

分子標的薬（Bio・JAK）の経済的負担の少ない使い方

生野リウマチクリニック

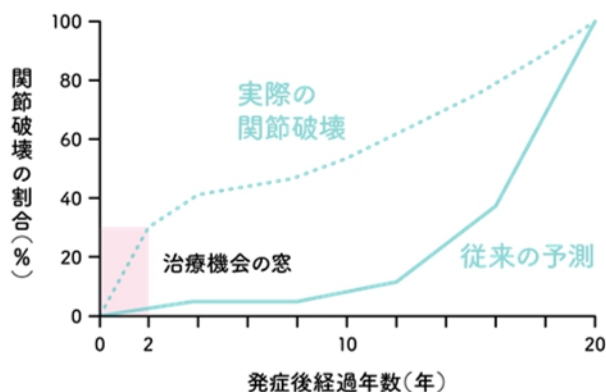
生野 英祐

（2024年 第23回博多リウマチセミナー）

はじめに

MTXの標準的治療に新薬が加わり、関節リウマチ（RA）の治療には劇的なパラダイムシフトが生じている。その結果、Treat to Targetで示されているように、長期にわたって生活の質を保つために臨床的寛解が治療目標となっている。

実臨床においては特に、治療反応性が高い「治療機会の窓（window of opportunity）」が開いている期間に治療を開始することが重要である（図1）。現在の治療アルゴリズムでは、MTXを投与しても治療目標を達成できない場合にbDMARDsあるいはJAK阻害薬を用いることとなっている。しかし、生物学的製剤（biological DMARDs：bDMARDs）やJAK阻害薬は薬価が高く、経済的負担から導入困難な場合も少なくない（表1、表2）。適切な時期に必要な薬剤を使えないことで治療困難RA症例（D2T RA）となることもある。現在、8種類のbDMARDsと5種類のJAK阻害剤使用可能であるが、いずれも高額であり、開始を提案しても患者の承諾を得られない場合や、継続治療が必要な場面でも経済的な問題で中止せざるを得ない場合もある。比較的安価な3種のTNF阻害薬のバイオシミラー（biosimilar：BS）も上市されているが、BSであっても継続が難しい患者も少なくない。本稿では、当院で行っているbDMARDsの減量（テーパリング）や投与期間の延長（スパーシング）およびJAK阻害薬のテーパリングについて若干の文献的考察を加えて述べる。



1) Fuchs, H.A. et al. J Rheumatol., 1989, 16(5), 585
2) O'Dell, J.R. Arthritis Rheum., 2002, 46(2), 283
3) 西本憲弘: 日本内科学会雑誌, 2014, 103(3), 665より改変

図1. 治療機会の窓(window of opportunity)

表 1. 分子標的薬(Bio・JAK)の費用

	薬剤	投与量	投与間隔	費用(1カ月)	3割負担
TNF- α 阻害剤	エタネルセプト	25/50mg	週1回	4.2/8.5万円	1.3/2.5万円
	アダリムマブ	40mg	2週に1回	10.2万	3.1万円
	セルトリズマブ	200mg	2週に1回	11.4万円	3.4万円
	ゴリムマブ	50/100mg	4週に1回	10.9/21.9万円	3.3/6.6万円
	オゾラリズマブ	30mg	4週に1回	11.2万円	3.4万円
IL-6阻害剤	トシリズマブ	162mg	2週に1回	6.5万円	2.0万円
	サリルマブ	200mg	2週に1回	9.6万円	2.9万円
T細胞選択的共刺激調節剤	アバタセプト	125mg	週1回	11.4万円	3.4万円
JAK阻害剤	トファシチニブ	5mg	1日2回	14.9万円	4.5万円
	バリシチニブ	4mg	1日1回	14.7万円	4.4万円
	ペフィシチニブ	150mg	1日1回	12.8万円	3.8万円
	ウパダシチニブ	15mg	1日1回	14.2万円	4.3万円
	フィルゴチニブ	200mg	1日1回	13.7万円	4.1万円

表 2.先発品とバイオシミラーの費用比較

	薬剤	投与量	投与間隔	費用 (1カ月)	3割負担
エタネルセプト	先発品	25/50mg	週1回	4.2/8.5万円	1.3/2.5万円
	BS	25/50mg	週1回	2.6/5.0万円	0.8/1.5万円
アダリムマブ	先発品	40mg	2週に1回	10.2万	3.1万円
	BS	40mg	2週に1回	5.6万円	1.7万円

1. bDMARDs

MTX で疾患活動性は安定しても骨破壊が進行する症例がある。そのような患者では、関節破壊を抑制するために bDMARDs あるいは JAK 阻害薬の投与が必要である。まず TNF- α 阻害薬が開発され、その後種々の bDMARDs が続き、それぞれに臨床的な効果が実証されている。

1) エタネルセプト (ETN) およびエタネルセプトバイオシミラー (ETN BS)

ETN は可溶性 TNF 受容体制剤であり、半減期が短いために中止することで免疫抑制が解除されやすい。また、MTX の併用と非併用を選択可能で、高齢者や挙児希望者にも使用が推奨されていることから、最も使用されている bDMARDs である^(1,2)。

このため、他剤よりもテーパリングやスペーシングについて多く報告されている⁽³⁻⁶⁾。Smolen らは、ETN は細胞障害性が少なく Bio Free は達成しづらいが、低疾患活動性を得たあとはテーパリングが可能であることを報告している⁽³⁾。また、小寺らは、ETN 隔週 25mg (A 群)、週 25 mg (B 群)、週 50 mg (C 群) の 3 群で治療効果を比較し、治療効果に有意差はなかったことを報告している (図 2)⁽⁴⁾。さらに、ETN の血清中薬物動態では 25mg 単回投与 2 週後でも ETN が検出可能なレベルに残存しているため、2 週間程度の投与間隔の延長なら免疫原性の問題はないと考えられている。いずれも低疾患活動性を得た後にテーパリングやスペーシングが可能であることを示唆している。平野らは ETN-BS の良い適応は、コ

スト面で bDMARDs を使用できない患者に、50 mg 隔週投与する ETN-BS ハーフではないかと提案している⁽⁵⁾。Toda らは投与開始時からの減量投与では、疾患活動性は抑えられても関節破壊は進行することを報告している⁽⁶⁾。実際には X 線評価、MMP3 の測定を通常検査と共に施行しながら、減量や投与間隔の延長を行っている。このことは、バイオシミラーを含め患者のコスト負担を軽減し、継続した治療を可能とする現実的な治療選択のひとつと考える。

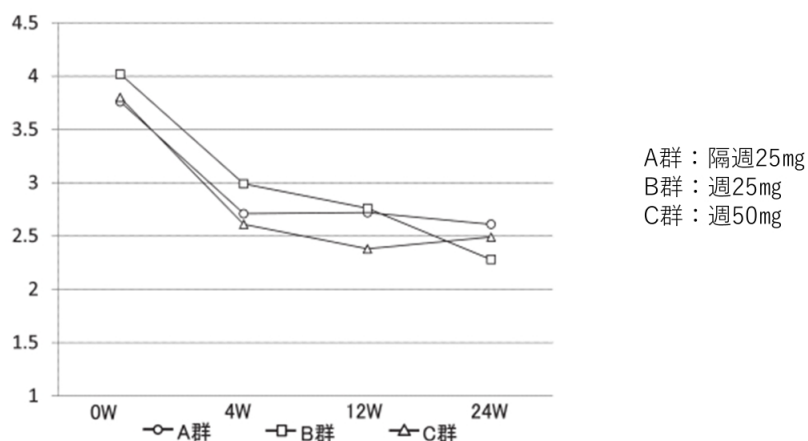


図 2. DAS28-CRP 平均値の推移

2) トシリズマブ (TCZ)

ヒト化抗 IL-6 受容体抗体である。MTX 併用により、治験の段階では TCZ の皮下注射剤は静注製剤と同等の有効性が報告されている⁽⁷⁾。コロナ禍以降、当院では診療時間の短縮をねらい、全ての点滴製剤を皮下注射に変更している。Nishimoto らは TCZ の 5 年間の使用で PSL を 6.7mg/日から 2.3mg/日まで減量可能であったことを報告している⁽⁸⁾。PSL は可能な限り速やかに減量中止すべきとする EULAR Recommendations 2022 の方針に合致した薬剤である。一方、IL-6 が抑制されることで、感染症罹患時にも発熱や CRP 値の上昇が生じにくいため、投与時には患者および家族への教育を十分に行う必要がある。

TCZ のスペーシングについての文献はほとんどないが、伊藤はトシリズマブ投与延長の可能性を示唆している⁽⁹⁾。当院では、臨床的寛解と高感度インターロイキン IL-6 値をスペーシングや休薬の指標としているが、今後 TCZ のスペーシングや休薬の有効性や安全性について、より大規模な検討が望まれる。

3) アバタセプト (ABT)

ABT は抗原提示細胞による T 細胞の活性化を CTLA4 により抑制する T 細胞調整薬である。英国リウマチ学会ならびに National Institute for Health and Care Excellence ; NICE から出されたガイドラインでは、感染症のリスクのある患者では ETN と ABT が推奨されている⁽¹⁰⁾。本邦において ACPA 陽性患者により有効であるとする報告がある。日常診療でも高齢者や呼吸器病変などの合併症のある患者、他の bDMARDs の効果減弱時には ABT を選択することが多い。添付文書の用法用量は週 1 回 125mg の皮下投与となっており、ABT におけるスペーシングの報告はない。低体重の症例などではスペーシングが可能かもしれない。

2. JAK 阻害薬

炎症性サイトカインシグナルの伝達には複数の経路があるが、JAK-Stat 回路の阻害すなわち選択的ヤヌキナーゼ (JAK) 1/2 阻害薬は複数のサイトカインの動きを抑制し、RA の疾患活動性を速やかに改善する。骨破壊の抑制についても bDMARDs と同等、それ以上の効果が期待される。JAK 阻害薬では、悪性腫瘍、心血管イベント、静脈血栓塞栓症、帯状疱疹などに注意が必要であり、投与前に十分なスクリーニングを必要とする。また、JAK 阻害薬は、腎代謝型と肝代謝型の両方があるので、代謝排泄経路を確認し、使い分けが可能である。本稿では5つの JAK 阻害薬 (トファシチニブ、バリシチニブ、ペフィシチニブ、ウパダシチニブ、フィロゴチニブ) のうち腎代謝型のバリシチニブ (BARI)、肝代謝型のウパダシチニブ (UPA) のテーパリングについて述べる。

1) BARI

日本リウマチ学会の RA 診療ガイドラインでは、MTX 効果不十分な RA 患者に対して、MTX を併用して用いることが推奨されている⁽¹¹⁾。投与量は 4 mg を 1 日 1 回投与が基本であるが、治療効果が認められた際には 2 mg 1 日 1 回投与への減量を検討することが推奨されている。エビデンスとして採用した RCT は、BARI 4mg/日 で CDAI 寛解または低疾患活動性を維持されている症例を対象とし、BARI 2mg/日 への減量 48 週後の CDAI 寛解または低疾患活動性の維持について検討されてものである。この報告では BARI 2mg 減量群 (n=245) が 4mg 継続群 (n=245) と比較して寛解または低疾患活動性が有意に低いことが示された (66.9% vs 80.0% : RR=0.84, 95%CI[0.75, 0.93]⁽¹²⁾。ただし、BARI を減量することで、約 3 分の 1 の症例で疾患活動性を寛解または低疾患活動性に維持することができず、減量しなかった群 (約 20%) と比べると、有意に再燃のリスクが上がることを示されたため、弱い推奨にとどまっている。逆に約 3 分の 2 の症例では疾患活動性の維持が可能であったことも示しているため、テーパリングを試す価値は十分にあると考える。また、著者は 2019 年に BARI を低用量で開始した場合にも多くの患者で寛解基準を満たしたことを報告している (図 3)⁽¹³⁾。

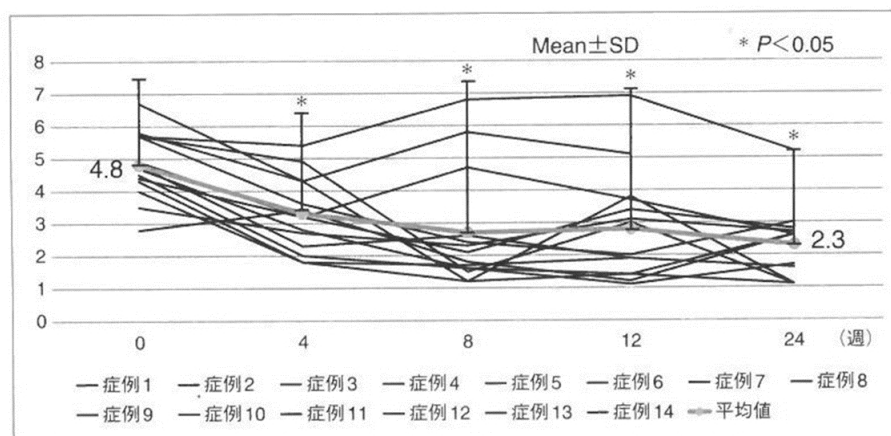


図 3. DAS28-CRP の推移

2) UPA

日本リウマチ学会の RA 診療ガイドラインでは、MTX 効果不十分な RA 患者に対して、MTX を併用して用いることが推奨されている⁽¹¹⁾。通常、成人には UPA として 15mg を 1 日 1 回経口投与するが、患者の状態に応じて 7.5mg 1 日 1 回の投与も可能とされている。著者は UPA の治験を通して多くの症例を経験し、世界的な承認用量である 1 日 15mg を基本用量としている。UPA に関してはテーパリングのエビデンスが十分に示された報告はない。実臨床では、再燃の可能性も懸念され、必ずしも減量が行われるわけではないが、患者の希望や病態に応じてテーパリングという選択をすることもある。

おわりに

関節リウマチの骨破壊は発症早期から始まる。治療反応性が高い「治療機会の窓 (window of opportunity)」が開いている期間に治療を開始することが重要である。MTX によって疾患活動性は抑制されるようになったが、関節破壊を防ぐために必要な患者には分子標的薬を早期から導入することが望ましい。しかし、経済的な問題から分子標的薬を継続できない患者も少なくない。テーパリング (減量) やスペーシング (投与間隔の延長) は経済的な負担を軽減しつつ、Bio Holiday や Bio Free が得られる可能性を高める現実的な治療選択の一つになり得る。

文献

- 1) 生野英祐、若崎るみ枝. クリニックにおけるエタネルセプトの使用経験および適正使用と留意点. 整形外科 2006;57(13):1707-1711.
- 2) 生野英祐、柴田志保、堀内孝彦. クリニックにおける関節リウマチに対するアダリムマブの使用経験と適正使用について. リウマチ科 2009;42(2):229-235.
- 3) Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis a randomized controlled trial. Lancet 2013;381:918-929.
- 4) 小寺隆雄. 関節リウマチに対するエタネルセプト用量別有効性～25mg 隔週から 50mg 週投与まで～. Clin Rheumatol 2014;26:108-113.
- 5) 平野裕司、長谷川純也 ; 疾患活動性がよくコントロールされた関節リウマチにおけるエタネルセプト後続品への変更の治療成績と自己注射デバイスについての患者報告アウトカム. 第 65 回日本リウマチ学会・学術総会抄録集 2021;335
- 6) Tada M, Koike T, Okano T et al. Comparison of joint destruction between standard- and low-dose etanercept in rheumatoid arthritis from the Prevention of Cartilage Destruction by Etanercept study. Rheumatology 2012;51:2164-2169.
- 7) Nakashima Y, Kondo M, Fukuda T et al. Remission in patients with active rheumatoid arthritis by tocilizumab treatment in routine clinical practice:results from 3 years of prospectively registered data. Mod Rheumatol 2014;24(2):258-64.
- 8) Nishimoto N, et al, Safety and efficacy profiles of Tocilizumabu monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. Mod Rheumatol 2010;20:222-232.
- 9) 伊藤聡、トシリズマブ使用患者の投与延長について. 中部リウマチ 2016;46:5-7.
- 10) Holroyd CR, Seth R, Bukhari M. et al, The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. Rheumatology(Oxford) 2019;58:e3-e42.
- 11) 一般社団法人日本リウマチ学会 関節リウマチ診療ガイドライン 2020.77-78
- 12) Takeuchi T et al. Dose reduction of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis achieving sustained disease control: results of a prospective study. Ann Rheum Dis 2019;78:171-178.

- 13) 生野英祐、柴田志保、西間木恵美. バリシチニブの低用量療法は、治療抵抗性の関節リウマチ患者に新しい選択肢となるかもしれない. リウマチ科 2019;61(4):418-424.