

Rheumatol 36: 2409 - 2415, 2009.  
5) Kuroda T, Tanabe N, Kobayashi D, Sato H, Wada Y,  
Murakami S, Saeki T, Nakano M and Narita I:

Treatment with Biologic Agents Improves the  
Prognosis of Patients with Rheumatoid Arthritis and  
Amyloidosis, J Rheumatol 39: 1348 - 1354, 2012.

### 3 その他の生物学的製剤

中枝 武司

新潟大学医歯学総合研究科腎・膠原病内科学分野

#### Tocilizumab, Abatacept and Tofacitinib

Takeshi NAKATSUE

*Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University  
Graduate School of Medical and Dental Sciences*

#### 要 旨

関節リウマチの治療は、近年、飛躍的な進歩を遂げている。2014年、日本国内で生物学的製剤としてはTNF- $\alpha$ 阻害薬、IL-6受容体拮抗薬、細胞障害性Tリンパ球関連蛋白(CTLA)-4融合蛋白が、分子標的薬としてはJanus kinase(JAK)阻害薬が臨床使用されている。本稿ではIL-6受容体拮抗薬、CTLA-4融合蛋白、JAK阻害薬について概説する。これらの薬剤は関節リウマチ患者に福音をもたらす可能性がある一方、重篤な感染症や悪性腫瘍などの懸念があり、適応をよく検討した上で使用する必要がある。

キーワード：関節リウマチ、トシリズマブ、アバタセプト、トファシチニブ

#### はじめに

従来、関節リウマチに対しては非ステロイド性消炎鎮痛薬、副腎皮質ステロイド、あるいは金製剤、D-ペニシラミン、サラゾフルファピリジンなどの疾患修飾性抗リウマチ薬が用いられてきた。1999年、関節リウマチに対してアンカードラッグ(アンカーは船の錨の意。)であるメトトレキサートが保険収載され、日本でもようやく欧米並みの治療ができるようになった。2003年、生物学的製

剤であるTNF- $\alpha$ 阻害薬のインフリキシマブが登場し、リウマチ治療は一変し、臨床的寛解を治療目標とすることが可能となった。TNF- $\alpha$ 阻害薬としてはインフリキシマブに続き、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が発売され、生物学的製剤の主流を占めている。TNF- $\alpha$ 以外の生物学的製剤としては、2005年にキャスルマン病に対して発売されたIL-6受容体拮抗薬のトシリズマブが、2008年、関節リウマチに適応追加となり、2010年、細胞障

Reprint requests to: Takeshi NAKATSUE  
Division of Clinical Nephrology and  
Rheumatology, 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  
腎・膠原病内科学分野

中枝 武司

害性Tリンパ球関連蛋白(CTLA)-4融合蛋白のアバタセプトが発売された。生物学的製剤ではないが、2013年、分子標的薬であるJanus kinase(JAK)阻害薬のトファシチニブが発売された。関節リウマチの薬物療法はこの10年余りで大きく進歩したと言える。TNF- $\alpha$ 阻害薬については別稿に譲り、本稿ではトシリズマブ、アバタセプト、トファシチニブについて概説する。

### 1. トシリズマブ

IL-6は炎症性サイトカインの一つで、CD4陽性T細胞に作用してTh17細胞を増加させ、B細胞に作用して抗体産生を促す<sup>1)</sup>。また、肝臓に作用してCRP、SAA、フィブリノーゲンを増加させ、巨核球に作用して血小板を増加させ、滑膜線維芽細胞に作用してVEGFを増加させる。トシリズマブはIL-6の受容体拮抗薬であり、IL-6受容体と結合してIL-6とその受容体との結合を阻止し、細胞内のシグナル伝達を阻害することで抗炎症効果を示す。トシリズマブは既存治療を対照としたSAMURAI試験において、関節リウマチの活動性を低下させ<sup>2)</sup>、メトトレキサート併用下でも低下させた(SATORI試験)<sup>3)</sup>。また、メトトレキサート非併用下で、TNF- $\alpha$ 阻害薬のアダリムマブに比し、有意に関節リウマチの活動性を低下させた(ADACTA試験)<sup>4)</sup>。一方で、日本における全例調査では7,901例中793例(10.0%)に感染症が、うち284例(3.6%)に重篤な感染症が認められており<sup>5)</sup>、また、感染症がおきてもCRPが上昇しにくいことから、注意が必要である。

### 2. アバタセプト

CTLA-4はT細胞表面に発現する膜蛋白で、細胞外ドメインは副刺激分子CD28と類似しており、T細胞のCD28と抗原提示細胞のCD80/86の結合を競合的に阻害し、T細胞の増殖、活性化を抑制する<sup>6)</sup>。アバタセプトはCTLA-4とIgG1のFc領域の融合蛋白で、抗原提示細胞のCD80/86と結合することでT細胞の活性化を抑制し、TNF- $\alpha$ 阻害薬抵抗性の関節リウマチの疾患活動性を低下させた(ATTAİN試験)<sup>7)</sup>。アバタセプト

はメトトレキサート併用下でTNF- $\alpha$ 阻害薬のインフリキシマブと同等の効果を有し、インフリキシマブ群より感染症を含む合併症が少なかった(ATTEST試験)<sup>8)</sup>。日本における全例調査では3,985例中233例(5.9%)に感染症が、うち40例(1.0%)に重篤な感染症が認められており<sup>9)</sup>、他の生物学的製剤より少ない印象ではあるが、やはり注意は必要である。

### 3. トファシチニブ

JAKはIL-6を含むサイトカインの受容体の細胞内側に存在し、リン酸化を受けることでシグナルが伝達する<sup>10)</sup>。トファシチニブはJAKのリン酸化を阻害することで、シグナルが伝達されなくなり、IL-6などのサイトカイン産生が抑制される。トファシチニブはメトトレキサートに比べ、有意に関節リウマチの疾患活動性を低下させた(ORAL Start試験)<sup>11)</sup>。一方、トファシチニブを使用した関節リウマチ患者5,671人において、肺がん24人と悪性リンパ腫10人が発生し、標準化罹患比(95%信頼区間)がそれぞれ2.19(1.39-3.29)、2.64(1.27-4.86)と高く<sup>12)</sup>、今後の症例の蓄積が待たれる。

### おわりに

この10年余りで生物学的製剤のTNF- $\alpha$ 阻害薬、IL-6受容体拮抗薬、CTLA-4融合蛋白、分子標的薬のJAK阻害薬が登場し、関節リウマチの薬物療法は大きく進歩した。一方でこれらの薬剤では、結核、B型肝炎再活性化、ニューモシスチス肺炎などの防ぎうる重篤な感染症や、悪性リンパ腫を含む悪性腫瘍などの合併症が報告されており、使用前に必要なスクリーニング検査を行い、適応をよく検討した上で使用することが必要と考えられる。

### 参考文献

- 1) Tanaka T and Kishimoto T: Targeting interleukin-6: all the way to treat autoimmune and

- inflammatory diseases. *Int J Biol Sci.* 8: 1227 - 1236, 2012.
- 2) 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: 1162 - 1167, 2007.
  - 3) 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.* 19: 12 - 19, 2009.
  - 4) Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R et al.; ADACTA Study Investigators: Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet.* 381: 1541 - 1550, 2013.
  - 5) アクテムラ®点滴静注用 全例調査最終解析結果「関節リウマチ」, 2011.
  - 6) Wang S and Chen L: T lymphocyte co-signaling pathways of the B7-CD28 family. *Cell Mol Immunol.* 1: 37 - 42, 2004.
  - 7) Genovese MC, Becker JC, Schiff M et al.: Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med.* 353: 1114 - 1123, 2005.
  - 8) Schiff M, Keiserman M, Codding C et al.: Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 67: 1096 - 1103, 2008.
  - 9) オレンシア®点滴静注用 250 mg 適正使用情報 Vol. 5 最終報告, 2014.
  - 10) Shuai K and Liu B: Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. *Nat Rev Immunol.* 3: 900 - 911, 2003.
  - 11) Lee EB, Fleischmann R, Hall S et al.: Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 370: 2377 - 2386, 2014.
  - 12) Curtis JR, Lee EB, Kaplan IV et al.: Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. *Ann Rheum Dis.* 2015 Apr 22. [Epub ahead of print].