

抗リウマチ薬および生物学的製剤の選択に関する考察

腎臓・膠原病内科 香川 英俊、竹本 玲加、山中龍太郎、廣政 敏

Key words : 関節リウマチ、生物学的製剤、
使い分け

要約

リウマチ診療の進歩の中で問題となりつつある抗リウマチ薬および生物学的製剤の選択（使い分け）について考察した。TNF阻害剤の有効性は、量的には「承認された用法用量」、長期的には「抗製剤抗体の出来にくさ」、「TNF- α 産生細胞に対する障害活性」に規定され、長期的な経済性は「TNF阻害剤を要する期間」に規定される。しかし実際には、医学的な製剤特性の違いよりも、非医学的な患者・医療従事者の都合で選択されることが多い。専門医・専門施設毎に好まれる製剤は異なるが、治療成績に大差ない事実より、「ベストユース」さえ出来れば少なくとも有効性・安全性は同等と考えられる。したがって、主治医が最も使い慣れて、有効性・安全性を最大化する自信のある薬剤が第一選択薬とされやすい。

はじめに

関節リウマチ（RA）は持続する関節炎により疼痛、関節破壊、ADL・QOL障害を来す免疫疾患である。有病率0.5-1%と患者数は多い。適切な治療をしなければ、10年後に約半数が準寝たきりに至る進行性疾患である。20年前までは適切な治療のない「不治の病」と社会的に認識されていたが、原因究明に先行して病態解明が目覚ましく発展し、現在では炎症と関節破壊を標的とした特異的治療が可能となった。糖尿病などの慢性疾患と同様、厳密に治療目標を設定し、早期より治療介入すれば長期的な予後改善が期待でき（Treat to Target:T2T）、そのた

めの新分類基準、疾患活動性評価法、寛解基準が提唱された。最近15年間の医学の進歩は、有効性、安全性、経済性、患者ニーズのあらゆる面でリウマチ医に求められるハードルを高め、患者・医療従事者の多くは日進月歩の治療法や疾患理解の変化に追いつけないという新たな問題に直面した。国はこのような問題点を踏まえて「リウマチの克服」を目指したリウマチ対策の方向性の見直しを2011年に発表した。

2015年1月現在、寛解を目指してわが国で使用されている薬剤は、抗リウマチ薬8剤、生物学的製剤7剤、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤1剤ある。増えた選択肢を生かして、患者毎に最適な薬剤選択をしたいが、参考のできる医学的情報はまだ少なく、実際には、患者背景、製剤特性、患者・医療従事者の都合などを総合して選択している。今後さらなる混乱が危惧される「薬剤選択（使い分け）」に対する私たちの考え方を紹介する。

リウマチ診療の進歩を振り返る

まずは、最近15年間のリウマチ診療の劇的な進歩を要約する。診断において、1987年の分類基準では早期患者を半数程度しか診断できず、早期治療の妨げとなっていた。RAの原因は多様で、感度・特異度100%の検査はないが、蛋白シトルリン化はRAの原因の一つとして注目され、抗CCP抗体に代表される抗シトルリン化ペプチド抗体（ACPA）は特異度の高い検査として2010年の新分類基準に採用された。この基準は、RA診断の限界を踏まえた上で、メトトレキサート（MTX）にて治療開始すべき持続性・破壊性の関節炎に至る患者の抽出を目的

に作成された。リウマチ・膠原病は基準に捕らわれすぎず臨床像をよく吟味して現実的に診断するのがよい¹⁾。また、診断および疾患活動性評価に関節エコー、MRIが応用され、診療精度を向上させた。

治療において、2002年にRA (Rheumatoid arthritis) の和訳が慢性関節リウマチから関節リウマチに変更され、もはや「不治の病」ではないことを印象付けた。MTXの標準治療化がリウマチ診療を底上げした。MTX治療による関節・生命予後の改善が示され、1998年に保険適応、2011年に上限増量 (16mg/週) が承認された。従来型抗リウマチ薬の作用機序の多くはいまだに解明されていないが、RAの病態解明は、炎症性サイトカインの中和など治療標的を明確にした。2003年の生物学的製剤登場により、難治例への希望が開けたとともに、「寛解」を現実的な治療目標としたT2Tが可能となった。以降、2013年までの10年間にTNF阻害剤5剤、IL-6阻害剤1剤、T細胞副刺激モジュレーター (CTLA-4 製剤) 1剤の計7剤の生物学的製剤が上市された。2013年にはサイトカインの細胞内シグナル伝達を標的とする低分子化合物であるJAK阻害剤も上市された。この流れはまだまだ続くと思われる。

新薬開発に代表される治療薬の進歩がいわゆる「パラダイムシフト」と呼ばれる変革をもたらした以上に、治療法 (治療戦略) の進歩もまた診療の質を向上させた。すなわち、患者に薬剤を単に投与するのではなく、(1) 早期に治療開始する、(2) 目標達成にこだわる、(3) MTXをなるべく使用する、(4) 薬効を最大化させる、(5) 併用療法も活用する、(6) 予後予測に基づいて治療を強化する、(7) 安全性に配慮する、などの治療法を実践すれば、さらなる予後改善が期待できる。これは診療のコツとも言うべき内容であり、実践には豊富な経験を要するため、かかりつけ医の多くが変化に追いつ

けない一因となっている。

多様化したリウマチ診療をわが国の実情に即して標準化するとともに、有効性、安全性、経済性、患者ニーズを満たすことが社会的に求められるようになった。わが国の生物学的製剤の全例調査から重要な安全性情報もたらされ、使用ガイドラインに生かされた。また、B型肝炎対策ガイドライン、生物学的製剤と呼吸器疾患診療の手引き、関節エコー撮影法ガイドラインなども整備された。欧米では2012年にACRレコメンデーション改訂、2013年にEULARレコメンデーション更新、わが国では2014年に関節リウマチ診療ガイドラインが10年ぶりに改訂された。ガイドラインは現場における臨床判断に利用されるが、全患者に適用すべき規則ではない上、各薬剤の優劣には言及していない。実際の患者毎に経験とエビデンスに基づいて行う臨床判断の過程を文章にするのは意外に難しい。

従来型抗リウマチ薬の選択に対する考え方

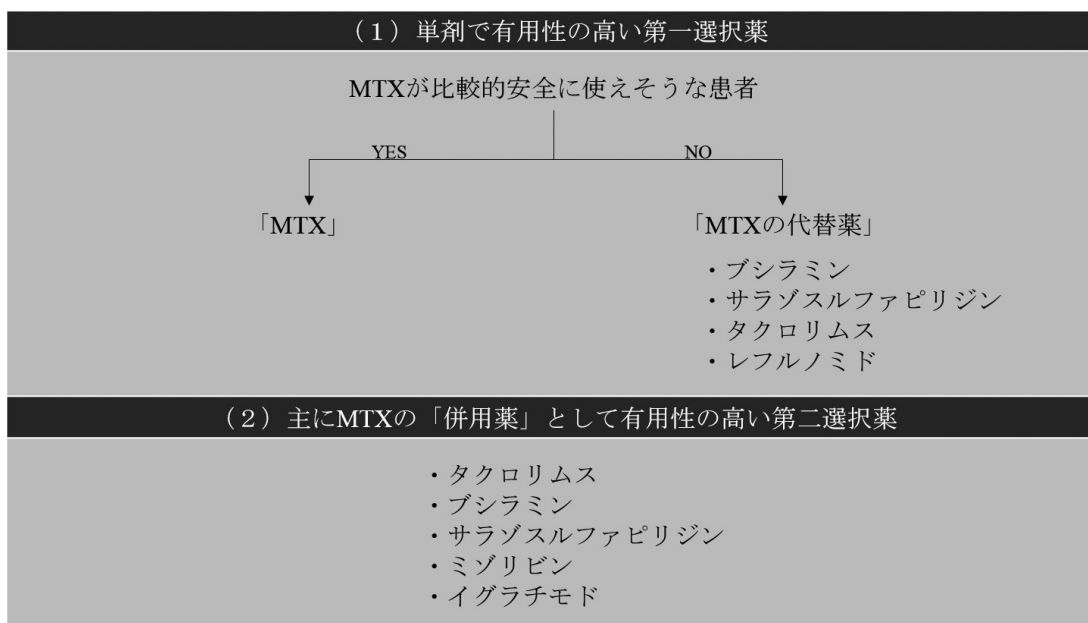
抗リウマチ薬は疾患修飾性抗リウマチ薬 (disease modifying antirheumatic drugs: DMARD) とも呼ばれ、いわゆる抗炎症薬 (NSAID、ステロイド薬) とは異なり、関節破壊防止、ADL・QOL維持を目標とする予後改善薬である。現在、抗リウマチ薬は従来型抗リウマチ薬 (csDMARD)、生物学的製剤 (bDMARD)、分子標的型抗リウマチ薬 (tsDMARD) に細分類されている。わが国で使用されている従来型抗リウマチ薬は、古い順に、注射金製剤 (シオゾール[®],1970)、ブシラミン (リマチル[®],1987)、ミゾリビン (ブレディニン[®],1992)、サラゾスルファピリジン (アザルフィジン[®],1995)、MTX (リウマトレックス[®],1999)、レフルノミド (アラバ[®],2003)、タクロリムス (プログラフ[®],2005)、イグラチモド (ケアラム[®],2012) の8剤ある。ブシラミン、ミゾリビン、タクロリムス、イグラチモド

はわが国で開発された薬剤であり、欧米のガイドライン・レコメンデーションには含まれないため、わが国の実情に読み替えて判断する必要がある。

当科の考え方を紹介する。従来型抗リウマチ薬の選択の原則は意外に単純で、従来型抗リウマチ薬を(1)単剤で有用性の高い第一選択薬、(2)主にMTXの併用薬として有用性が高い薬剤、に2分類すると分かりやすい(表1)。(1)はさらに、(1a)標準薬であるMTX、(1b)MTXの代替薬としてのブシラミン、サラゾスルファピリジン、タクロリムス、レフルノミドに細分類する。(2)は、タクロリムス、ブシラミン、サラゾスルファピリジン、ミゾリピン、イグラチモド、注射金製剤が含まれる。各項目における薬剤の記載順は、当科での優先順に従った。レフルノミドの有効性は高いが、致死的な間質性肺炎への懸念から新規例への使用頻度は激減した。経験的には、従来型抗リウマチ薬の単剤あるいは併用療法にて、約30-50%の患者で寛解を達成できる²⁾。

初診時に、標準薬であるMTXの禁忌・慎重投与に患者が該当しないことをまず確認する。若年者には妊娠への配慮が必要な一方、高齢者では潜在的な生理機能低下(特に腎機能)、高い併存疾患率(糖尿病、骨粗鬆症など)、高いB型肝炎・結核の既感染率に注意する。また、死因として高率な呼吸器系に配慮して、リウマチ性肺病変(間質性肺炎、細気管支病変)、併存肺疾患(肺気腫、抗酸菌症、肺癌)、薬剤性肺障害の既往歴、感染症の既往歴、喫煙歴に注意する。実際の有害事象は肝障害、骨髄抑制、消化器症状が多いため、飲酒習慣も含めて現状把握しておく。MTXが比較的安全に使用できそうな患者は(1a)「MTX」を第一選択薬とし、そうでなければ(1b)「MTXの代替薬」の中から選択する。初期治療により寛解を達成できれば、そのまま継続する。各薬剤を最大限使用しても目標を達成できない場合、治療を再考する。1剤目がMTXであれば、「併用薬」の中から選択して併用療法を行うか、あるいは、生物学的製剤を選択して併用する。1剤目がMTXの代替薬であれば、禁忌でなければ改めてMTXを検討するか、MTXの代替薬内で

表1 従来型抗リウマチ薬の選択



詳細は本文を参照

の切り替え、併用薬の中から選択して併用療法、生物学的製剤の併用または変更、のいずれか成功率の高そうなものを選択する。

従来型抗リウマチ薬の単剤治療での寛解達成は約30%であり、過半数の患者は併用療法の適応と予想される。併用療法は組み合わせが重要で、作用機序の異なる薬剤同士の併用療法は臓器移植、ループス腎炎など様々な分野で応用されている³⁾。併用療法の基本は2剤であったが、3剤の有用性が生物学的製剤との比較試験において検討されており、注目される⁴⁾。MTXは単剤としても併用薬としても重要であり、専門医、かかりつけ医ともにMTXの使用に慣れることがわが国のリウマチ診療の向上につながる。例えば、生物学的製剤を使用出来ないリウマチ医が、ブシラミン、サラゾスルファピリジンの2剤のみ使用出来る場合の最高治療は、これら2剤の併用療法であるが、もし、MTXも使用出来たとすれば、これら3剤の併用療法まで理論上可能となる。

疾患活動性制御は関節破壊防止の代用マーカーとして使用されているが、特に従来型抗リウマチ薬のみで治療している場合には、疾患活動性が目標内であっても定期的なレントゲン撮影にて実際の関節破壊を評価しておいた方がよい。

1 剤目の生物学的製剤の選択に対する考え方

生物学的製剤は従来型抗リウマチ薬の単剤あるいは併用治療にて目標を達成できない患者が適応となる。リウマチ治療は個人的、社会的、経済的に大きな負担を生ずるため、リウマチ医と患者はこれらをよく勘案して治療法を選択すべきである。わが国で使用できる生物学的製剤は、2015年1月現在、TNF阻害剤5剤、IL-6阻害剤1剤、T細胞副刺激モジュレーター（CTLA-4製剤）1剤、の3種類7剤もある。古い順に、インフリキシマブ（レ

ミケード[®],2003)、エタネルセプト（エンブレル[®],2005)、トシリズマブ（アクテムラ[®],2008)、アダリムマブ（ヒュミラ[®],2008)、アバタセプト（オレンシア[®],2010)、ゴリムマブ（シンボニー[®],2011)、セルトリズマブ・ペゴル（シムジア[®],2013)である。第一選択薬の種類を選択は、欧米およびわが国のガイドライン・レコメンデーションでは優劣つけられていない。一般的にはこれまでの経験を踏まえてTNF阻害剤が選択されることが多い。ただし、TNF阻害剤は有効性の点からMTXとの併用が基本となるため、MTXの使用できない例では、MTXとの併用が規定されないIL-6阻害剤⁵⁾を第一選択薬とする施設もある。また、MTX抵抗例にTNF阻害剤を使用する場合、MTXを継続したまま追加併用した方がよい⁶⁾。同様に、MTXの代替薬（タクロリムス、ブシラミンなど）抵抗例にTNF阻害剤を使用する場合も、継続したまま追加併用した方が恐らくよいが、エビデンスはない。予後不良因子（ACPAなど）、高疾患活動性、あるいは、患者自身の目標設定に基づく投与希望、は生物学的製剤を積極的に使用する根拠となるが、TNF阻害剤の使い分けには関連しない。

TNF阻害剤の使い分けに関して、正式なガイドライン・レコメンデーションでは、製剤間の有効性、安全性、経済性に決定的な差はないとの判断で優劣つけられていない。しかし、5剤もあるTNF阻害剤を使い分ける必要があり、当科の考え方を紹介する。TNF阻害剤の選択を（1）医学的な選択、（2）非医学的な選択、に2分類すると分かりやすい（表2）。（1）はさらに、（1a）有効性予測に基づく選択、（1b）安全性予測に基づく選択、（1c）経済性予測に基づく選択、に細分類できる。（2）はさらに、（2a）患者の都合に基づく選択、（2b）医療従事者の都合に基づく選択、に細分類できる。

（1a）TNF阻害剤の有効性は、患者体内で

過剰に産生されるTNF- α を中和するポテンシャル、と換言できる。量的には「承認された用法用量」、長期的には「抗製剤抗体の出来にくさ」、「TNF- α 産生細胞に対する障害活性(CDC,ADCC)」の3主因によってポテンシャルが規定され、さらに、組織移行性(ペグ化、高いピーク血中濃度、Fc部分なし)、TNF- α との高親和性、は製剤効率につながる。これらの点につき、各製剤は一長一短の製剤特性を持つため、総合的に判断するしかない。まず、有効性の発揮には、作用機序を考えれば、「承認された用法用量」が十分であることが必須である。各製剤の量的なポテンシャルは、高疾患活動性あるいは高体重でTNF- α 産生量が多い患者に対応可能かどうかで直観的に比較できる。ローディングドーズ、増量、投与間隔短縮ができれば、TNF- α を十分に中和できる確率が高まる。通常量・増量どちらで対応できるかは短

期的な経済性とも関連する。通常量ではセルトリズマブ・ペゴル、エタネルセプト、増量ではインフリキシマブ、ゴリムマブの承認された用法用量が優れているように思う。量的なポテンシャルは、実際の患者に各製剤を投与した際のトラフ血中濃度およびサイトカイン濃度で推測できる(実臨床では測定できない)。また、トラフ血中濃度は用法用量に加えて、製剤のクリアランス(半減期および抗製剤抗体)とも関連する。半減期が長ければ製剤の血中濃度は安定し、抗製剤抗体の出現は製剤の血中濃度を低下させる原因となる。「抗製剤抗体の出来にくさ」は二次無効例を減らし、各製剤の長期的なポテンシャルを高める。抗製剤抗体の出来にくさは、製剤の構造、MTX併用(あるいは増量可否)、十分な用法用量、と関連する。製剤の構造の点でエタネルセプト、ゴリムマブは抗製剤抗体が出来にくい。TNF阻害剤はMTXとの併

表2 TNF阻害剤の選択

(1) 医学的な選択
<p>(1a) 有効性予測に基づく選択</p> <ul style="list-style-type: none"> ・承認された用法用量 ・抗製剤抗体の出来にくさ ・TNF-α産生細胞に対する障害活性(CDC,ADCC) <p>(1b) 安全性予測に基づく選択</p> <p>(1c) 経済性予測に基づく選択</p> <ul style="list-style-type: none"> ・TNF阻害剤を要する期間
(2) 非医学的な選択
<p>(2a) 患者の都合に基づく選択</p> <ul style="list-style-type: none"> ・点滴/皮下注射の好み ・通院頻度 ・挙児希望 ・窓口負担 ・即効性 ・注射疼痛 <p>(2b) 医療従事者の都合に基づく選択</p> <ul style="list-style-type: none"> ・点滴対応力(ベッド数、スタッフ数、点滴時間、急変対応) ・各製剤の使用経験 ・各製剤の使用難易度 ・製薬会社の信用度

詳細は本文を参照

用が原則であるが、特にインフリキシマブ、アダリムマブでは必須である。さらに、TNF- α の中和に加えて、「TNF- α 産生細胞に対する障害活性（CDC,ADCC）」を有するFc部分を持つ抗体製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ）は、理論的に有効性が高まる。TNF阻害剤休薬（寛解中止など）との関連も示唆される。各製剤の長期的なポテンシャルは、二次無効率、寛解中止率で直観的に比較できる。ただし、二次無効率は主治医が薬剤を使いこなせていない率とも相関するので比較の際には注意を要する。

(1b) TNF阻害剤の安全性は、理論的には半減期が短く、Fc部分を持たない製剤が有利であるが、これらは有効性を規定する因子でもある。ただし、上記製剤特性による製剤間の安全性の差は臨床的に証明されていない。また、高用量（増量）でも有害事象は増加しないことを理解する⁷⁾。安全性への配慮として、製剤の使い分けよりも患者毎のリスクを意識した適正使用がより重要である。

(1c) TNF阻害剤の経済性とは、患者が窓口で支払う費用のことではない。治療が患者と社会にもたらす費用対効果を十分に検討し、限られた資源から最大のアウトプットを引き出す選択が求められる。RAの慢性疾患としての長期的費用を考えれば、「TNF阻害剤を要する期間」を意識すべきである。効果予測（事前あるいは投与早期）、薬価（通常時あるいは増量時）は短期的な経済性に関連する一方、長期的な経済性はTNF阻害剤を休薬出来るかどうかに関係している。休薬可能性は各製剤で検討されているが⁸⁻⁹⁾、特にインフリキシマブでは、治癒（全薬剤中止）が一部の患者で報告されている。(1a-c)に含まれる項目は原則的には普遍的な医学的な選択理由であるが、将来的には遺伝子多型に基づく予測も加えた個別化医療が期待される。

(2a) 患者の都合としては、点滴/皮下注射の好み、通院頻度、挙児希望、窓口負担、即効性、注射疼痛、が挙げられる。(2b) 医療従事者の都合としては、点滴対応力（ベッド数、スタッフ数、点滴時間、急変対応）、各製剤の使用経験、各製剤の使用難易度、製薬会社の信用度、が挙げられる。

興味深いことに、好んで選択される生物学的製剤は、専門医・専門施設毎に偏りがみられる。(1) 原則的には普遍的なはずの医学的な選択理由の理解・解釈の個人差、(2) 変化しうる非医学的な選択理由の個人差、のいずれかが原因と考えられるが、恐らく後者（特に医療従事者の都合）が主因である。すなわち、投与方法（点滴/皮下注射）は各施設の点滴対応力に影響され、生物学的製剤は医師の使用経験と好みに影響されやすい。例えば、クリニック、患者数の多い施設、整形外科医では皮下注射が選択されやすい。しかし、専門医・専門施設毎の治療成績に大差ない事実は、主治医が使い慣れた生物学的製剤を「ベストユース」すれば、少なくとも有効性・安全性には大差ないことを示唆している。各製剤のベストユースは難易度が異なり、薬剤選択にも影響する可能性がある。例えば、セルトリズマブ・ベゴル、エタネルセプトは承認された用法用量がそのままベストユースとなる使用しやすい製剤である一方、インフリキシマブは総合的に高いポテンシャルを有するが、ベストユースの難易度は高く、玄人好みされる。

2 剤目の生物学的製剤の選択に対する考え方

1 剤目がTNF阻害剤の場合、一次無効が疑われるなら、作用機序の異なるIL-6阻害剤などに切り替える。二次無効であれば、TNF- α を十分に中和しきれない原因として、製剤の量的不足あるいは抗製剤抗体の出現が考えられ、増量、解決できそうな他のTNF阻害剤があれば切り替え、IL-6阻害剤への切り替え、併用

する抗リウマチ薬の調整、のいずれか成功率の高そうなものを選択する。生物学的製剤は1剤1剤を大切に使用し、出来れば2剤目までの目標達成を目指したい。

おわりに

リウマチ診療の進歩の中で問題となりつつある抗リウマチ薬および生物学的製剤の選択（使い分け）について考察した。生物学的製剤の選択において、医学的な製剤特性を総合的に判断して決定すべきであるが、実際は、非医学的な患者・医療従事者の都合が意外に優先されていることに気が付いた。その背景として、ベストユースさえ出来れば少なくとも有効性・安全性は同等であるため、主治医が最も使い慣れて、有効性・安全性を最大化する自信のある薬剤が第一選択薬とされやすいのではないかと考察した。リウマチ医と患者は薬剤選択と使用において、いわゆる「バイオショッピング」のような中途半端な事態を避け、ベストユースを常に心掛けるべきである。また、従来型抗リウマチ薬（MTXおよび併用療法）もベストユースすべきで、これにより、生物学的製剤への依存度を軽減できる。本論文では特定の薬剤、生物学的製剤を推奨しておらず、各主治医が使いこなせる薬剤をベストユースすることを推奨している。

参考文献

- 1) 香川英俊ほか：膠原病の2ステップ診断法. 姫路赤十字病院誌 36 : 40-52, 2012
- 2) 香川英俊ほか：関節リウマチの不均一性の検討. 姫路赤十字病院誌 34 : 31-43, 2010
- 3) Kagawa H et al : Mizoribine, tacrolimus, and corticosteroid combination therapy successfully induces remission in patients with lupus nephritis. Clin Exp Nephrol 16 : 760-766, 2012
- 4) O'Dell JR et al : Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. N Engl J Med 369 : 307-318, 2013
- 5) Izumi K et al : Tocilizumab is clinically, functionally, and radiographically effective and safe either with or without low-dose methotrexate in active rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors: A single-center retrospective cohort study (KEIO-TCZ study) at week 52. Mod Rheumatol 25 : 31-37, 2014
- 6) Kameda H et al : Continuation of methotrexate resulted in better clinical and radiographic outcomes than discontinuation upon starting etanercept in patients with rheumatoid arthritis: 52-week results from the JESMR study. J Rheumatol 38 : 1585-1592, 2011
- 7) Takeuchi T et al : Impact of trough serum level on radiographic and clinical response to infliximab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from the RISING study. Mod Rheumatol 19 : 478-487, 2009
- 8) Allaart CF et al : The BeSt way of withdrawing biologic agents. Clin Exp Rheumatol 31 : S14-18, 2013
- 9) Tanaka Y et al : Intensive intervention can lead to a treatment holiday from biological DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. Drugs 74 : 2129-2139, 2014