

# 有効性と医療安全からみた RA 生物学的製剤治療寛解後の治療方針について

社会医療法人善仁会市民の森病院 膠原病・リウマチセンター リウマチ科

日高 利彦

(2018年 第19回博多リウマチセミナー)

## 1. はじめに

近年、関節リウマチ(RA)の治療は大きく進歩し、RAを早期診断し<sup>1)</sup>、寛解あるいは低疾患活動性を目標値と設定してタイトな薬剤調整で疾患活動性を制御するという「目標達成に向けた治療 (Treat to Target: T2T)」治療戦略 (2010年<sup>2)</sup>、2014年改訂<sup>3)</sup>) (図1) とメトトレキサート(MTX)を中心とした抗リウマチ薬(csDMARDs)と生物学的製剤(bDMARDs)を上手に使用することで、現実的に寛解を目指すことが可能になってきた。一旦、寛解などの治療目標を達成した後は、定期的にメンテナンス治療を行い、その状態を維持することが大事である(図1)。しかし、bDMARDsを用いて寛解導入し維持した後にどのような治療方針で治療を行っていくのか明確なものはない。本セミナーでは、RAにおけるbDMARDs治療寛解後の治療方針について概説する。

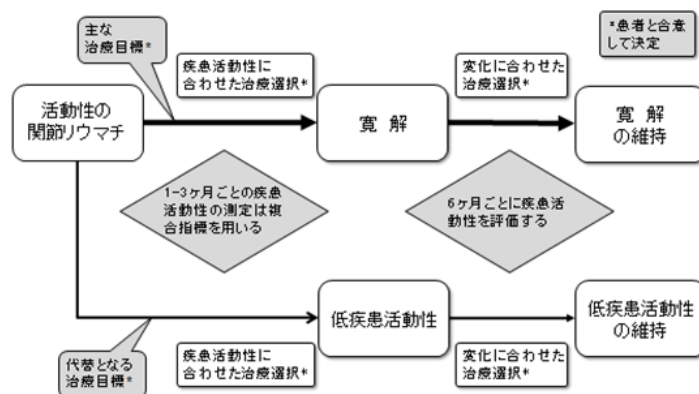


図1 RAの目標達成に向けた治療[T2T (Treat to Target) 推奨] 文献3)より引用

## 2. RA 生物学的製剤治療寛解後の選択肢

現実的には、bDMARDs治療により寛解を達成した場合の選択肢として、大まかに分ければ、①そのまま治療を継続する、②薬剤を減量する、③薬剤を中止する、以上3つが挙げられる(図2)。減量・中止に関しても、ステロイド薬、MTXなどのcsDMARDs、bDMARDsのうち、どの薬剤を、どの順番で減量あるいは中止していくのかも考えていく必要がある(図2)。寛解状態を継続していくことは重要で、同じ治療を継続していくことで寛解状態を維持できる確立は上がるため同じ治療を継続していくという選択肢もある。その一方で、薬剤を継続することにより安全性や経済的(個人の経済的負担や医療経済性など)な問題が生じる可能性がある、その際は減量・中止が考慮されると考えられる。2016 update EULAR リコメンデーションのアルゴリズムにおいて、フェーズ1では「寛解維持の場合減量」、bDMARDs導入後のフェーズ2および3では「寛解維持の場合、減量/投与間隔の延長」の記載が加わった<sup>4)</sup>。そのリコメンデーションの12項目の条文の中で、「11. If a patient is in persistent remission after having tapered glucocorticoids, one can consider tapering bDMARDs, especially if this treatment is combined with a csDMARD (もし患者が寛解を維持したらステロ

イド薬を減量中止後に、特に csDMARD が併用されていれば bDMARDs の減量を考慮することができる)」「12. If a patient is in persistent remission, tapering the csDMARD could be considered (もし患者が寛解を維持したら csDMARD の減量を考慮することができるかもしれない)」という記載がある<sup>4)</sup>。ステロイド薬の長期使用では用量依存的に骨粗鬆症や易感染性など多くの副作用が問題となり、例え少量であってもステロイド薬による副作用リスクは残存する。従って、寛解を維持できた場合に、まず行うべき事はステロイド薬の漸減であり、少量のステロイド薬維持療法が必須と考えられる臓器障害合併例を除けば、最終的にステロイド薬中止を行うべきである。

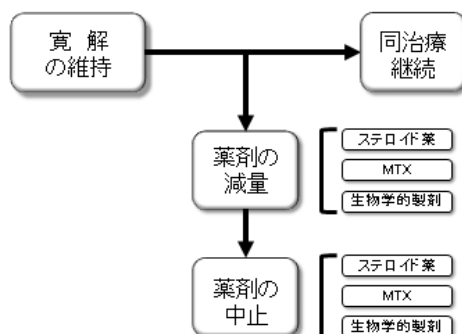


図2 寛解維持後の治療選択 (私見)

### 3. MTXの減量・中止

MTXはRA治療のアンカードラッグであり、効果があり副作用が無ければ同量で継続することが望ましい。しかし、MTXの(特に高用量での)長期投与により、間質性肺炎、感染症、肝障害、リンパ増殖性疾患、骨髄障害(この副作用は加齢、腎機能障害、低アルブミン血症や脱水などにより誘発リスクが上がる)などの副作用の懸念がある。MTX高用量でbDMARDを導入した場合は、MTXの減量を考慮できる症例もある。早期RA患者に対する高用量MTX併用でのセルトリズマブペゴル(CZP)の治療効果を検討したC-OPERA試験では、MTXをrapid escalationで16mg/週を目標として増量しているが、MTX+プラセボ群とMTX+CZP群でMTXの最高用量と維持量(MTX12mg/週程度)を比較しても両群に大きな差はなく、MTXとCZPを併用しても、CZPの影響によりMTXの副作用等で減量を余儀なくされることは少ないことが予測される<sup>5)</sup>。本邦においてMTXを高用量で導入した場合の維持量12mg/週程度と予測されるが、実際にbDMARD併用下でのMTX必要な投与量はどのくらいであろうか?MTX naïve RA患者にアダリムマブ(ADA)を導入する際の必要MTX用量を検討したCONCERT試験では、MTX 2.5mg/週あるいは5mg/週の低用量での導入では、効果も低く抗ADA抗体の産生率が高かったが、MTX中用量の10mg/週と高用量20mg/週では、臨床効果も抗ADA抗体の産生率にも差が無かった<sup>6)</sup>。また、本邦においてADAの市販後全例調査のサブ解析で行われたADAと併用するMTXにおけるbiologic-naïve患者及びbiologic-exposed患者の用量反応の差異をみた日本人RA患者7740例を対象としたレトロスペクティブコホート研究(MELODY study)の結果では、biologic-naïve患者では平均MTX用量6.2mg/週以上で低疾患活動性(LDA)達成率に差を認めなかったのに対して、biologic-exposed患者ではLDAを達成する患者の割合はMTXの用量依存的に増加し、LDAを達成するには、より多くの量のMTX投与量が必要であることを示唆する<sup>7)</sup>。以上からMTX高用量でbDMARD

を導入した biologic-naive の患者さんの場合、MTX は中用量（6mg/週～8mg/週）には減量が可能かもしれない。通常、MTX を至適用量（中用量）まで減量後は、MTX を併用しつつ bDMARD を減量・投与間隔の延長を考慮する流れとなるが、患者の状態（例えば MTX の血中濃度に影響を及ぼすような腎障害や加齢など）や併用 bDMARD の種類（例えば MTX 非併用でも効果が期待できるトシリズマブ[TCZ]などの非 TNF 阻害薬）によっては、MTX を更に減量、状況で中止の選択肢もあるかもしれない。

#### 4. 生物学的製剤の減量・投与間隔延長

bDMARD の減量・投与間隔延長という治療後の選択肢についてはどうだろうか？この選択肢に関しては製剤の免疫原性を考慮する必要がある。獲得免疫反応のパターンとして、①一次的な外来抗原の暴露に対して抗体産生を引き起こすが自然経過で終息するパターン（一過性過敏反応）、②十分な量の外来抗原暴露が持続的であれば一次的な免疫反応に終わるパターン（免疫寛容）、③極めて少ない抗原量から漸増することで免疫反応が抑制されるパターン（免疫寛容）、④断続的な外来抗原の曝露により免疫反応が増強するパターン（免疫増強）がある<sup>8)</sup>（図 3）。すなわち、獲得免疫応答は、「④」のパターンに示す様に断続的な抗原刺激により誘導されることから、免疫原性の高い bDMARD は有効血中濃度維持が断続的であると抗製剤抗体産生を増強することが考えられる。言い換えれば、免疫原性の高い bDMARD は、間隔延長/減量投与により有効トラフ値を下回ると抗薬物抗体を惹起する可能性が危惧される。一方で、「①」のパターンに示す様に、免疫原性の高い bDMARD でも十分な血中濃度が保たれていれば、抗薬物抗体の産生を抑制することができると考えられる。従って、生物学的製剤の減量・投与間隔延長の試みは免疫原性の低い bDMARD が考慮できる戦略だと考えられる。各 bDMARD と中和抗体産生率（各製剤のインタビューフォームより作成）を図 4 に示す。この結果から推測すると、免疫原性の低い bDMARD は、エタネルセプト (ETN)、ゴリムマブ (GLM)、CZP (MTX 併用下)、TCZ、アバタセプト (ABT) であり、これらの薬剤については、寛解状態が維持できれば、減量・投与間隔の延長が可能と考えられる。一方、インフリキシマブ (IFX)、ADA、MTX 非併用下の CPZ は、薬剤トラフ値がモニタリングできない状態 (IFX については「レミチェック Q<sup>®</sup>」が発売され有効トラフ値に達しているかどうかを判定できるようになったが) や抗薬物抗体を産生しやすい因子（例えば遺伝子などを含む体質など）がはっきりしない現状では、常用量を越しての減量や投与間隔延長はすべきでないとする。

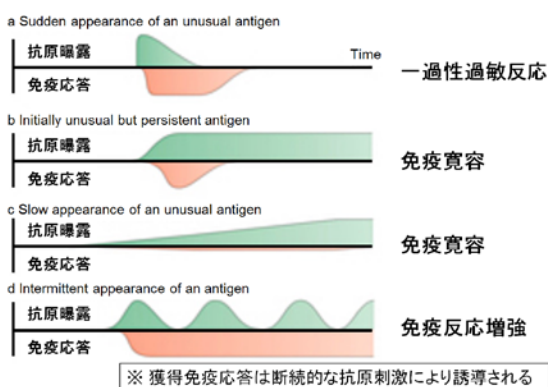


図 3 Discontinuity theory (文献 8 より引用改変)

|           |     | 用法・用量               | 4週間の通常用量 |  | 中和抗体産生率 |       |
|-----------|-----|---------------------|----------|--|---------|-------|
|           |     |                     | 投与開始時    |  | MTXあり   | MTXなし |
| TNF α     | INF | 3mg/kg/8w           | 162mg    |  | 23.1%   | —     |
|           |     |                     | 81mg     |  |         |       |
|           | ETN | 25～50mg/1w          | 200mg    |  | 不明      | 0.6%  |
|           | ADA | 40mg/2w             | 80mg     |  | 19.3%   | 44%   |
|           | GLM | 50mg/4w             | 50mg     |  | 0       | 4%    |
| non TNF α | CZP | 200mg/2w            | 800mg    |  | 1.2%    | 17.2% |
|           |     |                     | 400mg    |  |         |       |
| non TNF α | ABT | 500, 750, 1000mg/4w | 432mg    |  | 0       | 2.5%  |
|           |     |                     | 1000mg   |  | 1.4%    | 2.3%  |
|           |     |                     | 500mg    |  |         |       |

図 4 Bio の投与量と中和抗体産生率

【体重 54kg[（日本人女性の平均体重）]の場合】

(各製品のインタビューフォームより作成)

## 5. 生物学的製剤の中止

bDMARD の中止（バイオフリー）という治療後の選択肢はどうだろうか？バイオフリーのエビデンスをみると TNF 阻害薬による報告が多い。

MTX 効果不十分例を対象としたバイオフリーのエビデンスについて述べる。RRR 試験では MTX 効果不十分の中～高疾患活動性 RA 症例に IFX で治療を行って 1 年超して DAS28 <3.2（低疾患活動性）を維持出来た症例(N=114)を対象に休薬し、その 1 年後に評価（評価可能症例、N=102）して DAS 寛解+DAS 低疾患活動性を 55%に達成できたと報告している<sup>9)</sup>。また、MTX 効果不十分の中～高疾患活動性 RA 症例に ADA40mg/隔週+MTX で治療を行い、ADA 休薬条件（①DAS28-ESR<2.6 を 6 ヶ月以上維持、②ステロイド、NSAIDs 不使用、③MTX 投与量 12 週以上維持）を満たした RA 患者 75 例に対して、患者の休薬同意が得られた 52 例に対して ADA を休薬し、その 1 年後の経過を追った HONOR 試験の報告がある<sup>10)</sup>。ADA 休薬 1 年後の寛解継続率は 48%、低疾患継続率は 62%であり、寛解維持に影響を及ぼす予後因子として DAS28ESR（ROC 解析で 1.98 以下という深い寛解）が抽出された<sup>10)</sup>。さらに HONOR 試験のサブ解析で 2 年未満の早期 RA が 2 年超の長期 RA に比較して、ADA 休薬 1 年後の寛解・低疾患活動性達成率が有意に高い（早期 RA vs 長期 RA、それぞれ、寛解達成率：63.0% vs 33.3% [p=0.0346]、低疾患活動性達成率：77.8% vs 45.8% [p=0.0185]）ことが報告された<sup>11)</sup>。また、MTX 効果不十分の中疾患活動性 RA 症例に対して、MTX+ETN50mg/週で治療し 6 ヶ月以上 DAS28-ESR<2.6 を満たした場合、無作為で ETN を休薬し 1 年後の寛解継続率を研究した ENCOURAGE 試験での結果では、ETN 休薬 1 年後の寛解継続率は 53.6%であった<sup>12)</sup>。

MTX naïve の主に早期 RA を対象としたバイオフリーのエビデンスについては、IFX での BeSt 試験<sup>13)</sup>、ADA での HOPEFUL-2 試験<sup>14)</sup>、CZP での C-OPERA<sup>15)</sup>試験などがある。BeSt 試験では、抗リウマチ薬治療歴のない罹病期間 2 年以内の早期活動性 RA 患者を対象にして、異なる 4 つの治療戦略群、すなわち第 1 群：csDMARD 単独治療群（抗リウマチ薬の変更）、第 2 群：ステップアップ群（csDMARD の追加併用）、第 3 群：ステップダウン群および第 4 群：IFX+MTX 群に無作為に割り付けられ、低疾患活動性を目標として治療を行い DAS44 が低疾患活動性指標である 2.4 以下を得るために 3 ヶ月ごとに治療変更が定められたプロトコールに基づき行われ、一方、DAS $\leq$ 2.4 を 6 ヶ月間満たせば、csDMARD 1 剤のみの維持療法を目標として直前に使用していた薬物を減量または中止するという戦略で治療を行い各群の治療効果を比較した。はじめから IFX +MTX で治療した第 4 群においてのバイオフリー 1 年後の低疾患活動性達成率は 56%であった<sup>13)</sup>。HOPEFUL-2 試験は、MTX の使用経験のない早期 RA 患者（N=334）を対象にして、ADA+MTX の併用群と MTX 単独使用群に分け 26 週間後に比較した後に全例 ADA+MTX で更に 26 週治療し、治療開始後 52 週時点で患者の希望で ADA 継続群と ADA 休薬群に分けて 104 週後に両群を比較したものであるが、ADA を休薬した群の低疾患活動性達成率は 80%、継続した群の低疾患活動性達成率は 97%であった<sup>14)</sup>。C-OPERA 試験は、MTX 投与歴がなく予後不良因子を有する日本人早期 RA 患者を対象に、最大許容量の MTX 併用下における CZP の有効性及び安全性を、MTX を単独で投与した場合と比較した 1 年間の二重盲検無作為化比較試験を実施し、その後 1 年時で CZP を休薬して MTX のみを継続しながらさらに 1 年間経過を観察する試験である。その結果、1 年後の CZP フリー寛解率は約 70%であった<sup>15)</sup>。バイオフリーのエビデンスを大まかにまとめると、MTX 効果不十分 RA 患者に対するバイオフリーは、抗 TNF 抗体製剤：寛解 20～50%程度、低疾患 20～60%程度、他の抗 TNF 製剤：寛解 35～50%程度、低疾患 10～50%程度、非 TNF 製剤：寛解 40%程度、低疾患 60%程度、更に、MTX naïve RA 患者に対するバイオフリーは、抗 TNF 抗体製剤：寛解 50～80%程度、低疾患 50～80%程度、TNF 受容体製剤：寛解 40～50%程度、低疾患 60%程度、CZP：70%程度であり<sup>12, 14-16)</sup>、抗 TNF 抗体製剤、CZP の休薬後の寛解/低疾患活動性達成率が、特に早期で高いイメージである。なお、bDMARD を休薬しても再燃しなければ、休薬中の関節破壊の進行は認めず、仮に bDMARD 休薬中に再燃し

た場合も、免疫原性の高い抗 TNF 抗体製剤であっても再投与が可能であった 9,10,15,17)。

以上の点も踏まえ (私見も含まれるが)、bDMARD の休薬条件として、①罹病期間が短いこと、②休薬開始時に深い寛解に入っていること、③寛解導入までに期間が短いこと、④寛解がある程度の期間、維持出来ていること (最低 6 ヶ月以上の維持を推奨) が挙げられる (図 5)

1. 罹病期間が短いこと
2. 休薬開始時に深い寛解に入っていること
3. 寛解導入までに期間が短いこと
4. 寛解がある程度の期間、維持出来ていること

図 5 生物学的製剤の休薬条件 (私見)

## 7. おわりに

最後に生物学的製剤の休薬についての 3 か条のリコメンデーションを紹介する (図 6) 19)。

① If patients have low disease activity or been in remission for at least months, consider trying it.

(もし患者が低疾患活動性あるいは寛解を達成して、少なくとも 6 ヶ月たったら休薬を考慮する)

② Once biologics are discontinued, keep monitoring disease activity, functional ability and radiological damage progression.

(一旦生物学的製剤が休薬されたなら疾患活動性、機能的な能力そして放射線学的障害の進行についてしっかりモニタリングする)

③ Restart treatment as soon as it appears that the disease is relapsing.

(疾患の再燃が認められたら出来るだけ早く治療を再開する)

1. If patients have low disease activity or been in remission for at least months, consider trying it. (もし患者が低疾患活動性あるいは寛解を達成して、少なくとも6ヶ月たったら休薬を考慮する)
2. Once biologics are discontinued, keep monitoring disease activity, functional ability and radiological damage progression. (一旦生物学的製剤が休薬されたなら疾患活動性、機能障害および放射線学的損傷の進行についてしっかりモニタリングする)
3. Restart treatment as soon as it appears that the disease is relapsing. (疾患の再燃が認められたら出来るだけ早く治療を再開する)

図 6 生物学的製剤の休薬リコメンデーション (文献 19 より引用)

以上、RA 生物学的製剤治療寛解後の治療方針について私見も含めて紹介した。今後の RA 臨床の一助なれば幸いである。

## 文献

- 1) Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of

- Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-2581.
- 2) Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW et al. recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631–637.
  - 3) Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016;75:3-15.
  - 4) Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76:960-977.
  - 5) Atsumi T, Tanaka Y, Yamamoto K et al. Clinical benefit of 1-year certolizumab pegol (CZP) add-on therapy to methotrexate treatment in patients with early rheumatoid arthritis was observed following CZP discontinuation: 2-year results of the C-OPERA study, a phase III randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1348-1356.
  - 6) Burmester GR, Kivitz AJ, Kupper H et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1037-44.
  - 7) Koike T, Harigai M, Ishiguro N et al. Effect of Methotrexate Plus Adalimumab on the Achievement of Rheumatoid Arthritis Therapeutic Goals: Post Hoc Analysis of Japanese Patients (MELODY Study). *Rheumatol Ther* 2016;3:129-141.
  - 8) Pradeu T, Jaeger S, Vivier E. The speed of change: towards a discontinuity theory of immunity? *Nat Rev Immunol* 2013;13:764-9.
  - 9) Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T et al. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1286-91.
  - 10) Tanaka Y, Hirata S, Kubo S et al. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:389-395.
  - 11) Hirata S, Tanaka Y. Combination therapy for early rheumatoid arthritis: a treatment holiday perspective. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2015;8:115-22.
  - 12) Yamanaka H, Nagaoka S, Lee SK et al. Combination therapy for early rheumatoid arthritis: a treatment holiday perspective. *Mod Rheumatol*. 2016;26:651-61.
  - 13) van der Bijl AE, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK et al. Infliximab and methotrexate as induction therapy in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2129-34.
  - 14) Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N et al. Adalimumab discontinuation in patients with early rheumatoid arthritis who were initially treated with methotrexate alone or in combination with adalimumab: 1 year outcomes of the HOPEFUL-2 study. *RMDOpen* 2016;2:e000189. doi:10.1136/rmdopen-2015-000189
  - 15) Atsumi T, Tanaka Y, Yamamoto K et al. Clinical benefit of 1-year certolizumab pegol (CZP) add-on therapy to methotrexate treatment in patients with early rheumatoid arthritis was observed following CZP discontinuation: 2-year results of the C-OPERA study, a phase III randomised trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1348-1356.
  - 16) Y. Tanaka, S. Hirata, B. Saleem et al. Discontinuation of biologics in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31 (Suppl. 78):S22-S27.
  - 17) Klarenbeek NB, van der Kooij SM, Güler-Yüksel M et al. Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: exploratory analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:315-319.
  - 18) van den Broek M1, Lems WF, Allaart CF. Do we need guidelines to stop as well as to start biological therapies for rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:S21-6.