

# 第21回 日本臨床リウマチ学会

## シンポジウム

### 「関節リウマチへの生物学的製剤：いつ始めるのか、中止は可能か」

2006年11月21日～22日東京京王プラザにて第21回日本臨床リウマチ学会（会長 山本一彦）が開催された。本学会には内科医を中心に全国より多数の参加者があった。本紙では、現在リウマチ治療の中心話題である生物学的製剤に的を絞って、そのひとつのシンポジウム取材を行った。

#### 「関節リウマチへの生物学的製剤： いつ始めるのか、中止は可能か」

座長：宮坂 信之  
田中 良哉

1. 生物学的製剤使用ガイドライン  
（新たな統一ガイドラインについて）  
小池 竜司
  2. 生物学的製剤の有効性と費用対効果  
山中 寿
  3. 生物学的製剤による骨破壊抑制効果  
天野 宏一
  4. 生物学的製剤使用上の問題点  
針谷 正祥
  5. 生物学的製剤は中止可能か  
田中 良哉
- 附：現在の主な生物学的製剤一覧

01

# 生物学的製剤使用ガイドライン

## —新たな統一ガイドラインについて—

小池 竜司

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学



### ガイドライン作成の経緯と目的

現在、わが国で使用可能な生物学的製剤はインフリキシマブ、エタネルセプトの2種類である。厚生労働省内科系リウマチ調査研究班ではそれぞれの市販承認にあたって、実地診療における適正使用の促進を目的に使用ガイドラインを作成した。その後、生物学的製剤の使用量は増加し続け、有効性や安全性に関する臨床試験が行われ、膨大な情報が蓄積されてきた。これらの成績や新たな情報をもとに、生物学的製剤使用ガイドラインが2006年改訂されたが、改訂にあたって、ともにTNF- $\alpha$ 阻害薬である両薬剤のガイドラインも統一された。

診療ガイドラインは、医薬品添付文書とは異なり、強制力や法的根拠を有するものではない。医療の標準化と個別化をバランスよく実践することが重要であり、そのための支援、意思決定の参考として使用されるものである。

### 対象患者と用法・用量

対象患者については、旧ガイドラインと同様の内容であるが、図1に示すように、新ガイドラインの特徴として、「コントロール不良目安として」、「満たすことが望ましい」といった緩和的表現の追加がみられる。このなかの数値は、TNF阻害薬の代表的臨床試験（ATTRACT IIIなど）における症例組み入れ基準を参考にしている。

両剤とも市販承認時から添付文書上の変更はないが、実地臨床での声をもとに、エタネルセプトで、患者の体格による用量調節についての記載が加わった（図2）。

### 投与禁忌と注意事項

TNF- $\alpha$ は感染防御に重要な役割を果たすことから、まず、投与時に活動性の感染を有する例、過去6カ月以内に重篤な感染の既往を有する例は禁忌とされている。B型肝炎ウイルス感染者に対しては、TNF阻害薬投与後にウイルスの活性化および肝炎悪化が報告されており、TNF阻害療法開始前に感染の有無に関して検索を行い、陽性者においては慎重な経過観察を行うことが望ましい。

胸部X線写真で陳旧性肺結核症に合致する陰影を有する者、結核の既感染者に対しては、本剤による利益が危険性を上回ると判断された場合には、抗結核薬の投与を行った上で本剤の開始を考慮する。ま

既存の抗リウマチ薬（DMARD）通常量を3カ月以上継続して使用してもコントロール不良のRA患者\*。コントロール不良の目安として以下の3項目を満たす者。

- 疼痛関節数 6関節以上
- 腫脹関節数 6関節以上
- CRP 2.0mg/dL以上あるいはESR 28mm/hr以上

さらに日和見感染症の危険度が低い患者として以下の3項目も満たすことが望ましい。

- 末梢白血球数 4000/mm<sup>3</sup>以上
- 末梢血リンパ球数 1000/mm<sup>3</sup>以上
- 血中 $\beta$ -Dグルカン陰性

\*既存の治療とはインフリキシマブの場合には、メトレキサート（MTX）6～8mg/週を指す。エタネルセプトの場合には、わが国での推奨度Aの抗リウマチ薬であるMTX、サラゾスルファピリジン、ブシラミンのいずれかを指す。

図1 対象患者

日本リウマチ学会：「関節リウマチに対するTNF阻害療法施行ガイドライン」より抜粋

た、ニューモシスチス肺炎の既往例には禁忌である。

うっ血性心不全（とくに中等度以上）に対しては、治療関連死の増加や予後の悪化が報告されたため（ATTACH試験）禁忌とされている。悪性腫瘍を有する例に対しては基本的に使用できない。また、初期の臨床試験で疾患が悪化することが確認された多発性硬化症などの脱髄疾患の既往例、疑わしい例に対しても禁忌である。

国内外の市販後調査で、重篤な有害事象としては感染症が最も多い。結核や、ニューモシスチス肺炎などの日和見感染症の項目が重要である。胸部X線の判定には、熟練した放射線専門医、呼吸器内科医による読影所見が得られることが望ましいとしている。日和見感染症は治療できる、という項目が設けられており、日本ではニューモシスチス肺炎の多発が報告されているので、これを想定した対処を行うことを追加項目としている。また、わが国の市販後調査で、高齢者、糖尿病、呼吸器疾患合併患者で有意に肺炎の合併が多いことが明らかになっており、とくに慎重な適応判断と経過観察を行うことを勧告している。

インフリキシマブ投与でのinfusion reaction（投与時反応）として最も重篤なものにアナフィラキシー反応がある。市販後調査（4,000例登録時点）における発現頻度は、投与時反応10.3%、重篤な投与時反応0.5%であったが、以前インフリキシマブの治験に参加し、2年間以上の中断後に再投与した症例で、血圧低下などの重篤な投与時反応が高頻度で出現することが示された。そのため、再投与は厳重な準備とともに行うよう明記され、注意が喚起されている。

手術後の創傷治癒、感染防御に影響がある可能性があるため、外科手術はTNF阻害薬の最終投与より2～4週間（半減期が長いインフリキシマブでは4週間）の間隔後に行うことが望ましい。また、妊産婦に対する投与は原則的には回避が望ましいが、現時点では毒性の明らかな報告がないことから、もしも意図せず胎児への曝露が確認された場合は母体への投与を中止し、慎重に経過観察をすることが推奨されている。悪性腫瘍の既往歴・治療歴、前がん病変を有する例に対しては、慎重に投与すべきとしている。

### 今後の展望

今後は、市販後監視の継続による長期安全性の評価/適切な有効性の評価、対照群データ収集のためのデータベースの構築、ハイリスク群への使用条件、適応疾患の拡大などを勘案し、随時見直し・改訂が行われると思われる。

#### 1. インフリキシマブ\*

- 3mg/kgを生理食塩水に溶解し、緩徐に（2時間以上かけて）点滴静注する。
- 初回投与の後、2週後、6週後に追加投与を行い、以後8週間毎に投与を継続する。

#### 2. エタネルセプト

- 10～25mgを1日1回、週に2回、皮下注射する。
- ただし、本剤の承認用量は標準的体格をもとにした一律用量とされており、低体重者等には過量となる可能性があるため、投与量を慎重に検討する。
- 自己注射に移行する場合には患者の自己注射に対する適正を見極め、充分な指導を実施した後で移行すること。

\*インフリキシマブではMTX6ないし8mg/週との併用のみが保険承認されている。インフリキシマブとMTXとの併用により、インフリキシマブ単独よりも強力な臨床効果が得られると同時に、中和抗体（HACA）産生を抑制することができることから、MTX併用下で使用する。

図2 用法・用量

日本リウマチ学会：「関節リウマチに対するTNF阻害療法施行ガイドライン」より抜粋

02

## 生物学的製剤の有効性と費用対効果

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



### はじめに

IORRA (Institute of Rheumatology Rheumatoid Arthritis) は、東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターで実施中のRA患者に対する前向き観察研究である。これによると、疾患活動性は経年的に低下している。また、埼玉医大、産業医大、東京女子医大の3施設が共同で実施した RECONFIRM study (Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan) は、日本人RA患者258例に対するインフリキシマブ投与の有効性をDAS28により評価したわが国初のエビデンスである (Yamanaka H, et al. Modern Rheumatol. in press)。さらに、TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) 試験は、52週後、X線の骨破壊の進行が、エタネルセプト+メトトレキサートで回復することを示した (Wyeth Pharmaceuticals, Philadelphia, Pa データより)。

このように治療法と治療薬の進歩により、RA患者の疾患活動性はかなり改善しているが、医療費の増加も著しい。なかでも高価な生物学的製剤がもたらすメリットが費用対効果を有するかどうかについては社会経済面からも重要な問題である。そのため、われわれは、東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターにて実施中のIORRAデータベース(2000年10月~2004年10月)を用い、生物学的製剤投与の費用対効果を、わが国の日常診療レベルで検討した。

### 生物学的製剤によるRA治療の費用対効果は？

患者1例あたりの外来医療費総額は、2000年から2004年まで増加したが、外来医療費は、「年齢が高いほど」「罹病期間が長くなるほど」「疾患活動性(DAS28)、機能障害度(JHAQ)が悪化するほど」増加した。Makoto Tannoらは、予備的研究において、日本におけるRA患者に対するエタネルセプトの費用対効果をモンテカルロシミュレーションにより分析し、エタネルセプト使用の場合、標準治療より総費用は高額になるが、QALY (Quality adjusted-life years: QOLを考慮した生存年数)も増加するため、ICER (Increment Cost-Effectiveness Ratio) による評価からエタネルセプトは費用対効果が高い治療であることを示した。

われわれは、RA治療の薬剤経済学を、シミュレーションモデルではなく、現実のデータから検討するために薬剤投与を開始した前後の6カ月におけるDAS28、JHAQと実際に発生した外来医療費の変化を調査し、ICERを算出した。プシラミン、エタネルセプト、インフリキシマブ、メトトレキサート、サラゾスルファピリジンがDAS28 = 1改善に要した費用はそれぞれ - 6,522円, 69,596円, 113,267円, 2,134円, - 1,112円であり、JHAQ = 1改善に要した費

用はそれぞれ1,573円, 427,828円, 427,616円, 4,230円, - 7,618円であった。すなわち、生物学的製剤の投与は、疾患活動性、機能障害度の改善を目的とするかぎり費用対効果において他の抗リウマチ薬に劣る。したがって、QOL改善、骨関節破壊の防止、治癒、生命予後の改善などのより高位のアウトカム指標の改善を目的としてはじめて費用対効果を有することを認識すべきであろう。

### 今後検討すべき課題

- ・ 外来診療の直接医療費に対する疾患活動性(DAS28)、機能障害度(JHAQ)改善を見る限りでは生物学的製剤は費用対効果に欠ける。
- ・ RA患者の生涯医療費と患者の価値観をも含めた尺度の検討が必要になる。
- ・ 費用対効果を考慮した生物学的製剤の投与方法を検討すべきである。
- ・ 薬剤経済学的検討は必須である。

また、生物学的製剤の費用対効果を改善させるためには、治療の目的は、臨床症状の改善ではなく骨関節破壊の防止であることに留意し、十分な臨床効果が得られる症例へ投与する必要がある。そのためには、治療反応性の予測手段の開発(オーダーメイド医療)が望まれる。また、無効例に対して漫然と投与すべきではない。さらに、早期投与などより疾患の治癒を目指す有効な投与方法を開発する必要がある。

.....  
DAS28 :

28の関節を評価して得られるDisease Activity Score (疾患活動性スコア)。リウマチの強さ(疾患活動性)をみるのに使われる指標  
( $DAS28 = 0.56 \times \sqrt{T28} + 0.28 \times \sqrt{S28} + 0.70 \times \ln(ESR) + 0.014 \times GH$ )  
T28 : 圧痛関節数, S28 : 腫脹関節数, ESR : 赤沈値(lnは自然対数),  
GH : 全般的健康状態 (患者自身が記入する100mmのVASによる)  
DAS28が2.6以下になることを治療目標とする

JHAQ (Japanese Health Assessment Questionnaire) :

衣類着脱や身支度「起床」「食事」「歩行」など8つのカテゴリー全20問で、動作がどのくらい困難かを「何の困難もない(0点)」から「できない(3点)」まで4段階を患者さんに回答してもらい、その結果をスコアで表したもの。  
.....



03

## 生物学的製剤による骨破壊抑制効果

天野 宏一

埼玉医科大学総合医療センターリウマチ膠原病内科



### インフリキシマブの骨破壊抑制効果

インフリキシマブ、エタネルセプトなどの生物学的製剤による骨破壊抑制効果は、海外での大規模試験ですでに証明されている。骨破壊は発症の初期に、より速く進行することも明らかとなっており、欧米では早期から生物学的製剤を使用すべきであるというコンセンサスが形成されつつある。

われわれの施設では、2005年7月末までにインフリキシマブを導入したRA患者で、1年以上同薬剤を継続投与できた46症例について骨破壊の進行を検討した。各症例において、インフリキシマブ開始前の手足のX線撮影時(A)、インフリキシマブ開始時(B)、インフリキシマブ開始1年後(C)の3つの時期において、手足の関節X線所見(van der Heijde modified Sharp score = Total Sharp Score; 以下TSS)を調べ、A~B期間(インフリキシマブ前)とB~C期間(インフリキシマブ投与後)の1年あたりのTSSの変化( $\Delta$ TSS/年)を調べたところ、インフリキシマブ前 $32 \pm 34$ に対し、インフリキシマブ投与後 $4 \pm 10$ と有意に低く、インフリキシマブ投与後に骨破壊の進行速度が低下することが確認された(図3)。さらに、一部の症例では、小さな骨びらんの修復がみられた。小さな骨びらんのみがあるような、骨破壊の程度が軽い早期にインフリキシマブを導入することで、その後の関節破壊を阻止し、関節変形の防止につながる可能性がある。

### 臨床症状と関節破壊の乖離

ATTRACT (Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy) 試験サブ解析は、臨床的にはnon-responderでもインフリキシマブにより骨破壊の進行は抑制できることを示している。ASPIRE (Active Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset) 試験は、インフリキシマブ投与前の臨床データ(年齢、圧痛関節数、腫脹関節数、RF、CRP、ESR)と骨破壊の進行(54週時のmodified Sharp Scoreの変化)とは関連せず、使用前の臨床的活動性からは骨破壊抑制効果は予知できないことを示した。また、

インフリキシマブ投与群における治療反応性のデータ(14週時のDAS28)と骨破壊の進行(54週時のmodified Sharp Scoreの変化)とは関連せず、活動性が抑制されていなくても骨破壊抑制効果はみられることを示した。

### インフリキシマブ効果減弱例でも治療継続する意味はあるか

2006年4月までにインフリキシマブを開始した135例の自験例の経験から、インフリキシマブ効果減弱例22例でインフリキシマブを継続し、18例でインフリキシマブを中止、他剤に変更した。継続例では投与量を3mg/kg以上に増量するか投与間隔を8週間以内に短縮し、16例で有効性が得られた。中止例では他剤(エタネルセプト、タクロリムス、レフルノミド)に変更したかプレドニゾロンを増量した。インフリキシマブ治療後の流れを図4に示す。

### 結論と今後の課題

以上より、以下の結論が得られた。

- ・海外での大規模試験の結果と同様、自験例でも、インフリキシマブの使用例で骨破壊進行抑制が確認できた。
- ・小さな骨びらは修復される可能性があり、早期から骨破壊抑制のエビデンスのある生物学的製剤を導入するのが望ましい。
- ・DAS28などの臨床的活動性指標が改善されなくても、少なくとも1年間は、骨破壊の進行抑制という観点から、生物学的製剤を継続使用する価値がある。

今後は、1) 大関節での骨破壊抑制効果(手術件数の減少など)のエビデンスを確立する、2) 臨床的活動性が高いままでも生物学的製剤を継続することで長期的にも骨破壊抑制効果は維持できるかを明らかにする、3) 臨床的活動性指標が改善していても骨破壊が進行した症例における骨破壊のメカニズムを解明し、その対策(他の生物学的製剤の併用?)を検討する、4) 寛解中止例における骨破壊進行がどうかを明らかにする、などが解決すべき課題である。

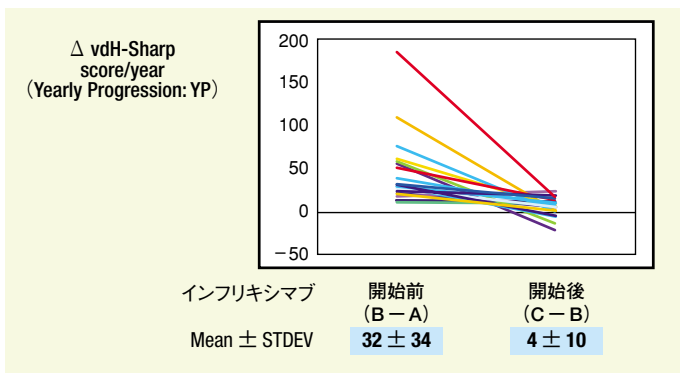


図3 インフリキシマブ投与前後でのvdH-Sharp score年次変化

Kameda H, et al. Mod Rheumatol. 16(6): 381-388, 2006より改変

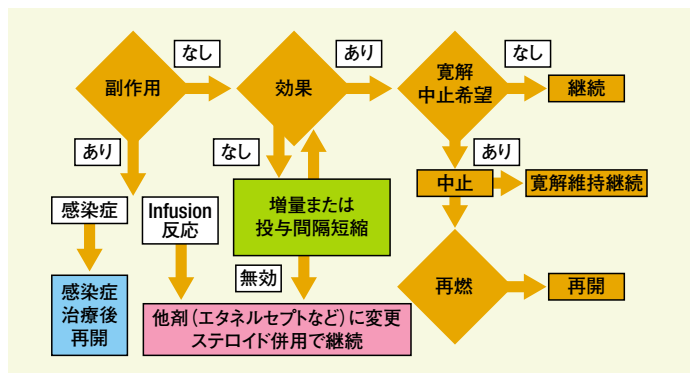


図4 インフリキシマブ使用後の治療の流れ

04

## 生物学的製剤使用上の問題点

針谷 正祥

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学



### TNF 阻害薬の副作用発現プロフィール

TNF 阻害薬(生物学的製剤)の使用は、その作用機序から感染症・悪性腫瘍などの発生率を増加させる可能性が懸念され、インフリキシマブ、エタネルセプトとも全例市販後調査(PMS)の実施が承認条件の一つに挙げられた。両薬剤のPMSにおける副作用と重篤な副作用の発現頻度は、インフリキシマブでそれぞれ28%と6.2%、エタネルセプトで31%と4.2%であった。両薬剤はclassに共通した副作用発現プロフィールを示し、全身障害・投与局所様態、感染症・寄生虫症、神経系障害、皮膚・皮下組織障害の頻度が高かった。これらの副作用のうち、頻度と重篤性から呼吸器感染症、とくに肺炎、結核、ニューモシスチス肺炎(PCP)に注意する必要がある。

### 最善の方策は予防—肺炎・インフルエンザワクチン接種はすべき

肺炎はインフリキシマブでは2.2%、エタネルセプトでは1%に認められている。インフリキシマブのPMSデータの多変量解析の結果、有意な危険因子として高齢、肺合併症、stageの進行、男性、が同定された(図5)。複数のランダム化比較試験のメタ解析あるいは観察研究のデータから、TNF 阻害薬の使用による感染症リスクの上昇が示されているので、われわれも十分心がけて使わなければならない。

臨床の場での感染症に対する最善の方策は予防である。二重盲検プラセボ比較対照試験で、第3のTNF 阻害薬であるアダリムマブは肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの有効性を低下させないことが示された(Kaineら, ACR2006)。肺炎球菌性肺炎・インフルエンザを予防するために、ワクチンを積極的に接種すべきである。

### 結核と TNF 阻害薬

代表的な日和見感染であり日本で罹患率が高い結核は、全例PMSによりインフリキシマブでは0.28%、エタネルセプトでは0.14%に認められている。

インフリキシマブのPMSにより、投与開始前の適格なスクリーニングと予防投与の有効性が明らかとなった。すなわち、インフリキシマブ投与前に既往歴の聴取、胸部X線写真撮影(必要であれば胸部CT撮影)、ツベルクリン反応を施行する。潜在性結核を有するRA患者にイ

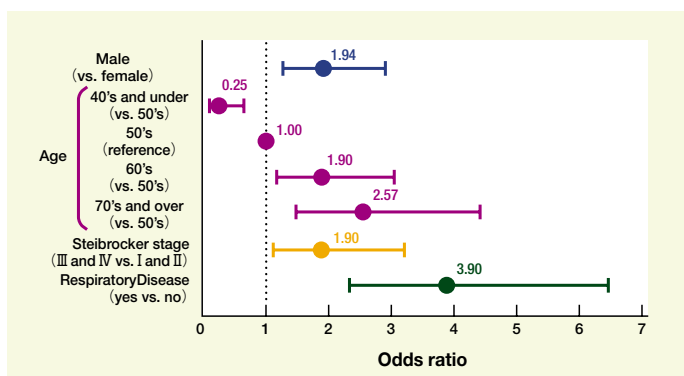


図5 インフリキシマブPMSにおける肺炎のリスクファクター

Takeuchi T, et al. ARD 65 (Supple II): 503, 2006より

ンフリキシマブを投与する場合は、少なくとも1カ月以上のイソニアジドの予防投与を行い、9カ月間継続する。しかし、イソニアジドは、劇症肝炎、Stevens-Johnson症候群、間質性肺炎、腎不全、無顆粒球症、視神経炎、末梢神経炎など、重大な副作用を引き起こす可能性があり、より効率的な予防投与対象の選択基準の検討が必要である。

### ニューモシスチス肺炎(PCP)と TNF 阻害薬

PCPは、インフリキシマブでは0.44%(5,000例)、エタネルセプトでは0.37%(4,376例)に認められているが、その発症頻度は欧米の報告と比較して非常に高い。われわれは、多施設共同により、インフリキシマブ投与下に発症したPCP 22症例と非PCP104症例のケースコントロール研究を実施した。Cox 比例ハザード解析で、インフリキシマブ開始時の年齢(65歳≤)(ハザード比[HR]4.06)、肺合併症(HR 3.13)、プレドニゾン投与量(6mg/日≤)(HR 2.85)が独立した有意な危険因子であることが示された。また、危険因子の個数が多くなるほど、PCP発症率が上昇した。このような危険因子を有する患者にTNF 阻害薬を投与する場合は、十分なモニタリングが必須である。

### TNF 阻害薬は悪性腫瘍の発生頻度を高めない

長期的な副作用としてTNF 阻害薬が悪性腫瘍、とくに悪性リンパ腫の発生に及ぼす影響が懸念されている。RAにおける悪性リンパ腫のリスクは健常人の約2倍、固形癌全体のリスクは同等である。National Data Bank for Rheumatic Diseaseによると、一般人と比較した悪性リンパ腫の標準発症率(SIR)は、RA全体で1.9、生物学的製剤使用で2.9、インフリキシマブ使用で2.6、エタネルセプト使用で3.8、MTX使用で1.7、MTX・生物学的製剤非使用で1.0であった(Arthritis Rheum 2004)。一方、2006年米国リウマチ学会にて、TNF 阻害薬使用RA患者における悪性リンパ腫の発症頻度は、非使用RA患者と統計学的有意差がないことが、RATIO研究、TEMPO試験、RADIUS 1、RADIUS 2観察研究などによって示された。また、現在、日本で使用されている低用量3mg/kg(4~8週毎)のインフリキシマブは悪性腫瘍の発生を高めないことが示されている(図6)。

今後、さらに日本人RA患者における長期安全性を確立するためには、患者の長期予後に関するデータを蓄積し、リウマチ専門医が協力してエビデンスを築いていく体制を構築することが重要である。

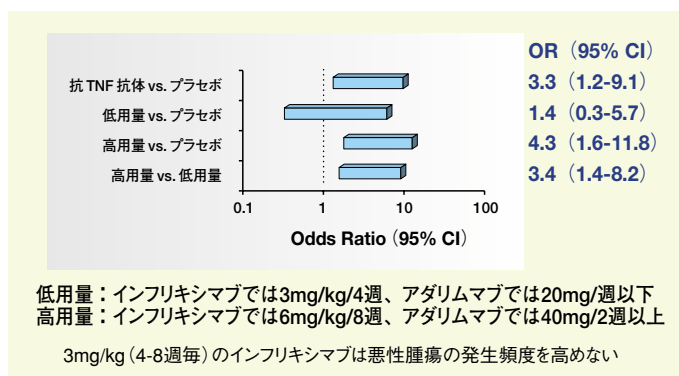


図6 TNF 阻害薬用量と悪性腫瘍発生頻度の関係

Bongartz T, et al. JAMA 295 (19): 2281, 2006より作図

05

## 生物学的製剤は中止可能か

田中 良哉

産業医科大学医学部第1内科学



### はじめに

関節リウマチ(RA)の治療の基本は、疾患活動性と関節破壊の進展抑制を目標とした発症早期からの抗リウマチ薬の使用である。しかし、既存治療では目標達成が不十分であり、病態形成に与与する特定の標的分子制御を目的として生物学的製剤が導入された。わが国でも、抗TNF- $\alpha$ キメラ抗体インフリキシマブ、TNF受容体免疫グロブリン複合蛋白エタネルセプトが市販され、抗リウマチ薬で疾患制御できないRA症例に対して画期的な効果を挙げている。

### TNF 阻害療法により寛解導入できるか

START (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis) 試験によると、メトトレキサート(MTX) 抵抗性RA に対して、MTX + インフリキシマブは、MTX + プラセボと比較して、22週後、高い有効率(EULAR [good/moderate])と寛解率(DAS28 < 2.6)を示した。罹病期間3年以内のMTX未使用RA患者に対するMTXとインフリキシマブ併用療法を検討したASPIRE (Active Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset) 試験では、インフリキシマブとMTX併用療法は、RA関節破壊をほぼ完全に抑制した。当科の成績では、インフリキシマブとMTXの併用により、1年後に4割近くの症例が寛解基準DAS28 < 2.6を満たした。寛解に達する可能性が高い症例では、発症3年未満、Steinblocker病期分類I~II期、血清MMP3 < 400ng/mL、プレドニゾロン投与量5mg以下などの特徴が示された。寛解に入れば、関節破壊の進行が抑制され、罹病期間が短いほど寛解に入りやすいことが示唆された。

### TNF 療法の寛解後中止は可能か

DMARDによる治療歴のない早期(罹病期間2年以内)RA症例を対象とした欧州のBeSt (Dutch acronym for Behandel-Strategieën, treatment strategies) 試験は、患者を4つの治療戦略群に割り付けて追跡したものである。第1群はDMARD単剤の切り替え(DMARD単剤療法群)、第2群はDMARDの上乗せ(ステップアップ療法群)、第

3群は治療初期から大量のステロイドを含むDMARDの併用(ステップダウン療法群)、第4群はインフリキシマブ療法(生物学的製剤療法群)で治療を開始した(図7)。この結果、第4群で、他のいずれの群よりも、寛解達成率が高く、関節破壊の進行が有意に抑制された。

2年追跡後、第4群の120例中77例が疾患活動性の低下によりインフリキシマブを中止してMTX単独療法へと移行し、また23例がインフリキシマブ療法を継続し(10例は中止後再開)、無効や副作用のため他剤へ変更した症例は30例であった。さらに1年追跡後では、2年経過時点でインフリキシマブを中止していた67例中63例がなお有効性(DAS $\leq$ 2.4)を保ち、うち17例はDMARDも離脱していた。2年経過時点でインフリキシマブ治療を継続していた23例中3例でインフリキシマブを休薬することができ、うち1例はDMARDからも離脱した。また、コスト比較では、疾患活動性が高いときには費用もかかるが、疾患改善で仕事ができるようになればプラスに転じ、長期的にみれば、最初から生物学的製剤を使ったほうがコストパフォーマンスの面からも優れていることが示された。

わが国でも、生物学的製剤の寛解導入後の中止、ならびに中止後の寛解と関節破壊進行制御の維持に関するエビデンスの確立を目指し、多施設間共同研究RRR (Remission induction by Remicade in RA)を展開中である(参加施設募集中)。インフリキシマブ治療により、少なくとも24週間以上にわたり低疾患活動性(DAS28 < 3.2)が維持された関節リウマチ患者を対象とし、インフリキシマブ治療を中止した場合の低疾患活動性の維持に関して検討することを目的としている(図8)。

### TNF 阻害療法による RA 治療のパラダイムシフト

RA治療は従来、疾患活動性の制御、ならびに、疼痛・腫脹、日常生活動作制限からの開放に視点を置いていた。しかし、真の寛解維持を目指すには、免疫をしっかり制御する必要があり、その意味で、MTXの併用は重要な意味をもつ。MTXをアンカードラッグとするTNF阻害療法の導入により、RAの新たな目標は、関節破壊の進行抑制や骨びらんの修復、疾患の長期寛解導入、治癒、および生命予後の改善へとシフトしている。

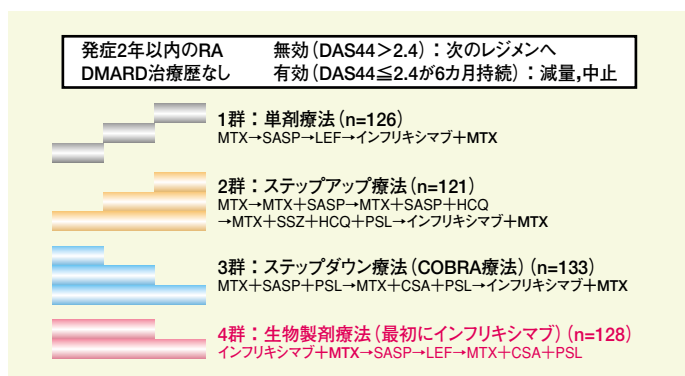


図7 早期RAに対する治療戦略比較試験 (BeSt study)

Goekoop-Ruiterman YP, et al. Arthritis Rheum 52(11): 3381-90, 2005より作図

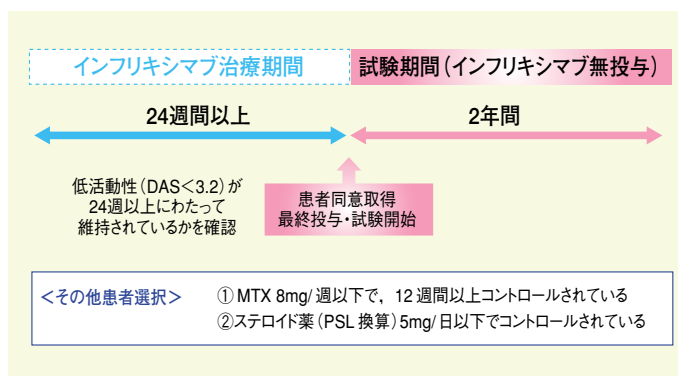


図8 RRR study デザイン



## 現在の主な生物学的製剤 一覧 (1)

分類	標的とするサイトカイン	一般名(製品名など)	メーカー	投与方法(投与経路)	現在の進行状況	禁忌(過敏症を除く)	主な副作用	その他の適応症	備考
キメラ型抗TNF $\alpha$ モノクローナル抗体	可溶性&膜結合型TNF $\alpha$	インフリキシマブ(レミケード)	田辺製薬 セントコア	静脈内投与 0.2.6週投与後、 8週ごとに投与 2時間かけて 点滴静注	販売中 (2003年7月 に効能追加)	重篤な感染症、 活動性結核、脱 髄疾患、うっ血 性心不全、マウ ス由来の蛋白 質に対する過 敏症	敗血症、肺炎、 結核、重篤な infusion reaction、 遅発性過敏症 など	クローン病(既 承認) ベーチェット病 におけるブドウ 膜炎(申請中)	TNF $\alpha$ 製剤は3 割に無効とさ れる キメラ抗体を 産生する可能 性あり
完全ヒト型可溶性TNF $\alpha$ /LT $\alpha$ レセプター製剤	TNF $\alpha$ 、LT $\alpha$ (リンフォトキシ $\alpha$ =TNF $\beta$ )	エタネルセプト (エンブレル)	ワイス	皮下注射 2回/週	販売中 (2005年3月 販売開始)	敗血症およびリ スクのある患者、 重篤な感染症、 活動性結核、脱 髄疾患、うっ血 性心不全	敗血症、肺炎、 結核、重篤なア レルギー反応、 脱髄疾患、重篤 な血液障害など	若年性特発性 関節炎(申請中)	抗体ではなくレ セプター製剤 である
ヒト抗TNF $\alpha$ モノクローナル抗体	可溶性&膜結 合型TNF $\alpha$	アダリムマブ (Humira)	アボット ジャ パン エーザイ	皮下注射 (1回/2週間)	申請中 (2005年12 月)	Humiraまたは その成分に対 する過敏症の 既往歴のある 患者(米国添付 文書)	感染症、神経症 状、注射部位反 応など(米国添 付文書)	乾癬性関節炎、 強直性脊椎炎 (海外で既承 認)、クローン 病(海外申請 中)、乾癬(海外 申請準備中)若 年性特発性関 節炎(海外臨床 試験中)	米国では 2002年12月 に認可
IL-1受容体拮抗薬	IL-1	アナキンラ (Kineret)	Amgen (米)	皮下注射 (毎日)	未開発 (欧米では認可)			骨関節炎(海外 第II相終了)	半減期:6時間 MTXとの併用 で有効性が増 加した。
ヒト化抗IL-6受容体抗体	膜型&可溶性 IL-6受容体	トシズマブ (アクテムラ)	中外製薬	点滴静注 (1回/4週間)	申請中(効能追 加2006年4月) (2005年6月 に販売開始)	重篤な感染症	アナフィラキシー ショック、アナ フィラキシー様 症状、感染症、 心不全など	キャッスルマン 病(既承認) クローン病(治 験中) 若年性特発性 関節炎(申請 中)、クローン 病(第II相)	継続使用で効 果が减弱しない 日本で合成(旧 名:アドリズマブ)
ヒト型抗TNF $\alpha$ モノクローナル抗体	TNF $\alpha$	ゴリムマブ (CNT0148)	ヤンセン・ ファーマ 田辺製薬	皮下注射	第I相 (米国:第III相)	治験中	治験中	治験中:強直性 脊椎炎、乾癬性 関節炎(米)	
キメラ型抗CD20抗体	B細胞の CD20分子	リツキシマブ (リツキサ)	全薬工業	点滴静注	SLE対象第II/ III相試験準備 中 (米国:SLE対 象第II/III相試 験進行中)	マウス由来の 蛋白質に対す る過敏症	アナフィラキシー 様症状、肺障 害、心障害、皮 膚粘膜症状、汎 血球減少、間質 性肺炎、心障害、 血圧下降など	CD20陽性の B細胞性非ホジ キンリンパ腫(既 承認) TNF阻害療法 抵抗性RA(米)	
CTLA4-Ig融合蛋白質(T細胞共刺激阻害薬)	抗原提示細胞 のCD80/86 分子	アバタセプト (Orencia)	ブリストル・ マイヤーズ	静脈内投与 (0、2、4週、以 降1回/4週間)	第II相 (米国:2006 年2月発売)	なし (米国添付文書)	(米国添付文書)	若年性関節リウ マチ、全身性エ リテマトーデス (海外臨床試験 中)	
ヒト型抗TNF $\alpha$ モノクローナル抗体	可溶性&膜結 合型TNF $\alpha$	セルトリスマブ・ペ ゴル (Cimzia)	UCB (ベルギー)	皮下注射(1回 /2-4週)	国内:第II相 欧米:申請準備 中			クローン病(欧 米申請中)、乾 癬症(欧米第II 相)	半減期約14日
CTLA4-Ig融合蛋白質(T細胞共刺激阻害薬)	抗原提示細胞 のCD80/86 分子	ベラタセプト (LEA29Y:治験 番号)	Bristol- Myers Squibb (米)	静脈内投与	-	治験中	治験中	臓器移植時の 拒絶反応抑制	RAの適応なし
ヒト化抗VLA-4モノクローナル抗体	インテグリン ファミリー	ナタリズマブ (Tysabri)	Elan(アイ ルランド) Biogen Idec(米)	静脈内投与	米国承認済み。 RAは第II相 (米)	進行性多巣性 白質脳症 (PML)	PMLのリスク 上昇	多発性硬化症 (既承認)、クロ ーン病	
ヒト化C5モノクローナル抗体	C5補体	エクリズマブ (Soliris)	Alexion (米)	注射	第II相(米国)			発作性夜間血 色素尿症(申請 済)	
ヒト化IL-15モノクローナル抗体	IL-15	Humax-IL-15 (AMG-714:治 験番号)	Genmab (デンマーク) Amgen(米)	注射	第II相(海外)			乾癬、炎症性腸 疾患、SLE、多 発性硬化症など の炎症性疾患	
IL-1可溶性遮断薬	IL-1	IL-1 Trap	Regeneron (米)	注射	第II相 (CAPS:第III 相)(海外)			炎症性疾患、ス チル病、CAPS (CIASI関連性 周期性症候群)	

現在の生物学的製剤 一覧 (2)

分類	標的とするサイトカイン	一般名 (製品名など)	メーカー	投与方法 (投与経路)	現在の進行状況	禁忌 (過敏症は除く)	主な副作用	その他の適応症	備考
可溶性IL-1受容体タイプ2型	IL-1	sIL-1r2	Amgen (Immunex) (米)	注射	第I相(米)				IL-1受容体遮断薬とは結合しない
ヒト化抗CD22モノクローナル抗体	B細胞抗原 (CD22)	エブラツスマブ (IMMU-103:治験番号)	Immuno-medics(米), UCB (ベルギー)	注射	未開発			シェーグレン症候群(米国第II相)、SLE(米国第III相)	
抗BLYS抗体	B細胞表面抗原	ベリムマブ (Lympho stat-B)	Human Genome Science (米), Glaxo-SmithKline (英国)	静脈内投与	第II相(米国)			SLE	
TACI-Ig融合蛋白	B細胞表面抗原	Atacicept	Zymo-Genetics (米), Serono (スイス)	皮下注射	第II相(米国)				半減期14日以上
完全ヒト抗CD20モノクローナル抗体	DMARDs無効例、TNF阻害薬無効例	Ofatumumab (HuMax-CD20)	Glaxo-SmithKline (英国) Genmab (デンマーク)	注射	第II相(海外)			慢性リンパ急性白血病、濾胞性非ホジキンリンパ腫、活動性RA など	

若年性関節リウマチは、近年若年性特発性関節炎の表記に変わっています。

2006年12月現在 編集部調べ



メドウェーブ

〒101-0054 東京都千代田区神田錦町2-4-13

錦和ビル 4階

<http://www.mdwave.co.jp>