
 シンポジウム

各科領域における生物学的製剤の現況と展望

Current Status and Perspectives of Biologics in Each Medical Area

第 720 回新潟医学会

日 時 平成 28 年 12 月 10 日 (土) 午後 1 時 30 分から
会 場 新潟大学医学部 有壬記念館

司 会 成田一衛 教授 (腎・膠原病内科学)

演 者 近藤直樹 (整形外科・リハビリテーション学), 和田庸子 (腎・膠原病内科学)
横山純二 (消化器内科学), 小林弘典 (血液・内分泌・代謝内科学)
藤本 篤 (皮膚科学), 松岡尚気 (眼科学), 山田剛史 (小児科学)

1 整形外科領域

近藤 直樹・藤沢 純一・工藤 尚子
村井 丈寛・遠藤 直人

新潟大学医歯学総合研究科機能再建医学講座
整形外科科学分野

Current Trends and Future Foresights of Biologics in Orthopaedic Surgery Field

Naoki KONDO, Junichi FUJISAWA, Naoko KUDO,
Takehiro MURAI and Naoto ENDO

*Division of Orthopaedic Surgery, Department of Regenerative and
Transplant Medicine, Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences*

Reprint requests to: Naoki KONDO
Division of Orthopaedic Surgery, Department of
Regenerative and Transplant Medicine,
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences,
1 - 757 Asahimachi - dori, Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510, Japan.

別刷請求先: 〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757
新潟大学大学院医歯学総合研究科
機能再建医学講座整形外科科学分野 近藤 直樹

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is chronic and inflammatory autoimmune diseases.

Biologics have been treated for refractory RA patients. In our facility, they have been used since 2001 and totally 702 cases by the end of August, 2016.

Retention rates of each biologics in our facility were as follows; tocilizumab: 82 % (1 year) and 75 % (2-years), etanercept: 78 % and 71 %, infliximab: 70 % and 61 %, adalimumab: 67 % and 54 %, and then abatacept, certorizumab pegol, golimumab, in order. The clinical outcome of subcutaneously injected tocilizumab (TCZ-SC) was evaluated. TCZ-SC was administered for 40 patients with RA from 2013 through March 2016. The age was 62 years old on average (range; 24-86), disease duration of RA was 8 years on average (0.08-38 years). Biologics naïve cases was 30 cases (75 %).

Methotrexate was used in 14 cases (35 %) and prednisolone was used in 15 cases (38 %), respectively. Disease activity score 28 (DAS28) was decreased from 4.72 before induction of TCZ-SC to 2.07 after 3 months, and 1.89 after 12 months. The DAS28 remission rate reached 76 % just after 3 months and it was maintained to 81 % after 12 months. TCZ-SC was ceased in 5 cases within the observation period. Of these, 4 cases were due to the adverse events and 1 was due to non-efficacy. In conclusion, total management is important for achieving tight control of RA patients by monitoring joint pain, swelling, and deformity with physical status, ultrasonography, or X-ray findings in the clinical settings.

Key words: rheumatoid arthritis, biologics, retention rate, tocilizumab, management for joints

はじめに

関節リウマチ (Rheumatoid arthritis ; 以下 RA) は原因不明の、慢性、多発性、炎症性の関節病変を呈する疾患である。関節リウマチにおいては臨床症状の改善および関節破壊の抑制を治療目標とし 2014 年日本リウマチ学会診療ガイドライン¹⁾ が示され、各生物学的製剤は推奨 14 から 20 に記載されている。2016 年現在、TNF 阻害薬 5 剤 (インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブペゴル)、抗ヒト IL-6 受容体抗体製剤 (トシリズマブ)、T 細胞共刺激調節阻害薬 (アバタセプト) 各 1 剤の計 7 剤の生物学的製剤が使用可能な状況である。

本稿では、1) 当施設の生物学的製剤の使用状況、2) 生物学的製剤の継続率、3) トシリズマブ皮下注射製剤の成績、4) 関節のトータルマネージメントを含めた今後の展望、について述べる。

1. 当施設の生物学的製剤使用状況

2001 年から 2016 年 8 月末まで当施設膠原病内科および整形外科にて述べ 702 例に生物学的製剤が導入された (治験例を含む)。2005 年は 15 例、2006 年には 41 例となり、2008 年以降は 50 例を超えている。2014 年は 100 例となった。2016 年は調査した 8 月末までで 56 例に達している。

2. 生物学的製剤の導入内訳と継続率

最も多かったのはエタネルセプトで延べ 228 例、次いでトシリズマブ 222 例、アダリムマブ 77 例、インフリキシマブ 71 例、アバタセプト 45 例、ゴリムマブ 31 例、そしてセルトリズマブペゴル 28 例であった (トシリズマブおよびアバタセプトは、静脈注射および皮下注射製剤を含む症例数を示す)。

Kaplan Meier 法にて 2016 年 8 月末日現在での継続率を調査した (表 1)。主な中止理由は無効、効果減弱、有害事象、であった。トシリズマブが 1

表1 各生物学的製剤の1年および2年継続率

	1年継続率	2年継続率
トシリズマブ	82 %	75 %
エタネルセプト	78 %	71 %
インフリキシマブ	70 %	61 %
アダリムマブ	67 %	54 %
アバタセプト	60 %	60 %
セルトリズマブペゴル	58 %	47 %
ゴリムマブ	53 %	44 %

継続率は、トシリズマブ、エタネルセプト、インフリキシマブの順に高かった。

年継続率 82 %, 2 年継続率 75 % で最も高かった。次いでエタネルセプトが各々 78 %, 71 %, インフリキシマブが 70 %, 61 %, アダリムマブが 67 %, 54 % であった。アバタセプトは 60 %, 60 %, そしてセルトリズマブペゴルとゴリムマブは 1 年および 2 年継続率とも 60 % を下回っていた。

3. トシリズマブ皮下注射製剤の成績

生物学的製剤の中で最も継続率が高かったトシリズマブ (tocilizumab ; 以下 TCZ) の皮下注射製剤 (2013 年 5 月市販開始) の成績について述べる。対象は 2013 年から 2016 年 3 月まで当施設で同製剤を導入され 6 か月以上の経過観察が可能であった関節リウマチ患者 40 例である。年齢は平均 62 歳 (24-86 歳), TCZ 導入時の RA 罹病期間は平均 8 年 (0.08-38 年), TCZ 投与期間は平均 1.3 年 (0.5-3 年) であった。TCZ が第一製剤目 (ナイーブ症例) である症例は 30 例 (75 %), 第二製剤目以降 (スイッチ症例) は 10 例 (25 %),

変更理由は以前の薬物療法が無効 6 例, TCZ 静脈注射製剤からの移行が 3 例, アダリムマブによる肺炎が 1 例, であった。メトトレキサートは 14 例 (35 %) に使用されており平均投与量は 2.6 mg/週 (4-10mg/週)。プレドニゾロンは 15 例 (38 %) に使用されており平均投与量は 2.3 mg/日 (5-10mg/日) であった。

評価項目は導入前および導入後 3 か月, 6 か月, 12 か月後の Disease activity score 28 (以下 DAS28) の推移, DAS28 の寛解率の推移, 腫脹関節数及び圧痛関節数の推移, visual analogue scale (以下 VAS) の推移, 血清 matrix metalloproteinase-3 (以下 serumMMP-3) の推移, 中止症例と理由だった。また PSL, MTX の導入前と最終観察時の投与量の推移についても調査した。

臨床成績 ; DAS28 は導入時平均 4.72 が 3 か月 2.07, 6 か月 1.91, 12 か月で 1.89 であった。DAS28 寛解 (< 2.6) 達成率は導入時 5 % が 3 か月で 76 % に達し, 6 か月 74 %, 12 か月 81 % であった。腫脹関節数は導入時平均 4.9 個が 3 か月で 1.4 個,

以後0.81個, 0.92個と推移した。また圧痛関節数は導入時平均1.8個から3か月で0.5個, 以後12か月まで0.4個と推移した。VASは導入時平均80mm, 導入後3か月で33mmと著明に改善し以後, 28mm, 21mmと推移した。Serum MMP-3値は導入時平均448ng/mLが導入後3か月で255に著明に低下し, 以後6か月210, 12か月で200ng/mlと低値を維持していた。平均PSL投与量は2.3mg/日から1.2mg/日へ低下した。PSL使用15例のうち12例(80%)で減量されていた。また, MTX投与量は2.6mg/週から1.6mg/週へ減量されていた。中止症例は全体で5例(12.5%)だった。無効中止は1例のみで, 有害事象による中止が4例, 内訳は非定型抗酸菌症, 間質性肺炎の増悪, 術後surgical site infection, 薬疹各1例であった。

4. 関節のトータルマネージメントを含めた今後の展望

関節リウマチの治療指針にはTreat to target²⁾, 早期診断早期治療があるが, 筆者らの報告では初診の患者の平均罹病期間はリウマトイド因子陰性関節リウマチでは3.2年, リウマトイド陽性関節リウマチでも1.8年であり³⁾, 必ずしも実臨床において達成できているとは言えない。

早期治療を達成するためには関節リウマチという診断に拘泥せずいわゆる広義な“関節症”として整形外科受診を促すなどのさらなる啓発が重要であると考え。

関節リウマチにおいては生物学的製剤を使用しても特に荷重関節で導入時にLarsen III以上であれば関節破壊は進行し, 人工関節に至ることが多い⁴⁾。筆者らはエタネルセプトを6年間使用した

症例(43歳女性)で転子部滑液包炎を伴った股関節破壊を呈し, 人工股関節置換術に至った症例を報告している⁵⁾。殊に手術が過去に施行された関節においては, 主に人工関節置換術後に伴う感染, 弛み, またはインプラント周囲骨折に留意しながら経過を見ることが肝要である。加えて関節腫脹や圧痛, 変形といった理学的所見をよく取り, 関節超音波法や単純X線といった画像診断を併用し血液所見と併せて疾患活動性を入念に評価する。破壊が起こりつつある関節については抗リウマチ薬の強化や手術的治療を含め積極的な介入をしていく必要があると考える。

引用文献

- 1) 関節リウマチ診療ガイドライン 2014, 67-73, 日本リウマチ学会, メディカルレビュー社, 東京。
- 2) Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 73: 492-509, 2014.
- 3) 近藤直樹, 藤沢純一, 遠藤直人: リウマトイド因子陰性関節リウマチと診断した症例の臨床的特徴および薬物の導入状況. *東北整形災害外科学会誌* 60, 2017 (in press).
- 4) Seki E, Matsushita I, Sugiyama E, et al: Radiographic progression in weight-bearing joints of patients with rheumatoid arthritis after TNF-blocking therapies. *Clin Rheumatol* 28: 453-460, 2009.
- 5) Wakasugi M, Kondo N, Miyasaka D, et al: Rapid destruction of the hip joint communicated with trochanteric bursa in a patient with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 28: 143-149, 2016.

2 膠原病内科領域

和田 庸子

腎・膠原病内科学