

これから発売される生物学的製剤とDMARD

末松 栄一 国立病院機構九州医療センター膠原病内科
(2007年、第8回博多リウマチセミナー)

はじめに

米国リウマチ学会より2002年に提唱された関節リウマチ(RA)治療ガイドライン¹⁾では、生物学的製剤は3ヶ月間のmethotrexate(MTX)治療で効果不十分なRA患者に投与すべきであるとされていた。2004年にVeniceで行われた会議でのconsensus statement²⁾によると抗TNF療法はMTXを中心としたDMARDで活動をコントロールできないRAで、妊娠、授乳、感染症、心不全、肝炎ウイルスやHIV感染、生ワクチンの接種、肺結核や脱髄性疾患の既往などに注意して適応を判断するように勧められている。一方、2006年Sorrentoでのconsensus statement³⁾では抗TNF療法は一般にはMTXを含むDMARD治療で効果不十分な活動性のRA患者が適応となるが、症例によっては最初からの使用や他のDMARDとの併用療法の有用性が認められてきており、その使い方に幅が出てきている印象である。現在、本邦ではinfliximab, etanerceptの2種類の生物学的製剤が認可され、RAの治療に大きな変革をもたらしている。今後さらに多くの生物学的製剤が登場する予定であり、より一層の治療法の進歩が期待されている。

1. Adalimumab

ヒト抗TNF α モノクローナル抗体のH鎖およびL鎖遺伝子をチャイニーズハムスター(CHO)細胞に導入することにより作成された完全ヒト型抗TNF α モノクローナル抗体である。IgG1クラスに属し分子量は148,000である。単回皮下または静脈注射した際の生物学的半減期は約2週間である。Adalimumabは2002年12月米国で、2003年9月欧州で承認された。適応はDMARD治療抵抗性の、中等度から重症の活動性RA患者における症状の改善、ならびに骨関節破壊の進行抑制であり、単独あるいはMTX、もしくは他のDMARDとの併用で投与される。投与方法は40mg/kgを2週に1回皮下注する。

臨床成績に関しては、MTX抵抗性のRA患者271名を対象としたARMADA試験⁴⁾において、24週の時点でACR20はadalimumab 20mg投与群で47.8%、40mg投与群で67.2%、80mg投与群で65.8%であった。また4年間継続した成績⁵⁾ではACR20、ACR50、ACD70はそれぞれ78%、57%、31%であった。62%の患者が治療を継続しており、中止例は効果不十分8%、有害事象12%、その他の理由18%であった。43%が臨床的寛解(DAS28<2.6)に達していた。しかも多くの患者においてステロイド(63%)、MTX(42%)、両方(12%)の減量が得られた。一方、PREMIER試験⁶⁾ではadalimumab 40mg/2週皮下注+MTX、adalimumab単独、MTX単独の3つの治療法の比較が行われた。52週の時点でのACR50はそれぞれ62%、42%、46%でありadalimumabとMTXの併用療法の有用性が示された。さらにadalimumabはinfliximab中止例においても有効であることが報告されている。有害事象としては感染症、ループス様症候群、脱髄性疾患の増悪などinfliximabと共通しているが、皮下注射であるため、注射部位反応が認められる。

2. Golimumab (CNTO148)

Golimumabはセントコア社が開発した皮下注射可能な完全ヒト型抗TNF α モノクローナル抗体である。IgG1クラスに属し分子量は149,700である。膜結合型および可溶性ヒトTNF α と強く結合し、infliximabよりさらに強い抗TNF α 活性を有する。一般的な生物活性はinfliximabの2~4倍と推定されている。米国第II相試験での結果は、golimumab 50mgまたは100mgを2週または4週間隔の皮下注射でプラセボ群よりも有意な臨床効果を示したが、効果に明らかな用量依存性は見られなかった。

3. Tocilizumab (Actemra : アクテムラ)

Tocilizumab はマウスの抗ヒト IL-6 受容体モノクローナル抗体から相補性決定領域 (Complementarity-determining region: CDR) のみを残して、他をすべてヒト IgG1 に置換したヒト化抗ヒト IL-6 受容体モノクローナル抗体である。IL-6 受容体システムは IL-6 が直接結合する IL-6 受容体とシグナル伝達に関与する gp130 から構成される。IL-6 が IL-6 受容体に結合すると gp130 の 2 量体が形成され、gp130 を介してシグナルが細胞内へ伝達される。血中、体液中には可溶性 IL-6 受容体が存在し、同じくシグナル伝達に関わっている。したがって IL-6 系を阻害するためには膜型 IL-6 受容体と可溶性 IL-6 受容体の両方をブロックする必要がある。Tocilizumab はこれら膜型 IL-6 受容体と可溶性 IL-6 受容体の両方に結合し IL-6 の結合を阻害する。分子量は 148,000 で半減期は 8mg/kg の 3 回使用で約 10 日である。投与方法は 8mg/kg を月 1 回静注する。

関節リウマチに対する成績は後期第 II 相試験⁷⁾ (164 例) において 8mg/kg 投与群では 12 週後の ACR20、50、70 はそれぞれ 78.2%、40.0%、16.4%であった。引き続き行われた継続試験 (143 例) では 48 週の時点で ACR20、50、70 はそれぞれ 79.3%、52.1%、27.3%であり経過とともに改善し、効果が維持された。また MTX 効果不十分な RA127 例を対象とする臨床第 III 相試験では、ACR20、50、70 はそれぞれ 80.3%、49.2%、29.5%であり対照群の 25.0%、10.9%、6.3%に比べ有意に有効であった。さらに骨、関節破壊の進行を抑制する効果も確認された⁸⁾。主な有害事象は高コレステロール血症、高中性脂肪血症、感染症であった。

4. Abatacept

Abatacept はヒト CTLA4 の細胞外ドメインとヒト IgG の Fc 部分を結合させた完全ヒト化遺伝子組み換え融合蛋白であり、選択的共刺激調節剤と呼ばれる新しい分野に属する。CTLA4 は活性化された T 細胞上に発現し、自身は T 細胞へ抑制のシグナルを発して活性化 T 細胞を抑制する働きがある。一方、可溶性分子としての CTLA4 は CD80/86 をブロックすることにより T 細胞の活性化を抑制する。静脈に投与された場合の半減期は約 15 日である。LEA29Y は abatacept の 2 つのアミノ酸を変換したもので、CD86 に対する親和性が増加している。Abatacept は Orencia の商品名で米国では 2005 年 12 月に認可されている。投与方法は 2 ~ 10mg/kg を月 1 回静注する。

臨床成績は第 II 相試験⁹⁾ では MTX 抵抗性の RA に abatacept 10mg/kg が投与され、6ヶ月および 12ヶ月後の ACR20、50、70 はそれぞれ 60.0%、36.5%、16.5%、および 63.0%、42.0%、21.0%でありプラセボ群に比べ有効であった。AT-TAIN 試験¹⁰⁾ では、抗 TNF α 抗体を使用しても効果が得られなかった 391 名が登録された。1 剤以上の DMARD と共に abatacept を第 1 日、第 15 日、第 29 日、その後 28 日毎に 10mg/kg の量が投与された。6ヶ月間観察した結果、ACR20、50、70 はそれぞれ 50.4%、20.3%、10.2%であり、プラセボ群の 19.5%、3.8%、1.5%と比較して高い有効性が認められた。しかも重篤な有害事象は abatacept 群の 10.5%に対してプラセボ群は 11.3%と有意差は認められなかった。Abatacept は T 細胞を抑制することから SLE への効果も期待されていたが、現在のところ有効性は示されていないようである。

5. Rituximab (Rituxan : リツキサシ)

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、抗体依存性細胞障害活性 (ADCC) や補体依存性細胞障害活性を介して、あるいはアポトーシスを誘導して B 細胞を除去する。B 細胞のマーカーである CD20 は pre-B 細胞と成熟 B 細胞に発現されている。投与方法は 375mg/m² を週 1 回、または 750mg/m² を 2 週に 1 回静注する。

臨床成績に関して Edward ら¹¹⁾ は、MTX 不応性の RA161 例を対象とした 2 重盲検試験を行った。少なくとも 10mg/週以上の MTX 投与にも関わらず、疼痛、腫脹関節数 ≥ 8 で、CRP ≥ 1.5 mg/dl, ESR28mm \geq 時、朝のこわばり ≥ 45 分の 3 項目中 2 項目を満たす活動性 RA を対象とした。48 週までの経過では ACR50 が 35%を維持しており、期待できる成績であった。Rituximab の特徴として 2 回のみでの投与にもかかわらず、CD19 細胞は長期に渡って低下し、リウマトイド因子も低下し続けていることが観察されたが、免疫グロブリンの定量では変化が見られず、形質細胞への影響はないと考えられている。

さらに第Ⅱ相試験 (DANCER 試験)¹²⁾ では 500mg または 1000mg (各々隔週で 2 回) を投与後、MTX のみで治療を続けた。24 週後の ACR20、50、70 はそれぞれ 55%、33%、13%および 54%、34%、20%でありプラセボ群に比べ有意に効果が見られた。またインフリキシマブ抵抗性 RA520 例に対するリツキシマブ二重盲検第Ⅲ相臨床試験 (REFLEX 試験)¹³⁾ では ACR20、50、70 はそれぞれ 51%、27%、12%でありプラセボ群の 18%、5%、1%に比べ有意に効果を認め、また 24 週後に 65%が EULAR 反応性を示した。

有害事象として B 型肝炎ウイルスキャリアーにおける劇症肝炎や、進行性白質脳症の発症などに注意が喚起されている。

6. T-614 (Iguratumod)

富山化学にて開発された新たな DMARD であり、治験が終了し現在承認申請中である。第Ⅱ～Ⅲ相試験における臨床効果はアザルフィジンと同等と考えられている。作用機序としては免疫系細胞における転写因子 NF κ B の活性化を抑制することにより、B 細胞では自己抗体の産生低下、単球/マクロファージでは炎症性サイトカインの産生低下をもたらすことが想定されている。

臨床成績としては ACR20 は 53.4%、ACR50 は 26.3%でプラセボ群に比べ有意に効果が認められた。有害事象としては消化器症状、肝機能障害が認められている。

7. その他の生物学的製剤

(1) Epratuzumab (抗 CD22 抗体)

B 細胞抗原である CD22 に対するヒト化抗体 epratuzumab は非ホジキンリンパ腫、SLE、シェーグレン症候群に対して臨床試験が進行している。非ホジキンリンパ腫に対しては rituximab との併用療法も試みられている。

(2) Efalizumab (抗 LFA-1 抗体)

T 細胞などに発現する LFA-1 は、細胞接着分子である ICAM-1 のレセプターとして、T 細胞と血管内皮細胞、滑膜細胞や骨芽細胞の接着に関与し、幅広い作用点を有する。抗 LFA-1 α 鎖抗体 efalizumab も RA や乾癬を対象に臨床試験が進められている。

(3) Natalizumab (抗 VLA-4 抗体)

VCAM-1 やフィブロネクチンのレセプターである VLA-4 の α 鎖に対する抗体 natalizumab は米国では多発性硬化症に対して承認され、Crohn 病、RA に対して臨床試験が進められていたが、進行性多巣性白質脳症の発症が報告され、販売中止となっている。

(4) Denosumab (抗 RANKL 抗体)

RANKL は TNF ファミリー分子で、破骨細胞の RANK を介して、成熟、活性化を誘導する。抗 RANKL 抗体 denosumab は、骨粗鬆症を対象に臨床試験が進められている。6 ヶ月に 1 度の静注で骨吸収を抑制するとともに、骨形成を増強し高い有効性が示されている。RA の骨破壊に対しても、効果が期待される。

(5) Vitaxin (抗 $\alpha\text{v}\beta_3$ 抗体)

ヒト化抗体 vitaxin は破骨細胞に発現し、骨基質との接着に關与するインテグリンを標的とし、欧米では悪性腫瘍、RA を対象に臨床試験が進められていたが、RA に対する効果は明らかではなかった。

表1 新しい生物学的製剤、DMARD

薬剤	分類	疾患	本邦	米国
Adalimumab	完全ヒト型抗 TNF α 抗体	RA	申請中	2002年12月承認
Golimumab	完全ヒト型抗 TNF α 抗体	RA	第 I/II 相	第 III 相
Tocilizumab	ヒト化抗ヒト IL-6 受容体抗体	RA	申請中	第 III 相
Abatacept	完全ヒト化融合蛋白	RA	第 II 相	2005年12月承認
Rituximab	キメラ型抗 CD20 抗体	RA, SLE, WG	第 II/III 相	2005年8月承認
Iguratimod	DMARD	RA	申請中	
Epratuzumab	抗 CD22 ヒト化抗体	SLE, SS	未定	第 III 相
Efalizumab	抗 CD11a(LFA-1a)ヒト化抗体	RA, PsA	未定	第 II 相
Natalizumab	抗 CD49d(VLA-4 α)ヒト化抗体	RA, CD, MS	未定	市販後販売中止
Denosumab	抗 RANKL 抗体	骨粗鬆症	未定	第 III 相
Vitaxin	抗 $\alpha\text{v}\beta_3$ ヒト化抗体	RA	未定	第 II 相にて中止

【文献】

- 1) American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid arthritis guidelines : Guidelines for the management of rheumatoid arthritis : 2002 update. Arthritis Rheum 46 : 328-346, 2002.
- 2) Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor- α (TNF- α) blocking agents and interleukin -1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2004. Ann Rheum Dis 63 (Suppl II) : ii2-ii12, 2004.
- 3) Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2006. Ann Rheum Dis 65 (Suppl III) : iii2-iii15, 2006.
- 4) Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate : the ARMADA trial : Arthritis Rheum 48 : 35-45, 2003.
- 5) Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE et al. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis : ARMADA 4 year extended study. Ann Rheum Dis 65 : 753-759, 2006.
- 6) Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF et al. The PREMIER study:A multicenter, 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 54 : 26-37, 2006.
- 7) Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody : a multicenter, double-blind placebocontrolled trial. Arthritis Rheum 50 : 1761-1769, 2004.
- 8) Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N et al. Blocking interleukin-6 (IL-6) by tocilizumab (a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody) monotherapy reduces joint damage in active rheumatoid arthritis (RA) : evidence from a X-ray reader-blinded randomised controlled trial. Arthritis Rheum 52 : L27, 2005.
- 9) Kremer JM, Westhovens R, Leon M et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. N Engl J Med 349 : 1907-1915, 2003.
- 10) Genovese MC, Becker JC, Schiff M et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor α inhibition. N Engl J Med 353 : 1114-1123, 2005.
- 11) Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 350 : 2572-2581, 2004.
- 12) Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment : Results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. Arthritis Rheum 54 : 1390-1400, 2006.
- 13) Cohen SB, Greenwald M, Dougados MR et al. Efficacy and Safety of rituximab in active RA patients who experienced an inadequate response to one or more anti-TNF α therapies (REFLEX study) . Arthritis Rheum 52 : S677, 2005.