

(様式4)

学位論文の内容の要旨

(坂根 英夫) 印

(学位論文のタイトル)

Anti-drug antibodies and rheumatoid factor level in patients with rheumatoid arthritis using the infliximab biosimilar CT-P13

(インフリキシマブバイオシミラーCT-P13で治療を行った関節リウマチ患者における抗薬物抗体陽性率とリウマトイド因子の関連)

【背景】関節リウマチは免疫異常により関節炎が起きる疾患で、進行すると関節の変形や機能障害をきたす。治療は抗リウマチ薬を中心に行われるが、従来の薬剤では効果が不十分な場合もあった。近年、TNF- α やIL-6等の炎症性サイトカインを標的として、より高い治療効果が得られる生物学的製剤が登場した。この生物学的製剤は従来の抗リウマチ薬に比べ薬価が高いことが問題であったが、最近では薬価が低いバイオシミラーと呼ばれる後続品（先行の生物学的製剤と同等・同質の品質、安全性、有効性を持つ医薬品）が利用できるようになった。本邦で初めて利用できるようになったバイオシミラーはTNF- α 阻害薬であるインフリキシマブ(IFX)の後続品でCT-P13という薬剤であり、治験においてはIFX群とIFXからCT-P13への切り替え群の比較でリウマチ治療における有効性に有意な差はないとされており、医療経済的な観点からバイオシミラーへの切り替えは推奨される。

IFXやCT-P13には薬剤の中和活性をもつ抗薬物抗体ができることが知られており、その発生率は過去の報告から15～54%と決して少なくない。抗薬物抗体の存在は薬剤の血中濃度低下と関連し、薬剤の血中濃度は炎症マーカーと負の相関があると言われている。

以上よりIFXからCT-P13への切り替えで、抗薬物抗体の発生率が増加するかどうか調べることは臨床的に意味があると考えられた。

【目的】IFX使用中にCT-P13へ切り替えた関節リウマチ患者の52週間後の抗薬物抗体陽性率を調査し、抗薬物抗体陽性群と陰性群でベースラインの背景因子を比較することである。

【方法】本研究は単一のリウマチ専門病院で行われた観察研究である。IFXからCT-P13に切り替えた関節リウマチ患者28人を対象とした。ベースラインと切り替え52週間後の疾患活動性・血液検査(炎症マーカー及び抗薬物抗体)及びベースラインのリウマトイド因子・抗環状シトルリン化ペプチド抗体を評価した。抗薬物抗体はELISAキットを使用し測定した。

統計学的手法として、連続変数にはマンホイットニーのUテスト、カテゴリー変数にはカイ二乗検定を用いた。またベースラインと切り替え後52週での各因子の比較には対応のあるt検定を使用した。

【結果】対象のリウマチ患者は男性7人女性21人、罹病期間の中央値18年、先行したIFX治療期間の中央値109か月であった。ベースラインと切り替え後52週の疾患活動性、炎症マーカーの値に有意差はなかった。ベースラインで抗薬物抗体陽性率は25% (7/28人)、切り替え後52週時の抗薬物抗体陽性率は21.4% (6/28人)で、切り替え前後の抗薬物抗体陽性率に有意差はなかった。ベースラインで抗薬物抗体陽性だった7人のうち2人が切り替え後52週時には陰性であり、ベースラインで抗薬物抗体陰性だった21人のうち1人が切り替え後52週時には陽性であった。切り替え後52週時の抗薬物抗体陽性と陰性と2群に分けて各因子を比較したところ、抗薬物抗体陽性群で

有意にリウマトイド因子が高値であった。

【本論文の意義】今回IFXからCT-P13への切り替えによる抗薬物抗体の発生率を調査した。結果として、後発品への切り替えで抗薬物抗体の有意な増加はみられなかった。また抗薬物抗体陽性群でリウマトイド因子が有意に高値であった。

抗薬物抗体陽性はIFX血中濃度低下と関連し、リウマトイド因子高値とIFX血中濃度低下と関連すると過去に報告がある。リウマトイド因子高値はガイドラインでも関節破壊進行の予後不良因子とされる。実臨床においてリウマトイド因子高値の場合には、治療効果の高い生物学的製剤であっても疾患コントロールができていないか慎重にフォローする必要があると考える。

また本研究は治験とは違い、罹病期間や先行するIFXの治療歴が長いリウマチ患者中心であったが、実臨床においてIFXでの治療が安定したリウマチ患者においては、治療効果に差がないとされるバイオシミラーへの切り替えを後押しする結果となった。実臨床において、本邦で最も歴史のあるIFXを現在も使用している患者は治療歴が長い場合が多く、同等の効果と安全性が得られればCT-P13への切り替えを勧める根拠となり得る。