

アラバ市販後調査のまとめ

生野 英祐 生野リウマチ整形外科クリニック
(2005年、第6回博多リウマチセミナー)

抗リウマチ薬アラバは2003年9月に本邦で発売され、その後本セミナーでも有効性、副作用などの報告がなされている。症例の増加に伴い重篤な合併症も現れ、2004年2月には間質性肺炎等の合併あるいは既往のある患者には投与を避けるように指導を受けるに至った。本稿では2005年1月におけるアラバに関する最新知見をもとに有効性、抗リウマチ薬におけるアラバの位置付け、適正な患者選択、投与方法、投与量、モニタリング法について述べる。

アラバの有効性はMTXとほぼ同等と考えられ、¹⁾ MTXの効果不十分や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ている。本邦では2004年6月までに1189例に投与され、投与2週間後にRAの活動性が改善した例が患者の66%にみられた。2004年9月9日における副作用の発現例は692例であり副作用発現率は58.6%である。そのうち重篤な副作用が94例(7.91%)に認められた。²⁾

副作用として投与早期に起こる高血圧、肝機能障害などがある。肝機能障害の副作用は、MTXの併用、肝機能障害の合併例で発現率が高く、投与の際には注意が必要である。³⁾ この肝機能障害はそのほとんどが軽快、回復した。重篤な副作用として問題となるものは間質性肺炎である。間質性肺炎発現症例の背景因子解析の結果、「間質性肺炎または肺線維症の既往・合併の患者」、「高齢者」、「血中アルブミンが低値」、「以前喫煙していた患者」で発現率が高く投与に際しては、患者選択・モニタリングに注意が必要である。アラバ関連急性肺障害のCT画像は従来の薬剤性肺障害と同様にスリガラス陰影を主体とする。日和見感染症が鑑別診断として重要であり、既存の肺病変の有無、程度の評価および肺障害発現後の画像診断を容易にするためにアラバ投与開始前のCT検査が望まれる。投与中の間質性肺炎の対策としては呼吸困難、乾性咳嗽、発熱などの症状がみられたらX線検査またはCT撮影を行い、 β -D-グルカン、KL-6、アルブミンなどの血液検査の結果、喀痰PCRなどによるカリニ肺炎などの感染症と鑑別することが必要である。アラバの投与は速やかに中止しコレスチラミン投与、感染症治療とステロイドパルス治療を行うことが重要である。

投与方法についてはLading Dose 投与症例で有効性が高く、全副作用、間質性肺炎ともに発現率にほとんど差はみられていない。しかしながら肝機能障害発現率はLading Dose 投与症例が優位に高いことが報告されている。投与量、投与方法は有効性と安全性とのバランスを考慮し決定すべきである。⁴⁾⁵⁾⁶⁾ RA患者によって効果が著明に現れるレスポナーと、ほとんど反応しないノン・レスポナーがあり、その効果を見極めるのに3ヶ月程度を要する。効果に応じて容量の減量、別のDMARDsへの切り替え、追加などを考慮し処方変更する必要がある。また、MTX効果不十分例にアラバを投与し、有効性を認めたという報告があるが、副作用の増加と重症化が懸念されるため安易に併用すべきではない。

併用投与群では、有効性が低下し肝機能障害発現率が上昇する可能性が示唆されている。⁷⁾⁸⁾ 日常診療におけるモニタリングについてはRAの一般検査にアルブミンを加え肝機能、末梢血検査は必須である。可能であれば投与前の胸部CT、投与中の胸部X線検査を必ず考慮することが重要である。

RA患者のアンケートによると、心配な事の中では薬の副作用が上位に上がっている。患者によっては、遠方から来院されて長期間の薬剤処方を望まれる方もおりアラバの内服に際しては、説明用資材などを利用し服薬の注意を、また副作用モニタリングのための定期的な血液検査の必要性を、患者側に立って説明を要する。アラバについては本邦の症例を重ね、更なるデータの集積および解析が必要であると思われる。

【文献】

- 1) 診断のマニュアルとEBMに基づく治療ガイドライン：厚生労働省研究班，財団法人日本リウマチ財団，2004.
- 2) 第2回アラバリサーチカンファランス，2004.
- 3) Hoi A and Littlejohn HO. Aminotransferase levels during treatment of rheumatoid arthritis with leflunomide in clinical practice.; *Ann Rheum Dis.* Apr ; 62 (4) : 379,2003.
- 4) 田中 良哉：抗リウマチ-最近の傾向. *医学のあゆみ*, 209 (10) : 8 21-826, 2004.
- 5) 中島 亜矢子, 山中 寿：レフルノミド. *医学のあゆみ*, 210 (13) : 1029-1033, 2004.
- 6) 生野 英祐：関節リウマチに対するレフルノミド投与症例の検討. 第28回九州リウマチ, (投稿中)
- 7) Cohen S et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate.; *Arthritis Rheum.* Sep ; 44 (9) : 1984-92, 2001.
- 8) Reese et al. Unproven hypothesis that leflunomide is better than methotrexate as measured by magnetic resonance imaging : comment on the article.; *Arthritis Rheum.* Jan ; 48 (1) : 270-1; author reply 271. Schnarr S et al, 2003.