

新しい生物学的製剤アバタセプト

都留 智巳 ピーエスクリニック

(2011年 第12回博多リウマチセミナー)

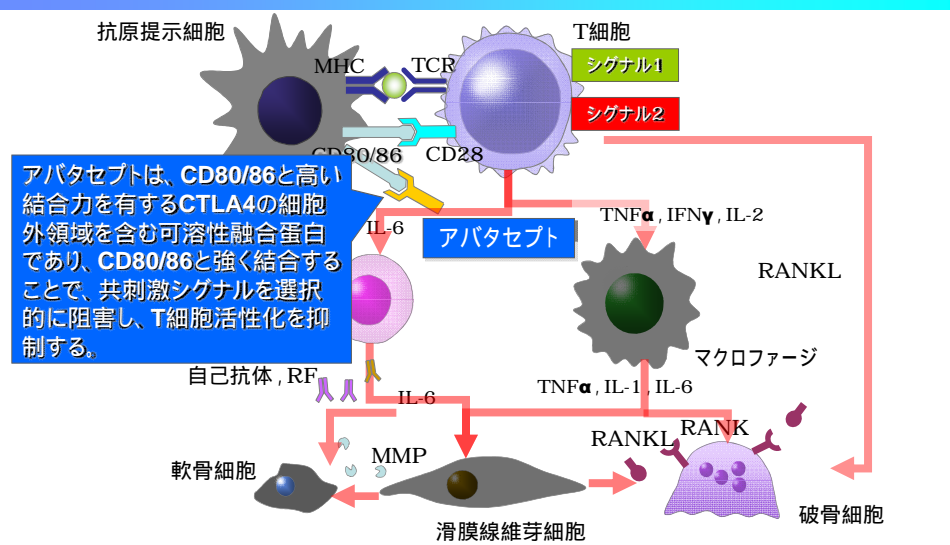
2010年、本邦における関節リウマチ治療に5番目の生物学的製剤としてアバタセプト(オレンシア™)が上市された。この薬剤は従来の製剤がTNF やIL-6といったサイトカインの働きを抑制することによって免疫異常を是正するのに対し、CTLA-4IgによりT細胞の異常な活性化を制御することが薬理作用である。また本薬剤は欧米ではすでに2006年に上市されており多数の患者に使用されており、臨床データについても多数報告されている。本講演では薬理作用について述べたのち臨床試験の結果について紹介する。

CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte-associated molecule-4) は哺乳類の細胞障害性T細胞のcDNAライブラリーから見つけられたものである。CTLA-4は当初T細胞のみに発現すると考えられていたが近年B細胞や胸腺細胞にも発現することが知られるようになってきている。機能的に最も重要な点はT細胞のnegative regulationである¹⁾。抗原提示細胞(APC)が抗原をT細胞に提示する際、MHC上に抗原ペプチドを発現しTCRを介しT細胞に提示するが、T細胞の活性化には同時に2次的なシグナルが必要である。この2次的な信号の一つであり最も重要な信号はAPCのCD80/86からT細胞のCD28への信号である。CTLA-4は構造的にCD28とのhomologyを有し、抗原提示細胞のCD80/86を共通のligandとしており、CD28を介した信号がT細胞の活性化に関与しているのに対しT細胞の機能を抑制する働きを有する。さらに、CTLA-4はCD80/86への結合力がCD28の10倍以上であり、競合的にCD28への信号を遮断しT細胞の活性化を抑制することが出来る²⁾。

健全な状態ではCTLA-4は、活性化したT細胞に発現することから、免疫反応の終息に関与していると考えられる。これに対しT細胞の活性化が持続し免疫反応や炎症が持続されることにより自己免疫疾患を成立させると考えられる³⁾。関節リウマチの発症あるいは炎症の持続には様々な免疫細胞が関与しているため単純に考えることは出来ないが中にはT細胞が疾患の持続に最も関与している患者は存在する⁴⁾。

アバタセプト(ABT)はCTLA-4のCD80/86との結合部位に遺伝子工学的にIgG1Fc部分を合制したCTLA-4Igと言われる薬剤である。体内に投与されたABTはAPCのCD80/86と結合しCD28を介した信号を遮断することにより異常に活性化したT細胞を抑制させることが作用機序の中心である⁵⁾(図1)。

アバタセプトの作用機序



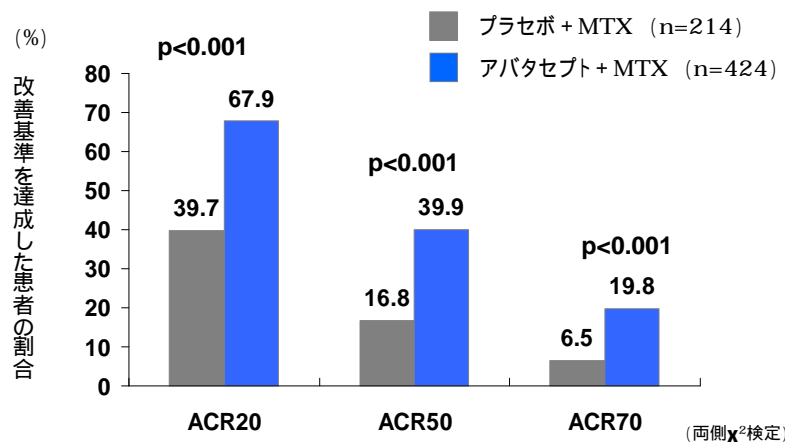
2.0

図1 アバタセプトの作用機序 (BMS 提供)

本邦において2010年9月に薬価収載され、欧米に遅れること4.5年にして使用することが可能になった。海外ではすでに広く用いられており大規模な臨床試験も報告されており使用可能である。ここではMTX 不応例を対象とし、プラセボ群を対照としたAIM試験、MTX 不応例を対照としインフリキシマブ、プラセボを対照としたATTEST試験、TNF阻害薬に不応性であった患者を対象としたATTAIN試験、発症2年以内の患者でMTX未使用例を対象としたAGREE試験について紹介し、本邦における臨床試験の結果について紹介する。

AIM試験⁶⁾はMTXを15mg/週以上を3カ月以上投与したにもかかわらず疼痛関節12/68腫脹関節10/66以上、CRP1.0mg/dl以上の患者を対象とし、MTXは継続しつつアバタセプト投与群とプラセボ群で比較した試験である。6か月後のACR20,ACR50,ACR70はプラセボ群でそれぞれ39.7%,16.5%,6.5%であったのに対しアバタセプト群では67.9%,39.9%,19.8%でありACR50およびACR70では統計的に優位に高率に改善を認めた(図2)。また5年にわたる継続試験においても効果の減弱は認めなかった。投与6カ月のACR70達成率は約20%と他の抗TNF阻害薬とほぼ同等であり、2次無効例が少ない可能性が示唆された。

AIM試験 6ヵ月後のACR改善率



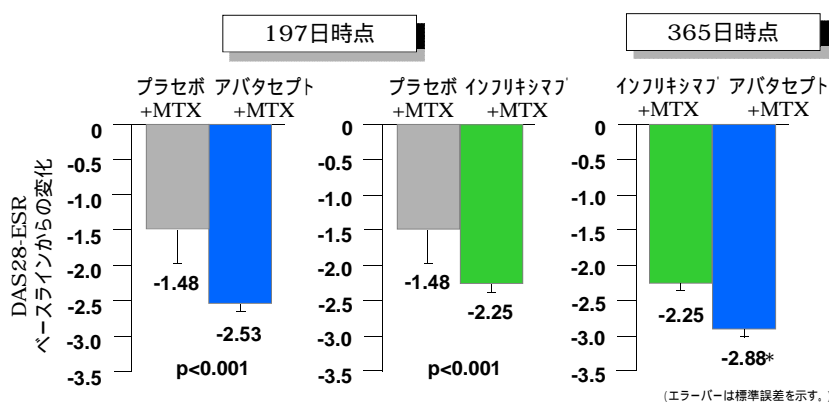
MTX抵抗性RAを対象にアバタセプトまたはプラセボをMTXと併用した無作為化二重盲検比較試験。

Kremer JM et al. Ann Intern Med 2006; 144: 865-876.

図 2

ATTEST 試験⁷⁾は MTX 効果不十分例を対象にアバタセプト群、インフリキシマブ群、プラセボ群の3群を比較した試験である。他の生物学的製剤を直接比較した報告は少なく極めて興味深い。試験開始後 197 日の成績ではアバタセプト群、インフリキシマブ群はいずれもプラセボ群と比較して優位に DAS28(ESR)の低下を認めた(図 3)。

ATTEST試験 DAS28-ESRでの評価



*365日時点のアバタセプト群とインフリキシマブ群との差の95%信頼区間が0を含まない。
95%CI: -0.62 (-0.96,-0.29) 解析: LOCF

MTX抵抗性RAを対象にアバタセプト、インフリキシマブ(3mg/kg)、プラセボをMTXと併用した無作為化二重盲検比較試験。

Schiff M et al. Ann Rheum Dis 2008; 67: 1096-1103.

図 3

また 365 日後にインフリキシマブ群とアバタセプト群を直接比較した成績では同等の DAS28 (ESR) の低下と認めたため、効果に関してはインフリキシマブとアバタセプトはほぼ同等の効

果と考えられた。しかし、この試験ではインフリキシマブ群では投与量は3mg/dlに固定されており増量や投与間隔短縮はなく、実地臨床とはいささか異なるかもしれない。特筆すべき点はインフリキシマブ群ではACR20が57日をピークに軽度低下を認めたのに対しアバタセプト群では113日目にピークに達しその後、プラトーを保っている。すなわち、効果の立ち上がりはインフリキシマブと比較し遅いが効果は持続しやすいと見ることが出来そうである(図4)。

ATTEST試験 ACR改善率の推移

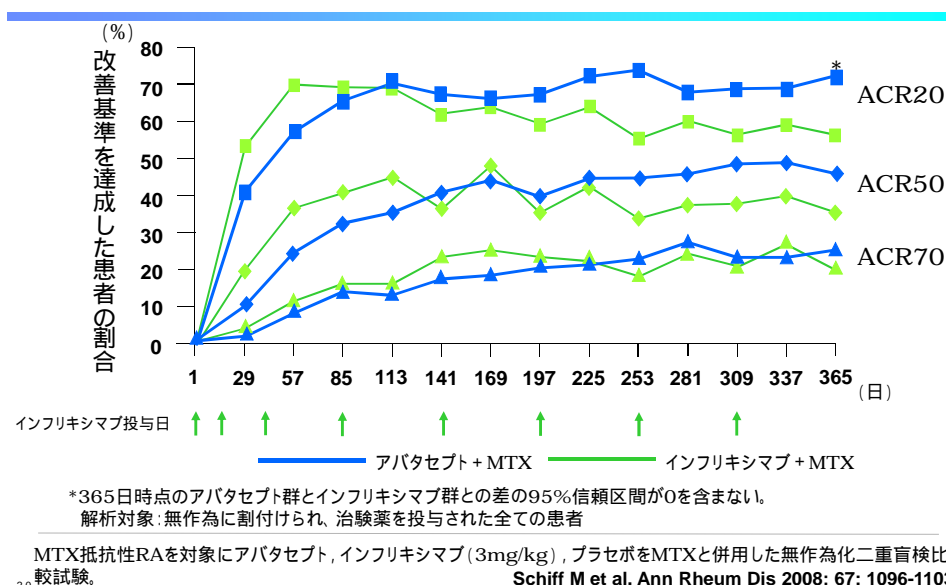
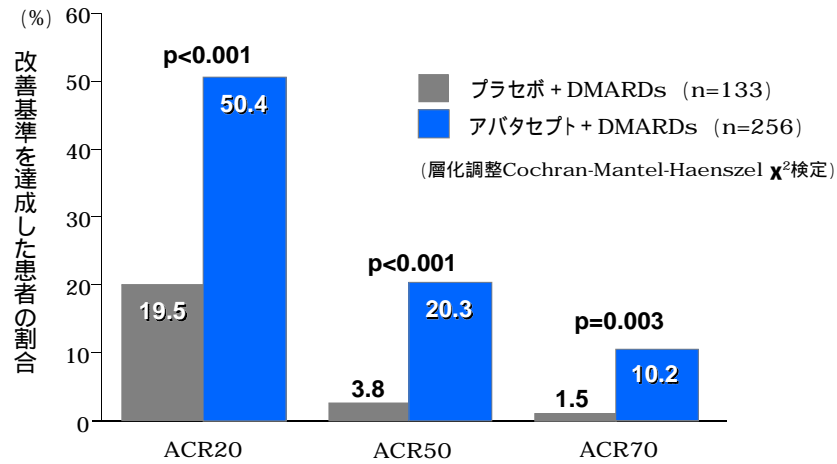


図 4

ATTAIN 試験⁸⁾は抗TNF療法が無効であった患者を対象とした試験であり、経口DMARDsは変更せずアバタセプト群、プラセボ群の2群間比較試験である。ACR20はプラセボ群の19.5%に対しアバタセプト群では50.4%であり、有意な差が認められた。ACR50については、アバタセプト群では20.3%、ACR70では10.2%といずれもプラセボ群と比較して有意に改善を認めた。すなわち、抗TNF製剤にて治療を開始したが効果不十分例では2剤目あるいは3剤目としてアバタセプトが有効である症例が存在することを示すと考えられる(図5)。

ATTAIN試験 6ヵ月後のACR改善率



TNF阻害薬抵抗性症例を対象にアバタセプトまたはプラセボをDMARDsに6ヵ月間併用した無作為化二重盲検比較試験。

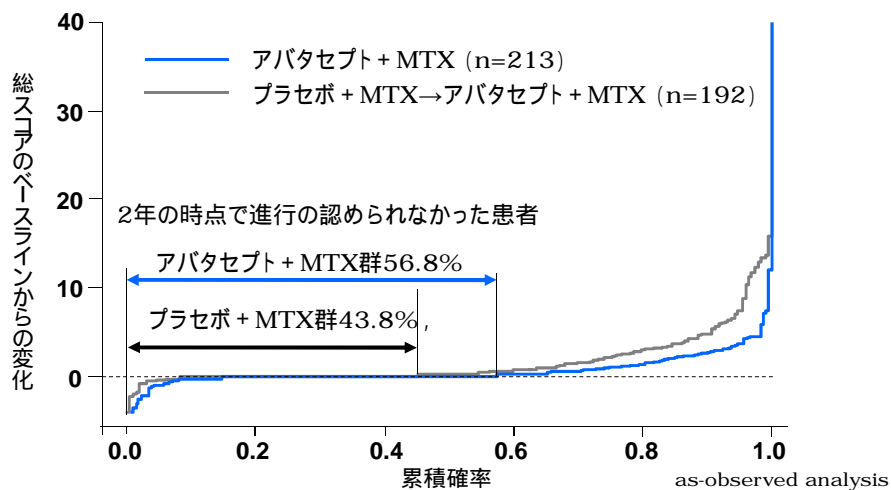
Genovese MC et al. NEJM 2005; 353: 1114-1123.

2.0

図 5

AGREE 試験⁹⁾は MTX ナイープの発症 2 年以内の患者を対象に MTX 単独群と MTX + アバタセプト群の比較を行った試験である。365 日の DAS28 (CRP) による寛解率は MTX 単独群では 26.9%であったが MTX + アバタセプト群では 46.1%であった。また Genant-modified Sharp score による 2 年間の骨破壊抑制の検討では累積率では MTX 単独群では 43.8%が進行を認めなかったのに対し MTX+アバタセプト群では 56.8%で進行を認めなかった。この結果からファーストラインの生物学的製剤としてアバタセプトを選択することも可能と思われる(図 6)。

AGREE試験 2年時点 Genant-modified Sharp scoreの変化



MTX未使用の発症2年以内の骨びらんを有する早期RAを対象(承認内容と異なる患者を含む)に、アバタセプトまたはプラセボをMTXと併用した試験。2年目からはオープンラベル試験(プラセボをアバタセプトに変更)。

Bathon J, et al. Arthritis Rheum 2009; 60 (S10) Abst No 639.

2.0

図 6

余談ながら ACR2010 にて Prof. Schiff の米国における生物学的製剤使用の現状と題した講演を拝聴したところ、従来アバタセプトは抗 TNF 製剤不応例に適応であったが近年はファーストラインとして使用する例が増加しているとの事であった。保険制度が本邦と異なるため EBM のみに準拠しているとは考えられないが興味深い内容であった。

国内での第 相試験¹⁰⁾は MTX 効果不十分な症例を対象にしたものであり日本人における用量反応性と、海外データの外挿の妥当性を検証するため、アバタセプトは 10mg/kg と 2mg/kg の 2 用量が設定された。試験期間は 169 日間であったが二重盲検比較試験を終了した後はオープンラベル試験として、アバタセプト 10mg/kg をメトトレキサートと併用する継続投与が行われた。169 日目の ACR 改善率はアバタセプトの承認用量である 10mg/kg 群について ACR20,77%、ACR50,45.9%と、いずれもプラセボに比して有意に高く、アバタセプトの日本人における優れた有効性が確認された。尤も第 2 相試験の主要目的は 169 日目の ACR20%改善率によるアバタセプトの用量反応性であり、プラセボ、2mg、10mg の各群において、用量増加と効果増強に有意差が確認された(図 7)。

国内長期継続試験 寛解割合 (DAS28-CRP<2.6) 経時的推移

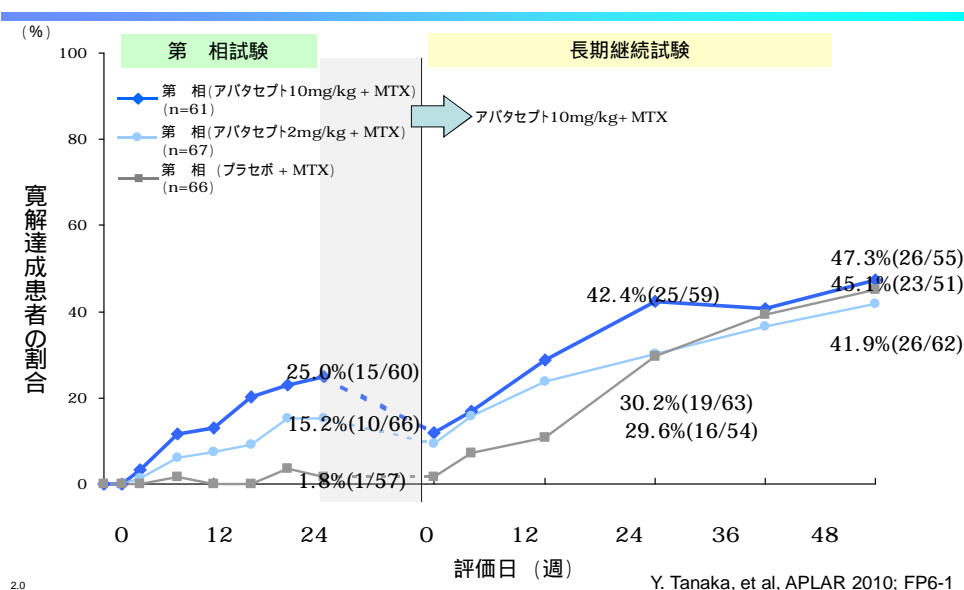


図 7

安全性に関しては海外臨床試験、国内試験何れも特徴的なものはなく、悪性腫瘍、感染症ともにすでに抗 TNF 製剤やトシリズマブで経験した事から外れるものは認められなかった¹¹⁾(図 8)。

曝露期間の延長による 感染症・悪性腫瘍の頻度への影響

総曝露: 11,658人・年

有害事象

曝露期間(日)	1-360	361-720	721-1080	1081-1440	1441-1800	1801-Last
人・年	~3500	~2500	~2000	~1700	~1200	~500
重篤な感染症	3.73 (3.12-4.42)	2.85 (2.22-3.60)	2.40 (1.7-3.19)	2.46 (1.75-3.37)	1.82 (1.13-2.79)	2.48 (1.28-4.33)
重篤な肺炎	0.62 (0.39-0.94)	0.28 (0.11-0.57)	0.53 (0.27-0.96)	0.42 (0.17-0.86)	0.08 (0.00-0.45)	0.94 (0.31-2.20)
悪性腫瘍 合計*	0.59 (0.37-0.90)	0.51 (0.27-0.87)	0.82 (0.48-1.32)	0.82 (0.45-1.38)	1.04 (0.56-1.78)	0.75 (0.20-1.91)
リンパ腫	0.08 (0.02-0.25)	0.04 (0.00-0.22)	0.00	0.24 (0.06-0.60)	0.00	0.00

*黒色腫以外の皮膚癌を除く。()内は95%信頼区間。

2.0

Smitten A, Ann Rheum Dis 2010; 69 (Suppl 3): 541.

図 8

抗 TNF 製剤では結核の発症に留意が必要であり広く知られているがアバタセプトを用いた実験ではマウスにおいて結核のリスクを上げなかった事が報告されている¹²⁾。国内試験の成績においても重篤な感染症のリスクが少ないような印象を受ける。しかしながら COPD 患者における使用注意が喚起されており既存の生物学的製剤同様、慎重に投与すべきであろう。

以上、新規生物学的製剤アバタセプトの作用機序、臨床試験結果について簡単に述べた。今後、本邦における position は今後の検討課題であり現在進行中の全例調査の結果を待つ必要がある。

文献

- 1) Kathy D McCoy and Graham le Gros. The role of CTLA-4 in the regulation of the T cello immune responses, Immunology and Cell Biology 1999; 77:1-10
- 2) Vandenborre K et al. Interaction of CTLA-4(CD152) with CD80 or CD86 inhibits human T-Cell activation, Immunology 1999;98: 413-421
- 3) Kelly L Summers et.al. Expression and function of CD80 and CD86 costimulator molecules on synovial dendric cells in chronic arthritis, Arthritis and rheumatism 1996; 39: 1287-1291
- 4) Liu Ming Fei et.al. The presence of costimulatory molecules CD86 and CD28 in rheunmatoid arthritis synovium, Arthritis and rheumatism 1996; 39: 110-114
- 5) 竹内勤: アバタセプト、治療学 2010; 44: 77-80
- 6) Joel M. Kremer et al. Effect of Abatacept in Patients with Methotrexate-Resistant Active Rheumatoid Arthritis. Ann Int Med 2006;144:864-876
- 7) M Shiff et al. Efficacy and Safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre randomized, double-blind, placebo controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrxtate: Ann Rheum Dis2008;67:1096-1103
- 8) Mark C. Genovese et al. Abatacept for Rheumatoid Arthritis Refractory to Tumor Necrosis Factor α Inhibition, N Engl J Med2005;353:1114-23

- 9) Bathon J, et al. Arthritis Rheum 2009; 60 (S10) Abst No 639.
- 10) Y. Tanaka, et al, APLAR 2010; FP6-1
- 11) Smitten A, Ann Rheum Dis 2010; 69 (Suppl 3): 541.
- 12) Carolyn L. Biqbee et.al: Abatacept treatment dose not exacerbate chronic Mycobacterium tuberculosis infection in mice, Arthritis and rheumatism 2007, 56, 2557-2565