アラバの適応とその臨床効果

大塚 毅　九州大学医学研究院病態修復内科学 第一内科

（2004 年、第 5 回博多リウマチセミナー）

アラバ（leflunomide: LEF）は右の**図 1** に示すように、ピリミジン合成の初期経路を触媒するデヒドロオロット酸合成酵素を特異的に阻害する化合物である。

メソトレキセート（MTX）は最近ではプリン合成とピリミジン合成の両経路に作用するといわれている。

したがって、LEF は MTX と同様に DNA 合成阻害を通して抗リウマチ作用を発揮すると考えられる。

すなわち、DNA 合成の盛んな細胞に対して増殖阻害を発揮するので、造血組織・皮膚・毛・消化管などの細胞に副作用が出やすい。

いっぽう、標的分子が異なることから、同一患者に対する抗リウマチ作用は必ずしも同一ではないと考えられる。

前回の博多リウマチセミナーで LEF の有効性は MTX と同等かそれ以上といわれていることを説明した。**図 2、表 1、表 2** に LEF の有効性を示す結果を掲載した。明らかに有意な差ではないが、LEF の有効性は全般的に MTX よりも高いとする論文が多い。しかし、投与方法や投与期間はまだ短いために反論する論文も時々認められる。

1. 早い効果発現 ― ローディングありのとき
   （MTX より早い：1 カ月以内）
2. 高い有効率（MTX と同等 50 ～ 60%）
3. 関節破壊抑制効果（MTX と同等）

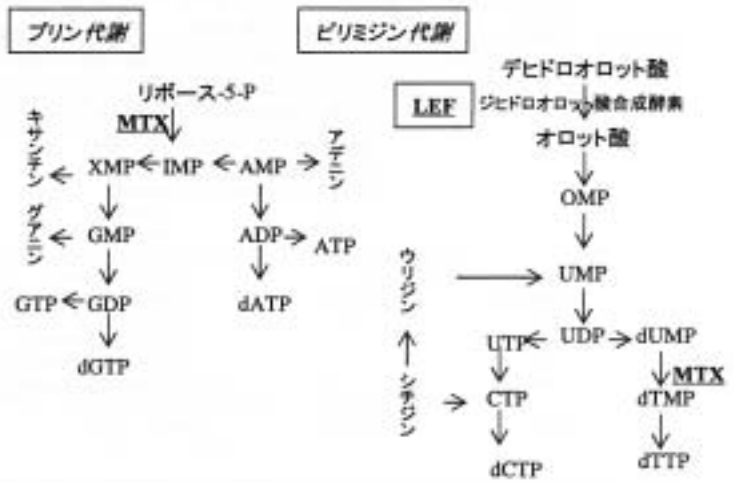

図 1

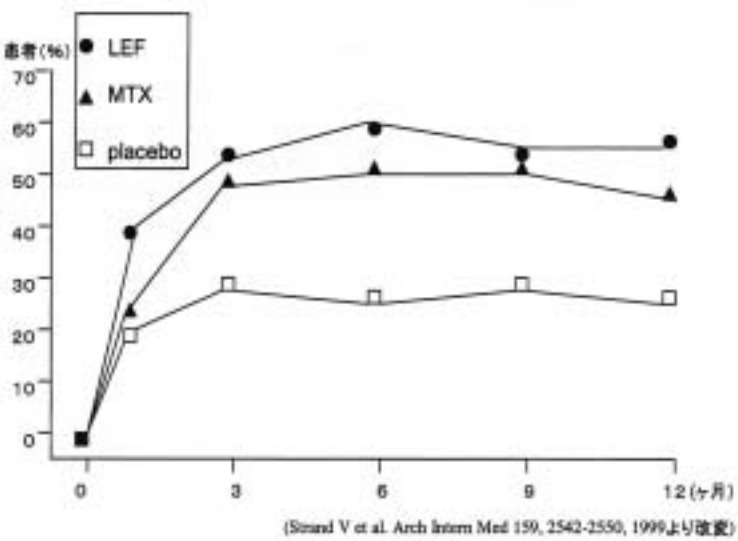

図 2　ACR20%改善率を示す患者の頻度

とくに 3 日間のローディングを行うところに LEF 治療の特徴がある。有効性は 10mg/ 日でも確認されており、25mg/ 日はより有効だが、当然のことながら有害事象の増加も明らかである。この点については、副作用の項で述べる。

表 1　LEF の用量設定試験

	プラセボ	5mg/日	10mg/日	25mg/日
関節腫脹評価スコア	-12.9	-16.9	-20.2	-20.4
関節圧痛評価スコア	-23.6	-25.1	-31	-35.3
腫脹関節数	- 6.5	- 7.6	-10.4	-11.7
圧痛関節数	- 9.7	-10.5	-13.6	-16.5
患者による全般的評価	0.5	0.6	1.1	1.0
医師による全般的評価	0.6	0.7	1.1	1.1

表 2　ACR 基準改善度

	LEF	プラセボ	MTX
≧20%改善	52	26	46
≧ 50%改善	34	8	23
≧ 70%改善	20	4	9
≧ 20%改善に要した期間（週）	23. 7	12. 6	22. 7
最初の有効性発現までの期間（週）	8. 6	10. 4	9. 5
持続的有効性（%）	53	34	57
持続的有効性発現までの期間（週）	10. 7	14. 7	14. 0
持続的有効性の期間（週）	33. 4	26. 4	29. 5

表3 LEFとMTXの骨関節破壊防止効果

	Leflunomide (n = 71)	Methotrexate (n = 66)	95% CI	P†
Total Sharp score				
Baseline	23.8 ± 38.5	25.1 ± 42.3		
Δ at year 2	1.6 ± 4.2	1.2 ± 3.8	−1.39–2.19	0.659
Δ between year 1 and year 2	0.4 ± 2.7	0.7 ± 2.1		
P, year 1 Δ vs. year 2 Δ‡	0.0172	0.4572		
Erosion subscore				
Baseline	10.3 ± 25.6	10.6 ± 22.9		
Δ at year 2	1.0 ± 3.1	0.6 ± 1.7	−0.67–1.63	0.412
Δ between year 1 and year 2	0.3 ± 1.8	0.3 ± 1.1		
P, year 1 Δ vs. year 2 Δ‡	0.0689	0.8934		
JSN subscore				
Baseline	13.5 ± 17.2	14.5 ± 21.7		
Δ at year 2	0.5 ± 1.7	0.6 ± 2.6	−1.01–0.87	0.878
Δ between year 1 and year 2	0.1 ± 1.3†	0.4 ± 1.4		
P, year 1 Δ vs. year 2 Δ‡	0.1621	0.4443		

* Values are the mean ± SD, except where indicated otherwise. 95% CI = 95% confidence interval.
† Relates to comparison between treatment groups.
‡ Relates to change from year 1 to year 2 within treatment groups.

2年間の追跡調査でLEF治療で88%、MTX治療で81%に新たなerosion形成は認められなかった。この論文では、いずれのスコアリングもLEFがMTXよりも勝っていたが、有意な差ではない。

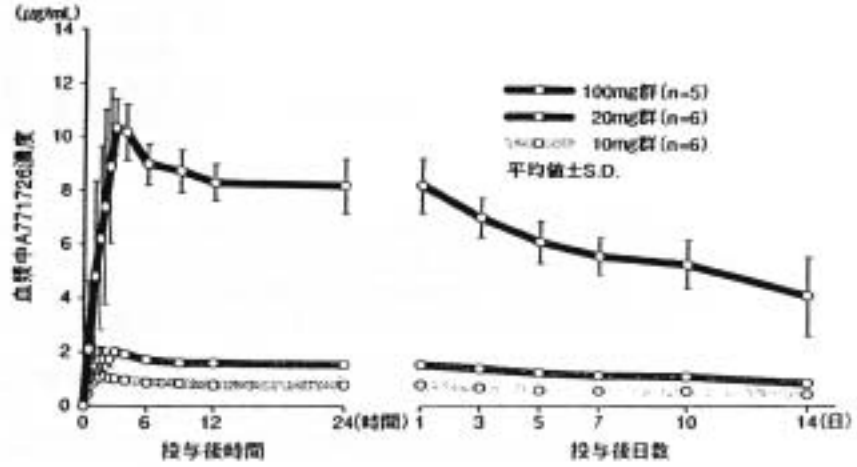

図3 血漿中のA771726濃度の推移

アラバは速やかに吸収され、血漿中でA771726という化合物として測定される。100mg錠を服用することで、A771726の血漿中濃度は約10μg/mlに上昇する。有効血漿中濃度の目安が30μg/mlであるため、ローディングの標準的方法が100mg錠の3日間の連続投与となっている。

LEFの使用方法

（用法・用量）剤型として100mg, 20mg, 10mgの3種類
1日1回の服用
第1日目〜第3日目の（ローディング） 100mg/日
第4日以降 20mg/日

LEFの薬理学的特徴に次の2点がある。

1. 早期に有効血中濃度へ到達する目的でローディングをかける。
2. 血中からの消失半減期が長い。→重篤な副作用の軽減に体外排泄を図る。

そのために、標準的な投与方法として上記のように最初の3日間に100mg錠を1錠ずつ内服し、急速に血中濃度を約30μg/mLにまであげることで治療効果の早期発見を狙っているのがこの治療の特徴である。また、日本での臨床治験での用量・用法設定はMTXのケースとは異なり欧米並みに設定された。

ローディングを行わない場合には、有効血中濃度に達するまで数ヶ月近くを要すると言われている。したがって、効果発現も遅くなるので、本剤使用の利点が1つ失われることになる。

しかし、ローディングなしのほうが副作用発現は明らかに減少するため、治療方法のひとつの選択肢と考えてよい。LEF治療の開始方法は患者の状況のみならず、医師の選択方法にも個人差が今後は出てくることが予想される。

レフルノミドの代表的な副作用

1. 消化管（悪心、下痢などMTXより多い）
2. 頭痛、感染症（MTXより少ない?）
3. 皮膚症状（脱毛MTXより多い?）
4. 肝障害（一過性、生検は不要な程度）
5. 血圧上昇

LEFにはMTXより間質性肺炎発症は少ない。

■ **全国全例調査（使用成績調査）3,000 例**

調査開始3ヶ月目までの副作用発現情報

- 調査期間：2003 年 8 月 18 日～ 11 月 23 日
- 登録施設数：238 施設
- 登録患者数：1,920 例
- 副作用発現例数：199 例
- 副作用発現件数：364 件
- 重篤な副作用の発現例数：28 例
- 重篤な副作用の発現件数：47 件

	重篤な副作用	発現までの日数
1.	50 歳代　女　メレナ	15
2.	50 歳代　女　下部消化管出血・大腸癌	6
3.	40 歳代　女　肝機能異常、白血球・血小板減少	＜ 15
4.	50 歳代　男　発熱・胸水	?
5.	40 歳代　女　発熱・発疹	?
6.	50 歳代　女　発熱・咽頭浮腫	12
7.	40 歳代　女　肝機能異常	28
8.	40 歳代　男　嗄声・2 週後に間質性肺炎	16
9.	50 歳代　女　間質性肺炎（MTX 使用中に出現）アラバ開始後に乾性咳発現	20
10.	50 歳代　女　肝機能異常	?
11.	60 歳代　女　肝機能異常	?
12.	50 歳代　男　肺炎	26
13.	50 歳代　女　下痢	5
14.	60 歳代　女　血小板減少	?
15.	60 歳代　女　白血球・血小板減少	?
16.	40 歳代　女　発熱、白血球減少	12
17.	60 歳代　男　敗血症	54

上記は、全例調査について 2003 年 11 月末までの約 3ヶ月間の副作用報告である。発現例数をみるとその頻度は約 10%である。そのうちで、特に重篤なものとして報告されたものを表に示した。発熱、感染症、肝機能異常、骨髄抑制が投与後短期間のうちに発症していることが注目される。また、重篤な有害事象は記載報告で状況がわかっている範囲では、ローディング 3 日間 20mg 連日投与例のようである。

とくに、肝機能障害は多い副作用のひとつとしてあげられるが調査票で回収できた 17 例についての内訳を見ると、MTX に併用したケースが半数に上っていることが注目された。昨年、MTX と LEF の併用により ACR コアセットにおける併用効果の結果を紹介したが（文献 7）、この点には充分に注意して使用する必要があると考える。

肝障害は特に既往に肝障害がある例とは限らず、また発症時期も一定したパターンはないようである。ただし、軽症例では一時休薬をしたあとに 10mg 錠に減量して経過観察の例が多く見られた。このことは、多少の副作用が出ても可逆的なものであるならば、有効性の高い本剤を使用したいという患者あるいは医師のスタンスの現われとも受け止められた。

副作用発現時には休薬することがまず第一である。臨床症状の改善が認められない 2 例に対して、次いでクエストラン（コレスチラミン）による薬物除去が行われた。

下記に LEF 使用を中止すべき副作用と、クエストランによる薬物除去の適応となる患者の状態を列記した。

投与を中止すべき副作用

- アナフィラキシー
- 皮膚粘膜眼症候群　中毒性表皮壊死融解症
- 汎血球減少症
- 肝不全、急性肝壊死、肝炎、肝機能障害、黄疸
- 感染症
- 間質性肺炎
- 膵炎

薬物除去療法

1. 薬物除去法を行う対象となる症例
   - 重篤な副作用
   - 妊娠を希望する場合
   - 投与中に妊娠した場合
2. 実施を考慮する場合
   - 男性が挙児を希望する場合
   - 過量投与があった場合
   - 他剤に切り替える場合

2003年9月にLEF（商品名：アラバ）が保険医薬として採用となった。2003年12月末（採用後3ヶ月＝12週）に福岡県内の3人のリウマチ専門医に対して手紙によるアンケートをお願いし、回答していただいた。アンケート調査結果（1）は使用方法と有効性について、アンケート調査結果（2）は副作用について各施設での診療状況を示す。ACRコアセットのように明確な基準での有効性評価は行っていないが、各施設の特徴もあって興味深い。

投与患者は総数132名で、ローディングの有無について施設間に違いがあるため有効性評価に時期尚早な症例もあったと考えられる。有効性が確認できた患者数は102名（77%）とかなり高率であった。偶然ではあるが3施設における投与方法にそれぞれ異なった傾向があることは大変興味深い。A施設では60名すべて標準的な3日間のローディングのあと20mg投与、B施設では49名のうち17名にローディングを行ったが、2/3の32名にはローディングを行わなかった。また、C施設では23名の患者に対してほとんどのケースにローディングを行ったが、全例とも定期服用は最初から10mgという低用量からスタートしている。これは、患者背景による違いがあるかもしれないが、個々のリウマチ専門医の治療方針における違いが感じられる。

結果を分析すると、ローディングを行ったA施設とC施設では90%近いきわめて高い有効率を出している。この点はMTXの有効性を若干しのいでいる可能性を示唆する。ただし、10mg/日と20mg/日での有効性の違いはACRコアセットなどでの比較が必要であろう。また、B施設でローディングなしのケースでは有効性到達に時間がかかることを予想させ、また無効と判断した頻度が高かったのはローディングを行わなかった例の多いことが主因ではないかと考えられた。

副作用発現は20%前後と施設間に大差はなかったが、中断理由の主なものは下痢・皮膚症状・肝機能異常であった。休薬後再開したケースもかなりの数に上る。

福岡県のリウマチ専門医におけるアラバ使用経験のアンケート調査結果（1）（2003年末）

	A施設	B施設	C施設
アラバ使用者数	60	49	23
ローディングあり	60	17	20
ローディングなし	0	32	3
維持量 20mg	60	37	0
維持量 10mg	0	12	23
有効患者数	53(88%)	29(59%)	20(87%)
		ローディングあり 15/17(88%)	
		ローディングなし 14/32(44%)	
無効患者数	7(12%)	13(27%)	3(13%)
使用中断者数	10(17%)	9(18%)	5(22%)

福岡県のリウマチ専門医におけるアラバ使用経験のアンケート調査（2）

- 使用中断者数132人中24例（18%）
  - 中断理由：下痢　6例
  - 肝機能異常　6例
  - 発疹・かゆみ　4例

他は1例ずつ肺炎、胆のう炎、高血圧、くも膜下出血、ネフローゼ、口内炎、頻尿、無効

- 現時点でアラバを使用する基準
  - （A施設）あまり禁忌はないと思う（使用再開は10例中7例）
  - （B施設）MTX無効例　間質性肺炎合併例
  - （C施設）レスポンダーがMTXに類似（?）
    - 血圧は上昇しやすい
    - 副作用は軽減しやすい（使用再開は5例中3例）

【文 献】

1）LEFの臨床的有効性を示した最初の論文

Efffcacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis : a double-blind, randomised, multicentre trial, European Leflunomide Study Group Smolens JS et al., Lancet Jan 23, 353（9149）: 259-66, 1999.

2）LEFとMTXの比較

Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group Function and health-related quality of life results from a randomized controlled trial of leflunomide versus methotrexate or placebo in Patients with active rheumatoid arthritis, Arthritis Rheum Sep ; 42（9）: 1870-8, 1999.

3）LEFとMTXの有効性の比載

Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate, Cohen S et al., Arthritis Rheum, Sep; 44（9）: 1984-92, 2001.

4）LEFがMTXに勝るという論文に対する反論

Unproven hypothesis that leflunomide is better than methotrexate as measured by magnetic resonance imaging : comment on the article by Reece et al., Arthritis Rheum Jam ; 48（1）: 270-1 ; author reply 271, Schnarr S et al., 2003.

5）最近発表されたcohort study

Leflunomide use during the first 33 months after food and drug administration approval : experience with a national cohort of 3, 325 patient, Siva C et al., Arthritis Rheum, 2003 Dec 15 ; 49（6）: 745-51.

6）併用療法（抗TNFαとLEF）

Infliximab and leflunomide combination therapy in rheumatoid arthritis: an open-label study Kiely PD, Johnson DM., Rheumatology（Oxford）Jun, 41（6）: 631-637, 2002.

7）併用療法（LEFとMTX）

Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methtrexate, A randomized, Double blind, placebo-controlled trial, Kremer JM et al, Annals of Internal Medicine 137（9）: 726-733, 2002.

8）副作用（肝機能障害）

Aminotransferase levels during treatment of rheumatoid arthritis with leflunomide in clinical practice, Hoi A and Littlejohn HO, Ann Rheum Dis, Apr, 62（4）: 379, 2003.

9）副作用

Leflunomide-associated weight loss in rheumatoid arthritis, Coblyn JS et al., Arthritis Rheum, May ; 44（5）: 1048-51, 2001.

10）妊娠に対する注意

The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes, Chakravarty EF et al., J Rheumatol, Feb ; 30（2）: 241-246, 2003.

11）作用機序

Suppressive effect of combination treatment of leflunomide and methotrexate on chemokine expression in patients with rheumatoid arthritis, Ho CY et al., Clin Exp immunol, Jul, 133（1）: 132-138, 2003.

12）作用機序

Active leflunomide metabolite inhibits interleukin 1β, tumour necrosis factor, nitric oxide, and metalloproteinase-3 production in activated human synovial tissue cultures, Elkayam O et al., Ann Rheum Dis, May ; 62（5）: 440-3, 2003.

13）作用機序

Restriction of de novo pyrimidine biosynthesis inhibits Th1 cell activation and promotes Th2 cell differentiation Demitrova P,et al., J Immunol Sep 15 ; 169（6）: 3392-9, 2002.

14）免疫抑制剤としての開発

Immunosuppressants in advanced clinical development for organ transplantation and selected autoimmune diseases, Kovarik JM, Burtin P.（Novartis Pharmaceuticals）Expert Opin Emerg Drugs, May ; 8（1）: 47-62, 2003.

15）免疫抑制剤としての開先

Leflunomide analogue FK778 is vasculoprotective independent of its immunosuppressive effect: potential applications for restenosis and chronic rejection Savikko J et al., Transplantation 76（3）: 455-458, 2003.