



乾癬治療における生物学的製剤の 量的評価と質的評価： 抗 TNF- α 抗体を中心として

東京大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授

佐藤伸一

● 要旨

乾癬に対して、新しい生物学的製剤が相次いで上市され、どのように使い分けるかが重要な課題となっている。生物学的製剤の評価は PASI 75 達成率や PASI 90 達成率といった量的な指標に基づいて行われることが多いが、量的評価だけでは十分ではない。各種生物学的製剤のターゲットとなるサイトカインが、乾癬の病態でどのような位置づけにあるのかを十分に理解した上で、それに基づいた質的な評価が求められる。本稿では、生物学的製剤の量的評価と質的評価について、抗 TNF- α 抗体を中心と考えてみたい。

1. はじめに

2010 年、乾癬の治療に抗 tumor necrosis factor (TNF)- α 抗体であるインフリキシマブ、アダリムマブが初めて導入されて以来、乾癬治療は飛躍的に進歩した。その後、抗 interleukin (IL)-12/IL-23 抗体、抗 IL-17A 抗体、抗 IL-17RA 抗体が相次いで上市され、乾癬治療における生物学的製剤の選択肢は増加の一途をたどっている。当初、有効性は psoriasis area and severity index (PASI) 75 達成率で評価されていたが、生物学的製剤の有効性が高まってきたことから、最近では PASI 90 達成率が主な評価指標となりつつある。それでは、新しい生物学的製剤が示す、80%を越える華々しい PASI 90 達成率という指標は、本当に生物学的製剤の本質なのであろうか？ PASI 90 達成率という量的指標のみで生物学的製剤を選択することは正しいのであろうか？ 生物学的製剤の選択に際しては、PASI 達成率といった量的指標の比較のみではなく、生物学的製剤の本質である質的指標に基づいて行うべきと

考える。

本稿では、生物学的製剤の量的評価と質的評価について、最も早期から導入され、正しい量的評価および質的評価が現在求められている抗 TNF- α 抗体を中心に概説する。

2. 生物学的製剤の量的評価

1) 生物学的製剤における効果と副作用の関係

生物学的製剤は免疫グロブリンであるため、低分子化合物とは異なり元来生体に存在する物質である。それ故、生物学的製剤は安全に使用できる用量の幅が広い、つまり安全域が広い薬剤といえる。一方、低分子化合物は人工的に合成された物質であり、生体には存在しない。したがって、低分子化合物はその薬理作用とは必ずしも関係しない多彩かつ予測できない副作用が出現する。それ故、図 1 に示すように低分子化合物では用量を上げれば、もちろん効果も上がるが、それに比して副作用がさらに増えるため至適用量をあまり高い用量に設定できない。これに対して、免疫グロブリンである生物学的製剤は、

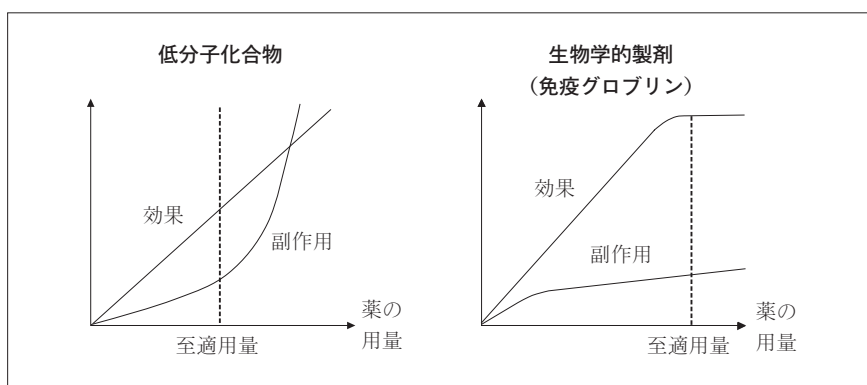


図1 従来の人工的に合成された化合物と比較した、生物学的製剤の用量設定の特徴

用量を上げれば効果も上がるが（最終的にはプラトーに達する）、用量依存的に副作用は増えないため高い用量設定が可能となる。

このように考えると、生物学的製剤の場合には、後に発売された生物学的製剤は、先に発売された生物学的製剤の有効性を上回るように高い用量設定を行うことが可能となることが理解できる。これは、いわゆる“後出しじゃんけん”のようなもので、後に発売された生物学的製剤は、先に発売されている生物学的製剤のPASI 75達成率などの量的指標を参考に、それを凌ぐように高い用量設定や、特にローディングにおいて頻繁な投与回数の設定を行ってきたのである。したがって、後に発売された生物学的製剤の有効性の方が高く見えるのは当然である。

しかし、これは先に発売された生物学的製剤が、後に発売された生物学的製剤に効果の面で劣るということではない。インフリキシマブやアダリムマブの場合は、本邦では乾癬で最初に使用された生物学的製剤であったことから、安全性を重視するという慎重な姿勢に基づいて用量を低めに設定したことによるものである。また、最近ではPASI 90達成率で有効性が判定される傾向にあるが、当時はPASI 75達成率が有効性の指標として使用されていたため、高い用量設定が行われなかったことも一因である。

したがって、インフリキシマブやアダリムマブなどの先に発売された生物学的製剤も増量すれば、後に発売された生物学的製剤と同等あるいはそれ以上の有効性を有することが理解される。このように考えると、インフリキシマブの場合、倍量である10 mg/kgが最適の用量であり、元々の5 mg/kgが少なめの用量設定であったといえる。同様に、アダリ

ムマブも倍量である80 mgが最適の用量であり、元来使用していた40 mgが少ない用量であったといえる。

2) 抗薬物抗体の、生物学的製剤の血中濃度を与える影響

生物学的製剤の血中濃度は①投与する生物学的製剤の濃度と②生物学的製剤に対する抗体の存在で規定される（図2A）。抗インフリキシマブ抗体や抗アダリムマブ抗体が産生される頻度は、それぞれ5.4～43.6%、6～45%と報告されている¹⁾。また、抗インフリキシマブ抗体や抗アダリムマブ抗体の濃度の上昇は、有効性の減弱と相関することから、産生される抗薬物抗体のほとんどが中和抗体と考えられている。

このような生物学的製剤に対する抗体が産生されると、生物学的製剤の血中濃度が低下することも示されている（図2A）。例えば、インフリキシマブをサルに投与し、その後¹²⁵Iで標識した抗インフリキシマブ抗体を投与すると、インフリキシマブと抗インフリキシマブ抗体からなる免疫複合体が急速に形成される。この免疫複合体の半減期は35時間であり、一方で免疫複合体を形成しない場合には86時間であることより、免疫複合体が形成されると血中からのクリアランス（排泄）が増加することが明らかにされている。その結果、インフリキシマブの血中濃度が低下し、効果が減弱する²⁾。このように、体内に侵入してきた異物（この場合には、生物学的製剤）に対して形成される免疫複合体は、異物を速やかに体外に排泄する重要な生体防御機構である。したがって、生物学的製剤とそれに対する抗体による免疫複合体は、生物学的製剤の排泄を増加さ

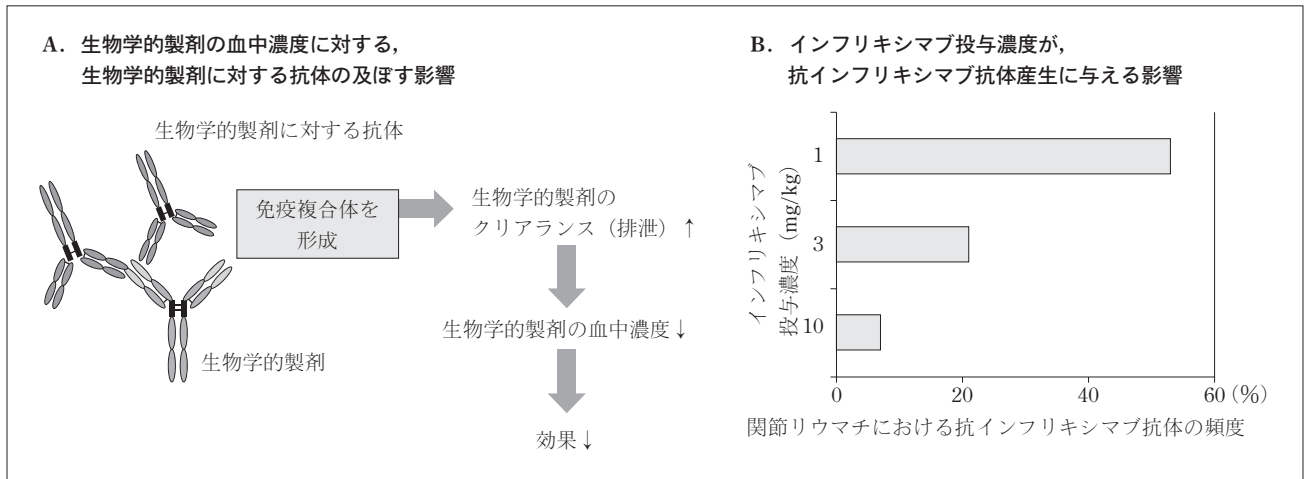


図 2

せ、生物学的製剤の血中濃度を低下させることによって効果を減弱させる。

3) 免疫複合体による望ましくない作用

生物学的製剤と、それに対する抗体の反応により形成される免疫複合体は、血管炎や血栓塞栓症を頻度は低いながらも誘発する可能性があることが、関節リウマチで報告されている^{3) 4)}。したがって、ある生物学的製剤に対して抗体が産生されると、免疫複合体の形成によって生物学的製剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するだけでなく、血管炎や血栓塞栓症などといった望ましくない作用を呈する可能性がある点に留意する必要がある。したがって、可能な限り生物学的製剤に対する抗体を産生させないための戦略が不可欠となる。

4) 生物学的製剤に対する抗体を産生させないための戦略

生物学的製剤に対する抗体を産生させないための戦略としては、生物学的製剤の投与量を増加させることが最も効果的である。関節リウマチに対して、インフリキシマブの投与濃度と抗インフリキシマブ抗体の産生頻度を検討した研究では、抗インフリキシマブ抗体の産生は、投与するインフリキシマブの濃度を増加させると、それに応じて飛躍的に減少することが示されている (図 2B)⁵⁾。

また、我々の検討では、アダリムマブにおいても投与量が 40 mg では抗アダリムマブ抗体価が平均 3～6 カ月後に有意に上昇したが、倍量である 80 mg を 3 回目から使用すると、6 カ月後でも抗アダリムマブ抗体の産生がみられなかった (未発表データ)。

このように、生物学的製剤の投与濃度を増加させるだけで、生物学的製剤に対する抗体産生を著しく減少させることが可能となる。抗薬物抗体産生を抑制するという観点から考えれば、生物学的製剤の投与量を最大限まで増量することが最も効果的である。

生物学的製剤を増量する以外に、メトトレキサート (methotrexate ; MTX) などの免疫抑制薬の併用によって、抗薬物抗体の産生を抑制しうる可能性も指摘されている。関節リウマチや炎症性腸疾患 936 例のメタ解析では、MTX やアザチオプリンを併用すると、抗薬物抗体産生率を約 47% 減少できることが示されている⁶⁾。対照的に、アダリムマブで治療された乾癬患者では、MTX の併用は抗薬物抗体産生の頻度を減少させることはできなかったと報告されている⁷⁾。とはいえ、解析された 80 例中、MTX の併用はわずか 8 例に行われたのみで、結果の解釈には注意が必要である。一方、関節リウマチでは、MTX の併用は用量依存的に抗アダリムマブ抗体産生を抑制することが示されている⁸⁾。疾患によって MTX 併用の効果が異なり、これまでのデータでは、乾癬において単に免疫原性を低下させるためだけに、MTX を併用することは推奨されていない。

5) 抗 TNF- α 抗体の増量オプション

アダリムマブでは、承認時より「効果不十分な場合には 1 回 80 mg まで増量できる」という増量オプションが存在した。一方、インフリキシマブについては、2016 年 5 月に世界に先駆けて乾癬における 10 mg/kg までの増量および投与間隔の短縮が承認された。

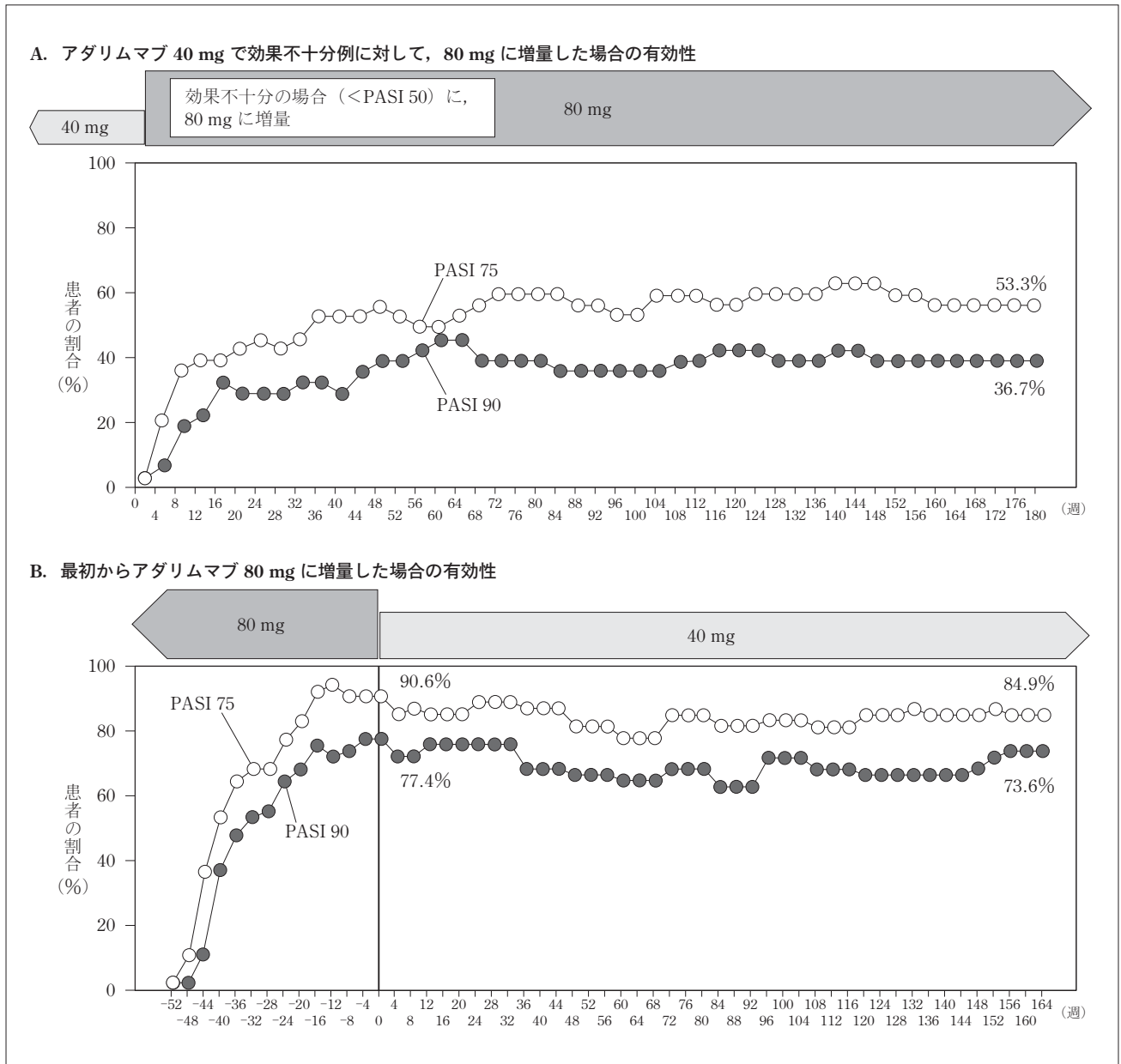


図3 TIGER試験における早期増量の有効性

6) 生物学的製剤による増量の有効性

a) アダリムマブ

アダリムマブの増量の有効性については、169例の乾癬患者を対象としたTIGER試験で評価されている⁹⁾。この試験では、通常量の40 mgの投与によってPASI 50を達成できない場合に80 mgへの増量が行われた(図3A)。増量によって、PASI 75達成率は53.3%、PASI 90達成率は36.7%まで上昇し有効性が認められた。しかし、PASI 75達成率は53.3%にすぎず、その効果は必ずしも満足できるものではないことも同時に認識された。

本試験において、通常量の40 mgの投与によ

ってPASI 50を達成できない場合とは、抗アダリムマブ抗体が産生され、アダリムマブの血中濃度がPASI 50改善を達成する濃度まで上昇しなかったことを意味している。つまり、既に抗アダリムマブ抗体が産生された状態で、アダリムマブを増量しても、ある程度の効果はあるものの、十分な増量効果を発揮することができないことが示された。

一方、最初から倍量のアダリムマブ80 mgを投与した場合には(図3B)、PASI 75達成率は90.6%、PASI 90達成率は77.4%まで上昇し、極めて高い有効性が認められた。さらに、安定した後に40 mgに減量しても効果は維持されていた。したが

て、増量するのであれば、効果が減弱してからではなく、最初から行う方がより効果的であることが示された。

早期から増量を行った方が効果的である理由として、早期から増量を行った方が抗薬物抗体の産生が抑制されるため、有効性がより高まるということが考えられる。実際に、尋常性乾癬患者 169 例を対象とした解析では、アダリムマブ 40 mg の平均トラフ濃度が 4.5 $\mu\text{g/mL}$ であったのに対して、倍量である 80 mg の平均トラフ濃度は 13.9 $\mu\text{g/mL}$ と 3 倍以上の血中濃度の増加がみられた。投与した抗体濃度は 2 倍であるにもかかわらず、血中濃度は 3 倍以上になった理由としては、倍量の 80 mg を投与した場合には抗アダリムマブ抗体の産生が抑制され、アダリムマブとの免疫複合体形成が減少し、アダリムマブの排泄が低下し、最終的にはアダリムマブの血中濃度が上昇したことによると考えられる。

この点について、前述のごとく、我々はアダリムマブを 3 回目の投与から 80 mg に増量した場合、平均 6 カ月経っても抗アダリムマブ抗体が産生されていないことを確認している（未発表データ）。乾癬や関節リウマチでは、抗アダリムマブ抗体は、通常 6 カ月以内に産生されると報告されていることから、アダリムマブ 80 mg 投与は抗アダリムマブ抗体産生を抑制しているものと考えられる。

このようにアダリムマブを早期から倍量投与すると、抗アダリムマブ抗体産生を抑制するため血中濃度が 3 倍以上となり、その結果有効性が高まると考えられる。一方で、効果不十分例で増量した場合には、既にかかなりの量の抗アダリムマブ抗体が産生されているため、アダリムマブを倍量にしても、その多くが抗アダリムマブ抗体と結合し、免疫複合体を形成して、速やかに排泄されてしまうため、血中濃度が低下し、その結果、効果が減弱するものと考えられる。したがって、アダリムマブを増量するのであれば、臨床的に効果不十分が明確となる前に、可能な限り早期に増量することが望ましいといえる。

b) インフリキシマブ

インフリキシマブでは、増量オプションの承認取得に際して国内第Ⅲ相試験（増量試験）が行われた¹⁰⁾。エントリーされた患者背景の特徴として、①インフリキシマブ増量開始前の PASI スコアは、治療開始前と同程度にまで悪化しており、②増量開

始前、58.8%の患者で血清中インフリキシマブ濃度は検出限界以下まで低下していた（つまり、抗インフリキシマブ抗体が産生され、インフリキシマブの血中濃度が低下していた）。このように、増量試験ではインフリキシマブ 5 mg/kg を投与していても反応が悪く、治療開始前の状態にまで悪化した患者が対象となっていた。

このような対象の乾癬患者であっても、倍量投与によって PASI 75 を 44% で達成した。また、PASI 75 達成率が上昇するにつれて、血清中インフリキシマブ濃度の上昇も認められた。したがって、インフリキシマブ 5 mg/kg に反応しない乾癬患者においても、インフリキシマブ 10 mg/kg の倍量投与の有効性が認められた。しかし、アダリムマブと同様に、インフリキシマブ通常量で既に反応が悪くなっている患者に増量しても、PASI 75 達成率は 44% にすぎず、必ずしも満足できる結果が得られないことも改めて認識された。

アダリムマブでは、前述のごとく早期から増量し、抗アダリムマブ抗体の産生を抑制することによって高い効果が得られることが示されている。それでは、インフリキシマブにおいても、できるだけ早いタイミングで増量する方が良いのであろうか？

この疑問に答えるため、投与 4～6 回目にインフリキシマブ 10 mg/kg に増量した早期増量群と、7 回目以降に 10 mg/kg に増量した後期増量群に分けて解析を行った（未発表データ、**図 4**）。まず、倍量 4 カ月後の時点での PASI 75 達成率については、両群とも 100% と有意差を認めなかった。一方、PASI 90 達成率については、両群とも倍量直前では 0% であったが、倍量 4 カ月後には早期増量群では 100% となり、対照的に後期増量群では 0% であった。

これについては、早期増量群では抗インフリキシマブ抗体がまだ産生されていないか、あるいは産生されていたとしても少量であるため、インフリキシマブの血中濃度が増量に応じて増加したためと考えられる。一方、後期増量群では、恐らく既に十分量の抗インフリキシマブ抗体が産生されているため、投与したインフリキシマブは体外に排泄され、増量しても血中濃度が PASI 90 を達成するのに十分なレベルまで上昇しなかったものと考えられる。

したがって、この結果はインフリキシマブでも増

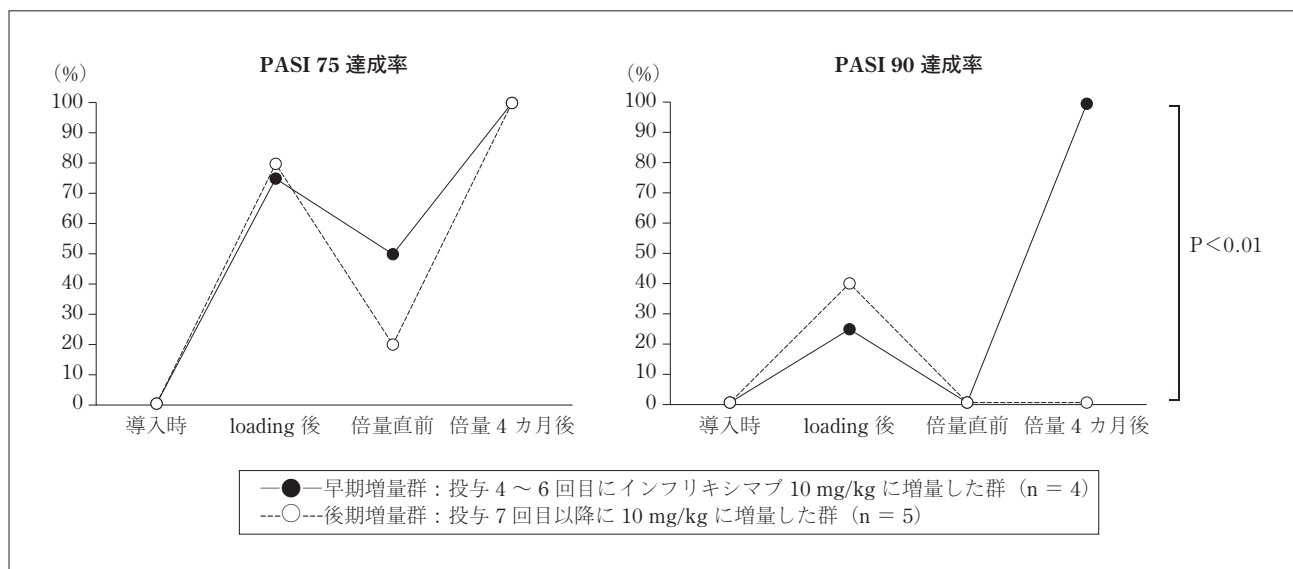


図4 インフリキシマブ早期増量の有効性

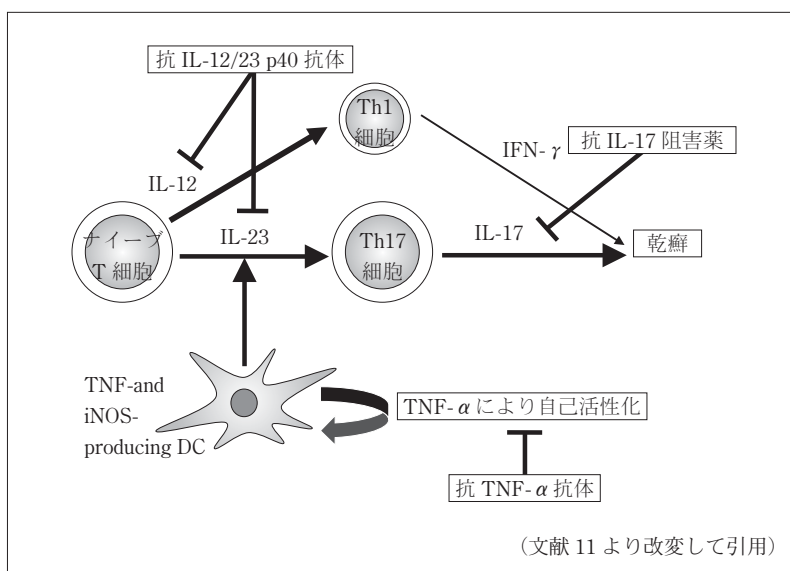


図5 乾癬の病態と生物学的製剤

量するのであれば可能な限り早期に、最大限 10 mg/kg への増量が望ましいということを意味している。さらに、抗インフリキシマブ抗体産生を最大限に抑制するという観点から考えると、増量が可能な、最も早い時期である 4 回目の時点で増量することが勧められる。臨床的に効果不十分を確認してから増量すると、既に抗インフリキシマブ抗体が産生されている可能性が高く、十分な増量効果を発揮できないと考えられる。また、前述のごとく、そもそもインフリキシマブでは用量は少なめに設定されていた点を勘案すると、効果不十分とは関係なく、4 回

目から増量する方が、有効性を上げるだけでなく、抗インフリキシマブ抗体産生を抑制することによって、血栓塞栓症や血管炎などといった免疫複合体による好ましくない作用を回避することも可能となることから、安全性の面でも望ましいと考えられる。

3. 生物学的製剤の質的評価

1) 乾癬の病態における、TNF-α, IL-12/23, IL-17 の関与

生物学的製剤に対して質的評価を行う際に、それぞれの生物学的製剤の標的分子 (TNF-α, IL-

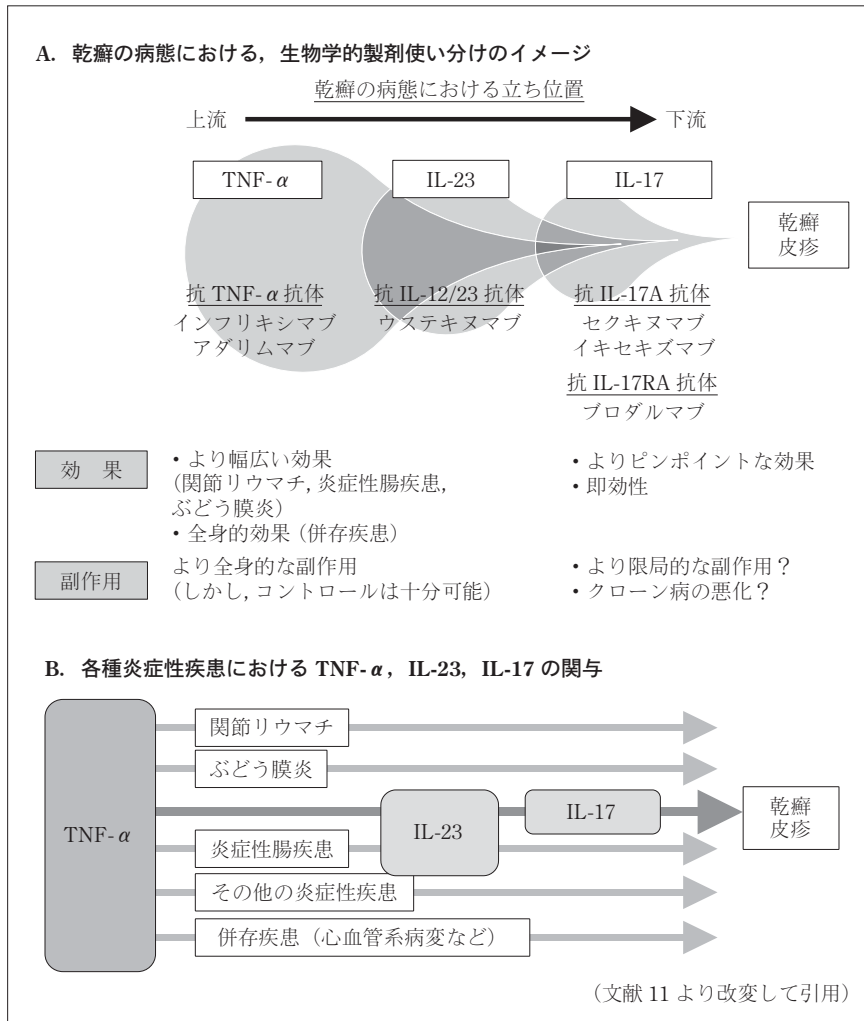


図 6

12/23, IL-17) の，乾癬の病態における関与について理解することは必須である (図 5)¹¹⁾。

乾癬の病態で，最終的なエフェクター細胞となるのは IL-17 を産生する Th17 細胞である。ナイーブ T 細胞より誘導された Th17 細胞は，樹状細胞から産生される IL-23 によって維持される。実際にマウス皮膚に IL-23 を皮下注射するだけで乾癬様の皮疹と IL-17 発現が誘導されることが示されている¹²⁾。この IL-23 を産生する樹状細胞 (dendritic cell ; DC) は，TNF- α と誘導型一酸化窒素合成酵素 (induced nitric oxide synthase ; iNOS) を産生することから，TNF-and iNOS-producing DC (Tip-DC) と呼ばれ，TNF- α の主要な産生細胞となっている。さらに，Tip-DC は自身が産生する TNF- α によって活性化し，いわゆる自己活性化によって活性化¹³⁾。したがって，乾癬の病態では TNF- α

は最も上流の Tip-DC のところで，自己活性化を来すサイトカインとして働くと考えられている。

このように，乾癬の病態は，上流から TNF- α ，IL-23, IL-17 が連続的に働き，皮疹が形成される。実際に TNF- α 阻害薬による治療開始 1 カ月後には，乾癬皮疹部で TIP-DC が産生する TNF- α が減少するとともに，IL-23p19 の発現が有意に減少することが示されている¹³⁾。以上より，TNF- α 阻害薬は，Tip-DC の TNF- α による自己活性化を抑制することによって，その下流の IL-23 や IL-17 産生を抑制し，効果を発揮するものと考えられる。

Th17 細胞は IL-17, IL-22 などのサイトカインを産生し乾癬の皮疹を誘導する。IL-17 の表皮細胞への作用として，LL-37 などの抗菌ペプチドの発現亢進，表皮細胞からの炎症性サイトカインやケモカイン産生誘導，表皮への好中球遊走促進，表皮細胞の

増殖などがあげられる。これらの複数の作用が相俟って、最終的に乾癬の皮疹を形成すると考えられている。

2) 各種生物学的製剤の質的指標

以上の考察を踏まえて、乾癬の病態モデルにおける、TNF- α 、IL-23、IL-17と乾癬皮疹の関係のイメージを図6に示す。最も上流に位置するTNF- α を阻害する抗TNF- α 抗体は、より幅広い効果を有し、乾癬以外にも、関節リウマチ、炎症性腸疾患、ぶどう膜炎といった様々な炎症性疾患に対しても有効である。さらに、抗TNF- α 抗体は全身的な効果を有し、虚血性心疾患、心筋梗塞、脳血管障害、高血圧、糖尿病、血中脂質異常、メタボリック症候群などの乾癬の併存疾患への効果も期待できる。一方で、TNF- α は前述のごとく、様々な炎症経路に関わっているため、抗TNF- α 抗体でTNF- α を抑制することは、より全身的な副作用に繋がる可能性がある。しかし、抗TNF- α 抗体による副作用は、長い使用経験に基づいた対策により、コントロールは十分可能である。

これに対し、最も下流に位置するIL-17を阻害するIL-17阻害薬は、よりピンポイントな効果を有し、即効性であることが期待できる。乾癬に対して特異性は高いものの、抗TNF- α 抗体が有効性を示す関節リウマチ、炎症性腸疾患、ぶどう膜炎といった他の炎症性疾患に対しては無効であるばかりか、クローン病に対しては稀ながらむしろ悪化させうることが知られている。副作用については、そのピンポイントな作用機転より、より限局的な副作用となることが予想される。しかし、前述のごとく、IL-17阻害薬はいずれも炎症性腸疾患、特にクローン病を悪化させることがあるため注意を要する。

これまで解説してきた、図6に示す各種生物学的製剤の特性については、生物学的製剤の用量を増加させてもPASIなどの量的指標と異なり、実現することは不可能であるため、量的な差ではなく、質的な相違であるといえる。したがって、図6に示す各種生物学的製剤の特性は、質的指標と位置付けることができ、どの生物学的製剤を選択するかを質的に評価する上で重要となる。

4. ま と め

PASI達成率などの生物学的製剤の量的指標については、各生物学的製剤の本質を必ずしも反映していない。先に発売された生物学的製剤も増量すれば、後に発売された生物学的製剤と同等ないしはそれ以上の有効性を示しうる。また、増量について不必要に慎重になる必要はないと考えられる。むしろ、増量することによって抗薬物抗体の産生を抑制することができ、それは免疫複合体による望ましくない反応を抑制することになるため、増量の方がむしろ安全性が高くなる可能性があるともいえる。増量するタイミングについては、抗薬物抗体が産生される前に、可能な限り早期から行うことが肝要である。また、抗薬物抗体産生を抑制するために最大限の増量を行うことも重要である。

生物学的製剤の選択に当たって重要なのはPASIなどの量的指標ではなく質的指標である。質的指標としては乾癬の病態における、それぞれのサイトカインの位置づけの理解が重要である。抗TNF- α 抗体は、乾癬のみならず様々な炎症性疾患の炎症経路を抑制するという特性を有し、それが心血管病変、糖尿病などの併存疾患のリスク低減にも繋がっているという質的特徴がある。一方で、IL-17阻害薬は、乾癬に特異的で、ピンポイントな効果を有し、他の炎症経路を阻害しないことから安全性が高いことが予想される。生物学的製剤を選択する際には量的指標のみならず、質的指標を十分に勘案することが肝要である。

文 献

- 1) Hsu L, et al : Br J Dermatol **170** : 261, 2014.
- 2) Rojas JR, et al : J Pharmacol Exp Therap **40** : 39, 2013.
- 3) Korswagen, LA et al : Arthritis Rheum **63** : 877, 2011.
- 4) Bakkour W, et al : Clin Exp Dermatol **37** : 562, 2012.
- 5) Maini RN, et al : Arthritis Rheum **41** : 1552, 1998.
- 6) Garcês S, et al : Ann Rheum Dis **72** : 1947, 2013.
- 7) Menting SP, et al : JAMA Dermatol **150** : 130, 2014.
- 8) Kriekkaert CL, et al : Ann Rheum Dis **71** : 1914, 2012.
- 9) Asahina A, et al : J Dermatol **42** : 1042, 2015.
- 10) Torii H, et al : J Dermatol **44** : 552, 2017.
- 11) 佐藤伸一 : 診療と新薬 **53** : 971, 2016.
- 12) Zheng Y, et al : Nature **445** : 648, 2007.
- 13) Zaba LC, et al : J Exp Med **204** : 3183, 2007.