

生物学的製剤概論

生物学的製剤とは、分子生物学および遺伝子工学の手法を用いて作成されたモノクローナル抗体や融合蛋白などの分子標的治療薬である。難治性免疫性炎症性疾患の切り札的な薬剤として近年広く用いられている。わが国では TNF 阻害薬、IL-6 受容体阻害薬、T 細胞共刺激分子阻害薬、B 細胞阻害薬がさまざまな免疫性炎症性疾患の適用を取得している。いずれの生物学的製剤も既存の治療方法と比較して非常に優れた有効性を示す。生物学的製剤の使用中にはさまざまな有害事象が発現し、なかでも感染症は頻度および重症度から最も重要である。同じ生物学的製剤であっても、原疾患、年齢・合併症などの個々の患者の背景因子によって有害事象の発現リスクが変わることを踏まえて、リスク・ベネフィットバランスを最適化する使用方法を心がける必要がある。

はじめに

生物学的製剤とは、分子生物学および遺伝子工学の手法を用いて作成されたモノクローナル抗体や融合蛋白などのリコンビナント蛋白製剤であり、関節リウマチ(rheumatoid arthritis: RA)、クローン病、乾癬などの難治性免疫性炎症性疾患の治療薬として近年広く用いられている。

現在わが国で免疫性炎症性疾患に承認されている生物学的製剤を表 1 に示す¹⁾²⁾。いずれの生物学的製剤も、それぞれの疾患の病態形成に重要な分子を標的と

した分子標的治療薬である。

免疫性炎症性疾患に対してわが国で初めて承認された生物学的製剤はインフリキシマブ(infliximab: IFX)であり、2002 年にクローン病、2003 年に RA の保険適用を取得した。表 2 に各生物学的製剤の適応を示す。

表 1 わが国で免疫性炎症性疾患に承認されている生物学的製剤

分類	一般名	
サイトカインまたはその受容体を標的とする製剤	TNF 阻害薬	キメラ型抗 TNF 抗体 ヒト型抗 TNF 抗体 PEG 化ヒト化抗 TNF 抗体 TNF 受容体-Fc 融合蛋白
		インフリキシマブ(レミケード®) アダリムマブ(ヒュミラ®) ゴリムマブ(シンボニー®) セルトリズマブペゴル(シムジア®) エタネルセプト(エンブレル®)
	IL-6 受容体阻害薬	ヒト化抗 IL-6 受容体抗体
		トシリズマブ(アクテムラ®)
	IL-12/23 阻害薬	ヒト型抗ヒト IL-12/IL-23p40 抗体
細胞表面機能分子を標的とする製剤		ウステキヌマブ(ステララ®)
	T 細胞共刺激分子阻害薬	CTLA4-Fc 融合蛋白
	B 細胞阻害薬	アバタセプト(オレンシア®)
		リツキシマブ(リツキサン®)

TNF: tumor necrosis factor, IL: interleukin, CTLA4: cytotoxic T-lymphocyte antigen 4.

表2 わが国で免疫性炎症性疾患に承認されている生物学的製剤

	IFX	ADA	GLM	CZP	ETN	TCZ	ABA	RTX	UTK
関節リウマチ	○	○	○	○	○	○	○	×	×
若年性特発性関節炎	×	○	×	×	○	○	×	×	×
尋常性乾癬	○	○	×	×	×	×	×	×	○
関節症性乾癬	○	○	×	×	×	×	×	×	×
強直性脊椎炎	○	○	×	×	×	×	×	×	×
クローン病	○	○	×	×	×	×	×	×	×
潰瘍性大腸炎	○	○	×	×	×	×	×	×	×
ベーチェット病	○ (眼)	○ (腸管)	×	×	×	×	×	×	×
キャッスルマン病	×	×	×	×	×	○	×	×	×
顕微鏡的多発血管炎, ウェゲナー肉芽腫症	×	×	×	×	×	×	×	○	×

ウェゲナー肉芽腫症は現在 granulomatosis with polyangiitis(多発血管炎性肉芽腫症)と呼ばれているが、公知申請ではウェゲナー肉芽腫症と記載されている。

○保険適用取得済み、×保険適用取得なし。

IFX：インフリキシマブ、ADA：アダリムマブ、GLM：ゴリムマブ、CZP：セルトリズマブペゴル、ETN：エタネルセプト、TCZ：トシリズマブ、ABA：アバタセプト、RTX：リツキシマブ、UTK：ウスティヌマブ。

表3 国内で関節リウマチに承認されている TNF 阻害薬の特徴

分類	抗 TNF 抗体				可溶性 TNF 受容体
一般名	インフリキシマブ	アダリムマブ	ゴリムマブ	セルトリズマブ ペゴル	エタネルセプト
発売年	2003	2008	2011	2012	2005
標的分子	TNF	TNF	TNF	TNF	TNF, LT
投与経路	静脈注射	皮下注射	皮下注射	皮下注射	皮下注射
RA に対する 用法・用量	3～10mg/ kg/4～8 週	1 回/2 週 40～80mg/回	1 回/4 週 50～100mg/回	200mg/2 週または 400mg/4 週	1～2 回/週 10～50mg/週
RA に使用時の MTX 併用	必須	併用可	併用可	併用可	併用可
半減期	8.1 日	14 日	12～13 日	11 日	4.8 日
RA での 抗体出現 頻度	MTX 併用： 7～15%	単独：44% MTX 併用：<5%	単独：3.7% MTX 併用：0%	単独：15.5% MTX 併用：1.2% (国内Ⅱ / Ⅲ相)	<5%

RA：関節リウマチ、MTX：メトトレキサート、LT：リンホトキシン。

1 TNF 阻害薬

1-1 ●各 TNF 阻害薬の特徴と用法・用量

現在わが国では、インフリキシマブ、エタネルセプト(etanercept：ETN)、アダリムマブ(adalimumab：ADA)、ゴリムマブ(golimumab：GLM)、セルトリズマブペゴル(certolizumabpegol：CZP)の5種類の TNF 阻害薬が上市されている(表3)。インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブは抗 TNF モノクローナル抗体、セルトリズマブペゴルはポリエチレングリコール(polyethylene glycol：PEG)化抗 TNF モ

ノクローナル抗体、エタネルセプトは TNF 受容体とヒト IgG Fc 部分の融合蛋白である。各 TNF 阻害薬の特徴を表3に示す。各 TNF 阻害薬について、表3以外の特記すべき事項を以下に述べる。

a. インフリキシマブ

TNF と結合する Fab 部分がマウスのアミノ酸配列(全体の約 25%)を用いたキメラ型モノクローナル抗体である。TNF 阻害薬の中で唯一メトトレキサートとの併用が添付文書上義務付けられている。メトトレキサートで効果不十分な RA 患者では0, 2, 6 週に 3mg/kg で点滴静注し、以降は8 週毎に投与を繰り返す。効果不十分の場合は 10mg/kg/8 週までの増量あ

るいは6mg/kg/4週までの投与間隔短縮と増量が可能である。既存治療で効果不十分なRA以外の適応症では5mg/kgを0, 2, 6週に投与し、以降8週間隔で継続する。強直性脊椎炎では6週間隔までの投与間隔の短縮が可能、クローン病では10mg/kg/8週までの増量が可能である。

b. アダリムマブ

全アミノ酸配列がヒト由来の完全ヒト型モノクローナル抗体である。RAに対する国内臨床試験はメトトレキサートを含む疾患修飾性抗リウマチ薬(disease modifying antirheumatic drugs : DMARDs)非併用で行われたが、メトトレキサート併用により有効性が高まり、抗製剤抗体発現率・投与部位反応の発現率が低下するため、現在ではRA患者では可能な限りメトトレキサートを併用することが推奨されている。既存治療で効果不十分なRAおよび強直性脊椎炎では40mgを2週間隔で皮下注射し、効果不十分な場合は1回80mgまで増量可能である(メトトレキサート非併用の場合)。既存治療で効果不十分な尋常性乾癬および関節症性乾癬では初回に80mgを投与し、以降は40mgを2週間隔で皮下注射し、効果不十分な場合は1回80mgまで増量可能である。既存治療で効果不十分なクローン病および潰瘍性大腸炎では初回に160mg、2週間後に80mg、4週間後以降は40mgを2週に1回皮下注射する。多関節型若年性特発性関節炎では、体重15kg以上30kg未満の場合は20mgを、体重30kg以上の場合は40mgを2週に1回皮下注射する。

c. ゴリムマブ

ヒト免疫グロブリン産生トランスジェニックマウスをヒトTNFで免疫して得られた完全ヒト型モノクローナル抗体であり、インフリキシマブよりも高いTNF結合能を有する。現時点での保険適用は既存治療で効果不十分なRAのみであり、メトトレキサートを併用する場合は50mgを4週に1回皮下注射し、効果不十分な場合には100mgに増量可能である。メトトレキサートを併用しない場合は100mgを4週に1回投与する。

d. セルトリズマブベゴル

抗体が抗原と結合する相補性決定領域のみがマウス由来のヒト化抗TNF抗体であり、そのFab部分を

PEG化した抗体製剤である。PEG化のメリットとして血中半減期の延長、溶解度の向上、免疫原性の低下が挙げられる。また、炎症部位への集積・貯留能がほかの抗TNF抗体よりも高いことが報告されている。Fc部分を持たないため、胎盤通過性が低く、抗体依存性細胞傷害活性、補体依存性細胞傷害活性は示さない。既存治療で効果不十分なRAに対して、1回400mgを初回、2週後、4週後に皮下注射し、以後1回200mgを2週間の間隔で投与する。症状安定後には、1回400mgを4週間の間隔で皮下注射できる。

e. エタネルセプト

TNF阻害薬の中で唯一の可溶性受容体製剤である。TNF受容体にはI型とII型があり、エタネルセプトはII型TNF受容体とIgGのFc部分から構成される融合蛋白であり、既存治療で効果不十分なRAには10~25mgを1日1回、週に2回、または25~50mgを1日1回、週に1回、皮下注射する。多関節型若年性特発性関節炎では、0.2~0.4mg/kgを1日1回、週に2回、皮下注射する。ただし、小児の1回投与量は成人の標準用量(1回25mg)を超えないようにする。

1-2 ● TNF阻害薬の有効性

TNF阻害薬は長期罹患RA患者・早期RA患者のいずれに対しても、優れた臨床症状改善効果、身体機能改善効果、高い関節破壊進行抑制効果を有する^{2)~4)}。RA以外の適応疾患に対しても、既存治療で効果不十分な症例に対して優れた臨床症状改善効果が示されている^{5)~9)}。

2 IL-6受容体阻害薬

2-1 ● IL-6受容体阻害薬の特徴と用法・用量

現在承認されているIL-6シグナル伝達阻害薬はトシリズマブ(tocilizumab : TCZ)のみである。トシリズマブは、抗体の相補性決定領域のみがマウス由来のアミノ酸配列を有するヒト化モノクローナル抗体である。IL-6とIL-6受容体(膜型および可溶性受容体の両者)の結合を阻害することによって、IL-6による細胞内へのシグナル伝達を阻害する。既存治療で効果不十分なRAおよび多関節型若年性特発性関節炎では4週

毎に8mg/kgを点滴静注する。2013年に上市された皮下注製剤の場合は、1回162mgを2週間隔で投与する。副腎皮質ステロイド薬で効果不十分な全身型若年性特発性関節炎および既存治療で効果不十分なキャッスルマン病では2週毎に8mg/kgを点滴静注し、症状により1週間まで投与間隔を短縮できる。

2-2 ● IL-6 受容体阻害薬の有効性

わが国で実施された第Ⅱ相試験(SATORI試験)¹⁰⁾では、メトトレキサートで効果不十分なRA患者を対象にプラセボ+メトトレキサートまたはトシリズマブ(8mg/kg/4週)+プラセボが投与され、トシリズマブ群で有意な臨床症状改善作用が認められた。罹病期間6カ月以上5年未満のDMARDsで効果不十分な活動性RA患者を対象とした無作為割付オープン試験(SAMURAI試験)¹¹⁾により、トシリズマブ群(8mg/kg/4週)は既存治療群に比較して関節破壊スコアの増加および関節破壊が進行しなかった患者の割合を有意に抑制した。既存治療で効果不十分な多関節型若年性特発性関節炎に対する単群オープン試験により、非常に高い臨床的有効性が示された。また全身型若年性特発性関節炎に対してトシリズマブ8mg/kg/2週投与を3回実施し、その2週間後の評価で症状の改善が認められた患者を二重盲検下でプラセボとトシリズマブに無作為に割り付けた試験では、トシリズマブで有意に高い改善維持率が示された⁹⁾。キャッスルマン病に対するオープン試験でも高い有効性が示されている¹²⁾。

3 IL-12/IL-23 阻害薬

3-1 ● IL-12/IL-23 阻害薬の特徴と用法・用量

IL-12とIL-23の共通サブユニットであるp40に特異的に結合するヒト型モノクローナル抗体として、ウステキヌマブ(ustekinumab:UTK)が承認されている。ウステキヌマブにより生体内でのIL-12、IL-23の作用が抑制される。皮下注射で投与し、半減期は約3週間である。抗製剤抗体は0~11%の頻度で認められる。通常、1回45mgを初回投与およびその4週後に皮下投与し、以降12週間隔で投与する。ただし、効果不十分な場合には1回90mgに増量可能である。

3-2 ● IL-12/IL-23 阻害薬の有効性

国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験では、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬(尋常性乾癬、関節症性乾癬)患者157名をウステキヌマブ45mg、ウステキヌマブ90mg、プラセボに無作為に割り付け後、0週、4週に投与し、12週間観察した。投与12週後のPASI 50、PASI 75、PASI 90はいずれもプラセボ群と比較して実薬群で有意に高値であった。継続投与試験においても、64週まで継続的な臨床的有効性が認められた。乾癬に伴う爪病変、生活の質(quality of life:QOL)もウステキヌマブ投与により改善した¹³⁾¹⁴⁾。

4 T細胞共刺激分子阻害薬

4-1 ● T細胞共刺激分子阻害薬の特徴

T細胞が抗原提示細胞(antigen presenting cell:APC)によって活性化される場合には、T細胞受容体とAPC上の抗原ペプチド-主要組織適合性抗原(major histocompatibility complex:MHC)複合体との間のシグナル伝達のみでなく、共刺激シグナルが必要である。代表的な共刺激シグナル伝達経路は、T細胞上のCD28と抗原提示細胞上のCD80およびCD86で構成される。一方、**活性化T細胞はcytotoxic T-lymphocyte antigen-4(CTLA-4)を発現する**。CTLA-4はCD28よりも強固にCD80/86に結合して、CD28-CD80/86のシグナル伝達経路を阻害し、活性化T細胞を抑制する⁴⁾。

アバタセプト(abatacept:ABA)は、CTLA-4の細胞外領域とヒトIgG1Fc領域からなる融合蛋白であり、CD80/86からのT細胞共刺激シグナルを阻害する生物学的製剤である。既存治療で効果不十分なRAに対して体重60kg未満の患者では500mg、60kgから100kg以下の患者では750mg、100kgを超える患者では1,000mgを0週、2週、4週に投与し、以降4週間隔で投与する。

4-2 ● T細胞共刺激分子阻害薬の有効性

アバタセプトは長期罹患RA患者・早期RA患者のいずれに対しても、優れた臨床症状改善効果、身体機能改善効果、高い関節破壊進行抑制効果を有する⁴⁾。



図1 生物学的製剤使用下に認められる副作用

感染症は頻度および重症度から、すべての生物学的製剤に共通した重要な副作用である。

メトトレキサートで効果不十分な RA 患者を対象にメトトレキサート併用下にアバタセプトまたはプラセボを投与した国内第Ⅱ相試験では、アバタセプト群で有意に高い臨床症状改善効果が認められた。海外では長期罹患 RA、早期 RA を対象に臨床試験が実施され、アバタセプトの臨床症状・身体機能改善効果と関節破壊進行抑制効果が示された¹⁵⁾¹⁶⁾。

5 B 細胞阻害薬

5-1 ● B 細胞阻害薬の特徴

現在国内で承認されている B 細胞阻害薬はリツキシマブ (rituximab : RTX) のみである。海外ではリツキシマブのほかに、抗 BLyS 抗体のベリムマブ (belimumab) が全身性エリテマトーデスに対して承認されている。リツキシマブは B 細胞の細胞表面に発現される CD20 を標的とするキメラ抗体であり、細胞傷害作用によって末梢血中の B 細胞を枯渇させる。海外では TNF 阻害薬で効果不十分な RA に用いられているが、わが国では RA に対する保険適用は取得されていない。一方わが国では、抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody : ANCA) 関連血管炎のうちの多発血管炎性肉芽腫症 (ウェゲナー肉芽腫症) および顕微鏡的多発血管炎に対する公知申請が行われ、2013 年に承認された。

5-2 ● B 細胞阻害薬の有効性

海外において 2 つの大規模な臨床試験 (Rituximab

versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis : RAVE, Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis : RITUXVAS) が行われ、リツキシマブ療法の有効性と安全性が報告された。RAVE 試験では、完全寛解率はリツキシマブ投与群で 64%、シクロホスファミド (cyclophosphamide : CPA) 投与群で 53% であり、再燃例に対する寛解率はリツキシマブ投与群で 67%、シクロホスファミド投与群で 42% であった。RAVE 試験において、リツキシマブ投与群はシクロホスファミド投与群とほぼ同等の寛解導入率を示し、再燃例に対してはシクロホスファミド投与群よりも優れている可能性が示唆された¹⁷⁾¹⁸⁾。RITUXVAS 試験では、治療開始後 12 カ月での寛解率はリツキシマブ群 (76%) と対照群 (82%) の間では統計学的に有意差は認められず、両群ともに高い寛解導入率を示した¹⁹⁾。本邦では「難治性血管炎に関する調査研究班」が Rituximab treatment of cyclophosphamide-resistant patients with ANCA-associated vasculitis (RiCRAV 試験) を実施し、7 例中 5 例で短期的有効性が認められたが、長期的には 1 例が感染症で死亡し残り 4 例が再燃した。

6 生物学的製剤の安全性

6-1 ● 全般的安全性

生物学的製剤投与下では、感染症、投与時反応、投与部位反応、心不全悪化、免疫性炎症性疾患の誘発、脱髄疾患、薬剤性肺障害、臨床検査値異常等さまざまな

表 4 RA の全例市販後調査における生物学的製剤の重篤副作用の頻度

	インフリキシマブ	エタネルセプト	アダリムマブ	トシリズマブ	アバタセプト
	n=5,000	n=13,894	n=7,740	n=7,901	n=3,985
第 1 位	感染症	感染症	感染症	感染症	感染症
第 2 位	呼吸器・ 縦隔障害	呼吸器・ 縦隔障害	呼吸器・ 縦隔障害	臨床検査	呼吸器・ 縦隔障害
第 3 位	全身障害	全身障害	全身障害	胃腸障害	胃腸障害

(各製剤の適正使用情報より著者が作成)

表 5 クロウン病、乾癬の全例市販後調査における生物学的製剤の重篤副作用の頻度

	クロウン病		乾癬	
	インフリキシマブ	アダリムマブ	インフリキシマブ	アダリムマブ
	n=2,927	n=1,729	n=761	n=752
第 1 位	感染症	感染症	感染症	感染症
第 2 位	胃腸障害	胃腸障害	全身障害	全身障害
第 3 位	免疫系障害	全身障害 血液障害	傷害、中毒、処置 合併症 臨床検査 呼吸器、胸郭および縦隔障害	皮膚・ 皮下組織

(各製剤の適正使用情報より著者が作成)

副作用が発現する。なかでも感染症は頻度および重症度から最も重要な副作用と位置づけられる(図 1, 表 4, 5)¹⁾。

生物学的製剤の臨床試験を対象にしたメタ解析では、対照群(プラセボ投与群)に対するすべての有害事象発現[オッズ比(95%信頼区間), 1.28(1.09~1.50)], 有害事象による治療中止[1.47(1.20~1.86)], 重篤感染症発現[1.37(1.04~1.82)], 結核再活性化[4.68(1.18~18.60)]のリスクが対照群よりも有意に上昇していた²⁰⁾。

生物学的製剤は表 2 に示すようにさまざまな疾患に使用されるが、対象疾患によってその安全性が変化することを覚えておく必要がある。アダリムマブの 71 本の海外臨床試験の重篤有害事象をさまざまな適応疾患の間で比較した研究では、重篤感染症の発現頻度が最も高く、疾患間の比較ではクロウン病(6.7 件/100 患者・年)と RA(4.6 件/100 患者・年)がほかの疾患よりも高かった。活動性結核、悪性腫瘍、死亡に至った有害事象の頻度は RA で最も高かった(表 6)²¹⁾。同様な傾向はわが国の全例市販後調査(post-marketing surveillance : PMS)の結果からも示されている。

表 6 原疾患の違いによるアダリムマブの重篤有害事象の頻度の比較

	RA	JIA	AS	PsA	Pso	CD
重篤感染症	4.6	2.0	1.4	2.8	1.7	6.7
活動性結核	0.3	0	0	0.2	0.1	<0.1
日和見感染症	<0.1	0	0	0	0	<0.1
脱髄性疾患	<0.1	0	<0.1	0	0	0.1
ループス様症候群	<0.1	0	0.1	0	0	0.1
うっ血性心不全	0.2	0	0.1	0	<0.1	0
悪性リンパ腫と NMSC を除く悪性腫瘍	0.9	0	0.2	0.2	0.6	0.5
悪性リンパ腫	0.1	0	<0.1	0.2	<0.1	<0.1
死亡に至った有害事象	0.8	0	<0.1	0.3	0.2	0.1

数字は 100 患者・年あたりの件数。

NMSC : non-melanoma skin cancer, RA : rheumatoid arthritis, JIA : juvenile idiopathic arthritis, AS : ankylosing spondylitis, PsA : psoriatic arthritis, Pso : psoriasis, CD : Crohn's disease. (文献 21 より改変引用)

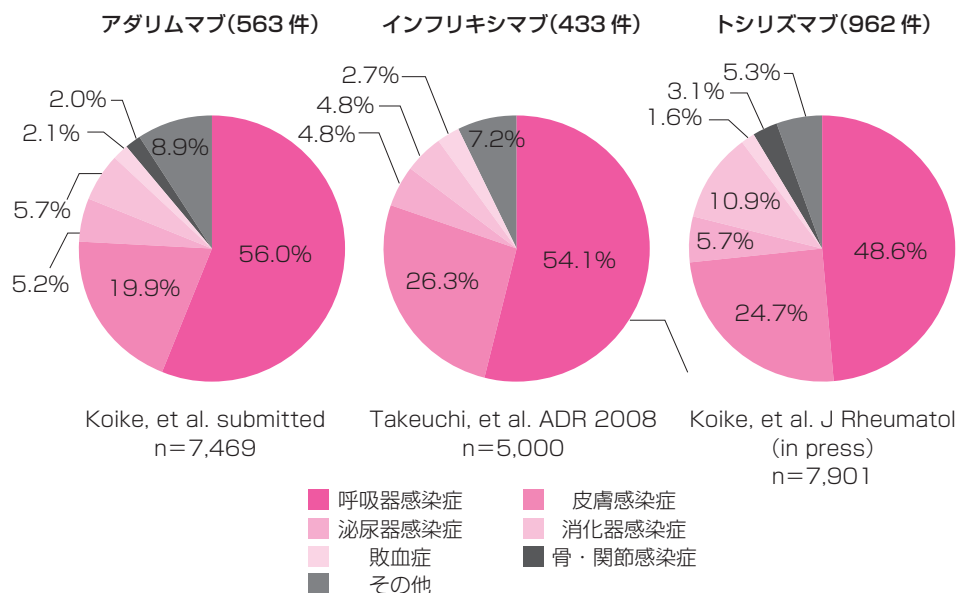


図2 RA 全例市販後調査における各生物学的製剤投与下の感染症発現部位

いずれの生物学的製剤においても、呼吸器感染症が約50%、皮膚・軟部組織感染症が約20～25%を占める。

表7 RA 全例市販後調査における重要な感染症の発現頻度

	インフリキシマブ	エタネルセプト	アダリムマブ	トシリズマブ	アバタセプト
症例数	5,000	13,894	7,740	7,901	3,985
肺炎(%)	2.2	1.3	1.3	1.5	0.7
結核(%)	0.28	0.07	0.1	0.05	0.03
PCP(%)	0.44	0.18	0.3	0.2	0.1
NTM(%)	0.14	0.12	0.1	0.2	0.05
帯状疱疹(%)	0.34	0.81	0.7	1.1	N.D.

PCP: *Pneumocystis pneumonia*, NTM: non-tuberculous mycobacteria.
(各製剤の適正使用情報より著者が作成)

6-2 ●感染症

RA患者における生物学的製剤投与下の感染部位はいずれの薬剤においても、呼吸器が約50%、皮膚・軟部組織が20～25%と高く、泌尿器・消化器・敗血症・骨および関節がこれらに続いている^{22)～25)}(図2)。感染症の中でも細菌性肺炎は最も頻度が高く、結核、ニューモシスチス肺炎(*Pneumocystis pneumonia*: PCP)、非結核性抗酸菌症、帯状疱疹などの日和見感染も各生物学的製剤ではほぼ同程度の頻度で発現し、注意が必要である(表7)。

細菌性肺炎では、高齢、既存肺疾患、副腎皮質ステロイド併用、男性、関節破壊の進行(Steinbrocker's stage III, IV)などが発症リスク因子として報告されている。結核は0.05～0.3%に発現し、肺外結核が約半数を占める。陈旧性病巣からの再燃または新規感染

のいずれも起こり得る。投与前の結核スクリーニング(胸部単純X線・CT、ツベルクリン反応、インターフェロンガンマ分泌試験、曝露歴・家族歴問診)を徹底し、必要に応じて潜在性結核に対する治療を実施する²⁶⁾。PCPは欧米人に比較し、TNF阻害薬使用日本人RA患者で発現頻度が高く(0.2～0.4%)、発症リスク因子として高齢、既存肺疾患、副腎皮質ステロイド併用が報告されている^{27)～29)}。これらのリスク因子が重複する症例では予防投与を考慮する。非結核性抗酸菌症については最近日本人RA患者での症例集積研究が報告されたが³⁰⁾、エビデンスはまだ不足している状況である。これらの呼吸器感染症については本書の該当する項目も参考にして戴きたい。

その他の感染症として肝炎ウイルスおよびEpstein-Barrウイルス(EBV)感染症が重要である。

B型肝炎ウイルス(hepatitis B virus : HBV)感染者における生物学的製剤投与中のHBV再活性化や劇症肝炎の発現が死亡例も含めて報告されている。日本リウマチ学会「B型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言」^[31]に従って、スクリーニング、モニタリング、予防投与を実施することが推奨されている。本邦のトシリズマブ治験において、初回トシリズマブ投与後に、EBV再活性化と慢性活動性EBV感染症様の病態を呈し、最終的にホジキンリンパ腫および血球貪食症候群で死亡したと考えられる症例が報告された^[32]。この症例では、トシリズマブ投与がEBVの爆発的な再活性化の契機になった可能性は高い。

感染症に対するリスクマネジメントとして、投与前のリスク因子評価、ワクチン接種、化学予防、感染症リスク因子の軽減(糖尿病コントロール、非重篤感染症治療等)を行うことがガイドラインで推奨されている^[26]。生物学的製剤によって感染症の自覚症状が減弱され(マスクング)、受診・治療開始後に急激にショックに陥る症例が報告されている^[33]。生物学的製剤投与下では初期症状が軽微あるいは非特異的であっても、常に感染症の併発とその急激な増悪を念頭に置き、丁寧な診察と適切・迅速な検査により診断および治療にあたること、本人および家族に異常があれば病院に連絡するようにあらかじめ説明しておくことが重要である。

6-3 ●投与時反応・投与部位反応

投与時反応には、投与開始後24時間以内に出現する発熱・血圧変動・呼吸困難などの急性投与時反応と、投与後24時間から2週間に出現する関節痛・筋痛・蕁麻疹・発熱・倦怠感といった遅発性投与時反応がある。インフリキシマブを長期間休薬後に再開する場合には重篤な投与時反応を発現しやすいため、慎重に投与する必要がある。投与部位反応はほとんどが非重篤であり、抗ヒスタミン薬の内服、局所投与で軽快するケースが多いが、時に薬剤中止に至る場合もある^[1]。

6-4 ●心不全・心機能障害

2003年、Kwonら^[34]はFDA's MedWatch program

から、インフリキシマブおよびエタネルセプト投与RA患者における47例のうち血性心不全症例を報告した。このうち38例は新規発現症例であり、その50%は既知の心血管疾患の危険因子を有さず、10例は50歳以下であり、16例はTNF阻害薬中止と心不全への加療で治癒あるいは改善したという経過から、TNF阻害薬投与中のうっ血性心不全の発現に注意を喚起した。2004年、Wolfeら^[35]は、13,171例のRA患者と2,568例の変形性関節症(osteoarthritis : OA)患者の2年間の観察研究で、年齢・性別や心血管疾患の危険因子で調整したRA患者の心不全のリスクはOA患者よりも高いことを示した。しかし、TNF阻害薬(インフリキシマブ、エタネルセプト)投与RA患者とTNF阻害薬非投与RA患者間では差を認めなかった。

トシリズマブ投与中は、総コレステロール値、トリグリセリド値、LDLコレステロール値などの脂質検査異常の出現が比較的多く認められる^[36]。全例PMSでは虚血性心疾患は18例(0.23%)、心不全は11例(0.14%)に認められたが、現時点ではトシリズマブ投与によって心不全・心機能障害のリスクが増加するエビデンスは得られていない^[25]。

6-5 ●脱髄性疾患

多発性硬化症(multiple sclerosis : MS)に対する可溶性TNF受容体の有効性と安全性を検討した海外臨床試験において、MSの再燃頻度の増加と再燃までの期間の短縮が認められた。また、インフリキシマブの臨床試験中にも急速進行性のMSの発現が認められ、脱髄性疾患を有する患者や既往のある患者ではTNF阻害薬は投与禁忌となった。TNF阻害薬承認後もまれではあるが、投与中の脱髄性疾患の再燃や新たな発現が認められている。これまでの症例報告では、エタネルセプト投与例では、視神経炎、MS、慢性炎症性脱髄性多発神経炎が、インフリキシマブ投与例では多発神経炎、多発性単神経炎、末梢神経障害、ギラン・バレー症候群が、アダリムマブ投与例ではギラン・バレー症候群、非特異的脱髄性疾患が報告されている。報告例の中には、薬剤の中止のみで軽快した症例もあるため、TNF阻害薬投与にあたっては、留意が必要である^[37]。

6-6 ●腸管穿孔

トシリズマブの全例 PMS において、腸管穿孔が 13 例 (0.16%) 報告されている²⁵⁾。腸管穿孔は生物学的製剤投与においては、まれな合併症であるが、トシリズマブに比べるとほか 3 つの TNF 阻害薬での頻度は低い。腸管穿孔がトシリズマブに特異的に発現する合併症か否かは明確ではないが、IL-6 は腸管粘膜の維持に必要と考えられており、トシリズマブ投与が憩室炎の初期症状をマスクしたり、その治癒機転を阻害したりすることによって腸管穿孔を招いた可能性は考えられる。

6-7 ●間質性肺炎

生物学的製剤投与下の間質性肺炎または間質性肺炎の悪化として、インフリキシマブでは 25 例 (0.5%)、エタネルセプトでは 44 例 (0.62%)、アダリムマブ 52 例 (0.7%)、トシリズマブでは 38 例 (0.48%) が全例 PMS で報告され^{22)~25)}、海外でも TNF 阻害薬使用患者における間質性肺病変の合併や悪化が報告されている³⁸⁾。RA 治療中の間質性肺病変の出現・増悪時には感染症、原病による肺病変、薬剤性肺障害の鑑別が重要であるが、鑑別が容易でない症例も少なくない。実際、日本リウマチ学会エタネルセプト市販後特別調査委員会小委員会がエタネルセプト全例 PMS に報告された間質性肺炎症例を検討したところ、画像が得られた 17 例中 6 例のみが薬剤性肺障害の可能性が高いとの結論が得られた³⁹⁾。

TNF 阻害薬あるいはメトトレキサートで治療中の RA 患者において、間質性肺炎の血清マーカーの一つである KL-6 が、間質性肺病変や悪性腫瘍の出現・悪化と関係なく変動することが報告されている⁴⁰⁾⁴¹⁾。RA 治療中に KL-6 が上昇した場合には、臨床症状、身体所見、呼吸機能検査、呼吸器画像所見などを含めて総合的に臨床的意義を判断することが必要である。

6-8 ●肝胆道系障害

TNF 阻害薬、トシリズマブのいずれにおいても肝胆道系障害が報告されている。インフリキシマブでは 21 例 (0.42%)、エタネルセプトでは 269 例 (1.9%)、アダリムマブ 96 例 (1.2%)、トシリズマブでは 197 例 (5.1%) の肝胆道系障害 (器官別大分類による) が全例

PMS で報告された^{22)~25)}。これらに加えて、臨床検査値異常として肝胆道系酵素上昇などが報告されている場合があるため、各薬剤の実際の肝胆道系の副作用頻度はもう少し高くなる。IL-12/IL-23 阻害薬であるウスチキヌマブでは 313 例中 9 例で肝胆道系障害が報告され、5 例が重篤例であった。9 例中 5 例 (重篤 3 例、非重篤 2 例) でイソニアジド (isoniazid : INH) が要因として挙げられている。

6-9 ●血球減少

TNF 阻害薬投与に関連した再生不良性貧血、汎血球減少などの血液疾患または血液学的異常、トシリズマブ投与に伴う血球減少が報告されている。トシリズマブ投与時には好中球の末梢への移動が減少し、投与後一過性の好中球減少がほとんどの症例で認められるが、これは感染症のリスク増加には繋がらない²⁵⁾。RA 患者においては、一般人口に比して再生不良性貧血の発現頻度が高いとする報告があるが、併用されるメトトレキサートなどの免疫抑制薬との関連も考えられ、生物学的製剤との関連性は明確には示されていない³⁷⁾。

6-10 ●悪性腫瘍

TNF と腫瘍細胞あるいは腫瘍免疫との関連性から、TNF 阻害薬使用による悪性腫瘍発現頻度の増加の可能性が懸念され、検討されてきた。初期のメタ解析では TNF 阻害薬使用による悪性腫瘍発現増加の可能性が示されたが、近年のメタ解析および観察研究では関連性は認められていない^{42)~44)}。日本リウマチ学会が実施中の SECURE 研究においても同様な結果であった⁴⁵⁾。一方、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) は 2009 年 8 月に TNF 阻害薬を使用した小児および青少年における悪性リンパ腫およびほかの悪性腫瘍の増加、小児、青少年および成人における白血病の増加に関する警告を発表しており、これらの年代の患者については引き続き検討する必要がある。

日本リウマチ学会による生物学的製剤の使用ガイドラインでは悪性腫瘍合併例は投与禁忌である。固形癌根治後 5 年以上経過していれば生物学的製剤の使用は可能とする考えが専門家の間では一般的である²⁶⁾。

おわりに

わが国で免疫性炎症性疾患に使用されている生物学的製剤の概要を解説した。これらの薬剤を使用する場

合にはその有効性と安全性を熟知し、個々の患者におけるリスク・ベネフィットバランスを最適化する工夫が必要である。

文献

- 1) 針谷正祥. 生物学的製剤の適応と副作用. 宮坂信之, 編. よくわかる関節リウマチのすべて. 大阪: 永井書店, 2009: 186.
- 2) Takeuchi T, Kameda H. The Japanese experience with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nature reviews. Rheumatology* 2010; 6: 644–52.
- 3) Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007; 370: 1861–74.
- 4) Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 376: 1094–108.
- 5) Agrawal U, Gupta M, Dube D, et al. Options and opportunities for clinical management and treatment of psoriasis. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 2013; 30: 51–90.
- 6) Danese S. New therapies for inflammatory bowel disease: from the bench to the bedside. *Gut* 2012; 61: 918–32.
- 7) Sieper J. Developments in therapies for spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8: 280–7.
- 8) Benitah NR, Sobrin L, Papaliodis GN. The use of biologic agents in the treatment of ocular manifestations of Behcet's disease. *Semin Ophthalmol* 2011; 26: 295–303.
- 9) Ungar WJ, Costa V, Burnett HF, et al. The use of biologic response modifiers in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 42: 597–618.
- 10) Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol* 2009; 19: 12–9.
- 11) 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* 2007; 66: 1162–7.
- 12) Nishimoto N, Terao K, Mima T, et al. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood* 2008; 112: 3959–64.
- 13) Igarashi A, Kato T, Kato M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *J Dermatol* 2012; 39: 242–52.
- 14) Nakagawa H, Schenkel B, Kato M, et al. Impact of ustekinumab on health-related quality of life in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2/3 trial. *J Dermatol* 2012; 39: 761–9.
- 15) Takeuchi T, Matsubara T, Nitobe T, et al. Phase II dose-response study of abatacept in Japanese patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate. *Mod Rheumatol* 2013; 23: 226–35.
- 16) Matsubara T, Yamana S, Tohma S, et al. Tolerability and efficacy of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis: a phase I study. *Mod Rheumatol* 2013; 23: 634–45.
- 17) Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 221–32.
- 18) Miloslavsky E, Specks U, Merkel P, et al. Clinical outcomes of remission induction therapy for severe ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2441–9.
- 19) Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 211–20.
- 20) Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *The Cochrane Library* 2011: DOI 10.1002/14651858.
- 21) Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, et al. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 517–24.
- 22) Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 189–94.
- 23) Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan.

- J Rheumatol 2009 ; 36 : 898–906.
- 24) Koike T, Harigai M, Ishiguro N, et al. Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients : postmarketing surveillance report of the first 3,000 patients. *Mod Rheumatol* 2012 ; 22 : 498–508.
 - 25) Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan : interim analysis of 3881 patients. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 2148–51.
 - 26) Koike R, Takeuchi T, Eguchi K, et al. Update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007 ; 17 : 451–8.
 - 27) Harigai M, Koike R, Miyasaka N. Pneumocystis pneumonia associated with infliximab in Japan. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1874–6.
 - 28) Komano Y, Harigai M, Koike R, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab : a retrospective review and case-control study of 21 patients. *Arthritis Rheum* 2009 ; 61 : 305–12.
 - 29) Tanaka M, Sakai R, Koike R, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia associated with etanercept treatment in patients with rheumatoid arthritis : a retrospective review of 15 cases and analysis of risk factors. *Mod Rheumatol* 2012 ; 22 : 849–58.
 - 30) Mori S, Tokuda H, Sakai F, et al. Radiological features and therapeutic responses of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in rheumatoid arthritis patients receiving biological agents : a retrospective multicenter study in Japan. *Mod Rheumatol* 2012 ; 22 : 727–37.
 - 31) Harigai M, Mochida S, Mimura T, et al. A proposal for management of rheumatic disease patients with hepatitis B virus infection receiving immunosuppressive therapy. *Modern Rheumatology/the Japan Rheumatism Association*. 2012.
 - 32) Ogawa J, Harigai M, Akashi T, et al. Exacerbation of chronic active Epstein-Barr virus infection in a patient with rheumatoid arthritis receiving humanised anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody. *Ann Rheum Dis* 2006 ; 65 : 1667–9.
 - 33) Fujiwara H, Nishimoto N, Hamano Y, et al. Masked early symptoms of pneumonia in patients with rheumatoid arthritis during tocilizumab treatment : a report of two cases. *Mod Rheumatol* 2009 ; 19 : 64–8.
 - 34) Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, et al. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003 ; 138 : 807–11.
 - 35) Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis : rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med* 2004 ; 116 : 305–11.
 - 36) Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis : meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. *Mod Rheumatol* 2010 ; 20 : 222–32.
 - 37) Rubbert-Roth A. Assessing the safety of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012 ; 51 : v38–47.
 - 38) Sen S, Peltz C, Jordan K, et al. Infliximab-induced nonspecific interstitial pneumonia. *Am J Med Sci* 2012 ; 344 : 75–8.
 - 39) 針谷正祥. 膠原病に用いる生物学的製剤による薬剤性肺障害. 宮坂信之, 編. 膠原病の肺合併症診療マニュアル. 東京 : 医薬ジャーナル社, 2012 : 177–85.
 - 40) Harigai M, Takamura A, Atsumi T, et al. Elevation of KL-6 serum levels in clinical trials of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis : a report from the Japan College of Rheumatology Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs. *Mod Rheumatol* 2013 ; 23 : 284–96.
 - 41) Takamura A, Hirata S, Nagasawa H, et al. A retrospective study of serum KL-6 levels during treatment with biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients : a report from the Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs of the Japan College of Rheumatology. *Mod Rheumatol* 2013 ; 23 : 297–303.
 - 42) Askling J, Baecklund E, Granath F, et al. Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas : relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 648–53.
 - 43) Askling J, Bongartz T. Malignancy and biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008 ; 20 : 334–9.
 - 44) Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies : a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 1895–904.
 - 45) Harigai M, Nanki T, Tanaka M, et al. Treatment with biologics and risk of malignancy in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2011 ; 21 : S98.