

マルホ皮膚科セミナー

2022年4月18日放送

「第36回日本乾癬学会 ① シンポジウム1-1

治療選択肢が増えた今、生物学的製剤をうまく使いこなす」

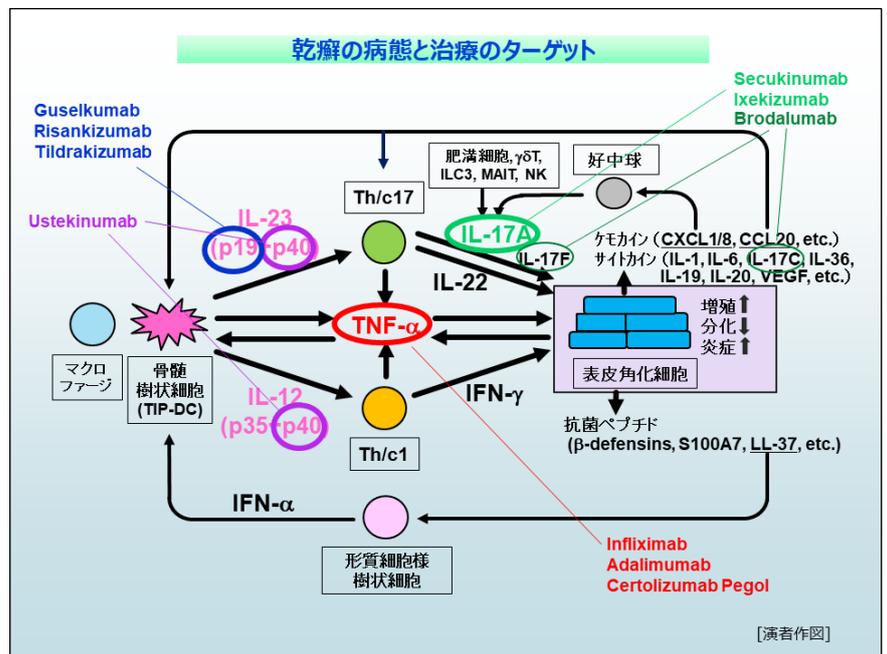
東京慈恵会医科大学 皮膚科
教授 朝比奈 昭彦

はじめに

乾癬の治療に生物学的製剤を用いるようになって10年経ち、今では10製剤が認可されています。そのターゲットは乾癬の病態に関わるサイトカインで、IL-17阻害薬、IL-23阻害薬、TNF阻害薬に分けられます。製剤の選択に当たって、それぞれの特徴を知る必要があります。

IL-17阻害薬

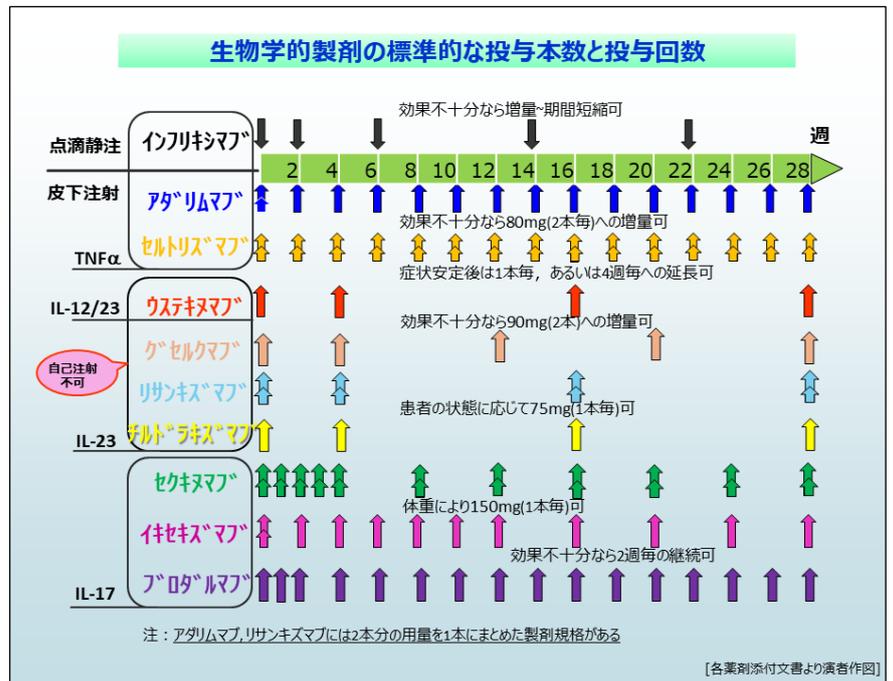
はじめに、IL-17阻害薬です。IL-17は、表皮細胞を直接刺激して、その増殖や炎症反応をもたらすサイトカインです。IL-23で活性化されたTh17、あるいはTc17が産生しますが、それ以外に、自然免疫系の細胞である好中球、 γ δ T細胞や3型自然リンパ球も、IL-17を産生あるいは放出します。



[演者作図]

IL-17 が乾癬皮疹の炎症反応の最も下流に位置するため、IL-17 阻害薬は効果の発現が速く、皮疹を強力に抑えます。その一方、治療導入期のローディングの量が多く、その後の投与間隔も短めです。

なお、セクキヌマブとイクセキズマブは IL-17A に対する抗体ですが、プロダルマブは IL-17 受容体に対する抗体で、IL-17A だけでなく、同じ IL-17 ファミリーの IL-17F や、表皮細胞が産生する IL-17C も同時に抑制します。



IL-23 阻害薬

次に、IL-23 阻害薬です。IL-23 は、主に樹状細胞とマクロファージから産生され、Th17 や Tc17 の活性化を通じて IL-17 の産生を促します。つまり、IL-23 阻害薬は IL-17 をその上流から細胞レベルで抑制します。IL-23 阻害薬の臨床効果は IL-17A の発現抑制と関連しており、それ以外にも IL-22 など多くのサイトカインの発現が制御されます。

IL-23 阻害薬の効果の発現は、IL-17 阻害薬に比べてやや遅めです。維持療法における投与間隔が2ヶ月から3ヶ月と長いため、医師や患者の利便性が高い反面、自己注射はできません。IL-23 阻害薬の特徴として、長期投与で二次無効が少ないことがあげられ、その理由の一つに、制御性 T 細胞の数が保たれることが示されています。

なお、IL-23 は p19 と p40 のヘテロダイマーで、p19 に対する抗体が3製剤ありま

それぞれの生物学的製剤の特徴	
製剤クラス	特徴
IL-17阻害薬	<ul style="list-style-type: none"> 効果の発現が早い 皮膚症状を強力に抑える 治療導入期のローディング量が多く、その後の投与間隔も短め 関節症状へのエビデンスが高い 粘膜カンジダ症の発現や炎症性腸疾患の増悪、好中球減少症に注意 すぐに中止すれば再燃が早い可能性もある
IL-23阻害薬	<ul style="list-style-type: none"> 効果の発現がやや遅い 皮膚症状を(比較的)強力に抑える 投与間隔が長く、簡便で、自己注射は行わない 禁忌や慎重投与の併存疾患がなく、安全性も高い 長期の投与で作用が比較的安定する 関節症状への有効性のエビデンスがまだ少ない
TNF阻害薬	<ul style="list-style-type: none"> 効果の発現がやや遅い 皮膚症状への効果が不十分な場合がある 関節症状へのエビデンスが最も高い TNF関連の併存疾患(炎症性腸疾患やブドウ膜炎)にも有効 [保険適応疾患が多い] 心血管疾患に対する好影響が推定される 結核とB型肝炎の再活性化を含む感染症リスクに十分に注意 特有の有害事象がある(ループス様症候群、逆説性反応など)

[演者作成]

す。一方、p40 に対する抗体製剤のウステキヌマブは、IL-23 だけでなく、p40 を共有する IL-12 も同時に抑制します。ただし、乾癬の皮疹は、p19 抗体による IL-23 の抑制だけでもウステキヌマブ以上に改善することから、IL-12/Th1 軸を抑制する意義はよくわかっていません。

TNF 阻害薬

3 番目は、TNF 阻害薬です。TNF- α は代表的な炎症性サイトカインで、乾癬の皮疹でも樹状細胞や活性化 T 細胞、表皮細胞など多くの細胞が産生し、炎症反応の上流で樹状細胞を活性化し、下流でも IL-17 と協調して表皮細胞を刺激します。唯一の点滴製剤であるインフリキシマブは、即効性があり有効性も高いのですが、キメラ抗体のため二次無効になりやすく、投与時反応のリスクもあります。アダリムマブなどの皮下注射製剤は効果発現が比較的遅く、皮疹の改善効果も他の生物学的製剤と比べると相対的に低めです。

なお、TNF 阻害薬は、後に述べる禁忌のほか、感染症への注意点、また、まれにループス様症候群や、逆説的反応と呼ばれる乾癬皮疹の増悪、薬物性間質性肺炎が知られています。

感染症への注意

ところで、生物学的製剤の使用に当たっては、免疫抑制による感染症に注意します。どの製剤でも投与前のスクリーニングと投与中の定期検査が必須ですが、とくに TNF 阻害薬は高齢者で感染症に注意する必要があります。TNF 阻害薬は結核と B 型肝炎の再活性化リスクがより高く、肺炎や日和見感染症などの重篤な感染症も、TNF 阻害薬、とくにインフリキシマブにおける発現がやや多いようです。一方、IL-17 は抗菌ペプチドの産生や好中球の皮内への遊走を促すことから、IL-17 阻害薬に真菌感染、とくに口腔カンジダ症の発症リスクがあり、ごくまれに好中球減少症も生じます。ただし、口腔カンジダ症の発症は数%程度で、通常は軽度から中等度で製剤中止の理由になりません。

有効性の比較

さて、最近では、製剤同士を直接比較する臨床試験も組まれるようになりました。それらの結果から、皮疹に対する IL-17 阻害薬や IL-23 阻害薬の有効性が、TNF 阻害薬や IL-12/23 阻害薬のウステキヌマブより総じて高いことや、IL-17 阻害薬の速効性、そして IL-23 阻害薬の二次無効の少なさが改めて示されています。もっとも、インフリキシマブを除く多くの製剤で、長期投与の有効性と安全性、さらに中断と再投与のデータが示されています。実臨床では、一次無効や二次無効の際に、投与量や投与間隔を調整できる製剤もありますので、こうした用量調節を積極的に行うことも勧められます。

なお、乾癬性紅皮症や汎発性膿疱性乾癬に対しては、有効性が高く効果発現の早い製剤として、インフリキシマブや IL-17 阻害薬が良いと考えます。

本邦では、アダリムマブ、ウステキヌマブ、チルドラキズマブ、セクキヌマブに紅皮症の保険適用がなく、ウステキヌマブとチルドラキズマブに膿疱性乾癬の保険適用がありません。

抗薬物抗体出現への注意

ところで、抗体製剤は蛋白質のため、その免疫原性から抗薬物抗体が陽性化することがあります。とくにキメラ抗体のインフリキシマブは、不規則な間歇投与や長期休薬後の再開で抗薬物抗体ができやすく、投与時反応や二次無効につながるため注意が必要です。ただし、抗薬物抗体の出現には抗体の構造以外の要素も少なからずあり、高力価の中和抗体の出現がなければ、抗薬物抗体が見られても、通常は安全性を含めて大きな問題はないと考えられています。

患者背景の把握の重要性

最後に、製剤の選択に当たっては、患者背景の把握が重要です。TNF 阻害薬は添付文書上で脱髄性疾患とうっ血性心不全の患者に禁忌です。また、IL-17 阻害薬は炎症性腸疾患の増悪や新規発症が少数報告されており、添付文書でも炎症性腸疾患の患者に慎重投与です。これは、IL-17 が腸管粘膜上皮の感染防御とバリア機能に関わるためと考えられます。炎症性腸疾患があれば、その適用を持つ TNF 阻

生物学的製剤の禁忌・慎重投与					
	感染症・結核	高齢者	脱髄疾患	うっ血性心不全	炎症性腸疾患
TNF 阻害薬	禁忌～慎重投与	慎重投与	禁忌	禁忌	可 (適用あり)
IL-12/23 阻害薬	禁忌～慎重投与	慎重投与	記載なし	記載なし	可 (適用あり)
IL-23 阻害薬	禁忌～慎重投与	慎重投与	記載なし	記載なし	記載なし
IL-17 阻害薬	禁忌～慎重投与	慎重投与	記載なし	記載なし	慎重投与

[添付文書を参考に演者作成]

害薬か、IL-12/23 阻害薬のウステキヌマブが第一選択です。次に、結核やB型肝炎のリスクがあれば、その再活性化をきたす可能性の高い TNF 阻害薬を避けます。一方、ブドウ膜炎を併発した患者では、TNF 阻害薬の使用を考えます。IL-23 阻害薬には禁忌や慎重投与の規定がありません。

関節症状については、エビデンスが高いのは TNF 阻害薬、次いで IL-17 阻害薬です。とくに TNF 阻害薬は関節破壊の抑制効果が高く、炎症が強い場合や滑膜炎が目立つ場合、関節変形が生じている場合は TNF 阻害薬の選択が良いと思われます。ただし、関節症状に比べて皮疹が高度ならば、IL-17 阻害薬や IL-23 阻害薬、とくに前者を考慮できます。IL-23

阻害薬は、関節炎に対する有効性のエビデンスが現時点ではまだ少なく、体軸関節炎への有効性も限定的な可能性があります。

メタボリック症候群では、TNF 阻害薬が血管内皮の機能障害やインスリン抵抗性を改善させて心血管疾患のリスクを下げる可能性があり、疫学研究でも TNF 阻害薬の使用患者に心血管疾患の発生頻度が少ないことが示されています。ただし、他製剤でも同様に、全身性炎症の抑制によるメリットが考えられます。

肥満患者では生物学的製剤の有効性が下がる場合が多いため、体重を減らす生活指導が必要です。インフリキシマブは投与量を体重で換算するため、高度な肥満患者に使いやすいかも知れません。最後に、妊婦には胎盤に移行しにくいセルトリズマブペゴルが安全と考えられています。

おわりに

以上、製剤ごとの特徴と注意点を述べましたが、投与禁忌や保険上の適用を除いて、使い分けの明確な基準はありません。実臨床では、年齢を含めた患者背景や併存症の有無、個別の副作用リスクに鑑みて製剤を選択します。医学的要素のほか、患者の嗜好、すなわち注射の回数や来院頻度、自己注射の可否、早い改善を望むか、副作用リスクをどの程度許容するか、そして薬剤費など、多くの要素があるため、医師と患者が話し合っって個別に治療を進めることが大切です。一剤でうまくいかない場合も他製剤にスイッチできますので、薬剤選択は、ある程度、柔軟に考えてよろしいと思います。各々の生物学的製剤の有効性や安全性に大きな違いはなく、もっとも大切なのは、適切な製剤をガイドラインに従って安全に用いることです。