

2019.6.21 齋藤

第 95 回『オレンシア皮下注 125mg』

ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社 今井 治道様

出席者：作佐部、田中、松本、佐藤(綾)、安井、渡辺、伊藤、吉川、齋藤

関節リウマチは自己免疫性疾患の一つで、主に手の指や足の指などの関節に炎症が起こり、腫れや痛みを生じる疾患である。国内における患者数は70万人以上と推定されており、発症のピークは30～40代、さらに女性に多く発症するとされる。原因ははっきりとは解明されていないが、遺伝的要因と喫煙や歯周病などの環境要因が重なって発症すると考えられている。

関節リウマチは発症から2年以内に急速に症状が進むことがわかってきている。そのため、早期発見・早期治療が重症化を抑えて運動機能を保つ上で非常に重要となる。かつての治療の中心は抗炎症剤と金製剤だったが、1990年代に入ってからこれまでの20年間で多くの新しい抗リウマチ薬が開発された。1999年に登場したリウマトレックスを始め、2003年以降も多くの生物学的製剤が順次国内での使用が開始され、関節リウマチの薬物治療は急速に発展している。

今回の題材であるオレンシアは点滴静注用製剤が2010年9月に国内販売が開始されており、2016年にはオートインジェクター製剤も承認された。関節リウマチの発症に関与するT細胞の活性化を抑制することで炎症性サイトカインの産生を抑える新しい生物学的製剤として注目されている。

【効能・効果】

関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）

【用法・用量】

通常、成人には、投与初日に負荷投与としてアバタセプト（遺伝子組換え）点滴静注用製剤の点滴静注を行った後、同日中に本剤125mgの皮下注射を行い、その後、本剤125mgを週1回、皮下注射する。また、本剤125mgの週1回皮下注射から開始することもできる。

【警告】

- 1.本剤を投与された患者に、重篤な感染症等があらわれることがある。敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合のみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、担当医に連絡するよう患者に注意を与えること。
- 2.本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

【禁忌】

- 1.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.重篤な感染症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕

【慎重投与】

- 1.感染症の患者又は感染症が疑われる患者
- 2.結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させる可能性が否定できないので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。〕
- 3.易感染性の状態にある患者〔感染症を誘発するおそれがある。〕
- 4.間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。〕
- 5.慢性閉塞性肺疾患のある患者
- 6.高齢者

【副作用】

<国内臨床試験>

国内臨床試験の二重盲検期間（6ヵ月間）において、本剤投与群 59 例中 31 例（52.5%）、点滴静注用製剤投与群 59 例中 35 例（59.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、本剤投与群では、上気道感染 10 例（16.9%）、口内炎 5 例（8.5%）、口腔咽頭痛 5 例（8.5%）、点滴静注用製剤投与群では、上気道感染 14 例（23.7%）、発疹 4 例（6.8%）、高血圧 4 例（6.8%）等であった。（承認時まで）

<点滴静注用製剤における国内使用成績調査（全例調査）>

市販後に実施した使用成績調査（全例調査）において、安全性解析対象症例 3,985 例中 614 例（15.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、上気道の炎症 47 例（1.2%）、帯状疱疹 39 例（1.0%）、気管支炎 35 例（0.9%）、口内炎 35 例（0.9%）、鼻咽頭炎 34 例（0.9%）等であった。（2013 年 3 月集計時）

<海外臨床試験>

海外臨床試験の二重盲検期間（6ヵ月間）において、本剤投与群 736 例中 204 例（27.7%）、点滴静注用製剤投与群 721 例中 210 例（29.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、本剤投与群では、頭痛 16 例（2.2%）、上気道感染 15 例（2.0%）、傾眠 13 例（1.8%）、点滴静注用製剤投与群では、頭痛 29 例（4.0%）、下痢 16 例（2.2%）、気管支炎 15 例（2.1%）等であった。（承認時まで）

【作用機序】

アバタセプトは抗原提示細胞表面の CD80/CD86 に結合することで CD28 を介した共刺激シグナルを阻害する。その結果、関節リウマチの発症に関与する T 細胞の活性化及びサイトカイン産生を抑制し、さらに他の免疫細胞の活性化あるいは関節中の結合組織細胞の活性化によるマトリックスメタロプロテアーゼ、炎症性メディエーターの産生を抑制すると考えられる。

【特徴】

- ・国内唯一の T 細胞選択的共刺激調整剤
- ・関節リウマチの炎症を引き起こす反応カスケードを早い段階から抑えることができるため、従来薬でも効果が得られなかった症例にも有効
- ・皮下注製剤は pH が 6.8～7.4 なので体内に入れたときの痛みが少ない

【考察】

オートインジェクター製剤を実際に触ってみたところ、握りやすく操作も簡便であり、関節に負荷をかけず比較的安全に使用できるのは非常に利点と感じた。これまでの生物学的製剤である TNF 阻害薬や IL-6 受容体拮抗薬とは違い、関節リウマチの炎症反応をより根本に近い段階から抑えることができるオレンシアは、リウマチ患者にとって新しい治療の選択肢の一つとして期待されるだろう。

抗リウマチ薬を服用中の患者は感染症を合併することが多く、特に生物学的製剤を使用している場合には呼吸器感染症に注意が必要だ。オレンシアも例外ではなく、肺炎などの感染症は重篤化するケースも少なくない。そのためうがい手洗い、十分な睡眠、適度な運動などの日常生活での指導はもちろんだが、来局時には必ず発熱や咳・痰、息苦しさの有無などを確認して患者の体調管理に携わりながら早期発見に繋げていきたい。

【質疑応答】

- Q) 週 1 回の投与だが、注射し忘れた場合はどう対応したらよいのか。
- A) 主治医に相談すること。ただし半減期が 14～21 時間と長いため、基本的には気づいた時点ですぐに投与で問題ない。忘れないための対策として、携帯電話のリマインダー機能を使ったり、カレンダーにメモして置いたり、患者様自身の都合のいいタイミング（起床時、入浴後など）を決めてもらったりするとよい。
- Q) インフルエンザに感染中の場合は投与できるのか。
- A) 禁忌項目に該当するため感染中は投与不可であり、主治医に相談すること。症状が沈静化してからの方が望ましい。
- Q) なぜ使用するときには冷蔵庫から取り出したあとに室温に戻さないといけないのか。
- A) 薬液が冷たい状態で体内に入れると痛みが出る可能性があるため、投与前に 30 分ほど室温に置いてから投与すること。

以上