

生物学的製剤

東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野教授

亀田 秀人

（聞き手 齊藤郁夫）

齊藤 「生物学的製剤」についてうかがいます。生物学的製剤はいつごろから使われ出しているのでしょうか。

亀田 関節リウマチに対して日本で使われるようになったのは、2003年のインフリキシマブという製剤が最初です。ただ、米国では1990年代末頃から使われるようになっていきます。

齊藤 これはどういうものなのでしょう。

亀田 生物学的製剤には、TNFというサイトカインを阻害する製剤、そしてインターロイキン6というサイトカインを阻害する製剤、さらにはT細胞の活性化を抑える製剤がありますが、いわゆる低分子の化合物とは違って、抗体、あるいは抗体の一部を利用したような高分子の蛋白製剤です。

齊藤 そういったものがリウマチの病態で悪い作用をしている。それを止めてしまうという考えですか。

亀田 かなりピンポイントに抑えることができます。抗体製剤というものは特異性が非常に高いものですから、

標的とした分子の働きだけをかなり選択的に抑えて、それ以外の影響が少ない。こういったオフターゲット作用が少ないことが、生物学的製剤の大きな特徴になっています。

齊藤 それらの物質については、どういった研究があったのですか。

亀田 関節リウマチの患者さんの血液中、より重要なのは関節液中、あるいは関節滑膜中において、例えばTNFなどの発現が高いことが知られるようになりました。そして、その発現の高いものが関節炎を起こすのか、トランスジェニックマウスなどの研究で確かめられました。そして最終段階としては、そのようなトランスジェニックマウスの関節炎、あるいは別のモデルにおける関節炎に対して、例えばTNFに対する抗体製剤などを投与し、その関節炎がコントロールされるということから、ヒトの臨床試験に道筋ができました。

齊藤 こういう物質が悪い作用をしているとはあまり考えられなかったと

思うのですが、先生はいかがですか。

亀田 私自身は、医師になって一番最初に上司からやるように言われた研究が、関節リウマチ患者さんにおけるTNFを測定して、それが重要であることを確認する作業でした。ただ、当時はまだTNFという物質よりもインターロイキン1という物質のほうが主なサイトカインではないかと考えられていたのです。これはマウスなどにおいてはむしろそれが重要だったからでした。しかし実際にヒトの関節リウマチでは、マウスの関節炎モデルとは異なり、インターロイキン1よりもTNFのほうが重要なサイトカインであることがわかり、現在のこのようなTNFに対する生物学的製剤が画期的な効果を示す時代に至りました。私としては感慨深いものがあります。

齊藤 今のような物質、動脈硬化の中でも悪く作用しているといわれていますね。どうなのでしょう。

亀田 関節リウマチの患者さんは、一般の方に比べて動脈硬化の進展が早い。動脈硬化に関連する心血管イベントなどのリスクも2倍ぐらいに増加していることが知られています。また、例えば生物学的製剤などによって関節リウマチを十分にコントロールすることで、そういった心血管イベントリスクを十分に低下させられることも報告されています。

齊藤 実際、どういった患者さんが

適応になるのでしょうか。

亀田 生物学的製剤を最初に使うことは一般的に推奨されていません。これは薬剤の費用が比較的高いことにも関係しています。ですので、一般的にはいわゆる従来型低分子抗リウマチ薬と呼ばれるようなメトトレキサート、サラゾスルファピリジンなどを最初に使って、それらの薬剤でコントロールが不十分な患者さんに、次の治療の一手として生物学的製剤が開始されます。

齊藤 そうしますと、リウマチの活動性がある程度強い患者さんということになりますか。

亀田 活動性を我々が把握するときには総合的な指標を用います。患者さん自身の評価も重要です。医師の診察も重要です。また、血液検査における炎症反応なども重要であって、こういったものを組み合わせた総合的な疾患活動性指標を目安にし、中等度以上の活動性が残っている患者さんに対して、最初に使った従来型低分子抗リウマチ薬に生物学的製剤を併用することを考えます。

齊藤 罹病期間としては短めの人になるのでしょうか。

亀田 必ずしもそうではありません。例えば、新規発症のリウマチの患者さんで、最初の治療で3カ月から半年見て、その次に生物学的製剤を開始する場合があります。かなり罹病期間が長く、ずっとコントロールがうまくいか

なかった患者さんが、例えば専門医のところによりやく紹介されて、そこで初めて使われることは残念ながら現在でもあります。また、長い経過の中で、ずっと落ち着いていたにもかかわらず、何らかのきっかけによって関節リウマチがぶり返してしまった。そういった場合に、生物学的製剤を併用するという場合もあるので、ケース・バイ・ケースになります。

齊藤 使用法はどうですか。

亀田 点滴製剤、皮下注射製剤がありますが、それぞれの製剤ごとに投与間隔などが決まっているので、それに合わせて行うことになります。また、同じ製剤でも点滴静注と皮下注射の両方がそろっている薬剤もあります。

齊藤 いつまで続けるかについてはどうでしょう。

亀田 これはまだ決まっていはいないのですが、半年間、寛解といういい状態が続いた患者さんの場合には止めることを私は積極的に考えるようにしています。それは、患者さん自身の経済的負担のみならず、日本全体あるいは世界的な医療経済を考慮してという部分もありますが、それによって出口をできるだけ広げることによって、将来的に生物学的製剤の入り口が窮屈になってしまうことを、今から防ぎたいと考えているからです。

齊藤 半年で止めて、そのままいける人はどのぐらいいるのですか。

亀田 大ざっぱなデータとしては、半分ぐらいの人が、少なくとも1年以上はいい状態で持続することがわかっています。また、不幸にして止めた後、比較的早期に再燃してしまった場合でも、止めた生物学的製剤を直ちに再開することで、ほとんどの患者さんがまた元の寛解状態に戻れることもわかっています。それほど止めるというリスクが高いわけではないと思います。

齊藤 費用の問題も考えると、止めてみて経過を見るのが、どちらかというと健全な方向ということなんでしょうね。

亀田 そうですね。そういったことは積極的に考える必要があります。また、今、バイオシミラーという、生物学的製剤のオリジナル製剤とは別の企業が、特許満了後に作って発売するものもあります。これだと、オリジナルの製剤に比べて70%ぐらいの薬価になるので、そういったものを活用することも一つの方法です。ただ、マイナス30%にすぎないということもやはり重要と思います。

齊藤 そのオリジナル製剤での月当たりの患者さんの負担は、幾らぐらいになっているのですか。

亀田 製剤などによって違いますが、3割負担で考えて2万～4万円になる場合が多いです。

齊藤 多くの患者さんに非常に効果があるということですが、強いがゆえ

に、副作用はどのようなのでしょうか。

亀田 製剤によって多少の違いはありますが、共通したものとしては、免疫に作用する製剤なので、感染症のリスクを少し高めることが知られています。特に、呼吸器感染症は頻度の面でも、あるいは生命予後という点でも、最も重要視されていて、肺炎、結核、非結核性抗酸菌症、日本で特に多いとされているニューモシスチス肺炎、こういったものに我々は注意しています。

齊藤 まず使用の開始時に検査するのですね。どのような検査をするのですか。

亀田 もちろん問診、診察がありますが、胸部X線の検査、それから結核に関しては、現在ではツベルクリン反応よりもインターフェロン γ 遊離試験

というTスポットやクオンティフェロンを行います。また、B型肝炎、C型肝炎のウイルスに関して調べたりなど、かなり詳しいスクリーニング検査を行います。

齊藤 従来からあった感染症が再活性化することを念頭に置いているのですか。

亀田 そう思います。もちろん、もともとあった病原菌の再活性化のみならず、治療中に新たな曝露による感染症もあるので、両方に気を配らなくてははいけないと思います。

齊藤 そういった場合は、直ちに治療に入っていくことになりますか。

亀田 はい、そうなります。

齊藤 どうもありがとうございました。