

今年から使える予定の生物学的製剤 ―アダリムマブとトシリズマブ―

近藤 正一 近藤リウマチ・整形外科クリニック
(2008 年、第 9 回博多リウマチセミナー)

1. 我国における RA に対する生物学的製剤の使用状況

我国では現在 TNF 阻害剤の 2 剤が使用されている。2003 年にインフリキシマブ（商品名：レミケード）、2005 年にエタネルセプト（商品名：エンブレル）が RA に保険適応となった。2007 年末までにインフリキシマブ約 2.3 万人、エタネルセプト約 2 万人がすでに RA に投与されている。いずれも従来の DMARDs 治療ではなかった高い有効率や寛解率が認められ、さらに骨破壊抑制効果が期待される。

しかし、インフリキシマブでは 2 時間の点滴投与、MTX 併用の必要性、維持期での抗体出現による効果減弱などの問題点がある。エタネルセプトでは週 2 回の頻回通院注射か、自己注射する場合は手技の煩雑さ、自己注射管理下での月 2 回の通院などの問題がある。

また、インフリキシマブ、エタネルセプトのいずれにも効果不十分例や無効例が存在することも問題である。

これら 2 剤の問題点を解決するためには新しい生物学的製剤の登場が望まれる。今年にはすでに RA に保険適応を申請している TNF 阻害剤のアダリムマブと IL-6 阻害剤のトシリズマブが新たに RA に使用可能となる見通しである。表 1 にこれら生物学的製剤 4 剤の特徴を示す（表 1）。

ここではアダリムマブとトシリズマブについて紹介する。

表 1 生物学的製剤 4 剤の特徴

薬剤名	商品名	構造	阻害されるサイトカイン	投与方法	投与量	半減期
インフリキシマブ	レミケード	キヌ型抗 TNF α 抗体	TNF- α	点滴静注 1回/2カ月	3mg/kg	9.5日
エタネルセプト	エンブレル	ヒト TNF 受容体-Fc 融合蛋白	TNF- α 、 β	皮下注 2回/週	10-25mg/回	4.2日
アダリムマブ	ヒューミラ	ヒト型抗 TNF α 抗体	TNF- α	皮下注 1回/2週	40-80mg/回	12-14日
トシリズマブ	アクトテムラ	ヒト型 IL-6 受容体抗体	IL-6	点滴静注 1回/4週	8mg/kg	6日

2. アダリムマブ、adalimumab

1) 商品名

ヒューミラ

2) 構造

完全ヒト型の TNF α モノクローナル抗体で、IgG1 クラスに属す分子量は 148,000 である。ヒト遺伝子より TNF α に親和性の高い発現ベクターを人工的に作製し、これをチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞に発現させて創製する。

3) 投与方法

1 回 40mg (0.8ml) を 2 週間毎に 1 回の隔週皮下注射が標準投与方法で、1 回 80mg 投与も申請中。半減期は 12 - 14 日間。MTX の併用は必ずしも必要としない。

4) 特徴

TNF α と高い親和性を示し、TNF α の作用を阻害する。

すでに溶解された液体製剤としてシリンジに充填されていて (prefilled syringe)、自己注射しやすいように注射筒に翼状板をつけている (図 1)。

アダリムマブは完全ヒト型であるが、約 5% に抗アダリムマブ抗体が出現するとされている。また別の報告では単独投与で 12 % 抗体出現し、MTX 併用で 1% に抗体出現が減じ、MTX 併用で抗体出現が抑制されている¹⁾²⁾。

抗体出現による副作用の増加はなさそうだが、治療効果は減じる可能性あり¹⁾²⁾。

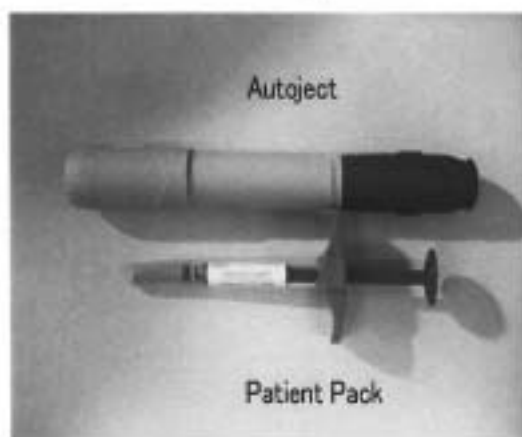


図 1 アダリムマブ (商品名ヒュミラ)

5) 有効性

① ARMADA 試験¹⁾

MTX 抵抗性 RA 患者 271 名に MTX はそのままにしてプラセボ群、アダリムマブ 20mg、40mg、80mg 群の 4 群で比較。

ACR20 でプラセボ群 14.5%、アダリムマブ 20mg、40mg、80mg 群で各々 47.8%、67.2%、65.8% と高い有効性を示した (図 2)。

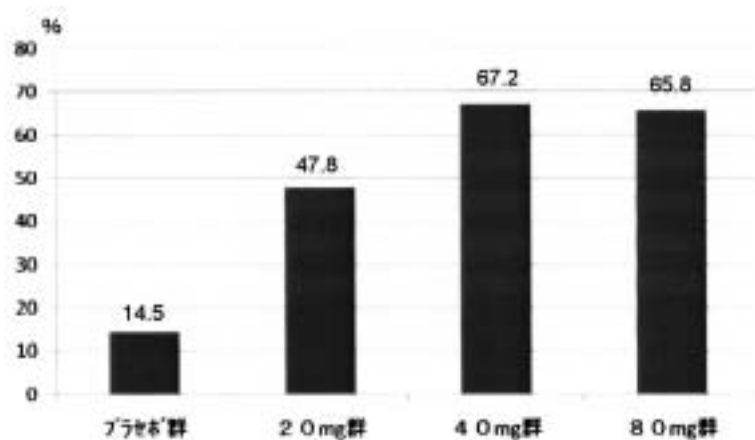


図 2 ARMADA 試験

② STAR 試験³⁾

DMARDs 無効例 636 名に対して MTX 以外の DMARDs 継続し、プラセボ群とアダリムマブ 40mg を 24 週間投与して比較。ACR20 でプラセボ群 34.9%、アダリムマブ群 52.8% と有意に改善を示す。

③ PREMIER 試験⁴⁾

発症3年以内の早期RA（MTX 未治療）799 名に対して MTX 単独群、アダリムマブ単独群、MTX +アダリムマブ 40mg 併用群を比較。

投与1年目の ACR20 で MTX 単独群 63%、アダリムマブ 40mg 単独群 54%、MTX +アダリムマブ 40mg 群 73%と MTX 併用群が優れていた。

また、骨破壊抑制効果については1年目の total Sharp スコアの平均変化数では MTX 単独群 5.7、アダリムマブ単独群 3.0、MTX +アダリムマブ群 1.3 とやはり MTX 併用群が有意に少なかった（図3）。

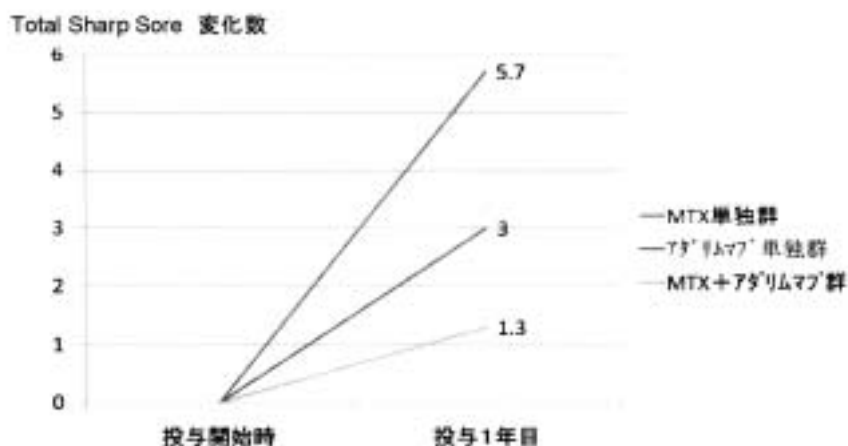


図3 PREMIER 試験

④ ReAct 試験⁵⁾

DMARDs および従来の抗 TNF 阻害剤治療でも活動性の高い RA 患者 6610 名に対して、アダリムマブ単独群とアダリムマブ + DMARDs 群とで比較。

12 週目の ACR20 ではアダリムマブ単独群 60%、アダリムマブ + DMARDs 群 72 – 73%と従来治療無効例にも高い有効性を示す。

⑤従来抗 TNF 阻害剤治療無効例に対するアダリムマブの有効性⁶⁾

2005 年の ReAct 試験⁶⁾ では TNF 阻害剤治療歴なし 3553 名、TNF 阻害剤治療歴あり 688 名の症例に対してアダリムマブ 40mg、12 週間の投与の成績が示されている。ACR20 では TNF 阻害剤なしの群で 68%、TNF 阻害剤治療歴ありの群で 57%とほぼ同等の有効性を示している。各々の前 TNF 阻害剤別でみるとエタネルセプト群 52%、インフリキシマブ群 63%、エタネルセプトとインフリキシマブ群 42%となっている（図4）。

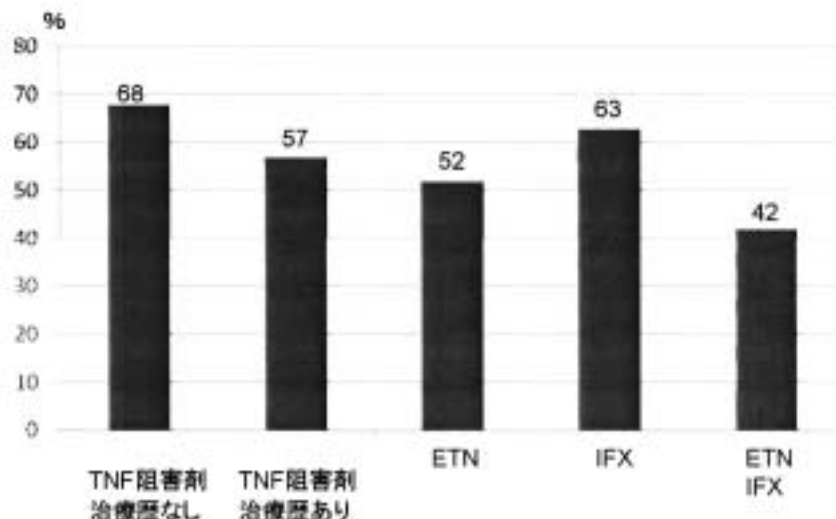


図4 ReACT 試験

Bombardieri らの報告⁷⁾では899名のインフリキシマブまたはエタネルセプト効果不十分例にアダリムマブ40mg、12週間投与の結果、ACR20で60%、moderate EULARで76%と良好な成績を示している。

⑥ 我国におけるアダリムマブ治験結果 (図5)

従来DMARDs無効例の活動性の高いRA患者352名に対して、プラセボ群とアダリムマブ群20mg、40mg、80mgを比較。

ACR20ではプラセボ群13.8%、アダリムマブ群20mg、40mg、80mgでは各々28.7%、44.0%、50.6%となり、40mgが日本人の標準投与量としている。

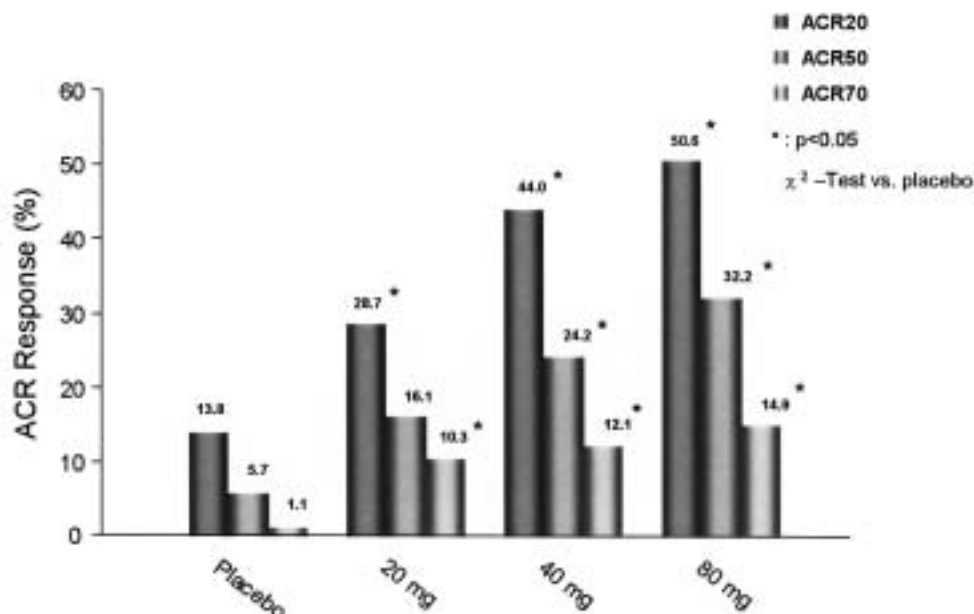


図5 日本でのアダリムマブ治験

6) 安全性

副作用の主なものは感染症、注射部位反応、鼻炎、頭痛、皮疹で従来のTNF阻害剤と同様。

重症感染症は6610名中202名、3.1% (ReAct試験⁵⁾より)、結核6610名中21名、0.3% (ReAct試験⁵⁾より)。

他にニューモシスティス肺炎1例、悪性リンパ腫、脱髄性疾患、ループス様症状、うっ血性心不全の報告あり⁸⁾。

我国の治験 (n = 352) では40mg群 (n = 91) で感染症45.1%、注射部位反応31%、重症感染症6.6%、死亡1名。

7) アダリムマブの利点

- ①完全ヒト型の抗TNF α 抗体、MTX併用義務なし。
- ②prefilled syringe
- ③2週に1回でOK
- ④他の抗TNF阻害剤無効例にも有効

8) アダリムマブの欠点？

- ①それでも2週に1回の投与
- ②完全ヒト型抗体は人工的な遺伝子操作によってつくられる (phage display) ので、キメラ型抗体、ヒト化抗体に比し、抗原親和性はやや劣るか?? (臨床効果の低下??)

3. トシリズマブ、tocilizumab

1) 商品名

アクテムラ (図 6)。すでに 2005 年にキャスルマン病に保険適応となっている。薬価は 1 バイアル 59,879 円。

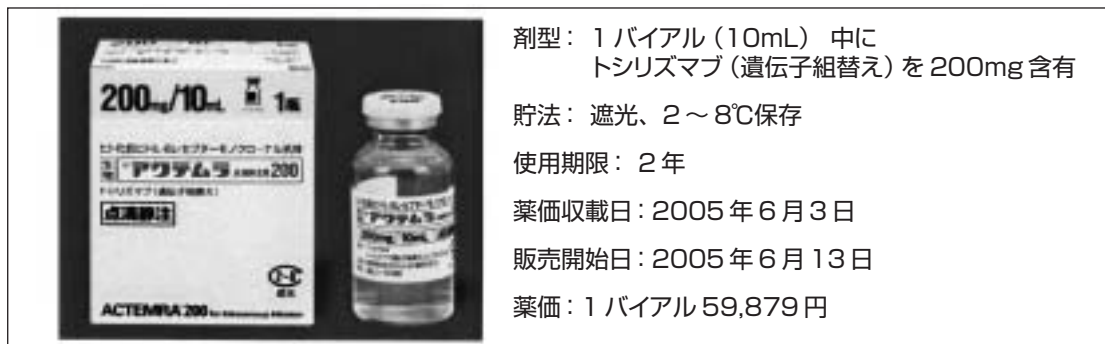


図 6 アクテムラ点滴静注用 200 (市販薬)

2) 構造

マウスで作成された IL-6 レセプターに対するヒト化抗 IL-6 レセプターモノクローナル抗体。遺伝子組換えでチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いて創製。IgG1 サブクラスに属す。分子量約 148000。ヒト化抗体で、マウス由来の蛋白を 10% 含む。

3) 投与方法

1 回 8mg/kg を 4 週毎に 100～250ml の生理食塩液に希釈して約 1 時間かけて点滴静注する。

半減期は 6 日間。MTX の併用は必ずしも必要としない。

4) 特徴

細胞膜上および可溶性 IL-6 レセプターの両者と結合し、IL-6 と IL-6 レセプターとの結合を阻害し IL-6 の作用を抑制する。

ヒト化されているので中和抗体 (抗トシリズマブ抗体) 産生は 3% 位と少ない (加えて本剤が B 細胞の抗体産生を抑制するため⁹⁾)。

5) 有効性

① 我国における第 II 相試験¹⁰⁾

1 剤以上の DMARDs に抵抗性の活動性 RA 患者 164 名を、プラセボ群、トシリズマブ 4mg/kg 群、8mg/kg 群の 3 群に無作為に分けて 12 週投与して比較。

ACR20 でプラセボ群 11%、トシリズマブ 4mg/kg 群 57%、8mg/kg 群 78%、と 8mg/kg 群が有意に優れていた (図 7)。

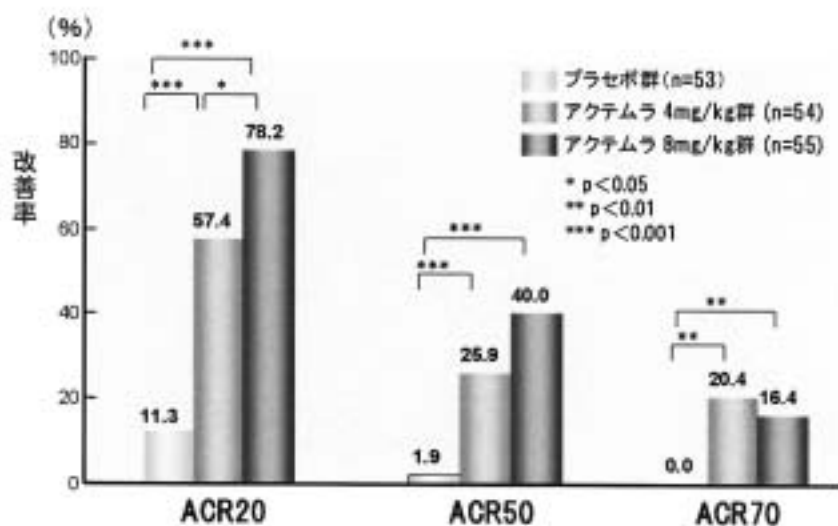


図 7 日本でのトシリズマブ第 II 相試験

安全性については有害事象発生率がプラセボ群 56%、トシリズマブ 4mg/kg 群 59%、8mg/kg 群 51%と 3 群で差なし。

②欧州における第Ⅲ相試験 (OPTION 試験)

2007 年の欧州リウマチ学会で第Ⅲ相試験 (the OPTION 試験) が報告された。この報告では MTX 効果不充分的活動性 RA623 例に対して、MTX に加えてプラセボ群、トシリズマブ 4mg/kg 群、8mg/kg 群に分けて 6 ヶ月間投与。ACR50 で、プラセボ群 11%、トシリズマブ 8mg/kg 群 44%と有意に高かった。

安全性においては脂質値上昇による冠動脈疾患のリスクは上げなかった。重症感染症はプラセボ群 1 に対してトシリズマブ 8mg/kg 2.5 倍で従来の抗 TNF 阻害剤と同様。TB 発症なし。

③欧州での MTX 併用の第Ⅱ相試験¹¹⁾

トシリズマブ 8mg/kg と MTX トシリズマブ 8mg/kg 群とを比較。

ACR20 で両群に有意差なし、中和抗体の出現率も有意差なく、トシリズマブは MTX 併用しなくても中和抗体の出現率はきわめて少ない結果であった。

④我国における関節破壊抑制試験 (SAMURAI)¹²⁾

発症 5 年以内の早期活動性 RA306 名を従来 DMARDs 継続群 (コントロール群) とトシリズマブ 8mg/kg 単独群に分けて 1 年間治療し、手・足の関節破壊を modified Sharp 法にて評価した。

X 線評価では Total Sharp Score、Erosion Score、Joint Space Narrowing Score でコントロール群の各々 6.1、3.2、2.9 に比し、トシリズマブ群では各々 2.3、0.9、1.5 と有意性をもってトシリズマブ群が関節破壊抑制効果に優れていた (図 8)。

ACR20 でもコントロール群 34% に対しトシリズマブ群 78%、DAS28 寛解率も各々 3%、59% とトシリズマブ群が臨床的効果も優れていた。

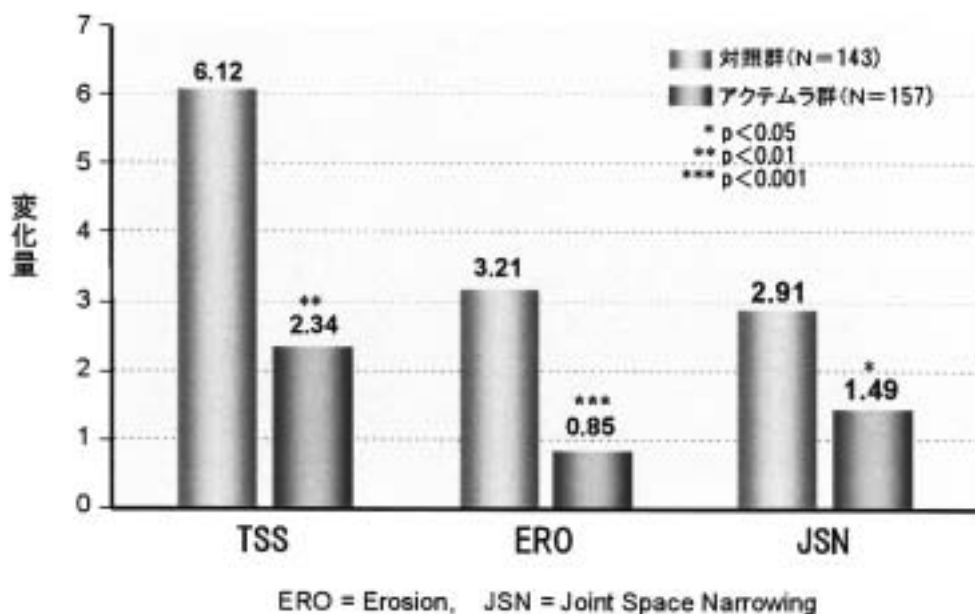


図 8 Radiographic Scores の平均変化量 (52 週後)

6) 安全性

我国における治験でトシリズマブが計 620 名の RA 患者に投与されている¹³⁾。620 名中 613 例に有害事象があり、重篤な有害事象は 220 例 440 件となっている。

有害事象は年間 100 名の患者での発生率でみると、感染症 127.7 件、臨床検査 120.8 件、胃腸障害 51.1 件、皮膚障害 49.8 件、呼吸器障害 23.3 件の順となる。重篤な有害事象は感染症 6.8 件、筋・結合組織障害 5.8 件、傷害 2.5 件、臨床検査 1.9 件、胃腸障害 1.6 件の順となっている。

重篤な有害事象の感染例では肺炎 26 件中 5 例は死亡のおそれあり、4 例がショックにおちいっているが、5 例中 4 例は前日まで自覚症状なしとなっている。

他、尿路感染、結核、EB ウイルス感染の感染症が報告されている。

消化管穿孔が 5 例あり、いずれも回復している。

国内での死亡例は 2 例（胃癌、EB ウイルス感染）あり。

欧米の OPTION 試験ではトシリズマブ投与で重症感染症のリスクはプラセボ群の 2.9 倍で、従来の TNF 阻害剤と同様であった。

検査値異常としては、ALT 値上昇 5-6%、総コレステロール値上昇がすべての臨床試験で認められ SAMURAI 試験では 38%となっている。

総コレステロール値上昇はほとんどが正常上限で総コレステロールも上昇しており、動脈硬化指数は不変である。心電図異常（ST 低下など）が報告されている。

7) トシリズマブの利点と欠点

(1) 利点

- ① ヒト化された抗 IL-6 レセプター抗体で中和抗体出現率は 1-3%と少ない。加えて B 細胞での抗体産生も抑制される。従って、MTX 併用は必ずしも必要ないし、注射時反応も少ない。しかし、アナフィラキシーショックの報告はある。
- ② 投与は月 1 回、1 時間の点滴静注でよい。
- ③ RA への臨床効果が TNF 阻害剤より優れている可能性あり。
- ④ RA における種々の IL-6 の作用とこれに対するトシリズマブの効果（図 9）。

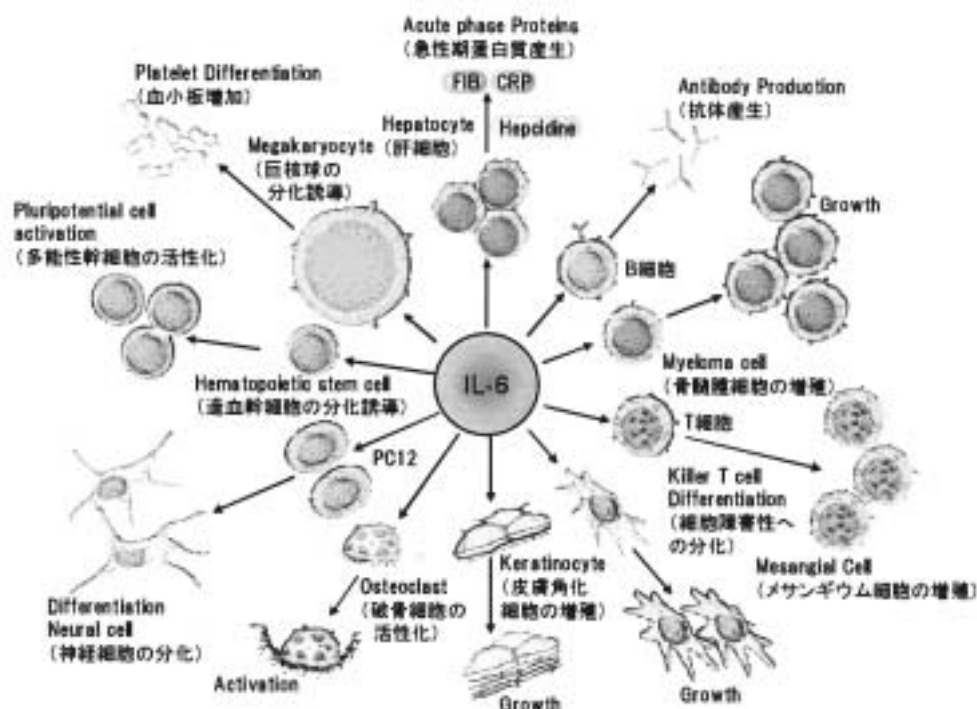


図 9 IL-6 の生理作用

RA でIL-6 の作用

破骨細胞の成熟化

血管新生の誘導

倦怠感、発熱の誘導

C 反応性蛋白、アミロイド A の産生誘導 → 検査値の改善

アルブミンの産生抑制

網内系の鉄の再利用抑制

T 細胞ネットワークに関与

トシリズマブの作用

→ 骨破壊、骨粗鬆症の進行抑制

→ RA 炎症の鎮静化

→ RA 患者の自覚症状改善

→ 検査値の改善

→ 低タンパク血症の改善

→ 慢性炎症性貧血の改善

→ 免疫異常の是正

(2) 欠点と対応策

①感染症の診断が困難である。

抗 IL-6 作用により発熱、倦怠感の自覚症状、炎症マーカーの CRP 値、血沈上昇がマスクされる。このため感染症の診断が遅れ、重篤化する危険性がある。

従ってトシリズマブ投与中は下記の軽微な症状に充分注意が必要。

肺炎………発熱、咳、胸部痛、呼吸困難、咽頭痛

胃腸炎……嘔気、嘔吐、下痢、腹痛、脱水

感染症の検査としてはわずかな CRP 値、WBC 数（好中球）の上昇で感染を疑うこと。

②ヒト化製剤であるが注射時反応の可能性あり。

点滴速度は開始時 15 分はゆっくり (10ml/kg) とし、患者の様子を観察しながら速度を早め 1 時間程度で終了する。終了後 1 時間は患者の様子を観察する。

③心臓障害の危険性がある。

キャスルマン病で動悸、心室性期外収縮などの心臓障害が認められている。

初回開始時は投与前と終了後での心電図検査を行い、異常がなければ 6 ヶ月毎の投与前に行う。異常があれば毎回投与前に心電図検査が必要か（キャスルマン病での使用指針より）。

心電図検査では ST 波異常がキャスルマン病で報告されている。

動物実験で IL-6 阻害により心筋のアポトーシスを促進することが報告されている。

④高コレステロール血症の頻度が高い。

HDL コレステロールも上昇している場合も多いが、動脈硬化に注意が必要。

高コレステロール血症治療剤には反応する。

【文 献】

- 1) 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. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 : 35-45.
- 2) Van de Putte LBA, Atkins C, Malaise M, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 2004 ; 63 : 508-516.
- 3) Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, et al. Adalimumab, a Fully Human Antitumor Necrosis Factor- α Monoclonal Antibody, and Concomitant Standard Antirheumatic Therapy for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis) . *J Rheumatol* 2003 ; 30 : 2563-2571.
- 4) 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* 2006 ; 54 : 26-37.
- 5) Burmester GR, Mariette X, Montecucco C, et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice : the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 : 732-739.
- 6) Burmester GR, Saez M, Malaise MG, et al. Adalimumab (Humira) is effective in patients who have previously been treated with TNF-antagonists (etanercept and/or infliximab) in widespread clinical practice ; 12-week outcomes in the REACT trial. *Ann Rheum Dis* 2005 ; 64 (Supp111) : 423.
- 7) Bombardieri S, Ruiz AA, Fardellone P, et al. Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with history of TNF-antagonist therapy in clinical practice. *Rheumatology* 2007 ; 46 : 1191-1199.
- 8) Schiff MH, Burmester GR, Kent JD, et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006 ; 65 : 889-894.
- 9) 美馬 亨, 西本 憲弘. 次世代のIL-6 ブロッカー : トシリズマブ. *Mebio* 2007 ; 24 : 76-83.
- 10) Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis with Humanized Anti-Interleukin-6 Receptor Antibody. A multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 : 1761-1769.
- 11) Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, et al. Double-Blind Randomized Controlled Clinical Trial of the Interleukin-6 Receptor Antagonist, Tocilizumab, in European Patients With Rheumatoid Arthritis Who Had an Incomplete Response to Methotrexate. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 2817-2829.
- 12) Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka 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 Randomised Controlled Trial of Tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 : 1162-1167.
- 13) 中外製薬 : MRA の関節リウマチにおける臨床成績報告会資料, 2007.