

RA 生物学的製剤の使い分け

－ 4 製剤の使い分け－

近藤 正一 近藤リウマチ・整形外科クリニック
(2009年 第10回博多リウマチセミナー)

1. はじめに

我が国では、現在4つの生物学的製剤が関節リウマチ (RA) に保険適応となっている。

TNF 阻害剤である infliximab ; INF (商品名 レミケード)、etanercept ; ETN (商品名 エンブレル)、Adalimumab ; ADA(商品名 ヒュミラ)と、IL-6 阻害剤の tocilizumab ; TOC (商品名 アクテムラ) である (表1,.)。

表 1. 生物学的製剤の特徴

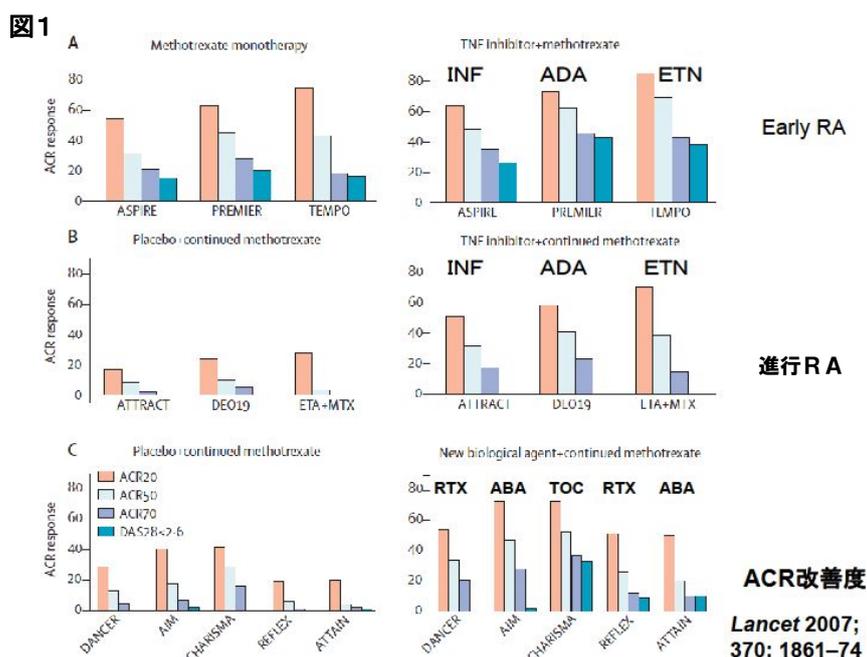
| 薬剤名 | 商品名 | 構造 | 阻害されるサイトカイン | 投与方法 | 投与量 | 半減期 |
|----------|-------|----------------------|-------------------------|---------------|-----------|--------|
| インフリキシマブ | レミケード | キメラ型抗TNF α 抗体 | TNF- α | 点滴静注 1回/8週 | 3mg/kg | 9.5日 |
| エタネルセプト | エンブレル | ヒト型TNF受容体-Fc融合蛋白 | TNF- α 、 β | 皮下注 2回/週 | 10-25mg/回 | 4.2日 |
| アダリムマブ | ヒュミラ | ヒト型抗TNF α 抗体 | TNF- α | 皮下注 1回/2週 | 40-80mg/回 | 12-14日 |
| トリスマブ | アクテムラ | ヒト化型抗IL-6受容体抗体 | IL-6 | 点滴静注 1回/4週 | 8mg/kg | 6日 |

各々、分子構造、投与方法等が異なり、この4剤を使い分ける必要がある。また、生物学的製剤といえども100%有効とは限らず、初期無効例も20~40%存在する。加えて、長期投与に伴う効果減弱や副作用出現等の問題もあり1つの生物学的製剤の継続率は経時的に減少する。これらの問題から生物学的製剤の変更が必要となり、生物学的製剤の使い分けの問題が生じる。

2. 生物学的製剤未使用例に対する初回投与の効果

発症2年以内の早期 RA に対する生物学的製剤の効果は大変良好で BeST 試験 (1) では約 40%が ACR70%達成し寛解に至っており、INF 有効中止後もコントロール良好例が 1/3 以上となっている。ETN も COMET 試験 (2) では MTX 併用で 50%が寛解している。その他早期 RA では ACR50~20%達成率で見ると INF (2004 年 ASPIRE 試験 (3))、ETN (2004 年 TEMPO 試験 (4))、ADA (2006 年 PREMIER 試験 (5)) で、約 60~80%となっている。

他方、MTX 無効例の進行 RA にする試験では INF (ATTRACT 試験)、ADA (DEO19 試験)、ETN (ETA+MTX 試験) の ACR50 と 20 達成率は 30~60%位かなり低くなって来る。すなわち、MTX 治療抵抗性の RA 患者では生物学的製剤の効果が劣るため、他の生物学製剤への変更が必要となって来る。

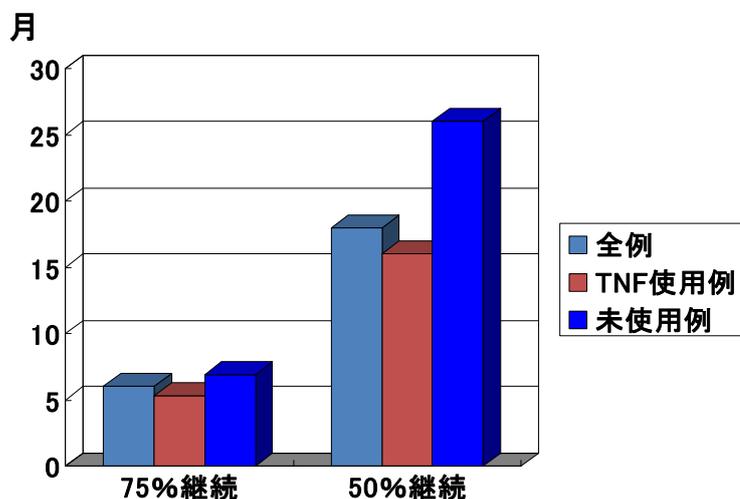


3. 生物学的製剤の継続率

前述の種々の臨床試験のごとく、生物学的製剤の臨床効果は症例により異なり、これに副作用が加わり長期投与における生物学製剤の継続率は低下する。

米国で TNF 阻害剤治療を行った 3,791 例の報告では 50%までの継続率は平均 20 ヶ月と短い。この中でも、他の TNF 阻害剤からの変更例 (67%) では、50%継続率は 17.6 ヶ月とさらに短い。TNF 阻害剤未使用例 (33%) は 26.8 ヶ月とより長くなっている。TNF 阻害剤未使用例への初回投与例が継続率は良い結果となっている (7)。

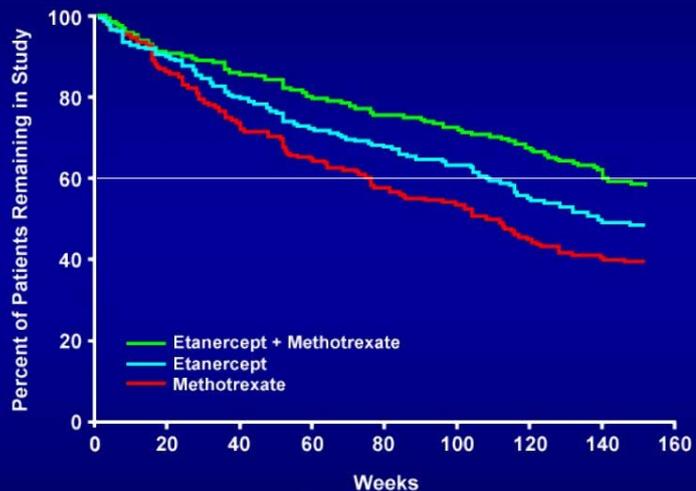
図2、TNF阻害剤の継続率 (米国3,791例)



Kishimoto M , Arthritis Rheum. 2005;52 S347

他に海外ではETN 3年間の継続率は60% (8)、INF 4年間の継続率が61.8% (9)の報告がある。我が国ではRECONFIRM試験(10)でINF410例の1年間の継続率は75.6%と比較的良好。また、亀田らの報告(11)では、1年間の継続率でINF 70.8%、ETN 86.7%とこれも良好な結果となっている。当クリニックでは約1.2年間の継続率でINF 65%、ETN 87.5%となっている。このように我が国ではETNの継続率がやや高くなっている。この理由としては、海外ではINFが増量可能で効果を持続させやすいが、我が国では3mg/kgまでとなっている。他方、ETNは我が国でも海外と同用量が使用可能なことなどが考えられる。

TEMPO Studyにおける投与継続率 (図3)



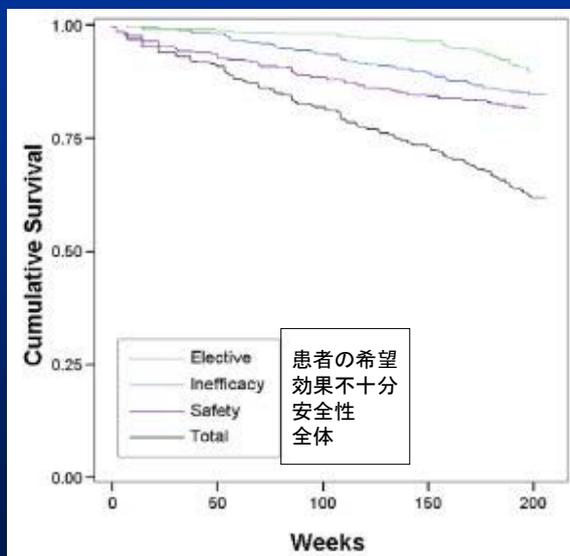
注1) MTX投与量は国内承認用量とは異なります。

注2) 本邦ではEtanerceptと他の抗リウマチ薬との併用について有効性、安全性は確立されていません

D.van der Heijde et al. Arthritis Rheum 2007;56(12):3928-3939

図4、Infliximab の4年の継続率

オランダ、ベルギー



対象: 511名のRA患者

方法: Infliximab 3mg/kgを8週間隔で4年間投与し、511名中479名が評価可能であった。

継続率:

1年目: 90.9%

2年目: 80.7%

3年目: 69.6%

4年目: 61.6%

効果不十分による中止率:

1年目: 1.8%

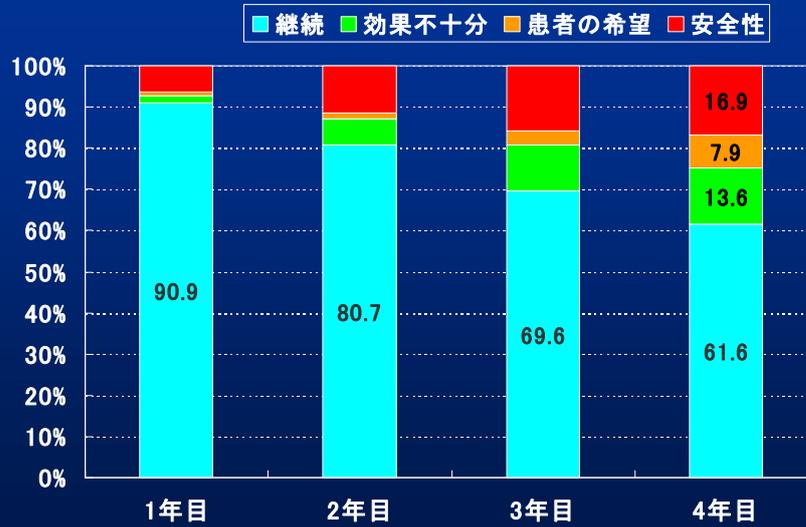
2年目: 6.4%

3年目: 11.2%

4年目: 13.6%

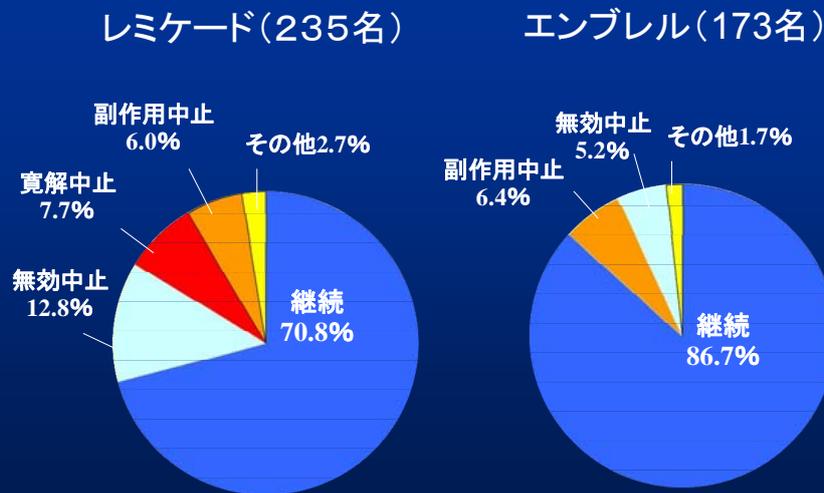
Cruyssen BV et al. Arthritis Research & Therapy 2006, 8, No.4:R112

図5、Infliximab の4年の継続率と中止理由



Cruyssen BV et al. Arthritis Research & Therapy 2006, 8, No.4:R112

図6、埼玉医大でのTNF阻害剤の投与1年後継続率



亀田ら、臨床リウマチ、20: 250~253, 2008

4. 初回 TNF 阻害剤無効・効果減弱例に対する次の生物学的製剤の効果

初回の TNF 阻害剤無効および効果減弱した症例に対して投与した 2 番目の TNF 阻害剤は、初回投与した TNF 阻害剤とほぼ同等の効果が得られるとの報告が多いが、一定した見解はない (12)。なお 1 剤目 TNF 阻害剤の効果減弱例より、何らかの副作用で 1 剤目 TNF 阻害剤を中止した症例の方が 2 剤目の TNF 阻害剤の効果が良いとする報告がある (13)。このことは 1 剤の TNF 阻害剤で効果減弱した症例は 2 剤目の生物学製剤に対しても抗体産生能力が高いため効果が弱い可能性が示唆される。

表2、生物学的製剤スイッチング状況

| 著者 | 発表年 | 患者数 | 変更した生物学的製剤 | 変更理由 | 結果 |
|-----------------|------|----------|--------------------|----------|---------------------|
| Brocq | 2002 | 8 6 | INF→ETA ETA→INF | さまざま | 半数で有効 |
| Ang & Helfgott | 2003 | 29 | INF→ETA ETA→INF | さまざま | 期待されたほどの有効性はない |
| Sanmarti | 2004 | 12 | INF→ETA | 効果減弱 | 最初のINF並みに有効 |
| Hansen | 2004 | 20 | ETA→INF | 効果なし | 有効 |
| Yazici | 2004 | 21 | ETA→INF | さまざま | 前薬ほど有効でない |
| Favelli | 2004 | 14 | INF→ETA | さまざま | 部分的に有効 |
| Van Vollenhoven | 2003 | 18 13 | ETA→INF INF→ETA | 効果なし、副作用 | 変更薬でより有効 少なくとも同等 |
| Wick | 2004 | 17 6 | INF→ADA ETA→ADA | 効果減弱 | 有効 |

Van Vollenhoven RF et al. Clin Exp Rheumatol 2004; Suppl. 35: S115-S121. 改変

我が国で新しく使えるようになった ADA については、ReACT 試験で MTX 併用下にて ETN, INF 使用例にも 57%の ACR20%達成率を示している (14)。また TOC も RADIATE 試験で TNF 阻害剤無効例に対して約 50%は ACR20%達成率を示している (15)。

図7、ReACT試験

従来TNF阻害剤無効例 688名でのACR20達成率
(2005年)

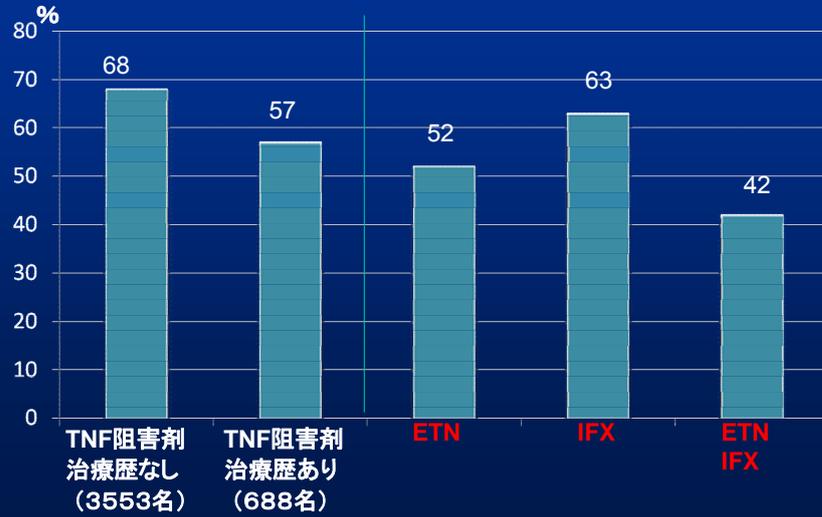
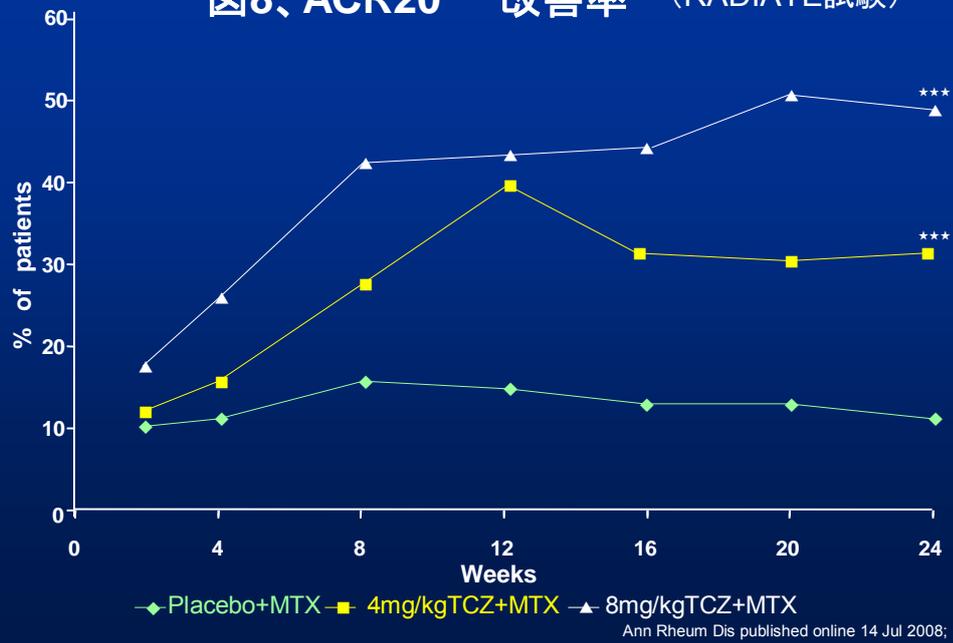


図8、ACR20 改善率 (RADIATE試験)



5. 生物学的製剤4剤の使い分け

1) 初回投与時

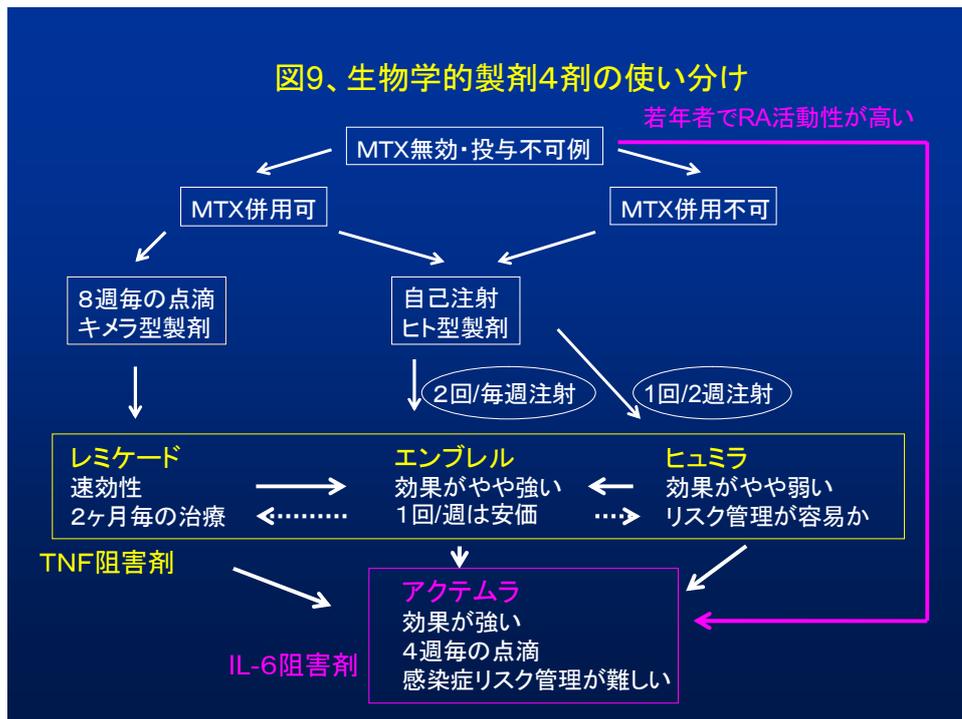
まずは、市販後前例調査が終了し安全性が確立している INF と ETN を選択するのが一般的である。MTX 併用不可となれば、ETN が第1 選択剤となってくる。なお、現在市販後調査中の ADA も MTX 併用義務はないが、MTX 非併用下では効果減弱が危惧される。しかし ADA は2 週間ごとの市販後調査を行っており、加えてヒト型抗体で皮下注射剤であることから、比較的风险管理しやすい。以上3 剤の TNF 阻害剤の中から、投与方法、投与間隔、効果の即効性、効果の持続性等をよく患者に説明して、患者の意向を組み入れて初回投与の TNF 阻害剤を決める。製剤から見ると、即効性を求めれば TNF、安全性を重視すれば ETN、簡便投与を好めば ADA となる。

IL-6 阻害剤である TOC は一般的には TNF 阻害剤無効例に2 次的に選択されることが多いと考えられるが、若年性特発性関節炎例や、リスク管理が容易な非高齢者、合併症の無い疾患活動性の高い RA 患者には、第1 選択剤になりうる。

実際、現在進行中の市販後調査では、ADA は約 50%に、TOC は約 30%に初回生物学製剤として投与されている。

著者が考える4 剤の特徴とその使い分けを表3 と図9 に示す。

| 表3、生物学的製4剤の特徴 | | | | |
|---------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
| | レミケード TNF阻害薬 キメラ型抗体 | エンブレル TNF阻害薬 ヒト型融合蛋白 | ヒュミラ TNF阻害薬 ヒト型抗体 | アクテムラ IL-6阻害薬 ヒト化型抗体 |
| 用法 | 2時間点滴 8週に1回 | 皮下注 頻回週2回 | 皮下注 2週に1回 | 1時間点滴 4週に1回 |
| 効果 | 速効性 維持投与で 減弱例がある | 効果あるが 休止で効果 消失しやすい | MTXなしでは やや効果 が弱い | 効果が強い 効果減弱が少ない やや遅効性 |
| リスク 管理 | 投与時反応 あり 全例調査で 安全性確立 | 投与時反応 まれ 全例調査で 安全性確立 | 投与時反応 まれ 全例調査の エビデンスなし | 投与時反応少ない 感染症の発見困難 全例調査の エビデンスなし |



6. 参考文献

- 1) van der Bijl AE et al: Arthritis Rheum. 56:2129-2134, 2007
- 2) Emery P et al: ACR abstract, L 17, 2007
- 3) St Clair E W et al: Arthritis Rheum. 50:3432-3443, 2004
- 4) Klareskog I et al: Lancet 363:675-681, 2004
- 5) Breedveld F C et al: Arthritis Rheum. 54:26-32, 2006
- 6) Smolen J S et al: Lancet 370:1861-1874, 2007
- 7) Kishimoto M et al: Arthritis Rheum. 52:S 347, 2005
- 8) van del Heijde D et al: Arthritis Rheum. 56:3928-3937, 2007
- 9) Cruyssen B V et al: Arthritis Research & Therapy 8:112, 2006
- 10) Tanaka Y et al: Mod. Rheumatol. 18:146-152, 2008
- 11) 亀田ら、臨床リウマチ. 20:250-253, 2008
- 12) van Vollenhogen RF et al: Clin. Exp. Rheumatol. suppl35:115-121, 2004
- 13) Bartelds G et al: EULAR 2008 Topics & News, 7, 2008
- 14) Bombardieri S et al: Rheumatology 46:1191-1199, 2007
- 15) Emery P et al: Ann. Rheum. Dis. 67:1516-1523, 2008