

免疫

(6) 免疫学的治療法としての生物学的製剤

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター

タナカ エイチ
田中 栄一

(受理 平成27年11月9日)

Immunity

(6) Biologics in Immunological Treatment

Eiichi TANAKA

Institute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical University

A biologic is a pharmaceutical product manufactured by recombinant DNA technology, aimed at modifying an antibody or a receptor that specifically recognizes a target molecule. Biologics bind to and suppress the activity of specific cytokines, such as tumor necrosis factor and interleukin-6, or molecules related to lymphocyte activation that cause rheumatoid arthritis (RA) progression. Thus, the introduction of biologics has significantly advanced the treatment of RA over the past decade.

In Japan, 8 biologics, including a biosimilar product, have been approved, and are available for RA treatment since the launch of infliximab in 2003. All these products reduce the clinical symptoms, inhibit the progression of bone/joint damage, and improve the physical function in patients with RA, making "remission" a realistic treatment goal.

However, biologics are associated with several problems, including safety concerns such as increased risk of infection, patient eligibility, high costs, inadequate response in some patients, secondary failure in response, optimal duration of continuous therapy, and the possibility of discontinuation. Further studies are necessary in order to solve these problems.

Key Words: rheumatoid arthritis, biologics, tumor necrosis factor, interleukin-6, methotrexate

はじめに

関節リウマチ (rheumatoid arthritis: 以下RA) は、全身の関節に滑膜炎が生じ、慢性的に経過することにより関節が進行性に破壊され、身体機能障害を生じうる疾患である。近年、RA治療の進歩に伴い、治療目標はこれまでの炎症コントロールから、関節破壊防止へと変化しており、さらには“寛解”が現実的な治療目標となっている。基礎医学の進歩により、RAの病態形成に腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor: TNF) やインターロイキン-6 (interleuk-

in-6: IL-6) などの炎症性サイトカインが関与していることが明らかとされRAの治療はこれらのサイトカインを標的とする生物学的製剤により大きく発展した。

とりわけTNFはRAの分子標的治療の最初の標的分子であり、2003年にインフリキシマブが発売されて以来、おびただしい数の臨床研究や豊富な使用実績により、TNF阻害薬はRAに対する生物学的製剤の第一選択薬としての地位を確立してきた。いずれの製剤もメトトレキサート (methotrexate:

MTX)との併用で関節破壊の進行をより抑制し、早期RA患者ほど有用であることが明らかとなっている。インフリキシマブ(infliximab)、エタネルセプト(etanercept)、アダリムマブ(adalimumab)、ゴリムマブ(golimumab)、セルトリズマブペゴル(certolizumab pegol)の先行の5種類のTNF阻害薬に加え、インフリキシマブのバイオシミラーであるインフリキシマブBSも発売され、日本では現在6種類のTNF阻害薬がRAに対して使用可能である。また、日本で開発されたIL-6受容体に対するヒト化モノクローナル抗体製剤であるトシリズマブ(tocilizumab)や、T細胞の活性化を抑制することにより、抗リウマチ作用を有するアバタセプト(abatacept)と異なった作用機序を有する生物学的製剤も発売され、最近ではこれらの両剤も生物学的製剤の第一選択薬として使用されるようになってきている。

本稿ではRAに適応を有するこれら6種類のTNF阻害薬および異なる作用機序を有する2種類の生物学的製剤についての最近の知見を中心に薬剤別に概説していく。特に先行して使用されているインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブの3製剤については長期使用による有用性などの報告も散見されるようになりこれらについても概説していく。

1. 生物学的製剤の種類と特徴

生物学的製剤は遺伝子組み換え技術を応用して、特定の標的分子を特異的に認識する抗体や受容体を改変した医薬品である。RAの病態を増悪させている特定のサイトカインや、リンパ球活性化に関連する分子と結合し、その作用を減弱または消失させる働きを有する。RAに対する生物学的製剤としてはバイオシミラーの1製剤を含めると現在8種類が承認されている(Table 1)。

一般的には、MTXなどによる既存の抗リウマチ薬治療で十分にRAの病勢のコントロールが出来ない場合に、生物学的製剤導入の適応となる。

製剤の種類により、MTX併用が必須であるかどうか、投与方法(点滴注射製剤か皮下注射製剤か)、投与間隔などそれぞれ特徴が異なる。

全ての生物学的製剤に共通した点を列挙する。

- ・すべて注射薬(静注または皮下注)である。
- ・RA患者の臨床症状の改善、骨関節破壊の進行防止、身体機能の改善などの作用を有する。
- ・有効性は、早期例、他の生物学的製剤未使用症例、MTX併用例で高い。

- ・安全性では、感染症の増加が問題である。高齢者、ステロイド使用、肺合併症併存、身体機能障害進行例などで有意に発症が高まることが明らかとなっている。

- ・多くの例では中止により疾患活動性が再燃するため、継続的投与が必要とされている。

- ・年間薬剤費は約100~160万円と非常に高価な薬剤である。

なお、B細胞にのみ発現するCD20抗原に対するキメラ型モノクローナル抗体であるリツキシマブ(rituximab)、インターロイキン-1受容体のアンタゴニストであるアナキンラ(anakinra)が、海外においてRAに対する生物学的製剤として使用されているが、本邦ではRAに対しての使用は承認されていない。

2. TNF阻害薬

TNFを標的分子とするTNF阻害薬としては、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、バイオシミラーであるインフリキシマブBSの6種類が用いられており、これらの製剤は作用機序により抗体製剤(エタネルセプト以外の5剤)と受容体製剤(エタネルセプト)に分類される。

1) インフリキシマブ(infliximab [レミケード®])

インフリキシマブはRAに対して承認された最初のTNF阻害薬で、静注製剤である。マウス部分を有するキメラ抗体であるので、中和抗体産生を防止するためにMTXを併用することと、投与開始時は投与間隔を短くする負荷投与(loading dose)を行うことになっているが、この2つがインフリキシマブの臨床効果を高め、切れ味のよい生物学的製剤として定着した。2003年に日本ではじめてRAへの適応が承認された。多くの臨床試験により臨床症状の改善、骨破壊の抑制、身体機能の改善が明らかにされている¹⁾。

投与量としては3mg/kg、loading後は8週間隔の投与にて承認されたが、効果減弱(二次無効)例が少なからず認められるようになり、RISING試験のサブ解析からインフリキシマブ導入時の血中TNF α 濃度が高いRA患者は14週以降に10mg/kgへ増量すると有意に寛解率が高まることが示され²⁾、2009年より10mg/kgまでの増量と投与間隔の短縮が可能になった。

また、近年のRAの治療戦略として重要な概念で

Table 1 List of Biologics Available for the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Japan

Target molecule	TNF α					IL-6	CTLA4	
Trade name	REMICADE	ENBREL	HUMIRA	SIMPONI	CIMZIA	Infliximab BS [NK]	ACTEMRA	ORENCIA
Non-proprietary name	Infliximab	Etanercept	Adalimumab	Golimumab	Certolizumab	Infliximab	Tocilizumab	Abatacept
Structure	Chimeric anti-TNF antibody	Soluble TNF receptor-Fc fusion protein	Fully human anti-TNF antibody	Fully human anti-TNF antibody	PEGylated human antibody	Chimeric anti-TNF antibody	Human anti-IL-6 receptor antibody	CTLA4-IgG Fc fusion protein
Marketed by	Mitsubishi Tanabe	Pfizer/Takeda	AbbVie/Eisai	Mitsubishi Tanabe/Janssen	UCB/Astellas	Nippon Kayaku	Chugai	Bristol-Myers
Approval for RA indication	2003	2005	2008	2011	2012	2014	2008	2010
*Use in combination with MTX	Required	May be used with or without MTX				Required	May be used with or without MTX	
RA	○	○	○	○	○	○	○	○
CD	○		○			○		
UC	○		○	under clinical trials		○		
Ps	○		○					
Indications approved in Japan	Other	AS, Uveitis associated with BD	JIA	AS, JIA, intestinal BD			Castleman's disease JIA	
Inhibition of structural joint damage	○	○	○	○	○	○	○	
**Use in anti-rheumatic drug-naïve patients			○		○			
Route of administration	iv injection	sc injection (self-injection)	sc injection (self-injection)	sc injection	sc injection (self-injection)	iv infusion	iv infusion or sc injection (self-injection)	iv infusion or sc injection (self-injection)
*Dosing interval	Every 4 to 8 weeks	Once or twice weekly	Every 2 weeks	Every 4 weeks	Every 2 to 4 weeks	Every 4 to 8 weeks	iv infusion: Every 4 weeks sc injection: every 2 weeks	iv infusion: Every 4 weeks sc injection: once weekly

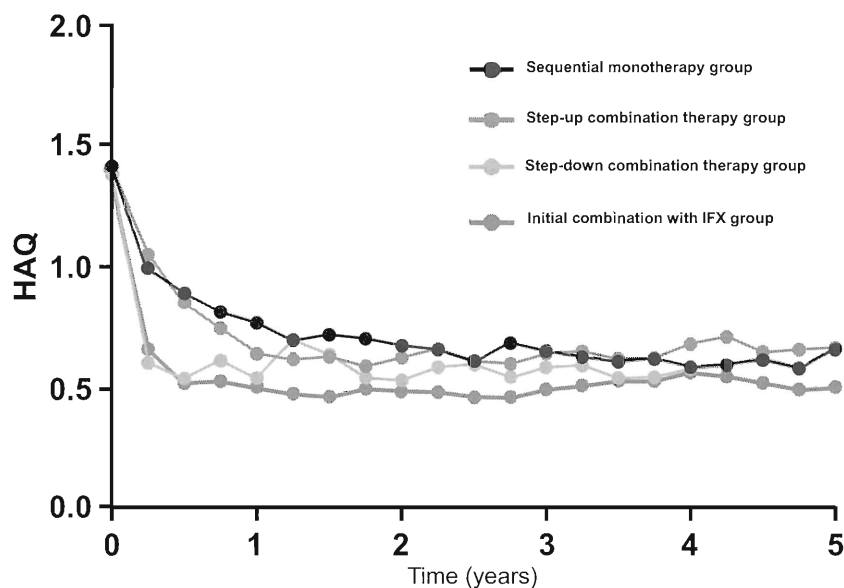
TNF, tumor necrosis factor; IL, interleukin; CTLA, cytotoxic T-lymphocyte associated protein; MTX, methotrexate; RA, rheumatoid arthritis; CD, Crohn's disease; UC, ulcerative colitis; Ps, psoriasis vulgaris; AS, ankylosing spondylitis; BD, Behcet's disease; JIA, juvenile idiopathic arthritis; iv, intravenous; sc, subcutaneous.

*in patients with RA.

**May be used in anti-rheumatic drug-naïve patients with RA if structural joint damage is expected to progress rapidly.

あるタイトコントロールの優位性を明確に示した臨床研究である BeSt study の長期成績が明らかとなっている。発症2年以内のDMARD未使用早期活動性RA患者を、4つの異なる治療戦略の比較検討を行うものである（単剤療法群・Step-up療法群・Step-down療法群・インフリキシマブ併用群）。3ヵ月毎に評価を行い、それぞれ治療が強化、漸減された。さらに DAS \leq 1.6が6ヵ月以上継続した場合は薬剤が中止された（drug-free remission）。BeSt

study 5年間の報告では³⁾、全体の48%が DAS \leq 1.6の臨床的寛解を、14%が drug-free remissionを達成していた。各群ともに5年間にわたり身体機能改善効果は維持されていた（Fig. 1）。drug-free remissionが得られた患者の平均HAQは0.16と良好であった。一方、レントゲン評価による骨破壊については、早期RAに対して最初からインフリキシマブ+MTX治療を開始した群であるインフリキシマブ併用群では有意に骨破壊進行が少なかった。また、



HAQ: Health Assessment Questionnaire, IFX: Infliximab

Fig. 1 Improvement in Functional Ability by Treatment Strategy in the BeSt Study (5-Year Outcomes): Changes in Health Assessment Questionnaire (HAQ) Score with Time
All treatment strategies yield improvements in functional ability that are sustained for 5 years. The difference in functional improvement between sequential monotherapy/step-up combination therapy and step-down combination therapy/initial combination with infliximab (IFX) observed at around 1 year after starting the BeSt study is not evident at 5 years. However, step-down combination therapy/combination with IFX results in significantly less joint damage at 5 years than sequential monotherapy/step-up combination therapy. (Adapted from Reference 3)

BeSt study 8年間の報告でも、8年間にわたり患者全体のHAQの改善効果が維持されていることが示された⁴。

インフリキシマブ投与にて寛解した一部の症例においては、インフリキシマブ投与中止後も休薬状態での寛解が維持するという報告もある⁵⁾。

安全性の検証に関しては、わが国で初めて全症例を登録しての市販後全例調査が実施され、登録症例5,000例の調査の結果、副作用が28.0%、重篤な副作用が6.1%に認められた⁶⁾(Table 2)。肺炎をはじめとする感染症が最も重要であることがわかった。その経過において結核スクリーニングとイソニアジド予防投与の方法の重要性が認識された。

2) エタネルセプト (etanercept [エンブレル[®]])

エタネルセプトはTNF受容体融合蛋白であり、皮下注製剤である。エタネルセプト25mgを週2回、ないしは50mgを週1回皮下注射するため、患者に自己注射を指導しての投与が一般的である。TNF α のみならずlymphotoxin α (TNF β)の抑制作用も有する点でTNF抗体である他の製剤とは異なる分子メカニズムを有する。米国では1998年、ヨー

ロッパでは2000年にリウマチ治療薬として承認され、日本では2005年に承認された。多くの臨床試験により臨床症状の改善、骨破壊の抑制、身体機能の改善が明らかにされている⁷⁾。エタネルセプトは単剤でも有効性は高いが、MTX併用のほうが有効性はさらに高くなる。また免疫原性が低く中和抗体ができにくいことも特徴的で、他のTNF阻害薬とはほぼ同等の有効性を有する一方、薬剤継続率は最も高いとされている。さらに最近の報告では、長期にわたるエタネルセプトの有用性が明らかとなった⁸⁾。この報告では、北米における発症3年以内の早期RA患者(平均罹病期間0.8年)、抗リウマチ薬不応の長期RA患者(平均罹病期間12.1年)のいずれにおいても、11年もの長期にわたりACR20・ACR50・ACR70改善率やHAQ改善が維持され(Fig. 2)、安全性も認容できるものであったとしている。

エタネルセプト減量や中止に関する最新の話題としては、中等度疾患活動性を有する罹病期間7年程度のRA患者にエタネルセプト50mg/週+MTXを36週間にわたり投与したのち、低疾患活動性になった患者のエタネルセプトを①50mg/週を継続、

Table 2 List of postmarketing surveillance regarding the safety profiles of biologics (first 6 products) in rheumatoid arthritis patients in Japan

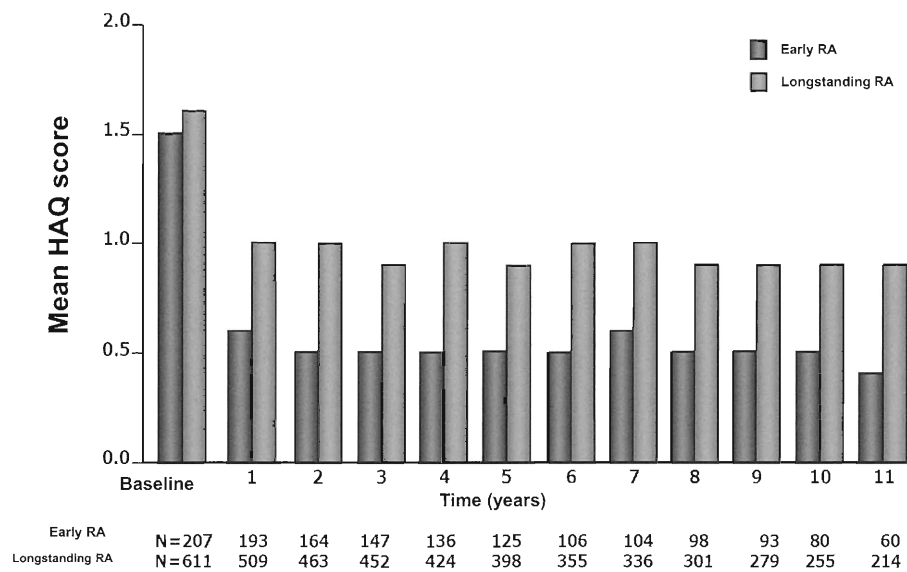
	IFX ^① (n = 5,000)	ETN ¹²⁾ (n = 13,894)	ADA ²⁰⁾ (n = 7,740)	*GLM (n = 1,216)	TCZ ³⁷⁾ (n = 7,901)	ABT (n = 3,985)
	Incidence (%)					
Adverse reactions	28.0	26.7	24.0	16.3	38.0	15.3
Serious adverse reactions	6.2	4.6	4.5	4.3	7.5	2.5
Infection	18.4	—	7.0	7.4	10.0	5.9
Serious infection	4.0	2.4	2.4	1.8	3.6	1.0
Pneumonia	2.2	1.3	1.3	0.6	1.5	0.7
Pneumocystis pneumonia	0.4	0.2	0.3	0.1	0.2	0.1
Tuberculosis	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1	0.03
Interstitial pneumonia	0.5	0.6	0.7	0.3	0.4	0.3
Malignancy	—	0.2	0.2	0.3	0.2	0.2
Anaphylaxis/hypersensitivity	0.5	—	0	0.1	0.1	0.1

Since patient characteristics and clinical practice at enrollment differed, it was not appropriate to simply compare the reported incidences among studies.

Data on GLM and ABT are based on information regarding their proper use provided by the respective marketing authorization companies.

*Data are from postmarketing surveillance, except those regarding GLM, for which the results of postmarketing surveillance at specific medical institutions under contract are shown.

IFX, infliximab; ETN, etanercept; TCZ, tocilizumab; ADA, adalimumab; ABT, abatacept; GLM, golimumab



HAQ: Health Assessment Questionnaire, RA: Rheumatoid Arthritis

Fig. 2 Improvement in Functional Ability with Etanercept (11-Year Outcomes): Changes in Health Assessment Questionnaire (HAQ) Score with Time

In this study, 558 patients with early rheumatoid arthritis with a disease duration of less than 3 years (mean: 0.8 years) and 714 patients with long-term RA with an inadequate response to the disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) (mean disease duration: 12.1 years) who participated in etanercept clinical trials were followed up for 11 years. The results show that improvements in functional ability as measured by using the HAQ disability index are sustained for a long period of time. Etanercept yields better functional improvement in patients with early RA than in patients with long-term disease. (Adapted from Reference 8)

② 25 mg/週に減量, ③中止の3群にランダム化二重盲検下に割り付けして, 割り付け後 52 週時点の有用

性を検討する試験 (PRESERVE 試験) が報告された⁹⁾. それによるとエタネルセプト 50 mg/週 + MTX

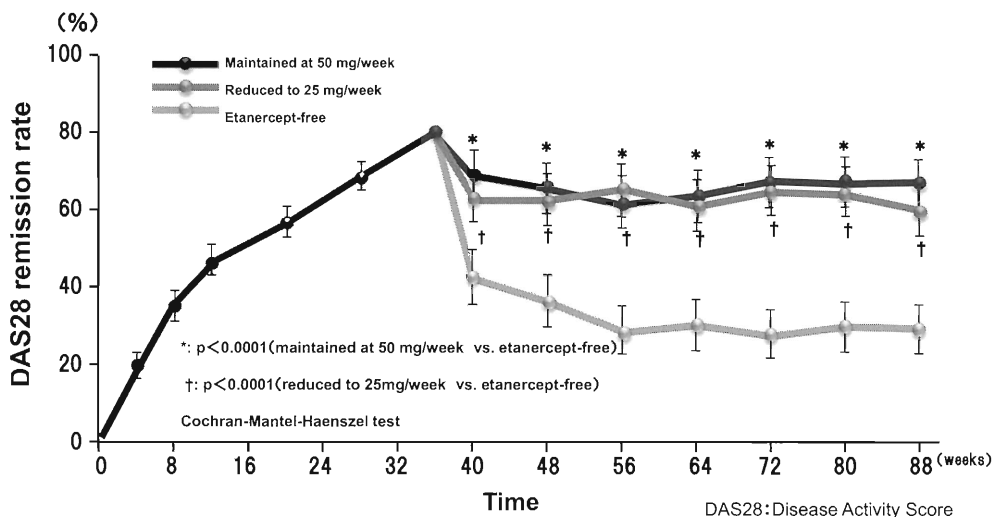


Fig. 3 Reduction or Withdrawal of Etanercept in the PRESERVE Study

In this double-blind study, patients with moderately active RA who achieved a sustained low disease activity following treatment with 50 mg/week etanercept plus methotrexate (MTX) were randomly assigned to receive etanercept (1) maintained at 50 mg/week or (2) reduced to 25 mg/week or (3) have it withdrawn. Patients administered etanercept at a reduced dose of 25 mg/week achieve a sustained disease activity score of 28 with (DAS28) remission comparable to that observed in patients administered etanercept maintained at 50 mg/week. (Adapted from Reference 9)

にて低疾患活動性になった患者のエタネルセプトを 25 mg/週に減量しても約 80% で低疾患活動性を維持し、関節破壊防止効果もほとんど変わらなかったが、中止すると約 40% の低疾患活動性維持にとどまり、関節破壊も進行するという報告であった (Fig. 3)。さらに、長期罹患で比較的疾患活動性が高い RA 患者にエタネルセプト 50 mg/週+MTX を投与したのち、低疾患活動性になった患者に対しエタネルセプトを中止し、その後に再燃が起こってもエタネルセプトを再投与することで有効性を示した DOSERA 試験も報告された¹⁰⁾。また、早期 RA においてエタネルセプト 50 mg/週が有効であれば、その後のエタネルセプト減量や休薬、さらには drug-free remission も目指しうる可能性を示す試験 (PRIZE 試験) の報告もあり¹¹⁾、これらの報告は医療経済的な観点からも大変興味深いものである。

安全性はレジストリーや調査時期、解析方法、副作用の種類により異なるものの、他の TNF 阻害薬 (抗体製剤) と比較するとエタネルセプトの安全性はやや高いとされている。13,894 例を対象に実施された市販後全例調査 (6 カ月間) では、副作用が 26.7%、重篤な副作用が 4.5% に認められた (Table 2)¹²⁾。Cochrane レビューのメタアナリシスでも安全性は他の生物学的製剤よりも高い¹³⁾。血中半減期が短いことは感染症などの有害事象が生じた場合に、免疫抑

制作用が早く消失するため、安全性の面からはメリットである。また、他の抗体製剤とは異なり胎盤通過性が低いことから妊婦にも比較的安全な薬剤として認識されている。

3) アダリムマブ (adalimumab [ヒュミラ[®]])

完全ヒト型抗 TNF α モノクローナル抗体で、40 mg を 2 週毎に皮下投与する。2008 年に日本で RA への適応が承認された。有効性は臨床症状の改善、骨関節破壊の進行防止、身体機能の改善のすべてにおいて多くの臨床試験により確認されており、全世界で最も使用されている生物学的製剤である。

MTX と併用が原則であるが、インフリキシマブと異なり単独投与も可能である。しかしながら、本邦にて施行された発症早期の MTX 未使用の RA 患者に対する HOPEFUL1 試験において、アダリムマブと MTX の併用治療は、60% 以上において関節破壊を抑制し、MTX 単独治療に比べて統計学的に有意に優れた関節の構造的損傷防止効果および臨床症状の改善効果が示された (Fig. 4)¹⁴⁾。この結果をふまえて抗リウマチ薬による治療歴がない場合も使用できるという適応追加が認められた。海外で行われた OPTIMA 試験においても発症早期の RA に対し、アダリムマブを MTX 併用下に導入し、疾患活動性および関節破壊進行抑制ともに良好な成績が得られたことが報告されており、早期から治療介入の優位性

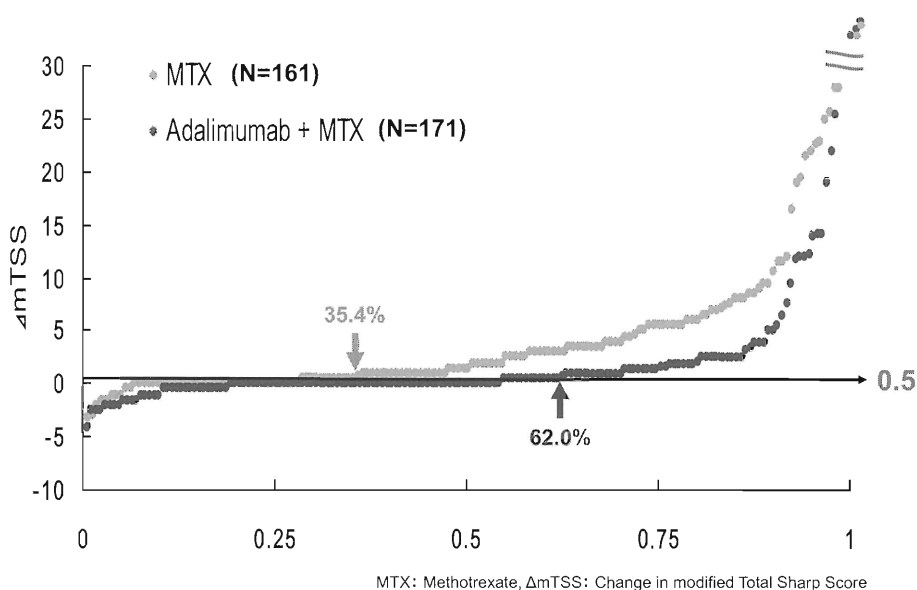


Fig. 4 Inhibition of Joint Damage by Adalimumab+methotrexate (MTX) versus MTX alone in Patients with Early Rheumatoid Arthritis in the HOPEFUL1 Study: A Cumulative Probability Plot of Change (Δ) in the mTSS Score from the Baseline
The HOPEFUL1 Study evaluated the efficacy of adalimumab+MTX versus MTX alone as measured using the van der Heijde modified Sharp score (mTSS) at week 26 in Japanese patients with early RA who had not previously received MTX. The combination of adalimumab and MTX significantly inhibits joint damage compared with MTX alone. Structural remission defined as Δ mTSS<0.5 is achieved in 62.0% of patients treated with adalimumab + MTX. (Adapted from Reference 14)

を支持している¹⁵⁾。

また、発症早期で MTX 未使用、生物学的製剤未使用の RA 患者に対し、様々な投与量の MTX を併用し、MTX 投与量別に有効性、血中薬物動態、安全性を比較した初めてのランダム化比較試験 (CONCERTO 試験) では、MTX10 mg/週までは、MTX の用量依存性に、アダリムマブ血中濃度上昇とともに臨床的な有効性も増加傾向であったが、MTX10 mg/週と MTX20 mg/週では、アダリムマブの有効性には有意差を認めなかったという試験である¹⁶⁾。これらの結果から、アダリムマブは MTX と併用することにより効果が最大化されることが示され、MTX の併用量にはまだ議論の余地はあるものの、MTX と併用で用いることが基本であると考えられる。

さらに、PREMIER 試験は、MTX 投与歴のない早期 RA 患者に対するアダリムマブ+MTX 併用群とアダリムマブ単剤群または MTX 単剤群の 2 年間の二重盲検無作為化比較試験であり、試験終了からオープンラベルで全試験群の患者にアダリムマブ投与が可能になり、医師の判断により MTX 併用も許可された。最近、10 年間にわたる結果が公表され、

アダリムマブ+MTX 併用群の 10 年継続例における臨床的寛解達成率は 75.6%、低疾患活動性達成率は 92.3% と非常に良好な結果が得られた¹⁷⁾。同時に 10 年にわたる骨関節破壊の抑制効果も示され、最初の 2 年間の治療戦略の違いにより生じた関節破壊における差が埋まらないことも明らかとなった。

前述の OPTIMA 試験などで示すように発症早期からのアダリムマブ投与を行うことや PREMIER 試験のように長期にわたりアダリムマブ投与を行うことは、優れた効果が得られる一方で、医療経済学的には問題となりうる。アダリムマブの中止に関する報告としては、本邦で行われた HONOR 試験がある。これは日常臨床下 (平均罹病期間約 7 年) におけるアダリムマブの休薬を試みた試験である¹⁸⁾。アダリムマブ投与により、臨床的な寛解達成し少なくとも寛解を 6 ヶ月以上維持した症例に対し、1 年間のアダリムマブ休薬を行ったところ、48% が寛解を、また 62% が低疾患活動性を維持することができた。サブ解析において RA 罹病期間 2 年以下の早期群において、寛解、低疾患活動性ともに有意に高い維持率を示した。なお、この HONOR 試験を含めた最近の生物学的製剤の休薬に関するレビューが報告

されている¹⁹⁾。

日本人における安全性は、先行薬と同様に13,894例を対象に市販後全例調査が行われ(6ヵ月間)、副作用が23.5%、重篤な副作用が4.3%に認められた(Table 2)²⁰⁾。副作用では投与部位反応と肺炎をはじめとする感染症が最も重要である。やはり抗体製剤なので結核に対するスクリーニングと予防措置は必要である²¹⁾。

4) ゴリムマブ (golimumab [シンボニー[®]])

完全ヒト型抗TNF α モノクローナル抗体で、4週間毎に皮下注射する。欧米では2009年に適応が承認された。日本では2011年7月に承認された。MTX併用でゴリムマブ50mgを4週毎に皮下注射するのが標準的であるが、単剤(MTX非併用)で100mgを投与、またはMTX併用でゴリムマブ100mgを投与することも可能である²²⁾。日本人RA患者を対象とした臨床試験において、RAの疾患活動性、関節破壊進展抑制効果、身体機能改善効果および安全性が確認されている²²⁾²³⁾。日本人RA患者を対象とする日常診療下でのゴリムマブの有用性の検討も報告されている²⁴⁾。

なお海外にて施行されたGO-AFTER試験では²⁵⁾、前治療薬にTNF阻害薬が入った後のゴリムマブの有効性を160週にわたって確認した。その結果、ゴリムマブを2剤目、3剤目、4剤目のTNF阻害薬として使用した場合の3群とで比較すると、数が増えるにつれ、効果不十分による中止例、有害事象による中止例が増える傾向にあることが示唆された。ゴリムマブは他のTNF阻害薬からの切り替えでも有効であることが本試験で証明されているが、4剤目のTNF阻害薬として使用した場合は、2剤目、3剤目のTNF阻害薬として使用した場合に比べて、その有効性は大きく落ちる傾向にあった²⁵⁾。また、GO-AFTER試験の5年間の検討も発表され、前TNF阻害剤治療を中止した活動性RA患者における、5年間のゴリムマブの安全性と有効性が確認された²⁶⁾。

安全性については多くの臨床試験により検証されているが、わが国では4番目のTNF阻害薬であるために市販後全例登録調査は実施されていない。契約施設のみにおける市販後調査の結果をTable 2に示す。

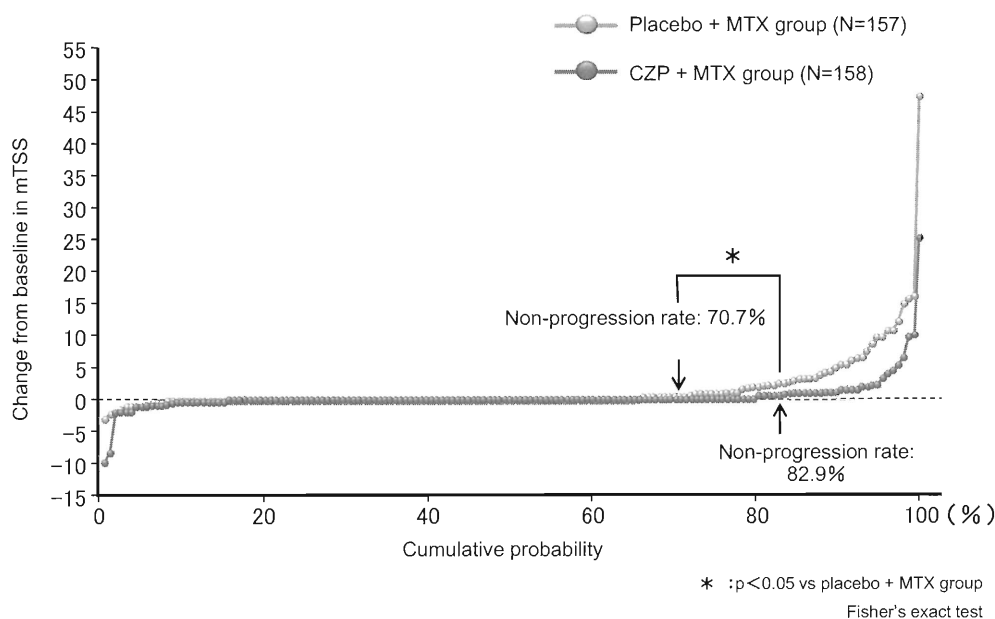
5) セルトリズマブペゴル (certolizumab pegol [シムジア[®]])

PEG化したヒト化抗TNF α 抗体製剤であり、5

番目のTNF阻害薬である。欧米では2009年に、日本では2012年12月に承認された。抗ヒトTNF α モノクローナル抗体のFc領域を除いたFab'断片に、ポリエチレングリコール(PEG)を結合させた世界初のペグ化抗TNF抗体医薬品である。Fc部分を欠くことで細胞障害性がなく、好中球からの脱顆粒もないため、細胞障害性が低く、またポリエチレングリコール化にて血中半減期の延長や抗原性の低下が期待できる。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週間の間隔または1回400mgを4週毎に皮下注射する。投与開始時に頻回投与する負荷投与(loading dose)があることで効果発現が早いことが特徴である。

日本で行われた臨床試験では、セルトリズマブペゴル+MTX併用のJ-RAPID試験²⁷⁾とセルトリズマブペゴル単剤のHIKARI試験²⁸⁾の成績が報告され、それぞれ臨床症状、身体機能の改善と関節破壊の進行が確認されており、MTX非併用でも有効性は高い。また、MTX未治療で予後不良因子をもつ早期RAにおけるセルトリズマブペゴル+MTX併用投与群のMTX単剤群に対する有効性検証試験であるC-OPERA試験が報告された²⁹⁾。セルトリズマブペゴル+MTX併用投与群では、MTX単独治療に比べて、有意に優れた52週後の骨破壊抑制効果を示した(Fig. 5)。この結果をもとに、アダリムマブと同様に抗リウマチ薬による治療歴がない場合も使用できるという適応追加が認められた。また、この試験において興味深いのはMTXの用量に関する結果であろう。MTXの用量は両群ともに原則として8mg/週から開始し、安全性に問題がない場合4週後に12mg/週、8週後に16mg/週に急速に増量するという本邦初の試みであった。両群ともに8週後に16mg/週まで増量できたのは40%弱であり、最終観察時点の52週時において16mg/週が維持できていたのは30%程度であった。このことから日本人においてはMTXを安全に使用できる用量が海外よりも少ない可能性が示唆された。

一方、安全性に関してだが、Cochraneレビューのメタアナリシスにおいて他のTNF阻害薬と比較して感染症の頻度が高い可能性が指摘されており¹³⁾、ゴリムマブと同様にわが国での市販後全例登録調査は行われていないが、日本人における安全性に関しては何らかの検証が必要であろう。また、エタネルセプトと同様に、他の抗体製剤とは異なりほとんど胎盤を通過しないことが知られており³⁰⁾、今後、妊婦



* : $p < 0.05$ vs placebo + MTX group
Fisher's exact test

MTX: Methotrexate, CZP: Certolizumab Pegol, mTSS: modified Total Sharp Score

Fig. 5 Inhibition of Joint Damage by Certolizumab Pegol+ methotrexate (MTX) versus MTX alone in Patients with Early Rheumatoid Arthritis in the C-OPERA Study: A Cumulative Probability Plot of Change (Δ) in the mTSS Score from the Baseline

The C-OPERA Study evaluated the efficacy of certolizumab pegol+MTX versus MTX alone as measured by using the van der Heijde modified Sharp score (mTSS) at week 52 in MTX-naïve Japanese patients with early RA. The combination of certolizumab pegol and MTX significantly inhibits joint damage compared with MTX alone. Structural remission defined as $\Delta mTSS < 0.5$ is achieved in 82.9% of patients treated with certolizumab pegol+MTX. (Adapted from Reference 29)

にも比較的安全に使用できうる薬剤としての位置づけも期待されている。

6) インフリキシマブ BS (infliximab BS [インフリキシマブ BS 「NK」[®]])

生物学的製剤のジェネリックともいえるバイオシミラーの開発が開始されている。既に数社が TNF 阻害薬のバイオシミラー開発を開始しており、日本でもセルトリオン社 (韓国) の CT-P13 の開発が開始された。CT-P13 はインフリキシマブであり、レミケード[®] と同じ一次配列を持つバイオ後続品である。海外 19 ヶ国にて実施された先行品であるレミケード[®] との同等性が確認できた試験や³¹⁾、本邦における薬物動態および有効性や安全性の検討にて、先行品との同等性、同質性が確認されたという結果を受け³²⁾、本邦でも 2014 年 11 月より RA に対して使用可能となった。レミケード[®] と同様の有効性が期待されるうえにジェネリック扱いのため薬価がレミケード[®] の約 7 割の薬価であり、医療経済学的インパクトは大きいことが予想される。今後、先行品からの切り替え試験の結果や継続試験の結果が国内外より発表される予定である。

3. 抗 IL-6 受容体抗体 トシリズマブ (tocilizumab [アクテムラ[®]])

トシリズマブは、生物学的製剤としては唯一のヒト化抗ヒト IL-6 受容体モノクローナル抗体である。トシリズマブは、膜結合型および可溶性 IL-6 受容体と結合することにより、IL-6 の受容体への結合を競合的に阻害し免疫担当細胞における IL-6 シグナルの伝達を阻害する。その結果、IL-6 を介する炎症反応を著しく抑制する。日本で開発され、世界に先駆けて日本で発売された点でも他の生物学的製剤と異なる。2008 年に静注製剤、2013 年に皮下注製剤が発売され、同一薬剤で 2 つの投与経路を持つ初めての生物学的製剤となった。なお、本邦におけるトシリズマブ皮下注射単剤使用の 2 年間にわたる有用性と安全性は、MUSASHI study の長期試験で明らかとされている³³⁾。

トシリズマブの臨床症状の改善のみならず骨破壊抑制効果や身体機能改善効果は国内外の多くの臨床試験により証明されている。これまで欧米では生物学的製剤の第一選択薬は TNF 阻害薬であり、最初の TNF 阻害薬に対して効果不十分の場合にトシリ

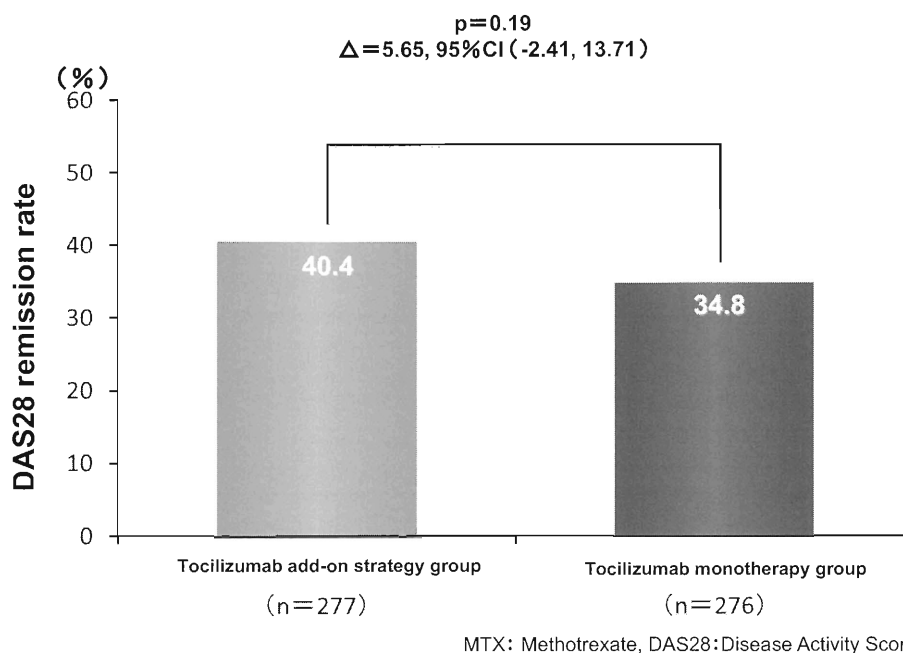


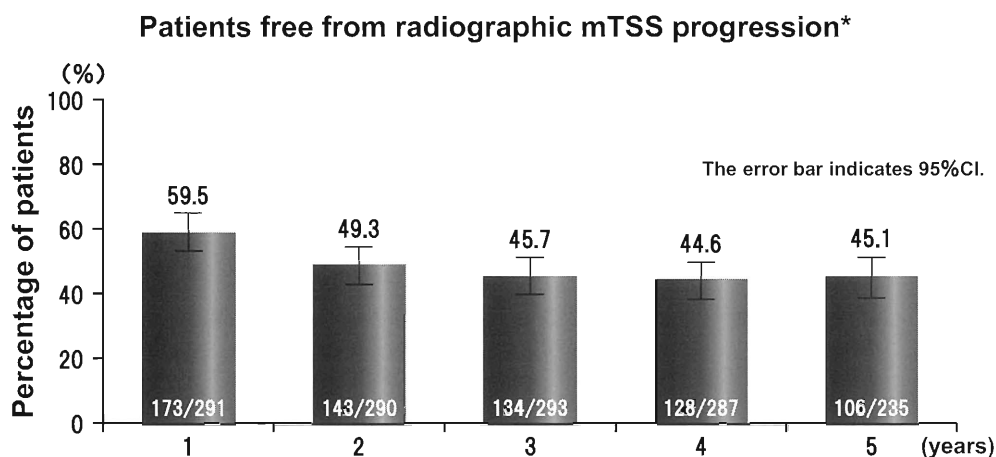
Fig. 6 Disease activity score of 28 (DAS28) Remission Rates at Week 24 with Tocilizumab Add-on Strategy versus Tocilizumab Monotherapy in Methotrexate (MTX) Inadequate Responders with Rheumatoid Arthritis in the ACT-RAY Study
Patients with active RA and an inadequate response to MTX were randomly assigned in a double-blind method to continue MTX with the addition of tocilizumab or receive tocilizumab alone (switched to tocilizumab monotherapy). DAS28 remission rates at week 24 are not significantly different between these groups, suggesting that tocilizumab might be useful as monotherapy. (Adapted from Reference 35)

ズマブが使用される位置づけであったが、EULAR (欧州リウマチ学会) の学会ガイドラインからの2013年度版リコメンデーションでは、TNF阻害薬と並んで第一選択の生物学的製剤として取り上げられている³⁴⁾。

トシリズマブはMTX併用が基本であるが、MTX非併用でも優れた臨床効果を示し、MTXが使えない場合の選択肢一つであることが大きな特徴である。これは、MTX不応性の疾患活動性を有するRAに対し、トシリズマブを追加する群とMTXを中止しトシリズマブに切り替えるスイッチ群の2群に無作為に割り付け、2年間にわたり比較し、トシリズマブの単剤療法での十分な効果を認めたACT-RAY試験の結果に基づいている³⁵⁾(Fig. 6)。トシリズマブの単剤療法での有用性は、MTX不応性のRAに対するTNF阻害薬であるアダリムマブの単剤療法との直接比較試験であるADACTA試験でも証明されている³⁶⁾。

安全性に関しては、日本で市販後全例調査により7,901例で安全性の検討がなされた³⁷⁾。副作用発現頻度は38.0%、そのうち重篤な副作用発現頻度は7.5%

であった(Table 2)。重篤な副作用のなかでも感染症の頻度がもっとも高TNF阻害薬の発現頻度であったが(3.5%)、先行するTNF阻害薬における発現頻度と大きな差を認めなかった。高齢、長期の罹病、呼吸器系疾患の既往・合併、ステロイド剤の併用が重篤な感染症の危険因子であった。またTNF阻害薬とは異なり、好中球数の減少、血清コレステロール値の上昇、頻度は少ないながらも腸管穿孔などのユニークな有害事象が認められた。なお、トシリズマブの特性上、感染症が起こっていても発熱が起こらない、CRP値や血沈値などの炎症性マーカーが上がらずに炎症症状をマスクしてしまうことがあり、注意を要する。最近、日常診療におけるトシリズマブの長期にわたる安全性の検証試験として、市販後全例調査の3年間の長期試験の結果も公表され、悪性腫瘍は3年にわたり発症率に変化なく、重篤な感染症や心機能障害は経時的に発症率が低下したことが示された³⁸⁾。また、前述したように生物学的製剤の年間薬剤費は約100~160万円と非常に高価であるが、その中でトシリズマブの薬価は低めに設定されている。本邦におけるRAの医療経済学的研究とし



*Defined as Genant-modified Sharp total score ≤ 0
as-observed population

Fig. 7 Inhibition of Joint Damage over 5 Years of Treatment with Abatacept in Patients with Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate (MTX) in the AIM Study

In the AIM Study, biologics-naïve patients with RA and an inadequate response to MTX were randomly assigned to receive MTX in combination with abatacept or placebo. The two groups were monitored for 1 year, followed by open-label abatacept treatment in Year 2 and beyond. Over the 5-year follow-up, approximately half the patients remain free from radiographic progression of joint damage as assessed using the Genant-modified Sharp score, indicating that abatacept inhibits joint damage with long-term results. (Adapted from Reference 41)

て、東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターで施行されている RA 患者に対する前向きコホート研究である IORRA 調査を用いてトシリズマブの費用対効果の検討を行った³⁹⁾。日本人 RA 患者においてトシリズマブを使用することは長期的には妥当であり、医療経済学的には有用であるという可能性が示された。

4. T細胞選択的共刺激調節剤 アバタセプト (abatacept [オレンシア[®]])

アバタセプトは、RA 炎症の上流に位置する抗原提示細胞と T 細胞間の共刺激シグナルを阻害することで T 細胞の活性化を抑制し、下流の炎症性サイトカイン産生を抑制することにより、抗リウマチ作用を有する薬剤である。T 細胞を活性化させる際の共刺激シグナルである CTLA4 と IgG を結合させた生物学的製剤である。T リンパ球の活性化を抑制するため、抗サイトカイン療法よりもより病因に近い治療と言えるかもしれない。米国では 2005 年に承認され、日本では 2010 年に静注製剤が、2013 年に皮下注製剤が発売され、2つの投与経路を有する薬剤になった。皮下注製剤の承認は点滴静注製剤との比較で同等の効果が得られたとする ACQUIRE 試験の結果に基づいている⁴⁰⁾。他の生物学的製剤のように

サイトカインの作用を直接阻害するものではなく、T 細胞の活性化を抑制することによりサイトカイン産生を低下させるため、他の生物学的製剤に比して臨床効果の発現は比較的緩徐であるが、臨床症状の改善、骨関節破壊進行防止、身体機能の改善などの効果は検証されている。EULAR (欧州リウマチ学会)の学会ガイドラインからの 2013 年度版リコメンデーションでは、TNF 阻害薬、トシリズマブと同様に第一選択の生物学的製剤として取り上げられている³⁴⁾。

アバタセプトに関する最近の話題としては、メトトレキサートの効果が不十分な患者を対象とした第一選択の生物学的製剤としてのアバタセプトの有効性をみた AIM 試験の 5 年間の延長試験の結果が発表され、臨床効果や関節破壊抑制効果が長期にわたり維持されていたことが報告された (Fig.7)⁴¹⁾。また、AMPLE 試験は RA 患者に対して MTX 併用下で 2 種類の生物学的製剤 (アバタセプトとアダリムマブ) を直接比較した初めての試験であり、アバタセプトのアダリムマブに対する非劣性が証明された⁴²⁾。そのサブ解析において、予後不良因子とされている抗環状シトルリン化ペプチド抗体 (ACPA) やリウマトイド因子 (RF) がベースライン時点において

高値であるほどアバタセプトの有効性が高いとの報告（論文化は未）や、ACPAの1つである抗CCP抗体陽性症例や前治療としてのTNF阻害薬の使用数が少ないほどアバタセプトの継続率が高かったとする報告⁴³⁾は、今後、アバタセプトの有効性の予測を行う上で大変興味深い報告であると思われる。最近、本邦における日常診療下でのアバタセプトとトシリズマブの有効性を、患者背景を傾向スコアによるマッチングでそろえて、直接比較した試験が報告された⁴⁴⁾。有効性・継続率は同等だが、アバタセプトではRF陽性症例に有効性が高く認められ、有効性を認める患者背景が異なっていた。さらに、本邦で行われた試験により寛解後のアバタセプト中止の可能性も示唆されている⁴⁵⁾。

安全性に関しては、新しいクラスの初めての薬剤であることから市販後全例登録調査が実施されたが、高齢のRA患者や他の生物学的製剤からのスイッチ症例が多いなどの厳しい患者背景だったにもかかわらず、他の先行薬と比較すると有害事象、感染症などの重篤な副作用頻度は低いようである（Table 2）（現在、論文投稿中）。このような結果をふまえ、高齢でMTXが十分に使用できないようなRA患者などでの使用が期待されている。

5. 生物学的製剤の安全性に関して

生物学的製剤の安全性に関しては、個々のRCT臨床研究や、そのメタ解析、登録コホートにおける観察研究などの多くが報告されている。特にTNF阻害薬においては、どの報告でも感染症、特に結核などの潜在性感染の再燃や日和見感染症が増加することでは一致しており、これに関しては確立した事実と考えて良い。このような感染症はTNF阻害薬の投与開始後のより早期に多いとされている。最近のメタ解析の報告によると、生物学的製剤の使用は、非使用者と比し有意に重篤な感染症のリスクが増加したことが示されている⁴⁶⁾。ただし、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の抗体製剤に比してエタネルセプトでは感染の頻度が少ないことが複数の報告で明らかになっている¹³⁾²¹⁾⁴⁷⁾。また、本邦でRA患者に対する生物学的製剤（先行6製剤）の使用成績調査の結果によると、アバタセプトにおいては感染症などの重篤な副作用を含めた副作用発現率が低い可能性が示唆されている。しかし、各製剤の登録時の患者背景や時代背景の違いから、単純に比較することは妥当ではないことに留意すべきである。

また、結核については、スペインの生物学的製剤投与症例のレジストリーであるBIOBADASERからの報告によると⁴⁸⁾、適切な結核スクリーニングが行われるようになった2003年以降においてインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブで発症リスクの統計学的有意差は認められなかったとする一方、エタネルセプト使用者ではインフリキシマブ、アダリムマブの抗体製剤と比し、有意に低率であったとの報告もある⁴⁹⁾⁵⁰⁾。最近では、Swedish national registryを用いて、生物学的製剤使用者と非使用者で結核発症のリスクを一般集団と比較した興味深い報告がある⁵¹⁾。生物学的製剤非使用者での結核発症のリスクは発売当初と比べて、経時的に減少傾向にあるものの、生物学的製剤使用・非使用に関わらず、RA患者においては一般集団と比し結核発症のリスクが高いことが示されている。

RA患者の日和見感染の一つとして臨床的に重要なPneumocystis jiroveci肺炎が、TNF阻害薬投与中に生じる可能性が指摘されており、リスク因子も同定されている⁵²⁾⁵³⁾。

次に悪性腫瘍についてであるが、TNF阻害薬の標的分子であるTNFはもともと腫瘍壊死因子として発見された分子であり、TNF抑制にて悪性新生物が増える可能性が示唆されてきた。しかし、現在までの報告では悪性新生物が明らかに増えるとする報告は少なく、全癌病変が増加するとは考えられていない⁵⁴⁾⁵⁵⁾。悪性リンパ腫はもともとRA患者には多く発生し、特に活動性の強いRA患者では頻度が増加することが多くの報告で明らかである⁵⁶⁾。このため、TNF阻害薬投与により悪性リンパ腫が増加するかどうかについては結論が出ていない。今後も長期にわたるデータの蓄積による検討が望まれる。

最後に、生命予後に関してであるが、究極のアウトカムである死亡を減少させるかどうかに関してはまだ十分なエビデンスは得られていない。RAは一般人口よりも死亡率が高く、SMR（標準化死亡率比）が1.2~2.0程度と報告されている。生物学的製剤投与により、心筋梗塞をはじめとする動脈硬化性合併症の頻度は減少することが期待されている。悪性新生物の発症を増やすことはほぼ否定されているが、感染症が増えることはどの研究結果でも共通しており、これらを総計して、死亡率が増えるか減るかを検討せねばならない。現在までに日本人RA患者の死亡率を検討した結果で生物学的製剤投与により死亡率は増加しないという結果や⁵⁷⁾、TNF阻害薬の使

用が生命予後を改善させたという報告⁵⁸⁾も散見されるようになったが、日本人 RA 患者の死因は海外と異なることも知られており、今後も日本人 RA 患者の長期にわたるデータの蓄積による検討が望まれる。

おわりに

上述のように生物学的製剤の登場は、これまでの RA の治療体系を大きく変貌させた。これまで十分な治療のできなかつた RA 患者に対して、疾患の進行を明らかに抑制しうる手段をリウマチ医が持ちえたことは大きな進歩である。しかし、一方で、まだ解決できていない問題点が多数残されているのも事実である。日常診療では合併症などによる安全性の問題や医療経済的な問題などからすべての患者に使えるわけではないこと、感染症の増加などの安全性の問題、高額な薬剤費、治療反応性の予測がまだ十分にできないこと、二次的な効果減弱、いつまで投与が必要なのか、生物学的製剤の休薬は可能か、生命予後は改善できるのかなど、まだまだ解決すべき課題が多いのが現状であり、これからの国内外からの報告の蓄積により明らかにされることが望まれる。

なお、日本リウマチ学会では、これらの TNF 阻害薬をはじめとする各生物学的製剤投与に関するガイドラインを策定し、ホームページに掲載しているもので、使用に際してはぜひともご確認いただきたい。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Smolen JS, Han C, Bala M et al: Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum* **52**: 1020-1030, 2005
- 2) Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y et al: Baseline tumour necrosis factor alpha levels predict the necessity for dose escalation of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* **70**: 1208-1215, 2011
- 3) Klarenbeek NB, Güler-Yüksel M, van der Kooij SM et al: The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. *Ann Rheum Dis* **70**: 1039-1046, 2011
- 4) van den Broek M, Dirven L, Klarenbeek NB et al: The association of treatment response and joint damage with ACPA-status in recent-onset RA: a subanalysis of the 8-year follow-up of the BeSt study. *Ann Rheum Dis* **71**: 245-248, 2012
- 5) Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T 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
- 6) 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* **67**: 189-194, 2008
- 7) Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP et al: Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* **363**: 675-681, 2004
- 8) Weinblatt ME, Bathon JM, Kremer JM et al: Safety and efficacy of etanercept beyond 10 years of therapy in North American patients with early and longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* **63**: 373-382, 2011
- 9) Smolen JS, Nash P, Durez P et al: Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet* **381**: 918-929, 2013
- 10) van Vollenhoven RF, Østergaard M, Leirisalo-Repo M et al: Full dose, reduced dose or discontinuation of etanercept in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015 [Epub ahead of print]
- 11) Emery P, Hammoudeh M, FitzGerald O et al: Sustained remission with etanercept tapering in early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* **371**: 1781-1792, 2014
- 12) Koike T, Harigai M, Inokuma S et al: Postmarketing surveillance of safety and effectiveness of etanercept in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* **21**: 343-351, 2011
- 13) Singh JA, Wells GA, Christensen R et al: Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* CD008794, 2011
- 14) Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N et al: 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* **73**: 536-543, 2014
- 15) Smolen JS, Emery P, Fleischmann R et al: Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet* **383**: 321-332, 2014
- 16) Burmester GR, Kivitz AJ, Kupper H et al: Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomized CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis* **74**: 1037-1044, 2015
- 17) Keystone EC, Breedveld FC, van der Heijde D et al: Longterm Effect of Delaying Combination Therapy with Tumor Necrosis Factor Inhibitor in Patients with Aggressive Early Rheumatoid Arthri-

- tis: 10-year Efficacy and Safety of Adalimumab from the Randomized Controlled PREMIER Trial with Open-label Extension. *J Rheumatol* **41**: 5–14, 2014
- 18) **Tanaka Y, Hirata S, Kubo S et al**: Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis* **74**: 389–395, 2015
 - 19) **Yoshida K, Sung YK, Kavanaugh A et al**: Biologic discontinuation studies: a systematic review of methods. *Ann Rheum Dis* **73**: 595–599, 2014
 - 20) **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* **22**: 498–508, 2012
 - 21) **Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD et al**: Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* **69**: 522–528, 2010
 - 22) **Takeuchi T, Harigai M, Tanaka Y et al**: Golimumab monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: results of the phase 2/3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled GO-MONO study through 24 weeks. *Ann Rheum Dis* **72**: 1488–1495, 2013
 - 23) **Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T et al**: Golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: results of the GO-FORTH study. *Ann Rheum Dis* **71**: 817–824, 2012
 - 24) **Sato E, Tanaka E, Nakajima A et al**: Assessment of the effectiveness of golimumab 50-mg and 100-mg regimens in patients with rheumatoid arthritis in daily practice. *Mod Rheumatol* **25**: 528–533, 2015
 - 25) **Smolen JS, Kay J, Landewé RB et al**: Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis who have previous experience with tumour necrosis factor inhibitors: results of a long-term extension of the randomised, double-blind, placebo-controlled GO-AFTER study through week 160. *Ann Rheum Dis* **71**: 1671–1679, 2012
 - 26) **Smolen JS, Kay J, Doyle M et al**: Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor α inhibitors: findings with up to five years of treatment in the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 GO-AFTER study. *Arthritis Res Ther* **17**: 14, 2015
 - 27) **Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H et al**: Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in Japanese rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: the J-RAPID randomized, placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol* **24**: 715–724, 2014
 - 28) **Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H et al**: Efficacy and safety of certolizumab pegol without methotrexate co-administration in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: the HI-KARI randomized, placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol* **24**: 552–560, 2014
 - 29) **Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T et al**: The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naïve early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression. *Ann Rheum Dis* 2015 [Epub ahead of print]
 - 30) **Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M et al**: Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* **11**: 286–292, 2013
 - 31) **Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P et al**: A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* **72**: 1613–1620, 2013
 - 32) **Takeuchi T, Yamanaka H, Tanaka Y et al**: Evaluation of the pharmacokinetic equivalence and 54-week efficacy and safety of CT-P13 and innovator infliximab in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 1–8: 2015 [Epub ahead of print]
 - 33) **Ogata A, Amano K, Dobashi H et al**: Longterm Safety and Efficacy of Subcutaneous Tocilizumab Monotherapy: Results from the 2-year Open-label Extension of the MUSASHI Study. *J Rheumatol* **42**: 799–809, 2015
 - 34) **Smolen JS, Landewé 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
 - 35) **Dougados M, Kissel K, Sheeran T et al**: 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* **72**: 43–50, 2013
 - 36) **Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R et al**: Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (AD-ACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* **381**: 1541–1550, 2013
 - 37) **Koike T, Harigai M, Inokuma S et al**: Effectiveness and safety of tocilizumab: postmarketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol* **41**: 15–23, 2014
 - 38) **Yamamoto K, Goto H, Hirao K et al**: Longterm Safety of Tocilizumab: Results from 3 Years of Followup Postmarketing Surveillance of 5573 Patients with Rheumatoid Arthritis in Japan. *J Rheumatol* **42**: 1368–1375, 2015
 - 39) **Tanaka E, Inoue E, Hoshi D et al**: Cost-effectiveness of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, versus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis using real-world data from the IORRA observational cohort study. *Mod Rheumatol* **25**: 503–513,

- 2015
- 40) **Genovese MC, Tena CP, Covarrubias A et al:** Subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis: longterm data from the ACQUIRE trial. *J Rheumatol* **41**: 629–639, 2014
- 41) **Kremer JM, Peterfy C, Russell AS et al:** Long-term safety, efficacy, and inhibition of structural damage progression over 5 years of treatment with abatacept in patients with rheumatoid arthritis in the abatacept in inadequate responders to methotrexate trial. *J Rheumatol* **41**: 1077–1087, 2014
- 42) **Schiff M, Weinblatt ME, Valente R et al:** Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* **73**: 86–94, 2014
- 43) **Nüßlein HG, Alten R, Galeazzi M et al:** Prognostic factors for abatacept retention in patients who received at least one prior biologic agent: an interim analysis from the observational, prospective ACTION study. *BMC Musculoskelet Disord* **16**: 176, 2015
- 44) **Kubo S, Nakayamada S, Nakano K et al:** Comparison of the efficacies of abatacept and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis by propensity score matching. *Ann Rheum Dis* 2015 [Epub ahead of print]
- 45) **Takeuchi T, Matsubara T, Ohta S et al:** Biologic-free remission of established rheumatoid arthritis after discontinuation of abatacept: a prospective, multicentre, observational study in Japan. *Rheumatology (Oxford)* **54**: 683–691, 2015
- 46) **Singh JA, Cameron C, Noorbalooshi S et al:** Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* **386**: 258–265, 2015
- 47) **Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O et al:** Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* **70**: 616–623, 2011
- 48) **Gómez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M et al:** Biobadaser Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum* **57**: 756–761, 2007
- 49) **van Dartel SA, Fransen J, Kievit W et al:** Difference in the risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, infliximab and etanercept: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring(DREAM) registry. *Ann Rheum Dis* **72**: 895–900, 2013
- 50) **Tubach F, Salmon D, Ravaud P et al:** Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* **60**: 1884–1894, 2009
- 51) **Arkema EV, Jonsson J, Baecklund E et al:** Are patients with rheumatoid arthritis still at an increased risk of tuberculosis and what is the role of biological treatments? *Ann Rheum Dis* **74**: 1212–1217, 2015
- 52) **Komano Y, Harigai M, Koike R 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
- 53) **Harigai M, Koike R, Miyasaka N:** Pneumocystis pneumonia associated with infliximab in Japan. *N Engl J Med* **357**: 1874–1876, 2007
- 54) **Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA et al:** Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *JAMA* **308**: 898–908, 2012
- 55) **Askling J, Fahrback K, Nordstrom B et al:** Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **20**: 119–130, 2011
- 56) **Mariette X, Tubach F, Bagheri H et al:** Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* **69**: 400–408, 2010
- 57) **Nakajima A, Saito K, Kojima T et al:** No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from the biologics register of six rheumatology institutes in Japan. *Mod Rheumatol* **23**: 945–952, 2013
- 58) **Listing J, Kekow J, Manger B et al:** Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis* **74**: 415–421, 2015

免疫—掲載予定—

執筆者	所属	テーマ	掲載号
八木淳二	微生物学免疫学	1. 自然免疫と獲得免疫	85 (1)
有賀 淳	先端生命医科学研究所	2. 腫瘍と免疫—がんワクチン—	85 (2)
勝又康弘	リウマチ内科	3. 自己免疫性疾患の最近の知見	85 (3)
清水京子	消化器内科	4. IgG4 関連疾患	85 (4)
		5. アレルギー疾患と免疫異常	
檜垣裕子	女性生涯健康センター	①アトピー性皮膚炎	85 (5)
野中 学	耳鼻咽喉科	②アレルギー性鼻炎, 副鼻腔炎, 気管支喘息	85 (5)
田中榮一	リウマチ内科	6. 免疫学的治療法としての生物学的製剤	85 (6)