
特集：分子標的治療の進歩と現状 Part 2

関節リウマチにおける生物学的製剤治療

Biologic Therapy for Rheumatoid Arthritis

村井 丈寛

Takehiro MURAI

要 旨

関節リウマチ治療は、生物学的製剤の登場により、これまで難渋していた疾患活動性のコントロールや骨破壊の抑制が可能となり、より高い治療目標を設定できるようになった。現在日本で使用できる生物学的製剤は6剤あり、サイトカインをターゲットとするものが主流であるが作用機序や使用方法はそれぞれ特徴がある。いずれも有効性は高いが、必ず寛解を約束するものではなく、重篤な副作用や高額な費用の問題などがあるため慎重に適応を選び十分なインフォームドコンセントが必要である。

現在当科では、エタネルセプト、トシリズマブ、アダリムマブの3剤を年齢、病歴、合併症、薬剤使用歴などを考慮し適応を決めている。症例数は多くはないが、これまで大きな有害事象はなく概ね期待した効果が得られている。

今後もさらに新薬が登場する予定であり、より各薬剤の特徴を生かした使用方法確立のためのデータの蓄積と議論が待たれる。

はじめに

関節リウマチ（以下RA）は比較的罹患率の高い自己免疫疾患の一つであり、主に全身破壊性関節炎を主体とする炎症性疾患である。また、病期が進行すると肺病変やアミロイド沈着による腎不全、血管炎を合併する症例では神経炎、胸膜炎、皮膚潰瘍など多彩な全身症状を呈することもある。未だ病因・病態に不明な点も多く、完治させる治療法は確立されていない。かつては抗リウマチ薬として、金製剤、Dペニシラミン、サラゾスルファピリジンなどが中心に使用されていたが、効果は限定的であり十分な症例も多かった。しかし、1980年代より欧米でメトトレキサート（以下MTX）が積極的にRA治療に用いられるようになると、予後は飛躍的に向上した（日本での正式な認可は1999年）。その後生物学的製剤が登場するとRA治療は更に治療目標を高く設定することが可能となり「全ての患者において臨床的寛解、もしくは、少なくとも低疾患活動性を目指す」ことが世界的なコンセンサスとなった。

I 生物学的製剤の種類

RAにおける分子標的薬は主に生物学的製剤（Biologic agentsあるいはBiologics）と呼ばれ、炎症性サイトカインまたはその受容体を標的とする薬剤と細胞表面機能分子を標的とする薬剤に大別される。最初に登場したのが腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor:TNF）- α の中和抗体であるインフリキシマブであったが、それを皮切りに次々と生物学的製剤が登場している（表1）。現在日本の市場で販売されているものは、TNF阻害剤が4剤、インターロイキン（Interleukin:IL）-6阻害剤が1剤、T細胞阻害剤が1剤となっている。適応もRAのみならず強直性脊椎炎、炎症性腸疾患、尋常性乾癬、そして若年性特発性関節炎などに承認されているものもある。なお、抗IL-6であるトシリズマブは日本（大阪大学）において開発・研究され世界へ発信された薬剤である。

他には、Peg結合型TNF- α 抗体であるセトルリズマブが既に海外で使用されているが、国内治験中であり近年中に承認される可能性が高い。IL-1阻害薬であるアナキンラは海外ではRA治療薬として使用されているが日本国内での販売予定はない。B細胞

表1 現在日本で使用できる生物学的製剤

薬品名 (商品名)	TNF阻害薬				IL-6阻害薬	T細胞阻害薬
	インフリキシマブ (レミケード)	エタネルセプト (エンブレル)	アダリムマブ (ヒュミラ)	ゴリムマブ (シンボニー)	トシリズマブ (アクテムラ)	アバタセプト (オレンシア)
	キメラ型 抗TNF- α 抗体	TNF受容体-Fc 融合蛋白	ヒト型 抗TNF- α 抗体	ヒト型 抗TNF- α 抗体	ヒト化抗IL-6受容 体抗体	CTLA-4-FC 融合蛋白
発売時期	2003年	2005年	2008年	2011年	2008年	2010年
投与方法	8週ごと点滴	週1-2回皮下注	2週ごと皮下注	4週ごと皮下注	4週ごと点滴	4週ごと点滴
その他適応	強直性脊椎炎、 ベーチェット、 尋常性乾癬、 クローン病、 潰瘍性大腸炎	JIA	尋常性乾癬ク ローン病、AS	RAのみ	JIA キャスルマン病	RAのみ
薬剤費/月	30386円	36740円	42660円	42660円	35240円	32080円
補足	体重40~70kg で3mg/kgの場 合。増量、投与 期間短縮可	週50mgの場合	40mg/2週の場合。 80mgまで増 量可	MTXを併用しな い場合は倍量可 量可	体重50kgの場合	60kg以下の場合
特徴	MTX併用が必須。 投与時反応あり。	自己注射が中心 MTX併用で効果 高。	抗体抑制のため MTX併用が勧め られる。	自己注射なし	効果発現は緩徐 (2~3ヵ月) 単独でも有効性高	効果発現緩徐
当院例数	0	7 (13)	1 (2)	0	3 (4)	0

*1ヵ月あたりの薬剤費は通常の3割自己負担で計算。他に自己注射指導料、点滴手技料・外来化学療法加算などがかかる。

*当院例数は2011年11月現在のもの。括弧内は中止や転医例を含む延べ総数(2008年4月以降)。

JIA：若年性特発性関節炎、AS：強直性脊椎炎

標的薬で抗CD20キメラ抗体であるリツキシマブ(リツキサン[®])は海外ではRA治療での適応があるが日本での開発はない。また同じく抗CD20のヒト化抗体であるオクレリズマブはRAに対する開発が本邦でも進められたが、ベネフィットがリスクを上回るものではないという判断で開発は中止されている。

II 生物学的製剤の特徴

生物学的製剤の最大の利点は従来の抗リウマチ薬に比較して治療効果は格段に高いことである。炎症抑制効果のみならず、関節破壊抑制、身体機能改善、さらには寛解導入も十分期待できるようになった。特に早期の段階で積極的に使用することでドラッグフリー寛解あるいは治癒を達成できるという報告もある。

図1, 2^{1), 2)}にTNF阻害剤の臨床改善率、寛解率、関節破壊抑制効果などを示す。改善率や寛解率の高さは勿論、一部骨破壊や骨びらんの修復を示しており従来の抗リウマチ薬や免疫抑制剤では考えられなかった効果である。

一方、これだけ効果の期待できる薬剤であるが問題点もある。ひとつは合併症の問題である。日本リウマチ学会では安全性の確保のため各生物学的製剤の治療のガイドラインを作成している³⁾。例えば

TNF阻害療法施行ガイドラインでは、投与禁忌として①活動性結核を含む感染症合併(最近では肝炎ウイルス感染のチェックの注意喚起が強調されている)、②陈旧性肺結核(利益が危険性を上回る場合は、予防投与後に開始可能)、③結核既感染者、④NYHAⅢ度以上のうっ血性心不全、⑤悪性腫瘍・脱髄疾患が挙げられている。他に、トシリズマブ、アバタセプトについても別個に使用ガイドラインが作成されている³⁾。これらでは、主に感染症のモニターのため治療前の検査項目、検査値の目安、結核予防投与のプロトコル、合併症出現時の対処など事細かく記載され、インフルエンザや肺炎球菌ワクチン接種なども勧められている。実際報告されている合併症の多くは感染症であり、重篤なもの大部分は呼吸器合併症である。呼吸器感染症のリスク因子として既存の肺病変、高齢、ステロイド使用があげられており、生物学的製剤単独では感染症リスクを増加しないが、これらのリスク因子の有無により発生率が上昇するという報告も多い。よって、こういった症例における生物学的製剤使用は原則的には避け、やむを得ず使用する場合は十分な説明と慎重な経過観察が必要である。特にトシリズマブは関節破壊抑制効果が非常に高い薬剤であるが、薬の性格上、感染症の臨床症状やCRPなど検査値をマスキングしてしま

うため十分な注意が必要である。表2に日本での使用実績の長いインフリキシマブとエタネルセプトの市販後調査の結果を示す⁴⁾。他の薬剤も大きな違いはないが、皮下注射剤では注射部反応、点滴製剤では点滴時反応などの副作用もある。

もうひとつはTNFを阻害する薬剤であることから、発売当初は悪性腫瘍の発生増加が危惧され、実際、海外のメタ解析では発生頻度の上昇が報告されていた。しかし、発売後の観察研究では発生頻度の明らかな増加はなく一定の結論は出していない。現在日本国内における大規模疫学研究が実施されておりデータ蓄積中である。

さらに臨床現場で問題になることは、薬価が高額

であることである。患者負担額については、薬剤間での使用方法などによって若干の差はあるが、通常の3割負担の患者さんで生物学的製剤単独での医療費が月平均すると3～5万になる。どの薬剤も臨床スコア（RA活動性に関する）20%改善を60～70%の症例で達成できるが、やはり3割程度は不応のものがある。さらに、中にはドラッグフリー寛解も存在するとはいえ、多くは原則的には継続が必要となるため経済的負担は軽くはない。このため主治医が、生物学的製剤による治療が適当と判断してもコストの問題で躊躇拒否される患者さんも実際少なくない。

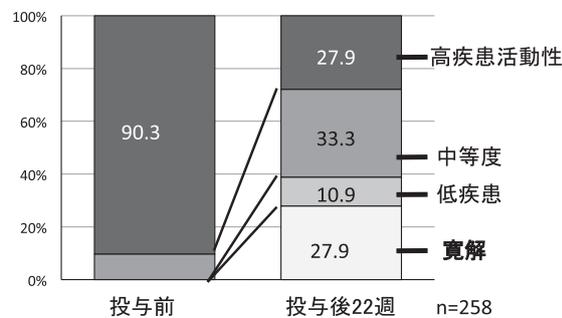


図1 インフリキシマブによる疾患活動性の推移 (文献 1) より改変)

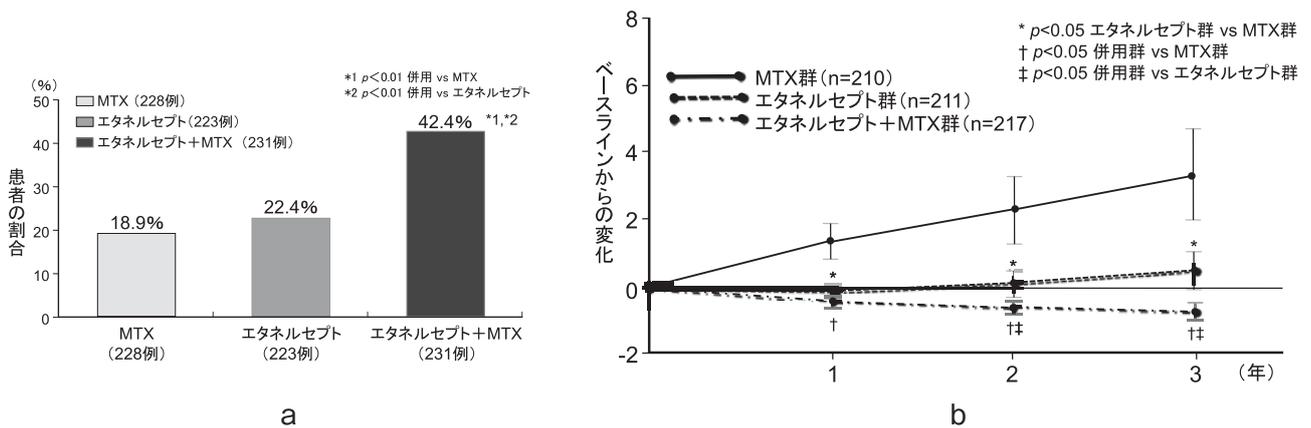


図2 エタネルセプトの臨床成績 (TEMPO試験) (文献 2) より改変)

- a. 寛解達成率 (2年)
 - b. エタネルセプトの関節破壊抑制効果 (骨びらんスコアの推移)
- MTX+エタネルセプトでは骨びらんの修復がみられる。

その結果、治療の機を逸し、関節破壊が進行してしまう例もあることは残念なことである。その他、利点、問題点を表3にまとめた⁴⁾。

Ⅲ 生物学的製剤の適応と薬剤の選択

日本リウマチ学会では前述の施行ガイドラインで表4のような対象基準を示している³⁾。これはTNF阻害剤のものだが基本的にIL-6阻害剤、T細胞阻害剤についてもほぼ同様である。コストを抜きにして考えるのであれば、生物学的製剤の一番よい適応は発症早期で疾患活動性が高く、MTX抵抗性、比較的若年、合併症がない症例である。さらに罹患関節数が多い、抗CCP抗体やIgM-RFなど抗体高値は予後不良因子とされているため、これらは早期導入を勧める根拠にもなる。

薬剤間の明確な使い分けの基準（エビデンス）があるわけではないが、一般的にはTNF阻害剤のひとつから開始し、無効・効果減弱で順次スイッチしていくケースが多いようである。（TNF阻害剤間でのスイッチも有効であるというデータはある。）抗

TNF製剤のみで4剤あるが、中和抗体と可溶性受容体の2種類に大別がされ、また中和抗体でもキメラ抗体、ヒト型抗体がある。投与方法も2ヶ月に1度の点滴製剤から週2回の皮下注射製剤（自己注射）まで様々である。また薬剤抗体の発現抑制のためにMTX併用が必須あるいは推奨されているものもある。薬剤の効果発現の速さや継続率、合併症の内容・頻度に薬剤間の差異は多少あるが、治療反応性や最終的に到達する改善率に関しては顕著な違いがあるわけではない。他、患者の疾患活動性、罹病期間、併用薬、生物学的製剤使用歴などの要因も当然成績に影響する。

またこういった患者側の背景の他に医療側の事情も異なる。点滴治療をすべて外来通院でおこなっているとところもあれば、1泊程度の入院の上施行している施設もある。

実際は、ある程度個々の症例に応じて、いくつか使用できる（効果が期待できる）薬剤を医療者側から提示し、そこから患者のライフスタイルや好みに応じて薬剤が選択されるケースが多いようである。

表2 全例市販後調査で認められた重要なTNF阻害剤の副作用

	インフリキシマブ (n=5000)	エタネルセプト (n=7091)
細菌性肺炎	108例 (2.2%)	96例 (1.35%)
結核	14例 (0.3%)	7例 (0.1%)
結核疑い	3例 (0.1%)	3例 (0.04%)
ニューモシスチス肺炎	22例 (0.4%)	16例 (0.23%)
間質性肺炎	25例 (0.5%)	44例 (0.62%)
皮膚・軟部組織感染症	—	40例 (0.56%)

(文献 4) より)

表3 生物学的製剤の特徴

利 点	問 題 点
1. 優れた臨床症状改善作用を有する	1. 感染症リスクを高める可能性がある
2. 関節破壊抑制効果が極めて高い	2. 薬剤費が高い
3. 身体機能改善効果が高い	3. 20～40%程度の症例が反応しない
4. 薬剤の標的分子が明確であり、ステロイドのような糖、骨代謝などに対する副作用はない	4. 煩雑さがある（経口薬ではない、点滴に時間がかかる、自己注射への抵抗、指導・投与・管理における医療側への負担も増）
5. 薬物代謝における相互作用が少ない	5. 悪性腫瘍のリスクを高める可能性がある（調査進行中）

(文献 4) より改変)

表4 関節リウマチ（RA）に対するTNF阻害療法施行ガイドライン（2010年改訂版）

<p>1. 既存のDMARD註1) 通常量を3か月以上継続して使用してもコントロール不良のRA患者。コントロール不良の目安として、以下の3項目を満たす者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・圧痛関節6関節以上 ・腫脹関節6関節以上 ・CRP2.0mg/dl以上あるいはESR28mm/hr以上 <p>これらの基準を満足しない患者においても、以下のいずれかを認める場合も使用を考慮する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・画像検査における進行性の骨びらんを認める。 ・DAS28-ESR*が3.2 (moderate) 以上
<p>2. さらに日和見感染症の危険性が低い患者として以下の3項目も満たすことが望ましい</p> <ul style="list-style-type: none"> ・末梢白血球数4,000/mm³以上 ・末梢血リンパ球数1,000/mm³以上 ・血中β-Dグルカン陰性

註1) インフリキシマブの場合には、既存の治療とはMTX 6～8mg/週を指す。エタネルセプトとアダリムマブの場合には、既存の治療とは本邦での推奨度Aの抗リウマチ薬である、MTX、サラブスルファピリジン、ブシラミン、レフルノミド、タクロリムスのいずれかを指す。

*DAS28-ESRとは欧州リウマチ学会の作成した疾患活動性の評価法で、圧痛関節数、腫脹関節数、VAS、ESR（あるいはCRP）の4項目を用いて計算するものである。疾患活動性、治療効果を定量的に評価でき、さらに治療選択の基準にもなるため、現在これを用いるのが全世界的に主流である。

IV 当院での生物学的製剤の使用状況と今後の展望

当院整形外科での使用症例数は2011年11月現在、エタネルセプト7例、トシリズマブ3例、アダリムマブ1例である（当科通院中のRA患者約120名中）。

エタネルセプトについては、現在の7例の他に効果減弱あるいは無効で中止したものが3例、当院で導入し転医したものが2例、寛解に至り既に中止したものが1例あり、2008年4月からの導入総症例数は13例である。12例はファーストバイオとして、1例はアダリムマブの2次無効例に対し導入された。エタネルセプトは半減期が短く用量の調節も容易なこと、急性の投与時反応などが稀なことから高齢者でやむを得ず生物学的製剤を使用する場合は安全性の面からこれを選択している。MTX併用は必須ではないが、併用しないと効果が十分得られないことも多いため、全例で少量でもMTXを併用している。まだデータが少ないゴリムマブを除く抗TNF3剤のなかでは継続率が最も優れているというデータもある。全例が数回の指導の後、自己注射へ移行している。中止、治療を要する有害事象はこれまでのところない。

トシリズマブはこれまでの全4例中3例がエタネルセプトの1次あるいは2次無効例からスイッチしたもので、基本的にセカンドラインバイオの位置づけとしている（1例は患者さんの希望によりファーストで使用）。整形外科外来において1回/1ヵ月に点滴（1時間程度）を行っている。この薬剤は効果発現がやや遅いが、長期に安定して効果が持続することが多く、当院で導入した4例中3例は低疾患活動性を維持、

有害事象もなく継続している（最長27ヵ月）。また長期にステロイドを使用していた症例も50%の減量が可能であった。中止脱落した1例は、病歴が長く既に变形した小関節の疼痛が愁訴であり、MTXなどDMARDsで低疾患活動性は維持されていたが本人の強い希望により生物学的製剤を導入した症例である。エタネルセプトから開始し、無効のためトシリズマブに変更したが、結局自覚的改善が不十分でありこれも6ヵ月で中止した。このあたりは薬物治療自体の限界でもある。

アダリムマブは当院では2011年8月に採用となったばかりで、まだ2例であるが早期よりある程度の有効性を認めている。バイオナープ（未使用例）、早期例が有効とされ、MTX併用は必須ではないが薬剤抗体の抑制、効果・持続が向上の観点からは十分量のMTX併用が強く勧められている。特に欧米よりも日本人において薬剤抗体の発現率が高いことが最近明らかになりつつある。今後、比較的発症早期で疾患活動性の高い、MTX使用可能な例での適応を考えている。

インフリキシマブは、点滴時間が長く、infusion reactionの予防・管理などの煩雑さがあるため当科では現在使用していないが（整形外科での点滴管理は難しく、短期入院での治療も希望されない患者さんが多い）、効果不十分例では増量や投与間隔の短縮が可能となったため患者と医療側の状況が許せば有効な薬剤である。RA以外にも強直性脊椎炎、炎症性腸疾患、乾癬など適応疾患が広いこともセールスポイントではある。また2年目以降は薬剤費が最も安くなるので経済的負担もやや軽い、継続率は

他の生物学的製剤に比べやや悪いという報告も多い。これも比較的若年の早期例、バイオナীব症例が良い適応と思われる。

アバタセプト、ゴリムマブは当院では未採用である。アバタセプトは唯一の抗サイトカイン機序ではない製剤であり今後はトシリズマブ2次無効例に対するサードラインバイオとして限定的に使用することを考えている。トシリズマブやアバタセプトの点滴は時間も30分～1時間程度と比較的短く、投与時反応も稀なので外来通院治療で可能ではあるが、当科では点滴スペースや管理上の問題（主に医師と看護師のマンパワー）のためこれ以上症例数は増やせないのが当面の課題ではある。

ゴリムマブはインフリキシマブやアダリムマブと同じTNFの中和抗体であるが、2次無効の最大の原因である薬剤抗体が作られにくい特徴があるとされ、より長期の効果継続が期待される。また皮下注製剤のなかでは最も投与間隔が長い（1ヵ月に1回医療機関で注射）、患者さんにとっての通院や自己注射の負担は減らすことができる。

当院では症例数自体も決して多くはないため、これらの薬剤をすべて採用はする必要はないし、手間やリスクを伴う治療でもあり整形外科単科（専門医1人）で管理するのも限界がある。今後の日本での市販後臨床データや県内の他のリウマチ専門外来での情報などを参考に、薬剤3～4種類程度に絞って当院におけるベストユースをある程度確立できればと考えている。

最近が高齢RAも多くなり、副作用リスクの観点から生物学的製剤やMTXの使用が難しいことも多く、薬の種類は増えたが治療自体の選択肢が増えたとは言えない部分もある。筆者の場合、後期高齢者以上の場合は、原則的に従来型の抗リウマチ薬あるいは肺・腎機能を確認のうえ少量MTXから開始。これでコントロール不可能な場合はステロイドを追加する。しかし、糖尿病合併でステロイド増量が困

難、あるいはプレドニゾロン換算で15mg/日以上が必要になる場合に初めて生物学的製剤を考慮する。この場合も前述したように比較的管理が容易なエタネルセプトを少量より開始している。その他の生物学的製剤は今のところ高齢者には使用していない。

おわりに

生物学的製剤の登場により、より高い治療目標を設定できるようにはなったことは間違いがないが、決して安全性の高い万能薬ではなく、すべての患者に寛解を約束できるものではない。また医療経済的な観点からもやみくもに使ってよい薬ではない。

RA治療はオーダーメイドであり、主治医は個々の症例におけるリスクとベネフィットを熟考して治療を選択する必要がある。最近では、どのような症例でどの生物学的製剤を第一選択とすべきか、あるいは薬剤間でスイッチするのであればどの順番が適切か、副作用の予防のため何をモニターすべきかなどが明らかになりつつあり、さらなるエビデンスの蓄積が待たれる。

文 献

- 1) Yamanaka H, Tanaka Y, Sekiguchi N, et al : Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan (RECONFIRM). *Mod Rheumatoid* 17: 28-32, 2007.
- 2) van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, et al : Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum.* 54:1063-74. 2006
- 3) 日本リウマチ学会ホームページ：関節リウマチ (RA) に対するTNF阻害療法施行ガイドライン (2010年度版). [引用2011-12-1] <http://www.ryumachi-jp/info/guideline.pdf>.
- 4) 針谷正祥：生物学的製剤の適応と副作用：よくわかる関節リウマチのすべて. 宮坂信之編. P186-201. 永井書店. 2009.