

生物学的製剤（抗 TNF $\alpha$  抗体）による免疫・炎症性疾患治療の現状と展望

杉田 尚久

Targeting Therapy for Inflammatory Diseases by Anti-TNF $\alpha$  Biologics

Takahisa SUGITA

*Pharmacology Laboratory, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, 1000 Kamoshida-cho, Aoba-ku, Yokohama 227-0033, Japan*

(Received August 5, 2008)

TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor-alpha) plays a critical role in the pathogenesis of inflammatory diseases including rheumatoid arthritis and Crohn's disease. Infliximab is a monoclonal antibody that recognizes human TNF $\alpha$ . Clinical trials have been persuasive that infliximab is effective and far superior to the conventional drug therapy in various inflammatory diseases. Combination of infliximab plus methotrexate is effective in patients with active rheumatoid arthritis who have not responded adequately to traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs, and has produced significant improvement in clinical, radiographic, and functional outcomes. Infliximab is also an important treatment option in patients with active Crohn's disease who have not responded to conventional therapy and in those with this disease who have fistulae. Moreover, infliximab treatment has resulted in effective suppression of ankylosing spondylitis, psoriasis and ocular inflammation in patients with refractory uveoretinitis due to Behçet's disease. Thus, biologics targeting TNF $\alpha$  have revolutionized the therapy of inflammatory diseases. Here, the current status of clinical application of anti-TNF $\alpha$  biologics is reviewed by describing the clinical outcome of infliximab and future prospects of biologics are discussed.

**Key words**—tumor necrosis factor-alpha (TNF $\alpha$ ); infliximab; inflammatory disease; tumor necrosis factor-alpha (anti-TNF $\alpha$ ) antibody; rheumatoid arthritis

## 1. はじめに

抗 TNF $\alpha$  抗体インフリキシマブは、1998 年に関節リウマチの治療薬として米国で承認されて以来、クローン病、乾癬、強直性脊椎炎、ベーチェット病における眼病変など種々の炎症性疾患での有効性が確認され、治療応用されている。インフリキシマブをはじめとする生物製剤は、既存の薬剤では十分な効果が得られていない症例に対しても著効を示すなど、免疫・炎症性疾患の治療に革命的な進歩をもたらしたといっても過言ではない。ここでは、抗 TNF $\alpha$  抗体開発の歴史を辿りながら臨床効果の一端をレビューし、生物製剤の現状と今後について展望する。

2. 抗 TNF $\alpha$  抗体開発の歴史と臨床効果

**2-1. 関節リウマチ治療へのアプローチ** 関節リウマチは関節滑膜を病変の主座とする全身性の炎症性疾患で、その病態形成に免疫異常が関与している。実際には、滑膜の炎症性肥厚やパンプス形成など関節部位の炎症と骨吸収の加速により、関節破壊が進行して関節機能の障害を来すことから、本病態を制御することが治療ターゲットとなる。

一方、TNF $\alpha$  は当初、腫瘍壊死因子として注目され遺伝子クローニングされたが、その後の解析で他のサイトカインや接着分子を発現誘導するなど種々の作用を発揮するサイトカインであることが明らかになり、生体防御系並びに炎症性疾患の病態形成に中心的役割を担っていることも分かってきた。例えば、関節リウマチの滑膜細胞を用いた検討から、免疫異常により過剰産生された TNF $\alpha$  は、カスケード的に種々の炎症性サイトカインを産生誘導する起点に位置する分子であることが明らかにされた。<sup>1)</sup> 生体内では炎症反応の惹起に係わる pro-inflamma-

田辺三菱製薬(株)薬理研究所 (〒227-0033 横浜市青葉区鴨志田町 1000)

e-mail: sugita.takahisa@mp.mt-pharma.co.jp

本総説は、日本薬学会第 128 年会シンポジウム S14 で発表したものを中心に記述したものである。

tory cytokine と、逆に炎症反応を負に制御する anti-inflammatory molecule 群が存在し、通常はそのバランスが保たれることで、過度の炎症反応等の不都合が起こらないように調節されている。しかし、この制御機構に破綻を来すと、関節リウマチのような炎症性疾患の発症・遷延化につながるものと考えられる。

実際に、TNF $\alpha$  が関節リウマチの病態形成にどのように関与しているのか？あるいは、TNF $\alpha$  を阻害することが関節リウマチの治療につながるのか？という疑問を明らかにするために、マウス関節炎モデルや TNF $\alpha$  トランスジェニックマウスでの解析がなされた。マウス II 型コラーゲン関節炎モデルにおいて、抗 TNF $\alpha$  抗体の効果を調べると、発症群では足跡腫脹や関節炎スコアの上昇が認められるのに対して、抗 TNF $\alpha$  抗体を投与することにより、腫脹あるいは関節炎の発症が顕著に抑制される。また、TNF $\alpha$  トランスジェニックマウスにおいても多発性関節炎が発症することが報告されている。<sup>2)</sup>

このような背景から、炎症性疾患の創薬ターゲットとして TNF $\alpha$  がクローズアップされ、抗ヒト TNF $\alpha$  抗体の治療応用に向けてモノクローナル抗体製剤インフリキシマブが開発された。インフリキシマブはヒト TNF $\alpha$  に対して高い親和性を有し、TNF $\alpha$  による IL-6 や接着分子の発現誘導を阻害するなど種々の薬理作用を発揮する。作用機序としては、可溶性に加えて膜結合型 TNF $\alpha$  の生物活性を中和するとともに、抗体依存性あるいは補体依存性細胞傷害活性による TNF $\alpha$  発現細胞の殺傷作用を介して、抗炎症作用、抗リウマチ作用を発揮する (Fig. 1)。

実際の臨床効果については種々の臨床試験によって検証されてきた。その最も代表的な試験 AT-TRACT Study では、アンカー薬剤の MTX とインフリキシマブの併用による臨床的有益性と軟骨・骨障害に対する薬効評価がなされた。<sup>3,4)</sup> インフリキシマブ 3 mg/kg ないし 10 mg/kg を MTX と併用連続投与することでの有効性を、腫脹関節数及び疼痛関節数に加えて 5 項目以上の臨床評価指標の 20% 以上改善を基準とする ACR 20 達成患者率を基に効果判定された。その結果、54 週時点での ACR 20 達成患者率は、インフリキシマブ投与群においては、いずれの群においてもプラセボの 17% に比べ

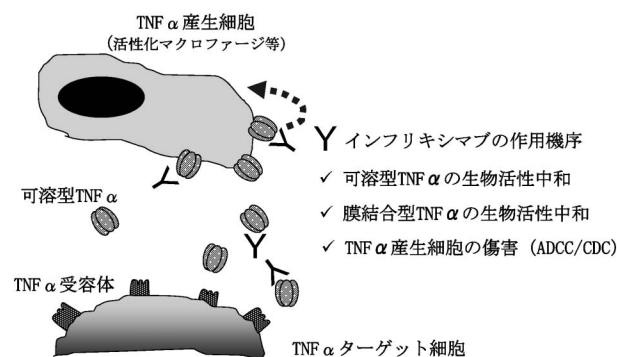


Fig. 1. Mode of Action of Infliximab

て 40% 以上と有意に高いことが明らかとなった (Table 1)。

また、X 線画像による関節破壊の進展防止効果についても検証された。<sup>4)</sup> 関節リウマチの病態については、関節の腫脹や疼痛のみならず、関節が進行性に破壊されて機能障害を来することが特徴として挙げられる。<sup>5)</sup> 関節破壊をスコア化した指標は経時的に増加するが、従来の治療薬でこの関節破壊を十分に抑制できるものはなく、関節破壊の進行を抑制又は阻止することが治療上の大きな目標であった。冒頭に抗 TNF $\alpha$  抗体は免疫・炎症性疾患の治療に革命的な進歩をもたらしたと記述したが、その一端は、この臨床成績にあるように、単に症状緩和のみならず関節破壊の防止効果を発揮できる点にもある。縦軸に示す X 線写真評価による関節破壊スコアは MTX 投与のみのプラセボ群では増加し、関節破壊の進行がみられるのに対し、インフリキシマブ投与群で顕著に抑制されることが明らかになり、関節破壊の進行を抑制又は阻止するという大きな治療目標が現実のものとなった (Fig. 2)。

ここで興味深いことに、症状緩和効果のみられない患者においても、インフリキシマブ投与により関節破壊の進行が抑制できることも示されている。<sup>6)</sup> ノンレスポンス、すなわち症状緩和の薬効指標である ACR20 基準を満たす改善が得られなかった患者においても、インフリキシマブ投与により X 線スコアの変化はプラセボ群に比べて有意に小さく、関節破壊の進行が抑制されている。このメカニズムとして、TNF $\alpha$  が炎症反応の惹起とは独立して骨代謝系への作用を発揮することが考えられる。実際に、単球系の細胞に TNF $\alpha$  を作用させると、骨吸収に係わる破骨細胞の分化誘導が促進される。

Table 1. The Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy (ATTRACT)—Percentage of Patients who Achieved an ACR Response at Weeks 30 and 54—

Response	Placebo +MTX	Infliximab + MTX			
		3 mg/kg* every 8 wks	3 mg/kg* every 4 wks	10 mg/kg* every 8 wks	10 mg/kg* every 4 wks
No. of patients	88	86	86	87	81
ACR20					
at 30 wk	20(%)	50	50	52	58
at 54 wk	17	42	48	59	59
ACR50					
at 30 wk	5	27	29	31	26
at 54 wk	8	21	34	39	38
ACR70					
at 30 wk	0	8	11	18	11
at 54 wk	2	10	17	25	19

\*  $p < 0.05$  for each outcome vs. placebo. Modified and adopted.<sup>3,4)</sup>

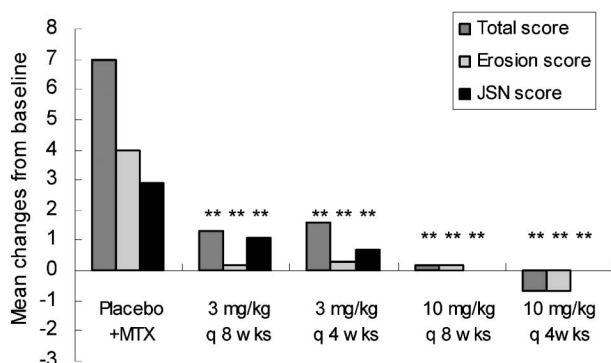


Fig. 2. Effect of 54 weeks of Infliximab Treatment on Joint Damage in Rheumatoid Arthritis Patients

Joint damage was assessed radiographically. MTX: methotrexate, JSN: joint space narrowing. \*\* $p < 0.01$  vs. placebo. Modified and adopted.<sup>4)</sup>

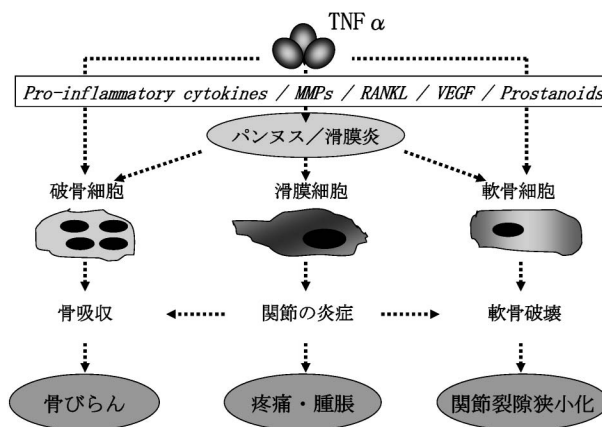


Fig. 3. Pathophysiological Role of TNF $\alpha$  in the Joint Diseases

TNF $\alpha$  刺激下で酒石酸耐性 acid phosphatase (TRAP) 陽性の破骨細胞形成が有意に増加するとともに、骨組織の器官培養系においては、TNF $\alpha$  添加により、カルシウムの培養系への遊離が顕著に上昇するいわゆる骨吸収作用を確認することができる。すなわち、TNF $\alpha$  を起点として相乗的あるいは独立して関節の炎症及び骨関節破壊の病態形成が進行するものと考えられる (Fig. 3)。このように、抗 TNF $\alpha$  抗体の治療成績を通して、病態メカニズムの理解がさらに進んでいることも重要なポイントである。

以上、抗 TNF $\alpha$  抗体の有用性について関節リウマチを中心に紹介したが、日本においても 2002 年以降、クローン病、関節リウマチ等の疾患治療応用

がなされており、本邦での有用性も明らかになっている。このようなベネフィットに対するリスク評価に関しては、日本においては 5000 例の市販後調査が実施され、安全性についての理解も進んできた。<sup>7)</sup> 時系列的に集計した症例 1000 例毎の副作用発現パターンはほぼ同様の傾向を示し、主な副作用としては、細菌性の肺炎をはじめとする感染症や投与終了後 2 時間以内に発現する注射時反応等が挙げられる (Table 2)。そして、これら国内外での使用経験並びに市販前後調査の結果を基に、関節リウマチに対する TNF 阻害療法施行ガイドラインも策定されている。

2-2. 種々の炎症性疾患治療への臨床応用 抗

Table 2. Post Marketing Surveillance of the Safety Profile of Infliximab

登録症例番号 解析症例数	1-5000 5000	1-1000 1000	1001-2000 1000	2001-3000 1000	3001-4000 1000	4001-5000 1000
主な副作用						
細菌性肺炎	108 (2.2%)	30	14	22	12	30
ニューモシスチス肺炎の疑い	22 (0.4%)	6	1	3	6	6
結核	14 (0.3%)	6	5	0	2	1
間質性肺炎	25 (0.5%)	4	5	8	2	6
Infusion reaction	484 (9.7%)	105	119	99	80	81
Serious infusion reaction	24 (0.5%)	7	8	3	3	3

The incidence of the important adverse drug reactions is shown. Modified and adopted.<sup>7)</sup>

TNF $\alpha$  抗体の適応については、関節リウマチ以外にもクローン病、乾癬、強直性脊椎炎、ベーチェット病における眼病変など種々の炎症性疾患で著効を示すことが明らかになっており、本邦においてもこれら疾患の治療応用や臨床試験が進行中である。以下に、これらの疾患における抗 TNF $\alpha$  抗体の治療成績を概説する。

クローン病は、小腸の末端部位など消化管に炎症や潰瘍が起こり、腹痛、下痢、血便、体重減少等を来す炎症性腸疾患である。食生活の欧米化に伴い、近年日本でも患者数が増加傾向にある。まず、インフリキシマブを単回投与することで、クローン病の病態が顕著に改善することが明らかにされた。<sup>8)</sup> クローン病活動性指標 CDAI は自覚症状及び医師評価項目をスコア化したもので、本指標を基にした評価において、インフリキシマブ投与群ではベースライン時点のスコアに対して 2 ないし 4 週時点では有意に低下し、改善効果が認められている。さらに ACCENT1 試験で継続投与による緩解維持効果についての薬効評価試験も実施された。<sup>9)</sup> すなわち、単回投与により治療反応性を示した患者にさらにインフリキシマブを 5 mg/kg ないし 10 mg/kg を 8 週間隔で継続投与して 54 週時点での効果を判定したところ、単回投与時のレスポンドで維持療法により改善が認められたケースは、54 週時点でも有意に高かった。同様の試験での内視鏡による評価では、粘膜潰瘍の完全消失を指標とする腸管粘膜治癒率もプラセボ群に比べて有意に高く、緩解維持療法が治療上有益であることが示された。<sup>10)</sup>

乾癬及び乾癬に伴う乾癬性関節炎は、炎症性角化症を特徴とする慢性の皮膚疾患で、一部患者において関節炎症状が併発する。乾癬患者皮膚組織では

TNF の組織中濃度が高く、TNF が病態形成に重要な役割を果たしていることが示唆されていた。<sup>11)</sup> 実際に、重症の尋常性乾癬患者にインフリキシマブを投与すると、疾患活動性を示す重症度スコア (PASI スコア) は、5 mg/kg 及び 10 mg/kg 投与において、顕著に改善し、75% 以上の改善率を示すことが明らかになっている。<sup>12)</sup> また、乾癬性関節炎の治療効果も IMPACT2 試験で示されており、既存治療抵抗性の患者に対して、関節リウマチと同様に、インフリキシマブ投与による高い治療反応性が認められている。<sup>13)</sup> すなわち、抗関節炎作用の薬効指標である ACR20 達成患者率はプラセボの 16% に対して 54% と有意な治療反応性を示した。

強直性脊椎炎は、脊椎や仙腸関節などの靭帯付着部に炎症が起こり、その結果、脊椎や関節の強直を来す疾患である。HLA-B27 陽性との関連が認められているものの、本疾患の原因はいまだはっきり解明されておらず、治療薬が切望されていた。AS-SERT 試験では、活動期にある強直性脊椎炎患者に対して 6 週間隔でのインフリキシマブ投与の治療効果が評価された。<sup>14)</sup> 脊椎痛、CRP、朝のこわばりなど 6 項目中 5 項目での 20% 以上改善を指標とする ASAS20 の達成患者比率はプラセボに比べて有意に高く、さらにハードルの高い 40% 改善に至った患者比率に関しても有意に高いことが示された。同様のプロトコールで脊椎の炎症像をさらに MRI で解析した成績も報告されている。<sup>15)</sup> すなわち、MRI 画像で 23 の椎骨の炎症の発現状態を 0-6 にスコア化した総和について、治療前のベースラインと 6 週間隔での投与後 24 週時点でのスコアの変動について比較検討された。ベースラインにおいてはプラセボ、インフリキシマブ投与群ともに平均スコアが 7

前後であるのに対して、治療開始後 24 週時点でのスコアの変動はプラセボではほとんど認められないのに対して、インフリキシマブ群では平均 5 程度低下しており、脊椎での炎症反応が顕著に軽減していることが示されている。本効果は炎症像がほぼ消失している状態に匹敵し、インフリキシマブの強直性脊椎炎に対する疾患修飾効果を支持する成績であると言える。

ベーチェット病は、慢性再発性の全身性炎症性疾患で、口腔粘膜のアフタ性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍、眼症状の 4 つの主症状を呈する。ベーチェット病による難治性の網膜ぶどう膜炎では、失明に至ることもあり、有効な治療薬の開発が切望されていた。前眼部の炎症（フレア、細胞数）、硝子体混濁、眼底の炎症（浮腫、滲出斑、出血、血管白鞘化）など眼発作の発現を抑制することが治療上重要であり、眼発作の発現頻度を指標にしたインフリキシマブの臨床試験が日本で実施された。14 週当たりの平均眼発作回数について解析したところ、インフリキシマブ投与前の観察期間に発現した眼発作回数に比べて、インフリキシマブ投与後の有効性評価期間内の眼発作は劇的に減少することが示された。<sup>16)</sup> また、副次評価項目の視力に対する改善傾向も認められ、ベーチェット病における難治性の網膜ぶどう膜炎に対して治療応用されている。

### 3. 生物製剤の開発状況と今後について

以上のように、これまで十分な治療効果が得られていなかった種々の疾患に対して、抗 TNF $\alpha$  抗体は劇的な効果を発揮し、これら疾患の治療において重要な薬剤として位置付けられるようになった。一方で、TNF $\alpha$  に加えて他のサイトカインなどをターゲットとする抗体医薬の開発も加速的に展開されている。関節リウマチを適応とした生物製剤は既に日本においても 4 剤が承認されており (Table 3)、さらには、免疫・炎症系の疾患適応をめざした 10 以上の抗体製剤が国内外において PhII 以上のステージにある。

このように抗体医薬の選択肢が益々広がることで、さらに治療効果の向上並びに適応症の拡大といった新たな治療展開が期待される。これら生物製剤の臨床応用における重要なポイントは、臨床におけるエビデンスの蓄積を通して、そのリスク・ベネフィットを解析し、的確に理解することにある (Fig.

Table 3. Biologics Approved for the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Japan

一般名	製剤	分子標的	用法
インフリキシマブ	キメラ型抗 TNF $\alpha$ モノクローナル抗体	TNF $\alpha$	点滴 2 時間 0, 2, 6 週、その後 8 週間隔
エタネルセプト	可溶性 TNF レセプター融合タンパク	TNF $\alpha$ TNF $\beta$	皮下注射 週 2 回
アダリムマブ	ヒト型抗 TNF $\alpha$ モノクローナル抗体	TNF $\alpha$	皮下注射 2 週間に 1 回
トシリズマブ	ヒト化抗 IL-6R レセプター抗体	IL-6R	点滴 1 時間 月 1 回

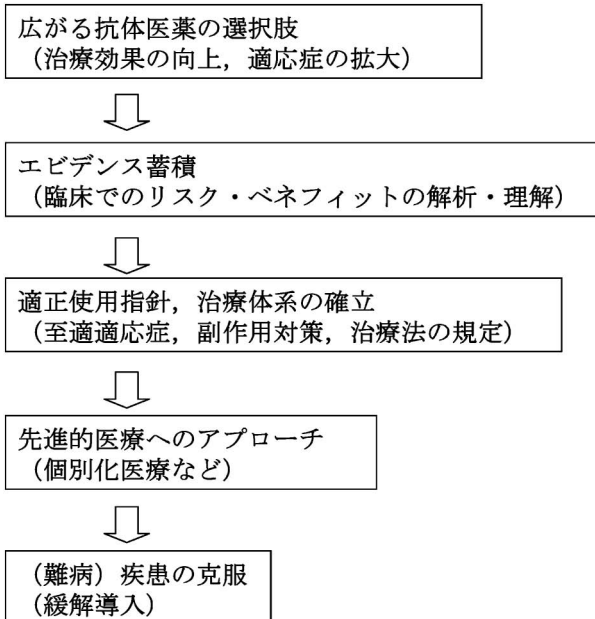


Fig. 4. Future Prospects of Therapeutic Application of Biologics

4). 本プロセスを経て、至適適応症、治療法の規定、副作用対策等を含めた適正使用指針や治療体系が確立されるとともに、さらには、個別化医療などの先進的医療へのアプローチも現実的なものになっていくものと考えられる。そして、いわゆる緩解導入をアウトカムとする (難病) 疾患の克服にむけて大きなインパクトをもたらすものと期待される。

**謝辞** 発表の機会を与えて頂きました西堀正洋先生 (岡山大学)、森 秀治先生 (就実大学) に厚く御礼申し上げます。本発表では種々の臨床試験成績を中心に引用させて頂きましたことに、深謝いたします。

## REFERENCES

- 1) Brennan F. M., Chantry D., Jackson A., Maini R., Feldmann M., *Lancet*, **29**, 244–247 (1989).
- 2) Keffer J., Probert L., Cazlaris H., Georgopoulos S., Kaslaris E., Kioussis D., Kollias G., *EMBO J.*, **10**, 4025–4031 (1991).
- 3) Maini R., St Clair E. W., Breedveld F., Furst D., Kalden J., Weisman M., Smolen J., Emery P., Harriman G., Feldmann M., Lipsky P., *Lancet*, **354**, 1932–1939 (1999).
- 4) Lipsky P. E., van der Heijde D. M., St Clair E. W., Furst D. E., Breedveld F. C., Kalden J. R., Smolen J. S., Weisman M., Emery P., Feldmann M., Harriman G. R., Maini R. N., *N. Engl. J. Med.*, **343**, 1594–1602 (2000).
- 5) Wolfe F., Sharp J. T., *Arthritis Rheum.*, **41**, 1571–1582 (1998).
- 6) Smolen J. S., Han C., Bala M., Maini R. N., Kalden J. R., van der Heijde D., Breedveld F. C., Furst D. E., Lipsky P. E., *Arthritis Rheum.*, **52**, 1020–30 (2005).
- 7) Takeuchi T., Tatsuki Y., Nogami Y., Ishiguro N., Tanaka Y., Yamanaka H., Kamatani N., Harigai M., Ryu J., Inoue K., Kondo H., Inokuma S., Ochi T., Koike T., *Ann. Rheum. Dis.*, **67**, 189–194 (2008).
- 8) Targan S. R., Hanauer S. B., van Deventer S. J., Mayer L., Present D. H., Braakman T., DeWoody K. L., Schaible T. F., Rutgeerts P. J., *N. Engl. J. Med.*, **337**, 1029–1035 (1997).
- 9) Hanauer S. B., Feagan B. G., Lichtenstein G. R., Mayer L. F., Schreiber S., Colombel J. F., Rachmilewitz D., Wolf D. C., Olson A., Bao W., Rutgeerts P., *Lancet*, **359**, 1541–1549 (2002).
- 10) Rutgeerts P., Diamond R. H., Bala M., Olson A., Lichtenstein G. R., Bao W., Patel K., Wolf D. C., Safdi M., Colombel J. F., Lashner B., Hanauer S. B., *Gastrointest. Endosc.*, **63**, 433–442 (2006).
- 11) Ettehadi P., Greaves M. W., Wallach D., Aderka D., Camp R. D., *Clin. Exp. Immunol.*, **96**, 146–151 (1994).
- 12) Chaudhari U., Romano P., Mulcahy L. D., Dooley L. T., Baker D. G., Gottlieb A. B., *Lancet*, **357**, 1842–1847 (2001).
- 13) Antoni C., Krueger G. G., de Vlam K., Barbara C., Beutler A., Guzzo C., Zhou B., Dooley L. T., Kavanaugh A., *Ann. Rheum. Dis.*, **64**, 1150–1157 (2005).
- 14) van der Heijde D., Dijkmans B., Geusens P., Sieper J., DeWoody K., Williamson P., Braun J., *Arthritis Rheum.*, **52**, 582–591 (2005).
- 15) Braun J., Landewé R., Hermann K. G., Han J., Yan S., Williamson P., van der Heijde D., *Arthritis Rheum.*, **54**, 1646–1652 (2006).
- 16) Ohno S., Nakamura S., Hori S., Shimakawa M., Kawashima H., Mochizuki M., Sugita S., Ueno S., Yoshizaki K., Inaba G., *J. Rheumatol.*, **31**, 1362–1368 (2004).