

RA 生物学的製剤の長期における上手な使い方

社会医療法人天神会古賀病院 21 リウマチセンター

福田 孝昭

(2017年 第18回博多リウマチセミナー)

1. はじめに

2013年2月、ペグ化抗TNF抗体セルトリズマブペゴルが上市され、我々はいわゆる生物学的製剤(BIO)7剤を使用できるようになった。これら薬剤の劇的な炎症抑制作用と関節破壊抑制効果など、これまでの多くの使用経験から、関節リウマチ(RA)の治療はTreat to Targetの概念をもとに、「関節炎をできるだけ速やかに鎮静化させて寛解に導入し、この寛解状態を長期間維持する」ことが目標となった。2010年RAの分類基準でRAと診断された場合、禁忌を除き速やかにMTXを開始し寛解にもっていくことが重要とされる。最大限の治療努力の結果でも、6ヶ月を経過した時点で寛解にもっていけない場合、ヨーロッパ、米国ならびに日本リウマチ学会のガイドラインでも、関節破壊進行の抑制・停止のため、これらBIOを用いることを推奨している。以前は、まず抗TNF製剤を用いても効果不十分の場合、抗IL-6製剤もしくはCD80/86に対するT細胞共刺激阻害薬の使用が推奨された。しかし、最近はこれら7剤を同列に扱うようになり、どの薬剤もファーストチョイスで使用可能である。選択して使用を開始したBIOの効果が不完全であったり二次無効になった場合、他剤への変更は可能である。しかし、使用した薬剤の効果を最大限発揮させるのが我々の仕事であり、簡単にBIOの変更をおこなうことはお勧めできない。BIOの効果を十分発揮させるため、用量増加や投与間隔の短縮をおこない、さらに抗リウマチ剤の追加などをおこなうことで再び効果を獲得することも多く経験され、対費用効果も考えつつ長期に継続できる方法を検討してみた。

2. 生物学的製剤7剤の使い分け (以下、製品名で記載)

これまでの経験から、多くのBIOはナীব症例の場合に明らかに有効性が高いとされ、最初にどの薬剤を選択するのが重要である。現在、使用可能なBIOは7剤あるが、最後のCZPが上市されてすでに4年になろうとしている。BIO治療を必要とするRA患者の、その多くがすでに導入されており、新規に導入を考える患者数はかなり減少していると思われる。表1に各7剤の特徴を表に示す。2014年博多リウマチセミナーにて、長嶺氏が生物学的製剤7剤の使い分けを発表したが、ここに再掲するので参考にされたい¹⁾。

1)超早期RAで、サイトカインのpositive feedbackが起こる前であれば、オレンシア投与にて上流をブロック

2)活動性の高いRAであれば全ての製剤が使用可能であるが、以下の項目が参考となる

a)高齢者や合併症があり安全性を考慮する場合、オレンシアやエンブレル

b)MTX使用不可であればレミケードは除外、MTXの大量投与が可能であればヒュミラの効果を期待

c)患者さんが望む投与経路、点滴か皮下注か

d)活動性が著明に高い場合、速やかに血液検査を改善させるならアクテムラ

速効性ならレミケードやシムジアも有望

e)妊娠の可能性があるなら、胎盤通過性の低いシムジアやエンブレルが候補だが、あくまでも安全性を保証するものではない

f)利便性であれば、月1回皮下製剤のシンポニーなど

3)活動性を抑えられない場合、switchを考慮する

a)TNF 阻害剤であれば、エンブレルやシムジアへの switch は理論的には効果が期待できる

b)非 TNF 阻害剤であれば、オレンシア、アクテムラ

c)生物学的製剤で効果がなければ、ゼルヤンツを考慮

4)活動性が抑えられた場合、より安全でより間隔を空けても抗体が出来にくい製剤に switch をする方法も考えられる

5)補足

a)MTX は 16mg まで投与が認められているが、年齢・体重・腎機能を考慮しながら慎重な投与が必要となる

b)TRAP-5b などの計測による破骨細胞の評価、インターロイキン-2 レセプター (sIL-2R) 測定による悪性リンパ腫などの監視も平行しておこなう

3. 各生物学的製剤の効果と特徴

1)TNF 阻害薬の臨床効果と効果増強の対策

a)インフリキシマブ (IFX)

我が国で最初に臨床に用いられた薬剤で、MTX 無効症例でも MTX+IFX により有効性・関節破壊抑制が示され ATTRACT 試験²⁾、また ASPIRE 試験³⁾ では、IFX 群で炎症が持続していても関節破壊の進行は認めなかったことから、IFX は RA の活動性に関わらず関節破壊を抑制する可能性が示された。また BeSt 試験では、BIO Free も夢ではないことが示されている⁴⁾。点滴製剤のみは IFX だけであり、BIO similar も現在は用いることが可能である。最初、0、2、6 週で点滴を開始するが、臨床効果発現が非常に速い。その後、効果減弱が見られることも経験され、3 mg/kg から 10 mg/kg まで増量が可能となった。増量の有効性は我々も経験している⁵⁾。10 mg/kg の場合は 6 週間隔までの短縮が認められる。一方、期間短縮も可能で、6 mg/kg までの増量では、最短 4 週間隔も可能である。IFX はキメラ型抗体のため、抗薬物抗体出現抑制のため、MTX の併用は必須である。ただ他の BIO に比し、長期的には継続率が低い傾向にあり、IFX の増量・期間短縮のほか、csDMARDs の併用を積極的に行った方が良いと思われる。TAC の上乘せ効果も指摘されている⁶⁾。2 ヶ月に一回点滴の場合、患者の医療費抑制には最も有利である。しかし他剤へ変更する場合、医療費負担が増加することもあり、負担費用を検討する必要がある。

対策：IFX 増量・期間短縮、MTX は従来 8 mg/W しか使えなかったので、MTX を 16 mg まで増量をおこなう。

(MTX 使用中の LEF 追加は、肝機能異常・間質性肺炎に要注意) その他、どの薬剤でもよいので、他の csDMARDs の追加併用をおこなう。

b)エタネルセプト (ETN)

ETN の投与に MTX 併用は必須ではないが、ETN+MTX 併用と各単独投与との比較のためにおこなわれた TEMPO 試験⁷⁾ では、MTX 単独群、ETN 単独群に対して ETN+MTX 併用群は有意に臨床効果が高く、さらに注目すべきことに、総シャープスコアが MTX 単独群、ETN 単独群では進行していたのに対して、MTX+ETN 併用群ではマイナスを示した。すなわち、関節破壊を改善させる可能性が示唆された。ETN は、MTX 非併用でも十分効果が発揮され、注射間隔 (半減期) も短いため事情により休薬がしやすく、比較的使いやすい BIO である。効果発現のためには MTX を追加する、MTX 併用困難の場合はどの薬剤でもよいので、他の csDMARDs の追加併用をおこなう。比較的二次無効の少ない薬剤であるが、二次無効になった場合は、他の BIO に変更することも考える必要がある。一方、ETN は当初 10 mg もしくは 25 mg を週 2 回皮下注射が保険適用である。高価な薬剤であり、有効性が確保できる症例の場合、用量の減量や期間の延長も

表1. わが国で使用可能な生物学的製剤7剤の詳細

製品名	レムケード	エンブレル	ヒュミラ	アクテムラ	オレンシア	シンボニー	シムジア
一般名	インフリキシマブ	エタネルセプト	アダリムマブ	トシリズマブ	アバタセプト	ゴリムマブ	セルトリスマブベゴル
販売会社	田辺三菱	ファイザー・武田	アッビー・エーザイ	中外	プリストル・マイヤーズ・小野	ヤンセン・田辺	UCBジャパン・アステラス
標的分子	TNF α	TNF α / β	TNF α	IL-6	T細胞	TNF α	TNF α
構造	キメラ型	ヒト型	ヒト化	ヒト化	ヒト型CTLA4-IgG	完全ヒト型	PEG化
日本国内販売	モノクローナル抗体	レセプター融合タンパク	モノクローナル抗体	モノクローナル抗体	融合タンパク	モノクローナル抗体	ヒトモノクローナル抗体
用法	2003年7月	2005年3月	2008年6月	2008年6月	2010年9月	2011年7月	2013年3月
標準投与量	点滴	皮下注射	皮下注射	点滴 皮下注射	点滴 皮下注射	皮下注射	皮下注射
増量・短縮	3-10mg/kg	25mg/body: 2回/週 50mg/body: 1回/週	40mg/30kgbody以上: 1回/2週	8mg/kg(点滴) 162mg/body(皮下注)	1000mg/100kg超(点滴) 750mg/60-100kg(点滴) 500mg/60kg未満(点滴) 125mg/body(皮下注)	50-100mg/body	200mg/body
投与間隔	8週間隔であれば 10mg/kgまで増量可 間隔短縮の場合は 6mg/kgまで増量可 4週まで間隔短縮化	増量は不可	MTX非併用下では 80mg/bodyまで増量可	増量は不可	増量は不可(皮下注)	MTX併用下で 50mgで開始し100mg MTX非併用下では 100mgで開始	増量は不可
2016年度薬価	0.2,6週、以後8週間隔 100mg : 100,539	週1~2回 50mg/シリンジ : 30,206 50mg/ペン : 30,384	2週1回 40mg/シリンジ : 71,097	4週1回点滴・2週1回皮下注射 200mg : 44,535 162mg/シリンジ : 38,056 162mg/ペン : 38,200	4週1回点滴・週1回皮下注射 250mg : 53,464 125mg/シリンジ : 27,171 125mg/ペン : 28,233	4週1回 50mg : 142,184	2週1回 200mg : 71,297
効果発現	早い	早い	早い	やや遅い	やや遅い	早い	早い
MTX併用	必須	推奨	推奨	推奨	推奨	推奨	推奨
自己注射の可否	必須ではないが、併用の方が効果が高い	必須ではないが、併用の方が効果が高い	必須ではないが、併用の方が効果が高い	原則不要、併用も可	原則不要、併用も可	必須ではないが、併用の方が効果が高い	必須ではないが、併用の方が効果が高い
半減期	8~10日	3~5日	9~16日	4~7日(IV) 1~2(SC)	9日(IV) 13(SC)	10~14日	11~13日
中和抗体出現	あり	なし	あり	なし?	なし	なし?	なし?
略語	INF	ETN	ADA	TCZ	ABT	GLM	CZP

可能で、最も減量しやすい BIO である。炎症反応の低下が続き、自覚症状の悪化がなければ、医療費負担のことも考えると ETN 継続を行うための重要な対策の一つと考える。

対策：MTX の追加・増量をおこなう。どの薬剤でもよいので他の csDMARDs の追加併用をおこなう。条件が合えば、ETN の減量と注射間隔の延長を検討する。

c) アダリムマブ (ADA)

ADA は、まず単独投与による有効性が示されたが、その後 MTX との併用効果が示され、抗薬物抗体の出現抑制のためにも、十分量の MTX 併用が勧められる。早期 RA における有効性と関節破壊抑制効果が確認され、わが国では DMARDs 未使用症例でも、最初から ADA を用いることができる。一方、我が国においては ADA 単独群の有効性がやや弱く、欧米に比し抗アダリムマブ抗体 (AAA) 陽性率が約 40% と欧米の報告よりも高頻度であり陽性例では有効性が低かった⁸⁾ との報告から、MTX の併用によって AAA 産生は抑制されると考えられるため、併用が推奨される。現在では、十分量の MTX 併用が基本となっているため、増量が可能であれば MTX の増量を試みるが、免疫抑制剤の併用で AAA の産生抑制の可能性がある。MTX 非併用でも csDMARDs を併用していれば、MTX 併用には及ばないものの、効果継続は可能である⁹⁾。ADA は 80 mg まで増量が可能であるが、その際は MTX の併用はできない。

対策：ADA の増量、MTX の増量もしくは他の csDMARDs を追加併用する。

d) ゴリムマブ (GLM)

1 剤以上の TNF 阻害薬使用歴のある RA 患者を対象とした GO-AFTER 試験で、TNF 阻害薬既使用例においても GLM は有効であることが確認されている。わが国においても、MTX 効果不十分例を対象とした GO-FORTH 試験により MTX 併用による GLM の有効性および関節破壊抑制効果が確認され、さらに GO-MONO 試験¹⁰⁾ により GLM 単独投与の有効性が評価された。GO-MONO 試験では、GLM50mg、100mg 単独投与のいずれも有効であったが、50mg 投与に比べて有意に 100mg 投与の有効性が優っていたため、わが国では MTX の併用を行わない単独投与の場合には GLM100mg の使用が認可された。ただ、GLM10mg 使用は医療経済上問題を内在しているため、できる限り MTX 併用下に GLM50mg を使いたい。ただ一部症例では、100mg への増量を必要としたが、自験例では約 10% くらいである。

対策：GLM の 100mg までの増量(高価である)、MTX 増量、もしくは他の csDMARDs 追加併用を検討する。

e) セルトリズマブ・ペゴル (CZP)

CZP は 5 剤目の TNF 阻害薬であるが、唯一のポリエチレングリコール (PEG) 化製剤であり Fc を欠く 1 価抗体という構造的特徴をもつ。廉価となることが期待されたが、他の BIO と変わらぬ薬価がつき、最初ローディングを行うため、薬剤費負担が問題となった。RAPID1 試験 RAPID2 試験¹¹⁾ では、投与 1 週間後には ACR20 の有意な改善が認められ効果発現の速さが注目される。また、通常の倍量使用(保険適応外)では、24 週後の総シャープスコアがマイナスを示し、関節破壊を修復する可能性が示されている。MTX の併用は必ずしも必要とはしないが、やはり MTX 併用が効果は高い。特にローディング終了後、注射用量が減少することからやや臨床効果が減じる印象を受けるが、次第に効果が戻ってくる印象がある。したがって、MTX の増量を含め、他の csDMARDs を追加併用することは他の BIO と同じである。

対策：MTX の増量もしくは、他の csDMARDs 追加併用をおこなう。

2)抗 IL-6 受容体抗体の特効

f)トシリズマブ (TCZ)

TCZ は、わが国で開発された抗 IL-6 受容体抗体製剤で、現在のところ唯一の IL-6 阻害薬である。国内外の数々の臨床試験によって RA に対する有効性が示されている。我が国では、TCZ 単独投与による有効性が認められ、SAMURAI 試験¹²⁾では関節破壊抑制効果が示された。そして、RADIATA 試験では IFX、ETN、または ADA の TNF 阻害薬の 1 剤以上に効果不十分であった症例に対する MTX+TCZ 投与の有効性が確認された¹³⁾。

TCZ は、抗 IL-6 作用により炎症反応が、極端に低下するが、臨床症状の改善がやや遅れる症例もみられ、一定期間の経過観察が必要である。BIO 単剤では最も有効と考えられるが、それでも MTX 併用の方が効果ある。ステロイドの減量も最も可能な薬剤である。

対策：MTX の併用と増量、もしくは他の csDMARDs を追加併用する。

3)CTLA4-1g の臨床効果

g)アバタセプト (ABT)

T 細胞阻害の手段として、CTLA4 による CD28-CD80/86 結合の共刺激シグナル遮断という方法に着目し開発されたのが ABT である。AIM 試験¹⁴⁾によって、MTX 効果不十分の RA に対する、ABT の追加併用投与の有効性が示され、関節破壊抑制効果も認められた。また、TNF 阻害薬効果不十分例に対する ABT の臨床効果を検討する ATTAIN 試験¹⁵⁾が行われた。IFX または ETN が効果不十分であった RA に対する ABT の有効性が認められ、TNF 阻害療法効果不十分例に対しても有効であることが示されている。ABT は抗原認識の最上流に効果を発揮することから、免疫異常を有する(抗核抗体陽性)患者や、抗 CCP 抗体高タイトル陽性患者など、他の BIO では有効性が落ちるといわれる患者群に有効性が高いと報告されており、興味深い。一般に安全性が高く使いやすい薬剤であるが、効果発現が少し遅く出てくるのも特徴である。

各薬剤の特徴を認識したうえ BIO 製剤を開始するが、炎症反応 (CRP/ESR)、患者の自覚症状のほか、単純関節レントゲン、ECHO 所見や MRI などの結果を総合的に判断し、治療目標である関節破壊の最大限抑制に努めなくてはならない。BIO は非常に高価な薬剤でもあり、薬剤の選択や効果継続のために我々の責任は重い。各 BIO における効果の発現持続に関して、一般的な効果継続のためにどのように考えるのかを以下に、薬剤ごとにまとめてみる。

表 2. RA に使用可能な一般抗リウマチ剤の詳細

一般名	サラソスルファピリジン	ブシラミン	イグラチモド	メトレキサート	レフルノミド	タクロリムス	ミソリピン
先発品名	アザルフィジン	リマチル	コルベット・ケアラム	リウマトレックス	アラバ	プログラフ	ブレディニン
主な規格	腸溶錠500mg	100mg錠	25mg錠	2mgカプセル	20mg錠	1mgカプセル	50mg錠
薬価	500mg 68.40	100mg 70.50	25mg錠 150.50	2mg 299.50	20mg錠 301.00	1mgカプセル 903.50	50mg錠 288.40
用法用量	1000mg/日	100mg~300mg/日	50mg/日	2mg~16mg/W	100mg3日その後20mg/日	3mg/日	100mg~300mg/日
							一回服用が効果あり
1日当たり費用	136.8	70.5~211.5	301	299.5~2396/週	301	2710	1730.4
年間薬剤費	49,932	25,732~77,197	109,865	15,574~124,592	109,865	989,150	500,196
作用	IL-1、IL-2、IL-6の 産生抑制	T細胞の増殖を抑制 サブレッサー-T細胞の上昇	B細胞の活性抑制 サイトカインの産生を抑制	葉酸の活性化を阻害 免疫細胞の細胞分裂が抑制	DNAの合成阻害	T細胞の作用を抑制	プリン合成阻害
		B細胞の作用低下	NF-κBを阻害			T細胞の副正阻害	
注意すべき 副作用	重篤な皮膚粘膜障害 血液障害	蛋白尿 味覚障害 黄色爪	肝機能障害 胃腸障害	肝機能障害 血液障害	下痢 高血圧	腎機能障害 高血圧	消化器系症状 血液障害 尿酸値上昇
			間質性肺炎	間質性肺炎	皮膚疹	糖尿病	
略語	SASP	BUC	T614	MTX	LEF	TAC	MIZ

まず、MTXの併用であるが、RA治療のアンカードラッグである。BIOでは必ずしもMTXの併用を必要としないといわれるが、基本的にMTX併用の方が、有効性や関節破壊抑制効果が高い。禁忌症例でなければ併用さらには増量を試みるべきである。MTXは日本においては欧米に比し、MTXに対する用量増には限界がみられ、16 mg/Wに耐えうる症例は、65%にとどまっている¹⁶⁾。特にIFXとADAに関しては、わが国では欧米に比し、抗薬物抗体の出現が比較的高率に認められることから、当初より十分量のMTX併用が勧められる。増量困難の場合は、表2.にまとめた抗リウマチ剤の併用を、その作用機序を参照しながら追加を試みる。過去の自験例から、変更よりも追加を勧めたい。効果が発現した場合は過去に使用し効果不十分だった薬剤の漸減を試みるべきと考える。最近ではT2Tやガイドラインから、MTXがファーストチョイスとなっており、若い先生方の中には、いわゆる免疫調節剤としてのSASP、BUC、T614の使用経験が少ない方もおられると思うが、一般にBIO併用が25%であり、BIOなしMTX非併用でも十分な臨床的効果が得られている患者さんも多く、是非試していただきたいと思う。

一般臨床においてCRP値が炎症の推移をみるのに最も簡便である。RAの場合、精神的ストレスや過剰な運動により、比較的簡単に増減する。炎症の悪化の場合、それが一過性なのか、RAの再燃かを十分な問診をおこない、RAの悪化と判断した場合、速やかに炎症抑制の対策を取らなければならない。

なお、BIO導入に関してはガイドラインに沿って、結核、B型肝炎、β-Dグルカンの検査などをおこない、慎重かつ大胆に導入をおこない、基本に沿って十分に経過を観察しながら、寛解（低疾患活動性）を維持する必要があることはもちろんである。

文献

- 1) 長嶺隆二. 生物学的製剤7剤の使い分け. 第15回博多リウマチセミナー論文集 2014
- 2) Lipsky PE et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group, N Engl J Med, 2000; 343 (22) : 1594-1602.
- 3) Smolen JS. et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab : results from the ASPIRE trial. Arthritis Rheum, 2006;54 (3) : 702-710.
- 4) Goekoop-Ruiterman YP et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study) : a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum, 2005; 52(11) : 3381-3390.
- 5) 福田 孝昭. 福岡 RA 生物学的製剤治療研究会: 生物学的製剤の新しい展開 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(IFX Study)(第1報). 臨床リウマチ, 2011, 23(4), 387-391.
- 6) 三輪裕介ほか. 関節リウマチ患者における生物学的製剤無効例に対するタクロリムス併用療法と抑うつ状態. 心身医 2011;51:254-259.
- 7) Klareskog, L. et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis : double-blind randomized controlled trial. Lancet, 2004, 363 (9410) : 675-681.
- 8) Breedvelt F et al. The PREMIER study : Amulticenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy 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, 2006;54(1) : 26-37.
- 9) 本多靖洋 その他. 筑後 地区における関節リウマチに対する Adalimumab の使用経験 : CHRM 研究会. 九州リウマチ 2010 ; 30 : 72-81
- 10) Takeuchi T. et al. Golimumab monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with disease-modifying antirheumatic drugs : results of the phase 2/3 , multicentre, randomised, doubleblind, placebo-controlled GO-MONO study through 24 weeks. Ann Rheum Dis, 2013;72(9) : 1488-1495.

- 11) Smolen J et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis : the RAPID 2 study. A randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(6) : 797–804.
- 12) Nishimoto N et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66(9):1162-1167.
- 13) Emery P et al. **IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial.** *Ann Rheum Dis*.2008; 1516-1523.
- 14) Kremer JM et al. Longterm safety, efficacy, and inhibition of structural damage progression over 5 years of treatment with abatacept in patients with rheumatoid arthritis in the abatacept in inadequate responders to methotrexate trial. *J Rheumatol*. 2014 ; 41(6) : 1077-1087.
- 15) Genovese MC et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005 ; 353(11) : 1114–1123、
- 16) 福田孝昭. MTX 増量認可後の実際の使い方と問題点. 第 17 回博多リウマチセミナー論文集 2016