

リウマチ性疾患における分子標的治療

若林 宏

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学

キーワード：リウマチ性疾患，自己免疫疾患，生物学的製剤，分子標的薬

Molecular target therapies in rheumatic diseases

Hiroshi Wakabayashi

Department of Medicine and Clinical Science, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

緒 言

本邦においてかつて用いられた‘慢性’関節リウマチの病名が表わす通り，リウマチ性疾患は難治性疾患の代表格であった。2003年にヒト腫瘍壊死因子 (TNF) 抗体製剤インフリキシマブが関節リウマチに適応追加されて以来，分子標的薬が続々と上市された。飛躍的な薬剤の開発と診断および治療の体系化が相まり，新規発症した関節リウマチの治療目標は‘覚解’に設定されるようになった。リウマチ性疾患における分子標的薬の効果は関節リウマチに留まることなく，難治性網膜ぶどう膜炎を合併したベーチェット病，若年性特発性関節炎，強直性脊椎炎，関節症性乾癬，ANCA 関連血管炎においても有効性が認められ，臨床の場で使用されている。本稿では，リウマチ性疾患の現状と今後臨床応用が期待される薬剤の開発状況を踏まえ，リウマチ性疾患における分子標的薬を概説する。

抗体製剤

1. 腫瘍壊死因子 (TNF) 阻害薬

TNF は TNF- α ，LT- α (lymphotoxin- α)，LT- β からなり 3 量体を形成する。TNF- α はホモ 3 量体の形で存在し，膜結合型および分泌型のいずれも生理活性を有している。LT は分泌型と膜結合型で異なった分子構成を持ち，前者は LT- α のホモ 3 量体 (LT- α_3) を形成する。一方，膜結合型 LT は LT- α_1 LT- β_2 の形でリンパ組織の形成に重要な役割を果たしている。TNF- α の主な産生源はマクロファージであり，LT- α_3

は活性化リンパ球から分泌され，いずれも炎症に関連し，TNF 受容体 (TNFR) を介してシグナルが伝達される。

TNF 阻害薬として，本邦ではインフリキシマブ (レミケード®)，エタネルセプト (エンブレル®)，アダリムマブ (ヒュミラ®)，ゴリムマブ (シンポニー®)，セルトリズマブ・ペゴル (シムジア®) の 5 剤が承認されている。最初に上市された TNF 阻害薬は先述の通りインフリキシマブである。インフリキシマブの可変部位はマウス由来である。そのため，関節リウマチに対しての使用に際して，全世界でメトトレキサートの併用を義務付けられている。本邦では，当初 8 週毎に 3 mg/kg で承認された。その後 RISING 試験により増量の有用性が認められ，インフリキシマブ開始 14 週以降に抵抗例に対して 10 mg/kg までの増量と 6 mg/週までの増量であれば 4 週間隔までの投与期間短縮が可能とされた¹⁾。現在では，ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎，尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症，強直性脊椎炎へと適応症を挙げている。インフリキシマブがキメラ抗体であるのに対し，アダリムマブ，ゴリムマブはいずれもヒト型抗体であり，メトトレキサートの併用を必須としない。アダリムマブはファージ・ディスプレイ法，ゴリムマブはトランスジェニック法により作製されている。製造方法の違いは抗原特異性と中和抗体の出現頻度に反映され，中和抗体の出現頻度はアダリムマブにおいて 4～10% であるのに対して，ゴリムマブでは 0～4% である。ゴリムマブの適応症は関節リウマチのみであるが，アダリムマブは尋常性乾癬，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎，腸管型ベーチェット病といったリウマチ性疾患にも使用が可能である。また，現在市販されている分子標的

平成26年10月受理
〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1
電話：086-235-7235 FAX：086-222-5214
E-mail：hwaka@md.okayama-u.ac.jp

薬がいずれも既存治療で効果不十分な関節リウマチに対しての適応であるのに対して、アダリムマブはメトトレキサート単剤使用時と比較して早期関節リウマチに対して関節の構造的損傷防止効果が証明されたため、関節リウマチ治療開始時から使用が可能である²⁾。インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブはいずれも IgG₁由来の Fc を持ち、TNF α を中和するのみならず、抗体および補体依存性細胞障害活性や内向きシグナルを介して膜結合型 TNF α 産生細胞のアポトーシスを誘導する。セルトリズマブ・ペゴルには Fc がなく Fab' にポリエチレングリコールを付加した構造をとる。そのため、セルトリズマブ・ペゴルは TNF α を中和する作用しか持たない。しかし、セルトリズマブ・ペゴルの投与量は相対的に多く、他の抗 TNF α 抗体に比べ15~30倍の血中トラフ濃度を維持することができる。また、ポリエチレングリコールが負荷されていることにより炎症の局所に集積しやすいことが動物モデルで示されている³⁾。エタネルセプトは TNF 阻害薬の中で唯一の受容体制剤である。TNFR は55kDa の TNFR-I と75kDa の TNFR-II からなり、TNF 同様に3量体を形成する。エタネルセプトはヒト TNFR-II に IgG₁ の Fc を組み込んだ構造をとる。エタネルセプトは他の TNF 阻害薬と同等の有効性を有しながら、生物学的製剤のメタ解析では結核や重篤な有害事象の頻度が最も少なく優れた安全性を持っている⁴⁾。可溶性 TNFR-I 受容体、PEG 化 TNFR-I 受容体についてはいずれも十分な効果を得ることができず、開発が中止されている。TNFR-II は TNF- α に対して TNFR-I の約5倍の結合能を持つこと、TNFR-I が恒常的に生体内で発現するのに対して、TNFR-II が炎症により発現が誘導されることなどが影響しているのではないかとされている。

2. インターロイキン-6 (IL-6) 阻害薬

IL-6 は T 細胞、B 細胞、単球、マクロファージ、滑膜線維芽細胞などの炎症をつかさどる多くの細胞から産生されており、関節リウマチの病勢と相関しているとの報告がある。IL-6 受容体には膜結合型と可溶型があり、いずれも IL-6 と複合体を形成した後、細胞上の gp130 に結合して細胞内へとシグナルを伝える。

トシリズマブ (アクテムラ[®]) は抗 IL-6 受容体抗体であり、直接 IL-6 をブロックする訳ではない。そのため、TNF 阻害薬などに比べ効果発現が緩徐なのではないかと考えられている。他の薬剤と異なり MTX 非併

用でも、MTX 併用時と同じ高い有効性が得られる⁵⁾。IL-6 は CRP など急性相反応蛋白や体温調節中枢の制御に直接的な働きをするため、臨床的に有効性が得られない場合や感染症を合併した際に急性相反応蛋白や体温が上昇しにくく、使用に際しては十分な注意が必要である。その他に抗 IL-6 抗体について、いくつか主に関節リウマチを対象とした治験が行われている。

3. 可溶性 CTLA4-IgG (cytotoxic T lymphocyte associated molecule-4)

抗原提示細胞 (APC) は抗原ペプチドを主要組織適合複合体 (MHC) より T 細胞受容体に提示することで抗原特異的な T 細胞にシグナルを伝える。この際、T 細胞の活性化には共刺激シグナルが必要で、その主要な共刺激分子が APC 表面の CD80/86 と T 細胞表面の CD28 である。CTLA-4 は活性化された T 細胞で発現する T 細胞活性の調節タンパクで、CD28 分子と競合的に CD80/86 と結合することで T 細胞の活性化を抑制する。

アバタセプト (オレンシア[®]) はヒト CTLA-4 とヒト IgG₁ の Fc ドメインから構成された薬剤であり、Fc があることで半減期が延長されている。T 細胞の活性化を抑制することで下流のマクロファージや B 細胞などの活性化を抑えている。また、CD80/86 を発現する破骨前駆細胞に作用して、破骨細胞への分化・誘導を直接抑制することが分かっている⁶⁾。TNF 阻害薬に関してはリウマトイド因子などの自己抗体を有する患者群では効果が得られにくいのが、アバタセプトについては、国内の ABROAD 試験および海外の ALLOW 試験で RF 陽性患者の方が有効性が得られやすいと報告されている。また、シェーグレン症候群に関して国内で医師主導型試験が行われている。

4. インターロイキン-1 (IL-1) 阻害薬

IL-1 ファミリーは IL-1 α 、IL-1 β 、IL-1Ra、IL-18、IL-33、IL-1F5~IL-1F10 の11種類がある。IL-1 β は主に単球およびマクロファージから産生される。インフラマソームは NLR (nod-like receptor)、ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain)、カスパーゼ I から構成される集合タンパク質であり、尿酸結晶や細胞障害因子 DAMPS (damage associated molecular pattern molecules) により活性化され、カスパーゼ I が IL-1 β の N 末端を切断することで IL-1 β を活性化型にする。

IL-1 受容体アゴニスト (IL-1Ra) 製剤であるアナキ

ンラは IL-1 β の活性を競合的に抑制する。アナキンラを使用した痛風関節炎40症例に関する後ろ向き研究では、90%の患者で有効だったことが報告されている⁷⁾。IL-1 は、関節炎モデルにおいてT細胞のサブユニットである Th17の分化に大きな働きをすることが分かっている。米国では関節リウマチに対して適応が認められており、本邦においてもアナキンラの臨床試験が行われたが、十分な関節破壊抑制効果を示すことができなかった。クリオピリン関連周期性発熱症候群 (cryopyrin-associated periodic syndrome : CAPS) は IL-1 β の活性化を抑制する NLRP3 (NBD-, LRP-, PYD-containing protein 3) 遺伝子の変異で起こる周期性発熱、皮疹、関節炎をきたす自己炎症性疾患である。CAPS では IL-1 β の産生が亢進しており、病態形成に直接的に関連しており、完全ヒト型抗 IL-1 β 抗体であるカナキヌマブ (イラリス[®]) が2011年から本邦でも使用可能となっている。

5. 抗 CD20抗体

CD20抗原はB細胞に特異的に発現する。リツキシマブは CD20抗原に対するキメラ型モノクローナル抗体であり、B細胞のアポトーシスを誘導することから CD20陽性B細胞性非ホジキンリンパ腫に対して用いられている。顕微鏡的多発血管炎 (MPA) および多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) に対するリツキシマブの海外第3相試験では、シクロフォスファミドに対して治療開始後6ヵ月時点で同等の覚醒率が示され、安全性においても問題がなく、再燃例に対しては寛解率で優位性が示された⁸⁾。これを受け欧州リウマチ学会 (EULAR) の治療ガイドラインでは、治療困難例に対してリツキシマブの使用を考慮することが推奨されており、本邦でも2013年に MPA および GPA に対して適応追加となった⁹⁾。米国では2006年に RA への適応症が承認され、欧州でも同様に RA に対して使用されている。本邦ではパテントの関係で開発が行われず、完全ヒト型モノクローナル抗体オクレリズマブの治療が行われたが、進行性多巣性白質脳症が相次いで報告されたために開発を断念されている。以上のように、本邦においてリツキシマブは MPA および GPA に対して十分なデータがなく、現在行われている特定使用成績調査で有効性および安全性について検討される必要がある。

6. その他の抗体製剤

全身性エリテマトーデス (SLE) では、主に BAFF

(B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family), インターフェロン α を標的として治療が進行中である。抗 BAFF 抗体であるタバリユマブは RA と SLE に対して第3相試験が行われたが、RA に引き続き SLE においても十分な有効性が得られず開発中止となった。抗 CD20抗体についても有効性を示すケースレポートは報告されてきたが、治療の段階では病態や疾患の表現性の複雑さからことごとく開発に失敗してきた経緯があるため、現在行われている新規治療薬に大きな期待が寄せられている。

関節症性乾癬では、先述のアダリムマブに加え、インターロイキン12/23阻害薬であるウステキヌマブ (ステララ[®]) が本邦で使用可能である。両者を直接比較した試験はないが、関節炎に対してはアダリムマブが、皮膚症状においてはウステキヌマブがより優れた有効性を持っているとされ、それぞれの国内第II相および第III相試験でも同様の傾向がみられる。関節症性乾癬に関しては尋常性乾癬とともに現在インターロイキン17を標的とした治療が複数進行しており、最終結果は出ていないものの皮膚症状および関節症状ともに優れた有効性が得られるのではないかと予想される。

RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) は TNF スーパーファミリーに属し、RANK を発現する破骨細胞の分化および成熟を促進する。関節局所で高い発現がみられ、骨破壊で重要な働きをすることが知られている。本邦では抗 RANKL 抗体デノスマブが多発性骨髄腫および固形癌骨転移による骨病変、骨粗鬆症に対して使用されている。RANKL は関節のみならず肝臓など全身に発現しており、当初は免疫系への低下作用が懸念されたが、骨粗鬆症などに対する治療では感染症に関する安全性に全く問題がなかった。デノスマブには関節リウマチの疾患活動性を低下させる作用がないが、第II相試験では優れた関節破壊進行抑制効果が報告されている。RA に対する既存の分子標的薬はいずれも免疫低下作用を有しており、常に感染症に対する注意が必要である。そのため、デノスマブは慢性感染症の合併例や感染症の高リスク群など既存分子標的薬が使用困難な症例への使用が予想される。

低分子化合物

1. JAK (Janus kinase) 阻害薬

JAK は様々なサイトカイン受容体の細胞内ドメイ

ンの近傍に存在し、サイトカインシグナルにより活性化され、受容体や様々な細胞内シグナルを活性化する。その代表的な細胞内シグナルがSTAT (singal transducers and activators of transcription) であり、JAKによってリン酸化されたSTATは二量体となって核内へ移行し転写因子として働く。JAKは4種類 (JAK1, JAK2, JAK3, Tyk2), STATは7種類が見つかっており、組み合わせの違いがサイトカインの働きに多様性を生み出している。

トファシチニブ (ゼルヤンツ®) はJAK3を選択的に阻害する薬剤として設計されたが、JAK1, JAK2も同様に阻害することが分かり、'pan-JAK' 阻害薬として関節リウマチに使用されている。IL-2, -4, -7, -9, -15, -21を含む複数のサイトカインのシグナルを抑制し、RAに対して既存の抗体製剤とほぼ同等の効果を有している。高い有効性の一方で、新規薬剤であるが故に安全性についての懸念もあり欧州ではRAに対して適応が見送られている。IL-15はナチュラルキラー細胞の誘導に必要であるため、長期使用時の悪性腫瘍の発生について今後十分な検討が必要である。またアジア人で帯状疱疹のリスクが高いことが分かっている。JAK阻害薬としてはJAK1およびJAK3に選択性が高いペフィシチニブ、JAK1およびJAK2に選択性が高いバリシチニブが国内でRAに対して治験中であり、JAK1選択阻害薬GLP0634が国外で開発中である。

おわりに

分子標的薬がリウマチ性疾患領域に登場して10年が過ぎ、その劇的な効果により疾患の活動性および予後は大きく改善した。しかしながら、免疫を抑制することが難しい患者群は、依然として難治であることに変わりはない。関節リウマチの分子標的薬の多さに比べ、他のリウマチ性疾患に使える薬剤が少ないことも今後の課題である。また分子標的薬はその高価なため、国の財政を圧迫している一面もあり、コストパフォーマンスの面を考慮しながら適正な使用を考えていく時期が来ている。

文 献

1) Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y, Yano T, Yoshinari

T, Abe T, Koike T : Baseline tumour necrosis factor alpha levels predict the necessity for dose escalation of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (2011) 70, 1208-1215.

- 2) Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Miyasaka N, Mukai M, Matsubara T, Uchida S, Akama H, Kupper H, Arora V, Tanaka Y : Adalimumab, a human anti-TNF monoclonal antibody, outcome study for the prevention of joint damage in Japanese patients with early rheumatoid arthritis : the HOPEFUL 1 study. *Ann Rheum Dis* (2014) 73, 536-543.
- 3) Palframan R, Airey M, Moore A, Vugler A, Nesbitt A : Use of biofluorescence imaging to compare the distribution of certolizumab pegol, adalimumab, and infliximab in the inflamed paws of mice with collagen-induced arthritis. *J Immunol Methods* (2009) 348, 36-41.
- 4) Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, Ghogomu ET, Tugwell P : A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis : a Cochrane overview. *CMAJ* (2009) 181, 787-796.
- 5) Dougados M, Kissel K, Sheeran T, Tak PP, Conaghan PG, Mola EM, Schett G, Amital H, Navarro-Sarabia F, Hou A, Bernasconi C, Huizinga TW : Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders : 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis* (2013) 72, 43-50.
- 6) Axmann R, Herman S, Zaiss M, Franz S, Polzer K, Zwerina J, Herrmann M, Smolen J, Schett G : CTLA-4 directly inhibits osteoclast formation. *Ann Rheum Dis* (2008) 67, 1603-1609.
- 7) Ottaviani S, Moltó A, Ea HK, Neveu S, Gill G, Brunier L, Palazzo E, Meyer O, Richette P, Bardin T, Allanore Y, Lioté F, et al. : Efficacy of anakinra in gouty arthritis : a retrospective study of 40 cases. *Arthritis Res Ther* (2013) 15, R123.
- 8) Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Turkiewicz A, Tchao NK, Webber L, Ding L, et al. : Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* (2010) 363, 221-232.
- 9) Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, Hauser T, Hellmich B, Jayne D, Kallenberg CG, Merkel PA, Raspe H, et al. : EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* (2009) 68, 310-317.