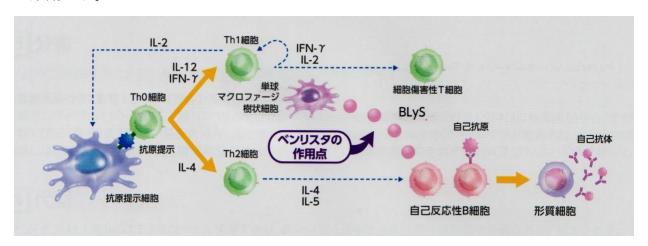
第56回SLE(全身性エリテマトーデス)の新しい治療

全身性エリテマトーデス(SLE)は若い女性に好発する原因不明の自己免疫疾患です。日本では 10万人程度の患者さんがいるとされています。「全身性」の名の通り、皮膚、筋骨格系、神経系、心臓、肺、腎臓、消化管、血液系に多彩な症状を認めます。また、治療の経過で疾患の再燃がしばしば見られます。これにより治療の中心薬であるステロイド薬の総投与量が増加し、疾患自体のみならずステロイド薬の副作用(白内障、骨粗鬆症、圧迫骨折、動脈硬化性疾患など)による身体ダメージが蓄積して患者さんの QOL が低下してゆきます。そのため SLE の治療では再燃や臓器障害を抑えつつ、ステロイド薬の量をなるべく少なくする治療が必要です。最近はヒドロキシクロロキン(薬品名プラケニル、詳しくは以前の「かわら版」をご覧ください)、免疫抑制薬や生物学的製剤の登場により、ステロイド薬の減薬・中止が現実のものとなりつつあります。今回は最近使用できるようになった 2 つの生物学的製剤についてご紹介したいと思います。

1.ベンリスタ(抗 BLys モノクローナル抗体)

BLys(可溶型Bリンパ球刺激因子)は自己反応性B細胞の生存、分化、自己抗体産生に重要な役割を果たすサイトカインで、SLE患者さんで過剰に発現しています。血液中のBLys濃度が高いと、将来的に重大な増悪の発現リスクが高まること、血液中のBLys濃度が疾患活動性に相関して上昇することも明らかにされています。ベンリスタは、このBLysに結合することでB細胞上のBLys受容体への結合を阻害し、自己反応性B細胞を減らして正常状態に近づける薬剤です。

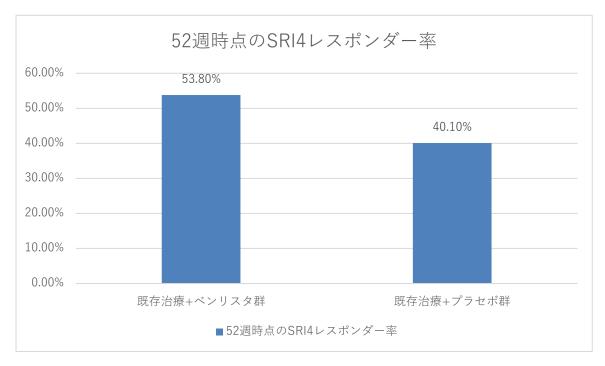


1) 臨床効果 (BLISS-NEA 試験: 実施国は日本、韓国、中国 Zhang F, et al: Ann Rheum Dis 77: 355, 2018)

既存の治療を受けている患者さんに対して、①既存治療+ベンリスタ群、②既存治療+プラセボ群の2群で52週間治療しました。

主要評価項目である 52 週間後の SRI4 レスポンダー率 $(\stackrel{(\pm)}{=})$ は $(\stackrel{(\pm)}$

- (注) SRI4 レスポンダー率:治療開始時と比較して以下の3項目をすべて満たす患者さんの割合
- ①SLEDAI スコアが 4 点以上改善
- ②PGA (医師による疾患活動性の評価) の悪化なし
- ③BILAG でカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつ、カテゴリーB に悪化した臓器系が2つ以上ない

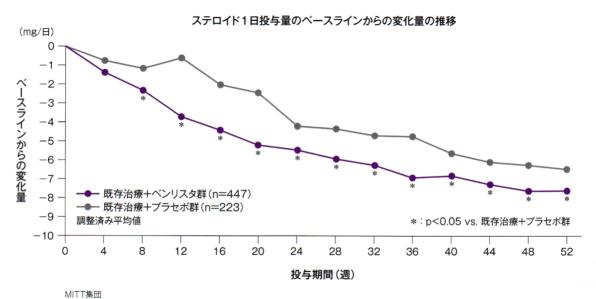


大まかに言うと、プラセボに比べてベンリスタは1.3倍の達成率でした。

ステロイド薬の減量に関しても、下図のように1年間でベンリスタ群はプラセボ群より有意に減量でき、約8mg減量できました。

2) 安全性

B細胞を抑制する薬剤ですが、この試験において、上気道感染(ベンリスタ:プラセボ=13.8%:16.6%)、帯状疱疹(ベンリスタ:プラセボ=6.2%:5.1%)などはプラセボ群に比べて有意な上昇は認められず、比較的安全な薬剤と考えられます。



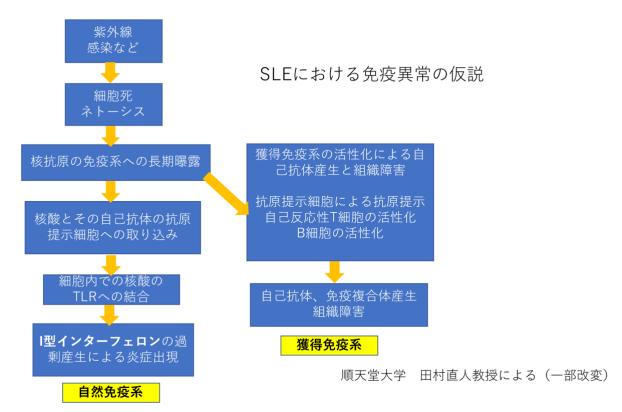
p値:投与群、ベースライン時のステロイド投与量、SELENA SLEDAIスコア(≦9点 vs. ≧10点)、補体(C3及び/又はC4の低値 vs. それ以外)、国を 共変量としたANCOVAモデル

2. サフネロー (抗 | 型インターフェロン受容体1モノクローナル抗体)

SLE の免疫異常は、次のような仮説が提唱されています。(田村直人先生 日内会誌 110:

2166, 2021) 紫外線などにより細胞死を起こした細胞は、核酸など核内成分が放出されます。また、好中球が感染症の際に核内の核酸を細胞外に放出しクロマチン網を形成し細菌を攻撃するネトーシスという現象があります。SLE ではこれらの過剰な核酸自己抗原が免疫系に長時間曝露され自己抗体産生が誘導されます。自己抗体を含む免疫複合体は抗原提示細胞(樹状細胞)に取り込まれ、Toll-like 受容体(TLR)と結合してインターフェロン- α などの I 型インターフェロン産生を誘導して炎症を起こし、更にリンパ球を活性化して自己抗体産生をもたらします。自己抗体と自己抗原が結合して出来る免疫複合体は全身臓器の血管壁に沈着して臓器の炎症、組織障害が起こります。

SLE 患者さんの 80%以上で | 型インターフェロン誘導遺伝子の発現が上昇することが報告されています。 S L E の活動性を抑えるためには | 型インターフェロンの抑制が重要であると考えられています。サフネローはこの | 型インターフェロンの受容体に結合して、 | 型インターフェロンのシグナル伝達を阻害し SLE を改善させます。

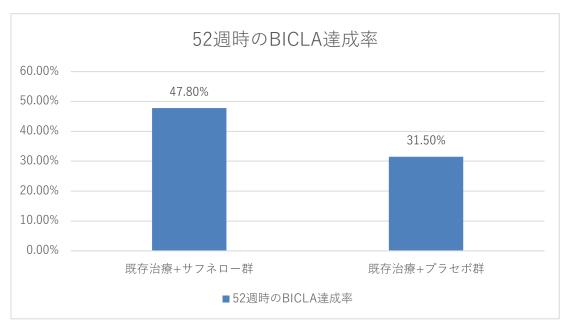


1) 臨床効果(TULIP-2 試験 国際共同試験 Morand EF et al. N Engl J Med382:211, 2020) 既存の治療を受けている患者さんに対して、①既存治療+サフネロー群、②既存治療+プラセボ群の2群で52週間治療しました。

主要評価項目である 5 2 週間後の BICLA 達成率 $^{(\pm)}$ は <u>サフネロー群 47.8%</u>、 <u>プラセボ群 31.5%</u>で 有意に(p=0.0013)ベンリスタ群が優れていました。

- (注) BICLA 達成率:以下の基準の全てを満たす割合
- ①治療開始時の BILAG-2004 カテゴリー A の臓器系が B / C / D \wedge 、カテゴリー B の臓器系が C / D \wedge それ ぞれ改善し、他の臓器系の悪化がみられない。
- ② SLEDAI の治療開始時からの悪化が無い

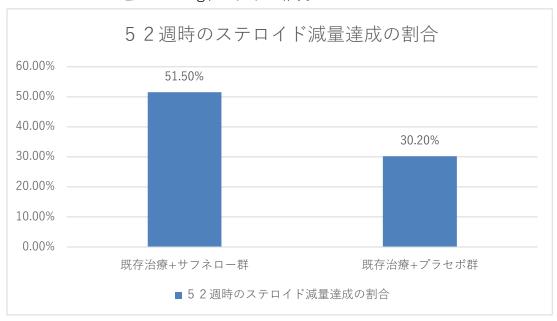
- ③ PGA (医師による疾患活動性の評価) の悪化なし
- ④ 治療薬を中止していない
- ⑤ 評価前に制限されている薬剤を許容された範囲を超えて使用していない



大まかに言うと、プラセボに比べてサフネローは1.5倍の達成率でした。

ステロイド薬の減量に関しても、下図のように1年間でサフネロー群はプラセボ群より有意に減量できました。ここでの減量達成の定義は、以下のいずれも満たすことです。

- 8~40週にプレドニゾロン 7.5mg/日以下に減量
- 40~52週に7.5mg/日以下を維持



2) 安全性

この試験において、上気道感染(サフネロー:プラセボ = 21.7%: 9.9%)、帯状疱疹(サフネロー:プラセボ = 7.2%: 1.1%)などはプラセボ群に比べて多い傾向です。インターフェロンはウイルス感染症に対する防御に重要な役割を担っているため、ウイルス感染症には注意が必要です。