキサート(MTX)群、バリシチニブ4mg/日群、バリシチニブ4mg/日+MTX群の3群に分け、各試験で定められた期間を追跡。それ以降は、全例にバリシチニブ4mg/日を単独投与またはMTXと併用するRA-BEYOND試験に移行した。

RA-BEGIN試験のバリシチニブ4mg/日+MTX群では、MTX群に比べてRA-BEYOND試験に移行から**1年後のmTSSが有意に抑制され**(0.37 vs. 1.62、 $P < 0.001$ 、図1)、**2年後も同様の結果**であった(0.61 vs. 1.97、 $P < 0.001$ )。

バリシチニブ投与による関節破壊の進展抑制効果について

- ①2年間にわたって持続
- ②バリシチニブで治療を開始した患者では、プラセボまたはMTXで治療を開始した患者に比べて有意に抑制
- ③進展の抑制効果はアダリムマブで治療を開始した被験者と同等であったと結論した。それらの効果を得るには、**投与開始時はMTXとの併用によるタイトコントロール**を行うことが望ましいと指摘された。

\* **mTSS** : RA患者の**レントゲン変化の定量的評価**の開発を目的として、手と手関節のびらん(Erosion)と関節裂隙狭小化(Joint space narrowing: JSN)を点数化する。読影関節数は、手の読影関節数(Erosion: 16関節、JSN: 15関節)、足の関節読影(Erosion: 6関節、JSN: 6関節)を含めたscoreが広く使われている。

(東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター)

3) **スマイラフ錠** 50mg、100mg (ペフィシチニブ臭化水素酸塩: アステラス) (2019.7 発売)

a. 細胞内に存在するチロシンキナーゼの一種であるJAKを阻害することで炎症を抑制する。JAKには4種類のサブタイプ(JAK1、JAK2、JAK3、TYK2)があり、サイトカイン受容体ごとに異なる種類のJAKが会合している。**ペフィシチニブは4種のサブタイプのいずれに対しても阻害活性を有する。**

b. **臨床成績**: MTXなどのDMARDに対して効果不十分なRA患者を対象として日本などで行われた国際共同第3相試験(単剤もしくはDMARD併用でのプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験: CL-RAJ3試験)及びMTXに対して効果不十分なRA患者を対象とした国内第3相試験(MTX併用でのプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験: CL-RAJ4試験)において、投与12週後の**ACR20%改善率**(米国リウマチ学会: ACRが提唱する抗リウマチ療法に対する評価基準)がプラセボ群に対して優越性を示し、安全性も確認された。

c. **副作用**：国内外臨床試験（後期第2相試験、第3相試験および継続投与試験）において、副作用が77.0%に認められている。主なものは**上咽頭炎**（28.1%）、**帯状疱疹**（12.9%）、**血中CK増加**（9.3%）などであり、重大な副作用として**好中球減少症**（0.5%）、**リンパ球減少症**（5.9%）、**ヘモグロビン減少**（2.7%）、消化管穿孔、間質性肺炎（各0.3%）、感染症、肝機能障害、黄疸が報告されている。

**中等度の肝機能障害患者に対して副作用が強くあらわれる可能性**があり、1日1回50mgとする。免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することから、これまでのJAK阻害薬2剤と同様に、生物学的製剤や、他のJAK阻害薬などの強力な免疫抑制薬との併用はしないこととなっている。（日経メディカル 2019年6月8日）

4) **リンヴォック錠** 7.5mg、15mg、30mg（ウパダシチニブ水和物：アツヴィ）（2020.4発売）  
リンヴォックは1日1回経口投与の**JAK**阻害剤。既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）を適応とする。中等症から重症の関節リウマチ患者を対象とした大規模**SELECT**プログラムにおいて、リンヴォックは単独療法または従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（**csDMARD**）との併用療法、いずれにおいても高い臨床的寛解を示した。

5) **ジセレカ錠** 100mg、200mg（フィルゴチニブマレイン酸塩：エーザイ）（2020.11発売）  
**ジセレカ**は、**JAK1**に選択性を有する5剤めの経口**JAK**阻害剤（1日1回投与）である。適応は、「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」である。本剤は、日本に加え欧州において承認を取得している。

**\*アメリカ・リウマチ協会**：**ACR**が作成した**評価基準**で、日本でも薬の有効性を評価する基準に広く使われている。下記8項目でリウマチの活動性の評価を行う。

- ① 疼痛関節数
- ② 腫脹関節数
- ③ 患者による疼痛の評価（Visual analogue scale）
- ④ 患者による全般的活動性の評価（Visual analogue scale）
- ⑤ 医師による全般的活動性の評価（Visual analogue scale）
- ⑥ 患者による運動機能の評価？（MHAQ）
- ⑦ 血沈、CRPの値
- ⑧ レントゲン所見

①と②の項目で20%以上の改善があり、③～⑦のうち、3項目で20%以上の改善が認められる場合、「**ACR基準20%の改善あり（ACR20）**」と判定される。

ACR20：効果あり、ACR50：患者が満足、ACR70：ほぼ寛解

（ACRコアセット、DAS）

### 13 RANKL リガンド抗体医薬品 プラリア皮下注 60mg シリンジ

(デノスマブ：遺伝子組換え製剤：第一三共) (2017.7.3 承認)

「**関節リウマチに伴う骨びらの進行抑制**」を効能・効果とする疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) による治療を行っても骨びらの進行が認められる患者に対して、追加投与して用いる。同剤は 60mg を **6 ヶ月に 1 回、皮下投与**して用いるが、6 ヶ月に 1 回の投与で骨破壊が認められる場合には 3 ヶ月に 1 回皮下投与することができる。

**RANKL** (破骨細胞の形成に必要な蛋白質) を標的としたヒト型モノクローナル抗体。RANKL と RANK の結合を阻害することで、**破骨細胞による骨吸収を抑制し、関節の骨破壊の進行を抑制**する。本来、骨粗鬆症治療薬であるが、追加適応症として承認された。

### 14 抗フラクタルカイン抗体医薬品

**炎症および組織傷害に関与するフラクタルカイン (FKN) /CX3CL1 とその受容体 (CX3CR1)**

**経路を阻害**することで、関節リウマチ (RA) 病変部での炎症および骨破壊を直接抑制する。

初の**ヒト化抗 FKN モノクローナル抗体** (E6011) が世界に先駆けて日本で開発中である。局所に免疫応答を誘導するには、免疫細胞を効率良く集積させる必要がある。治療の標的分子として着目されたのが、RA 患者の滑膜の血管内皮細胞に発現する FKN/CX3CL1 である。

FKN/CX3CL1 は、主に炎症性疾患患者の血管内皮細胞に発現している膜結合型ケモカインで、接着分子と細胞遊走の機能を併せ持っている。その受容体である CX3CR1 を発現するマクロファージや T 細胞などの免疫細胞が関節局所に浸潤することで、炎症反応が引き起こされる。また FKN/CX3CL1 は、破骨前駆細胞の関節組織への浸潤、破骨細胞の分化にも関与する。RA およびクローン病を対象とした第 II 相臨床試験を世界に先駆けて日本で開始し、それぞれ進行中である。RA の第 I / II 相臨床試験 103 Study の成績を発表した。

**DAS28-ESR での評価による低疾患活動性・寛解達成の割合は、用量依存的に高くなった。**

52 週間における重篤な有害事象は見られなかった。発現した有害事象のうち最も多かったのは**上気道感染症 (43.2%)**、頭痛 (8.1%)、めまい (5.4%) などが見られた。

(Medical Tribune 2018.12.7)

### 15 総説リウマチ最新治療

(引用：仲田和正 Medical Tribune 2018.11.19)

*JAMA* (2018 ; 320: 1360-1372) に「**関節リウマチ (RA) の診断と治療**」のタイトルで、RA の世界最新の総説である。現在、リウマチ治療により患者の **70~80% で寛解か低活動度**とすることができる。逆に 20~25% は低活動度に至らないと報告されている。

RA の罹患率は 1,000 人に 5 例、どの年齢でも女性が男性の 2~3 倍多く、ピークは 50 歳代である。

「**関節リウマチの診断と治療**」総説最重要点は下記の事項である。



### ①RA 初期治療に MTX+PSL 少量は、MTX+バイオ製剤と比べ遜色がない。

これはこの 2~3 年で明らかになってきたことである。今までは MTX (リウマトレックス) で効果がなければすぐにバイオ製剤を開始していたが 3 カ月は MTX+PSL (プレドニン) で行う。米国リウマチ学会 (ACR) では最初の 3 カ月、MTX に PSL 10mg/日以下を併用、3 カ月で 0mg に減量する。欧州リウマチ学会 (EULAR) では PSL 最大 30mg/日を 3~4 カ月で 0mg に減量する。

### ②経口 JAK 阻害薬 (オルミエント) +MTX は、TNF 阻害薬 (ヒュミラ) +MTX より優れる。

バイオ製剤は MTX と併用した場合、どのバイオ製剤 (エンブレル、レミケード、ヒュミラ、シンポニー、シムジア、アクテムラ、ケブザラ、オレンシア、リツキサン：日本では RA の適応はない) でもその効果は似たようなものである。JAK 阻害薬 (オルミエント) と MTX を併用したところ、アダリムマブ (ヒュミラ、TNF 阻害薬) +MTX よりも優れていた。

バイオ製剤の中で結核が再発しないのはリツキサンとオレンシアとされている。

### ③DMARDs は細分化され、cs、ts、bo、bsDMARDs に

csDMARDs : conventional synthetic DMARDs

これは従来の合成 DMARDs のことで、MTX、スルファサラジン (アザルフィジン)、レフルノミド (アラバ) などである。JAMA 総説には日本国内で使用されている金製剤 (シオゾール、オーラノフィン) やメタルカプターゼ、リマチル、オークル、イグラチモド (ケアラム、コルベット) などは記述されていない。

tsDMARDs : targeted synthetic DMARDs

経口 JAK 阻害薬のことで、トファシチニブ (ゼルヤンツ)、バリシチニブ (オルミエント) がある。

boDMARDs : biologic originator DMARDs

boDMARDs とは従来使われてきた「バイオ製剤」のことである。

bsDMARDs : biosimilar DMARDs

GE 製剤のことである。

### ④治療は MTX+PSL 低用量で開始、駄目なら MTX+バイオまたは JAK 阻害薬

MTX から開始しする。国内では 16mg/週まで、米国では 25mg/週までである。MTX が副作用で使用できないのは 5%未満とのことである。MTX の副作用はよく分かっており嘔気、脱毛、口内炎、肝障害があるが葉酸投与 (1mg/日または 10mg/週) で予防できる。国内では MTX 投与後、24~48 時間後に葉酸 (フォリアミン 5mg/錠) を週 1 回投与する。

tsDMARDs、boDMARDs、bsDMARDs は単独使用より MTX 併用の方が効果がある。

#### ⑤MTXに他のcsDMARDs併用の意味はない

EULARによるとMTXに他のcsDMARDs（アザルフィジン、アラバ）併用の意義はなく副作用が出やすく薬剤中止に至るとしている。ACRではMTX+csDMARDs併用を否定していない。

#### ⑥MTX+PSL効なく、自己抗体(+)・初期から関節破壊・高活動ではバイオかJAKを

MTX+PSLでターゲットに達せず、prognostic markers（自己抗体の存在、初期からの関節破壊、高活動度）があるときは急速進行を起こすのでcsDMARDs（アラバ、アザルフィジン）よりもboDMARDsやtsDMARDを開始する。しかしboDMARDsの方が長期の経験があるのでそれを優先せよとのこと。

boDMARDsやtsDMARDsで治療ターゲットに達しないときは他のboDMARDsに変更する。例えばTNF阻害薬が駄目なら作用機序の異なるIL-6R阻害薬（アクテムラ、ケブザラ）を使用する。

#### ⑦全csDMARDs禁忌ならIL-6R抗体（アクテムラ、ケブザラ）かJAK阻害薬単独を

単独療法にせざるをえない場合、抗TNFよりもIL-6受容体抗体（アクテムラ、ケブザラ）やJAK阻害薬（オルミエント）の方が効果がある。

#### ⑧RAの診断クライテリアはない。あるのは分類クライテリア

RAの診断クライテリアは存在しない。あるのは分類クライテリアである。RAの治療は、早期診断して即座に治療開始し、3カ月から6カ月以内に寛解あるいは低活動度に持ち込むのが決定的に重要である。これにより将来の関節破壊を最小限にできる。

低活動度に持ち込まないと長期予後は圧倒的に悪くなる。見切り発車で治療を開始しなければならない、リウマチでは「拙速は巧遅に勝る」。

「2010年ACR、EULARの関節リウマチ分類クライテリア」は、「1関節以上で滑膜炎がありRA以外で説明ができない」なら適応開始である。

#### ⑨抗CCP抗体のみ陽性時、発症に5~10年、抗CCP抗体、RF、CRP増加時は数カ月

抗CCP抗体：骨破壊進行予測因子、RF：リウマトイド因子、CRP：C Reactive Protein  
抗CCP抗体のみ陽性の場合発症までに5~10年かかるが、抗CCP抗体とRF、CRPが増加しているときは数カ月以内に発症する。3つとも陽性だったら慌てなければならない。

#### ⑩治療は目標値（treat-to-target）定め3カ月で50%、6カ月で寛解・低活動目指す

リウマチ治療は、外来で、毎回、定量的評価（SDAI、CDAI）を行い、目標値（target）を3カ月で50%以下、6カ月で寛解あるいは低活動度を目指す。これを「treat-to-target」と言う。電子カルテにSDAIを入れておく。

SDAI、CDAIは以下の通りで、この2つの違いはSDAIはCRPが入るが、CDAIには入らないだけである。

**【SDAI : Simplified Disease Activity Index、下記 5 項目の合計】**

(寛解 3.3 以下、低活動度 3.3~11 以下、中等度 11~26 以下、高度 26 超)

- ・ 圧痛関節数 (計 28)
- ・ 腫脹関節数 (計 28)
- ・ 患者が見た健康度 (10cm のうち何 cm)
- ・ 医師が見た健康度 (10cm のうち何 cm)
- ・ CRP (mg/dL)

**【CDAI : Clinical Disease Activity Index、下記 4 項目の合計。CRP が入らない】**

(寛解 2.8 以下、低活動度 2.8~10 以下、中等度 10~22 以下、高度 22 超)

- ・ 圧痛関節数 (計 28)
- ・ 腫脹関節数 (計 28)
- ・ 患者が見た健康度 (VAS : 10 cm のうち何 cm)
- ・ 医師が見た健康度 (VAS : 10 cm のうち何 cm)

**⑪外来で RA 疾患活動性は SDAI、CDAI で記載せよ**

ACR/EULAR ではリウマチのフォローには特に SDAI、CDAI を勧めている。これは炎症の消退とよく関連し、他の評価法 (DAS-28 など) では寛解と出ても、低活動度のことがある。

**⑫喫煙は肺内でアルギニンのシトルリン化を起こしマクロファージ上の HLA-DR と結合、炎症を起こす。**

抗 CCP 陽性の RA に関する主な遺伝子は HLA-DRB1 と PTPN22 である。これらの遺伝子陽性者 (抗 CCP 陽性) が喫煙した場合、喫煙は強い RA 発症因子になる。一方、抗 CCP 抗体陰性者では喫煙はリスクにならない。

## 症例 1 手指の関節炎を認めた 52 歳女性 (RA の初期治療)

### 初診時の処方

Rp 1 ハイペン錠 200mg 2 錠  
分 2 朝夕食後 14 日分

### 2 週間後の処方

Rp 1 ハイペン錠 200mg 2 錠  
分 2 朝夕食後 14 日分  
Rp 2 アザルフィジン EN 錠 1 錠  
分 1 朝食後 14 日分

- ・約 3 ヶ月前から両手指・手関節痛および朝のこわばり（起床時からしばらく関節が動か  
しにくい）が出現したため来院した。
- ・右第 3、4 近位指節関節、左第 2、3 指節関節および右手関節に疼痛、腫脹を認めた。
- ・2 週間後、リウマトイド因子が陽性であったことから RA と診断された。軽度の炎症反応  
（血沈、CRP の検査が行われる）が認められたため、DMARDs の投与が必要と考えられた。
- ・**リウマトイド因子 (RF)** について ; RA のマーカー

リウマトイド因子は最も古くから知られている**自己抗体**であり、これはヒトの IgG と呼ば  
れる**免疫グロブリンに対する抗体**である。これが作られる機序は不明であるが、変成した  
IgG と強く結合するため、生理的に変成した IgG 分子をすばやく除去するのに役立ってい  
るのかもしれないと考えられている。慢性関節リウマチ患者では 80%にリウマトイド因子  
の異常高値が認められる。しかし、発病初期では高値となるのは 50%程度であり、全経過  
を通じて 20%の患者は基準範囲内でもある。疾患の活動性が高い場合には高値となり、症  
状が改善するに従い低下する。慢性疾患や悪性腫瘍、健康人でも高齢になると高くなるこ  
とがある。従って**関節リウマチの診断にはリウマトイド因子だけでは不十分**であり、診断  
基準にある多関節炎の証明が必要である。

### <処方根拠>

- ・関節症状を示す疾患は多く、初診時では診断が困難な場合も多い。NSAIDs を投与しつつ、  
鑑別診断を行う。RA と診断されたら、疾患の活動性・関節破壊の程度の評価、肝・腎機能  
や胸 X 線などで合併症の有無を把握し、少量のステロイド、DMARDs の投与を検討する。免  
疫システムを是正することによって炎症を抑制する DMARDs は RA 治療の中心となる。本例  
は大きい関節は侵されていない比較的軽症である。
- ・**アザルフィジン EN は効果発現までが 4~8 週間前後 (1~2 ヶ月) と早く、軽症の第一選  
択薬として用いられることが多い。**

(田村直人、橋本博史：日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 6、医師が処方を決めるまで、  
pp. 39-40、2004)

## 症例 2 進行性の多関節炎を認めた 31 歳女性

(MTX、フォリアミンの併用)

初診時の処方			
Rp 1	ロキソニン錠	3錠	
	ムコスタ錠	3錠	
	分 3	毎食後	7日分
Rp 2	モーラステープ	28枚	
	分 1	1日1回	患部に貼付
Rp 3	ボルタレンサポ	50mg	
	分 1	就寝前	7日分
1週間後の処方			
Rp 1、2、3	と同様		14日分
Rp 4	プレドニン錠 5mg	1.5錠	
	分 2	(1錠-0.5錠)	朝夕食後 14日分
Rp 5	リウマトレックス Cap2mg	2Cap	
	分 2	金曜日の朝・夕食後	2日分 (実質投与日数)
6ヶ月後の処方			
Rp 1	プレドニン錠 5mg	1錠	
	分 2	朝夕食後	28日分
Rp 2	モービック錠 10mg	1錠	
	分 1	朝食後	28日分
Rp 3	リウマトレックス Cap2mg	3Cap	
	分 2	(2Cap-1Cap)	
		<b>金曜日の朝・夕食後</b>	4日分 (実質投与日数)
Rp 4	リウマトレックス Cap2mg	1Cap	
	分 1	<b>土曜日の朝食後</b>	4日分 (実質投与日数)
Rp 5	フォリアミン錠 5mg	1回1錠	
	分 1	<b>月曜日の朝食後</b>	4日分 (実質投与日数)

- ・約 6 カ月前から左手関節痛が出現、近医で NSAIDs などを投薬されていたが改善せず、その後右手指、肘、膝、足などの関節に強い疼痛・腫脹を生じ来院となる。
- ・症状および関節所見から RA が強く疑われ、プレドニンが追加処方された。
- ・1 週間後の再診時の検査結果で CRP、赤沈などの炎症性反応が著明に高値を示し、リウマトイド因子も陽性であった。
- ・X 線検査で左手根骨に軽度の骨びらんを認めた。RA と診断し、リウマトレックスを週 4mg より開始した。

### <処方根拠>

- a. リウマトレックスは効果発現までが **2~4 週間程度と短く**、有効率、効果持続期間において優れているため、現在最もスタンダードな DMARDs とされている。
- b. 本例のように活動性が高く進行性の場合は、**第一選択薬**として早期から用いられている。
- c. リウマトレックス効果は用量依存性であり、少量から開始し副作用を観察して漸増する。

#### d. リウマトレックスの用法用量

1 週間単位の投与量は 6mg ; 初日から 2 日目にかけて 1 回 2mg、**12 時間間隔で 3 回投与、残りの 5 日間は休薬**、1 週間毎に繰り返す。1~2 回投与があり、この場合は 6 日間休薬する。増量する場合は、**1 週間単位で 16mg まで**、12 時間間隔で 3 回投与、残りの 5 日間は休薬、1 週間毎に繰り返す。

- e. 本例はリウマトレックスの有効例であるが、**週 8mg に増量したところ悪心を認めたので、フォリアミンを併用した**。

リウマトレックスの副作用である肝機能障害、骨髄抑制、口内炎、胃腸障害などは、用量依存性であり、これらを軽減する目的でフォリアミンを併用することがある。

- f. 但し、リウマトレックスの効果を減弱させる可能性があるため、**リウマトレックスの服用から 24~48 時間空けて (ガイドライン) のフォリアミンの服用が推奨**されている。

g. メトトレキサートによる副作用や過剰投与に、葉酸代謝拮抗薬の毒性軽減薬 (中毒治療薬) であるホリナート (ロイコボリン錠/注)、葉酸 (フォリアミン錠/散/注) 使用されることがある。メトトレキサートは、高齢者、結核・癌の既往歴、間質性肺炎合併、腎機能低下時、肝炎ウイルスキャリアーなどには原則として投与しない。妊婦、授乳婦、胸水・腹水 (長期に貯留して毒性の増強) などに対して禁忌となっている。

- h. ステロイド剤は、骨粗鬆症などの副作用から、RA での使用に否定的な考えがあったが、**少量 (プレドニン換算で 10mg/日以下) 投与での関節破壊抑制効果が報告され再評価**されている。DMARDs の効果発現までの期間に炎症、疼痛の改善目的で使用される。しかし、長期投与での骨粗鬆症の出現に注意する。

i. プレドニン 1 日 7.5mg で開始したが、症状や炎症反応の改善に伴い 1 日 5mg に減量された。NSAIDs は、関節症状が軽快したら減量、できれば中止するか、**消化性潰瘍の副作用の少ないことが期待されている COX-2 選択阻害剤、1 日 1 回投与のモービック (メロキシカム)**に変更された。サイトテックや H2 ブロッカーの併用も考慮される。

(田村直人、橋本博史：日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 6、医師が処方を決めるまで、pp. 40-41、2004)

症例3 リウマトレックスの1回量が増えた際の注意点 56歳女性 (服用忘れ防止)

前回の処方			
Rp 1	リウマトレックス Cap. 2mg	3 Cp.	
	月曜 分2 朝食後 2Cap・夕食後 1Cap		4日分(実投与日数)
Rp 2	リウマトレックス Cap. 2mg	1 Cp.	
	火曜 分1 朝食後		4日分(実投与日数)
Rp 3	フォリアミン錠 5mg	1 Tab.	
	水曜 分1 朝食後		4日分(実投与日数)
今回の処方			
Rp 1	リウマトレックス Cap. 2mg	4 Cp.	
	月曜 <b>分1 朝食後</b>		4日分(実投与日数)
Rp 2	フォリアミン錠 5mg	1 Tab.	
	火曜 分1 朝食後		4日分(実投与日数)

・本例は、RA治療のため、半年前からMTXを服用している。服用法が複雑なためよく忘れてしまう。そこで、主治医は週1回飲むように処方の変更された。

・患者は1回に4 Cap.の服用に心配している。

<処方根拠>

①2011年2月、添付文書が改訂され、我が国でもMTXが第一選択薬として使用出来るようになり、RAに対して16mg/週まで使用可能となった。**用法に関しても添付文書が改訂され、1週間分の投与量を1回で投与出来るようになった。**高用量の1回投与では嘔気などの消化器系の副作用が増える可能性がある。

②日本リウマチ学会の「**関節リウマチ治療におけるメトトレキサート (MTX) 診療ガイドライン 2011年版**」では、**投与量が8mg/週を超えた場合は、分2~4**を勧めている。

③本症例は、1週間当たり8mg服用していることから、同ガイドラインの範囲内の量であることから、処方医は、服用し易いように1回服用に変更したものと思われる。

④このような場合注意すべき副作用として、肝酵素上昇、口内炎、消化管障害、血球減少症、感染症などがあり、患者に伝えておきたい。

⑤同ガイドラインは、副作用を予防するために、特に8mg/週以上の場合や、副作用のリスクが高い患者では、**葉酸の併用を強く勧め**ている。葉酸5mg/週以内をMTX最終投与後24~48時間後に投与するよう勧めている。

(笹川大介：日経DIクイズ 日経ドラッグインフォメーション編 15、pp. 91-92、2013)

#### 症例 4 蛋白尿を認めた RA の 42 歳女性

初診時の処方			
Rp 1	プレドニン錠 5mg	1 錠	
	ボルタレン SR Cap	2 Cap	
	分 2	朝・夕食後	14 日分
Rp 2	ペルサンチン錠 100	3 錠	
	分 3	毎食後	14 日分
2 週間後の処方			
Rp 1	プレドニン錠 5mg	1.5 錠	
	分 2 (1 錠- 0.5 錠)	朝・夕食後	14 日分
Rp 2	アザルフィジン EN 錠	1 錠	
	分 1	朝食後	14 日分
Rp 3	ペルサンチン錠 100	3 錠	
	分 3	毎食後	14 日分

・3 年前に RA を発症し、他院にてシオゾール注を投与され、RA は落ち着いていた。3 ヶ月前から尿蛋白の出現を認めた。**薬剤性腎炎が疑われシオゾール注を中止しペルサンチンが投与**された。

・当院初診時、尿蛋白は減少していたが、両手、右膝、肘関節に疼痛が出現しており、炎症反応の上昇傾向を認めた。

#### <処方根拠>

・治療歴のある RA では、過去に使用された薬剤の副作用歴や中止の理由などを調べて、まだ使用できる DMARDs を選択する。

・DMARDs の選択の際に重要な要因としての合併症がある。本症例では副作用に腎障害がある薬剤（リマチル、メタルカプターゼなど）は使用しにくい。

・腎機能が低下しているので、NSAIDs を中止しステロイドを増量した。

・腎機能低下がなければ、**リウマトレックスも選択肢の一つとなるが、腎機能低下時には血中濃度が上昇し骨髄抑制などの重篤な副作用を起こし易いので禁忌**である。したがって、本例ではアザルフィジン EN が使用された。

・副作用が少ない DMARDs にはオークル/モーバー（アクタリット）、ブレディニン（ミゾリビン）などがあるが、有効性が低いため他剤が使えない場合や他剤に追加して用いることが多い。

（田村直人、橋本博史：日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 6、医師が処方を決めるまで、pp. 41、2004）



症例 5 リウマトレックスで治療中に増悪傾向を認めた 58 歳男性

Rp 1	プレドニン錠 5mg	1 錠	
	分 2	朝・夕食後	14 日分
Rp 2	ロルカム錠 4mg	3 錠	
	サイトテック錠 200	3 錠	
	分 3	毎食後	14 日分
Rp 3	リウマトレックス Cap2mg	2 Cap	
	分 2	金曜日の朝・夕食後	2 日分 (実質投与日数)
Rp 4	リウマトレックス Cap2mg	1 Cap	
	分 1	土曜日の朝食後	2 日分 (実質投与日数)
Rp 5	フォリアミン錠 5mg	1 回 1 錠	
	分 1	月曜日の朝食後	4 日分 (実質投与日数)
Rp 6	モーバー錠 100mg	3 錠	
	分 3	毎食後	14 日分

・本例は、発症 8 年の RA で 2 年前よりリウマトレックスで治療し、週 6mg まで増量したが軽度の肝障害があり、フォリアミンが併用された。

<処方根拠>

・RA の活動性が上昇傾向 (活動性は血沈、CRP、リウマチ因子定量、MMP-3 : コラーゲン溶解酵素の 4 種の値により、判定。血沈は全体的な炎症の程度を参考程度にみるのに役立つ) にあったが、リウマトレックスは増量できないのでモーバーが併用された。

・2 剤以上の DMARDs を同時に投与することがある。早期の RA に対して DMARDs の併用療法が有効とする報告がある。

・リウマトレックス単剤よりもアザルフィジン EN との併用が有効とする報告や、リウマトレックスにモーバーを併用するとリウマトレックスの効果が増強される報告もある。併用療法が有効とする報告はメトトレキサートとの組み合わせが多い。

・統計学上有意差を認める明らかな効果が期待できるのは、リウマトレックスに生物学的製剤レミケードを追加した場合と報告されている。

・実際に併用療法の多くは、1 剤で効果が減弱してきたため他剤を追加したが、元の DMARDs の効果が多少とも残っているため、追加投与後も効果が継続する場合である。

・併用の際の副作用の出現の頻度は、生物学的製剤を除き、一般に併用投与と単剤でほぼ変わらないとする報告が多い。

(田村直人、橋本博史：日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 6、医師が処方を決めるまで、pp. 41-42、2004)

症例 6 1年前に発症、他院で MTX 単独療法の 54 歳女性

(MTX 副作用対応)

＜初診時の処方箋＞			
Rp 1	リウマトレックス Cap 2mg	3 Cap (2-0-1)	
	分 2	月曜日の朝・夕食後	4 日分 (実質投与日数)
Rp 2	リウマトレックス Cap 2mg	1 Cap	
	分 1	火曜日の朝食後	4 日分 (実質投与日数)
Rp 3	アザルフィジン EN 錠 500mg	2 錠	
	分 2	朝・夕食後	28 日分
Rp 4	モービック錠 10mg	1 錠	
	分 1	夕食後	28 日分

・1年前に他院で関節リウマチと診断され、リウマトレックス (MTX) 8mg/週で治療され、関節の痛みや腫脹は改善されたが、1ヵ月前から調子が悪くなり、両手足の関節の腫脹と鈍い痛みが出現したため当院へ紹介受診となった。

・両側手足、膝、肘、肩関節に関節炎を認め、**血沈値 (M : 1~7mm/時、F : 3~14mm/時)** は 50mm/時、**CRP (0.38mg/dL 以下)** は 2.1mg/dL、**DAS28 (寛解 : 2.6 以下)** は 5.0 (中等度疾患活動性) だった。リウマトレックスを服用してから脱毛が増えたという。

＜処方根拠＞

a. 本例は早期関節リウマチである。リウマトレックス 8mg/週投与では、疾患活動性のコントロールが不良であるため、治療を強化する必要がある。しかし、MTX の副作用としてしばしば問題となる**脱毛が認められているため、増量は困難**と判断し、他の抗リウマチ薬を追加することにした。

b. 選択されたのはサラゾスルファピリジン (アザルフィジン EN) で、合併症のある症例や高齢者でも比較的安全に使うことが出来る DMARDs である。国際的にも一定の評価を得ている。

c. サラゾスルファピリジンの代わりに MTX との併用で高い有効性を示すエビデンスがあるレフルノミド (アラバ)、タクロリムス (プログラフ) を選択してもよい。アラバとの併用では、肝障害などの副作用の増強に注意する。

d. 2ヵ月後の受診で、疾患活動性の低下 (DAS28 : 3.1 : 低疾患活動性) が認められた。

e. 本例のように **MTX を中心的薬剤とする単独療法から始め、効果に応じてステップアップ併用療法にすることが多い。**

初期併用療法は最初から抗リウマチ薬高用量で複数併用し、効果に応じて変更か減量するが、こうした方法を谷口敦夫教授はあまり行なわないとされている。

(谷口敦夫・東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター教授：日経 DI クイズ 13 日経ドラッグインフォメーション編、医師が処方を決めるまで 関節リウマチ、pp. 25-26、2011)

## 症例 7 治療が 5 年で DMARDs の肝機能異常の 58 歳女性

(MTX 副作用対応)

### <初診時の処方箋>

Rp 1	リウマトレックス Cap2mg	3 Cap (2-0-1)	
	分 2	毎週月曜日 朝・夕食後	2 日分 (実質投与日数)
Rp 2	リウマトレックス Cap2mg	1 Cap	
	分 1	毎週火曜日 朝食後	2 日分 (実質投与日数)
Rp 3	フォリアミン錠 5mg	1 錠	
	分 1	毎週水曜日 朝食後	2 日分 (実質投与日数)
Rp 4	プレドニン錠 5mg	1 錠	
	分 1	朝食後	14 日分
Rp 5	セレコックス錠 200mg	2 錠	
	分 2	朝・夕食後	14 日分
Rp 6	ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8ml	1 本	
		2 週間に 1 回 皮下に投与	

・5 年前より他院で MTX 療法を受けていたが、ここ数ヶ月で両手及び両膝関節の痛みが悪化し、家事にも支障が生じるようになったため、当院へ受診した。

・血沈値は 75mm/時、CRP は 4.6mg/dL であり、AST(GOT) 78IU/L、ALT(GPT) 82IU/L と肝機能異常を認めた。DAS28 は 6.4 (高疾患活動性)。また、単純 X 線写真で両手、両膝関節に骨破壊を認めた。また、胃潰瘍の既往があった。

### <処方根拠>

a. 本患者の治療を考える上で、肝機能異常、胃潰瘍のほか、MTX の投与にもかかわらず骨破壊が進行しているといった問題点が挙げられる。

b. **肝機能異常は、前医でも時々指摘されていたとのことで、MTX の副作用と考えられた。**肝機能の正常値 (ALT:5~45IU/L、AST:10~40IU/L で施設により多少ことなる) の **2 倍以下であれば、継続投与してもよいが、これを超えると 1~2 週間中止する。**

c. 葉酸製剤のフォリアミンは、MTX の肝機能障害を抑制する作用がある。**多量に用いると MTX の効果が減弱するので、5mg/週で投与するのが一般的である。**前医で既に葉酸製剤が投与されていたが、なお肝機能異常が認められた。

d. 本例で最も問題なのは、疾患活動のコントロールである。MTX を増量するという選択肢はあり得る。実際には 14~16mg/週くらいまで増量し、効果を見るべきと谷口教授は考えている。しかし、本患者はフォリアミンが併用されているにもかかわらず、**肝機能異常が認められていることから、MTX の増量は困難と考え、生物学的製剤のヒュミラを追加投与することにした。**

e. 本例は関節痛がひどく、疼痛を緩和する必要があるが、NSAIDs による胃潰瘍の既往が問

題になった。前医で投薬されていたナイキサンを COX2 選択的阻害薬のセレコックスに変更した。本剤は NSAIDs に比べ出血性消化管病変の頻度が有意に低いことが示されている。

f. ヒュミラの投与から 1 ヶ月後には DAS28 が 2.9 と改善し、症状は安定した。

g. 生物学的製剤を早期から使用することで、関節リウマチでは寛解後に薬物治療をいつ中止できるかが議論されるようになった。

h. 生物学的製剤で注意すべきは、特に感染症は、投与開始して半年間に比較的多く発症するといわれている。インフルエンザワクチンの接種を勧め、高齢者では肺炎球菌ワクチンの接種を勧めることもある。

i. 生物学的製剤は高価で、患者負担が 3 割とすると、どの薬剤も 1 ヶ月の薬剤費が 4~5 万円程度になる。経済的負担についても考慮する必要がある。

j. 関節リウマチの治療では、手指の変形のため服薬が困難であったり、長期間におよぶことから精神的サポートを要する場合もある。こうしたことを考慮して、服薬指導時に気になる情報を聴取したら処方医に連絡されたいと、谷口教授は述べられている。

(谷口敦夫・東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター教授：日経 DI クイズ 13 日経ドラッグインフォメーション編、医師が処方を決めるまで 関節リウマチ、pp. 26-27、2011)

#### 症例 8 RA に抗菌剤が処方された 46 歳男性

(適応外適応)

Rp 1	アザルフィジン EN 錠 500mg	2 錠		
	<b>ミノマイシン錠 100mg</b>	2 錠		
	ボルタレン錠 25mg	2 錠		
	ムコスタ錠 100mg	2 錠		
	分 2	朝・夕食後		30 日分
Rp 2	プレドニン錠 5mg	2 錠		
	分 1	朝食後		30 日分
Rp 3	マイスリー錠 5mg	2 錠		
	分 1	就寝前		14 日分

・ RA で 20 年以上治療を受けているが、いまだに関節の痛みが取れない。

・ 前回までリウマトレックス Cap2mg が週 4Cap 処方されていたが、今回からミノマイシン錠に変更された。

・ その他に、リマチル、リドーラ、メタルカプターゼの服用歴があり、滑膜切除術を 3 回施行されている。

・ 滑膜切除術：関節は関節包という袋状の組織で包まれていて、さらにこの関節包の内張りのような組織は滑膜と呼ばれている。RA の関節炎は自己免疫反応による滑膜の炎症が発端だと言われている。初期の RA ではこの滑膜を手術で切除して、関節の炎症や関節の破壊

が起きにくくする。この手術を滑膜切除術と言う。以前は、滑膜切除術は関節を切開していたが、最近では関節鏡視下で実施することが多い。

#### <処方根拠>

・塩酸ミノサイクリン（ミノマイシン）は、テトラサイクリン系の抗生物質であるが、**抗菌作用に抗炎症作用を併せ持っている**。1日200mgに設定されることが多い。

・国内の報告では、3種類以上の抗リウマチ剤が無効、または治療抵抗性となったRA患者15例にミノサイクリン200mg/日を投与した。**ランズバリー活動性指数**（①朝のこわばり、②筋疲労、③血沈、④アスピリン錠数、⑤握力、⑥関節指数）で評価した結果、6カ月の時点で、著効（指数が50%以上改善）が2例、有効（20%以上改善）が6例と、有効以上が53%を示した。これら8例は投与開始後1カ月から比較的早期から効果発現が認められ、全例で効果が1年以上持続した。副作用は2例に悪心、1例に上腹部痛とめまいがみられ、減量または中止により速やかに消失した。

・ミノサイクリンのRAに対する作用機序は、解明されていない。細菌感染が関与するという病因論であったが、現在は、コラゲナーゼ産生抑制作用、活性酸素除去・産生抑制作用、**リンパ球増殖抑制作用**、多核白血球遊走能・貧食能抑制作用、ホスホリパーゼA2活性化抑制作用、**TNF（腫瘍壊死因子）- $\alpha$ 産生抑制作用**などが関与している。

（東風平秀博：日経DIクイズ 服薬指導・実践編 7、pp. 69-70、2005）

#### 症例 9 骨粗鬆治療薬が処方されたRAの42歳女性（服薬指導：包括的に指導）

Rp 1	プレドニン錠 5mg	0.5錠		
	リマチル錠 100mg	1錠		
	分1 朝食後			14日分
Rp 2	ボナロン錠 35mg	1錠		
	分1 起床時	週1回服用		2日分

・半年前からRA治療のため整形外科診療所に通院している。  
・健康診断の骨密度の測定結果は年齢の割に低値を示した。主治医に相談したところ骨粗鬆症治療薬が投薬された。ステロイドの連用（ステロイド骨粗鬆症）によるものか不安がある。

#### <処方根拠>

- a. 骨密度は、骨吸収と骨形成の二つの骨代謝のバランス崩れることによって増減する。女性では閉経後に骨密度が減少するが、本症例は42歳と若年であるが、骨密度の減少にはRAの発症が関与していると考えられる。
- b. **ステロイド性骨粗鬆症に対しては、ビスホスホネート製剤が第一選択薬**になる。週1回型の製剤が好まれている。朝起きてすぐに水かぬるま湯で服用するが、胃の中で薬剤をき

ちんと溶かすために、服用後 30 分は横にならず、飲食（水を除く）や他の薬剤の経口摂取を禁止すること及び飲み忘れを防止するために服用の曜日を決めておくことについて服薬指導することが肝要である。

c. 薬物治療に加えて、生活習慣の改善も必要となる。適度な荷重負荷運動に加え、骨代謝を改善するカルシウムやビタミン D の摂取に心掛けることも指導する。

#### d. ステロイド剤と骨粗鬆症

ステロイド剤には、骨を作る細胞（骨芽細胞）の活性を低下させるとともに破骨細胞の活性を亢進する作用がある。これは用量に依存する。所謂、ステロイド性骨粗鬆症と呼ばれている。

#### e. RA と骨粗鬆症

RA の発症初期には、サイトカイン（TNF, IL: 生理活性物質）などが骨を壊す細胞（破骨細胞）を活性化することで骨吸収が促進され、骨密度が低下する。また、関節の痛みによる運動量の減少も骨密度を低下させる。さらに、RA 患者は関節炎の抑制のためにステロイドを服用することが多いので、これも骨密度の低下につながる。

f. RA 患者は、原疾患と服用薬剤（ステロイド剤）の両面から続発性骨粗鬆症を来し易い。

RA 患者においては、どの段階から骨粗鬆症の治療を行うのか。

g. 日本骨代謝学会の「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン 2004 年」において、薬物治療の開始基準が下記のように示されている。

**ステロイド剤を 3 ヶ月以上服用または服用予定で、**

- ①脆弱性骨折あるいは治療中の新規骨折が認められる。
- ②脆弱性骨折は認められないが、骨密度が若年成人平均値（YAM）の 80%未満。
- ③骨密度が YAM の 80%以上でも、ステロイド剤をプレドニン換算で 1 日 5mg 以上服用している。

上記のいずれかに該当する場合は薬物療法を開始するとしている。

#### h. ステロイド剤と骨密度

上記のガイドライン基準よりも少ないステロイド剤の服用量で骨粗鬆症を発症し骨折を来す報告がある。骨密度は、ステロイド剤の服用後、始めの数ヶ月間は 8~12%、その後は 2~4%の割合で減少する。1 日 2.5mg 以上服用している RA 患者は、治療開始後 3~6 ヶ月で骨折リスクが最大に達することが報告されている。

（今泉真知子：日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 9、pp. 63-64、2007）

**症例 10 生物学的製剤レミケードが併用された 52 歳女性** (抗結核薬の投与)

Rp 1 プレドニン錠 5mg 1.5 錠  
分 2 (1 錠- 0.5 錠) 朝・夕食後 14 日分

Rp 2 **リウマトレックス Cap**2mg 3 Cap  
分 2 (2Cap- 1Cap 錠) 金曜日の朝・夕食後 2 日分 (実質投与日数)

Rp 3 リウマトレックス Cap2mg 1 Cap  
分 1 土曜日の朝食後 2 日分 (実質投与日数)

Rp 4 **リマチル錠** 100mg 1 錠  
分 1 朝食後 14 日分

Rp 5 **ボルタレン SR Cap** 2Cap  
分 2 朝・夕食後 14 日分  
ガスター錠 20mg 2 錠  
分 2 朝・夕食後 14 日分

Rp 6 **イスコチン錠** 100mg 3 錠  
分 3 毎食後 14 日分

Rp 7 **レミケード点滴静注用** 100 150mg (3mg/kg)  
生理食塩水 250ml 点滴静注

6 ヶ月後の処方

Rp 1 プレドニン錠 5mg 1 錠  
分 2 朝・夕食後 28 日分

Rp 2 リウマトレックス Cap2mg 3 Cap  
分 2 (2Cap- 1Cap 錠) 金曜日の朝・夕食後 2 日分 (実質投与日数)

Rp 3 リウマトレックス Cap2mg 1 Cap  
分 1 土曜日の朝食後 2 日分 (実質投与日数)

Rp 5 ガスター錠 20mg 1 錠  
分 1 朝食後 28 日分

Rp 6 **イスコチン錠** 100mg 3 錠  
分 3 毎食後 28 日分

Rp 7 **レミケード点滴静注用** 100 150mg (3mg/kg)  
生理食塩水 250ml 点滴静注

- ・ 5 年前に RA を発症し、両膝、肘、手指、足などに多関節炎を認めている。
- ・ 治療歴として、アザルフィジン EN は無効、シオゾールは皮疹で中止されている。
- ・ リウマトレックス、リマチルが投与されていたが、数カ月前から関節痛の増強、CRP 上昇

があり、レミケードを導入することとなった。

#### <処方根拠>

a. レミケード注（インフリキシマブ）は、炎症性サイトカインで RA の病態形成に強い役割のある **腫瘍壊死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) に対するモノクローナル抗体**（単一の抗体産生細胞に由来するクローンから得られた抗原（免疫グロブリン）分子。通常の抗体（ポリクローナル抗体）は抗原で免疫した動物の血清から調製するために、いろいろな抗体分子種の混合物となるが、モノクローナル抗体では免疫グロブリン分子種自体が均一である）である。

b. レミケード注の特徴は

①臨床症状の改善効果がリウマトレックスを含めた今迄の DMARDs に比べて優れている。

②炎症を抑えるだけでなく **骨破壊の抑制・骨びらの改善**作用がある。

③副作用として投与時過敏反応や、**結核を含めた感染**に注意が必要である。

④高価である。（薬価：89,536 円/100mg1 瓶：2014.9）通常 2vials 使用

c. レミケードの生物製剤使用ガイドラインには、「**リウマトレックス週 6mg 以上を 3 ヶ月以上継続してもコントロール不良の RA に対してレミケードを使用する**」と記載されている。

d. レミケードはマウスとヒトのキメラ抗体（抗体分子の可変領域と定常領域が、それぞれを異種の動物に由来するものを言う）であるため、反復投与により中和抗体が産生されて効果が減弱する可能性があり、**中和抗体の産生抑制のためにリウマトレックス週 6mg 以上の併用が必須**である。

e. 副作用の問題は、**潜在性結核の再燃**である。我国の結核の罹患率は米国に比べて数倍高いことから結核の発症が危ぶまれている。投薬前の胸部 X 線、ツベルクリン反応検査は必須である。

f. 潜在性結核が疑われる場合は、イスコチン（**イソニアジド**）の**予防投与を行い 9 カ月間は継続する**。これにより再燃を 70%予防できるとされている。予防投与開始後 1 カ月以上明けてからレミケードを投与することが望ましい。

g. 本例では、**結核の既往がなかったが**、肺尖部に**軽度の胸膜肥厚**があったため、イスコチンの予防投与が行われた。

（実際には、既往の有無に関わらずイソニアジドを併用するが多い。）

h. レミケード投与後、速やかに症状が改善し、CRP も陰性となったため、プレドニンを減量、リマチルを中止し、NSAIDs は頓用で使用するようになった。

（田村直人、橋本博史：日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 6、医師が処方を決めるまで、pp. 42、2004）



## 引用文献

- 越智隆弘、山本一彦、龍順之助編集、関節リウマチの診療マニュアル（改訂版）、診断のマニュアルと EBM に基づく治療ガイドライン 2004、日本リウマチ財団、東京
- 三森経世、関節リウマチ、薬局・病気と薬の説明ガイド 2006、523 – 531、vol. 57 増刊号、2006、2007
- 日経DIクイズ 服薬指導・実践編 3 2001年
- 日経DIクイズ 服薬指導・実践編 5 2003年
- 日経DIクイズ 服薬指導・実践編 6 2004年
- 日経DIクイズ 服薬指導・実践編 7 2005年
- 日経DIクイズ 服薬指導・実践編 9 2007年
- 日経DIクイズ 日経ドラッグインフォメーション編 13 2011年
- 日経DIクイズ 日経ドラッグインフォメーション編 15 2013年
- 田中良哉、大きく変わった関節リウマチの分類と寛解基準、  
日経メディカル オンライン、2011年8月22日
- 竹内 勤、関節リウマチの分類の新基準（1）、（2）  
日経メディカル オンライン、2012年3月8日
- 田中良哉：トファシチニブ承認にコメント  
医師のための専門情報サイト MTPPro 2013年3月25日  
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1303/1303063.html>
- 高崎芳成：皮下注生物製剤の普及はひとつのあるべき姿だ  
日経メディカル オンライン 2013年5月24日  
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/special/ptr/interview/201305/530395.html>
- 小嶋雅代：新 RA 治療ガイドライン、事前調査で患者の価値観の反映をめざす  
日経メディカル 2014年5月2日  
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/gakkai/jcr2014/201405/536231.html>
- 川人 豊：新 RA 治療ガイドライン、MTX は周術期にも休薬しないことを推奨  
日経メディカル 2014年4月26日  
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/gakkai/jcr2014/201404/536158.html>
- 金子祐子：新 RA 治療ガイドライン、注射金製剤やブシラミンも推奨薬に  
日経メディカル 2014年4月30日  
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/gakkai/jcr2014/201404/536169.html>
- 平田信太郎：新 RA 治療ガイドライン、生物学的製剤の使用を強く推奨  
日経メディカル 2014年4月30日  
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/gakkai/jcr2014/201404/536178.html>

- トファシチニブに減量・中止の可能性、相模原病院での市販後使用状況  
MTPro 2014年5月7日  
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1405/1405010.html>
- 脱毛症治療に光明？トファシチニブによる発毛を確認  
米医師らが25歳の男性の症例報告 MTPro 2014年6月23日  
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1406/1406077.html>
- リウマチは経口薬だけで治せる時代へ  
日経メディカル 2016年1月28日  
[http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/201601/545529\\_2.html](http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/201601/545529_2.html)
- JAK 阻害薬 ガイドライン非適合患者で死亡  
Medical Tribune 2015年5月19日  
<https://medical-tribune.co.jp/mtpronews/1505/1505041.html>
- Clinical Practice & Research Gateway  
Nature Reviews Rheumatology; Are TNF inhibitors safe in pregnancy  
2009年4月1日  
<http://www.natureasia.com/ja-jp/clinical/review/37096>
- 生物学的製剤7剤の使い分け  
長嶺隆二：医療法人相生会杉岡記念病院 骨関節センター  
第15回博多リウマチセミナー  
<http://www.hakatara.net/images/no15/15-8.pdf>
- 本邦で使用可能な生物学的製剤の一覧  
KOMPAS 慶応義塾大学病院 医療・健康情報サイト  
関節リウマチの分子標的治療  
<http://kompas.hosp.keio.ac.jp/contents/000715.html>
- 薬局業務 NOTE  
オルミエントとゼルヤンツの違い  
[http://www.phamnote.com/2017/06/blog-post\\_3.html](http://www.phamnote.com/2017/06/blog-post_3.html)
- 【解説】RA治療で初、経口薬でBio上回る効果  
田中良哉：産業医科大学医学部第一内科教授  
Medical Tribune 2017年2月22日  
<https://medical-tribune.co.jp/news/2017/0222506493/>
- RA治療におけるバイオフリー寛解の達成  
田中良哉：産業医科大学医学部第一内科教授  
Medical Tribune 2017年7月18日  
<https://medical-tribune.co.jp/rensai/2017/0718509321/>

- 初の JAK 阻害薬、市販後調査の中間解析  
Medical Tribune 2018 年 6 月 6 日  
<https://medical-tribune.co.jp/news/2018/0606514502/>
- modified Total Sharp スコア (mTSS)  
東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター リウマチ関節外科  
<http://www.twmu.ac.jp/IOR/JointSurgery/sharpscore.html>
- 第 2 の JAK 阻害薬、関節破壊を長期で抑制  
バリシチニブ長期継続試験 RA-BEYOND  
Medical Tribune 2018 年 5 月 23 日  
<https://medical-tribune.co.jp/news/2018/0523514359/>
- JAK 阻害薬が関節リウマチの新治療戦略へ  
田中 良哉 (産業医科大学医学部 第 1 内科学講座 教授)  
CareNet 2018 年 9 月 5 日  
<https://www.carenet.com/news/general/carenet/46635>
- 日本発・世界初、関節リウマチの抗体医薬  
抗フラクタルカイン抗体医薬  
Medical Tribune 2018 年 12 月 7 日  
<https://medical-tribune.co.jp/news/2018/1207517371/>
- 関節リウマチに対する第 3 の JAK 阻害薬が登場  
日経メディカル 2019 年 6 月 8 日  
<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/series/drug/update/201906/561394.html>
- 後藤内科医院、リウマチ科、内科  
ACR コアセット、DAS  
<http://goto-naika.c.ooco.jp/ra/acr.html>
- 総説リウマチ最新治療、拙速は巧遅に勝る  
仲田 和正 西伊豆健育会病院病院長  
Medical Tribune 2018 年 11 月 19 日  
<https://medical-tribune.co.jp/rensai/2018/1119516993/>
- 関節リウマチ診療ガイドライン 2020  
日本リウマチ学会編集 診断と治療社 2021  
<http://www.shindan.co.jp/download/249900/digest.pdf>
- 瓦版 リウマチ教室 第 261 回 関節リウマチ診療ガイドライン  
岡山市立市民病院 リウマチセンター  
<https://okayama-gmc.or.jp/shimin/application/files/4916/2675/6571/202107rheumatism.pdf>