

# 生物学的製剤 7 剤の使い分け

医療法人相生会杉岡記念病院 骨関節センター

長嶺 隆二

(2014年 第15回博多リウマチセミナー)

2014年1月現在、RA に対して生物学的製剤は7剤が使用可能である。それぞれの薬剤の臨床成績や関節破壊抑制効果および作用機序は、明らかになってきたが、逆に、どの製剤を使用するか迷う事も多くなってきた。本項目では、各薬剤の特徴を様々な観点から検討し、7剤の使い分けに関してまとめてみた。

## 国際学会のリコメンデーション

ACR recommendation<sup>1)</sup>

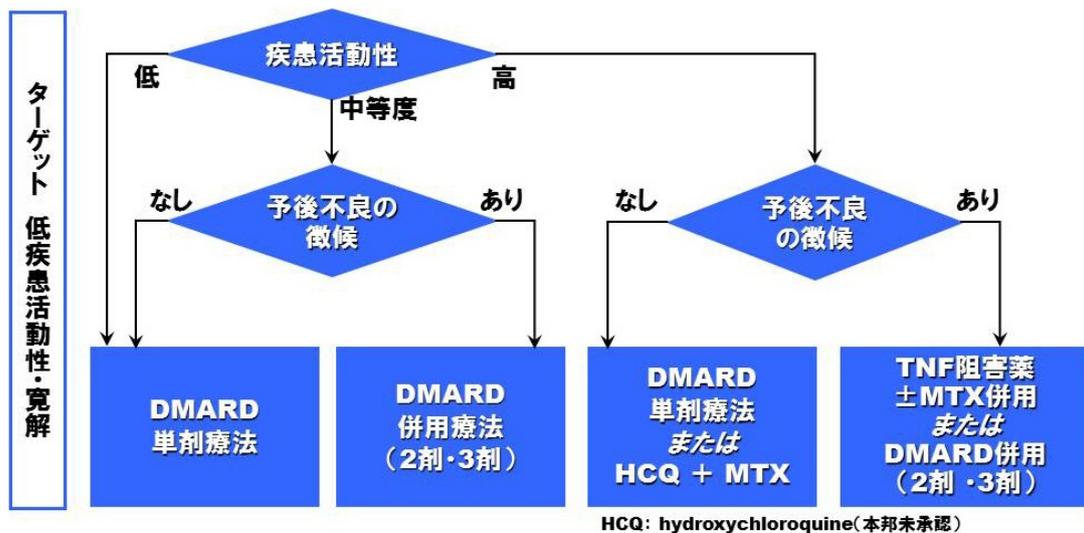


図1 発症6ヵ月未満の早期RA に対する治療アルゴリズム

早期RA に対する治療戦略として、活動性が高く、さらに、予後不良と診断した場合、生物学的製剤を使用するが、その内容はTNF 阻害薬である(図1)。

一方、established のRA に対する治療戦略では、図2のごとく、T2Tの考え方が取り入れられているアルゴリズムとなっている。MTX を含む治療が効果不十分の場合、TNF 阻害薬もしくは非TNF 阻害剤の選択となる。TNF 阻害薬が無効の場合、オレンシア、さらに、アクテムラへの変更と進んでいく。もしくは非TNF 阻害薬が無効の場合は、TNF 阻害薬への変更となる。

生物学的製剤の切り替えタイミングとしては、TNF 阻害薬投与にて、少なくとも中等度

疾患活動性が3ヶ月間続いた場合、他のTNF阻害薬あるいは非TNF阻害薬に切り替え、非TNF阻害薬（オレンシア・アクテムラ）投与では、少なくとも中等度疾患活動性が6ヶ月間続いた場合、TNF阻害薬に切り替える。

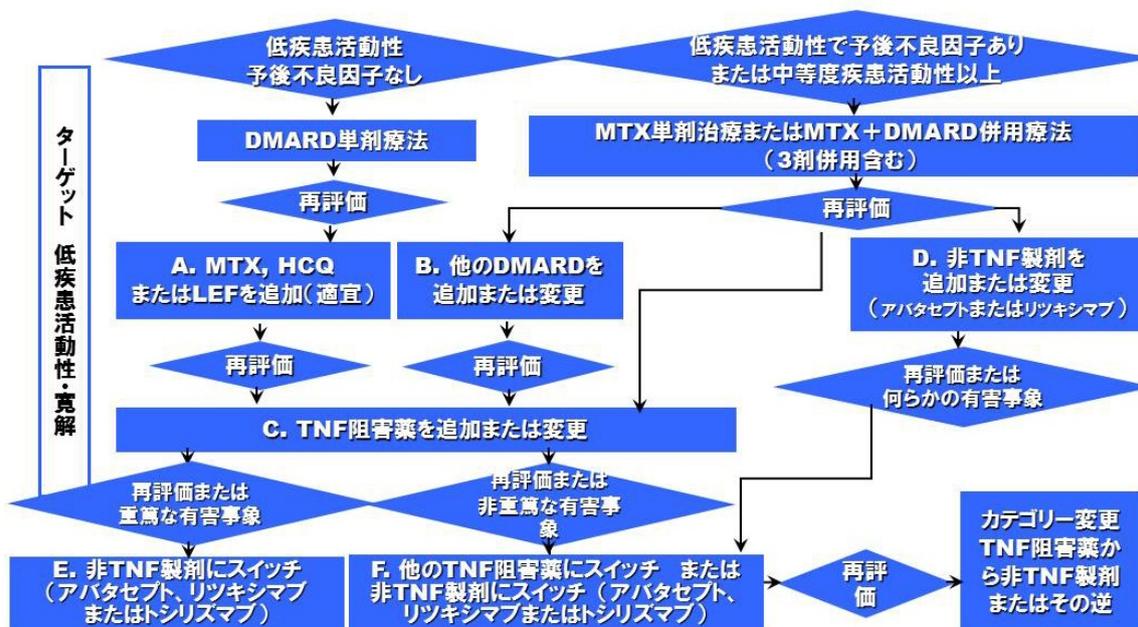


図2 確立したRAに対する治療アルゴリズム

EULAR recommendation<sup>2)</sup>

フェイズIでは、MTXまたはDMARDでの加療となり、3ヶ月で効果が得られない場合、または6ヶ月以内に治療目標を達成しない場合、フェイズIIへ移行する。ちなみに、最も多く使用されている抗リウマチ薬は、MTXとアザルフィジン、および、日本では使用出来ないヒドロキシクロロキンである。

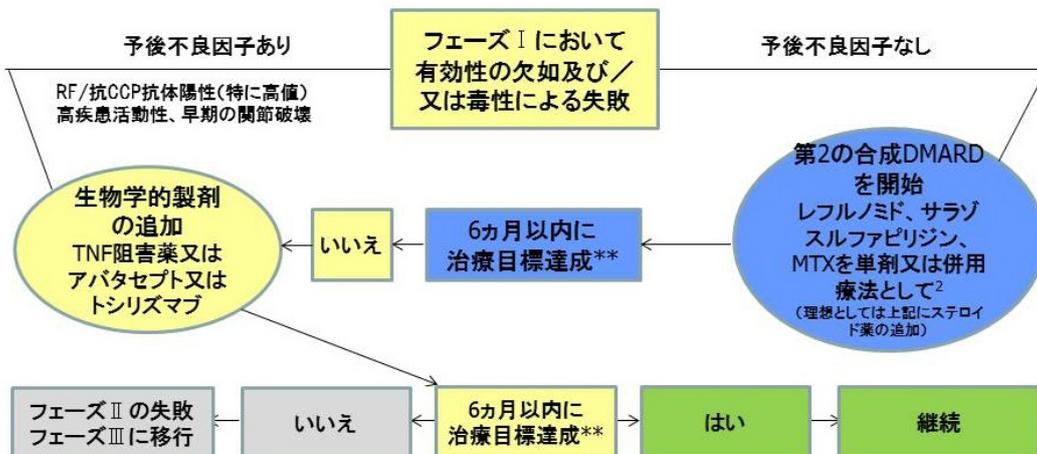


図3 フェイズII 予後不良因子の有無による治療アルゴリズム

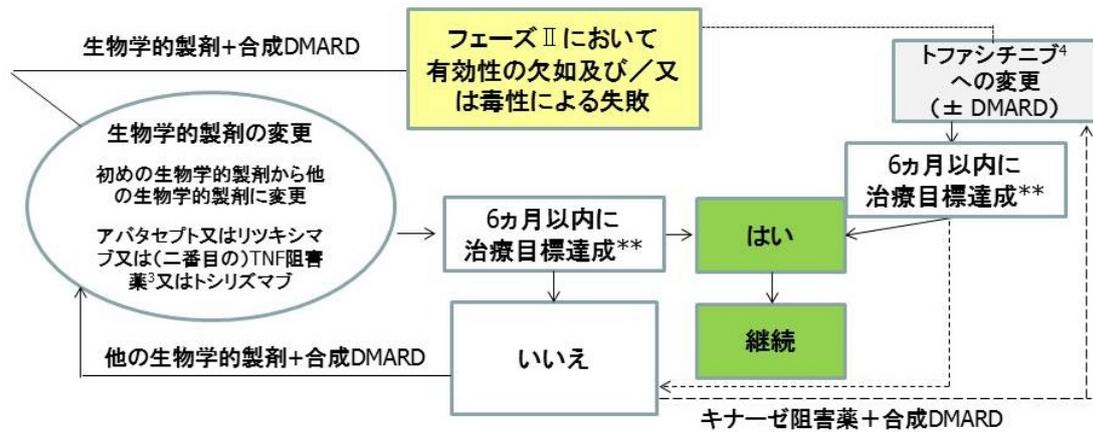


図4 フェーズ III 治療難治例に対する治療アルゴリズム

これら国際的な学会でのリコメンデーションでは、生物学的製剤に関する使い分けの記載はない。

使い分けの参考となる、各種項目

RAにおける関節破壊の機序での、作用点の相違

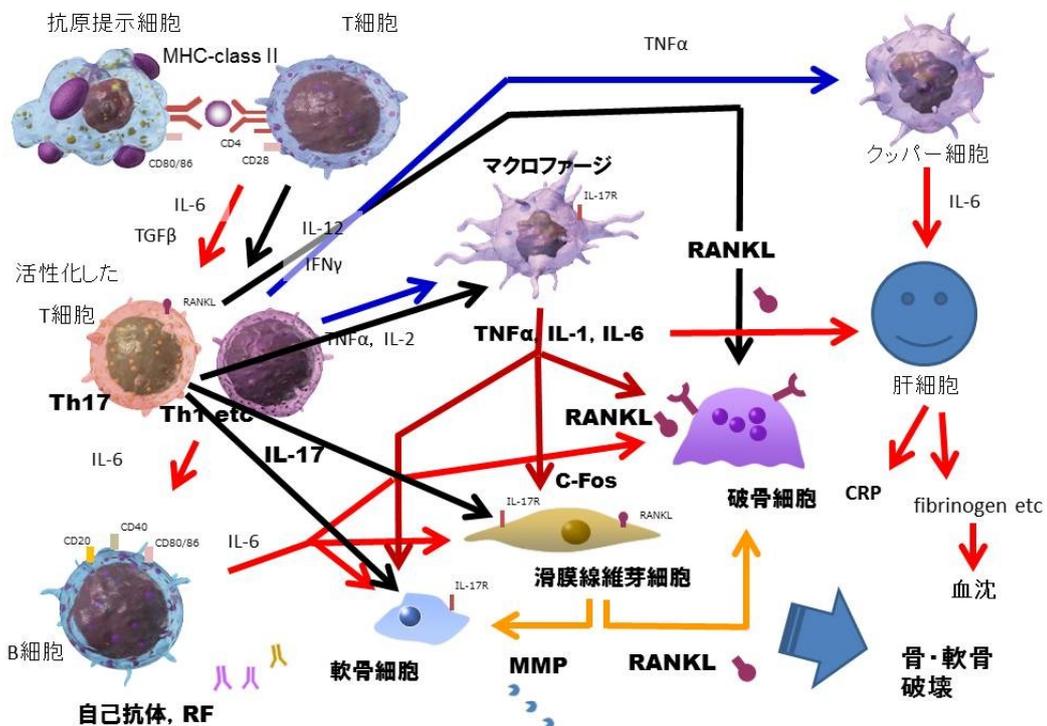


図5 骨・軟骨破壊の機序

CD80/86からの共刺激シグナルを阻害するオレンシアは、より上流での作用点を持つと考えられるが、サイトカイン間での相互 positive feedback が起こった状態の活動性が高い

RA では、その効果発現に時間を要する可能性がある。

図中で、青いラインは TNF 関連を示し、赤いラインは IL-6 関連を示す。特に、IL-6 は肝細胞に作用する事で CRP や ESR を増悪させるため、アクテムラは CRP と ESR を劇的に改善させる。したがって、臨床評価は他の製剤より良くなる傾向となるが、骨・軟骨破壊をも抑制する事を意味するものではない。TNF 阻害薬も含めて、単剤では完全に骨・軟骨破壊を抑制する事は困難であり、やはり、リンパ球、線維芽細胞、B 細胞、マクロファージに作用する MTX の併用が望ましい。

### 臨床成績 寛解率、寛解中止率、関節破壊予防効果

表 1 報告による、最も良いデータでの実際の寛解率

	Study	平均年齢 (年)	平均罹病期間 (年)	DAS28-ESR	SDAI	Boolean	Naïve or all	
レミケード	ASPIRE	50	0.9	24.7	21.3	-	Naïve	
エンブレル	COMET	50.5	0.7	50	25.3	12.2	Naïve	
ヒュミラ	PREMIER	51.9	0.7	49	-	-	Naïve	DAS28 CRP
シンボニー	GO FORTH	50.2	8.4	44.4	-	-	Naïve	
アクテムラ	SAMURAI	52.9	2.2	59	-	-	Naïve	
オレンシア	AGREE	50.1	0.5	55.2	-	-	Naïve	DAS28 CRP
シムジア	J-RAPID	52.8	5.9	35.8			Naïve	

表 1 に国内外での、全ての報告に基づき、最も良いデータを集めた、臨床的寛解率の結果を示す。アクテムラが最も寛解率が高いが、前述したごとく IL-6 阻害による血液検査の改善が影響していると考えられる。一方で、表 2 に示すように寛解中止率は、ヒュミラが最も高い。しかし、ヒュミラの効果は、後述するごとく、MTX 投与量に依存するため注意を要する。

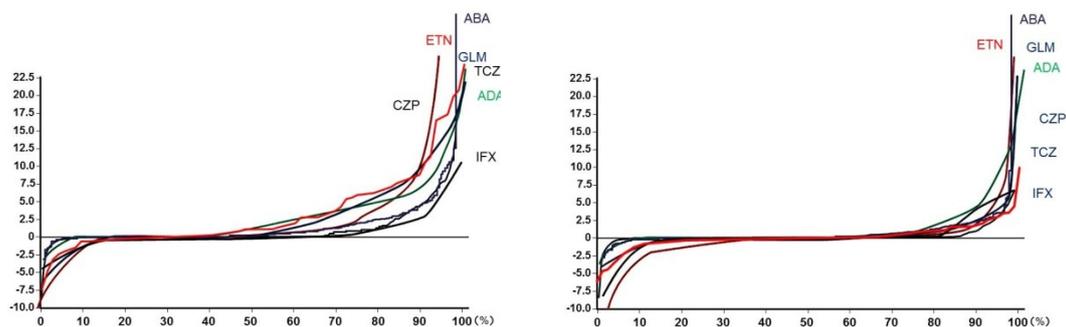
表 3 および図 6 に、関節破壊予防効果のデータを示す。図 6 において、MTX 単独投与群での TSS のばらつきを考慮して、MTX+生物学的製剤の効果を見た場合、関節破壊予防効果には極端な差は認められないと判断できる。したがって、臨床効果の観点からは、製剤の使い分けの判断は困難である。

表 2 報告による、実際の寛解中止率

	Study	平均罹病期間	寛解条件	中止期間(週)	Bio中止率	全薬剤中止率	Naïve or all
レミケード	BeSt	0.5	DAS44ESR $\leq 1.6$	232	50	19	Naïve
エンブレル	PRESERVE	6.9	DAS28ESR $< 3.2$	52	42.6	-	Naïve
ヒュミラ	HONOR	7.8	DAS28ESR $< 2.6$	52	62	-	Naïve
シンボニー	Not yet						
アクテムラ	Cesar et al.	13.7	DAS28ESR $< 2.6$	52	44.4	-	Naïve
オレンシア	ORION	8.3	DAS28CRP $< 2.3$	52	41.2	-	Naïve
シムジア	Not yet						

表 3 報告による、関節破壊抑制効果

	Study	平均罹病期間(年)	MTX投与量	MTX群との差	破壊抑制効果	破壊抑制定義	TSSのグラフ	TSSの種類	平均年齢	Naïve or all
レミケード	ATTRACT	1.7	15.0	17	69	$< 0.5$	ASPIRE	Heijde	50	Naïve
エンブレル	TEMPO	6.8	7.5 - 20.0	25	76	$< 0.5$	TEMPO	Heijde	52.4	Naïve
ヒュミラ	HOPEFUL	0.3	6.2	23	65.9	$< 0.5$	HOPEFUL	Heijde	51	Naïve
シンボニー	GO FORTH	8.4	6 - 8	18	68	$< 0.5$	GO FORTH	Heijde	50.2	Naïve
アクテムラ	LITHE	9.3	15.4	17	84	$< 0.0$	LITHE	Genant	53.4	Naïve
オレンシア	AGREE	0.5	18.9	13	56.8	$< 0.0$	AGREE	Genant	50.1	Naïve
シムジア	J-RAPID	5.6	7.6	26.7	74.1	$\leq 0.5$	J-RAPID	Heijde	50.6	Naïve



MTX 単独投与群

MTX + 生物学的製剤投与群

図 6 MTX 単独投与をコントロールとした場合の各製剤の TSS

### 安全性

表 4 各種報告による有害事象

	IFX <sup>3)</sup> (N=5,000)	ETN <sup>4)</sup> (N=13,894)	TCZ <sup>5)</sup> (N=7,901)	ADA <sup>6)</sup> (N=7,740)	ABT <sup>7)</sup> (N=3,985)	GLM <sup>8)</sup> (N=1,216)
平均年齢(歳)	55.1	58.1	58.7	60.1	61.3	62.0
平均罹病期間	9.9	9.4	10.4	10.5	10.3	10.9
生物学的製剤前治療歴	1.0	13.5	62.8	42.1	69.1	58.2
MTX併用あり(%)	100	55.9	55.8	71.1	67.0	80.7
Stage I + II (%)	28.4	29.7	35.1	37.9	36.9	41.6
Class I + II (%)	63.9	66.9	73.7	73.6	75.1	71.3
有害事象	33.1	31.2	—	27.8	24.9	—
重篤な有害事象	8.5	6.2	—	6.1	4.1	—
副作用	28.0	26.7	38.0	24.0	15.3	16.3
重篤な副作用	6.2	4.6	7.5	4.5	2.5	4.3
感染症	18.4	—	10.0	7.0	5.9	7.4
重篤な感染症	4.0	2.4	3.6	2.4	1.0	1.8
ニューモシステス肺炎	0.4	0.2	0.2	0.3	0.1	0.1
結核	0.3	0.1	0.1	0.1	0.03	0.1

本データの結果では、有害事象や感染症が最も低いのはオレンシアである。

特に結核においては、TNF 阻害剤はマクロファージの細胞膜を障害する事により潜在性結核の再発を来す可能性があるため、抗結核剤の併用が必要となる。

B 型肝炎ウイルスの再活性化に関する詳細なデータはないが、理論的には TNF 阻害薬による再活性化の可能性は確認されている。すなわち、感染した肝細胞には TNF レセプターが発現しており、TNF にて感染した肝細胞を攻撃する。TNF 阻害薬を使用した場合、この自然免疫のシステムが働かなくなり、再活性化の可能性が生ずる。重要な点は、TNF 阻害

剤の使用を中止しない事である。オレンシアでは自然免疫は保たれ、理論的には再活性化の可能性は低い<sup>9)</sup>。IL-6に関する情報は現時点では、ほとんどわかっていない。

## 薬価および負担金

表 5 日本人の平均的体重 54 k g での経費

薬剤名	剤形	薬価	体重54kgの場合（維持期）		
			用法・用量	1ヶ月薬価	3割負担
レミケード	100mg / V	100,539	162mg/8w	100,539	30,162
エンブレル	25mgシリンジ	15,309	25mg/ w × 2	122,472	36,742
	50mgシリンジ	30,206	50mg/ w	120,824	36,247
	50mgペン型	30,384	50mg/ w	121,536	36,461
ヒュミラ	40mg	71,097	40mg/2w	142,194	42,659
アクテムラ	80mg / V	18,076	8mg/kg 432mg/4w	106,170	31,851
	200mg / V	44,535			
	400mg / V	88,094			
	SC 162mg シリンジ	38,056	162mg/2w	76,112	22,834
	SC 162mg オートJ	38,200	162mg/2w	76,400	22,920
オレンシア	250mg / V	53,467	500mg/4w	106,934	32,080
	125mgシリンジ	27,171	125mg/w	108,684	32,605
シンボニー	50mg シリンジ	142,184	50mg/4w	142,184	42,655
シムジア	200mg シリンジ	71,297	200mg/2w	142,594	42,778
ゼルヤンツ	5mg	2,539	5mg × 2/連日	152,340	45,702

当然ながら、体重の増減にて負担金も変化する。アクテムラの皮下製剤は薬価が低く抑えられている。また、エンブレルでは、維持期での 25mg/w 投与は、50mg/w 投与とほぼ同等の効果を示す事が判明しており、その場合、負担金は半額となる。

## 構造的な特徴と免疫原性 (表 6)

TNF 阻害剤の場合、レミケード等では、2つの Fab 領域にて、2つの TNF を捕捉する。したがって、分子量の大きい免疫複合体(IC)を形成しやすくなる。その場合、好中球から活性酸素による攻撃を受ける可能性がある。一方、エンブレルやシムジアでは1つの TNF し捕捉せず、好中球からの攻撃の可能性は低いとされている。

また、各製剤に対する抗体出現率は大きく異なる。Fab 領域には、抗原をとらえる CDR (complementarity-determining region)と呼ばれる3つの領域があるが、ヒュミラでは、ヒト型ながら、3番目の CDR が人工的構造物であり、CDR に特異的なイデオタイプの抗体が出現する。本抗体は、MTX の投与量に増加に伴い出現頻度は低下する<sup>10)</sup>。一方、アクテムラでは、抗体の計測は、抗 Fab 抗体として計測されており、各製剤にてその内容は異なる。注意すべき点は、抗薬物抗体でも、Fab 領域で TNF 等と結合する部分に結合する抗体は中和抗体となり薬効を下げる。一方、Fc 領域に結合する抗体は非中和抗体となる<sup>11)</sup>。

表 6 各製剤の構造的な特徴と抗体発生率

	価	抗体	抗体発生率 MTX無	抗体発生率 MTX有	IC形成	ADCC, CDC
レミケード	2	抗Fab		3mg 27.3% 6mg 23.1% 10mg 12.5%	有り	有り
エンブレル	1	抗エンブレル抗体	0.6%	不明	無し	有り
ヒュミラ	2	イデオタイプ	12~44%	0.6~19.3%	有り	有り
シンボニー	2	イデオタイプ	4%	0%	有り	有り
アクテムラ	1	抗Fab	0~2.5%	0%	無し	有り
オレンシア	1	抗CTLA-4抗体 抗アパタセプト抗体	2.3%	1.4%	無し	無し
シムジア	1	抗Fab	29.9%	8.2%	無し	無し

ADCC(antibody-dependent cellular Cytotoxicity)は、抗体製剤の Fc 部分に NK 細胞などのエフェクター細胞が結合し、抗体製剤が結合している細胞を死滅させる<sup>12)</sup>。CDC(Complement-Dependent Cytotoxicity)も、同様に、Fc 領域に反応して補体系が活性化し、細胞を死滅させる。抗体製剤でのこれらの反応の重要性ははっきりしないが、抗体自身の免疫原性を示している可能性は否定できない。

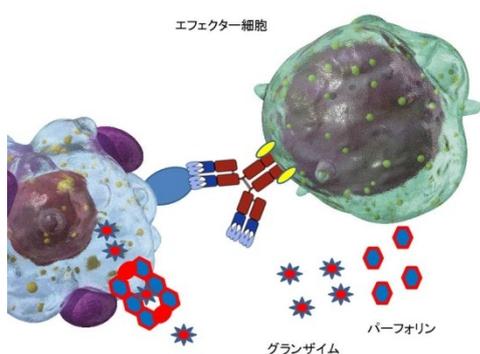


図 7 ADCC

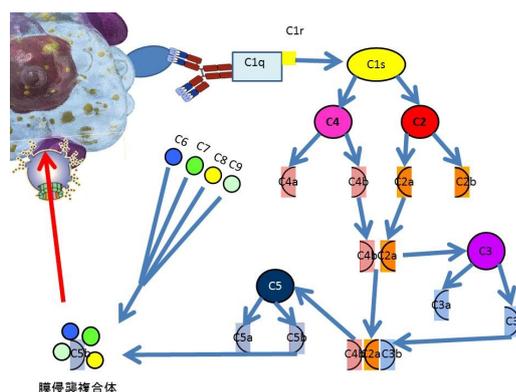


図 8 CDC

## 胎盤通過性

レミケード、エンブレル、ヒュミラは、FDAによる、妊婦に対する薬剤の安全性のカテゴリーでは「B」に分類されている。カテゴリー「B」は、“動物実験では胎児に対するリスクが確認されていないが、妊婦に対する適切な、対照のある研究が存在しないもの。または、動物実験で有害な作用が確認されているが、妊婦による対照のある研究では、リスクの存在が確認されていないもの”を意味する。一方、オレンシアやアクテムラは、まだ、動物でのデータしか存在しないため、カテゴリー「C」に分類されている。抗体製剤は、FcRnレセプター(neonatal Fc receptor)を介して胎盤を通過していく<sup>13)</sup>。したがって、Fcがある抗体製剤は胎盤通過性が高い。例えば、臍帯血/母親血清での薬物濃度比を見た場合、レミケードは160%、ヒュミラは179%と臍帯血で高い。一方、Fcを持たないシムジアは胎盤通過性が低く、上記の濃度比は3.9%である<sup>14)</sup>。また、エンブレルでも、胎児中濃度が低い事が証明されている。エンブレルはTNF受容体細胞外ドメインとヒトIgGのFc部分との融合蛋白であるが、その構造上、胎盤移行性が低いと考えられる。

一方、MTXは、FDAではカテゴリー「X」に分類され、明らかに胎児奇形を発生させ、禁忌である。MTXを投与中のRA患者が妊娠を希望した場合には、女性でも男性でも妊娠計画の少なくとも3ヵ月前にはMTXを中止することが必要となる。妊娠を希望される患者に対して生物学的製剤を投与する場合には、胎盤通過性の有無も、選択理由のひとつとなる。

## その他の各製剤の特徴

**レミケード:**最も実績があり、依然、国内での販売量が最も多い製剤である。6mg/4wなど、増量・投与期間短縮での効果増大も証明されている。

**エンブレル:** 唯一の抗体製剤ではないTNF阻害剤であると共に、免疫原性の低さも確認されている。安全性も高い。

**ヒュミラ:**世界的には、最も販売量が多い。十分量のMTXとの併用で高い効果が期待できる。

**シンボニー:** 構造的には最も進化した抗体製剤。日本のみ増量投与が可能である。利便性の高い皮下注製剤である。

**アクテムラ:** 唯一の国産IL-6阻害剤であり、臨床成績は、naïve, switchともに最も良い製剤。単剤でも優れ、ファーストからの使用も検討できる。

**オレンシア:** 唯一のT細胞共刺激調整剤であり免疫応答の最も上流で作用している可能性が高い。副作用は最も低く、安全性が高い。

**シムジア:** ベゴル化されたFab領域のみという特徴的な構造を持つ。ローディングにて速効性も期待できる。

## 7 剤の使い分け

以上の情報を踏まえた上で、7 剤の使い分けを考えた場合、以下の点がポイントとなる。

### 1, 超早期 RA で、サイトカインの positive feedback が起こる前であれば、オレンシア投与にて上流をブロック

### 2, 活動性の高い RA であれば、全ての製剤が使用可能であるが、以下の項目が参考となる

- 1), 高齢者や合併症があり安全性を考慮する場合、オレンシアやエンブレル
- 2), MTX 使用不可であればレミケードは除外、MTX の大量投与が可能であればヒュミラの効果が期待可能
- 3), 患者さんが望む投与経路、点滴か皮下注か
- 4), 活動性が著明に高い場合、速やかに血液検査を改善させるならアクテムラ速効性なら、レミケードやシムジアも有望
- 5), 妊娠の可能性があるなら、胎盤通過性の低い、シムジアやエンブレルが候補だが、あくまでも安全性を保证するものではない
- 6), 利便性であれば、月 1 回皮下製剤のシンポニーなど

### 3, 活動性を抑えられない場合、switch を考慮する

- 1), TNF 阻害剤であれば、エンブレルやシムジアへの switch は理論的には効果が期待できる
- 2), 非 TNF 阻害剤であれば、オレンシア、アクテムラ
- 3), 生物学的製剤で効果がなければ、ゼルヤンツを考慮

### 4, 活動性が抑えられた場合、より安全で、より間隔を空けても抗体が出来にくい製剤に switch をする方法も考えられる。

### 5, 補足

- 1), MTX は、16mg まで投与が認められているが、年齢・体重・腎機能を考慮しながら、慎重な投与が必要となる。
- 2), TRAP-5b などの計測による破骨細胞の評価、インターロイキン-2 レセプター (sIL-2R) 測定による悪性リンパ腫などの監視も平行して行う。

## 参考文献

### 各製剤の文献

- “ASPIRE” J. S. Smolen, et al. Arthritis Rheum. 2006;54(3):702-10.
- “COMET” Emery, P. et al. Lancet. 2008; 372(9636):375-382.
- “PREMIER” Breedveld FC, et al. Arthritis Rheum. 2006;54(1):26-37.
- “GO FORTH” Tanaka Y, et al. Ann Rheum Dis. 2012 Jun;71(6):817-24
- “SAMURAI” Nishimoto N, et al. Ann Rheum Dis. 2007 Sep;66(9):1162-7.
- “AGREE” Bathon J, et al. Ann Rheum Dis. 2011;70(11):1949-56.
- “J-RAPID” Yamamoto K, et al. Mod Rheumatol. 2013
- “BEST” van der Bijl AE, et al. Arthritis Rheum. 2007 Jul;56(7):2129-34.
- “PRESERVE” ACR2011 presentation (no paper)
- “HONOR” Tanaka Y, Ann Rheum Dis 2013; on line
- “ORION” Takeuchi T, et al. ACR 2012, #1289 (no paper)
- “ATTRACT” Breedveld et al. Ann Rheum Dis. 2004;63:149-155
- “TEMPO” Klareskog L, et al Lancet. 2004; Feb 28;363(9410):675-81.
- “HOPEFUL” Takeuchi T, et al Ann Rheum Dis. 2013; on line
- “LITHE” Kremer JM, et al Arthritis Rheum. 2011;63(3):609-21.

- 1) ACR recommendation Singh J, et al. Arthritis Care & Research 2012; 64: 625-639
- 2) EULAR recommendation 2013
- 3) Takeuchi et al. Ann Rheum Dis 2008;67:189-194
- 4) Koike et al. Mod Rheumatol. 2011;21(4):343-51.
- 5) アクテムラ点滴静注用 80mg, 200mg, 400mg 安全性情報 Vol.3
- 6) 適正使用情報 Vol.6:7,469 例中間報告概要 2010年12月
- 7) 適正使用情報 Vol.4 2013年6月
- 8) 適正使用情報(使用成績調査)中間報告 vol.2
- 9) Kim et al.. Arthritis Rheuma 2012;64(8):1265-68
- 10) Charlotte et al. Ann Rheum Dis 2012;71:1914-15.
- 11) Anderson et al. Semin Arthritis Rheuma 2005;34:19-22.
- 12) Horiuchi, T. et al : Rheumatology 2010;49(7):1215-28.
- 13) Kane et al. Am J Gastroenterol 2009; 104:228 – 233.
- 14) Wakefield et al. Toxicol Sci. 2011;122:170-6.