

# 関節リウマチにおける生物学的製剤： 血清中インフリキシマブ濃度検出法の有用性

Biological product treatment in rheumatoid arthritis :  
Usefulness of detection method of serum level in Infliximab drug therapy

ひら やま ゆみ こ たけ うち つとむ  
平 山 由美子<sup>1)</sup>：竹 内 勤<sup>2)</sup>  
Yumiko HIRAYAMA Tsutomu TAKEUCHI

## はじめに

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) は、関節の疼痛、腫脹を伴い、病態が進行すると軟骨、骨が浸食され、関節の変形、破壊へと至り、重篤な運動機能障害に陥る慢性炎症性自己免疫疾患である。特に、発症早期の RA では関節破壊が急速に進行するため、適切な治療をすみやかに開始することが必要である<sup>1)</sup>。従来 of RA に対する薬物療法は、非ステロイド性抗炎症薬やステロイドによる症状のコントロールを中心とした治療が行われてきた。その後、メトトレキサートの RA に対する適応が承認され、関節破壊の進行を遅延させる治療が可能となり、さらには生物学的製剤の出現により、RA 治療は飛躍的に改善した。

近年では、疾患活動性指標を用いた定期的な方針見直しによる「目標達成に向けた治療 (Treat to Target)」が提唱され、その目標は、臨床的寛解の達成か、少なくとも低疾患活動性に設定することが可能となった<sup>2)</sup>。今日までに承認された複数の生物学的製剤では、治験や臨床研究等において優れた治療成績が示されている<sup>3-5)</sup>が、その導入時期の遅れや個々の症例への最適化が課題とされている<sup>6)</sup>。

RA 治療薬の生物学的製剤として 2003 年に日本で初めて承認されたインフリキシマブ (商品名：レミケード<sup>®</sup>) による治療においても、治療方針の変更は各医師の判断によるところが多いため、医師の経

験により治療強化のタイミングに差が生じ、インフリキシマブの有効性を十分に生かし切れていないことが懸念されており、客観的な指標が望まれていた。2017 年 10 月にインフリキシマブの血清中濃度検出試薬 (商品名：レミチェック Q<sup>®</sup>) が保険適用され、インフリキシマブの効果不十分な患者において治療方針を決定する指標の一つとなった。これにより客観的な指標での治療方針の判断が可能となり、治療成績の向上へ繋がることが期待される。本稿では、インフリキシマブによる治療と血清中濃度を測定する意義について記述する。

## I. 関節リウマチの病態と生物学的製剤

RA は、複数の遺伝的要因に環境要因が加わることで自己免疫応答が惹起され、慢性炎症性病態が複数の関節に生じ、進行性の破壊性関節炎に至る病態であり、関節滑膜を主病変とする<sup>7)</sup>。病態形成には、様々なサイトカインがネットワークを構成し作用しており、TNF- $\alpha$  や IL-1、IL-6、IL-17 などの炎症性サイトカインを介した破骨細胞誘導により骨破壊が生じると考えられている<sup>8)</sup>。これらサイトカインを標的にモノクローナル抗体製剤や受容体製剤などの生物学的製剤が開発され、RA 治療薬として市販されている。

現在、日本では RA 治療薬の生物学的製剤として、抗 TNF 製剤が 5 剤、抗 IL-6 製剤が 2 剤、CD80/86 を標的とした T 細胞活性化阻害剤が 1 剤あり (表 1)、

1) 株式会社 LSI メディエンス  
〒101-8517 東京都千代田区内神田 1-13-4  
2) 慶應義塾大学医学部 リウマチ内科  
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

1) LSI Medience Corporation  
(13-4, Uchikanda 1-chome, Chiyoda-ku, Tokyo)  
2) Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,  
School of Medicine, Keio University  
(35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo)

表1 関節リウマチ治療薬の生物学的製剤の一覧

標的分子	TNF- $\alpha$					IL-6		CD80/86
一般名	インフリキシマブ	アダリムマブ	エタネルセプト	ゴリムマブ	セルトリスマブベゴル	トシリズムマブ	サリルマブ	アバタセプト
製品名	レミケード	ヒュミラ	エンブレル	シンボニー	シムジア	アクテムラ	ケプザラ	オレンシア
製剤	抗TNF- $\alpha$ キメラ抗体	ヒト型抗TNF- $\alpha$ 抗体	可溶性TNF- $\alpha$ 受容体とIgG1Fc融合蛋白	ヒト型抗TNF- $\alpha$ 抗体	PEG化抗ヒトTNF- $\alpha$ モノクローナル抗体	ヒト化抗IL-6受容体抗体	ヒト型抗ヒトIL-6受容体モノクローナル抗体	CTLA4とIgG1Fc融合蛋白
作用機序	TNF- $\alpha$ の中和や産生阻害	TNF- $\alpha$ の中和や産生阻害	TNF- $\alpha$ と $\beta$ の受容体結合阻害	TNF- $\alpha$ の中和や産生阻害	TNF- $\alpha$ の中和や産生阻害	IL-6の受容体結合阻害	IL-6の受容体結合阻害	CD28とCD80/86の結合阻害
投与方法	0, 2, 6週の投与後(4-)8週ごと点滴静注	隔週皮下注	週1-2回皮下注	月一回皮下注	0, 2, 4週の投与後、隔週皮下注	月1回点滴静注又は2週間隔皮下注	2週間隔皮下注	0, 2, 4週投与後4週間隔点滴静注又は週1回皮下注
投与量	3(-10)mg/kg	40-80mg	20-50mg/週	50-100mg	200-400mg	静注: 8mg/kg 皮下注: 162mg	200mg	静注: 500mg~1g 皮下注: 125mg

文献8)より改変

この他抗TNF製剤インフリキシマブのバイオシミラーが2剤市販されている<sup>8,9)</sup>。

生物学的製剤は、治験や臨床研究等により、RAの臨床症状の改善、関節破壊進行抑制、身体機能の改善が最も期待できる薬剤としてその有用性が認知されているが、その反面、感染症、特に結核、肺感染症の副作用には注意が必要である<sup>7,10)</sup>。感染症を初めとする有害事象の予防、早期発見、治療のための情報提供とそれによる安全使用を推進するため、日本リウマチ学会から「関節リウマチ(RA)に対するTNF阻害薬使用ガイドライン」等が発表されており、市販後調査の進展により随時内容改訂が行われている<sup>9)</sup>。

また、生物学的製剤は、薬剤費が高価であるうえ長期間の使用となるため、医療経済的側面からも、その使用には慎重であるべきである。一方で、関節破壊抑制を念頭に置いた早期治療の構築が必要であり、「関節リウマチ診療ガイドライン2014」では、RAと診断後、直ちにメトトレキサートや従来型抗リウマチ薬で治療を開始し、3カ月で症状の改善が見られない場合、治療を見直す必要があると示されている。その中で、生物学的製剤の使用は、予後不良因子(非常に高い疾患活動性、早期からの関節破壊、等)を有する場合、追加投与する指針が示されている<sup>11)</sup>。インフリキシマブについても、3カ月間のメトトレキサートによる治療によって十分な改善がみられない場合に限り対象患者として認められている<sup>9)</sup>。

## II. インフリキシマブ治療と疾患活動性の評価

### 1. インフリキシマブによる治療方法

インフリキシマブ(商品名:レミケード<sup>®</sup>)は、TNF- $\alpha$ に対する特異的なマウスの可変領域とヒトIgGの定常領域からなるキメラ型抗体製剤である。

標準的用法、用量は、メトトレキサートと併用して、体重1kgあたり3mg(3mg/kg)の点滴静注である。初回投与後は、2週、6週、それ以降8週間隔で投与を継続する。6週目の投与後、効果不十分または効果が減弱した場合には、段階的に10mg/kgまでの増量や最短4週間までの投与間隔の短縮を行うことができる。なお期間短縮の場合の投与量の上限は、6mg/kgである。

### 2. 疾患活動性評価<sup>7)</sup>

関節リウマチの病状や治療効果を評価する方法として、疾患活動性評価や治療効果評価が用いられている。疾患活動性評価には、欧州リウマチ学会が提唱するDAS(Disease Activity Score)等があり、治療前後の改善率を評価する治療効果評価には、関節の他に患者自身および医師による全般評価、患者による疼痛評価、C反応蛋白(CRP)または血沈(ESR)などの改善率を算定するACR(American College of Rheumatology)改善基準がある。

このうちDASは、関節の圧痛関節数、腫脹関節数、

患者による全般評価、ESRまたはCRPの4項目を用いてスコア化し、疾患活動性を判断する指標である。それには、観察対象関節が44関節であるDAS44と上肢中心の28関節に絞ら込んだDAS28があるが、日常診療には、簡素化されたDAS28が汎用されている。このスコアにより疾患活動性が高度(5.1を超える)、中等度(3.2～5.1)、低度(3.2未満)に分類され、2.6未満の場合は、臨床的寛解であると判定される。また、治療前後のDAS28を比較して治療効果を判断するEULAR改善基準もあり、治療の効果判定に利用されている(図1)。

### 3. 症状改善効果とインフリキシマブ血清中トラフ濃度の関係<sup>12)</sup>

近年の研究で、インフリキシマブの有効性(症状改善効果、関節破壊進行抑制効果)は、血清中トラフ濃度と相関することが明らかになってきた。薬剤を繰り返し投与すると、血清中濃度は増減を繰り返

しながら徐々に上昇し、最終的に一定の範囲内で増減を繰り返すようになる。トラフ濃度は、その時点の最低濃度のことであり、次回投与直前の血清中濃度である。

インフリキシマブ治療開始54週における、血清中トラフ濃度別のDAS28による臨床的寛解の達成、未達の比率では、達成の比率が著しく増加する血清中濃度の閾値が概ね $1\mu\text{g}/\text{mL}$ にあることが示されている(図2)。

このことから、インフリキシマブの有効性を発揮するためには、少なくとも血清中トラフ濃度を $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上に保つことが重要であり、それにより治療目標である臨床的寛解の達成が可能となると推測される。

## Ⅲ. 血清中インフリキシマブ濃度検出試薬(レミチェックQ<sup>®</sup>)について

### 1. 血清中濃度測定の意義、治療スキーム

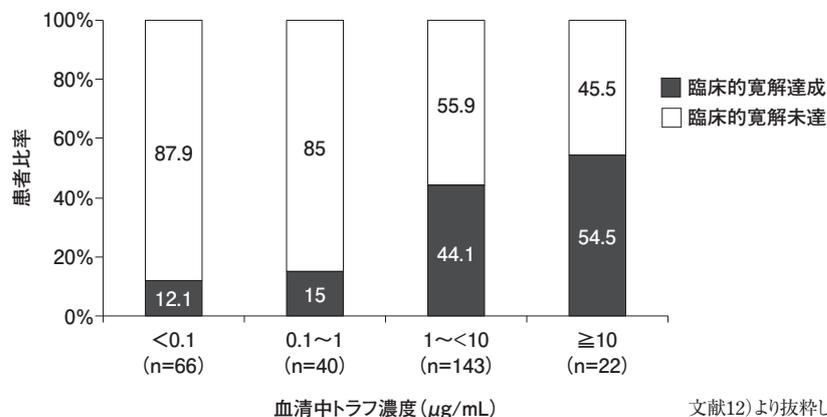
DAS28等の疾患活動性の評価指標は、RA患者の病態、病勢を評価するものである。この疾患活動性指標の推移も含めた結果から医師がインフリキシマブによる治療方針を見直す場合、診療経験によって見直しの内容およびタイミングに差が生じる可能性があり、インフリキシマブの有効性を十分に発揮できないことが懸念される。特に、インフリキシマブの効果不十分の場合、血清中濃度不足やTNF- $\alpha$ 以外のサイトカイン等が疾患活動性に強く影響している可能性が示唆されている。そのため、薬剤の血清

現在のDAS28	DAS28改善*		
	改善>1.2	0.6<改善 $\leq$ 1.2	改善 $\leq$ 0.6
低度(<3.2)	反応良好		
中等度(3.2~5.1)	中等度反応		
高度(>5.1)			反応なし

\* : 「治療前のDAS28」-「現在のDAS28」

文献7)より引用

図1 DAS28を用いたEULAR改善基準



文献12)より抜粋して転載

図2 治療開始54週におけるインフリキシマブの有効性と血清トラフ濃度の関係

中濃度を把握することが効果的な治療方針の見直しに繋がる。

2017年10月に保険適用されたレミチェック Q<sup>®</sup>によりインフリキシマブの有効性が示されている血清中濃度  $1\mu\text{g}/\text{mL}$  以上か未満かを判断することが可能となった。これにより、治療強化や他剤への変更の必要性が客観的に判断できる(図3)。また、迅速に結果が得られるイムノクロマト法であることから、インフリキシマブ投与直前に結果が判定でき、

その結果を当日の治療方針に反映させることが可能である。

## 2. 測定原理

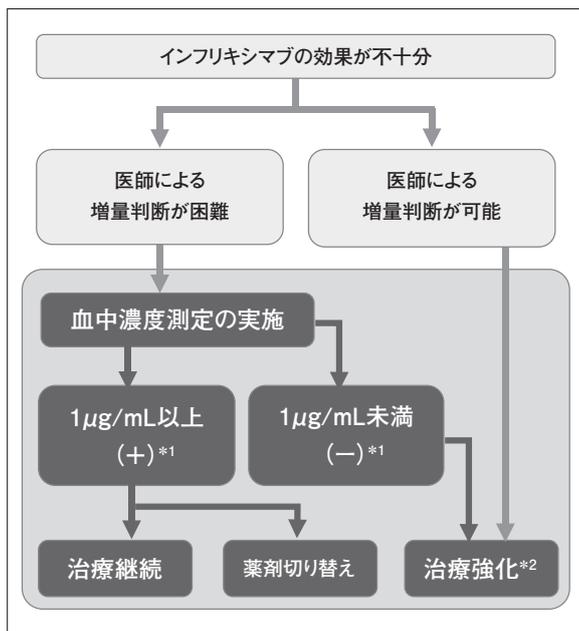
レミチェック Q<sup>®</sup> は、イムノクロマト法の原理に基づいて、血清中のインフリキシマブを検出する体外診断薬である。血清中のインフリキシマブは、まず金コロイド標識抗インフリキシマブマウスモノクローナル抗体(金コロイド標識抗体)と反応し、抗原-金コロイド標識抗体複合体を形成する。次に、抗原-金コロイド標識抗体複合体は、テストプレートの判定部分に固相された抗インフリキシマブマウスモノクローナル抗体(固相化抗体)と反応し、固相化抗体-抗原-金コロイド標識抗体複合体を形成する。この複合体の金コロイドが集積してテストラインが出現する。

血清中のインフリキシマブを検出し発色したラインの強さと、同時に測定するカットオフコントロールのラインの発色の強さを比較し、血清中のインフリキシマブ濃度が  $1\mu\text{g}/\text{mL}$  未満か  $1\mu\text{g}/\text{mL}$  以上かを判定する(図4)。

## 3. 臨床検体での正確性

インフリキシマブ投与中の RA 患者(156例)を対象とした治験及び臨床研究での血清中濃度の検討に用いられた ELISA 法<sup>11)</sup>と本法(イムノクロマト法)との相関性評価を実施した。

その結果、 $1\mu\text{g}/\text{mL}$  以上一致率、 $1\mu\text{g}/\text{mL}$  未満一



\*1: カットオフ  $1\mu\text{g}/\text{mL}$  は、インフリキシマブの国内増量試験により設定  
Takeuchi T et al., Mod Rheumatol. 2009; 19: 478-487

\*2: 最大用量まで治療強化後の場合は、治療継続または薬剤切り替えを考慮する

図3 血清中濃度測定を用いた RA 患者の治療スキーム

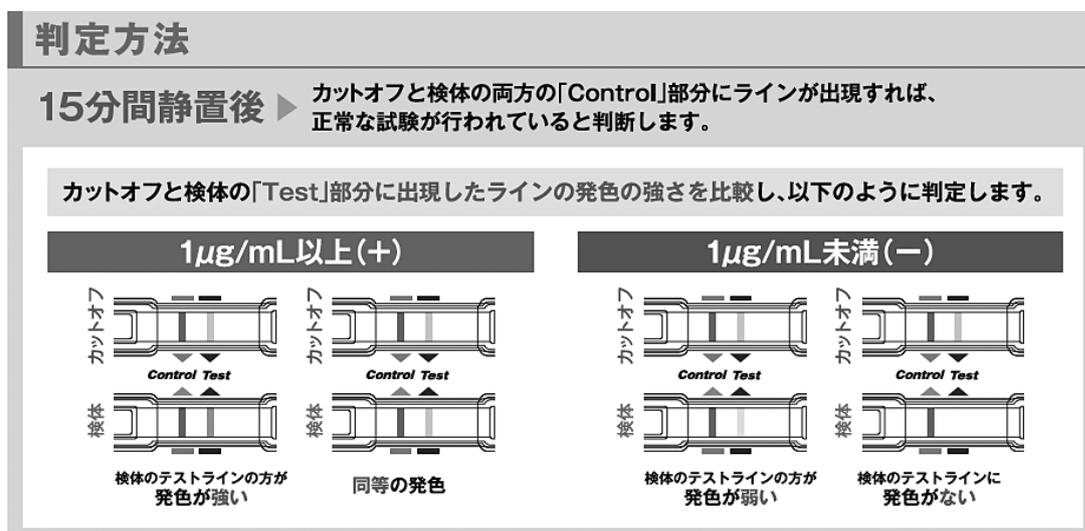


図4 判定方法

		ELISA法		Total
		≥1μg/mL	<1μg/mL	
イムノクロマト法	≥1μg/mL	134	0	134
	<1μg/mL	5	17	22
Total		139	17	156

一致率 ≥1μg/mL : 96.4% (134/139)  
 <1μg/mL : 100.0% (17/17)  
 全体 : 96.8% (151/156)

図5 ELISA法との相関性評価結果

致率、全体一致率ともに90%以上となり両者間には相関性が認められた(図5)。結果の乖離が見られた5例のELISA法測定結果は、1.03～1.37μg/mLであったことから、本法は、ELISA法と同等の精度を示し、1μg/mL以上か未満かの判定において正確性が高いことが示された。本法で血清中濃度を確認することにより、インフリキシマブの有効性が示されている血清中トラフ濃度1μg/mL以上か未満かの迅速な判断が可能である。

## おわりに

RA治療において生物学的製剤の効果は、自覚症状の改善だけでなく、骨関節破壊の阻止、身体機能の正常化、さらには、薬剤を中止できる寛解も可能であるとされている。その高い治療効果をもとに、治療目標が著しく向上し、また目標達成に向けた治療が世界的に普及し、RA治療における臨床的寛解は現実的なものとなった。一方で、患者個々の治療効果の重要性が指摘され、個別化治療も重要な課題となっており、客観的指標を用いて治療薬を最適化する必要がある<sup>6)</sup>。

インフリキシマブ治療においては、その有効性がトラフ濃度と相関することが明らかになっている。そのため、血清中濃度は、治療方針の見直しの客観的指標として有用であり、インフリキシマブ治療の最適化に繋がる。最低有効血清中濃度以上か未満かを迅速に判断できる本法の導入により、個々の患者

に適した治療方針の見直しが可能となり、インフリキシマブの効果を最大限に生かすことができる。このことにより関節リウマチ患者の大幅なQOL向上に繋がると期待される。

## 文 献

- 1) Fuchs HA, et al., Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *J Rheumatol* .1989 ; **16** : 585-591.
- 2) 竹内勤. 関節リウマチにおける Treat to Target 治療戦略. *日本内科学会誌*. 2014 ; **103**(9) : 2321-2327.
- 3) Takeuchi T, et al., Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: one-year outcome of joint destrucon (RECONFIRM-2J). *Mod Rheumatol*. 2008 ; **18** : 447-454.
- 4) Kameda H, et al., Etanercept (ETN) with methotrexate (MTX) is better than ETN monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX therapy: a randomized trial. *Mod Rheumatol*. 2010 ; **20** : 531-538.
- 5) Nishimoto N. et al., Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomized controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis*. 2007 ; **66** : 1162-1167.
- 6) 竹内勤. 関節リウマチ治療の最新の進歩と今後の課題. *日本内科学会誌*. 2015 ; **104**(9) : 1773-1782
- 7) 一般社団法人日本リウマチ学会生涯教育委員会, 公益財団法人日本リウマチ財団教育研修委員会. *リウマチ病学テキスト*. 東京: 診断と治療社; 2016.
- 8) 竹内勤ほか. *ファーマナビゲーター リウマチ～生物学的製剤編～*. 東京: メディカルレビュー社; 2010. 22-42
- 9) 一般社団法人日本リウマチ学会, 関節リウマチ (RA) に対するTNF阻害薬使用ガイドライン(2017年3月21日改訂版), [http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline\\_TNF.html](http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_TNF.html)(引用2017/12/01)
- 10) Takeuchi T, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheumatol Dis*. 2008 ; **67** : 189-194.
- 11) 川人豊. 関節リウマチ診療ガイドライン. *日本臨床*. 2016 ; **74**(6) : 939-943.
- 12) 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*. 2009 ; **19** : 478-487.