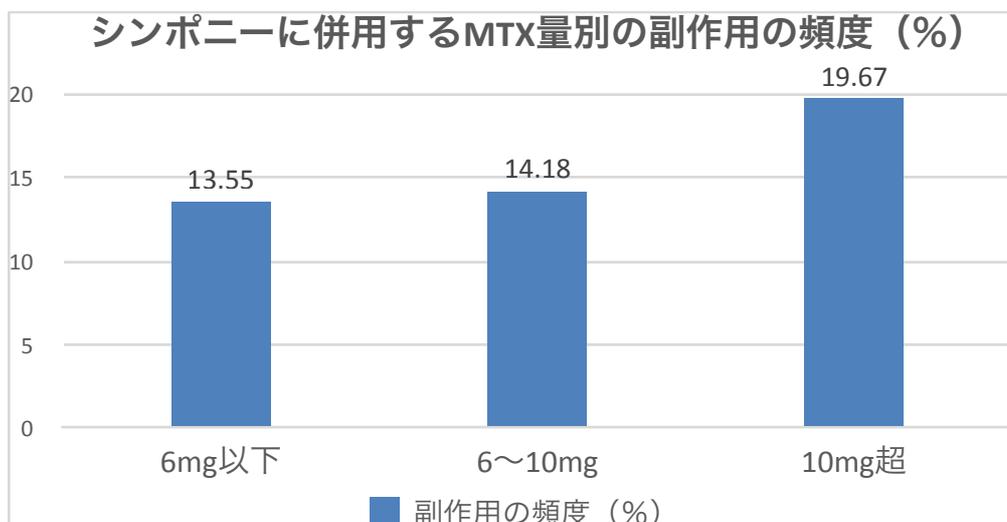


関節リウマチは治療が進化し、多くの患者さんで臨床的な寛解（痛みから解放される）が得られるようになってきました。第60回のかわら版で、薬物治療の進め方を学会のガイドラインから引用しましたが、「寛解やそれに近い状態が達成できれば、薬剤を減量してゆくべき」と述べられています。治療費が高い薬剤が多いこと、薬剤の副作用をなるべく少なくすること、がその理由です。

ステロイド薬（グルココルチコイド）や、痛み止めは、症状が改善したらなるべく早期に終了します。その後には、症状が再発しないように注意しつつ、関節リウマチの重要な管理薬である、MTX（メトトレキサート）などの抗リウマチ薬、生物学的製剤（注射薬）、JAK阻害薬を減量してゆくこととなります。

## 1. MTXの減量について

MTXは関節リウマチ治療の中心となる抗リウマチ薬ですが、用量が多い程、副作用（吐き気、肝障害、感染症など）の頻度が多くなる傾向にあります。また、腎機能障害がある場合は重い副作用が出現することがあります。下図はその例ですが、生物学的製剤であるTNF阻害薬のシンボニーの適正使用情報（最終報告 2015年）から引用したものです。シンボニーにMTXを併用した場合の副作用（感染症を含む全ての副作用）の発現率を示しています。

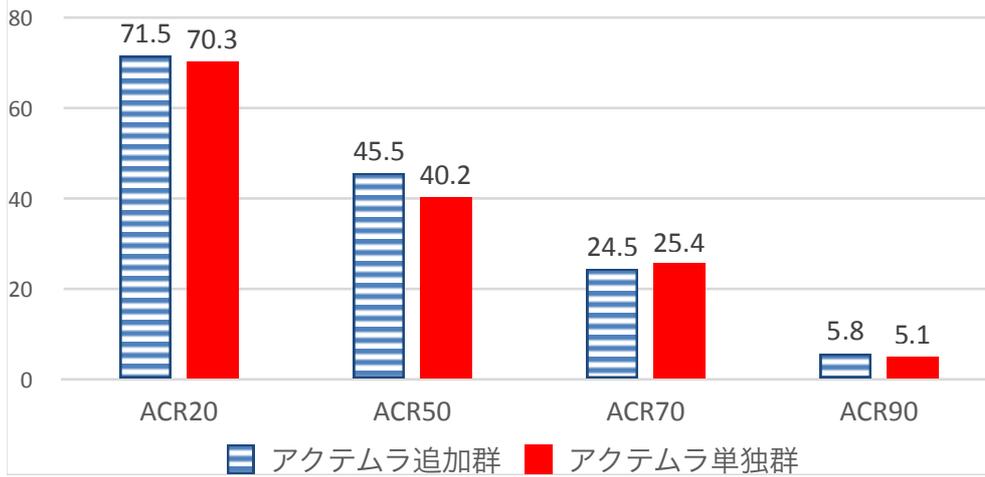


今年発刊された「関節リウマチ診療ガイドライン2024」でも、生物学的製剤/JAK阻害薬とMTXなどの抗リウマチ薬を併用して治療目標を維持している場合、MTXなどの抗リウマチ薬を減量することが推奨されています。

IL-6阻害薬（生物学的製剤）のアクテムラについては、ACT-RAY研究<sup>1)</sup>において、MTXを併用する場合としない場合で臨床効果に明らかな差が無いと報告されています（下図）。そうであれば、治療目標を維持している場合、MTXを減量、さらには中止することが可能です。

一方、アクテムラとMTXの併用は、アクテムラ単独と比較して、治療開始1年後のレントゲンでの強い関節破壊を抑える、という報告もあり（SURPRISE STUDY<sup>2)</sup>）、重症の関節リウマチであれば両者の併用は単独よりも効果が高く、継続して併用することもあります。

## アクテムラ治療開始24週後におけるACR改善率 (%)



### ACT-RAY研究

MTXを使用しても活動性が高いリウマチ患者さんにアクテムラ単独、あるいはアクテムラ+MTX併用群に分けて24週間観察した。24週間後の臨床効果は、アクテムラ単独でもMTX併用でも効果に差は見られなかった。

ACR20とは、米国リウマチ学会が定めた関節リウマチ (RA) の臨床試験における有効性基準です。腫脹関節数と圧痛関節数が20%以上改善し、さらに以下の5項目のうち3項目以上が20%以上改善した場合に判定されます。患者さんの疼痛評価、患者全般的VAS、医師全般的VAS、身体的機能評価、急性期反応蛋白。

他の生物学的製剤のオレンシア (CTLA-4によるT細胞共刺激調節薬) (適正使用情報 最終報告2014年) や、JAK阻害薬であるリンヴォックなどにおいても、MTXの併用/非併用で臨床効果に大きな差は無い、というスタディもあります。TNF阻害薬については、TNF阻害薬の単独使用よりもMTX併用の方が臨床効果は良好ですが<sup>3)</sup>、併用するMTXの量については、例えばシンポニーの場合、6~10mgと10mg超の間で臨床効果に殆ど差がないとされています。(適正使用情報 最終報告2015年) このことから、病状が安定したら、なるべくMTXは減量していくという方向になってきています。

## 2. 生物学的製剤/JAK阻害薬の減量について

「関節リウマチ診療ガイドライン2024」では、TNF阻害薬、IL-6阻害薬、T細胞共刺激調節薬の生物学的製剤についても、寛解~低疾患活動性を維持している場合、減量あるいは注射の間隔を延長することが推奨されています。例えば注射の量を1/2に減らしたり、7日に1回の注射を10日~14日に1回にします。これによって、多くの患者さんで疾患が再燃することなく、注射にかかる医療費を節約できます。

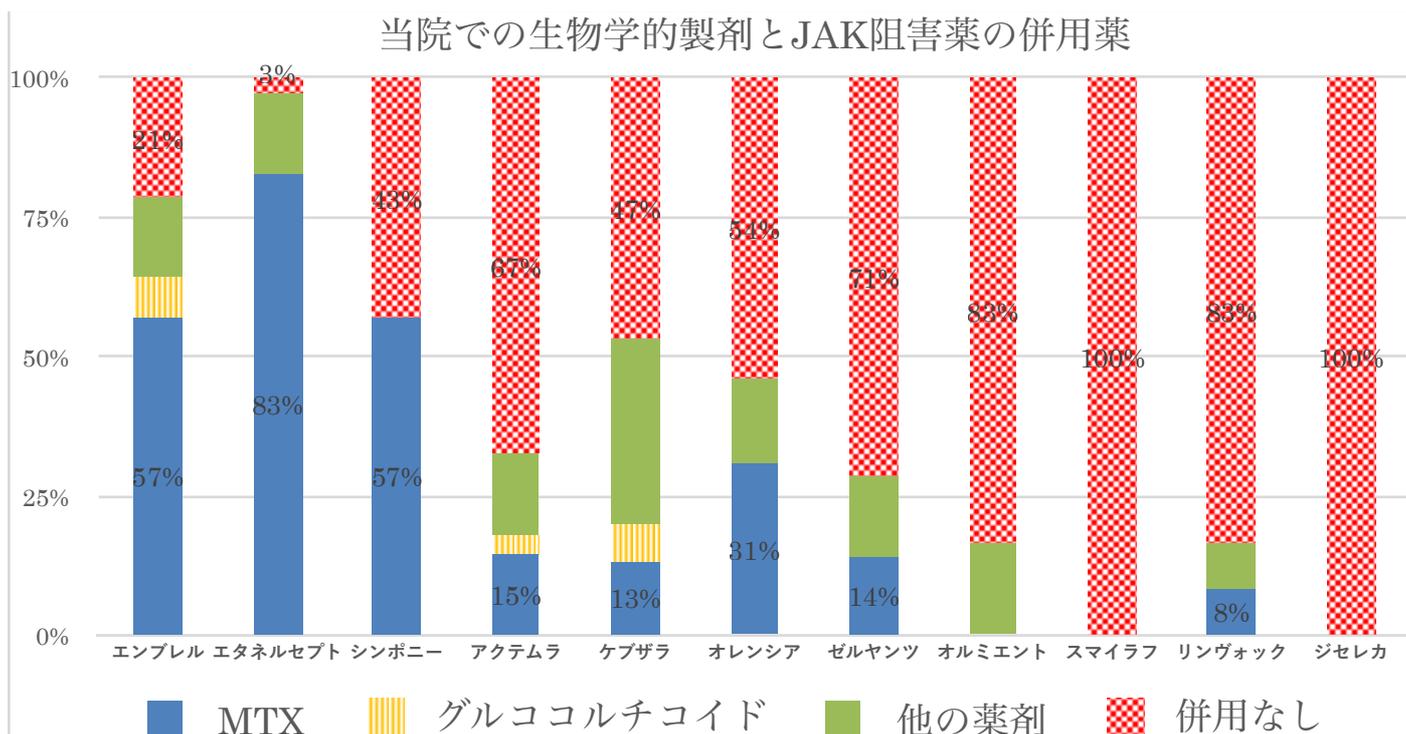
また、JAK阻害薬についても同様に寛解~低疾患活動性を維持している場合、減量することが推奨されています。

一方で、上記薬剤の減量により疾患が再燃することがあり、再燃は個人差が大きいいため、薬剤の減量は慎重に行うことが重要です。

実際には、MTXと生物学的製剤/JAK阻害薬のどちらを先に減量するか、という問題があります。これには一定のルールは無く、ケースバイケースで判断することとなります。腎機能が低下していたり、間質性肺炎のリスクが高い場合などはMTXの減量を優先させ、経済的負担が大きい場合は生物学的製剤/JAK阻害薬の減量を優先させます。方針として、なるべく薬剤の種類・量を減らし、シンプルな治療を継続することが副作用と医療費の低減につながります。

### 3. 当院での生物学的製剤/JAK阻害薬への抗リウマチ薬併用

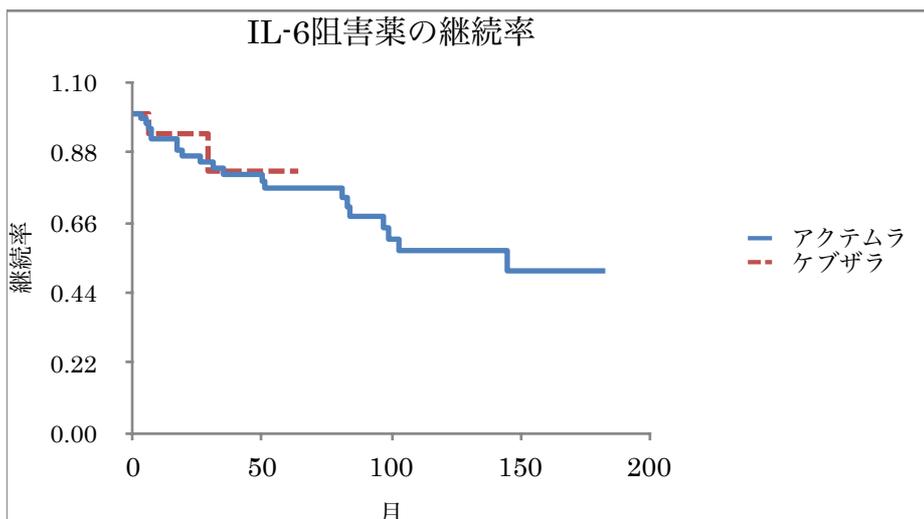
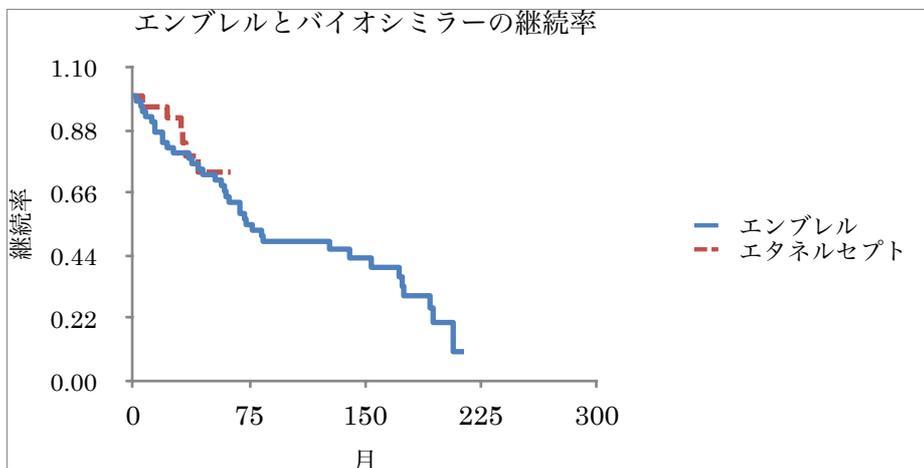
当院での各生物学的製剤/JAK阻害薬への抗リウマチ薬の併用状況は2024年現在下図の通りです。



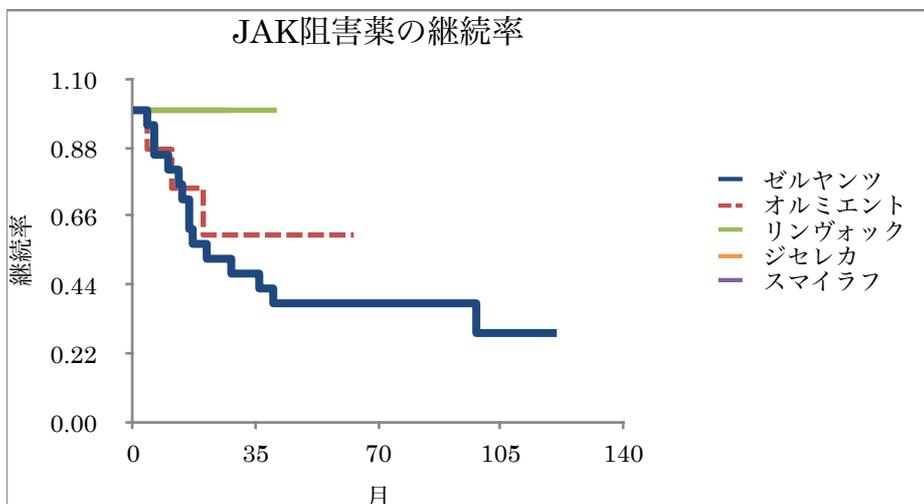
エンブレル/エタネルセプト（エンブレルの後発品）/シンボニー はTNF阻害薬ですので、最良の効果を得るためにMTXの併用が望ましく、そのため併用率が高いです。しかし、病状が安定したら副作用低減のため、なるべくMTXを減量するようにしています。アクテムラ/ケブザラ/オレンシアは、いわゆる非TNF製剤と呼ばれ、MTXの併用が必ずしも重要ではなく、単独あるいはMTX以外の抗リウマチ薬の併用でも効果が発揮できるため、MTXの併用率は低いです。ゼルヤンツ/オルミエント/スマイラフ/リンヴォック/ジセラカはJAK阻害薬で、これも単独で十分な効果を発揮するためMTXの併用は少なくなっています。この図で、「他の薬剤」とは、サラゾスルファピリジン（SASP）、タクロリムス、イグラチモドが主です。

#### 4. 当院における生物学的製剤/JAK阻害薬の継続率(無効、副作用、通院中断による)について

エンブレルの後発品として、エタネルセプトが発売されています。エタネルセプトは後発品のため費用が安く、最近導入例が増加しています。当院における両者の継続率(グラフの横軸は月数)を見てみると下図のように有意差なく同等でした。継続率が同等であれば、薬剤の性能(効果)も同等と考えられるので、後発品はコスパが良いと思われます。(エンブレルは55名、エタネルセプトは26名の方の経過です)



IL-6阻害薬では、先行するアクテムラと、2017年に発売となったケブザラがありますが、当院における両者の継続率は左図のように有意差なく同等でした。(アクテムラは71名、ケブザラは17名の方の経過です) IL-6阻害薬は長期にわたり継続率が良好なのが特徴です。



JAK阻害薬の継続率ですが、比較的历史が浅い薬で、有効性は生物学的製剤と同等で、飲み薬であることが最大の利点です。長期の安全性については現在進行形で検討されています。(ゼルヤンツは21名、オルミエントは9名、スマイラフは1名、リンヴォックは12名、ジセレカは9名の方の経過です)

(参考文献)

- 1) Dougados M. Ann Rheum Dis. 2013 ; 72(1): 43-50
- 2) Kaneko Y. Ann Rheum Dis 2016 ; 75(11):1917-1923.
- 3) Van der Heijde D. Arthritis Rheum 2007 ; 56(12):3928-39