

生物学的製剤 4 剤の使い分け

長嶺隆二 杉岡記念病院

(2011年 第12回博多リウマチセミナー)

関節リウマチでは、関節破壊の進行とともに生命予後も悪化する。生物学的製剤は、適切に使用することにより、関節破壊を抑制するのみならず生命予後も改善する。しかし、生物学的製剤は感染症や種々の副作用もあるため、使用する症例の選択、使用前の諸検査、使用中の注意、副作用に対する対応策、さらに患者への指導等を熟知する必要がある。現在、日本では、5種類の生物学的製剤が使用可能であるが、これらの製剤を上手く使い分ける事が、リウマチ医に求められている¹。そして、最適な使い分けが各症例において最大限にリウマチの抑制効果を引き出すことになる。今回、abatacept(ABA)を除く4製剤に関して各薬剤の特徴、日欧米での使用状況を文献的にまとめ、使い分けに関して考察を加えた。

1, 各薬剤の特徴 (詳細は本セミナー2010年“生物学的製剤の長期成績”宮村知也著を参照²)

Infliximab (IFX; Remicade): 2003年我が国に最も早く導入された、TNF を阻害するマウス-ヒトキメラモノクローナル抗体で、点滴投与を行う。半減期は8~10日である。すぐれた抗炎症効果に加え、強力な関節破壊抑制効果を有する。階段昇降が不可能だった患者さんが点滴直後に昇降が可能となるなど、生物学的製剤の効果を衝撃的に示した薬剤である。一方で、キメラ抗体であるため、MTXの併用が義務付けられている。代表的な長期成績を検討した臨床試験ではATTRACT試験があり³、その結果では、3mg/kg投与群において、102週後でも、ACR20は42%、ACR50は21%、ACR70は10%と良好であった。注意すべきは、MTXが15mg/週以上投与されている点である。2009年、3mg/kg投与で効果不十分な症例に対して、10mg/kg/8weeks、または、6mg/kg/4weeksまでの増量が認められた。これらの背景には、Infliximabのトラフ値(最終血中濃度)が1µg/ml以上で臨床成績が良好であったとする研究がある⁴。福岡RA生物学的製剤治療研究会による増量試験の臨床成績では、DAS28-ESRは有意に改善し、安全性においても忍容性は高かったとの結果が出ている⁵。

Etanercept(ETN; Enbrel): 2005年認可された、TNF のp75受容体の細胞外領域とヒトIgG1のFc部分の融合蛋白であり、週50mgの皮下投与である。4剤の中で唯一抗体製剤ではない薬剤である。当初25mgを週2回投与していたが、2009年より、50mgのアンプルが発売され、週1回投与が可能となった。半減期は3~5.5日と4剤の中で最も短い。代表的な長期成績を検討した臨床試験ではTEMPO試験があり⁶、その結果では、MTX併用群で3年後の継続率が約60%であり、ACR反応率および寛解率ともに、MTX非投与群と比較し、有意に高い結果を示した。やはり、注意すべきは、MTXの投与量が15mg/週以上投与されている点である。一方、福岡RA生物学的製剤治療研究会による長期成績では、208週の継続率は約52%であり、Moderate activityで、MTXが併用でき、25mg週2回から週1回に変更できた症例が、継続率が高いことが示されている⁷。臨床成績ではDAS28-ESRは、投与開始時5.61、208週経過時3.44と有意な改善を示した。近年、隔週投与によっても臨床成績が良好とする論文も発表され⁸、金銭的にも使用しやすい薬剤との報告もある。

Adalimumab(ADA; Humira): 2008年承認された、構造的にはヒト IgG1 とほぼ同様の完全ヒト型抗 TNF 抗体である。半減期は約 14 日と長く、従って 2 週に 1 度の皮下投与である。完全ヒト型抗体であるため、MTX の併用は必須ではないが、日本人においても、AAA(Anti-Adalimumab antibody)の発現も認められており⁹、MTX の併用が推奨される。代表的な長期成績を検討した臨床試験では ARMADA 試験があり¹⁰、その結果では、MTX 併用で 4 年後の継続率が 64%、臨床成績の結果からも MTX の併用が勧められる。やはり、注意すべきは、MTX の投与量が 15mg/週以上投与されている点である。一方、福岡 RA 生物学的製剤治療研究会による成績では、DAS28-ESR は、投与開始時 5.1、24 週経過時 3.7 と有意な改善を認めており、Naïve 症例・MTX 併用下において最大の効果を発揮する事が示されている^{11, 12}。

Tocilizumab(TCZ; Actemra): IL-6 は TNF と同様、関節リウマチにおいて、その病態に重要な役割を果たす炎症性サイトカインである。TCZ は、2008 年世界に先駆けて日本で発売された、IL-6 受容体に対するヒト化抗体である。IL-6 による gp130 受容体とのヘテロ受容体複合体形成を阻害し、非常に強い抗炎症、関節破壊抑制効果を示す。半減期は、5.5~10 日で点滴投与を行う。代表的な長期成績を検討した臨床試験では STREAM 試験があり¹³、その結果では、5 年後の継続率が 66%と高く、注目すべきは、効果不十分による中止が 0.7%であった点である。5 年目において、ACR20 は 84%、DAS28 寛解症例は 55.3%と治療効果は非常に良好である。福岡 RA 生物学的製剤治療研究会における臨床成績も良好であった¹⁴。一方で、CRP など完全に陰性化させる為、感染症が起こっても発見しにくいなどの問題点も明らかとなっている。後述する如く、欧米における 2009 年の share は 0%であり、今後、世界的には臨床成績の発表が待たれる薬剤である。

2. 各薬剤の臨床成績および switching の成績

抗 TNF 製剤を比較した文献では、3 製剤において、その有効性は同等と報告されている¹⁵。その他、3 製剤の比較を行った文献では、IFX において、Infusion reaction などの原因で、中止症例が多いなどの報告はあるものの¹⁶、IFX 投与症例において、有意に血圧降下が認められたとする報告もあり¹⁷、各薬剤の特徴を把握し使い分ける事が重要である。

一方で、switching に関しては、その有用性が近年明らかとなってきている。抗 TNF 製剤では、一年後に約 20~30%、長期的には 50%以上の症例で効果不十分や副作用により薬剤の投与が中止される²。1 剤目の抗 TNF 製剤を中止した後に、2 剤目の抗 TNF 製剤へ switching を行う事により有効性を獲得できた報告は多数認められる¹⁸。スペインからの報告では、抗 TNF 製剤の中で 2 剤目への switching は 60%以上の症例で有効であり、副作用により switching 症例は、効果不十分の症例より有効性が高かった事が示されている¹⁹。また、イギリスからの報告では、抗 TNF 製剤間の switching において、1 剤目が効果不十分であった場合、2 剤目も効果不十分で中止になる危険性が高く、1 剤目が副作用中止となった場合、2 剤目も副作用中止になる危険性が高いと示されている²⁰。結果をまとめると抗 TNF 製剤間においては、2 剤目に switching を行う事により約 2/3 の症例で有効である事が推察される。文献的に特記すべきは、IFX から ETN への switching は有効であるが、ETN から IFX への switching の有効症例が少ない点である¹⁹。この理由として、ETN は最大投与量が投与されており、IFX では、投与量が少なかった可能性がある事である。前述した如く、現在では IFX は、10mg/kg/8weeks まで増量が認められており、

switching の結果にも影響を与えられとされる。また、日本においても、2011 年に MTX の増量が認められる。その場合、各製剤の臨床効果もより良いものとなって行くことが期待される。

一方、抗 TNF 製剤で効果不十分であった症例に対する TCZ への switching に関しては、文献的にも、また、福岡 RA 生物学的製剤治療研究会による成績においても、非常に良好な成績が示されている^{14,21}。TCZ は効果に関しては申し分がなく、副作用に対する対応策が問題となる。

3, 欧米と日本での生物学的製剤の使用状況

2009 年の生物学的製剤の販売額は、米国で約 1 兆 530 億円（1 ドル 90 円と換算） 欧州で約 4770 億、日本で約 1020 億と米国での販売額は日本の 10 倍程度である。2009 年における日欧、および日本の RA における販売シェア（販売額）は以下の如くである（図 1,2,3）。また、参考として、2010 年に実施した福岡 RA 生物学的製剤治療研究会におけるシェア（症例数）の調査結果も示している（図 4）。

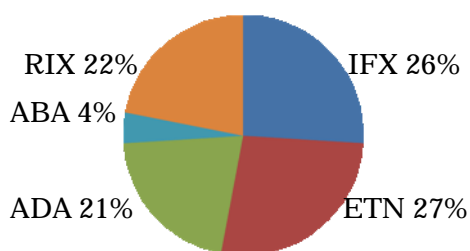


図 1 2009 年米国におけるシェア

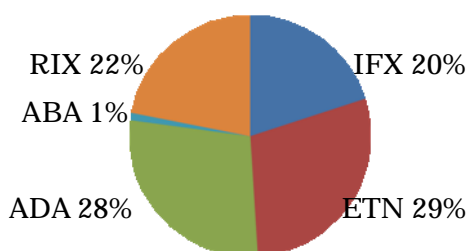


図 2 2009 年欧州におけるシェア

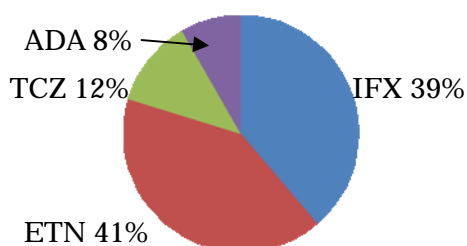


図 3 2009 年日本におけるシェア

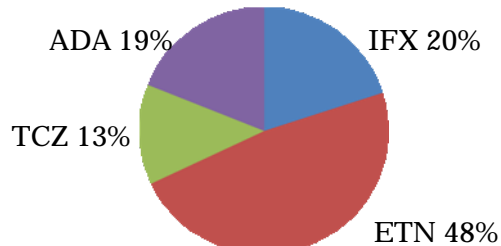


図 4 2010 年福岡 RA 治療研究会のデータ

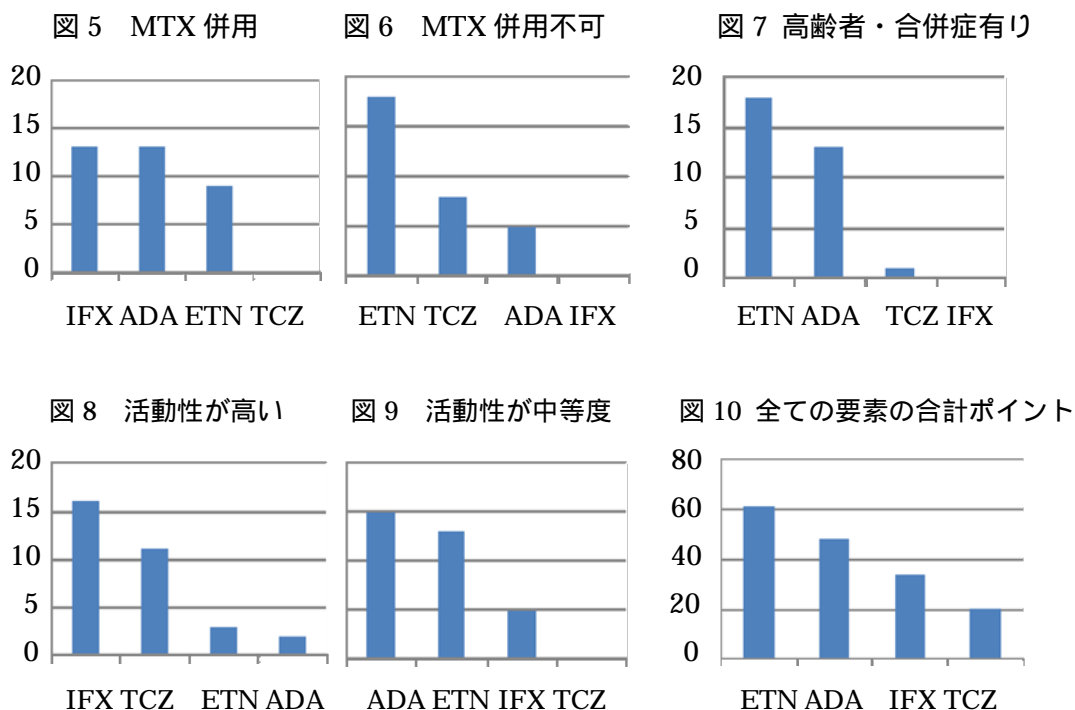
2009 年において、欧米ともに IFX,ETN,ADA および Rituximab(RIX)が約 1/4 ずつと似たようなシェアを示している。Rituximab はマウス抗ヒト CD20 モノクローナル抗体の可変部分をヒト IgG1 の Fc 部分と結合させたキメラ抗体であるが、日本では RA に対しては認可されていない。また、TCZ は前述した如く欧米の市場に新規参入したばかりである。今後、これらのシェアは変化する可能性がある。一方、日本では ETN と IFX がそれぞれ約 4 割のシェアを占め、他の 2 割を TCZ と ADA が分け合う形となり、欧米とは異なるシェアとなっている。その原因として、IFX と ETN が先行販売された事に加え、前述した各薬剤の特徴も原因のひとつと考えられる。さらに福岡 RA 生物学的製剤治療研究会では、IFX のシェアが減少し、ADA のシェアが増加している。

4, 福岡 RA 生物学的製剤治療研究会における使用状況²²

本会の世話人 19 名に対して、アンケート調査を行ったところ、平成 22 年 8 月時点で、生物学的製剤投与症例数 1953 名であり、図 4 に示すような結果を得た。さらに詳細な仕様状況の調査内容を以下に示す。

生物学的製剤選択要因の順位：有効性・安全性・患者の意向・投与方法・コストの5つの選択要因をより重視する要因から選び、1位5点、2位4点、3位3点、4位2点、5位1点とし合計点で順位付けしたところ、第1位：有効性(81点)、第2位：安全性(68点)、第3位：患者の意向(61点)、第4位：投与方法(42点)、第5位：コスト(30点)であった。有効性、安全性、患者の意向が3大選択要素であり、各症例における病状、身体状況を確認し、その症例に合った製剤を選択している実態が確認できる。

想定症例毎の選択：症例の条件によって、最初に選択する薬剤を1~2剤選択した。



生物学的製剤選択要因でのアンケート結果と同様に、各症例の病状や身体状況を確認し、その症例に適した薬剤を選択した結果が反映されている。また、図10では5つの想定症例の合計点数を示しているが、本データは理論的な使用法のシェアとも考える事が出来る。ETNのポイントが一番多く、日本における販売シェアおよび福岡RA生物学的製剤治療研究会での投与症例数シェアで、ETNが最も大き

い事の裏付けとなる。特に高齢者や合併症有りの症例においてETNは使用しやすいとの結果が出たが、投与間隔を延長する事が可能である点、半減期が短く合併症有りの症例でも使用しやすい、などがその理由と考えられる。また、ETN投与症例では結核を発症する確率が他の抗TNF製剤より低いとの報告もあり²³、ひとつの選択根拠となる(図10)。

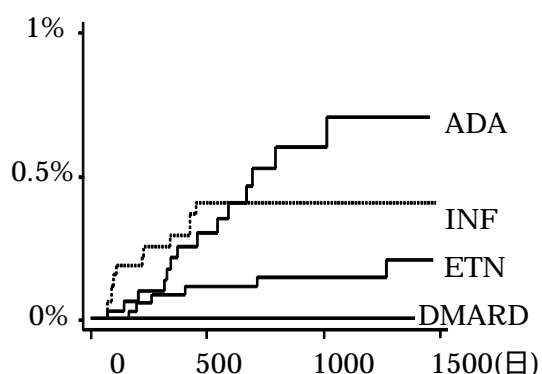


図10 結核発症率 文献22より引用

一方で、IFXがADAよりポイントが少ないのに日本国内での販売シェアが大きい理由として、RAの活動性が高く、MTXを併用してのIFX使用症例数が多いためと考えられる。TCZは長期的な臨床成績が良いにもかかわらず、シェアが伸びない理由として、やはり安全性を考慮したた

めと考えられる。TCZ のさらなる長期成績が出た時点で、安全性が確認出来ればシェアがさらに伸びる可能性がある。

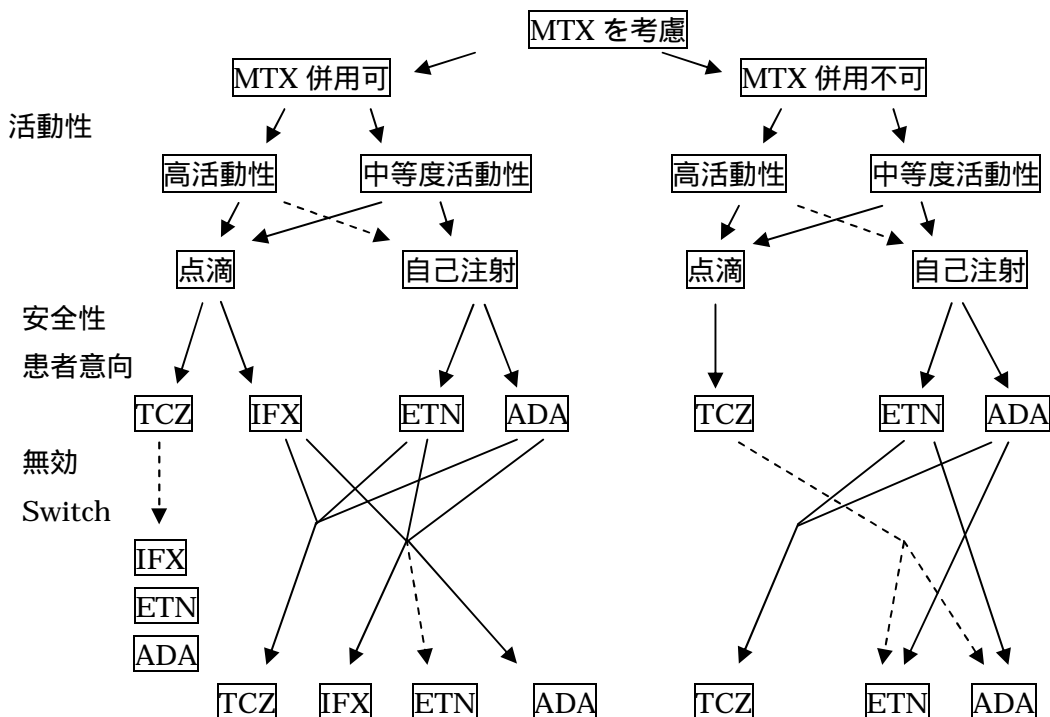
また、今後、生物学的製剤の投与症例がさらに増加した場合、各施設での点滴製剤用の一日の許容人数が限界になる可能性もある。例えば、当病院においては、外来での点滴用のベッド数は3ベッドであり、また、管理する看護師の数にも限りがあるため、特に点滴時間が長い IFX では投与人数に制限が出て、投与症例数が頭打ちになる事態もおきている。

5, 現時点における生物学的製剤の使い分け ^{1,24,25}

前述した如く、一概に、各製剤の使用順番を決定する事は出来ない。各症例において、有効性・安全性・患者の意向を詳細に検討した上で投与製剤を決定する事となる。基本的には、まず、MTX を使用可能かが最初のポイントとなる。DMARDs の中で MTX が最も効果的な薬剤である事は周知の事実であり、さらに各製剤ともに MTX 併用にて効果が増強する事は証明されているためである。その後は、各症例において、有効性を重視(図 5)、活動性を考慮(図 8,9)、または、安全性を考慮(図 7)して、製剤を決定する事となる(図 11)。活動性を考慮した場合、活動性が高ければ、IFX,TCZ、活動性が中等度であれば、ETN, ADA を考慮する。効果が無い、または、減弱した場合、患者の意向にて switching を考慮する。

2011 年に MTX の増量が認可された場合、各製剤の効果にも影響が出る可能性がある。また、2010 年には Abatacept(ADA;Orencia)が認可された。今後は、生物学的製剤 5 剤と増量された MTX に関して、さらなる検討が必要となる。

図 11 生物学的製剤 4 剤の使い分け



本研究結果を反映した使い分けを示す。点線はエビデンスに乏しいルートを示す。以下の各薬剤の特徴を参考に最終決定を行う。

TNF 阻害剤

Infliximab: 速効性、2 ヶ月毎の投与、2 時間の点滴、増量・期間短縮が可能。

Infusion reaction の可能性

Etanercept: 効果がやや強い。50mg アンプルでの週 1 回皮下投与可能。投与間隔延長可能。
投与時反応まれ。

Adalimumab: リスク管理が容易。2 週毎の皮下投与。

完全ヒト型であるが、抗体出現の可能性あり。

IL-6 阻害剤

Tocilizumab: 効果が強い、4 週毎の投与、1 時間の点滴、感染症リスク管理が難しい。

TNF 阻害剤無効例に対しても、効果が強い。

T 細胞阻害剤

Abatacept: 現在、市販後調査中。

別項 新しい生物学的製剤アバタセプト（都留智巳）を参照

参考文献

- 1, 宮坂信之 [4 種類の生物学的製剤をどう使い分けるか?] 生物学的製剤をどう使い分けるか? 内科医の視点から分子リウマチ治療 2009;2:53-57
- 2, 宮村知也 生物学的製剤の長期成績とスイッチングの成績 第 11 回博多リウマチセミナー 2010
- 3, Maini RN, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. Arthritis Rheum. 2004;50:1051-65.
- 4, Takeuchi T et al. Impact of trough serum level on radiographic and clinical response to infliximab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from the RISING study. Modern Rheumatology 2009;19:478-487
- 5, 福田孝昭 関節リウマチに対するインフリキシマブ増量効果の多施設共同研究 第 40 回九州リウマチ学会 2010 年 9 月
- 6, van der Heijde D, et al. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2007;56:3928-39.
- 7, 末松栄一 関節リウマチに対するエタネルセプトの多施設使用成績 第 39 回九州リウマチ学会 2010 年 3 月
- 8, 大脇肇 少量追加併用療法におけるエタネルセプト 25mg 隔週投与の有効性と安全性 臨床リウマチ 2009;21:5-70
- 9, www.abbott.co.jp/medial/product
- 10, Weinblatt ME, et al. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. Ann Rheum Dis. 2006 Jun;65(6):753-9.
- 11, 宮原寿明 関節リウマチにおけるアダリムマブの多施設使用成績の検討 第 40 回九州リウマチ学会 2010 年 9 月
- 12, 生野英祐 クリニックにおける関節リウマチに対するアダリムマブの使用経験と適正使用について リウマチ科 2009 年 8 月
- 13, Nishimoto N, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. Ann Rheum Dis. 2009;68:1580-4.
- 14, Nakashima Y. et al. Clinical evaluation of tocilizumab for patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: tocilizumab in combination with methotrexate. Mod Rheumatol. 2010;20:343-52.
- 15, Hochberg MC, et al. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2003;62 Suppl 2:ii13-6.
- 16, Kievit W, et al. The efficacy of anti-TNF in rheumatoid arthritis, a comparison between randomised controlled trials and clinical practice. Ann Rheum Dis. 2007 ;66:1473-8

- 17, Klarenbeek NB, et al. Blood pressure changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis treated with four different treatment strategies: a post hoc analysis from the BeSt trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1342-1345.
- 18, Lutt JR, et al. Rheumatoid arthritis: strategies in the management of patients showing an inadequate response to TNFalpha antagonists. *Drugs.* 2008;68:591-606.
- 19, Gomez-Reino JJ, et al. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R29.
- 20, Hyrich KL, et al. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum.* 2007;56:13-20.
- 21, Kawashiri SY, et al. Switching to the anti-interleukin-6 receptor antibody tocilizumab in rheumatoid arthritis patients refractory to antitumor necrosis factor biologics. *Mod Rheumatol.* 2010;20:40-5.
- 22, 近藤正一 アダリムマブとトシリズマブの使い分け 第40回九州リウマチ学会 2010年9月
- 23, Dixon WG, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis.* 2010;69:522-8
- 24, 小嶋俊久【整形外科関節リウマチ保存治療の実際】 整形外科での生物学的製剤の使い分け *Orthopaedics* 2009; 22:47-52
- 25, 舟橋恵子 [4種類の生物学的製剤をどう使い分けるか?] MTXが使えない症例では生物学的製剤をどう使うか? 分子リウマチ治療 2009;2:63-66