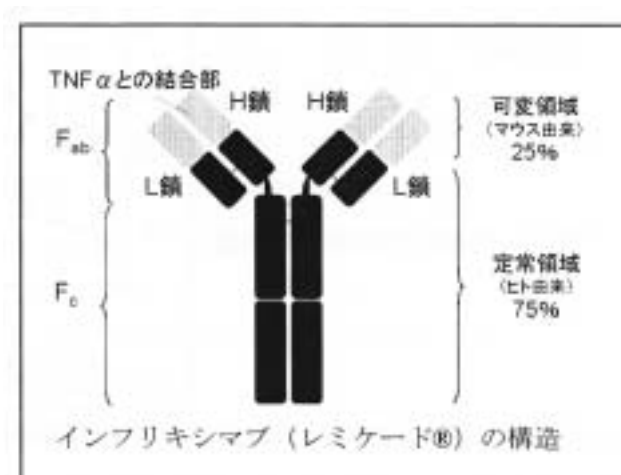


レミケードの維持療法とその成績

平田 剛 独立行政法人国立病院機構 九州医療センター リウマチ科 整形外科
(2005年、第6回博多リウマチセミナー)

★レミケード概論

レミケード® (Remicade®; 一般名 インフリキシマブ、Infliximab) はヒト TNF α (Tumor Necrosis Factor alpha) に対して特異的なマウス型モノクローナル抗体由来の変領域トヒト IgG1 の定常領域を有するモノクローナル抗体で、1991年に米国にて臨床治験、1999年8月クローン病治療薬として、1999年11月にはRA治療薬としてFDAに承認された。日本では1996年にクローン病に対する第II相試験、2002年1月にクローン病治療薬として輸入承認。RAに対しては2003年7月承認、同年9月より臨床での使用が可能となった。(文献1)

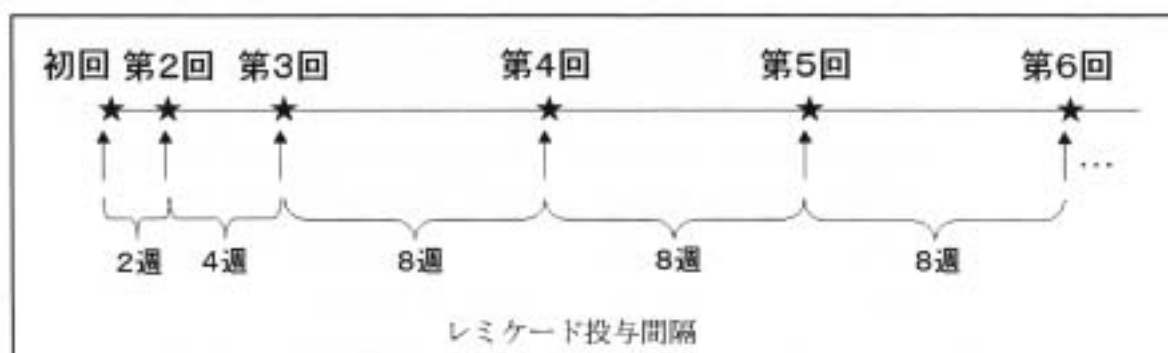


★適応と使用法 (本邦) 備付文書より

適応: 既存の治療法 (DMARDs 等) で効果不十分な RA

用法: RA に対しては 3mg/kg (クローン病には 5mg/kg)、MTX 6mg/wk 以上の併用。

初回投与後、2週後、さらに4週後、以後は8週ごと点滴静注にて投与



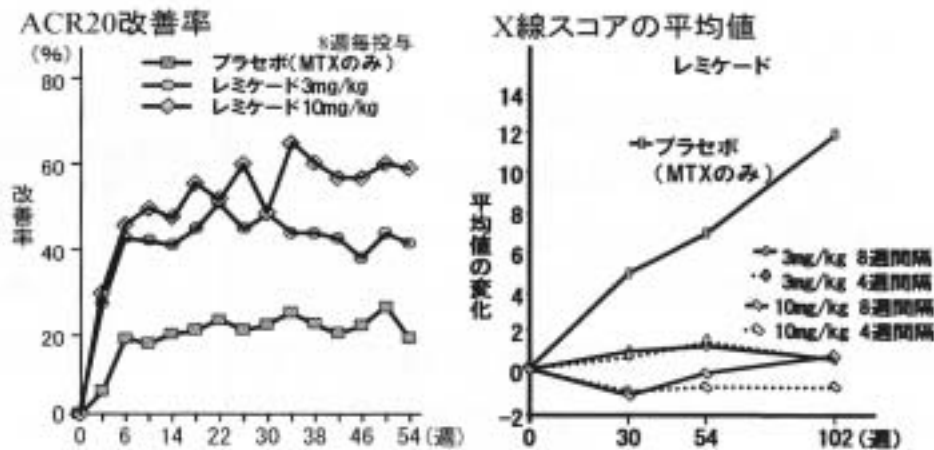
★維持療法

(1) 欧米で大規模臨床試験—長期投与の ATTRACT と初期 RA への投与の ASPIRE が有名

[A] ATTRACT ; Anti-TNF α Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy

対象は MTX 投与にても活動性のある RA で、全例 MTX 併用し 1 回投与量 3mg/kg と 10mg/kg、投与間隔 4 週と 8 週にわけプラセボ群もあり。

早期より RA の活動性が抑制され、関節破壊の抑制効果も MTX に比べ強い。X 線スコアの改善が見られる例も多い。また、レミケード不応 (ACR20 を満たさない) 例でも関節破壊抑制効果は認められた。



ATTRACT Study での長期投与試験

[B] ASPIRE ; Active Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset
発症 3 年以内で MTX 未使用の早期 RA、2,6 週後、8 週間隔、54 週までプラセボ、レミケード 3mg/kg、6mg/kg

骨びらんの無い症例 (0 週) の予後 : 54 週での骨びらん無し症例の割合

| | |
|--------------------|-----------------|
| MTX + プラセボ | 58% |
| MTX + レミケード 3mg/kg | 78% (p = 0.037) |
| MTX + レミケード 6mg/kg | 79% (p = 0.028) |
| MTX + レミケード群 | 79% (p = 0.012) |

54 週終了時での骨関節破壊進行の無い割合 (VdH-Score)

| | |
|--------------------|-----------------|
| MTX + プラセボ | 49% |
| MTX + レミケード 3mg/kg | 62% (p = 0.002) |
| MTX + レミケード 6mg/kg | 65% (p < 0.001) |
| MTX + レミケード群 | 64% (p < 0.001) |

※骨びらんの無い早期の症例への投与では骨びらんなしの状態を維持できる

(2) HACA の出現頻度

HACA-human anti-chimeric antibody ;レミケードはマウス由来の蛋白を含むキメラ抗体であり、レミケードへの自己抗体の出現が不応性、アレルギー反応の原因として示唆されている。

RA の生物製剤治療

海外臨床試験での HACA 陽性率 (文献 3 : 海外臨床試験) : 投与量、MTX の有無により HACA 陽性率に差があるが 0.0 ~ 57.1% であった。

日本での HACA 陽性率 : 正確な調査はない。承認前臨床試験での 29 例で 12 例陽性 (41%)、6 例陰性、11 例測定不能。(臨床試験終了後 12 週)。投与時反応と HACA 陽性に明確な関連性は認められなかった。

(3) 不応例への増量の効果 (文献 4 : START 試験)

活動性 RA 患者 354 例へのレミケード投与。

22 週 (5 回目投与前) まではレミケード 3mg/kg 投与。以後不応なら 1.5mg/kg ずつ増量

増量は 105 例 (70%) 必要であった。54 例が 22 週での不応例で、漸次増量。51 例は 22 週で有効かつその後の悪化 (Flare) で増量した例。

うち 4.5mg/kg で維持できたものは 67 例 (全体の 19%)、6mg/kg では 23 例 (6%)、7.5mg/kg では 11 例 (3%)

※増量例での重症感染症の増加はなかった。本邦では RA に対して 3mg/kg での投与しか認められておらず、増量は今後の検討課題。

(4) エンブレル (完全ヒト型抗 TNF α 抗体 ; エタネルセプト) へのスイッチ (文献 5)

レミケードによる副作用中止例、不応例、MTX 使用不能例には今春に発売が予定されているエンブレルの投与が候補に挙げられる。

レミケードとエンブレルの両者の投与歴がある 31 例

[A] レミケード→エンブレル 13 例

レミケードで副作用中止後、エンブレル投与という例が多い

レミケード投与時の DAS 4.1 → エンブレル投与時の DAS 3.6 ($p < 0.05$)

ACR-N には差がなかった。

※エンブレル投与前でのレミケードの効果が残っており、エンブレル投与により DAS28 及び腫脹関節数はさらに減少。

しかし、ACR20 達成率は有意差なし。

[B] エンブレル→レミケード 18 例

エンブレル無効中止例でもレミケード投与により DAS28、ACR-N の改善あり。

※エンブレル無効でも同種の TNF α 抗体であるレミケードは有効であった。

(5) レフルノマイド (アラバ®) との併用

【A】 アラバとの同時投与：アラバ100mg x 3 日間、20mg /日で維持、2 週目より通常のプロトコールでレミケード3mg/kg を開始。(前向き研究、文献6)

32 週でACR20 達成が80%以上、ACR70 達成は46%

20 例の全例副作用あり。12 例副作用中止、4 例はアラバ減量

※ほぼ同時開始の Study であり、副作用発現率が高い。

【B】 アラバへのレミケード追加投与 (後ろ向き研究、文献7)

85 例にアラバ投与後のレミケード追加投与。腫脹関節数、疼痛関節数、CRP 値は60%程度に改善。ACR コアセットでの評価はされていない。34%に副作用。感染症10 例。

Infusion reaction は0.7% (3 回) あり。

※有効性あり、副作用は単独投与での既知の範囲だが解析には例数が少なかった

★レミケード療法の再開

遅発性過敏症：レミケードの再投与時に遅発性過敏症 (発疹、発熱、掻痒、手・顔面浮腫、多関節痛、蕁麻疹、頭痛等が投与後3 日～12 日に出現)

遅発性過敏症の出現頻度：投与間隔が14 週以内の2,500 回以上の再投与では遅発性過敏症は認められていない。80 週以上では遅発性過敏症の報告があるが、14～79 週での再投与例の経験が極めて少なく遅発性過敏症を起こす可能性のある最小投与間隔については未だ不明である。現時点では14 週以上間隔をあげた場合の再投与については遅発性過敏症への注意が必要である。

【文献】

- 1)レミケード製品情報概要 2003年 田辺製薬
- 2)レミケード点滴静注用100備付文書http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/239940_2F1026_1_05/
- 3) 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 rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 1998 41 (9) : 1552-63.
- 4) ACR2004 抄録集 No.364
- 5) van Vollenhoven R, Treatment with infliximab (Remicade) when etanercept (Enbrel) has failed or vice versa: data from the STURE registry showing that switching tumour necrosis factor alpha blockers can make sense. Ann Rheum Dis. 2003 Dec ; 62 (12) : 1195-8.
- 6) Kiely PD, Rheumatology Infliximab and leflunomide combination therapy in rheumatoid arthritis : an open-label study. Rheumatology (Oxford) . 2002 Jun ; 41 (6) : 631-7.
- 7) Hansen KE, The safety and efficacy of leflunomide in combination with infliximab in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 2004 51 (2) : 228-232