

## 誌上ワークショップ

## T細胞活性化阻害薬 Abatacept の最新エビデンス

Key words: abatacept,  
osteoclast,  
antigen-presenting cell,  
ACPA

京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学  
膠原病・リウマチ・アレルギー科  
川 人 豊

## 要 旨

アバタセプトは免疫反応の抗原提示における副刺激を抑制する non-TNF 型生物学的製剤である。CD80/CD86を有する細胞に影響を及ぼし、抗原提示細胞や破骨細胞の分化増殖にも関与している可能性が、近年示唆されている。その有効性、安全性は直接比較試験でアダリムマブと同等であることが示され、生物学的製剤の第一選択薬として推奨されている。アバタセプト中止後の寛解（バイオフィリー寛解）の維持は、他の生物学的製剤と同様に難しい。関節リウマチの病因に関わる ACPA 産生の抑制効果には様々な結果が出ており明確な結論は得られていないが、今後の研究のさらなる研究結果が待たれる。

## はじめに

欧米のリコメンデーションや日本のガイドラインでは、関節リウマチの治療アルゴリズムにおける生物学的製剤の選択枝として、TNF 阻害薬と non-TNF 製剤が同等に位置づけされている。その中で、アバタセプトは T 細胞活性化阻害薬であるため、関節リウマチの病因に関わる免疫反応への影響から、抗体産生抑制などの免疫学的な病態改善も期待される。関節リウマチの関節リウマチ治療戦略の中でのさらなる応用も考慮される。本稿では、アバタセプトの臨床的な有用性に加え、新たな作用機序の可能性について、最近の知見をふまえて概説する。

## 新たに示唆される作用機序

アバタセプトは、抗原提示細胞の CD80/

CD86と結合し、T 細胞表面分子の CD28との結合による副刺激を抑制する cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4 (CTLA-4, CD125) とよばれる T 細胞共刺激分子の細胞外部分と IgG-Fc 部分を結合させた融合蛋白 (CTLA-4Ig) である。T 細胞の活性化抑制作用によって効果を発揮するが、CD80/CD86は様々な細胞表面に発現しており、これら細胞へのアバタセプトの与える影響が最近注目されている。

制御性 T 細胞 (Treg) には CTLA-4が恒常的に発現している事が知られているが、関節リウマチ (RA) 患者ではその発現が低下している。最近、Cribbs らは、抗原提示細胞 (APC) としての CD4陽性細胞を除いた末梢血単核球 (CD4-depleted PBMCs) を用い、CTLA-4Ig が本細胞の CD80/CD86と結合すると、tryptophan-degrad-

---

The latest evidence of abatacept as a T cell activation inhibitor.

Yutaka Kawahito.

Division of Rheumatology and Allergology, Inflammation and Immunology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine.

DOI: 10.14961/cra.27.307

(2015. 3. 10 受付, 2015. 4. 15 受理)

ing enzyme である indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) を誘導しキヌレイン発現を増強させて、その増殖を抑制する事を示した<sup>1)</sup>。マウスでは、IDO を有する CD11+細胞でかつ CD8や B220を有する限定された APC 細胞で、同様の事が生じる事が示されており<sup>2)</sup>、CTLA-4Ig が APC 細胞の一部に IDO, キヌレイン誘導して、細胞増殖を抑制している可能性があることが示唆される。また、破骨前駆細胞の CD80/86を介して Treg や CTLA4-Ig が破骨前駆細胞に IDO を誘導し、キヌレイン発現増強によるアポトーシスを誘導して、破骨細胞への分化増殖を抑制することも同様に示されている<sup>3)</sup>。このように抗原提示細胞や破骨前駆細胞への直接的な作用機序をアバタセプトが有することが明らかになりつつあり、多様な作用機序が他にも存在する可能性があると考えられる。

#### アバタセプトの有効性と安全性

アバタセプトは、TNF 阻害剤であるアダリムマブ (Adalimumab) との直接比較試験である Ample 試験で、アダリムマブと同等の疾患活動性抑制、骨破壊抑制作用が示された。本試験では、RA 罹病期間 5 年以下で MTX 効果不十分、Bio-

naïve で DAS28-CRP3.2 (中等度疾患活動性) 以上の患者を対象に行われた試験であるが、平均罹病期間がアバタセプト群で1.9年と比較的早期 RA 患者での有効性が示されたことになる<sup>4)</sup>。図 1 に示すように、2 年間の両薬剤の ACR 反応率の推移はほぼ同じであることが分かる。また、ORA Registry では、ACPA 陽性でアバタセプト投与24週後の反応性は陰性患者に比較して反応性が良いことも報告されている図 2<sup>5)</sup>。安全性については、アバタセプトの安全性の全例市販後調査の結果で、副作用、重篤な副作用は、それぞれ、15.4%、2.5%、感染症は5.9%、肺炎0.7%、*Pneumocystis*肺炎0.1%、肺結核0.03%、非定型抗酸菌症0.05%、重篤な感染症1.0%で、他の生物学的製剤と比較して比較的少ない<sup>6)</sup>。ACR のガイドラインの2015でも、重篤な感染症では TNF 阻害剤よりも安全性が高いとする事が示されている<sup>7)</sup>。現状では、欧米のリコメンデーション、JCR2014関節リウマチ診療ガイドラインで<sup>8)</sup>、TNF 阻害剤とともに NonTNF 製剤であるアクテムラ (Tocilizumab) とこのアバタセプトが従来型合成抗リウマチ薬 (csDMARD) 不応性の関節リウマチの生物学的製剤の最初の選択枝として提示されている。

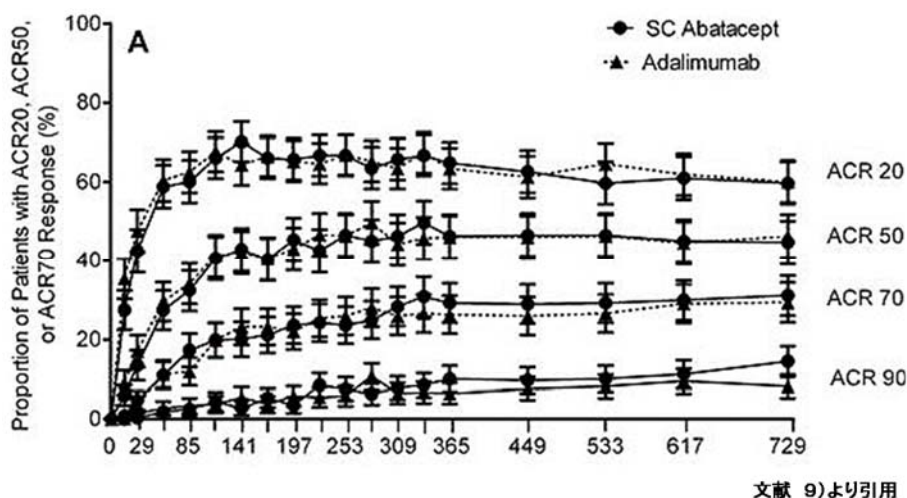


図1 Adalimumab と Abatacept の有効性の直接比較

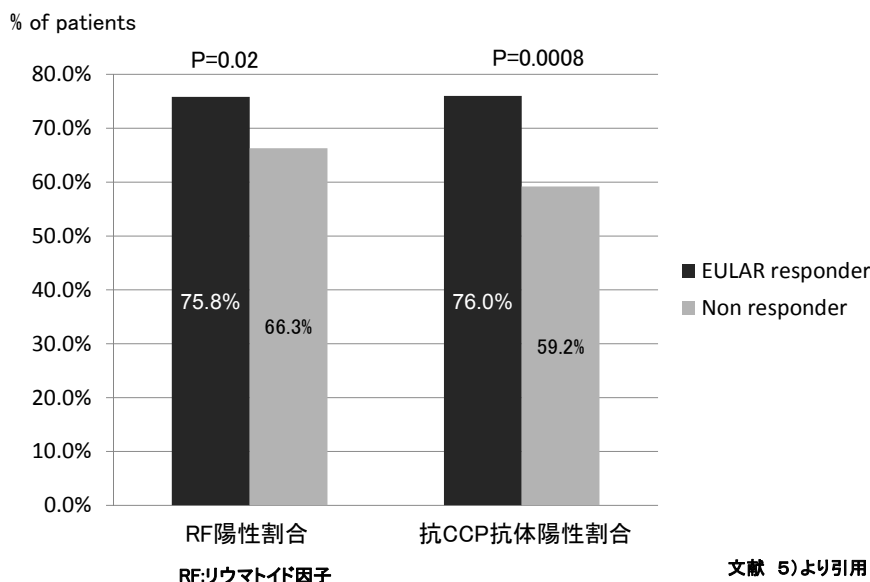


図2 自己抗体陽性者における Abatacept の反応性

### アバタセプトは抗 CCP 抗体価を低下させ、 ドラッグフリーを可能にするのか？

Ample 試験で有効性を示した患者群で2年間、抗 CCP 抗体を追跡した結果では、アダリムマブが1年で軽度減少後にベースラインの抗体価に戻ったのに比較し、アバタセプトでは、2年間にわたり低下し、2年後にベースラインの抗体価に比較し30%減少を示した<sup>9)</sup>。一方、6ヶ月間の短期間では、アバタセプトは抗 CCP 抗体価の低下を認めない報告がある<sup>10)</sup>。早期 RA に対して、アバタセプト+MTX、アバタセプト単独、MTX 単独の3投与群にわけて1年後にその効果を判定し、寛解達成者をドラッグフリーにする AVERT 試験が最近報告された。アバタセプト+MTX 群で1年後に61.8%の DAS28CRP 寛解を達成したが、残念なことにアバタセプト単独群と MTX 単独群で有効性に差はなく、どちらも40%弱の患者で DAS28CRP 寛解となった<sup>11)</sup>。この研究では、アバタセプト+MTX 群で ACPA IgG 抗体価の低下率は高かったが、アバタセプト単独、MTX 単独ではほとんど低下しておらず、ACPA IgG 抗

体価の低下作用はアバタセプト単独では誘導できないことを意味している<sup>12)</sup>。このように、アバタセプトは抗 CCP 抗体価を低下させるかについては、再検証も必要があるが、単期間のアバタセプト単独投与では、抗 CCP 抗体価を低下させる効果は強いとは言えない。また、1年時でドラッグフリーにするとアバタセプト+MTX 群でも、半年後の寛解維持率は18.5%と低下し、他の生物学的製剤と同様にドラッグフリーが困難であることが示されている(図3)<sup>11)</sup>。

### おわりに

アバタセプトは ACR, EULAR リコメンデーション, JCR の関節リウマチ診療ガイドラインでも生物学的製剤の選択枝のなかで、TNF 阻害薬と並び第一選択薬の位置づけとなっている。アバタセプトはそのユニークな作用機序により、様々な有用性が期待でき、新たな作用機序や ACPA 産生に与える影響を本稿で紹介したが、未だ詳細不明な部分が多い。臨床的有用性についても生物学的製剤の直接比較試験は未だ少なく、さらなるエビデンスの蓄積を期待したい。

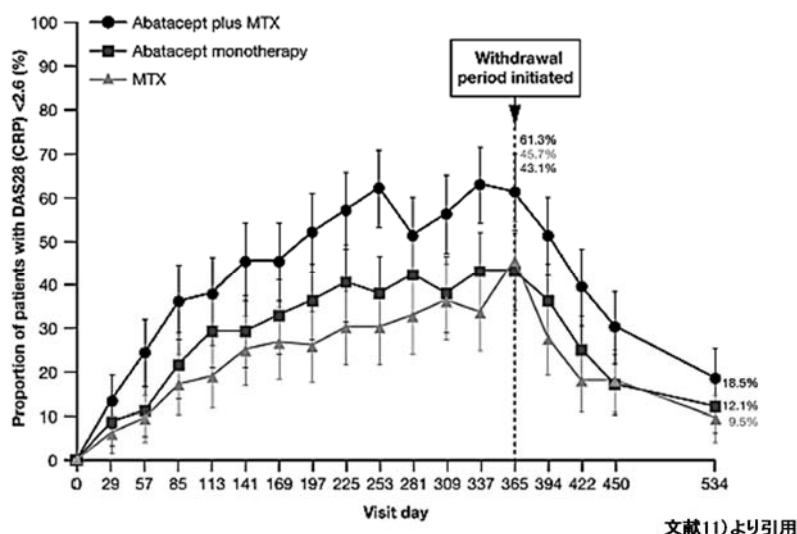


図3 早期関節リウマチ患者での Abatacept の有用性と Drug free の可能性

## 文 献

- 1) Cribbs AP, Kennedy A, Penn H, et al: Treg cell function in rheumatoid arthritis is compromised by ctla-4 promoter methylation resulting in a failure to activate the indoleamine 2,3-dioxygenase pathway. *Arthritis Rheumatol*, 66:2344-2354, 2014.
- 2) Mellor AL, Baban B, Chandler P, et al: Induced indoleamine 2,3 dioxygenase expression in dendritic cell subsets suppresses T cell clonal expansion. *J Immunol*, 171:1652-1655, 2003.
- 3) Bozec A, Zaiss MM, Kagwiria R, et al: T cell costimulation molecules CD80/86 inhibit osteoclast differentiation by inducing the IDO/tryptophan pathway. *Sci Transl Med*, 6(235):235ra60, 2014.
- 4) Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, et al: Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis*, 73:86-94, 2014.
- 5) Gottenberg JE, Ravaud P, Cantagrel A, et al: Positivity for anti-cyclic citrullinated peptide is associated with a better response to abatacept: data from the 'Orencia and Rheumatoid Arthritis' registry. *Ann Rheum Dis*, 71:1815-1819, 2012.
- 6) Koike T, Harigai M, Ishiguro N, et al: Safety and Effectiveness Of Abatacept In 3985 Japanese Patients With Rheumatoid Arthritis; Japan All-Cases Post-Marketing Surveillance. *Arthritis Rheumatol*, 65:S598, 2014.
- 7) Singh J: New ACR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis November 16, ACR 2014.
- 8) 日本リウマチ学会. 治療方針. 関節リウマチ診療ガイドライン2014. p44-48, メディカルビュー社, 2014.
- 9) Connolly S, Maldonado M, Schiff M, et al: Modulation of the ACPA fine specificity in patients with RA treated with either abatacept or adalimumab in the AMPLE study. *Ann Rheum Dis*, 73(Suppl2): 395, 2014.
- 10) Pieper J, Herrath J, Raghavan S, et al: CTLA4-Ig (abatacept) therapy modulates

文献11)より引用

- T cell effector functions in autoantibody-positive rheumatoid arthritis patients. *BMC Immunol*, 14:34, 2013.
- 11) Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, et al: Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis*, 74:19-26, 2015.
- 12) Huizinga TWJ, Connolly SE, Furst DE, et al: The Impact on Anti-Citrullinated Protein Antibody Isotypes and Epitope Fine Specificity in Patients with Early RA Treated with Abatacept and Methotrexate. *Arthritis Rheumatol*, 65:S1515, 2014.

## ABSTRACT

The latest evidence of abatacept as a T cell activation inhibitor

Yutaka Kawahito

Division of Rheumatology and Allergology, Inflammation and Immunology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine

Abatacept is a non-TNF biologic DMARD controlling T-cell costimulation in the antigen presentation of immunoreaction. Abatacept has an influence on the cell expressing CD80/CD86. Recently, it is suggested that abatacept is involved in the decrease of an antigen presenting cell and the differentiation of osteoclast. Its efficacy and safety are shown to be equal to adalimumab in a direct competitive trial and are recommended as a first-line drug of biologic DMARDs in a variety of guidelines. However, the maintenance of the remission after the abatacept cancellation is difficult like other biologic DMARDs. Some studies showed a suppressive effect of the ACPA production about etiology of the rheumatoid arthritis, but the clear conclusion is not provided, so the further examinations are remained in the future.