

csDMARDsの比較

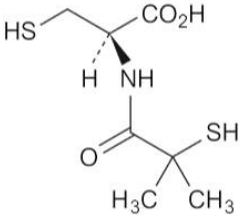
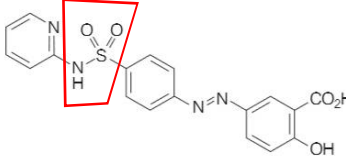
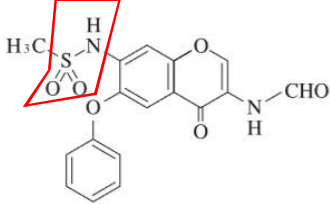
csDMARDs とは conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs の略で、日本語読みとして従来型疾患修飾性抗リウマチ薬と呼ばれています。先日、ある薬局のメーカー学習会でのテーマが csDMARDs **イグラチモド**(ケアラム®/コルベット®錠; エーザイさん)でした。今回は、このクラスの他の代表的な薬剤である **ブシラミン**(リマチル®)と**サラゾスルファピリジン**(アザルフィジン EN®)の3つで比較して、それぞれの特徴を見直してみようという試みです。

1) 添付文書やインタビューフォームからなどから項目別に表にしてみました。

コルベットはケアラムに一本化されるため、以下、ケアラムにて比較します。

項目	ブシラミン	サラゾスルファピリジン	イグラチモド
商品名	リマチル	アザルフィジン EN	ケアラム
用法など	1回 100mg を 1日 3回食後 効果に応じ 100~300mg/日	1回 500mg を 1日 2回朝夕 食後	1回 25mg 1日 1回朝食後 4 週以上投与後 1日 2回増量
効果発現	1~3ヶ月* ¹ 8週目有意差(プラセボ)	1~2ヶ月(速効性)* ¹ 4~8週目有意差(プラセボ)	16週(4ヶ月)までに発現 8週目有意差(プラセボ)
半減期 t _{1/2}	未: 1.03h(1)* ³ 活代 SA981: 不明(1.4)	未: 3.84~3.77h	未: 73.3h(1)* ² 活代 M1: 43.5h(0.5) 活代 M2: 52.8h(2.7)
定常状態	8 ÷ 1.03 = 7.8 ≧ 4 ⇒ 無し	12 ÷ 3.8 = 3.2 > 3 ⇒ 微妙	24 ÷ 73 = 0.3 ≦ 3 ⇒ 有り
代謝	CYP 等の該当資料無し	小腸で未変化体で吸収、大腸でスルファピリジンと 5ASA に	CYP1A2、2B6、2C9、2C19、 2D6、3A4
活性代謝物	活性代謝物有り SA981 が強いが弱い他種有	活性代謝物無し スルファピリジンと 5ASA 活性無	活性代謝物有り M1 と M2(活性程度不明)
分布	Vd: 不明 血漿蛋白結合率: 74%	Vd: 8.99L 血漿蛋白結合率: 99%以上	Vd: 20.4~26.1L 血漿蛋白結合率: 93.1%
吸収(BA)	該当資料無し	5.6%	95%(ラット)
尿中排泄	尿中 42%(未と代謝物)	fu: 3~8% 真の fu = fu/BA = 0.53~1.42	M3, M4(活性無); 20%、 未、M1, M2; 1%未満
排泄型	腎肝両排泄型	腎排泄型	肝消失型
腎障対応* ⁴	重篤腎障害惹起恐れで禁忌	腎正常者と同じ	腎正常者と同じ
分配係数 P (中性付近)	P _{o/w} = 0.09 (pH7.0) (水溶性)	水にほとんど溶けない P 値記載無し。(脂溶性)	P _{o/w} = 46 (pH7) (脂溶性)
警告	無し	無し	過量投与・緊急時対応可
禁忌	・血液障害 ・骨髄機能低下 ・腎障害	・新生児・低出生体重児(高 ビリルビン血症) ・サルファ・サリチル酸に過敏	・妊婦 ・重篤な肝障害 ・消化性潰瘍

項目	ブシラミン	サラゾスルファピリジン	イグラチモド
	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤過敏症 		<ul style="list-style-type: none"> ・ワルファリン投与 ・本剤過敏症
慎重投与	<ul style="list-style-type: none"> ・血液障害既往 ・腎障害既往 ・肝障害患者 	<ul style="list-style-type: none"> ・血液障害 ・肝障害 ・腎障害 ・気管支喘息 ・急性間歇性ポルフィリン症 ・グルコース 6 リン酸脱水素酵素欠 ・妊娠・授乳婦 ・他の薬剤に過敏症 ・高齢者 	<ul style="list-style-type: none"> ・貧血・白血球減少・血小板減少、骨髓機能低下 ・授乳婦 ・肝障害、その既往 ・消化性潰瘍既往 ・低体重 ・腎障害
重大副作用	<ul style="list-style-type: none"> ・再生不良性貧血、赤芽球癆、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少 ・肝機能障害、黄疸 ・間質性肺炎、好酸球性肺炎、肺線維症、胸膜炎 ・皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、天疱瘡様症状、紅皮症型薬疹 ・ショック、アナフィラキシー ・急性腎障害、ネフローゼ症候群 ・過敏性血管炎 ・重症筋無力症、筋力低下、多発性筋炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、貧血、播種性血管内凝固症候群(DIC) ・劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸 ・間質性肺炎、薬剤性肺炎、PIE 症候群、線維性肺炎 ・皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、紅皮症型薬疹 ・ショック、アナフィラキシー ・過敏症症候群、伝染性単核球症様症状 ・消化性潰瘍、S 状結腸穿孔 ・脳症、無菌性髄膜炎 ・心膜炎、胸膜炎 ・SLE 様症状 	<ul style="list-style-type: none"> ・汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少症 ・肝機能障害、黄疸 ・間質性肺炎 ・消化性潰瘍 ・感染症 <p>共通と思われる大項目で区分け。3 剤共通項目と 2 剤共通項目とそれ以外</p>
併用禁忌	無し 実は併用注意が無い	ワルファリン(併用注意) (代謝の抑制)	ワルファリン(作用増強) 機序不明
作用機序	<ul style="list-style-type: none"> ・T 細胞増殖抑制、サブレッサーT 細胞比率上昇 ・T 細胞の血管内皮細胞接着抑制 ・滑膜細胞からの IL-1β、IL-6、IL-8 産生抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・好中球の内皮細胞接着抑制、白血球凝集抑制 ・T 細胞依存性抗原に対する免疫応答抑制 ・IL-1、IL-2、IL-6 産生抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・単球/マクロファージ、滑膜細胞による炎症性サイトカイン(TNFα、IL-1β、IL-6、IL-8、MCP-1)の産生抑制 ・B 細胞による IgG、IgM

項目	ブシラミン	サラゾスルファピリジン	イグラチモド
	・ B 細胞抗体産生抑制 (IgM)	・ 樹状細胞成熟化抑制、破骨細胞分化抑制、軟骨細胞変性抑制	の産生抑制。 以上の作用に転写因子 NF- κ B の抑制が示唆。 ・ COX-2 選択的阻害
化学構造			

*1; ガイドラインより引用。*2; 非高齢者、()内は AUC の比率、活性代謝物 M1&M2 の活性度は不明
*3; ()内は AUC の比率。*4; 腎機能別薬剤投与量 POCKETBOOK 第 2 版より

2) 項目の検討

①効果の発現時期について

効果の最も早い薬剤は第一選択薬のリウマトレックス®の 2～4 週間で、それに次ぐ効果発現の早い薬がアザルフィジンとされていました。アザルフィジンはプラセボとの二重盲検試験で 2 ヶ月後に有意差が出て、長期試験では 1 ヶ月後に有意な改善が見られ、効果発現は 1～2 ヶ月とされていました。リマチルはプラセボとの比較試験では 2 ヶ月後に有意差がみられますが、一般には 1～3 ヶ月に効果発現が見られるとされアザルフィジンより若干遅い効果発現のイメージです。

一方、ケアラムは 16 週(4 ヶ月)までには効果発現がみられるので 16 週での効果判定が望ましいとの使用上の注意があるため、効果発現が遅いイメージがあります。しかし、ケアラムとプラセボとアザルフィジンを対象とした二重盲検試験では投与後 8 週でプラセボとの有意差が出ており、またアザルフィジンとは投与期間中を通して同じ反応推移をたどっていたことから、ケアラムの効果発現時期はアザルフィジンと同様に 1～2 ヶ月と早い方ではないかと思われます。

②定常状態と効果発現時期について

血中濃度と薬理効果に相関性のある場合は、定常状態がある薬は定常状態付近に達したあたりから安定した薬理作用が期待できて、定常状態の無い薬は投与したその日から薬理作用が期待できるのが一般的な考え方になります。定常状態の有無の判断は、投与間隔(τ)÷半減期($t_{1/2}$)が 3 以下の場合が定常状態有り、4 以上の場合が定常状態無しとなるのを踏まえて、csDMARDs の定常状態の有無と定常状態に達する時間は下記のようになります。なお定常状態到達時間は「 $4.5 \times t_{1/2}$ 」とした。

商品名	未変化体 ($t_{1/2}$)	$\tau \div t_{1/2}$	定常状態の有無(定常状態到達時間)
リマチル	1.03h	$8 \div 1.03 = 8.2$	無し (-)
アザルフィジン	3.8h	$12 \div 3.8 = 3.2$	無し (-) と判断したが欄外参照*
ケアラム	73h	$24 \div 73 = 0.33$	有り (約 2 週間後)

*添付文書では「4 日目に定常状態に達した。また 7 2 時間後に血中からほぼ消失した」とあることから実際の半減期は約 4 時間ではなく 18 時間前後と考えた方がよいかもしれません。

定常状態の無いリマチルやアザルフィジンはもちろんのこと、2 週間で定常状態に達するケアラムでは、効果発現までにさらに 1 ヶ月以上はかかることが分かります。つまり血中濃度と効果発現は相関しないタイプの薬であることがわかります。

関節リウマチに悪影響を与えるインターロイキン類や TNF- α の血中半減期自体は数分から 20

分程度と短く、それらを産生する種々の免疫系細胞に対する作用に時間がかかるようです。

また、**B細胞を抑制**して自己抗体産生(I g G抗体)を抑えるのが機序の1つと説明されている**ケアラム**の場合、一旦出来上がったI g G抗体の半減期は大体**3週間**くらいなので、元の自己抗体が体から消えるのは4.5半減期後として**約14週後(約3ヶ月半)**になり、この機序であってもやはり効果が出るまでには時間がかかりそうです。

③排泄・消失型と腎肝機能障害

いずれの薬剤も腎肝機能障害時における血中濃度の上昇などの注意ではなく、**肝障害ならびに腎障害のさらなる悪化**を来すのが原因とされる。

アザルフィジンは薬物動態的には腎排泄型と思われましたが、腎障害時にも健常時と同量投与扱いとなっていました(腎機能別薬剤投与量POCKETBOOKより)ので、実際には腎排泄型ではないかもしれません。なお**ケアラム**はシクロオキシゲナーゼ(COX)阻害作用(**COX2**選択性)があるため、付加的に**腎機能を低下**させる可能性があります。逆にこの作用があるためにケアラムは、おそらく**エトドラグ**並みの関節リウマチに伴う**鎮痛作用**が期待できます。

④禁忌と慎重投与の特徴

リマチルの禁忌事項の血液障害関連・腎障害が**アザルフィジン**では**慎重投与事項**になっているため、**リマチルの作用の強さ**をうかがわせませす。**アザルフィジン**の慎重投与の対象となるのは最近ではあまり利用されない合成抗菌剤**サルファ剤**(バクタ配合錠など)の特徴になります。

また**ケアラム**では**重篤な肝障害、消化性潰瘍**ならびに**ワルファリン服用者**という**特徴的な禁忌**があると共に、**警告**の存在が他の2剤よりも**作用(≒副作用)の強さ**をうかがわせませす。

⑤重大な副作用の特徴

リマチル、アザルフィジンで多く、**ケアラム**で少ない印象を与えますが、ケアラムが市場に出たからの歴史が浅く、まだ**多くの副作用が潜在化**されている可能性がありますので、現時点をもってケアラムの重大な副作用が少ないという判断は危険と思われませす。

3剤とも**肝障害**が重大な副作用として挙げられていますが、重大な副作用の肝障害では、**多くはアレルギー型**と言われています。アレルギー型肝障害の場合は、ALTやASTが短期間の間に3桁を越えるという特徴があるので、そのような事例が発見されたら受診勧奨が必要になります。

ケアラムの特徴的な重大な副作用として、**消化性潰瘍**と**感染症**があります。**消化性潰瘍**はNSAIDsと同様のCOX阻害による胃保護作用のあるプロスタグランジン合成阻害によると考えられていますが、COX2選択性があるのでリスクは**エトドラグ並み**と思われませす。またエトドラグと同様の副作用が出ると考えて対応すべき薬剤になります。**感染症**は他の2剤では重大な副作用にありませせん。これは他の2剤より**B細胞への効果**(抗体産生抑制)が大きく関与している可能性があります。

そこで浮かぶのはインフルエンザワクチンなどの**予防注射で抗体が十分にできるかどうか**になります。今回の学習会ではメーカーさんからは明確な回答はありませんでしたが、気になるところではありませす。

⑥構造式の共通性について

アザルフィジンと**ケアラム**には**スルホンアミド構造**(赤枠で囲んだ部分)が共通しています。これは合成抗菌剤**サルファ剤**の一部であり、本ニュースNo242号で紹介した**ジアゾキシド、スルホニルウレア剤、チアジド剤、ループ系利尿剤**にも見られる共通構造になります。副作用で敢えて共通項を指摘するならば**アザルフィジン(糖尿)**、**ケアラム(尿糖)**があるので、**ジアゾキシドと利尿薬の耐糖能異常(血糖上昇)**の副作用が共通しているようです。(終わり)