

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等実用化研究事業
免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野
研究分担報告書

トシリズマブおよびアバタセプト点滴関節リウマチ患者の皮下注射移行率と満足度について

研究分担者 林 真利 長野赤十字病院リウマチ科 部長
研究協力者 金物 壽久 長野赤十字病院 顧問

研究要旨

生物学的製剤（以下、バイオ）の登場により関節リウマチ（以下、RA）患者の予後は劇的に改善させることが可能となった。その一方で点滴バイオ製剤は当院のような総合病院で行う傾向が強く、その投与のための患者さん側の通院の手間ははかりしれない。一般的に通院回数が少なくて済む、自己皮下注射剤が患者さんにとってもメリットがあると我々医療サイドは考えることが多い。そこで、長期投与が可能となった頃より、随時原則全例の点滴トシリズマブ（以下、TCZ）および点滴アバタセプト（以下、ABT）患者に対して皮下自己注射をお勧めした。その最終成功率はTCZは45.2%で、ABTは50.0%であった。一旦自己注射に移行したものの、わずかな期間内にTCZの3例およびABTの5例が再び点滴製剤への変更を希望された。皮下注射を希望されない患者さんが予想以上に多く、我々医療従事者が考えるのと異なり、患者さんは点滴製剤のままを思いのほか選択することが分かった。その理由としては、自己注射に対する自信のないことと、注射針に対する恐怖心、そして医療サイドで行う点滴に対する安心感が主であった。また、皮下注射を選択された方は概ね満足しており、TCZでは通院労力と金銭的負担の軽減に、ABTでは効果の有効性に満足していた。

A. 研究背景および目的

現在当院リウマチ科に通院している患者は約700名である。近隣の開業医等と病診連携を行っているものの、合併症を有する患者やバイオ使用患者は当院で原則診ているのが現状である。それ故、点滴バイオは化学療法室で加算をとって行えるものの、その数は現在限界となっている。

TCZおよびABTは従来の点滴製剤に加えて皮下注射剤が発売され、現在長期投与も可能となった。当院TCZおよびABT点滴患者に対して、同一薬皮下注射剤への移行を勧め、その成功率を調べることを目的とした。皮下注射を選択されなかったRA患者さんに対してその理由をアンケートで調査した。加えて、皮下自己注射に同意された患者さんのその後の満足度を調べることも目的とした。

B. 研究方法

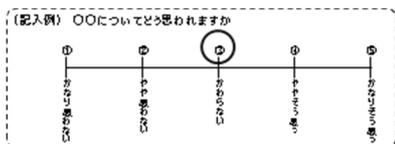
長野赤十字病院のRA外来通院中のTCZ点滴およびABT点滴患者原則全例に対し、長期処方可能となった同一薬別剤型である皮下注射剤への移行を勧めた。皮下自己注射を希望されなかった患者さんにはその理由をアンケートで質問取得した。また皮下自己注射へ移行できた

患者についてはその後約2か月目にアンケートを行い、それ以前の点滴製剤使用時との比較を行った。問1.は皮下注射を誰が行っているのかを問うものとし、問2.～問8.は順に「疼痛」「腫脹」「こわばり」「ADL」「通院労力」「金銭」「満足」を問うものとした。そして問2.～問8.については、以前の点滴と変わらないのを基準の3点とし、改善すれば最高5点、悪化すれば最低1点とするようにした（Fig.1）。

（倫理面への配慮）
研究参加に関して内容を詳細に説明し、同意取得とした。

【Fig.1】

問1.	〇〇皮下注は誰が注射していますか？
問2.	〇〇皮下注に変更後、「リウマチの痛み」は変化しましたか？
問3.	〇〇皮下注に変更後、「リウマチの腫れ」は変化しましたか？
問4.	〇〇皮下注に変更後、「朝のこわばり」は変化しましたか？
問5.	〇〇皮下注に変更後、「日常の動作」に変化はありましたか？
問6.	〇〇皮下注に変更して、通院の労力は減りましたか？
問7.	〇〇皮下注に変更後、「経済的負担」は変化しましたか？
問8.	総合的に考えて、〇〇皮下注に変えて良かったですか？



C. 研究結果

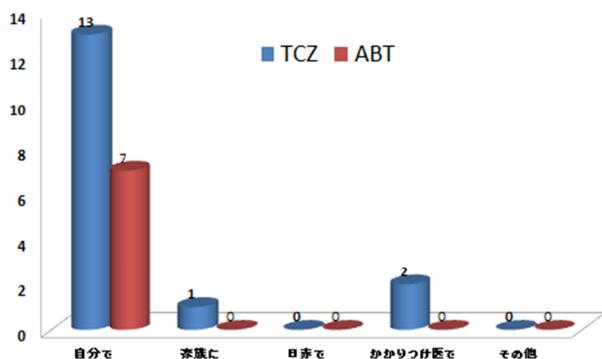
皮下注射移行率

最終皮下注射移行成功率は TCZ は 45.2% で、ABT は 50.0% であった。TCZ の 3 例および ABT の 5 例が一旦皮下注射に移行したものの、その後短期間に再び点滴薬剤への変更を希望された。

皮下自己注射ではなく点滴薬剤を選んだ理由

RA 患者さんは点滴薬剤のままを予想以上に好み、選択することが分かった。その理由としては、自己注射に対する自信のないことと、注射針に対する恐怖心、そして医療サイドで行う点滴に対する安心感が主であった。少数意見としては、化学療法室でのんびり過ごせるから、脱力感が点滴後にあり、それが自宅でも対処に困るから、等があった。

【Fig 2.】

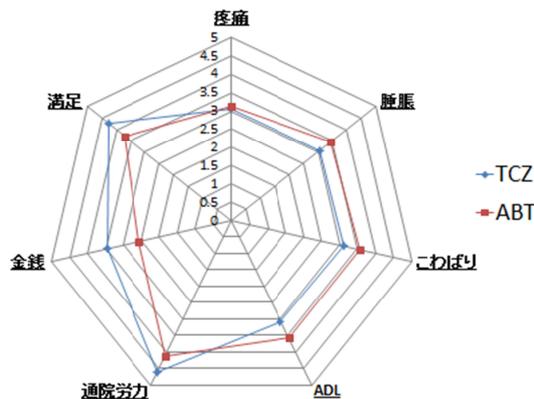


皮下自己注射を選択後のアンケート結果
皮下注射は原則自己注射をお勧めしたが、TCZ の 1 例で看護師である娘さんに施行してもらっていた。また、TCZ の 2 例はかかりつけ医

へ持参し、施行してもらっていた。他の TCZ 患者および ABT 患者全例は自己注射できていた (Fig 2.)

皮下注射移行約 2 か月後に行った、以前の点滴薬剤との比較については、TCZ では通院労力と金銭的負担の軽減に満足しており、ABT では腫脹の軽減、こわばりの軽快、そして ADL 改善といった有効性向上に満足していた。全体の満足度は TCZ が ABT を上回っていた。疼痛の軽快は両薬剤とも点滴時と変化なかった (Fig 3.)

【Fig 3.】



D. 考察

TCZ も ABT も関節リウマチに対する有効な薬剤であり、当院でも多数の RA 患者さんの投与している。日本での承認時はいずれも 4 週間隔での点滴投与であり、時期は異なるもののその後いずれも皮下注薬剤が承認発売された。国内においては皮下注薬剤承認後の半年間は長期投与が不可能であり、長期投与不可能時期は全例当院では点滴投与を行っていた。その後長期投与が可能となった以後に、患者さんの通院利便性等を考慮し、8 週分投与を原則として順次皮下自己注射移行を勧めた。しかしながら実際には、およそ半数の患者しか自己皮下注射へ移行できなかった。しかも中には自己注射を指導し、当然自分で施行できていると思われた患者さんの中にも家族やかかりつけ医での注射を余儀なくされていた患者もいた。医師の勧めを拒絶できずに仕方なく受け入れたとも考えられ、反省させられた。

一方、皮下自己注射に移行できた RA 患者のアンケート結果である、Fig3. のレーダーチャートにおいて、3 点を下回ったものは ABT の「金銭」のみであり、他はすべて 3 点以上であった。ABT は「腫脹」「こわばり」「ADL」そして「通院労力」でポイントが高い結果であった。ABT 皮下注射薬剤は点滴薬剤との比較臨床試験にお

いて、有意差こそないものの、有効性は点滴製剤に比して良く、それを裏付けるデータとも言えるのかもしれない。TCZ においては「通院労力」および「金銭」において高ポイントであり、全体としての「満足」が高い結果であった。実際に皮下注射製剤となることで 400mg/4w の点滴時と比べて現在は薬剤金銭的に安くなっており、患者さんはそれを敏感に感じとったものと考えられた。しかしながら「疼痛」「腫脹」そして「こわばり」という有効性の点においては、アンケート時のおよそ2か月経過時では点滴時と差がないものの、162mg/2w の皮下注射では体重の多い患者さんにおいては容量不足となる可能性もあり、今後は注意も必要であると考えられた。

皮下注射と点滴製剤の2剤型のある TCZ と ABT においては今後どのように使用していくのか課題は多い。

E. 結論

1. 点滴製剤から皮下注射製剤への最終移行率は TCZ45.2%、ABT50.0%であり、点滴製剤継続を望む患者割合は約半数であった。
2. 皮下注射へ移行できた患者は TCZ では金銭面で、ABT では有効性で満足していた。
3. 皮下注射と点滴製剤の2剤型のある TCZ と ABT の剤型の使い分けは、今後のさらなる研究が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Kojima T, Yabe Y, Kaneko A, Takahashi N, Funahashi K, Kato D, Hanabayashi M, Asai S, Hirabara S, Asai N, Hirano Y, Hayashi M, Miyake H, Kojima M, Ishiguro N. Importance of methotrexate therapy concomitant with tocilizumab treatment in achieving better clinical outcomes for rheumatoid arthritis patients with high disease activity: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Aug 7. pii: keu302. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25102861.
2. Matsubara H, Kojima T, Kaneko A,

Hirano Y, Ishikawa H, Hattori Y, Miyake H, Oguchi T, Takagi H, Yabe Y, Kato T, Ito T, Fukaya N, Kanayama Y, Shioura T, Hayashi M, Fujibayashi T, Takahashi N, Funahashi K, Kato D, Hanabayashi M, Terabe K, Ishiguro N. Longterm retention rate and risk factor for discontinuation due to insufficient efficacy and adverse events in Japanese patients with rheumatoid arthritis receiving etanercept therapy. *J Rheumatol*. 2014 Aug;41(8):1583-9. doi: 10.3899/jrheum.130901. Epub 2014 Jul 15. PubMed PMID: 25028370.

3. Hirabara S, Takahashi N, Fukaya N, Miyake H, Yabe Y, Kaneko A, Ito T, Oguchi T, Kida D, Hirano Y, Fujibayashi T, Sugiura F, Hayashi M, Funahashi K, Hanabayashi M, Asai S, Ishiguro N, Kojima T. Clinical efficacy of abatacept, tocilizumab, and etanercept in Japanese rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-TNF monoclonal antibodies. *Clin Rheumatol*. 2014 Sep;33(9):1247-54. doi: 10.1007/s10067-014-2711-2. Epub 2014 Jun 28. PubMed PMID: 24970596.

2) 学会発表

1. Masatoshi Hayashi, Jackie Nam, Laura Hunt, Elizabeth MA Hensor, Paul Emery. In palindromic rheumatism, older age, shorter interval between attacks and positive anti-CCP antibodies may predict progression to RA. ACR 2014 Boston.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし