

# レジデントノート

別刷

## ベーシックDMARDを活用した 関節リウマチ新治療戦略

—DMARDの2剤・3剤併用療法エビデンスからの提言—

松野博明 (松野リウマチ整形外科)

# ベーシックDMARDを活用した 関節リウマチ新治療戦略

—DMARDの2剤・3剤併用療法エビデンスからの提言—

松野リウマチ整形外科 松野博明

## Point

- 1) 生物学的製剤（バイオ）は高額な薬剤費などの問題点があり、すべての患者に適用しうる治療ではない
- 2) バイオの導入を検討する前に、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）治療を駆使する必要があり、その主な方法はDMARD併用療法である
- 3) DMARD 3剤併用療法は有効性が報告され、高活動性例や予後不良例に対する選択肢になると考えられる

## はじめに

### —あらためて見直されるDMARD治療

関節リウマチ（RA）治療は、抗TNF製剤をはじめとするバイオの登場により劇的に変化した。同剤は速効性と骨関節破壊抑制効果が特徴とされ、臨床研究も盛んに行われている。次々と新製品が発売され、製薬会社や研究会による積極的な啓発活動なども影響して、使用頻度が急速に増加している。

しかし、バイオの年間薬剤費は、非常に高額であること、長期使用時の安全性が確立されていないこと等、問題点もあり、すべてのRA患者に適用されうる治療ではない。このような背景から、本稿では、世界的にもあらためて見直されつつあるDMARD、特にその併用療法について概説し、DMARDを活用した新治療戦略について考察する。

## 1) 医療費自己負担によるバイオ使用の制限

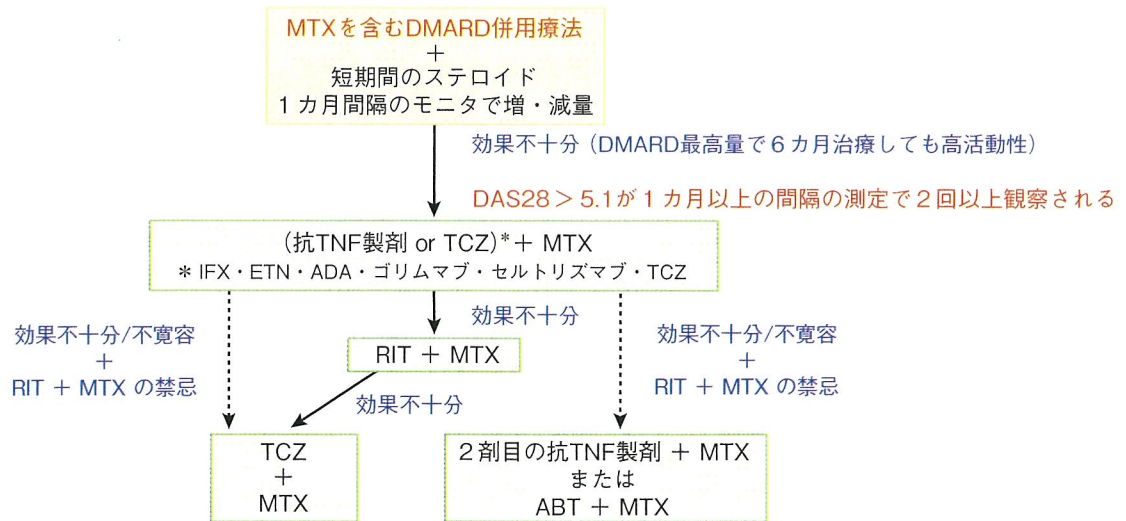
### —諸外国と比較して

ノルウェーやスウェーデンをはじめとする欧州の各国では比較的バイオが多く使われているが、これらの国々では、基本的に医療費の患者窓口負担は無料か、

きわめて少額（1,000円未満）である<sup>1,2)</sup>。消費税率（約20～30%）が高く、税収が医療費等の社会保障費にあてられているのだ。それと比較して、日本は消費税率が低く、医療費の患者窓口負担は基本的には30%と高額である。

一方、米国は公的医療保険がなく、高齢者・障害者などの低所得者を除けば、任意加入の民間医療保険により運用されている。保険加入料が高いため保険未加入者が多いことも社会問題となっているが、加入していれば自己負担はそれほど高額にはならない。また、バイオ治療においては、条件により一定期間の薬剤費自己負担分の大半を製薬会社が負担してくれるキャンペーンもある。

英国は米国と異なり公的医療保険の国であり、税金による補償のため患者の窓口負担は基本的にほとんどない。英国の医療費や薬の適応はNICE（National Institute for Health and Clinical Excellence）による指導（guidance）により定められているが、近年バイオについては大胆なguidanceが打ち出された（図1）<sup>3,4)</sup>。このguidanceは2012年2月に改定されたものが現時点で最新のものである。



1stバイオ使用時の条件 { セルトリズマブは、製薬会社が最初の12週を無料とすることを補償。  
 ゴリムマブは、製薬会社が50 mgと同一価格での100 mgの提供を補償。  
 TCZは、製薬会社が割引価格での提供を補償。

図1 ● NICE guidanceによる治療手順<sup>3, 4)</sup>

RAにバイオを導入するにはメトトレキサート (MTX) を含むDMARDの併用療法を十分行い、それでも活動性が高い場合には、短期のステロイドの追加も認められている。そのうえで、なお1カ月以上間隔をあけて少なくとも2回の診察でDAS (disease activity score) 28 > 5.1の高活動性の患者にバイオを使用するよう指導している。注目すべきは、アダリムマブ (ADA) ・エタネルセプト (ETN) ・インフリキシマブ (IFX) についてはDMARD治療によってもなお高活動性にある難治性RA治療に使用するという以外特に規制は受けない。一方、同じく1stバイオとして用いることのできるセルトリズマブ<sup>注)</sup>については製薬会社が導入時の12週間の薬価を無料とすること、増量が認められているゴリムマブは100 mg使用時でも50 mgと同一薬価での提供を製薬会社が補償すること、トシリズマブ (TCZ) については割引料金での薬剤の提供を製薬会社が補償することが、1stバイオとしてこれらの薬剤を使用する条件になっている。

興味深いのは、体重70 kgの患者に英国でバイオ治療した場合の年間の薬剤費は、ETN・ADA・TCZが同一薬価で£9,295 (約1,148,490円)、IFXは投与方法にもよるが3 mg/kgの場合これより安い。ゴリムマブは50 mgで£9,295、セルトリズマブは12週間無料と

注) セルトリズマブ、RITは本邦RA未承認 (2012年8月現在)

すれば年間で£9,295となる。リツキシマブ (RIT)<sup>注)</sup>は£3,492と廉価であるが、アバタセプト (ABT) は£10,171と高い。つまり、1stバイオとして用いられる薬剤は初年度£9,295以下の薬剤費に抑え込まれており、これを超える部分は製薬会社負担と定められている。すなわち公的医療保険の英国でもバイオの高額な薬剤費については十分な考慮がなされている。

しかし、日本では使用薬剤により薬剤費が異なるばかりか、患者自己負担率も高く、高額な薬剤費 (3割負担の場合、年間約40~50万円で、場合によってはそれ以上: DMARD治療の約25倍) は、特別身体障害者・生活保護・母子家庭などの一部の自己負担のない患者を除く、多くの患者のバイオ導入の障害ともなっている<sup>2)</sup>。

## 2) RA治療の標準的手順

### —バイオはDMARDを駆使した後の選択肢

RA治療において早期にバイオ介入を行うことで、関節破壊の進行抑制や寛解のみならず、完治も期待されるようになった<sup>5)</sup>。一方、早期活動性RAを対象としたBeSt study<sup>6)</sup>は、DMARD単剤群、DMARDステップアップ併用群、DMARD [MTX + サラズルフアピリジン (SASP)] + 大量ステロイドによるステップダウン併用群、バイオ併用 (IFX + MTX) 群の4群

を設定。これらの群を3カ月ごとに評価しながら、低疾患活動性 (DAS44 ≤ 2.4) を維持できるように治療を変更するプロトコルで実施された。その結果、最初の1年ではバイオ併用群のみならず、ステップダウン併用群でも急速な臨床的改善を認め、さらに、2年後にはすべての群で有意差のない臨床的改善を達成し、HAQ (health assessment questionnaire) でも差がなくなった (表1)。すなわち、最初からバイオを選択するというより、むしろ患者の活動性にあわせて、治療を細やかに調節していく tight control が重要であること

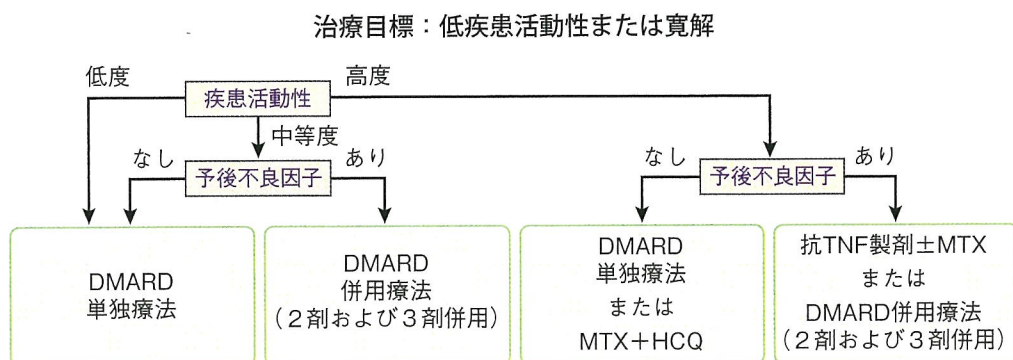
を示している。

BeSt study などのEBMを受けて、米国リウマチ学会 (ACR) では罹病期間が6カ月未満の early RA と、それ以上の established RA に分けて治療法の推奨 (2012年 update) を示しており<sup>7)</sup>、具体的には、early RA ではDMARD単独または併用が推奨され、高活動性で予後不良因子のある例に限り、抗TNF製剤による治療を考慮してもよいとされている (図2)。established RA の第一選択はすべてDMARD療法で、3剤併用も選択肢となっている (図3)。

表1 ● BeSt study における HAQ スコアの変化量

	HAQスコアの変化量：初期値との差 平均値 (SD)			
	6カ月	12カ月	18カ月	24カ月
<b>DMARD 単剤療法</b> MTX → SASP → LEF → MTX+IFX → GST → MTX+CsA <sup>注</sup> +PSL	0.5 (0.7)	0.7 (0.7)	0.7 (0.7)	0.7 (0.7)
<b>DMARD ステップアップ併用療法</b> MTX → +SASP → +HCQ <sup>注</sup> → +PSL → MTX+IFX → MTX+CsA+PSL → LEF → GST → AZA+PSL	0.5 (0.7)	0.7 (0.7)	0.8 (0.7)	0.8 (0.7)
<b>DMARD ステップダウン併用療法</b> MTX+SASP+PSL → MTX+CsA+PSL → MTX+IFX → LEF → GST+PSL → AZA+PSL	0.9 (0.7)	0.9 (0.7)	0.8 (0.8)	0.9 (0.7)
<b>バイオ併用療法</b> MTX+IFX → SASP → LEF → MTX+CsA+PSL → GST+PSL → AZA+PSL	0.8 (0.6)	0.9 (0.7)	0.9 (0.7)	0.9 (0.7)
<b>P value</b>	< 0.001 <sup>†</sup>	= 0.031 <sup>‡</sup>	NS	NS

対象：DMARD 治療歴がない発症2年以内のRA、無効例 (DAS44 > 2.4) は次のステップに移行、有効例 (DAS44 ≤ 2.4が6カ月持続) は減量、中止。  
LEF：レフルノミド、GST：注射金剤、PSL：プレドニゾロン、CsA：シクロスポリン、HCQ：ヒドロキシクロロキン、AZA：アザチオプリン。  
† P：between 「DMARD単剤」 and 「DMARDステップアップ」 vs. 「DMARDステップダウン」 and 「バイオ併用」  
‡ P：「DMARD単剤」 vs. 「DMARDステップダウン」 and 「バイオ併用」  
文献6より作成。



DMARD：MTX, HCQ, LEF, SASP, ミノマイシン<sup>注</sup>  
予後不良因子：RF and/or 抗CCP抗体、骨びらん、機能制限 (HAQ)、関節外症状 (血管炎、RA lung など)

図2 ● early RA (罹病期間 < 6カ月) に対する推奨<sup>7)</sup> (ACR 推奨 2012 update)

注) CsA, HCQ, ミノマイシンは本邦RA未承認 (2012年8月現在)

治療目標：低疾患活動性または寛解

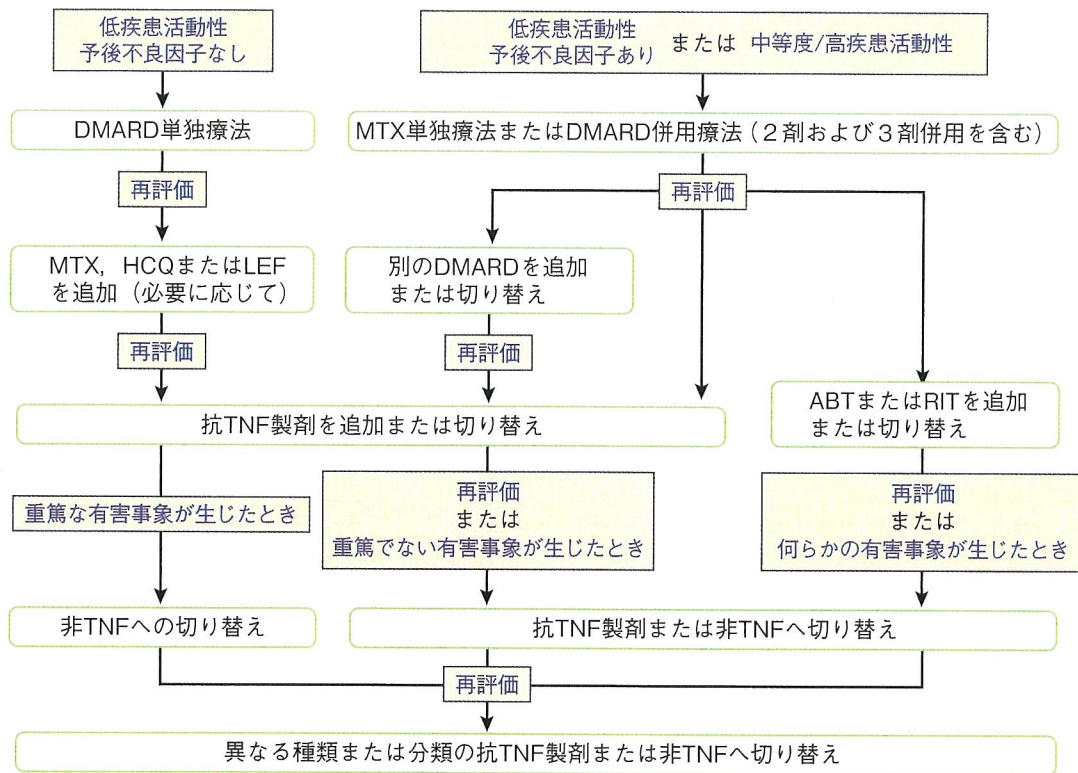


図3 ● established RA（罹病期間≥6カ月）に対する推奨<sup>7)</sup>（ACR推奨 2012 update）

### 3) DMARDを駆使するとは？

#### 一併用療法エビデンスより

バイオ導入前に、DMARD療法を駆使する方法には何かがあるか。簡単に言うと、患者にあった薬剤を見つけ、単剤で効果が不十分な場合は、DMARD同士を組み合わせ、効果を増強することである。DMARD併

用療法は1982年にMcCartyらによりはじめて報告され、その後、多数の試験が実施された。そのなかから、double blind test (DBT) を抜粋すると、効果不十分例に対する追加併用療法では、併用効果を認める報告が多い(表2)。同時併用ではMTX + SASP + ヒドロキシクロロキン (HCQ) の3剤併用と、日本で実

表2 ● 主なDMARD併用療法（単剤と比較したDBTを抜粋）

同時併用療法（3群比較）					追加併用療法				
併用療法	報告者	例数	併用効果	発表年	併用療法	報告者	例数	併用効果	発表年
1) D-PC + HCQ	Bunch	56	-	1984	1) GST → + HCQ	Porter	142	-	1993
2) MTX + AF	Williams	335	-	1992	2) GST → + BUC	Yasuda	24	+	1994
3) SASP + HCQ	Faarvang	91	-	1993	3) MTX → + CsA	Tugwell	148	+	1995
4) MTX + AZA	Willkens	209	-	1996	4) MTX or HCQ → + CsA	Salaffi	28	+	1996
5) MTX + SASP + HCQ	O'Dell	102	+	1996	5) MTX → + LEF	Weinblatt	30	+	1999
6) MTX + SASP	Haagsma	105	-	1997	6) MTX → + LEF	Kremer	263	+	2002
7) MTX + SASP	Dougados	205	-	1999	7) SASP → + MTX	Capell	165	+	2007
8) MTX + SASP + HCQ	Calguneri	180	+	1999					
9) MTX + BUC	Ichikawa	71	+	2005					

D-PC：ペニシラミン，AF：オーラノフィン

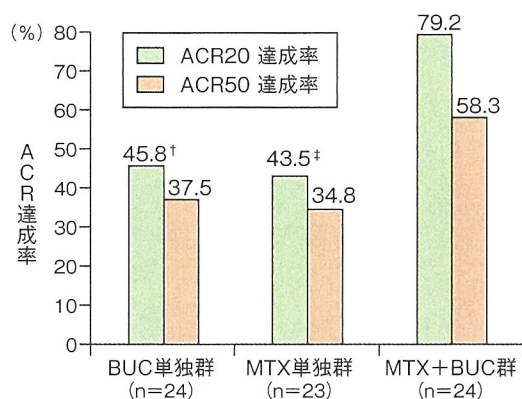
施されたMTX + ブシラミン (BUC) の併用 (図4)<sup>8)</sup> において単剤と比較して明確な併用効果が認められている。

一方、ACR推奨やNICE guidanceの状況から考えても、DMARD併用療法はtight controlの大切な手段と言え、それを裏づける報告もある。早期活動性RAを対象に、DMARD 3剤併用群とDMARD単剤群を比較検討したFIN-RACo study (無作為割付多施設臨床試験)<sup>9,10)</sup> では、最初の2年間は、寛解導入・維持のための薬剤の変更は可能で、併用群は3種類のDMARDによる併用療法を、単剤群は1種類のDMARDによる治療を継続し、3年目以降は治療法の制限を設けず2群を比較した。その結果、1年後および2年後のACR寛解率および関節破壊の進行抑制は、単剤群に比べ併用群で有意に優れていた。試験開始11年後の追跡調査でもDAS28による寛解達成率、ACR寛解達成率、1回でも寛解基準を満たした割合は、初期単剤群と比較し、初期3剤併用群で有意に高いとの結果となっている。

#### 4) DMARD併用療法はバイオに匹敵するか？

##### ① メタ解析より

DMARD併用が単剤より有効であることは、FIN-RACo study等から納得はいくが、バイオと比べてどうなのかという疑問が生じる。それを確認するためメ



<sup>†</sup>P=0.0355 vs. 併用群  
<sup>\*</sup>P=0.0171 (vs. 併用群) Fisherの直接確率計算法  
 文献8より作成。

図4 ● 最終観察時のACR基準達成率 (MTX + BUC併用試験 / 厚生労働省研究班)

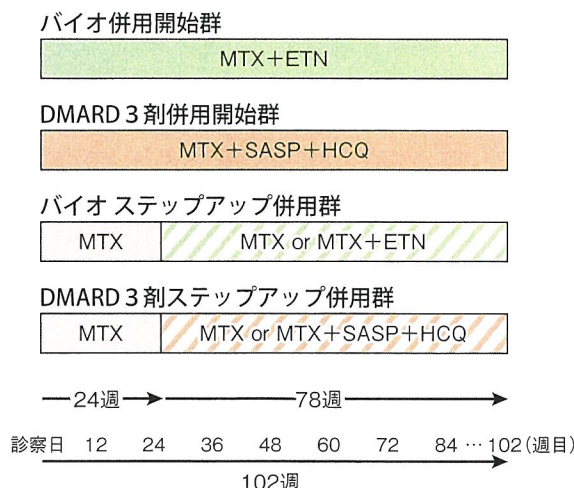
タ解析や試験が実施されているので紹介する。

Maらは、早期RAにおいてDMARD併用療法と抗TNF製剤/MTX併用療法がMTX単剤療法と比較して、臨床的およびX線学的変化にどのように影響を与えるかを確認するため、ランダム化比較試験15件をメタアナリシスで要約している<sup>11)</sup>。その結果、DMARD併用療法と抗TNF製剤/MTX併用療法は、ACR改善、無効のための中止、身体機能障害、びらん進行に関して同等の有効性を有していた。

また、Graudalらは、DMARD、ステロイド、バイオ、併用療法がRA患者のX線学的進行に及ぼす効果を定量化して比較することを目的に、70件の臨床試験のデータをメタアナリシスで要約している<sup>12)</sup>。その結果、2~3剤のDMARD併用、DMARD + ステロイド、DMARD + バイオによる積極的な併用療法では、DMARD単剤療法と比較してX線学的進行を抑制していた。

##### ② TEAR trial および Swefot trial より

早期RAを対象とした米国のTEAR trial<sup>13)</sup>では、MTX + ETNのバイオ併用開始群、MTX + SASP + HCQのDMARD 3剤併用開始群、MTX単剤で開始し6カ月後にDAS28 ≥ 3.2であればMTX + ETNまたはDMARD 3剤併用にステップアップする4群に割りつけ、DBTで比較している (図5)。その結果、まず、半年後 (ステップアップ前) のDAS28-ESR変化量は、

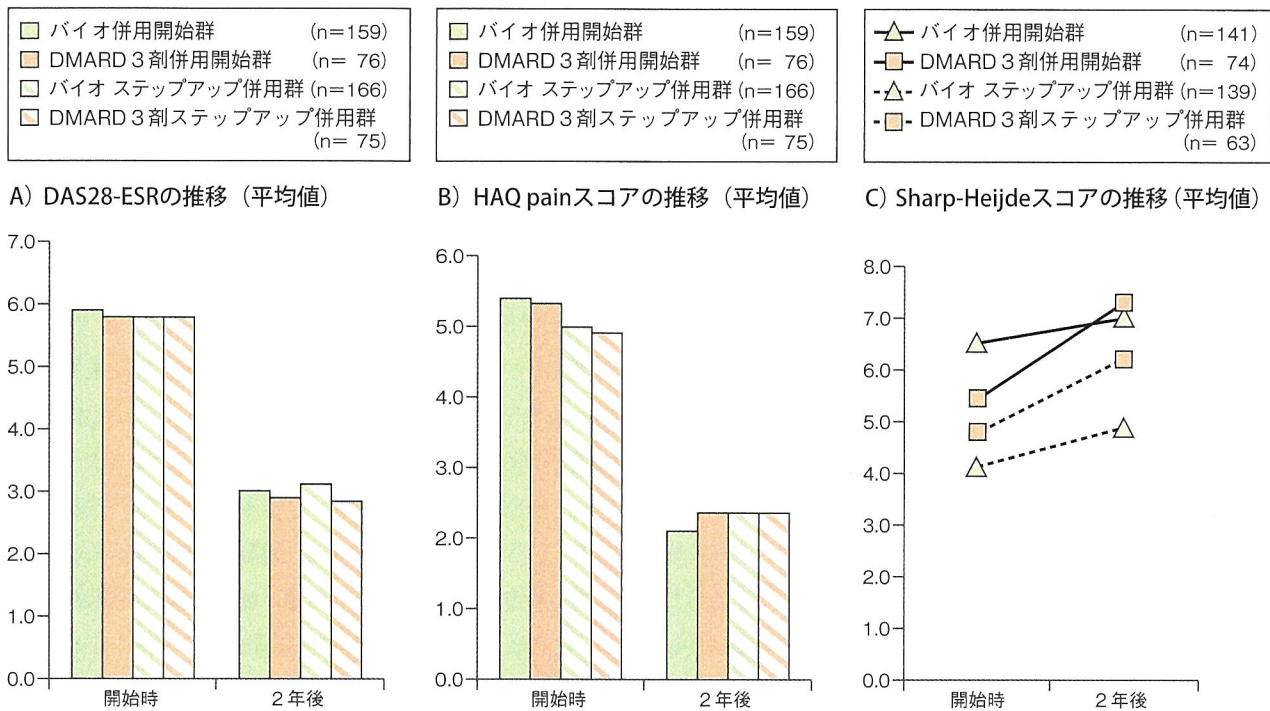


文献13より作成。

図5 ● TEAR trialの試験方法

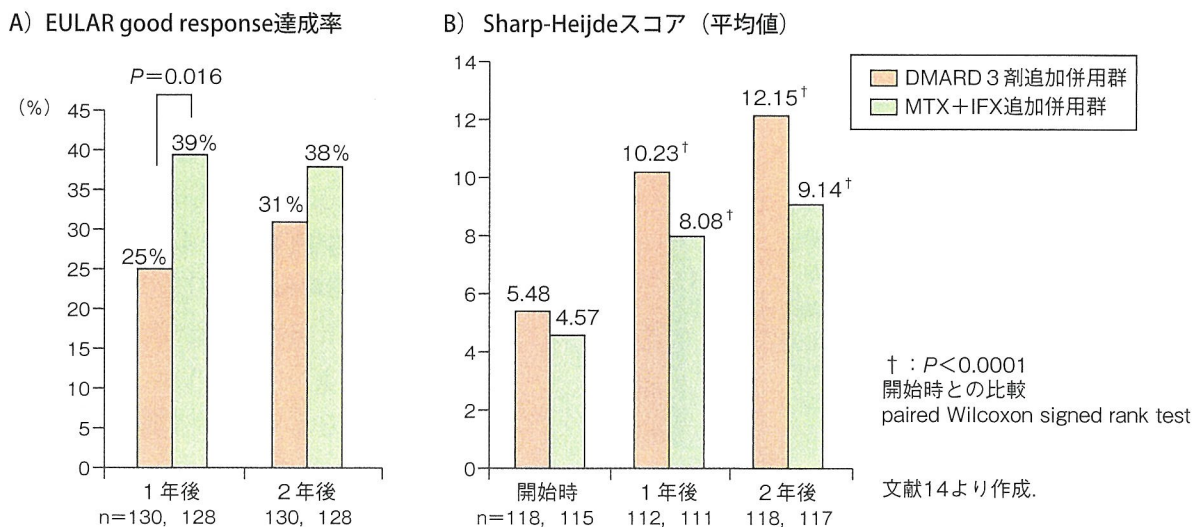
併用開始群（バイオ併用開始群またはDMARD 3 剤併用開始群）が、MTX 単剤療法よりも有意に大きいことが証明されたが、バイオ併用開始群とDMARD 3 剤併用開始群との間に差はなかった。しかし、ステップアップ群で併用を開始すると、DAS28-ESRは1～2

年後には4 群で差がなくなった（図6 A）。また、HAQ pain スコアも1～2 年後には全治療群で減少し、その変化量は全治療群で同程度であった（図6 B）。X線学的関節破壊進行度に関しては、いずれの群もSharp-Heijde スコアの増加がみられ（図6 C）、併用開始群



文献13より作成。

図6 ● 臨床評価項目の推移 (TEAR trial)



文献14より作成。

図7 ● good response 達成率と Sharp-Heijde スコアの推移 (Swefot trial)

とステップアップ併用群を統合すると、増加量はバイオ群の方が、DMARD 3 剤併用群より少なかった ( $P=0.047$ )。しかし、DMARD 3 剤併用群には、スコア変化量が78.5の患者が1例存在し、この外れ値の影響を少なくするために順位回帰分析を行ったところ、ETN + MTX 群と3 剤併用療法群との差は取るに足らないものになった ( $P=0.069$ )。

スウェーデンのSwefot trial<sup>14)</sup>は、MTX 抵抗性RA に対して、SASP とHCQ を加えたDMARD 3 剤併用群とIFX を加えたバイオ併用群を、無作為化非盲検並行群間比較で検討した。その結果、1 年後まではバイオ治療の方が有効であったものの、ACR20, 50, 70 ならびにEULAR のgood/moderate response 達成率において、2 年後には差はなくなった(図7A)。一方、Sharp-Heijde スコアは両群とも増加し(図7B)、DMARD 3 剤併用群の方がバイオ併用群より増加量が有意に大きかった ( $P=0.009$ )。

両試験を総括すると、臨床効果ではDMARD 3 剤併用群は、バイオ群に匹敵する効果が得られるが、X 線学的関節破壊進行度に関しては、やや劣ると考えられる。しかし、その差は年間平均進行度で1~2 点(448 点満点)であり、患者のQOL に与える影響は少ない。このわずかな関節破壊抑制のためだけに、やみくもに高額なバイオを早期からRA 治療に介入させることには疑問を感じる。なお、前述したBeSt study の長期成

績<sup>15)</sup>では、DMARD ステップダウン併用群と、バイオ群の間にはX 線学的破壊進行度において有意な差はみられていない。

## 5) 日本におけるDMARD 3 剤併用療法の試み —JaSTAR study より

DMARD の3 剤併用療法は、ACR の推奨やNICE guidance ではバイオ治療前に行うべき治療として記されている<sup>3, 7)</sup>。日本では2011 年よりMTX の最大用量が16 mg/週となり、欧米に近づいたものの、HCQ が国内では未承認であるため欧米と同じ3 剤併用療法(MTX + SASP + HCQ) は実施できない。

そこで全国32 施設のRA を専門とする実地医で、国内で使用可能なDMARD 3 剤併用療法(MTX + SASP + BUC) と抗TNF 製剤を比較する医師主導研究のJaSTAR study (Japan Strategic Treatment of Aggressive RA) を開始した<sup>16)</sup>。BUC は国内で汎用されてきたDMARD の1 つであり、「EBM に基づく治療ガイドライン」で推奨A のDMARD であるため、HCQ の代わりに使用した。対象は診断後3 年未満の早期RA で、上記3 剤のうちの単剤もしくはいずれか2 剤併用治療を行い疾患コントロールが不能(DAS28 > 3.2) と判断された患者とした。

現在目標とする160 例の症例登録は達成しており、経過観察中であるが、これまでに6 カ月間の観察期間が終了した症例について解析した途中経過ではDAS28 の寛解率は3 剤併用群33%、抗TNF 製剤群36% となり、「両群に大きな差はない」という結果が出ている(図8)。中活動性、高活動性の患者割合についても、両群で同様に減少している結果が得られおり、最終的なデータ解析が待たれるところである。

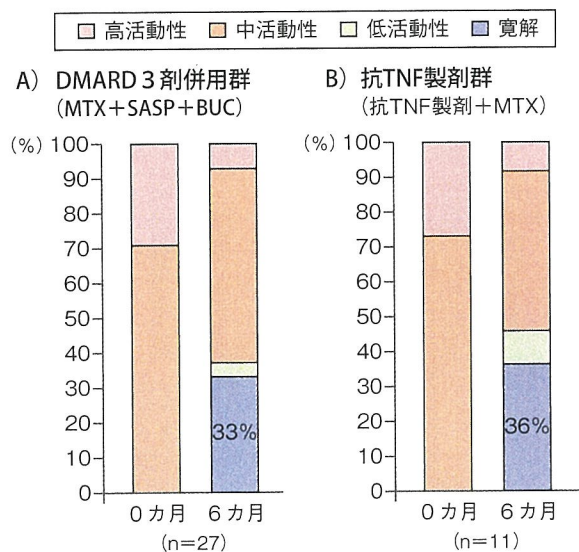


図8 ● JaSTAR 試験途中経過(6 カ月) - 活動性の推移

## 6) 同時併用か追加か?

### —安全性を考慮して

2 剤あるいは3 剤併用を行う場合、同時併用と追加併用のどちらがよいであろうか。臨床試験では同時併用で行われることも多いが、実臨床では追加併用がよいと考える。その理由としては、どのDMARD にも responder と non-responder がおり、効果を投与前に予測できないが、単剤で十分な効果が得られる患者も



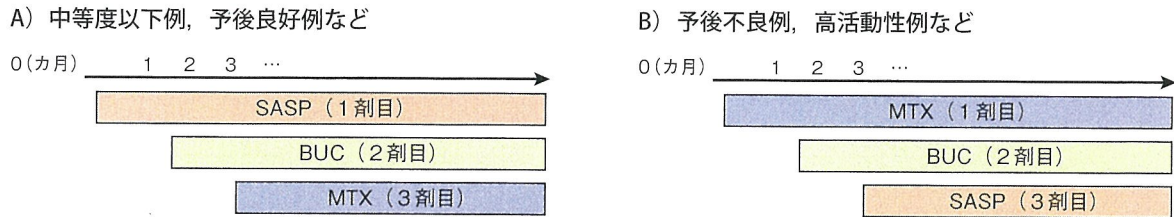


図9 ● 3剤追加併用療法

表3 ● MTX, SASP, BUCの副作用

DMARD	主な副作用	注意すべき副作用
MTX	肝機能障害, 口内炎, 倦怠感, 嘔気, 発疹など	間質性肺炎, 骨髄障害, 肝障害
SASP	皮疹, 悪心・嘔吐, 肝障害, 腹痛, 発熱など	皮疹, 肝障害, 無顆粒球症
BUC	皮疹・そう痒感, 蛋白尿, 口内炎など	無顆粒球症, ネフローゼ症候群, 間質性肺炎

多いこと, もう1つは, 同時併用で副作用が発現すれば, 原因薬剤の特定が難しいことがあげられる。よって, 効果と副作用を確認しながら, 1~3カ月ごとに1剤ずつ追加する方法がよく, SASPやBUCから開始する例が多いが, 予後不良例などにはMTXから開始する例も増えてきている(図9)。また, 併用する場合は, 各薬剤の副作用(表3)も知っておく必要がある。

## 最後に

### —従来DMARDを活用した新戦略

高活動性RAにおけるバイオ治療が有益であることに疑う余地はないが, 活動性RAであっても既存DMARDによる治療を駆使することで, 治療目標を達成できる症例も多い。患者の薬剤費負担や医療経済を考えると, バイオ治療導入前には, 必ず既存DMARD併用療法のオプションも考慮すべきであろう。特に, 3剤併用(MTX+SASP+BUC)はバイオに劣らない効果が期待でき, 従来DMARDを活用した新戦略になると考える。

## 文献

- 1) Jönsson, B., et al. : Eur J Health Econ, 8 : S61-S86, 2008
- 2) 松野博明: 医療経済。「生物学的製剤によるリウマチ治療マニュアル」(安倍千之 ほか/監), pp.200-209, 日本医学館, 2010

- 3) Chiu, Y., et al. : Clin Rheumatol, 31 : 1005-1012, 2012
- 4) NHS : <http://www.nice.org.uk/>
- 5) van der Bijl, A. E., et al. : Arthritis Rheum, 56 : 2129-2134, 2007
- 6) Goekoop-Ruiterman, Y. P., et al. : Ann Intern Med, 146 : 406-415, 2007
- 7) Singh, J. A., et al. : Arthritis Care Res, 64 : 625-639, 2012
- 8) Ichikawa, Y., et al. : Mod Rheumatol, 15 : 323-328, 2005
- 9) Möttönen, T., et al. : Lancet, 353 : 1568-1573, 1999
- 10) Rantalaiho, V., et al. : Arthritis Rheum, 60 : 1222-1231, 2009
- 11) Ma, M. H., et al. : Rheumatology, 49 : 91-98, 2010
- 12) Graudal, N., et al. : Arthritis Rheum, 62 : 2852-2863, 2010
- 13) Moreland, L. W., et al. : Arthritis Rheum, 2012 Apr 16. doi : 10.1002/art.34498. [Epub ahead of print]
- 14) van Vollenhoven, R. F., et al. : Lancet, 379 : 1712-1720, 2012
- 15) Dirven, L., et al. : Arthritis Rheum, 63 : S858, 2011
- 16) 松野博明: 関節リウマチ患者が望んでいる薬物療法の方向性。臨床リウマチ, 23 : 356-364, 2011

### 【Profile】

松野博明 (Hiroaki Matsuno)  
 医療法人 松緑会 松野リウマチ整形外科 (富山市)  
 リウマチ指導医・専門医, 整形外科専門医, リハビリテーション科専門医・指導責任者  
 DMARD, 生物学的製剤などの薬物療法のほか, リハビリテーションも駆使してRA治療に取り組んでいます。RA治療は非常にやりがいがあり, 患者さんの笑顔が原動力となっています。

「レジデントノート」発行元

株式会社 羊 土 社

〒101-0052 東京都千代田区神田小川町 2-5-1

TEL : 03-5282-1211 FAX : 03-5282-1212

URL : <http://www.yodosha.co.jp/>

E-mail : [eigy@yodosha.co.jp](mailto:eigy@yodosha.co.jp)

---

お問い合わせ先

参天製薬株式会社

〒533-8651 大阪府大阪市東淀川区下新庄 3-9-19