

生物学的製剤の長期成績とスイッチングの成績

宮村 知也

国立病院機構 九州医療センター 膠原病内科

(2010 年、第 11 回博多リウマチセミナー)

近年、生物学的製剤の登場により関節リウマチ (RA) の治療戦略は、関節炎症状の鎮静化のみでなく、関節破壊の阻止、さらに寛解導入へと大きく変化してきている。生物学的製剤は速効性であり、高い有効性を有しているが、実際の RA の臨床においては約 1/3 の患者が副作用や無効により生物学的製剤を中止されており、その長期成績は良好とはいえない。現在わが国では、抗腫瘍壊死因子 (TNF) 製剤であるインフリキシマブ (Infliximab: IFX)、エタネルセプト (Etanercept: ETN)、アダリムマブ (Adalimumab: ADM) と世界に先駆けて発売された抗インターロイキン-6 (IL-6) 受容体抗体であるトシリズマブ (Tocilizumab: TCZ) の 4 剤の生物学的製剤が使用可能である。今回はこれらの薬剤の長期成績とスイッチングの成績について比較検討をする。

1 インフリキシマブ (IFX) の長期成績

IFX は TNF- α を阻害するマウス-ヒトキメラモノクローナル抗体で、2003 年、わが国で最も早期に導入された生物学的製剤である。すぐれた抗炎症効果に加え、強力な骨破壊抑制作用を有し、患者の身体機能を速やかに改善することから、その有用性が評価され、現在ではおよそ 36,000 人以上の RA 患者に投与されている。

IFX の長期成績を検討した臨床試験では、ATTRACT 試験 [1](#)) がある。ATTRACT 試験は、メトトレキサート (MTX) を 15mg/週以上投与されても効果不十分であった活動性 RA 患者 428 例を対象としている。調査期間は 102 週で、投与群は①プラセボ+MTX、②IFX3mg/kg ; 4 週間毎+MTX、③IFX3mg/kg ; 8 週間毎+MTX、④IFX10mg/kg ; 4 週間毎+MTX、⑤IFX10mg/kg ; 8 週間毎+MTX の 5 つに分類され、有効性が比較検討された。IFX と MTX の併用群では、102 週の長期にわたって効果は持続し、最終的には IFX 投与群ではすべて ACR20 は 40%以上、そして ACR50 は 3mg/kg の 8 週間隔でも 20%以上に達していた (表 1)。

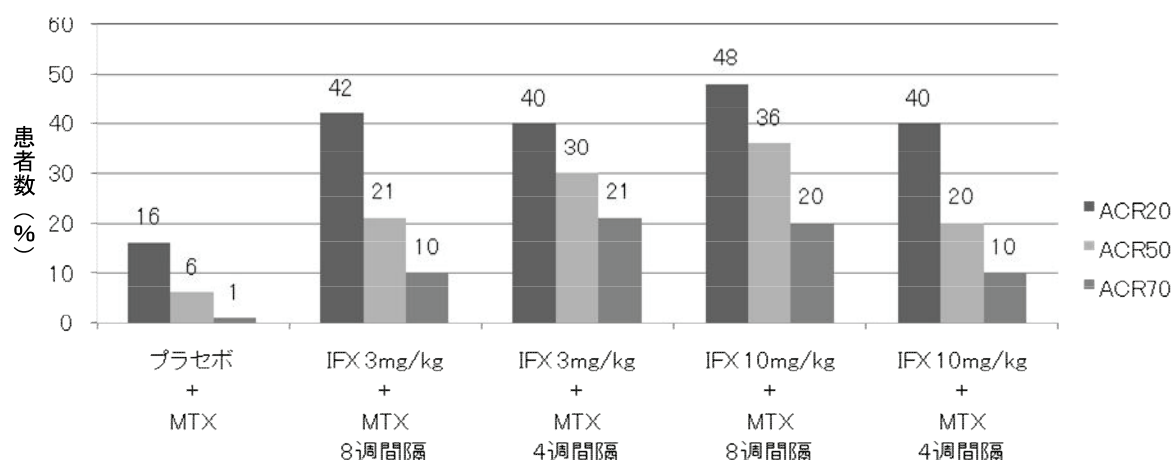


表 1:ATTRACT 試験有効性 (102 週) 文献 1) より改変引用

さらに長期間の IFX の継続率、有効性に関してベルギーより報告されている 2)。本報告では、511 名の RA 患者を 4 年間にわたって検討をされている。4 年後に評価可能であった 479 名中、295 名 (61.6%) で IFX が継続投与をされていた (図 1)。中止理由としては、効果不十分 65 名 (13.6%)、副作用中止 81 名 (16.9%)、患者希望 38 名 (7.9%) であった。さらに、治療開始後 14 週目および 22 週目に高疾患活動性であった群は、低・中疾患活動性群と比べ IFX の中止率がそれぞれ 1.9 倍と 1.7 倍になると報告されている。

2 エタネルセプト (ETN) の長期成績

TNF- α 受容体には p55 と p75 の 2 種類が存在し、ETN は p75 受容体の細胞外領域とヒト IgG1 の Fc 部分の融合蛋白である。わが国では 2005 年に RA に対する適応が承認され、約 14,000 例の全例調査が終了し、その有効性に関するエビデンスが集積されている。ETN の長期成績を検討した臨床試験として TEMPO 試験 3) がある。TEMPO 試験は、平均罹病機関 6.3 年の活動性 RA 患者に対し、MTX 単独、ETN 単独、MTX+ETN の 3 群に割り付け、3 年間にわたる二重盲検試験が行われた。治療継続率は 1 年目、2 年目、3 年目とも MTX+ETN 群で有意に高く、無効による脱落例が MTX+ETN 群で有意に低かった (図 2)。治療反応性では、ACR20、50、70 反応率は、MTX+ETN 群で有意に高かった。さらに、寛解達成率は、1、2、3 年目とも MTX+ETN 群で他の 2 群より有意に優れていたが、MTX 単独群と ETN 単独群の間に有意差は認めなかった。

さらにアメリカよりの報告では 4)、714 名の RA 患者を 7 年間にわたって検討し、評価可能であった 581 名中、388 名 (54.3%) で ETN が継続投与をされていた。中止理由としては、効果不十分 83 名 (11.6%)、副作用中止 97 名 (13.6%) であった。治療反応性は 6 年後の継続症例において、ACR20 は 73% であり、DAS28 寛解症例は 37% 認めたと報告されている (表 2)。また、重篤な副作用、重篤な感染症は、100 患者年あたりそれぞれ 14.8、4.2 と報告されている。

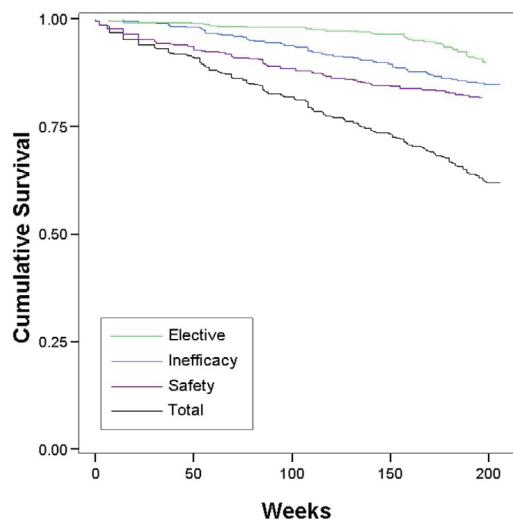


図 1: IFX 継続率 (4 年) 文献 2) より引用

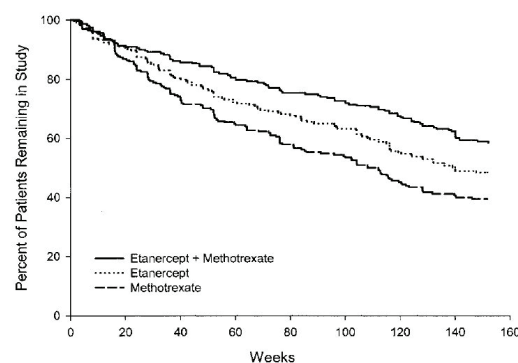


図 2: TEMPO 試験継続率、文献 3) より引用

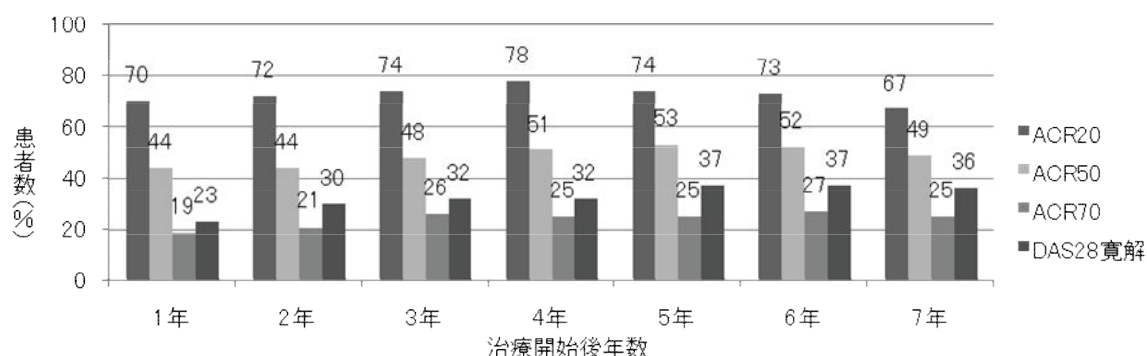


表 2: ETN 有効性 (7 年) 文献 4) より改変引用

3 アダリムマブ（ADM）の長期成績

ADM は、Phage-display library 法を用いて作成された完全ヒト型抗 TNF- α 抗体である。構造的にはヒト IgG1 とほぼ同じであり、IFX と同様に強い抗 TNF- α 中和作用と in vitro において膜 TNF- α 発現細胞に対し細胞障害作用を有している。IFX はキメラ抗体であるため単独投与では高率に中和抗体を生じるため、中和抗体産生を抑制する MTX の併用が必須であるが、ADM では完全ヒト型抗体であり単独投与が可能である。わが国では 2008 年 7 月に承認され、現在市販後全例調査が進行中である。

ADM の長期成績を検討した代表的な臨床試験としては ARMADA 試験⁵⁾がある。ARMADA 試験は平均罹病期間 12.4 年の RA 患者に対し、MTX 単独、MTX+ADM20mg、MTX+ADM40mg、MTX+ADM80mg の 4 群において 6 ヶ月間の二重盲検試験の後に、4 年間の MTX+ADM40mg での長期試験が行われている。262 名の RA 患者のうち、追跡期間 4 年の後、168 名（64%）の患者で ADM の継続投与がされていた（図 3）。中止理由としては、効果不十分 22 名（8%）、副作用中止 30 名（12%）その他 48 名（18%）であった。治療反応性は 4 年後の継続症例において、ACR20 は 78%であり、DAS28 寛解症例は 43%であった（図 3）。重篤感染症の危険率は、100 患者年あたり 2.03 と報告されている。

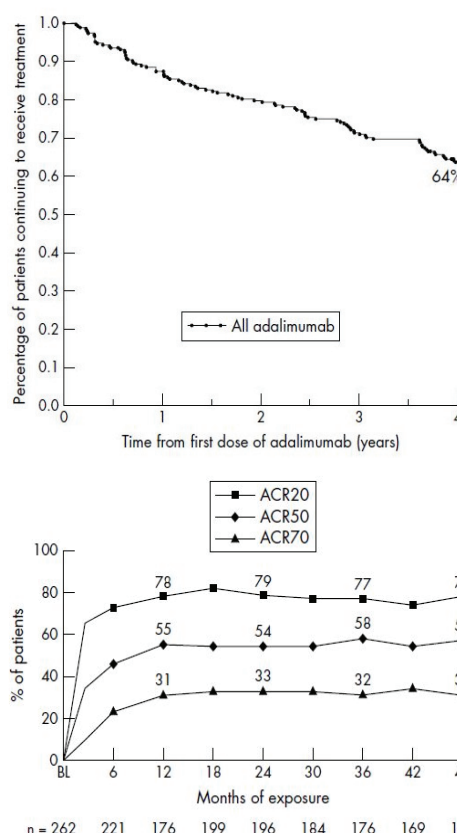


図 3:ARMADA 試験成績 文献 5) より引用

4 トシリズマブ（TCZ）の長期成績

IL-6 は滑膜炎、関節破壊、全身症状などの RA の病態に重要な炎症性サイトカインである。TCZ は IL-6 受容体に対するヒト化抗体で、IL-6 による gp130 受容体とのヘテロ受容体複合体形成を阻害することにより、そのシグナル伝達を効果的に遮断する。わが国では、世界に先駆けて 2008 年 4 月に RA に対して承認され、現在市販後全例調査が進行中である。

TCZ の長期成績を検討した試験としては、STREAM 試験⁶⁾がある。STREAM 試験は RA 患者に対して TCZ 単剤投与を行ったときの長期の安全性と有効性を評価した試験で後期第 II 相試験とそれに引き続き非盲検下で行われた 5 年間の長期継続試験である。後期第 II 相試験に参加した 164 名の患者のうち 144 名が STREAM 試験に登録され、94 名（66%）の患者が 5 年間の治療を継続した（図 4）。中止理由としては、副作用中止が 32 名（22%）であったが、効果不十

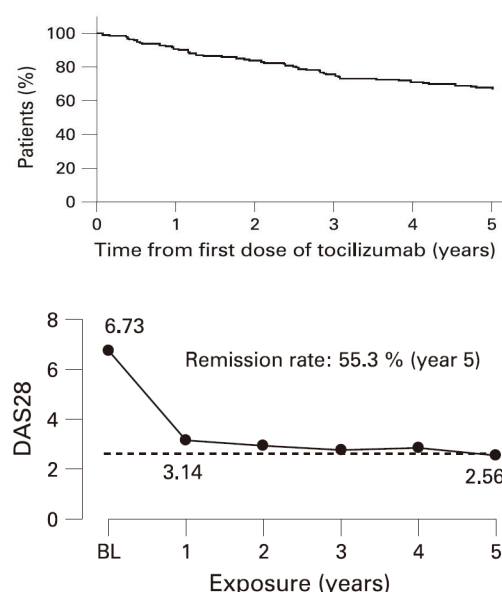


図 4:STREAM 試験成績 文献 6) より引用

分は1名(0.7%)のみであった。治療反応性は、最初の1年間で増加し、その後は治療期間を通して一定であった。最終的に5年目の時点においてACR20は84%であり、DAS28寛解症例は55.3%と高い値であった(図4)。また、重篤な副作用、重篤な感染症は、100患者年あたりそれぞれ27.5、5.7と報告されている。

5 抗TNF製剤の継続率・有効性の比較

抗TNF製剤の比較したメタアナリシスでは、IFX、ADM、ETNの3剤間において、その有効性は同等であると報告されている⁷⁾。しかしながら、この3剤の有効性を直接比較したrandomized controlled trialはない。さらに、randomized controlled trialと実際の臨床で診療するRA患者とは、合併症の頻度や年齢など異なる点が多い。そこで、オランダの生物学的製剤データベースであるDutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM)に登録された第1剤目の抗TNF製剤の投与を受けたRA患者707例を対象に、12ヶ月後のDAS28、HAQ、薬剤費用を3製剤間において比較検討された⁸⁾。ADMは267例、ETNは289名、IFXは151例に投与された。12ヶ月後の薬剤中止率は、ADM22%、ETN21%、IFX31%であり、IFXが他の2剤と比較して有意に中止率が高かった(図5)。中止理由は副作用中止48%、効果不十分33%、その他18%であり、3剤の間に違いはなかった。有効性においては、3製剤ともDAS28は改善したが、ETNとADMの改善度はIFXに比べ有意($p<0.001$)に優れていた(図5)。HAQに関しては、3製剤による改善は同様の傾向であり、薬剤間に有意差は認めなかった。一方、12ヶ月間の医療費の大半は生物学的製剤費用が占めたが、IFXはADMおよびETNと比

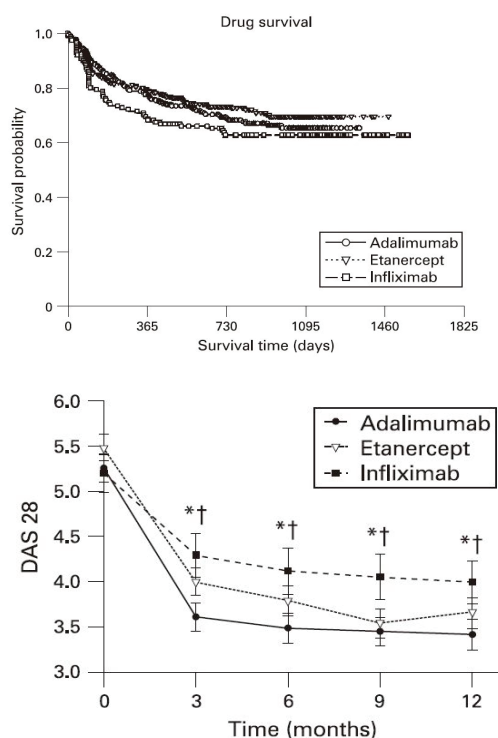


図5:抗TNF製剤の比較 文献8)より引用

較して有意に医療費が高額となった。これは、IFX群では初期にローディングが行われることや、投与量の増量がADM群(7.1%)やETN群(4.8%)よりもIFX群(31.1%)で多く行われたことが関係していた。ADMとETNの比較では、DAS28改善度がADMで有意に大きかったこと以外は、有効性及びコストに違いは認められなかった。

また、スイスの生物学的製剤データベースであるSwiss Clinical Quality Management RA cohortに登録された抗TNF製剤の投与を受けたRA患者2,364名を対象に治療継続率、中止理由について検討されている⁹⁾。治療中止は803名に認められ、ETN309名、IFX249名、ADM245名であった。薬剤中止理由は、中止理由が明らかな653名において検討され、

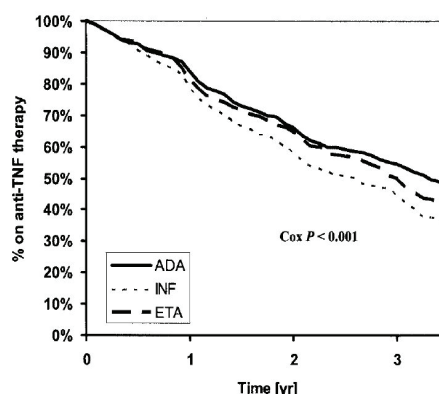


図6:抗TNF製剤の比較 文献9)より引用

治療効果不十分が 397 名 (50%)、副作用中 (48.7%)

であった。治療継続期間の中央値は 37 ヶ月であり、IFX は他の 2 剤と比べ有意に治療継続期間が短かった (図 6)。これは、IFX は他の 2 剤と比較し、副作用中止率が高く (Hazard Ratio (HR) 1.4)、特に Infusion Reaction の危険率が高い (HR 2.11) ことが原因とされた。その他の中止理由については、3 製剤間に有意差はないと報告されている。一方、アメリカでの保険データベースを用いた 9,074 名の解析では、ヨーロッパの報告と異なり、IFX の継続率が最も高く、2 年後で約 50% と報告されている (10)。本検討にて IFX の継続率が他の 2 剤より長い理由として、IFX では他剤と比較して、薬剤の増量や投与期間の短縮をされている症例が多いためと推察されている。

6 スイッチングの成績

生物学的製剤は、非常に優れた臨床成績を有しているが、すべての RA 症例に有効性を示すわけではない。特に抗 TNF 製剤においては、上記継続率にて述べたように約 1 年後で約 20~30%、さらに長期的には 50% 程度の症例において効果不十分や副作用などの理由で薬剤投与が中止されている。IFX、ETN、ADM はいずれも抗 TNF 作用を有しているが、それぞれの薬剤の分子構造や作用ポイントは異なっており、個々の症例の反応性の違いを説明しうる可能性が推察されている。実際に 1 剤目の抗 TNF 製剤を効果不十分もしくは副作用にて中止した後に、2 剤目の抗 TNF 製剤へスイッチングを行うことで有効性や副作用を回避できた報告は多数認められる (11)。中でもスペインのデータベースを用いた解析では、488 名の抗 TNF 製剤のスイッチング症例を検討し、抗 TNF 製剤の中で 2 剤目へのスイッチングは 60% 以上の症例で有効であり、副作用によるスイッチング症例は、効果不十分症例に比べ有効性が高いことが報告されている (図 7) (12)。また、IFX または ETN から ADM へのスイッチングを検討した ReAct

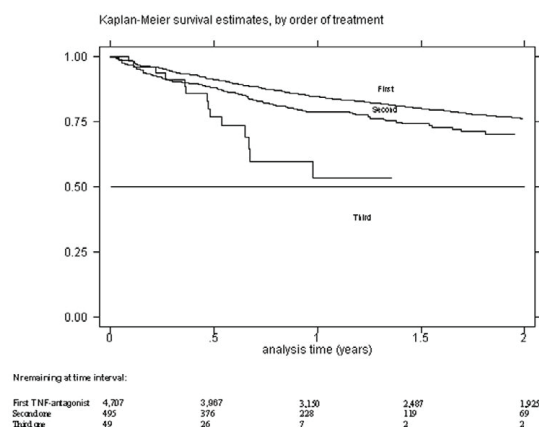


図 7: 抗 TNF 製剤のスイッチング
文献 11) より引用

試験では、12 週後の有効性として ACR20 を 60% に認め、さらに DAS28 寛解を 12% に認めたと報告している (13)。さらに、イギリスのデータベースを用いた解析では、856 名の抗 TNF 製剤スイッチング症例を検討し、平均 15 ヶ月間の追跡期間において 73% の症例で 2 剤目の抗 TNF 製剤が継続されていた (14)。また、本報告では、1 剤目の抗 TNF 製剤が効果不十分であった場合は、2 剤目も効果不十分で中止に至る危険性が高く (HR 2.7)、1 剤目が副作用中止であれば、2 剤目も副作用中止の危険性が高い (HR 2.3) と報告している。以上の報告より、1 剤目の抗 TNF 製剤が何らかの理由により中止に至ったとしても、2 剤目の抗 TNF 製剤にスイッチングを行うことにより約 2/3 の症例で有効であることが推察される。福岡 RA 生物学的製剤研究会における 91 名の ADM の検討においても、生物学的製剤前治療歴のない症例での有効性 (EULAR Good, Moderate) は 87% に認めたのに対し、前治療歴のある症例での有効性は 62% であり、前述の報告と一致している (15)。

一方、抗 TNF 製剤に対し効果不十分であった症例に対し、TCZ へスイッチングを行った報告がある (16)。本報告では、1 剤以上の抗 TNF 製剤に治療抵抗性を示した 499 例の RA 症例を MTX 併用下においてプラセボ群、TCZ4mg/kg 群、8mg/kg の 3 群に割り振り、有効性を評価した。24 週後の ACR20 改善

率はプラセボ群 10.1%、4mg/kg 群 30.4%、8mg/kg 群 50.0%であり、有意に TCZ 群で高かった（図 8）。さらに、DAS28 寛解を 8mg/kg 群で 30.1%に認めた。さらに、抗 TNF 製剤のスイッチングと異なり、TCZ においては、前治療歴の抗 TNF 製剤の数が多くなることによる治療反応性の低下は認めないことが証明された。以上の所見より抗 TNF 製剤治療抵抗性の難治性 RA 症例において、TCZ と MTX の併用療法は高い治療反応性を期待できることが示された。福岡 RA 生物学的製剤研究会における 97 名のトシリマブの検討においては、生物学的製剤前治療歴のない症例での 12 ヶ月後の DAS28 寛解率は 71.4%に認めたのに対し、前治療歴のある症例での寛解率は 72.4%と同等の成績を認めた。さらに、前述の報告と同様に 2 剤以上の生物学的製剤の治療歴がある症例においても DAS28 寛解を 66.7%に認めており、前述の報告と一致している 17)。

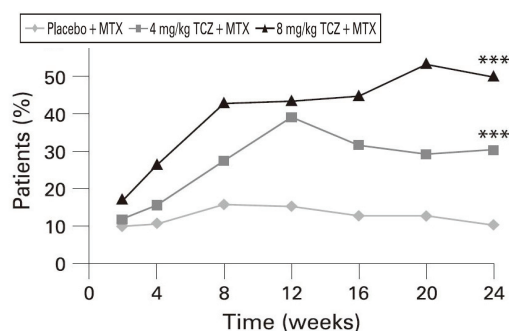


図 8:TCZ へのスイッチング
文献 14) より引用

7 生物学的製剤は寛解後に中止可能か？

前述のように、抗 TNF 製剤の使用により約 30~40%の患者で寛解導入が可能であることが証明され、次の課題として、抗 TNF 製剤の中止は可能であるかとの問題があがってきた。イギリスの TNF20 試験 18) は、発症 1 年未満の RA20 症例に MTX+プラセボ、MTX+IFX の 2 群に分けて対象試験が行われた。投与 12 ヶ月後に IFX を中止し、両群ともその後は MTX のみで加療を行い、24 ヶ月後まで経過観察された。IFX 投与群では、70%の症例で中止後 12 か月目まで DAS28 寛解を維持しており、IFX が中止の可能性が示唆されている。さらに、MRI で検出された骨破壊の進行は IFX 群では完全に制御されていた。

一方、オランダの BeSt 試験 19) は、抗リウマチ薬を投与していない発症 2 年以内の早期 RA 患者を対象とし、4 つの異なる治療戦略でその治療効果を比較検討したものである。治療が無効であれば次の治療法へ移行し、有効であれば減量・休薬された。

このうち第 4 群は初期より MTX と IFX の併用投与された 120 例であるが、平均 10 カ月で寛解に達した 77 例で IFX の投与が中止された。2 年目に至るまでに 10 例で再投与されたが 67 例が依然中止可能で、4 年後には 61 例で投与が必要なく、またそのうち 20 例では MTX も中止できた（図 9）。また、IFX と MTX の併用療法は 2 年後の関節破壊を 80%未満に抑制した。さらに、MTX まで中止可能であった群は 3 年後のレントゲン変化は改善を認め、臨床的寛解と

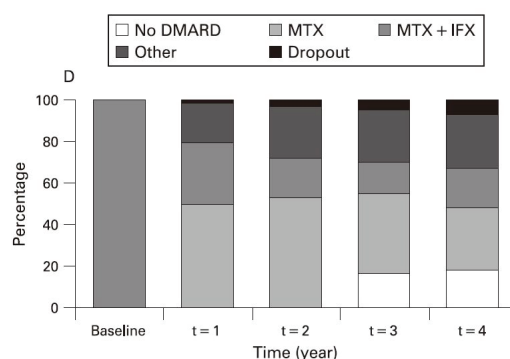


図 9:BeSt 試験 文献 16) より引用

画像的寛解を維持できたと報告されている。わが国での同様の研究は、RRR 試験として現在進行中である。RRR 試験は、IFX 治療により DAS28<3.2 を達成し、その状態が 24 週間以上継続している患者に対し、IFX を中止し、その後の DAS28 と総 Sharp スコアの変化を 2 年間にわたって追跡するという試験である。2009 年 EULAR では、1 年間の中間報告で、102 例を解析し、56 例（55%）で DAS28<3.2

が維持され、44 例（43%）は DAS28 寛解を維持していたと報告されている 20)。以上の所見より、IFX は一部の症例において寛解に達した後に中止可能であり、その後も臨床的効果が持続される可能性が示唆されている。その他の抗 TNF 製剤（ETN、ADM）においては、薬剤中止に関する明らかなエビデンスは現在まで証明されていない。しかしながら、両薬剤とも症例報告などで薬剤中止後も寛解維持可能であった報告は認められる。また、前述のスイスの生物学的製剤データベースによる報告 9) では、抗 TNF 製剤を投与中止した患者のうち IFX2.3%、ETN2.1%、ADM5.6%で寛解を理由に投与を中止している。さらに、フランスより DAS28 寛解を 6 ヶ月以上維持した後に抗 TNF 製剤を中止した 21 名の RA 症例を 1 年間追跡した報告がある 21)。本報告では、その後 1 年のうちに 16 名の患者で RA 活動性の再燃を認めたが、ETN2 名、IFX2 名、ADM1 名で 1 年間の再燃を認めなかったと報告されている。また、再燃を認めた症例においても、再度同じ抗 TNF 製剤を投与することにより、全例再度 DAS28 寛解に導入が可能であったとされている。以上の所見より、抗 TNF 製剤により寛解導入後は、いずれの製剤においても一部の症例で投与中止しても寛解維持可能であり、さらに、再燃時には再度同じ薬剤投与を再開すればよい可能性が示唆されている。一方、TCZ では、現在投与中止後の寛解維持について検討中であり、今後の報告が注目されているところである。

参考文献

1. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(4): 1051-65.
2. Vander Cruyssen B, Van Looy S, Wyns B, et al. Four-year follow-up of infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients with long-standing refractory disease: attrition and long-term evolution of disease activity. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8(4): R112.
3. van der Heijde D, Klareskog L, Landewé R, et al. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(12): 3928-39.
4. Moreland LW, Weinblatt ME, Keystone EC, et al. Etanercept treatment in adults with established rheumatoid arthritis: 7 years of clinical experience. *J Rheumatol.* 2006; 33(5): 854-61.
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.* 2006; 65(6): 753-9.
6. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(10): 1580-4.
7. Hochberg MC, Tracy JK, Hawkins-Holt M, et al. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62 Suppl 2: ii13-6.
8. Kievit W, Adang EM, Fransen J, et al. The effectiveness and medication costs of three anti-tumour necrosis factor alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(9): 1229-34.

9. Du Pan SM, Dehler S, Ciurea A, et al. Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009; 61(5): 560-8.
10. Yazici Y, Krasnokutsky S, Barnes JP, et al. Changing patterns of tumor necrosis factor inhibitor use in 9074 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009; 36(5): 907-13.
11. Lutt JR, Deodhar A. Rheumatoid arthritis: strategies in the management of patients showing an inadequate response to TNFalpha antagonists. *Drugs.* 2008; 68(5): 591-606.
12. Gomez-Reino JJ, Carmona L, et al. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8(1): R29.
13. Bombardieri S, Ruiz AA, Fardellone P, et al. Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice. *Rheumatology.* 2007; 46(7): 1191-9.
14. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, et al. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(1): 13-20.
15. 宮原寿明ら. 第 38 回九州リウマチ学会. 2009 年 9 月.
16. Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(11): 1516-23.
17. 近藤正一. 第 4 回アクテムラ適正使用研究会. 2009 年 11 月.
18. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(1): 27-35.
19. van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, et al. Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(6): 914-21.
20. 日経メディカルオンライン. <http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/gakkai/eular2009/200906/511191.html>
21. Brocq O, Millasseau E, Albert C, et al. Effect of discontinuing TNFalpha antagonist therapy in patients with remission of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2009; 76(4): 350-5.