

## 生物学的製剤に対する中和抗体の臨床的意義

## リウマチ性疾患における中和抗体と生物学的製剤の効果減弱や副作用発現の関係

◎辻 剛

医療法人社団神鋼会 神鋼病院 膠原病リウマチセンター

関節リウマチ (RA) の治療はここ数十年で飛躍的な進歩をとげ、歴史的な「痛みをとる」治療から、寛解を目指した 'treat to target' が世界的に推奨されている。寛解あるいは治癒を達成するのに画期的な役割を果たすのが生物学的製剤である。欧米ではエタネルセプト (ETN) が 1998 年から使用されたのが最初であるが、本邦ではインフリキシマブ (IFX) が 2002 年 (RA には 2003 年) から用いられるようになったのが最初である。

現在、関節リウマチに使用可能な生物学的製剤は 7 剤になっており、治療選択の幅が大きくなったことは、リウマチ性疾患の診療において、相当な有益をもたらしていることは言うまでもない。生物学的製剤の中でも、特に腫瘍壊死因子アルファ (TNF- $\alpha$ ; tumor necrosis factor alpha) 阻害剤は乾癬、若年性特発性関節炎、強直性脊椎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、ベーチェット病 (難治性網膜ぶどう膜炎、腸管型) などの疾患に適応が拡大されている。

最も歴史のある TNF $\alpha$  阻害剤である、インフリキマブは 1 分子あたりマウス蛋白質を約 25% 含むキメラ抗体製剤であるため、中和抗体ができやすいことが指摘されている。この抗体は抗キメラ抗体 (HACA; human Anti-chimeric antibody) と呼ばれ、特に RA で使用される 3mg/kg の用量では数 10% に出現するとされており、アレルギーや効果減弱の原因となる可能性が示唆されている。関節リウマチのアンカードラッグである MTX 使用量が欧米に比して少ない本邦の RA 患者に関しては、特に HACA が産生されやすいと考えられている。2009 年から IFX の使用量が、2011 年から MTX の使用量がそれぞれ増量可能になり、HACA の影響は少なくなるのかもしれない。HACA や血中 IFX の濃度測定は実臨床では行われておらず、論文的な報告と、HACA を測定した RA 患者の自験例を紹介し HACA の臨床的意義について議論をしたいと思う。

完全ヒト型の抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤であるアダリムマブは 2012 年現在、世界で最も売り上げの高い薬剤である。RA 治療の中心的薬剤であるのみならず、上述のような幅広い疾患に使用されている。完全ヒト型である本薬剤にも抗体が産生されることが知られており、

抗 ADA 抗体 (AAA; anti-adalimumab antibody) と呼ばれる。ADA 発売前の RA 国内臨床試験での AAA 産生率は欧米での報告に比べ高頻度であった。我々は ADA 投与患者における AAA 産生と血中 ADA 濃度および ADA の RA に対する臨床効果と副作用の関係を明らかにするため多施設共同で前向き研究を行った。AAA 陽性率は約 30% で、半数以上が ADA 投与後 4 週目で AAA を産生していた。AAA 陽性例は血中 ADA 濃度も低下しており、ADA 無効例が多数であった。また、MTX 未併用例に AAA 陽性例が多かった。以上から AAA は血中 ADA 濃度を低下させ、ADA の RA に対する治療効果を減弱させる可能性があり、4 週という比較的早期に、無効症例を検出し得る可能性が示唆された。また MTX が AAA 産生を抑制するということは、RA 治療において、より有効に ADA を使用する際には、MTX 併用を強く推奨する根拠になるかもしれない。

TNF- $\alpha$  阻害剤は現在 IFX、ADA 以外に 3 剤販売されており、それらに対する中和抗体の報告と、抗 IL-6 抗体であるトシリズマブや T 細胞を抑制するアバタセプトに対する中和抗体の報告についても紹介し、リウマチ性疾患における中和抗体の臨床的意義について総説したい。