

生物学的製剤の治療オプションとしての経口DMARDの 3剤併用療法の欧米での位置づけと本邦における可能性

松野博明

臨床リウマチ（日本臨床リウマチ学会雑誌）別刷

平成25年9月発行

Vol. 25/No. 3

誌上ワークショップ

生物学的製剤の治療オプションとしての経口 DMARD の
3 剤併用療法の欧米での位置づけと本邦における可能性

Key words: DMARD,
combination therapy,
bucillamine,
methotrexate,
salazosulfapyridine

松野リウマチ整形外科
松野博明

要 旨

関節リウマチ (RA) の治療は2000年代に生物学的製剤が導入されてから診断・治療基準の見直しも行われ寛解をゴールとした治療が望めるようになった。しかし、画期的とも思われた生物学的製剤も高額な治療費や重篤な副作用のリスクなどの課題を残している。欧米の RA 治療方針では生物学的製剤の治療へ移行前に経口疾患修飾抗リウマチ薬 (DMARD) の併用治療を実施するよう推奨・指導されている。特に DMARD の 3 剤併用治療については複数のエビデンスの構築により、生物学的製剤による治療の有効性と遜色がないとの報告もあり治療のオプションとして十分に成り立つとの結論も得られている。そこで著者らは本邦で使用可能な 3 剤の DMARD を用いて DMARD の併用療法が治療のオプションとなり得るかを検証する目的で日本リウマチ実施医会を中心とした JaSTAR study を実施した。本稿では欧米における DMARD の 3 剤併用治療での位置づけを解説するとともに JaSTAR Study の中間成績について解説する。

はじめに

近年、RA の治療に関しては新たな治療薬の開発や診断基準・治療体系の見直しにより寛解をゴールとした治療が望めるようになり、臨床的・機能的・構造的な側面から見た長期予後の改善が期待出来るようになった。この治療の進歩は2000年代より相次いで登場してきた TNF 阻害剤をはじめとする生物学的製剤の貢献が大きいことは疑いのない事実である。しかし、この画期的とも思われた生物学的製剤も高額な治療費や重篤な副作用のリスクおよび治療反応性がない患者が少なからず存在するなど多くの課

題を残している。このことから、治療のオプションを求めて新薬の開発や治療の適正化が求められているのも事実である。本稿では生物学的製剤による治療のオプションとしての経口 DMARD の 3 剤併用療法の可能性について紹介するとともに、本邦独自の 3 剤併用治療の可能性について解説する。

欧米のガイドラインにおける経口
DMARD 併用治療の位置づけ

American College of Rheumatology (ACR; 米国リウマチ学会) が2012年に発表した RA 治療の recommendation¹⁾ では、治療開

Combination DMARDs therapy and its position in RA treatment.

Hiroaki Matsuno.

Mathuno Clinic for Rheumatic Disease.

(2013. 4. 16 受付, 2013. 5. 7 受理)

始の時期をRAの発症から6か月以前と6か月以降の「early」と「establish」の2つの時期に分けた治療方法を推奨している。Early RAに関しては経口DMARDによる治療が中心ではあるものの、予後不良因子を持つ高活動性のRA患者にはDMARD併用またはTNF阻害剤の使用を推奨している。establish RAに関しては難治性RA患者には生物学的製剤による治療を認めているものの、その前に経口DMARDの2剤あるいは3剤の併用治療を実施することを推奨している。この推奨に関しては後述するO'DellらのTEAR trial²⁾の結果で高活動性のRAに対して生物学的製剤を治療当初より介入させた場合と半年間経口DMARDで治療を試みたのちに生物学的製剤を治療介入させた場合では1年後および2年後の治療効果に差がないことも少なからず影響している。

一方、欧州では、世界の医療費に大きな影響を示しているNational Institute for Health and Clinical Excellence (NICE; 英国立健康と臨床研究所)が2009年に発表したRAの治療ガイドランス³⁾の中でRAの診断後ただちにDMARD併用治療を開始し、高用量までDMARDの併用治療を実施したにもかかわらず高活動性が維持される患者(1か月以上の間隔で実施した2回の評価でDAS28>5.1が維持されている患者)のみ生物学的製剤を処方するように指導している。この指導に関してガイドランスはNICEが実施した薬剤経済学的解析レポートの結果に基づいており、生物学的製剤に先立って経口DMARDの併用治療を実施するメリットが治療当初より生物学的製剤を使用するメリットを上回っていたことによる。なお、このガイドランスでは生物学的製剤の年間薬剤費を低額の一定額に統一することを指導している。承認薬価が高額な新しい生物学的製剤を第一治療生物学的製剤として選択する場合は、薬価を既存のエタネルセプト、アグリマブと同価とするよう販売元に価格調整をさせている。すなわち、ゴリムマブについては治療中たとえ患者の活動性が増悪しても販売元が50 mgと同

じ価格で100 mgを提供することとなっており、セルトリズマブについては最初の12週の薬剤費は販売元が負担することとなっている。また、トシリズマブについても販売元が割引価格で提供することにより年間薬剤費を調節することとなっている。

DMARDの3剤併用治療と生物学的製剤による治療の有用性についての比較

欧米ではこれまで述べたように生物学的製剤による治療を開始する前に経口DMARDの併用治療を試すことが推奨/指導されているが、中でも特にサラゾスルファピリジン(SASP)、メトトレキサート(MTX)およびヒドロキシクロロキン(HCQ)の3剤併用に関してはここ数年の間に複数のエビデンスが蓄積され経済的な有益性だけではなく生物学的製剤による治療前のオプションとして成り立つことが結論づけられている。

図1に発症早期RAを対象としてDMARDの3剤併用とTNF阻害剤による治療を比較した2つの臨床試験結果をまとめた。TEAR trialは全米で実施された臨床研究でTNF阻害剤としてエタネルセプトが使用されている。SWEFOT study⁴⁻⁶⁾はスウェーデンで実施された臨床研究でTNF阻害生物学的製剤としてインフリキシマブが使用されている。TEAR trialではMTX未使用の患者が対象となっており、SWEFOT studyではMTX単剤治療に反応した患者は解析対象から外されている。TEAR trialの結果では2年間の疾患活動性、mHAQスコアには差がなかったものの、シャープスコアによる骨破壊の進行は生物学的製剤による治療の方が優れていた。しかし、この差も進行が極端に進んだ数例による影響が大きいためであり、生物学的製剤による治療の優位性は明確にされていない。

一方、SWEFOT studyでは疾患活動性に対する効果は1年目には両治療群間に有意差が見られたが2年目には差はなくなった。2年間のシャープスコアによる骨破壊の進行に関する差はΔTSSで1.2であった。両臨床試験の結果を

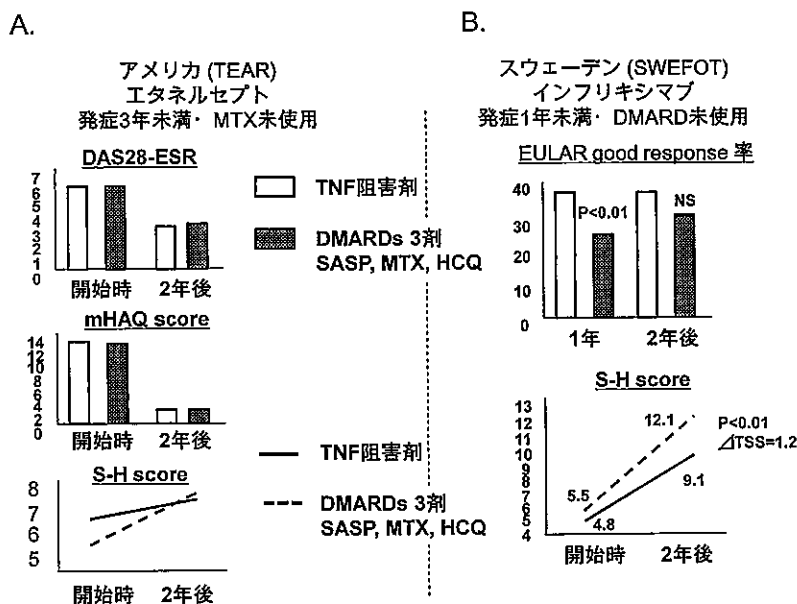


図1 DMARDの3剤併用治療(SASP;サラゾスルファピリジン, MTX;メトトレキサート, HCQ;ヒドロキシクロロキン)とTNF阻害剤による治療成績の比較試験(TEAR trial, SWEFOT study)

A: TEAR trialでは2年間の疾患活動性, mHAQスコアおよびシャープスコアによる骨破壊の進行には両治療群間には差はなかった(文献2)を一部改変). B: SWEFOT studyでは疾患活動性に対する効果は1年目には両治療群間に有意差が見られたが2年目には差はなくなった. 2年間のシャープスコアによる骨破壊の進行に関する有意差はΔTSS=1.2に過ぎなかった(文献4-6)を一部改変).

まとめるとTNF阻害剤による治療効果がDMARDの3剤併用治療効果よりも同等かやや上回る結果であったが, 経済的負担に見合うだけの明確な優位性は証明されなかった。

さらに, TEAR trialを実施したO'Dellらのグループはより日常的診療に近いプロトコルにより生物学的製剤による治療に先立ってDMARDの3剤併用治療を半年間行った場合, 長期予後を含めた治療面での不利益が存在するかの臨床研究も実施している(RACAT trial)⁷⁾. この試験はカナダのKeystoneらのグループも参加した国際共同臨床研究となっている. MTXの治療に不応答な患者を対象としてDMARDの3剤併用治療群とエタネルセプト治療群に分け, 24週間の観察時に両群の治療に対して不応答な患者をDMARDの3剤治療群の場合にはエタネルセプト治療に, エタネルセプト治療群の場合にはDMARDの3剤併用治療に変更し48週までそのままの割り付けで観察した. 結果, 疾患活動性および寛解達成率につ

いては24週までエタネルセプト治療群が有意な効果がみられたが, 治療を調整した48週目には有意差はなくなった.ACRコアセットおよびシャープスコアによる骨破壊の進行については有意差を認められなかった. つまり生物学的製剤の治療に先立ってDMARDの3剤併用治療を実施することが治療効果の側面からも何ら不利益がないことが示された。

本邦における経口DMARDの3剤併用治療の有用性の検討

以上紹介してきたSASP, MTXおよびHCQによる3剤併用治療は生物学的製剤による治療のオプションとなるだけでなく, 最初に紹介した生物学的製剤の抱えている課題のいくつかを解決しうる治療選択肢であると期待される. しかし, 本邦においてHCQは眼毒性のためにRAへの適応は承認されておらず, 現実的には使用出来ない. そこで, 日本実地医会のメンバーが中心となり, 本邦で最も使用頻度の高い

DMARDの一つであり、MTXとの相乗的な併用効果のエビデンスもあるブシラミン(BUC)⁹⁾をHCQと置き換えた日本独自のDMARDの3剤併用治療がRA治療オプションとなり得るかについて検討した(JaSTAR study)⁹⁾。対象はSASP、BUCおよびMTXのうちいずれかの単剤治療に不応答な患者でRAの診断から3年未満の患者とした。なお試験期間は1年とした。3剤併用治療とTNF阻害剤による治療群への患者の組み入れは、患者の意思による選択に従った。なお、本試験ではTNF阻害剤としてインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブのいずれも可能とした。今回は6か月目までのデータの回収が終了している119症例についてまとめたものを中間成績として紹介する。今回の解析対象となった119症例(3剤併用治療群70症例、TNF阻害剤による治療群49症例)についての治療開始時の疾患活動性を含む患者背景には両群間に有意差は見られなかった(表1)。

結果、治療開始前の平均DAS28および治療開

始6か月後の平均DAS28値については両群間に有意差は認められなかった(図2A)。また、治療前および治療開始6か月後のDAS28による疾患活動性の分布に関しての有意差は認められず、寛解率についても両群間の有意差はなかった(図2B)。さらに、治療開始6か月後のEULARの薬効判定基準による薬効判定の割合について両群間に有意差はなかった(図2C)。また、途中中止症例を含めて1年間の観察期間が終了している3剤併用治療群の33症例についての生存曲線を作成しDINBIO studyによる各TNF阻害剤の生存曲線¹⁰⁾と比較したとこ

表1 患者背景データ

	3剤併用群	TNF阻害剤	統計
症例数	70	49	
年齢	57.48±13.16	53.03±14.36	N.S
男性の割合	25.3%	26.4%	N.S
罹病期間	24.22±31.48 M	23.52±26.14 M	N.S
DAS28	4.91±1.06	5.12±1.21	N.S
CRP mg/dL	1.33±1.97	1.96±2.56	N.S

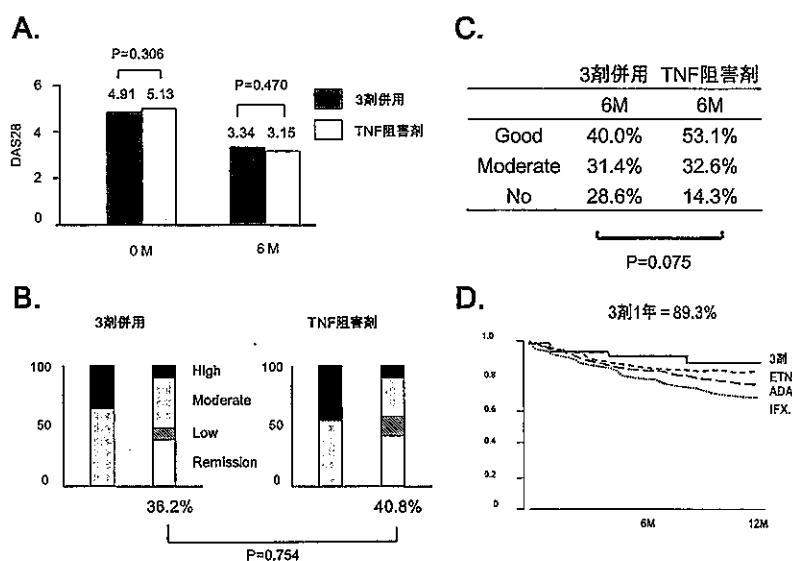


図2 JaSTAR studyの中間成績(文献9), 10)を一部改変)

- 治療前および治療6か月後のDAS28平均値には両治療群間に有意な差は見られなかった(t検定)。
- 治療前および治療6か月後のDAS28による疾患活動性の分布に関して有意差は認められなかった。また、寛解率についても両群間の有意差はなかった(カイ2乗検定)。
- EULARの薬効判定基準による薬効判定の割合について両群間に有意差はなかった(カイ2乗検定)。
- 1年間の観察期間が終了している33症例についての生存曲線とDINBIOによる各TNF阻害剤の生存曲線の比較。

A.

	TNF	IL-6	IL-1 β
MTX ^{1),2)}	×	○	×
SASP ³⁾	○	×	○
BUC ⁴⁾		○	

B.

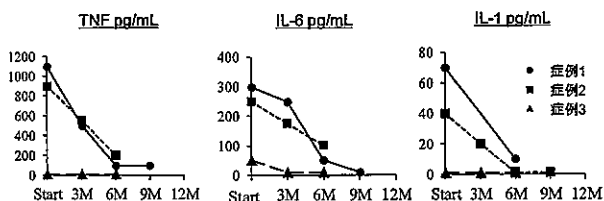


図3 DMARDの3剤併用治療によるサイトカインの抑制効果

A : 各DMARDのTNF, IL-6およびIL-1産生抑制効果(文献11-14)より。DMARDの3剤併用治療で良好な結果が得られている患者の血中サイトカイン濃度の推移。プロファイルの異なる3剤を併用することにより3つのサイトカインに対して抑制効果を示していた(共同研究者安倍による臨床研究)。

る, TNF 阻害剤に比較して生存率で優れていることが分かった(1年目の生存率89.3%) (図2D)。

このように経口DMARDの併用による優れた治療効果の本態を見極めるためのアプローチの一つとしてDMARDの3剤併用治療によるサイトカインの抑制効果について検討を行った。DMARDのTNF, IL-6およびIL-1産生抑制効果は異なるプロファイルを示しており¹¹⁻¹⁴⁾, 単剤治療ではRAの病態に関与が深いと考えられる3つのサイトカインを同時に抑制することが難しいと考えられた。今回, DMARDの3剤併用治療で良好な結果が得られている3名の患者の血中サイトカイン濃度の推移を研究協力者の安倍が独自にサブ解析として測定検討したところ, 3つのサイトカインを同時に低下させていることが示された(図3)。このように, プロファイルの異なる3剤を併用することによりRAに関与が深い3つのサイトカインに対して同時に抑制的に働くことも強い抗リウマチ効果につながっている可能性が考えられた。

今回は6か月の中間報告であるが, すべてのデータが出そろっていない解析結果のため, 機

表2 JaSTAR study 参加施設

所在地	施設
北海道	北海道整形外科記念病院
	片山整形外科リウマチ科クリニック
	佐川 昭リウマチクリニック おおにし内科・リウマチ科クリニック
岩手	吉田整形外科・リウマチ科クリニック
宮城	東仙台リウマチ科内科クリニック
福島	西間木医院
群馬	井上病院
埼玉	埼玉脳神経外科病院 整形外科リウマチ科
千葉	紫苑会 たかはしクリニック
	戸叶医院
	豊流会ツチダクリニック
神奈川	新横浜山前クリニック
富山	松野リウマチ整形外科
東京	聖路加国際病院 アレルギー膠原病科
	紀尾井町メディカルクリニック
	よした内科クリニック 世田谷リウマチ膠原病センター
	安倍内科医院
	富士森内科クリニック
山梨	西岡内科クリニック RA
静岡	みやもと医院
京都	万波整形外科
滋賀	西岡リウマチ・整形外科医院
兵庫	阿部整形外科リウマチ科クリニック
	橋本整形外科リウマチクリニック
	松原メイフラワー病院
広島	東広島記念病院
山口	防府整形・リウマチクリニック
福岡	生野リウマチ整形外科クリニック
	ピーエスクリニック
	近藤リウマチ・整形外科クリニック
大分	織部リウマチ科内科クリニック

能的・構造的側面での評価は実施前であることから結論を導き出すことはできないが, ここまでの効果を見る限り, 本邦独自の3剤併用治療も生物学的製剤のオプションとなり得る可能性が高いことが推定される。なお, 本試験は医師主導型の全国多施設試験であり, 参加施設は北海道から九州までの実地医が参加している(表2)。

おわりに

これまで画期的治療薬としてRA治療の環境改善に大きく貢献してきた生物学的製剤であるが、すべての患者に福音を与えるためには課題が多く残されており、課題克服のための新薬開発や治療の適正化がすすめられている。その中で、欧米では経口DMARDの3剤併用治療が生物学的製剤のオプションとしてだけでなく、いくつかの生物学的製剤の課題を解決するものとして期待されている。この併用治療(MTX, SASP, HCQ)は本邦では事実上処方不能のため、日本独自の3剤併用治療(MTX, SASP, BUC)が生物学的製剤による治療のオプションとなりうるかについて検証を開始しており中間成績では、この期待に応える可能性が高い結果が示された。今後、本臨床試験が順調に進捗しRA専門医の期待に応えるような結果が得られることを切に望むものである。

文 献

- 1) Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al: 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*, 64 : 625-639, 2012.
- 2) Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, et al: A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: The Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis trial. *Arthritis Rheum*, 64 : 2824-2835, 2012.
- 3) National Institute Clinical and Health Excellence: CG79 Rheumatoid arthritis: NICE guideline, 2009. Available from <http://guidance.nice.org.uk/CG79/NICEGuidance/pdf/English>.
- 4) van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, et al: Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet*, 374 : 459-466, 2009.
- 5) Rezaei H, Saevarsdottir S, Forslind K, et al: In early rheumatoid arthritis, patients with a good initial response to methotrexate have excellent 2-year clinical outcomes, but radiological progression is not fully prevented: data from the methotrexate responders population in the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis*, 71 : 186-191, 2012.
- 6) Saevarsdottir S, Wallin H, Seddighzadeh M, et al: Predictors of response to methotrexate in early DMARD naive rheumatoid arthritis: results from the initial open-label phase of the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis*, 70 : 469-475, 2011.
- 7) O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor T, et al: Rheumatoid arthritis comparison of active therapies in methotrexate suboptimal responders: Validation of the strategy of conventional disease modifying anti-rheumatic drugs before biologicals. *Arthritis Rheum*, 64 : S551, 2012.
- 8) Ichikawa Y, Saito T, Yamanaka H, et al: Therapeutic effects of the combination of methotrexate and bucillamine in early rheumatoid arthritis: a multicenter, double-blind, randomized controlled study. *Mod Rheumatol*, 15 : 323-328, 2005.
- 9) Matsuno H: Small Molecule DMARD Therapy and Its Position in RA Treatment, *Innovative Rheumatology*, (Matsuno H ed.), p.165-188, Cratia, InTech, 2013. Available from : <http://www.inte>

- chopen.com/books/innovative-rheumatology/small-molecule-dmard-therapy-and-its-position-in-ra-treatment.
- 10) Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, et al: Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DAN-BIO registry. *Arthritis Rheum*, 62 : 22-32, 2010.
 - 11) Kraan MC, Smeets TJ, van Loon MJ, et al: Differential effects of leflunomide and methotrexate on cytokine production in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 63 : 1056-1061, 2004.
 - 12) Barrera P, Haagsma CJ, Boerbooms AM, et al: Effect of methotrexate alone or in combination with sulphasalazine on the production and circulating concentrations of cytokines and their antagonists. Longitudinal evaluation in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*, 34 : 747-755, 1995.
 - 13) Danis VA, Franic GM, Rathjen DA, et al: Circulating cytokine levels in patients with rheumatoid arthritis: results of a double blind trial with sulphasalazine. *Ann Rheum Dis*, 51 : 946-950, 1992.
 - 14) Matsuno H, Sugiyama E, Muraguchi A, et al: Pharmacological effects of SA96 (bucillamine) and its metabolites as immunomodulating drugs—the disulfide structure of SA-96 metabolites plays a critical role in the pharmacological action of the drug. *Int J Immunopharmacol*, 20 : 295-304, 1998.