



ランチョンセミナーLS-28

生物学的製剤をどう効果的に使い分けるか ～患者視点のRA治療に向けて～

座長 山中 寿 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 所長



生物学的製剤の使い分け —特にトシリズマブの選択について—

松野 博明 医療法人社団松緑会 松野リウマチ整形外科 院長・東京医科大学 客員准教授



はじめに

現在、我が国では関節リウマチに対する生物学的製剤は7剤が保険承認されている。この中でどれをファーストバイオ、どれをセカンドバイオに選択すればいいのか、あるいは選択した薬剤で効果が得られなかった場合にはどうすればいいのかなど、確定的な結論が得られていない。したがって、施設や患者さんの状況を考慮して選択しているのが現状だと思われる。しかし、今後は生物学的製剤のターゲットであるTNF、T細胞、IL-6などの違いによって選択する方法、あるいは抗体の製造方法や種類（ヒト型、キメラ型、完全ヒト型）融合蛋白製剤などの製品特性による使い分けなども検討することが望まれる。そこで本日は、現状での生物学的製剤の位置づけ、特にトシリズマブの使い方について概説する。

ガイドラインによる生物学的製剤の選択

世界的に認知されているガイドラインには、アメリカリウマチ学会（ACR）、欧州リウマチ学会（EULAR）、英国NICEが提唱しているものがある。各ガイドラインに共通するのはまずは、DMARDsによる十分な治療をおこなっても活動性が残る場合に初めて生物学的製剤が推奨されていることである。この時点で推奨される生物学的製剤は、ACR2012ではTNF阻害薬、非TNFとしてアバタセプトとリツキシマブが推奨され、トシリズマブは第二、第三選択薬とされているが、TNF阻害薬効果不十分例に対するトシリズマブの有効性は、RADIATE試験、REACTION試験など国内外で認められている。（現在保険上FDAはDMARDs効果不十分例にもトシリズマブを適応承認している。）一方、2013年のEULARのリコメンデーションでの生物学的製剤のファーストバイオ選択は、TNF阻害薬、トシリズマブ、アバタセプト、特殊な場合のみリツキシマブと、すべてが第一選択薬として推奨されている。英国のNICEガイドラインでも、DMARDsによる十分な治療は同様だが、生物学的製剤の選択はEULARと同様であり、ファーストバイオで不十分の場合に、リツキシマブ、それでも不十分な場合に、再度トシリズマブを考慮するとされている。ただし、NICEでは、薬価の高いトシリズマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブベゴルは既存のTNF製剤と同一価格になるようメー

カー保証が得られる時のみファーストバイオとして使用してよい事になっている。

MTX併用の使い分け

国内ではインフリキシマブのみがMTX併用必須とされているが、欧米では事情が異なる。欧米では何らかの理由でMTXが使用出来ない患者がRA全体の約3割存在することが知られている。生物学的製剤の中でMTX併用を必須とせず、単剤治療が承認されている薬剤は、エタネルセプト、アダリムマブ、トシリズマブ、セルトリズマブペゴルである（米国ではこれらに加えアバタセプトも単剤治療可能である）。しかしインフリキシマブ、ゴリムマブ、国内未承認のリツキシマブはMTX併用が必須である。このようにMTX使用の可否によっても生物学的製剤の選択が行われる。

副作用による選択

生物学的製剤を使用する場合に、考慮しなくてはならないのが副作用である。特に、高齢者、呼吸器疾患、免疫機能低下などを有する場合には重篤な感染症の発現頻度を考慮して生物学的製剤を選択することになる。生物学的製剤の重篤な感染症に関して、2011年にコクランライブラリーから生物学的製剤の中ではアバタセプトによるリスクが低い事が示された。しかし2012年の報告では全く異なった結果となっている。アバタセプトに関しては、その後の報告から重篤感染症で入院した後の生物学的製剤の続発性感染症の発症率に関して他剤と比較して低いこと¹⁾、退役軍人を対象とした生物学的製剤治療後の入院の必要な感染症発症リスクが低いこと²⁾などのエビデンスから、やはり感染症の発症が懸念されるような症例については選びやすい生物学的製剤と考えられる。

生物学的製剤は製造方法によって単クローン抗体、受容体融合蛋白製剤に分けられる。Singhらは、TNF阻害薬の中でも受容体融合蛋白製剤治療の方が抗体製剤より結核の発症が少ないことを報告している。この理由として受容体融合蛋白は抗体と異な

り、マクロファージの働きを抑制することがないことをあげている³⁾。一方で小池らは、単クローン抗体であってもトシリズマブにおいては結核発症率は0.1%と低いことを報告している⁴⁾。したがって、結核既感染患者で、どうしても生物学的製剤が必要な場合には、トシリズマブか融合蛋白のTNF阻害薬の選択が適していると考えたほうがよいと思われる。

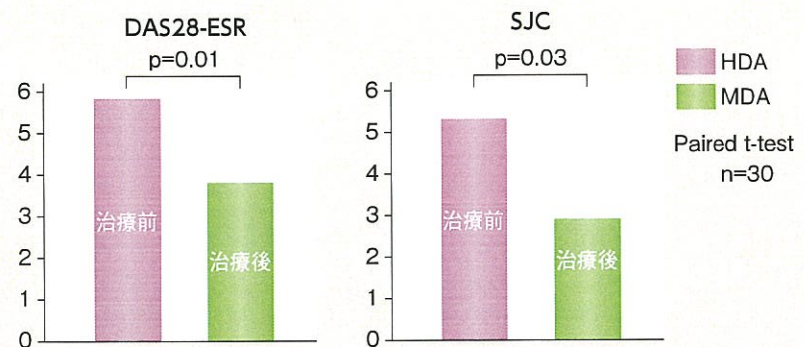
治療コストによる選択

初期の単クローン抗体によるTNF阻害薬では投与するうちに二次無効例がでてくるものもある。患者にとっては薬価の高い薬剤を投与して効かなくなるというのは不満につながる。特に我が国では、欧米諸国に比較すると患者の自己負担金が高いため生物学的製剤を使用する場合には、医療費のことも考慮しなくてはならない。OECD（経済協力開発機構）加盟国の中で、自己負担だけを考えると、日本と韓国は世界の中では負担が高い国である。このようにコストの面から治療薬を選択することも考えておくべきである。

ターゲット分子による選択

RAの増悪因子であるRF（リウマチ因子）および抗CCP抗体が陽性患者、抗Ro抗体陽性といった自己抗体陽性の患者では効果が減弱するTNF阻害薬も存在する。自己抗体が検出されるようになると、同じ抗体製剤であっても治療効果が異なることは認識しておく必要がある。つまり、自己抗体の出現は、受容体融合蛋白製剤を選択する一つの指標となる可能性がある。

■ 図1 治療変更6カ月後のDAS28-ESRおよびSJC





Dasらは、リツキシマブ効果不十分例に対するセカンドバイオとして、トシリズマブとアバタセプトの効果を比較している。結果は、トシリズマブ群で6か月後のDAS28-ESR、SJCの有意な改善が示された(図1)。この論文で興味深いのはリツキシマブ治療後に滑膜を生検しB細胞の消失を確認している点にある。アバタセプト群では、B細胞、T細胞ともに消失すると考えられるが、それでもRAの活動性が低下していない。T細胞、B細胞を抑えただけではリウマチは十分にコントロールできないという一つのエビデンスだと考えられる⁵⁾。活動性が低下しなかった患者を更に調べてみるとIL-6が高値を示していた。IL-6は、T細胞やB細胞以外にも線維芽細胞、単球、内皮細胞などから産生されるため、これらを同時に制御することが重要

であると考えられる。

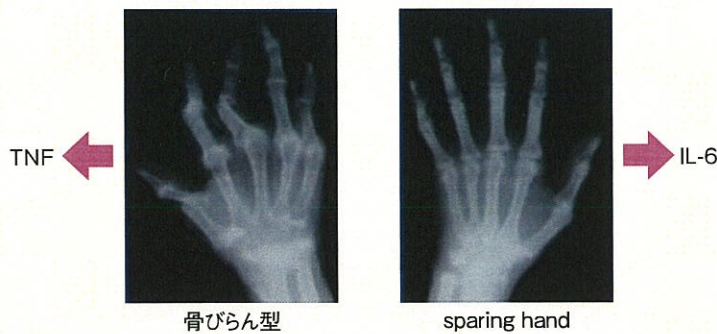
マウスの滑膜細胞を培養し、そこにTNF- α を添加すると上清中のTNF- α は上昇するが、同時にIL-6も上昇してくる。しかし、IL-6を添加してもTNF- α には影響を与えない。これは我々のおこなったSCID-Hu RAマウスの*vivo*の実験でも同様の結果が得られている。よって、TNF- α は、IL-6の上流で制御的に働いていると考えることができる⁶⁾。しかし、トシリズマブはTNF阻害薬効果不十分例に対しても有効であることが周知の事実であることから、ヒトの体はそれほど単純ではないということである。

IL-6受容体阻害薬とTNF阻害薬の使い分け

さて、それでは、トシリズマブをどのように使い分けていけばいいのであろうか。

キャッスルマン病ではIL-6が異常高値を示しCRP高値、血小板増多となり様々な症状を呈するが、関節破壊はみられない。これを裏付ける実験として、TNFトランスジェニックマウスでは関節破壊が惹起されるが、IL-6トランスジェニックマウスでは、キャッスルマン病様の病態を呈するが、関節破壊はおこらない。これらの意味することは、関節リウマチの病態でsparing hand といって関節破壊があまり起こらない病態

■写真 サイトカイン関与の違いによるRA病態の差

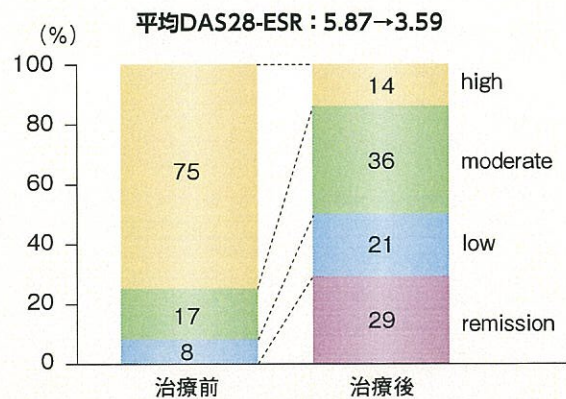
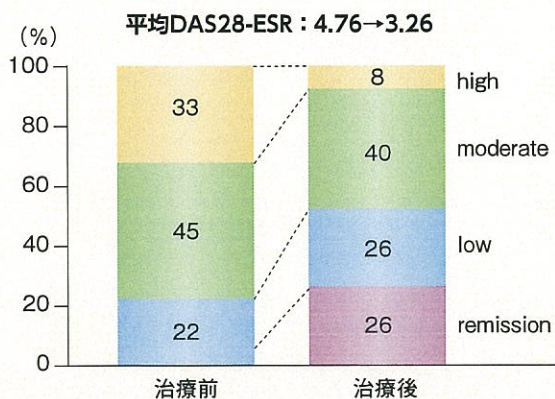


提供:松野博明(医療法人社団松緑会 松野リウマチ整形外科)

■図2 血小板数によるトシリズマブ反応性の違い

n=48	40万未満(n=36)
平均DAS28	4.76(moderate)
Good response	42.4%
寛解率	26.0%

40万以上(n=12)
5.87(high)
50.0%
29.0%



があるが、これがIL-6が関与する関節リウマチであり、骨びらんが進行する一般的な関節リウマチはTNF- α が関与するリウマチの可能性も考えられる(写真)。

TNF- α やIL-6というサイトカインは様々な臓器に発現し、多面的な作用を有する。これらの多面性は両サイトカインで共通する部分が多いが、肝臓に作用してヘプシジンを誘導し慢性貧血を惹起したり、骨髄巨核球に作用して血小板を誘導したりするのはIL-6の持つ作用である。したがって、両サイトカインの違いを検討して、TNF- α 型リウマチ、IL-6型リウマチと区別することができるのであれば、生物学的製剤の使い分けが可能かもしれないと考えられる。

我々は、上記の観点から、リウマチ患者48例を血小板数40万以上(12例)と40万未満(36例)に分けて、トシリズマブの効果を検討したところ、両群で高い有効性が示された。しかし、ベースラインにおいて血小板数40万以上群では、高疾患活動性が75%であったのに対して以下群では33%と半数以下であった。結果は同じであっても40万以上群での有効性がより顕著であった(図2)。

そこで、リウマチ患者87例を血小板数40万/ μ L以上もしくは未満、ヘモグロビン(Hb)値が低値もしくは、正常値(男:13g/dL以上、女:12g/dL以上)、 Δ TSSが50以上もしくは未満、に分けてそれぞれのトシリズマブの効果を検討した。患者背景として、血小板数の高い患者ではCRP、MMP-3、DAS28-ESRが高かった。また、Hb値の低い症例でもCRP、MMP-3、DAS28-ESRが高かった。これらの群間におけるトシリズマブ投与後のDAS28-ESR、CDAIは、いずれの群でも改善していた。中でも、血小板数が40万以上の群でDAS28-ESRおよび

CDAIの治療前後の Δ 値が統計的にも有意に大きいことが示された(図3)。⁸⁾しかし、Hb値の多少、 Δ TSSの多少によっては血小板数の時のように、トシリズマブ治療後の Δ DAS、 Δ CDAIに有意差は見られなかった。また、追加解析したTNF阻害薬における検討では、血小板数の違いによって治療後の効果には差は認められなかった。

以上の結果より血小板数が高いということがトシリズマブ選択の一つのメルクマールになると考えられた。

まとめ

生物学的製剤は、ガイドラインのリコメンデーション、MTX使用困難例、薬価、患者背景などを考慮して使い分ける必要がある。

- 1) Yum, H. et al.: Ann. Rheumat. Dis., 2014 Mar7. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204011
- 2) Curtis, JR. et al.: Arthritis Care Res., 2014 Jan27. doi: 10.1002/acr.22281
- 3) Dixon, W. G. et al.: Ann. Rheumat. Dis., 69, 522-528, 2009
- 4) Koike, T. et al.: Ann. Rheumat. Dis., 70, 2148-2151, 2011
- 5) Das, S. et al.: Ann. Rheumat. Dis., 73, 909-912, 2014
- 6) Matsuno, H. et al.: Rheumatology., 41(3), 329-337, 2002
- 7) Matsuno, H. ed.: Innovative Rheumatology., 2013
- 8) Matsuno, H. et al.: Mod. Rheumatol., 2014 in press

■図3 血小板数によるトシリズマブ反応性の違い

