

III. 薬物治療とその留意点 サイトカイン阻害薬

インフリキシマブ

今 釜 崇 田 口 敏 彦

Efficacy and adverse reactions of the TNF α inhibitor infliximab in rheumatoid arthritis

Takashi Imagama, Toshihiko Taguchi

Department of Orthopedic Surgery,

Yamaguchi University Graduate School of Medicine

Abstract

Abundant evidence of infliximab (tumor necrosis factor inhibitor) has been collected in rheumatoid arthritis. Infliximab is effective not only for resolving the clinical symptoms, but also for preventing joint destruction. It has also been reported that discontinuation of this drug is possible after attaining low disease activity. This is one of the characteristics of infliximab. However, patients should be adequately cautioned against the development of adverse reactions, such as infections. It is essential to carefully select patients eligible for treatment with infliximab based on the guidelines established by the Japan College of Rheumatology, and adverse reactions to the drug should be prevented or detected early and treated promptly.

Key words: infliximab, adverse reaction, rheumatoid arthritis

はじめに

生物学的製剤の登場は関節リウマチ(RA)の治療方針に大きな変革をもたらしてきた。

なかでもRAの病態の主役をなす腫瘍壊死因子(TNF) α を阻害するTNF阻害薬は、多くのエビデンスを有し、米国リウマチ学会(ACR)の2012年update recommendationでも予後不良の患者に対する第一選択薬となっている¹⁾。我が国では2003年にインフリキシマブがRAに対する最初の生物学的製剤として承認され、その画期的な有効性は日本におけるRA治療のパラダイムシフトをもたらした。

本稿ではインフリキシマブの有効性、使用方法、副作用、またその対策について概説する。

1. インフリキシマブの作用機序と特徴

インフリキシマブはヒトTNF α に特異的なマウス由来の変領域と、ヒトIgG₁, κ アイソタイプ抗体の定常領域とで作製されたキメラ型抗ヒトTNF α モノクローナル抗体である。この抗体は遊離TNF α の中和のみならず、膜結合型TNF α の生物活性を中和しTNF α 産生細胞を破壊する作用をもつと考えられており、1993年にRAに対する臨床効果が発表された²⁾。変領域がマウス由来のためインフリキシマブ単

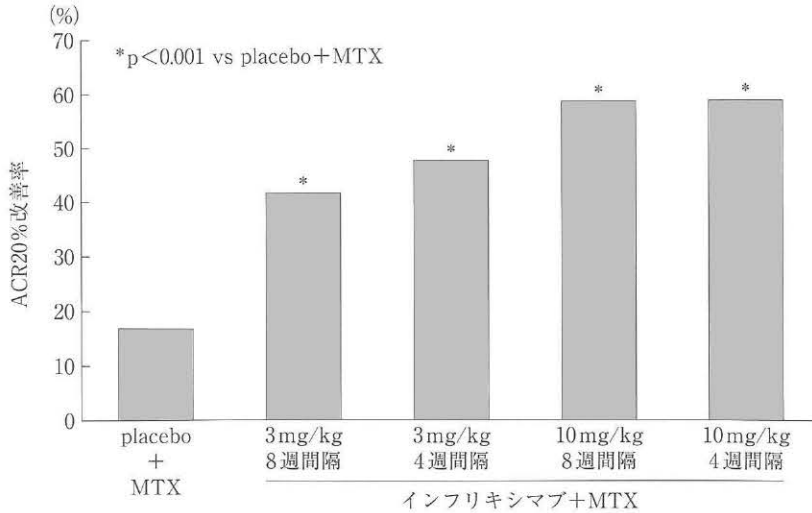


図1 インフリキシマブ投与による有効性(ATTRACT Study)
(文献¹⁾より改変)

独投与では、ヒト抗キメラ抗体(human anti-chimeric antibody: HACA)が産生されて効果が減弱することが明らかとなり、メトトレキサート(MTX)との併用試験が行われた³⁾。その結果、単独投与より良好な成績が報告され、我が国では保険請求の条件にもなっておりMTXの併用が必須となっている。

2. インフリキシマブの臨床効果

インフリキシマブの有効性に関しては多くの報告があるが、最も有名なATTRACT Studyでは、平均罹病期間約10年のMTX抵抗性RA患者に対して、インフリキシマブを3mg/kgと10mg/kg、投与間隔を4週と8週のそれぞれの組み合わせで投与した結果、54週後のACR20%改善率でプラセボ群と比較し、インフリキシマブ投与群は約3倍の有効性が示された(図1)。更にmodified total Sharp scoreの評価で、インフリキシマブ投与群は有意な骨関節破壊抑制効果を示し、10mg/kg・4週間隔群では -0.7 ± 3.8 と骨関節破壊の修復も認められた⁴⁾。

またインフリキシマブ投与により良好なRAコントロールが得られた患者に対して、インフリキシマブの休薬を目標とした試験が国内外で実施されてきた。オランダで行われたBeSt

Studyでは、発症2年以内の早期RA患者に対してインフリキシマブを投与し、disease activity score(DAS) ≤ 2.4 を6カ月以上維持した症例に対しインフリキシマブの休薬を行った⁵⁾。試験開始後7.2年(中央値)の時点で52%の症例で休薬が維持されており、なかでも試験開始時からインフリキシマブを投与した群で継続率が高かったことが示されている(図2)。また我が国のエビデンスであるRRR Studyでは、インフリキシマブ投与によりDAS28の低疾患活動性を6カ月以上維持した、平均罹病期間5.9年の114例の患者に対してインフリキシマブの休薬を行い、1年後に55%の患者が低疾患活動性を維持していたと報告している⁶⁾。これは発症早期の症例のみならず、我々が治療を行っている大多数を占める罹病期間の長いRA患者に対するインフリキシマブ休薬の可能性が示された、非常に意義のある結果といえる。

3. インフリキシマブの投与方法(増量・投与期間短縮)

我が国で発売当初に承認された投与量は3mg/kg・8週間隔であったが、効果不十分や効果減弱となる患者が存在することが明らかとなり、国内で増量試験(RISING Study)が行われ

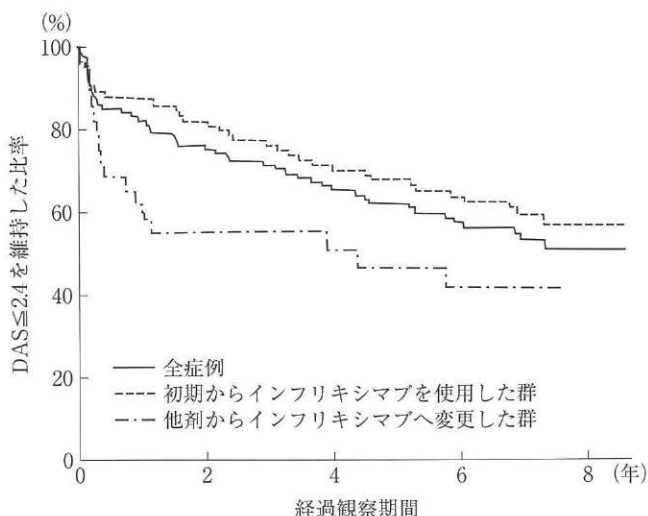


図2 インフリキシマブ休薬による低疾患活動性維持率(Kaplan-Meier法)
(文献⁹⁾より改変)

た⁷⁾。インフリキシマブの濃度を3mg/kg, 6mg/kg, 10mg/kgの3群とし, 54週後の比較で臨床症状の改善は10mg/kg群で有意に高かった。またtotal Sharp scoreはインフリキシマブの血清中トラフ濃度に反比例して進行することが明らかとなり, 2009年7月に10mg/kg・8週間隔までの増量と, 6mg/kgまでの最短4週間隔の投与が認められるに至った。

4. 合併症とその対策

国内の市販後調査のデータからインフリキシマブ投与による副作用として, 感染症・寄生虫症, 投与時反応, 皮膚・皮下組織障害, 神経系障害, 呼吸器・胸郭・縦隔障害, 胃腸障害, 血管障害, 肝胆道系障害などが挙げられている。なかでも特に重篤化の危険があり重要と思われる合併症は細菌性肺炎, ニューモシスチス肺炎, 結核, 投与時反応であり, その頻度はそれぞれ2.2%, 0.4%, 0.3%, 9.7%であった⁸⁾。

1) 細菌性肺炎

細菌性肺炎の危険因子は男性, 60歳以上, 肺疾患の既往, Steinbrocker stage III・IVであり⁸⁾, このような症例に対しては特に注意を要するものとする。投与前には必ず胸部単純X線写真を撮影することはもちろんであるが, 胸部CT

も撮影し詳細に既存の肺障害の有無を確認すべきと考える。またステロイド薬の投与量を可能な範囲で減量することや, 免疫力を低下させる糖尿病などの治療も他科と連携して行っていくことも重要である。また特にリスクが高いと考えられる高齢者などの場合は, リスク・ベネフィットを考慮して肺炎球菌ワクチンの接種も検討すべきである。

2) ニューモシスチス肺炎

Harigaiらはニューモシスチス肺炎の発症予測因子として年齢(65歳以上), ステロイド薬投与量(プレドニゾロン6mg/日以上), 肺疾患の既往と述べている⁹⁾。またKomanoらは更に低アルブミン血症と, 低IgG血症も危険因子とし, 予測因子が多いほどニューモシスチス肺炎発症率は上昇すると報告している¹⁰⁾。我々はこれらの危険因子を十分に確認し, 定期的な診察に加えて血清アルブミン, 血清IgG, 末梢血リンパ球数, β -Dグルカンを測定することが必要で, 症例によってはST合剤の予防投与を行うことも考慮すべきである。

3) 結核

日本の結核罹患率は他の先進諸国の数倍の高さとされており, 発症すると生命予後の悪化を招くことも少なくないため注意を要する。イン

フリキシマブ投与前には結核の既往歴や結核患者との接触歴などを十分に問診し、胸部単純X線写真撮影やツベルクリン反応など十分なスクリーニングが必要で、クオンティフェロンは補助診断として有用である。国内全例調査の結果では、抗結核薬の予防投与が十分ではなかった最初の2,000例に結核の発症は集中しており、リスクを有する患者には抗結核薬の予防投与が勧められる。具体的には、インフリキシマブ投与開始3週間前よりイソニアジド内服300mg/日(低体重者は5mg/kg/日)を6-9カ月間継続投与することが推奨されている¹¹⁾。

4) 投与時反応

投与時反応は薬剤投与中または投与後に現れる症状の総称であり、頭痛や眩暈といった軽度のものから著明な血圧低下や呼吸困難など重度のものまで様々な症状が報告されている。基本的に軽度の症状であれば投与速度を遅くすることで対処可能な場合が多いが、中等度～重度のものになると点滴の中止、酸素投与、更にはジフェンヒドラミンやヒドロコルチゾン、エピネフリンなどの投与が必要になる¹²⁾。また2年以

上間隔をあけて再投与する際には投与時反応の発現率が上昇することが知られており⁸⁾、より慎重な対応が必要である。

おわりに

インフリキシマブの登場から10年が経過し、我が国におけるRAの治療は劇的な進歩を遂げ、臨牀的寛解のみならず構造的寛解、機能的寛解を目指す治療へと変化している。更に生物学的製剤フリー寛解や、薬剤フリー寛解のエビデンスも徐々に蓄積されつつあり、高額な医療費を負担している患者にとっても朗報といえる。しかしひとたび重篤な合併症が起きると、生物学的製剤だけでなく他の薬剤の使用も制限されることがあり、その後の疾患活動性コントロールが非常に困難となることを忘れてはならない。我々はインフリキシマブ使用によるリスク・ベネフィットを十分に考慮し、合併症に対する厳密なフォローアップ、早期診断、治療を心がけ、有効性を最大限に発揮することが重要である。

■ 文 献

- 1) Singh JA, et al: 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res(Hoboken)* **64**: 625-639, 2012.
- 2) Elliot MJ, et al: Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* **36**: 1681-1690, 1993.
- 3) Maini R, et al: Infliximab(chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* **354**: 1932-1939, 1999.
- 4) Lipsky PE, et al: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* **343**: 1594-1602, 2000.
- 5) van den Broek M, et al: Discontinuation of infliximab and potential predictors of persistent low disease activity in patients with early rheumatoid arthritis and disease activity score-steered therapy: subanalysis of the BeSt study. *Ann Rheum Dis* **70**: 1389-1394, 2011.
- 6) Tanaka Y, et al: Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR(remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis* **69**: 1286-1291, 2010.
- 7) Takeuchi T, et al: Impact of trough serum level on radiographic and clinical response to infliximab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from the RISING study. *Mod Rheumatol* **19**: 478-487, 2009.
- 8) Takeuchi T, et al: Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese

- patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* **67**: 189-194, 2008.
- 9) Harigai M, et al: Pneumocystis pneumonia associated with infliximab in Japan. *N Engl J Med* **357**: 1874-1876, 2007.
 - 10) Komano Y, et al: Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: a retrospective review and case-control study of 21 patients. *Arthritis Rheum* **61**: 305-312, 2009.
 - 11) Miyasaka N, et al: Proposed [corrected] Japanese guidelines for the use of infliximab for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* **15**: 4-8, 2005.
 - 12) Cheifetz A, et al: The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* **98**: 1315-1324, 2003.