日本学術会議薬理学研連 臨床薬理シンポジウム 2003年12月10日(水) 横浜
生物学的製剤の新薬開発の現状と問題点

4. リウマチ性疾患

竹内 勤*

1. はじめに

関節リウマチ (rheumatoid arthritis ; RA) は、原因不明の滑膜炎によって関節破壊が生じ、日常生活動作が著しく障害される疾患である。その病態には、炎症性サイトカインが深く関わっていることが明らかにされ、これを標的とした治療法が開発された (1,2)。効果は従来の薬剤にない素晴らしいもので、全世界で50万人以上に使用され高い評価を受けている (3,4)。炎症性サイトカインのなかでいち早く開発が進められた腫瘍壊死因子 (Tumor Necrosis Factor: TNF) を標的とした生物学的製剤の現状と今後の課題について概説する (5,6)。

2. 抗 TNF 製剤の薬理学的特徴：インフリキシマブは25%マウス蛋白からなるキメラ型抗体で、半減期は8-10日、補体結合性(+)のため、膜上にTNFを発現する単球/マクロファージに結合し、補体を介してこれを傷害する (3,6)。単独投与では、RAの40-50%にヒト抗キメラ抗体 (human anti-chimeric antibody: HACA) が産生され、MTX併用によって、このHACA産生が10%以下に抑えられる。RAへの反復投与では、MTXとの併用が必須である。エタネルセプトはTNFレセプター2 (TNFR2) の細胞外ドメインとヒトIgG1のFc部位を融合させたリコンビナント蛋白で100%ヒト蛋白製剤である。その半減期は4.2日で、週2回皮下注射となる (7)。補体結合性はなく、中和抗体は出現しないとされる。一方、アダリムマブは、完全ヒト抗体で半減期は10-14日、インフリキシマブ同様補体結合性がある。完全ヒト蛋白であるが、頻度は低いながら1-12%に中和抗体が出現するとされ、MTX併用で頻度は5%以下に減少する (6)。

3. キメラ型抗 TNF- α モノクローナル抗体

(一般名：インフリキシマブ、商品名：レミケード、クローン名：cA2)

インフリキシマブ単回投与では中止後再燃し、反復投与では抗キメラ抗体 (中和抗体) による効果減弱が指摘された (8)。中和抗体の出現頻度はRAで約20~40%にのぼったが、MTX併用下では中和抗体は著明に低下した。そこで、MTX12.5mg/週投与されてもなお活動性のコントロールが不十分なRAを対象として併用療法の効果が検証された。MTX+インフリキシマブ3~10mg/kg 4~8週投与群は、MTX単独のプラセボ群に比較して、ACR20%反応率の明らかな向上を示し有効性が確認された (7)。MTXによる免疫抑制効果によって、中和抗体産生が抑えられたと解釈されている。

一方、54~102週後の関節破壊に対する効果は、破壊度をvan der Heijde変法で半定量化して比較した結果、プラセボ群に比べ、実薬投与群すべてにおいてほぼベースラインという画期的な成績を示し、この治療法が単に臨床症状を改善させるだけでなく、関節破壊を強力に抑さえ込む効果があることが明らかにされた (7)。

インフリキシマブの副作用：

1) 注射時反応：注射時反応には、投与後1~2時間で起こる急性反応がある。掻痒感、蕁麻疹などの皮膚症状、胸痛、呼吸困難などの心肺症状、アナフィラキシーショックなどが報告されている。MTX併用療法での注射時反応は5%程度で、中止に至ったものは2%程とされている。

2) 感染症：結核の発症リスクを7倍程に高めるとされ、投与3回目以内に75%が発症している (8)。結核罹患率の高い地域に起こることからも、新たな結核の感染ではなく、既感染、不顕性感染の再活性化と考えられる (8)。カリニ肺炎、真菌症などの細胞内寄生感染症が報告されている。一方、一般細菌による感染症においても、発熱、全身倦怠感などの症状がマスクされ、診断、治療が遅れることがある。

3) 他の自己免疫疾患：自己抗体やSLE様症状の出現が報告されているが、SLEは症状が軽症で臨床的に問題となる例は少ない。一方、多発性硬化症や視神経

* 埼玉医科大学総合医療センター第2内科
〒350-8550 川越市鴨田辻道町181

炎には投与禁忌とされている。

4) 悪性腫瘍：悪性腫瘍の発生頻度は一般対象と同等とされるが、悪性リンパ腫の頻度が高まるのではないかと懸念から注意深い観察が求められている。

5) うっ血性心不全：うっ血性心不全では、それを悪化させる恐れがあることから、禁忌である。

4. TNFR2 (p75)-IgGFc 融合蛋白(一般名：エタネルセプト、商品名：エンブレル)

エタネルセプトを RA 患者に3カ月間、週2回皮下注で投与した多施設共同研究によると、ACR コアセット指標による評価で20%以上改善した患者の割合(ACR-20 反応率)は、75%、ACR-50 反応率も57%と素晴らしいものであった(9)。MTX 併用試験においてもその素晴らしい臨床的効果が確認されている(10)。一方、関節破壊抑制効果に関しては、早期 RA を対象とした MTX との比較試験で、MTX に比し有意に関節破壊の進行を抑える事が明らかにされた。

エタネルセプトに特有の副作用に、皮下注射部位の紅斑、掻痒感、疼痛、および腫脹がある。大部分が軽度で中止に至る症例は皆無とされている。臨床試験中にみられたアレルギー反応は0.5%以下と稀で、アナフィラキシーは認められず、中和抗体の産生は見られないとされている。重篤な有害事象として、感染症、悪性腫瘍が報告されている。悪性腫瘍の発生頻度は一般の発生率と同等と考えられているが、これまでにエタネルセプト投与患者の18例に悪性リンパ腫が発生したとの報告がなされ、インフリキシマブ同様、悪性リンパ腫の発生頻度が高まるのではないかと指摘がなされている。

5. 完全ヒト抗 TNF- α モノクローナル抗体(一般名アダリムマブ、商品名 Humira、クローン名：D2E7)

キメラ型抗 TNF- α モノクローナル抗体の素晴らしい成績を受けて、問題点の一つであった中和抗体が理論的に生成されない画期的な完全ヒト型の抗 TNF- α モノクローナル抗体 D2E7 が欧州で開発され、治験がスタートした。その臨床効果は、キメラ型モノクローナル抗体とほぼ同等で、しかも本製剤は、静脈内投与のみならず、皮下注射製剤も開発された。完全ヒト抗体であるが、数%に中和抗体が産生される。欧米での皮下注射製剤による治験では、先のキメラ型抗 TNF- α モノクローナル抗体インフリキシマブ同様の素晴らしい臨床効果が証明されており、TNF- α を標的とした治療法が、RA に対していかに優れた治療法であるかを強く印象づけることになった(11)。これらの臨床的効果、および関節破壊の進行を抑制する効果が認められ、2002年12月、米国で RA に対して承認された。その用法は、40mg を2週間に一回皮下注射するというものである。

6. 今後の展望

2003年、発症3年以内の早期 RA に対する MTX 併用下での生物学的製剤の有効性が報告され、40%にもおよぶ ACR70%反応率、関節破壊進行度がベアスライン～マイナスという驚くべき効果が発表された。一方、生物学的製剤による治療は中止可能かという問題が指摘されている。日本での治験では、投与中止後にメソトレキセートなどの免疫抑制薬に対する感受性が高まり、投与終了12ヶ月にもコントロール状態が良好であることが観察された(12)。安全性、経済性の観点からも、短期集中的に使用する方法も考慮すべきと考えられる。

リウマチ薬物療法は、かつて経験した事のない早さで変貌を遂げようとしている。その目的とするところは、単に炎症のコントロールのみでなく、骨破壊の阻止、さらには完全寛解から治癒へと向けられていくと期待される。

[文献]

- 1) Choy EH, Panayi GS.: Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 344: 907-916, 2001.
- 2) Feldmann M, et al. Anti-Tumor necrosis factor- α therapy of rheumatoid arthritis. *Adv Immunol* 283-51, 1997.
- 3) O'Dell JR: Anticytokine therapy. A new era in the treatment of rheumatoid arthritis? *N Engl J Med* 340: 310-312, 1999.
- 4) 天野宏一、竹内勤：慢性関節リウマチの新しい治療—抗サイトカイン療法の位置づけ。内科83：341—344、1999.
- 5) 竹内勤、天野宏一：新しい治療法の考え方。生物製剤の現状と展望。日本内科学会雑誌89：2146-53、2000.
- 6) 竹内勤、天野宏一：関節リウマチ—生物製剤。最新医学 別冊8：183-190、2002.
- 7) Lipsky PE, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 343: 1594-602, 2000.
- 8) Gardam MA, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis*. 148-55, 2003.
- 9) Moreland LW, et al.: Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Eng J Med* 337: 141-147, 1997.
- 10) Weinblatt ME, et al.: A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 340: 253-259, 1999.
- 11) Weinblatt ME, et al. Adalimumab, a fully anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody, for the treatment of Rheumatoid Arthritis in patients taking concomitant methotrexate. *Arthritis Rheum* 48:35-45, 2003.
- 12) Abe T and Takeuchi T. Rheumatoid Arthritis and tumor necrosis factor α . *Autoimmunity* 34:291-303, 2001.