

新しい免疫抑制剤（プログラフ・アラバ）の使い方と臨床成績

生野 英祐 生野リウマチ整形外科クリニック
(2006年、第7回博多リウマチセミナー)

はじめに

DMARDs（疾患修飾性抗リウマチ薬）の選択について、RA 診療のガイドラインにおける推奨度に基づき投与する事が有用性を高める⁽¹⁾。DMARDsは、種々の生物学的製剤の投与前に考慮され、発症2年以内に開始すべき薬剤であることはよく知られている。

この項では、DMARDsの first line に位置する MTX⁽²⁾の効果が期待できない場合、あるいは薬剤自身の特性などから選択される可能性がある新しい DMARDs であるアラバ（レフルノミド：LFM）、プログラフ（タクロリムス：TAC）について述べる。

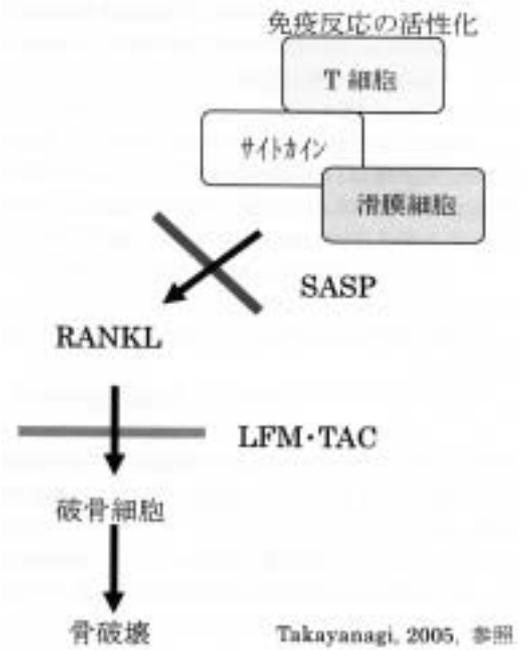
1. アラバについて

アラバは従来の DMARDs とは異なった化学構造をもつイソキサゾール系抗リウマチ薬である。主たる機序は、核酸の構成成分であるピリミジンヌクレオチドの key enzyme を可逆的に阻害するためと考えられている。

前回のセミナーにおいても述べたが、本国では他国でそれまでみられなかった重篤な副作用として間質性肺炎がみられ、このことが新聞などで大きく報道されたことにその後の処方への機会が医療機関で減少傾向にある。しかしながら欧米では MTX に次ぐ第2 選択剤として位置付けられ、その効果について多くの報告がある^{(3) (4) (5)}。

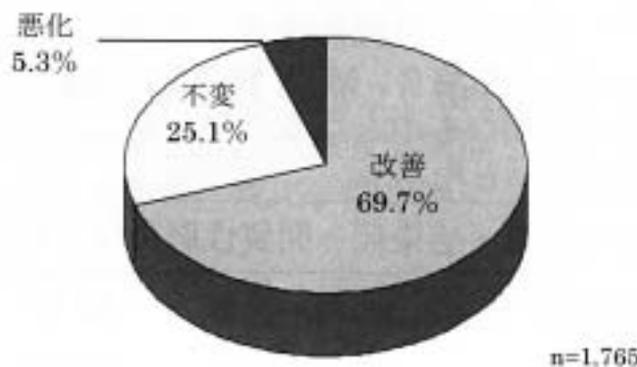
MTX がエスケープ現象によって効果の減退、または non responder であった場合、あるいは生物学的製剤が高価である由の経済性などの点からも RA 患者の治療上、考慮されるべき薬剤である。

日本国内でこれまでの販売後の data では、5,000 例以上に使用され、その効果と副作用、有用性が報告されている⁽⁶⁾。しかし、その投与例は減少傾向にあり、これには過剰な報道に伴う家族も含めた患者の投与への拒否や、医師側にも薬剤への知見に問題があると思われる。欧州での DMARDs の投与の占有率は、8～10%で上位に選択される薬剤である。その一方で本邦では0.7%にすぎない。



LFM・TACの関節破壊抑制効果

Takayanagi, 2005, 参照



投与開始 24 週後の有効性評価

筆者の施設においてもこれまで28例に投与し、無効例・有害事象もあったが、報道のため家族または本人の希望により中止した症例も17例認められた。1年以上の継続投与例は11例である。ゆえに survival rate は39%であるが、実際の responder より低く評価しなければならない。

著者が考えるアラバの投与手法のコツとは、初期投与を100mg3日間投与して20mg、10mgに移行する方法は効果を早く出現させるが、有害事象の報告も多くなる。あまり投与経験のない場合や高齢者・低体重の患者などに投与する場合は、初期投与量を20mgに減量あるいは省略しても問題はない。事実、欧米では初期投与を行わない症例が約半数にみられている。

高齢者の定義は、世界保健機構(WHO)では65歳から74歳を the elderly (初老)、75歳以上を the aged (高齢)と分類している。しかしながら高齢者といっても体重・合併症の有無により様々ではない。また、高齢者の肝腎機能は低下しており、薬物代謝は若年者と比べ明らかに遅延している。半減期の長いアラバについて不利な一面である。このことから日常診療でアラバを用いる場合、MTXが無効であるときに投与するという現在のガイドライン上の指針を考慮すれば、我々は日常診療の場合においてMTX後のDMARDsとしてアラバを検討するときはいくつかのケースに分けるべきと思われる。

まず、高血圧、肝機能障害の合併症のある患者は避けたい。一方、費用面を考慮した場合、MTX無効例に生物学的製剤を併用すると患者負担は非常に高額なものとなるので、逆に比較的安価なアラバは有利な選択薬剤のひとつとなる。

| 肝機能障害・感染症・間質性肺炎など重点調査項目 (N=5,675例) | | |
|------------------------------------|----|-----------------|
| 肝機能障害 | 重篤 | 80例 |
| 血球減少 | 重篤 | 57例 |
| 間質性肺炎 | 重篤 | 70例 |
| 感染症 | 重篤 | 112例 |
| 死亡例 | 重篤 | 36例 (因果関係有り23例) |

(アラバ錠市販後全例調査, 2005)

では、実際にどのような場面でアラバを使うのかということになるが、MTXの効果が期待できないときなどにこれを off し、アラバを20mgあるいは10mgより投与開始する。responderかnon responderをDAS28-CRPで検討する。すなわちCRP値が1~2週で低下し、更に4週後にもDAS28が改善すれば responderと判断する。継続投与12週目でDAS28値が若干増加してくれば、responderであるが用量が不足している可能性があり、10mgから20mgに増量する必要性を考慮すべきである。このとき、高血圧、肝機能低下、間質性肺炎については充分注意を要する。また非常に薬剤に反応しながらGOTなど肝機能酵素が上昇してくれば、5mg (1/2錠)に減量する。少ないケースではあるが、日常診療の場合では考慮すべき投与手法である。実際、当科において5mg/日でコントロールできている症例もある。今後、我々はアラバの特徴や効果の理解を深め、グローバルスタンダードなRAに対するDMARDsの選択として、我が国のRAを診る医師は本薬剤の投与を再認識すべきと考える。

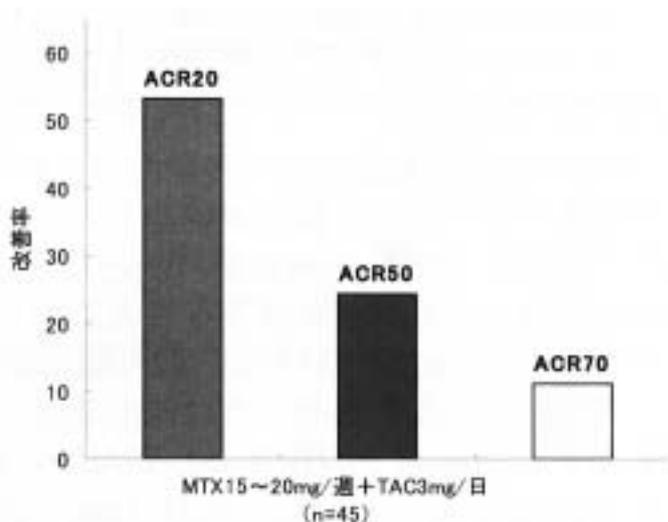
2. プログラフについて

プログラフは、リンパ球内の特異的レセプターに結合し働く生物活性物質であり、臓器移植では世界的な標準薬である。2005年、本邦では関節リウマチが適応症として認められた。2005年12月の段階において、集計した症例の効果についてはまだまとめられていないが、臨床試験において有効性が確認されている⁽⁷⁾。

高感度 CT で肺病変が確認され投与前の KL-6 値より MTX が投与しづらい場合などである。このため、治験において著者が期待した症例は、肺線維症を伴う RA における治療である。既に、膠原病における間質性肺炎にプロGRAF を用い効果的な報告もされている。

また、まったく違う投与方法の考え方もできる。すなわち MTX の効果が減弱した場合、プロGRAF を併用投与することが可能で、Kremer らは MTX とプロGRAF 併用の忍容性、安全性について検討している⁽⁸⁾⁽⁹⁾。プロGRAF のトラフ濃度に注意する必要があるが、現在本邦では MTX は週 8mg が上限であり、MTX 低用量投与においては十分に可能性のある併用療法であると考えられている。

しかし、プロGRAF は併用薬に対する注意や腎機能異常（クレアチニン・カリウムの上昇）、高血圧、耐糖能異常（HbA1c の上昇）などに留意し、高齢者ではより低用量にする必要がある⁽¹⁰⁾。



MTX 抵抗性関節リウマチ症例に TAC を追加併用し、53.3% が ACR20 を満たした。(文献 11)

MTX と TAC の併用療法

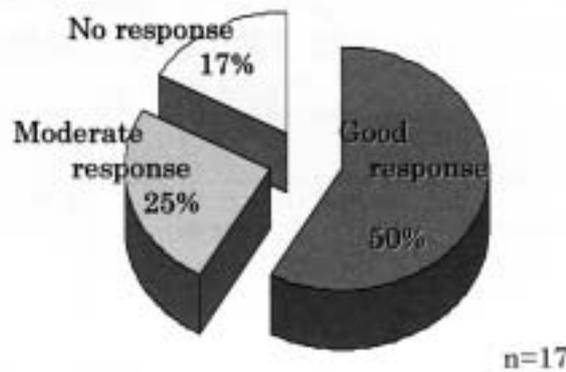
| 併用禁忌 | | | |
|---|---|---|--|
| 生薬 乾燥弱毒生麻痺ワケチ 乾燥弱毒生風痺ワケチ 経口生薬ワケチ等 | シクロスポリン (サンディニオン、ネオール) | メソナタン (トクメット) | 腎臓保持性利尿剤 ステロリダクトン (アムロジウム A、アムロジウム、 ティーラ等) トリアメレン (マスキリン、トリアレン等) |
| 併用注意 | | | |
| 抗生物質 エリスロマイシン ジョシマイシン クラリスロマイシン リンファンピリン | 抗真菌剤 フルコナゾール ヴォロリマゾール イトラコナゾール | NSAID 拮抗剤 ニフェジピン ニルバジピン ニコチン ジェムキザール | HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル テナトビル ネブイテビル |
| その他の薬剤 プロモプリブチン タナゾール オムラゾール エチニルエストラジオール トフィバム | 飲食物 グレープフルーツジュース セイヨウホトキリワケ (セント・ジョーンズ・ワート含有食品) | 抗てんかん剤 エルバメピリン フェノバルビタール フェニトイン | 腎毒性のある薬剤 アミダリオン B アミノ糖系抗生物質 スルファトキサリムール・トリト プール 非ステロイド性抗炎症剤 等 |
| 不活化ワケチ インフルエンザ HA ワケチ等 | 免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等 抗リウマチ薬 (DMARD) メトトレキサート等 | | |

RA の生物製剤治療

これまでに得た知見では、長期にわたりプログラフを用いた時、リンパ球の浸潤によりおこる肺胞隔壁した病変が改善した症例が数例認められた。この結果、PSLの減量が可能となりDAS28も改善がみられた。日常診療の場でプログラフ投与を考える場合は、前述した有害事象に注意しつつ投与する必要性がある。投与量は通常3mg～1.5mg/日であるが、プログラフを投与するケースは他の薬剤の投与が困難な症例であるので、実際には1.5mg以下の投与でもDAS28は改善し、治験段階で開始した症例でも3mgより1.5mgまたは1mgに減量しており症状の寛解状態維持が可能である。そのことから少量より投与開始し反応のある用量で維持することが肝要と考える。

プログラフ投与のコツとして少量より開始することが安全と考えている。また患者のみならず、御家族や他のかかりつけの医師にも併用薬について充分理解していただき、投与中にはクレアチニン、血圧、KL-6・アルブミンなどの変動および白血球4000以上、リンパ球が1000以上あること等、易感染性に充分注意する必要性があると思われる。いずれにしても多数例における転帰臨床効果は確立されているとはいえ、今後の課題である。

著者の施設では、最長5年余り効果を維持している症例もあるが、早期に腎機能低下を招いた症例も経験している。有害事象を来さず症例は少なくなかったが、対象患者の条件が悪い例が多かったからかもしれない。プログラフは、肺病変を伴うRAに対し考慮されるべきDMARDsではあるが、症例については十分に検討したうえで投与しているのが現状である。



当クリニックにおける投与開始16週後DAS28改善度

まとめ

アラバ・プログラフについて、今日における知見および日常臨床における効果・安全性・投与方法について報告した。効果的ではあるが、有害事象・合併症・対象患者の状態・併用薬に充分注意し、患者・薬剤師・看護師を含めて充分な理解のうえで投与すべきであると考えられる。

RAのDMARDsは、opportunity windowを逃すことがないように生物学的製剤の投与を考慮しつつMTXをfirst lineに用いるべきである。MTXが使用しづらい場合、アラバ・プログラフは、テーラーメイドに投与することにより、これまで以上に有効性が期待されることと思われる。

【文献】

- 1) 厚生労働省研究班：関節リウマチの診療マニュアル(改訂版)診療のマニュアルとEBMに基づく治療ガイドライン。(2004年4月)
- 2) 生野 英祐：メトレキサート2mg錠(メトレート錠2mg)の使用経験. 新薬と臨床, 54(10): 86-94, 2005.
- 3) Takayanagi H.; Mechanistic insight into osteoclast differentiation in osteoimmunology. J Mol Med 83 : 170-179, 2005.
- 4) Urushibara M, et al : The antirheumatic drug leflunomide inhibits osteoclastogenesis by interfering with receptor activator of NF- χ B ligand-stimulated induction of nuclear factor of activated T cells c 1. Arthritis Rheum 50 : 794-804, 2004.
- 5) Strand V, Cohen S, Schiff M, et al : Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arch. Intern. Med 159 : 2542-2550, 1999.
- 6) Sanofi Aventis : アラバ錠の市販後の全例調査, アラバ錠による間質性肺炎症例の発現について. <http://www.aventis.co.jp/arava/aravad/> [2005. 20]
- 7) Furst D E, et al : Efficacy of tacrolimus in rheumatoid arthritis patients who have been treated unsuccessfully with methotrexate: a six-month, double-blind, randomized, dose-ranging study. Arthritis Rheum 46 : 2020-2028, 2002.
- 8) Kremer JM, et al : Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo controlled trial. Ann Intern Med 137 : 726-733, 2002.
- 9) Szczepanski L : Tolerability of the concomitant use of tacrolimus and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism 46 (9) : 120-121, 2003.
- 10) Yocum D E, Furst D E, Bensen, W G, et al : Safety of tacrolimus in patients with rheumatoid arthritis : long-term experience. Rheumatology 43 : 992-999, 2004.
- 11) Yocum D E, et al : Efficacy and safety of tacrolimus in patients with rheumatoid arthritis : a double-blind trial. Arthritis Rheum 48 : 3328-3337.