

RAにおける抗TNF α 療法の臨床成績

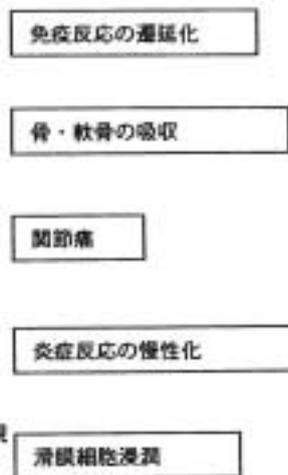
大塚 毅 九州大学病態修復内科学
(2002年、第3回博多リウマチセミナー)

表1

TNF α 抑制機序	薬品名または物質名	適応または開発対象疾患
モノクローナル抗体	Infliximab (remicade) (キメラ型抗TNF α 抗体)	Crohn病, RA
	CDP571 (humicade) (ヒト型化IgG4抗TNF α 抗体)	Crohn病, RA
	CDP870 (ヒト型化抗TNF α 抗体)	RA, Crohn病
	D2E7 (完全ヒト抗TNF α 抗体)	RA
可溶性受容体	Etanercept (enbrel) (sTNFRp75:Fc融合蛋白)	RA, JRA
	Lenercept (sTNFRp55:Fc融合蛋白)	RA
	PEG化sTNFRp55	RA
結合蛋白	TBP-1 (TNF結合蛋白)	RA, Crohn病

1.モノクローナル抗体

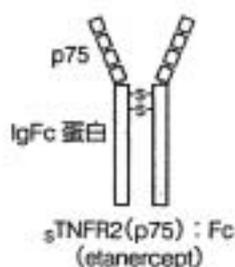
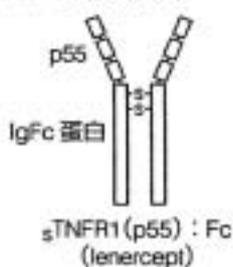
■ : マウス抗体成分 □ : ヒト抗体成分



コラゲナーゼ産生
プロスタグランジン合成
HLA classII抗原の発現
IL-6等の産生

接着分子(ICAM-1など)の発現
IL-1, IL-8, PAFなどの産生

2.TNFR:Fc融合蛋白



3.PEG化TNFR

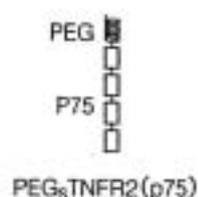
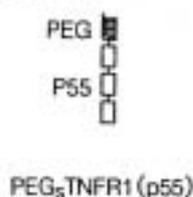


図1 TNF α のRA患者体内での作用

Infliximab (remicade) は米国にてクローン病 (1998) とRA (1999年11月) に適応が承認された。RAにはMTXに抵抗性であること。MTXに追加して3mg/kgを2カ月に1回点滴静注。Etanercept (enbrel) は1998年にRA治療が承認された。PEG化sTNFRp55はPEG添加により血中半減期が長い。

図2 TNF α 阻害製剤の構造

RAの生物製剤治療

Infliximab (remicade)

即効性 (1~2週)・MIX 併用で効果増強・骨破壊予防 (臨床症状無改善例でも)

表1 infliximab 臨床第2相二重盲検試験

	プラセボ	1 mg/kg	10 mg/kg
20% Response	8% (2/24)	44% (11/25)	75% (19/24)
検定 (対プラセボ)	—	P=0.002	P<0.001
50% Response	8% (2/24)	28% (7/25)	58% (14/24)
検定 (対プラセボ)	—	P=0.049	P<0.001

1期以上のDMARDに無効なRA患者を対象として、プラセボまたはinfliximab(1または10mg/kg)の単剤投与をおこなひ、投与4週後のPainVASの基準で評価された。infliximab投与群では、プラセボ群にくらべ、両用量とも有意に改善効果がみられた。

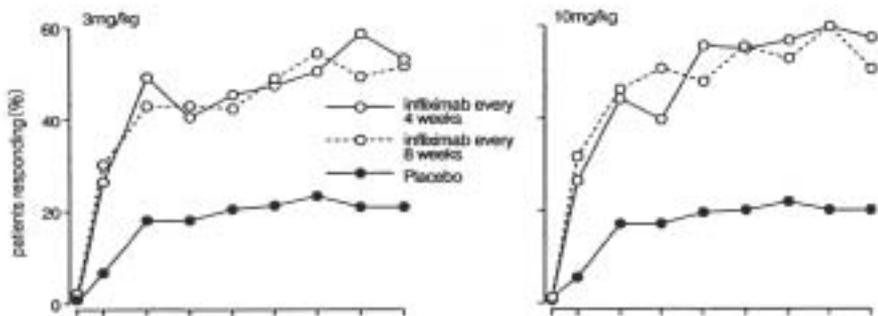


図1 infliximabとMTXの併用療法 (文献4)¹⁾ 改変引用

MTXの効果が不十分 (7.5~15mg/週を6ヶ月以上投与されてなお活動性)のRA患者428例を例を、プラセボ群、infliximab 3mg/kg/4週群、同3mg/kg/8週群、同10mg/kg/4週群、同10mg/kg/8週群の5群に分け、(a) ACR20%達成率、(b) 腫脹関節数、(c) CRP値の推移をみた。プラセボ群 (●-●) にくらべ、ほかの4群 (○-○、○-○) ではいずれの項目も投与2週後で有意に改善し、その効果は30週持続した。しかし infliximabを投与された4群間では差はなかった。

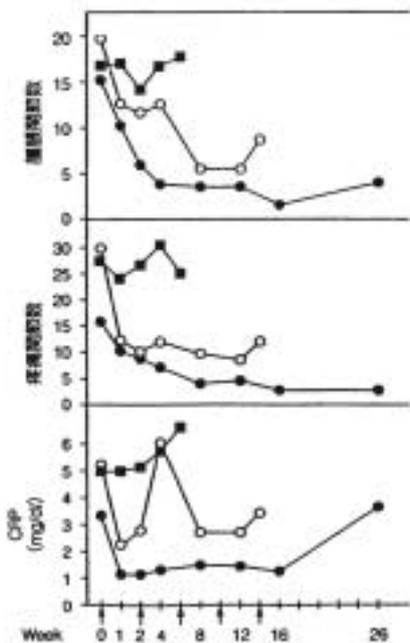


図2 infliximabとMTX併用

MTXの効果が不十分 (図4参照)のRAを、MTX継続群 (■-■)、1mg/kgのinfliximab単剤群 (○-○)、1mg/kgのinfliximabとMTX併用群 (●-●)の3群に分け、腫脹関節数、疼痛関節数およびCRP値の推移をみた。併用群では各項目がさらに低下し、かつ infliximab投与 (↑) 中止後も長期にわたり効果が持続した。

* 完全ヒト抗TNF α 抗体 (D2E7) 1回投与 (2週間の追跡) 急速な臨床症状改善・CRP改善・リンパ球増加
血清IL-1b不変 IL-RaとIL-6は低下 (24時間以内に出現し2週間継続) 2週間では組織学的変化はなかった。

問題点

中和抗体

中止後の再燃

副作用・有害事象

投与直後に出現するもの

(頭痛20%、消化器症状10%)

投与後しばらくして出現するもの

死亡 (555例中3例) 眼内炎1例

悪性腫瘍 (悪性リンパ腫) しかし約3

%の頻度は一般と同等といわれる)

自己免疫現象 (抗核抗体29%、抗DNA抗体7%) SLE発症0.6%)

*MTXとの併用で自己抗体の出現頻度が抑えられる。

*キメラ抗体なので、反復投与により約50%にヒト抗キメラ抗体 (HACA) 出現

→効果の持続が徐々に短くなる可能性。

(MTXの併用はHACAを抑制する)

*抗TNF α 抗体が補体存在下で細胞表面TNF α に結合すると細胞融解作用あり。

*感染症はMTX単独使用群よりも上気道感染の発症頻度が高いようだ。

表2 infliximabの副作用発現 (MTX併用時) (文献1)

	placebo	Infliximab (3mg/kg)		Infliximab (10mg/kg)	
		(8週間毎)	(4週間毎)	(8週間毎)	(4週間毎)
重篤な副作用 (%)	18 (21)	10 (11)	14 (16)	17 (20)	16 (20)
重篤な感染症	7 (8)	2 (2)	6 (7)	7 (8)	6 (7)
注射過敏反応	0	0	0	0	0
抗核抗体	18/69 (26)	50/74 (68)*	40/64 (62)*	44/71 (62)*	34/64 (53)*
抗DNA抗体	0/84	5/88 (10)**	9/85 (11)**	9/87 (10)**	6/81 (7)

*P<0.001 **P=0.003

Etanercept (enbrel)

即効性 (4~12週)・MTX併用で効果増強・早期RA骨破壊予防 (MTXより有効) JRAにも有効 (3ヵ月後74%の症例に)

表3 etanerceptによるACR 20%および50%改善基準の有効率 (文献12)

	エタネルセプト (mg/m ²)			p値*	
	プラセボ	0.25	2		16
症例数	44	46	46	44	
ACR 20%の有効率 (%)					
1ヵ月	20	28	48	59	0.001
2ヵ月	18	28	43	68	<0.001
3ヵ月	14	33	46	75	<0.001
ACR 50%の有効率 (%)					
1ヵ月	2	9	15	25	0.011
2ヵ月	5	9	24	27	0.006
3ヵ月	7	9	22	57	<0.001

*F検定による

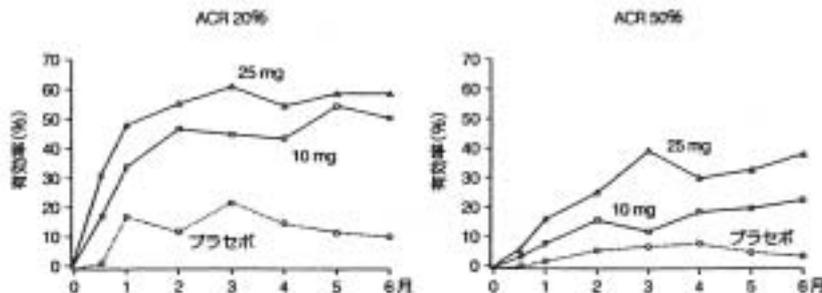


図3 etanerceptによるACR 20%および50%改善基準の有効率6ヵ月 (文献10)

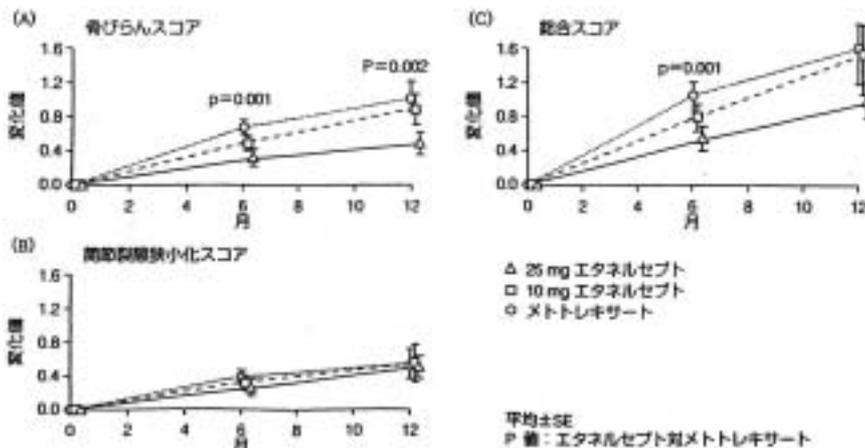


図4 etanercept投与による関節破壊の進行の抑制効果 (Sharp法) (文献9)

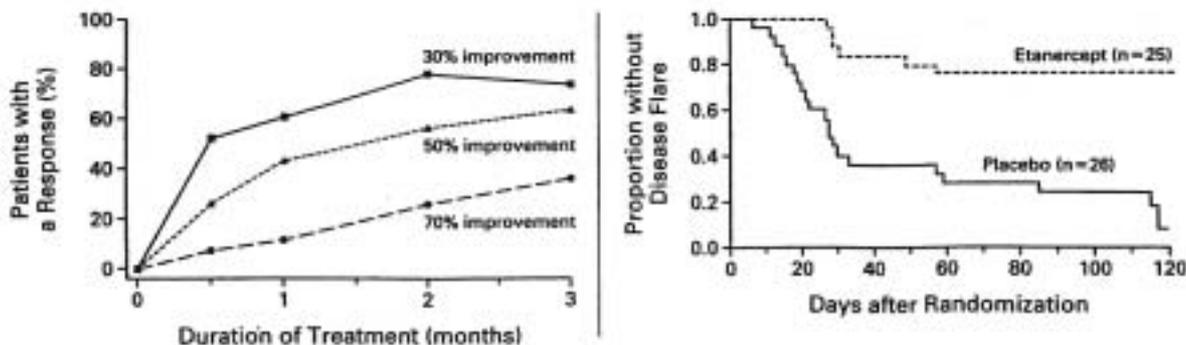


図5 JRAに対するetanerceptの有効性

ただし、1年後の疾患活動性の改善はMTX投与群と有意差はでなかった。

問題点

1. 週2回の注射

* 細胞表面TNF α を介した細胞融解作用はない。

副作用・有害事象

1. 注射部位の反応

2. 重篤な感染症への注意が必要

臨床試験では報告がなかったが、etanercept治療開始後2-16週後に敗血症を含めた30例の重症感染症の報告 (6例死亡)

3. 新たな自己免疫疾患合併 (SLE, MS)

再生不良性貧血

悪性腫瘍の合併

* 抗 etanercept 抗体は3%に出現 (効果減弱なし)

* アレルギー反応なし

表4 etanerceptとMTX併用によるACR 20、50/70%改善基準の有効率 (文献11)

	MTX+	MTX+	p値
	プラセボ	エタネルセプト	
症例数	30	59	
ACR 20%の有効率 (%)			
12週	33	66	0.003*
24週	27	71	<0.001
ACR 50%の有効率 (%)			
12週	0	42	<0.001*
24週	3	39	<0.001*
ACR 70%の有効率 (%)			
12週	0	15	0.03**
24週	0	15	0.03**

*F検定, **Fisher 直接確率検定

【文献】

Infliximab

- 1) Lipsky PE et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of RA. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in RA with Concomitant therapy Study Group. *N Engl J Med* 343 (22) : 1594-602, 2000.
- 2) Ulfgren AK et al. Systemic anti-tumor necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis down-regulates synovial tumor necrosis factor alpha synthesis. *Arthritis Rheum* 43 (11) : 2391-6 2000.
- 3) Charles PJ et al. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in RA patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha : findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum* 43 (11) : 238-90, 2000.
- 4) Maini R et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in RA patients receiving concomitant methotrexate : a randomized phase III trial. *Lancet*. 354 (9194) : 1932-9. 1999.
- 5) Maini RN et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in RA. *Arthritis Rheum* 41 (9) : 1552-63, 1998.

Etanercept

- 6) Hau M et al. High resolution ultrasound detects a decrease in pannus vascularisation of small finger joints in patients with RA receiving treatment with soluble tumor necrosis factor alpha receptor (etanercept). *Ann Rheum Dis* 61 (1) : 55-8, 2002.
- 7) Lovell DJ et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile RA. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group*. *N Engl J Med* 342 (11) : 763-9, 2000.
- 8) Moreland LW et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with RA. *J Rheumatol* 28, 1238-44, 2001.
- 9) Bathon JM et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early RA. *N Engl J Med*, 343, 1586-93, 2000.
- 10) Moreland LW et al. Etanercept therapy in RA, A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 130, 478-86, 1999.
- 11) Weinblatt ME et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor : Fc fusion protein, in patients with RA receiving methotrexate. *N Engl J Med*, 340 (4) : 253-9, 1999.
- 12) Moreland LW et al. Treatment of RA with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 337 (3) : 141-7, 1997.
- 13) Robinson WH et al. Demyelinating and neurologic events reported in association with tumor necrosis factor alpha antagonism: by what mechanisms could tumor necrosis factor alpha antagonists improve RA but exacerbate multiple sclerosis? *Arthritis Rheum* 44 (9) : 1977-83, 2001.
- 14) Smith KJ et al. Rapid onset of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with RA after starting tumor necrosis factor alpha receptor IgG1-Fc fusion complex therapy. *J Am Acad Dermatol* 45 (6) : 953-6, 2001.
- 15) Bleumink GS et al. Etanercept-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Rheumatology* 40 (11) : 1317-9. 2001.

PEG化sTNFRp55

- 16) Moreland LW et al. 3rd Phase I/II trial of recombinant methionyl human tumor necrosis factor binding protein PEGylated dimer in patients with active refractory RA. *J Rheumatol* 27 (3) : 001-9. 2000.

D2E7 (完全ヒト抗TNF α 抗体)

- 17) Barrera P et al. Effects of treatment with a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody on the local and systemic homeostasis of interleukin 1 and TNF α in patients with RA. *Ann Rheumat Dis* 60 (7) : 660-669, 2001.

Review

- 18) Moreland LW et al. Early RA : a medical emergency? *Am J Med* ; 111 (6) : 498-500, 2001.