トピックス

Ⅳ. 治療

2. 抗リウマチ薬

2) 生物学的製剤

天野 宏一

要 旨

RAの病態に関わる炎症性サイトカインや免疫担当細胞の細胞表面分子を標的としたモノクローナル抗体や、これら標的分子の受容体とIgGとの融合蛋白製剤が開発されてきた。これらの生物学的製剤は、RAの関節炎を著明に改善するだけでなく、骨破壊の進行も抑制する画期的薬剤である。しかし、結核やニューモシスチス肺炎などの日和見感染症、アレルギー反応などの有害事象があり、適応を考えた慎重な投与が望まれる。

〔日内会誌 101 : 2880~2885, 2012〕

Key words rheumatoid arthritis, cytokine, monoclonal antibody, fusion protein

1. 生物学的製剤の種類

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) に用いる生物学的製剤として9つの製剤が開発されている (表1)。標的分子別にみると、炎症性サイトカインを標的とした製剤と細胞表面分子を標的とした製剤がある。前者には、腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor : TNF) を標的としたTNF阻害薬として、infliximab (INF), etanercept (ETA), adalimumab (ADA), golimumab (GOL) およびcertolizumab pegolの5種類があり、その他インターロイキン6(interleukin-

6 : IL-6) 受容体に対するモノクローナル抗体tocilizumab (TCZ), IL-1 の受容体に結合してその作用を阻害するIL-1 受容体antagonist (IL-ra) 製剤anakinraがある。後者では、B細胞のCD20分子に対するキメラ型モノクローナル抗体rituximab, CD28 とB7 分子の結合を阻害するCTLA4 とIgGの融合蛋白abatacept (ABT) がある。

製剤の種類でみるとモノクローナル抗体製剤と融合蛋白製剤がある。モノクローナル抗体製剤としては、マウスのFab部分とヒトのFc部分の融合により作成され約25% 程度マウス蛋白を含むキメラ型抗体、Fab部分のうち相補性決定領域 (complementarity determining region :

埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科

Rheumatoid Arthritis : Progress in Diagnosis and Treatment. Topics : IV. Treatment ; 2. Antirheumatic agents, 2) Biological agents.

Koichi Amano : Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University, Japan.

表 1. RAに使用される生物学的製剤

炎症性サイトカインを標的とした治療	
1) TNFを標的とした治療（抗TNF療法）	
インフリキシマブ	キメラ型・抗TNF α モノクローナル抗体
エタネルセプト	リコンビナント可溶性TNFレセプター（p75）とヒトIgG-Fcの融合蛋白
アダリムマブ	完全ヒト・抗TNF α モノクローナル抗体
ゴリムマブ	完全ヒト・抗TNF α モノクローナル抗体
セルトリズマブ・ペゴール	ヒト化・抗TNF α モノクローナル抗体のPEG化製剤
2) IL-1 を標的とした治療	
アナキンラ（日本未承認）	リコンビナントIL-1 レセプターアンタゴニスト
3) IL-6 を標的とした治療	
トシリズマブ	ヒト化・抗IL-6 レセプターモノクローナル抗体
細胞表面分子を標的とした治療	
1) CD28-B7 副刺激経路を標的とした治療	
アバタセプト	リコンビナントCTLA4 とヒトIgG-Fcの融合蛋白（CTLA4Ig）
2) CD20 を標的とした治療	
リツキシマブ（日本未承認）	キメラ型・抗CD20 モノクローナル抗体

図. RAに使用される生物学的製剤

CDR)のみマウス蛋白を残し(約10%程度マウス蛋白を含む)他の部分をヒト蛋白に置換したヒト化抗体, およびすべてヒト蛋白からなる完全ヒト抗体の3種類がある。キメラ型抗体としてINFとrituximab, ヒト化抗体はTCZ, 完全ヒト抗体はADAとGOLである。Certolizumab pe-

golは, ヒト化抗TNF α モノクローナル抗体のFab部分を残し, Fc部分をpolyethylene glycolに置換した(PEG化した)製剤で, 構造上厳密には抗体とは言えない。海外では既に市販され, 日本でも治験が実施されている。血中半減期が長く維持されること(実際には2~4週ごとに皮下注

トピックス

表 2. 早期RAに対する生物学的製剤の成績

製剤名	試験名 (対象患者)	DAS28 寛解率 (1年後)	構造的寛解率 (1年後)
Infliximab	ASPIRE (罹病<3年, 平均0.9年)	21% (3 mg/kg) 31% (6 mg/kg)	n.d.
etanercept	COMET (罹病<2年, 平均0.7年)	50%	80%
adalimumab	PREMIER (罹病<3年, 平均0.7年)	43%	64%
tocilizumab	AMBITION (MTX直前6カ月未使用, 平均罹病6年)	33.6% (24週時)	n.d.
abatacept	AGREE (罹病<2年, 平均0.5年)	41%	61%

する), 抗製剤抗体の産生が少ないことなどが期待される. 一方, 融合蛋白製剤では, ETAが可溶性TNF受容体とIgG-Fc, ABTがCTLA-4とIgG-Fcの融合蛋白製剤である (図).

2. 生物学的製剤の有効性

生物学的製剤の有効性では, 単に臨床的な改善のみでなく, X線による関節破壊評価による骨破壊の進展抑制効果が重要である. RAにおける関節での骨破壊も破骨細胞と骨芽細胞との骨リモデリングのバランス異常に基づくもので, 特に破骨細胞の過剰活性化が重要である¹⁾. それには滑膜に浸潤した活性化T細胞に発現されるRANKL分子や, T細胞などから産生される炎症性サイトカイン (TNF α やIL-6) が重要な役割を果たしていることが分かってきた. したがって, これらの分子を制御することで直接破骨細胞の活性化を抑制し, 骨破壊を抑えることができる. その結果, 関節機能が保たれ, 患者の生活の質を高く維持することが可能となる. したがって, 本来は関節破壊の起こる前の発症早期から, より骨破壊抑制作用のある生物学的製剤を使用することが望ましい. しかし実臨床では, 経済的理由などにより, 通常の抗リウマチ薬 (DMARD) を使用しても効果が不十分な患者が生物学的製

剤の適応となっている.

1) MTX効果が不十分例に対する効果

生物学的製剤の最もよい適応は, DMARDの中でも特にmethotrexate (以下, MTX) に対する効果が不十分な症例である. MTXを十分に (16 mg/週まで可能) 使用することでMTX単独でも30% 程度の患者で臨床的寛解 (DAS28-ESR<2.6) に導けると言われているが, 生物学的製剤の臨床試験において, MTXのみでは生物学的製剤を使用した場合と比べて骨破壊の抑制効果は不十分であることが示されている. たとえば骨破壊の進行がほぼないとされる, いわゆる構造的寛解 (X線による関節破壊評価の指標であるtotal Sharp score (TSS) の年間変化量が0.5以下) となる割合は, MTX単独では約30% 程度であるが, 生物学的製剤併用ではどの製剤でも概ね60% 程度である. したがって約30% の症例は, 生物学的製剤では進行を抑制できたが, MTXのみで治療されたために骨破壊が進行した症例と言える. このような症例を少しでも減らすため, 早期から生物学的製剤を使用すべきであるという意見がある.

2) 早期RAに対する効果

多くの大規模試験では, 活動性のある早期RAにはMTX単独よりMTXと生物学的製剤の併用を行う方が明らかに優れている (表2). 例えば

ETAを用いたCOMET試験では、発症2年以内の早期活動性RAに対し、MTX群とETA+MTX群で、1年間の臨床的寛解率はそれぞれ28%と50%、構造的寛解率は59%と80%であった²⁾。同様の患者を対象としたADAを用いたPREMIER試験でも、1年後の評価で臨床的寛解はMTX単独で21%に対しADA+MTXで43%、構造的寛解はそれぞれ37%と64%であった³⁾。

日本で実施された早期RA (平均罹病期間3カ月) に対するADAを用いた臨床試験でも、26週後の臨床的寛解は31% (対照のMTX単独では15%)、26週時の構造的寛解は62% (対照のMTX単独では35%)とやはり早期からADAを併用するのが有意に優れていた。すなわち、一般に活動性の高い早期RAに対して、早期から生物学的製剤を使用することで、臨床的寛解が40%程度、構造的寛解は60%程度にまで引き上げることが出来る。このような知見をふまえ、2012年に発表された改訂ACR recommendation⁴⁾によっても発症6カ月以内の早期RAに対して、高疾患活動性で予後不良因子があれば生物学的製剤を使用することが勧められている。

3) TNF阻害薬効果不十分例に対する効果

上市の順序などもあり、最初に使用される生物学的製剤は通常TNF阻害薬であった。先述のようにTNF阻害薬は優れた有効性を示すが、効果不十分例も存在する。そのような患者に対してGOL、ABT、TCZなどが有効という成績が報告されている。これらの難治性と考えられるRAに対し、24週後の臨床的寛解率はGOL(50 mg/月)とABTで10%であったが、TCZ(8 mg/kg)では30%と高い寛解率であった⁵⁾。実際、当科を含めた4施設の232例のTCZ使用患者(63%が抗TNF使用歴あり)の後向き解析研究でも、52週後の臨床的寛解は44%、構造的寛解も63%にも達し、TCZはTNF阻害薬に抵抗性の患者にも高い有効性が示唆された⁶⁾。しかしメタ解析では、TNF阻害薬に対する効果は、ABT、TCZ

およびGOLのいずれの製剤間でも有意な差はなかった⁷⁾。

TNF阻害薬の中でもINFでしばしば見られる二次無効(いったん有効であったが、効果が減弱してくること)がある。この場合は、TNFの阻害自体は有効であり、おそらく抗製剤抗体(特に抗キメラ抗体)が原因と思われるため、別のTNF阻害薬に変更することでも十分に対応できる。また、INFでは増量することでこの二次無効をある程度克服できることも分かっている⁸⁾。

3. 生物学的製剤の安全性

生物学的製剤の有害事象(adverse events, 以下AE)については、各製剤間で若干の差はあるもののほぼ同等で、何よりも感染症が重要である。中でも、日本における使用症例の全例調査で、細菌性(主に肺炎球菌性)肺炎、結核、非結核性抗酸菌症、ニューモシスチス肺炎(*Pneumocystis jiroveci* pneumonia: PCP)の4つが注目された⁹⁾。特に結核は肺外結核が多いことが改めて示され、胸膜炎、腹膜炎、粟粒結核など臨床像は多彩であり、RAの関節外症状との鑑別などで常に念頭において診療する必要がある。

9剤の生物学的製剤のメタ解析によるAEの検討では¹⁰⁾、生物学的製剤全体では対照(生物学的製剤を使わない治療群、多くはMTXによる治療)と比較し、総AE数と、AEによる中止が有意に多かったが、重篤AEと重篤感染症の有意な増加はなかった。しかし、結核の再活性化はOdds Ratioが4.48と生物学的製剤全体として有意に多いことが改めて示された。したがって使用に際しては結核のスクリーニングが重要である。うつ血性心不全や悪性リンパ腫については、この研究結果では有意な増加はなかった。製剤間の間接比較では、ABTが他の製剤に比べて有意に重篤なAEが少なかった。重篤感染症は、certolizumabでTCZ以外の他の製剤より有意に多く、逆

トピックス

表 3. RAに対するTNF阻害療法施行ガイドライン（日本リウマチ学会：2010年改訂版）

適応：

- (1) 既存の抗リウマチ薬通常量を3カ月以上継続して投与してもコントロール不良の患者（下記①，②，③のいずれかの条件を満たす）
 - ①疼痛関節数 ≥ 6 ，腫脹関節数 ≥ 6 ，CRP ≥ 2.0 mg/dl or ESR ≥ 28 mm/時
 - ②画像検査において進行性の骨びらんを認める
 - ③DAS28-ESR ≥ 3.2
- (2) 安全性：以下の3項目を満たすことが望ましい
 - ①末梢白血球 $\geq 4000/\text{mm}^3$
 - ②末梢血リンパ球 $\geq 1000/\text{mm}^3$
 - ③血中 β -D-グルカン陰性

禁忌

1. 現在，活動性結核を含む感染症を有している患者
2. 非活動性でも，B型肝炎ウイルス（HBV）感染者，非結核性抗酸菌症の患者
3. NYHA分類Ⅲ度以上のうっ血性心不全を有する患者
4. 現在，悪性腫瘍，脱髄疾患を有する患者

にABTはINFとTCZに比べて有意に重篤感染症が少なかった。一方AEによる中止率は，INFが他の製剤より有意に多かった。これは抗キメラ抗体を介したアレルギーが多いためではないかと推察される。

以上のような成績の集積により，生物学的製剤を安全に使用するために日本リウマチ学会でもガイドラインを作成している。代表的なTNF阻害療法施行ガイドラインを表3に示すが，TCZやABTなど他の製剤でも同様の適応，注意が必要である。

4. 生物学的製剤のその他の問題点

生物学的製剤の有用性の総合評価においては，有効性と安全性以外に，経済的に患者が使用可能かどうか（affordability）と，投与方法や投与スケジュールによる利便性（convenience）の2つが重要である。

生物学的製剤はいずれも大変高価な薬剤であり，よい適応の患者であっても，経済的理由で使用できない患者が多い。近年は生物学的製剤によって身体機能の回復の結果，就業や家事が

可能になることや，関節手術の減少などによる経済効果も指摘されている。しかし経済的理由で治療が開始・継続できない患者が多いのが現実であり，行政面で治療費を補助する制度の確立など，適切な対応が求められる。

Convenienceも薬剤選択の重要な要素である。一般的には，医療提供側にとっては，処方箋発行だけで済む自己注射可能な皮下注製剤がconvenientであり（ただし，導入初期の注射指導には医療従事者の時間がとられる），患者にとっては自己注射などで自己管理が必要な皮下注製剤よりは，点滴製剤を望む患者が多いように思われる。

おわりに

2003年にINFが承認されて以来，日本のRA治療の現場ではparadigm shiftが起きた。INFなど生物学的製剤は骨破壊の進行抑制などRAの自然歴を変える，正に“疾患修飾性”抗リウマチ薬である。さらに早期で軽症のRAに使用することで，低疾患活動性となった後に生物学的製剤を中止しても低疾患活動性の維持が可能と

いう意見もある¹¹⁾。しかし、生物学的製剤といえども原因療法でなく、中止すると再燃が多いのも事実である。今後、どのような患者にどのような生物学的製剤を使用するとよいかなど、個別化医療の発展が望まれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：天野宏一：講演料 (アボットジャパン, 田辺三菱製薬, 中外製薬, ファイザー), 寄付金 (アボットジャパン, 中外製薬)

文 献

- 1) Redlich K, Smolen JS: Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. *Nat Rev Drug Discov* 11: 234-250, 2012.
- 2) Emery P, et al: Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 372: 375-382, 2008.
- 3) Breedveld FC, et al: The PREMIER study. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 54: 26-37, 2006.
- 4) Singh JA, et al: 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 64: 625-639, 2012.
- 5) Emery P, et al: IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor biologics: results from a 24-week multicenter randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 67: 1516-1523, 2008.
- 6) Salliot C, et al: Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 70: 266-271, 2011.
- 7) Takeuchi T, et al: Clinical, radiographic and functional effectiveness of tocilizumab for rheumatoid arthritis patients-REACTION 52-week study. *Rheumatology* 50: 1908-1915, 2011.
- 8) Takeuchi T, et al: Impact of trough serum level on radiographic and clinical response to infliximab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: result from the RISING study. *Mod Rheumatol* 19: 478-487, 2009.
- 9) Takeuchi T, Kameda H: The Japanese experience with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 6: 644-652, 2010.
- 10) Singh JA, et al: Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD008794, 2011.
- 11) Tanaka Y: Intensive treatment and treatment holiday of TNF-inhibitors in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 24: 319-326, 2012.