

総 説

関節リウマチにおける生物学的製剤の単剤療法

Key words: biological agent,
monotherapy combination therapy,
methotrexate

松野リウマチ整形外科
聖路加国際病院
松野博明
聖路加国際病院
岡田正人

要 旨

関節リウマチ患者に対して生物学的製剤による治療が行われるようになってきているが、治療においてメトトレキサートを併用している場合も多い。しかし、何がしかの理由でメトトレキサートが併用出来ない症例も少なからず存在する。そこで生物学的製剤の単剤療法の効果と可能性について解説することとした。

生物学的製剤におけるメトトレキサート併用の意義

関節リウマチ患者 (RA) の治療手段として生物学的製剤 (バイオ) による治療は定着した感がある。その使用頻度も年々増加し、近年では約3割の患者がバイオにより治療されている¹⁾。バイオ治療患者の中にはメトトレキサート (MTX) の併用療法を受けている患者も多いが、MTXを併用することでそのバイオの効果は約3~4割増強されるばかりか²⁾、MTXの併用はバイオ治療の継続維持ももたらしている²⁻⁴⁾。治療継続率維持の要因としては、MTXによるバイオの二次抗体産生抑制効果にもあると考えられ³⁾、多くの症例でMTXの併用療法が好まれる傾向にある。しかしながら、何がしかの理由によりMTXの併用が困難でバイオの単剤治療をしている患者も少なからず存在し、バイオ治療患者

全体の中でその頻度は3割強と少ないものではない³⁻⁷⁾。この中にはMTXによる肝機能障害・呼吸器症状・消化器症状・造血器障害や骨髄抑制・感染症・リンパ腫等⁸⁾の副作用のためMTX服用を中止せねばならない場合もあるが、妊娠中の患者のようにMTXによる胎児の催奇形性⁹⁾の問題のためMTXを中止せざるをえない場合もある。

MTX非併用時の生物学的製剤治療

MTXが主として抑制するサイトカインはインターロイキン6 (IL-6) である^{10, 11)}。MTXはRA患者においてIL-6を抑えることによりその作用を発揮する。腫瘍壊死因子 (TNF) 阻害薬にMTXを併用した時の効果の増強作用は、IL-6阻害作用のあるtocilizumabより強いようであるが²⁾、これはTNF阻害薬にMTXを併

Monotherapy of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis

Hiroaki Matsuno^{1, 2)}, Masato Okada²⁾

¹⁾ Matsuno Clinic for Rheumatic Diseases

²⁾ St. Luke's International Hospital

DOI: 10.14961/cra.32.108

表1 各生物学的製剤単剤療法の臨床試験における効果不十分による脱落率

study	etanercept	adalimumab	golimumab	tocilizumab	sarilumab	abatacept	Certolizumab pegol
	JESMR ¹³⁾	HARMONY ¹⁶⁾	GO-MONO ¹⁷⁾	SAMURAI ¹⁸⁾	MONARCH ¹⁵⁾	ORA ¹⁹⁾	HIKARI ²⁰⁾
効果不十分 脱落率 (症例数%)	15.94 (11/69)	33.33 (8/24)	50mg; 4.90 (5/102) 100mg; 0.96 (1/104)	0.63 (1/158)	1.08 (2/184)	10.10 (19/188)	13.79 (16/116)
観察期間 (週)	52	52	24	52	24	24	24

(文献 13,15~20 より作成)

用した場合、TNF 阻害作用に加え MTX による IL-6 阻害作用が加えられたことによる 2 つサイトカインが同時に抑制された相乗効果も起因しているものと考えられる。一方バイオの単剤療法の効果を比較した報告では、全てのバイオで副作用による差はなく、バイオ単剤療法の有効性も認められてはいる。しかし、単剤療法において tocilizumab は他剤と比較して単剤療法の治療効果がより高いことも示されている（ただしバイオの中でも etanercept だけは tocilizumab との比較で効果の有意差は示されていないが¹²⁾、etanercept においても MTX と併用したほうが効果は増強する¹³⁾）。バイオ治療の RA において、MTX の治療が不適当と考えられる患者群を対象に行われた TNF 阻害薬と IL-6 阻害薬単剤療法の比較試験において IL-6 阻害薬は TNF 阻害薬に比べて有意に治療効果が高い^{14, 15)}。すなわち本来 IL-6 阻害作用を有する tocilizumab や sarilumab は MTX による IL-6 阻害作用の相乗効果なしでも十分その効果を発揮する可能性がある。表 1 に各バイオ単剤治療の臨床試験^{13, 15-20)} で見られたバイオ投与後の効果不十分による脱落症例の比率を示す。Golimumab 以外は TNF 阻害薬の場合、単剤療法では効果不十分で脱落症例となる比率が高いことがわかる。治療効果不十分による脱落症例は日常診療において患者に効かない治療のイメージを与えることになる。しかし、IL-6 阻害薬では単剤療法であっても効果不十分のため治療を中止される症例が少なく単剤療法に適したバイオと考えられる。

妊娠中の生物学的製剤治療

妊娠中の RA 治療については英国リウマチ学会(BSR)と英国医療専門家(BHPR)からガイドラインが提示されている^{21, 22)}。英国のガイドラインの中で本邦でも承認されている治療薬を表 2 に示すが、この中で妊娠期間中のバイオとして使用可能とされているものは 1st trimester (妊娠 3 ヶ月)までであれば infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab の 4 剤であり、2nd trimester (妊娠 6 ヶ月)まで使用可能とされるのは infliximab を除く残り 3 剤、3rd trimester (妊娠 6 ヶ月以降から出産まで)までとなると certolizumab pegol のみである。たしかに certolizumab pegol は構造的に Fc 領域を持たないことから、母体から胎児への血液と栄養移行の関所にあたる胎盤の合胞体性栄養膜の Fc 受容体と結合出来ないため、理論的には胎盤を通じて胎児への移行は出来ないことから胎児への影響が少ないバイオと考えられる^{23, 24)}。また etanercept は certolizumab pegol ほどではないにしても他の TNF 製剤と比較して胎児への移行が少ないことが立証されており(表 3)、この 2 剤のバイオ治療後に正常な分娩がなされた臨床経験も報告されている。しかし、母体からの臍帯血移行が比較的高い infliximab や adalimumab でも流産や胎児奇形の増加がないことも報告されている²⁵⁾。その理由として抗体製剤のような分子量の大きな治療薬は IgG と同じく、胎児血清へ移行が始まるのはおおよそ妊

表2

	受胎	1 st trimester (妊娠3ヵ月)	2 nd and 3rd trimester (妊娠3~6ヵ月, 6ヵ月~)	授乳	父方
prednisolone	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
MTX <20mg/w	3ヵ月前に中止	No	No	No	Yes ^{a)}
SSZ+5mg 葉酸	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
				(正常な満期産児のみ)	(受胎3ヵ月前に中止)
tacrolimus	Yes	Yes (血圧・腎機能・血糖・血中濃度のモニター必要)	Yes	Yes ^{a)}	Yes ^{a)}
infliximab	Yes	Yes	16週で中止	Yes ^{a)}	Yes ^{a)}
etanercept	Yes	Yes	2 nd は可・3 rd は不可	Yes ^{a)}	Yes ^{a)}
adalimumab	Yes	Yes	2 nd は可・3 rd は不可	Yes ^{a)}	Yes ^{a)}
certolizumab	Yes	Yes	Yes ^{a)}	Yes ^{a)}	No data
golimumab	No data	No data	No data	No data	No data
tocilizumab	3ヵ月前に中止	No ^{b)}	No	No data	No data ^{c)}
abatacept	No	No ^{b)}	No	No data	No data ^{c)}
tramadol	Yes	Yes	Yes	Yes ^{d)}	Yes ^{e)}
pregabalin	No data	No data	No data	No data	No data
NSAIDs	Yes	注意 ^{f)}	32週で中止	Yes	Yes
COX2阻害薬	No	No	No	No	No data
bisphosphonate	6ヵ月前に中止	No	No	No data	No data

a) データは限定的, b) 意図的でない妊娠初期 (1st trimester) の投与は有害である可能性が低い, c) 有害である可能性は低い, d) エビデンスは限られているが, 有害でないと思われる, e) 特定された研究はないが, 母体の相性からして有害である可能性は低い, f) 流産および奇形と関連する可能性がある (文献21, 22より作成)

表3 生物学的製剤の臍帯血移行割合 (胎児血/母体血)

生物学的製剤	臍帯血濃度 (%)
Adalimumab ²⁵⁾	179
Infliximab ²⁵⁾	160
Tocilizumab ²⁷⁾	14
Etanercept ²⁵⁾	6
Certolizumab ²⁵⁾	3.9

(文献 25, 27 より改変)

妊娠18週以降であると考えられるため妊娠初期であればバイオが胎児へ移行しないことが要因として考えられている²⁴⁾。すなわち表2にもあるように1st trimester未満の時期であれば、理論的にはバイオが胎児に移行することは基本的になく、バイオは妊娠初期までの期間であれば低分子化合物と異なり使用可能な薬剤ということになる (ただし英国のガイドラインはすでに臨床経験のあるバイオのみを許可している)。しかしながら胎盤通過性のあるinfliximabを妊娠期間中投与しながら出産したクローン病の妊

婦の例では、乳児は健常児として出産されたものの生後3ヵ月に行われたBCGにより全身状態の悪化をきたし生後4.5ヵ月で死亡したことも報告されている。このことは妊娠期間中に継続的に投与されたinfliximabが胎児に移行したことにより、乳児が生後投与されたBCGに反応したためと考えられている²⁶⁾。すなわち妊娠初期を除き、妊娠期間中にどうしてもバイオによる治療が必要な症例においては可能な限り胎盤移行性の少ない薬剤が選定されるべきと思われる。

しかしその一方で、それまで使用していた治療を妊娠のため異なるバイオ治療に変更した時にRAのコントロールが不良となることも日常診療の中でしばしば遭遇する。これは単に変更したバイオの患者との相性が悪いだけでなく、受胎前から妊娠期間に到るまでの産前産後に禁忌とされるMTXを休薬したことによる可能性が高い。すなわちもし妊婦においても可能ならばMTXなしの単剤療法可能なバイオの選択が、よりスムーズな妊娠期間中の治療維持を可能にする薬剤と考えられる。TocilizumabはMTX非併用でも十分効果のある薬剤であるが^{12, 14)}、近年報告されたデータによれば、胎児への移行性も比較的低い薬剤である²⁷⁾(表3)。現時点でtocilizumabによる妊婦への治療を推奨する臨床成績は乏しいが、今後の臨床データの積み重ねによるエビデンスの構築が待たれるところである。

ま と め

バイオ単剤治療における可能性と今後の展望について概説した。

参 考 文 献

- 1) Yamanaka H, Tanaka E, Nakajima A, et al. A large observational cohort study of rheumatoid arthritis, IORRA: Providing context for today's treatment options. *Mod Rheumatol*. 30 (1): 1-6, 2020.
- 2) Tarp S, Jørgensen TS, Furst DE, et al. Added value of combining methotrexate with a biological agent compared to biological monotherapy in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Semin Arthritis Rheum*. 48 (6): 958-966. 2019.
- 3) Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, et al. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum*. 59 (2): 234-40. 2008
- 4) Soliman MM, Ashcroft DM, Watson KD, et al. Impact of concomitant use of DMARDs on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 70 (4): 583-9. 2011.
- 5) Listing J, Strangfeld A, Rau R, et al. Clinical and functional remission: even though biologics are superior to conventional DMARDs overall success rates remain low--results from RABBIT, the German biologics register. *Arthritis Res Ther*. 8 (3): 1-10. 2006.
- 6) Askling J, Forede CM, Brandt L, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis*. 66 (10): 1339-44. 2007.
- 7) Mariette X, Gottenberg JE, Ravaud P, et al. Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries. *Rheumatology (Oxford)*. 50 (1): 222-9. 2011.
- 8) Wang W, Zhou H, Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *Eur J Med Chem*. 158 : 502-516, 2018.
- 9) Gerosa M, Schioppo T, Meroni PL. Challenges and treatment options for rheumatoid arthritis during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother*. 17 (11): 1539-47. 2016.
- 10) Nishina N, Kaneko Y, Kameda H, et al. Reduction of plasma IL-6 but not TNF- α by methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: a potential biomarker for radiographic progression. *Clin*

- Rheumatol. 32 (11): 1661-6. 2013.
- 11) Matsuno H. Remarkable efficacy of tocilizumab for treating rheumatoid arthritis in patients with high platelet counts. *Mod Rheumatol.* 25 (1): 38-42. 2015.
 - 12) Tarp S, Furst DE, Dossing A, et al. Defining the optimal biological monotherapy in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Semin Arthritis Rheum.* 46 (6): 699-708. 2017.
 - 13) Kameda H, Kanbe K, Sato E, et al. Continuation of methotrexate resulted in better clinical and radiographic outcomes than discontinuation upon starting etanercept in patients with rheumatoid arthritis: 52-week results from the JESMR study. *J Rheumatol.* ;38 (8): 1585-92, 2011.
 - 14) Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet.* 381 (9877): 1541-50, 2013.
 - 15) Burmester GR, Lin Y, Patel R, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis.* 76 (5): 840-847. 2017.
 - 16) Takeuchi T, Tanaka Y, Kaneko Y, et al. Effectiveness and safety of adalimumab in Japanese patients with rheumatoid arthritis: retrospective analyses of data collected during the first year of adalimumab treatment in routine clinical practice (HARMONY study). *Mod Rheumatol.* 22 (3): 327-38. 2012.
 - 17) Takeuchi T, Harigai M, Tanaka Y, et al. Golimumab monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: results of the phase 2/3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled GO-MONO study through 24 weeks *Ann Rheum Dis.* 72 (9) : 1488-95. 2013.
 - 18) 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-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 66 (9): 1162-7, 2007
 - 19) Truchetet ME, Poursac N, Barnetche T, et al. Abatacept monotherapy compared with abatacept plus disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients: data from the ORA registry. *Arthritis Res Ther.*; 18: 72., 2016
 - 20) Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol without methotrexate co-administration in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: the HIKARI randomized, placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol.* 24 (4): 552-60, 2014.
 - 21) Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford).* 55 (9): 1693-7. 2016
 - 22) Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part II: analgesics and other drugs used in rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford).* 55 (9): 1698-702. 2016

- 23) Mariette X, Förger F, Abraham B, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 77 (2): 228-233. 2018.
- 24) Hazes JM1, Coulie PG, Geenen V, et al. Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatology (Oxford)*. 50 (11):1955-68 2011
- 25) Østensen M. Safety issues of biologics in pregnant patients with rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 1317: 32-8. 2014.
- 26) Cheent K, Nolan J, Shariq S, et al. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* ;4 (5): 603-5. 2010.
- 27) Shimada H, Kameda T, Kanenishi K, et al. Effect of biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs for patients with rheumatoid arthritis who hope to become mothers. *Clin Rheumatol.*38 (5): 1453-1458. 2019.

ABSTRACT

Monotherapy of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis

Hiroaki Matsuno^{1,2)}, Masato Okada²⁾

¹⁾ Matsuno Clinic for Rheumatic Diseases

²⁾ St. Luke's International Hospital

Recently patients with rheumatoid arthritis are being treated with biologic agents, and biologic agents are often used in combination with methotrexate. However, there are some cases where biological agents cannot be used together for some reason. Therefore, we review the efficacy and safety of biologic monotherapy.